ガラフォルド®カプセル 123 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は Amicus Therapeutics 株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

Amicus Therapeutics 株式会社

ガラフォルド®カプセル 123mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

Amicus Therapeutics 株式会社

[redacted]

目次

1　背景及び概観 7

1.1　臨床生物薬剤学プログラム 7

1.2　製剤設計 7

1.3　*In vitro* 溶出データ 12

1.4　分析法 12

1.4.1　血漿中ミガーラスタット濃度測定法：AA053261-01 試験（5.3.1.4.1 項、評価資料） 12

1.4.2　尿中ミガーラスタット濃度測定法：AA05326-02 試験及び AA96182-01 試験（5.3.1.4.2 項及び 5.3.1.4.3 項、評価資料） 13

1.4.3　臨床試験での生体試料分析の概要 13

1.5　生物薬剤学試験 13

2　個々の試験結果の要約 14

2.1　絶対的バイオアベイラビリティ 14

2.1.1　AT1001-018 試験（5.3.1.1.1 項、評価資料） 14

2.2　相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性 16

2.2.1　FAB-CL-103 試験（5.3.1.2.1 項、評価資料） 16

2.3　バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響 17

2.3.1　FAB-CL-103 試験（5.3.1.2.1 項、評価資料） 17

2.3.2　AT1001-016 試験（MGM116050）（5.3.1.1.2 項、評価資料） 18

3　全試験を通しての結果の比較と解析 23

3.1　*In vitro* 溶出及びバイオアベイラビリティ 23

3.2　食事の影響 23

3.3　結論 23

4　付録 25

参考文献 34

表目次

表 2.7.1 - 1　生物薬剤学試験で使用した原薬及び製剤ロットの要約 9

表 2.7.1 - 2　本剤の臨床製剤及び市販予定製剤 10

表 2.7.1 - 3　PK パラメータの要約統計量 15

表 2.7.1 - 4　絶対的バイオアベイラビリティの統計解析 15

表 2.7.1 - 5　本剤 100 mg の液剤に対する相対的バイオアベイラビリティ（LSM の比、90%CI） 17

表 2.7.1 - 6　本剤投与後の PK に対する食事の影響（LSM の比、90%CI） 18

表 2.7.1 - 7　本剤投与後の PK に対する食事の種類及びタイミングの影響（GLSMR、90%CI） 21

表 2.7.1 - 8　本剤投与後の t_{max} の統計解析結果（PK 解析対象集団） 22

表 2.7.1 - 9　*In vitro* 溶出試験の要約 25

表 2.7.1 - 10 血漿及び尿中ミガーラスタット濃度測定法の要約 26

表 2.7.1 - 11 生体試料中 GL-3、Lyso-Gb_3、α-Gal A、イオヘキソール及びタンパク質濃度測定法の要約 27

表 2.7.1 - 12 生物薬剤学試験の要約 32

図目次

図 2.7.1 - 1　本剤投与後の血漿中濃度推移（平均値±標準誤差）（PK 解析対象集団）.....20

略号及び用語の説明

略号及び用語	日本語	英語
α-Gal A	α-ガラクトシダーゼ A	α-galactosidase A
ANOVA	分散分析	Analysis of variance
APCI	大気圧イオン化法	Atmospheric pressure chemical ionisation
AT1001	ミガーラスタット塩酸塩の開発コード	Development code of migalastat hydrochloride
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve
$AUC_{0\text{-}inf}$	0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity
$AUC_{0\text{-}t}$	0 時間から定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration
BCS	生物薬剤学分類システム	Biopharmaceutics Classification System
CI	信頼区間	Confidence interval
CL/F	みかけの全身クリアランス	Apparent total clearance
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum observed plasma concentration
CMC	化学、製造、及び品質管理	Chemistry, manufacturing, and controls
CV%	変動係数（%）	Percent coefficient of variation
EDTA	エチレンジアミン四酢酸	Ethylenediaminetetraacetic acid
GL-3	グロボトリアオシルセラミド	Globotriaosylceramide
GLSM	最小二乗幾何平均値	Geometric least-squares mean
GLSMR	最小二乗幾何平均値比	Geometric least-squares mean ratio
HCl	塩酸塩	Hydrochloride
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	High-performance liquid chromatography
ISTD	内標準物質	Internal standard
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析	Liquid chromatography - tandem mass spectrometry
LLOQ	定量下限	Lower limit of quantitation
LSM	最小二乗平均値	Least-squares means
Lyso-Gb_3	グロボトリアオシルスフィンゴシン	Globotriaosylsphingosine
4-MU	-	4-methyl-umbelliferone
PK	薬物動態	Pharmacokinetics
QC	品質管理	Quality control

略号及び用語の説明（続き）

略号及び用語	日本語	英語
rpm	回転毎分	Revolutions per minute
$t_{1/2}$	消失半減期	Terminal elimination half-life
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間	Observed time to reach C_{max}
USP	米国薬局方	United States Pharmacopeia
V_{ss}	静脈内投与後の定常状態の分布容積	Volume of distribution at equilibrium determined after intravenous administration
V_z	消失相の分布容積	Volume of distribution during terminal elimination phase after intravenous administration
V_z/F	みかけの分布容積	Volume of distribution during terminal elimination phase after extravascular administration

1　背景及び概観

1.1　臨床生物薬剤学プログラム

本項では本剤の *in vitro* 及び *in vivo* での評価について概括する。ヒトにおける生物薬剤学的特性について、以下の評価が行われた。

- 本剤の絶対的バイオアベイラビリティ
- 臨床開発に用いられた本剤と液剤との相対的バイオアベイラビリティ
- バイオアベイラビリティに及ぼす食事の種類及びタイミングの影響

本申請において生物薬剤学的評価の根拠となるのは、臨床生物薬剤学試験である FAB-CL-103 試験、AT1001-016（MGM116050）試験及び AT1001-018 試験から得られたデータ、並びに化学、製造、及び品質管理（CMC）データである。また、臨床試験で用いた生体試料分析法についても本項に記載した。本剤の生物薬剤学的特性及び関連する分析法の要約は、以下のとおりである。

- *In vitro* 溶出データから、臨床試験で使用された全てのロットの性能は同等であり、各カプセルロットからの溶出は均一であることが示された。
- 本剤と液剤は生物学的に同等であった。
- ヒト血漿中及び尿中ミガーラスタット濃度測定法は、感度、選択性、真度及び再現性の高い方法であった。また、検体処理中及び長期保存中における安定性が確認された。

市販予定製剤は、ミガーラスタットを 123 mg（遊離塩基換算、ミガーラスタット塩酸塩としては 150 mg）含有するカプセル剤であり、これを隔日投与する。第 3 相試験において、市販製剤を製造する予定の施設で製造された本剤 150 mg が投与され、これらの試験においてファブリー病患者における本剤投与後の安全性及び有効性が確認された。臨床開発プログラムでは、その他の剤形及び含量も使用された（表 2.7.1 - 1 及び表 2.7.1 - 2）。

その他の臨床試験用製剤は、ロット分析データ（3.2.P.5.4 項 ）から示されるように、市販予定製剤と同等の品質及び性能を示した。

1.2　製剤設計

ミガーラスタット塩酸塩は、生理的 pH 範囲において極めて溶けやすい。水への溶解度は 20°C において約 259 mg/mL 及び pH1.2 から pH7.5 の水溶液への溶解度は 15°C～25°C において 500 mg/mL 超で、水及び 0.1 mol/L 塩酸溶液に対する固有溶解速度は 26 $mg \cdot cm^{2} \cdot min^{-1}$超であることから、生物薬剤学分類システム（BCS）クラス III（すなわち、高溶解性―低透過性）に属すると考えられる。受動的透過性が低いため BCS クラス III に分類されるが、吸収は良好であることから、おそらく傍細胞経路を介して吸収されると考えられる（2.6.4.3.1 項）。

早期臨床試験では、100 mg/10 mL の経口液剤を使用した。添加剤は使用しなかった。その後、単純な剤形で臨機応変かつ便利に投与できるように、臨床試験用に 25 mg 及び 250 mg のカプセル剤が開発された。この製剤は、原薬、部分アルファー化デンプン（賦形剤／崩壊剤）、及びス

テアリン酸マグネシウム（滑沢剤）の混合物を適切なサイズの硬カプセルに充填したものであった。原薬とデンプンの比率は、必要な実薬含量が得られるように調整した。25 mg カプセル剤では、4 号カプセルを使用し、充填量を 190 mg とした。250 mg カプセル剤では、1 号カプセルを使用し、充填量を 327 mg とした。ステアリン酸マグネシウムの濃度は、常に処方の 0.5% w/w とした。その後、第 3 相臨床試験用の製剤として含量 123 mg（ミガーラスタット塩酸塩として 150 mg）のカプセル剤が開発され、ピボタル第 3 相試験である AT1001-011 試験 及び AT1001-012 試験 で用いられた。この製剤は、含量 25 mg 及び 250 mg のカプセル剤と同じ添加剤を用いて、同様の処方アプローチを使用した。150 mg カプセル剤では、2 号カプセルを使用し、充填量を 196 mg とした。なお、含量 150 mg のカプセル剤を市販製剤とする予定である。

ピボタル第 3 相試験で使用したカプセル剤は、名目含量、カプセルサイズ及びカプセル充填成分が市販予定製剤と同一であった。ピボタル第 3 相試験である AT1001-011 試験の盲検期に使用されたカプセル剤は、原薬製造業者は同じであるが、カプセル着色剤及びカプセル印字の点で市販予定製剤と異なっていた。

- 原薬は[redacted]社及び[redacted]社によって製造された。
- カプセルのキャップは、パテントブルーV（世界的に容認されていない）で着色された。
- カプセルへの印字はない。

市販予定製剤の特徴を以下に示す。

- 原薬は[redacted]社によって製造される。
- カプセルのキャップは、青色 2 号（世界的に容認されている）で着色される。
- 白色のカプセルボディーに識別コード「A1001」が印字される。

ピボタル第 3 相試験の非盲検期では、安定性基準ロットが使用されたが、このロットと市販予定製剤の唯一の相違点は、安定性基準ロットでは、カプセルのボディーとキャップの両方に、市販予定製剤と同じインクで一般識別コード（「SGXXX」）が印字されているという点である。

生物薬剤学試験において用いられた原薬及び製剤のロット番号に関する情報を表 2.7.1 - 1 に示す。

表 2.7.1 - 1　　生物薬剤学試験で使用した原薬及び製剤ロットの要約

Study Ref. No.	Drug Product Batch No.	Dosage Form	Input Drug Substance Batch	Study Report Location
FAB-CL-103	No Drug Product batch number for powder in bottle	Powder in bottle (for oral solution)	CML-211/05-AM5	Module 3.2.P.5.4
	8901.001	25 mg capsule	CML-211/05-AM5	
AT1001-016 (MGM116050)	W011177	150 mg capsule	F10-04860N	Module 3.2.P.5.4
AT1001-018	132376626	Solution for IV infusion	F10-04862	Module 3.2.P.5.4
	W018703	150 mg capsule	F12-02788	Module 3.2.P.5.4

IV = intravenous

表 2.7.1 - 2 には、第 1、2 及び 3 相臨床試験で使用された製剤、安定性試験に使用された基準ロット及び市販予定製剤の処方の比較を示す。本剤 150 mg の第 3 相臨床試験用ロット及び安定性基準ロットは、市販予定製剤の製造所（[redacted]）で製造された。ロット分析データ（3.2.P.5.4 項 ）から、様々な臨床開発段階で使用されたカプセルの違いは、性状を除いて、製剤の重要品質特性に影響を及ぼさないことが示された。

表 2.7.1 - 2　　本剤の臨床製剤及び市販予定製剤

Strength (mg)	25	250	150	150	150
Use	Clinical	Clinical	Clinical	Clinical/ Primary stability	Proposed commercial
Clinical Phase	1/2	2	1/2/3	1/2/3	Not applicable
Study reference (batch numbers)	FAB-CL-103 (8901.001) FAB-CL-201 (8901.001, 8901.002) FAB-CL-202 (8901.002, 8901.003) FAB-CL-203 (8901.001, 8901.002, 8901.003) FAB-CL-204 (8901.001, 8901.002, 8901.003) FAB-CL-205 (8901.002, 8901.003, 8901.004, 8901.005)	FAB-CL-205 (8907.001, 0150E)	MGM115806 (W010397) AT1001-011 (W010397, W010003, W007078, W004637) AT1001-012 (W010003, W010397) AT1001-013 (W010397, W007078) AT1001-015 (W010397) FAB-CL-205 (W007078, W010397, W008614, W004637) AT1001-041 (W010397)	AT1001-011 (W011176, W011178) AT1001-012 (W011176, W011177, W014722) AT1001-013 (W011176) AT1001-016 (W011177) AT1001-018 (W018703) FAB-CL-205 (W011178, W011176) AT1001-041 (W011176, W011178)	Not applicable
Drug substance manufacturer	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Component	**Quantity (mg per capsule)**				
Migalastat HCl	25	250	150	150	150
Pregelatinised starch	164.05	75.4	45.0	45.0	45.0
Magnesium stearate	0.95	1.6	1.0	1.0	1.0
Total fill weight (mg)	190	327	196	196	196
Hard gelatin capsule: Size	4	1	2	2	2

表 2.7.1 - 2　　本剤の臨床製剤及び市販予定製剤（続き）

Strength (mg)	25	250	150	150	150
Color	Opaque white body / white cap	Opaque white body / opaque blue cap	Opaque blue cap [1]/ opaque white body	Opaque blue cap [2]/ opaque white body	Opaque blue cap [2]/ opaque white body
Printing	None	None	None	Identifier code SGXXX on cap and body	Identifier code A1001 on body

HCl = hydrochloride
1. Patent Blue V and Erythrosin FD&C Red 3 colourants
2. Indigotine FD&C Blue 2 colourant

1.3　*In vitro* 溶出データ

本剤の規格及び試験方法では、米国薬局方（USP）の装置 2［パドル法にて毎分 50 回転（50 rpm）］を用い、試験液として 900 mL の 0.1 mol/L 塩酸溶液を使用している。FAB-CL-103試験、AT1001-016（MGM116050）試験及び AT1001-018試験で投与された本剤の *in vitro* 溶出データを付録に示す（表 2.7.1 - 9）。これらのデータから、臨床試験で使用された全てのロットは同等であり、各カプセル剤からの溶出は均一であることが示された。

FAB-CL-103 試験において液剤として投与されたミガーラスタット塩酸塩の原薬の規格試験に用いられた分析法についての詳細な情報は、3.2.S.4.2 項 に記載した。FAB-CL-103 試験で投与された本剤 25 mg の規格試験に用いられた溶出試験法及びその他の分析法についての詳細な情報は、3.2.P.5.4.4 項 に記載した。AT1001-016（MGM116050）試験及び AT1001-018 試験において投与された本剤 150 mg の規格試験に用いられた溶出試験法及びその他の分析法についての詳細な情報は、3.2.P.5.2 項 に記載した。本剤 25 mg 及び 150 mg については、一点法による溶出性の規格（30 分間の Q 値：80%、ただし本剤 150 mg については欧州医薬品庁の指摘により 15 分間の Q 値：80%に変更）を適用した。溶出試験法の選択根拠については、3.2.P.2.3.2 項 で考察する。溶出規格の選択根拠については、3.2.P.5.6 項 で考察する。

1.4　分析法

本項及び 2.7.2 項 に記載されている臨床薬理試験では、バリデートされた分析法を用いて、血漿中及び尿中ミガーラスタット濃度を測定した。これらの各方法を付録（表 2.7.1 - 10）に要約するとともに、これらの分析法が利用された臨床試験も示す。また、α-ガラクトシダーゼ A（α-Gal A）活性（血漿、白血球及び皮膚）、グロボトリアオシルセラミド（GL-3）濃度（血漿及び尿）、グロボトリアオシルスフィンゴシン（Lyso-Gb_3）濃度（血漿及び尿）、イオヘキソール濃度（血漿）及びタンパク量（白血球）についてもバリデートした分析法で測定した。本項では血漿中及び尿中ミガーラスタット濃度測定法の詳細について述べ、その他の分析法については表 2.7.1 - 11 に要約する。

1.4.1　血漿中ミガーラスタット濃度測定法：AA053261-01 試験（5.3.1.4.1 項、評価資料）

血漿中ミガーラスタット定量のため、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）を用いた分析法を開発した。抗凝固剤としてエチレンジアミン四酢酸（EDTA）三カリウムを使用した。本法では、内標準物質（ISTD）として同位体標識体（^{13}C-d_2-AT1001）を用い、固相抽出後に LC-MS/MS 分析を行った。本分析法の定量下限（LLOQ）は、0.150 mL の血漿を用いて 5.88 ng/mL であった。この LLOQ は、臨床試験においてミガーラスタットの薬物動態（PK）的特徴を評価するのに十分な定量感度であった。血漿中ミガーラスタットは、–20°C で少なくとも 728 日間、室温で 27 時間まで安定であった。

1.4.2　尿中ミガーラスタット濃度測定法：AA05326-02 試験及び AA96182-01 試験（5.3.1.4.2 項及び 5.3.1.4.3 項、評価資料）

尿中のミガーラスタットを定量するための LC-MS/MS 法を開発した（AA05326-02 試験）。本法では、ISTD として同位体標識体（^{13}C-d$_2$-AT1001）を用い、固相抽出後に LC-MS/MS 分析を行った。本分析法の LLOQ は、0.025 mL の尿を用いて、10.0 µg/mL であった。尿中ミガーラスタットは、–20°C で 1080 日間、室温で 24 時間まで安定であった。

その後、さらに高感度な LC-MS/MS 法を開発した（AA96182-01 試験）。本法では、同じく同位体標識した ISTD（^{13}C-d$_2$-AT1001）を用い、検体を希釈後、LC-MS/MS 分析を行った。本分析法の LLOQ は、0.025 mL の尿を用いて、100 ng/mL であった。尿中ミガーラスタットは、–20°C で 81 日間、–80°C で 244 日間、室温で 24 時間まで安定であった。

1.4.3　臨床試験での生体試料分析の概要

実試料の分析単位ごとに、品質管理（QC）試料を分析し、別途調製した検量線試料と比較した。すなわち、調製した検量線試料及び QC 試料（低濃度、中濃度及び高濃度 QC）を分析日ごとに前処理し、各分析日における分析法の妥当性の評価に用いた。各分析の妥当性の許容基準は、低濃度、中濃度及び高濃度 QC 試料の真度がいずれも±15%以内であるものとし、全 QC 試料の 2/3 以上かつ各濃度の 50%以上の QC 試料がこの基準を満たさなければならない、とした。臨床試験における全ての分析は、事前に定めた上記の判定基準を満たした。

1.5　生物薬剤学試験

健康被験者を対象にした 3 件の単回投与試験（AT1001-018 試験、FAB-CL-103 試験及び AT1001-016 試験）で生物薬剤学的特性を検討した。

- 本剤の静注投与に対する絶対的バイオアベイラビリティ（AT1001-018試験、本項 2.1.1）
- 本剤と液剤の相対的バイオアベイラビリティ（FAB-CL-103試験、本項 2.2.1）
- 本剤の PK に及ぼす高脂肪食の影響（FAB-CL-103試験、本項 2.3.1）
- 本剤投与後の PK に及ぼす食事の種類及びタイミング並びにブドウ糖投与の影響（AT1001-016試験、本項 2.3.2）

2　個々の試験結果の要約

試験デザイン、目的、治験対象集団、投薬内容並びにバイオアベイラビリティ試験及び食事の影響試験で得られた PK パラメータの要約表を付録（表 2.7.1 - 12）に示す。

相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響の評価では、「影響なし」と結論付けるための統計学的基準は、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（C_{max}）に関して、対照群に対するミガーラスタット塩酸塩投与群の最小二乗幾何平均値比（GLSMR）の 90%信頼区間（CI）が、0.80～1.25 の範囲内に完全に収まらなければならない、とした。

2.1　絶対的バイオアベイラビリティ

2.1.1　　AT1001-018 試験（5.3.1.1.1 項、評価資料）

試験の標題：

健康被験者を対象としたミガーラスタット塩酸塩点滴静注後の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照単回漸増投与並びに非盲検、ランダム化、2 期クロスオーバー試験

試験デザイン：

本試験は、健康被験者を対象とした液剤静注後の安全性、忍容性及び PK を評価する第 1 相、単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照単回漸増投与試験であった。また、本試験のコホート 4 はランダム化、非盲検、2 期クロスオーバー試験であった。非盲検クロスオーバー群（コホート 4）で、本剤 150 mg 経口投与時の液剤 150 mg の 2 時間点滴静注に対する絶対的バイオアベイラビリティを評価した。コホート 4 は、第 1 期と第 2 期の逐次投与期で構成され、これらの投与期の間には 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。第 1 期には 5 例が経口投与、5 例が静注投与を受け、第 2 期にはその逆の投与を受けるように、被験者をランダムに割り付けた。投与前並びに投与開始後 48 時間までの血漿試料を採取した。血漿中ミガーラスタット濃度は LC-MS/MS 法にて測定し、ノンコンパートメント解析にて PK パラメータを算出した。また、絶対的バイオアベイラビリティの算出は、0 時間から定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）及び 0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）の点推定値、比率、並びに 90%CI を用いる分散分析（ANOVA）に基づいて行った。

結果：

合計 10 例の健康男女被験者がコホート 4 に組み入れられ、全被験者が治験を完了した。

表 2.7.1 - 3 に示すように、AUC_{0-t}及び AUC_{0-inf}は、経口投与後（それぞれ 9777 ng·hr/mL 及び 9881 ng·hr/mL、幾何平均値）に比べて、静注後（それぞれ 13167 ng·hr/mL 及び 13253 ng·hr/mL、幾何平均値）の方が約 1.3 倍高値であった。本剤 150 mg の絶対的バイオアベイラビリティは、AUC_{0-t}に基づくと 74.3%（90% CI：67.0～82.3）、AUC_{0-inf}に基づくと 74.6%（90% CI：67.2～82.7）であった（表 2.7.1 - 4）。

本剤 150 mg を単回経口投与後の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は投与 2.75 時間後（中央値）であった。150 mg の 2 時間点滴静注後の t_{max}は静注開始 1.93 時間後（点滴終了時、中央値）であ

った。C_{max}は、経口投与後（1786 ng/mL、幾何平均値）に比べて静注後（3378 ng/mL、幾何平均値）の方が約 1.9 倍高値であった。

表 2.7.1 - 3　　PK パラメータの要約統計量

PK Parameter	150 mg oral (N=10)	150 mg IV (N=10)
C_{max}[a] (ng/mL)	1786 (25.9%)	3378 (12.6%)
t_{max}[b] (hr)	2.75 (1.50 - 4.00)	1.93 (1.93 - 2.00)
AUC_{0-t}[a] (ng·hr/mL)	9777 (25.7%)	13167 (14.9%)
AUC_{0-inf}[a] (ng·hr/mL)	9881 (25.6%)	13253 (15.0%)
$t_{1/2}$[c] (hr)	7.28 (59.2%)	4.54 (44.8%)
CL[c,d] (L/hr)	12.8 (26.1%)	9.34 (14.6%)
V_Z [c,d] (L)	123 (46.0%)	59.4 (33.7%)
V_{ss}[c,e] (L)	NA	30.2 (15.0%)

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; CL = total body clearance following IV administration; CL/F = total body clearance following oral administration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV% = percent coefficient of variation; t_{max} = observed time to reach C_{max}; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; IV = intravenous; N = number; NA= not applicable; PK = pharmacokinetics; V_{ss} = volume of distribution at equilibrium determined after intravenous administration; V_z = Volume of distribution during terminal elimination phase after intravenous administration; V_z/F = Volume of distribution during terminal elimination phase after extravascular administration
[a] For C_{max}, AUC_{0-t}, and AUC_{0-inf} geometric mean (CV%) are presented.
[b] For t_{max} median and (minimum - maximum) are presented.
[c] For $t_{½}$, CL, V_z, and V_{ss} arithmetic mean (CV%) are presented.
[d] CL and V_z for IV treatment and CL/F and V_z/F for oral treatment.
[e] V_{ss} was calculated for IV treatment only.
Source: AT1001-018 CSR Table 14

表 2.7.1 - 4　　絶対的バイオアベイラビリティの統計解析

	Geometric Least Square Means		Percentage Test/Reference	
PK Parameter	Test: Oral 150 mg	Reference: IV 150 mg	Estimate	90% CI
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	9777	13167	74.3	(67.0, 82.3)
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	9881	13253	74.6	(67.2, 82.7)

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; CI = confidence interval; IV = intravenous; PK = pharmacokinetics
Source: AT1001-018 CSR Table 15.

結論：

本剤 150 mg 経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、AUC_{0-t}に基づくと 74.3%（90% CI：67.0～82.3）、AUC_{0-inf}に基づくと 74.6%（90% CI： 67.2～82.7）であった。

2.2　相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性

2.2.1　　FAB-CL-103 試験（5.3.1.2.1 項、評価資料）

試験の標題：

健康成人被験者を対象とした Amicus Therapeutics 社製ミガーラスタット塩酸塩カプセル剤及び液剤 100 mg 投与後の絶食下バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価するランダム化、単回投与、3 期クロスオーバー、比較試験

試験デザイン：

本試験は、非喫煙（少なくとも 3 ヵ月間）健康成人男性被験者 15 例を対象として実施した、単施設、非盲検、ランダム化、単回投与、3 期クロスオーバー、3 投与順、相対的バイオアベイラビリティ試験であった。100 mg/10 mL の液剤に対する本剤 100 mg（4×25 mg カプセル）の相対的バイオアベイラビリティを絶食下で評価した。さらに、本剤 100 mg（4×25 mg カプセル）単回投与後の PK に及ぼす食事の影響を評価した（本項 2.3.1）。絶食時投与の場合、一晩絶食後に本剤を単回投与し、投与後およそ 4 時間絶食とした。各投与期の間には、最低 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。投与前並びに投与 24 時間後までの血漿試料を採取した。血漿中ミガーラスタット濃度は LC-MS/MS 法にて測定し、ノンコンパートメント解析にて PK パラメータを算出した。自然対数に変換した PK パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及び C_{max}）を用い、ANOVA を行った。ANOVA では、シーケンス、製剤、及び投与期を固定効果、投与順内にネストした被験者を変量効果とした。最小二乗平均値（LSM）の比は、自然対数に変換した AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及び C_{max}から LSM のべき乗を求め、これを用いて算出した。90%CI は、自然対数に変換した PK パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及び C_{max}）から得られた製剤間での LSM の差について信頼区間を算出し、これをべき乗して求めた。

結果：

合計 15 例の健康男性被験者が組み入れられ、相対的バイオアベイラビリティの評価を完了した。表 2.7.1 - 5 に示すように、絶食条件下で本剤と液剤を比較したときの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及び C_{max}の GLSMR 及び 90%CI は、生物学的同等性の許容範囲である 0.80～1.25 の範囲に収まった。

表 2.7.1 - 5　　本剤 100 mg の液剤に対する相対的バイオアベイラビリティ（LSM の比、90%CI）

Parameter	Migalastat HCl Capsule vs. Migalastat HCl Solution
AUC_{0-t}	97.9% (88.7 – 108.1%)
AUC_{0-inf}	97.9% (88.8 – 108.0%)
C_{max}	97.1% (86.8 – 108.6%)

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed plasma concentration; HCl = hydrochloride
Source: FAB-CL-103 CSR Table 11.4.3:1.

結論：

液剤に対する本剤の相対的バイオアベイラビリティは、約 98%であった。また、AUC 及び C_{max}を用いた統計解析の結果、液剤に対する本剤投与群の GLSMR の 90% CI は、0.80～1.25 の範囲内に収まったことから、本剤と液剤は生物学的に同等であると考えられた。

2.3　バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響

2.3.1　　FAB-CL-103 試験（5.3.1.2.1 項、評価資料）

試験の標題：

健康成人被験者を対象とした Amicus Therapeutics 社製ミガーラスタット塩酸塩カプセル剤及び液剤 100 mg 投与後の絶食下バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価するランダム化、単回投与、3 期クロスオーバー、比較試験

試験デザイン：

本試験は、非喫煙（少なくとも 3 ヵ月間）健康成人男性被験者 15 例を対象として実施した、単施設、非盲検、ランダム化、単回投与、3 期クロスオーバー、3 投与順、相対的バイオアベイラビリティ試験であった。本剤 100 mg（4×25 mg カプセル）を投与し、本剤投与後の PK に対する食事の影響を評価した。絶食時投与の場合、一晩絶食後に本剤を単回投与し、投与後およそ 4 時間絶食とした。摂食下投与の場合、標準的な高脂肪朝食摂取後 30 分以内に本剤 100 mg を単回投与した。各投与期の間には、最低 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。投与前並びに投与 24 時間後までの血漿試料を採取した。血漿中ミガーラスタット濃度は LC-MS/MS 法にて測定し、ノンコンパートメント解析にて PK パラメータを算出した。本項 2.2.1 と同様に ANOVA により食事の影響を評価した。

結果：

本治験には合計 15 例の健康男性被験者が組み入れられ、14 例が試験を完了した。表 2.7.1 - 6 に示すように、絶食条件下と摂食条件下での本剤投与の PK を比較したとき、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及び C_{max}の GLSMR 及び 90%CI は、生物学的同等性の許容範囲である 0.80～1.25 の範囲に収まらなかった。すなわち、高脂肪食摂取時では、絶食時に比べて、本剤投与後の AUC 及び C_{max}がそれぞ

れ約 38%及び 40%減少した。さらに、健康男性被験者において高脂肪食とともにカプセル剤を投与した場合、t_{max}が 3.07 時間から 3.93 時間に遅延した。

表 2.7.1 - 6　　本剤投与後の PK に対する食事の影響（LSM の比、90%CI）

Parameter	Migalastat HCl (C, Fed) vs. Migalastat HCl Capsule (A, Fasting)
AUC_{0-t}	62.5% (56.5 – 69.2%)
AUC_{0-inf}	62.8% (56.8 – 69.4%)
C_{max}	59.6% (53.1 – 66.9%)

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed plasma concentration; HCl = hydrochloride
Source: FAB-CL-103 CSR Table 11.4.3:1.

結論：

高脂肪食摂取時では、絶食時に比べて、本剤投与後の AUC 及び C_{max}を有意に減少させた（それぞれ約 38%及び 40%減少）。

2.3.2　AT1001-016 試験（MGM116050）（5.3.1.1.2 項、評価資料）

試験の標題：

健康被験者を対象とした食事の種類及びタイミングによるミガーラスタット塩酸塩の薬物動態への影響を評価するランダム化、非盲検、5 期クロスオーバー試験

試験デザイン：

本治験は、20 例の健康男女被験者において、本剤投与後の PK に及ぼす食事の種類及びタイミングの影響を評価するための、第 1 相、ランダム化、非盲検、5 期クロスオーバー試験であった。各投与期において、被験者を以下のようにランダムに割り付け、本剤 150 mg を単回投与した。各投与期の間には、最低 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

A：本剤 150 mg、絶食下投与（基準投与）
B：本剤 150 mg、ブドウ糖飲料との同時投与
C：本剤 150 mg、高脂肪食摂取の 1 時間前投与
D：本剤 150 mg、軽食摂取の 1 時間前投与
E：本剤 150 mg、軽食摂取の 1 時間後投与

投与前並びに投与 24 時間後までの血漿試料を採取した。血漿中ミガーラスタット濃度は LC-MS/MS 法にて測定し、ノンコンパートメント解析にて PK パラメータを算出した。自然対数に変換した PK パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及び C_{max}）を用い、ANOVA を行った。ANOVA では、投与レジメン、投与期及び投与順序を固定効果とし、投与順序内にネストした被験者を変量効果とする混合効果モデルを用いた。投与間の比較は、絶食条件下と摂食条件下（B=ブドウ糖飲料

との同時投与、C=高脂肪食の 1 時間前、D=軽食の 1 時間前、E=軽食の 1 時間後）での本剤 150 mg の投与について行った（投与間の比較：B/A、C/A、D/A、E/A）。GLSMR 及び対応する 90%CI を求めるため、各投与間の LSM の差及びその 90%CI を累乗した。t_{max}の解析は、ノンパラメトリックウィルコクソン符号順位検定を用いて行った。中央値の差に関する p 値は、絶食条件下と摂食条件下（B=ブドウ糖飲料との同時投与、C=高脂肪食の 1 時間前、D=軽食の 1 時間前、E=軽食の 1 時間後）で実施した本剤 150 mg の投与を比較して示した（投与間の比較：B/A、C/A、D/A、E/A）。投与後 3 時間以内に嘔吐した被験者の PK データは、解析対象から除外した。

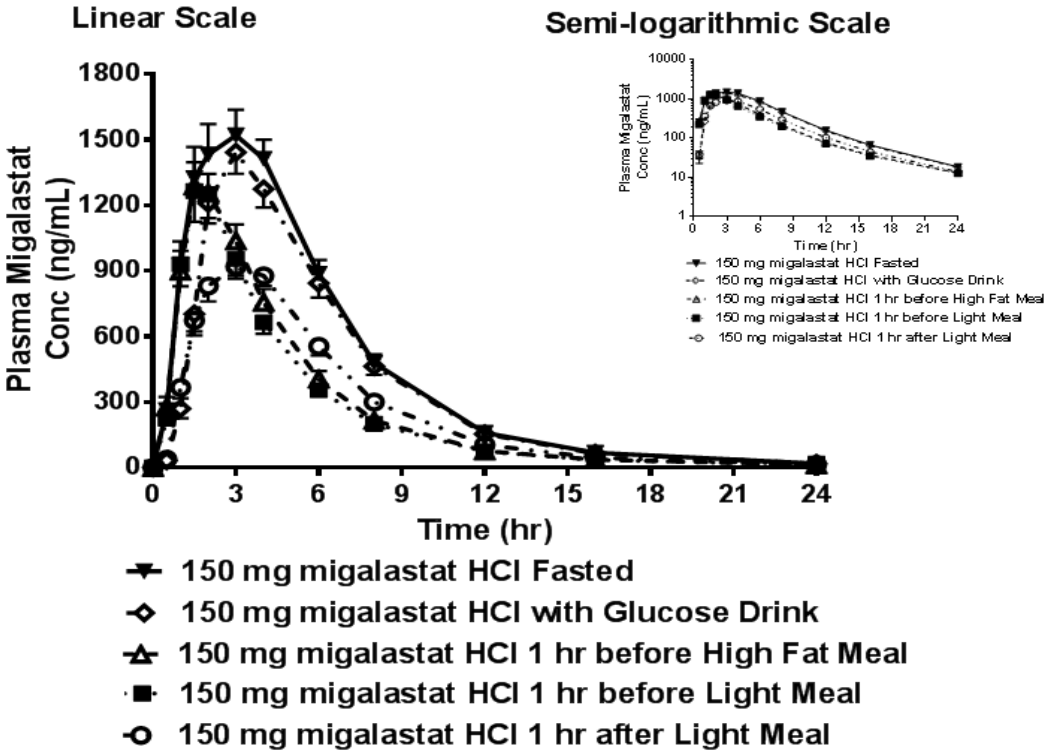
結果：

合計 20 例の被験者が組み入れられ、19 例が治験を完了した。全ての投与群において、平均血漿中濃度は 1.5～3 時間で C_{max}に到達後、指数関数的に消失して、投与後 24 時間までに C_{max}の約 2%未満となった（図 2.7.1 - 1）。PK パラメータを表 2.7.1 - 7 に示す。絶食時投与（投薬 A）と比較すると、様々な食事の種類及びタイミング（投薬 B、C、D 及び E）によって、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及び C_{max}の幾何平均値が低下した。消失半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均値は、全ての投与群において 3.9～4.9 時間であった。絶食時投与と比較すると、様々な食事の種類及びタイミングによって、みかけの全身クリアランス（CL/F）の幾何平均値が増大した。

AUC_{0-inf}及び C_{max}の統計解析結果を表 2.7.1 - 7 に示す。絶食時投与（投薬 A）と比較して、様々な食事の種類及びタイミングによって、AUC_{0-inf}（平均値）が有意に減少し、その減少量は約 37%、42%及び 40%であった（それぞれ投薬 C/A、D/A、及び E/A の比較）。絶食時投与（投薬 A）と比較して、様々な食事の種類及びタイミングによって、C_{max}（平均値）が有意に低下し、その低下率は約 15%、18%、及び 39%であった（それぞれ投薬 C/A、D/A、及び E/A の比較）。本剤 150 mg と同時に高濃度ブドウ糖飲料（ブドウ糖 50 g）を投与した場合（B/A）、ミガーラスタットの C_{max}及び AUC_{0-inf}が若干低下したが（それぞれ 10%及び 14%）、これは臨床的に重要ではないと考えられた。

本剤とブドウ糖飲料を同時に投与した場合、又は軽食 1 時間後に本剤を投与した場合、絶食時投与と比較して t_{max}（中央値）に差は認められなかった。絶食時投与と比較して、t_{max}（中央値）は、本剤を高脂肪食 1 時間前に投与した場合（1.5 時間 vs. 3 時間）及び軽食 1 時間前に投与した場合（2.0 時間 vs. 3.0 時間）に統計学的に有意に上昇した。（表 2.7.1 - 8）。

図 2.7.1 - 1　　本剤投与後の血漿中濃度推移（平均値±標準誤差）（PK 解析対象集団）



HCl = hydrochloride
Note: Subject 102 discontinued early and was not included in the PK Population.
Source: AT1001-016 CSR Figure 14.2.1

表 2.7.1 - 7　　本剤投与後の PK に対する食事の種類及びタイミングの影響（GLSMR、90%CI）

PK Parameter (unit)	Treatment [1]	N	GLSM	Treatment Comparison	GLSMR	90% CI of the Ratio
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	A	19	9836	NA	NA	NA
	B	19	8497	B/A	0.864	0.771-0.968
	C	19	6166	C/A	0.627	0.559-0.702
	D	19	5704	D/A	0.580	0.518-0.650
	E	19	5924	E/A	0.602	0.538-0.675
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	A	19	9728	NA	NA	NA
	B	19	8391	B/A	0.863	0.769-0.968
	C	19	6056	C/A	0.623	0.555-0.699
	D	19	5609	D/A	0.577	0.514-0.647
	E	19	5837	E/A	0.600	0.535-0.673
C_{max} (ng/mL)	A	19	1579	NA	NA	NA
	B	19	1427	B/A	0.903	0.799-1.021
	C	19	1340	C/A	0.849	0.751-0.959
	D	19	1296	D/A	0.821	0.726-0.927
	E	19	956	E/A	0.606	0.536-0.684

$AUC_{0\text{-}t}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; CI=confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least-squares mean; GLSMR = geometric least-squares mean ratio; HCl = hydrochloride; N = number; NA = not applicable; PK = pharmacokinetics
Note: Subject 102 discontinued early and was not included in the PK Population. An analysis of variance was performed on the natural log-transformed C_{max}, $AUC_{0\text{-}t}$, and $AUC_{0\text{-}inf}$ using a mixed-effects model with fixed effects terms for treatment, period, and sequence, and subjects nested within sequence as a random effect.
[1] A=150 mg migalastat HCl in the fasting state
B=150 mg migalastat HCl with simultaneous consumption of glucose drink
C=150 mg migalastat HCl 1 hour before consumption of a high-fat meal
D=150 mg migalastat HCl 1 hour before consumption of a light meal
E=150 mg migalastat HCl 1 hour after consumption of a light meal
Source: AT1001-016 CSR Table 11

表 2.7.1 - 8　　本剤投与後の t_{max}の統計解析結果（PK 解析対象集団）

Parameter (unit)	Treatment[1]	N	Median	Treatment Comparison	p value
t_{max} (hr)	A	19	3.0	NA	NA
	B	19	3.0	B/A	0.7719
	C	19	1.5	C/A	0.0007
	D	19	2.0	D/A	<0.0001
	E	19	3.0	E/A	0.5137

HCl = hydrochloride; N = number; NA = not applicable; t_{max} = observed time to reach C_{max}
Note: Subject 102 discontinued early and was not included in the PK Population. A Wilcoxon signed rank test was performed to calculate the p value.
1　A=150 mg migalastat HCl in the fasting state
　　B=150 mg migalastat HCl with simultaneous consumption of glucose drink
　　C=150 mg migalastat HCl 1 hour before consumption of a high-fat meal
　　D=150 mg migalastat HCl 1 hour before consumption of a light meal
　　E=150 mg migalastat HCl 1 hour after consumption of a light meal
Source: AT1001-016 CSR Table 12

結論：

様々な食事の種類及び食事の時タイミングは、t_{max}及び吸収量に有意な影響を及ぼした。

- 本剤を高脂肪食又は軽食の 1 時間前に投与した場合、もしくは軽食 1 時間後に投与した場合、絶食時投与と比較して、$AUC_{0\text{-}inf}$（平均値）は 37%～42%の有意な減少を示し、C_{max}（平均値）は 15%～39%の有意な低下を示した、
- 本剤 150 mg と同時に高濃度ブドウ糖飲料（ブドウ糖 50 g）を投与した場合、C_{max}及び $AUC_{0\text{-}inf}$（平均値）には 、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　*In vitro* 溶出及びバイオアベイラビリティ

ミガーラスタット塩酸塩は、生理的 pH 範囲において極めて溶けやすい。水への溶解度は 20°C において約 259 mg/mL 及び pH1.2 から pH7.5 の水溶液への溶解度は 15°C～25°C において 500 mg/mL 超であり、水及び 0.1 mol/L 塩酸における固有溶解速度は 26 $mg \cdot cm^2 \cdot min^{-1}$を超えることから、BCS クラス III に属すると考えられる。受動的透過性が低いため、BCS クラス III に分類されるが、吸収は良好であり、これはおそらく傍細胞経路によるものと考えられる（2.6.4.3.1 項）。

BCS クラス I 又は III の化合物は、溶出による吸収への影響は少ない。本剤についても、FAB-CL-103試験において液剤と本剤の PK プロファイルが同様であったことから、このことが裏付けられる（Johnson FK, 2015）。*In vitro* 溶出データは、3.2.P.5.4 項 に要約する。なお、本剤 150 mg 経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、AUC_{0-t}に基づくと 74.3%、AUC_{0-inf}に基づくと 74.6%であった。

3.2　食事の影響

FAB-CL-103試験において、標準的な高脂肪朝食とともに本剤を投与したところ、血漿中曝露量が有意に減少した（本項 2.3.1）。その後、本剤投与後の PK に及ぼす食事の種類及びタイミング並びにブドウ糖投与の影響を評価するため、AT1001-016（MGM116050）試験を実施した（本項 2.3.2）。その結果、本剤 150 mg を軽食又は高脂肪食の 1 時間前、もしくは軽食の 1 時間後に投与した場合、いずれも t_{max}及び吸収量に対して有意な影響が認められた。しかし、本剤と高濃度ブドウ糖飲料を同時に投与した場合は、t_{max}又は吸収量には臨床的に意味のある変化は認められなかった。

第 3 相臨床試験では、食事の 2 時間前又は 2 時間後に本剤を投与した。さらに、被験者が隔日投与を遵守するために、同じ時刻に服用するように指導した。その理由は以下のとおりである。

本剤経口投与後の t_{max}は約 3 時間であり、投与 2 時間後に食事をした場合、絶食時投与 2 時間後の血漿中濃度は C_{max}の 87.2%に相当した（AT1001-016 試験）。従って、本剤の未吸収分（12.8%）に対する食事の影響は本剤のバイオアベイラビリティにほとんど影響しないと考えられた。反対に、投与 2 時間前に食事を摂取した場合、胃排泄にかかる時間にもよるが、食事と共に投与したり、投与 1 時間前に食事をした場合のように、残存した食物がバイオアベイラビリティに大きく影響することは考えにくい。本剤投与 2 時間前の食事が及ぼす影響については評価していないが、食事の影響試験に基づき、食事の 2 時間後に投与しても、本剤投与後の曝露量に大きな影響はないと考えられる。

3.3　結論

- *In vitro* 溶出データから、臨床試験で使用された全てのロット間で性能は同等であり、各カプセルロットからの溶出は均一であることが示された。

- ヒト血漿中及び尿中ミガーラスタット濃度測定法は、感度、選択性、真度及び再現性の高い方法であった。検体処理中及び長期保存中における安定性が確認された。
- 本剤と液剤は生物学的に同等であった。
- 本剤を食事とともに、食事 1 時間前、又は食事 1 時間後に単回経口投与した場合、血漿中曝露量が有意に減少した。しかし、本剤と高濃度ブドウ糖飲料を同時投与した場合は、t_{max}又は吸収量には臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- 食事前後の 2 時間は、本剤を服用すべきではない。

4　付録

表 2.7.1 - 9　　*In vitro* 溶出試験の要約

Study Ref. No.	Batch No.	Dosage Form	Conditions/ Specification	No. of Dosage Units	Mean % Dissolved (range) at 30 minutes	Study Report Location
FAB-CL-103	8901.001	25 mg capsule	Dissolution Apparatus 2 (USP) Speed of Rotation: 50 rpm Medium: 0.1 mol/L hydrochloric acid Medium Volume: 900 mL Temperature: 37°C Q = 80% at 30 min	6	101 (95-107)	Module 3.2.P.5.4
AT1001-016 (MGM116050)	W011177	150 mg capsule	Dissolution Apparatus 2 (USP) Speed of Rotation: 50 rpm Medium: 0.1 mol/L hydrochloric acid Medium Volume: 900 mL Temperature: 37°C Q = 80% at 30 min[a]	6	103 (102-105)	Module 3.2.P.5.4 Module 3.2.P.8.3
AT1001-018	W018703	150 mg capsule	Dissolution Apparatus 2 (USP) Speed of Rotation: 50 rpm Medium: 0.1 mol/L hydrochloric acid Medium Volume: 900 mL Temperature: 37°C Q = 80% at 30 min[a]	6	103 (96-108)	Module 3.2.P.5.4

a: The specification was changed to 80 % (Q) at 15 minutes due to rapid dissolution of the product.

