

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：遠位型ミオパチーにおけるN-アセチルノイラミン酸の第2/3相試験
2. 研究開発代表者：国立大学法人東北大学大学院医学系研究科 青木 正志
3. 研究開発の成果

縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（あるいはGNEミオパチー）という希少筋疾患は、10歳台後半から20歳代にかけて出現し、体幹から離れた部位から筋肉が萎縮、変性し次第に体の自由が奪われていく有効な治療法のない難病である。我が国の患者数は300-400名程度と推定されている。その原因遺伝子がシアル酸代謝に関わることが見いだされ、非臨床試験でもシアル酸補充療法の有効性が示されたことを受け、我々は世界に先駆けて医師主導第I相試験を実施した。その後、我々の成績を踏まえ、海外企業が海外で臨床試験を開始し第II相試験において有効性が示唆される成績を示した。そこで、我々は海外臨床試験で使用されている徐放製剤にて、患者を対象とした医師主導第I相試験（追加）を実施し、海外と同様に、安全性には特に問題なく、血清中N-アセチルノイラミン酸濃度の上昇及び尿中総及び遊離N-アセチルノイラミン酸排泄量の増加を確認した。国内外の成績を踏まえPMDAとの対面助言相談を行い、進行中の海外第III相試験の試験計画と同様な計画で日本独自に第II/III相試験を実施することとなった。本試験はGNE遺伝子の変異をサンガー法で遺伝子診断し、確定診断のできた縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNEミオパチー）の患者を対象にN-アセチルノイラミン酸徐放錠6g/日の有効性と安全性を検証する。6分間歩行試験で200m以上歩行可能な50歳までの患者を主たる対象とし、計20例、実薬とプラセボの比が4:1となる二重盲検試験である。主要評価項目は筋力計で測定した上肢筋力の合計値であり、副次評価項目はGNEミオパチー機能活動尺度など。他に血清遊離N-アセチルノイラミン酸濃度及び尿中遊離及び総N-アセチルノイラミン酸濃度も測定し、血液検査、血液生化学検査等の臨床検査及び有害事象を観察する。スクリーニング、投与開始前、その後8週ごとに48週まで観察する。

平成27年度には7月にPMDAとの対面助言相談、9月に事後相談を行い、治験実施計画書を完成させ、海外第III相試験と同様な評価法についての手順書を作成するなど、治験の準備を進め、平成28年3月にまず東北大学において試験を開始した。平成28年度初めにかけて他の協力施設4施設においても試験を開始する予定である。確実にGNEミオパチーの診断がついたものを治験に組み込む必要があり、遺伝子変異の確認を行なった。またGNE遺伝子以外の筋疾患関連変異を除外するために次世代シーケンサーを用いた筋疾患遺伝子パネル（42遺伝子を搭載）にて解析をおこなった。さらにNアセチルノイラミン酸への治療応答性を評価する上で、遺伝的背景を把握する必要が生じたため、エクソーム解析や全ゲノム解析や細胞培養を用いた評価を行なう体制を整えている。

上記第II/III相試験を実施し、我々の実施した二つの国内第I相試験及び海外臨床試験成績をもとに、医療用医薬品としての薬事承認申請が可能となる。国内外の試験において、既に終了している海外第II相試験の結果が再確認されれば、協力会社から2017年9月に申請、翌年6月には薬事承認が受けられる見込みである。