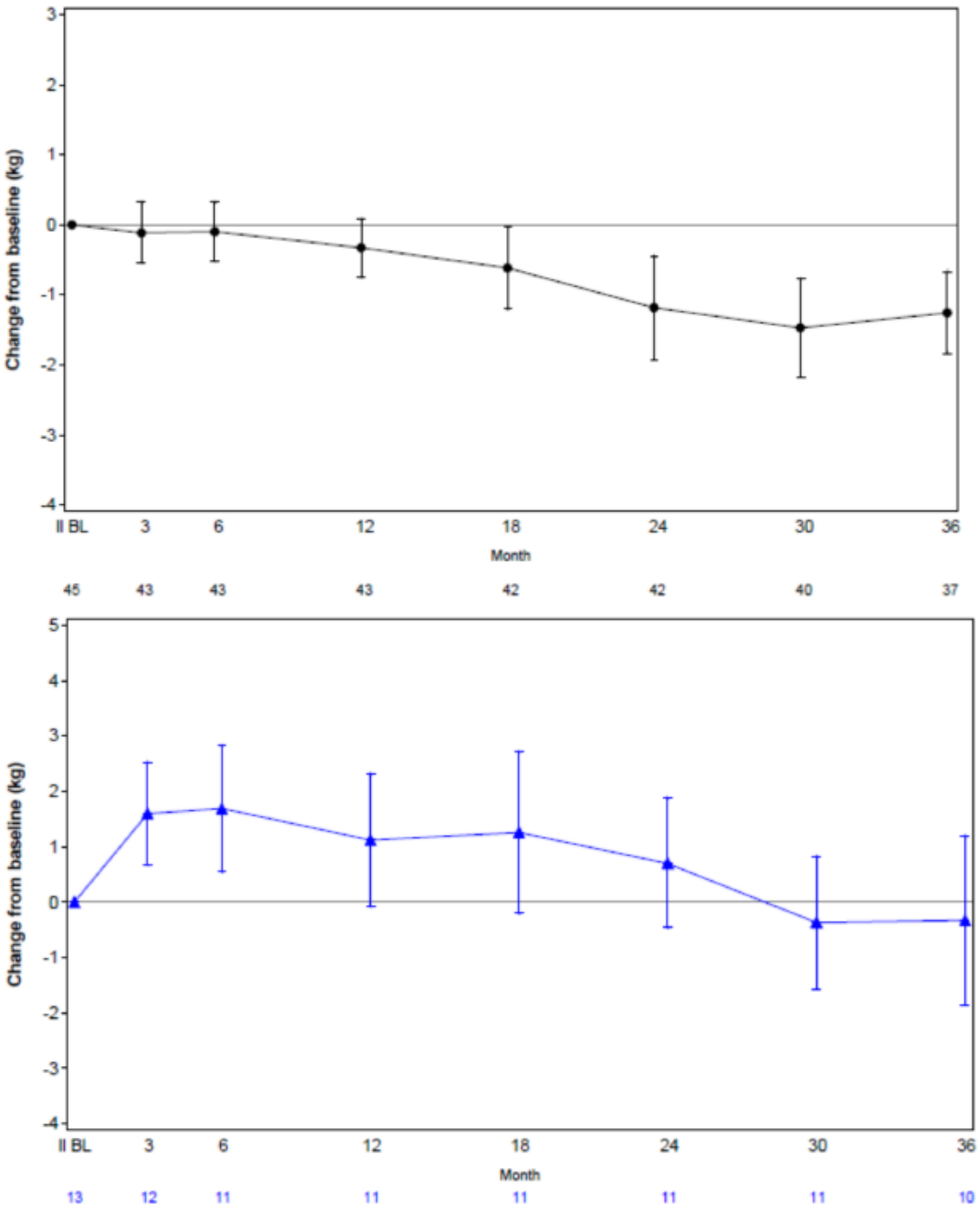


図 2.7.6.5.2-4 クロスオーバー例及び新規登録例の膝伸筋の筋力の変化量の推移（平均値±標準誤差）-ITT 解析対象集団

上図：クロスオーバー例、下図：新規登録例（起点は第 2 部開始時）、各図の最下段は例数

上肢筋力合計点数について、クロスオーバー例のうち二重盲検試験の 48 週間にプラセボから 3 g/日に移行した症例及び 6 g/日継続投与症例（6/6 g/日群）の推移、自然経過観察試験参加症例の推移及びその外挿、二重盲検試験の 24 週までのプラセボ症例の推移及びその外挿を図 2.7.6.5.2-5 に示す。二重盲検試験期間の 6 g/日継続投与例の上肢筋力合計点数の推移は、自然経過観察試験参加例の推移からの外挿及び二重盲検試験の 24 週までのプラセボ例の推移からの外挿と比較して低下が緩徐であった。

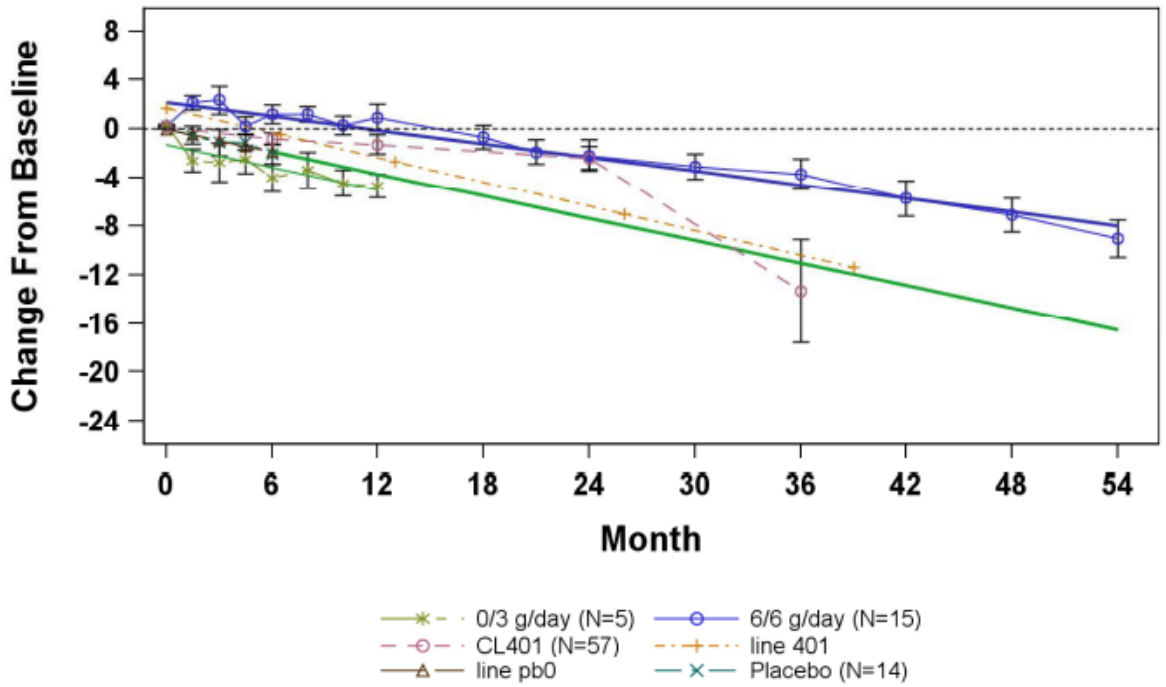


図 2.7.6.5.2-5 二重盲検試験のプラセボ群及び自然経過観察試験の参加例の推移からの外挿との比較

各時点の値はGEEモデルから推定した投与開始前からの最小二乗平均変化量。外挿は線形回帰モデルに基づく。
0/3 g/day; プラセボから3 g/日に移行、6/6 g/day;6 g/日継続投与、CL401;自然経過観察試験参加、line 401;自然経過観察試験参加の外挿、Placebo;二重盲検試験の24週までプラセボ、line pb0;二重盲検試験の24週までプラセボの外挿

外国第Ⅱ相延長試験では、二重盲検試験の外国第Ⅱ相試験に参加した被験者（クロスオーバー例）に、6 g/日（SA-ER）を163.7±37.97（平均値±標準偏差）日間（5.4ヵ月）継続投与し（第1部）、次いで12 g/日（SA-ER/SA-IR）を345.3±13.76日間（11.4ヵ月）投与した（第2部）。この上肢筋力合計点数の変化量の推移を外国第Ⅱ相試験終了時の0/6 g/日及び6/6 g/日を合わせた群と0/3 g/日及び3/3 g/日を合わせた群別に検討すると、いずれも緩やかに減少していったが、投与開始から2年以上を経た第2部終了時にても投与開始前からの両群の変化量の差が大きく縮まることはなく、二重盲検試験期間の6 g/日投与が活きたと考えられる結果となった。（図 2.7.6.5.2-6）

また、延長試験期間に移行し、上肢筋力合計点数は6 g/日投与時に100日当たり0.98 kgの減少であったのが、12 g/日投与時には100日あたり0.46 kgの減少となり、下肢筋力合計点数は6 g/日投与時に100日当たり1.04 kgの減少であったのが、12 g/日投与時には100日あたり0.56 kgの減少となった。被験者数は46例と多く、投与期間も長いことより、本剤の有効性を示唆する成績であると考えた。（図 2.7.6.5.2-7）

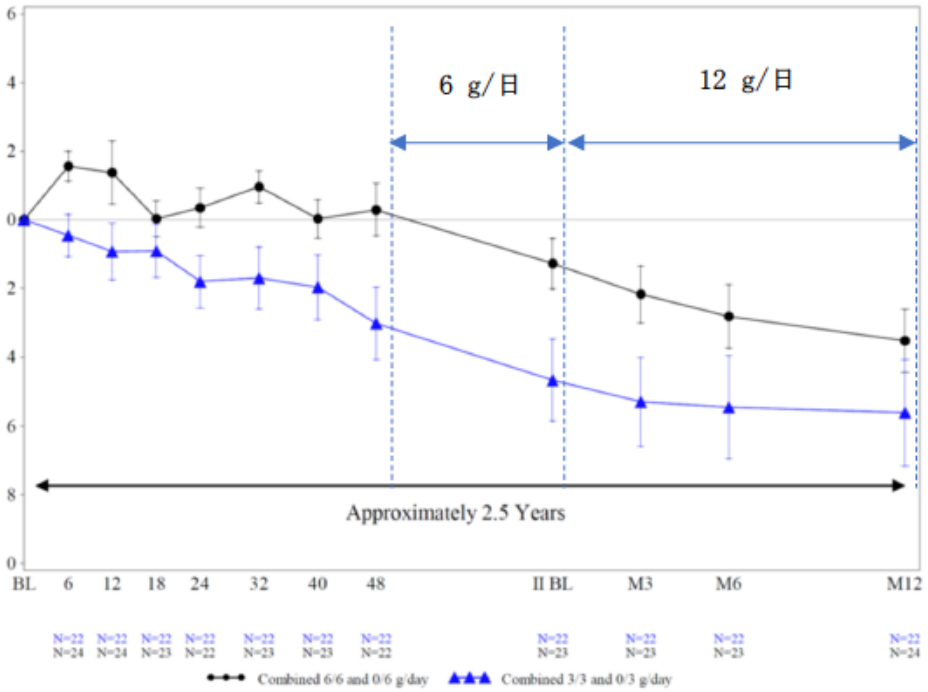


図 2.7.6.5.2-6 クロスオーバー例における合体した用量群ごとの上肢筋力合計点数の推移（ITT 解析対象集団）－第Ⅱ相試験投与前からの変化量の最小二乗平均（±SE）

BL = 第Ⅱ相試験の投与前来院；48 = 第Ⅱ相試験の 48 週来院（第Ⅱ相延長試験の第 1 部の投与前来院）；II BL = 第Ⅱ相延長試験の第 2 部の投与前来院；M12 = 第Ⅱ相延長試験の 12 ヵ月来院
注：第 1 部は第Ⅱ相試験の 48 週時（「48」と表示）と第Ⅱ相延長試験の第 2 部の投与前値（「II BL」と表示）の間の期間である。第 1 部の期間は被験者により変わり、平均値は 5.4 ヵ月であった。中間報告書より転載。

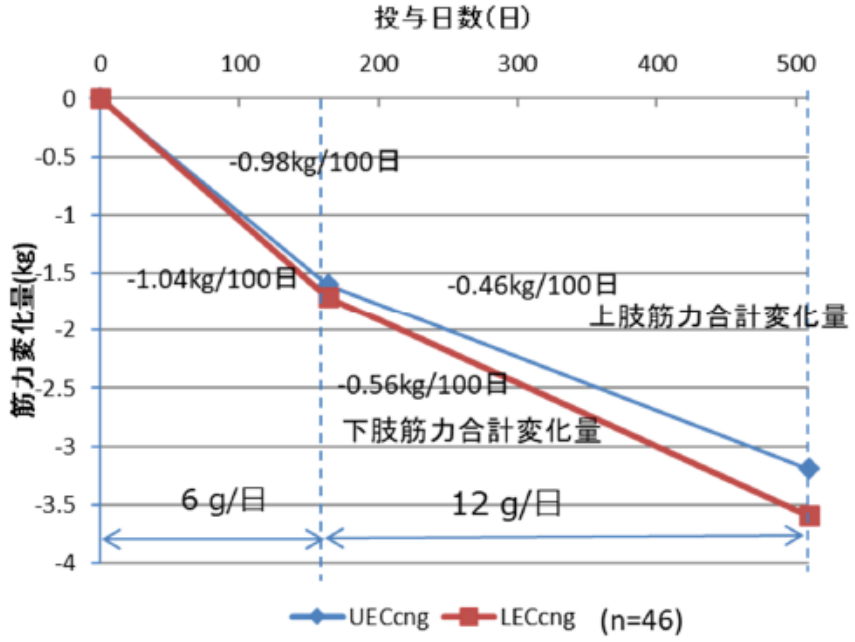


図 2.7.6.5.2-7 外国第Ⅱ相延長試験における上下肢筋力合計点数の変化量の推移

下肢筋力合計点数の変化量の推移も外国第Ⅱ相試験終了時の 0/6 g/日及び 6/6 g/日を合わせた群と 0/3 g/日及び 3/3 g/日を合わせた群別に検討すると、いずれも緩やかに減少していったが、投与開始から 2 年以上を経た第 2 部終了時にても投与開始前からの両群の変化量の差が大きく縮まることはなく、二重盲検試験期間の 6 g/日投与が活きたと考えられる結果となった。（図 2.7.6.5.2-8）

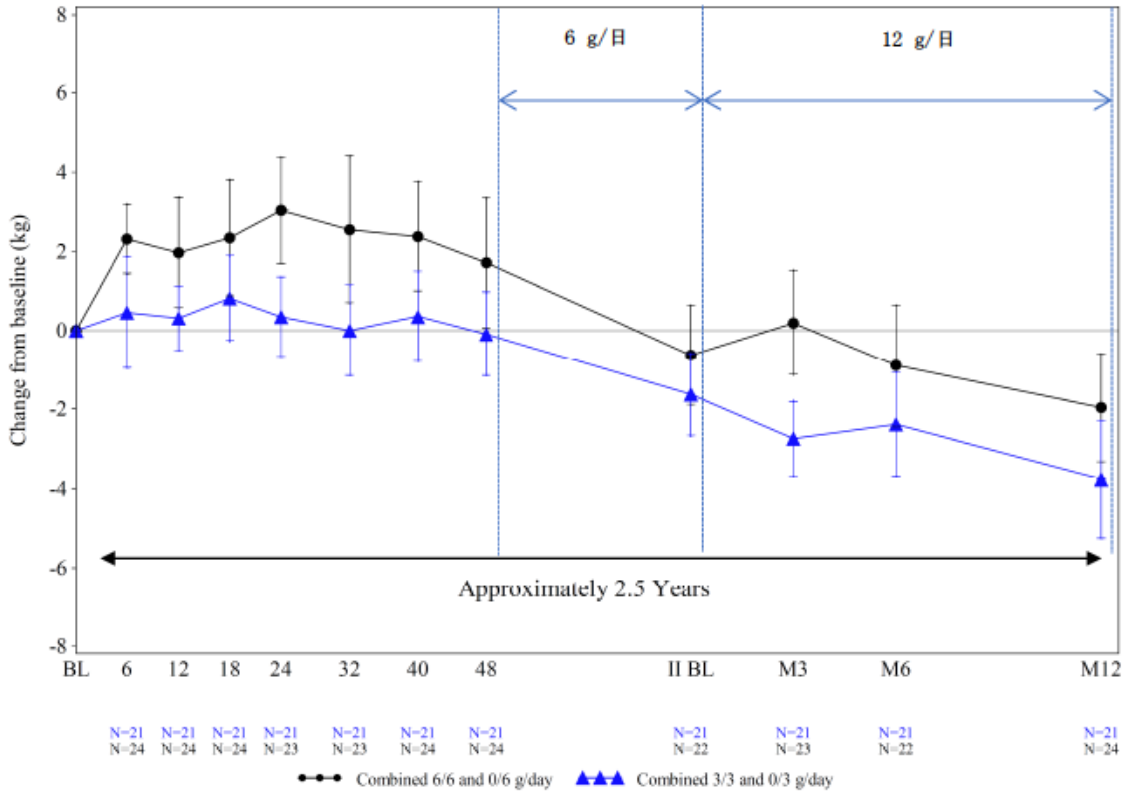


図 2.7.6.5.2-8 クロスオーバー例における合体した治療群ごとの下肢筋力合計点数（ITT 解析対象集団）
－外国第Ⅱ相試験の投与前からの変化量の最小二乗平均（±SE）