表 2.7.1 - 10　　血漿及び尿中ミガーラスタット濃度測定法の要約

Validation Report	Clinical Studies Supported	Method Description	Performance
AA05326-01	FAB-CL-101 FAB-CL-102 FAB-CL-103 FAB-CL-104 FAB-CL-201 FAB-CL-204 FAB-CL-205 AT1001-010 AT1001-011 AT1001-013 AT1001-015 AT1001-016 AT1001-018 MGM115806	An aliquot of human plasma containing the analyte and internal standard (d_2-AT1001 ^{13}C HCl) was extracted using a solid phase extraction procedure. The extracted samples were analysed by an HPLC equipped with an AB/MDS SCIEX API 4000 and 5000 mass spectrometer using an APCI source.	LLOQ: 5.88 ng/mL Intra-batch Precision (CV%): 1.4 to 9.9% Inter-batch Precision (CV%): 5.3 to 7.7% Intra-batch Accuracy (% Theoretical): 93.2 to 99.0% Inter-batch Accuracy (%Theoretical): 99.4 to 103.4% Long-term Stability: 728 days at -20°C Processed Sample Stability: 171 hr at 5°C
AA05326-02	FAB-CL-101 FAB-CL-102 FAB-CL-201 FAB-CL-204 AT1001-018	An aliquot of human urine containing the analyte and internal standard was extracted using a solid phase extraction procedure. The extracted samples were analysed by an HPLC equipped with an AB/MDS SCIEX API 4000 mass spectrometer using an APCI source.	LLOQ:10 µg/mL Intra-batch Precision (CV%): 0.9 to 3.4% Inter-batch Precision (CV%): 2.7 to 4.1% Intra-batch Accuracy (% Theoretical): 98.6 to 103.3% Inter-batch Accuracy (% Theoretical): 98.9 to 103.3% Long-term Stability: 1080 days at -20°C Processed Sample Stability: 159 hr at 5°C
AA96182-01	AT1001-018 MGM115806	An aliquot of human urine containing the analyte and internal standard was extracted using a sample dilution procedure. The processed samples were analysed by an HPLC equipped with an AB SCIEX API 4000 triple quadrupole mass spectrometer using an APCI source.	LLOQ: 100 ng/mL Intra-batch Precision (CV%): 0.9 to 2.9% Inter-batch Precision (CV%): 1.7 to 3.1% Intra-batch Accuracy (% Bias): -8.3 to 4.0% Inter-batch Accuracy (% Bias): -5.9 to 3.0% Long-term Stability: 81 days at -20°C, 244 days at -80°C Processed Sample Stability: 77 hr at 5°C

APCI = Atmospheric Pressure Chemical Ionization; CV% = coefficient of variation; HCl = hydrochloride; HPLC = high-performance liquid chromatography; LLOQ = lower limit of quantitation

表 2.7.1 - 11　　生体試料中 GL-3、Lyso-Gb_3、α-Gal A、イオヘキソール及びタンパク質濃度測定法の要約

Validation Report	Analytes	Matrix	Method Description	Performance
AA06603-01	GL-3	Plasma	An aliquot of human plasma containing the analyte (GL-3) and internal standard (Lactosyl Ceramide) was extracted using a protein precipitation procedure under UV-shielded light conditions. The extracted samples were analysed by an HPLC equipped with an AB/MDS SCIEX API 4000 mass spectrometer using an ESI source.	LLOQ: 1.00 µg/mL Intra-batch Precision (CV%): 1.3 to 7.0% Inter-batch Precision (CV%): 5.4 to 13.0% Intra-batch Accuracy (% Bias): -11.6 to 15.9% Inter-batch Accuracy (% Bias): -6.2 to 2.7% Long-term Stability: 355 days at -20°C Processed Sample Stability: 219 hr at 5°C
AA06603-02	GL-3	Urine	An aliquot of human urine containing the analyte (GL-3) and internal standard (Lactosyl Ceramide) was diluted and filtered. The processed samples were analysed by an HPLC equipped with an AB/MDS SCIEX API 4000 mass spectrometer using an ESI source.	LLOQ: 1.00 µg/mL Intra-batch Precision (CV%): 2.1 to 9.0% Inter-batch Precision (CV%): 5.2 to 8.6% Intra-batch Accuracy (% Bias): -39.8 to 15.2% Inter-batch Accuracy (% Bias): -37.3 to 7.7% Long-term Stability: 225 days at -20°C Processed Sample Stability: 205 hr at 5°C
AFGS2	GL-3	Urine	An aliquot of human urine is fortified with C17-CTH internal standard working solution. Analytes are isolated through liquid-liquid extraction using 2:1 chloroform /methanol. The eluate is evaporated and the remaining residue is reconstituted. The final extract is analyzed via HPLC equipped with AB/MDS SCIEX API 5000 mass spectrometer detection using an ESI source.	LLOQ: 1.00 ng/mL Intra-batch Precision (Stripped) (CV%): 1.48 to 7.47% Inter-batch Precision (Stripped) (CV%): 4.47 to 15.1% Intra-batch Accuracy (Stripped) (% Bias): -13.4 to 5.01% Inter-batch Accuracy (Stripped) (% Bias): -4.87 to -0.924% Long-term Stability: 13 days at -20°C and -70°C Processed Sample Stability: 98.5 hr at ambient

表 2.7.1 - 11　　生体試料中 GL-3、Lyso-Gb_3、α-Gal A、イオヘキソール及びタンパク質濃度測定法の要約（続き）

Validation Report	Analytes	Matrix	Method Description	Performance
RR1001-27	Lyso-Gb_3	Plasma	An aliquot of human plasma containing the analyte (Lyso-Gb_3) and internal standard (Glucopsychosine) was extracted using a solid phase extraction procedure. The extracted samples were analysed by an HPLC equipped with an AB/MDS SCIEX API 4000 mass spectrometer using an ESI source.	LLOQ: 2.00 ng/mL Intra-batch Precision (CV%): 2.52 to 19.8% Inter-batch Precision (CV%): 9.25 to 16.4% Intra-batch Accuracy (% Bias): -31.2 to 13.5% Inter-batch Accuracy (% Bias): -6.60 to 3.47% Long-term Stability: 124 days at -80°C
RR1001-36	Lyso-Gb_3	Plasma	An aliquot of human plasma containing the analyte (Lyso-Gb_3) and internal standard (Glucopsychosine) was extracted using a solid phase extraction procedure. The extracted samples were analysed by an HPLC equipped with an AB/MDS SCIEX API 4000 mass spectrometer using an ESI source.	LLOQ: 1.00 ng/mL Intra-batch Precision (CV%): 2.96 to 17.7% Inter-batch Precision (CV%): 10.5 to 13.6% Intra-batch Accuracy (% Bias): -15.8 to 16.8% Inter-batch Accuracy (% Bias): 0.01 to 9.22%
RR1001-53	Lyso-Gb_3	Plasma	An aliquot of human plasma containing the analyte (Lyso-Gb_3) and internal standard ($^{13}C_6$-lyso-Gb_3) was extracted using a solid phase extraction procedure. The extracted samples were analysed by an HPLC equipped with an AB/MDS SCIEX API 4000 mass spectrometer using an ESI source.	LLOQ: 0.2 ng/mL Intra-batch Precision (CV%): 1.1 to 7.3% Inter-batch Precision (CV%): 3.0 to 6.7% Intra-batch Accuracy (% Diff): -8.8 to 3.7% Inter-batch Accuracy (% Diff): -5.7 to 0.7% Long-term Stability: 666 days at -80°C Processed Sample Stability: 96 hr at room temperature
RR1001-24	Lyso-Gb_3	Urine	An aliquot of human urine containing the analyte (Lyso-Gb_3) and internal standard (Glucopsychosine) was extracted using a solid phase extraction procedure. The extracted samples were analysed by an HPLC equipped with an AB/MDS SCIEX API 4000 mass spectrometer using an ESI source.	LLOQ: 0.100 ng/mL Intra-batch Precision (CV%): 2.80 to 27.4% Inter-batch Precision (CV%): 6.15 to 15.9% Intra-batch Accuracy (% Bias): -9.56 to 10.8% Inter-batch Accuracy (% Bias): -3.73 to 13.7% Long-term Stability: 124 days at -20°C

表 2.7.1 - 11　　生体試料中 GL-3、Lyso-Gb_3、α-Gal A、イオヘキソール及びタンパク質濃度測定法の要約（続き）

Validation Report	Analytes	Matrix	Method Description	Performance
401416	Gal A	Plasma	Aliquots of each matrix, with and without Concanavalin A (ConA)-Sepharose resin were transferred to a black flat-bottomed 96-wells plate for the α-Gal A assay. Substrate solution (4-MU-α-D-galactopyranoside and N-acetyl-D-galactosamine in reaction buffer) was added to each well. The plate was gently mixed using the orbital shaker and was incubated (15 to 180 minutes) in an incubator set to maintain 37°C. Following the appropriate time (based on the optimized conditions), the reaction was stopped by adding 0.4 mol/L glycine to each well. The plate was then mixed and fluorescence read.	LLOQ: 50 nmol/L Intra-assay: 18.8% without ConA Capture Intra-assay: 37.8% with ConA Capture Inter-assay: 18.9% without ConA Capture Inter-assay: 19.7% with ConA Capture Processed Sample Stability: up to 4hr and 2hr at ambient without and with ConA
401416	Gal A	WBC	Method is the same as for plasma.	Protein linearity: 0.1-2 mg/mL (with and without ConA) Intra-assay (0.1 and 0.5 mg/mL): 2.5% without ConA Capture Intra-assay (0.1 and 0.5 mg/mL): 9.5% with ConA Capture Inter-assay (0.1 mg/mL): 12.4% without ConA Capture Inter-assay (0.1 mg/mL): 19.2% with ConA Capture Processed Sample Stability: up to 4hr at ambient without and with ConA

表 2.7.1 - 11　　生体試料中 GL-3、Lyso-Gb_3、α-Gal A、イオヘキソール及びタンパク質濃度測定法の要約（続き）

Validation Report	Analytes	Matrix	Method Description	Performance
401416	Gal A	Skin	Method is the same as for plasma.	Protein linearity (from working concentration): 0.25-1 mg/mL Intra and inter variability (0.025 and 0.1 µg/mL): -0.5% without ConA Capture -23.2% with ConA Capture Intra and inter variability (0.0002 and 0.02 µg/mL): -4.4% without ConA Capture -21.5% with ConA Caoture Processed Sample Stability: up to 4hr at ambient without and with ConA
AA19779-01	Gal A	WBC	Pipet of sample into microplate and add N-Acetylgalactosamine, then incubate for 5 minutes at ambient. Add 5 mmol/L 4-MU-α-D-galactopyranocidase substrate solution to all wells. Mix the plate well on a plate shaker for 30 seconds and incubate at 37°C for 1 hour. Add 0.2 mol/L NaOH-glycine buffer (pH 10.7) to stop the reaction and read on fluorescence plate reader.	LLOQ: 0.05 µmol/mL Intra-batch Precision (CV%): 0.4 to 15.0% Inter-batch Precision (CV%): 2.0 to 12.9% Intra-batch Accuracy (% Bias): -11.3 to 17.8% Inter-batch Accuracy (% Bias): -3.3 to 6.4% Long-term Stability: 329 days at -20°C for buffer sample, 368 days at -20°C for WBC lysate sample, 532 days at -80°C for WBC lysate sample
2100-775	Iohexol	Plasma	Iohexol and the internal standard (ISTD), iohexol related compound B, were extracted from human plasma by protein precipitation and analyzed using LC with MS/MS detection.	LLOQ:1.00 µg/mL Intra-batch Precision (CV%): 1.6 to 5.2% Intra-batch Accuracy (% Bias): -5.3 to 11.0% Inter-batch Accuracy (% Bias): -5.8 to 3.3% Long-term Stability: 725 days at -10 to -30°C 1420 days at -60 to -80°C Processed Sample Stability: 142 hr at -2 to -8°C

表 2.7.1 - 11　　生体試料中 GL-3、Lyso-Gb_3、α-Gal A、イオヘキソール及びタンパク質濃度測定法の要約（続き）

Validation Report	Analytes	Matrix	Method Description	Performance
AA19779-02	Protein	WBC	An aliquot of human white blood cell (WBC) lysate was analyzed using a colorimetric assay method. A colorimetric kit from Pierce was used. The assay was performed in a 96-well microtiter plate format. The signal (absorbance) was read on a spectrophotometer.	LLOQ: 25.0 µg/mL Intra-batch Precision (CV%): 0.4 to 15.9% Inter-batch Precision (CV%): 3.5 to 12.2% Intra-batch Accuracy (% Theoretical): -8.4 to 13.0% Inter-batch Accuracy (% Theoretical): -4.0 to 4.0% Long-term Stability: 531 days at -20°C for BSA sample, 356 days at -20°C for WBC lysate, 539 days at -80°C for WBC lysate Processed Sample Stability: 837 hr at 5°C

BSA = Albumin, bovine serum; CV% = coefficient of variation; ESI = electrospray ionization; HPLC = high-performance liquid chromatography; LLOQ = lower limit of quantitation; UV = ultraviolet; WBC = white blood cell

表 2.7.1 - 12　　生物薬剤学試験の要約

Study Number (Prior Sponsor Study Number)	Study Type; Study Design	Study Objective(s)	Subjects (Type, No., M/F, Mean Age [range])	Treatment (Drug, Dose, Dosage Form, Route, Frequency)	Geometric Mean (CV%) PK Parameters				Study Report Location
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	
FAB-CL-103 (AA27214)	Phase 1, PK, bioavailability, food effect; open-label, 3-period cross-over	Compare PK of migalastat HCl solution and migalastat HCl capsule Assess the influence of food on PK of migalastat HCl capsule	Healthy subjects 15 (15/0); 34.1 (19-55)y	A: Migalastat HCl 100 mg capsules (4 × 25 mg), oral, fasted/ single dose (N = 15) B: Migalastat HCl 100 mg/10 mL solution, oral, fasted, single dose (N = 15) C: Migalastat HCl 100 mg capsules (4 × 25 mg), oral, fed, single dose (N = 14)	A: 1083 (31.6) B: 1115 (25.6) C: 645 (28.6)	A[1]: 3.07 (1.10) B[1]: 2.77 (0.998) C[1]: 3.93 (0.584)	A: 6962 (26.2) B: 7110 (21.6) C: 4345 (26.2)	A[1]: 4.45 (0.352) B[1]: 4.51 (0.337) C[1]: 4.47 (0.313)	Module 5.3.1.2.1
AT1001-016 (MGM116050)	Phase 1, PK, food interaction; randomised, open-label, 5-period, cross-over, single dose	Estimate PK of migalastat HCl administered either in fasted or fed state	Healthy subjects 20 (12/8); 38.7 (23-56)y	A: Migalastat HCl 150 mg capsule, oral, fasted/ single dose (N = 19) B: Migalastat HCl 150 mg capsule, oral, simultaneous consumption of a glucose drink, single dose (N = 19) C: Migalastat HCl 150 mg capsule, oral, 1 hr before high-fat meal, single dose (N = 19) D: Migalastat HCl 150 mg capsule oral, 1 hr before light meal, single dose (N = 19) E: Migalastat HCl 150 mg capsule, oral, 1 hr after light meal, single dose (N = 19)	A: 1561 (33.8) B: 1408 (29.6) C: 1323 (28.3) D: 1278 (39.6) E: 945 (28.3)	A[2]: 3.00 (1.50, 6.00) B[2]: 3.00 (2.00, 4.00) C[2]: 1.50 (1.00, 3.00) D[2]: 2.00 (1.50, 3.08) E[2]: 3.00 (1.52, 6.00)	A: 9805 (26.8) B: 8451 (28.8) C: 6132 (26.8) D: 5668 (31.4) E: 5890 (26.5)	A[1]: 3.92 (0.453) B[1]: 4.06 (0.498) C[1]: 4.98 (1.056) D[1]: 4.90 (0.643) E[1]: 4.28 (0.482)	Module 5.3.1.1.2

表 2.7.1 - 12　　生物薬剤学試験の要約（続き）

Study Number (Prior Sponsor Study Number)	Study Type; Study Design	Study Objective(s)	Subjects (Type, No., M/F, Mean Age [range])	Treatment (Drug, Dose, Dosage Form, Route, Frequency)	Geometric Mean (CV%) PK Parameters				Study Report Location
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	
AT1001-018	Phase 1; double blind, placebo-controlled, cross-over, single dose escalation with open-label, randomised, two-way cross-over arm	Assess the absolute bioavailability of the migalastat capsule relative to IV migalastat	Healthy subjects 10 (8/2); 26 (18-42)y	A: Migalastat HCl 150 mg capsule, oral, fasted/ single dose (N = 10) B: Migalastat HCl 150 mg IV, fasted, single dose (N = 10)	A: 1786 (25.9) B: 3378 (12.6)	A[2]: 2.75 (1.5, 4.0) B[2]: 1.93 (1.93, 2.00)	A: 9881 (25.6) B: 13253 (15.0)	A[1]: 7.28 (4.31) B[1]: 4.54 (2.03)	Module 5.3.1.1.1

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV% = coefficient of variation; HCl = hydrochloride; IV = intravenous; M/F = male/female; N = number; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = elimination half-life; t_{max} = observed time to reach C_{max}

[1] Arithmetic mean (± standard deviation)

[2] Median (minimum, maximum)

Sources: Study FAB-CL-103 Section 14.2, Table 5, Table 6, Table 7; Study AT1001-016 Table 14.2.2, Table 14.2.3, Table 14.2.5; Study AT1001-018 Table 14.2-2

参考文献

Johnson FK, Mudd PN Jr, Janmohamed SG. Relative bioavailability and the effect of meal type and timing on the pharmacokinetics of migalastat in healthy volunteers. Clin Pahrmacol Drug Dev. 2015; 4(3):193-202.

ガラフォルド®カプセル 123mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.2　臨床薬理の概要

Amicus Therapeutics 株式会社

[redacted]

目次

1　臨床薬理の背景及び概観 13
1.1　臨床薬理プログラム 13
1.2　全般的な結果及び結論 14
1.2.1　PK 試験の要約 14
1.2.2　PPK 解析 16
2　個々の試験結果の要約 18
2.1　健康被験者における PK 18
2.1.1　MGM115806 試験（5.3.3.1.1 項、評価資料） 18
2.1.2　FAB-CL-101 試験（5.3.3.1.2 項、評価資料） 20
2.1.3　FAB-CL-104 試験（5.3.4.1.2 項、参考資料） 23
2.1.4　AT1001-018 試験（5.3.1.1.1 項、評価資料） 25
2.1.5　AT1001-014 試験（5.3.3.1.4 項、評価資料） 30
2.1.6　FAB-CL-102 試験（5.3.3.1.3 項、評価資料） 33
2.2　PK に及ぼす内因性要因の影響 36
2.2.1　AT1001-015 試験（5.3.3.3.1 項、評価資料） 36
2.3　PK に及ぼす外因性要因の影響 41
2.3.1　AT1001-013 試験（5.3.3.4.1 項、参考資料） 41
2.3.2　AT1001-010 試験（5.3.4.1.1 項、評価資料） 49
2.4　患者における PK 51
2.4.1　FAB-CL-201 試験（5.3.4.2.1 項、評価資料） 51
2.4.2　FAB-CL-204 試験（5.3.4.2.4 項、評価資料） 55
2.4.3　AT1001-011 試験（対照試験）（5.3.5.1.2 項、評価資料） 58
2.4.4　FAB-CL-205 試験（非対照試験）（5.3.4.2.5 項、評価資料） 62
3　全試験を通しての結果の比較と解析 65
3.1　ヒト生体試料を用いた検討 65
3.2　健康被験者での PK 65

3.2.1 吸収、分布、代謝及び排泄 65
3.2.2 単回投与時の PK 65
3.2.3 反復投与時の PK 66
3.3 患者での PK 66
3.4 薬物－人口統計学的特性間相互作用 68
3.4.1 年齢 68
3.4.2 性別 68
3.4.3 人種／民族 69
3.5 薬物間相互作用 72
3.5.1 アガルシダーゼ アルファ又はベータ 72
3.6 薬物－疾患間相互作用 73
3.6.1 腎機能障害 73
3.6.2 肝障害 74
3.7 PPK 解析 74
3.7.1 PPK 解析に組み入れられた試験 74
3.7.2 方法 78
3.7.3 結果 79
3.8 PD 85
3.8.1 反応性変異に関する HEK アッセイの基準 85
3.8.2 α-Gal A 活性及び GL-3 量に及ぼすミガーラスタットの作用 86
3.8.2.1 日本人ファブリー病患者におけるα-Gal A 変異 88
3.8.2.2 日本人ファブリー病患者に認められたミガーラスタット反応性 *GLA* 変異型と全てのミガーラスタット反応性 *GLA* 変異型との比較 93
4 特別な試験 97
4.1 第 2 相臨床試験における QT 延長の評価 97
4.2 日本人における QT/QTc 間隔の延長の評価 98
5 付録 111

参考文献 115

表目次

表 2.7.2 - 1　健康被験者及びファブリー病患者での PK パラメータ［幾何平均値（CV%）］ 17

表 2.7.2 - 2　日本人健康被験者での単回経口投与後の PK パラメータ 19

表 2.7.2 - 3　単回経口投与後のパワーモデルによる線形性の解析 19

表 2.7.2 - 4　日本人健康被験者での尿中パラメータ［幾何平均値（%CVb[a]）］ 19

表 2.7.2 - 5　健康被験者での単回経口投与後の PK パラメータ 21

表 2.7.2 - 6　健康被験者での単回投与後 24 時間までの未変化体累積尿中排泄量及び尿中排泄率［平均値（CV%）］ 23

表 2.7.2 - 7　健康被験者での単回経口投与後の PK パラメータ 25

表 2.7.2 - 8　健康被験者での単回静注後の PK パラメータ（コホート 1～3） 27

表 2.7.2 - 9　用量比例性の解析（コホート 1～3） 28

表 2.7.2 - 10 用量比例性の統計解析－最低用量に対する比率（コホート 1～3） 29

表 2.7.2 - 11 尿中未変化体の PK パラメータ（コホート 1～3） 29

表 2.7.2 - 12 健康被験者での[^{14}C]-標識体 150 mg 経口投与後の血漿中放射能及びミガーラスタットの PK パラメータ（N=6） 32

表 2.7.2 - 13 健康被験者での[^{14}C]-標識体 150 mg 経口投与後の放射能及びミガーラスタットの尿糞中排泄率（N=6） 32

表 2.7.2 - 14 健康被験者での反復経口投与時 Day 1 の PK パラメータ 34

表 2.7.2 - 15 健康被験者での反復経口投与時 Day 7 の PK パラメータ 34

表 2.7.2 - 16 健康被験者での反復経口投与時の未変化体累積尿中排泄量及び尿中排泄率［平均値（CV%）］ 35

表 2.7.2 - 17 健康被験者での反復経口投与時のα-Gal A 活性推移［平均値（標準偏差）］ 35

表 2.7.2 - 18 腎機能正常及び腎機能障害を有する被験者での本剤 150 mg 単回経口後の PK パラメータ［幾何平均値（CV%）］ 38

表 2.7.2 - 19 腎機能正常及び腎機能障害を有する被験者での本剤 150 mg 経口投与後の t_{max}の統計解析 38

表 2.7.2 - 20 腎機能正常及び腎機能障害を有する被験者での本剤 150 mg 経口投与後の C_{max}及び AUC の統計学的比較 39

表 2.7.2 - 21 ファブリー病患者での本剤単回経口投与後の PK パラメータ （PK 解析対象集団） 43

表 2.7.2 - 22 本剤 150 mg 併用によるアガルシダーゼ投与後のα-Gal A 活性への影響 44

表 2.7.2 - 23 本剤 450 mg 併用によるアガルシダーゼ投与後のα-Gal A 活性への影響 45

表 2.7.2 - 24 本剤 150 mg 併用によるアガルシダーゼ投与後のα-Gal A タンパク質濃度への影響 46

表 2.7.2 - 25 本剤 450 mg 併用によるアガルシダーゼ投与後のα-Gal A タンパク質濃度への影響 47

表 2.7.2 - 26 本剤併用によるアガルシダーゼ投与後の皮膚α-Gal A 活性への影響 48

表 2.7.2 - 27 健康被験者に単回経口投与後の PK パラメータ 50

表 2.7.2 - 28 QTcI のベースラインからの変化（msec） 51

表 2.7.2 - 29 本剤 25 mg、100 mg 及び 250 mg の単回（Day 1、Day 15 又は Day 29）及び 1 日 2 回反復（Day 14、Day 28 及び Day 42）経口投与後の PK パラメータ 53

表 2.7.2 - 30 単回及び 1 日 2 回反復経口投与後の尿中未変化体パラメータ［平均値（CV%）］ 54

表 2.7.2 - 31 隔日 1 回反復経口投与時の Day 1、Day 14 及び Day 84 の PK パラメータ 56

表 2.7.2 - 32 ファブリー病患者における尿中パラメータ 57

表 2.7.2 - 33 第 1 期の PK パラメータ 60

表 2.7.2 - 34 第 2 期の PK パラメータ 61

表 2.7.2 - 35 健康被験者（AT1001-010 試験）とファブリー病患者（AT1001-011 試験）での単回投与後の PK パラメータの比較 68

表 2.7.2 - 36 日本人と外国人健康被験者における PK パラメータ 70

表 2.7.2 - 37 日本人及び外国人健康被験者における PK の試験間比較（150 mg：空腹時投与） 71

表 2.7.2 - 38 PPK 解析に含めた試験 76

表 2.7.2 - 39 PPK 解析に含めた試験での被験者背景及びベースラインの値 80

表 2.7.2 - 40 最終モデルでの各パラメータの推定値 81

表 2.7.2 - 41 体重又は／及び eGFR の CL に与える影響 84

表 2.7.2 - 42 日本人ファブリー病患者で報告されている *GLA* ミスセンス変異 89

表 2.7.2 - 43 日本人ファブリー病患者で報告されている *GLA* 変異に関する追加の引用文献 92

表 2.7.2 - 44 QTcB のベースラインからの変化が有意な被験者 97

表 2.7.2 - 45 臨床薬物動態試験一覧 100

表 2.7.2 - 46 Nuventra 社によるモデル解析の要約 111

図目次

図 2.7.2 - 1　健康被験者での単回経口投与後の AUC_{0-t}/Dose 及び C_{max}/Dose 22

図 2.7.2 - 2　健康被験者での単回経口投与後の血漿中濃度推移（Semi–log スケール） 24

図 2.7.2 - 3　健康被験者での単回静注後の血漿中濃度推移（コホート 1～3） 28

図 2.7.2 - 4　健康被験者での[^{14}C]-標識体 150 mg 投与後の血漿及び血液中放射能並びに血漿中ミガーラスタット濃度推移 31

図 2.7.2 - 5　腎機能正常及び腎機能障害を有する被験者での本剤 150 mg 経口投与後の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）（PK 解析対象集団） 37

図 2.7.2 - 6　BSA での補正の有無による CLcr と C_{48h} との関係（PK 解析対象集団） 40

図 2.7.2 - 7　対象集団ごとの曝露量（箱ひげ図と散布図） 68

図 2.7.2 - 8　日本人と外国人の曝露量の比較（体重補正、左：AUC_{inf} [ng·h/mL]·kg、右：C_{max} [ng/mL]·kg） 72

図 2.7.2 - 9　Visual predictive check（ファブリー病患者） 84

図 2.7.2 - 10 Visual predictive check（健康被験者） 85

図 2.7.2 - 11 ベースライン時のα-Gal A 活性：AT1001-012 試験の日本人患者、日本人患者で文献報告されている反応性変異及び全ての反応性変異 94

図 2.7.2 - 12 ミガーラスタット塩酸塩投与によるα-Gal A 活性の増加量及び相対増加量：AT1001-012 試験の日本人患者、日本人患者で文献報告されている反応性変異及び全ての反応性変異 95

図 2.7.2 - 13 *GLA* 遺伝子及びα-Gal A タンパク質における変異（アミノ酸置換）箇所：AT1001-012 試験の日本人患者、日本人患者で文献報告されている反応性変異及び全ての反応性変異 96

図 2.7.2 - 14 保存的アミノ酸置換及び非保存的アミノ酸置換の割合：AT1001-012 試験の日本人患者、日本人患者で文献報告されている反応性変異及び全ての反応性変異 96

略号及び用語の説明

略号及び用語	日本語	英語
α-Gal A	α-ガラクトシダーゼ A	α-Galactosidase A
$Ae_{0\text{-}24h}$	0 時から投与後 24 時間までの未変化体累積尿中排泄量	Cumulative amount of unchanged drug excreted into urine from time zero to 24 hour urine collection time interval
AMS	加速器質量分析	Accelerator mass Spectrometry
ANOVA	分散分析	Analysis of variance
AT1001	ミガーラスタット塩酸塩の開発コード	Development code of migalastat hydrochloride
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve
$AUC_{0\text{-}inf}$	0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity
$AUC_{0\text{-}t}$	0 時間から定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration
$AUC_{0\text{-}\tau}$	投与間隔での AUC	Area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval
AUC F_{rel}	単独投与に対する併用投与での $AUC_{0\text{-}t}$の比	Ratio of relative exposure (i.e., $AUC_{0\text{-}t}$ following combination therapy to $AUC_{0\text{-}t}$ following migalastat HCl alone)
BCRP	乳がん耐性タンパク	Breast cancer resistance protein
BID	1 日 2 回	*bis in die* (twice daily)
BMI	体格指数	Body mass index
BSA	体表面積	Body surface area
BSEP	-	Bile salt export pump
BW	体重	Body weight
Caco-2	ヒト結腸がん由来の細胞株	Human colonic adenocarcinoma cell line
CI	信頼区間	Confidence interval
CL	全身クリアランス	Total clearance
CLcr	クレアチニンクリアランス	Creatinine clearance
CL/F	みかけの全身クリアランス	Apparent total clearance
CL_r	腎クリアランス	Renal clearance
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum observed plasma concentration
C_{min}	最小血漿中濃度	Minimum observed plasma concentration
C_{48h}	投与 48 時間後の濃度	Concentration at 48 hours postdose

略号及び用語の説明（続き）

略号及び用語	日本語	英語
C_{96h}	投与 96 時間後の濃度	Concentration at 96 hours postdose
CV%	変動係数（%）	Percent coefficient of variation
CYP	シトクロム P450	Cytochrome P450
ECG	心電図	Electrocardiogram
eGFR	推算糸球体濾過量	Estimated glomerular filtration rate
ERT	酵素補充療法	Enzyme replacement therapy
F	女性	Female
Fe	尿中未変化体排泄率	Percent of the migalastat excreted in urine
F_{rel}	相対的バイオアベイラビリティ	Relative bioavailability
GFR	糸球体濾過量	Glomerular filtration rate
GL-3	グロボトリアオシルセラミド	Globotriaosylceramide
GLA	α-ガラクトシダーゼ A 遺伝子	α-galactosidase A gene
GSK	グラクソ・スミスクライン	GlaxoSmithKline
HCl	塩酸塩	Hydrochloride
HEK-293	ヒト胎児腎細胞 293	Human embryonic kidney 293
IC	間質毛細血管	Interstitial capillary
IC_{50}	50%阻害濃度	Half maximal inhibitory concentration
IFTA	間質性線維症及び尿細管萎縮	Interstitial fibrosis and tubular atrophy
IIV	個体間変動	Inter-individual variability
IV	静注	Intravenous
Ka	吸収速度	Absorption rate
K_{el}	消失速度定数	Terminal phase rate constant
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析計	Liquid chromatography - tandem mass spectrometry
LLOQ	定量下限	Lower limit of quantitation
LSC	液体シンチレーション計数法	Liquid scintillation counter
Lyso-Gb_3	グロボトリアオシルスフィンゴシン	Globotriaosylsphingosine
M	男性	Male
MATE	-	Multidrug and toxin extrusion protein

略号及び用語の説明（続き）

略号及び用語	日本語	英語
4-MU	-	4-methyl-umbelliferone
NONMEN	非線形混合効果モデル	Non-linear mixed effects model
NR	結果なし	Not reported
OAT	-	Organic anion transporter
OATP	-	Organic anion transporting polypeptide
OCT	-	Organic cation transporter
PBMC	末梢血単核球細胞	Peripheral blood mononuclear cell
PCI	臨床的に重要な可能性のある	Potentially clinically important
PD	薬力学	Pharmacodynamic
P-gp	P 糖タンパク質	P-glycoprotein
PK	薬物動態	Pharmacokinetics
PPK	母集団薬物動態	Population pharmacokinetic
QD	1 日 1 回	*quaque die* (once daily)
Q4D	4 日ごと 1 回	*quaque quattuor die* (once every 4 days)
QOD	隔日 1 回	*quaque otra die* (once every other day)
QTc	心拍数について補正した QT 間隔	QT interval corrected for heart rate
QTcB	Bazetts 式で補正した QT 間隔	QT interval corrected for heart rate by Bazett's formula
QTcI	被験者ごとに補正した QT 間隔	Individually corrected QT interval
RSE	相対的標準誤差	Relative standard error
SD	標準偏差	Standard deviation
SE	標準誤差	Standard error
SEM	平均の標準誤差	Standard error of the mean
SGLT	ナトリウム・グルコース共役輸送体	Sodium glucose cotransporter
$t_{1/2}$	消失半減期	Terminal elimination half-life
TEAE	試験治療下で発現した有害事象	Treatment-emergent adverse event
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間	Observed time to reach C_{max}
V_2	中央コンパートメントのみかけの分布容積	Central compartment volume of distribution
V_d	分布容積	Volume of distribution

略号及び用語の説明（続き）

略号及び用語	日本語	英語
V_{ss}	定常状態の分布容積	Volume of distribution at equilibrium determined after intravenous administration
V_z	消失相の分布容積	Volume of distribution during terminal elimination phase after intravenous administration
V_z/F	みかけの分布容積	Volume of distribution during terminal elimination phase extravascular administration
WBC	白血球	White blood cell
WT	野生型	Wild-type

1　臨床薬理の背景及び概観

1.1　臨床薬理プログラム

以下の臨床薬理プログラムを実施した。すなわち、健康被験者を対象にした 10 件の臨床薬理試験、並びにファブリー病患者を対象にした計 5 件の第 2 相及び第 3 相試験において薬物動態（PK）データを取得した。

健康被験者を対象としたバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性

（本項では AT1001-018 試験の第 1～3 コホートの結果についてのみ記載し、第 4 コホートの結果については 2.7.1 項で述べる。また、FAB-CL-103 試験及び AT1001-016 試験の結果についても 2.7.1 項で述べる。）

- FAB-CL-103 試験：健康成人被験者を対象とした Amicus Therapeutics 社製ミガーラスタット塩酸塩カプセル剤及び液剤 100 mg 投与後の絶食下バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価するランダム化、単回投与、3 期クロスオーバー、比較試験
- AT1001-016 試験：健康被験者を対象とした食事の種類及びタイミングによるミガーラスタット塩酸塩の薬物動態への影響を評価するランダム化、非盲検、5 期クロスオーバー試験
- AT1001-018 試験：健康被験者を対象としたミガーラスタット塩酸塩点滴静注後の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照単回漸増投与、並びに非盲検、ランダム化、2 期クロスオーバー試験

健康被験者を対象とした PK

- MGM115806 試験：日本人健康被験者を対象とした GR181413A/AT1001 を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討する第 1 相、ランダム化、単盲検、4 期クロスオーバー、プラセボ対照、用量漸増試験
- FAB-CL-101 試験：健康被験者を対象とした AT1001 の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回経口投与試験
- FAB-CL-104 試験：健康な男性又は女性被験者を対象とした AT1001 経口投与後の安全性及び忍容性を検討する二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験
- AT1001-014 試験：健康被験者を対象とした単回経口投与したときの[^{14}C] AT1001（ミガーラスタット塩酸塩）の吸収、代謝及び排泄を検討する第 1 相試験
- FAB-CL-102 試験：健康被験者を対象とした AT1001 の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、漸増反復経口投与試験

PK に及ぼす内因性要因の影響

- AT1001-015 試験：腎機能障害を有する被験者及び腎機能正常被験者を対象とした AT1001 の安全性及び薬物動態を検討する非盲検試験

PK に及ぼす外因性要因の影響

• AT1001-013 試験：ファブリー病患者を対象とした AT1001（ミガーラスタット塩酸塩）とアガルシダーゼの薬物相互作用を検討する非盲検第 2a 相試験

健康被験者における薬力学

• AT1001-010 試験：健康被験者を対象とした AT1001（ミガーラスタット塩酸塩）の予定される臨床用量及びその臨床用量を超える用量を投与したときの QT/QTc 間隔に対する影響を検討する二重盲検、ランダム化、二重ダミー、陽性対照及びプラセボ対照、4 群クロスオーバー試験

患者を対象とした PK

• FAB-CL-201 試験：ファブリー病患者を対象とした AT1001 の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する第 2 相、非盲検、多施設共同、12 週間試験
• FAB-CL-204：女性ファブリー病患者を対象とした AT1001 の安全性、忍容性及び薬力学を評価する第 2 相、非盲検、複数用量、12 週間試験
• AT1001-011：AT1001 反応性α-ガラクトシダーゼ A 遺伝子（*GLA*）変異型を有するファブリー病患者を対象とした AT1001 の有効性、安全性及び薬力学特性を評価する二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験
• FAB-CL-205：ファブリー病患者を対象とした AT1001 の長期安全性、忍容性及び薬力学を評価する非盲検継続投与試験

1.2　全般的な結果及び結論

1.2.1　PK 試験の要約

結果を以下に要約する。

ヒト生体試料を用いた検討

• エチレングリコールビス四酢酸処理をしたヒト結腸がん由来の細胞株（Caco-2）単層膜細胞を用いた膜透過性試験の結果、傍細胞経路を介して膜透過することが示唆された（2.6.4.3.1 項）。
• ヒト血漿タンパク非結合率は 98.1%～111%であり、血漿タンパク質にほとんど結合しないことが示された（2.6.5.6 項）。
• ヒト肝細胞を用いたシトクロム P450（CYP）誘導作用試験の結果、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導しなかった（2.6.4.7.1 項）。
• ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害作用試験の結果、検討したいずれの CYP（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5）に対しても阻害作用を示さなかった（2.6.4.7.1 項）。
• 各トランスポーター発現系細胞を用いた試験の結果、乳癌耐性タンパク（BCRP）、P 糖タンパク質（P-gp）、multidrug and toxin extrusion protein（MATE）1、MATE2-K、

organic anion transporter（OAT）1、OAT3 及び organic cation transporter（OCT）2 の基質ではなく、BCRP、Bile salt export pump（BSEP）、P-gp、MATE1、MATE2-K、organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1 及び OCT2 を阻害しなかった（2.6.4.7.2 項）。

• ナトリウム・グルコース共役輸送体（SGLT）1 の低親和性基質であり、阻害剤［50%阻害濃度（IC_{50}）：64.7 ± 2.55 mmol/L］であるが、SGLT2 の基質／阻害剤ではなかった（2.6.4.7.2 項）。

吸収

• 10 件の第 1 相試験において、PK が十分に評価された。吸収は良好であり（絶対的バイオアベイラビリティは約 75%）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は約 3 時間である（2.7.1.2.1 項）。

• 食事は、本剤のバイオアベイラビリティを約 40%低下させる（2.7.1.2.3 項）。したがって、食事前後の 2 時間は、本剤を服用すべきではない。

• 150 mg 単回及び反復投与後の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（C_{max}）は、各試験間で一致しており、それぞれ約 10000 ng·hr/mL 及び約 1700 ng/mL であった。健康被験者に 1 日 2 回［*bis in die*（BID）］7 日間又はファブリー病患者に隔日 1 回（QOD）反復投与したときの曝露に蓄積は認められなかった。

• AUC 及び C_{max} は、75～1250 mg の用量範囲で用量比例性を示した。

• 血漿からの消失は速やかで［経口投与後のみかけの全身クリアランス（CL/F）は約 14～21 L/hr］、平均消失半減期（$t_{1/2}$）は約 4 時間であった。

• 母集団薬物動態（PPK）解析から、性別及び年齢は曝露量に影響を及ぼさないことが示された。

• 重度腎機能障害［クレアチニンクリアランス（CLcr）30 mL/min 未満］のファブリー病患者には、本剤の投与を行ってはならない。

分布

• 非臨床データから、ミガーラスタットは血液－脳関門を通過することが示された（2.6.4.4.2 項）。

• みかけの分布容積（V_z/F）（76.5～133 L）は、体内総水分量（42 L）よりも大きいことから、組織分布の大きいことが示された。

• ファブリー病患者において、臨床的に意味のある組織［皮膚、末梢血単核球細胞（PBMC）及び腎臓など］でのα-ガラクトシダーゼ A（α-Gal A）活性及び／又は基質であるグロボトリアオシルセラミド（GL-3）減少量の増加が観察されたことから、これらの組織に取り込まれることが示された。

代謝

• 3 種類の微量代謝物（脱水素 O-グルクロン酸抱合体）が明らかになっているが、投与量の 6%を超えるものはなかった。

• マスバランス試験では、投与量の 77%が尿中に排泄され（未変化体及び代謝物）、約 20%が未変化体として糞中に排泄された。3 種類の代謝物は血漿中濃度の 13%に相

当した。投与量の 6%を超える代謝物は検出されなかった。これらの代謝物が非常に低濃度であることを考えると、全体的な薬理プロファイル及び毒性プロファイルへのこれらの代謝物の寄与は無視できる程度であると考えられた。

• ミガーラスタットは CYP を阻害／誘導せず、P-gp の基質／阻害剤ではなかった。

排泄

• 主要排泄経路は尿中であり（150 mg 投与後の尿中排泄率は投与量の 77%）、そのほとんどが未変化体として排泄された。

• 投与量の約 20%が未変化体として糞中に排泄され、バイオアベイラビリティが 70%～80%（2.7.1.2.1 項）であることを考えると、これはおそらく未吸収の薬物であると考えられた。

薬物動態学的薬物相互作用

• *In vitro* において、ミガーラスタットは CYP によって代謝されず（2.6.4.5.1 項）、また CYP 基質の代謝を阻害又は誘導しなかった（2.6.4.7.1 項）。したがって、本剤と CYP の誘導薬、阻害薬及び基質との薬物間相互作用はないと考えられる。

• ミガーラスタットは、P-gp の基質ではない（2.6.4.7.2 項）。

• ミガーラスタットは、*in vitro* において SGLT1 の基質となるが、親和性は低いため（2.6.4.7.2 項）、SGLT1 阻害薬の併用が本剤投与後の PK に大きな影響を及ぼす可能性は低い。本剤投与後の PK に及ぼすブドウ糖飲料の影響を検討した臨床試験の結果、本剤投与後の曝露量に及ぼす影響は臨床的に重大なものではなかった（2.7.1.2.3 項）ことから、SGLT1 に対するミガーラスタットの親和性は低いことが確認された。

• 薬物間相互作用に関する臨床試験において、本剤はアガルシダーゼ アルファ及びベータと相互作用することが示されている。本剤は、両酵素の血漿中 PK を改善し（活性型酵素の濃度上昇として測定）、その結果として皮膚及び PBMC における酵素濃度を上昇させた。

1.2.2　PPK 解析

第 1 相、第 2 相及び第 3 相（AT1001-011 試験 のみ）試験から得られた 25～675 mg 投与時のデータを統合し、PPK 解析に使用した（MGM116016 試験 ）。合計 260 例の被験者が組み入れられ、うち 179 例が健康被験者、81 例がファブリー病患者であった。経口投与後のミガーラスタットの血漿中 PK は、線形の時間依存的な吸収を伴う 2-コンパートメントモデルで表された。曝露量のばらつきを決定付ける最も重要な要因は、腎機能であり、推算糸球体濾過量（eGFR）が 30～120 mL/min/1.73 m^2のときの曝露量の変化は平均で 3 倍程度であった。曝露量のばらつきを決定付ける第 2 の要因は、被験者の体重であり、体重が 50～170 kg のときの曝露量の変化は 2 倍未満であったが、この差は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。さらに、性別及び年齢は有意な共変量ではなかった。PK／薬力学（PD）解析は実施しなかった。ファブリー病患者におけるミガーラスタットの PK は、健康被験者と同様であった。表 2.7.2 - 1 に示すように、血漿中ミガーラスタットの曝露量は、ファブリー病患者と健康被験者で同程度であった。

表 2.7.2 - 1　　健康被験者及びファブリー病患者での PK パラメータ
［幾何平均値（CV%）］

Patient Population	Study	Dose Regimen	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{48h} (ng/mL)
Fabry patients	AT1001-011[1]	150 mg QOD	9033 (35.1) N=62	1180 (32.9) N=62	7.54 (84.3) N=62
Fabry patients	FAB-CL-204[2]	150 mg QOD	8582 (29.7) N=4	1524 (23.3) N=4	N/A
Healthy subjects	AT1001-014	150 mg single dose	10957 (22) N=6	1516 (27) N=6	8.92 [3] N=1

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; C_{48h} = concentration at 48 hours postdose; N = number; QOD = *quaque otra die* (once every other day); N/A = not available
Note: Geometric mean (geometric coefficient of variation) are presented for AUC_{0-t}, C_{max}, and C_{48h}
[1] Predicted parameters derived from population PK analysis (MGM116016)
[2] Female Fabry patients
[3] 5 of 6 male subjects were below the limit of quantification at C_{48h} (lower limit of quantification = 5.88 ng/mL)

様々な程度の腎機能障害を有した被験者を対象にした PK 試験で、腎機能障害が重度になるほど、AUC 及び $t_{1/2}$は増大し、CL/F は低下することが確認された（AT1001-015試験、非ファブリー病被験者）。その結果、重度腎機能障害（CLcr < 30 mL/min/1.73 m^2）を有するファブリー病患者では、本剤の投与をすべきではないと考えられた。

2　個々の試験結果の要約

PK 試験デザインの概要（試験の様式、目的、対象被験者及び投薬）並びに健康被験者及びファブリー病被験者におけるミガーラスタットの PK パラメータ［C_{max}、t_{max}、0 時間から定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）、消失半減期（$t_{1/2}$）］を表 2.7.2 - 45 に示す。

2.1　健康被験者における PK

2.1.1　　MGM115806 試験（5.3.3.1.1 項、評価資料）

試験の標題：

日本人健康被験者を対象とした GR181413A/AT1001 を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討する第 1 相、ランダム化、単盲検、4 期クロスオーバー、プラセボ対照、用量漸増試験

試験デザイン：

本試験は、日本人健康被験者における安全性、忍容性及び PK を評価する単施設、第 1 相、ランダム化、単盲検、単回投与、クロスオーバー、プラセボ対照、用量漸増試験であった。液剤 50 mg［D1（液剤のみ）又は X1（液剤＋プラセボカプセル剤）］、本剤 150 mg［D2（カプセル剤＋プラセボ液剤）又は X2（カプセル剤＋プラセボカプセル剤）］及び本剤 450 mg［D3（カプセル剤）］の 3 用量並びにいずれかに対応するプラセボ（P1、P2 又は P3）を 4 投与期に分けてそれぞれ空腹時に経口投与した。各投与期の間には 7 日以上のウォッシュアウト期間を設けた。投与前並びに投与 24 時間後までの血漿及び尿試料を採取した。血漿及び尿中ミガーラスタット濃度は液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析計（LC-MS/MS）法にて測定し、ノンコンパートメント解析にて PK パラメータを算出した。また、各投与後に安全性評価を実施した。

結果：

<u>被験者の内訳及び背景</u>

14 例の日本人男性健康被験者が組み入れられ、13 例が試験を完了した。被験者の平均年齢は 28.4 歳［標準偏差（SD）4.89］であった。平均身長は 170.1 cm（5.08）、平均体重は 63.54 kg（8.46）であった。

<u>PK</u>

単回経口投与後の血漿中ミガーラスタット濃度は投与 3.0～3.5 時間後（中央値）で t_{max} に達し、3.2～4.0 時間（平均値）の $t_{1/2}$ で消失した（表 2.7.2 - 2）。

表 2.7.2 - 2　　日本人健康被験者での単回経口投与後の PK パラメータ

Dose	N	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
50 mg	14	695 (36.0)	3.00 (1.5-5.0)	3905 (35.0)	3962 (34.6)	3.25 (0.706)
150 mg	13	2124 (36.3)	3.50 (2.0-5.0)	11431 (27.4)	11519 (27.4)	3.82 (0.253)
450 mg	13	5695 (40.4)	3.50 (2.5-5.0)	30454 (34.2)	30722 (34.1)	4.02 (0.232)

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed plasma concentration; N = number; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = observed time to reach C_{max}
Note: Geometric mean (geometric coefficient of variation) are presented for AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, and C_{max}; median (min, max) are presented for t_{max}; arithmetic mean (standard deviation) are presented for $t_{1/2}$.
Source: MGM115806 CSR Table 3.02 and Table 3.03

50 mg、150 mg、450 mg 経口投与後の C_{max}及び AUC は、おおむね用量に比例して増加した（表 2.7.2 - 3）。

表 2.7.2 - 3　　単回経口投与後のパワーモデルによる線形性の解析

Parameter	Slope	90% Confidence Interval	
		Lower	Upper
C_{max}	0.954	0.769	1.14
AUC_{0-t}	1.09	0.917	1.27
AUC_{0-inf}	1.09	0.914	1.26

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed plasma concentration
Source: MGM115806 CSR Table 3.04

50～450 mg の用量範囲において、0 時から投与後 24 時間までの未変化体累積尿中排泄量（Ae_{0-24h}）は 24.8～200 mg であり、おおむね用量に比例して増加した。尿中未変化体排泄率（Fe）は 50～450 mg の用量範囲で一定であった（44.5%～49.7%）。また、腎クリアランス（CLr）も 50～450 mg の用量範囲で同程度であった（6.01～6.30 L/hr、平均値）（表 2.7.2 - 4）。

