0.16 μg/mL と投与開始前と同程度のままであり、各時点で SA-ER 群において有意に高値を示した（P<0.001）。

2.7.6.7.4.2 尿中アセノイラミン酸濃度

尿中の遊離アセノイラミン酸濃度より治験薬の吸収を、総アセノイラミン酸濃度より累積排泄量を検討した。投与開始前の尿中遊離アセノイラミン酸濃度の平均（SD）は、SA-ER 群で 19.5（11.92） μg/mL、プラセボ群で 17.5（11.17） μg/mL であった。SA-ER 群の尿中遊離アセノイラミン酸濃度は、16 週目に投与開始前から 65.6（54.34） μg/mL 上昇し、32 週で 57.1（37.79） μg/mL、48 週で 60.8（47.55） μg/mL と比較的安定して推移した。プラセボ群では投与開始前と同程度のままで、18.4（10.46）～19.6（12.13） μg/mL の範囲であった。SA-ER 群の尿中遊離アセノイラミン酸濃度の変化は投与開始後の各時点でプラセボ群より有意に大きく（P<0.001）、尿中への排泄が確認された。

尿中総アセノイラミン酸濃度も同様な傾向を示した。投与開始前濃度の平均（SD）は、SA-ER 群で 54.9（32.24） μg/mL、プラセボ群で 52.4（30.48） μg/mL であった。SA-ER 群では 32 週目に投与開始前から 63.4（39.51） μg/mL 上昇し、その後比較的安定して推移した。プラセボ群の濃度は投与開始前と同様で、投与開始後の平均（SD）は 49.5（29.45）～54.5（33.59） μg/mL であった。しかしながら、被験者間変動は両群とも大きく、投与開始後各時点での濃度の変化に両群で有意な差が認められなかった（P>0.05）。

2.7.6.7.5 安全性

安全性は、有害事象及び重篤有害事象の発生率、頻度及び重症度並びに定期的病歴、バイタルサイン、身体所見、臨床検査、自殺念慮及び行動、併用薬について投与開始前からの臨床的に有意な変化によって評価した。

2.7.6.7.5.1 曝露の程度

投与期間の平均（SD）は、SA-ER 群で 340.2（12.02）日、プラセボ群で 332.9（40.86）日であり、ほとんどの例で 48 週間の試験期間を終了した。錠剤の総服用数の平均（SD）は、SA-ER 群で 3854.9（332.58）錠、プラセボ群で 3903.0（397.09）錠であり、服用率は SA-ER 群で 94.4%、プラセボ群で 95.9%と高かった。両群とも各 1 例を除き 80%以上の服薬率であった。血清中遊離アセノイラミン酸濃度は、この結果を裏付けるものであった。

2.7.6.7.5.2 全有害事象

1 件以上の有害事象が両群の大部分の例で発生したが、プラセボ群（81.8%）と比較して SA-ER 群（95.6%）に多かった（表 2.7.6.7.5-1）。この違いは主に胃腸関連及び筋骨格関連の有害事象の発生に起因していた。重症度はほとんどが軽度（グレード 1）から中等度（グレード 2）であった。各群 3 例（7%）に 1 件以上の重度（グレード 3）の有害事象が発生した

が、グレード3を超えるものはなかった。治験薬に関連のある有害事象はSA-ER群の48.9%、プラセボ群の40.9%に認められた。

重篤な有害事象はSA-ER群に2例（4.4%；急性心筋梗塞、急性胃炎）、プラセボ群に1例（2.3%；中絶）が認められた。SA-ER群の急性胃炎は重篤未知の副作用であり、治験責任（分担）医師により重症度は中等度、治験薬と関連性は関連の可能性ありと判定された。治験薬の投与は中断され、回復後投与が再開された。SA-ER群の急性心筋梗塞は治験責任（分担）医師により重症度は重度、治験薬と関連ないらしいと判定された。治験薬の服用が継続されたまま、この有害事象は消失した。プラセボ群の中絶は、治験責任（分担）医師により、重症度は軽度、治験薬とは関連なしと判定された。中絶は合併症もなく、治験薬の服用は継続されたままであった。

投与中止又は試験中止をもたらした有害事象はなく、死亡例もなかった。

表 2.7.6.7.5-1 有害事象の総括（安全性解析対象集団）

区分	SA-ER 6 g/日 (n=45)	プラセボ (n=44)
有害事象が発生した被験者数 (%)	43 (95.6)	36 (81.8)
最高の重症度による分類　例数(%)		
グレード1（軽度）	19(42.2)	14(31.8)
グレード2（中等度）	21(46.7)	19(43.2)
グレード3（重度）	3(6.7)	3(6.8)
グレード4（生命を脅かす）	0	0
グレード5（有害事象による死亡）	0	0
治験薬と関連のある有害事象が発生した被験者数 (%)	22(48.9)	18(40.9)
重篤な有害事象（件）	2	1
重篤な有害事象が発生した被験者数 (%)	2(4.4)	1(2.3)
中止の原因となった有害事象（件）	0	0
中止の原因となった有害事象が発生した被験者数 (%)	0	0

2.7.6.7.5.2.1 多く認められた有害事象

表 2.7.6.7.5-2に、いずれかの群に10%以上発生した有害事象を基本語により多い順に示す。ほとんどの有害事象が両群に認められた。SA-ER群に多く認められた有害事象は上腹部痛（SA-ER：22.2%、プラセボ：6.8%、以下同様に示す）、関節痛（20.0%、11.4%）下痢（17.8%、13.6%）であった。プラセボ群に多く認められた有害事象は、インフルエンザ様疾患（8.9%、25.0%）、転倒（15.6%、15.9%）、頭痛（15.6%、15.9%）であった。群間で発生率に10%（5人以上）以上の差があった有害事象は、インフルエンザ様疾患（8.9%、25.0%）、上腹部痛（22.2%、6.8%）、筋肉痛（13.3%、2.3%）であった。器官別大分類別に最も多く認められた有害事象は以下である。

- SA-ER：胃腸障害（55.6%、38.6%）、筋骨格系及び結合組織障害（51.1%、36.4%）、神経系障害（40.0%、34.1%）
- プラセボ：一般・全身障害及び投与部位の状態（28.9%、45.5%）、胃腸障害（55.6%、38.6%）、筋骨格系及び結合組織障害（51.1%、36.4%）

群間差が10%を超える発生が認められた有害事象の器官別大分類は、胃腸障害（55.6%、38.6%）、一般・全身障害及び投与部位の状態（28.9%、45.5%）、筋骨格系及び結合組織障害（51.1%、36.4%）、感染症及び寄生虫症（37.8%、27.3%）であった。

表 2.7.6.7.5-2 いずれかの群に 10%以上発生した有害事象（安全性解析対象集団）

基本語	SA-ER 6 g/日 (n=45)	プラセボ (n=44)
有害事象が発生した被験者数 (%)	43 (95.6)	36 (81.8)
上腹部痛	10 (22.2)	3 (6.8)
関節痛	9 (20.0)	5 (11.4)
下痢	8 (17.8)	6 (13.6)
転倒	7 (15.6)	7 (15.9)
頭痛	7 (15.6)	7 (15.9)
放屁	6 (13.3)	5 (11.4)
筋力低下	6 (13.3)	3 (6.8)
筋肉痛	6 (13.3)	1 (2.3)
背部痛	5 (11.1)	4 (9.1)
咳嗽	5 (11.1)	4 (9.1)
悪心	5 (11.1)	2 (4.5)
上気道感染	5 (11.1)	1 (2.3)
インフルエンザ様疾患	4 (8.9)	11 (25.0)

注：同一例に同じ基本語の有害事象が複数件発生しても 1 件として集計した。

2.7.6.7.5.2.2 治験薬との関連性があった全有害事象

治験薬との関連は、関連なし、関連ないらしい、関連の可能性あり、多分関連あり、関連あり、の 5 段階で分類した。

SA-ER 群の 48.9%、プラセボ群の 40.9%に、治験責任（分担）医師が治験薬と関連あると判定（関連の可能性あり、多分関連あり、関連あり）した有害事象が認められた。多く認められた治験薬と関連のある有害事象を基本語で示すと SA-ER 群に多くみられた有害事象は上腹部痛（SA-ER：17.8%、プラセボ：6.8%、以下同様に示す）、下痢（15.6%、9.1%）、放屁（13.3%、11.4%）、プラセボ群に多くみられた有害事象は、放屁、下痢、腹部膨満（8.9%、9.1%）であった。同様に器官別大分類によれば、多く認められた治験薬と関連ある有害事象は両群とも胃腸障害であった（42.2%、31.8%）。治験薬と関連のある重篤な有害事象は SA-ER 群の 1 例に発現した急性胃炎のみであった。

2.7.6.7.5.2.3 重症度別の全有害事象

重症度はほとんどが軽度（グレード 1）から中等度（グレード 2）であった。各群 3 例ずつ（7%）に 1 件以上の重度（グレード 3）の有害事象が発生した。これらの重度の有害事象は SA-ER 群に発生した急性心筋梗塞、下痢、痔核、筋攣縮が 1 例ずつ、プラセボ群に発生した靱帯捻挫、関節痛、坐骨神経痛が各 1 例であった。このうち被験者　CA*　（SA-ER 群）の下痢の増悪のみが治験薬と関連ありと判定されたが、重篤ではなく投薬により 1 日以内に回復した。グレード 3 を超える有害事象は認められなかった。

2.7.6.7.5.3 有害事象による治験薬の中止又は試験中止

該当例はなかった。

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.6.7.5.4 重篤有害事象

重篤な有害事象はSA-ER群で2例（4.4%；急性心筋梗塞、急性胃炎）、プラセボ群で1例（2.3%；中絶）が認められた。急性胃炎（被験者　AF*　）は、関連の可能性ありと判定された。

- 被験者　AD*　（急性心筋梗塞、SA-ER群）：4[redacted]歳の白人男性喫煙者。高血圧、脂質異常症、高トリグリセリド血症、肝酵素上昇の既往歴があり、降圧薬、コレステロール合成阻害薬、アセチルサリチル酸を併用している。左腕の間歇性の疼痛と胸の灼熱感が2週間続き、入院前日より悪化、投与51日目に救急治療室に入院した。トロポニンT及びCPKが高値、心電図上は有意な変化なくST上昇を伴わない心筋梗塞と診断された。経皮的冠動脈インターベンションにて回復し、翌日退院した。盲検性は維持されたままで、治験薬は継続して投与されていた。その後、6分間歩行試験にて2回胸痛が発生するも、再発なし。重篤、重度（グレード3）、20年間の喫煙歴と合併症より治験薬とは関連ないらしいと判定された。
- 被験者　AF*　（急性胃炎、SA-ER群）：2[redacted]歳の白人男性。投与51日目に、重度の腹痛、嘔気、1回の嘔吐があり、入院。PPI投与開始後緩解し、入院4日後に退院した。治験薬の投与は有害事象発現と同時に中断したが盲検性は維持されたままで、中止12日後に投与を再開した。重篤、中等度（グレード2）、治験薬とは関連の可能性ありと判定された。
- 被験者　AE*　（中絶、プラセボ群）：2[redacted]歳の白人女性。実際は中絶しているがMedDRAにおける基本語の「流産」を使用している。過去に3回出産を経験し、治験開始年にGNEミオパチーの診断を受けていた。事象発現前の最終月経は投与開始8ヵ月目。10ヵ月目に中絶術を合併症なく終え、翌々日に主訴なく健康な状態で退院した。中絶日のみ治験薬を減量したが盲検下で治験薬の投与を継続。重篤、軽度（グレード1）、治験薬と関連なしと判定された。

2.7.6.7.5.5 死亡

死亡例は認められなかった。

2.7.6.7.5.6 注目した有害事象

MedDRA標準検索式で事前定義した注目すべき有害事象は胃腸障害（狭義及び広義）及び肝臓関連臨床検査であった。

2.7.6.7.5.6.1 胃腸障害

SA-ER群の51.1%、プラセボ群の31.8%に胃腸障害（狭義）が認められた。このうち治験薬と関連ありとされた胃腸障害の有害事象に限るとSA-ER群で42.2%、プラセボ群で27.3%であった。このうち群間の発生率に5%（3例以上）を越える差がある有害事象は上腹部痛

＊新薬承認情報提供時に置換

（SA-ER 17.8%、プラセボ 6.8%）、下痢（SA-ER 15.6%、プラセボ 9.1%）であった。重篤と判定された胃腸障害（狭義）の例はなかった。

胃腸障害（広義）としてSA-ER群の1例（被験者　AD*　）に胸痛が認められた。重症度がグレード1（軽度）、重篤でなく、関連なしと判定された。胃腸障害（広義）の有害事象はプラセボ群には認められなかった。

2.7.6.7.5.6.2 肝機能関連臨床検査

SA-ER群の4例（8.9%）、プラセボ群の3例（6.8%）に肝機能関連の臨床検査有害事象が認められた。SA-ER群では、全例でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ALT増加）が認められた。プラセボ群では、2例にALT増加、1例に肝機能検査異常（ALT及びAST増加）が認められた。うちSA-ER群の3例及びプラセボ群の2例で治験薬と関連ありと判定された。しかし、SA-ER群の2例（被験者　BG*　、　BE*　）、プラセボ群の1例（被験者　BF*　）では投与開始前から増加しており、SA-ER群の1例（被験者　BG*　）は治験開始時に脂肪肝を合併していた。

重症度は軽度から中等度で、重篤と判定されたり、試験中止をもたらしたりした例はなかった。被験者　BG*　、　BF*　を除き正常範囲内であり、SA-ER群の被験者　BE*　を除く全例で試験終了までに回復ないし低下した。

SA-ER群において有害事象のALT増加が認められる間、被験者　BG*　の1例を除きGGTは正常範囲内であり、被験者　BA*　を除き全例でクレアチンキナーゼは上昇していた。

また、群間の発生率と重症度が類似しているので、肝機能検査異常は、治験薬に関連しているというより骨格筋疾患や既存の肝疾患に関連している可能性がある。

2.7.6.7.5.7 臨床検査

2.7.6.7.5.7.1 血液学的検査

臨床的に意義のある血液学的検査異常は認められなかった。投与開始前に正常でその後高値又は低値に移行した例は少なかった。プラセボ群の1例に臨床的意義のある貧血を認めたが、SA-ER群には臨床的意義のある変化は認められなかった。