BL = 第Ⅱ相試験の投与前来院；48 = 第Ⅱ相試験の 48 週来院（第Ⅱ相延長試験の第 1 部の投与前来院）；II BL = 第Ⅱ相延長試験の第 2 部の投与前来院；M12 = 第Ⅱ相延長試験の 12 ヵ月来院
注：第 1 部は第Ⅱ相試験の 48 週時（「48」と表示）と第Ⅱ相延長試験の第 2 部の投与前（「II BL」と表示）の間の期間である。第 1 部の期間は被験者により変わり、平均値は 5.4 ヵ月であった。中間報告書より転載。

2.7.6.5.2.3.2 動作の評価

この試験では、歩行と身体機能の長期的な変化を複数の評価法で評価した。歩行能力は 6 分間歩行試験、歩行速度（最高及び快適な速度）試験により、上腕の機能を負荷上腕挙げ試験により評価した。他の有効性評価項目と同様に全体として改善は認められなかった。

2.7.6.5.2.3.3 被験者報告アウトカム

GNEM 機能活動尺度を使用して、動作、上肢及び自己管理の各部分の点数から様々な生活動作の能力を被験者自身の申告に基づき評価した。GNEM 機能活動尺度の合計点数は、クロスオーバー例では漸減したが、延長試験 18 週以降において減少は小さいようであった。新規登録例は投与初期に比較的安定していたが、その後低下していった。（図 2.7.6.5.2-9）

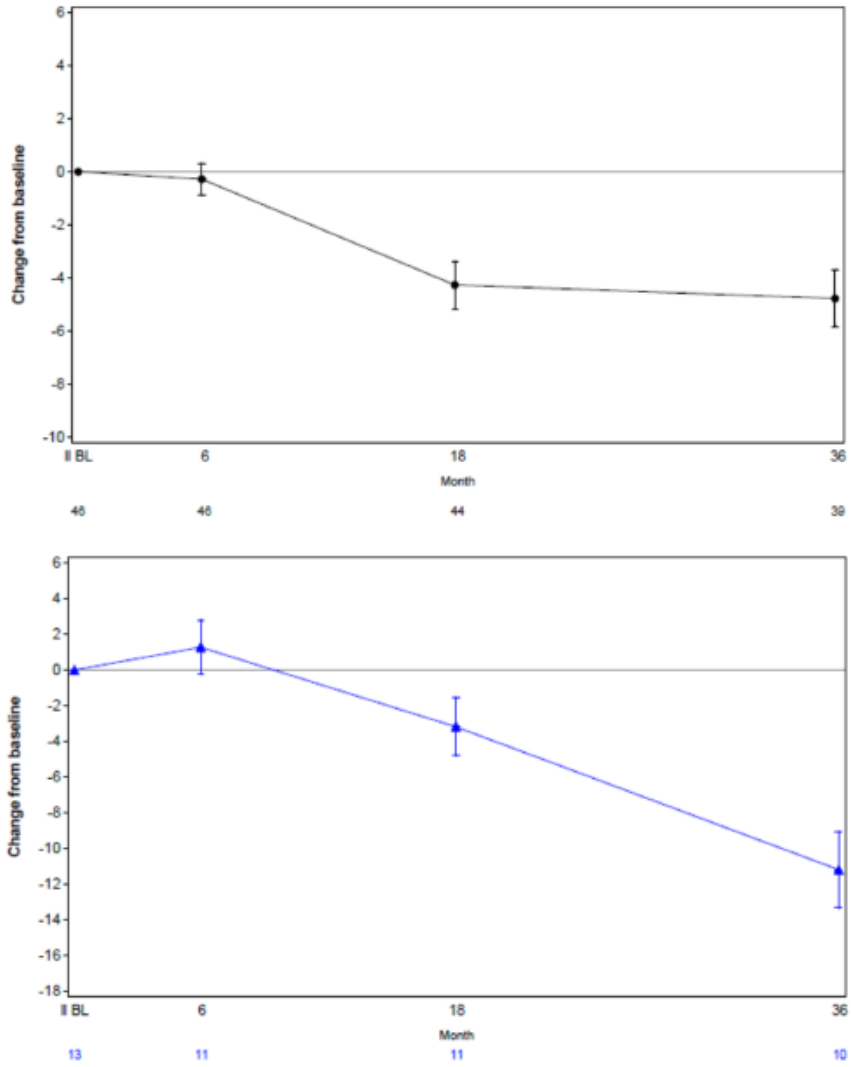


図 2.7.6.5.2-9 クロスオーバー例及び新規登録例の GNEM-FAS 合計点数の変化量の推移（平均値±標準誤差）-ITT 解析対象集団

上図：クロスオーバー例、下図：新規登録例（起点は第 2 部開始時）、各図の最下段は例数

2.7.6.5.2.3.4 薬物濃度及びバイオマーカー

血清遊離アセノイラミン酸のトラフ値を第 1～4 部にて、尿中遊離及び総アセノイラミン酸のトラフ値を第 1 部にて測定し、SA-ER 錠の吸収及び排泄量を検討した。図 2.7.6.5.2-10 に第 2 部開始前の血清中遊離アセノイラミン酸濃度からの変化量の推移を示す。クロスオーバー

例は 6 g/日から 12 g/日に増量後、新規登録例は未投与から 12 g/日投与開始後の推移である。

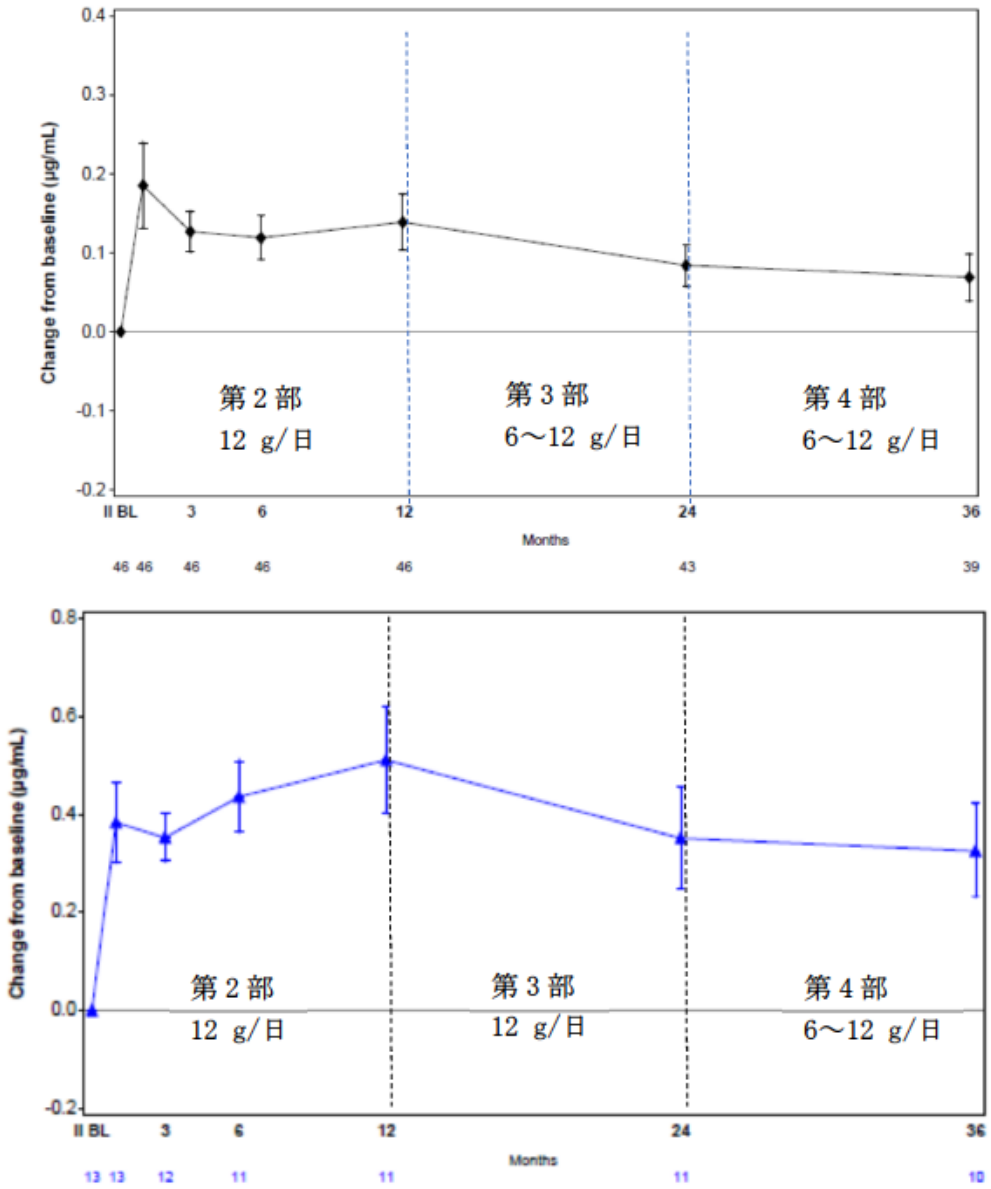


図 2.7.6.5.2-10 クロスオーバー例及び新規登録例の血清中遊離アセノイラミン酸濃度の変化量の推移（平均値±標準誤差）-ITT 解析対象

上図：クロスオーバー例、下図：新規登録例（起点は第 2 部投与前）、各図の最下段は例数

また、図 2.7.6.5.2-11 にクロスオーバー群の血清中遊離シアル酸濃度の外国第Ⅱ相試験投与前からの変化量の推移を示す。

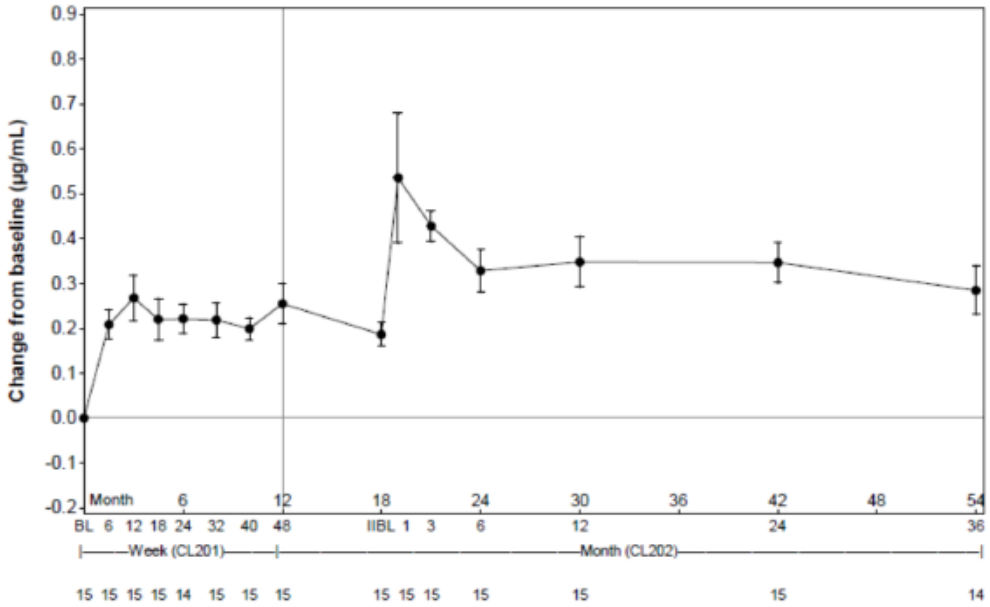


図 2.7.6.5.2-11 クロスオーバー例 6/6 群の血清中遊離シアル酸濃度の変化量の推移（平均値±SE）-ITT 解析対象集団

起点：外国第Ⅱ相試験（UX001-CL201）開始時、最下段は例数

2.7.6.5.2.4 安全性

安全性評価は複数年にわたる試験全体について、クロスオーバー例、新規登録例及び全例で用量ごとに示した。安全性解析対象は ITT 解析対象をすべて含んだ。

安全性は治療下で発現した有害事象（TEAE、以下「有害事象」）及び重篤な有害事象の発生率、頻度及び重症度によって評価した。有害事象は治験薬の投与後に発生した全有害事象又は治験薬の初回投与前に存在し、あるいは治験薬の最終投与から 30 日後までと比較して、重症度又は因果関係が投与中に増した有害事象とした。これには投与開始前から各来院時のバイタルサイン、体重、身体学的及び神経学的検査、臨床検査評価並びに併用薬物療法における治療に起因する変化及び臨床的に意味のある変化を含む。妊娠検査は妊娠の可能性のある女性で行った。

この長期投与試験では、SA-ER の 6 g/日又は 12 g/日投与による薬剤に関連した重大な安全性の問題は認めなかった。クロスオーバー例と新規登録例で安全性にほとんど差がないように思われた。

2.7.6.5.2.4.1 治験薬への曝露期間

計 59 例の被験者が治験薬を服用した。治験薬曝露期間を表 2.7.6.5.2-2 に要約する。安全性解析対象と ITT 解析対象で曝露量は同じであった。平均曝露期間は、第 1 部では 163.7 日（約 24 週）、第 2 部では 406.4 日（約 58 週）、第 3 部では 284.4 日（約 40 週）、第 4 部では 345.8 日（約 50 週）であった。クロスオーバー例では、第 1～4 部を通して治験薬への平均曝露期間は 1170 日（約 3.2 年；範囲：476～1317 日）であった。実際の投与期間は、これに第

Ⅱ相試験の 48 週間（約 1 年）の治療期間が加わる。延長試験第 1 部の曝露期間は、全参加施設で試験計画修正を行う手続きに依存した。第 2～4 部の平均曝露期間は、クロスオーバー例と新規登録例で同程度であった。

表 2.7.6.5.2-2 治験薬への曝露期間（安全性及び ITT 解析対象）

試験期間		クロスオーバー例 (n=46)	新規登録例 (n=13)	合計 (n=59)
第 1 部	例数 平均値(SD) 中央値 最小,最大	46 163.7（37.97） 167.5 84,245	0	46 163.7（37.97） 167.5 84,245
第 2 部	例数 平均値(SD) 中央値 最小,最大	46 417.7（45.89） 434.0 329, 490	13 366.6（145.5） 425.0 1,454	59 406.4（80.43） 434.0 1,490
第 3 部	例数 平均値(SD) 中央値 最小,最大	44 288.5（70.87） 285.5 1,584	11 268.0(27.22) 275.0 215,299	55 284.4（64.85） 281.0 1,584
第 4 部	例数 平均値(SD) 中央値 最小,最大	42 342.5（44.70） 339.0 251,501	11 358.6（63.46） 345.0 215,433	53 345.8（48.92） 343.0 215,501
合計	例数 平均値(SD) 中央値 最小,最大	46 1170.0（170.2） 1217.0 476, 1317		46 1170.0（170.2） 1217.0 476, 1317

計 47 例（46 例のクロスオーバー例、1 例の新規登録例）の被験者が、試験中のある時点で 6 g /日を服用した。計 59 例の全被験者が第 2 部では 12 g/日を服用した。第 3 部では、26 例のクロスオーバー例が 6 g/日を、18 例のクロスオーバー例と 11 例の新規登録例が 12 g/日を服用した。第 4 部では、新規登録例の 1 例が 6 g/日を服用し、他の 10 例は 12 g/日のままであった。クロスオーバー例は、第 1～4 部を通して平均 10,978 g（範囲：4,848～14,628 g）の治験薬に曝露された。