表 2.7.2 - 4　　日本人健康被験者での尿中パラメータ［幾何平均値（%CVb[a]）］

Dose	N	$\%Fx_{0-24h}$	Ae_{0-24h} (mg)	CLr (L/hr)
50 mg	14	49.67 (24.6)	24.84 (24.6)	6.303 (20.6)
150 mg	13	46.65 (22.9)	69.97 (22.9)	6.121 (17.8)
450 mg	13	44.54 (20.1)	200.43 (20.1)	6.008 (16.0)

Ae_{0-24h} = cumulative amount of unchanged drug excreted into urine from time zero to 24 hour urine collection time interval; CLr = renal clearance; $\%Fx_{0-24h}$ = percent of the migalastat excreted in urine from time zero to 24 hour urine collection time interval; N = number
Source: MGM115806 CSR Table 14
[a]. Geometric mean (%CVb), %CVb=100*sqrt[exp(SD^2)-1]

結論：

- 本試験での用量範囲（50 mg、150 mg 及び 450 mg）における忍容性は良好であった。
- 用量漸増単回経口投与後、血漿中ミガーラスタット濃度は投与後 3.0～3.5 時間（中央値）で t_{max} に達し、3.2～4.0 時間（平均値）の $t_{1/2}$ で消失した。
- AUC 及び C_{max} は、50～450 mg の用量範囲でおおむね用量に比例した。
- Fe は、50～450 mg の用量範囲で一定であった（44.5%～49.7%）。

2.1.2　FAB-CL-101 試験（5.3.3.1.2 項、評価資料）

試験の標題：

健康被験者を対象とした AT1001 の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回経口投与試験

試験デザイン：

本試験では、4 用量の液剤を用量漸増法で投与した。各コホートにおいて 6 例の被験者を液剤投与群に、2 例をプラセボ投与群にランダムに割り付けた。検討した用量は、液剤として 25 mg、75 mg、225 mg 及び 675 mg であった。各被験者に液剤又はプラセボを単回経口投与し、投与後 7 日間までの安全性をモニタリングした。投与前並びに投与 24 時間後までの血漿及び尿試料を採取した。血漿及び尿中ミガーラスタット濃度は LC-MS/MS 法にて測定し、ノンコンパートメント解析にて PK パラメータを算出した。

結果：

被験者の内訳及び背景

合計 32 例の健康男性被験者が組み入れられ、本試験を完了した。被験者は、健康な、非喫煙（3 ヵ月以上）、成人男性であり、平均年齢は 26 歳（範囲 19～47 歳）であった。実薬投与を受けた 24 例から PK データが得られた。

PK

単回経口投与後の PK パラメータを表 2.7.2 - 5 に示す。また、用量比例性の検討結果を図 2.7.2 - 1 に示す。AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} は、75～675 mg の用量範囲でおおむね用量に比例して増加したが、25～75 mg の用量では AUC の増加率が用量の増加率を上回った。最低用量である 25 mg では投与 24 時間後の血漿中ミガーラスタット濃度が定量できなかったため、曝露量の増加率が用量の増加率を上回ったと考えられる。C_{max} は、25～675 mg の用量でおおむね用量に比例して増加した。t_{max} は、全ての用量コホートで約 2.5～3.0 時間（中央値）であった。$t_{1/2}$ は、検討した用量範囲（25～675 mg）において 3.04～4.62 時間（平均値）であった。

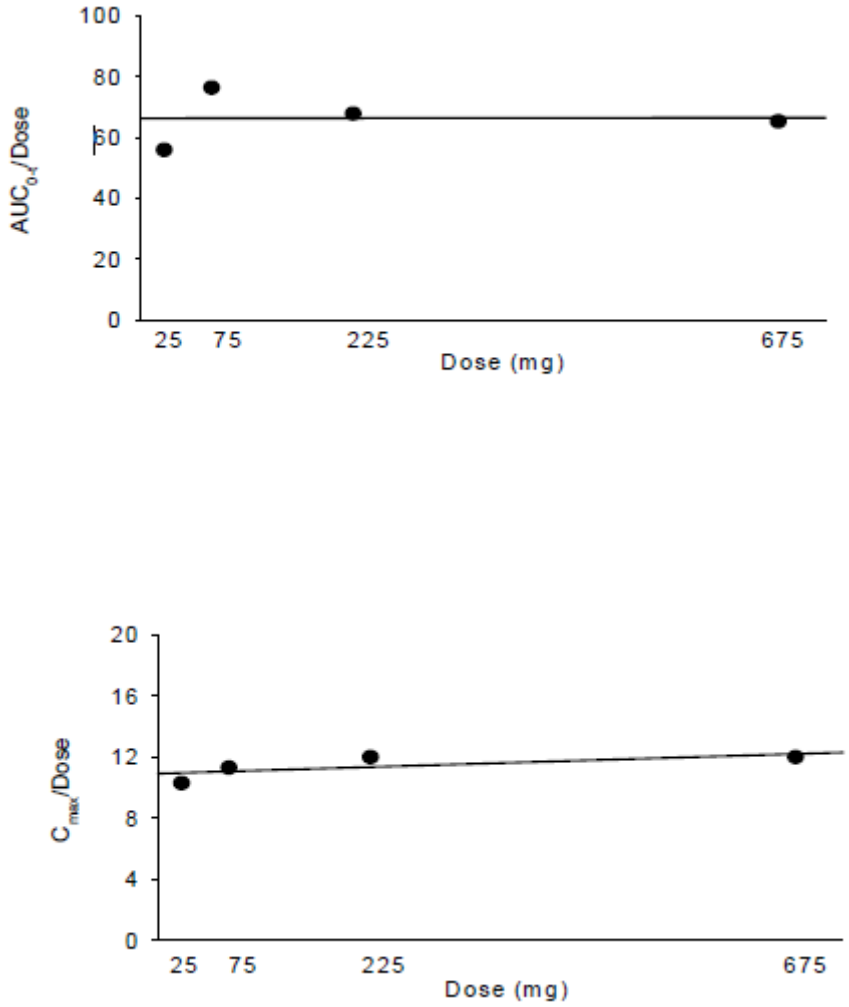
CL_r は、25～675 mg の用量範囲において 5.90～7.66 L/hr（平均値）であった。Ae_{0-24h} は、25～675 mg の用量範囲で、ほぼ用量に比例して増加した（表 2.7.2 - 6）。

表 2.7.2 - 5　　健康被験者での単回経口投与後の PK パラメータ

Dose Level (mg)	AUC_{0-t} (µg·hr/L) (N=6)	AUC_{0-inf} (µg·hr/L) (N=6)	C_{max} (µg/L) (N=6)	t_{max} (hr) (N=6)	$t_{1/2}$ (hr) (N=6)	CL/F (L/hr) (N=6)	V_z /F (L) (N=6)
25	1092 (34.2)	1129 (33.6)	201 (35.5)	3.00 (2.0, 4.0)	3.04 (0.48)	19.0 (6.54)	81.2 (22.1)
75	4661 (9.0)	4730 (8.6)	685 (16.7)	3.00 (1.5, 5.0)	4.05 (0.67)	13.0 (1.08)	76.5 (17.4)
225	11177 (59.8)	11353 (59.2)	1997 (56.1)	3.00 (2.0, 4.0)	4.62 (0.71)	18.6 (12.1)	133 (111)
675	35275 (22.3)	35675 (22.4)	6492 (24.4)	2.50 (2.0, 4.0)	4.19 (0.30)	15.8 (3.46)	94.3 (14.9)

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; CL/F = apparent total clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; N = number; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = observed time to reach C_{max}; V_z/F = volume of distribution during terminal elimination phase extravascular administration
Note: Geometric mean (geometric coefficient of variation) are presented for AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, and C_{max}; median (min, max) are presented for t_{max}; arithmetic mean (standard deviation) are presented for all other parameters.
Source: FAB-CL-101 CSR Table 14.2.1.9, Table 14.2.1.10, Table 14.2.1.11, and Table 14.2.1.12

図 2.7.2 - 1　　健康被験者での単回経口投与後の AUC_{0-t}/Dose 及び C_{max}/Dose



Source: FAB-CL-101 CSR Figure 14.4.1.2

表 2.7.2 - 6　　健康被験者での単回投与後 24 時間までの未変化体累積尿中排泄量及び尿中排泄率［平均値（CV%）］

Dose Level (mg)	$Ae_{0\text{-}24h}$ (µg)	Cumulative % of Dose Excreted	CLr (L/hr)
25*	6584 (58.7)	32.22 (58.7)	5.90 (1.5)
	N=2	N=2	N=2
75	26378 (31.7)	43.0 (31.7)	5.73 (29.9)
	N=4	N=4	N=4
225	90699 (37.2)	49.32 (37.2)	7.54 (17.4)
	N=6	N=6	N=6
675	267468 (14.9)	48.48 (14.9)	7.66 (20.9)
	N=6	N=6	N=6

$Ae_{0\text{-}24h}$ = cumulative amount of unchanged drug excreted into urine from time zero to 24 hour urine collection time interval; CLr = renal clearance; N = number
*Subjects on active treatment with all urine collections resulting in LLOQ were not included in descriptive statistics due to the limit of quantitation for the urine assay.
Source: FAB-CL-101 CSR Table 11.4.3:2

結論：

• 単回経口投与後の吸収は良好であり、t_{max}は 2.5～3.0 時間（中央値）であった。
• $t_{1/2}$は、3.04～4.62 時間（平均値）であった。
• $AUC_{0\text{-}t}$及び $AUC_{0\text{-}inf}$は、75～675 mg の用量範囲で用量に比例して増加した。また、C_{max}は 25～675 mg の用量範囲で用量に比例して増加した。
• CLr は、25～675 mg の用量範囲において 5.90～7.66 L/hr（平均値）であり、正常な糸球体濾過量と同程度であった。
• Fe は、25～675 mg の用量範囲で投与量の 32.2%～49.3%（平均値）でおおむね一定であった。

2.1.3　FAB-CL-104 試験（5.3.4.1.2 項、参考資料）

試験の標題：

健康な男性又は女性被験者を対象とした AT1001 経口投与後の安全性及び忍容性を検討する二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験

試験デザイン：

本試験は、米国の単一施設において実施された二重盲検、単回投与、プラセボ対照、用量漸増コホート試験であり、1 コホートあたり 8 例の健康な男性又は女性被験者を組み入れた。各コホートに最低 3 例の女性を組み入れた。主要目的は、高用量を投与した際の安全性及び忍容性を評価することであり、副次目的は、PK 及び心機能への影響を評価することであった。投与前並びに投与 24 時間後までの血漿試料を採取した。血漿中ミガーラスタット濃度は LC-MS/MS 法にて測定し、ノンコンパートメント解析にて PK パラメータを算出した。

以下の 3 投与群のいずれかに被験者をランダムに割り付けた。

- 用量段階 A： 液剤 500 mg 又はプラセボ液剤を単回経口投与
- 用量段階 B： 液剤 1250 mg 又はプラセボ液剤を単回経口投与
- 用量段階 C： 液剤 2000 mg 又はプラセボ液剤を単回経口投与

結果：

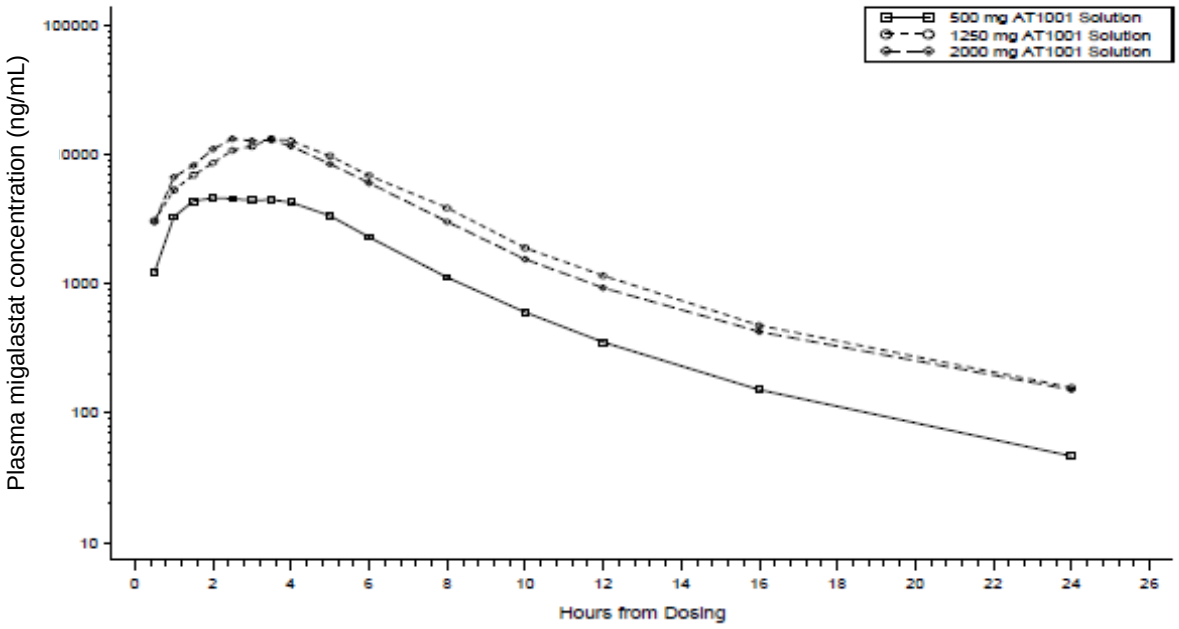
被験者の内訳及び背景

試験対象集団は、24 例の健康成人男女被験者であり、平均年齢 32 歳（範囲 22～45 歳）、平均身長 169.0 cm（範囲 151.0～183.0 cm）、平均体重 73.4 kg（範囲 53.5～91.1 kg）であった。

PK

C_{max}、AUC_{0-t}及び AUC_{0-inf}（幾何平均値）は、500 mg から 1250 mg まで用量に比例して増加したが、1250 mg と 2000 mg 投与後の曝露量は同程度であった（図 2.7.2 - 2）。

図 2.7.2 - 2　　健康被験者での単回経口投与後の血漿中濃度推移（Semi–log スケール）



Source: FAB-CL-104 CSR Figure 1

全用量において AUC_{0-t}と AUC_{0-inf}（幾何平均値）を比較したところ、本試験で設定した採血時点の妥当性が示された。すなわち、AUC_{0-inf}の外挿部分は非常にわずかであった。$t_{1/2}$は全用量で同程度であり、4.28～4.79 時間（平均値）であった。t_{max}は、全用量で約 2.5～3.5 時間（中央値）であった。CL/F は全用量で同程度であった。結果を表 2.7.2 - 7 に要約する。

表 2.7.2 - 7　　健康被験者での単回経口投与後の PK パラメータ

PK Parameter	500 mg (N=6)	1250 mg (N=6)	2000 mg (N=6)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	27144 (40)	75108 (29)	72794 (27)
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	27428 (40)	76091 (29)	73838 (27)
C_{max} (ng/mL)	5028 (39)	14342 (32)	13844 (42)
t_{max} (hr)	3.01 (1.50, 5.00)	3.50 (2.50, 4.02)	2.51 (2.50, 3.50)
$t_{1/2}$ (hr)	4.29 (0.28)	4.28 (0.32)	4.79 (0.52)
CL/F (L/hr)	15.8 (5.4)	13.9 (4.4)	22.9 (6.8)

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; CL/F = apparent total clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; N = number; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = observed time to reach C_{max}
Note: Geometric mean (geometric coefficient of variation) are presented for AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, and C_{max}; median (min, max) are presented for t_{max}; arithmetic mean (standard deviation) are presented for all other parameters.
Source: FAB-CL-104 CSR Table 14.2.5, Table 14.2.6, and Table 14.2.7

結論：

• 500 mg、1250 mg 又は 2000 mg 単回経口投与は概して安全であり、忍容性も良好であった。

• C_{max}及び AUC_{0-inf}は、500 mg と 1250 mg で用量に比例して増加した。しかし、2000 mg 投与後の C_{max}及び AUC_{0-inf}は 1250 mg と差がなく、曝露量の増加率が用量の増加率を下回った。

• 1250 mg と 2000 mg の間で用量比例性が見られなかったのは、個体差、或いは 2000 mg の用量における吸収過程の飽和又は分布、組織結合、もしくは代謝の非線形性が原因であった可能性がある。

• $t_{1/2}$は全用量で同程度であり、4.28～4.79 時間（平均値）であった。t_{max}は、全用量で約 2.5～3.5 時間（中央値）であった。

2.1.4　AT1001-018 試験（5.3.1.1.1 項、評価資料）

試験の標題：

健康被験者を対象としたミガーラスタット塩酸塩点滴静注後の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照単回漸増投与、並びに非盲検、ランダム化、2 期クロスオーバー試験

試験デザイン：

本試験は、2 つのデザインからなる、単施設、第 1 相試験であった。コホート 1、2 及び 3 は、健康被験者に液剤又はプラセボを静注したときの安全性、忍容性及び PK を評価するために、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回静注で実施した。コホート 4 は、健康被験者において、液剤静注に対する経口投与の絶対的バイオアベイラビリティを評価するために、非盲検、ランダム化、2 期クロスオーバーで実施した。全てのコホートにおいて、静注時間は 2 時間

（±10 分）とし、投与速度は 125 mL/hr とした。投与前並びに投与開始後 48 時間までの血漿試料及び 24 時間までの尿試料を採取した。血漿及び尿中ミガーラスタット濃度は LC-MS/MS 法にて測定し、ノンコンパートメント解析にて PK パラメータを算出した。コホート 4 での絶対的バイオアベイラビリティの結果は 2.7.1 項に示した。本項ではコホート 1～3 の結果について述べる。

結果：

被験者の内訳及び背景

合計 79 例の被験者をスクリーニングした。このうち 22 例はスクリーニング不合格、10 例は予備被験者であり、14 例はスクリーニングに合格したがランダム割付け及び投与を受けなかった。さらに 2 例はスクリーニングに合格したが、–Day1 での適格検査で不合格であったため、投与を受けなかった。その結果、本試験に参加した被験者は、合計 31 例（男性 13 例、女性 18 例）であり、平均年齢は 26 歳、平均体格指数（BMI）は 23.4 kg/m^2であった。

PK

健康被験者に液剤静注したときの PK パラメータを表 2.7.2 - 8 に、血漿中濃度推移を図 2.7.2 - 3 に示す。0.3 mg/kg、1.0 mg/kg 及び 10 mg/kg で単回点滴静注したときの t_{max}は、投与開始 1.93 時間後（すなわち投与終了時、中央値）であった。C_{max}（幾何平均値）は 609～20652 ng/mL で、用量の増加に伴って増加した。$AUC_{0\text{-}inf}$は 2317～81447 ng·hr/mL（幾何平均値）で、用量の増加に伴って増加した。$t_{1/2}$は、検討した用量範囲において 2.09 時間から 10.0 時間（平均値）まで延長した。これは 0.3 mg/kg 及び 1 mg/kg 投与後の消失相における定量可能な濃度が少なかったため、$t_{1/2}$の算出に使用された測定時点（定量可能な最後の 3～4 濃度）が用量間で異なり、0.3～10 mg/kg の用量範囲で $t_{1/2}$がみかけ上延長したと考えられる。その結果として、全身クリアランス（CL）及び $t_{½}$から算出した静注後の終末消失相における分布容積（V_z）も用量の増加に伴って 19.9 L から 107 L（平均値）まで増加した。同様に、定常状態の分布容積（V_{ss}）も用量の増加に伴って 17.9 L から 27.2 L まで増加した。CL は 6.59～7.68 L/時間（平均値）であり、いずれの用量でも比較的一定の値を示した。

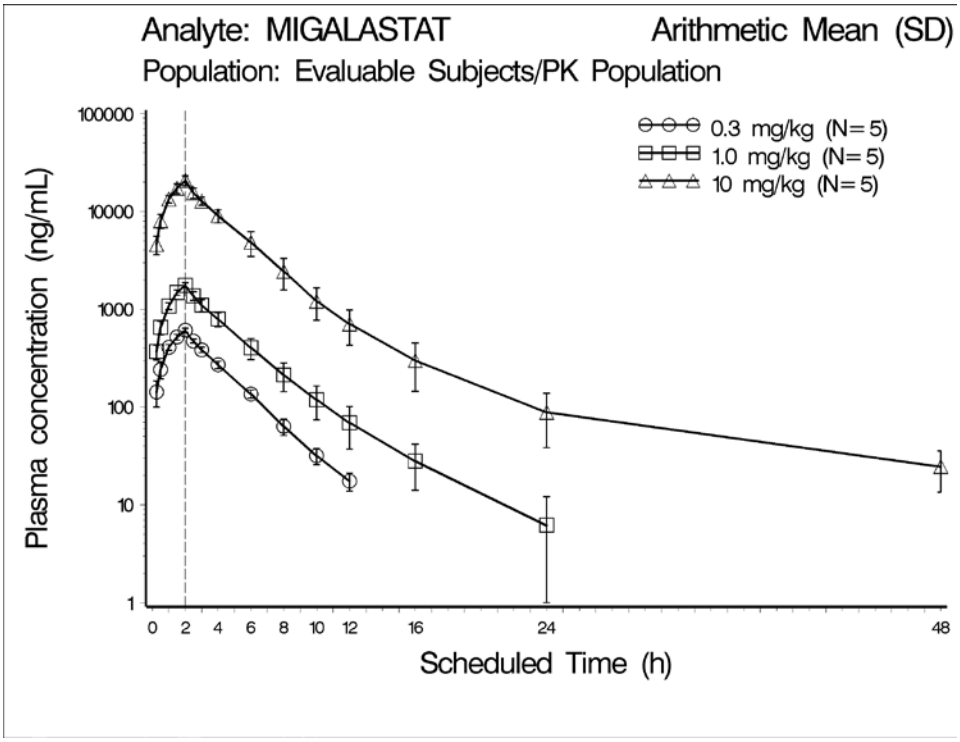
0.3～10 mg/kg 単回静注後の用量補正した PK パラメータと用量との回帰分析の結果、C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$及び $AUC_{0\text{-}inf}$の傾き及び 90%信頼区間（CI）は、1 に近かった（表 2.7.2 - 9）。$AUC_{0\text{-}t}$及び $AUC_{0\text{-}inf}$は 0.3 mg/kg から 10 mg/kg の範囲で用量比例性を示した。一方、C_{max}については、0.3 mg/kg から 1.0 mg/kg の範囲では、C_{max}の上昇は用量比例性を下回ったが、1.0 mg/kg から 10 mg/kg の範囲では C_{max}の上昇は用量比例性を示した。同様に、0.3 mg/kg と 1.0 mg/kg との間では、用量補正した C_{max}の最低用量に対する比率［2.89（90% CI：2.64 ～3.16）］が理論上の比率（3.33；表 2.7.2 - 10）からわずかに逸脱した。しかし、0.3 mg/kg と 10.0 mg/kg との間では、用量補正した C_{max}の最低用量に対する比率［33.9（90% CI：31.0～37.1）］は理論上の比率（33.3）に一致した。したがって、傾き、用量補正した値及び最低用量に対する比率に基づく場合、単回漸増静注 0.3 mg/kg から 10 mg/kg の範囲において、血漿中ミガーラスタットの PK パラメータは用量比例性を示すものと考えられた。

表 2.7.2 - 8　　健康被験者での単回静注後の PK パラメータ（コホート 1～3）

PK Parameter*	0.3 mg/kg IV (N=5)	1.0 mg/kg IV (N=5)	10 mg/kg IV (N=5)
C_{max}[a] (ng/mL)	609 (5.5)	1760 (5.9)	20652 (11.4)
t_{max}[b] (hr)	1.93 (1.93 - 1.95)	1.93 (1.93 - 1.97)	1.93 (1.93 - 1.93)
AUC_{0-t}[a] (ng·hr/mL)	2282 (7.7)	6861 (14.7)	81106 (14.5)
AUC_{0-inf}[a] (ng·hr/mL)	2317 (7.4)	6917 (14.6)	81447 (14.6)
$t_{1/2}$ (hr)	2.09 (8.9)	3.21 (19.5)	10.0 (3.1)
CL[c] (L/hr)	6.59 (4.3)	7.68 (14.8)	7.40 (9.7)
V_Z[c] (L)	19.9 (7.5)	35.0 (15.4)	107 (10.6)
V_{ss}[c] (L)	17.9 (6.3)	24.2 (12.8)	27.2 (10.8)

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; CL = total clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = observed time to reach C_{max}; V_z = volume of distribution during terminal elimination phase after intravenous administration; V_{ss} = volume of distribution at equilibrium determined after intravenous administration; IV = intravenous; N = number; PK = pharmacokinetics
[a] For C_{max}, AUC_{0-t}, and AUC_{0-inf} geometric mean (geometric coefficient of variation %) are presented.
[b] For t_{max} median and (min - max) are presented.
[c] For $t_{½}$, CL, V_z, and V_{ss} arithmetic mean (coefficient of variation %) are presented.
Source: AT1001-018 CSR Table 11

図 2.7.2 - 3　　健康被験者での単回静注後の血漿中濃度推移（コホート 1～3）



N = number; SD = standard deviation
Source: AT1001-018 CSR Figure 3

表 2.7.2 - 9　　用量比例性の解析（コホート 1～3）

PK Parameter	Slope	SE	DF	90% CI	
				Lower	Upper
C_{max}	0.97	0.02	13	0.94	1.00
AUC_{0-t}	0.98	0.02	13	0.94	1.01
AUC_{0-inf}	0.98	0.02	13	0.94	1.01

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CI = confidence interval; DF = degrees of freedom; PK = pharmacokinetics; SE = standard error.
Using the power model: parameter=a*dose^b ==> log(parameter)=slope*log(dose)+intercept [+error]. Slope and 90% CIs were determined with the PROC MIXED procedure. A slope close to 1 suggests dose proportionality.
Source: AT1001-018 CSR Table 12

表 2.7.2 - 10　　用量比例性の統計解析－最低用量に対する比率（コホート 1～3）

PK Parameter	Geometric Least Square Means				Ratio Test/Reference		Theoretical Ratio if Dose Proportional
	Test		Reference		Estimate	(90% CI)	
C_{max} (ng/mL)	1.0 mg/kg	1760	0.3 mg/kg	609	2.89	(2.64, 3.16)	3.33
	10 mg/kg	20652	0.3 mg/kg	609	33.9	(31.0, 37.1)	33.3
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	1.0 mg/kg	6861	0.3 mg/kg	2282	3.01	(2.61, 3.47)	3.33
	10 mg/kg	81106	0.3 mg/kg	2282	35.5	(30.8, 41.0)	33.3
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	1.0 mg/kg	6917	0.3 mg/kg	2317	2.99	(2.59, 3.44)	3.33
	10 mg/kg	81447	0.3 mg/kg	2317	35.2	(30.5, 40.5)	33.3

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CI = confidence interval; PK = pharmacokinetics.
Using a model with treatment (dose level in mg/kg) as a fixed factor. The data were natural log transformed and back transformed after the analysis to obtain ratios.
Source: AT1001-018 CSR Table 13

0.3～10 mg/kg の用量範囲で 2 時間かけて単回静注したときの Fe は、投与量の 69.2%～85.1%（平均値）であり、用量の増加に伴い増加した。Fe が投与量の約 75%であることは、放射標識体 150 mg を健康被験者に経口投与したときのマスバランス試験（投与放射能量の約 77%）の結果と一致する。本試験のデータから、単回静注後の主要排泄経路は腎排泄であることが示された（表 2.7.2 - 11）。

表 2.7.2 - 11　　尿中未変化体の PK パラメータ（コホート 1～3）

PK Parameter	0.3 mg/kg IV (N=5)	1.0 mg/kg IV (N=5)	10 mg/kg IV (N=5)
Ae_{0-24h} (mg)	10.7 (50.0)[a]	42.2 (11.2)	512 (6.5)
Fe (%)	69.2 (49.7)	79.7 (5.0)	85.1 (2.3)
CL_r (L/hr)	4.51 (49.0)	6.16 (16.3)	6.41 (8.3)

Ae_{0-24h} = amount of migalastat excreted unchanged in urine in the collection interval 0-24 h after dosing; CL = renal clearance, calculated as Ae_{0-24h}/AUC_{0-24h}; Fe = percent of the migalastat excreted in urine, calculated as Ae_{0-24h}/Dose; N = nember; IV = intravenous; PK = pharmacokinetics.
For all parameters, arithmetic mean (coefficient of variation %) are presented.
[a] Subject 006 had a very low urine volume (42.6 mL) collected from 0-6 h, with subsequent low Ae_{0-24h} (1.76 mg), Fe (12.3%), and CL_r (0.862 L/hr). The mean Cohort 1 Ae_{0-24h}, Fe, and CL_r excluding this subject were 12.9 mg, 83.5%, and 5.42 L/hr, respectively; Fe and CL_r values similar to the 1.0 and 10 mg/kg dose cohorts.
Source: AT1001-018 CSR Table 16

結論：

• 0.3 mg/kg、1.0 mg/kg 及び 10 mg/kg を 2 時間かけて単回静注したときの血漿中ミガーラスタットは、用量比例性を示した。

• 静注時の t_{max}は約 2 時間（中央値）であり、これは 2 時間の注入時間終了時点であった。$t_{1/2}$は、用量の増加に伴い 2.09 時間から 10.0 時間（平均値）に延長したが、これは、低用量の終末相で定量可能な測定時点が少なかったためと考えられた。同様に、用量の増加に伴い V_zは 19.9 L から 107 L（平均値）に増大し、V_{ss}は 17.9 L から 27.2 L

（平均値）に増加した。CL は、本試験の用量範囲において比較的一定であった（6.59～7.68 L/hr、平均値）。

• 静注後の Fe は 69.2%～85.1%であったことから、主排泄経路は腎排泄であることが確認された。CL_rは、本試験の用量範囲で 4.51～6.41 L/hr であった。

2.1.5　AT1001-014 試験（5.3.3.1.4 項、評価資料）

試験の標題：

健康被験者を対象とした単回経口投与したときの[^{14}C] AT1001（ミガーラスタット塩酸塩）の吸収、代謝及び排泄を検討する第 1 相試験

試験デザイン：

本試験は、健康男性被験者を対象に、放射標識体の吸収、代謝及び排泄を検討するための第 1 相、非盲検、単回投与試験であった。各被験者に、150 mg の[^{14}C]-標識体（1 μCi）を含む水溶液を単回経口投与した。投与後から試験実施施設での入院期間中を通して、血液（投与後 11 日目まで）、胆汁（投与後 6.5 時間まで）、呼気（投与後 1 日目まで）、尿（投与後 11 日目まで）及び糞（投与後 11 日目まで）を採取した。総放射能は、液体シンチレーション計数法（LSC）又は加速器質量分析法（AMS）を用いて測定した。試験期間を通して、臨床検査値、心電図所見、身体的診察所見、バイタルサイン及び有害事象をモニタリングすることによって安全性を評価した。

結果：

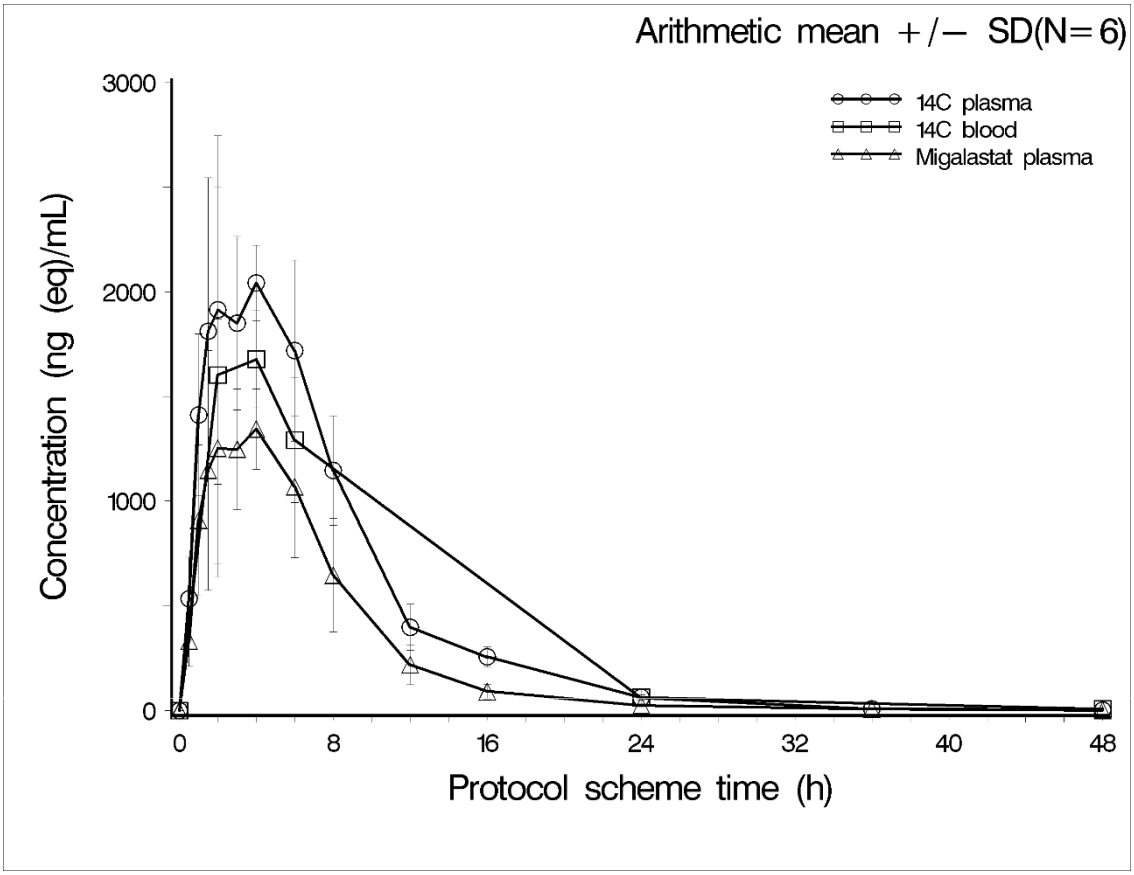
<u>被験者の内訳及び背景</u>

合計 6 例の健康男性被験者が組み入れられ、試験を完了した。平均年齢は 39 歳、BMI は 26.3 kg/m^{2}であった。

<u>PK</u>

[^{14}C]-標識体 150 mg 経口投与後の放射能及びミガーラスタットの t_{max}は、いずれも 4 時間（中央値）であった。放射能及びミガーラスタットの平均血漿中濃度は、投与 4 時間後に C_{max}に到達後、二相性で消失した（図 2.7.2 - 4）。

図 2.7.2 - 4　　健康被験者での[^{14}C]-標識体 150 mg 投与後の血漿及び血液中放射能並びに血漿中ミガーラスタット濃度推移



N = number; SD = standard deviation
Source: AT1001-014 CSR Figure 1

血漿中放射能とミガーラスタットの $t_{1/2}$は同程度であった（それぞれ 7.68 時間及び 6.34 時間、平均値）（表 2.7.2 - 12）。$AUC_{0\text{-}inf}$のミガーラスタット／放射能比は 0.59（幾何平均値比）であったことから、放射能の大部分は未変化体であるが、代謝物も生じることが示された。放射能の血液／血漿中濃度比は 0.76～1.12 であったことから、放射能はある程度選択的に赤血球に分布することが示された。

尿及び糞中放射能総回収率（平均値）は投与量の 97.6%であり、範囲は 95.7%～100.6%であった（表 2.7.2 - 13）。総回収率は、6 例全例において、投与後 96 時間（Day 5）で最高値に達した。放射能の主排泄経路は尿であった（投与量の 77.2%、平均値）。残りの放射能は糞中に排泄された（20.4%、平均値）。尿及び糞中排泄率の範囲には幅があり、尿中排泄率が 67.1%～85.8%、糞中排泄率が 11.9%～33.5%であった。Fe は、投与量の約 64.5%であった。

血漿中の主な成分は未変化体であり、血漿中放射能の約 77%を占めた。その他に 3 種類の脱水素 O-グルクロン酸抱合体（M1、M2 及び M3）が、それぞれ血漿中放射能の 5%、2%及び 6%を占めた（計 13%）。総放射能の約 9%は未同定であった。上記 3 成分（未変化体、3 種類のグルクロン酸抱合体及び未同定成分）が血漿中放射能の 99%を占めた。

投与後 24 時間までに投与放射能の約 76%が尿中に排泄された。投与後 12 時間までのプール尿中の代謝物分析を行ったところ、投与後 12 時間までの尿中排泄率は投与量の 69%であり、主なピークは未変化体で投与量の 55%であった。3 種類のグルクロン酸抱合体が投与量の約 5%、未同定成分が投与量の約 3%であった。代謝物分析で判明したこれら 3 成分の尿中総排泄率は総放射能の 64%であり、残り 5%は定量下限（LLOQ）未満の未同定成分と考えられた。呼気中に放射能は検出されなかった。

表 2.7.2 - 12　　健康被験者での[^{14}C]-標識体 150 mg 経口投与後の血漿中放射能及びミガーラスタットの PK パラメータ（N=6）

Analyte	C_{max} [a] (ng·eq/mL)*	t_{max} [b] (hr)	AUC_{0-t} [a] (ng·eq·hr/mL)*	AUC_{0-inf} [a] (ng·eq·hr/mL)*	$t_{1/2}$ [c] (hr)
Radioacitivity [^{14}C]	2246 (27)	4.00 (2.00 - 6.00)	18718 (14)	18849 (14)	7.68 (6.90)
Plasma Migalastat	1516 (27)	4.00 (2.00 - 6.00)	10957 (22)	11029 (22)	6.34 (2.50)

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed plasma concentration; N = number; t_{max} = observed time to reach C_{max}; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life
[a] Geometric mean (coefficient of variation %)
[b] Median (min, max)
[c] Arithmetic mean (standard deviation)
hr = hour; * eq only applies to [^{14}C]
Source: AT1001-014 CSR Table 5

表 2.7.2 - 13　　健康被験者での[^{14}C]-標識体 150 mg 経口投与後の放射能及びミガーラスタットの尿糞中排泄率（N=6）

Radioactivity [^{14}C]	Ae_{urine} (%)	Ae_{feces} (%)	Ae_{total} (%)
Arithmetic mean (min, max)	77.2 (67.1 - 85.8)	20.4 (11.9 - 33.5)	97.6 (95.7 - 100.6)
Urine Migalastat	Ae_{urine} (%)	Ae_{urine} (mg)	CLr (L/hr)
Arithmetic mean (min, max)	64.5 (57.0 - 70.4)	79.1 (69.9 - 86.3)	7.32 (4.49 - 9.09)

Ae_{urine} = amount of radioactivity excreted in urine, Ae_{feces} = amount of radioactivity excreted in feces, Ae_{total} = total amount of radioactivity excreted in urine and feces; CLr = renal clearance; N = number
Source: AT1001-014 CSR Table 6

結論：

- 本試験の健康男性被験者 6 例全員において、[^{14}C]-標識体 150 mg の単回経口投与は概して安全であり、忍容性も良好であった。
- 1 μCi の放射能を含む[^{14}C]-標識体 150 mg 単回経口投与後、放射能及びミガーラスタットの t_{max}は 4 時間（中央値）、血漿中 $t_{1/2}$は 6～8 時間（平均値）であり、放射能及びミガーラスタットで同程度であった。
- 放射能の血液／血漿中濃度比は 0.76～1.12 であったことから、放射能はある程度選択的に赤血球に分布することが示された。

• 放射能の大部分は尿中に排泄され（77.2%、平均値）、放射能の 20.4%が糞中に排泄されたことから、吸収が良好であることが示唆された。呼気中には、放射能は検出されなかった。
• 3 種類の脱水素 O-グルクロン酸抱合体（M1、M2 及び M3）が、それぞれ血漿中放射能の 5%、2%及び 6%を占めた（合計 13%）。

2.1.6　FAB-CL-102 試験（5.3.3.1.3 項、評価資料）

試験の標題：

健康被験者を対象とした AT1001 の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、漸増反復経口投与試験

試験デザイン：

本試験では、2 用量の液剤を用量漸増法で投与した。各コホートにおいて 6 例の被験者を実薬に、2 例をプラセボにランダムに割り付けた。検討した用量は、液剤として 50 mg 及び 150 mg であった。各被験者に液剤又はプラセボを 7 日間 BID 経口投与し、初回投与日から 14 日間までの安全性をモニタリングした。Day 1 及び Day 7 の投与前及び投与 12 時間後までの血漿及び尿試料を採取した。血漿及び尿中ミガーラスタット濃度は LC-MS/MS 法にて測定し、ノンコンパートメント解析にて PK パラメータを算出した。また、投与前、投与 96 時間後（Day 5）、144 時間後（Day 7）及び 312 時間後（Day 14）に白血球（WBC）中 α-Gal A 活性を測定するための血液検体を採取した。

結果：

被験者の内訳及び背景

合計 16 例の健康男性被験者が組み入れられ、本試験を完了した。被験者は、平均年齢 31 歳（範囲 22～48 歳）、平均身長 179 cm（範囲 168～192 cm）、平均体重 76.9 kg（範囲 66.4～87.1 kg）であった。

PK

Day 1 及び Day 7 の PK パラメータを表 2.7.2 - 14 及び表 2.7.2 - 15 に示す。

液剤投与を受けた 12 例の被験者から PK データが得られた。本試験では、Day 1 における $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} の平均値の増加率は、用量の増加率よりも大きかった。Day 7 では、投与間隔での AUC（$AUC_{0\text{-}\tau}$）及び C_{max} の増加率は、用量の増加率に比例した。Day 7 における 50 mg 及び 150 mg BID 投与後の t_{max} は、それぞれ約 2.3 時間及び 2.5 時間（中央値）であった。Day 1 の $t_{1/2}$ は、50 mg と 150 mg の用量で同程度であった（2.56 及び 2.44 時間、平均値）。Day 1 において、50 mg から 150 mg までの増量に伴い、CL/F は 22.1 L/hr から 13.9 L/hr に、また、Vz/F は 84.6 L から 48.4 L に減少した。臨床用量である 150 mg では、Day 1 と Day 7 の曝露（C_{max} 及び AUC）に大きな差が見られないことから、反復投与による蓄積はないと考えられた。

表 2.7.2 - 14　　健康被験者での反復経口投与時 Day 1 の PK パラメータ

Dose Level (mg)	AUC_{0-t} (μg·hr/L) (N=6)	AUC_{0-inf} (μg·hr/L) (N=6)	C_{max} (μg/L) (N=6)	t_{max} (hr) (N=6)	$t_{½}$ (hr) (N=6)	CL/F (L/hr) (N=6)	V_z/F (L) (N=6)
50 BID	1897 (48.0)	2017 (47.8)	344 (40.9)	2.50 (2.0, 5.0)	2.56 (0.374)	22.1 (10.5)	84.6 (48.6)
150 BID	8955 (40.5)	9482 (40.2)	1723 (46.6)	3.50 (1.5, 4.0)	2.44 (0.133)	13.9 (6.96)	48.4 (22.4)

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; BID = *bis in die* (twice daily); CL/F = apparent total clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; N = number; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = observed time to reach C_{max}; V_z/F = volume of distribution during terminal elimination phase extravascular administration
Note: Geometric mean (geometric coefficient of variation) are presented for AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, and C_{max}; median (min, max) are presented for t_{max}; arithmetic mean (standard deviation) are presented for all other parameters.
Source: FAB-CL-102 CSR Table 14.2.1.5 and Table 14.2.1.6

表 2.7.2 - 15　　健康被験者での反復経口投与時 Day 7 の PK パラメータ

Dose Level (mg)	$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/L) (N=6)	C_{max} (μg/L) (N=6)	t_{max} (hr) (N=6)	Flux1 (%) (N=6)	Flux2 (%) (N=6)
50 BID	3259 (25.6)	617 (35.1)	2.25 (1.5, 4.0)	206 (35.1)	967 (358)
150 BID	10680 (33.6)	1659 (40.5)	2.52 (2.0, 4.0)	163 (33.5)	670 (215)

$AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval; BID = *bis in die* (twice daily); CL/F = apparent total clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; Flux1 = $(C_{max} - C_{min})/Cssav$ x 100, where Cssav is calculated as the ratio of $AUC_{0-\tau}$ to the dosing interval, τ, and C_{min} is the measured plasma concentration at the end of the dosing interval; Flux2 = $(C_{max} - C_{min})/C_{min}$ x 100; N = number; t_{max} = observed time to reach C_{max}
Note: Geometric mean (geometric coefficient of variation) are presented for $AUC_{0-\tau}$ and C_{max}; median (min, max) are presented for t_{max}; arithmetic mean (standard deviation) are presented for all other parameters.
Source: FAB-CL-102 CSR Table 14.2.1.11 and Table 14.2.1.12

未変化体の累積尿中排泄量及び尿中排泄率を表 2.7.2 - 16 に示す。投与後 12 時間までの Fe は、50 mg 及び 150 mg で、Day 1 では、それぞれ投与量の 28.6%及び 59.2%であり、Day 7 には、それぞれ投与量の 47.1%及び 67.1%に増加した。ただし、50 mg 投与については、Day 1 の尿中ミガーラスタット濃度が測定可能であった検体が 18 本中 5 本のみの結果である。CL_rは、各用量において Day 1 と Day 7 で同程度であった（50 mg 投与時は 4.52～5.73 L/hr、150 mg 投与時は 7.57～7.61 L/hr、いずれも平均値）。

Day 7 における α-Gal A 活性は、50 mg 及び 150 mg 投与時に、それぞれベースラインから 27.0%及び 87.9%増大し、プラセボ投与時には変化は見られなかった（表 2.7.2 - 17）。

表 2.7.2 - 16　　健康被験者での反復経口投与時の未変化体累積尿中排泄量及び尿中排泄率［平均値（CV%）］

Day	Dose Level (mg)	$Ae_{0\text{-}12h}$ (µg)	Cumulative % Excreted of migalastat	CL_r (L/hr)
1	50 mg BID*	11697 (46.8) N=4	28.6 (46.8) N = 4	4.52 (26.6) N = 4
	150 mg BID	72564 (34.2) N=6	59.19 (34.2) N = 6	7.57 (18.0) N = 6
7	50 mg BID	19241 (33.6) N=6	47.1 (33.6) N = 6	5.73 (20.1) N = 6
	150 mg BID	82265 (24.6) N=6	67.1 (24.6) N = 6	7.61 (19.4) N = 6

$Ae_{0\text{-}12h}$ = cumulative amount of unchanged drug excreted into urine from time zero to 12 hour urine collection time interval; CL_r = renal clearance; N = number
*Subjects on active treatment who had no AT1001 recovered were not included in summary statistics due to the limitations of the assay.
Source: FAB-CL-102 CSR Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.2, Table14.2.2.3, Table 14.2.2.4

表 2.7.2 - 17　　健康被験者での反復経口投与時のα-Gal A 活性推移［平均値（標準偏差）］

Dose Level	N	α-Gal A (nmol 4MU generated/hr/ mg protein)			
		0 hr	96 hr	144 hr	312 hr
50 mg	6	23.3 (5.0)	26.4 (5.5)	29.5 (5.7)	35.0 (5.1)
Placebo for 50 mg	2	28.2 (6.4)	25.4 (0.4)	12.5 (8.4)	20.8 (3.7)
150 mg	6	14.1 (7.6)	20.8 (3.4)	26.4 (4.1)	NR
Placebo for 150 mg	2	21.1 (1.6)	21.2 (0.5)	21.7 (1.5)	31.0 (4.3)

N = number. NR = not reported.
Source: FAB-CL-102 CSR Table 14.3.4.4.1, 14.3.4.4.2, 14.3.4.4.3, 14.3.4.4.4