2.7.6.7.5.7.2 血液生化学的検査

GNEミオパチーの疾患に由来する異常を除き、臨床的に意義のある血液生化学的検査異常は認められなかった。多くの例で投与開始前のクレアチンキナーゼ増加（SA-ER 84.1%、プラセボ 68.2%）及び血中クレアチニン減少（SA-ER 71.1%、プラセボ 54.5%）を認め、これらは試験中おおむね維持された。クレアチンキナーゼ増加は、各群2例が臨床的に意義ありと判定されたが、治験薬と関連ありと判定された例はなかった。

ALT（SA-ER 37.8%、プラセボ 31.8%）及びAST（SA-ER 22.2%、プラセボ 25.0%）増加が認められた。ALT値が投与開始前正常から高値に変化した例は、両群とも10～20%に認めら

＊新薬承認情報提供時に置換

れた。AST 値が投与開始前正常から高値に変化した例は、各時点で 10%未満に認められた。これらのうち SA-ER 群の 4 例（8.9%）、プラセボ群の 3 例（6.8%）で臨床的に意義のある増加と判定された。群間で肝酵素異常に明らかな違いはなかった。

他の臨床的に意義のある異常として、SA-ER 群の 2 例、プラセボ群の 1 例の血中トリグリセリド増加、SA-ER 群の 1 例の高トリグリセリド血症の悪化、SA-ER 群の 1 例の血中アルカリフォスファターゼ増加があった。これらの異常は、両群各 1 例の血中トリグリセリド増加を除き治験薬と関連はないと判定された。また、プラセボ群の 1 例の血中トリグリセリド増加を除けば、試験終了までに回復した。

2.7.6.7.5.7.3 尿検査

臨床的に意義のある尿検査異常はなかった。尿潜血陽性を除いて、両群において投与開始前に正常でその後高値、低値又は異常、あるいは投与開始前の陰性から陽性に移行した例は少なかった。臨床的に意義があると考えられた変化は認められなかった。

2.7.6.7.5.8 バイタルサイン、身体所見及びその他の所見

2.7.6.7.5.8.1 バイタルサイン

臨床的に意義のあるバイタルサインの変化は認められなかった。両群について、拡張期血圧及び収縮期血圧の投与開始前から各時点の平均変化は±5 mmHg 未満であり、心拍数は±3 bpm 以下であった。平均体温（約 37℃）及び平均呼吸数（16～18 回/分）は、正常であった。

2.7.6.7.5.8.2 身体所見

身体所見及び神経学的検査は、投与開始前、24 週及び 48 週（又は早期終了）に全項目検査を実施した。他の来院時には簡略検査を実施した。神経学的検査では、認知、脳神経、運動機能、協調及び歩行、反射及び感覚機能を評価した。両群の被験者の多くは、筋肉系及び関連する神経学的プロセスに関連するものを除くすべての系で正常な身体的／神経学的検査結果を示した。大部分の被験者が基礎疾患の GNE ミオパチーによる筋骨格の異常所見、協調及び歩行、運動機能並びに反射の障害を投与開始前に有していた。試験を通して、これらの異常や障害は、ほとんどの被験者でそのまま変わることがなかった。

2.7.6.7.5.8.3 自殺念慮と行動

コロンビア自殺重症度評価尺度により評価し、回答は、来院中にレビューされ、自殺念慮又は行動が認められた場合、治験責任（分担）医師は被験者を迅速に評価し、適切な管理と安全の確保をすることとした。

自殺念慮や行動の傾向は観察されなかった。投与開始前では両群とも自殺行動を認めた例はなく、両群各 2 例に全般的な自殺念慮を認めた。SA-ER 群の 1 例に非自殺的自傷行為を認め

た。投与開始後は、自殺行動又は他の自傷行為を認めた例はなく、SA-ER 群の 1 例は自殺念慮を示した。

2.7.6.7.5.8.4 妊娠検査

試験計画で予定された各時点で、尿中妊娠検査は陰性であった。プラセボ群の 1 例（被験者 AE* ）は、32 週の検査後に妊娠したが、次の検査予定時点（48 週）の前に中絶した。

2.7.6.7.5.9 併用薬

多数の例（SA-ER 86.7%、プラセボ 79.5%）で、併用薬を使用した。基礎疾患の GNE ミオパチーに対する処方として鎮痛のために薬剤を使用した：イブプロフェン（SA-ER 24.4%、プラセボ 36.4%）とパラセタモール（SA-ER 24.4%、プラセボ 31.8%）。

2.7.6.7.5.10 尿中 ManNAc 濃度

尿中 ManNAc 濃度を投与開始前、16、32、48 週目に測定し、禁止薬物が検出されないかを評価した。投与開始前の ManNAc 濃度の平均（SD）は、SA-ER 群で 10.6（6.35） μg/mL、プラセボ群で 12.8（20.46） μg/mL であった。投与開始前に SA-ER 群（1.4～29.7 μg/mL）と比較して、プラセボ群（1.1～132 μg/mL）はばらつきが大きかった。両群間における投与開始前からの最小二乗平均変化量の差は、各時点で 3 μg/mL 未満であり、16 及び 48 週では有意な変化ではなかった。しかし、32 週においては有意となった（2.7 μg/mL；95%CI：0.0,5.4）（P=0.0466）が、群間の値の差は小さかった。試験中の両群の比較的安定した平均値の推移も考慮すると、被験者が禁止薬物を服用しなかったことを示唆するものと考える。

2.7.6.7.6 考察及び結論

2.7.6.7.6.1 考察

この第Ⅲ相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、GNE ミオパチー成人被験者 89 例における SA-ER 投与の有効性と安全性を評価した。投与期間の平均（SD）は、SA-ER 群で 340.2（12.02）日、プラセボ群で 332.9（40.86）日であり、ほとんどの例で 48 週間の試験期間を終了した。治験薬の服用率は SA-ER 群で 94.4%、プラセボ群で 95.9%と高かった。SA-ER 群の血清中遊離アセノイラミン酸濃度はプラセボ群の 2 倍程度となり、この服用率を裏付けるものであった。

主要評価項目（上肢筋力合計点数）及び主要な副次評価項目（膝伸筋の筋力、下肢筋力合計点数、GNEM 機能活動尺度の動作点数）の投与開始前から 48 週までの変化量について治療群間に有意な差は認められず、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は認められないという結果になった。

＊新薬承認情報提供時に置換

上下肢機能の変化を評価する他の有効性の副次評価項目（GNEM-FAS 上肢点数、負荷上腕挙げ試験、坐位立位変換試験、6 分間歩行試験）において群間に有意な差は認められなかった。また、三次評価項目（個々の上下肢筋群の筋力、上下肢筋力合計点数及び個々の筋力の予想標準値に対する百分率、GNEM-FAS の自己管理点数及び総点数、INQoL 点数、CGI 点数、血清 CK 濃度）においても群間に有意な差は認められなかった。

全体として、48 週の試験で SA-ER は忍容性が良好であった。SA-ER 群の AE の発生率（95.6%）はプラセボ群（81.8%）と比較して少し高かった。この違いは主に胃腸関連及び筋骨格関連の有害事象の発生（15%以上）に起因していた。両群とも治験薬と関連のある有害事象として胃腸障害の有害事象が最も多かったが、SA-ER 群の発生率（42.2%）は、プラセボ群（31.8%）と比較して約 10%高かった。他の治験薬と関連のある有害事象には肝臓関連の臨床検査異常も含め両群間で有意な差はなかった。ほとんどの有害事象は軽度から中程度であり、生命を脅かす有害事象、致死的有害事象又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。3 例（SA-ER 2 例、プラセボ 1 例）に重篤な有害事象が認められ、うち 1 例（急性胃炎、SA-ER 群）は治験薬と関連ありと判定された。重篤未知の副作用で、重症度は中等度、投薬により回復し、SA-ER 再開後は再発しなかった。

基礎疾患である GNE ミオパチーを反映して血清クレアチンキナーゼ増加及び血清クレアチニン減少が認められた以外、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に意義のある異常は認められなかった。臨床的に意義のあるバイタルサイン、身体所見、自殺念慮又は行動も認められなかった。

全体として安全性は第Ⅱ相試験の結果と同様であった。

2.7.6.7.6.2 結論

試験の結論を以下にまとめた。

適切に管理された 48 週無作為化二重盲検プラセボ対照試験で、主要評価項目である上肢筋力合計点数の投与開始前から 48 週までの変化量において SA-ER 6 g/日の治療効果は認められなかった。

- 他の有効性評価項目である上肢及び下肢筋力、機能、INQoL 及び血清 CK 濃度においても治療効果は認められなかった。
- 全体として SA-ER 6 g/日は、この 48 週間投与試験で良好な忍容性を示し、安全性は先の第Ⅱ相試験の結果と同様であった。

2.7.6.8 外国安全性有効性検討延長試験

（添付資料 5.3.5.2-4）

外国第Ⅱ相延長試験、外国第Ⅲ相試験、外国重症歩行障害対象試験を終了した被験者にさらに1日6 gを約24ヵ月又は販売まで投与し長期の安全性及び有効性を検討する試験であったが、外国第Ⅲ相試験で有効性が確認できず、Ultragenyx社は開発を中止したため、本試験も中止することとなった。予定の24ヵ月の投与を終了した被験者はいない。

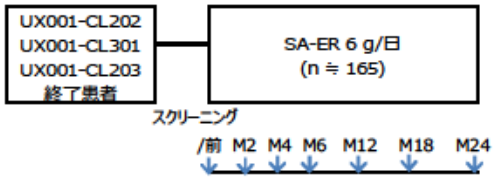
本試験は上述の3試験を終了した被験者を対象にSA-ER錠の長期安全性を検討すること、6 g/日のSA-ER錠の有効性を検討することを目的にしたが、外国第Ⅱ相延長試験及び外国重症歩行障害対象試験では、試験の早期中止に伴い、有効性の検討を実施しなかった。それゆえ、外国第Ⅲ相試験を終了した被験者の結果と結論のみを提供する。

2.7.6.8.1 試験方法

試験方法の骨子を表 2.7.6.8.1-1に示した。

表 2.7.6.8.1-1 外国安全性有効性検討延長試験（臨床試験登録 NCT02736188）

試験番号	UX001-CL302
試験の目的	GNEミオパチー被験者においてアセノイラミン酸長期投与の安全性及び有効性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、オープン試験
対象	外国第Ⅱ相延長試験（UX001-CL202）、外国第Ⅲ相試験（UX001-CL301）又は外国重症歩行障害対象試験（UX001-CL203）を終えたGNEミオパチー被験者
選択基準	以下の選択基準をすべて満たす被験者を対象とする。 ① 外国第Ⅱ相延長試験、外国第Ⅲ相試験又は外国重症歩行障害対象試験試験を終了した者。 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 試験の処置を進んで受けることができる者。 ④ 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）。 ⑤ 妊娠可能な女性ではスクリーニングでの妊娠検査が陰性であり、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する。

	①　ManNAc、シアル酸（アセノイラミン酸など）あるいは関連代謝物、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　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。 ③　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）。 ④　スクリーニング前 30 日以内に治験薬（前試験の SA-ER を除く）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。 ⑤　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。 ⑥　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
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	 M2 及び M4 は UX001-CL203 では評価しない。 （24 ヵ月の投与期間後、30 日[+5 日]に安全性の確認を電話で実施。）
例数	143 例（予定は 165 例）
評価項目	安全性： 以下において有害事象及び重篤有害事象及び投与前からの臨床的に意義のある変化の頻度と発現率 • 定期的病歴 • バイタルサイン • 診察結果 • 臨床検査結果 • コロンビア自殺重症度評価尺度 • 併用薬 薬物濃度測定：トラフの血清中遊離シアル酸、尿中遊離、結合、総シアル酸（クレアチニンにて補正）、尿中 ManNAc を測定。 有効性： 元の試験 UX001-CL202、UX001-CL301、UX001-CL203 のそれぞれにおける有効性評価と同様にするが、UX001-CL202 では UX001-CL301 と同じスケジュールとする。有効性評価を安全に実施できない被験者では実施してはならない。本試験開始時からの変化により評価する。 UX001-CL301、UX001-CL202 からの移行： 有効性の主要評価項目 ・ 上肢筋力合計点数

	有効性の副次評価項目 ・ GNEM 機能活動尺度（GNEM-FAS） ・ 下肢筋力合計点数 ・ 坐位立位変換試験の回数 ・ 負荷上腕挙げ試験の回数 ・ 膝伸展筋の筋力の両側の合計値と予想標準値に対する百分率 ・ 6 分間歩行試験（6MWT）の歩行距離 有効性の 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 ・ 各筋肉群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 ・ 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 ・ 血清中 CK 濃度 UX001-CL203 からの移行： 有効性評価項目 ・ GNEM 機能活動尺度（GNEM-FAS）拡張版 ・ 上肢筋力、上肢筋力合計点数 ・ 下肢筋力 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。 ・ 血清中 CK 濃度、血清中遊離アセノイラミン酸濃度、シアリル化と筋損傷/再生のバイオマーカー
統計手法	有効性解析： ・ 有効性について元の試験ごとに個別解析を行う。 ・ 投与開始前値からの変化量について経時推移を評価するため、投与開始前値を共変量とする一般化推定方程式（GEE）を使用する。 ・ 繰り返し測定項目について GEE を主たる解析とする。 安全性解析： ・ UX001-CL202、UX001-CL301 及び UX001-CL203 試験の被験者ごと及び全被験者について安全性を評価する。 ・ 元の試験から継続中の有害事象は、元の試験で集計されているため、集計対象外とした。ただし、本試験期間中に悪化がみられた場合は、有害事象として集計対象とした。
実施期間	2016 年 5 月～2018 年 1 月 1 回目のデータ固定：2018 年 4 月（アセノイラミン酸濃度を含まず） 2 回目のデータ固定：2018 年 9 月
実施場所	14 施設（米国 5、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）

