

平成28年度 委託研究開発成果報告書

## I. 基本情報

事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業  
(英語) Practical Research Project for Rare/Intractable Diseases

研究開発課題名： (日本語) 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  
(英語) Phase 2/3-clinical trial of N-acetylneuraminic acid for GNE myopathy

研究開発担当者 (日本語) 大学院医学系研究科 教授 青木正志  
所属 役職 氏名： (英語) Tohoku University Graduate School of Medicine, Professor, Masashi Aoki

実施期間： 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語)  
開発課題名： (英語)

研究開発分担者 (日本語)  
所属 役職 氏名： (英語)

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

GNE 遺伝子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した。6分間歩行試験で 200m 以上歩行可能な 50 歳までの患者を対象とし、実薬及びプラセボ各 40 例、計 80 例の国際共同治験が開始された。日本でも同様な試験計画にて 20 例の患者を対象とした試験を実施することとした。世界で初めて疾患の進行を忠実に再現するモデルマウスを作製し、被験薬の予防効果を確認してきた医学専門家の国立精神・神経医療研究センター神経研究所西野一三先生とも議論しつつ計画を進めた。主要評価項目は筋力計で測定した上肢筋力の合計値、副次評価項目は GNE ミオパチー機能活動尺度などとした。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 週まで観察し、予定の試験をひとまず終了し、申請データを作成する計画を遂行してきた。

実際の N-アセチルノイラミン酸の Phase2/3 相二重盲検試験は、2015 年 7 月の治験相談、9 月の事後相談を経て、12 月に東北大学病院にて IRB で実施承認を受け、2016 年 1 月に治験届を提出、3 月より開始した。研究協力者の国立精神・神経医療研究センター病院森まどか医師、名古屋大学勝野雅央教授、大阪大学高橋正紀教授、熊本大学山下賢准教授にて、2 月から 5 月に、それぞれの施設で IRB の実施承認を受け 3 月から 6 月に治験変更届を提出し、順次治験を開始した。開始に先立ち 2 月に全参加施設の参加を得たスタートアップミーティングを開催し、試験計画の周知を図り、特に有効性評価に重要な筋力測定は準備したビデオを見た後に使用する筋力計により測定法を確認しあった。本試験は 2016 年 8 月初めに、予定した 20 例の登録が完了し、2017 年 9 月に終了を予定している。□ 上記の二重盲検期を終了した患者に対し、長期的な薬剤の効果および副作用についての情報を得ることを目的とし、延長試験に順次移行することとした。2017 年 3 月に開始している。また、国内協力企業のノーベルファーマ社と協業関係にある米国 Ultragenyx 社で米国を中心に実施している第Ⅲ相試験は 2015 年 5 月より開始し、2016 年 6 月に 80 例の患者登録を終え、2017 年 7 月に終了予定である。国内外の結果を照らし合わせて治験薬の承認を目指している。

Distal myopathy with rimmed vacuoles (GNE myopathy) were confirmed by Sanger sequencing and recruited into the clinical trial of N-acetylneuraminic acid sustained release tablet 6 g / day efficacy and safety study. An international joint clinical trial of 80 patients in total, 40 active drugs and 40 placebos, was started for patients up to 50 years old who can walk more than 200 m in walking test for 6 minutes. We decided to carry out a clinical trial for 20 patients under similar trial plan also in Japan. Discussing with Prof. Nishino Ichizo at NCNP as a medical expert who has confirmed the preventive effect of the test drug in the preclinical condition, we established the protocol for the trial. The main evaluation item was the total value of the upper limb muscle strength measured by the muscle strength hand-held dynamometer, and the secondary evaluation item was the GNE myopathy functional activities scale etc. In addition, serum free N-acetylneuraminic acid concentration, free urine concentration, and total N-acetylneuraminic acid concentration are also measured. Clinical tests such as blood test, biochemical analysis, and adverse events are observed. Every 8 weeks thereafter until 48 weeks, we planned to evaluate the patients. We also set placebo for 4 patients among 20.

The actual Phase 2/3 double-blind study of N-acetylneuraminic acid was approved in IRB at Tohoku University Hospital in December 2015 after clinical consultation at PMDA in July 2015. We submitted a clinical trial notification in January 2016, and started administration of the trial drug for the first patient in March 2016. Dr. Mori at NCNP, Prof. Katsuno at Nagoya University, Prof. Takahashi at Osaka University, and Associate Prof. Yamashita at Kumamoto University are the collaborators. From February to May 2016, they submitted the plan to IRB at each affiliations from March to June 2016 and started clinical trials in sequence. Prior to the commencement, we held a start-up meeting with participation of all the participating facilities in February 2016, we aimed to inform the test plan, in particular, the muscle strength

measurement which is important for the effectiveness evaluation. This study is scheduled to be completed in September 2017 after completion of the scheduled 20 cases. An extension study for 20 patients who participated in a double-blind study also started in March 2017. Also, phase III trials conducted mainly in the US by Ultragenyx, a US-based collaborating company with Nobel pharma, started in May 2015. 80 patients registered in June 2016. It is scheduled to end in July 2017. We are aiming to get approval of drugs with domestic and overseas results.

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1 件、国際誌 1 件）

1. Suzuki N, Izumi R, Kato M, Warita H, Aoki M. [Therapeutic development for GNE myopathy.] Clin Calcium. 2017, 27, 429-34.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 「橋渡し研究からのメッセージ」N アセチルノイラミン酸治験, 口頭発表, 青木正志, 第二回日本筋学会 シンポジウム, 2016/8/6, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

遠位型ミオパチーを対象とした第 2/3 相試験, 青木正志, 難治性疾患実用化研究事業 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 2016 年度合同成果報告会 (ポスターセッション), 2017/2/10, 国内

(4) 特許出願

なし

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 難治性疾患実用化研究事業

(英語) Practical Research Project for Rare/Intractable Diseases

研究開発課題名 : (日本語) 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

(英語) Phase 2/3-clinical trial of N-acetylneuraminic acid for GNE myopathy

研究開発担当者 (日本語) 神経研究所 疾病研究第一部 部長 西野一三

所属 役職 氏名 : (英語) Ichizo Nishino, Director, Department of Neuromuscular Research,  
National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and  
Psychiatry

実施期間 : 平成 28年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語)

開発課題名 : (英語)

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名 : (英語)

## II. 成果の概要（総括研究報告）

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 教授 青木正志  
総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 2件、国際誌 2件）

1. Nakamura K, Hamaguchi T, Sakai K, Noto D, Ono K, Hayashi YK, Nishino I, Yamada M.  
Granuloma formation in a patient with GNE myopathy: A case report. *Neuromuscul Disord*. 2017, 27(2): 183-184, doi: [10.1016/j.nmd.2016.11.007](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.11.007). PMID: 27919547
2. Preethish-Kumar V, Pogoryelova O, Polavarapu K, Gayathri N, Seena V, Hudson J, Nishino I, Prasad C, Lochmuller H, Nalini A. Beevor's sign: a potential clinical marker for GNE myopathy. *Eur J Neurol*. 2016, 23(8): e46-8, doi: [10.1111/ene.13041](https://doi.org/10.1111/ene.13041). PMID: 27431025
3. 森まどか, 西野一三 GNE ミオパチー(縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー)ー患者レジストリーと治験. *神経内科*. 2016, 85(6): 639-645
4. 森まどか, 西野一三 GNE ミオパチー(縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー)のシアル酸治療. *医学のあゆみ*. 2016, 259(1): 29-35

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表  
なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
なし

(4) 特許出願  
なし