結論：

• 本試験の健康男性被験者群において、50 mg 及び 150 mg の用量は安全であり、忍容性も良好であると見られた。

• Day 1 における $AUC_{0\text{-}t}$及び C_{max}（いずれも平均値）の増加率は、概して、50 mg から 150 mg への用量の増加率よりも大きかった。Day 7 においては、$AUC_{0\text{-}\tau}$及び C_{max}の増加率は、50 mg から 150 mg への用量の増加率に比例した。

• Day 1 の $t_{1/2}$は、50 mg と 150 mg で同程度であった（2.56 時間及び 2.44 時間、平均値）。Day 1 における CL/F 及び V_z/F の平均値は、用量の増加に伴い低下する傾向が見られたが、これは 150 mg BID 投与時の曝露量が用量の増加率を上回る増加を示したためであった。

• CLr の平均値は、Day 1 及び Day 7 において、50 mg から 150 mg への用量増加に伴い、若干増加した。

• Day 1 では 50 mg 投与後にミガーラスタットが回収された被験者が 4 例のみであること、また LLOQ を考慮すると、投与後 12 時間の平均尿中排泄率は、用量間及び投与日間で同程度であった。
• 臨床用量と同じ 150 mg では Day 1 と Day 7 の曝露（C_{max}及び $AUC_{0\text{-}inf}$又は $AUC_{0\text{-}\tau}$）に大きな差が見られないことから、反復投与による蓄積はないと考えられた。
• Day 7 の時点で、有意な蓄積は認められなかった。

2.2　PK に及ぼす内因性要因の影響

2.2.1　　AT1001-015 試験（5.3.3.3.1 項、評価資料）

試験の標題：

腎機能障害を有する被験者及び腎機能正常被験者を対象とした AT1001 の安全性及び薬物動態を検討する非盲検試験

試験デザイン：

本試験は、絶食下に本剤 150 mg を単回経口投与し、男性及び女性の腎機能正常並びに軽度、中等度及び重度の腎障害を有する被験者（Cockcroft-Gault 式で算出した CL_{cr}値に基づいて分類）において安全性及び PK を比較する、非盲検、非ランダム化、多施設、逐次群、安全性、忍容性及び PK 試験であった。健康被験者の人口統計学的特性は、可能な限り軽度腎機能障害を有する被験者に一致させた［年齢（±5 歳）、BMI（±15%）及び性別］。本剤は、空腹時に（投与 4 時間前から投与 2 時間後まで絶食）、150 mg を単回経口投与した。投与前及び投与後 120 時間までの血漿試料を採取した。血漿中ミガーラスタット濃度は LC-MS/MS 法にて測定し、ノンコンパートメント解析にて PK パラメータを算出した。また、試験期間を通して安全性をモニタリングした。

結果：

被験者の内訳及び背景

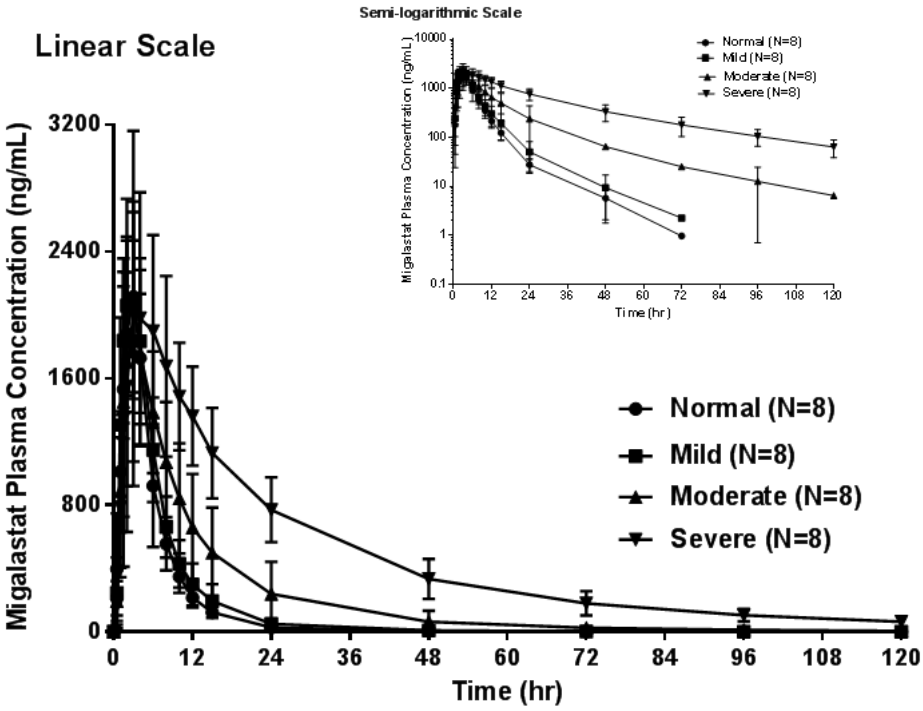
本試験には 32 例の被験者が組み入れられ、その内訳は、腎機能正常被験者（CLcr 90 mL/min 以上）8 例、軽度腎機能障害被験者（CLcr 60 mL/min 以上、90 mL/min 未満）8 例、中等度腎機能障害被験者（CLcr 30 mL/min 以上、60 mL/min 未満）8 例及び重度腎機能障害被験者（CLcr 15 mL/min 以上、30 mL/min 未満）8 例であった。23 例（71.9%）が男性であった。平均（範囲）年齢は 64 歳（40～74 歳）、体重は 76.5 kg（54.1～115.7 kg）、BMI は 27.0（19.7～37.8）であった。

PK

腎機能正常及び腎機能障害を有する被験者に 150 mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移を図 2.7.2 - 5 に、PK パラメータを表 2.7.2 - 18 に示す。$AUC_{0\text{-}inf}$は、軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者で、それぞれ腎機能正常被験者の 1.2 倍、1.8 倍及び 4.5 倍であった。$AUC_{0\text{-}t}$は、それぞれ 1.2 倍、1.8 倍及び 4.3 倍に増加した。腎機能障害の程度により t_{max}も延長した。（表 2.7.2

- 19）。AUC の変化と、Cockcroft-Gault 式で求めた CLcr により評価した腎機能低下との間に関連性が認められた（表 2.7.2 - 20）。

図 2.7.2 - 5　　腎機能正常及び腎機能障害を有する被験者での本剤 150 mg 経口投与後の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）（PK 解析対象集団）



Subjects were grouped according to degree of renal dysfunction: Normal (CLcr ≥90 mL/min), mild (CLcr ≥60 and <90 mL/min), moderate (CLcr ≥30 and <60 mL/min), or severe (CLcr ≥15 and <30 mL/min)
Source: AT1001-015 CSR Figure 14.2.1.1

$t_{1/2}$は、腎機能正常被験者の 6.4 時間から、軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者では、それぞれ 7.7 時間、22.2 時間及び 32.3 時間に延長した。t_{max}は 2.50～4.27 時間（中央値）であり、腎機能障害の重症度が高まるにしたがって延長した。CL/F は、12.1～2.67 L/hr（幾何平均値）であり、腎機能障害の重症度が高まるにしたがって低下した。腎機能障害の重症度は、C_{max}には影響を及ぼさないと考えられた。

統計解析により C_{max}及び AUC_{0-t}を腎機能正常及び腎機能障害を有する被験者間で比較したとき、AUC_{0-t}の幾何最小二乗平均値の比率（90%信頼区間、腎障害/正常）は、軽度腎障害被験者が 1.17（0.89～1.53）、中等度腎障害被験者が 1.80（1.37～2.36）及び重度腎障害被験者が 4.31（3.29～5.65）であった。C_{max}の幾何最小二乗平均値の比率（90%信頼区間；腎障害/正常）は、軽度腎障害被験者が 1.04（0.79～1.38）、中等度腎障害被験者が 0.89（0.67～1.18）及び重度腎障害被験者が 0.99（0.75～1.31）であった。

表 2.7.2 - 18　　腎機能正常及び腎機能障害を有する被験者での本剤 150 mg 単回経口後の PK パラメータ［幾何平均値（CV%）］

PK Parameter	Units	Renal Function Group			
		Normal (N=8)	Mild (N=8)	Moderate (N=8)	Severe (N=8)
AUC_{0-t}	(ng·hr/mL)	12306 (27.9)	14389 (31.1)	22126 (42.8)	53070 (27.0)
AUC_{0-inf}	(ng·hr/mL)	12397 (27.7)	14536 (30.7)	22460 (42.2)	56154 (24.9)
C_{max}	(ng/mL)	2100 (26.0)	2191 (28.8)	1868 (32.1)	2078 (45.5)
t_{max}[a]	(hr)	2.50 (1.50, 3.00)	2.50 (1.50, 4.00)	3.00 (1.50, 4.00)	4.27 (3.00, 8.00)
$t_{1/2}$[b]	(hr)	6.42 (1.93)	7.66 (3.02)	22.2 (14.2)	32.3 (7.35)
K_{el}	(1/hr)	0.113 (32.9)	0.0965 (40.1)	0.0386 (84.6)	0.0219 (21.2)
CL/F	(L/hr)	12.1 (27.7)	10.3 (30.7)	6.68 (42.2)	2.67 (24.9)
V_z/F	(L)	107 (38.0)	107 (37.7)	173 (102.3)	122 (43.7)
C_{48h}[b]	(ng/mL)	5.70 (3.63)	9.34 (7.57)	64.5 (68.1)	334 (126)

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; C_{48h} = concentration at 48 hours postdose; CL/F = apparent total clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; N = number; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = observed time to reach C_{max}; V_z/F = volume of distribution during terminal elimination phase extravascular administration; Kel = terminal phase rate constant
Normal (CLcr ≥90 mL/min), mild (CLcr ≥60 and <90 mL/min), moderate (CLcr ≥30 and <60 mL/min), or severe (CLcr ≥15 and <30 mL/min)
[a] Median (min, max) presented for t_{max}.
[b] Arithmetic Mean (standard deviation) is presented
Note, below the limit of quantification (LLOQ) values were treated as 0 at predose and treated as missing after the last quantifiable concentration in a profile in PK analysis.
Source: AT1001-015 CSR Tables 11-2

表 2.7.2 - 19　　腎機能正常及び腎機能障害を有する被験者での本剤 150 mg 経口投与後の t_{max}の統計解析

Parameter (unit)	Renal Function Group	N	Median	Median Difference Renally-impaired - Normal	90% CI for the Difference (Lower, Upper)
t_{max} (hr)	Mild	8	2.50	0.00	(-1.00, 1.00)
	Moderate	8	3.00	0.02	(0.00, 1.00)
	Severe	8	4.27	1.77	(1.00, 4.00)
	Normal	8	2.50	NA	NA

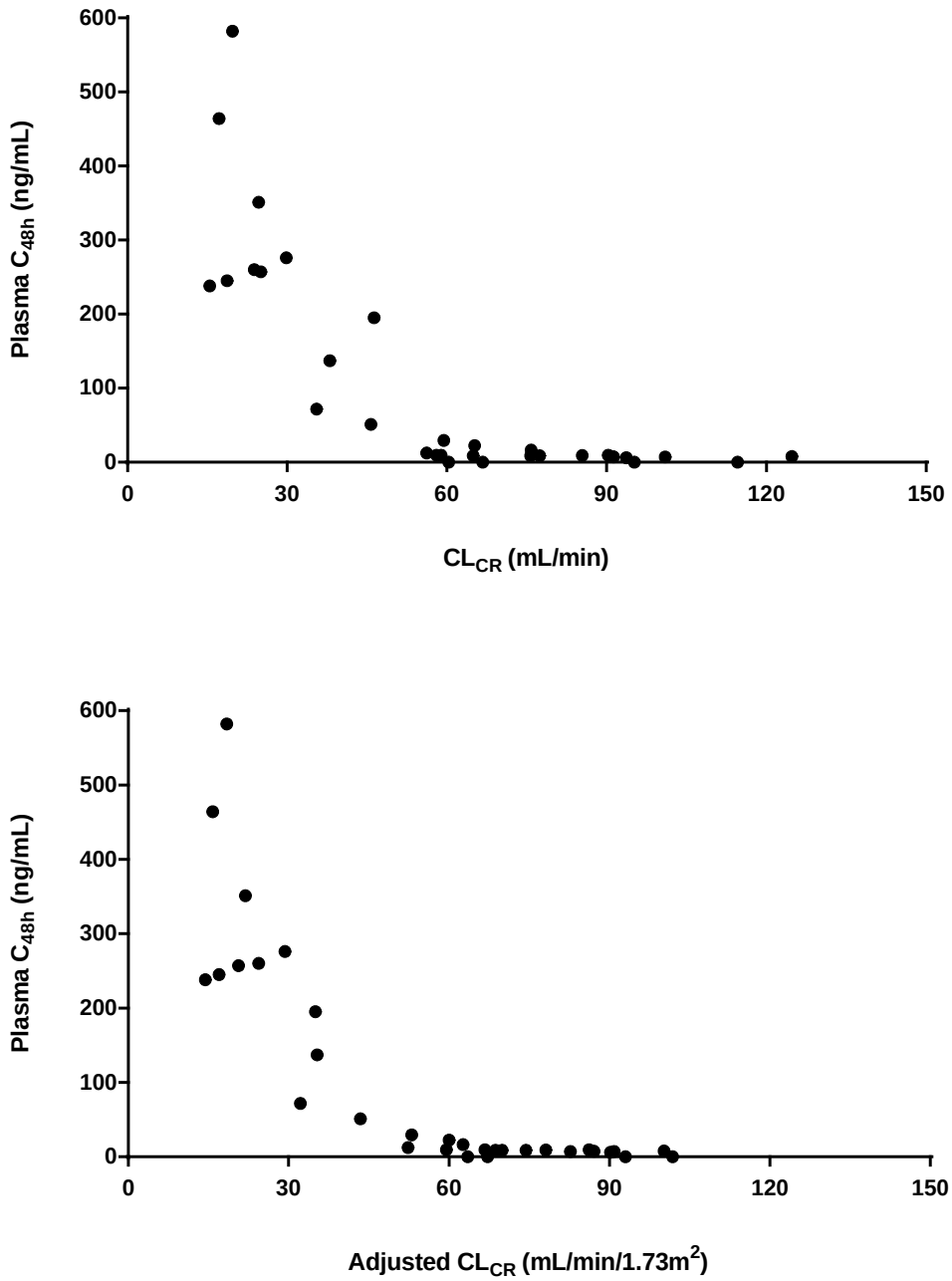
CI = confidence interval; N = number; NA = not applicable; t_{max} = observed time to reach C_{max} (C_{max} = maximum observed plasma concentration)
Normal (CLcr ≥90 mL/min), mild (CLcr ≥60 and <90 mL/min), moderate (CLcr ≥30 and <60 mL/min), or severe (CLcr ≥15 and <30 mL/min)
Source: AT1001-015 CSR Table 11-4

表 2.7.2 - 20　　腎機能正常及び腎機能障害を有する被験者での本剤 150 mg 経口投与後の C_{max}及び AUC の統計学的比較

Parameter (unit)	Renal Function Group	N	Geometric Least Squares Means	Ratio of Geometric Least Squares Means Renally-impaired/Normal[a]	90% CI for the Ratio[a] (Lower, Upper)	Between Subject CV%
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	Mild	8	14536	1.17	(0.90, 1.53)	31.9
	Moderate	8	22460	1.81	(1.39, 2.36)	
	Severe	8	56154	4.53	(3.48, 5.90)	
	Normal	8	12397	NA	NA	
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	Mild	8	14389	1.17	(0.89, 1.53)	32.6
	Moderate	8	22126	1.80	(1.37, 2.36)	
	Severe	8	53070	4.31	(3.29, 5.65)	
	Normal	8	12306	NA	NA	
C_{max} (ng/mL)	Mild	8	2191	1.04	(0.79, 1.38)	33.7
	Moderate	8	1868	0.89	(0.67, 1.18)	
	Severe	8	2078	0.99	(0.75, 1.31)	
	Normal	8	2100	NA	NA	

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; N = number; NA = not applicable
Normal (CLcr ≥90 mL/min), mild (CLcr ≥60 and <90 mL/min), moderate (CLcr ≥30 and <60 mL/min), or severe (CLcr ≥15 and <30 mL/min)
[a] The ratio and corresponding CI are back-transformed from the difference and confidence interval calculated on the log scale to the linear scale.
Source: AT1001-015 CSR Table 11-3

図 2.7.2 - 6　　BSA での補正の有無による CLcr と C_{48h}との関係（PK 解析対象集団）



BSA = body surface area; PK = pharmacokinetics; C_{48h} = concentration at 48 hours postdose; CL_{CR} = creatinine clearance
Source: Johnson et al. 2015, Figure 3.

図 2.7.2 - 6 に示すように、体表面積（BSA）での補正無し CLcr 及び BSA で補正した CLcr に対して投与 48 時間後の血漿中ミガーラスタット濃度（C_{48h}）をプロットしたところ、未補正の CLcr では約 45 mL/min、BSA で補正した CLcr では約 35 mL/min を境に、ミガーラスタットの曝露量に差が生じることが示唆され、BSA 補正 CLcr が 30 mL/min を下回ると、C_{48h}濃度が大幅に上昇した。（Johnson et al. 2015）。CLcr が 30 mL/min を下回ったときの C_{48h}は 334 (126) ng/mL［平均値（SD）］、C_{48h}の正常値は 5.70 (3.63)［平均値（SD）］であった。重度腎機能障害被験者におい

て C_{48h}濃度が上昇したことから、反復投与によって、さらなる蓄積が生じるおそれがある。これは、ミガーラスタット塩酸塩の反復投与を受ける重度腎機能障害のファブリー病患者に特にあてはまる。

結論：

- 本試験において、有害事象（TEAE）の発現率は比較的低く、全体として臨床安全性評価における変化は注目すべきものではなかったことから、腎機能障害患者への単回投与については、特に安全性上の懸念はないことが示された。
- CLcr が 30 mL/min 未満の被験者では、腎機能障害による蓄積のために血漿中曝露量は 4～5 倍に増加し、$t_{1/2}$が延長した。
- C_{48h}濃度から、重度腎機能障害を有する被験者では 150 mg QOD 反復投与後に、さらなる蓄積が生じる可能性が示された。したがって、重度腎機能障害（CLcr < 30 mL/min/1.73 m^2）のファブリー病患者には、本剤の投与を行うべきではない。

2.3　PK に及ぼす外因性要因の影響

2.3.1　AT1001-013 試験（5.3.3.4.1 項、参考資料）

試験の標題：

ファブリー病患者を対象とした AT1001（ミガーラスタット塩酸塩）とアガルシダーゼの薬物相互作用を検討する非盲検第 2a 相試験

試験デザイン：

本試験は、第 1 期と第 2 期で構成される非盲検、非ランダム化試験であった。第 1 期は、スクリーニング及び 3 投与期で構成される試験であり、本剤 150 mg 経口投与のアガルシダーゼの PK 及び安全性に及ぼす影響、並びにその逆の影響を評価した。第 2 期は、スクリーニング及び 2 投与期で構成される試験であり、本剤 450 mg 経口投与のアガルシダーゼの PK 及び安全性に及ぼす影響を評価した。第 2 期では、アガルシダーゼの本剤 450 mg の PK 及び安全性に及ぼす影響は評価しなかった。本剤をアガルシダーゼとともに投与したときのミガーラスタットの血漿中曝露量のみを評価し、血漿中ミガーラスタット濃度が適切な値に達することを確認した。

18～65 歳の男性被験者で、本試験への組入れ前 1 ヵ月以上にわたって安定した用量のアガルシダーゼベータ（0.3～1.0 mg/kg）又はアガルシダーゼアルファ（0.2 mg/kg 以上）の投与を受けており、全ての組入れ基準を満たした者を本試験に組み入れた。安定した用量の酵素とは、用量の変動が±20%以下の場合と定義した。

全ての組入れ基準を満たした最初の 10～12 例の被験者（アガルシダーゼアルファの投与を受けていた被験者 4 例以上、残りがアガルシダーゼベータの投与を受けていた被験者）を第 1 期に組み入れた。第 1 期を完了した最初の 4 例以上の被験者から得られた安全性及び忍容性に関する情報を検討したうえで、Amicus 社メディカルモニター及び治験責任医師が、第 2 期における投

与を開始するか否かを決定した。第 2 期では、4 例以上の被験者において、本剤 450 mg と各酵素補充療法（ERT）を併用した。投与前並びに投与 24 時間後までの血漿試料を採取した。血漿中ミガーラスタット濃度は LC-MS/MS 法にて測定し、ノンコンパートメント解析にて PK パラメータを算出した。

結果：

被験者の内訳及び背景

本試験において、合計 23 例の被験者が 1 回以上の本剤の投与を受け、全ての被験者が試験を完了した。12 例が第 1 期において本剤 150 mg の投与を受け、11 例が第 2 期において本剤 450 mg の投与を受けた。全ての被験者は、白人男性ファブリー病患者であり、年齢 22～60 歳、BMI 18.4～29.2 kg/m^2、eGFR 52～140 mL/min/1.73 m^2であった。

PK

表 2.7.2 - 21 に、PK パラメータを投与群別に要約する。アガルシダーゼの併用によるミガーラスタット曝露量への影響は見られなかった［曝露量の幾何平均値比（90% CI）、すなわち本剤単独投与後の AUC_{0-t}に対する併用後の AUC_{0-t}の比（AUC F_{rel}）= 1.06（0.818～1.371）］。本剤 150 mg 及び 450 mg 投与後のミガーラスタットの PK は、おおむね用量に比例した（幾何平均比 AUC F_{rel} = 2.57）。また、これらのファブリー病患者で観察された単回投与時のミガーラスタットの PK は、健康被験者と同様であった。本剤の吸収は良好であり、投与約 3 時間後に C_{max}に達した。$t_{1/2}$は約 5 時間であった。

表 2.7.2 - 21　　ファブリー病患者での本剤単回経口投与後の PK パラメータ
（PK 解析対象集団）

Treatment Group (N)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	AUC F_{rel}	$t_{1/2}$ (hr)
150 mg migalastat HCl + agalsidase (N=12)	1626 (35.8)	3.04 (2.0, 4.4)	13105 (40.0)	13521 (41.2)	1.06 (31.7) [1]	5.11 (0.845)
150 mg migalastat HCl alone (N=12)	1630 (32.3)	3.00 (2.0, 4.0)	12371 (36.2)	12858 (37.2)	-	5.08 (0.874)
450 mg migalastat HCl + agalsidase (N=11)	3935 (30.8)	4.00 (2.0, 6.0)	31847 (34.5)	33101 (35.1)	2.57 [2]	4.85 (1.24)

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC F_{rel} = ratio of relative exposure (i.e., AUC_{0-t} following combination therapy to AUC_{0-t} following migalastat HCl alone); C_{max} = maximum observed plasma concentration; HCl = hydrochloride; N = number; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = observed time to reach C_{max}
Note: Geometric mean (geometric coefficient of variation) are presented for AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, and C_{max}; median (min, max) are presented for t_{max}; arithmetic mean (standard deviation) are presented for $t_{1/2}$.
[1] Geometric mean AUC_{0-t} for 150 mg migalastat HCl + agalsidase/ geometric mean AUC_{0-t} for 150 mg migalastat HCl alone
[2] Geometric mean AUC_{0-t} for 450 mg migalastat HCl + agalsidase/ geometric mean AUC_{0-t} for 150 mg migalastat HCl alone
Source: AT1001-013 CSR Table 18

PD

血漿中 α-Gal A 活性に及ぼす本剤の影響：本剤 150 mg 及び 450 mg の単回投与と、アガルシダーゼ アルファ 0.2 mg/kg 或いはアガルシダーゼ ベータ 0.5 mg/kg 又は 1.0 mg/kg を併用することによって、23 例中 22 例（95.7%）のファブリー病患者において、アガルシダーゼへの全身曝露量（α-Gal A 活性の血漿中 AUC）がアガルシダーゼ単独投与時の 1.2～5.1 倍に増大した。投与群平均で最も大きな増加（4.1 倍）が認められたのは、アガルシダーゼ最低用量（0.2 mg/kg と本剤 150 mg の併用）であり、増加が最も少なかったのは（2.0 倍）、アガルシダーゼ最高用量（1.0 mg/kg と本剤 150 mg 又は 450 mg の併用）であった。全体として、α-Gal A 活性の AUC_{0-inf} 比の増加率は、本剤 150 mg 併用時で平均 2.9 倍、本剤 450 mg 併用時で平均 2.4 倍であった（表 2.7.2 - 22 及び表 2.7.2 - 23）。このように、α-Gal A 活性の増加と本剤の用量との相関は見られなかった。

表 2.7.2 - 22　　本剤 150 mg 併用によるアガルシダーゼ投与後のα-Gal A 活性への影響

Treatment Category Period Ratio (Period2/Period1)	PK Parameter Geometric Mean (90% CI) Value		
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (nmol·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (nmol·hr/mL)	C_{max} (nmol/mL)
Agalsidase beta (0.5 mg/kg) (N=5)			
Period 1 (agalsidase alone)	1129 (928, 1373)	1115 (914, 1361)	509 (427, 606)
Period 2 (agalsidase with migalastat HCl)	3192 (2623, 3883)	3160 (2590, 3855)	877 (737, 1045)
Ratio	2.827 (2.119, 3.772)	2.834 (2.143, 3.747)	1.725 (1.347, 2.209)
Agalsidase beta (1.0 mg/kg) (N=3)			
Period 1 (agalsidase alone)	4765 (3123, 7272)	4652 (3205, 6751)	1646 (1030, 2630)
Period 2 (agalsidase with migalastat HCl)	9464 (6202, 14443)	9289 (6400, 13482)	2292 (1434, 3662)
Ratio	1.986 (1.498, 2.633)	1.997 (1.494, 2.669)	1.392 (0.965, 2.008)
Agalsidase alfa (0.2 mg/kg) (N=4)			
Period 1 (agalsidase alone)	381 (294, 495)	377 (285, 498)	300 (234, 384)
Period 2 (agalsidase with migalastat HCl)	1584 (1222, 2054)	1554 (1176, 2054)	511 (399, 655)
Ratio	4.152 (3.283, 5.250)	4.123 (3.256, 5.219)	1.706 (1.442, 2.019)
All Agalsidase (N=12)			
Period 1 (agalsidase alone)	1127 (712, 1784)	1110 (702, 1755)	572 (404, 810)
Period 2 (agalsidase with migalastat HCl)	3316 (2094, 5250)	3266 (2066, 5164)	931 (657, 1320)
Ratio	2.942 (2.431, 3.560)	2.942 (2.439, 3.548)	1.629 (1.440, 1.843)

α–Gal A = α–galactosidase A; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CI = confidence interval; HCl = hydrochloride; N = number; PK = pharmacokinetics

Note: Geometric means for each treatment combination is obtained from the linear mixed effects model
Log (parameter) = Intercept + ß*Treatment + Error.
Point estimates for the geometric means and their 90% CI are obtained by exponentiating the least squares mean and the lower and upper bounds of the 90% CI of the natural log-transformed data. The ratios of the geometric means (combination/alone) and its 90% CI are obtained by exponentiating the least squares mean difference and its 90% CI of the natural log-transformed data.
Data for Subject 2001-003, who received 0.8 mg/kg agalsidase beta, are included in the 1.0 mg/kg group.
Source: AT1001-013 CSR Table 14.3.10.2.1

表 2.7.2 - 23　　本剤 450 mg 併用によるアガルシダーゼ投与後のα-Gal A 活性への影響

Treatment Category Period Ratio (Period2/Period1)	PK Parameter Geometric Mean (90% CI) Value		
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (nmol·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (nmol·hr/mL)	C_{max} (nmol/mL)
Agalsidase beta (0.5 mg/kg) (N=1)			
Period 1 (agalsidase alone)	Statistical analysis is not performed		
Period 2 (agalsidase with migalastat HCl)			
Ratio			
Agalsidase beta (1.0 mg/kg) (N=6)			
Period 1 (agalsidase alone)	4931 (3342, 7276)	4866 (3363, 7040)	1655 (1249, 2194)
Period 2 (agalsidase with migalastat HCl)	9676 (6558, 14278)	9383 (6486, 13576)	2316 (1747, 3069)
Ratio	1.962 (1.300, 2.962)	1.928 (1.291, 2.881)	1.399 (1.037, 1.886)
Agalsidase alfa (0.2 mg/kg) (N=4)			
Period 1 (agalsidase alone)	672 (353, 1278)	655 (335, 1282)	358 (267, 479)
Period 2 (agalsidase with migalastat HCl)	2109 (1109, 4009)	2041 (1043, 3995)	605 (452, 810)
Ratio	3.138 (2.032, 4.846)	3.116 (2.018, 4.811)	1.690 (1.256, 2.275)
All Agalsidase (N=11)			
Period 1 (agalsidase alone)	2248 (1312, 3851)	2202 (1284, 3775)	875 (577, 1329)
Period 2 (agalsidase with migalastat HCl)	5339 (3117, 9147)	5184 (3024, 8888)	1354 (892, 2055)
Ratio	2.375 (1.839, 3.068)	2.354 (1.826, 3.035)	1.546 (1.300, 1.838)

α–Gal A = α–galactosidase A; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CI = confidence interval; HCl = hydrochloride; N = number; PK = pharmacokinetics
Note: Geometric means for each treatment combination is obtained from the linear mixed effects model
Log (parameter) = Intercept + ß*Treatment + Error.
Point estimates for the geometric means and their 90% CI are obtained by exponentiating the least squares mean and the lower and upper bounds of the 90% CI of the natural log-transformed data. The ratios of the geometric means (combination/alone) and its 90% CI are obtained by exponentiating the least squares mean difference and its 90% CI of the natural log-transformed data.
There was 1 subject treated with 0.5 mg/kg agalsidase beta so the statistical analysis could not be performed for this group.
Source: AT1001-013 CSR Table 14.3.10.2.2

血漿中総 α-Gal A タンパク質濃度に及ぼす血漿中ミガーラスタットの影響：本剤とアガルシダーゼアルファ 0.2 mg/kg 或いはアガルシダーゼベータ 0.5 mg/kg 又は 1.0 mg/kg を併用したときに、血漿中総 α-Gal A タンパク質濃度に対する統計学的に有意な影響は認められなかった。しかし、アガルシダーゼベータ 1.0 mg/kg を投与した被験者では、本剤の併用によって、血漿中総 α-Gal A タンパク質濃度の上昇傾向が見られた（表 2.7.2 - 24 及び表 2.7.2 - 25）。

表 2.7.2 - 24　　本剤 150 mg 併用によるアガルシダーゼ投与後のα-Gal A タンパク質濃度への影響

Treatment Category Period Ratio (Period2/Period1)	PK Parameter Geometric Mean (90% CI) Value	
	AUC_{0-t} (nmol·hr/mL)	C_{max} (nmol/mL)
Agalsidase beta (0.5 mg/kg) (N=5)		
Period 1 (agalsidase alone)	36686 (11147, 120735)	5571 (2375, 13066)
Period 2 (agalsidase with migalastat HCl)	34203 (10393, 112564)	5251 (2239, 12316)
Ratio	0.932 (0.741, 1.174)	0.943 (0.734, 1.210)
Agalsidase beta (1.0 mg/kg) (N=3)		
Period 1 (agalsidase alone)	25781 (10297, 64552)	4719 (2204, 10106)
Period 2 (agalsidase with migalastat HCl)	31807 (12703, 79640)	5313 (2481, 11377)
Ratio	1.234 (0.883, 1.723)	1.126 (0.829, 1.529)
Agalsidase alfa (0.2 mg/kg) (N=4)		
Period 1 (agalsidase alone)	40386 (26303, 62010)	3712 (2663, 5174)
Period 2 (agalsidase with migalastat HCl)	40496 (26375, 62178)	4044 (2901, 5637)
Ratio	1.003 (0.970, 1.037)	1.089 (0.925, 1.283)
All Agalsidase (N = 12)		
Period 1 (agalsidase alone)	34683 (22571, 53294)	4668 (3386, 6435)
Period 2 (agalsidase with migalastat HCl)	35533 (23124, 54600)	4827 (3501, 6655)
Ratio	1.025 (0.921, 1.140)	1.034 (0.929, 1.152)

α–Gal A = α–galactosidase A; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CI = confidence interval; HCl = hydrochloride; N = number; PK = pharmacokinetics
Note: Geometric means for each treatment combination is obtained from the linear mixed effects model
Log (parameter) = Intercept + ß*Treatment + Error.
Point estimates for the geometric means and their 90% CI are obtained by exponentiating the least squares mean and the lower and upper bounds of the 90% CI of the natural log-transformed data. The ratios of the geometric means (combination/alone) and its 90% CI are obtained by exponentiating the least squares mean difference and its 90% CI of the natural log-transformed data.
Data for Subject 2001-003, who received 0.8 mg/kg agalsidase beta, are included in the 1.0 mg/kg group.
Source: AT1001-013 CSR Table 14.3.10.3.1

表 2.7.2 - 25　　本剤 450 mg 併用によるアガルシダーゼ投与後のα-Gal A タンパク質濃度への影響

Treatment Category Period Ratio (Period2/Period1)	PK Parameter Geometric Mean (90% CI) Value	
	AUC_{0-t} (nmol·hr/mL)	C_{max} (nmol/mL)
Agalsidase beta (0.5 mg/kg) (N=1)		
Period 1 (agalsidase alone)	Statistical analysis is not performed	
Period 2 (agalsidase with migalastat HCl)		
Ratio		
Agalsidase beta (1.0 mg/kg) (N=6)		
Period 1 (agalsidase alone)	12631 (7152, 22305)	3705 (2755, 4982)
Period 2 (agalsidase with migalastat HCl)	18476 (10463, 32628)	4063 (3021, 5463)
Ratio	1.463 (1.007, 2.126)	1.097 (0.929, 1.294)
Agalsidase alfa (0.2 mg/kg) (N=4)		
Period 1 (agalsidase alone)	27083 (17448, 42039)	3450 (2487, 4786)
Period 2 (agalsidase with migalastat HCl)	28646 (18454, 44465)	3689 (2660, 5118)
Ratio	1.058 (0.940, 1.191)	1.069 (0.968, 1.181)
All Agalsidase (N=11)		
Period 1 (agalsidase alone)	17052 (12142, 23948)	3556 (2995, 4223)
Period 2 (agalsidase with migalastat HCl)	21422 (15253, 30085)	3782 (3185, 4491)
Ratio	1.256 (1.026, 1.538)	1.063 (0.972, 1.164)

α–Gal A = α–galactosidase A; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CI = confidence interval; N = number; HCl = hydrochloride; PK = pharmacokinetics
Note: Geometric means for each treatment combination is obtained from the linear mixed effects model
Log (parameter) = Intercept + ß*Treatment + Error.
Point estimates for the geometric means and their 90% CI are obtained by exponentiating the least squares mean and the lower and upper bounds of the 90% CI of the natural log-transformed data. The ratios of the geometric means (combination/alone) and its 90% CI are obtained by exponentiating the least squares mean difference and its 90% CI of the natural log-transformed data.
There was 1 subject treated with 0.5 mg/kg agalsidase beta so the statistical analysis could not be performed for this group.
Source: AT1001-013 CSR Table 14.3.10.3.2

アガルシダーゼの皮膚分布に対する血漿中ミガーラスタットの影響：本剤 150 mg 又は 450 mg を併用後、Day 2 の皮膚生検における活性型 α-Gal A 酵素レベルは、アガルシダーゼ単独投与時に比べて一貫して上昇し（23 例中 19 例のファブリー病患者、82.6%）、α-Gal A の組織取り込みが上昇するという Proof-of-Concept が立証された。アガルシダーゼ 0.2 mg/kg 群及び 0.5 mg/kg 群において、アガルシダーゼ単独投与時に対する本剤併用後の皮膚の活性型 α-Gal A 濃度の増加は、本剤の用量に依存的であった。皮膚における活性型 α-Gal A 濃度のベースラインからの増加は、おおむねアガルシダーゼの用量に依存した（表 2.7.2 - 26）。

表 2.7.2 - 26　　本剤併用によるアガルシダーゼ投与後の皮膚α-Gal A 活性への影響

Treatment Category	Change from baseline: Mean (Min – Max)			
	Day 2		Day 7	
	Period 1 (agalsidase alone)	Period 2 (agalsidase with migalastat HCl)	Period 1 (agalsidase alone)	Period 2 (agalsidase with migalastat HCl)
Agalsidase alfa (0.2 mg/kg) ± 150 mg (N = 4)	121 (-52 – 371) N=3	437 (35 – 1146) N=3	139 (50 – 229) N=2	228 (11 – 606) N=3
Agalsidase beta (0.5 mg/kg) ± 150 mg (N = 5)	334 (-141 – 998) N=5	1508 (221 – 4103) N=4	137 (45 – 234) N=5	574 (-200 – 2588) N=5
Agalsidase beta (1.0 mg/kg) ± 150 mg (N = 3)	857 (795 – 919) N=2	2977 N=1	553 (315 – 791) N=2	855 (460 – 1250) N=2
Agalsidase alfa (0.2 mg/kg) ± 450 mg (N = 4)	18 N=1	160 N=1	NA N=0	-100 N=1
Agalsidase beta (0.5 mg/kg) ± 450 mg (N = 1)	89 N=1	647 N=1	72 N=1	235 N=1
Agalsidase beta (1.0 mg/kg) ± 450 mg (N = 6)	1936 (884 – 3162) N=6	4019 (1777 – 6168) N=6	613 (252 – 2001) N=6	789 (-174 – 1935) N=6

α–Gal A = α–galactosidase A; HCl = hydrochloride; max = maximum; min = minimum; N = number; NA = not applicable
Source: AT1001-013 CSR Tables 22

アガルシダーゼの PBMC への分布に及ぼす血漿中ミガーラスタットの影響：全体として、本剤 150 mg 及び 450 mg の投与によって、PBMC への活性型 α-Gal A の取り込みが増大した。このような作用は、全てのアガルシダーゼ用量群において、Day 14 まで見られた。アガルシダーゼ単独投与時と比較して、本剤 150 mg 又は 450 mg 併用後に、PBMC における総 α-Gal A タンパク質の増加が認められた。このような作用は 24 時間までしか観察されなかったが、3 例では Day 7 においても増加が認められた。

結論：

- 本剤 150 mg 及び 450 mg を 0.2～1.0 mg/kg のアガルシダーゼとともに単回経口投与することによって、アガルシダーゼを単独投与したときと比較して、23 例中 22 例（95.7%）のファブリー病患者において血漿中活性型 α-Gal A 濃度が 1.2 倍～5.1 倍に増大した。
- 本剤を 0.2～1.0 mg/kg のアガルシダーゼと併用することによって、23 例中 19 例（82.6%）のファブリー病患者において、Day 2 の皮膚生検における活性型 α-Gal A 濃度が増加した。このような作用は、アガルシダーゼ 0.2 mg/kg 群及び 0.5 mg/kg 群において、本剤の投与量に依存的であった。皮膚における活性型 α-Gal A 濃度の増加は、おおむねアガルシダーゼの用量に依存した。

• ミガーラスタットの血漿中曝露量は、アガルシダーゼアルファ（0.2 mg/kg）又はアガルシダーゼベータ（0.5 mg/kg 及び 1.0 mg/kg）併用によって影響を受けなかった。
• 本剤とアガルシダーゼアルファ 0.2 mg/kg 或いはアガルシダーゼ ベータ 0.5 mg/kg 又は 1.0 mg/kg を併用したときに、血漿中総 α-Gal A タンパク質濃度に対する統計学的に有意な影響は認められなかった。しかし、アガルシダーゼ ベータ 1.0 mg/kg を投与した被験者では、本剤の併用によって、血漿中総 α-Gal A タンパク質濃度が上昇する傾向が見られた。
• 本剤 150 mg 及び 450 mg をアガルシダーゼと併用したときの忍容性は、概して良好であった。

2.3.2　AT1001-010 試験（5.3.4.1.1 項、評価資料）

試験の標題：

健康被験者を対象とした AT1001（ミガーラスタット塩酸塩）の予定される臨床用量及びその臨床用量を超える用量を投与したときの QT/QTc 間隔に対する影響を検討する二重盲検、ランダム化、二重ダミー、陽性対照及びプラセボ対照、4 群クロスオーバー試験

試験デザイン：

本試験は、空腹条件下におけるランダム化、二重盲検、二重ダミー、比較、プラセボ及び実薬対照、4 期クロスオーバー試験であった。4 用量群を以下に示す。

• 用量群 A（治療量）

液剤（150 mg）及びモキシフロキサシンのプラセボ錠を封入したカプセルの単回経口投与

• 用量群 B（治療量を超える用量）

液剤（1250 mg）及びモキシフロキサシンのプラセボ錠を封入したカプセルの単回経口投与

• 用量群 C（プラセボ）

プラセボ液剤及びモキシフロキサシンのプラセボ錠を封入したカプセルの単回経口投与

• 用量群 D（モキシフロキサシン）

プラセボ液剤及びモキシフロキサシン 400 mg 錠を封入したカプセルの単回経口投与

投与前及び投与後 22.5 時間までの血漿試料を採取した。血漿中ミガーラスタット濃度は LC-MS/MS 法にて測定し、ノンコンパートメント解析にて PK パラメータを算出した。

結果：

<u>被験者の内訳及び背景</u>

合計 52 例の被験者をランダムに割り付け、液剤 150 mg（治療量）、液剤 1250 mg（治療量超）、モキシフロキサシン 400 mg カプセル剤（陽性対照）又はプラセボ（液剤又はカプセル剤）を単回投与した。被験者の平均年齢は 29.2 歳（SD 11.3）、平均 BMI は 24.6（範囲 18.5～29.9）であった。被験者の半数は男性（n = 26）、半数は女性（n = 26）であった。

PK

PK の結果を投与群別に表 2.7.2 - 27 に要約する。t_{max}は 3 時間（中央値）であった。治療量と治療量を超える用量の間で、$t_{1/2}$は同程度であった。C_{max}、AUC_{0-t}及び AUC_{0-inf}は、用量依存的に増加したが、これらの増加率は、用量の増加率を若干下回った。治療量を超える用量における血漿中曝露量は、治療量投与時の約 7.8 倍であった。

表 2.7.2 - 27　　健康被験者に単回経口投与後の PK パラメータ

PK Parameter	Migalastat HCl solution 150 mg (therapeutic dose) (N=51)	Migalastat HCl solution 1250 mg (supra-therapeutic dose) (N=52)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	10306 (24.5)	71200 (27.1)
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	10449 (24.7)	72165 (27.1)
C_{max} (ng/mL)	1635 (27.3)	12579 (29.6)
t_{max} (hr)	3.00 (1.00, 6.00)	3.00 (2.00, 4.00)
$t_{1/2}$ (hr)	3.84 (0.39)	4.00 (0.46)

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed plasma concentration; HCl = hydrochloride; N = number; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = observed time to reach C_{max}
Note: Geometric mean (geometric coefficient of variation) are presented for AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, and C_{max}; median (min, max) are presented for t_{max}; arithmetic mean (standard deviation) are presented for $t_{½}$.
Source: AT1001-010 CSR Appendix 16.1.9 Table 14.4.1.3 and Table 14.4.1.4

PD

心電図分析の結果を以下に示す。

- 陽性対照（モキシフロキサシン）投与 2 時間後のプラセボを差し引いた QT 間隔（被験者ごとに補正した QT 間隔［QTcI］）の片側 95% CI 下限が 9.26 ミリ秒であったことから、検出感度に問題がないことが実証された。
- 心電図分析の結果、検討した用量において、プラセボ投与時との QTcI の差に統計学的有意差はなく、延長は見られなかった（片側 95% CI の上限 = 10 ミリ秒と定義）。
- ミガーラスタット塩酸塩 150 mg 群において、プラセボ投与との QTcI の最大差（平均値）は、12 時間における 0.06 ミリ秒であり、上限は 2.06 ミリ秒であった。ミガーラスタット塩酸塩 1250 mg 群において、プラセボ投与との QTcI の最大差（平均値）は、12 時間における 0.08 ミリ秒であり、上限は 2.06 ミリ秒であった。
- 外れ値の解析からは、再分極異常を示す所見は認められなかった。
- 波形変化の解析から、ミガーラスタット塩酸塩投与による再分極への影響はないことが示唆された。
- 回帰分析の結果、ミガーラスタット濃度の上昇に伴い QTcI が変化する傾向は見られず、QTcI の変化のプラセボとの差の信頼区間上限はいずれも負の値であった
- QTcI の反応における性差を探索的に解析したところ、性差は認められなかった（表 2.7.2 - 28）。

表 2.7.2 - 28　　QTcI のベースラインからの変化（msec）

Hr post dose	150 mg		1250 mg		Sex-by-Treatment Group p value
	Males	Females	Males	Females	
0.5	-2.46	1.37	-2.21	-0.65	0.215
1	-1.14	0.16	-0.66	-2.99	0.232
2	-2.13	-0.18	-2.11	-2.66	0.575
2.5	-3.53	0.83	-3.90	-1.96	0.231
3	-4.45	-0.51	-4.84	-1.41	0.205
3.5	-3.92	-0.87	-5.21	-2.03	0.308
4	-2.47	0.86	-0.87	-2.83	0.107
6	-2.51	-0.66	-3.10	0.26	0.386
8	-2.63	0.44	-0.56	-0.08	0.315
10	-1.34	-2.81	-1.59	-1.94	0.766
12	-0.33	-0.10	-0.28	0.06	0.989
22.2	-3.93	-1.72	0.58	-2.82	0.055

QTcI = QT interval individual-based correction factor
Source: AT1001-010 CSR Table 11.5.7-1

結論：

• 本試験中に重篤な有害事象は報告されなかった。報告された安全性所見に基づき、150 mg 及び 1250 mg を投与したときの忍容性は良好であった。
• 治療量を超える用量における血漿中曝露量は、治療量投与時の約 7.8 倍であり、治療量を超える用量は適切であったことが確認された。
• この QTc 評価試験においてミガーラスタットは陰性であった。本剤投与による再分極の変化は認められなかった。

2.4　患者における PK

2.4.1　　FAB-CL-201 試験（5.3.4.2.1 項、評価資料）

試験の標題：ファブリー病患者を対象とした AT1001 の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する第 2 相、非盲検、多施設共同、12 週間試験

試験デザイン：

本試験は、男性ファブリー病患者を対象とする第 2 相、多施設共同、非盲検試験であり、4 週間のスクリーニング期と 12 週間の投与期で構成され、36 週間又は 84 週間の任意の延長投与期を設けた。合計 9 例のファブリー病患者が組み入れられ、最初の 6 週間に本剤 25 mg、100 mg 及び 250 mg BID の用量漸増反復経口投与を受け（Week 1 及び Week 2 は 25 mg BID、Week 3 及び Week 4 は 100 mg BID、Week 5 及び Week 6 は 250 mg BID）、その後の 6 週間は本剤 25 mg BID の経口投与を受けた。任意の延長期投与を受けない被験者については、2 週間の追跡調査期を開

始した。任意の延長期投与に参加した被験者には、本剤 50 mg/日［最初は 25 mg BID、その後 50 mg 1 日 1 回（QD）］を経口投与した。さらに 6 例の被験者が組み入れられたが、いずれもスクリーニング不合格となり、継続投与は実施されなかった。試験期間を通じて安全性をモニタリングした。Day 1、Day 15 及び Day 29（単回投与時の PK）並びに Day 14、Day 28、Day 42 及び Week 24（反復投与時の PK）に、PK 解析用の血漿試料を採取した。また、Day 1、Day 14、Day 28、Day 42 及び Week 24 に、投与 10 時間後までの尿試料を採取した。血漿及び尿中ミガーラスタット濃度は LC-MS/MS 法にて測定し、ノンコンパートメント解析にて PK パラメータを算出した。なお、PD 評価のために WBC 及び皮膚中α-Gal A 活性並びに血漿、尿及び皮膚中 GL-3 濃度を測定した。

結果：

被験者の内訳及び背景

スクリーニング後、9 例の被験者が、6 週間の用量漸増期（本剤 25 mg、100 mg、250 mg BID）を開始した。これらの被験者を「適格例」とみなした。

全ての被験者は、成人男性ファブリー病患者であった。9 例の適格例の平均年齢は 36.7 歳（範囲：17～58 歳）であり、8 例が白人、1 例が「その他の民族」（ヒスパニック系）であった。投与を受けたスクリーニング不合格群の 6 例の平均年齢は 42.7 歳（範囲：20～63 歳）であり、5 例が白人、1 例がアジア人であった。

PK

ファブリー病患者に本剤経口投与したときの吸収は速やかで、t_{max}は 2.0～3.0 時間（中央値）であった。反復投与したときの $t_{1/2}$は、検討した用量範囲において一定であった（2.63～2.69 時間、平均値）。AUC 及び C_{max}は、単回及び反復投与後のいずれも、25～250 mg BID の用量範囲において、用量に比例して増大した。14 日間 BID 投与後の蓄積率は、25 mg、100 mg 及び 250 mg において、それぞれ 1.43、1.39 及び 1.19（平均値）であった（表 2.7.2 - 29）。

2 例の被験者において、任意の治療延長期中に、50 mg QD 投与時の Week 24 における PK データが得られた。用量及び投与間隔を考慮すると、PK は BID 投与後と同等であると見られ、投与間隔の延長は、PK に明らかな影響を及ぼさないことが示唆された。

未変化体の尿中回収率は、100 mg と 250 mg BID 投与後で同程度であり、平均回収率は、それぞれ 47.4%及び 44.9%であった（表 2.7.2 - 30）。分析法の LLOQ が不十分であったため、25 mg BID 投与後の尿中回収率は測定できなかった。CLr は、100 mg 及び 250 mg BID 投与後で同程度であり（それぞれ 6.84 及び 7.92 L/hr）、正常な GFR である 100 mL/min（6 L/hr）と同程度であった。

表 2.7.2 - 29　　本剤 25 mg、100 mg 及び 250 mg の単回（Day 1、Day 15 又は Day 29）及び 1 日 2 回反復（Day 14、Day 28 及び Day 42）経口投与後の PK パラメータ

	Dose (BID) and Study Day[1]					
	25 mg		100 mg		250 mg	
Parameters	Day 1	Day 14	Day 15	Day 28	Day 29	Day 42
Geometric Mean (CV%)						
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	1008 (30.8)	N/A	3953 (32.7)	N/A	10431 (32.7)	N/A
$AUC_{0\text{-}12h}$[2] (ng·hr/mL)	1053 (29.9)	1361 (32.9)	4218 (32.0)	5644 (25.3)	10881 (32.4)	12244 (26.0)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	1116 (28.9)	N/A	4487 (33.3)	N/A	11493 (31.9)	N/A
C_{max} (ng/mL)	204 (31.3)	263 (46.4)	884 (37.6)	1071 (30.3)	2305 (37.1)	2185 (33.6)
Arithmetic Mean (CV%)						
$t_{½}$ (hr)	2.45 (19.8)	2.69 (25.9)	2.55 (17.9)	2.63 (11.6)	2.39 (13.4)	2.69 (16.6)
CL/F (L/hr)	19.0 (27.9)	15.7 (32.6)	19.0 (26.1)	14.9 (26.5)	18.6 (34.2)	17.2 (25.2)
V_z/F (L)	67.3 (32.2)	N/A	69.4 (29.4)	N/A	64.3 (35.1)	N/A
Accumulation Ratio[3]	N/A	1.43 (40.8)	N/A	1.39 (27.1)	N/A	1.19 (37.3)
Median (Min-Max)						
t_{max} (hr)	2.00 (1.92, 4.00)	3.00 (2.00, 5.00)	2.51 (1.00, 3.00)	3.00 (1.02, 5.00)	3.00 (2.00, 4.08)	3.00 (1.08, 4.08)

$AUC_{0\text{-}t}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; $AUC_{0–12h}$ = area under the concentration-time curve from time zero to 12 hours postdose; $AUC_{0\text{-}\tau}$ = area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval; BID = *bis in die* (twice daily); CL/F = apparent total clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV% = coefficient of variation; N/A = not applicable; $t_{1/2}$ = elimination half-life; t_{max} = observed time to reach C_{max}; V_z/F = volume of distribution during terminal elimination phase extravascular administration

[1] Days 1, 15, and 29 reflect the results after the first dose at 25, 100, or 250 mg BID migalastat HCl, respectively. Days 14, 28, and 42 reflect the results after the fourteenth day of dosing at 25, 100, or 250 mg BID, respectively.