2.7.6.5.2.4.2 治験薬の服用率

血清中遊離アセノイラミン酸濃度はおおむね投与量に依存していることが確認できたため、本治験における服用率は許容できるものと考えた。

2.7.6.5.2.4.3 有害事象

全体として、有害事象及び重篤な有害事象の発生率は投与量又は過去の曝露量に関係なく同様なものであった。有害事象は全例に認めたが、重症度はほとんどが軽度から中等度であった（表 2.7.6.5.2-3）。グレード 3（重度）の有害事象を、クロスオーバー例の 2 例（4.3%）、新規登録例の 1 例（7.7%）に認めた。治験薬との関連性が多分関連あり又は関連の可能性あ

りと判定された有害事象をほとんどの被験者（94.9%）で認めた。重篤な有害事象は3例（5.1%）の被験者に認めたが、いずれも治験薬との関連性がないと判定された。有害事象による治験薬投与の中止又は試験の中止はなかった。死亡例もなかった。

表 2.7.6.5.2-3 第1部及び第2部の有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	クロスオーバー例			新規登録例		全例
	6 g/日	12 g/日	いずれかの用量	6 g/日	12 g/日	いずれかの用量
例数	46	46	46	1	13	59
有害事象を認めた被験者-n(%)	43 (93.5)	46 (100)	46 (100)	1 (100)	13 (100)	59 (100)
グレード1（軽度）	19 (41.3)	23 (50.0)	15 (32.6)	0	5 (38.5)	20 (33.9)
グレード2（中等度）	22 (47.8)	23 (50.0)	29 (63.0)	1 (100)	7 (53.8)	36 (61.0)
グレード3（重度）	2 (4.3)	0	2 (4.3)	0	1 (7.7)	3 (5.1)
グレード4（生命を脅かす）	0	0	0	0	0	0
グレード5（致死的）	0	0	0	0	0	0
治験薬と関連のある有害事象	26 (56.5)	40 (87.0)	45 (97.8)	1 (100)	11 (84.6)	56 (94.9)
重篤な有害事象が発生した被験者-n(%)	2 (4.3)	0	2 (4.3)	0	1 (7.7)	3 (5.1)
有害事象のために試験を中止した被験者-n(%)	0	0	0	0	0	0

2.7.6.5.2.4.3.1 多くみられた有害事象

最も多くみられた有害事象（全例の20%以上で発現）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用量及び治療歴別にまとめた。概して、どの用量でも最も多くみられた有害事象は放屁（64.4%）、頭痛（45.8%）、処置による疼痛（45.8%）及び関節痛（42.4%）であった。

さらに有害事象の発生率について曝露を調整した発生件数/（100人年）によっても示した。この検討では被験者ごとの複数事象と曝露期間の違いの両方を考慮した。胃腸障害（SOC）の有害事象を除けば、用量及び治療歴により最も多くみられた有害事象の曝露調整発生率に違いがみられなかった。

表 2.7.6.5.2-4 発生率 20%以上の有害事象（安全性解析対象集団）

	クロスオーバー例			新規登録例		全例
発生例数（頻度）：n(%) 及び曝露期間で調整した発生件数*	6 g/日	12 g/日	いずれかの用量	6 g/日	12 g/日	いずれかの用量
例数	46	46	46	1	13	59
有害事象を認めた被験者-n(%)	43 (93.5)	46 (100)	46 (100)	1 (100)	13 (100)	59 (100)
胃腸障害						
下痢	6 (13.0) 10.894	11 (23.9) 21.663	13 (28.3) 16.967	1 (100) 212.974	5 (38.5) 38.733	18 (30.5) 21.755
消化不良	3 (6.5) 6.225	13 (28.3) 19.256	14 (30.4) 13.573	0	3 (23.1) 19.366	17 (28.8) 14.503
放屁	8 (17.4) 14.006	24 (52.2) 38.512	27 (58.7) 28.825	0	11 (84.6) 54.871	38 (64.4) 32.354
一般・全身障害及び投与部位の状態						
インフルエンザ様疾患	9 (19.6) 24.900	13 (28.3) 27.680	17 (37.0) 26.468	0	6 (46.2) 38.733	23 (39.0) 28.449
傷害、中毒及び処置合併症						
挫傷	3 (6.5) 4.669	8 (17.4) 19.256	10 (21.7) 12.895	0	5 (38.5) 45.188	15 (25.4) 18.408
処置による疼痛	25 (54.3) 45.131	0	25 (54.3) 19.681	0	2 (15.4) 9.683	27 (45.8) 17.850
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	9 (19.6) 23.344	10 (21.7) 21.663	17 (37.0) 22.396	0	8 (61.5) 32.277	25 (42.4) 23.986
背部痛	9 (19.6) 18.675	12 (26.1) 20.459	17 (37.0) 19.681	0	3 (23.1) 12.911	20 (33.9) 18.408
筋骨格痛	5 (10.9) 15.562	10 (21.7) 13.238	12 (26.1) 14.252	0	1 (7.7) 3.228	13 (22.0) 12.272
四肢痛	7 (15.2) 20.231	8 (17.4) 21.663	13 (28.3) 21.039	1 (100) 212.974	7 (53.8) 32.277	20 (33.9) 23.986
神経系障害						
浮動性めまい	5 (10.9) 12.450	8 (17.4) 10.831	11 (23.9) 11.537	0	2 (15.4) 9.683	13 (22.0) 11.156
頭痛	11 (23.9) 28.012	16 (34.8) 31.291	21 (45.7) 29.861	0	6 (46.2) 67.782	27 (45.8) 36.258
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	7 (15.2) 18.675	10 (21.7) 15.645	15 (32.6) 16.967	0	1 (7.7) 6.455	16 (27.1) 15.061
口腔咽頭痛	5 (10.9) 9.337	6 (13.0) 8.424	10 (21.7) 8.823	0	5 (38.5) 16.139	15 (25.4) 10.041

* 曝露期間で調整した発生件数 = 発生件数/100 人年

15%以上の被験者で発生した有害事象は転倒（18.6%）、疲労（18.6%）、筋力低下（15.3%）、鼻閉（15.3%）、悪心（15.3%）、頸部痛（15.3%）、発熱（15.3%）（表 2.7.6.5.2-4）であった。これらのほとんどは長期試験で普通に発生する事象であり、特に転倒や筋力低下は GNE ミオパチーではよくみられる有害事象である。

2.7.6.5.2.4.3.2 治験薬と関連性のある有害事象

94.9%の被験者に治験薬と関連のある（関連の可能性あり、多分関連あり、関連あり）有害事象が少なくとも 1 件認められた（表 2.7.6.5.2-5）。クロスオーバー例の関連のある有害事象数は、6 g/日（56.5%）よりも 12 g/日（87.0%）の方が多かった。特に関連のある胃腸障害の有害事象発生率は、6 g/日の 30.4%に対して 12 g/日では 76.1%であった。

表 2.7.6.5.2-5 5%以上の被験者に発生した治験薬と関連のある有害事象
（安全性解析対象集団）

	クロスオーバー例			新規登録例		全例
発生例数（頻度）：n(%) 及び曝露期間で調整した発生件数*	6 g/日	12 g/日	いずれかの用量	6 g/日	12 g/日	いずれかの用量
例数	46	46	46	1	13	59
治験薬と関連のある有害事象を認めた被験者-n(%)	26 (56.5)	40 (87.0)	45 (97.8)	1 (100)	11 (84.6)	56 (94.9)
放屁	8 (17.4) 14.006	24 (52.2) 38.512	27 (58.7) 27.825	0	11 (84.6) 54.871	38 (64.4) 32.354
消化不良	3 (6.5) 6.225	13 (28.3) 18.052	14 (30.4) 12.895	0	1 (7.7) 9.683	15 (25.4) 12.272
下痢	3 (6.5) 4.669	5 (10.9) 13.238	6 (13.0) 9.501	1 (100) 212.974	2 (15.4) 19.366	8 (13.6) 12.272
腹部膨満	2 (4.3) 3.112	3 (6.5) 3.610	4 (8.7) 3.393	0	1 (7.7) 3.228	5 (8.5) 3.347
腹痛	1 (2.2) 1.556	3 (6.5) 3.610	4 (8.7) 2.715	0	1 (7.7) 3.228	5 (8.5) 2.789
浮動性めまい	1 (2.2) 1.556	4 (8.7) 4.814	5 (10.9) 3.393	0	0	5 (8.5) 2.789
疲労	1 (2.2) 1.556	2 (4.3) 2.407	3 (6.5) 2.036	0	2 (15.4) 6.455	5 (8.5) 2.789
悪心	1 (2.2) 1.556	3 (6.5) 4.814	3 (6.5) 3.393	0	1 (7.7) 12.911	4 (6.8) 5.020
錯感覚	2 (4.3) 3.112	2 (4.3) 2.407	4 (8.7) 2.715	0	0	4 (6.8) 2.231
頭痛	2 (4.3) 3.112	1 (2.2) 1.203	3 (6.5) 2.715	0	0	3 (5.1) 2.231
肝機能検査異常	3 (6.5) 4.669	0	3 (6.5) 2.036	0	0	3 (5.1) 1.673
製品の異味	3 (6.5) 4.669	0	3 (6.5) 2.036	0	0	3 (5.1) 1.673

＊ 曝露期間で調整した発生件数 = 発生件数/100 例年

2.7.6.5.2.4.3.3 有害事象の重症度

有害事象の重症度は、クロスオーバー例と新規登録例間で類似しており、用量相関もなかった。有害事象の重症度は、被験者の 94.9%で軽度又は中等度であった。2 例のクロスオーバー例と 1 例の新規登録例に 4 件のグレード 3（重度）の有害事象が認められた。このうち、クロスオーバー例の 1 例（被験者　BO*　）で認められた腎結石症（医師の報告：腎結石疝痛）のみが治験薬と関連があると判定され、四肢不全麻痺（被験者　AC*　；医師の報告：GNE 変異が原因のミオパチー状況下の四肢不全麻痺）、血尿（被験者　BO*　）及び大腿骨骨折（被験者　AB*　）は、関連なしと判定された。これらのグレード 3 の有害事象による投与中止又は試験中止はなかった。グレード 4（生命を脅かす）又はグレード 5（致死的）の有害事象は認めなかった。

2.7.6.5.2.4.3.4 有害事象による治験薬投与又は試験の中止

有害事象による治験薬投与の中止又は試験中止はなかった。

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.6.5.2.4.3.5 重篤な有害事象

3 例（5.1%、クロスオーバー例の 2 例、新規登録例の 1 例）に 4 件の重篤な有害事象が認められた。これらの重篤な有害事象は、胸痛、大腿骨骨折、四肢不全麻痺及び深部静脈血栓症であった。これらはすべて治験薬とは関係なしと判定され、試験中に回復又は後遺症はあるが回復した。

2.7.6.5.2.4.3.6 死亡

死亡（グレード 5 の有害事象）は認めなかった。

2.7.6.5.2.4.3.7 事前に定義した注目すべき有害事象

MedDRA 17.1 版の標準検索式にて注目すべき有害事象として胃腸障害及び肝関連検査値異常の基本語の有害事象をモニタリングすることとした。

1)　胃腸障害関連有害事象

48 例（81.4%）に胃腸障害関連有害事象を認めたが、重篤例はなかった（表 2.7.6.5.2-6）。発生率は用量依存的で、クロスオーバー例において、12 g/日（34 例; 73.9%）では 6 g/日（16 例; 34.8%）の 2 倍以上報告された。放屁（64.4%）、下痢（30.5%）、悪心（15.3%）及び腹痛（13.6%）は、被験者全体で用量に関わらず最も多くみられた胃腸障害関連有害事象であった。これらの事象の発生率は 6 g/日の用量で大幅に減少し、クロスオーバー例の 6 g/日投与中に 10%を超えた事象は放屁（17.4%）及び下痢（13.0%）のみであった。新規登録例のほとんど（92.3%）が 12g /日の用量を維持していたため、この集団では用量の比較はできなかった。

胃腸障害関連有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であった。胃腸障害関連有害事象のうち、放屁、上腹部痛、腹痛及び腹部膨満のみが、治験薬との関連を否定されたものより、関連の可能性あり又は多分関連ありと判定された例が多かった。他の胃腸障害関連有害事象は関連性なしと判定された例が多かった。他に下腹部痛、腹部圧痛、非心臓性胸痛及び食道不快感を 1 例ずつに認めた。広義の胃腸障害関連有害事象も調査したが、1 例に胃腸障害関連の胸痛を認めた。

表 2.7.6.5.2-6 2 例以上に発生した胃腸障害関連有害事象（狭義）（安全性解析対象集団）

	クロスオーバー例			新規登録例		全例
発生例数（頻度）：n(%) 及び曝露期間で調整した発生件数*	6 g/日	12 g/日	いずれかの用量	6 g/日	12 g/日	いずれかの用量
例数	46	46	46	1	13	59
有害事象を認めた被験者-n(%)	43 (93.5)	46 (100)	46 (100)	1 (100)	13 (100)	59 (100)
胃腸障害関連有害事象（狭義）	16 (34.8)	34 (73.9)	36 (78.3)	1 (100)	12 (92.3)	48 (81.4)
放屁	8 (17.4) 14.006	24 (52.2) 38.512	27 (58.7) 27.825	0	11 (84.6) 54.871	38 (64.4) 32.354
下痢	6 (13.0) 10.894	11 (23.9) 21.663	13 (28.3) 16.967	1 (100) 212.974	5 (38.5) 38.733	18 (30.5) 21.755
悪心	1 (2.2) 3.112	8 (17.4) 10.831	8 (17.4) 7.465	0	1 (7.7) 16.139	9 (15.3) 8.925

腹痛	2 (4.3) 3.112	4 (8.7) 4.814	6 (13.0) 4.072	0	2 (15.4) 9.683	8 (13.6) 5.020
嘔吐	3 (6.5) 4.669	4 (8.7) 4.814	6 (13.0) 4.751	0	1 (7.7) 9.683	7 (11.9) 5.578
腹部膨満	3 (6.5) 4.669	3 (6.5) 3.610	5 (10.9) 4.072	0	1 (7.7) 3.228	6 (10.2) 3.905
腹部不快感	2 (4.3) 3.112	2 (4.3) 2.407	4 (8.7) 2.715	0	1 (7.7) 3.228	5 (8.5) 2.789
便秘	1 (2.2) 1.556	1 (2.2) 1.203	2 (4.3) 1.357	0	2 (15.4) 6.455	4 (6.8) 2.231
上腹部痛	0	2 (4.3) 3.610	2 (4.3) 2.036	0	1 (7.7) 6.455	3 (5.1) 2.789
軟便	0	1 (2.2) 1.203	1 (2.2) 0.679	0	1 (7.7) 3.228	2 (3.4) 1.116

＊ 曝露期間で調整した発生件数 = 発生件数/100 例年

2)　肝関連臨床検査異常

5 例（8.5%）に肝関連臨床検査異常の有害事象が認められた（表 2.7.6.5.2-7）。発生率は用量依存的ではなく、重篤例はなかった。被験者のほとんどは肝機能検査異常の既往があった。肝機能検査異常はクロスオーバー例の 4 例に認められ、いずれも、重症度は軽度で、治験薬との関連の可能性は関連あり又は多分関連ありと判定され、うち 2 例は回復した。クロスオーバー例の 1 例（被験者　AV* ）では GGT の上昇も示した（治験薬と関連なし）。新規登録例の 1 例（被験者　AU* ）では、投与開始時に ALT（GPT）が高値を示し、1 ヵ月目の来院時（第 2 部）に上昇し治験薬との関連性なし、肝機能検査異常の悪化と報告された。

表 2.7.6.5.2-7 肝関連臨床検査（安全性解析対象）

	クロスオーバー例			新規登録例		全例
発生例数（頻度）：n(%) 及び曝露期間で調整した発生件数*	6 g/日	12 g/日	いずれかの用量	6 g/日	12 g/日	いずれかの用量
例数	46	46	46	1	13	59
肝関連有害事象を認めた被験者-n(%)	3 (6.5)	1 (2.2)	4 (8.7)	0	1 (7.7)	5 (8.5)
肝機能検査以上	3 (6.5) 4.669	0	3 (6.5) 2.036	0	1 (7.7) 3.228	4 (6.8) 2.231
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.2) 1.203	1 (2.2) 0.679	0	0	1 (1.7) 0.558

＊ 曝露期間で調整した発生件数 = 発生件数/100 例年

2.7.6.5.2.4.4 臨床検査

通常の血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査の臨床検査にて特筆すべき問題はなく、重篤な有害事象もなかった。有害事象として報告された臨床的に意味のある変化はなかった。

