

日本医療研究開発機構  
創薬支援推進事業  
－希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業－  
事後評価報告書

公開

機関名 : ノーベルファーマ株式会社  
所属 役職 : 代表取締役社長  
氏名 : 塩村 仁

(公印不要)

I 基本情報

補助事業課題名 (開発品目名)	遠位型ミオパチーに対する <i>N</i> -アセチルノイラミン酸の開発	
	Development of <i>N</i> -acetylneuraminic acid for distal myopathy	
代表機関名	ノーベルファーマ株式会社	
事業代表者	所属・役職	研究開発本部 開発企画部 プロジェクトマネージャー
	氏名	鈴木 良一
研究実施期間	平成 27 年 4 月 1 日 ～ 平成 30 年 3 月 31 日	

## II 研究開発の成果概要

GNE ミオパチーは、N-アセチルノイラミン酸の生合成過程にある酵素をコードする GNE 遺伝子の変異が原因で発症するとされる遠位型ミオパチーの一つである。極めて希少な疾病で、我が国の患者数は 200～350 人程度と推定される。多くは成人早期に発症し、病初期の罹患筋は、この疾患に極めて特徴的で、下肢の遠位筋、特に前脛骨筋であり、下垂足が認められることが多い。歩行速度の低下、つまずき、歩容の異常などが初発症状として挙げられる。進行し下肢全体の筋肉が侵されると歩行が困難となるが、かなり進行しても大腿四頭筋は侵されにくい。上肢も下肢に遅れて遠位、近位筋ともに筋力が低下していく。筋力の低下に伴い、健康管理、QOL の低下などが問題となり、重症の患者は寝たきりになることもある。発症機序は解明されておらず、治療薬もない。

GNE ミオパチー患者は GNE 遺伝子の変異がみられること、国立精神・神経医療研究センターによる疾患モデルマウスを用いた予防研究で N-アセチルノイラミン酸濃度の増加と表現型の悪化抑制を認めたことより、本疾患に対する根本的治療が期待できると考えられ、2010 年より、東北大学神経内科が医師主導臨床試験を開始し、翌年より、海外でも当社の米国協業先が臨床試験を開始した。当社は、これまで東北大学への治験薬提供者として、治験薬及び米国協業先からの海外臨床試験における有効性・安全性情報の提供などを行ってきた。

本研究は、東北大学神経内科青木教授を治験調整医師とする医師主導 N-アセチルノイラミン酸第Ⅱ/Ⅲ相試験及びその延長試験の治験薬提供者として、治験薬の製造・提供及び国内外の臨床試験における有効性・安全性情報の交換の仲介、統計及び薬事専門家としての国内臨床試験実施への助言などを行うとともに、開発企業として薬事承認申請をするというものである。

治験薬の製造は、原薬を国内で、製剤を米国で行ったが、高額であるため、製造する時期、量の決定に配慮する必要があった。第Ⅱ/Ⅲ相試験の試験計画は PMDA との事後相談まで確定できなかったため、まず、試験の開始に間に合うよう、使用が見込まれる最低発注量の治験原薬を国内の原薬製造企業に外注し、米国協業先に製剤製造を外注することとした。事後相談後、実薬が少し不足することが判明したが、プラセボも含め輸入、包装し、青木教授に提供し、翌年度に不足分を提供した。また、延長試験の薬剤について、平成 28 年度及び 29 年度の 2 度にわたり青木教授に提供し、延長試験開始後 72 週まで検討可能な治験薬を提供した。

当社は開発当初より、上記の国内企業が治験薬 GMP に準拠して原薬を製造できるように支援してきたが、本研究においては、原薬の商業生産に向け、規制当局の認可が確実に得られるよう当該企業の規格試験方法の整備や Process Validation 計画書作成支援等を行った。

また、医師主導国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の開始に先立って、海外協業先と当社間で安全性情報交換の契約を締結し、海外協業先及び東北大学との国内外の安全性情報の交換を行った。