[2] $AUC_{0\text{-}\tau}$ is presented on Days 14, 28, and 42.

[3] Accumulation Ratio is the ratio of $AUC_{0\text{-}\tau}$ on Day 14 to $AUC_{0\text{-}12h}$ on Day 1.

Source: FAB-CL-201 CSR Table 9

表 2.7.2 - 30　　単回及び 1 日 2 回反復経口投与後の尿中未変化体パラメータ
［平均値（CV%）］

	Study Day and Dose (BID)			
PK Parameters	Day1* (25 mg)	Day14** (25 mg)	Day28**† (100 mg)	Day42** (250 mg)
$Ae_{0\text{-}10h}$ (µg)	NR	NR	38767.67 (29.0)	91731.51 (28.4)
Fe (%)	NR	NR	47.43 (29.0)	44.89 (28.4)
CLr (L/hr)	NR	NR	6.84 (18.1)	7.92 (27.9)

$Ae_{0\text{-}10h}$ = cumulative amount of unchanged drug excreted into urine from time zero to 10 hour urine collection time interval; Fe = percent of the migalastat excreted in urine; CLr = renal clearance; NR = not reported.
* After a single dose on Day 1.
** After repeated twice daily doses for 14 days.
† Subject 03 - 01, after 100 mg BID, had unexpectedly no recovery of migalastat in urine and was excluded from summary statistics.
The LLOQ of the analytical method did not allow sufficient recovery of drug at the 25 mg dose regimens
Source: FAB-CL-201 CSR Table 6.1.2.1

PD

主な PD 評価項目は、2 つの生化学測定項目（α-Gal A 活性及び GL-3 濃度）であった。ベースライン時の WBC 中 α-Gal A 活性を評価したところ、適格例は 2 つの部分集団に分かれることが判明した。1 群は、ベースライン時の WBC 中 α-Gal A 活性が高く（正常値の約 25%）、もう 1 群は活性が低かった（正常値の約 5%）。本剤は、いずれの部分集団においても WBC 中 α-Gal A 活性を増加させた。ベースライン時の活性は 0.0～10.7 nmol 4-methyl-umbelliferone (4-MU)/hr/mg protein で、Week 6（本剤 250 mg BID 投与）での活性は、1.2～33.3 nmol 4-MU/hr/mg protein であった。Week 96（本剤 50 mg QD 投与）での活性は、0.2～22.8 nmol 4-MU/hr/mg protein であった。さらに、ベースライン時の WBC 中 α-Gal A 活性で被験者をサブグループに分類することによって、その他の生化学測定項目（その他の組織における α-Gal A 活性や、尿中 GL-3 など）においても同様のサブグループを予測することが可能であった。

結論：

- 本剤は、経口投与後速やかに吸収され、t_{max}は 2.0～3.0 時間（中央値）であった。
- AUC 及び C_{max}は、25～250 mg BID 投与の用量範囲で用量に比例して増大した。
- 14 日間 BID 投与時の血漿中ミガーラスタットの蓄積は、ごくわずかであった。
- Fe は、100 mg と 250 mg BID 投与後で同程度であり、それぞれ 47.4%及び 44.9%（平均値）であった。
- CLr は、正常な GFR と同程度であった。
- 本試験における PD 評価項目は、2 つの生化学測定項目（α-Gal A 活性及び GL-3 濃度）であった。ベースライン時の WBC 中 α-Gal A 活性を評価したところ、適格例は 2 つの部分集団に分かれることが判明した。1 群は、ベースライン時の WBC 中 α-Gal A 活性が高く（正常値の約 25%）、もう 1 群はベースライン時活性が低かった（正常値の約 5%）。本剤は、これらの両サブグループの WBC 中 α-Gal A 活性を増大させた。

さらに、ベースライン時の WBC 中 α-Gal A 活性で被験者をサブグループに分類することによって、その他の生化学測定項目（その他の組織における α-Gal A 活性や、尿中 GL-3 など）においても同様のサブグループを予測することが可能であった。

2.4.2　FAB-CL-204 試験（5.3.4.2.4 項、評価資料）

試験の標題：

女性ファブリー病患者を対象とした AT1001 の安全性、忍容性及び薬力学を評価する第 2 相、非盲検、複数用量、12 週間試験

試験デザイン：

本試験は、女性ファブリー病患者を対象とした第 2 相、多施設共同、非盲検試験であり、4 週間のスクリーニング期及び 12 週間の投与期から構成され、任意の 36 週間の延長期を設けた。合計 9 例の女性被験者が組み入れられ、本剤 50 mg（n=2）、150 mg（n=4）又は 250 mg（n=3）の QOD 経口投与を受けた。上記いずれかの用量に被験者をランダムに割り付け、試験期間全体を通してその用量を継続するものとした。試験期間を通して安全性をモニタリングした。Day 1、Day 14 及び Day 84 に、投与 10 時間後までの血漿及び尿試料を採取した。血漿及び尿中ミガーラスタット濃度は LC-MS/MS 法にて測定し、ノンコンパートメント解析にて PK パラメータを算出した。なお、PD 評価のために WBC、腎臓及び皮膚中α-Gal A 活性並びに血漿、尿、腎臓及び皮膚中 GL-3 濃度を測定した。

結果：

被験者の内訳及び背景

9 例の被験者が組み入れられ、本剤 50 mg、150 mg 又は 250 mg QOD 投与の 3 用量のうちいずれかにランダムに割り付けられた。2 例が 50 mg QOD 投与に、4 例が 150 mg QOD 投与に、3 例が 250 mg QOD 投与にランダムに割り付けられた。9 例全てが本試験の 12 週間の投与期及び 36 週間の延長期を完了した。

被験者の年齢は 36～62 歳であった。6 例が白人、2 例がヒスパニック系、1 例がアラブ系アメリカ人であった。診断時からのファブリー病罹病期間は、0.6～23.7 年間であった。これらの女性被験者のうち、30 歳よりも前にファブリー病と診断されたのは 1 例のみであった。

PK

単回経口投与後（Day 1）の PK パラメータ、並びに 14 日間（2 週間）及び 84 日間（12 週間）反復経口投与後の PK パラメータを表 2.7.2 - 31 に示す。

表 2.7.2 - 31　　隔日 1 回反復経口投与時の Day 1、Day 14 及び Day 84 の PK パラメータ

PK Parameters	Migalastat HCl 50 mg QOD N=2	Migalastat HCl 150 mg QOD N=4	Migalastat HCl 250 mg QOD N=3
Day 1			
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	2629 (100)	8942 (32.2)	13217 (30.2)
C_{max} (ng/mL)	520 (95.5)	1691 (22.0)	2461 (43.4)
t_{max} (hr)	2.00 (2.00, 2.00)	3.50 (1.00, 4.00)	3.00 (2.00, 5.00)
Day 14			
$AUC_{0\text{-}10h}$ (ng·hr/mL)	3192 (64.9)	10638 (35.6)	14851 (9.6)
C_{max} (ng/mL)	600 (33.1)	2029 (40.0)	2663 (22.8)
t_{max} (hr)	3.17 (2.33, 4.00)	2.96 (2.00, 4.00)	3.00 (3.00, 5.00)
Day 84			
$AUC_{0\text{-}10h}$ (ng·hr/mL)	2300 (79.6)	8582 (29.7)	9970 (37.8)
C_{max} (ng/mL)	501 (67.4)	1524 (23.3)	1954 (49.1)
t_{max} (hr)	2.00 (2.00, 2.00)	3.50 (2.00, 4.00)	3.00 (3.00, 4.00)

$AUC_{0\text{-}t}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; $AUC_{0\text{–}10h}$ = area under the concentration-time curve from time zero to 10 hours postdose; C_{max} = maximum observed plasma concentration; N = number; t_{max} = observed time to reach C_{max}; QOD = *quaque otra die* (once every other day)
Note: Geometric mean (geometric coefficient of variation) are presented for $AUC_{0\text{-}t}$, $AUC_{0\text{-}10h}$ and C_{max}; median (min, max) are presented for t_{max}.
Source: Study FAB-CL-204 CSR Table 9

ファブリー病患者に本剤を経口投与したときの吸収は速やかであり、t_{max}は 2.0～3.5 時間（中央値）であった。Day 14 及び Day 84 で、トラフ（投与前）濃度が測定可能であったことから、長い終末相が存在する可能性が示唆された。50 mg、150 mg 又は 250 mg QOD 投与時の Day 1、Day 14 及び Day 84 における血漿中曝露量（AUC 及び C_{max}）は、検討した用量範囲においておおむね用量に比例した。50～250 mg の用量範囲で、84 日間の QOD 投与中に、明らかな蓄積は認められなかった。

150 mg 及び 250 mg QOD 投与後 10 時間以内に、それぞれ投与量の 34.1%～60.4%及び 29.8%～38.9%が未変化体として尿中に排泄された。150 mg 及び 250 mg QOD 投与後の CLr は、それぞれ 5.41～9.65 L/hr 及び 4.55～7.00 L/hr（平均値）であった（表 2.7.2 - 32）。

表 2.7.2 - 32　　ファブリー病患者における尿中パラメータ

Day	PK parameters	50 mg (N=2)	150 mg (N=4)	250 mg (N=3)
1	$Ae_{0\text{-}10h}$ (µg)	NR	74083 (44.2)	64885 (50.4)
	Fe (%)	NR	60.4 (44.2)	31.8 (50.4)
	CLr (L/hr)	NR	9.65 (75.2)	4.55 (29.2)
14	$Ae_{0\text{-}10h}$ (µg)	16770*	72991 (59.0)	79410 (31.1)
	Fe (%)	41.0*	59.5 (59.0)	38.9 (31.1)
	CLr (L/hr)	7.99*	9.00 (91.2)	5.46 (38.4)
84	$Ae_{0\text{-}10h}$ (µg)	4160**	41775 (54.4)	60815 (67.4)
	Fe (%)	10.2**	34.1 (54.4)	29.8 (67.4)
	CLr (L/hr)	2.97**	5.41 (77.0)	7.00 (84.8)

$Ae_{0\text{-}10h}$ = cumulative amount of unchanged drug excreted into urine from time zero to 10 hour urine collection time interval; Fe = percent of the migalastat excreted in urine; CLr = renal clearance; N = number; NR= not reported
* N=1
** Significantly greater than 100% of the dose was recovered in the urine of Patient 01-01 (193%) suggesting that the urine collection was not conducted correctly. Therefore, the data for this subject were excluded.
Source: Study FAB-CL-204 Appendix 16.2.5 PK Report Table 6.1.2.1

PD

PD 評価項目は、生化学的測定項目（複数の組織中 α-Gal A 活性及び GL-3 濃度）であった。本剤投与によって、全ての用量において α-Gal A 活性が上昇する傾向が認められた。また、全ての用量において尿中及び腎臓中 GL-3 の減少傾向が認められた。

- *GLA* にミスセンス変異が認められた 8 例の女性被験者において、ベースライン時の WBC 中 α-Gal A 活性は比較的高値であった（健康男性被験者の 29.0%～114.1%）。ベースライン時の WBC 中 α-Gal A 活性が最も低値（14.8%）であったのは、欠失変異を保有する 1 例であった。Week 24 までに、全ての被験者において、ベースラインと比較して白血球 α-Gal A 活性の上昇が認められた。Week 48 時点で、本剤 250 mg 群の被験者 06-03 を除いて、全ての被験者において α-Gal A 活性の上昇が維持されていた。
- 腎組織では、Week 12 時点で、9 例中 8 例において α-Gal A 活性の上昇が見られた。
- 皮膚組織では、Week 12 時点で、9 例全てにおいて α-Gal A 活性の上昇が見られた。
- 大多数（9 例中 8 例）の被験者において、ベースライン時の尿中 GL-3 は高値であった（最大で基準値上限の 12 倍）。9 例中 7 例において、Week 48 までに減少が見られた。Week 48 時点で尿中 GL-3 の減少が見られなかった 2 例（いずれも 150 mg 群）は、いずれも臨床試験用 HEK アッセイにおいて非反応性と見られる変異を保有していた。尿中 GL-3 が最も早期に、また最も一貫して減少した 3 例（本剤 150 mg 又は 250 mg 群）は、臨床試験用 HEK アッセイにおいて反応性変異を保有していた。
- 腎臓中 GL-3 の過去の分析結果について、複数の細胞種における GL-3 濃度をカテゴリカルスコアによって評価したところ、疾患の影響が最も大きい細胞は、糸球体上皮細胞及び遠位尿細管細胞であった。糸球体上皮細胞については、本剤投与によって GL-3 スコアが低下する傾向は見られなかった。遠位尿細管細胞については、ベースラ

イン時で 4 例の被験者において GL-3 沈着が明らかであった。Week 48 までに、これら 4 例全てにおいて、この細胞種における GL-3 スコアの低下が認められた。間質毛細血管（IC）については、初期のカテゴリカル分析では、9 例中 8 例においてベースライン時で GL-3 沈着は検出できなかった。しかし、Barisoni 法（Barisoni et al. 2012）を用いたところ、9 例全てにおいてベースライン時で GL-3 の存在が明らかになった。その後、入手可能な最終生検（Week 48 又は入手不能であった場合は Week 12）時点までに、9 例中 6 例において IC 内 GL-3 のベースラインからの減少が見られた。臨床試験用 HEK アッセイにおいて反応性変異が認められた 5 例の被験者のうち、4 例において入手可能な最終生検時点までに、IC 内における平均 GL-3 封入体数がベースラインから減少した。1 例では変化が見られなかった。臨床試験用 HEK アッセイにおいて非反応性変異が認められた 4 例の被験者のうち、2 例においてベースラインからの GL-3 封入体の減少が認められ、2 例では変化が見られなかった。

• 血漿中 GL-3 濃度は、ベースライン時には低値であり、試験期間を通して低値が持続した。

PD の結果を総合すると、各被験者の変異型が臨床試験用 HEK アッセイにおいてミガーラスタット反応性であるか否かを考慮した場合、HEK アッセイによって、本剤投与に対する有益な反応を定性的に予測することができた。

結論：

• 女性ファブリー病患者における本剤経口投与後の AUC 及び C_{max}は、50～250 mg QOD 投与の用量範囲において、おおむね用量に比例して増大した。

• 50～250 mg の用量範囲において、84 日間の QOD 投与中に、明らかな蓄積は認められなかった。

• 150 mg 及び 250 mg QOD 投与後、10 時間以内に投与量の 34.1%～60.4%及び 29.8%～38.9%が未変化体として尿中に回収された。

• α-Gal A 活性が上昇し、尿中及び組織中 GL-3 が減少したことから、女性ファブリー病患者における本剤の有効性及び安全性が示唆された。

2.4.3　AT1001-011 試験（対照試験）（5.3.5.1.2 項、評価資料）

試験の標題：

AT1001 反応性 *GLA* 変異型を有するファブリー病患者を対象とした AT1001 の有効性、安全性及び薬力学特性を評価する二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験

試験デザイン：

本試験は、第 1 期及び第 2 期の治療期と、任意の非盲検延長期で構成された。第 1 期は、スクリーニング（2 ヵ月まで）と 6 ヵ月間の二重盲検、ランダム化、プラセボ対照治療期で構成され、その目的は、ファブリー病患者における有効性、安全性及び PD をプラセボと比較することであった。ERT の経験のない被験者又はスクリーニング前 6 ヵ月以上 ERT を受けていない被験

者で、他の全ての選択基準（*in vitro* においてミガーラスタットに反応を示す *GLA* 変異を保有していること、など）を満たした被験者を本剤（150 mg QOD 投与）又は対応するプラセボ（QOD 投与）に同じ比率でランダムに割り付け、第 1 期を通して経口投与を行った。割付けの際は、性別による層別化を実施した。

6 ヵ月間の二重盲検下での第 1 期を完了後、被験者を第 2 期に組み入れた。第 2 期に参加した全ての被験者に、非盲検下で本剤を投与した。すなわち、第 1 期にプラセボの投与を受けた被験者は本剤投与に切り替え（プラセボ－本剤群）、第 1 期に本剤の投与を受けた被験者は本剤投与を継続した（本剤－本剤群）。第 2 期では 6 ヵ月間にわたって治療を継続した。

第 1 期と第 2 期の両者を完了した被験者は、12 ヵ月間の非盲検延長期に参加できるものとした。非盲検延長期に参加しなかった被験者については、第 2 期における本剤最終投与から 1 ヵ月後に追跡調査来院を実施した。非盲検延長期に参加した被験者については、12 ヵ月間まで本剤 150 mg QOD 投与を継続し、被験者が別の非盲検延長試験（AT1001-041試験）に参加する場合を除いて、本剤最終投与から 1 ヵ月後に追跡調査来院を実施した。投与 2、3、4 及び 8 時間の血漿試料を採取した。血漿中ミガーラスタット濃度は LC-MS/MS 法にて測定し、PK パラメータは PPK 解析の結果から予測した。

結果：

被験者の内訳及び背景

第 1 期において、34 例が本剤投与に、33 例がプラセボ投与にランダムに割り付けられた。合計 63 例が第 1 期を完了し、第 2 期に組み入れられた（第 2 期対象集団）。その内訳は、本剤―本剤群 33 例、プラセボ－本剤群 30 例であった。合計 57 例が第 2 期を完了し、非盲検延長期に組み入れられた（非盲検延長集団）。その内訳は、本剤―本剤群 29 例、プラセボ－本剤群 28 例であった。安全性解析対象集団において、人口統計学的特性は、投与群間で同様であった。年齢は中央値 45.0 歳、65 歳超は 1 例のみであった。男性被験者（36%）よりも女性被験者（64%）が多かった。最も多く報告された人種は白人（97%）であった。

PK

第 1 期及び第 2 期における反復経口投与後の PK パラメータを、それぞれ表 2.7.2 - 33 及び表 2.7.2 - 34 に示す。

表 2.7.2 - 33　　第 1 期の PK パラメータ

Parameter	Statistic	Treatment Group	
		Migalastat – Migalastat	Placebo – Migalastat
Predicted $AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL) at steady state	N	34	28
	Mean	9832	10168
	SD	3799	2827
	Median	9332	9549
	Min, Max	3519, 24072	6290, 18200
Predicted Concentration at 48 hrs (ng/mL)	N	34	28
	Mean	11.4	10.6
	SD	12.4	6.27
	Median	7.64	9.19
	Min, Max	1.05, 63.3	4.25, 27.3
Predicted C_{max} at steady state (ng/mL)	N	34	28
	Mean	1197	1290
	SD	359	412
	Median	1155	1245
	Min, Max	503, 1925	668, 2513

$AUC_{0-\tau}$ = area under the concentration-time curve over the dosing interval; C_{max} = maximum observed concentration; N = number; SD = standard deviation
Source: AT1001-011 CSR Table 14.2.14.1-1

表 2.7.2 - 34　　第 2 期の PK パラメータ

Parameter	Statistic	Treatment Group	
		Migalastat – Migalastat	Placebo – Migalastat
Predicted $AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL) at steady state	N	33	28
	Mean	9788	10168
	SD	3849	2827
	Median	9214	9549
	Min, Max	3519, 24072	6290, 18200
Predicted Concentration at 48 hrs (ng/mL)	N	33	28
	Mean	11.3	10.6
	SD	12.5	6.27
	Median	7.40	9.19
	Min, Max	1.05, 63.3	4.25, 27.3
Predicted C_{max} at steady state (ng/mL)	N	33	28
	Mean	1203	1290
	SD	363	412
	Median	1158	1245
	Min, Max	503, 1925	668, 2513

$AUC_{0-\tau}$ = area under the concentration-time curve over the dosing interval; C_{max} = maximum observed concentration; N = number; SD = standard deviation
Source: AT1001-011 CSR Table 14.2.14.1-2

PD

• 最初に、事前に定められた第 1 期の主要有効性解析として、全ての被験者（反応性及び非反応性変異）における奏効例解析を実施した。Month 6（Visit 4）までに IC における GL-3 封入体の平均数がベースライン（Visit 1）から 50%以上減少した被験者の割合は、本剤群 41%、プラセボ群 28%であった。投与群間の差は、統計学的に有意ではなかった。その他の事前に定めた第 1 期の解析では、本剤がプラセボよりも優位な傾向が見られた。それらは、平均 IC GL-3 封入体数のベースライン（Visit 1）からの変化率（p=0.097）及び Month 6 までに GL-3 封入体がゼロになった IC の割合（p=0.042）であった。

• 事後に実施したその他の第 1 期の解析から、本剤群の反応性変異を保有する被験者では、本剤投与によって、第 1 期における IC GL-3 封入体がプラセボ群に比べて統計学的に有意に減少することが示された（p = 0.008）。

• 事前に定められた第 2 期の解析では、第 2 期においてプラセボから本剤に切り替えた反応性変異保有の被験者（プラセボ－本剤群）において、Month 12 時点で統計学的に有意な IC GL-3 封入体の減少が認められた（p = 0.014）。第 1 期に本剤の投与を受けた被験者では、第 2 期における本剤投与期間中にわたって IC GL-3 封入体の減少が維持された。

• GLP HEK アッセイで非反応性変異が認められた被験者では、IC GL-3 封入体に対するこのような作用は認められなかった。
• 反応性変異を保有する被験者では、6 ヵ月間及び 12 ヵ月間の本剤投与後、糸球体上皮細胞、内皮細胞及びメサンギウム細胞においても、GL-3 封入体の定性的減少が認められた。
• 反応性変異を保有する被験者では、第 1 期において、本剤 6 ヵ月間投与後に、もう 1 つの重要なファブリー病バイオマーカーである血漿中グロボトリアオシルスフィンゴシン（lyso-Gb_3）も、プラセボ投与に比べて統計学的に有意に減少した（p=0.003）。第 2 期においてプラセボから本剤に切り替えた反応性変異を保有する被験者（プラセボ－本剤群）では、第 1 期に比べて、血漿中 lyso-Gb_3が統計学的に有意に減少した（$p < 0.0001$）。GLP HEK アッセイで非反応性変異が認められた被験者では、血漿中 lyso-Gb_3に対するこのような作用は認められなかった。

結論：

• 反応性変異を保有するファブリー病患者において、12 ヵ月間の本剤投与は、本疾患の 2 種類の基質、腎臓 IC GL-3 及び血漿中 lyso-Gb_3を統計学的に有意に、かつ持続的に減少させた。
• ファブリー病患者におけるミガーラスタットの血漿中 PK は、健康被験者と同様であった。
• 本剤 150 mg QOD 投与は概して安全であり、忍容性も良好であった。

2.4.4　FAB-CL-205 試験（非対照試験）（5.3.4.2.5 項、評価資料）

試験の標題：

ファブリー病患者を対象とした AT1001 の長期安全性、忍容性及び薬力学を評価する非盲検継続投与試験

試験デザイン：

本試験は、完了した FAB-CL-201 試験 、FAB-CL-202 試験 、FAB-CL-203 試験 又は FAB-CL-204 試験 から移行した被験者を対象にした、第 2 相、非盲検、非対照、長期延長試験であった。組入れ時点で有効であった治験実施計画書改訂版に応じて、本剤 150 mg QOD 投与開始後に用量漸増期を開始するか、あるいは直接用量漸増期を開始した。すなわち、治験実施計画書初版及び改訂版 1 の用法・用量は、本剤 150 mg QOD 投与であった。改訂版 2 では、4 ヵ月間の用量漸増期を導入し、最初の 2 ヵ月間、全被験者に対し、本剤 250 mg（3 日投与、4 日休薬）の投与が行われた。安全性に関わる懸念が認められない場合、用量を 500 mg（3 日投与、4 日休薬）に増量した。PD の結果及び各治験担当医師による臨床的判断に基き、本剤 150 mg QOD 投与が最も好ましいベネフィット・リスクのプロファイルであるとされ、改訂版 4 では、150 mg QOD 投与に戻した。

用量漸増期 1（250 mg 3 日間投与／4 日間休薬）及び用量漸増期 3（500 mg 3 日間投与／4 日間休薬）のトラフ（投与前、すなわち 0 時間）及びピーク（投与 3 時間後）の時点で、血漿中ミガーラスタット濃度を測定するための血漿試料を採取した。具体的には、3 日間投与／4 日間休薬

の用法の 3 回目の投与直前及び投与 3 時間後に血漿試料を採取した。血漿中ミガーラスタット濃度は LC-MS/MS 法にて測定した。

結果：

被験者の内訳及び背景

本試験には 23 例の被験者が組み入れられた。17 例が試験を完了し、6 例が早期中止に至った。組み入れられた 23 例のうち、14 例（61%）が男性、9 例（39%）が女性であった。同意取得時の年齢中央値は 42 歳（範囲：19～66 歳）であった。16 例（70%、男性 11 例／女性 5 例）が反応性変異保有者であり、7 例（30%、男性 3 例／女性 4 例）が非反応性変異保有者であった。

PK

ピーク及びトラフにおけるサンプリングに基づく結果：

- 250 mg 及び 500 mg 投与後の PK を 150 mg 投与後の PK と比較したところ、C_{max} と想定して設定した 3 時間値はおおむね用量に比例して増大した。すなわち、FAB-CL-205 試験で 250 mg 及び 500 mg（3 日間投与／4 日間休薬）投与 3 時間後の血漿中濃度は 2262 及び 3971 mg/mL（幾何平均値）、AT1001-011 試験で 150 mg QOD 投与後の投与 3 時間後の血漿中濃度は 1180 ng/mL であり、これらの投与 3 時間後の血漿中濃度は用量依存的であった。
- 250 mg 及び 500 mg を 3 日間投与／4 日間休薬のいずれの用法においても、トラフ血漿中濃度は LLOQ 未満又は LLOQ 付近であり、臨床的に意味のある蓄積はないことが示唆された。

250 mg を投与した場合、トラフ（0 時間）における血漿中ミガーラスタット濃度は、23 例中 15 例（65.2%）において LLOQ 未満（LLOQ = 5.88 ng/mL）であり、500 mg を投与した場合は 23 例中 3 例（13.0%）において LLOQ であった。

女性被験者 1 例が、CLcr が 30 台前半（中等度腎機能不全、すなわち 30 mL/min 以上、60 mL/min 未満の下限）に低下するまで、150 mg QOD 投与を受けていた。非ファブリー病患者における腎機能障害試験から得られた結果によると、血漿中ミガーラスタット濃度は、CLcr 値が 35 mL/min 以下になると大幅に上昇する（Johnson et al. 2015）。そのため、本患者は、反復投与による蓄積の可能性を回避するため、本剤 150 mg を 4 日ごと投与［*quaque quattuor die*（Q4D）］に切り替えた。2 回にわたって、投与前（0 時間）、投与後 3、48、72 及び 96 時間の時点で、血漿中ミガーラスタット濃度を測定するための血漿検体を採取した。いずれの測定でも、血漿中ミガーラスタット濃度の C_{48h}（226 及び 230 ng/mL）から、臨床的に意味のある蓄積の可能性が示唆された。しかし、血漿中ミガーラスタット濃度の投与 96 時間後の濃度（C_{96h}）（60.5 及び 59.4 ng/mL）は、ファブリー病患者を対象にした第 3 相試験 AT1001-011における予測 C_{48h}の 90 パーセンタイルに含まれる濃度まで低下したことから、臨床的に問題となる濃度ではなかった。

PD

- 試験対象集団全体において、本試験中に WBC 中 α-Gal A 活性がベースライン時に比べて増大する傾向が見られた。本試験内において、150 mg QOD 投与時には、概して WBC 中 α-Gal A 活性が増加し、150 mg QOD 投与から高用量低頻度投与（250 mg 及び 500 mg の 3 日間投与／4 日間休薬）に切り替えても、WBC 中 α-Gal A 活性に顕著な変化は認められなかった。
- 本試験内において、150 mg QOD 投与時には、概して尿中 GL-3 が減少し、150 mg QOD 投与から高用量低頻度投与（250 mg 及び 500 mg の 3 日間投与／4 日間休薬）に切り替えても、尿中 GL-3 に顕著な変化は認められなかった。
- 8 例の被験者の対検体［先行する試験で採取されたベースライン時生検検体、並びに本試験の Visit 8 及び 12（7 例）で採取された 2 本目及び 3 本目の生検検体］に基づき、腎臓の組織検査を実施した。Visit 8 では 5 例、Visit 12 では 4 例の反応性変異を保有する被験者において IC GL-3 封入体の減少が見られ、非反応性変異を保有する 3 例では、ばらつきが見られた。その他の腎細胞における GL-3 封入体、間質性線維症及び尿細管萎縮の割合（%IFTA）又は糸球体硬化症について、一貫した傾向は認められなかった。
- 反応性変異を保有する被験者の結果から、用量漸増期 1 にて本剤 150 mg 投与を受けた被験者において、異なる用量間で尿中 GL-3 濃度に差はないことが示された。

結論：

- 本剤の長期使用は概して安全であり、忍容性も良好であると見られた。
- 150 mg QOD 投与と比較して、250 mg 又は 500 mg の 3 日間投与／4 日間休薬によるさらなる PD 効果（尿中 GL-3 及び WBC 中 α-Gal A 活性）は得られなかった。
- 本試験における安全性データ及び PD データによると、150 mg QOD 投与のベネフィット／リスク比は最適であったことから、第 3 相試験（対照試験、FAB-CL-011 試験）では、この用量を選択した。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　ヒト生体試料を用いた検討

ミガーラスタットのヒト血漿中タンパク非結合率は 98.1%～111%であり、血漿タンパク質にほとんど結合しないことが示唆された（2.6.5.6 項）。

ミガーラスタットは CYP の阻害剤及び誘導剤ではなかった（2.6.4.7.1 項）。また、P-gp の基質ではなく、排泄トランスポーターである BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 並びに取り込みトランスポーターである OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の阻害剤ではなかった。ミガーラスタットは SGLT1 に対して低親和性を示したが、SGLT2 の基質及び阻害剤ではなかった（2.6.4.7.2 項）。

3.2　健康被験者での PK

本項 1.1に述べるように、完了した 10 件の試験において、健康被験者での PK が検討された。FAB-CL-102試験（反復投与試験）を除いて、全ての試験は単回投与試験であった。

3.2.1　　吸収、分布、代謝及び排泄

AT1001-014試験において、6 例の健康男性被験者を対象に、放射標識体の吸収、代謝及び排泄を検討した。各被験者に、150 mg の[^{14}C]-標識体（1 μCi）を含む水溶液を単回経口投与した。血液、胆汁、呼気、尿及び糞中放射能を LSC 又は AMS によって測定し、血液及び尿中ミガーラスタット濃度を LC-MS/MS によって測定した。

[^{14}C]-標識体 150 mg 単回経口投与後の血漿中放射能及びミガーラスタットの t_{max}は 4 時間（中央値）であり、$t_{1/2}$は放射能及びミガーラスタットともに約 6 時間（幾何平均値）であった。放射能の血液／血漿比は 0.76～1.12 であったことから、放射能はある程度選択的に赤血球に分布することが示された。$AUC_{0\text{-}inf}$のミガーラスタット／放射能比は 0.59（幾何平均値比）であったことから、総放射能の大部分は未変化体であるが、代謝物も生じることが示された。放射能の大部分は尿中に排泄され（平均値 77.2%）、放射能の 20.4%が糞中に排泄されたことから、吸収が良好であることが示唆された。呼気中には、放射能は検出されなかった。

ヒト血漿中の主な成分は未変化体であり、血漿中放射能の約 77%を占めた。そのほかに複数の脱水素 O-グルクロン酸抱合体が認められ、合わせて血漿中放射能の 13%を占めた。これらの代謝物は微量であり、1 種類で血漿中放射能の 6%を超える代謝物はなかった。脱水素反応及び O-グルクロン酸抱合による代謝は、副次的な消失経路であり、代謝物のヒト尿中への排泄率は、投与量の約 5%であった。尿中に排泄された放射能のうち残りの投与量の 3%は、微量の未同定成分の混合物であった。

3.2.2　　単回投与時の PK

単回投与時の PK パラメータ（C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$t_{1/2}$）を表 2.7.2 - 45に 要約する。

日本人健康被験者に液剤 50 mg、本剤 150 mg 又は本剤 450 mg を単回経口投与したときの血漿中ミガーラスタット濃度は投与 3.0～3.5 時間後（中央値）で t_{max} に達し、3.2～4.0 時間（平均値）の $t_{1/2}$ で消失した（MGM115806 試験）。

外国人健康被験者での単回投与試験において、C_{max}、AUC_{0-t}及び AUC_{0-inf}の幾何平均値は、液剤 75～1250 mg の用量範囲で用量に比例して増加した。1250 mg と 2000 mg では C_{max}及び AUC ともに同程度であった（FAB-CL-101 試験及び FAB-CL-104 試験 ）。$t_{1/2}$は、25～1250 mg の用量範囲において、3.0～4.6 時間（平均値）であった。t_{max}は全ての用量で約 2.5～3.5 時間（中央値）であった。CL/F 及び V_z/F については、用量の増加に伴う変化は認められなかった。

FAB-CL-101試験において、平均 CL_rは、25 mg から 675 mg への用量増加に伴い、みかけ上 5.90 L/hr から 7.66 L/hr に増大した。未変化体の平均尿中累積排泄量は、25 mg から 675 mg までの用量の増加に伴い、ほぼ用量に比例して増大した。平均累積尿中排泄率（%）は、LLOQ 及び 25 mg の投与を受けた被験者のうちミガーラスタットが回収されたのは 2 例のみであったことを考慮すると、各用量で同程度であった。

3.2.3　反復投与時の PK

反復投与時の PK パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、$t_{1/2}$）を表 2.7.2 - 45 に要約する。

FAB-CL-102試験では、各 6 例から成る 2 コホートにおいて、液剤 50 mg 又は 150 mg を 7 日間 BID 経口投与した。また、各コホート 2 例の被験者にプラセボを投与した。Day 1 における平均 AUC_{0-t}及び C_{max}の増加率は、概して、50 mg から 150 mg への用量の増加率よりも大きかった。Day 7 においては、$AUC_{0-\tau}$及び C_{max}の増加は用量の増加に比例した。Day 1 の $t_{1/2}$（平均値）は、50 mg と 150 mg の用量で同程度であった。

臨床用量である 150 mg では Day 1 と Day 7 の曝露量に大きな差がなかったことから、反復投与による蓄積はないと考えられた。

3.3　患者での PK

男性ファブリー病患者（FAB-CL-201 試験）及び女性ファブリー病患者（FAB-CL-204 試験）を対象とした第 2 相試験で PK を評価した。FAB-CL-201 試験では、本剤 25 mg、100 mg及び 250 mg を BID 反復経口投与した。また、FAB-CL-204 試験では本剤 50 mg、150 mg 及び 250 mg を QOD 反復経口投与した。これらのファブリー病患者を対象にした第 2 相試験（FAB-CL-201 試験及び FAB-CL-204 試験）を通して、本剤 25 mg、50 mg、100 mg、150 mg 又は 250 mg 投与後の t_{max}は 2～3.5 時間（中央値）であった。本剤 25 mg、100 mg 又は 250 mg BID 反復投与後、並びに 50 mg、150 mg 又は 250 mg QOD 反復投与後の血漿中曝露量（AUC_{0-t} 及び C_{max}）については、用量に比例して増加した。本剤 50 mg、150 mg 又は 250 mg の 84 日間 QOD 投与中に、明らかな蓄積は認められなかった。本剤 150 mg 及び 250 mg 投与後、10 時間以内に投与量の 34%～60%及び 30%～39%が未変化体として尿中に回収された（FAB-CL-204 試験）。また、FAB-CL-

201 試験では、本剤 100 mg 及び 250 mg 投与後、10 時間以内に 47.4%及び 44.9%が未変化体として尿中に排泄された。

血漿中 PK は、第 1 相試験において十分に評価されており（Johnson et al. 2013）、t_{max}は約 3 時間（中央値）であるため、第 3 相試験（AT1001-011 試験 ）の PPK 解析から、ファブリー病患者に本剤 150 mg を QOD 投与したときのトラフ（投与前、すなわち C_{48h}）及びピーク（C_{max}、すなわち投与 3 時間後）における血漿中ミガーラスタット濃度を推定した（MGM116016 試験、PPK 解析 ）。

第 2 相及び第 3 相での 150 mg、250 mg、500 mg 投与 3 時間後の血漿中濃度を目視で評価したところ、おおむね用量に比例して増大すると見られ、これは第 1 相試験で観察された C_{max}の線形性と一致した（Johnson et al. 2013）。

日本人ファブリー病患者での PK 評価のための採血は実施していない。一方、上述したように外国人ファブリー病患者での PK は、第 3 相試験である AT1001-011 試験のほか、複数の試験で検討されている。健康被験者を対象とした AT1001-010 試験及びファブリー病患者を対象とした AT1001-011 試験の PK を比較したところ、両集団における PK は類似していた（表 2.7.2 - 35）。AT1001-011 試験で見られた曝露量（AUC、C_{max}、C_{48h}）及びファブリー病患者を対象とした第 2 相試験の PK の結果は、健康被験者での PK データと比べて明らかな差は見られなかった。

日本人健康被験者のデータも含む PPK 解析では、CL/F 及び Vz/F に「ファブリー病」が及ぼす影響はそれぞれ 16%及び 27%と小さく、このように多少の差は認められたものの、ファブリー病患者集団における予測曝露量は健康被験者での曝露量と類似していた。本項 3.4.3 に述べたとおり、日本人健康被験者及び外国人健康被験者における PK プロファイルは類似しており、このことは体重を考慮した場合に特に明らかであった。

さらに、外国人健康被験者の統合解析を行い、150 mg 単回投与後の日本人健康被験者、外国人健康被験者及び外国人ファブリー病患者について比較した（図 2.7.2 - 7）。統合解析では、150 mg を投与したときの外国人健康被験者の $AUC_{0\text{-}inf}$は、AT1001-014 試験（マスバランス試験 6 名）、AT1001-015 試験（腎機能正常被験者 8 名）、AT1001-016 試験（絶食下投与した被験者 19 名）、AT1001-018 試験（絶対的バイオアベイラビリティの評価で本剤 150 mg を投与した 10 名）、AT1001-010 試験（QT 延長試験で液剤 150 mg を投与した 51 名）の計 94 名のデータを統合して算出した。QOD 投与時の $AUC_{0\text{-}48h}$は AT1001-011 試験に参加した 62 例の外国人ファブリー病患者の PPK 解析より推定した。日本人健康被験者における 150 mg 投与時の $AUC_{0\text{-}inf}$については MGM115806 試験に参加した 13 例の被験者から算出した。図 2.7.2 - 7 に示すとおり、統合解析においても、体重を考慮した曝露量は、人種や健康人／患者に関わらず同様であった。

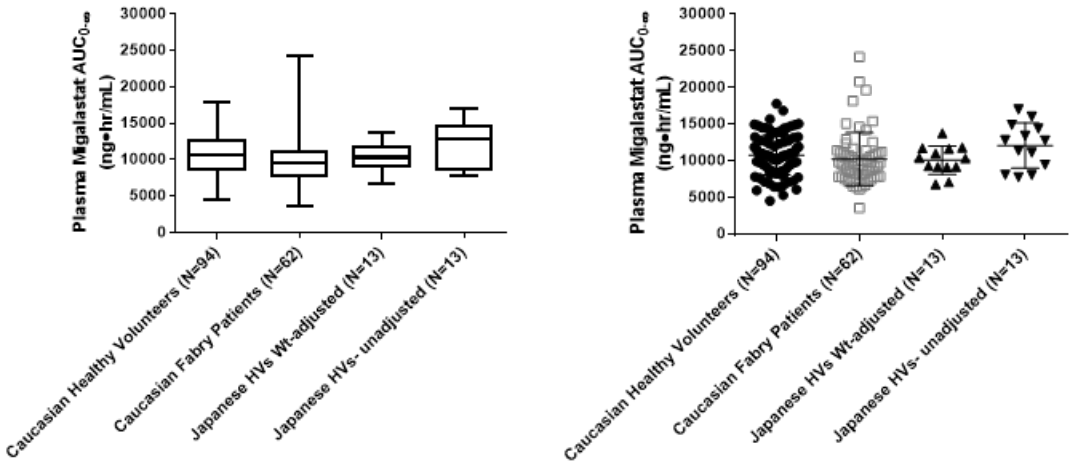
以上のことから、日本人ファブリー病患者における PK は日本人健康被験者と相違なく、また、外国人ファブリー病患者とも明らかな差はないと考えられる。すなわち、日本人ファブリー病患者における PK は MGM115806 試験で検討された日本人健康被験者の PK と相違ないと考える。

表 2.7.2 - 35　　健康被験者（AT1001-010 試験）とファブリー病患者（AT1001-011 試験）での単回投与後の PK パラメータの比較

PK Parameter	Migalastat HCl solution 150 mg (Study AT1001-010) (N=51)	Migalastat HCl solution 150 mg Study AT1001-011 (predicted parameters by population PK analysis) (N=62)
C_{max}[1] (ng/mL)	1635 (27.3)	1180 (32.9)
t_{max}[2] (hr)	3.00 (1.00, 6.00)	-
AUC_{0-t}[1] (ng·hr/mL)	10306 (24.5)	9033 (35.1)

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; N = number; t_{max} ＝observed time to reach C_{max}
1 Geometric mean (%CV)
2 Median (min, max)
Source: AT1001-010 CSR Appendix 16.1.9, MGM116016 Ammendment Table 7

図 2.7.2 - 7　　対象集団ごとの曝露量（箱ひげ図と散布図）



Box plot includes median, 1st and 3rd quartiles, minimum, and maximum values; scatter plot includes mean, standard deviation bars, and individual values; HVs = Healthy volunteers; Wt = Body weight

3.4　薬物－人口統計学的特性間相互作用

3.4.1　　年齢

第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験を通しての PPK 解析から、年齢はミガーラスタットの PK に影響を及ぼさないことが示された。

3.4.2　　性別

第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験を通しての PPK 解析から、性別はミガーラスタットの PK に影響を及ぼさないことが示された。

3.4.3　人種／民族

外国人健康被験者における液剤 25～2000 mg 単回経口投与後の PK プロファイルから、75～1250 mg の用量範囲で C_{max} と AUC に用量比例性が見られている（FAB-CL-101、FAB-CL-104、Johnson et al. 2013）。一方、1250 mg と 2000 mg の曝露量が同程度であったのは、この用量域においては吸収過程の飽和又は分布、組織結合、もしくは代謝の非線形性が認められるためであると考えられた（FAB-CL-104 試験）。

MGM115806 試験は、日本人健康被験者で液剤 50 mg 並びにカプセル剤 150 mg 及び 450 mg 単回経口投与後の安全性及び PK を検討した。本試験成績の概要は本項 2.1.1 に示す。本試験では、日本人健康被験者において 50～450 mg の範囲で C_{max} と AUC の用量比例性が示された。

日本人と外国人における単回投与時の PK の比較において、曝露量は日本人被験者と外国人被験者で同程度であった（表 2.7.2 - 36）。両集団の類似性は、PK パラメータを体重で補正した場合にはさらに顕著であった（表 2.7.2 - 37 及び図 2.7.2 - 8）。更に、日本人と外国人での平均値の差は各人種内での PK の個体間差よりはるかに小さかった（図 2.7.2 - 8）。また、日本人健康被験者を対象とした試験で臨床用量である 150 mg を投与したときの PK パラメータは外国人健康被験者を対象とした試験における値の範囲内にあった。この傾向は体重補正時に更に顕著であった。以上のことから、PK プロファイルに日本人と外国人で差は無く、これは体重を考慮した場合には特に明らかであった。人種間の PK パラメータ（AUC 及び C_{max}）の平均値の差は、各人種内での個体間差よりはるかに小さかった。この結果から、海外試験成績を利用することの妥当性が示された。

表 2.7.2 - 36　　日本人と外国人健康被験者における PK パラメータ

	MGM115806 (Japanese)			FAB-CL-101 (non-Japanese)			
	50 mg (N=14)	150 mg (N=13)	450 mg (N=13)	25 mg (N=6)	75 mg (N=6)	225 mg (N=6)	675 mg (N=6)
C_{max} (ng/mL)	734.3 (248.68)	2250.0 (824.08)	6097.7 (2308.52)	210.5 (70.45)	693.2 (113.18)	2200.0 (920.46)	6645.0 (1526.67)
t_{max} (hr)	2.93 (0.874)	3.42 (1.017)	3.73 (0.832)	3.00 (0.6325)	2.92 (1.201)	3.17 (0.753)	2.67 (0.817)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	4164.8 (1329.75)	11897.2 (3048.77)	32269.2 (10293.04)	1177.8 (359.31)	4744.4 (414.75)	12637.3 (5579.10)	36418.5 (8227.99)
CL/F (L/hr)	13.331 (4.8875)	13.473 (3.7431)	15.418 (5.2400)	18.950 (6.5350)	13.000 (1.0839)	18.633 (12.1307)	15.781 (3.4595)
$t_{½}$ (hr)	3.249 (0.7058)	3.824 (0.2533)	4.015 (0.2320)	3.035 (0.4757)	4.048 (0.6650)	4.622 (0.7107)	4.186 (0.3035)
CLr (L/hr)	6.425 (1.3068)	6.209 (1.0813)	6.077 (0.9582)	5.901 (0.0914)	5.727 (1.7096)	7.535 (1.3115)	7.661 (1.6035)

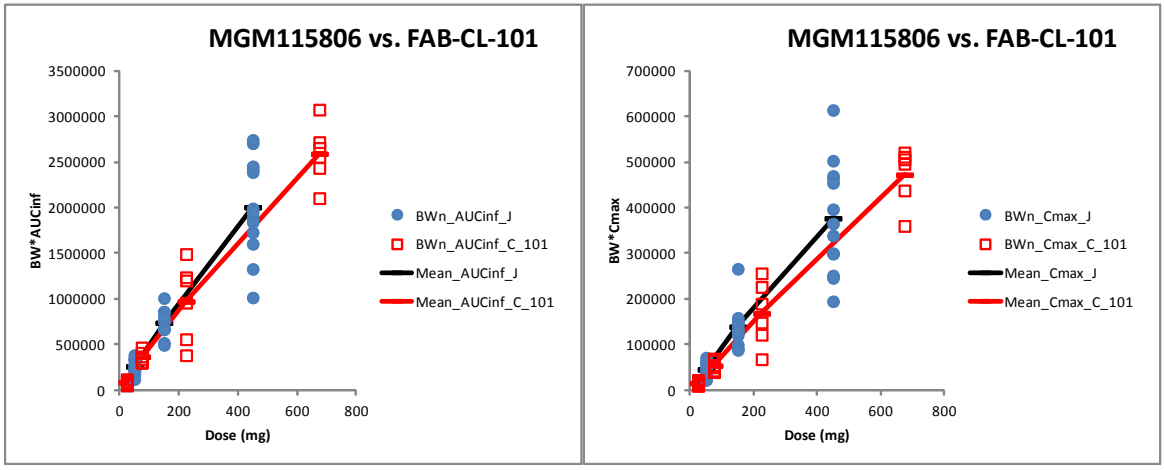
$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CL/F = apparent total clearance; CLr = renal clearance; N = number; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = observed time to reach C_{max}
Note: Arithmetic mean (standard deviation) are presented.
Source: MGM115806 CSR Table 3.02 and Table 3.05
FAB-CL-101 CSR Table 14.2.1.9, Table 14.2.1.10, Table 14.2.1.11, Table 14.2.1.12, Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.2, Table 14.2.2.3 and Table 14.2.2.4

表 2.7.2 - 37　　日本人及び外国人健康被験者における PK の試験間比較（150 mg：空腹時投与）

	Japanese	Non-Japanese				
	Study MGM115806	Study AT1001-016	Study AT1001-018	Study AT1001-015	Study AT1001-010	Study AT1001-014****
Formulation	capsule	capsule	capsule	capsule	solution	capsule
N	13	19	10	8	51	6
BW (kg)	63.5 (8.46)	76.7 (9.54)	76.4 (8.2)	77.8 (12.6)	72.0 (14.3)*	82.8 (13.1)
C_{max} (ng/mL)	2124 (36.3)	1561 (33.8)	1786 (25.9)	2100 (26.0)	1635 (27.3)	1516 (27.0)
C_{max} corr. BW***	1928	1709	1949	2334	1682	1793
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	11519 (27.4)	9805 (26.8)	9881 (25.6)	12397 (27.7)	10449 (24.7)	11029 (22.0)
AUC corr. BW***	10456	10737	10784	13778	10748	13046
$t_{1/2}$ (hr)	3.82 (6.6)	3.9 (11.3)	6.28 (60.4)	6.42 (1.93)**	3.82 (10.2)	6.34 (2.50)**
t_{max} (hr)	3.50 (2.00-5.00)	3.00 (1.50-6.00)	2.75 (1.50-4.00)	2.50 (1.50-3.00)	3.00 (1.00-6.00)	4.00 (2.00-6.00)

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed plasma concentration; N = number; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = observed time to reach C_{max}
BW (Body Weight): Mean (standard deviation)
C_{max}, $AUC_{0\text{-}inf}$, $t_{1/2}$: geometric mean (%CVb), %CVb=100*sqrt[exp(SD^2)-1]
t_{max}: Median (min - max)
*: N=52
**: Mean (standard deviation)
***: estimated BW is 70 kg
**** Parameters in this study are calculated from migalastat.