2.7.6.5.2.4.4.1 血液生化学的検査

散発的な変化は認められたが概して正常であり、異常低値はなかった。CK の異常高値は多くの被験者に認められ、クロスオーバー例の 2 例(被験者　BP* ，　BQ*)で血中クレアチンホスホキナーゼ増加が治験薬との関連はないが有害事象と判定された。クロスオーバー例の 1 例(被験者　BL*)にアミラーゼ増加、2 例(被験者　BL* 、　BR*)にリパーゼ増加が認められ、治験薬との関連性は関連の可能性ありと判定された。クロスオーバー例のもう 1 例(被験者　AV*)にもリパーゼの増加が認められ、治験薬と関連なしと判定された。他に治験

＊新薬承認情報提供時に置換

薬と関連なしと判定された有害事象にクロスオーバー例の 1 例（被験者　AV* ）の γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、新規登録例の 2 例(被験者　AW* 、 AM*)の血中トリグリセリド増加があった。

2.7.6.5.2.4.4.2 血液学的検査

散発的な変化は認められたが異常高値、異常低値はなく血液学的所見は概して正常であった。新規登録例の 1 例（被験者　AM* ）に好中球数減少、白血球数減少及びリンパ球数増加が認められ、有害事象と判定された。血液学的検査関連有害事象はすべて治験薬と関連なしと判定された。

2.7.6.5.2.4.4.3 尿検査

散発的な変化は認められたが異常高値、異常低値はなく尿検査所見は概して正常であった。クロスオーバー例の 2 例（被験者　AS* 、 AT* ）に尿中亜硝酸塩陽性を認めたが、いずれも治験薬と関連なしと判定された。

2.7.6.5.2.4.5 安全性に関わるバイタルサイン、身体所見及びその他の所見

2.7.6.5.2.4.5.1 バイタルサインと体重

バイタルサイン又は体重について臨床的に有意な所見は認めなかった。以下の 2 例に有害事象を認めた。クロスオーバー例の 1 例（被験者　BL* ）は 21 ヵ月目から血圧が上昇したが、試験中に回復しなかった。重症度は中等度で、治験薬と関連の可能性ありと判定された。新規登録例の 1 例（被験者　BM* ）に体重増加を認めた。重症度は軽度であり、治験薬と関連の可能性ありと判定された。これは早期終了来院（4 ヵ月）時に回復していた。

2.7.6.5.2.4.5.2 身体所見及び神経学的検査

試験開始時に全例に筋骨格系と神経系の両方に異常が認められた。試験期間中他に顕著な身体所見は認められなかった。

神経学的検査は、協調性及び歩行、脳神経Ⅱ～Ⅻ、精神状態、運動系、反射神経及び感覚系に注目した。全体として、試験対象は神経機能に複数の障害があった。以下のように試験中新規登録例より高い割合でクロスオーバー例に神経機能の変化が認められた。

- 協調性及び歩行は、第 2～4 部の 18 ヵ月目にクロスオーバー例の 4 例（8.7%）が正常からの異常に移行した。
- 脳神経Ⅱ～Ⅻは第 2～4 部の 36 ヵ月目までに、クロスオーバー例の 8 例（17.4%）が正常からの異常に、4 例（8.7%）が異常から正常に移行した。
- 精神状態は試験中クロスオーバー例の 8 例（17.4%）に改善が認められ、第 2～4 部の 36 ヵ月時に 1 例（2.2%）が正常から異常に移行した。

＊新薬承認情報提供時に置換

- 反射神経は試験中にクロスオーバー例の 14 例（30.4%）が正常から異常に、2 例（4.3%）が、異常から正常に移行した。
- 感覚系は第 2～4 部の 36 ヵ月目までに、クロスオーバー例の 24 例（52%）が、正常から異常に移行した。
- 新規登録例では試験中すべての被験者で正常から異常に変化した神経学的所見はなく、ほぼ全例で投与開始時の状態を維持していた。

2.7.6.5.2.4.6 定期的病歴

前回来院以降に被験者が経験した前来院時の評価手順又は治験薬とは関係のないあらゆる徴候、症状、又は事象（例えば、転倒）を記録し評価した。

被験者の 1.7～81.4%に各来院時に定期的病歴が報告された。第 1 部投与開始時のクロスオーバー例の転倒数の平均（SD）は 11.0（53.63）回/年（範囲：0～365 回）、第 2 部開始時の新規登録例の平均(SD)は 6.0（6.19）回/年（範囲：0～24 回）であった。全体として転倒数に明らかな傾向はなかった。第 2～4 部 36 ヵ月間のクロスオーバー例の転倒回数の平均（SD）は 5.4（9.03）回/年（範囲：0～48 回）、新規登録例の平均（SD）は 7.6（10.88）回/年（範囲：0～36 回）であった。

2.7.6.5.2.4.7 妊娠検査

尿妊娠検査はすべて陰性であった。また、妊娠に関して有害事象は認められなかった。

ある男性クロスオーバー例（被験者　BS*　）のパートナーが第 2 部投与開始 1 ヵ月の間に妊娠した。このパートナーは避妊法に避妊クリームと避妊用スポンジを使用していた。併用薬やサプリメントは特に使用していないとのことであった。4 回の妊娠と出産歴があり、先天的な障害もなかった。この妊娠でも正常な経膣分娩により健康な子を出産した。

2.7.6.5.2.4.8 併用薬

全例が試験中併用薬を服用した。全体として併用薬使用はクロスオーバー例と新規登録例で同様であった。併用薬は GNE ミオパチーの基礎疾患を反映して疼痛、胃腸障害のほか、風邪やインフルエンザの治療薬であった。被験者の 20%以上が使用した併用薬（ATC 分類：解剖治療化学分類法）は、プロピオン酸誘導体（71%）、他の非治療薬（70%）、アニリド（66%）、広域スペクトルペニシリン（24%）及びピラゾロン（24%）であった。ビタミン D とその類縁体（44%）、ビタミン B12（24%）、生薬及び昔からの薬剤（15%）、総合ビタミン剤（14%）、他のビタミン剤（14%）、アスコルビン酸（14%）、魚油（12%）など様々な栄養補助剤も使用されていた。インフルエンザワクチン（25%）、様々な抗生剤、風邪薬もよく使用されていた。

2.7.6.5.3 考察及び結論

この非盲検第Ⅱ相延長試験は、第Ⅱ相試験からのクロスオーバー例と新規登録例における SA-ER 6 g/日及び 12 g/日の長期安全性及び有効性を評価するために計画された。この試験を

＊新薬承認情報提供時に置換

実施中に外国第Ⅲ相試験が実施されたが、プラセボ群と比較して 6 g/日の SA-ER の治療効果が実証できなかったため欧米において SA-ER の開発は終了した。このため有効性報告は簡略なものとなっており、安全性については結果がすべて示されている。

2.7.6.5.3.1 考察

第Ⅱ相試験では GNE ミオパチーに対して SA-ER 6 g/日は良好な忍容性、筋力の安定化又は改善を示した。延長試験ではクロスオーバー例の投与を継続し、新規登録例も加え、用量及び長期安全性、有効性を検討した。

本試験では、GNE ミオパチーを対象に二重盲検試験期間も合わせ最長 4.5 年の長期間にわたり検討し、ほとんどの被験者（83.1%）が最後まで試験に参加した。血清中遊離アセノイラミン酸濃度は、おおむね用量に応じて変化しており服用率は許容可能と考えられた。しかし、試験計画は複数用量を設定し、複雑であり、例数が少なく評価値の変動も大きいため結果の解釈にも限界があると考えられた。

有効性評価項目は筋力、動作、機能の臨床的変化で、筋力低下や機能障害を認める他の神経筋疾患でも使用される標準的な方法である。GNE ミオパチーの評価のために作られた GNEM 機能活動尺度（GNEM-FAS）の評価法の検証も行った。

全例で投与開始前の上下肢の筋力は低下していた。ほとんどのクロスオーバー例（約 70%）と新規登録例の全例で 6 分間歩行試験の歩行距離は 200 m 以上であり、GNEM-FAS の点数にもそれは反映されていた。被験者は、動作、四肢機能及び自己管理に障害があった。新規登録例ではほとんどの有効性評価項目において投与初期には比較的安定していたが、その後緩やかに低下していった。唯一の例外は膝伸筋の筋力で試験期間を通して比較的安定であった。

本試験の安全性評価は病歴、有害事象及び重篤有害事象、身体所見、神経学的所見、バイタルサイン、臨床検査など標準的な評価を採用した。全体として SA-ER 錠の忍容性は複数年にわたり良好であった。8 例のみ同意を撤回した（大部分は試験の疲れによる）が、大部分で試験を継続でき、6 g/日又は 12 g/日を長期投与中、本剤に関連した重大な安全上の問題はなかった。治験薬と関連のある有害事象の大部分は軽度から中等度の胃腸障害（例えば、放屁、下痢、腹痛）であった。治験薬と関連のある胃腸障害は、クロスオーバー例において高用量（12 g/日）で増加するようであった。

クロスオーバー例の 3 例において SA-ER 6 g/日で治験薬と関連性のある肝機能検査異常を認めたが、12 g/日では治験薬と関連ある肝機能検査異常は認めなかった。うち 2 例は投与開始前に肝機能検査異常を示していた。GGT が概して正常で血清 CK は上昇していたため、ALT 及び AST の上昇は、肝障害というより筋疾患によるものと考えられた。治験依頼者は値の推移及び用量依存でないことより、治験薬に関連したものではないと考えた。GNE ミオパチーに認められる血清 CK 高値及び血清クレアチニン低値を除き、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査異常は認めなかった。また、バイタルサイン又は身体所見の異常もなかった。

2.7.6.5.3.2 結論

GNE ミオパチーを対象に SA-ER の長期安全性及び有効性を検討する延長試験において以下が示された。

- 試験期間中、クロスオーバー例では、筋力及び機能が安定して緩徐に低下していった。新規登録例では、治療開始後 12 ヵ月まで筋力が維持されたが、その後筋力及び機能が緩徐に低下していった。
- 全体として、筋力の持続的、緩徐な低下を認めた。同様の傾向は、GNEM 機能活動尺度を使用した動作、筋力、機能障害の評価においても認めた。本試験の長期間の低下が未治療被験者よりも遅いか同程度かを直接判断することはできない。
- SA-ER 6 g/日と 12 g/日の有効性に明らかな違いを認めなかったが、クロスオーバー例の第 1 部及び第 2 部の比較で 6 g/日に比べ 12 g/日においてわずかだが上下肢筋力合計点数の低下抑制が認められた。
- 安全性においては SA-ER 6 g/日と 12 g/日で明らかな違いは認めなかった。12 g/日の用量でクロスオーバー例と新規登録例の間にほとんど差がみられなかった。
- 治験薬との関連のある有害事象は多くが軽度から中等度の胃腸障害であったが、発生率は 12 g/日でより高かった。
- 安全性の結果は他の試験と同様なものであった。

2.7.6.6 外国重症歩行障害対象試験

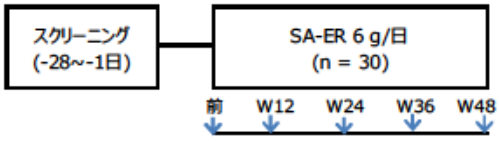
（添付資料 5.3.5.2-3）

2.7.6.6.1 試験方法

試験方法の骨子を表 2.7.6.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.6.1-1 外国重症歩行障害対象試験（臨床試験登録 NCT02731690）

試験番号	UX001-CL203
試験の目的	主要目的：重症歩行障害のある GNE ミオパチー被験者における 1 日 6 g SA-ER の安全性を評価する。 副次目的：重症歩行障害のある GNE ミオパチー被験者における 1 日 6 g SA-ER の有効性を評価する。 探索的目的:重症歩行障害のある GNE ミオパチー被験者における 1 日 6 g SA-ER の健康関連 QOL、被験者報告アウトカム、シアリル化のバイオマーカーへの影響を評価する。
試験デザイン	多施設、オープン試験
対象	18 歳以上の GNE ミオパチーの被験者（*GNE* 遺伝子の変異を確認できているもの）で重症歩行障害のある者
選択基準	スクリーニング時の評価・検査により、以下の選択基準をすべて満たす被験者を対象とした。 ① 18 歳以上の男女。 ② この試験の内容の説明を受けた後、試験に関係する手順を実施する前に進んで文書による同意をした者。 ③ GNE/MNK 酵素の遺伝子変異が確認されており、文書による GNE ミオパチー（DMRV、hIBM、埜中病）の診断がある者（遺伝子変異型は本計画では確認しない。） ④ 以下に定義する重症歩行障害の基準をいずれも満たすこと。 ・ 坐位から他者、補助用具、固定物又は他の支持なしでは立ち上がれない者 ・ 他者の支援なしでは歩行できない者又は歩行可能でも補助用具の使用により 40 m の歩行に 2 分以上要する者 ・ 外出には車椅子又はスクーターを使用するか一人では外出できない者 ⑤ 試験の処置を進んで受けることができる者。 ⑥ 両側の卵管卵巣摘出術を受けていない生殖活動による妊娠可能な者あるいはそのパートナーがそうである場合は、同意書に署名後治験薬最終投与後 30 日まで施設の医師が決めた有効な避妊をすることに同意すること（すなわち、経口ホルモン避妊薬、パッチホルモン避妊薬、避妊リング、子宮内デバイス、物理的二重障壁法、外科的な子宮摘出、精管切除、卵管結紮、真の禁欲など）。 ⑦ 妊娠可能な女性ではスクリーニングにおいて妊娠検査が陰性で、また試験中も進んで追加の妊娠検査を受ける者。閉経後少なくとも 2 年以上経過している者、卵管結紮からスクリーニングまでに 1 年以上経過してい

	る者、子宮全摘術あるいは両側の卵管卵巣摘出術を施行している者など、妊娠の可能性のないと考えられる女性。
除外基準	次のいずれかの除外規定に該当する被験者は試験から除外した。 ① *N*-アセチル-D-マンノサミン（ManNAc）、シアル酸（アセノイラミン酸など）あるいは関連代謝物、静注免疫グロブリン製剤（IVIG）、生体内で代謝されてシアル酸が生成するものをスクリーニング前 60 日以内に摂取した者。 ② 過去に臨床試験に参加し過去 1 年以内に SA-ER/プラセボ及び/又は SA-IR 治療歴がある者。 ③ シアル酸又は賦形剤に対して過敏症があり有害事象のリスクが増加すると治験責任（分担）医師が判断する者。 ④ スクリーニング検査において、血清トランスアミナーゼ（すなわちアラニンアミノ基転移酵素［ALT］、アスパラギン酸アミノ基転移酵素［AST］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ［GGT］）が基準値上限の 3 倍を超えた者。あるいはスクリーニング時血清クレアチニン値が基準値の 2 倍を超えた者。 ⑤ スクリーニング時に妊娠中又は授乳中の者。あるいは試験中に妊娠の予定がある者（自身又はパートナーが）。 ⑥ スクリーニング前 30 日以内に治験薬又は治験医療器具を使用した者、あるいは試験のすべての評価が終了する前に治験薬使用が予想される者。 ⑦ 直ちに外科的介入又は他の治療が必要であったり、試験に安全に参加することができないほど状態が悪いと治験責任（分担）医師が判断する者。 ⑧ 合併症、自殺念慮あるいは他の症状のために、治療コンプライアンスが悪くなる、試験が完了できない、試験参加に支障がある、安全に影響するなどのリスクが高いと治験責任（分担）医師が考える者。
治験薬	アセノイラミン酸徐放錠（SA-ER）500 mg
1 日投与量	6 g
用法	分 3 食後（軽食含む）経口投与（投与間隔は約 8 時間が望ましい）
試験方法	
例数	42 例
評価項目	主要評価項目：治験薬と関連性のある有害事象及び重篤有害事象の頻度と発現率 副次評価項目： 安全性評価項目：併用薬、身体検査結果、バイタルサイン、臨床検査結果、定期的病歴、自殺念慮及び行動 有効性評価項目： ・ GNEM 機能活動尺度（GNEM-FAS）拡張版：合計点、動作、上肢、自己管理の点数の変化。

	・　筋力計で測定した握力、鍵つまみ（キーピンチ）力、肩外転筋及び手首伸展筋の筋力の変化、膝伸展筋の筋力の変化 探索的評価項目 ・　簡易健康調査-36（SF-36）による健康関連 QoL の変化。 ・　被験者による全般印象評価尺度（PGI-C）－重症度及び全般印象評価尺度（PGI-S）－変化による重症度の変化 ・　血清 CK 濃度の変化 ・　シアリル化のバイオマーカーの変化 薬物濃度測定： ・　各来院時にトラフの血清中遊離シアル酸、尿中遊離シアル酸、尿中総シアル酸、尿中 ManNAc を測定。
実施期間	2016 年 4 月～2018 年 1 月
実施場所	5 施設（米国 3、ブルガリア 1、カナダ 1）