この安全性情報を含む海外臨床試験情報も盛り込んだ治験薬概要書を適宜改訂し、青木教授に提供した。

青木教授は平成 27 年に対面助言相談、事後相談を受け、その助言も反映して治験実施計画書を作成した。試験計画は海外第Ⅲ相試験と同様としたので、当方は海外協業先から必要情報を入手し、青木教授に提供した。また、統計及び薬事専門家として作成助言をした。その後、海外情報も参照しながら、有効性評価、安全性評価の各種手順書が準備された。まず東北大学病院の治験審査委員会で治験実施の承認を受け、治験届が提出され、試験開始前に、全協力施設から研究者が参加した、試験計画の確認、評価法統一のための説明会が行われた。治験薬とその割付、症例報告書の電子入力、薬物濃度測定検体の測定機関への送付など試験開始に必要な準備が整い、まず、東北大学で治験が開始された。その後、名古屋大学、大阪大学、熊本大学、国立精神・神経医療研究センターにおいても治験審査委員会の承認、施設追加の治験変更届提出後、治験が開始され、速やかに予定した 20 例が登録され、治験薬の投与が開始された。本治験は翌年 48 週の投与を終えた例が全て延長試験に移行した。

当社は、本試験の終了後、海外臨床試験成績も含めた申請資料を作成し薬事承認申請をする予定であったため、入手済みの国内外の臨床試験の結果に基づき可能な範囲で申請資料案を作成した。

平成 29 年 8 月、海外第Ⅲ相試験の成績が発表され、残念ながらプラセボに対して有効性が示せなかったため、米国協業先は本薬の開発を中止する予定であることを表明した。一方、海外に続いて国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の成績が判明し、こちらは良好な成績であったが、症例数の多い海外第Ⅲ相試験で期待した結果が得られなかったもので、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験だけでは薬事承認申請は難しくなった。今後、延長試験の成績等も含め、規制当局と相談し、医薬品としての承認取得を目指したい。

GNE myopathy is one of the distal myopathies which is thought to develop due to a mutation in the GNE gene encoding an enzyme in the process of biosynthesis of N-acetylneuraminic acid. This is an extremely rare disease and the number of patients in Japan is 200 to 350. The disease most often develops early in adulthood, with weakened muscles in the early stages being extremely characteristic to this disease, including weakened distal muscles of the lower limbs, especially tibialis anterior muscles, and dropping of the forefeet often occurs. Decreases in walking speed, stumbling, gait abnormality, etc. are cited as initial symptoms. When the muscles of the lower limbs are affected overall, walking becomes difficult, but the quadriceps muscle is hardly affected even with considerable progression of the disease. Muscular strength of both the distal and proximal muscles of the upper limb lags behind the lower limbs as well. As the muscle strength declines, problems such as health care

and deterioration of QOL increase and severe patients sometimes become bedridden. The onset mechanism of disease has not been elucidated and there are no fundamental treatments.

Mutation of the GNE gene is observed in GNE myopathy patients, and the prevention study using model mice conducted by the National Center of Neurology and Neurology Research found that N-acetylneuraminic acid concentration increased and phenotypic deterioration was suppressed. Therefore a fundamental treatment for GNE myopathy appeared to be promising, so Dr. Aoki of the Department of Neurology of Tohoku University started an investigator-initiated clinical trial in 2010, and in the following year our collaborator in the United States started a clinical trial. As a provider of investigational drugs to Tohoku University, we also have provided information on efficacy and safety from the overseas clinical trials of the investigational drug conducted by our collaborator in the US.

We joined as an investigational drug provider for the investigator-initiated N-acetylneuraminic acid phase II/III trial and its extension trial, with Professor Aoki of the Neurological Department of Tohoku University as the clinical coordinating doctor. From the beginning of development, we have supported the domestic company to be able to manufacture the drug substance in compliance with the investigational drug GMP. In this research, we supported the standard test method and the preparation of the process validation plan for commercial production of the drug substance.

Also we exchanged domestic and overseas information on efficacy and safety of the investigational drug in each of the clinical trials. Since the protocol was almost the same as that of the overseas phase III trial, we obtained the necessary information from the overseas collaborator and provided it to Professor Aoki. We prepared the application materials using available information in order to apply for regulatory approval as a development company.

Though the domestic phase II/III trial is going well, our collaborator could not demonstrate effectiveness in the overseas pivotal clinical trial with a large number of cases. We are consulting with regulatory authorities and we would like to aim for obtaining approval as a new drug.