評価スケジュール

評価及び測定	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ/開始前[a]	治療期						安全性追跡 +5 日[a]
		2 ヵ月 8 週±5 日**	4 ヵ月 16 週±5 日**	6 ヵ月 24 週±5 日	12 ヵ月 48 週±2 週	18 ヵ月 72 週±2 週	24 ヵ月 96 週±2 週[i] 又は早期終了	
安全性評価（全被験者）								
同意取得	x							
病歴	x							
定期的病歴[b]	x	x	x	x	x	x	x	
診察[c]	x	x	x	x	x	x	x	
バイタルサイン	x	x	x	x	x	x	x	
血液、血液生化学、尿検査	x	x	x	x	x	x	x	
妊娠検査	x	x	x	x	x	x	x	
併用薬	x	x	x	x	x	x	x	x
コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）[d]	x	x	x	x	x	x	x	
有害事象	x	x	x	x	x	x	x	x
薬力学評価（全被験者）								
バイオマーカー：クレアチンキナーゼ、遊離血清シアル酸、シアリル化のバイオマーカー、他のバイオマーカー[e]	x	x	x	x	x	x	x	
遊離、総及び結合尿中シアル酸[f]	x	x	x	x	x	x	x	
尿中 ManNAc[g]	x	x	x	x	x	x	x	
治験薬の処方及び服薬状況（全被験者）								
治験薬の処方 h	x	x	x	x	x	x		
服薬状況		x	x	x	x	x	x	
有効性評価（外国第Ⅱ相延長試験及び外国第Ⅲ相試験の被験者）[i]								
筋力計による筋力測定	x	x	x	x	x	x	x	
6 分間歩行試験（6MWT）	x	x	x	x	x	x	x	
坐位立位変換試験	x	x	x	x	x	x	x	
負荷上腕挙げ試験	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 QOL アンケート（INQoL）	x	x	x	x	x	x	x	
有効性評価（外国重症歩行障害対象試験の被験者）								
筋力計による筋力測定[j]	x			x	x	x	x	
GNE ミオパチー機能活動尺度（GNE-FAS）[k]	x			x	x	x	x	
簡易健康調査-36（SF-36）	x			x	x	x	x	

* 各来院時の評価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。

** 外国重症歩行障害対象試験を終了した被験者は 2 ヵ月及び 4 ヵ月の来院はしない。全来院時評価は外国第Ⅱ相延長試験及び外国第Ⅲ相試験を終了した被験者に対して行う。外国第Ⅱ相延長試験の被験者は外国第Ⅲ相試験の被験者と同じ有効性評価を行う。

a 被験者候補に対してスクリーニングは元の試験の最終投与の 5 日以内に実施し、投与開始前の来院はスクリーニング後 5 日以内とする。スクリーニングと投与開始前の来院を同日に実施しても良い。治験薬は投与開始前の全評価を実施した後処方できる。試験終了前に中止した被験者に対しては、中止後 4 週以内に早期終了の評価を可能な限り実施する。

b 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来したり、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。

c 投与開始前及びスクリーニングにおける神経学的検査を含む診察を実施。他は簡易診察。

d 投与開始前 C-SSRS は投与開始前/スクリーニング 来院時（元の試験の最終来院時と同じでも可）に実施する。最終来院時以降、続く来院時はすべて C-SSRS を実施する。

e 全試験来院時にクレアチンキナーゼ（CK）、血清シアル酸、可能性のあるシアリル化のバイオマーカー、筋障害や再生の他のマーカーを評価するために血清を採取する。

f 血液検体は投与前採取が望ましいが、早朝尿とともにシアル酸濃度のトラフ値を測定するために採取し、尿量を記録する。

g 早朝尿は ManNAc の測定にも使用する。

h 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する。外国第Ⅱ相延長試験で 12 g/日の投与を受けていた被験者も本試験ですべて 6 g/日に移行する。

i 外国第Ⅱ相延長試験の被験者の場合、疾患の進行により被験者が安全に実施できない評価は実施しない。

j 外国重症歩行障害対象試験の被験者では下肢筋力は膝伸筋群のみ測定する。

k 外国重症歩行障害対象試験の被験者ではGNEM機能活動尺度の拡張版を使用する。
l 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う。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う。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する。
m 安全性の追跡来院は最終投与後30日（+5日）に電話にて行う。

2.7.6.8.2 試験成績

2.7.6.8.2.1 被験者の内訳

米国（55例）、イスラエル（30例）、英国（18例）、イタリア（11例）、フランス（10例）、カナダ（9例）及びブルガリア（10例）の計14の医療機関で、143例の被験者がスクリーニングされ、登録された（表 2.7.6.8.2-1）。87例が外国第Ⅲ相試験、49例が外国第Ⅱ相延長試験、7例が外国重症歩行障害対象試験を終えた被験者であった。被験者全例が試験を完了せず、試験を終了した。

表 2.7.6.8.2-1 被験者の内訳

内容	例数（%）
スクリーニング	143
登録	143
最大の解析対象集団	143（100）[a]
安全性解析対象集団	142（99.3）[b]
シアル酸解析対象集団	142（99.3）
試験治療状況	
完了	0（0）
中止	143（100）
早期中止理由	
治験依頼者による試験中止	134（93.7）
有害事象	2（1.4）[c]
試験計画違反	0（0）
同意の撤回	2（1.4）
服薬不良	0（0）
死亡	0（0）
治験責任（分担）医師の判断	0（0）
その他	6（4.2）

a 百分率は総登録例数に対するものである。
b 被験者103-005は初回投与前に同意を撤回
c 試験報告書には1（0.7）とあったが、誤植と考えられるので訂正した。

2.7.6.8.2.2 試験計画からの逸脱

9例の被験者について13件の重要な試験計画からの逸脱があった。うち8例12件が「同意取得が不適切」に分類された。このうち、研究における試料の保管及び使用に関する同意文書の正しい版に署名しなかったのが8件、試験計画書の正しい版の同意文書に署名しなかったのが1件、同意文書の日付の間違いなどの被験者の間違いが3件であった。また、うち10件は医療機関109で認め、他は106及び110で認めた。

被験者　BW*　は、投与開始前の対話型Web自動応答システム（IWRS）不具合のため、「治験薬服用不遵守」に分類された重大な試験計画からの逸脱であった。本被験者は、前試験（外国第Ⅲ相試験）中に処方された治験薬16錠を自ら服用したが、関連する有害事象は認められなかった。

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.6.8.2.3 被験者背景

安全性解析集団について被験者背景を表 2.7.6.8.2-2 に示した。病歴は一般に複雑であり、一部の被験者は重度の歩行障害を有していた。被験者の約半数が男性（47.9%）で、大多数の被験者が白人（78.2%）、そして非ヒスパニック又はラテン系（88.0%）であった。平均年齢は39.2 歳（中央値 38.0 歳）であった。

表 2.7.6.8.2-2 被験者の背景因子（安全性解析集団）

項目	n（%）又は平均値±標準偏差（n）
性別　n（%）	
男	68（47.9）
女	74（52.1）
年齢	
平均値±標準偏差（n）	39.2±10.11（142）
中央値	38.0
最小値,最大値	22，68
人種　n（%）	
白人	111（78.2）
アジア人	19（13.4）
その他	12（8.5）
民族　n（%）	
ヒスパニック又はラテン	14（9.9）
非ヒスパニック又は非ラテン	125（88.0）
不明	3（2.1）

2.7.6.8.2.4 外国第Ⅲ相試験からの被験者の上下肢筋力合計点数の推移

外国第Ⅱ相延長試験及び外国重症歩行障害対象試験からの被験者は、早期試験終了のために対象からのデータが限られていたため、有効性結果の解析を実施しなかった。そのため、外国第Ⅲ相試験からの被験者の結果のみを提示した。

全体として、外国第Ⅲ相試験からの被験者は、ほとんどの筋群で筋力の低下が続いた。上肢筋力合計点数（図 2.7.6.8.2-1）及び下肢筋力合計点数変化量（図 2.7.6.8.2-2）の最小二乗平均値（±SE）の推移を示す。

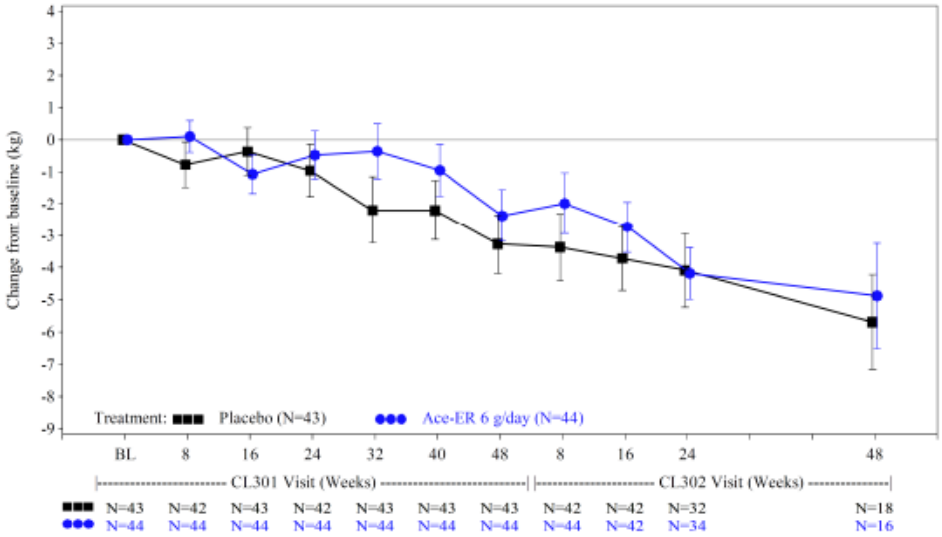


図 2.7.6.8.2-1 上肢筋力合計点数の変化量の推移

注）GEE 推定値は、投与開始前からの変化量を従属変数に、時点、治療及び治療ごとの時点を固定効果、投与開始前値を共変量とした複合対称共分散構造をもつ GEE モデル由来である。

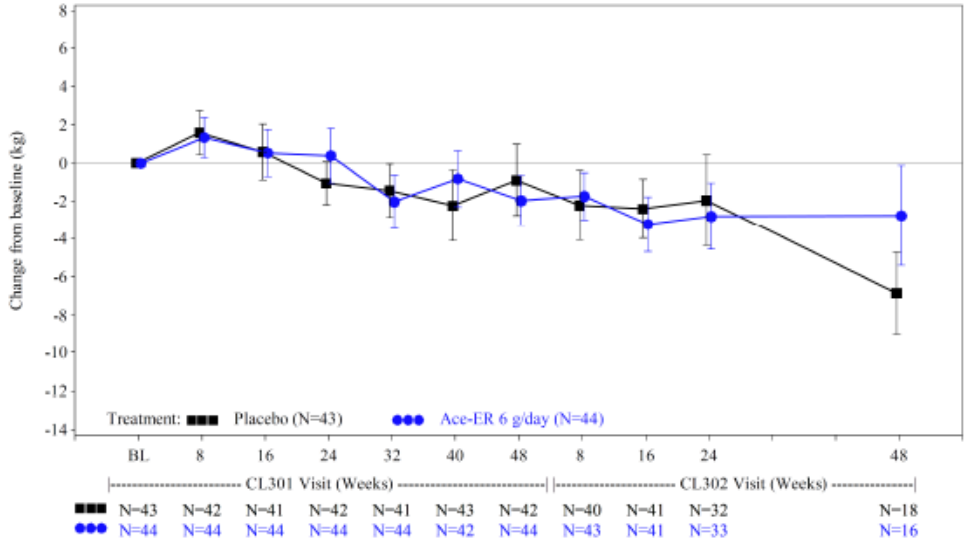


図 2.7.6.8.2-2 下肢筋力合計点数変化量の推移

注）GEE 推定値は、投与開始前からの変化量を従属変数に、時点、治療及び治療ごとの時点を固定効果、投与開始前値を共変量とした複合対称共分散構造をもつ GEE モデル由来である。

2.7.6.8.2.5 安全性

2.7.6.8.2.5.1 曝露量

本試験において 142 例の被験者が少なくとも 1 回 SA-ER 錠を服用した。平均投与日数（SD）は 256.3(101.54)日、中央値（範囲）は 264.5（9～539）日であった。

2.7.6.8.2.5.2 有害事象

ほとんどの被験者（73.2%）で有害事象を認めたが、その重症度はほとんどがグレード 1（軽度）又はグレード 2（中等度）であった（表 2.7.6.8.2-3）。治験責任（分担）医師により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）と考えられた有害事象が発現した被験者は 27 例（19.0%）であった。

7 例（4.9%）で重篤な有害事象（SAE）が発現した。 治験薬と関連する SAE はなく、死亡例もなかった。1 例に急性胆嚢炎の SAE が発現し治験薬の投与を中止した。また、1 例で 2 件の有害事象（ALT 及び AST 増加）が発現し試験中止となった。

表 2.7.6.8.2-3 安全性解析対象集団における有害事象の要約

項目	6 g/日 SA-ER（n=142）n(%)
有害事象発現例	104（73.2）
治験薬と関連ある有害事象	27（19.0）
重篤な有害事象	7（4.9）
治験薬と関連ある重篤な有害事象	0
死亡	0
グレード 3 又は 4 の有害事象	11（7.7）*
治験薬が投与中止となった有害事象	2（1.4）
試験が中止となった有害事象	1（0.7）

*グレード 4 の有害事象はなし

20%を越えて報告された有害事象の器官別大分類は、筋骨格系及び結合組織障害（38.0%）、感染症及び寄生虫症（28.2%）、傷害、中毒及び処置合併症（27.5%）及び胃腸障害（24.6%）であった。治験薬と関連ある有害事象では、胃腸障害を最も多く認めたが（12.7%）、その他に 3 例（2.1%）より多く認めた治験薬と関連ある有害事象はなかった。

10%以上に認めた有害事象は治験薬との関連の有無は別として、転倒（21%）、関節痛（12.0%）であった。5%以上に認めた治験薬と関連ある有害事象は放屁（5.6%）であった。ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。性別、年齢、民族性についての層別解析では、発現に偏りは認めなかった。

胃腸関連及び肝臓関連の有害事象に注目して解析した。32 例（22.5%）の被験者に胃腸関連の有害事象を認めたが、重症度が重度であったのは 1 例のみで、重篤な有害事象である急性胆嚢炎を認め、治験薬の投与を中止した。広範囲の SMQ レビューでは、これ以上は胃腸関連の有害事象について明らかにならなかった。最も多く報告のあった胃腸関連の有害事象は下痢（7.0%）及び放屁（6.3%）であった。他のすべての胃腸関連の有害事象は 5%以下であった。治験薬と関連ある胃腸関連有害事象は 17 例（12.0%）に認めた。ほとんどの胃腸関連有害事象は試験終了時に持続中であったが、治療薬の有無にかかわらず消失したり、治験薬を中断したりした。

3 例（2.1%）に肝臓関連の有害事象を認めた。被験者　BH*　は、グレード 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びグレード 2 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を認めた。両事象は同日に発現し、非重篤であり、治験責任医師は治験薬と多分関連ありと判定した。治験薬の投与を中止し、その後試験も中止となった。試験中止時にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は続いていた。被験者　BF*　は、治験薬と関連の可能性ありと判定された、非