評価スケジュール

評価及び検査	スクリーニング[a] -28 日～-4 日	投与開始前[b]	12 週 ±5 日	24 週 ±5 日	36 週 ±5 日	48 週±5 日 又は早期終了[c]	安全性追跡[q] (TC)
同意取得	x						
選択基準	x	x					
背景因子	x	x					
GNE ミオパチーの病歴[d]	x	x					
安全性評価							
一般病歴、身長[e]及び体重	x	x					
前治療薬、前療法及び併用薬、併用療法	x	x	x	x	x	x	
定期的病歴[f]	x		x	x	x	x	
診察[g]	x	x	x	x	x	x	
バイタルサイン	x	x	x	x	x	x	
血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査[h]	x	x	x	x	x	x	
妊娠検査[i]	x	x	x	x	x	x	
コロンビア自殺重症度評価尺度	x	x	x	x	x	x	
有害事象	x	x	x	x	x	x	
尿中、遊離、総、結合シアル酸濃度	x	x	x	x	x	x	
尿中 ManNAc[j]	x	x	x	x	x	x	
バイオマーカー：CK、血清シアル酸、シアリル化のバイオマーカー、他のバイオマーカー[k]		x	x	x	x	x	
有効性評価[l]						x	
筋力計による筋力測定（HHD）[m]	x	x	x	x	x	x	
被験者報告アウトカム							
GNEM 機能活動尺度拡張版	x	x	x	x	x	x	
簡易健康調査-36（SF-36）[n]		x	x	x	x	x	
PGI-S 及び PGI-C [o]		x	x	x	x	x	
治験薬の処方[p]		x	x	x	x		
服薬状況		x	x	x	x	x	

a 被験者候補は投与開始前 28 日以内にスクリーニングした。
b 投与開始前来院はスクリーニング来院の 4 日以上 28 日以内にした。被験者が適格性をすべて満足し、投与前値測定がすべて終わった場合に治験薬を処方した。
c 試験終了前に被験者が中止した場合や同意を撤回した際は早期終了の来院をしてもらった。中止後可能な限り 4 週以内に来院してもらい、早期終了時評価を行った。被験者が来院できない場合は 4 週以内に医療機関は電話にて適切な情報を入手した。
d GNE ミオパチーの病歴は診断、家族歴、現在の症状、長年の進行状況、補助用具の使用、疾患に対応した薬剤と治療の詳細な調査。
e 被験者が立てなかったり立位を採るのに支障があったりして立位での身長の測定が難しい場合は、自己申告の身長を入力。

f 定期的病歴は前回の来院時の検査や治験薬と関係ない前回来院時から被験者の経験した徴候、症状又は事象（例えば、転倒）を含めた。定期的病歴は合併する病状（GNE ミオパチーの臨床症状を含む）の悪化ないし改善を含み、試験参加、安全に支障がある及び/又は機能評価の実施に良くも悪くも影響する可能性のあるものとした。
g 投与前 48 週の診察は神経学的検査も含めすべて実施した。他の来院時は簡易診察を行った。
h 血液及び尿の採取は筋力測定後、治験薬投与前に行い、空腹時でなくてもよいとした。
i 尿中一般物質定性半定量検査（地元の測定施設）による妊娠検査を許容する。尿妊娠検査の結果が陽性又は不確かな場合は、血清妊娠検査を実施する必要がある。
j 標準的な安全性尿検査用に提供された尿検体の一部を ManNAc の有無の検査に使用する。
k 血清は、クレアチンキナーゼ（CK）、血清 SA、シアル化の潜在的なバイオマーカー、及び筋肉損傷とリモデリングの他のマーカーを評価するために、全来院時に採取する。
l 筋力（HHD）評価は全被験者で実施する。各来院時に実施する臨床評価の数は、被験者の病気の進行度により決める。検査をする理学療法士は、臨床的判断、研究の訓練、臨床評価者マニュアルを基に評価の適切な数と種類を選択する。
m 膝伸筋筋群のみの下肢筋力。
n SF-36 は、検証済みの版が被験者の母国語で利用できる場合にのみ実施する。
o PGI-S（患者の全般的な重症度の印象）及び PGI-C（患者の全般的な変化の印象）：PGI-S はベースラインでのみ実施。PGI-C は早期終了を含む全来院時に実施。
p 治験薬は、適格性要件が全て確認され、ベースライン来院時の全治験手順実施後にのみ調剤される。
q この安全性追跡 TC（電話）は、試験を完了し、安全性有効性検討延長試験（UX001-CL302）に登録しないことを選択した被験者、又は試験を早期に中止した被験者に対してのみ実施する必要がある。この電話は、適格で安全性有効性検討延長試験（UX001-CL302）に参加することを選択した被験者には必要ない。施設担当者は、安全追跡電話を 48 週間の治療期間を完了した被験者の場合は治験薬の最終投与から 30（+5）日後、又は早期終了来院又は早期終了の電話の後に 30（+5）日後に開始する。持続中又は新規 AE、SAE、及び併用薬に関する情報を収集する。担当医師の判断で全ての安全が確保されるまで適切な追跡を継続する必要がある。

2.7.6.6.2 試験成績

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.6.2-1 に示した。51 例がスクリーニングを受け 42 例が登録され、SA-ER 6 g/日を投与した。米国 22 例、ブルガリアで 17 例、カナダで 3 例であった。外国第Ⅲ相試験の結果が判明し、治験依頼者の Ultragenyx 社は SA-ER 錠の開発中止を決定したので、本試験も中止となった。試験中止時に 48 週の来院を終えていたのは 12 例であった。

試験計画から大きく逸脱した例は 3 例あり、2 例は同意取得が不適切とされ、1 例は選択/除外基準を満足せずに登録された。

表 2.7.6.6.2-1 被験者の内訳 - スクリーニングを受けた全被験者

項目	例数（%）
スクリーニング	51
登録	42
安全性解析対象	42（100）[a]
治験進捗状況	
完了	12（28.6）
中止	30（71.4）
中止理由	
有害事象	1（2.4）
試験計画違反	0
同意撤回	3（7.1）
服薬不良	0
死亡	0
治験依頼者による試験中止[b]	26（61.9）
治験責任（分担）医師の判断	1（2.4）
その他	0

a:安全性解析集団に対する百分率
b:登録された全被験者が試験を終了する前に治験依頼者が本剤の開発を中止した。

2.7.6.6.2.2 被験者背景

投与開始前の人口統計及び病歴を安全性解析対象集団についてまとめた（表 2.7.6.6.2-2）。対象は、女性（60%）、白人（74%）が多く、ヒスパニック系又はラテン系の被験者はいなかった。年齢は平均値 46.0（中央値 43.0）歳であった。全例で重度の歩行障害があり、病歴は概して複雑であった。

表 2.7.6.6.2-2 投与開始前の人口統計 - 安全解析対象集団

項目	例数（%）
性別	
男	17（40.5）
女	25（59.5）
年齢	
平均値±標準偏差	46.0±13.97
中央値（最小，最大）	43.0（25,80）
人種	
白人	31（73.8）
アジア人	2（4.8）
その他	9（21.4）
民族	
非ヒスパニック系又は非ラテン系	42（100）

2.7.6.6.2.3 有効性

副次評価項目（GNEM-FAS 拡張版、上下肢筋力）のいずれにも投与開始前から有意な変化を認めなかった。

2.7.6.6.2.4 安全性

2.7.6.6.2.4.1 曝露量

42 例の被験者が SA-ER 6 g/日を 1 回以上服用した。 曝露日数の平均値（SD）は 239.4（96.82）日（中央値 242 日、範囲 87～374 日）であった。

2.7.6.6.2.4.2 有害事象

被験者の 71%に有害事象を認め（表 2.7.6.6.2-3）、43%の被験者に治験薬と関連がある（関連の可能性あり、多分関連あり、関連あり）有害事象を認めた。1 例（被験者　**AG***　）に治験薬と関連なしと判定された 3 件の重篤有害事象（腎盂腎炎、敗血症及び腎結石症）を認めた。死亡例はなかった。2 例（4.8%）にグレード 3（重度）の有害事象を認めたが、他の有害事象は軽度又は中等度であった。

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.6.2-3 有害事象を認めた被験者の要約 - 安全性解析対象

有害事象の分類	例数（%）
全有害事象	30（71.4）
治験薬と関連のある有害事象	18（42.9）
重篤な有害事象	1（2.4）
治験薬と関連のある重篤な有害事象	0
死亡	0
グレード3（重度）の有害事象	3（7.1）*
治験薬投与中止となった有害事象	1（2.4）
試験中止となった有害事象	1（2.4）

*）試験報告書の本表の記載と異なるが、試験報告書の一覧表を優先して修正した。

20%以上の被験者で認めた有害事象の器官別大分類（SOC）は、胃腸障害（45%）、感染症及び寄生虫症（33%）、筋骨格系及び結合組織障害（24%）であった。多くは軽度～中等度で、治療を必要とした例もあったが臨床的に問題ないものであった。

10%以上の被験者で認めた有害事象は、腹部膨満、放屁、上気道感染（それぞれ17%）、及び上腹部痛（14%）であった。

治験薬に関連した有害事象の器官別大分類では、胃腸障害が多く、5%以上の被験者で認めたのは放屁（17%）、上腹部痛（14%）、腹部膨満（12%）であった。治験薬に関連のある有害事象はすべて軽度又は中等度であった。

注目すべき有害事象を胃腸障害関連有害事象及び肝臓関連有害事象とした。胃腸障害関連の有害事象は17例（41%）に認めた。うちグレード3（重度）は便秘と下腹部痛（別の被験者、治験薬とは関連なし）で、他は軽度又は中等度であった。腹部膨満及び放屁（それぞれ17%）及び上腹部痛（14%）が多く、他は3例以下であった。治験薬に関連ありとされたのは16例（38%）であった。胃腸障害関連の有害事象のほとんどは試験終了時にも認めたが、治療や治験薬服用の有無に関係なく回復した例もあった。

被験者　BT*　に軽度だが治験薬と関連の可能性ありと判定された肝臓関連の有害事象を認めた。この被験者では試験終了時にはGGT、ASTが増加したままであった。ALTは投与前から高値であったが、ビリルビン、ALPは正常範囲内であった。

被験者　BU*　には、嚥下障害（嚥下困難-断続的）、口腔咽頭痛、異物誤嚥（治験薬服用時の水の誤嚥）の3件の有害事象（中等度、関連あり）を認めたが、これらは後遺症があったが回復した。本例はこの3件の有害事象のために治験薬の投与を中止し、試験中止となった。

2.7.6.6.2.4.3 重篤有害事象の要約

腎盂腎炎と敗血症：被験者　AG*　は腎結石症（10年前～）、尿路感染症、他、砕石術（2回）及び腎動脈ステント装着の病歴、手術歴のある4[redacted]歳の白人女性であった。投与中止後26日目（左腎の結石除去術の2日後）に頭痛、発熱、悪寒、悪心、背部痛の悪化、全身性疼痛を訴え救急搬送され、腎結石症、敗血症、腎盂腎炎と診断された。全身性疼痛のために薬物治療を行い、投与中止後30日目に有害事象は軽快していると考えられ退院した。治験責任（分担）医師は、敗血症及び腎盂腎炎の事象を重篤かつ重度（グレード3）の事象で治験薬との関

＊新薬承認情報提供時に置換

連性なしとした。治験薬投与は再開されることなく、被験者が同意を撤回し治験は中止となった。

腎結石症：被験者　AG*　は6 g/日投与開始9ヵ月後に悪心、嘔吐、左背部痛を覚え、入院。尿路感染症及び左腎盂に複数の結石を認める。感染症のため結石の除去はせず、両側にJJステントを留置。白血球数が増加し、抗生物質と制吐剤の静脈内投与、酸素吸入を受ける。尿培養検査で大腸菌を検出。発現の5日後に白血球数が正常となり、退院。本事象は、後遺症はあるが回復したと判断された。11日後に断続的な悪心が消失。23日後に左腎の結石除去術、右尿道ステントを変更した。既往の腎結石が本有害事象の原因と考えられた。治験薬投与は再開されることなく、被験者が同意を撤回し治験は中止となった。

2.7.6.6.2.4.4 併用薬

79%の被験者で併用薬を服用していた。治験中は併用薬の使用が増えたが、これは主に有害事象の治療のためであった。20%を超える例でイブプロフェン（33%）の他、非治療用医薬品（31%）が使用された。試験中に約1/3の被験者は継続中の併用薬を使用していた。

2.7.6.6.2.4.5 臨床検査

全体として、血液学的検査、血液生化学的検査又は尿検査において臨床的意義のある変化を認めなかった。有害事象とされたのは2例の3件であり、GGT増加（軽度、関連の可能性あり）、GGT増加（軽度、関連なし）、高コレステロール血症（中等度、関連性ないらしい）であった。

2.7.6.6.2.4.6 バイタルサイン

臨床的意義のある変化は認めなかった。

2.7.6.6.2.4.7 身体所見及び神経学的検査所見

身体所見又は神経学的検査に臨床的意義のある変化は認めなかった。所見は被験者の重度歩行障害を反映するものであった。

2.7.6.6.2.4.8 自殺念慮及び自殺行動の評価

投与開始前に、被験者の2.4%に自殺行動を認めたが、その後は自殺行動を認めなかった。被験者　BV*　には、スクリーニング、投与開始前に自殺念慮を認め、12週目の来院時に自殺念慮が継続していた（痛みを止めるため死にたい）。

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.6.6.3 結論

試験対象集団においてSA-ER 6 g/日の安全性に問題はなかった。被験者の71%に有害事象を認め、43%に治験薬に関連する有害事象を認めた。死亡及び治験薬に関連のある重篤有害事象は認めなかった。1例に治験薬と関連なしと判定された3件の重篤有害事象（腎盂腎炎、敗血症、腎結石症）を認めた。別の1例で中等度の治験薬と関連ある3件の有害事象（嚥下障害、口腔咽頭痛、異物誤嚥）を認め、治験薬の投与を中止し、試験中止となった。これらの有害事象は、後遺症はあったが回復した。

20%を超える例で認めた有害事象の器官別大分類（SOC）は、胃腸障害（45%）、感染症及び寄生虫症（33%）、筋骨格系及び結合組織障害（24%）であった。多くは軽度～中等度で、治療を必要とした例もあったが臨床的に問題ないものであった。治験薬に関連した有害事象で最も多かったのは胃腸障害であった。他の器官別大分類では治験薬に関連した有害事象は2例以上（<5%）に認められなかった。

有効性では、副次評価項目（GNEM-FAS拡張版、上下肢筋力）のいずれにも投与開始前から有意な変化を認めなかった。

2.7.6.7 外国第Ⅲ相試験

（添付資料 5.3.5.1-4）

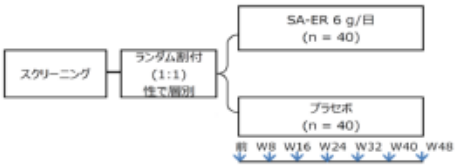
2.7.6.7.1 試験方法

試験方法の骨子を表 2.7.6.7.1-1 に示した。

表 2.7.6.7.1-1 外国第Ⅲ相試験（臨床試験登録 NCT02377921）の試験方法の骨子

試験番号	UX001-CL301
試験の目的	主要目的： ・ 筋力計により測定した上肢筋力合計点数（UEC 点数）より GNE ミオパチー被験者において 6 g/日 SA-ER 投与の有効性を評価する。 副次目的：以下について GNE ミオパチー被験者において 6 g/日 SA-ER 投与の有効性を評価する。 ・ GNEM 機能活動尺度（GNEM-FAS）の動作部分の点数による身体機能。 ・ GNEM 機能活動尺度（GNEM-FAS）の上肢部分の点数による身体機能。 ・ 筋力計により測定した下肢筋力合計点数（LEC 点数） ・ 坐位立位変換試験により測定した下肢機能。 ・ 負荷上腕挙げ試験により測定した上肢機能。 ・ 筋力計により測定した膝伸展筋の下肢筋力。 ・ 6 分間歩行試験（6MWT）により測定した下肢機能。 三次目的：以下について GNE ミオパチー被験者において 6 g/日 SA-ER 投与の有効性を評価する。 ・ 上肢筋力合計点数及び下肢筋力合計点数の予想標準値に対する百分率。 ・ 上肢筋力合計及び下肢筋力合計を構成する各筋群の筋力及び予想標準値に対する百分率。 ・ GNEM 機能活動尺度（GNEM-FAS）の自己管理部分点数及び合計点により評価した身体機能。 ・ 神経筋疾患被験者の QOL アンケート（INQoL）により評価した健康関連の QOL。 ・ 臨床全般印象度（CGI）により治験責任（分担）医師が評価した症状の重症度。 ・ 筋損傷の指標としての血清 CK 濃度。 ・ 治験薬の吸収の指標としての血清中遊離アセノイラミン酸濃度。 ・ 治験薬の吸収、排泄及び薬力学の指標としての尿中、遊離、総、結合アセノイラミン酸濃度。
試験デザイン	多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
対象	18～55 歳の GNE ミオパチー被験者（*GNE* 遺伝子の変異を確認できているもの） 6 分間歩行試験で 200 m 以上歩行可能な被験者。
選択基準	スクリーニング時の評価・検査により、以下の選択基準をすべて満たす被験者を対象とした。 ① 18 歳以上 55 歳以下の男女。 ② この試験の内容の説明を受けた後、試験に関係する手順を実施する前に進んで文書による同意をした者。