図 2.7.2 - 8　　日本人と外国人の曝露量の比較（体重補正、左：AUC_{inf} [ng·h/mL]·kg、右：C_{max} [ng/mL]·kg）



BWn_AUCinf_J = individual body weight normalized $AUC_{0\text{-}inf}$ in Japanese healthy subjects (blue closed circles in the left panel)
BWn_AUCinf_C_101 = individual body weight normalized $AUC_{0\text{-}inf}$ in non-Japanese (Caucasian) healthy subjects from Phase 1 clinical study, FAB-CL-101 (red open squares in the left panel)
Mean_AUCinf_J = mean body weight normalized $AUC_{0\text{-}inf}$ in Japanese healthy subjects (black line in the left panel)
Mean_AUCinf_C_101 = mean body weight normalized $AUC_{0\text{-}inf}$ in non-Japanese (Caucasian) healthy subjects from Phase 1 clinical study, FAB-CL-101 (red line in the left panel)
BWn_Cmax_J = individual body weight normalized C_{max} in Japanese healthy subjects (blue closed circles in the right panel)
Mean_Cmax_J = Mean body weight normalized C_{max} in Japanese healthy subjects (black line in the right panel)
BWn_Cmax_C_101 = individual body weight normalized C_{max} in non-Japanese (Caucasian) healthy subjects from Phase 1 clinical study, FAB-CL-101 (red open squares in the right panel)
Mean_Cmax_C_101 = Mean body weight normalized C_{max} in non-Japanese (Caucasian) healthy subjects from Phase 1 clinical study, FAB-CL-101 (red line in the right panel)
BW normalization: PK parameter X body weight

3.5　薬物間相互作用

3.5.1　　アガルシダーゼ アルファ又はベータ

AT1001-013試験で、男性ファブリー病患者を対象に、本剤（150 mg 又は 450 mg）単回経口投与とアガルシダーゼ アルファ又はベータの静注を併用したときの安全性及び PK に及ぼす影響を評価した。被験者は、ERT の静注単独投与を受けていた。次回の ERT を同じ用法・用量で静注する 2 時間前に、本剤の単回経口投与を併用した。また、次回の ERT 静脈内注入から 7 日後に、本剤 150 mg を単独で投与した。本試験において、合計 23 例の被験者が 1 回以上の本剤の投与を受け、全ての被験者が試験を完了した。12 例が第 1 期において本剤 150 mg の投与を受け、11 例が第 2 期において本剤 450 mg の投与を受けた。

ミガーラスタットの血漿中 PK

ミガーラスタットの血漿中 PK は、アガルシダーゼ併用によって影響を受けなかった（本剤 150 mg 単独投与時に対する本剤 150 mg とアガルシダーゼ併用時の幾何平均 AUC 比 = 1.06）。

血漿中 α-Gal A 活性に及ぼすミガーラスタットの影響

本剤 150 mg 及び 450 mg の単回経口投与と、アガルシダーゼ アルファ 0.2 mg/kg 或いはアガルシダーゼ ベータ 0.5 mg/kg 又は 1.0 mg/kg を併用することによって、アガルシダーゼへの全身曝露

量（α-Gal A 活性の血漿中 AUC）がアガルシダーゼ単独投与時の 1.2～5.1 倍に増大した。全体としては、α-Gal A 活性の $AUC_{0\text{-}inf}$の増加率は、本剤 150 mg 併用時で平均 2.9 倍、本剤 450 mg 併用時で平均 2.4 倍であった。α-Gal A 活性の増加の程度は、本剤の用量と相関していなかった。

血漿中総 α-Gal A タンパク質濃度に及ぼす血漿中ミガーラスタットの影響

本剤とアガルシダーゼ アルファ 0.2 mg/kg 或いはアガルシダーゼ ベータ 0.5 mg/kg 又は 1.0 mg/kg を併用したときに、血漿中総 α-Gal A タンパク質濃度に対する統計学的に有意な影響は認められなかった。しかし、アガルシダーゼ ベータ 1.0 mg/kg を投与した被験者では、本剤の併用によって、血漿中総 α-Gal A タンパク質濃度の上昇傾向が見られた。

アガルシダーゼの皮膚分布に対する血漿中ミガーラスタットの影響

本剤 150 mg 又は 450 mg を併用後、Day 2 の皮膚生検における活性型 α-Gal A 酵素の濃度は、アガルシダーゼ単独投与時に比べて一貫して上昇し、ミガーラスタット塩酸塩とアガルシダーゼの併用によって、組織中 α-Gal A 濃度が増大するという proof-of-concept が立証された。アガルシダーゼ 0.2 mg/kg 群及び 0.5 mg/kg 群において、アガルシダーゼ単独投与時に対する本剤併用後の皮膚の活性型 α-Gal A 濃度の増大は、本剤の用量に依存すると考えられた。皮膚における活性型 α-Gal A 濃度のベースラインからの増大は、おおむねアガルシダーゼの用量に依存した。

3.6　薬物－疾患間相互作用

3.6.1　　腎機能障害

ファブリー病被験者を対象にした臨床試験では、重度腎機能障害被験者（CLcr < 30 mL/min/1.73 m^2）及び／又は透析被験者を除外した。

ミガーラスタットは、主に未変化体として尿中に排泄される。AT1001-015試験において、腎機能障害を有する被験者に絶食下（4 時間以上絶食）で本剤 150 mg 単回経口投与時の PK を評価した。32 例の被験者が組み入れられ、うち 8 例が腎機能正常被験者、8 例が軽度腎機能障害被験者（CLcr 60 mL/min 以上、90 mL/min 未満）、8 例が中等度腎機能障害被験者（CLcr 30 mL/min 以上、60 mL/min 未満）、8 例が重度腎機能障害被験者（CLcr 15 mL/min 以上、30 mL/min 未満）であった。

腎機能正常被験者と比較して、軽度、中等度、重度腎機能障害被験者における $AUC_{0\text{-}inf}$は、それぞれ 1.2 倍、1.8 倍及び 4.5 倍に増大した。$t_{1/2}$は、腎機能の悪化に伴い有意に延長した。腎機能障害の重症度は、単回投与後の C_{max}には影響を及ぼさないと考えられた。投与 48 時間後の血漿中ミガーラスタット濃度から、重度腎機能障害被験者においては本剤 150 mg QOD 反復投与後に、さらなる蓄積が生じる可能性が示唆される。したがって、重度腎機能障害（CLcr < 30 mL/min/1.73 m^2）のファブリー病患者には、本剤の投与を行うべきではない。ミガーラスタットの PK に及ぼす透析の影響は評価していない。

3.6.2　肝障害

現在までのところ、本剤投与後の PK に及ぼす肝障害の影響を評価する試験は行われていない。その理由は以下のとおりである。ミガーラスタット塩酸塩の水への溶解性は高く、主要排泄経路が尿中排泄であること。ミガーラスタットはほとんど代謝されず、血漿中に 3 種のグルクロン酸抱合体が検出されたものの、投与量の 6%を超える代謝物は検出されなかったこと。グルクロン酸抱合体は糞中に排泄されず、尿中にのみ検出されたこと。投与量の 20%が糞中に排泄されたが、大部分が未変化体であることから、これらは未吸収分であると考えられ、絶対的バイオアベイラビリティが約 75%であることと一致すること（本項 3.2.1）。PK プロファイル及び肝機能障害がファブリー病の特徴でないことから、肝機能障害を有する被験者での試験は計画していない。

3.7　PPK 解析

ミガーラスタットの PPK 解析（MGM116016 試験 ）の目的を以下に示す。

- 経口投与後のミガーラスタットの生体内動態を特徴付ける PPK モデルを作成すること。
- 患者における特定の共変量が PK に及ぼす潜在的影響を評価すること。
- 第 3 相 AT1001-011 試験におけるその後の曝露量－反応解析のため、個々の患者の PK パラメータを推定すること。

PPK 解析は、最初に GlaxoSmithKline（GSK）社によって実施された。それらの解析を以下に示す。

- 2013 年初頭に、全ての最終第 1 相試験、2 件の最終第 2 相試験（FAB-CL-201 試験及び FAB-CL-204 試験）から得られた中間データ、並びに 2012 年 12 月に第 3 相 AT1001-011 試験から得られた中間データ（第 1 期データベース凍結）に基づき作成された、共変量を組み入れた中間 PPK モデル
- 2014 年 1 月に第 3 相 AT1001-011 試験から得られたデータベース固定前の第 1 期及び第 2 期 PK データに基づき作成された改訂 PPK モデル

GSK 社が使用した初期データセットは、AT1001-011 試験のデータベース固定前の日付であったため、その後、Nuventra 社が（データベース固定後の確立されたデータセットを用いて）AT1001-011 試験の最終 NONMEN データセットを作成し、重要な共変量の選択の段階を含めて、GSK 社のモデルを再実行した。

3.7.1　PPK 解析に組み入れられた試験

PPK 解析データは、幅広い用量（用量として、675 mg 以下）及びいくつかの投与スケジュール（QD、BID、QOD、Q4D 投与）で、空腹時に経口投与した 13 件の第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験から得られたものであった。ただし、

- 第 2 相試験である FAB-CL-202 試験及び FAB-CL-203 試験では、PK 評価用の検体を採取しなかったため、解析には組み入れなかった。

• 第 2 相試験である FAB-CL-205 試験では、疎な PK 評価用の検体を採取した。被験者 2-0202 を除いて、投与履歴の記録が不完全であったため、これらの検体は PPK モデルの構築に使用しなかった。

• 第 2a 相試験である AT1001-013 試験では、単剤療法試験ではなく、対象患者集団は ERT 実施中の患者であった。そのため、本試験はこの解析に組み入れなかった。

PPK 解析に組み入れた試験の概要を表 2.7.2 - 38 に示す。

表 2.7.2 - 38　　PPK 解析に含めた試験

Study	Phase	Study Description	Dose and Administration [1]	PK Population [2]	Migalastat PK Sampling
FAB-CL-101	1	Single dose escalation	Single dose of 25, 75, 225, or 675 mg (solution)	24 HVT (24M)	Blood samples were collected at Hour 0 (pre-dose), and 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16 and 24 hours post-dose.
FAB-CL-102	1	Multiple dose study	BID doses of 50 mg and 150 mg (solution) for 7 days	12 HVT (12M)	Blood samples were collected before the morning doses on Days 1, 5, 6 and 7, and at 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 and 12 hours after the morning doses on Day 1 and Day 7, respectively.
FAB-CL-103	1	Randomised, single dose cross-over fasting bioavailability study	Single dose of either 100 mg (four 25 mg capsules) or 100 mg (solution) on fasting	15 HVT (15M)	Blood samples were collected before dosing (0 hour) and at 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16 and 24 post-dose.
FAB-CL-104	1	Double-blinded, placebo-controlled single dose safety and tolerability study	Single dose of 500 mg (solution)	6 HVT (4M/2F)	Blood samples were collected before dosing (0 hour) and at 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16 and 24 post-dose.
AT1001-010	1	Four-way crossover Thorough QT study	Single doses of 150 mg (solution)	51 HVT (26M/25F)	Blood samples were collected on Study Day +1 at pre-dose (0 hour), 0.5, 1, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 10, 12 and 22.5 hours post-dose.
AT1001-014	1	Absorption, distribution; metabolism, and excretion study	Single dose of 150 mg [^{14}C] migalastat HCl(solution) containing 1μCi migalastat HCl	6 HVT (6M)	Blood samples were collected at pre-dose (0 hour) and 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192, 216 and 240 hours post-dose.
AT1001-015	1	Renal Impairment study	Single dose of 150 mg (150 mg capsule)	32 [3] (8 normal, 8 mild, 8 moderate, 8 severe)	Blood samples were collected at pre-dose (0 hour) and 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 24, 48, 72, 96 and 120 hours post-dose.
AT1001-016	1	Cross-over study on food effects	Single dose of 150 mg (150 mg capsule) on fasting	20 HVT (12M/8F)	Blood samples were collected at pre-dose (0 hour), and 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 and 24 hours post-dosing.
MGM115806	1	Cross-over, dose-escalation study in healthy Japanese population	Single dose of 50 mg (10 mg/mL solution), 150 mg (150 mg capsule), and 450 mg (150 mg capsule) on separate days at least 7 days apart	14 Japanese HVT (14M)	Blood samples were collected at pre-dose (0 hour) and 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16 and 24 hours post-dose.

表 2.7.2 - 38　PPK 解析に含めた試験（続き）

Study	Phase	Study Description	Dose and Administration [1]	PK Population [2]	Migalastat PK Sampling
FAB-CL-201	2	Dose-escalation study	BID dosing (25 mg capsules) at dosages of 25, 100, then 250 mg for 2 weeks, respectively, separated by 24-hour washout; A daily dose of 50 mg during extensions (Day 43 to Week 96).	9 Patients [4] (9M)	Blood samples were collected on Days 1, 14, 15, 28, 29, and 42 before the morning dose and at 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, and 10 hours post-dose. Blood samples were also collected 14 to 12 hours before the morning dose on Days 14, 28, and 42. During the treatment extension, blood samples were collected at Week 24.
FAB-CL-204	2	Parallel-group, dose comparison	QOD doses of 50, 150, or 250 mg (25 mg capsule)	9 Patients [4] (9F)	Blood samples were collected on Days 1, 14, and 84 at pre-dose and 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, and 10 hours post-dose. Blood samples were also collected at 12 hours before the doses on Days 14 and 84.
FAB-CL-205	2	Dose escalation and extension	One patient (2-0202) was switched to 150 mg (150 mg capsule) Q4D after Visit 18.	1 Patient [4] (1M)	Roughly 10 weeks and 26 weeks after the start of the 150 mg Q4D regimen, blood samples were collected at pre-dose, and 3, 48, 72 and 96 hours post-dose.
AT1001-011	3	Randomised, double-blind, placebo-controlled	Stage 1 (6 months): 150 mg (150 mg capsule) QOD Stage 2 (6 months): Open-label 150 mg (150 mg capsule) QOD	62 Patients [4] (24M/38 F)	Blood samples were collected during visits in Month 1 (Stage 1) and Month 7 (Stage 2) at pre-dose and 2, 3, and 4 hours post-dose. A fourth post-dose blood sample was taken between 6 and 8 hours post-dose.

BID = *bis in die* (twice daily); F = female; HVT = healthy volunteer; M = male; PK = pharmacokinetic; QOD = *quaque otra die* (once every other day); Q4D = *quaque quattor die* (once every 4 days)

[1] Only the dosing and regimens within the scope of PPK analysis (oral dosing of migalastat HCl, dosage ≤ 675 mg, fasting condition) are described here.

[2] Number of subjects described here are only those who received dosing and regimens that were within the scope of PPK analysis.

[3] Renal impairment status: Normal if creatinine clearance (CLcr, calculated by Cockcroft-Gault formula) at screening ≥ 90 mL/min; Mild if 60 mL/min ≤ CLcr < 90 mL/min; Moderate if 30 mL/min ≤ CLcr < 60 mL/min; and Severe if 15 mL/min ≤ CLcr < 30 mL/min.

[4] Patient = Patient with Fabry disease who is either enzyme-replacement therapy (ERT)-naïve or at least 1 month (Phase 2) or 6 months (Phase 3) since last ERT dose

Source: MGM116016 Table1

3.7.2　方法

PPK 解析データは、液剤又は本剤を 25～675 mg の範囲で、複数の用法で空腹時に経口投与した第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験から統合した。

PPK 解析は、NONMEM（GSK 社の解析では version 7.1、Nuventra 社の解析では version 7.3）において、ADVAN4 サブルーチン及び FOCE-I 法を用いて実施した。共変量を組み入れた中間 PPK モデルは、GSK 社が 2013 年初頭に、その時点で入手可能であった中間 PPK データに基づき作成したものであった。改訂 PPK モデルは、2014 年初頭に、GSK 社が最終 PPK データに基づきバリデートした。2015 年 3 月、Nuventra 社は、モデルを最適化し、バイアスを最小限に抑えるために、このモデルを改良した。

モデル構築は、単純モデルから始めて、モデルの特性（例えば、コンパートメント、ラグタイム、分散、共変量）を順次追加し、追加項目の統計的有意差、診断グラフィックス及び／又は生理学的妥当性の改善の検討を実施した。診断プロットの評価、生理学的妥当性の検討及び統計学的評価に基づいて、モデルの特性（例えば、ラグタイム、コンパートメント）が追加又は削除された。階層モデル間の goodness-of-fit は、NONMEN により得られた目的関数値（OFV）の差によって評価した。2 つの階層モデル又はネスティド・モデル間の OFV の差は、ほぼ自由度 n のχ^2分布を与える。したがって、2 つのネスティド・モデル間の差の有意水準を得るために OFV を用いた（詳細なモデル構築手順は付録に記載した）。PPK 解析で検討した共変量には、以下のステップで記載したものが含まれている。変数増加法での各ステップにおける保持及び効果の p 値は 0.001 であった。

表 2.7.2-46 に記載された手順の要約を以下に示す。

1. モデルのアップデートは、Nuventra データセットを用いて GSK モデルで開始した。偏りは、人為的に高い CLcr 又は eGFR（これらの被験者は低い血清クレアチニン値を有する）に関連すると考えられる CL/F 対 CLcr 又は CL/F 対 eGFR プロットの事後解析における ETA（IIV）に注目した。このモデル（Run 5）は次のステップに繰り越された。
2. 腎機能は最も重要な共変量であるため、eGFR の CL/F に対する効果を線形モデル、パワーモデル又は eGFR> 120 mL/min/1.73 m^2を 120 mL/min/1.73 m^2として評価した。また、CL/F 対 eGFR プロットの ETA における偏りを減少させるために、CL/F に対する CLcr（eGFR の代わりに）の効果も検討した。eGFR<120 mL/min/1.73 m^2の患者ではパワーモデルを用いて CL/F に対する eGFR の効果を検討した。eGFR>120 mL/min/1.73 m^2の患者では CL を記述する別のパラメータも用いて検討し（Run 7）、次ステップに引き継がれた。
3. Run 7 をベースモデルとして V_2/F に対する体重及び健常人（HVT）の効果を検討した。これらを削除することにより、OFV に統計学的に高い有意差（p <0.0001）のある増加がもたらされたため、Run 7 モデルが引き継がれた。
4. Run 7 からの ETA 対共変量のプロットを評価した結果、アジア人及びヒスパニック系の被験者では CL/F の ETA に偏りがあり、ファブリー病患者では偏りが少なく、アジア人での V_2/F の

ETA に偏りがあった。したがって、これらは単変量共変量とし、OFV の変化が保守的である（ベースモデルとして Run 7 を使用して）10.83 ポイント（χ^2<0.001、自由度 1）以上の場合にのみ含めた。統計学的に有意な唯一の共変量は、進行モデル（Run 19）で保持された CL/F に対するファブリー病の効果であった。

5. 共変量ステップは最良モデルでは機能せず、ETA 推定値の算術平均値はラグタイムの ETA（ETA5）に対して統計学的に有意であった（ETA5 の平均値がゼロであるという帰無仮説が棄却されていることを示す）ため、Ka（傾き、切片、ラグタイムを含む）の 3 つの ETA の妥当性を評価することとした。ラグタイムの ETA を削除した Run 21 が最終的に Nuventra モデルとなった。

6. ファブリー病対健常人は CL/F 及び V_2/F に同じ方向性の効果を示したため、バイオアベイラビリティー（F）に対するファブリー病の効果を評価した結果、OFV が上昇したため Run 21 を最終モデルとした。

モデルの性能は、ノンパラメトリックなブートストラップと visual predictive check で評価した。個々のファブリー患者の PK プロファイルのシミュレーション及び PK パラメータの算出を行った。

個々のファブリー病患者における PK プロファイルをシミュレーションし、曝露量に関する PK パラメータを導出した。

最終解析には、用量 675 mg 以下の経口投与を受け、1 本以上の PK 評価用検体で血漿中ミガーラスタット濃度が測定可能であった合計 260 例（健康被験者 179 例及びファブリー病患者 81 例）を組み入れた。

3.7.3　結果

被験者の人口統計学的特性及び重要な背景特性を表 2.7.2 - 39 に示す。

最終的な PPK モデルパラメータの推定値を表 2.7.2 - 40 に示す。

表 2.7.2 - 39　　PPK 解析に含めた試験での被験者背景及びベースラインの値

Study	FAB-CL-101	FAB-CL-102	FAB-CL-103	FAB-CL-104	AT1001-010	AT1001-014	AT1001-015	AT1001-016	MGM115806	FAB-CL-201	FAB-CL-204	FAB-CL-205	AT1001-011	Total
Clinical Phase	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	-
N	24	12	15	6	51	6	32	19	14	9	9	1	62	260
Age in Years, Median (Range)	22 (19, 47)	33.5 (22, 48)	32 (19, 55)	30 (22, 44)	24 (21, 54)	34 (32, 51)	65.5 (40, 74)	41 (23, 56)	27.5 (22, 38)	39 (17, 58)	43 (36, 62)	71 (71, 71)	45 (16, 68)	36 (16, 74)
Sex, n (%)														
Female	-	-	-	2 (33.3)	26 (51.0)	-	9 (28.1)	7 (36.8)	-	-	9 (100)	-	38 (61.3)	91 (35.0)
Male	24 (100)	12 (100)	15 (100)	4 (66.7)	25 (49.0)	6 (100)	23 (71.9)	12 (63.2)	14 (100)	9 (100)	0 (0)	1 (100)	24 (38.7)	169 (65.0)
Race, n (%)														
White	21 (87.5)	7 (58.3)	15 (100)	2 (33.3)	40 (78.4)	3 (50.0)	26 (81.2)	14 (73.7)	0 (0)	9 (100)	8 (88.9)	1 (100)	58 (93.5)	204 (78.5)
Black	2 (8.33)	5 (41.7)	-	3 (50.0)	6 (11.8)	1 (16.7)	3 (9.38)	5 (26.3)	-	-	-	-	-	25 (9.62)
Asian	1 (4.17)	-	-	1 (16.7)	4 (7.84)	1 (16.7)	3 (9.38)	-	14 (100)	-	-	-	-	24 (9.23)
Other	-	-	-	-	1 (1.96)	1 (16.7)	-	-	-	-	1 (11.1)	-	4 (6.45)	7 (2.69)
Weight in kg, Median (Range)	76.1 (54.0, 87.6)	75.9 (64.2, 85.0)	80.7 (68.0, 98.9)	78.6 (64.8, 85.8)	69.0 (47.7, 99.9)	85.4 (66.5, 101)	74.4 (54.3, 113)	75.8 (64.2, 99.3)	61.0 (53.9, 89.0)	81.0 (54.0, 116)	71.5 (53.8, 141)	72.4 (72.4, 72.4)	70.0 (38.0, 108)	74.0 (38.0, 141)
Baseline eGFR in mL/min/1.73m^2, Median (Range)	102 (71.8, 138)	87.8 (76.0, 97.6)	92.0 (57.2, 119)	113 (108, 150)	89.7 (58.9, 141)	94.6 (75.5, 100)	59.6 (7.10, 104)	92.5 (64.3, 118)	103 (78.0, 153)	101 (81.6, 158)	84.9 (72.9, 116)	16.9 (16.9, 16.9)	83.9 (39.9, 236)	89.8 (7.10, 236)
Healthy Subjects, n (%)	24 (100)	12 (100)	15 (100)	6 (100)	51 (100)	6 (100)	32 (100)	19 (100)	14 (100)	-	-	-	-	179 (68.8)
Fabry Patient, n (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9 (100)	9 (100)	1 (100)	62 (100)	81 (31.2)

eGFR = estimated glomerular filtration rate
Source: MGM116016 Synopsis Sumarry Table

表 2.7.2 - 40　　最終モデルでの各パラメータの推定値

Parameter		NONMEM		Bootstrap			
	Unit	Estimate	%RSE	Estimate	%RSE	95% CI (bootstrapped)	
Apparent Clearance (CL/F)	L/hr	17.1	0.153	17.0	2.70	11.8	22.4
Apparent Central V_d (V_2/F)	L	63.6	0.053	63.5	2.87	58.0	69.2
App. Inter-Cpt. Clearance (Q/F)	L/hr	0.95	0.052	0.949	0.046	0.855	1.04
Apparent Peripheral V_d (V_3/F)	L	25.7	0.108	25.7	2.87	20.1	31.3
Lagtime (h)	hr	0.18	0.047	0.177	0.008	0.161	0.192
K_a (intercept)	1/hr	0.26	0.091	0.256	0.024	0.210	0.302
K_a (slope)		0.27	0.089	0.270	0.022	0.229	0.314
eGFR-related CL/F		0.95	0.054	0.947	0.050	0.849	1.04
Body weight (BW)-related CL/F		0.44	0.216	0.448	0.098	0.250	0.633
BW-related V_2/F		0.65	0.173	0.655	0.112	0.432	0.870
Fractional Change in V_2/F related to Fabry disease		-0.28	0.146	-0.274	0.037	-0.347	-0.204
CL/F for those with eGFR >120 mL/min/1.73 m^2		18.6	0.164	18.5	3.19	12.3	24.8
Fractional Change in CL/F related to Fabry disease		-0.16	0.243	-0.161	0.036	-0.231	-0.09
Inter-Individual Variability (IIV)							
IIV on CL/F	(%)	54.8		30.1		26.9	33.6
IIV on V_2/F	(%)	57.5		29.2		25.4	33.0
IIV on K_a (slope)	(%)	92.2		33.2		29.1	37.1
IIV on K_a (intercept)	(%)	77.5		59.9		45.2	72.4

表 2.7.2 - 40　　最終モデルでの各パラメータの推定値（続き）

Parameter		NONMEM		Bootstrap			
	Unit	Estimate	%RSE	Estimate	%RSE	95% CI (bootstrapped)	
Residual Variability							
Proportional Component	(%)	51.0		25.6		23.9	27.2
Additive Component	(ng/mL)	2.85		8.03		7.53	8.54

CI = confidence interval; %RSE = relative standard error
Source: MGM116016 Ammendment Table 3

最終 PPK モデルは、デポコンパートメント（depot compartment）を含む 2－コンパートメントモデルであった。このモデルによって、腎機能の程度が異なる健康被験者及びファブリー病患者において、広い用量範囲（25～675 mg）及びいくつかの用法（QD、BID、QOD 及び Q4D 投与）にわたって経口投与後の血漿中 PK を適切に特徴付けることができる。

吸収モデルでは、C_{max}を捉えるため、最終投与後の時間に線形に依存する吸収速度定数を用いた。

ファブリー病患者における中央コンパートメントのみかけの分布容積（V_2/F、以下 V_2とする）は 60.3 L であり、これは健康被験者（47.5 L）よりも 34%大きい。曝露量のばらつきを決定付ける最も重要な要因は、ベースライン時の eGFR 及び体重（BW）であった。

• 中央コンパートメントの見かけのクリアランス（CL/F、以下 CL とする）のフルモデルは、次のように表すことができる。

$$\mathrm{CL} = \mathrm{tvCL} * \left(\frac{\mathrm{eGFR}}{90}\right)^{\mathrm{CLeGFR}} * \left(\frac{\mathrm{BW}}{74.25}\right)^{\mathrm{CLBW}} * \exp(\mathrm{ETA\ of\ IIV\ on\ CL}),$$

ここで、tvCL は中央コンパートメントのクリアランスの典型値（中央コンパートメントのクリアランスの母集団平均値の推定量）、CLeGFR（又は CLBW）は CL に及ぼす eGFR（又は BW）の影響を特徴付けるベキ関数の指数、IIV は個体間変動を表す。

• V_2のフルモデルは、次のように表すことができる。

$$\mathrm{V2} = \mathrm{tvV2} * \left(\frac{\mathrm{BW}}{74.25}\right)^{\mathrm{V2BW}} * (1 + \mathrm{V2HVT})^{1-\mathrm{FBRY}} * \exp(\mathrm{ETA\ of\ IIV\ on\ V2}),$$

ここで、tvV_2は、中央コンパートメントの分布容積の典型値（中央コンパートメントの分布容積の母集団平均値の推定量）、V_2BW は V_2に及ぼす BW の影響を特徴付けるベキ関数の指数、FBRY は被験者の健康状態についての二値指標（0 = 健康被験者、1 = ファブリー病患者）、V_2HVT はファブリー病患者に対する健康被験者（HVT）の V_2変化率である。

上記の CL モデルを仮定すると、観察された体重及び eGFR の範囲における CL 変化の範囲を予測できる（表 2.7.2 - 41）。eGFR 及び体重の両極（10～90 パーセンタイル）における変化倍率は、体重については±13%、eGFR については±30%であった。

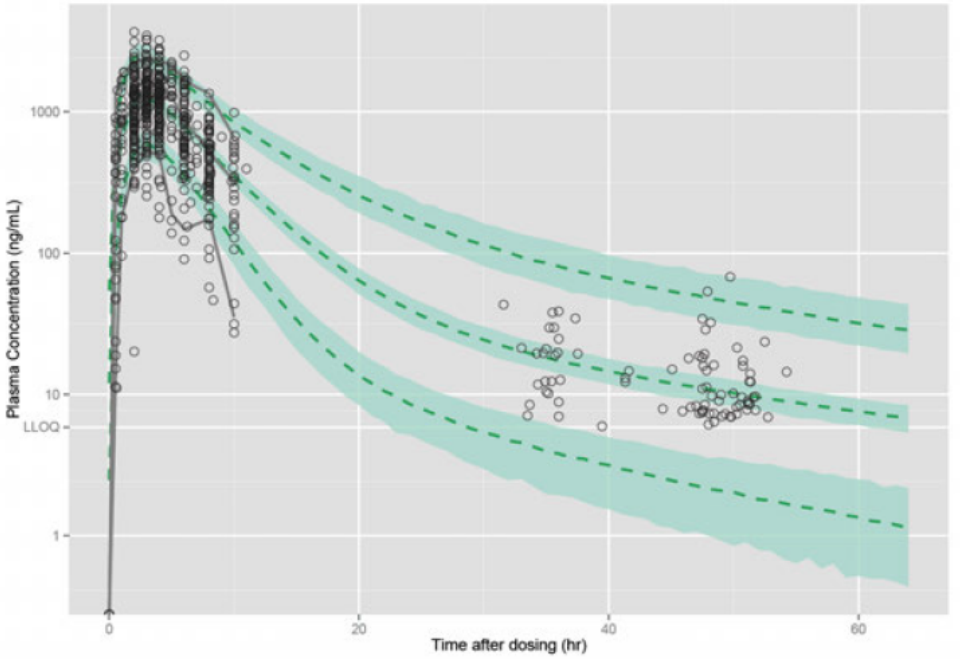
表 2.7.2 - 41　　体重又は／及び eGFR の CL に与える影響

Covariates	Fold Change in CL against the Median				
	Min	10%	Median	90%	Max
BW [1]	0.742	0.891	1.00	1.10	1.34
eGFR [2]	0.090	0.660	1.00	1.31	1.09
BW and eGFR jointly [3]	0.067	0.588	1.00	1.44	1.46

CL = apparent total clearance; eGFR = estimated glomerular filtration rate; BW = body weight
[1] Fold change = (BW^CLBW)/ median CL in which CLBW = 0.448
[2] Fold change = (eGFR^CLeGFR) in which CLeGFR = 0.947 for those with eGFR ≤120 mL/min/1.73 m^2 and CL=18.5 for those >120 mL/min/1.73 m^2 divided by the median CL
[3] Fold change = BW and eGFR related CL divided by the median
Source: MGM116016 Table 6

健康被験者での単回経口投与後及びファブリー病患者での QOD 経口投与後の定常状態におけるミガーラスタットの血漿中 PK についての visual predictive check によって、これらの被験者における実際の濃度測定値が、予測された 90% CI の範囲内に良好に収まることが示された（図 2.7.2 - 9 及び図 2.7.2 - 10）。

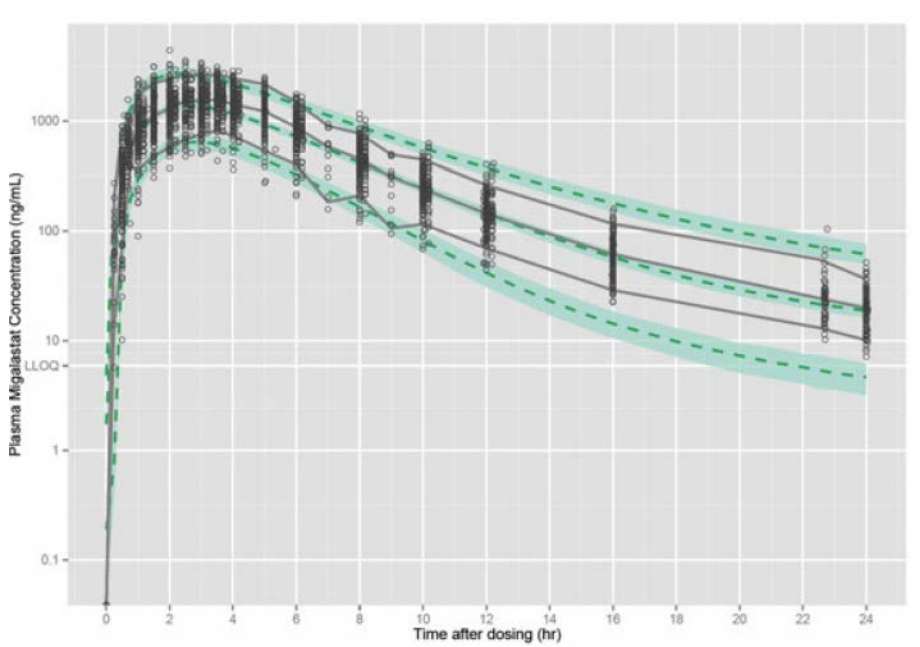
図 2.7.2 - 9　　Visual predictive check（ファブリー病患者）



- Data points represent the observed plasma migalastat concentrations at the actual time after dosing that are no more than 12 hours post-dose.
- Solid lines represent the 5%, median, and 95% percentiles of the scaled observed PK data binned by the planned time point after the dosing.
- Dashed lines represent the 5%, median, and 95% percentiles of the simulated (n=1000) values of the predicted 5%, 50% and 95% percentiles, respectively.
- Shaded regions encompass 95% CI of the 5%, median, and 95% percentiles of the simulated (n=1000) values of the predicted 5%, 50% and 95% percentiles, respectively.

Source: MGM116016 Figure 7

図 2.7.2 - 10　　Visual predictive check（健康被験者）



- Data points represent the observed plasma migalastat concentrations, linearlty scaled according to Equation 5, at the actual time after dosing.
- Solid lines represent the 5%, median, and 95% percentiles of the scaled observed PK data binned by the planned time point after the single dosing.
- Dashed lines represent the 5%, median, and 95% percentiles of the simulated (n=1000) values of the predicted 5%, 50% and 95% percentiles, respectively.
- Shaded regions encompass 95% CI of the 5%, median, and 95% percentiles of the simulated (n=1000) values of the predicted 5%, 50% and 95% percentiles, respectively.