＊新薬承認情報提供時に置換

重篤なグレード1のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を認めた。治験薬の投与は継続し、試験終了時には軽快した。被験者　AW*　は、非重篤なグレード1の肝酵素上昇を認めたが、関連ないらしいと判定された。治験薬の投与は継続され、肝酵素上昇は回復した。

ALT及びAST増加のため試験を中止した被験者（　BH*　）に加えて、被験者　AI*　はグレード3の重篤有害事象である急性胆嚢炎のため治験薬の投与を中止した。急性胆嚢炎は回復し、治験責任医師は、治験薬に関連ないらしいと判定した。

2.7.6.8.2.5.3 重篤有害事象の要約

7例に各1件の重篤な有害事象を認めた（急性胆嚢炎、異型肺炎、腎臓痛、腹痛、腎生検、浸潤性乳管癌、表皮内悪性黒色腫）。以下に簡単に要約する。

1)　急性胆嚢炎

被験者　AI*　は、3[redacted]歳のアジア人男性で、GNEミオパチー以外に、胸やけ、便秘、腰痛の既往があり、プロバイオティクス、オメプラゾール、炭酸カルシウムなどの併用薬を使用していた。本試験の登録前は外国第Ⅱ相延長試験にてSA-ER/SA-IR錠を投与されていた。

約4年間の治療後に、右腹部に限局した胸部及び背部の突然の痛みが発現し、胆石による急性胆嚢炎と診断され、腹腔鏡下で胆嚢除去術を受けた。治験薬は中止した。抗菌剤と必要に応じてモルヒネの静脈内投与を1週間受けた。術後に尿閉、術後痛、貧血を認め、その後も不快感が残ったが1ヵ月後に完全に回復した。本事象は胆石によるものと考えられた。

重症度はグレード3で、治験薬とは関連ないらしいと判定された。

2)　異型肺炎

被験者　AH*　は4[redacted]歳の白人女性被験者で、4年7ヵ月前に48週間の第Ⅱ相二重盲検試験に参加、プラセボ又は実薬の投与を開始した（24週までプラセボ、24～48週は6 g/日投与）。終了後、第Ⅱ相延長試験にて、6 g/日投与後1年3ヵ月間12 g/日を投与、再度6 g/日に減量され、さらに本試験に加わり計2年1ヵ月間6 g/日投与を受けたところで排尿障害、体調不良、40.4℃の高熱にみまわれ、尿路感染症と診断を受け、抗生物質の投与を受けた（実薬投与開始後4年2ヵ月）。発症6日後、X線撮影のうえ異型肺炎と診断され、抗生物質の静脈内投与を受けた。尿路感染症はこの日回復したと考えられた。発症21日時点で症状は改善するも、時折軽度の発熱があった。25日後、異型肺炎は回復した。治験薬の投与は、異型肺炎発現時も継続した。

重症度はグレード2、治験薬とは関連なしと判定された。

＊新薬承認情報提供時に置換

3)　腎臓痛

被験者　AJ*　は2[redacted]歳の白人男性で、外国第Ⅲ相試験を終了し、本試験開始後56日に腎臓に関連した痛み（腎臓痛）を発現し、入院した。生まれつき尿管の閉塞/狭窄があった。尿路感染症に経口で抗菌薬、消炎鎮痛薬、鎮咳薬の投与で翌々日に腎臓痛は回復し退院した。翌日CT検査、尿路造影にて、左腎臓の肥大、集合系及び腎盂の顕著な拡張を認めたが、左尿管の拡張は認めなかったため、腎盂尿管移行部閉塞と診断される。

入院日に治験薬は8錠のみを服用したが、その後は規定の用量で投与を継続した。腎臓痛は腎盂尿管移行部閉塞によるものと判断された。

重症度はグレード3、治験薬とは関連なしと判定された。

4)　腹痛

被験者　AK*　は5[redacted]歳の白人女性で高血圧の既往歴があった。本試験開始前は外国第Ⅲ相試験でプラセボの投与を受けていた。延長試験開始後30日目頃に発現し、発現後4～5日に悪化し、入院した。X線、血液、尿検査は正常範囲内。症状が改善し、入院日夕方に退院。治験薬は入院日の1回分以外は継続して服用している。腹部超音波、胸部及び腹部X線撮影を行ったが異常がなく、虫垂炎の疑いがあったが腹痛の原因は不明のまま回復した。入院時の臨床検査にてCRPが高値であったが、1週間後の検査では正常となった。治験薬の投与は1回分のみ未服用で、投与を継続しても再発しなかった。

重症度はグレード3、治験薬とは関連なしと判定された。

5)　腎生検

被験者　AD*　は4[redacted]歳の白人男性。喫煙者で、10年来のタンパク尿、高血圧症、脂質異常症、非ST上昇型心筋梗塞後の虚血性心疾患、両下肢浮腫の既往歴があった。アトルバスタチンとアスピリンを併用。外国第Ⅲ相試験に参加後、本試験に参加し6 g/日の投与を受けていた。第Ⅲ相試験開始8ヵ月後にタンパク尿が認められ、延長試験開始後75日に、腎疾患の疑いがあるとして入院し腎生検を受けた（被験者の父親が腎透析被験者）。退院時腎専門医による追跡を勧告されているが、生検結果では糸球体疾患の所見はなかった。

重症度はグレード2、治験薬とは関連なしと判定された。

6)　浸潤性乳管癌

被験者　AL*　は5[redacted]歳の白人女性。卵管卵巣摘除の既往があった。外国第Ⅱ相延長試験の被験者として6 g/日、12 g/日の投与を経て、本試験にて6 g/日に減量、減量後の6ヵ月来院時に発現を確認した。投与開始から3年7ヵ月を経ている。乳がんで死亡した姉妹あり。BMIは32.4 kg/㎡であった。来院の約1～2週間前に著しい乳首の痛み、皮膚の変化あるいは膿の漏出はないが、左乳房のしこりを認めたとのこと。来院時には右乳房のしこりはなく、左乳房の上部外側に固いしこりを認めた。その後、診断用マンモグラフィー及び超音波検査から悪性腫瘍を認め、生検に基づき浸潤性乳管癌と診断された。腫瘍確認後約2ヵ月時に外来にて乳房腫瘤摘除を施行し、センチネルリンパ節生検も行った。悪性度9（3+3+3）の浸潤性腺管癌、腺管上皮内癌、充

＊新薬承認情報提供時に置換

実型、高い核異型度が明らかとなる。その後、腺管上皮内癌を除去するために側方縁を切除。浸潤性乳管癌は、後遺症はあるが回復した。放射線療法を開始し、癌の受容体陽性のためにアジュバント化学療法が推奨された。

重症度はグレード3、治験薬とは関連ないらしいと判定された。

7)　表皮内悪性黒色腫

被験者　AM*　は2[redacted]歳の白人女性で、合併症として胃食道逆流症及び過敏性腸症候群があった。外国第Ⅱ相延長試験に参加し、12 g/日の投与を開始。投与開始後72日に背中の皮膚生検により中等度の非定型複合母斑、約1年4ヵ月後に鼡径部の皮膚生検により中等度の非定型複合母斑を確認した。また、1[redacted]歳時の自動車事故により、現在はほとんどが車椅子生活となっており、事故以来、右脚に複数の外科手術と皮膚移植を受けていた。投与開始後2年9ヵ月に本試験に移行し、6 g/日に減量して投与継続し、その128日後に右腓骨部位皮膚の薄片生検により非潰瘍性表皮内悪性黒色腫と診断された。同日、母斑を除去した。病理検査の最終診断は、非浸潤性表皮内悪性黒色腫。辺縁部切除後、表皮内悪性黒色腫は治癒したと考えられた。有害事象発現後も治験薬投与は継続した。

重症度はグレード3、治験薬とは関連ないらしいと判定された。

2.7.6.8.2.5.4 併用薬

84%の被験者が併用薬を服用していた。20%を超える被験者が使用した併用薬は、イブプロフェン（32%）、パラセタモール（26%）、ビタミンD及びその類縁体（25%）であった。被験者の約3分の1が併用療法を受けていた。

2.7.6.8.2.5.5 臨床検査、バイタルサイン、診察

血液検査及び尿検査において臨床的に意味のある変化を認めなかった。被験者によっては投与開始前に正常で投与中に高値又は低値へ変化した検査項目があった。肝機能検査異常は3例に認められ有害事象として報告された（2.7.6.8.2.5.2項）。妊娠検査はすべて陰性であった。

バイタルサインにおいても臨床的に意味のある変化を認めなかった。診察においても、特記すべき事項はなかった。

2.7.6.8.2.5.6 自殺念慮と自殺行動

試験開始前及び試験中に被験者の自殺行動は認められなかった。自殺念慮は試験中に低下しているようにみえた。

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.6.8.3 結論

本試験では 6 g/日の SA-ER の使用に関連した重大な安全上の懸念はなかった。被験者の 73.2%に有害事象が発現したが、重症度は大部分がグレード 1（軽度）又はグレード 2（中等度）であった。27 例（19.0%）に、治験薬と関連あると判定された有害事象が発現した。

7 例（4.9%）に重篤な有害事象が発現したが、治験薬と関連する重篤な有害事象はなく、死亡もなかった。治験薬を中止することになった重篤な有害事象として急性胆嚢炎が発現した。また、1 例に 2 件の有害事象（ALT 増加及び AST 増加）が発現し試験を中止した。

20%超に発現した有害事象の器官別大分類は筋骨格系及び結合組織障害（38.0%）、感染症及び寄生虫症（28.2%）、傷害、中毒及び処置合併症（27.5%）及び胃腸障害（24.6%）であった。治験薬に関連した有害事象で最も多かった器官別大分類は、胃腸障害（12.7%）であった。10%以上の被験者に認めた有害事象は、転倒（12.1%）及び関節痛（12.0%）であった。被験者の 5%以上に発現した治験薬と関連のある有害事象は放屁（5.6%）のみであった。胃腸関連の有害事象は 32 例（22.5%）に、肝臓関連の有害事象は 3 例（2.1%）に認められた。性別、年齢及び民族について層別解析を行ったが、いずれの層別でも発現率に差はなかった。本試験では新たな安全上の懸念は認められなかった。

外国第Ⅱ相延長試験及び外国重症歩行障害対象試験は早期試験終了によりデータに制約があるため、有効性の結論は出ていない。外国第Ⅲ相試験からの被験者は、上下肢筋力合計点数の最小二乗平均値から分かるように本試験において大部分の筋群で筋力低下が持続した。

2.7.6.9 外国被験者登録及び自然経過観察試験

（添付資料 5.3.5.4-3）

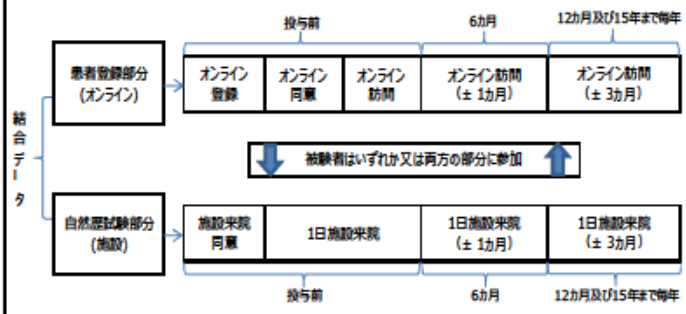
Ultragenyx 社では、被験者登録及び自然経過観察試験を実施した。本項は自然経過観察試験のみの報告であり、被験者登録試験はオンラインで収集し、医療機関での疾患進行の評価を行わなかったため記載していない。自然経過観察試験は、当初 15 年を予定していたが、開発中止に伴い、最長で 48 ヵ月までの報告となった。また、すべての解析は行っておらず、途中臨床試験に参加し SA-ER 錠などを処方していた期間がある場合も、集計に加えた結果のみが報告されている。

2.7.6.9.1 試験方法

試験方法の骨子を表 2.7.6.9.1-1 に示した。

表 2.7.6.9.1-1 外国被験者登録及び自然経過観察試験（臨床試験登録 NCT01784679）

試験番号	UX001-CL401
試験の目的	本試験の主たる目的は GNE ミオパチーをより良く理解することである。 GNE ミオパチー患者登録の目的は： • GNE ミオパチーの地理的分布及び地域別の頻度、有病率を理解すること。 • GNE ミオパチー被験者の病歴、臨床症状及び疾患の進行を評価すること、また GNE ミオパチー被験者の広範な仲間や関連する計画と被験者との出会いを提供すること。 • 病気の状態及び進行の個別情報を要求する被験者とその主治医にそれらの情報提供すること。 GNE ミオパチー自然経過観察試験の目的は： • GNE ミオパチー疾患の長期間にわたる症状及び進行を筋力及び筋機能の臨床評価により特徴づけること。 • 被験者報告アウトカムにより GNE ミオパチー被験者で QOL のより良い特徴づけ、生活の大きな変化が現れる時期が分かる情報を得ること。 • 将来の臨床試験の評価項目として使用するバイオマーカー及び有効性評価法を特定すること。
試験デザイン	観察（被験者登録）：登録及び自然経過観察
対象	18～65歳のGNEミオパチーの被験者
GNEミオパチー疾患登録の被験者の選択基準	以下の選択基準をすべて満たす被験者を対象とする。 • 治験依頼者又はその代理人に医療情報を開示することに進んで電子同意をすることができる者。 • GNEミオパチー、HIBM、Quadriceps Sparing Myopathy（QSM、大腿四頭筋が侵されにくいミオパチー）、Inclusion Body Myopathy Type 2（封入体ミオパチー2型）、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー(DMRV)あるいは埜中病の診断がある者(GNEミオパチー疾患登録では遺伝子型の特定は必要としないし、試験の中で特定しない。しかし、情報がある場合は疾患登