	③　GNE/MNK 酵素の遺伝子変異が確認されており、文書による GNE ミオパチー（DMRV、hIBM、埜中病）の診断がある者（遺伝子変異型は本計画では確認しない。） ④　スクリーニング時の筋力計による肘伸筋の筋力に再現性がある者（利き手の2回の測定値の差が15%未満）。 ⑤　スクリーニング時に6分間歩行試験（6MWT）で200 m以上歩行できる被験者で、杖、クラッチ、歩行器、車椅子、スクーターなどの補助具を使用せずに歩行できること（足首装具[AFO]は使用可）。 ⑥　試験の処置を進んで受けることができる者。 ⑦　両側の卵管卵巣摘出術を受けていない生殖活動による妊娠可能な者あるいはそのパートナーがそうである場合は、同意書に署名後治験薬最終投与後3ヵ月まで施設の治験責任（分担）医師が決めた有効な避妊をすることに同意すること（すなわち、経口ホルモン避妊薬、パッチホルモン避妊薬、避妊リング、子宮内デバイス、物理的二重障壁法、外科的な子宮摘出、精管切除、卵管結紮、真の禁欲など）。 ⑧　妊娠可能な女性ではスクリーニングにおいて妊娠検査が陰性で、また試験中も進んで追加の妊娠検査を受ける者。閉経後少なくとも2年以上経過している者、卵管結紮からスクリーニングまでに1年以上経過している者、子宮全摘術あるいは両側の卵管卵巣摘出術を施行している者など、妊娠の可能性のないと考えられる女性。
除外基準	次のいずれかの除外規定に該当する被験者は試験から除外した。 ①　*N*-アセチル-D-マンノサミン（ManNAc）、シアル酸（アセノイラミン酸など）あるいは関連代謝物、静注免疫グロブリン製剤（IVIG）、生体内で代謝されてシアル酸が生成するものをスクリーニング前60日以内に摂取した者。 ②　過去に先の臨床試験において30日を超えるSA-ER及び/又はSA-IR治療歴がある者。 ③　治験薬（アセノイラミン酸又はその賦形剤）に対して過敏症があり有害事象のリスクが増加すると治験責任（分担）医師が判断する者。 ④　スクリーニング検査において、血清トランスアミナーゼ（すなわちアラニンアミノ基転移酵素［ALT］、アスパラギン酸アミノ基転移酵素［AST］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ［GGT］）が基準値上限の3倍を超えた者。あるいはスクリーニング時血清クレアチニン値が基準値の2倍を超えた者。 ⑤　スクリーニング時に妊娠中又は授乳中の者。あるいは試験中に妊娠の予定がある者（自身又はパートナーが）。 ⑥　スクリーニング前30日以内に治験薬又は治験医療器具を使用した者、あるいは試験のすべての評価が終了する前に治験薬使用が予想される者。 ⑦　直ちに外科的介入又は他の治療が必要であったり、試験に安全に参加することができないほど状態が悪いと治験責任（分担）医師が判断する者。 ⑧　合併症、自殺念慮あるいは他の症状のために、治療コンプライアンスが悪くなる、試験が完了できない、試験参加に支障がある、安全に影響するなどのリスクが高いと治験責任（分担）医師が考える者。
治験薬	アセノイラミン酸徐放（SA-ER）錠500 mg及びそのプラセボ錠
1日投与量	6 g、プラセボのいずれか

用法	分 3 食後（軽食含む）経口投与（投与間隔は約 8 時間が望ましい）
試験方法	 一方の性が 60%を越えないように登録した。
例数	89 例
評価項目	有効性： 有効性は、第Ⅱ相試験とほぼ同様な項目を評価した。 主要評価項目：上肢筋力合計点数　一般化推定方程式にて投与前値からの変化量をプラセボと比較 副次評価項目： 主要な副次評価項目 ・　下肢筋力合計点数 ・　膝伸筋の筋力（両側の合計値の平均値） ・　GNEM 機能活動尺度（GNEM-FAS）：動作部分の点数 他の副次評価項目 ・　GNEM 機能活動尺度（GNEM-FAS）：上肢部分の点数 ・　坐位立位変換試験の回数 ・　負荷上腕挙げ試験の回数 ・　6 分間歩行試験（6MWT）の歩行距離 3 次評価項目 ・　上肢筋力合計点数及び下肢筋力合計点数の予想標準値に対する百分率：筋肉群ごとに両側の合計値の予想標準値に対する百分率を算出後、上肢及び下肢それぞれでその平均値を算出したもの。 ・　筋肉群ごとの両側の筋力の合計値及びその予想標準値に対する百分率 ・　膝伸筋の筋力（両側の合計値の平均値）の予想標準値に対する百分率 ・　GNEM 機能活動尺度（GNEM-FAS）の合計点数 ・　GNEM 機能活動尺度（GNEM-FAS）の自己管理の点数 ・　神経筋疾患被験者の QOL アンケート（INQoL）の点数 ・　臨床全般印象度（CGI） ・　血清 CK 濃度 ・　血清及び尿中シアル酸濃度 薬物濃度測定: ・　各来院時にトラフの血清中遊離シアル酸、尿中遊離シアル酸、尿中総及び結合シアル酸、尿中 ManNAc を測定。 安全性： ・　定期的病歴 ・　バイタルサイン ・　診察 ・　臨床検査 ・　コロンビア自殺重症度評価尺度による自殺念慮及び行動 ・　併用薬
統計手法	例数設定

	・　外国第Ⅱ相試験の結果に基づき、上肢筋力合計点数の変化量について、SA-ER群とプラセボ群に5 kgの群間差、標準偏差を6 kg（各群共通）、有意水準を両側5%、検出力90%として例数を算出した。 解析手法 ・　主要評価項目、すべての副次及び三次評価項目の投与開始前からの変化量について、時点、投与群、時点・投与群の交互作用項を固定効果、投与前値、性別及び地域（北米／北米以外）を共変量とした一般化推定方程式（作業相関行列に複合対称性構造を仮定）による経時解析を行い、時点別に2群を比較した。 ・　3つの主要な副次評価項目間の多重性はHochberg法により調整した。 ・　血中及び尿中アセノイラミン酸濃度も同様に一般化推定方程式による経時解析を行った。 ・　安全性評価項目は、要約統計量により集計した。
実施期間	2015年5月～2017年6月
実施場所	13施設（米国4、ブルガリア1、カナダ1、フランス2、イスラエル1、イタリア3、英国1）

試験スケジュール

評価及び測定*	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ[a]	投与前[a]	治療期[b]（週）							安全性追跡[c]
週	-4～-1	0	4(TC)	8	16	24	32	40	48/ET[a]	
同意取得	x									
病歴、身長及び体重[d]	x									
筋力計（HHD）	x	x		x	x	x	x	x	x	
6分間歩行（6MWT）試験	x	x		x	x	x	x	x	x	
座位立位変換試験	x	x		x	x	x	x	x	x	
負荷上腕挙げ試験	x	x		x	x	x	x	x	x	
GNEミオパチー機能活動尺度（GNE-FAS）		x		x	x	x	x	x	x	
神経筋疾患被験者の生活の質（INQoL）		x		x	x	x	x	x	x	
クレアチニンキナーゼ		x		x	x	x	x	x	x	
臨床全般印象度(CGI)[e]		x				x			x	
血清中遊離アセノイラミン酸濃度[f]		x		x	x	x	x	x	x	
尿中遊離、総及び結合アセノイラミン酸濃度[f]		x			x		x		x	
尿中ManNAc[g]	x	x			x		x		x	
定期的病歴[h]		x		x	x	x	x	x	x	
診察[i]	x	x[i]		x	x	x[i]	x	x	x[i]	
バイタルサイン	x	x		x	x	x	x	x	x	
血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査	x	x		x	x	x	x	x	x	
妊娠検査(男性においてはパートナーの妊娠の有無)	x	x			x		x		x	
併用薬	x	x		x	x	x	x	x	x	x
自殺念慮及び関連行動[j]	x	x		x	x	x	x	x	x	
有害事象	x	x	x[b]	x	x	x	x	x	x	x
投薬状況[k]		x		x	x	x	x	x		
服薬状況				x	x	x	x	x	x	

* 各来院時の推奨される時間及び評価の順番は試験参照マニュアルを参照のこと。
a 被験者候補は投与前値測定時来院の約7日前（28日以内）にスクリーニングを受けた。投与前測定がすべて終わってから治験薬を処方した。試験終了前に中止した被験者に対しては、中止後4週以内に早期中止（ET）の手続きを可能な限り実施した。
b 来院は8週±5日間ごとに実施。簡略の安全性評価を行うために投与開始後4週時に電話にて確認する（TC）。被験者の追跡を確認するために追加の電話連絡を随時実施してよいこととした。安全確認及び管理手続きのためにスケジュールにない来院をすることも可とした。スケジュールにない来院前に医学モニターに通知することとした。
c 被験者の安全追跡のための来院は治験薬の最終服用後4週後（±5日）に行った。（すなわち52週時）
d 病歴は詳細なGNEミオパチーの病歴を含んだ。
e 臨床全般印象度の重症度を投与前（0週）に評価した。併せて疾患の改善度において3つのターゲット領域を特定した。臨床全般印象度の改善度は、その後の来院時に投与前に特定した3つのターゲット領域について行った。
f 投与前の採血及び早朝尿を採取し、アセノイラミン酸濃度のトラフ値を測定した。尿量を記録した。
g 早朝尿の検体はManNAcの評価に使用する。採取した尿量を記録する。
h 定期的病歴は前回診察以来被験者に発生した前回の診察時検査や治験薬と関連のないあらゆる徴候、症状、事象（即ち転倒）や試験への参加、被験者の安全に支障をきたす、もしくは臨床評価に良くも悪しくも影響する被験者の状態（GNEミオパチーの臨床症状、合併症を含む）の悪化ないし改善などを記録する。
i 投与前、24週、48週の診察は神経学的検査も含めひと通り実施した。他の来院時は簡易診察を行った。
j 投与前、スクリーニング来院時に「投与前／スクリーニングコロンビア自殺重症度評価尺度」を実施、その後の全来院時に「前来院以来コロンビア自殺重症度評価尺度」を実施した。
k 被験者には来院時に未使用の治験薬を返却するように指導した。

2.7.6.7.2 試験成績

2.7.6.7.2.1 被験者の内訳

100例のGNEミオパチー被験者が、米国4、ブルガリア1、カナダ1、フランス2、イスラエル1、イタリア3、英国1の計13施設でスクリーニングを受けた。被験者の内訳を図2.7.6.7.2-1に示す。試験対象として適格であった89例に対して無作為に治験薬の割付けを

行い、45 例を SA-ER 6 g/日、44 例をプラセボに割り付けた。プラセボ群の 1 例が投与開始前の来院以降来院せず、服薬状況不明、SA-ER 群の 1 例が服薬状況不良のために試験を中止した。中止例はこの 2 例であり 87 例（97.8%）が 48 週までの試験を完了した。

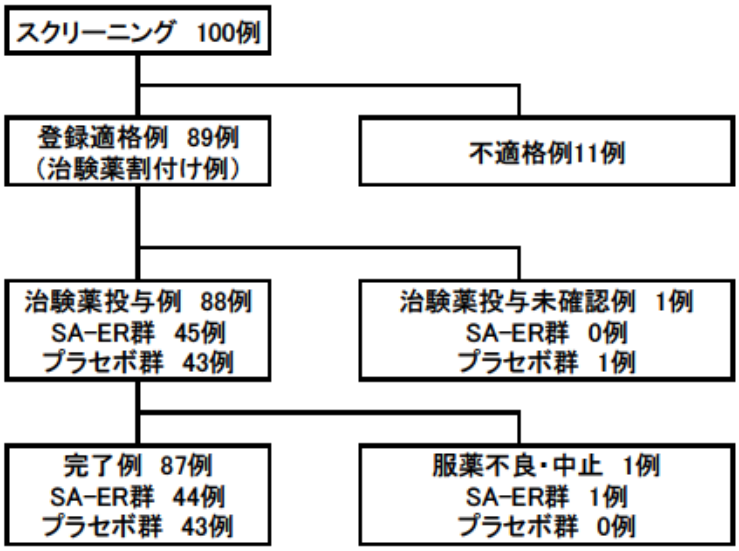


図 2.7.6.7.2-1 被験者の内訳

2.7.6.7.2.2 試験計画からの逸脱

計 36 例（40.9%：SA-ER 16 例、プラセボ 20 例）に主な逸脱を認めた。うち 34 例（38.6%； SA-ER 16 例、プラセボ 18 例）は同意取得が不適切という逸脱で、大部分は新規同意説明文書での再同意取得が不適切であったというものであったが、その後、全例で正しい同意説明文書にて再同意した。

プラセボ群の被験者（被験者　BW* ）は、対話型 Web 応答システムの誤りのため、延長試験（CL302）において本治験の治験薬を 16 錠服用した。この逸脱による有害事象は認めなかった。

プラセボ群の被験者（被験者　BX* ）は、2 つの遺伝子変異が未確認であったが登録された（治験薬は投与され、評価対象となった）。

以上の主な試験計画からの逸脱により、データ解析対象から除外した例はなかった。

SA-ER 群の 1 例（被験者　BY* ）は 71%の服用率であり主な逸脱とされたが、試験計画適合対象集団についての解析を除いて解析対象とした。プラセボ群の 1 例（被験者　BZ* ）は投与開始前の来院以降来院せず、服薬状況も不明であり、安全性解析対象以外の解析から除外した。

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.6.7.2.3 データ解析対象

89 例（SA-ER 45 例、プラセボ 44 例）の被験者を安全性解析対象とした。88 例（SA-ER 45 例、プラセボ 43 例）の被験者は投与開始前後の評価があり、主要解析対象とした。86 例（SA-ER 44 例、プラセボ 42 例）が 80%以上の服薬率であり試験計画適合対象とした。

2.7.6.7.2.4 人口統計及びその他の投与開始前特性

2.7.6.7.2.4.1 投与開始前の人口統計

主要解析対象における 2 群の人口統計及びその他の投与開始前特性を表 2.7.6.7.2-1 に示す。多くが白人（77.3%）、非ヒスパニック系又は非ラテン系（81.8%）であった。投与開始前の平均（SD）年齢は 35.0（8.29）歳であった。男女の比率が 60%未満（男性 54.5%、女性 45.5%）になるように無作為に割付けた。

表 2.7.6.7.2-1 被験者背景

		SA-ER 6 g/日 (n=45) n(%)	プラセボ (n=43) n(%)	計 (n=88) n(%)
性別	男	25 (55.6)	23 (53.5)	48 (54.5)
	女	20 (44.4)	20 (46.5)	40 (45.5)
年齢	平均値±標準偏差	33.8±7.91	36.2±8.59	35.0±8.29
	中央値	33.0	36.0	34.5
	最小値，最大値	21，54	22，2	21，54
人種	白人	36 (80.0)	32 (74.4)	68 (77.3)
	アジア人	6 (13.3)	7 (16.3)	13 (14.8)
	他	3 (6.7)	4 (9.3)	7 (8.0)
民族性	ヒスパニック又はラテン系	5 (11.1)	7 (16.3)	12 (13.6)
	非ヒスパニック、非ラテン系	39 (86.7)	33 (76.7)	72 (81.8)
	不明	1 (2.2)	3 (7.0)	4 (4.5)
身長	平均値±標準偏差	170.2±10.72	168.4±11.02	169.3±10.84
	中央値	169.0	166.5	168.3
	最小値，最大値	147，196	142，196	142，196
体重	平均値±標準偏差	72.8±18.18	71.2±13.41	72.0±15.96
	中央値	71.2	69.0	70.1
	最小値，最大値	45，151	41，104	41，151
BMI	平均値±標準偏差	25.1±5.21	25.0±3.61	25.0±4.47
	中央値	24.1	24.0	24.0
	最小値，最大値	17，42	19，32	17，42
地域	北米	17 (37.8)	13 (30.2)	30 (34.1)
	それ以外	28 (62.2)	30 (69.8)	58 (65.9)
発症年齢	平均値±標準偏差	24.5±7.03	26.7±6.56	25.6±6.86
	中央値	25.0	27.0	26.0
	最小値，最大値	10，42	12，41	10，42