Source: MGM116016 Figure 6

AT1001-011試験での QOD 経口投与後のミガーラスタットの PK プロファイルをシミュレーションすることによって、AUC、C_{max}、トラフ濃度、消失半減期などを推定した。

結論：

経口投与後のミガーラスタットの血漿中 PK は、線形の時間依存的な吸収を伴う 2－コンパートメント PPK モデルによって良好に特徴付けられた。

曝露量のばらつきを決定付ける最も重要な要因は、腎機能であり、eGFR が 30～120 mL/min/1.73 m^2のときの曝露量の変化は平均で 3 倍程度であった。曝露量のばらつきを決定付ける第 2 の要因は、被験者の体重であり、体重が 50～170 kg のときの曝露量の変化は 2 倍未満であった。このような平均差は臨床的に意味のあるものではない。

予測されたファブリー病患者の曝露量は、健康被験者で報告された曝露量と同程度であった。

3.8　PD

3.8.1　　反応性変異に関する HEK アッセイの基準

In vivo においてミガーラスタットに反応すると予想される反応性 *GLA* 変異型を *in vitro* で特定するため、10 µmol/L のミガーラスタット塩酸塩に対する変異型の反応の大きさを考慮し、ヒト

胎児腎細胞（HEK）-293 に基づくアッセイの基準を確立した。濃度を 10 µmol/L に設定したのは、この濃度がヒトにおける 150 mg 単回経口投与後の平均の C_{max}に近い値であるためである。ミガーラスタットとのインキュベーション後に顕著な活性増加を示す変異型の基準として、最小反応量（例、ベースラインの 1.2 倍以上の増大、かつ野生型の 3%以上の絶対的増大）を定めた。このような変異型は、細胞又は組織の種類の違いや、内因性変異型の発現レベルなどのその他の変量とは無関係に、*in vivo* においてミガーラスタットに対してより大きな反応を示すと想定された。また、*in vivo* における野生型酵素活性の 1%～5%の増大は、臨床的に意味のあるものであると考えられている（Conzelmann and Sandhoff, 1983; Desnick, 2004）。

最小反応量の規定値を変化させたいくつかの異なる基準（例、ベースラインの 1.2 倍、1.5 倍、1.6 倍、1.7 倍又は 1.8 倍以上の増大、かつ野生型の 3%、4%又は 5%の絶対的増大）を用いて、HEK-293 細胞で観察された変異型の反応を、第 2 相試験で得られた男性患者の PBMC での α-Gal A（19 種類の変異型）の反応と比較した。この基準を設定した時点で入手可能であった全 HEK-293 細胞データセット（300 種類を超える変異型を含む）に基づき、これらの様々な基準を満たす変異型の総数を算出した。反応性の基準として選択した上記 2 つの数値（1.2 倍及び野生型の 3%）は、HEK-293 細胞の結果を第 2 相試験における男性患者の PBMC 中 α-Gal A の反応と比較したときに最も高い感度及び特異度を示したことから（感度 = 1、特異度 = 0.88）、これらが HEK-293 細胞の反応性基準となることが確認された（RR1001-22-01 試験）。

基準は以下のとおりである：

- 反応性変異型の α-Gal A 活性は、ミガーラスタット塩酸塩 10 µmol/L において、相対的増大がベースラインの 1.2 倍以上の有意な増加、かつ絶対的増大が野生型の 3%以上でなければならない。
- ベースライン時の α-Gal A 活性が検出下限未満の変異型は、ミガーラスタット塩酸塩 10 µmol/L において、α-Gal A 活性の絶対的増大が野生型の 3%以上であった場合は、この基準を満たすとみなされる。

絶対的増大（野生型に対する比率%）

＝（ミガーラスタット塩酸塩 10 µmol/L 存在下での変異型のα-Gal A 活性の野生型の活性に対する比率%）－（ベースラインでの変異型のα-Gal A 活性の野生型の活性に対する比率%）

相対的増大（倍）

＝ミガーラスタット塩酸塩 10 µmol/L 存在下での変異型のα-Gal A 活性÷ベースラインでの変異型のα-Gal A 活性

統計学的に有意な α-Gal A 活性の増加を示さない変異型は、これらの基準を満たさないとみなした。

3.8.2　α-Gal A 活性及び GL-3 量に及ぼすミガーラスタットの作用

ファブリー病患者を対象にした 5 件の第 2 相試験が完了した。いずれも、非対照非盲検試験であった。

FAB-CL-201試験は、用量漸増試験であり、9 例の男性被験者に本剤 25 mg、100 mg 及び 250 mg を 2 週間 BID 投与した。用量漸増期が終了した時点で、本剤 25 mg を 6 週間 BID 投与し、その後は任意で延長期に参加できるものとし、延長期には 50 mg を QD 投与した。一部の被験者では、全投与期間は最長 97 週間となった。さらに 6 例の被験者は、本剤 150 mg QD 投与を 2 週間受けたが、スクリーニング不合格となった。

さらに 3 件の試験（FAB-CL-202 試験 、FAB-CL-203 試験 及び FAB-CL-204 試験 ）において、18 例が 12 又は 24 週間にわたって本剤の QOD 投与を受け、その後任意の延長期に参加した。全投与期間は 48 週間となった。合計 9 例の男性及び 4 例の女性が 150 mg の QOD 投与を受けた。また女性 2 例が 50 mg、女性 3 例が 250 mg の QOD 投与を受けた。

男性ファブリー病患者における本剤 25 mg、100 mg 及び 250 mg BID 投与、並びに 150 mg QOD 投与は、ほぼ全ての被験者で WBC 中 α-Gal A 活性を上昇させ、ベースライン時に α-Gal A 活性が非常に低かった被験者でも上昇が見られた（FAB-CL-201 試験、FAB-CL-202 試験及び FAB-CL-203試験）。臨床試験用 HEK アッセイに基づきミガーラスタットに反応性であると分類された変異型を保有する 3 例の男性ファブリー病患者において、尿中 GL-3 の減少が認められた（FAB-CL-202試験）。FAB-CL-201 試験及び FAB-CL-203 試験の男性ファブリー病患者では、一貫した尿中 GL-3 の減少は認められなかった。入手可能な最終時点（Week 12、Week 24 又は Week 48）の生検検体における CI 中の GL-3 を、Barisoni 法を用いて組織学的にスコア化したところ、臨床試験用 HEK アッセイに基づきミガーラスタットに反応性であると判定された変異型を保有する被験者において、ベースラインに比べて GL-3 が減少する傾向が認められた（FAB-CL-202 試験及び FAB-CL-203 試験）。

本剤 50 mg、150 mg 又は 250 mg の QOD 投与を受けた女性ファブリー病患者では（FAB-CL-204 試験）、全ての被験者で Week 24 までに WBC 中 α-Gal A 活性が上昇した。Week 48 時点で、9 例中 8 例において上記の上昇が持続していた。9 例中 7 例において、Week 48 までに尿中 GL-3 の減少が認められた。尿中 GL-3 が最も早期に、また最も一貫して減少した 3 例（本剤 150 mg 又は 250 mg 群）は、臨床試験用 HEK アッセイにおいて反応性変異型を保有していた。入手可能な最終時点（Week 48 又は Week 12）の生検検体における CI 中の GL-3 を、Barisoni 法を用いて組織学的にスコア化したところ、9 例中 6 例においてベースラインに比べて GL-3 が減少した。

FAB-CL-205試験は、完了した試験である FAB-CL-201 試験、FAB-CL-202 試験、FAB-CL-203 試験及び FAB-CL-204 試験から移行した 23 例の被験者を対象にした、第 2 相、非盲検、非対照、長期延長試験である。組入れ時点で有効であった治験実施計画書改訂版に応じて、本剤 150 mg QOD 投与開始後に用量漸増期を開始するか、あるいは直接用量漸増期を開始した。用量漸増期では、本剤 250 mg 及び 500 mg の 3 日間投与／4 日間休薬の用法を評価した。安全性及び PK のデータを精査した結果、150 mg QOD 投与の方が、ベネフィットーリスクプロファイルが好ましいことが示された。治験実施計画が修正され、大多数の被験者を本剤 150 mg QOD 投与に戻した。

組み入れた 23 例の被験者のうち、8 例において腎臓生検の対検体［先行する試験のベースライン時、Visit 8 及び Visit 12（7 例）］の評価が可能であった。Visit 8 では 5 例、Visit 12 では 4 例の反応性変異を保有する被験者において IC GL-3 封入体の減少が見られ、非反応性変異を保有する

3 例では、ばらつきが見られた。その他の腎細胞における GL-3 封入体、%IFTA 又は糸球体硬化症については、一貫した傾向は認められなかった。

3.8.2.1　　日本人ファブリー病患者におけるα-Gal A 変異

これまでに日本人ファブリー病患者から 66 種類の *GLA* ミスセンス変異が報告されている。このうち 30 種類（約 45%）は外国人ファブリー病患者からも報告されている。表 2.7.2 - 42 に日本人ファブリー病患者において報告されている *GLA* 変異、引用文献及び GLP-HEK アッセイ（米国[redacted]社）による本剤への反応性の結果を示した。日本人ファブリー病患者で報告されている 66 種類の変異型のうち、これまでに 61 種類について GLP-HEK アッセイを行っている（表 2.7.2 - 42 及び表 2.7.2 - 43）。これら 61 種類の変異型のうち 30 種類（約 49%）が本剤に対する反応性の基準を満たした。本剤に対して反応性を示したこれら 30 種類のうち 11 種類（約 37%）は外国人ファブリー病患者でも報告されている変異型であった。上記の変異型には、AT1001-012 試験に参加した日本人患者に認められた下記の変異型も含まれる。

- Q312R（男性患者 1 例、本剤へ反応性あり）
- L403S（男性患者 1 例、本剤へ反応性あり）
- Q279E（女性患者 1 例、本剤へ反応性あり）
- G260A（女性患者 1 例、本剤へ反応性あり）
- M96I（男性患者 1 例、本剤へ反応性あり）
- M296I（女性患者 1 例、本剤へ反応性あり）
- R342Q（女性患者 1 例、本剤へ反応性なし）

表 2.7.2 - 42　　日本人ファブリー病患者で報告されている *GLA* ミスセンス変異

Mutation	Japanese Reference	Non-Japanese Reference	Amenable? (Y/N)	Number of Patients with this Mutation in Migalastat Clinical Program
A20P	Nakao et al. N Engl J Med. 1995		Y	
A37V	Nakamura et al. J Hum Genet. 2010		Y	
M42V	Shimotori et al. Hum Mutat. 2008	Davies et al. Eur J Hum Genet. 1996	Y	
M51I	Tsukimura et al. Mol Genet Metab. 2011	Spada et al. Am J Hum Genet. 2006	Y	
M72V	Takata et al. Brain Dev. 1997	Ishii et al. Biochem J. 2007	Y	
M76T	Shimotori et al. Hum Mutat. 2008		Y	
M96I*	[redacted] Amicus 012		Y	1
A97P	Kimura et al. Br J Dermatol. 2002		Y	
R112H#	Shimotori et al. Hum Mutat. 2008	Eng et al. Hum Mol Genet. 1994	Y	3
A156V#	Okumiya et al. Hum Genet. 1995	Ishii et al. Biochem J. 2007	Y	
L166V#	Okumiya et al. Hum Genet. 1995		Y	
G195V#	Nakano et al. PLoS One. 2013		Y	
V199M	Inoue et al. J Hum Genet. 2013	Shabbeer et al. Mol Genet Metab. 2002	Y	
P205T#	Shimotori et al. Hum Mutat. 2008	Blanch et al. Hum Mutat. 1996.	Y	5
P210L	Sueoka et al. PLoS One. 2015		Y	
N215S#	Nakano et al. PLoS One. 2015	Eng et al. Am J Hum Genet. 1993	Y	11
R220P	Fukutomi et al. J Cardiol. 2013		Y	
I242N	Utsumi et al. J Neurol Sci. 2009		Y	
Q250P	Nagasaki et al. J Dermatol Sci. 2008		Y	
G258V	Shimotori et al. Hum Mutat. 2008		Y	
G260A*#	Shimotori et al. Hum Mutat. 2008		Y	2
I270T	Tsuboi & Yamamoto. Genet Med. 2014	Ries et al. Pediatrics. 2005	Y	1
Q279E*	Ishii et al. Hum Genet. 1992		Y	1

表 2.7.2 - 42　　日本人ファブリー病患者で報告されている *GLA* ミスセンス変異（続き）

Mutation	Japanese Reference	Non-Japanese Reference	Amenable ? (Y/N)	Number of Patients with this Mutation in Migalastat Clinical Program
T282A#	Shimotori et al. Hum Mutat. 2008		Y	
M296I*#	Yoshimitsu et al. J Cardiol. 2011	Ishii et al. Biochem J. 2007	Y	1
R301Q#	Nagasaki et al. J Dermatol Sci. 2008	Germain et al. Biochem Biophys Res Commun. 1999	Y	6
K308N	Shimotori et al. Hum Mutat. 2008		Y	
Q312R*	Shimotori et al. Hum Mutat. 2008		Y	1
G373S	Okumiya et al. Biochem Biophys Res Commun. 1995		Y	1
L403S*	Shimotori et al. Hum Mutat. 2008		Y	1
M1I	Kobayashi et al. Mol Genet Metab Rep. 2014		N	1
P40S	Koide et al. FEBS Lett. 1990	Eng et al. Hum Mol Genet. 1994	N	
G43R	Utsumi et al. J Neurol Sci. 2009	Germain et al. Mol Med. 2002	N	
G43V	Sueoka et al. PLoS One. 2015	Shabbeer et al. Mol Genet Metab. 2002	N	
H46L	Tsuboi & Yamamoto. Genet Med. 2014	Shabbeer et al. Mol Genet Metab. 2002	N	
E66Q#	Nakamura et al. J Hum Genet. 2010	Spada et al. Am J Hum Genet. 2006	N	
D93V	Shimotori et al. Hum Mutat. 2008	Shabbeer et al. Hum Genomics. 2006	N	
R112C#	Yoshimitsu et al. J Cardiol. 2011	Germain et al. Mol Med. 2002	N	1
R112S	Nakano et al. PLoS One. 2015	Shabbeer et al. Hum Mutat. 2005	N	
L120P/A121T	Nakano et al. PLoS One. 2015	Eng et al. Hum Mol Genet. 1994	N	
C142Y#	Yoshimitsu et al. J Cardiol. 2011		N	
G147E	Sueoka et al. PLoS One. 2015		N	
S148N	Shimotori et al. Hum Mutat. 2008	Ashton-Prolla et al. J Investig Med. 2000	N	
G171C	Nagasaki et al. J Dermatol Sci. 2008		N	
C202Y	Kobayashi et al. Mol Genet Metab Rep. 2014		N	

表 2.7.2 - 42　　日本人ファブリー病患者で報告されている *GLA* ミスセンス変異（続き）

Mutation	Japanese Reference	Non-Japanese Reference	Amenable ? (Y/N)	Number of Patients with this Mutation in Migalastat Clinical Program
R227Q#	Nakano et al. PLoS One. 2015	Eng et al. Am J Hum Genet. 1993	N	1
D231V	Shimotori et al. Hum Mutat. 2008		N	
S235F	Shimotori et al. Hum Mutat. 2008		N	
G261D#	Takata et al. Brain Dev. 1997	Ashley et al. J Hum Genet. 2001	N	1
D264Y/V269M	Nakano et al. PLoS One. 2015		N	
N272S	Nakano et al. PLoS One. 2015	Verovnik et al. Eur J Hum Genet. 2004	N	
N272K	Nakano et al. PLoS One. 2015	Eng et al. Hum Mol Genet. 1994	N	
L311R	Suzuki et al. Clin Exp Nephrol. 2011		N	
N320K#	Utsumi et al. J Neurol Sci. 2009		N	
G328R#	Shimotori et al. Hum Mutat. 2008	Germain et al. Mol Med. 2002	N	
R342Q*#	[redacted] Amicus 012	Ploos van Amstel et al. Hum Mol Genet. 1994	N	11
E358K	Tsuboi & Yamamoto. Genet Med. 2014	Germain et al. Mol Med. 2002	N	1
L372Q	Utsumi et al. J Neurol Sci. 2009		N	
G373D#	Yoshimitsu et al. J Cardiol. 2011	Germain et al. Hum Mutat. 2001	N	
C382Y	Kanai et al. JIMD Rep. 2011	Rodriguez-Mari et al. Hum Mutat. 2003	N	
T410P	Shimotori et al. Hum Mutat. 2008		N	
E66Q/R112C#	Ishii et al. Hum Genet. 1992		unknown	
E66Q/I354k	Sueoka et al. PLoS One. 2015		unknown	
F69L	Umeda et al. Hum Genome Var. 2015		unknown	
W340S	Kobayashi et al. Mol Genet Metab Rep. 2014		unknown	
D299V	Tsuboi et al. JIMD Rep. 2015		unknown	

*indicates the mutation is represented in at least one subject randomized in Study AT1001-012;
# indicates there are additional references for these mutations.（表 2.7.2 - 43 参照）

表 2.7.2 - 43　　日本人ファブリー病患者で報告されている *GLA* 変異に関する追加の引用文献

Mutation	Additional JP References	Additional Non-JP References
E66Q/R112C	Okumiya et al. Biochem Biophys Res Commun. 1995	
R112C		Wang et al. Kidney Blood Press Res. 2013 Turaca et al. J Hum Genet. 2012 Park et al. Exp Mol Med. 2009 Shin et al. Biochem Biophys Res Commun. 2007 Shabbeer et al. Hum Genomics. 2006 Shabbeer et al. Mol Genet Metab. 2002 Ashton-Prolla et al. J Investig Med. 2000 Yasuda et al. Hum Mutat. 2003
R112H	Sueoka et al. PLoS One. 2015 Nishida et al. Eur J Pediatr. 2014	Smid et al. Clin Genet. 2015 Rombach et al. Biochim Biophys Acta. 2010 Lin et al. Circ Cardiovasc Genet. 2009 Ishii et al. Biochem J. 2007 Shin et al. Biochem Biophys Res Commun. 2007 Ashton-Prolla et al. J Investig Med. 2000
C142Y	Okumiya et al. Biochem Biophys Res Commun. 1995 Okumiya et al. Hum Genet. 1995	
A156V	Okumiya et al. Biochem Biophys Res Commun. 1995	
L166V	Okumiya et al. Biochem Biophys Res Commun. 1995	
G195V	Nakagawa et al. Int Heart J. 2011 Doi et al. J Hum Genet. 2012	
P205T		Davies et al. Eur J Hum Genet. 1996
N215S		Abaoui et al. Clin Chim Acta. 2016 Pitz et al. PLoS One. 2015 Auray-Blais et al. Clin Chim Acta. 2015 Pasqualim et al. Clin Biochem. 2014 Tian et al. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. 2013 Havranek et al. JIMD Rep. 2013 Ebrahim et al. J Inherit Metab Dis. 2012 Ishii et al. Biochem J. 2007 Spada et al. Am J Hum Genet. 2006 Young et al. Acta Paediatr Suppl. 2005 Bekri et al. Nephron Clin Pract. 2005 Mills et al. J Inherit Metab Dis. 2005 Meehan et al. Am J Kidney Dis. 2004 Topaloglu et al. Mol Med. 1999 Eng & Desnick. Hum Mutat. 1994

表 2.7.2 -43　　日本人ファブリー病患者で報告されている GLA 変異に関する追加の引用文献（続き）

Mutation	Additional JP References	Additional Non-JP References
R227Q		Pisani et al. G Ital Nefrol. 2005 Germain et al. Mol med. 2002 Ashton-Prolla et al. J Investig Med. 2000
G260A	Okumiya et al. Biochem Biophys Res Commun. 1995	
G261D		Altarescu et al. Clin Genet. 2001
T282A	Ishii et al. Biochim Biophys Acta. 1995	
M296I	Sueoka et al. PLos One. 2015 Mitobe et al. Mol Genet Metab. 2012 Doi et al. J Hum Genet. 2012 Nakao et al. Kidney Int. 2003 Nakao et al. Nihon Rinsho. 2000 Okumiya et al. Biochem Biophys Res Commun. 1995	
R301Q	Shiozuka et al. J Biochem. 2011 Kato et al. Bioorg Med Chem. 2010 Hamanaka et al. Biochim Biophys Acta. 2008 Kase et al. Biochim Biophys Acta. 2000 Shimmoto et al. FEBS Lett. 1997 Okumiya et al. Biochem Biophys Res Commun. 1995	Germain and Fan. Int J Clin Pharmacol Ther. 2009 Khanna et al. Mol Ther. 2010 Fan and Ishii. FEBS J. 2007 Ishii et al. Biochem J. 2007 Shin et al. Biochem Biophys Res commun. 2007 Ishii et al. Biochim Biophys Acta. 2004 Kroepfl et al. J Inherit Metab Dis. 2002 Germain et al. Mol Med. 2002 Ashton-Prolla et al. J Investig Med. 2000
N320K	Okumiya et al. Biochem Biophys Res Commun. 1995	
G328R	Okumiya et al. Biochem Biophys Res Commun. 1995	
R342Q		Poulin et al. World J Clin Cases. 2015 Pasqualim et al. Clin Biochem. 2014 Turaca et al. J Hum Genet. 2012 Germain et al. Mol Med. 2002 Germain. Clin Genet. 2001 Eng & Desnick. Hum Mutat. 1994
G373D	Nakao et al. Kidney Int. 2003	Shabbeer et al. Mol Genet Metab. 2002

3.8.2.2　　日本人ファブリー病患者に認められたミガーラスタット反応性 *GLA* 変異型と全てのミガーラスタット反応性 *GLA* 変異型との比較

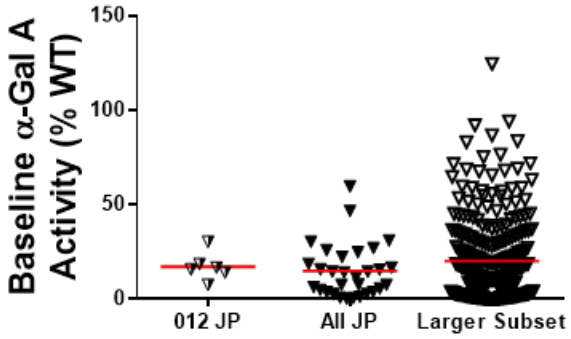
これまでに GLP-HEK アッセイに供した 600 種類の変異型のうち、全体の約 45%に相当する 268 種類の変異型がミガーラスタットに対する反応性の基準を満たし、332 種類は基準を満たさなかった。上記 268 種類の反応性変異型と、AT1001-012 試験に参加した日本人患者に同定され

た反応性変異（n=6）及び日本人ファブリー病患者でこれまでに報告されている反応性変異（n=30）とを比較した。

ベースライン時のα-Gal A 活性

反応性変異の GLP-HEK アッセイに基づくベースライン時α-Gal A 活性の平均値±標準誤差（野生型α-Gal A 活性に対するパーセンテージ：%WT）は、AT1001-012 試験の日本人患者（n=6）では 17.1 ± 3.0%、日本人患者で文献報告されている反応性変異（n=30）では 14.8 ± 2.5%、全ての反応性変異（n=268）では 20.0 ± 1.4%であった（図 2.7.2 - 11）。反応性変異を有するこれら 3 つの集団間において、ベースラインのα-Gal A 活性に明らかな差は認められなかった。

図 2.7.2 - 11　　ベースライン時のα-Gal A 活性：AT1001-012 試験の日本人患者、日本人患者で文献報告されている反応性変異及び全ての反応性変異

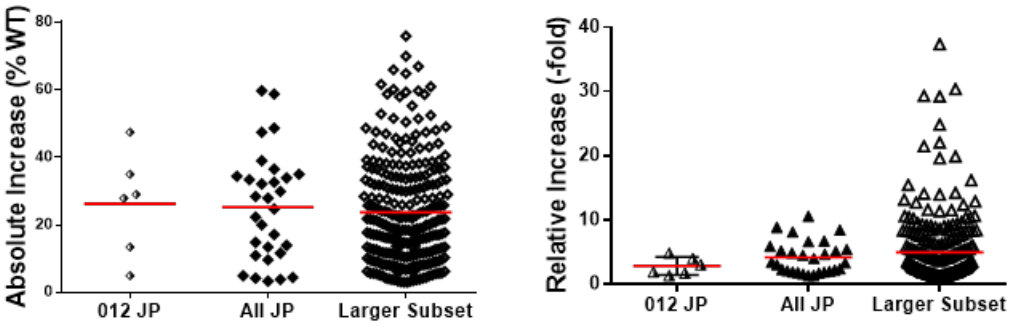


Each horizontal line indicates the mean baseline activity (expressed as a percentage of wild-type; % WT) of amenable α-Gal A mutant forms in the GLP-HEK assay. The mean ± SEM baseline activity for the mutant forms of α-Gal A represented in Japanese subjects in Study AT1001-012 (“012 JP”: 17.1 ± 3, n=6), reported in the Japanese Fabry population (“All JP”: 14.8±2.5, n=30), and all amenable mutations (“Larger Subset”: 20.0 ± 1.3, n=268) were not statistically significantly different (as assessed by one-way ANOVA (p=0.4282) followed by Tukey’s multiple comparisons which were not significant). Values that were below the limit of detection were imputed to zero (0) for this analysis.

ミガーラスタット塩酸塩 10 µmol/L 投与時のα-Gal A 活性の増加

GLP-HEK アッセイに基づくα-Gal A 活性の平均増加量±標準誤差（%WT）は、AT1001-012 試験の日本人患者（n=6）では 26.3 ± 6.2%、日本人患者で文献報告されている反応性変異（n=30）では 25.2 ± 2.9%、全ての反応性変異（n=268）では 23.7 ± 0.9%であった（図 2.7.2 - 12）。GLP-HEK アッセイに基づくα-Gal A 活性の相対平均増加量±標準誤差は、AT1001-012 試験の日本人患者（n=6）では 2.8 ± 0.6 倍、日本人患者で文献報告されている反応性変異（n=29）では 4.2 ± 0.5 倍、全ての反応性変異（n=252）では 4.9 ± 0.3 倍であった。反応性変異を有するこれら 3 つの集団間において、ミガーラスタット塩酸塩投与時のα-Gal A 活性の増加に明らかな差は認められなかった。

図 2.7.2 - 12　　ミガーラスタット塩酸塩投与によるα-Gal A 活性の増加量及び相対増加量：AT1001-012 試験の日本人患者、日本人患者で文献報告されている反応性変異及び全ての反応性変異



Each horizontal line indicates the mean of the absolute or relative increase in α-Gal A levels in response to migalastat. The mean ± SEM absolute increases for the mutant forms of α-Gal A represented in Japanese subjects in Study AT1001-012 ("012 JP": 26.3 ± 6.2, n=6), reported in the Japanese Fabry population ("All JP": 25.2 ± 2.9, n=30), and all amenable mutations ("Larger Subset": 23.7 ± 0.9, n=268) were not statistically significantly different (as assessed by one-way ANOVA (p=0.8218) followed by Tukey's multiple comparisons which were not significant). The mean ± SEM relative increases for the mutant forms of α-Gal A represented in Japanese subjects in Study AT1001-012 (2.8 ± 0.6, n=6), reported in the Japanese Fabry population (4.2 ± 0.5, n=29), and all amenable mutations (4.9 ± 0.3, n=252) were not statistically significantly different (as assessed by one-way ANOVA (p=0.4601) followed by Tukey's multiple comparisons which were not significant). The relative increase was not calculated for 16 mutant forms with baseline activity that was below the limit of detection in the GLP-HEK assay.

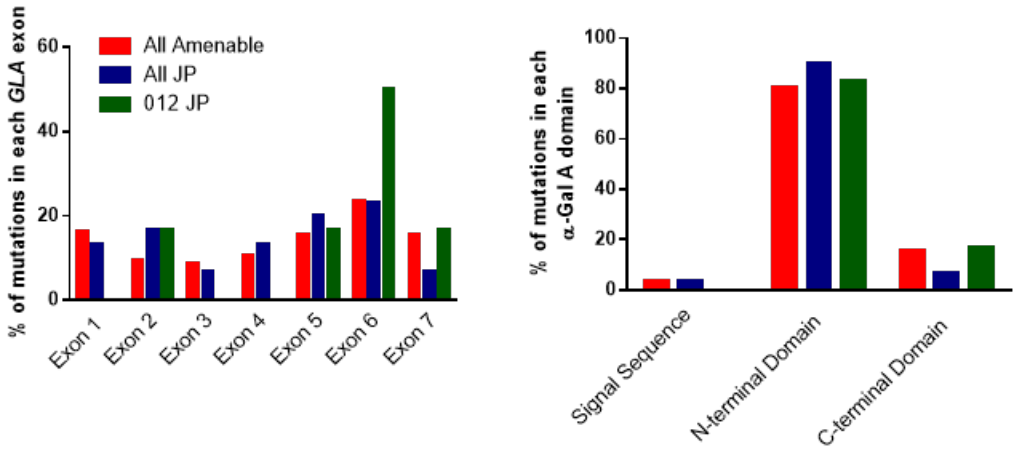
その他の比較

その他、アミノ酸置換領域（図 2.7.2 - 13）及びアミノ酸置換の種類（保存的又は非保存的：図 2.7.2 - 14）についても、AT1001-012 試験の日本人患者、日本人患者で文献報告されている反応性変異及び全ての反応性変異間で明らかな差は認められなかった。

以上を要約すると、日本人ファブリー病患者で報告されている変異型の 49%（30/61）がミガーラスタットに対する反応性を有していた。このうち 37%（11/30）は外国人ファブリー病患者でも報告されている変異であった。AT1001-012 試験に参加した日本人患者から、これらの反応性変異 30 種類のうち 6 種類（20%）が同定された。AT1001-012 試験の日本人患者に認められた反応性変異及び日本人患者で文献報告されている反応性変異と、全ての反応性変異との間に明らかな差は認められなかった。また、日本人で報告されている反応性変異 30 種のうち 12 種（40%）についてはこれまでに行った臨床試験（第 2 相及び第 3 相）において 34 例の患者で有効性／PD 及び安全性が検討されている。

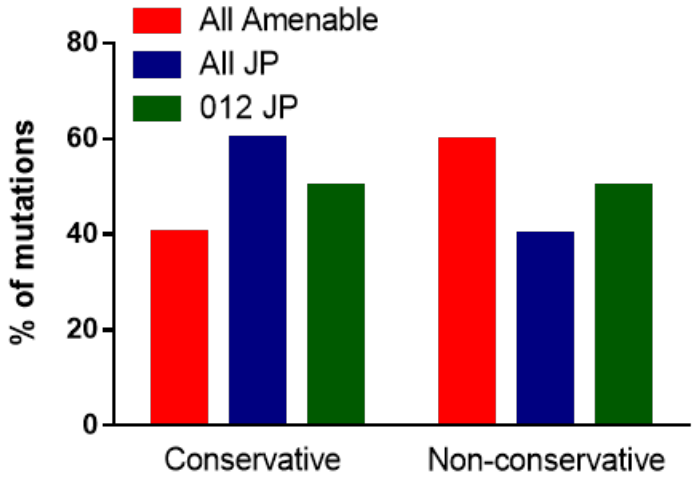
今後、日本人患者において新規の *GLA* 変異が報告された場合には、当該変異型を GLP-HEK アッセイに供し、本剤投与可否を決定する。

図 2.7.2 - 13　　*GLA* 遺伝子及びα-Gal A タンパク質における変異（アミノ酸置換）箇所：AT1001-012 試験の日本人患者、日本人患者で文献報告されている反応性変異及び全ての反応性変異



The *GLA* gene and α-Gal A protein structural distributions of the amenable mutations in the clinical studies and the larger amenable subset are shown. The left panel illustrates the structural distributions at the level of the *GLA* gene, and the right panel illustrates the structural distributions at the level of the protein. The junctions for each of the 7 exons translated to amino acid residues are as follows: amino acid residues 1-64, 65-123, 124-182, 183-213, 214 267, 268-333, and 334-429 for exons 1, 2, 3, 4, 5, 6, and 7, respectively. The amino acid residue junctions for each of the 3 structural domains are as follows: 1-31, 32-330, and 331-429 for the signal sequence, the N-terminal (β/α)8-barrel structural domain, and the C-terminal anti-parallel β-sheet domain. One amenable complex missense mutation that affected more than one exon (N215S/D313Y) was excluded from the analysis in the left panel.

図 2.7.2 - 14　　保存的アミノ酸置換及び非保存的アミノ酸置換の割合：AT1001-012 試験の日本人患者、日本人患者で文献報告されている反応性変異及び全ての反応性変異



The proportion of conservative and non-conservative amino acid substitutions of the amenable α-Gal A mutant forms in the clinical studies and the larger amenable subset are shown. The classification of “conservative” was made if the mutation resulted in the substitution of an amino acid with the same charge as the original residue, or with a similar hydrogen-bonding capacity. The classification of “non-conservative” was made if the mutation resulted in a substitution that changed the charge or the hydrogen-bonding capacity to a large degree. Six amenable complex missense mutations, small deletions, and small insertions were excluded from this analysis.

4　特別な試験

4.1　第 2 相臨床試験における QT 延長の評価

男女ファブリー病患者において、5 件の第 2 相試験が実施された。ファブリー病の心機能に対する所見には、左室肥大、ST 部分の変化及び T 波逆転、並びに不整脈、間欠性上室性頻脈及び PR 間隔短縮などの心電図異常がある。

FAB-CL-203試験の男性被験者 5 例及び FAB-CL-204試験の女性被験者 9 例が、全試験参加期間にわたって単一用量の QOD 投与を受けた。このうち、9 例は 150 mg QOD 投与（男性 5 例／女性 4 例）、女性 2 例は 50 mg QOD 投与、女性 3 例は 250 mg QOD 投与を受けた。

心電図データから得られた、Bazett 式で心拍数を補正した QT 間隔（QTcB）を表 2.7.2 - 44 に示す。

表 2.7.2 - 44　　QTcB のベースラインからの変化が有意な被験者

ECG Parameter	FAB-CL-203 150 mg QOD N=5M	FAB-CL-204 50 mg QOD-250 mg QOD N=9F	Total N=14
At least one post-baseline QTc value > 450 msec [1]	1	3	4
At least one post-baseline QTc value increases from baseline > 60 msec	0	0	0

ECG = electrocardiogram; QOD = *quaque otra die* (once every other day), QTcB = QT duration interval corrected for heart rate by Bazett's formula; F = female; M = male
1　Excludes the subjects with abnormal QTc value at baseline

4 例（男性 1 例／女性 3 例）において、臨床的に重大な可能性のある（PCI）ベースライン後 QTcB 値（450 msec 超）が認められた。ベースライン後 QTcB 値が 450 msec を超えた被験者のうち、ベースラインからの延長が 60 msec を超えた被験者はいなかった。これらのうち、2 例は本剤 150 mg、2 例は 250 mg の QOD 投与を受けた。

これら 3 例の女性被験者のうち、2 例はスクリーニング来院の時点で QTcB が 450 msec を超えていたが（460 msec 及び 502 msec）、いずれの被験者も Day 1 の投与直前に記録された心電図では、QTcB は 450 msec 以下であった。さらに、これらの女性被験者のうち、QTcB が、女性の基準範囲である 450～470 msec から外れた被験者は 1 例のみであった。唯一基準範囲を超える QTcB（484 msec）が認められたのは、スクリーニング時の QTcB が 502 msec であった被験者であった。

PCI ベースライン後 QTcB が認められた唯一の男性では、Day 56 の投与 3 時間後に 452 msec の QTcB が認められた。この被験者の QTc 間隔は、他の全ての心電図記録では、基準範囲内であった。臨床的に重大であるとみなされた QTcB 異常又は有害事象として報告された QTcB 異常はなかった。

4.2　日本人における QT/QTc 間隔の延長の評価

AT1001-010 試験において健康被験者で QT/QTc 延長試験を実施し、以下の結論が得られた。

- 本試験期間中に重篤な有害事象は見られず、液剤 150 mg 及び 1250 mg の忍容性は良好であった。
- 液剤 1250 mg 投与時の C_{max}及び $AUC_{0\text{-}inf}$は臨床用量（150 mg）投与時の約 7.7 倍及び 6.9 倍高かった。
- 本 QT/QTc 評価試験において、心室再分極への影響は液剤 1250 mg 投与時においても示唆されなかった。

本項 3.4.3 に述べたとおり、液剤又は本剤投与後の PK は日本人健康被験者と外国人健康被験者で類似していた。したがって AT1001-010 試験の成績を日本人での心室再分極に対する影響の評価結果として利用することが可能であると考える。

PPK 解析では eGFR が CL/F に対する最も重要な共変量であった。ファブリー病患者では腎機能が低下することが知られている。腎機能障害を有する患者を対象に PK を検討した AT1001-015 試験では、本剤 150 mg 経口投与時の $AUC_{0\text{-}inf}$は軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者でそれぞれ健康被験者の 1.2、1.8 及び 4.5 倍に増加したが、C_{max}はいずれの重症度でも、健康被験者と同様であり、QT/QTc 間隔の延長は認められなかった。なお、腎機能が低下したファブリー病患者を対象とした臨床試験においても QT/QTc 間隔の延長は認められていない。

また、血中濃度を上昇させる他の要因として、代謝酵素や消化管の排泄トランスポーターの阻害等が懸念されるが、ミガーラスタットはCYPによって代謝されず、P-gpの基質でもないため、これらに対する阻害剤との併用で血中濃度が上昇することはないと考えられる。したがって、日本人ファブリー病患者において、血中濃度が AT1001-010 試験で QT/QTc への影響がないことを確認している血中濃度の範囲を上回ることは想定されない。

MGM115806 試験及び AT1001-012 試験（日本が参加した国際共同第 3 相試験）に参加した日本人被験者において、催不整脈作用を示唆する有害事象は認められていない。

MGM115806 試験では、4 名に 9 件の PCI 心電図パラメータが認められた。最も多く見られたのは QRS 幅増大 6 件であった。全ての PCI 値は PCI 基準をわずかに上回る（又は下回る）ものであった。心電図異常所見は 3 名に 10 件認められた。これらのうち 1 名に見られた 5 件の陰性 T 波は臨床的に意味があると判断された。陰性 T 波のうち 2 件は第 1 期に本剤 50 mg を投与した後に認められた（うち、投与 6 時間後に認められた 1 件は有害事象として報告された）。その他の陰性 T 波は第 2 期のプラセボ投与後に認められた（うち、投与 6 時間後に認められた 1 件は有害事象として報告された）。これらの有害事象の重症度は軽度であり、治験薬との因果関係はないと判定された。いずれの有害事象も回復し、治験薬に対する処置は取られなかった。

AT1001-012 試験では、ベースラインから投与終了時までに臨床的に意味のある PR の変化は見られず、また、投与群間でも意味のある差は見られなかった。スクリーニング時に臨床的に意味のある心電図異常を有していた患者は本剤群（22%）で ERT 群（10%）より多かった。投与後の各来院日では、スクリーニング時と比べて本剤群で臨床的に意味のある心電図異常が見られた患者は減少し、投与群間で同程度又は本剤群でやや少なくなった。投与 18 ヵ月では、いずれの投

与群でも臨床的に意味のある心電図異常は見られなかった。スクリーニング時における臨床的に重要でない心電図異常が見られた患者はいずれの投与群でも同程度であった（本剤群 56%、ERT 群 52%）。投与 1 ヵ月では臨床的に重要でない心電図異常が見られた患者は本剤群（64%）で ERT 群（48%）より多く、その後の来院日でも同様であった。

これらのことから、日本人ファブリー病患者に対する本剤使用時の血中濃度が、AT1001-010 試験で QT/QTc への影響がないことを確認している血中濃度の範囲を上回ることは想定されず、臨床用量（150 mg）は心室再分極へ影響を及ぼさないと考えられる。したがって、臨床用量である 150 mg 投与は日本人患者及び外国人患者ともに催不整脈作用の観点から安全に使用できると考える。

表 2.7.2 - 45　　臨床薬物動態試験一覧

Study Number and Title (Prior Sponsor Study Number)	Study Type; Study Design	Study Objectives	Subjects (Type, No., M/F, Mean Age [range])	Treatment (Dosage, Form, Dose, Route)	Geometric Mean (CV%) PK Parameters				
					C_{max} (ng/mL)	t_{max}[1] (hr)	AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$[2] (hr)
Bioavailability and Bioequivalence Studies in Healthy Volunteers									
FAB-CL-103 Comparative, Randomized, Single-Dose, 3-way Crossover Fasting Bioavailability and Food Effect Study of Amicus Therapeutics, Inc. Capsule and Solution Formulations of AT1001 Following a 100 mg Dose in Healthy Adult Volunteers	Phase 1, pharmacokinetic, bioavailability, food effect; randomised, open-label, 3-period cross-over, single dose	Compare PK of migalastat HCl solution and migalastat HCl capsule Assess the influence of food on PK of migalastat HCl capsule	Healthy subjects 15 (15/0 M/F); 34.1 (19-55)y	A: Migalastat HCl/ 100 mg capsules (4×25 mg)/ oral/ fasted; B: Migalastat HCl/ 100 mg solution/ oral/ fasted; C: Migalastat HCl/ 100 mg capsules (4×25 mg)/ oral/ fed	A: 1083 (31.6) B: 1115 (25.6) C: 645 (28.6)	A[2]: 3.07 (1.10) B[2]: 2.77 (0.998) C[2]: 3.93 (0.584)	A: 6847 (26.2) B: 6992 (21.7) C: 4260 (26.3)	A: 6962 (26.2) B: 7110 (21.6) C: 4345 (26.2)	A: 4.45 (0.352) B: 4.51 (0.337) C: 4.47 (0.313)
AT1001-016 (MGM116050) A Randomized, Open-Label, 5-Period Crossover Study to Evaluate the Effect of Meal Type and Timing on the Pharmacokinetics of Migalastat Hydrochloride in Healthy Volunteers	Phase 1, pharmacokinetic, food interaction; randomised, open-label, 5-period, cross-over, single dose	Estimate PK of migalastat HCl administered either in fasted or fed state	Healthy subjects 20 (12/8 M/F); 38.7 (23-56)y	A: Migalastat HCl/ 150 mg capsule/ oral /fasted; B: Migalastat HCl/ 150 mg capsule/ oral + glucose drink; C: Migalastat HCl/ 150 mg capsule/ oral + high fat meal 1 hr later; D: Migalastat HCl/ 150 mg capsule/ oral + light meal 1 hr later; E: Migalastat HCl/ 150 mg capsule/ oral + light meal 1 hr before	A: 1561 (33.8) B: 1408 (29.6) C: 1323 (28.3) D: 1278 (39.6) E: 945 (28.3)	A: 3.00 (1.50, 6.00) B: 3.00 (2.00, 4.00) C: 1.50 (1.00, 3.00) D: 2.00 (1.50, 3.08) E: 3.00 (1.52, 6.00)	A: 9696 (27.1) B: 8342 (29.2) C: 6021 (27.6) D: 5773 (32.0) E: 5801 (27.0)	A: 9805 (26.8) B: 8451 (28.8) C: 6132 (26.8) D: 5668 (31.4) E: 5890 (26.5)	A: 3.92 (0.453) B: 4.06 (0.498) C: 4.98 (1.06) D: 4.90 (0.643) E: 4.28 (0.482)

表 2.7.2 -45　薬物動態試験一覧（続き）

Study Number and Title (Prior Sponsor Study Number)	Study Type; Study Design	Study Objectives	Subjects (Type, No., M/F, Mean Age [range])	Treatment (Dosage, Form, Dose, Route)	Geometric Mean (CV%) PK Parameters				
					C_{max} (ng/mL)	t_{max}[1] (hr)	AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$[2] (hr)
Pharmacokinetics in Healthy Volunteers									
FAB-CL-101 A Phase I, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Ascending Single Oral Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of AT1001 in Healthy Volunteers	Phase 1, first time in human; double blind, randomised, placebo-controlled, single dose escalation	Determine safety and tolerability of a single dose of migalastat HCl Characterise PK of a single dose of migalastat HCl	Healthy subjects 32 (32/0 M/F); 25.8 (19-47)y	A: Migalastat HCl/ 25 mg/ solution/ oral/ single-dose or matching placebo B: Migalastat HCl/ 75 mg/ solution/ oral/ single-dose or matching placebo C: Migalastat HCl/ 225 mg/ solution/ oral/ single-dose or matching placebo D: Migalastat HCl/ 675 mg/ solution/ oral/ single-dose or matching placebo	A: 201 (35.5) B: 685 (16.7) C: 1997 (56.1) D: 6492 (24.4)	A: 3.00 (2.00, 4.00) B: 3.00 (1.50, 5.00) C: 3.00 (2.00, 4.00) D: 2.50 (2.00, 4.00)	A: 1092 (34.2) B: 4661 (9.00) C: 11177 (59.8) D: 35275 (22.3)	A: 1129 (33.6) B: 4730 (8.60) C: 11353 (59.2) D: 35675 (22.4)	A: 3.04 (0.476) B: 4.05 (0.665) C: 4.62 (0.711) D: 4.19 (0.304)
FAB-CL-102 A Phase I, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Ascending Multiple Oral Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of AT1001 in Healthy Volunteers	Phase 1, pharmacokinetic; double blind, randomised, placebo-controlled, repeat dose escalation	Determine safety and tolerability of repeat doses of migalastat HCl Characterise PK after repeat dose administration of migalastat	Healthy subjects 16 (16/0 M/F); 31.1 (22-48)y	A: Migalastat HCl/ 50 mg/ solution/ oral/ BID/ 7 days or matching placebo B: Migalastat HCl/ 150 mg/solution/ oral/ BID/ 7 days or matching placebo	<u>Day 1</u> A: 344 (40.9) B: 1723 (46.6) <u>Day 7</u> A: 617 (35.1) B: 1659 (40.5)	<u>Day 1</u> A: 2.50 (2.00, 5.00) B: 3.50 (1.50, 4.00) <u>Day 7</u> A: 2.25 (1.50, 4.00) B: 2.52 (2.00, 4.00)	<u>Day 1</u> A: 1897 (48.0) B: 8955 (40.5) <u>Day 7</u> A: 3259 (25.6) B: 10680 (33.6)	<u>Day 1</u> A: 2017 (47.8) B: 9482 (40.2) <u>Day 7</u> A: NR B: NR	<u>Day 1</u> A: 2.560 (0.374) B: 2.44 (0.133) <u>Day 7</u> A: NR B: NR

表 2.7.2 -45　薬物動態試験一覧（続き）

Study Number and Title (Prior Sponsor Study Number)	Study Type; Study Design	Study Objectives	Subjects (Type, No., M/F, Mean Age [range])	Treatment (Dosage, Form, Dose, Route)	Geometric Mean (CV%) PK Parameters				
					C_{max} (ng/mL)	t_{max}[1] (hr)	AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$[2] (hr)
FAB-CL-104 A Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Dose Study of the Safety and Tolerability of Oral AT1001 in Healthy Male and Female Subjects	Phase 1, PK/PD; double blind, randomised, placebo-controlled, single dose escalation	Determine safety and tolerability of a single dose of migalastat HCl Characterise PK Assess the cardio-dynamic effects	Healthy subjects 24 (15/9 M/F) 32 (22-45)y	A: Migalastat HCl/ 500 mg/solution/ oral/ single-dose or matching placebo B: Migalastat HCl/ 1250 mg/ solution/ oral/ single-dose or matching placebo C: Migalastat HCl/ 2000 mg/ solution/ oral/ single-dose or matching placebo	A: 5028 (39) B: 14342 (32) C: 13844 (42)	A: 3.01 (1.50, 5.00) B: 3.50 (2.50, 4.02) C: 2.51 (2.50, 3.50)	A: 27144 (40.5) B: 75108 (29.0) C: 72794 (27.2)	A: 27428 (40.2) B: 76091 (28.7) C: 73838 (27.0)	A: 4.29 (0.277) B: 4.28 (0.322) C: 4.79 (0.522)
AT1001-014 A Phase 1 Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of [^{14}C] AT1001 (Migalastat Hydrochloride) Following a Single Oral Administration in Healthy Volunteers	Phase 1, mass balance; open-label, single dose	Assess the excretion profile of a single 150 mg oral dose of migalastat HCl using [^{14}C]-labelled migalastat HCl Characterise the plasma concentration profiles	Healthy subjects 6 (6/0 M/F); 39 (32-51)y	Migalastat HCl/ 150 mg containing 1µCi of radiocarbon / solution/ oral/ single-dose	2246 (27)	4.00 (2.00, 6.00)	18718 (14)	18849 (14)	7.68 (6.90)

表 2.7.2 -45　薬物動態試験一覧（続き）

Study Number and Title (Prior Sponsor Study Number)	Study Type; Study Design	Study Objectives	Subjects (Type, No., M/F, Mean Age [range])	Treatment (Dosage, Form, Dose, Route)	Geometric Mean (CV%) PK Parameters				
					C_{max} (ng/mL)	t_{max}[1] (hr)	AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$[2] (hr)
AT1001-018 A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Dose Escalation Trial to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Migalastat Hydrochloride Given Intravenously to Healthy Volunteers with an Open-Label, Randomized, Two-Way Crossover Arm	Phase 1; double blind, placebo-controlled, single dose escalation with open-label, randomised, two-way cross-over arm	Investigate the PK, safety, and tolerability of migalastat following a single 2-hour IV infusion	Healthy subjects 31 (13/18 M/F); 26 (18-43)y	A: Migalastat HCl/ 0.3 mg/kg IV or placebo B: Migalastat HCl/ 1.0 mg/kg IV or placebo C: Migalastat HCl/ 10.0 mg/kg IV or placebo D: Migalastat HCl/ 150 mg capsule/ oral E: Migalastat HCl/ 150 mg IV	A: 609 (5.5) B: 1760 (5.9) C: 20652 (11.4) D: 1786 (25.9) E: 3378 (12.6)	A: 1.93 (1.93, 1.95) B: 1.93 (1.93, 1.97) C: 1.93 (1.93, 1.93) D: 2.75 (1.50, 4.00) E: 1.93 (1.93, 2.00)	A: 2282 (7.7) B: 6861 (14.7) C: 81106 (14.5) D: 9777 (25.7) E: 13167 (14.9)	A: 2317 (7.4) B: 6917 (14.6) C: 81447 (14.6) D: 9881 (25.6) E: 13253 (15.0)	A: 2.09 (0.187) B: 3.21 (0.624) C: 10.0 (0.307) D: 7.28 (4.31) E: 4.54 (2.03)

表 2.7.2 -45　薬物動態試験一覧（続き）

Study Number and Title (Prior Sponsor Study Number)	Study Type; Study Design	Study Objectives	Subjects (Type, No., M/F, Mean Age [range])	Treatment (Dosage, Form, Dose, Route)	Geometric Mean (CV%) PK Parameters				
					C_{max} (ng/mL)	t_{max}[1] (hr)	AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$[2] (hr)
MGM115806 A Phase I, Randomized, Single-Blind, Four-Period Cross-Over, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Single Oral Doses of GR181413A/AT1001 in Healthy Japanese Subjects	Phase 1, Japanese subjects; single blind, randomised, placebo-controlled, cross-over, single dose escalation	Characterise the safety, tolerability, and PK of single doses of migalastat HCl in healthy Japanese subjects	Healthy Japanese subjects 14 (14/0 M/F); 28.4 (22-38)y	A: Migalastat HCl/ 50 mg / solution/ oral/ single-dose or matching placebo B: Migalastat HCl/ 150 mg / capsule/ oral/ single-dose or matching placebo C: Migalastat HCl/ 450 mg / capsule/ oral/ single-dose or matching placebo	A: 695 (36.0) B: 2124 (36.3) C: 5695 (40.4)	A: 3.00 (1.5, 5.0) B: 3.50 (2.0, 5.0) C: 3.50 (2.5, 5.0)	A: 3905 (35.0) B: 11431 (27.4) C: 30454 (34.2)	A: 3962 (34.6) B: 11519 (27.4) C: 30722 (34.1)	A: 3.25 (0.706) B: 3.82 (0.253) C: 4.02 (0.232)

表 2.7.2 -45　薬物動態試験一覧（続き）

Study Number and Title (Prior Sponsor Study Number)	Study Type; Study Design	Study Objectives	Subjects (Type, No., M/F, Mean Age [range])	Treatment (Dosage, Form, Dose, Route)	Geometric Mean (CV%) PK Parameters				
					C_{max} (ng/mL)	t_{max}[1] (hr)	AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$[2] (hr)
Intrinsic Factors Pharmacokinetics									
AT1001-015 An Open-Label Study to Determine the Safety and Pharmacokinetics of AT1001 in Subjects with Impaired Renal Function and Healthy Subjects with Normal Renal Function	Phase 1, renal impairment; open-label, parallel group, single dose	Determine the safety, tolerability, and PK of a single dose of migalastat HCl administered to subjects with impaired renal function and healthy subjects	Healthy subjects (8) and subjects with varying degrees of stable renal impairment (8 mild, 8 moderate, 8 severe) 32 (23/9 M/F); 64 (40-74)y	Migalastat HCl/ 150 mg / capsule / oral/ single-dose / empty stomach (no food within 4 hours before or 2 hours after dosing)	Renal Function Normal: 2100 (26.0) Mild: 2191 (28.8) Moderate: 1868 (32.1) Severe: 2078 (45.5)	Renal Function Normal: 2.50 (1.50, 3.00) Mild: 2.50 (1.50, 4.00) Moderate: 3.00 (1.50, 4.00) Severe: 4.27 (3.00, 8.00)	Renal Function Normal: 12306 (27.9) Mild: 14389 (31.1) Moderate: 22126 (42.8) Severe: 53070 (27.0)	Renal Function Normal: 12397 (27.7) Mild: 14536 (30.7) Moderate: 22460 (42.2) Severe: 56154 (24.9)	Renal Function Normal: 6.42 (1.93) Mild: 7.66 (3.02) Moderate 22.2 (14.2) Severe: 32.3 (7.35)
Extrinsic Factors Pharmacokinetics									
AT1001-013 An Open-Label Phase 2a Study to Investigate Drug-Drug Interactions Between AT1001 (Migalastat Hydrochloride) and Agalsidase in Subjects with Fabry Disease	Phase 2a; drug-drug interaction, pharmacokinetic, open-label, 2-period, sequential groups	Evaluate the effects of migalastat HCl on the safety and plasma PK of agalsidase and vice versa	Patients with Fabry disease: ERT≥1 month Treatments A and B: 12 (12/0 M/F); 47.0 (37-60)y Treatment C: 11 (11/0 M/F); 40.1 (22-55)y	A: Migalastat HCl/ 150 mg + agalsidase B: Migalastat HCl/ 150 mg C: Migalastat HCl/ 450 mg + agalsidase	A: 1626 (35.8) B: 1630 (32.3) C: 3935 (30.8)	A: 3.04 (2.0, 4.4) B: 3.00 (2.0, 4.0) C: 4.00 (2.0, 6.0)	A: 13105 (40.0) B: 12371 (36.2) C: 31847 (34.5)	A: 13521 (41.2) B: 12858 (37.2) C: 33101 (35.1)	A: 5.11 (0.845) B: 5.08 (0.874) C: 4.85 (1.24)