	録被験者の遺伝子型を提供し、全被験者は疾患登録の経過中に独立した計画により遺伝子型を確認するよう推奨される）。 • 試験の要請に進んで応えることができる者。
GNEミオパチー自然経過観察試験の選択基準	以下の選択基準をすべて満たす被験者を対象とする。 • GENミオパチー疾患登録部分の選択基準をすべて満たす者。 • 患者自身の情報がGNEミオパチー疾患登録の一部として使用されることを進んで了承する者。 • GNEミオパチーの遺伝子型を提供できる者。遺伝子型の診断はこの試験計画の一部として実施しないので、被験者/医師によって別の出所より提供すること • 被験者は試験の来院スケジュール及び評価、検査に対応できると治験責任医師が判断した者。 以下の除外基準のいずれかに該当する場合は、GNEミオパチー自然経過観察試験から除外する： • 合併症あるいは症状があり、治験責任医師が試験参加に支障がある又は被験者の安全に影響すると判断した者。 疾患登録又は自然経過観察試験に参加する被験者はベネフィットがあると考えるもの（例えば、ManNAc、IVIG又は生体内で代謝されてシアル酸が生成するもの）の摂取を継続してよく、またGNEミオパチーの治療を評価する治験薬の臨床試験に参加してよい。これら治療の情報も本試験では記録した。
目標例数	自然経過観察試験：50～100例（101例を報告）
試験方法	 GNEM-DMP は疾患登録（被験者報告の疾患の進行）部分と自然経過観察試験（医師報告臨床データ）部分から成る単一の統合された国際試験である。
評価基準	GNE ミオパチー自然経過観察試験の臨床評価 GNE ミオパチー自然経過観察試験に登録した被験者から以下の情報を収集し評価した。 ・ 人口統計学的特性 ・ GNE ミオパチー遺伝子型（入手可能な場合） ・ 一般的な病歴 ・ GNE ミオパチーの病歴 ・ 定期的病歴：開始前来院後の全来院時に、前回の試験来院時以降に発現した全般的及び疾患特異的な医学的事象を記録する。 ・ 前治療薬、併用薬、前治療法及び併用療法 ・ 臨床評価：追加の臨床評価のために患者を歩行可能及び歩行不能の 2 群に分ける。被験者は他者の助けなく（補助用具及び肘掛けは可）坐位から立つことができるか、25 フィート（7.62 m）歩けるか（補助用具は可）

	を全試験来院時に評価する。これらの基準を満たす場合を歩行可能とし、満たさない場合を歩行不能とした。 歩行状態にかかわらず全被験者で以下の評価を行う。 ・ 筋力試験:全来院時に筋力計又は徒手筋力検査(MMT)により最大随意等尺性収縮（MVIC）を利用して筋群の筋力及び筋力低下の程度を測定する。 ➢ 筋力計を用いて以下の筋肉群を両側にて評価する：握力、つまみ、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。 ➢ 上肢筋力合計点数：以下の筋力の左右の平均の合計（kg）：握力、肩外転筋、肘屈筋、肘伸筋。 ➢ 下肢筋力合計点数：以下の筋力の平均の合計（kg）：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。 ➢ 徒手筋力検査（MMT）を使用して以下の筋群を両側で評価する：手首屈曲、手首伸展、首屈曲、首伸展、足首背屈筋、足首足底屈筋、足首回内、足首回外、つま先屈曲、つま先伸展。修正 Medical Research Council 尺度を使用して 11 点で評価する。MMT は筋力計では信頼できないあるいは検証されていない筋群の測定にも使用する。 ・ 負荷上腕挙げ試験：全来院時に被験者が 30 秒間に 1 kgの重りを頭上に挙げることができた回数を記録する。試験は両側で行う。 ・ Brooke の上肢機能評価尺度：全来院時に Brooke 上肢機能評価尺度を実施し、最も高水準の上肢機能を評価する。グレードの範囲は 1～6 で、高得点ほど機能が制限を受けていることになる。 歩行不能患者のみで以下の評価を行う。 ・ Jebsen-Taylor の手の機能試験（JTHFT）： JTHFT は片手の機能を評価するために実施する。実施可能な 7 個の下位尺度のうち 6 個を利き手と利き手でない方で実施する：カードを裏返す、小さなありふれたものを拾い上げる、食事の動作をする、チェッカーの駒を積み重ねる、空き缶を拾い上げる、重い缶を拾いあげる。各動作を完了するのに要した時間を秒単位で記録する。 歩行可能のみで以下の評価を行う。 ・ 歩行速度試験：全来院時に快適及び最高歩行速度での 25 フィート（7.62 m）の歩行に要した時間を評価する。 ・ 6 分間歩行試験（6MWT）：全来院時に 6 分間に歩行できた距離を測定する。 ・ 坐位立位変換試験:全来院時に 30 秒間に被験者が坐位から立位へ変換できた回数を記録する。 ・ 階段昇り試験：全来院時に手すりのついた 4 段の標準的な階段を昇るのに要した時間を記録する。被験者は手すりに掴まるのはよいが、補助用具は使用してはならない。 ・ 肺機能試験：肺機能を評価するために標準的な肺活量測定、特に努力肺活量（FVC；被験者が強制的に呼出することのできる最大容量）測定を行う。

	試験は米国胸部学会/欧州呼吸器学会ガイドライン（ATS/ERS 2002）に準拠して行う。肺機能は咳嗽時の最大呼気流量（CPF）を使用しても評価する。 ・ 治験責任（分担）医師及び被験者報告アウトカム測定： ➢ GNE ミオパチー機能活動尺度（GNEM-FAS）—拡張版：原本の GNE-FAS は臨床観察と被験者の問診に基づく動作、上肢、自己管理の 25 項目の測定から成る。拡張版は原本に歩行不能被験者の活動に焦点を当てた 5 項目を追加したもので、本試験の全被験者に使用した。拡張部分では坐位時の均衡、移動、微細運動制御、咀嚼/嚥下を評価し、原本の各部門及び合計点数と別に集計する。6MWT で 200 m 以上歩行可能な被験者では、臨床試験との比較も考慮し、原本の 25 項目によっても評価した。 ➢ 機能アンケートで認識された変化：被験者に 5 領域で認識された機能変化に点を付けてもらう：歩行能力、腕/手の使用、起立能力、階段を昇る能力及び呼吸を自由にできる能力。最初の来院を除く試験の全来院時に言葉で示した 15 点のリッカート尺度にて変化の点を付ける。 ➢ 簡易（SF-36）健康調査（18 歳以上は SF-12、18 歳未満は SF-10）：SF-12 又は SF-10 の評価は試験の全来院時に行う。これはよく使用される QOL の一般的な測定法で、バイタリティ、身体機能、肉体的苦痛、総合的な健康認識、身体の役割の機能、感情の役割の機能、社会的役割の機能、精神の健康を評価する。 ・ バイオマーカー：試験の全来院時に CK、シアル酸、可能性のあるシアリル化のバイオマーカー並びに他の筋障害及び再生のマーカーを評価するために血清を採取する。 自然経過観察試験の安全性：試験の全来院時に試験評価・検査に関連した有害事象は電子的症例報告書（eCRFs）に入力する。試験責任医師は定期的病歴もモニタリングし、被験者が安全に試験を継続できるよう確認する。 自然経過観察試験部分の報告書の評価：この自然経過観察試験部分の報告書では、人口統計、GNE ミオパチーの病歴（補助用具の使用、診断歴、作業適応、遺伝子型、治療）、前治療薬及び併用薬、定期的病歴、血清中遊離アセノイラミン酸濃度、血清中 CK 濃度、筋力計で測定した筋力、GNEM-FAS 及び試験評価・検査に関連した有害事象（例：6 分間歩行試験中の転倒）について提供する。
統計手法	計量値については、要約統計量として例数、中央値、平均値、標準偏差、最小値及び最大値を示す。計数値については、要約統計量として例数及びその割合を示す。 有効性解析： ・ 反復測定分析を臨床評価に使用した（筋力計による筋力試験及び 6MWT）。 安全性解析： ・ 安全性は試験評価・検査に関連する有害事象の発現頻度及び定期的病歴を基に評価した。
実施期間	2013 年 4 月～2018 年 1 月
実施場所	米国、カナダ、英国、ブルガリア、フランス

自然経過観察試験の評価スケジュール

評価及び事象	開始前	6 ヵ月 (±1 ヵ月)	12 ヵ月、以降 12 ヵ月ごと (±3 ヵ月)	終了時来院[a]
同意取得	x			
人口統計学的特性	x			
GNE ミオパチーの病歴[b]	x			
GNE ミオパチー遺伝子型	x			
一般的病歴	x			
前治療薬及び療法、併用薬及び療法	x	x	x	x
血液学的及び血液生化学的検査				
定期的病歴[c]		x	x	x
臨床評価[d]				
筋力計（HHD）及び徒手筋力検査(MMT)による筋力試験	x	x	x	x
負荷上腕挙げ試験	x	x	x	x
Jebsen-Taylor 手の機能試験(JTHFT)	x	x	x	x
Brooke の上肢機能評価尺度	x	x	x	x
歩行速度試験	x	x	x	x
6 分間歩行試験(6MWT)	x	x	x	x
坐位立位変換試験	x	x	x	x
階段昇り試験	x	x	x	x
肺機能試験	x	x	x	x
被験者報告アウトカム				
GNEM-FAS-拡張版	x	x	x	x
機能アンケートで認識された変化		x	x	x
医学的アウトカム調査 SF-12 又は SF-10[e]	x	x	x	x
探索的評価[f]				
血清中 CK 濃度	x	x	x	x
血清中遊離アセノイラミン酸濃度	x	x	x	x
他の探索的バイオマーカー	x	x	x	x
試験中の有害事象[g]	x	x	x	x

a 被験者が治験参加を望まなくなり、最終評価を 1 回してよい場合に終了時来院をする。被験者は可能な限り中止後 8 週以内に医療機関に来院する。医療機関に来院できない被験者には、終了時来院を電話にて代替することも可とし、医療機関は電話にて適切な情報を入手する。

b 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及び治療の詳細な調査。

c 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が経験した徴候、症状又は事象（例えば、転倒）を含む。また、試験への参加、患者の安全に支障がある及び/又は機能評価に良くも悪くも影響する患者の状態（GNE ミオパチーの臨床症状を含む）の悪化又は改善を含む。

d 筋力(筋力計及び徒手筋力検査）評価、負荷上腕挙げ試験、Brooke の上肢機能評価尺度は全被験者で実施する。Jebsen-Taylor 手の機能試験(JTHFT)は、200 m 以上歩行不能被験者で実施する。歩行速度試験、6MWT、坐位立位変換試験、階段昇り試験は、200 m 以上歩行可能被験者で実施する。各訪問時に実施する臨床評価の数は、被験者の歩行状態及び疾患の進行状況により決定する。試験を行う理学療法士は、自身の臨床的判断、試験訓練及び臨床評価手順書により適切な回数及び評価法を選択する。

e SF-12 は 18 歳以上に SF-10 は 18 歳未満に使用する。

f 探索的評価のための採血は臨床評価がすべて終了してから行う。

g STUDY PROCEDURE-SPECIFIC ADVERSE EVENTS：試験の登録前からある疾患の徴候、症状や臨床検査異常は該当しない。登録後の新たな事象の発現、強度や頻度が悪化した場合が該当する。

2.7.6.9.2 試験成績

2.7.6.9.2.1 人口統計学的特性及び GNE ミオパチーの病歴の概観

本試験では計 101 例を評価した。全例が試験を中止した。大部分（86.1%）は治験依頼者の試験中止によるものであった。被験者は男性（54.5%）、白人（86.1%）が多く、ジプシー民族が多く（46.5%）、インド人（9.9%）、フランス人（5.0%）、イタリア人（4.0%）、ペルシャ系ユダヤ人は 3 例（3.0%）であった。平均年齢は 39.2 歳、平均発症年齢は 26.0 歳、投与開始時の平均罹病期間は 13.7 年であった。（表 2.7.6.9.2-1）

GNE ミオパチーの最も多く認められた初発症状はつまずき/垂れ足/つま先の垂れで、56 例（55.4%）であった。また、試験開始時の GNE ミオパチーの症状を示した。最も頻繁に認められた症状は、つまずき/垂れ足/つま先の垂れの 91 例（90.1%）で、次いで特異な歩行/不安定な歩行/歩行困難の 86 例（85.1%）であった。（表 2.7.6.9.2-2）

平均診断年齢は 33.7 歳であり、47 例（46.5%）は過去に誤診されていた。GNE ミオパチー被験者の遺伝子型は様々であった。

投与開始前に上肢矯正装具を使用していた被験者はいなかったが、39.6%で下肢矯正装具を使用しており、足首-足用装具（AFO）が最も多く使用されていた（23.8%）。26.7%が杖、クラッチ、歩行器又はその他の歩行補助用具を使用し、38.6%が車椅子又はスクーターを利用していた（

表 2.7.6.9.2-3）。37.6%で作業適応を実施していた（表 2.7.6.9.2-4）。

6MWT の歩行距離は、46 例（45.5%）が 200 m 以上であり、55 例（54.5%）が 200 m 未満又は試験ができなかった（表 2.7.6.9.2-1）。

表 2.7.6.9.2-1 人口統計及び開始時特性

	全被験者（n=101）
性別	
男	55（54.5）
女	46（45.5）
年齢（歳）	
平均値±SD（n）	39.2±12.22（101）
中央値	38.0
最小値，最大値	14，79
発症年齢（歳）	
平均値±標準偏差（n）	26.0±8.46(100)
中央値	25.0
最小値，最大値	10，69
罹病期間（年）	
平均値±標準偏差（n）	13.7±9.03(100)
中央値	13.0
最小値，最大値	0，34
人種 n（%）	
白人（ヒスパニック/ラテン）	2（2.0）
白人（非ヒスパニック/ラテン）	87（86.1）
黒人又はアフリカ系アメリカ人（非ヒスパニック/ラテン）	1（1.0）
アジア人	10（9.9）
他	1（1.0）
民族 n（%）	
ペルシャ系ユダヤ人	3（3.0）
インド人（亜大陸）	10（9.9）
イタリア人	4（4.0）
フランス人	5（5.0）
ジプシー	47（46.5）
他	32（31.7）
身長（cm）	
平均値±SD（n）	168.9±9.73（101）
中央値	168.0
最小値，最大値	148，196

体重（kg）	
平均値±SD（n）	73.8±16.84（100）
中央値	73.3
最小値，最大値	38，128
6MWT　歩行距離区分 n（%）	
200 m以上	46（45.5）
200 m未満又は試験を実施できず	55（54.5）