2.7.6.7.2.4.2 投与開始前の被験者の特性

主要解析対象の投与開始前の被験者の特性を以下に説明する。

2.7.6.7.2.4.2.1 GNE ミオパチーの病歴及び管理

試験対象となったGNEミオパチー被験者の発症年齢の平均（SD）は25.6（6.86）歳（範囲10～42歳）であった。初診時の平均年齢（SD）は28.3（5.89）歳であり、平均診断年齢（SD）は31.8（6.94）歳であった。診断から本試験登録までの期間の中央値（範囲）は2.3（0.1～19.5）年であった。投与開始前の症状には、つまずき/垂れ足/垂趾（94.3%）、下肢及び足の脱力（90.9%）、歩行困難（89.8%）、階段を上ることが困難（84.1%）、疲労、腕や手の脱力、頻繁な転倒、移動及び体位変換困難が50%を超える例で認められ、次いで筋肉痛/攣縮/筋痙攣、疼痛及び他の症状であった（それぞれ50.0%、46.6%及び18.2%）。

68.2%の被験者でGNEミオパチーの症状緩和治療がされ（理学療法、鍼治療/指圧、マッサージ、カイロプラクティック及び/又は食事の変更など）、22.7%の被験者でGNEミオパチーに特化した薬物治療を受けたことがあり、クレアチニンによる治療が最も多かった（15.9%）。最も多い前治験薬はGNEミオパチーの基礎疾患によるもので、ビタミン/ミネラルサプリメント及び鎮痛薬であった。

1/3以上（36.4%）の被験者が、衣服、自宅、車、仕事又はその他の環境を適応できるように変えていた。

79.5%の被験者は階段の昇降を含め近隣を歩くことができたが、レクリエーションスポーツ（主に体重のかからない活動）に参加できるのは42%、跳躍（27.3%）や走ること（21.6%）ができる例は少なかった。競技スポーツに参加できる例は4.5%のみであった。下肢装具は56.8%の被験者が使用し、歩行補助器（杖、松葉杖、歩行器）（18.2%）又は車椅子/スクーター（5.7%）のいずれかを使用する例は少なかった。最も多い下肢矯正法はAFO（44.3%）で、40.9%の被験者が両足に使用していた。上肢矯正法を使用していた例はなかった。

2.7.6.7.2.4.2.2 投与開始前の筋力

投与開始前の上下肢筋力の予想標準値（年齢、性別、身長及び体重に基づく）に対する百分率を投与群ごとに図 2.7.6.7.2-2 にまとめた。上肢筋力合計点数の予想標準値に対する百分率の平均（SD）は、SA-ER群及びプラセボ群について、それぞれ56.3（24.42）%及び59.3（25.99）%であった。下肢筋力合計点数の予想標準値に対する百分率の平均（SD）は、それぞれ34.6（20.95）%及び36.5（23.92）%、膝伸筋の筋力の予想標準値に対する百分率の平均（SD）は、それぞれ58.0（20.21）%及び61.2（22.72）%であった。

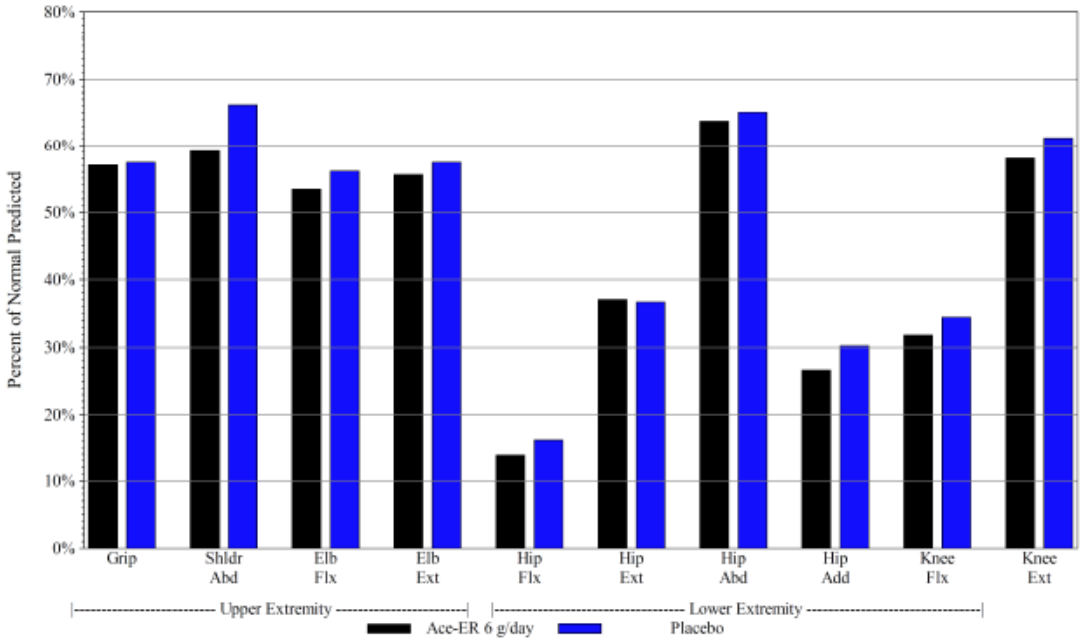


図 2.7.6.7.2-2 投与開始前の筋群別予想標準値に対する百分率（主要解析対象集団）

注）左より握力、肩外転筋、肘屈筋、肘伸筋、股関節屈筋、股関節伸筋、股関節外転筋、股関節内転筋、膝屈筋、膝伸筋それぞれの筋力の予想標準値に対する百分率の平均値

2.7.6.7.2.4.3 投与開始前の GNEM 機能活動尺度点数

GNEM 機能活動尺度にて日常活動への疾患の影響を評価した。投与開始前の総点数（100 点満点）の平均（SD）は SA-ER 群で 78.5（14.59）点、プラセボ群で 80.5（10.56）点であった。動作部分（40 点満点）の平均（SD）は、それぞれ 26.4（7.58）点及び 26.2（6.40）点、上肢部分（32 点満点）の平均（SD）は 28.2（4.94）点及び 29.4（3.03）点、自己管理部分（28 点満点）の平均（SD）は 24.0（4.03）点及び 24.9（2.85）点であった。

2.7.6.7.3 有効性

2.7.6.7.3.1 主要評価項目及び主要な副次評価項目の要約

主要評価項目及び主要な副次評価項目の投与開始前値及び投与開始前から 48 週目までの最小二乗変化量を表 2.7.6.7.3-1 に示す。主要評価項目及び主要な副次評価項目について治療群間に有意な差を認めず、SA-ER の 48 週間治療により、上下肢筋力及び機能において治療効果を認めないという結果になった。

表 2.7.6.7.3-1 主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果（主要解析対象集団）

パラメータ統計量	SA-ER (n=45)	プラセボ (n=43)	P値	Hochberg 調整有意水準	有意差
主要評価項目					
上肢筋力合計点数 (kg) 投与開始前 平均 (SD) 48 週最小二乗平均変化量 (SE) [95%CI]	55.99 (26.950) -2.25 (0.77) [-3.77,-0.74]	56.31 (29.287) -2.99 (0.87) [-4.69,-1.28]			
最小二乗平均変化量の差[95%CI]	0.74[-1.61,3.09]		0.5387	N/A	N/A
主要な副次評価項目					
膝伸筋の筋力 (kg) 投与開始前 平均 (SD) 48 週最小二乗平均変化量[95%CI]	26.53 (9.035) 0.05[-1.19,1.29]	26.65 (8.969) 0.45[-1.20,2.10]			
最小二乗平均変化量の差[95%CI]	-0.40[-2.38,1.58]		0.6938	0.05	No
下肢筋力合計点数 (kg) 投与開始前 平均 (SD) 48 週最小二乗平均変化量[95%CI]	53.52 (33.751) -1.92[-4.49,0.65]	55.17 (39.324) -0.44[-3.96,3.09]			
最小二乗平均変化量の差[95%CI]	-1.49[-5.83,2.86]		0.5023	0.025	No
GNEM 機能活動尺度の動作部分点数 投与開始前 平均 (SD) 48 週最小二乗平均変化量[95%CI]	26.38 (7.581) -2.49[-3.56,-1.42]	26.23 (6.403) -1.77[-2.59,-0.95]			
最小二乗平均変化量の差[95%CI]	-0.72[-2.01,0.57]		0.2739	0.0167	No

N/A =該当せず　最小二乗平均変化量の差[95%CI]：SA-ER とプラセボの変化量の差[95%CI]
GEE 推定値は、投与開始前からの変化量を従属変数とし、時点、群及び時点を固定効果、投与前値、性別及び地域を共変量とする複合対称性共分散構造の GEE モデルからのものである。

2.7.6.7.3.2 筋力計で測定した筋力

GNE ミオパチー被験者の身体機能障害の主な要因は筋力低下である。48 週間の試験期間中に投与開始前から 8 週間間隔で測定した。

2.7.6.7.3.2.1 上肢筋力

主要評価項目である上肢筋力合計点数の投与開始前の平均（SD）は、SA-ER 群で 56.0（26.95）kg、プラセボ群で 56.3（29.29）kg であった。上肢筋力合計点数及びその投与開始前からの変化量の推移を図 2.7.6.7.3-1、図 2.7.6.7.3-2 に示す。上肢筋力合計点数の投与開始前から 48 週までの最小二乗平均変化量及びその 95%信頼区間[CI]は SA-ER 群（-2.3[-3.8,-0.7] kg)、プラセボ群（-3.0[-4.7,-1.3] kg)であり、有意な差は認めず（最小二乗平均変化量の差：0.7[-1.6,3.1] kg;P=0.5387)、本試験では SA-ER の治療はプラセボと比較しベネフィットがないことが示された。

主要解析対象集団の測定値（欠損値を補完しない）を使用した解析と試験計画適合対象集団を使用した解析は、同様な結果であった。投与開始前からの上肢筋力合計点数変化量と血清中遊離アセノイラミン酸濃度の変化量に相関関係はなかった。

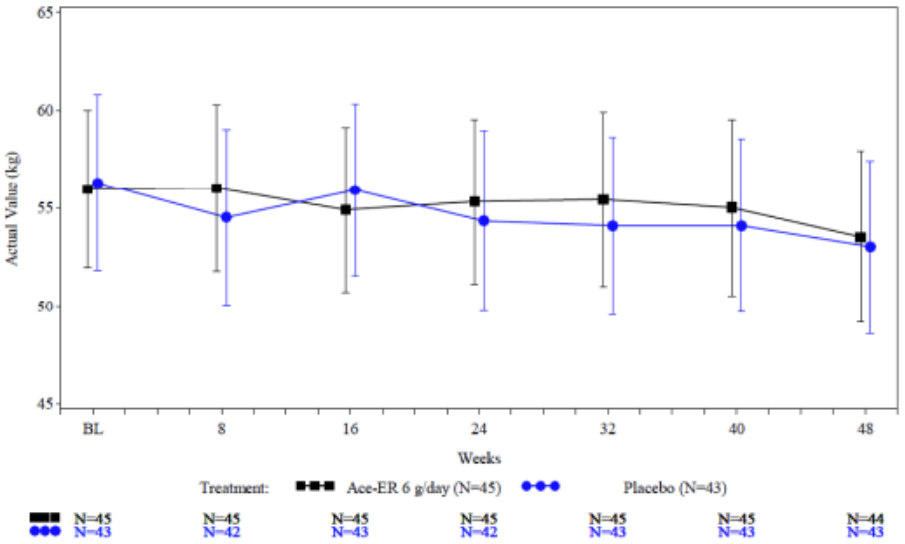


図 2.7.6.7.3-1 上肢筋力合計点数の平均値（±SE）の推移（主要解析対象）

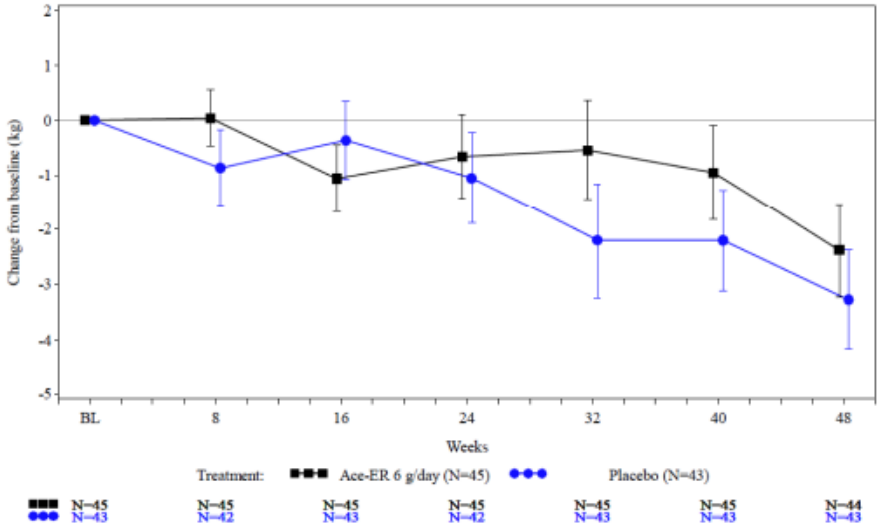


図 2.7.6.7.3-2 上肢筋力合計点数の投与開始前からの変化量平均値（±SE）の推移
（主要解析対象集団）

2.7.6.7.3.2.2 上肢筋力合計点数の予想標準値に対する百分率（三次評価項目）

上肢筋力合計点数の予想標準値に対する百分率（年齢、性別、身長及び体重による筋力標準値に対する割合）の結果は、上肢筋力合計点数の結果と同様であった。投与開始前の上肢筋力合計点数の予想標準値に対する百分率の平均（SD）は、SA-ER 群で 56.3（24.42）%、プラセボ群で 59.3（25.99）%であった。上肢筋力合計点数の予想標準値に対する百分率の投与開始前から 48 週までの最小二乗平均変化量及びその 95%信頼区間[CI]は SA-ER 群（-2.1[-3.6,-0.5]%）、プラセボ群（-2.9[-4.9,-0.8]%）であり、有意な差は認めなかった（最小二乗平均変化量の差：0.8[-1.8,3.4] %;P=0.5490）。

2.7.6.7.3.2.3 上肢筋力合計点数を構成する個々の筋肉群の筋力及びその予想標準値に対する百分率（三次評価項目）

上肢筋力合計点数を構成する個々の筋肉群の筋力及びその予想標準値に対する百分率においてもSA-ER群とプラセボ群に有意な差は認めなかった（表 2.7.6.7.3-2）。

表 2.7.6.7.3-2 上肢の個々の筋力及びその予想標準値に対する百分率の投与開始前から48週までの変化量の比較

上肢筋力合計点数を構成する個々の筋肉群の筋力	筋力（kg）		予想標準値に対する百分率(%)	
	最小二乗平均変化量の差(95%CI)	P値	最小二乗平均変化量の差(95%CI)	P値
握力	-0.49（-1.67,0.70）	0.4195	-1.15（-4.41,2.11）	0.4884
肩外転筋	0.50（-0.56,1.56）	0.3577	1.67（-3.71,7.04）	0.5438
肘屈筋	0.51（-0.44,1.46）	0.2929	1.56（-2.61,5.73）	0.4623
肘伸筋	0.22（-0.40,0.85）	0.4828	0.69（-3.16,4.55）	0.7240

最小二乗平均変化量の差(95%CI)：SA-ERとプラセボの変化量の差(95%CI)
GEE推定値は、投与開始前からの変化量を従属変数とし、時点、群及び時点を固定効果、投与前値、性別及び地域を共変量とする複合対称性共分散構造のGEEモデルからのものである。