表 2.7.6.9.2-2 GNE ミオパチーの初発症状及び試験開始前の症状

GNE ミオパチーの初発症状 n（%）	
つまずき/垂れ足/つま先の垂れ	56（55.4）
特異な歩行/不安定な歩行/歩行困難	16（15.8）
頻回の転倒	2（2.0）
脚/足の筋力低下	3（3.0）
腕/手の筋力低下	6（5.9）
疲労	2（2.0）
筋肉の痙攣	0
筋肉痛	8（7.9）
階段昇りの困難	1（1.0）
移動や体位変更の困難	0
その他	7（6.9）
GNE ミオパチーの試験開始前の症状 n（%）	
つまずき/垂れ足/つま先の垂れ	91（90.1）
特異な歩行/不安定な歩行/歩行困難	86（85.1）
頻回の転倒	58（57.4）
脚/足の筋力低下	84（83.2）
腕/手の筋力低下	74（73.3）
疲労	48（47.5）
筋肉の痙攣	16（15.8）
筋肉痛	39（38.6）
階段昇りの困難	83（82.2）
移動や体位変更の困難	56（55.4）
その他	18（17.8）

表 2.7.6.9.2-3 補助用具及び歩行補助用具

	全被験者（n=101）
下肢矯正装具の使用状況 n（%）	
使用	40(39.6)
不使用	61(60.4)
下肢矯正装具のタイプ又は他の補助 n（%）	
AFO（足首-足装具）	24(23.8)
ハイトップブーツ	6(5.9)
靴インサート	5(5.0)
その他	6(5.9)
下肢矯正装具又は他の補助使用の年齢（歳）	
平均値±SD（n）	34.0±10.05（40）
中央値	33.5
最小値，最大値	11，58
上肢矯正装具の使用状況 n（%）	
不使用	101(100)
歩行補助用具の使用状況 n（%）	
使用	27(26.7)
不使用	74(73.3)
歩行補助用具の種類 n（%）	
杖	11(10.9)
クラッチ	6(5.9)
歩行器	6(5.9)
その他	5(5.0)
歩行補助用具使用被験者の年齢（歳）	
平均値±SD（n）	40.5±11.61（24）
中央値	37.5
最小値，最大値	27，77
車椅子/スクーターの使用状況 n（%）	
使用	39（38.6）
不使用	62（61.4）
車椅子/スクーターの種類 n（%）	
手動車椅子	27（26.7）
電動車椅子	13（12.9）
電動スクーター	3（3.0）
車椅子/スクーター使用被験者の年齢（歳）	
平均値±SD（n）	38.4±10.14（39）
中央値	37.0
最小値，最大値	18，73

表 2.7.6.9.2-4 作業適応

作業適応の実施状況	
衣服、住居、車の改変をしているか n（%）	
改変	38（37.6）
改変なし	63（62.4）
改変している物又は場所 n（%）	
衣服/靴	20（19.8）
住居（傾斜路、風呂、台所など）	27（26.7）
車	16（15.8）
職場環境	6（5.9）
その他	2（2.0）
作業適応が必要になった年齢（歳）	
平均値±標準偏差（n）	38.9±11.11（38）
中央値	37.5
最小値、最大値	20，74

2.7.6.9.2.2 併用薬及び併用療法

約半数（47.5%）の被験者でGNEミオパチーの治療にアセノイラミン酸（38.6%）、クレアチン（16.8%）、ManNAc、IVIGを使用していた（表 2.7.6.9.2-5）。試験開始前にManNAc及び/又はIVIGを服用した被験者6例（5.9%）は解析から除外した。

試験開始前に、被験者の54.5%でGNEミオパチーの症状軽減のために理学療法（47.5%）、マッサージ（15.8%）などの非薬物療法を受けていた（表 2.7.6.9.2-5）。

表 2.7.6.9.2-5 併用薬及び併用療法

治療薬の使用の有無 n（%）	
あり	48（47.5）
なし	53（52.5）
治療薬の種類 n（%）	
アセノイラミン酸	39（38.6）
ManNAc	6（5.9）
IVIG	2（2.0）
クレアチン	17（16.8）
前治療法の実施状況 n（%）	
あり	55（54.5）
なし	46（45.5）
治療法 n（%）	
理学療法	48（47.5）
カイロプラクティック	4（4.0）
食事療法	3（3.0）
マッサージ	16（15.8）
鍼/指圧	10（9.9）
その他	15（14.9）

2.7.6.9.2.3 開始前の上下肢筋力

筋力計により測定した試験開始前の上肢及び下肢筋力は、公表されている年齢及び性別に基づく標準値と比べ著しく損なわれていた（Bohannon et al.2006、Bohannon 1997、Mathiowetz et al. 1985, NIMS 1996, Peters et al. 2011）。試験開始前の筋力の予想標準値に対する百分率は、6MWTの歩行距離が200 m以上の被験者で高く、上肢は61.26（25.32）%（平均値［SD］）、下肢は38.06（19.84）%であった。200 m歩行できなかった被験者では38.48（19.87）%及び15.50（7.35）%であった。図 2.7.6.9.2-1は、投与開始前の上肢及び下肢の個々の筋肉群の予想標準値に対する百分率を示したものである。すべての個々の筋群について、予想標準値に対する百分率は、6MWTで200 m以上歩行可能であった被験者で高値を示した。

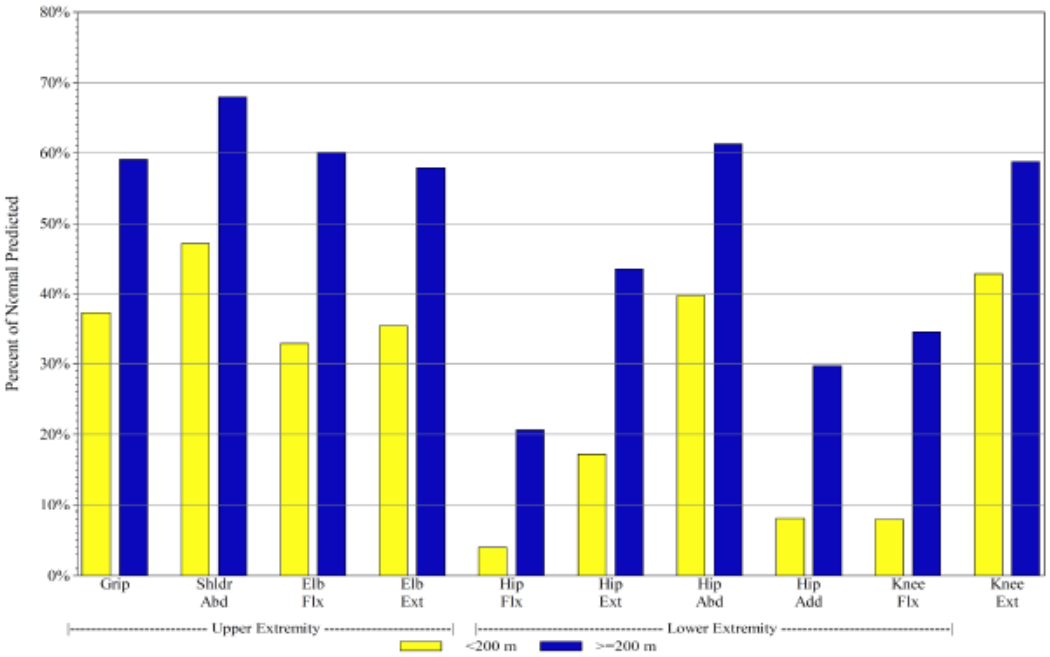


図 2.7.6.9.2-1 6 分間歩行試験歩行距離別の投与前の上下肢筋力の予想標準値に対する百分率

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
1 例（1.0%）で試験開始前の 6MWT が欠測。試験開始前に ManNAc 又は IVIG を摂取していた 6 例（5.9%、試験開始前の 6MWT が 200m 以上の被験者の 13.0%）は除外した。試験開始前の 6MWT の欠測例を 200 m 未満の例に加えても結果は同様であった。

2.7.6.9.2.4 血清中遊離シアル酸濃度

試験開始前の血清中遊離シアル酸濃度の平均値(SD)は 0.1689（0.08303） μg/mL であった。血清中遊離アセノイラミン酸濃度は試験開始後 48 ヵ月を通じて同じ水準であった(平均変化量［SD］は試験開始後 12 ヵ月 0.0342（0.06645)、試験開始後 24 ヵ月 0.0532（0.09589)、試験開始後 36 ヵ月 0.0593（0.06996)、試験開始後 48 ヵ月 0.0445（0.07557） μg/mL)。

2.7.6.9.2.5 クレアチンキナーゼ濃度

血清中クレアチンキナーゼ（平均値［SD］）は試験開始前で 414.1（439.45） U/L であった。血清中クレアチンキナーゼ濃度は試験開始後 48 ヵ月を通して同じ水準であった。(平均変化量［SD］は試験開始後 12 ヵ月-3.1（300.93)、試験開始後 24 ヵ月に-26.8（159.12)、試験開始後 36 ヵ月に-49.9 （127.08)、試験開始後 48 ヵ月に-16.1（94.19） U/L であった。

2.7.6.9.2.6 上肢筋力

GNE ミオパチーの進行性の特徴と一致して、試験開始前の上肢筋力から経時的に筋力の低下を示した。上肢筋力合計点数の平均値（SD）は、試験開始前、試験開始後 6、12、24、36、48 ヵ月で、34.34（31.983)、34.13（32.702)、33.18（33.216)、30.51（30.993)、29.41（32.567)、13.19（19.226）kg であった（表 2.7.6.9.2-6)。

試験開始前の 6MWT で 200 m 以上歩行可能な被験者でも、上肢筋力合計点数は同様に低下した。試験開始前、試験開始後 6、12、24、36、48 ヵ月で、60.44(27.236)、60.13(28.148)、58.42(30.109)、58.68(26.813)、57.45(29.253)、37.73(15.422) kg であった。

表 2.7.6.9.2-6 上肢筋力合計点数の推移（全例及び 6MWT の歩行距離が 200 m 以上）

		試験開始前	6M	12M	24M	36M	48M
全例	例数	93	85	84	72	49	19
	平均値（SD）kg	34.34 (31.983)	34.13 (32.702)	33.18 (33.216)	30.51 (30.993)	29.41 (32.567)	13.19 (19.226)
	変化量 例数		85	84	71	48	19
	最小二乗平均値 （95%信頼区間）,kg		-0.53 (-1.28,0.22)	-1.75 (-2.87,-0.62)	-3.35 (-4.83,-1.88)	-3.80 (-5.94,-1.65)	-3.78 (-6.74,-0.83)
	P 値		0.1695	0.0023	<0.001	0.0005	0.0121
6MWT 200 m 以上	例数	40	39	39	29	21	6
	平均値（SD）kg	60.44 (27.236)	60.13 (28.148)	58.42 (30.109)	58.68 (26.813)	57.45 (29.253)	37.73 (15.422)
	変化量 例数		39	39	29	21	6
	最小二乗平均値 （95%信頼区間）,kg		-0.45 (-1.87,0.96)	-2.16 (-4.33,0.01)	-4.22 (-7.27,-1.16)	-4.92 (-9.48,-0.36)	-7.57 (-15.14,0.00)
	P 値		0.5306	0.0507	0.0068	0.0344	0.0501

注）試験開始時に ManNAc 又は IVIG を摂取していた 6 例（5.9%、試験開始前の 6MWT が 200 m 以上の被験者の 13.0%）は除外した。統計量は時点を主効果に試験開始投与前値を共変量とした GEE モデルにて計算した。

上肢筋力合計点数の試験開始前からの変化量（平均値±SE）の変化を、全被験者及び 6MWT で 200 m 以上歩行可能な被験者について図 2.7.6.9.2-2 及び図 2.7.6.9.2-3 に示した。試験開始後 48 ヵ月の変化量（最小二乗平均値［95%信頼区間］）は、全被験者及び 6MWT で 200 m 以上歩行可能な被験者では、それぞれ-3.78（-6.74～-0.83）kg 及び-7.57（-15.14～0.00） kg であった。

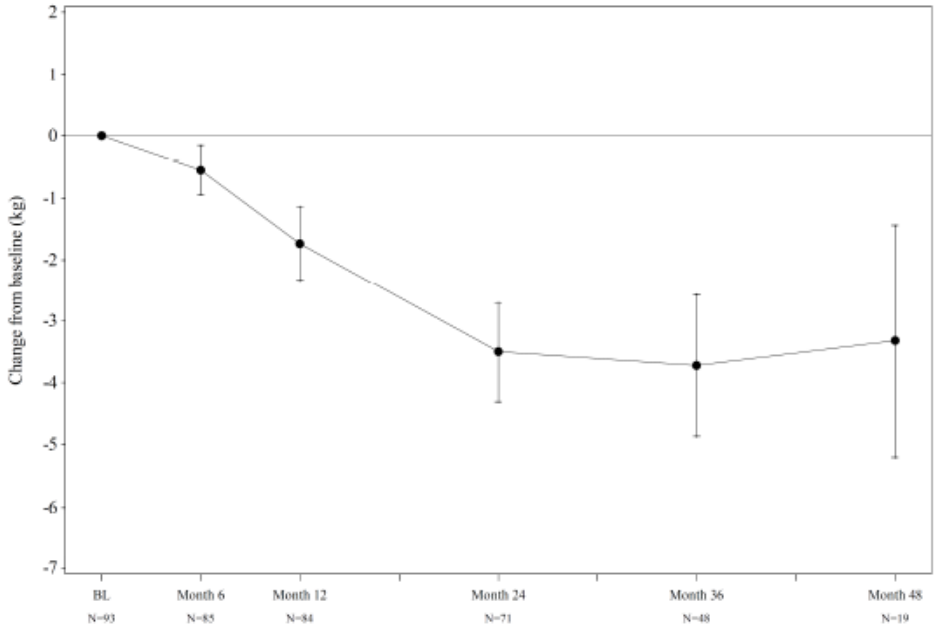


図 2.7.6.9.2-2 上肢筋力合計点数変化量の推移（全被験者）

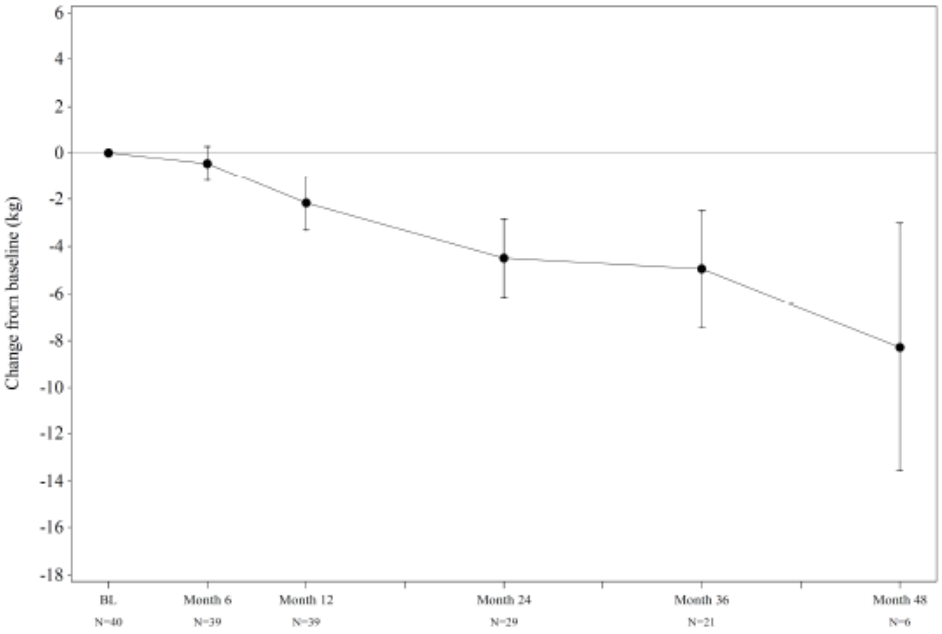


図 2.7.6.9.2-3 上肢筋力合計点数変化量の推移（開始時の 6MWT 200 m 以上）

全被験者で上肢の個々の筋群(握力、肩外転筋、肘屈筋、肘伸筋)のすべてにおいて、筋力は試験開始時から低下傾向を示し、12 ヵ月で低下が明らかになり観察した 48 ヵ月まで低下した（図 2.7.6.9.2-4)。握力以外の筋力は試験開始後 6 ヵ月から、握力は試験開始後 12 ヵ月から低下が明らかになった。

6MWT で 200 m 以上歩行可能な被検者においても、全被験者と同様の低下を認めた（図 2.7.6.9.2-5）。

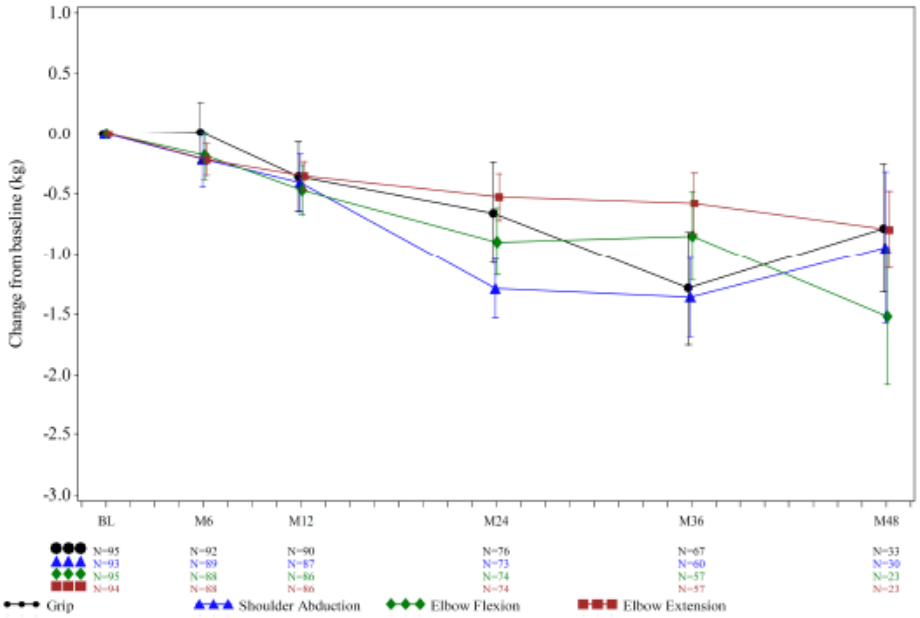


図 2.7.6.9.2-4 全被験者における個々の上肢筋群の筋力の変化量（平均値±SE）

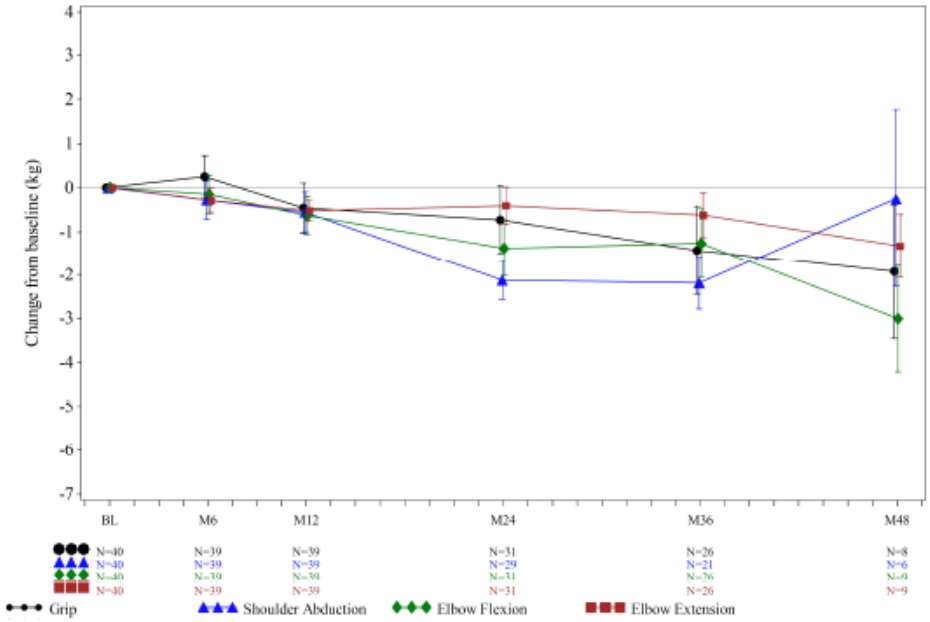


図 2.7.6.9.2-5 6 分間歩行試験で 200 m 以上歩行可能な被験者における個々の上肢筋群の筋力の変化量（平均値±SE）

2.7.6.9.2.7 下肢筋力

上肢筋力と同様に、下肢筋力は経時的に低下した。下肢筋力合計点数の平均値（SD）は、試験開始前、試験開始後 6、12、24、36、48 ヵ月で、32.01（34.092）、30.88（34.037）、30.24（33.436）、27.19（33.353）、25.47（31.206）、10.78（15.754）kg であった（表 2.7.6.9.2-7）。

試験開始前の 6MWT で 200 m 以上歩行可能な被験者でも、下肢筋力合計点数は同様に低下した。投与開始前、試験開始後 6、12、24、36、48 ヵ月で、58.94（34.137）、56.99（33.736）、54.88（33.256）、55.02（35.141）、51.44（32.003）、27.65（15.883）kg であった。

表 2.7.6.9.2-7 下肢筋力合計点数の変化量

全被験者及び 6 分間歩行試験で 200 m 以上歩行可能な被験者

		試験開始前	6M	12M	24M	36M	48M
全例	例数	86	82	80	69	49	17
	平均値（SD）kg	32.01 (34.092)	30.88 (34.037)	30.24 (33.436)	27.19 (33.353)	25.47 (31.206)	10.78 (15.754)
	変化量 例数		79	78	66	46	17
	最小二乗平均値（95%信頼区間），kg		-1.03 (-2.25,0.19)	-2.29 (-3.73,-0.85)	-4.12 (-6.01,-2.23)	-4.94 (-7.72,-2.16)	-5.81 (-9.62,-1.99)
	P 値		0.0986	0.0019	<0.0001	0.0005	0.0029
6MWT 200m 以上	例数	38	38	38	29	21	6
	平均値（SD）kg	58.94 (34.137)	56.99 (33.736)	54.88 (33.256)	55.02 (35.141)	51.44 (32.003)	27.65 (15.883)
	変化量 例数		36	37	27	19	6
	最小二乗平均値（95%信頼区間），kg		-1.15 (-3.59,1.29)	-3.22 (-6.25,-0.19)	-5.46 (-9.70,-1.23)	-7.84 (-14.20, -1.47)	-9.69 (-19.34, -0.04)
	P 値		0.3554	0.0370	0.0114	0.0158	0.0491

注）試験開始前に ManNAc 又は IVIG を摂取していた 6 例（5.9%、試験開始前の 6MWT が 200m 以上の被験者の 13.0%）は除外した。統計量は時点を主効果に試験開始前値を共変量とした GEE モデルにて計算した。

下肢筋力合計点数の試験開始前からの変化量（平均値±SE）の推移を、全被験者及び 6MWT で 200 m 以上歩行可能な被験者について図 2.7.6.9.2-6 及び図 2.7.6.9.2-7 に示した。試験開始後 48 ヵ月の変化量（最小二乗平均値［95%信頼区間］）は、全被験者及び 6MWT で 200 m 以上歩行可能な被験者では、それぞれ-5.81［-9.62,-1.99］kg 及び-9.69［-19.34,-0.04］kg であった。

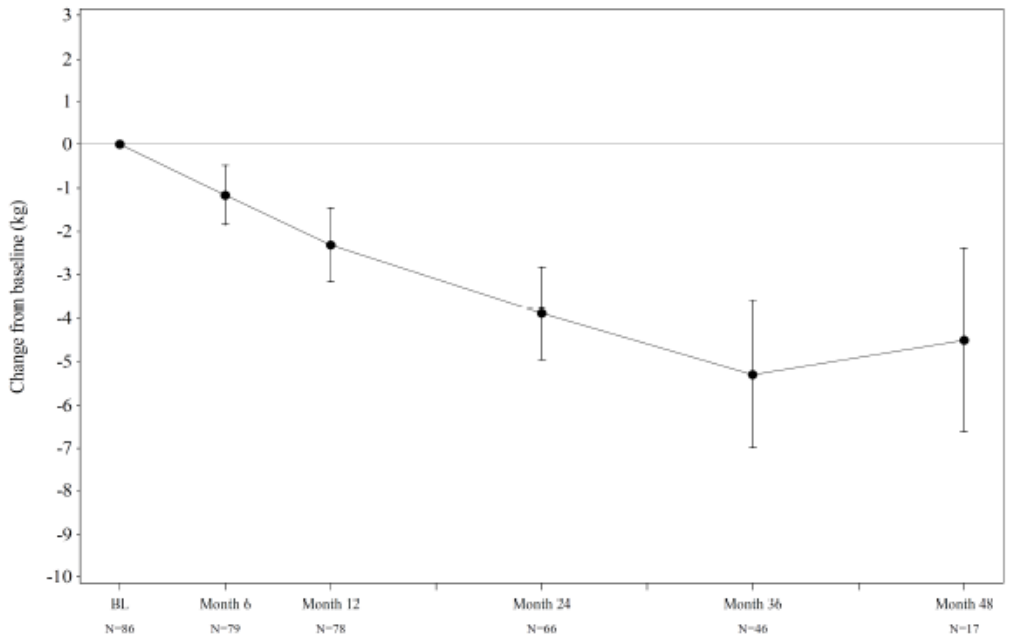


図 2.7.6.9.2-6 全被験者における期間中の筋力計の下肢筋力合計点数の変化量（平均値±SE）

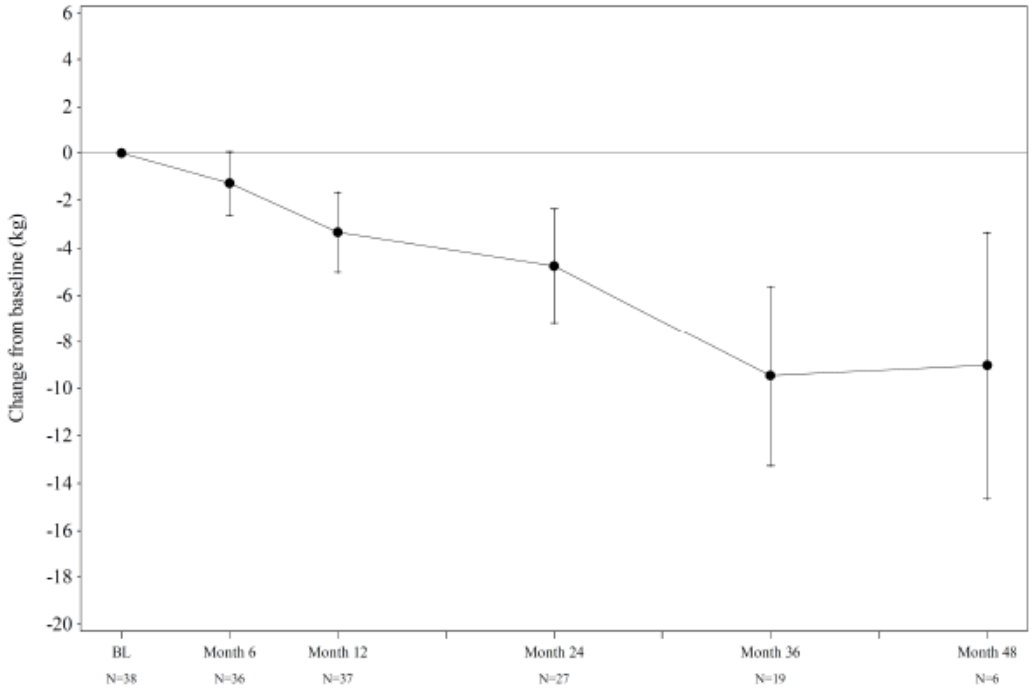


図 2.7.6.9.2-7 6 分間歩行試験で 200 m 以上歩行可能な被験者における下肢筋力合計点数の変化量（平均値±SE）

下肢の個々の筋群（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）のすべてにおいて、筋力は試験開始後から低下し、試験開始後 24 ヵ月に明らかな低下を認めた。股関節屈筋及び股関節内転筋の筋力は、試験開始後 12 ヵ月以降維持されたが、膝屈筋の筋力は緩やかに低下し試験開始後 24 ヵ月以降維持された。股関節外転筋及び股関節伸筋の筋力は 48 ヵ月を通じて低下した（図 2.7.6.9.2-8）。

6MWT で 200 m 以上歩行可能な被験者においても、大部分の下肢筋肉群（股関節伸筋、股関節屈筋、股関節内転筋、膝屈筋）で試験開始後 24 ヵ月に明らかな筋力低下を認めた。股関節伸筋の筋力は試験開始後 48 ヵ月まで低下し続けたが、股関節内転筋の筋力は試験開始後 24 週までは徐々に低下したが、その後 48 ヵ月までは回復しているようにみえた。股関節屈筋の筋力は試験開始後 12 ヵ月に、膝屈筋の筋力は試験開始後 24 ヵ月に明らかな筋力の低下を認めた。股関節外転筋の筋力は試験開始後 6 ヵ月まで低下したが、その後 24 ヵ月まで幾分回復し、さらに 48 ヵ月までは低下した（図 2.7.6.9.2-9）。