2.7.6.7.3.2.4 下肢筋力（主要副次評価項目）

下肢筋力合計点数の投与開始前の平均（SD）は、SA-ER群で53.5（33.75）kg、プラセボ群で55.2（39.32）kgであった。下肢筋力合計点数の投与開始前からの変化量の推移を図2.7.6.7.3-3に示す。下肢筋力合計点数の投与開始前から48週までの最小二乗平均変化量及びその95%信頼区間[CI]はSA-ER群（-1.9[-4.5,0.7] kg）、プラセボ群（-0.4[-4.0,3.1] kg）であり、有意な差は認めず（最小二乗平均変化量の差：-1.5[-5.8,2.9] kg;P=0.5023）、本試験ではSA-ERの治療はプラセボと比較しベネフィットがないことが示された。

主要解析対象の測定値（欠損値を補完しない）を使用した解析と試験計画適合対象集団を使用した解析は、同様な結果であった。投与開始前からの下肢筋力合計点数の変化量と血清中遊離アセノイラミン酸濃度の変化量に相関関係はなかった。

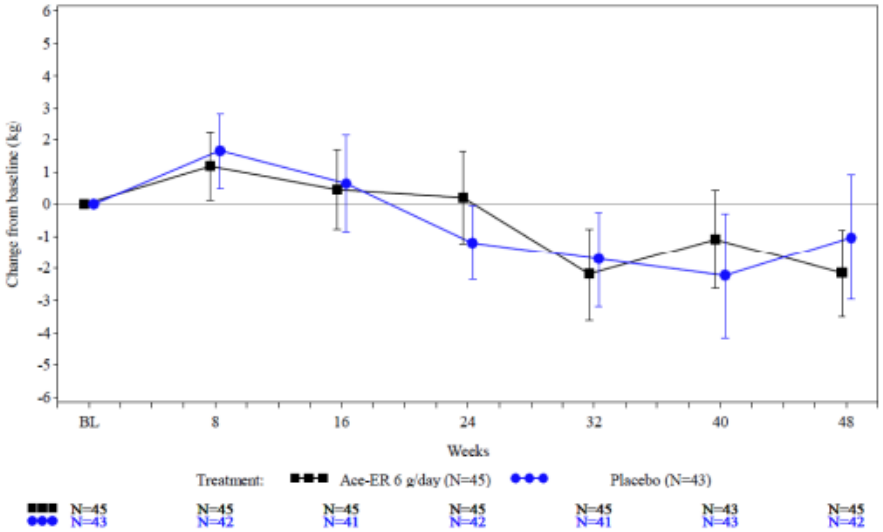


図 2.7.6.7.3-3 下肢筋力合計点数の平均値（±SE）の推移（主要解析対象）

2.7.6.7.3.2.5 下肢筋力合計点数の予想標準値に対する百分率（三次評価項目）

下肢筋力合計点数の予想標準値に対する百分率（年齢、性別、身長及び体重による筋力標準値に対する割合）の結果は、下肢筋力合計点数の結果と同様であった。投与開始前の下肢筋力合計点数の予想標準値に対する百分率の平均（SD）は、SA-ER 群で 34.6（20.95）%、プラセボ群で 36.5（23.92）%であった。下肢筋力合計点数の予想標準値に対する百分率の投与開始前から 48 週までの最小二乗平均変化量及びその 95%信頼区間[CI]は SA-ER 群（-1.6[-3.2,0.0]%）、プラセボ群（-0.3[-2.9,2.3]%）であり、有意な差は認めなかった（最小二乗平均変化量の差：-1.3[-4.3,1.8]%;P=0.4235）。

2.7.6.7.3.2.6 膝伸筋の筋力（主要副次評価項目）

膝伸筋の筋力の投与開始前の平均（SD）は、SA-ER 群で 26.5（9.04）kg、プラセボ群で 26.7（8.97）kg であった。膝伸筋の筋力及びその投与開始前からの変化量の推移を図 2.7.6.7.3-4 に示す。下肢筋力合計点数の投与開始前から 48 週までの最小二乗平均変化量及びその 95%信頼区間[CI]は SA-ER 群（0.1[-1.2,1.3] kg）、プラセボ群（0.5[-1.2,2.1]kg）であり、有意な差は認めず（最小二乗平均変化量の差：-0.4[-2.4,1.6]kg;P=0.6938）、本試験では SA-ER の治療はプラセボと比較しベネフィットがないことが示された。

主要解析対象集団の測定値（欠損値を補完しない）を使用した解析、試験計画適合対象集団を使用した解析は、同様な結果であった。投与開始前からの膝伸筋の筋力の変化量と血清中遊離アセノイラミン酸濃度の変化量に相関関係はなかった。

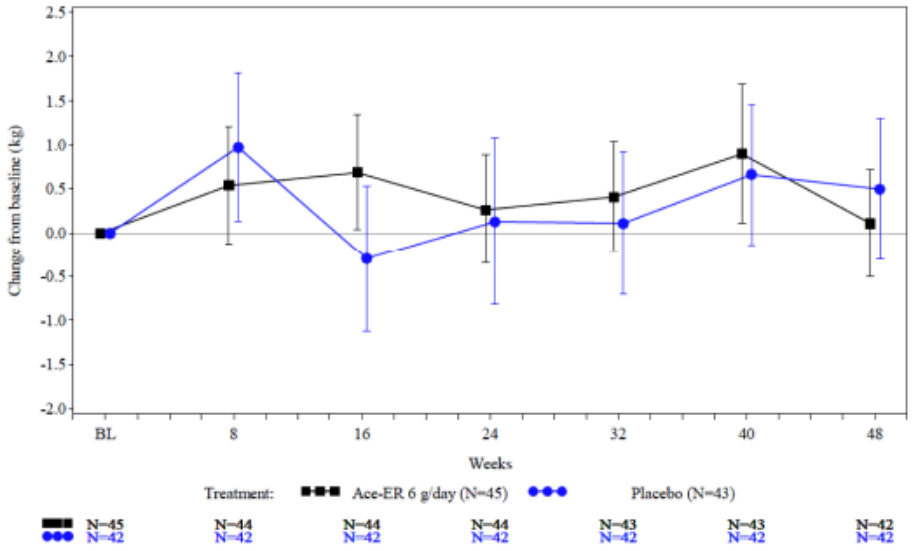


図 2.7.6.7.3-4 膝伸筋の筋力の投与開始前からの変化量平均値（±SE）の推移（主要解析対象）

2.7.6.7.3.2.7 膝伸筋の筋力の予想標準値に対する百分率（三次評価項目）

膝伸筋の筋力の予想標準値に対する百分率（年齢、性別、身長及び体重による筋力標準値に対する割合）の結果は、膝伸筋の筋力の結果と同様であった。投与開始前の膝伸筋の筋力の予

想標準値に対する百分率の平均（SD）は、SA-ER 群で 58.0（20.21）%、プラセボ群で 61.2（22.72）%であった。膝伸筋の筋力の予想標準値に対する百分率について、投与開始前から 48 週までの最小二乗平均変化量及びその 95%信頼区間[CI]は SA-ER 群（0.2[-2.6,3.0]%）、プラセボ群（1.1[-3.0,5.2]%）であり、有意な差は認めなかった（最小二乗平均変化量の差：-0.9[-5.6,3.8] %;P=0.7175）。

2.7.6.7.3.2.8 下肢筋力合計点数を構成する個々の筋肉群の筋力及びその予想標準値に対する百分率

下肢筋力合計点数を構成する個々の筋肉群の筋力及びその予想標準値に対する百分率においても SA-ER 群とプラセボ群に有意な差は認めなかった（表 2.7.6.7.3-3）。

表 2.7.6.7.3-3 下肢の個々の筋力及びその予想標準値に対する百分率の投与開始前から 48 週までの変化量の比較（主要解析対象集団）

下肢筋力合計点数を構成する個々の筋肉群の筋力	筋力（kg）		予想標準値に対する百分率(%)	
	最小二乗平均変化量の差(95%CI)	P 値	最小二乗平均変化量の差(95%CI)	P 値
股関節外転筋	0.30（-1.07,1.66）	0.6683	1.10（-4.38,6.58）	0.6935
股関節内転筋	-0.30（-1.58,0.99）	0.6522	-1.01（-5.55,3.54）	0.6639
股関節屈筋	0.02（-1.08,1.12）	0.9703	-0.30（-2.74,2.14）	0.8102
股関節伸筋	-1.34（-3.40,0.72）	0.2024	-4.66（-11.02,1.70）	0.1509
膝屈筋	-0.09（-0.86,0.68）	0.8220	-1.01（-4.59,2.57）	0.5813

最小二乗平均変化量の差(95%CI)：SA-ER とプラセボの変化量の差(95%CI)
GEE 推定値は、投与開始前からの変化量を従属変数とし、時点、群及び時点を固定効果、投与前値、性別及び地域を共変量とする複合対称性共分散構造の GEE モデルからのものである。

2.7.6.7.3.3 被験者報告アウトカム

2.7.6.7.3.3.1 身体機能

8 週ごとに GNEM 機能活動尺度（GNEM-FAS）を使用して、様々な日常生活活動をする能力の変化を下肢（動作点数、主要な副次評価項目）、上肢（上肢点数、副次評価項目）、自己管理（自己管理点数、三次評価項目）について評価した、総点数（三次評価項目）も計算した。SA-ER 群とプラセボ群で GNEM-FAS 部分点数及び総点数の投与開始前から 48 週目までの最小二乗平均変化量（95%CI）に有意な差を認めなかった（表 2.7.6.7.3-4）。

主要解析対象集団の GNEM-FAS の動作点数（最高値 40）及び上肢点数（最高値 32）に関し、投与開始前が最高値である例を除いた結果及び試験計画適合対象集団を使用した結果は、主要解析対象集団の GNEM-FAS の動作点数及び上肢点数の結果と同様であった。投与開始前からの上肢筋力合計点数変化量と GNEM-FAS の上肢点数変化量に相関関係はなく、投与開始前からの下肢筋力合計点数変化量と GNEM-FAS の動作点数変化量に相関関係はなかった。

表 2.7.6.7.3-4 GNEM-FAS 部分点数及び総点数の投与開始前から 48 週までの変化量の比較（主要解析対象集団）

評価区分	最小二乗平均変化量の差（95%CI）	P 値
動作（主要な副次評価項目）	-0.72（-2.01,0.57）	0.2739
上肢（副次評価項目）	-0.32（-1.39,0.75）	0.5608
自己管理（三次評価項目）	0.35（-0.57,1.26）	0.4578
総点数（三次評価項目）	-0.57（-2.92,1.77）	0.6328

最小二乗平均変化量の差(95%CI)：SA-ER とプラセボの変化量の差(95%CI)
GEE 推定値は、投与開始前からの変化量を従属変数とし、時点、群及び時点を固定効果、投与前値、性別及び地域を共変量とする複合対称性共分散構造の GEE モデルからのものである。

2.7.6.7.3.3.2 INQoL

INQoL は、治療期間中 8 週間ごとに評価され、筋力低下、筋肉のこわばり、筋肉の痛み、疲れ並びに日常生活（活動、自立、人間関係、感じ方、外見）への筋疾患の症状の影響の変化を評価した。QOL 点数も各時点で計算した。INQoL の各評価項目及び QOL 点数（三次評価項目）の投与開始前から 48 週目までの最小二乗平均変化量の差（95%CI）に有意な差は認めなかった（表 2.7.6.7.3-5）。

表 2.7.6.7.3-5 INQoL 各評価項目及び QOL 点数の投与開始前から 48 週目までの変化量の比較（主要解析対象集団）

INQoL 各評価項目（三次評価項目）	最小二乗平均変化量の差（95%CI）	P 値
筋力低下	2.30（-3.32, 7.92）	0.4230
筋肉のこわばり	-5.07（-12.47,2.32）	0.1786
筋肉の痛み	-2.42（-11.54,6.70）	0.6027
疲れ	-2.44（-10.47,5.59）	0.5522
日常生活	0.71（-5.11,6.54）	0.8106
自立度	-0.92（-7.55,5.72）	0.7869
人間関係	-0.98（-7.34,5.38）	0.7618
感じ方	0.07（-5.53,5.67）	0.9794
外見	-3.17（-10.37,4.02）	0.3877
QOL（全体の点数）	-1.70（-7.42,4.02）	0.5602

最小二乗平均変化量の差(95%CI)：SA-ER とプラセボの変化量の差(95%CI)
GEE 推定値は、投与開始前からの変化量を従属変数とし、時点、群及び時点を固定効果、投与前値、性別及び地域を共変量とする複合対称性共分散構造の GEE モデルからのものである。

2.7.6.7.3.3.3 臨床全般印象度（CGI）

臨床全般印象度（CGI）については、投与開始前、24 及び 48 週に症状の重症度及びその変化を治験責任（分担）医師が評価した。投与開始前の重症度では、GNE ミオパチーにより SA-ER 群の 46.7%、プラセボ群の 60.5%が中等度の影響、またそれぞれ 11.1%及び 7.0%が著しい影響、さらにそれぞれ 4.4%及び 0%が深刻な影響を受けていた。試験中に症状に変化がなかった被験者の割合は、24 週でそれぞれ 60.0%及び 60.5%、48 週でそれぞれ 46.7%及び 53.5%であった。投与開始前から 48 週までの臨床全般印象度の最小二乗平均変化量[95%CI]は SA-ER 群（-0.5[-0.7,-0.3]）及びプラセボ群（-0.2[-0.5,0.0]）と有意な差は認めなかった（最小二乗平均変化量の差[95%CI]：-0.3[-0.5、0.0]；P= 0.0857）。

2.7.6.7.3.4 動作評価

2.7.6.7.3.4.1 上肢（負荷上腕挙げ試験）

投与開始前の負荷上腕挙げ試験の 30 秒間の平均（SD）回数は、SA-ER 群で 30.5（10.45）回、プラセボ群で 28.2（9.82）回であった。投与開始前から 48 週までの最小二乗平均変化量（95%CI）は、SA-ER 群（0.0[-2.2,2.3]回）とプラセボ群（2.8[0.2,2.3]回）に有意な差を認めなかった（最小二乗平均変化量の差[95%CI]：-2.8[-6.3,0.8]回;P=0.1235）。

2.7.6.7.3.4.2 下肢（坐位立位変換試験及び 6 分間歩行試験）

投与開始前の坐位立位変換試験の 30 秒間の平均（SD）回数は、SA-ER 群で 12.4（4.10）回、プラセボ群で 12.6（4.32）回であった。投与開始前から 48 週までの最小二乗平均変化量（95%CI）は、SA-ER 群（0.1[-0.6,0.8]回）とプラセボ群（0.5[-0.2,1.3]回）に有意な差を認めなかった（最小二乗平均変化量の差[95%CI]：-0.4[-1.4,0.6]回;P= 0.3907）。

投与開始前の 6 分間歩行試験の平均（SD）歩行距離は、SA-ER 群で 367.0（115.07）m、プラセボ群で 361.2（109.87）m であった。それぞれの年齢及び性別による予想標準値に対する百分率は 50.0%及び 49.9%であった。投与開始前から 48 週までの最小二乗平均変化量（95% CI）は、SA-ER 群（-17.8[-32.1,-3.5] m）とプラセボ群（-6.8 [-16.8,3.2] m）に有意な差を認めなかった（最小二乗平均変化量の差[95%CI]：-11.0[-27.6,5.7] m;P=0.1964）。予想標準値に対する百分率においても有意な差を認めなかった（最小二乗平均変化量の差[95%CI]：-1.4[-3.7,0.9]%;P=0.2241）。

2.7.6.7.3.5 筋肉損傷のマーカー

投与開始前の血清 CK 濃度の平均（SD）は SA-ER 群で 565.4（426.85）U/L（範囲：83～2090 U/L）、プラセボ群で 461.7（349.55）U/L（範囲：70～1523 U/L）であり、成人の正常域（男性 32～294 U/L、女性 33～211 U/L）を超えていた。投与開始前から 48 週までの最小二乗平均変化量（95%CI）は、SA-ER 群（-23.7[-81.9、34.5] U/L）及びプラセボ群（-78.0[-132.8,-23.2] U/L）で、有意な差は認められなかった（最小二乗平均変化量の差[95%CI]：54.3[-23.1,131.7] U/L;P=0.1691）。

2.7.6.7.4 薬物動態

2.7.6.7.4.1 血清中遊離アセノイラミン酸濃度

アセノイラミン酸は食事からの摂取と生合成によっても供給されるので、血清中遊離アセノイラミン酸濃度は内因性のものと、食事及び治験薬由来の両方から成る。投与開始前の平均濃度（SD）は、SA-ER 群で 0.16（0.03） μg/mL、プラセボ群で 0.16（0.04） μg/mL であった。SA-ER 群では 8 週で 0.34（0.14） μg/mL に増加し、その後 16 週目の 0.37（0.14） μg/mL から 48 週目の 0.30（0.13） μg/mL と比較的安定したまま推移した。プラセボ群では約