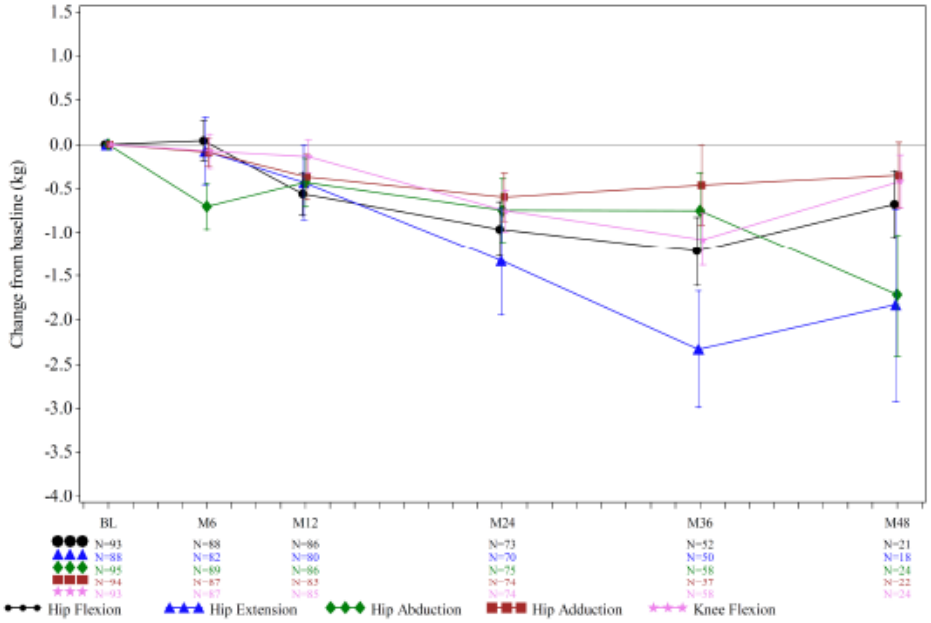


図 2.7.6.9.2-8 全被験者における個々の下肢筋群の筋力の変化量（平均値±SE）

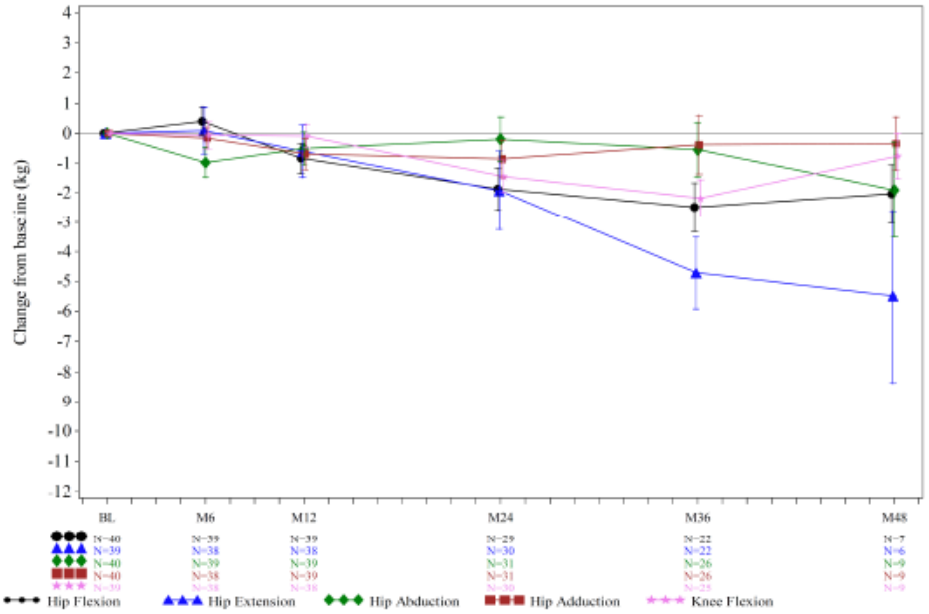


図 2.7.6.9.2-9 6 分間歩行試験で 200 m 以上歩行可能な被験者における個々の下肢筋群の筋力の変化量（平均値±SE）

2.7.6.9.2.8 GNE ミオパチー機能活動尺度

全体として、GNEM-FAS は全被験者で時間の経過とともに低下した（表 2.7.6.9.2-8）。試験開始前の 6MWT で 200 m 以上歩行可能な被験者の試験開始前の GNEM-FAS の平均値（SD）は 83.60（12.526）（100 点満点）であった。上肢点数は 48 ヵ月間で急速に低下し、6 ヵ月で低下が明らかになった（図 2.7.6.9.2-10）。動作点数及び自己管理点数は、それぞれ試験開始後 12 ヵ月及び 24 ヵ月に低下が明らかになった。同様に、試験開始時の 6MWT で 200 m 歩行できない被験者では、試験開始時の GNEM-FAS の平均値（SD）は 72.53（14.147）（120 点満点）であり、48 ヵ月目までは漸減した（図 2.7.6.9.2-11）。動作点数は急速に低下し、6 ヵ月には低下が明らかになった。自己管理点数と上肢点数の低下は、それぞれ 12 ヵ月及び 24 ヵ月に明らかになった。

表 2.7.6.9.2-8 GNEM 機能活動尺度の変化量の推移

6MWT で 200 m 歩行可能又は不能の被験者別

		試験開始前	6M	12M	24M	36M	48M
		平均値(SD)	試験開始前からの最小二乗平均値変化量（95%信頼区間）				
6MWT 200 m 以上	総点数	83.60 (12.526)	0.07 (-1.55, 1.69)	-1.29 (-3.09, 0.52)	-3.91 (-6.42, -1.39)	-6.30 (-9.38, -3.23)	-10.00 (-17.21, -2.79)
	動作点数	28.95 (7.739)	0.17 (-0.61, 0.20)	-0.72 (-1.72, 0.28)	-1.93 (-3.24, -0.63)	-2.84 (-4.47, -1.20)	-3.75 (-7.15, -0.35)
	上肢点数	29.45 (3.343)	-0.41 (-1.01, 0.19)	-0.46 (-1.12, 0.20)	-1.24 (-2.14, -0.34)	-1.80 (-2.85, -0.74)	-2.76 (-4.68, -0.85)
	自己管理点数	25.20 (3.023)	0.32 (-0.32, 0.95)	-0.09 (-0.73, 0.54)	-0.70 (-1.53, 0.13)	-1.61 (-2.61, -0.62)	-3.34 (-5.65, -1.02)
6MWT 200 m 未満	総点数	72.53 (14.147)	-0.90 (-4.92, 3.12)	-2.34 (-6.48, 1.81)	-5.89 (-9.99, -1.79)	-12.27 (-18.28, -6.25)	-14.41 (-21.39, -7.42)
	動作点数	25.06 (5.190)	-1.21 (-3.26, 0.84)	-1.84 (-3.88, 0.21)	-3.06 (-4.89, -1.23)	-5.66 (-8.85, -2.46)	-7.24 (-11.06, -3.41)
	上肢点数	25.47 (5.051)	0.14 (-1.18, 1.46)	0.02 (-1.48, 1.51)	-1.02 (-2.81, 0.78)	-3.07 (-5.13, -1.02)	-2.98 (-5.20, -0.76)
	自己管理点数	22.00 (5.557)	0.19 (-0.49, 1.87)	-0.50 (-1.83, 0.82)	-1.91 (-3.44, -0.37)	-3.65 (-5.60, -1.69)	-4.24 (-6.51, -1.96)

注）試験開始前に ManNAc 又は IVIG を摂取していた 6 例（5.9%、試験開始前の 6MWT が 200 m 以上の被験者の 13.0%）は除外した。統計量は時点を主効果に試験開始前値を共変量とした GEE モデルにて計算した。6MWT で 200 m 以上歩行可能な被験者では初版（25 項目、100 点満点［動作 40 点、上肢 32 点、自己管理 28 点)］、200 m 未満例では拡張版（30 項目、120 点満点［動作 52 点、上肢 36 点、自己管理 32 点］）を使用した。

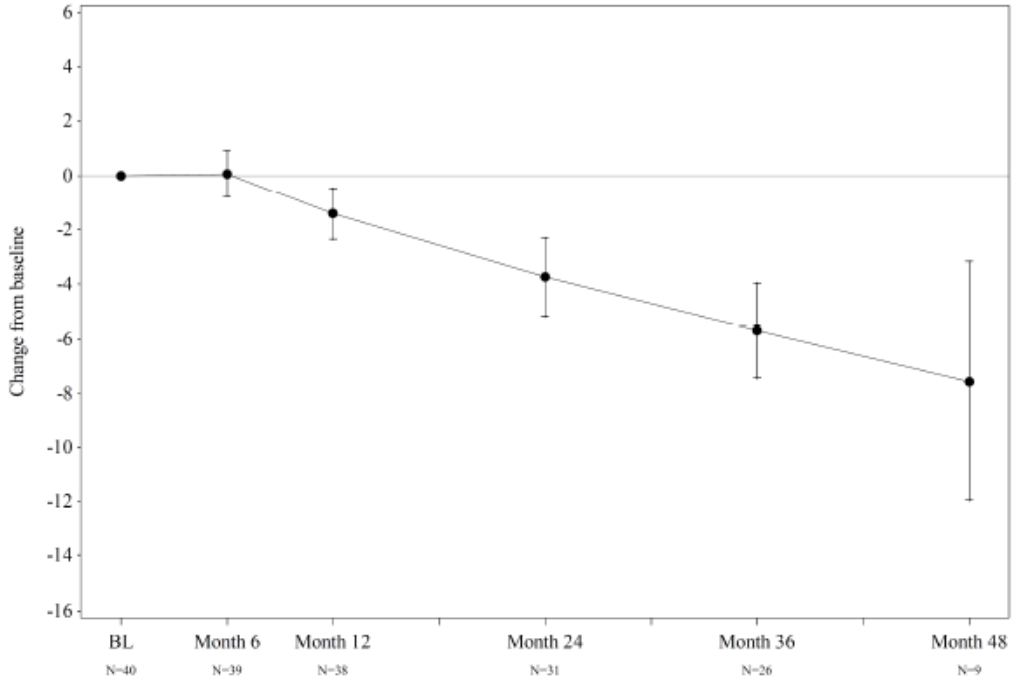


図 2.7.6.9.2-10 GNEM 機能活動尺度総点数の変化量の推移
（6MWT で 200 m 以上歩行可能な被験者）

注）試験開始前に ManNAc 又は IVIG を摂取していた 6 例（5.9%、試験開始前の 6MWT が 200 m 以上の被験者の 13.0%）は除外した。

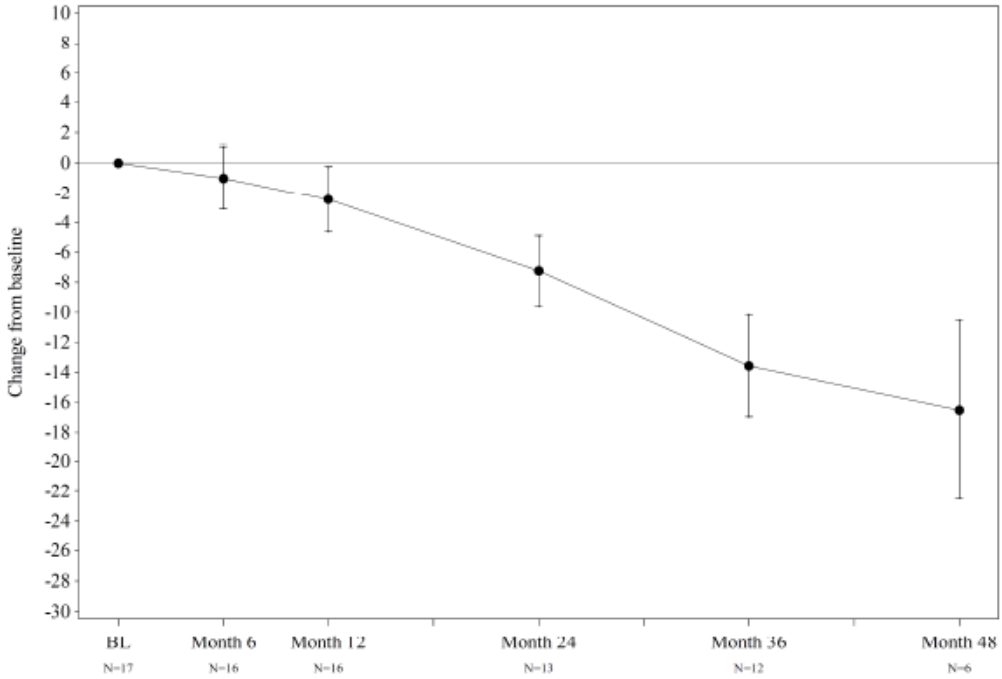


図 2.7.6.9.2-11 GNEM 機能活動尺度総点数の変化量の推移（6MWT で 200 m 歩行不能な被験者）

2.7.6.9.2.9 安全性

安全性は試験評価・検査に関連した有害事象（例えば、6 分間歩行試験中の「転倒」）を基に評価した。試験評価・検査に関連した重篤な有害事象はなく、試験に関連し中止した例もなかった。試験評価・検査に関連した有害事象の数は 9 例（8.9%）であり、重症度はすべて軽度であった。

2.7.6.9.3 結論

自然経過観察試験の結論を以下に示した。

- 全体として試験の 48 ヵ月の間に筋力は次第に低下した。
  - GNE ミオパチーの幅広い集団において筋力計による筋力は上下肢ともに低下が認められた。
  - 全被験者（6MWT で 200 m 以上歩行可能例、不能例）で上下肢とも筋力はかなり低下していた。
  - 試験より GNE ミオパチーは進行性の筋疾患であり有効な治療法がないと考えた。
- GNE ミオパチーの運動機能を評価するため疾患特異的なアウトカム測定法として開発された GNEM-FAS の点数も全被験者で試験期間を通じて次第に減少した。
- 試験及び開発の中止によりすべての評価は行わなかった（申請者注：本解析ではアセノイラミン酸を使用している時期も、自然経過の解析に含めている。アセノイラミン酸を使用していない場合の解析は行っていない、という意味も込めた記載と考える）。
- 試験評価・検査に関連した軽度の有害事象のみが報告された（被験者の 8.9%）。