表 2.7.2 -45　薬物動態試験一覧（続き）

Study Number and Title (Prior Sponsor Study Number)	Study Type; Study Design	Study Objectives	Subjects (Type, No., M/F, Mean Age [range])	Treatment (Dosage, Form, Dose, Route)	Geometric Mean (CV%) PK Parameters				
					C_{max} (ng/mL)	t_{max}[1] (hr)	AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$[2] (hr)
Pharmacodynamics in Healthy Volunteers									
AT1001-010 A Double-Blind, Randomized, Double-Dummy, Positive and Placebo Controlled, Four-Arm Cross-Over Study of the Effects of a Single Dose of AT1001 (Migalastat Hydrochloride), at the Proposed Therapeutic and Supra-Therapeutic Dose, on the QT/QTc Intervals in Healthy Subjects	Phase 1; PK/ PD; double blind, randomised, placebo-controlled, active-controlled, cross-over	Evaluate the effect of a single dose of migalastat HCl on ventricular repolarisation Assess the PD relationship between plasma concentrations of migalastat and QTc intervals Characterise PK of a single dose of migalastat HCl	Healthy subjects 52 (26/26 M/F) 29.2 (21-54)y	A: Migalastat HCl/ 150 mg/ solution/ oral/ single-dose and moxifloxacin/ placebo/ over-encapsulated tablet/ oral/ single-dose B: Migalastat HCl/ 1250 mg/ solution/ oral/ single-dose and moxifloxacin/ placebo/ over-encapsulated tablet/ oral/ single-dose C: Migalastat HCl/ placebo/ solution/ oral/ single-dose and moxifloxacin/ placebo/ over-encapsulated tablet/ oral/ single-dose D: Migalastat HCl/ placebo/ solution/ oral/ single-dose and moxifloxacin/ 400 mg/ over-encapsulated tablet/ oral/ single-dose	A: 1635 (27.3) B: 12579 (29.6) C: NA D: NA	A: 3.00 (1.00, 6.00) B: 3.00 (2.00, 4.00) C: NA D: NA	A: 10306 (24.5) B: 71200 (27.1) C: NA D: NA	A: 10449 (24.7) B: 72165 (27.1) C: NA D: NA	A: 3.84 (0.39) B: 4.00 (0.46) C: NA D: NA

表 2.7.2 -45　薬物動態試験一覧（続き）

Study Number and Title (Prior Sponsor Study Number)	Study Type; Study Design	Study Objectives	Subjects (Type, No., M/F, Mean Age [range])	Treatment (Dosage, Form, Dose, Route)	Geometric Mean (CV%) PK Parameters				
					C_{max} (ng/mL)	t_{max}[1] (hr)	AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$[2] (hr)
Pharmacodynamics in Fabry Disease Subjects									
FAB-CL-201 A Phase 2, Open-Label, Multicenter, 12-Week Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmaco-kinetics, and Pharmaco-dynamics of AT1001 in Patients with Fabry Disease	Phase 2; open-label, multicentre, repeat-dose escalation	Evaluate the safety, tolerability, PK, and PD of different dosages of oral migalastat HCl in patients with Fabry disease	Patients with Fabry disease Eligible-enrolled subjects: 9 (9/0 M/F) 37 (17-58)y Dosed screening failures: 6 (6/0 M/F) 43 (20-63)y	Treatment Period: Migalastat HCl/ 25 mg/ capsule/ oral/ BID/ Days 1-14 Migalastat HCl/ 100 mg/ capsule/ oral/ BID/ Days 15-28 Migalastat HCl/ 250 mg/ capsule/ oral/ BID/ Days 29-42 Migalastat HCl/ 25 mg/ capsule/ oral/ BID/ Days 43-84 Optional Extension Periods: Migalastat HCl/ 25 mg BID/ capsule/ oral/ Day 85 to Week 48 Migalastat HCl/ 50 mg QD/ capsule/ oral/ Week 48 to Week 96 Dosed screening failures: Migalastat HCl/ 150 mg QD/ capsule/ oral/ Day -28 to -15	<u>25 mg</u> Day1: 204 (31.3) Day14: 263 (46.4) <u>100 mg</u> Day15: 884 (37.6) Day28: 1071 (30.3) <u>250 mg</u> Day29: 2305 (37.1) Day42: 2185 (33.6)	<u>25 mg</u> Day1: 2.00 (1.92, 4.00) Day14: 3.00 (2.00, 5.00) <u>100 mg</u> Day15: 2.51 (1.00, 3.00) Day28: 3.00 (1.02, 5.00) <u>250 mg</u> Day29: 3.00 (2.00, 4.08) Day42: 3.00 (1.08, 4.08)	<u>25 mg</u> Day1: 1008 (30.8) Day14: NA <u>100 mg</u> Day15: 3953 (32.7) Day28: NA <u>250 mg</u> Day29: 10431 (32.7) Day42: NA	<u>25 mg</u> Day1: 1116 (28.9) Day14: NA <u>100 mg</u> Day15: 4487 (33.3) Day28: NA <u>250 mg</u> Day29: 11493 (31.9) Day42: NA	<u>25 mg</u> Day1: 2.45 (19.8)[3] Day14: 2.69 (25.9)[3] <u>100 mg</u> Day15: 2.55 (17.9)[3] Day28: 2.63 (11.6)[3] <u>250 mg</u> Day29: 2.39 (13.4)[3] Day42: 2.69 (16.6)[3]

表 2.7.2 -45　薬物動態試験一覧（続き）

Study Number and Title (Prior Sponsor Study Number)	Study Type; Study Design	Study Objectives	Subjects (Type, No., M/F, Mean Age [range])	Treatment (Dosage, Form, Dose, Route)	Geometric Mean (CV%) PK Parameters				
					C_{max} (ng/mL)	t_{max}[1] (hr)	AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$[2] (hr)
FAB-CL-204 A Phase 2, Open-Label, Multiple Dose Level, 12-Week Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of AT1001 in Female Patients with Fabry Disease	Phase 2; open-label, multicentre, repeat dose study	Evaluate the safety, tolerability, PK, and PD of different dosages of oral migalastat HCl in female patients with Fabry disease	Female patients with Fabry disease 9 (0/9 M/F) 45 (36-62)y	Treatment Period: Migalastat HCl/ 50 mg/ capsule/ oral/ QOD/ 12 weeks Migalastat HCl/ 150 mg/ capsule/ oral/ QOD/ 12 weeks Migalastat HCl/ 250 mg/ capsule/ oral/ QOD/ 12 weeks Optional Extension Period: Continue same dose regimen as in treatment period for additional 36 weeks	50 mg Day1: 520 (95.5) Day14: 600 (33.1) Day84: 501 (67.4) 150 mg Day1: 1691 (22.0) Day14: 2029 (40.0) Day84: 1524 (23.3) 250 mg Day1: 2461 (43.4) Day14: 2663 (22.8) Day84: 1954 (49.1)	50 mg Day1: 2.00 (2.00, 2.00) Day14: 3.17 (2.33, 4.00) Day84: 2.00 (2.00, 2.00) 150 mg Day1: 3.50 (1.00, 4.00) Day14: 2.96 (2.00, 4.00) Day84: 3.50 (2.00, 4.00) 250 mg Day1: 3.00 (2.00, 5.00) Day14: 3.00 (3.00, 5.00) Day84: 3.00 (3.00, 4.00)	50 mg Day1: 2629 (100) Day14: 3192 (64.9) Day84: 2300 (79.6) 150 mg Day1: 8942 (32.2) Day14: 10638 (35.6) Day84: 8582 (29.7) 250 mg Day1: 13217 (30.2) Day14: 14851 (9.6) Day84: 9970 (37.8)	50 mg Day1: NR Day14: NR Day84: NR 150 mg Day1: NR Day14: NR Day84: NR 250 mg Day1: NR Day14: NR Day84: NR	50 mg Day1: NR Day14: NR Day84: NR 150 mg Day1: NR Day14: NR Day84: NR 250 mg Day1: NR Day14: NR Day84: NR

表 2.7.2 -45　薬物動態試験一覧（続き）

Study Number and Title (Prior Sponsor Study Number)	Study Type; Study Design	Study Objectives	Subjects (Type, No., M/F, Mean Age [range])	Treatment (Dosage, Form, Dose, Route)	Geometric Mean (CV%) PK Parameters				
					C_{max} (ng/mL)	t_{max}[1] (hr)	AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$[2] (hr)
Controlled Studies in Fabry Disease Subjects									
AT1001-011 A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmaco-dynamics of AT1001 in Patients with Fabry Disease and AT1001-Responsive *GLA* Mutations	Phase 3, pivotal safety and efficacy, randomised, double blind, placebo-controlled, parallel group	Compare the PD effect of migalastat HCl to placebo and evaluate the efficacy and safety of migalastat HCl in subjects with Fabry disease not receiving ERT and with migalastat HCl-amenable mutations in *GLA*	Patients with Fabry disease, ERT-naïve or ERT-free ≥6 months 67 (24/43 M/F) 42.2 (16-68) y Migalastat-migalastat: 34 (12/22 M/F) Placebo-migalastat: 33 (12/21 M/F)	Migalastat HCl/ 150 mg QOD/ capsule/ oral or placebo; 6 months (Stage 1). Migalastat HCl/ 150 mg QOD/ capsule/ oral; 6 months open-label (Stage 2) + optional 12 months open-label extension A: migalastat–migalastat B: placebo–migalastat	predicted at steady state Stage 1: A: 1197 (359)[2] B: 1290 (412)[2] Stage 2: A: 1203 (363)[2] B: 1290 (412)[2]	NR	predicted at steady state[4] Stage 1: A: 9832 (3799)[2] B: 10168 (2827)[2] Stage 2: A: 9788 (3849)[2] B: 10168 (2827)[2]	NR	NR

表 2.7.2 -45　薬物動態試験一覧（続き）

Study Number and Title (Prior Sponsor Study Number)	Study Type; Study Design	Study Objectives	Subjects (Type, No., M/F, Mean Age [range])	Treatment (Dosage, Form, Dose, Route)	Geometric Mean (CV%) PK Parameters				
					C_{max} (ng/mL)	t_{max}[1] (hr)	AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$[2] (hr)
Uncontrolled Studies in Fabry Disease Subjects									
FAB-CL-205 Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Pharmaco-dynamics of AT1001 in Patients with Fabry Disease	Phase 2; multicentre, PD and disease outcomes; open-label extension	Evaluate the long-term safety, tolerability, and PD and PK of oral migalastat HCl in patients with Fabry disease	Patients with Fabry disease 23 (14/9) 43 (19-66)y	Migalastat HCl/ 150 mg QOD/ capsule/ oral; treatment duration varies Dose escalation period: Migalastat HCl capsules 250 mg (3 days on / 4 days off) for 2 months; migalastat HCl capsules 500 mg (3 days on / 4 days off); treatment duration varies Migalastat HCl/ 150 mg QOD/ capsule/ oral; treatment duration varies	Not done	Not done	Not done	Not done	Not done

AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time zero to last time of quantifiable concentration; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; BID = *bis in die* (twice daily); C_{max} = maximum observed concentration; CV% = coefficient of variation; ERT = enzyme-replacement therapy; F = female; HCl = hydrochloride; IV = intravenous; M= male; NR = not reported; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic; QOD = *quaque otra die* (once every other day); $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; t_{max} = time of occurrence of C_{max}; y = years

[1] Median (min, max)

[2] Arithmetic mean (standard deviation)

[3] CV%

[4] $AUC_{0-\tau}$

Sources: Study FAB-CL-103 Table 14.1.3, Table 5, Table 6, Table 7; Study AT1001-016 Table 14.1.2, Table 14.2.2; Study FAB-CL-101 Table 14.1.3, Table 14.2.1.9, Table 14.2.1.10, Table 14.2.1.11, Table 14.2.1.12; Study FAB-CL-102 Table 14.1.3, Table 14.2.1.5, Table 14.2.1.6, Table 14.2.1.11, Table 14.2.1.12; Study FAB-CL-104 Table 14.1.2, Table 14.2.5, Table 14.2.6, Table 14.2.7; Study AT1001-014 Table 14.1.2-1, Table 14.2-3; Study AT1001-018 Table 14.1.2.1 and 14.2-2; Study MGM115806 Table 1.02, Table 3.02, Table 3.03; Study AT1001-015 Table 14.1-2, Table 14.2.1-1a, Table 14.2.1-1b, Table 14.2.1-1c, Table 14.2.1-1d; Study AT1001-013 Table 14.1.2.1, Table 14.3.8.1.1, Table 14.3.8.1.2, Table 14.3.8.1.3; Study AT1001-010 Table 14.1.1, Appendix 16.1.9 Table 14.4.1.3 and Table 14.4.1.4; Study FAB-CL-201 Table 1 (Section 14), Table 9; Study FAB-CL-204 Table 4, Table 9; Study AT1001-011 Table 11.2, Table 14.2.14.1-1 and 14.2.14.1-2. Study FAB-CL-205 Table 14.1.1.1.2

5　付録

表 2.7.2 - 46　Nuventra 社によるモデル解析の要約

Step (Model#)	Description of Changes	OFV (ΔOFV)	Minimization Successful	Covariance Step	Comments
Run 5	GSK Model with Nuventra dataset (base model)	48798	Yes	Yes	Noticed bias in the POSTHOC ETA on CL_T/F vs CRCL or EGFR plot (Appendix 2, Figure 5) that was likely related to the artificially high CRCL or EGFR values (those with low SCr values). Decided that model first needed to be refined to minimize this bias
Step 1 (choose EGFR as linear model, power model, or capped at 120 on CL_T/F; CRCL and/or Weight on CL_T/F to decrease the bias in the POSTHOC ETA on CL_T/F vs EGFR plot)					
Run 7 (best model)	Added theta13 to represent the CL_T/F in those subjects with EGFR above 120 mL/min/1.73 m^2 and kept power model for EGFR for <=120 mL/min/1.73 m^2	48746 (-51.9 relative to run 5)	Yes	No	Bias in the POSTHOC ETA on CL_T/F vs CRCL or EGFR plot (Appendix 2, Figure 6) at the high end disappeared, but some bias remained between 30 and 90 mL/min/1.73 m^2). Decided to look at linear model (slope only) instead of power model
Run 8	Added theta13 to represent the CL_T/F in those subjects with EGFR above 120 mL/min/1.73 m^2 and used linear (slope only), not power model for EGFR for <=120 mL/min/1.73 m^2	48745 (-52.4 relative to run 5)[a]	No, Rounding errors	N	Model rejected because it did not improve the bias in the POST HOC ETA on CL_T/F vs EGFR plot (between 30 and 90 mL/min/1.73 m^2) and minimization was not successful
Run 9	Like Run 8, but added slope plus intercept, instead of slope alone	48744 (-53.9 relative to run 5)	No, Rounding errors	No	Model rejected because it did not improve the bias in the POST HOC ETA on CL_T/F vs EGFR plot (between 30 and 90 mL/min/1.73 m^2) and minimization was not successful

表 2.7.2 - 46　Nuventra 社によるモデル解析の要約（続き）

Step (Model#)	Description of Changes	OFV (ΔOFV)	Minimization Successful	Covariance Step	Comments
Run 10	Used Run 7 (theta13 to represent the CL_T/F in those subjects with EGFR above 120 mL/min/1.73 m^2 and kept power model for EGFR for <=120 mL/min/1.73 m^2), with the effect of weight on CL_T/F removed	48761 (15.7 relative to run 7)	Yes	Yes	Model rejected because eliminating weight effect on CL_T/F resulted in a statistically significant increase in the OFV and did not improve the bias in the POSTHOC ETA on CL_T/F vs EGFR plot
Run 11	Used Run 7, but evaluated the effect of CRCL (instead of EGFR) on CL_T/F	48750 (4.3 relative to run 7)	Yes	No	Model rejected because OFV was higher than for EGFR model, model was not as stable using CRCL, parameters hit boundaries, and plots of POSTHOC ETA on CL_T/F vs EGFR were not improved.
Run 13	Like Run 7, but capped EGFR at 120 for those who were above 120 mL/min/1.73 m^2 (eliminating one theta) so that all subjects were evaluated using the power model	53495 (4749 relative to run 7)	Rounding Errors	No	Model rejected because OFV increased substantially over run 7 (CL_T/F for those >120 vs power model for those ≤120 mL/min/1.73 m^2) and the bias in POSTHOC ETA on CL_T/F was much worse than for run 7
Step 2: Verify that the effect of WT on V_2/F and effect of HVT on V_2/F are still required (using run 7 as base model)					
Run 14	Used Run 7, but removed the effect of WT on V_2/F	48771 (25.0 relative to run 7)	Yes	No	Model rejected because OFV increased substantially over run 7
Run 15	Used Run 7, but removed the effect of Fabry disease on V_2/F	48768 (21.8 relative to run 7)	Yes	No	Model rejected because OFV increased substantially over run 7
Step 3: After evaluating the PLOTS of POSTHOC ETA vs covariates from Run 7, there appeared to be bias in POSTHOC ETA on CL_T/F in Asians, Hispanics and minimally in Fabry Disease and the POSTHOC ETA on V_2/F in Asians, so these were evaluated these covariates univariately and only included if the change in OFV was 10.83 points ($\chi^2 < 0.001$ for 1 df) to be conservative (using run 7 as base model)					

表 2.7.2 - 46　Nuventra 社によるモデル解析の要約（続き）

Step (Model#)	Description of Changes	OFV (ΔOFV)	Minimization Successful	Covariance Step	Comments
Run 16	Used Run 7, but added effect of Asian vs Non-Asian on CL_T/F	48745 (-0.966 relative to run 7)	Yes	Yes	Model rejected because OFV did not change statistically, residual error went up, and effect size was less than 5%
Run 17	Used Run 7, but added effect of Asian vs Non-Asian on V_2/F	48737 (-8.93 relative to run 7)	Yes	No	Model rejected because OFV did not change statistically, residual error did not change, and addition of race effect on V_2/F did not change any bias in the POSTHOC ETA on V_2/F
Run 18	Used Run 7, but added effect of Hispanic vs All others on CL_T/F	48744 (-2.02 relative to run 7)	Yes	Yes	Model rejected because OFV did not change statistically, residual error did not change, and addition of Hispanic effect on CL_T/F did not change any bias in the POSTHOC ETA on CL_T/F
Run 19 (new best model)	Used Run 7, but added effect of HVT vs Fabry disease on CL_T/F	48728 (-17.7 relative to run 7)	Yes	No	Model chosen as new best model because OFV decreased substantially; no changes in GoF plots noticed,
Step 4: Because covariance step did not work for the best model and the ETABAR was statistically significant for the ETA on LAGTIME (stating that the null hypothesis that ETA5 has a mean of zero is rejected), decided to evaluate whether the three ETAs on K_a (A+B_ and LAGTIME) were justified					
Run 20	Used Run 19, but used a single ETA on the K_a slope and intercept (instead of two separate ETAs)	48897 (169 relative to run 19)	Yes	No	Model not chosen because covariance step did not run and ETABAR for LAGTIME remained statistically significant

表 2.7.2 - 46　Nuventra 社によるモデル解析の要約（続き）

Step (Model#)	Description of Changes	OFV (ΔOFV)	Minimization Successful	Covariance Step	Comments
Run 21 (final Nuventra model)	Used Run 19, but eliminated the ETA on LAGTIME	48806 (77.6 relative to run 19)	Yes	Yes	Model chosen as best model, even though OFV was higher because the ETABARS are not statistically significant anymore, shrinkage improved substantially, covariance step ran successfully, plots of CWRES vs TAD and IPRED, PRED, and DV over time did not change for healthy volunteers (Appendix 3, Figure 13) and the fact that it is well known that having multiple ETAs on absorption parameters is difficult after oral dosing.
Step 5: Because Fabry disease vs Healthy volunteer effect was in the same direction for CL and V, tested whether it was more appropriate to evaluate an effect of Fabry disease on bioavailability (F, itself)					
Run 24	Used Run 21, but used a single theta to evaluate effects of Fabry Disease on F1 instead of two thetas (one on CL_T/F and one on V_2/F)	48811 (5.04 relative to Run 21)	Yes	Yes	Model not chosen given that OFV went up (not down) and GoF plots did not change. This is not surprising given that no IV data are available.

Source: MGM116016 Appnedix 3 Table 14

参考文献

Abaoui M, Boutin M, Lavoie P, Auray-Blais C. Tandem mass spectrometry multiplex analysis of methylated and non-methylated urinary Gb3 isoforms in Fabry disease patients. Clin Chim Acta. 2016; 452: 191-8.

Altarescu GM, Goldfarb LG, Park KY, Kaneski C, Jeffries N, Litvak S, et al. Identification of fifteen novel mutations and genotype-phenotype relationship in Fabry disease. Clin Genet. 2001; 60(1): 46-51.

Ashley GA, Shabbeer J, Yasuda M, Eng CM, Desnick RJ. Fabry disease: twenty novel alpha-galactosidase A mutations causing the classical phenotype. J Hum Genet. 2001; 46(4): 192-6.

Ashton-Prolla P, Tong B, Shabbeer J, Astrin KH, Eng CM, Desnick RJ. Fabry disease: twenty-two novel mutations in the alpha-galactosidase A gene and genotype/phenotype correlations in severely and mildly affected hemizygotes and heterozygotes. J Investig Med. 2000; 48(4): 227-35.

Auray-Blais C, Blais CM, Ramaswami U, Boutin M, Germain DP, Dyack S, et al. Urinary biomarker investigation in children with Fabry disease using tandem mass spectrometry. Clin Chim Acta. 2015; 438: 195-204.

Barisoni L, Jennette JC, Colvin R, Sitaraman S, Bragat A, Castelli J, et al. Novel quantitative method to evaluate globotriaosylceramide inclusions in renal peritubular capillaries by virtual microscopy in patients with fabry disease. Arch Pathol Lab Med. 2012; 136(7):816-824.

Bekri S, Enica A, Ghafari T, Plaza G, Champenois I, Choukroun G, et al. Fabry disease in patients with end-stage renal failure: the potential benefits of screening. Nephron Clin Pract. 2005; 101(1): c33-8.

Blanch LC, Meaney C, Morris CP. A sensitive mutation screening strategy for Fabry disease: Detection of nine mutations in the alpha-galactosidase A gene. Hum Mutat. 1996; 8(1): 38-43.

Conzelmann E, Sandhoff K. Partial enzyme deficiencies: residual activities and the development of neurological disorders. Dev Neurosci. 1983; 6(1):58-71.

Davies JP, Eng CM, Hill JA, Malcolm S, MacDermot K, Winchester B, et al. Fabry disease: Fourteen alpha-galactosidase A mutations in unrelated families from the United Kingdom and other European countries. Eur J Hum Genet. 1996; 4(4): 219-24.

Desnick RJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: lessons from two alpha-galactosidase A orphan drug products and one FDA approval. Expert Opin Biol Ther. 2004; 4(7):1167-1176.

Doi K, Noiri E, Ishizu T, Negishi K, Suzuki Y, Hamasaki Y, et al. High-throughput screening identified disease-causing mutants and functional variants of α-galactosidase A gene in Japanese male hemodialysis patients. J Hum Genet. 2012; 57(9): 575-9.

Ebrahim HY, Baker RJ, Mehta AB, Hughes DA. Functional analysis of variant lysosomal acid glycosidases of Anderson-Fabry and Pompe disease in a human embryonic kidney epithelial cell line (HEK 293 T). J Inherit Metab Dis. 2012; 35(2): 325-34.

Eng CM, Desnick RJ. Molecular basis of Fabry disease: mutations and polymorphisms in the human alpha-galactosidase A gene. Hum Mutat. 1994; 3(2): 103-11.

Eng CM, Niehaus DJ, Enriquez AL, Burgert TS, Ludman MD, Desnick RJ. Fabry disease: twenty-three mutations including sense and antisense CpG alterations and identification of a deletional hot-spot in the alpha-galactosidase A gene. Hum Mol Genet. 1994; 3(10): 1795-9.

Eng CM, Resnick-Silverman LA, Niehaus DJ, Astrin KH, Desnick RJ. Nature and frequency of mutations in the alpha-galactosidase A gene that cause Fabry disease. Am J Hum Genet. 1993; 53(6): 1186-97.

Fan JQ, Ishii S. Active-site-specific chaperone therapy for Fabry disease. Yin and Yang of enzyme inhibitors. FEBS J. 2007; 274(19): 4962-71.

Fukutomi M, Tanaka N, Uchinoumi H, Kanemoto M, Nakao F, Yamada J, et al. Japanese patients with Fabry disease predominantly showing cardiac and neurological manifestation with novel missense mutation: R220P. J Cardiol. 2013; 62(1): 63-9.

Germain DP, Fan JQ. Pharmacological chaperone therapy by active-site-specific chaperones in Fabry disease: *in vitro* and preclinical studies. Int J Clin Pharmacol Ther. 2009; 47(Suppl 1): S111-7.

Germain DP, Poenaru L. Fabry disease: identification of novel alpha-galactosidase a mutations and molecular carrier detection by use of fluorescent chemical cleavage of mismatches. Biochem Biophys Res Commun. 1999; 257(3): 708-13.

Germain DP, Salard D, Fellmann F, Azibi K, Caillaud C, Bernard MC, et al. Identification of a novel de novo mutation (G373D) in the alpha-galactosidase A gene (GLA) in a patient affected with Fabry disease. Hum Mutat. 2001; 17(4): 353.

Germain DP, Shabbeer J, Cotigny S, Desnick RJ. Fabry disease: twenty novel α-galactosidase A mutations and genotype-phenotype correlations in classical and variant phenotypes. Mol Med. 2002; 8(6): 306-12.

Hamanaka R, Shinohara T, Yano S, Nakamura M, Yasuda A, Yokoyama S, et al. Rescue of mutant α-galactosidase A in the endoplasmic reticulum by 1-deoxygalactonojirimycin leads to trafficking to lysosomes. Biochim Biophys Acta. 2008; 1782(6): 408-13.

Havranek S, Linhart A, Urbanova Z, Ramaswami U. Early cardiac changes in children with anderson-fabry disease. JIMD Rep. 2013; 11: 53-64.

Inoue T, Hattori K, Ihara K, Ishii A, Nakamura K, Hirose S. Newborn screening for Fabry disease in Japan: prevalence and genotypes of Fabry disease in a pilot study. J Hum Genet. 2013; 58(8): 548-52.

Ishii S, Chang HH, Kawasaki K, Yasuda K, Wu HL, Garman SC, et al. Mutant alpha-galactosidase A enzymes identified in Fabry disease patients with residual enzyme activity: biochemical characterization and restoration of normal intracellular processing by 1-deoxygalactonojirimycin. Biochem J. 2007; 406(2):285-295.

Ishii S, Kase R, Sakuraba H, Suzuki Y. The functional role of glutamine-280 and threonine-282 in human alpha-galactosidase. Biochim Biophys Acta. 1995; 1270(2-3): 163-7.

Ishii S, Sakuraba H, Suzuki Y. Point mutations in the upstream region of the alpha-galactosidase A gene exon 6 in an atypical variant of Fabry disease. Hum Genet. 1992; 89(1): 29-32.

Ishii S, Yoshioka H, Mannen K, Kulkarni AB, Fan JQ. Transgenic mouse expressing human mutant alpha-galactosidase A in an endogenous enzyme deficient background: a biochemical animal model for studying active-site specific chaperone therapy for Fabry disease. Biochim Biophys Acta. 2004; 1690(3): 250-7.

Johnson FK, Mudd PN, Bragat A, Adera M, and Boudes P. Pharmacokinetics and safety of migalastat HCl and effects on agalsidase activity in healthy volunteers. Clin Pharmacol Drug Dev. 2013; 2(2):120-132.

Johnson FK, Mudd PN, DiMino T, Vosk J, Sitaraman S, Boudes P, et al. An open-label study to determine the pharmacokinetics and safety of migalastat HCl in subjects with impaired renal function in healthy subjects with normal renal function. Clin Pharmacol Drug Dev. 2015; 4(4): 256-61.

Kanai T, Yamagata T, Ito T, Odaka J, Saito T, Aoyagi J, et al. Foot process effacement with normal urinalysis in classic Fabry disease. JIMD Rep. 2011; 1: 39-42.

Kase R, Bierfreund U, Klein A, Kolter T, Utsumi K, Itoha K, et al. Characterization of two alpha-galactosidase mutants (Q279E and R301Q) found in an atypical variant of Fabry disease. Biochim Biophys Acta. 2000; 1501(2-3): 227-35.

Kato A, Yamashita Y, Nakagawa S, Koike Y, Adachi I, Hollinshead J, et al. 2,5-Dideoxy-2,5-imino-d-altritol as a new class of pharmacological chaperone for Fabry disease. Bioorg Med Chem. 2010; 18(11): 3790-4.

Khanna R, Soska R, Lun Y, Feng J, Frascella M, Young B, et al. The pharmacological chaperone 1-deoxygalactonojirimycin reduces tissue globotriaosylceramide levels in a mouse model of Fabry disease. Mol Ther. 2010; 18(1):23-33.

Kimura K, Sato-Matsumura KC, Nakamura H, Onodera Y, Morita K, Enami N, et al. A novel A97P amino acid substitution in alpha-galactosidase A leads to a classical Fabry disease with cardiac manifestations. Br J Dermatol. 2002; 147(3): 545-8.

Kobayashi M, Ohashi T, Iizuka S, Kaneshiro E, Higuchi T, Eto Y, et al. Frequency of de novo mutations in Japanese patients with Fabry disease. Mol Genet Metab Rep. 2014; 1: 283-7.

Koide T, Ishiura M, Iwai K, Inoue M, Kaneda Y, Okada Y, et al. A case of Fabry's disease in a patient with no alpha-galactosidase A activity caused by a single amino acid substitution of Pro-40 by Ser. FEBS Lett. 1990; 259(2): 353-6.

Kroepfl T, Paul K, Kotanko P, Plecko B, Paschke E. A novel 6 bp insertion in exon 7 associated with an unusual phenotype in a family with Fabry disease. J Inherit Metab Dis. 2002; 25(8): 695-6.

Lin HY, Chong KW, Hsu JH, Yu HC, Shih CC, Huang CH, et al. High incidence of the cardiac variant of Fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population. Circ Cardiovasc Genet. 2009; 2(5): 450-6.

Meehan SM, Junsanto T, Rydel JJ, Desnick RJ. Fabry disease: renal involvement limited to podocyte pathology and proteinuria in a septuagenarian cardiac variant. Pathologic and therapeutic implications. Am J Kidney Dis. 2004; 43(1): 164-71.

Mills K, Morris P, Lee P, Vellodi A, Waldek S, Young E, et al. Measurement of urinary CDH and CTH by tandem mass spectrometry in patients hemizygous and heterozygous for Fabry disease. J Inherit Metab Dis. 2005; 28(1): 35-48.

Mitobe S, Togawa T, Tsukimura T, Kodama T, Tanaka T, Doi K, Mutant α-galactosidase A with M296I does not cause elevation of the plasma globotriaosylsphingosine level. Mol Genet Metab. 2012; 107(3): 623-6.

Nagasaki A, Nishie W, Sato K, Oba I, Noguchi E, Akitsu H, et al. Clinical and genetic analysis of Fabry disease: Report of six cases including three heterozygous females. J Dermatol Sci. 2008; 52(1): 61-4.

Nakagawa N, Maruyama H, Ishihara T, Seino U, Kawabe J, Takahashi F, et al. Clinical and genetic investigation of a Japanese family with cardiac Fabry disease. Identification of a novel α-galactosidase A missense mutation (G195V). Int Heart J. 2011; 52(5): 308-11.

Nakamura K, Sekijima Y, Nakamura K, Hattori K, Nagamatsu K, Shimizu Y, et al. Cerebral hemorrhage in Fabry's disease. J Hum Genet. 2010; 55(4): 259-61.

Nakano S, Morizane Y, Makisaka N, Suzuki T, Togawa T, Tsukimura T, et al. Development of a highly sensitive immuno-PCR assay for the measurement of alpha-galactosidase A protein levels in serum and plasma. PLoS One. 2013; 8(11): e78588.

Nakano S, Tsukimura T, Togawa T, Ohashi T, Kobayashi M, Takayama K, et al. Rapid immunochromatographic detection of serum anti- α-galactosidase A antibodies in Fabry patients after enzyme replacement therapy. PLoS One. 2015; 10(6): e0128351.

Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. Kidney Int. 2003; 64(3): 801-7.

Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. N Engl J Med. 1995; 333(5): 288-93.

Nakao S. Myocardial disease in inherited disease. Nihon Rinsho. 2000; 58(1): 200-3.

Nishida M, Kosaka K, Hasegawa K, Nishikawa K, Itoi T, Tsukimura T, et al. A case of Fabry nephropathy with histological features of oligonephropathy. Eur J Pediatr. 2014; 173(8): 1111-4.

Okumiya T, Ishii S, Kase R, Kamei S, Sakuraba H, Suzuki Y. Alpha-galactosidase gene mutations in Fabry disease: heterogeneous expressions of mutant enzyme proteins. Hum Genet. 1995; 95(5): 557-61.

Okumiya T, Ishii S, Takenaka T, Kase R, Kamei S, Sakuraba H, et al. Galactose stabilizes various missense mutants of alpha-galactosidase in Fabry disease. Biochem Biophys Res Commun. 1995; 214(3): 1219-24.

Park JY, Kim GH, Kim SS, Ko JM, Lee JJ, Yoo HW. Effects of a chemical chaperone on genetic mutations in alpha-galactosidase A in Korean patients with Fabry disease. Exp Mol Med. 2009; 41(1): 1-7.

Pasqualim G, Simon L, Sperb-Ludwig F, Burin MG, Michelin-Tirelli K, Giugliani R, et al. Fabry disease: a new approach for the screening of females in high-risk groups. Clin Biochem. 2014; 47(7-8): 657–62.

Pisani A, Sessa A, Sabbatini M, Andreucci MV, Fusco C, Balletta M, et al. Fabry nephropathy in a female with superposed IgA glomerulonephritis. G Ital Nefrol. 2005; 22(4): 385-9.

Pitz S, Kalkum G, Arash L, Karabul N, Sodi A, Larroque S, et al. Ocular signs correlate well with disease severity and genotype in Fabry disease. PLoS One. 2015; 10(3):e0120814.

Ploos van Amstel JK, Jansen RP, de Jong JG, Hamel BC, Wevers RA. Six novel mutations in the alpha-galactosidase A gene in families with Fabry disease. Hum Mol Genet. 1994; 3(3): 503-5.

Poulin MF, Shah A, Trohman RG, Madias C. Advanced Anderson-Fabry disease presenting with left ventricular apical aneurysm and ventricular tachycardia. World J Clin Cases. 2015; 3(6): 519-24.

Ries M, Gupta S, Moore DF, Sachdev V, Quirk JM, Murray GJ, et al. Pediatric Fabry disease. Pediatrics. 2005; 115(3): e344-55.

Rodríguez-Marí A, Coll MJ, Chabás A. Molecular analysis in Fabry disease in Spain: fifteen novel GLA mutations and identification of a homozygous female. Hum Mutat. 2003; 22(3): 258.

Rombach SM, Dekker N, Bouwman MG, Linthorst GE, Zwinderman AH, Wijburg FA, et al. Plasma globotriaosylsphingosine: diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease. Biochim Biophys Acta. 2010; 1802(9): 741-8.

Shabbeer J, Robinson M, Desnick RJ. Detection of alpha-galactosidase a mutations causing Fabry disease by denaturing high performance liquid chromatography. Hum Mutat. 2005; 25(3): 299-305.

Shabbeer J, Yasuda M, Benson SD, Desnick RJ. Fabry disease: identification of 50 novel alpha-galactosidase A mutations causing the classic phenotype and three-dimensional structural analysis of 29 missense mutations. Hum Genomics. 2006; 2(5): 297-309.

Shabbeer J, Yasuda M, Luca E, Desnik RJ. Fabry disease: 45 novel mutations in the α -galactosidase A gene causing the classical phenotype. Mol Genet Metab. 2002; 76(1): 23-30.

Shimmoto M, Kase R, Itoh K, Utsumi K, Ishii S, Taya C, et al. Generation and characterization of transgenic mice expressing a human mutant alpha-galactosidase with an R301Q substitution causing a variant form of Fabry disease. FEBS Lett. 1997; 417(1): 89-91.

Shimotori M, Maruyama H, Nakamura G, Suyama T, Sakamoto F, Itoh M, et al. Novel mutations of the GLA gene in Japanese patients with Fabry disease and their functional characterization by active site specific chaperone. Hum Mutat. 2008; 29(2): 331.

Shin SH, Murray GJ, Kluepfel-Stahl S, Cooney AM, Quirk JM, Schiffmann R, et al. Screening for pharmacological chaperones in Fabry disease. Biochem Biophys Res Commun. 2007; 359(1): 168-73.

Shiozuka C, Taguchi A, Matsuda J, Noguchi Y, Kunieda T, Uchio-Yamada K, et al. Increased globotriaosylceramide levels in a transgenic mouse expressing human alpha1,4-galactosyltransferase and a mouse model for treating Fabry disease. J Biochem. 2011; 149(2): 161-70.

Smid BE, Hollak CE, Poorthuis BJ, van den Bergh Weerman MA, Florquin S, Kok WE, et al. Diagnostic dilemmas in Fabry disease: a case series study on GLA mutations of unknown clinical significance. Clin Genet. 2015; 88(2): 161-6.

Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. Am J Hum Genet. 2006; 79(1): 31-40.

Sueoka H, Ichihara J, Tsukimura T, Togawa T, Sakuraba H. Nano-LC-MS/MS for quantification of Lyso-Gb3 and its analogues reveals a useful biomarker for Fabry disease. PLoS One. 2015; 10(5): e0127048.

Suzuki K, Miura N, Kitagawa W, Suzuki S, Komatsuda A, Nishikawa K, et al. Progressive renal failure despite long-term biweekly enzyme replacement therapy in a patient with Fabry disease secondary to a new α-galactosidase mutation of Leu311Arg (L311R). Clin Exp Nephrol. 2011; 15(6): 916-20.

Takata T, Okumiya T, Hayashibe H, Shimmoto M, Kase R, Itoh K, et al. Screening and detection of gene mutations in Japanese patients with Fabry disease by non-radioactive single-stranded conformation polymorphism analysis. Brain Dev. 1997; 19(2): 111-6.

Tian ML, Yan YL, Xiong JC, Liu XX, Yang Y, Hu ZX. Genetic and clinical study of three Chinese pedigrees with Fabry disease. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. 2013; 30(2): 185-8.

Topaloglu AK, Ashley GA, Tong B, Shabbeer J, Astrin KH, Eng CM, et al. Twenty novel mutations in the alpha-galactosidase A gene causing Fabry disease. Mol Med. 1999; 5(12): 806-11.

Tsuboi K, Yamamoto H, Somura F, Goto H. Successful management of enzyme replacement therapy in related Fabry disease patients with severe adverse events by switching from agalsidase beta (Fabrazyme®) to agalsidase alfa (Replagal®). JIMD Rep. 2015; 15: 105-11.

Tsuboi K, Yamamoto H. Clinical course of patients with Fabry disease who were switched from agalsidase-β to agalsidase-α. Genet Med. 2014; 16(10): 766–72.

Tsukimura T, Chiba Y, Ohno K, Saito S, Tajima Y, Sakuraba H. Molecular mechanism for stabilization of a mutant α-galactosidase A involving M51I amino acid substitution by imino sugars. Mol Genet Metab. 2011; 103(1): 26-32.

Turaça LT, Pessoa JG, Motta FL, Muñoz Rojas MV, Müller KB, Lourenço CM, et al. New mutations in the *GLA* gene in Brazilian families with Fabry disease. J Hum Genet. 2012; 57: 347-51.

Umeda T, Hashimoto S, Noriyasu K, Takamura A, Fujisaki M, Eto Y. Identification of a novel GLA mutation (F69 L) in a Japanese patient with late-onset Fabry disease. Hum Genome Var. 2015; 2: 15044.

Utsumi K, Ueda K, Watanabe M, Sakamaki M, Arii K, Yamazaki M, et al. Thrombosis in Japanese patients with Fabry disease. J Neurol Sci. 2009; 283(1-2): 83-5.

Verovnik F, Benko D, Vujkovac B, Linthorst GE. Remarkable variability in renal disease in a large Slovenian family with Fabry disease. Eur J Hum Genet. 2004; 12(8): 678-81.

Wang C, Wang Y, Zhu F, Xiong J. A missense mutation of the α-galactosidase A gene in a Chinese family of Fabry disease with renal failure. Kidney Blood Press Res. 2013; 37(4-5): 221-8.

Yasuda M, Shabbeer J, Benson SD, Maire I, Burnett RM, Desnick RJ. Fabry disease: characterization of alpha-galactosidase A double mutations and the D313Y plasma enzyme pseudodeficiency allele. Hum Mutat. 2003; 22(6): 486-92.

Yoshimitsu M, Higuchi K, Miyata M, Devine S, Mattman A, Sirrs S, et al. Identification of novel mutations in the α -galactosidase A gene in patients with Fabry disease: pitfalls of mutation analyses in patients with low α -galactosidase A activity. J Cardiol. 2011; 57(3): 345-53.

Young E, Mills K, Morris P, Vellodi A, Lee P, Waldek S, et al. Is globotriaosylceramide a useful biomarker in Fabry disease? Acta Paediatr Suppl. 2005; 94(447): 51-4.

ガラフォルド®カプセル 123mg

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.7.3　臨床的有効性

Amicus Therapeutics 株式会社

目次

1　背景及び概観 12

1.1　臨床開発プログラムの概要 12

1.2　臨床試験の概要 15

1.2.1　第 3 相試験 15

1.2.2　第 2 相試験 19

1.2.3　長期 OLE 試験 24

1.2.4　臨床有効性評価試験の要約 24

1.3　第 3 相試験で実施された有効性評価 28

1.3.1　主要有効性評価項目の説明 28

1.3.2　副次及びその他の有効性評価項目の説明 30

1.4　*GLA* 変異型に基づく被験者の特定 32

1.4.1　第 2 相で用いた *ex vivo* 及び *in vivo* アッセイ 33

1.4.2　第 3 相試験で用いた臨床試験用 HEK アッセイ 34

1.4.3　最終の GLP HEK アッセイ 34

1.4.4　GLP HEK アッセイにおける *in vitro* 反応性と臨床試験で観察された反応性の関係 35

2　個々の試験結果の要約 37

2.1　ピボタル第 3 相試験 AT1001-012 37

2.1.1　18 ヵ月ランダム化投与期 37

2.1.2　30 ヵ月－本剤-本剤群 46

2.1.3　日本人集団での解析 48

2.2　ピボタル第 3 相試験 AT1001-011 66

2.2.1　被験者の内訳、曝露状況及びベースライン特性－AT1001-011 66

2.2.2　有効性の結果－AT1001-011 67

2.2.3　結論－AT1001-011 試験 79

2.2.4　未治療ファブリー病患者における腎機能低下の自然経過と AT1001-011 試験結果の比較 79

2.3 長期 OLE 試験の要約 82
2.3.1 AT1001-041 試験の要約 82
2.3.2 AT1001-042 試験の要約 82
2.4 第 2 相試験の要約 83
3 全試験を通しての結果の比較と解析 84
3.1 第 3 相試験 AT1001-012 及び AT1001-011 の試験対象集団 84
3.1.1 人口統計学的特性 84
3.1.2 ベースライン疾患特性 84
3.1.3 第 3 相試験における被験者の内訳 85
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 86
3.2.1 試験全体での有効性に関する結果の概要 86
3.2.2 第 3 相試験の腎臓及び心臓に関する結果の比較 87
3.2.3 海外の試験結果の利用 91
3.3 部分集団における結果の比較 93
3.3.1 AT1001-011 試験の部分集団解析 93
3.3.2 AT1001-012 試験の部分集団解析（18 ヵ月） 95
3.3.3 第 3 相試験の心亜型を有する患者の結果 97
3.3.4 本剤の第 3 相試験で古典型ファブリー病の表現型を示した男性被験者における結果 99
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 107
4.1 背景 107
4.2 用量の選択 107
5 効果の持続、耐薬性 109
5.1 被験者集団 109
5.2 腎機能に対する長期効果 110
5.3 心機能パラメータに対する長期効果 111
5.4 血漿中 lyso-Gb_3 に対する長期効果 113

6　付録 114

表目次

表 2.7.3 - 1　第 2 相試験で用いた本剤の投与レジメン 20

表 2.7.3 - 2　臨床有効性評価試験 25

表 2.7.3 - 3　本剤の臨床プログラムにおいて被験者特定に用いたアッセイ法 33

表 2.7.3 - 4　GLP HEK アッセイに基づく本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する第 3 相試験の被験者（ITT 集団） 35

表 2.7.3 - 5　GLP HEK アッセイで本剤に反応性のある *GLA* 変異型と AT1001-011 試験でのファブリー病患者の疾患性基質への効果との相関性評価 36

表 2.7.3 - 6　AT1001-012：ベースラインから Month 18 までの GFR 年間変化量（mITT 集団） 39

表 2.7.3 - 7　AT1001-012：本剤群サブグループにおける心エコーに基づく LVMi の変化量：ベースラインから Month 18 まで（mITT 集団） 42

表 2.7.3 - 8　mITT 集団における複合臨床的アウトカムの発現被験者数（%） 43

表 2.7.3 - 9　ベースラインから Month 18 までの SF-36 v2 及び BPI の平均変化量 44

表 2.7.3 - 10 AT1001-012 試験の Month 30 までの GFR の年間変化量（本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者を除いた OLE 集団） 47

表 2.7.3 - 11 AT1001-012：心エコーに基づく LVMi の変化量：ベースラインから Month 30（本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者を除いた OLE 集団） 48

表 2.7.3 - 12 AT1001-012：人口統計学的特性（日本人の個々の結果）（安全性解析対象集団） 50

表 2.7.3 - 13 AT1001-012：ベースライン疾患特性（日本人の個々の結果）（安全性解析対象集団） 51

表 2.7.3 - 14 AT1001-012：$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ の年間変化量（日本人集団）（mITT 集団） 52

表 2.7.3 - 15 AT1001-012：$mGFR_{iohexol}$ の年間変化量（日本人集団）（mITT 集団） 54

表 2.7.3 - 16 AT1001-012：ベースラインから Month 18 までの LVMi の変化量（日本人集団）（mITT 集団） 56

表 2.7.3 - 17 AT1001-012：LVMi - ベースライン時に左室肥大を有していた被験者のベースラインから Month 18 までの変化量（日本人集団）（mITT 集団） 57

表 2.7.3 - 18 AT1001-012：心エコー検査に基づく LVMi の変化量：ベースラインから Month 18 まで（日本人の個々の結果）（mITT 集団） 58

表 2.7.3 - 19 AT1001-012：ベースラインから Month 18 までの血漿中 lyso-Gb_3 値の変化量（日本人集団）（mITT 集団） 59

表 2.7.3 - 20 AT1001-012：ベースラインから Month 18 までの血漿中 lyso-Gb_3 値の変化量（日本人の個々の結果）（mITT 集団） 60

表 2.7.3 - 21 AT1001-012：ベースラインから Month 18 までの WBC 中の α-Gal A 活性の変化量（日本人の個々の結果：本剤群の男性被験者）（mITT 集団） 60

表 2.7.3 - 22 AT1001-012：GFR のベースラインからの年間変化量（日本人集団及び個々の結果）（本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者を除いた OLE 集団） 62

表 2.7.3 - 23 AT10010-012：LVMi のベースラインからの変化量（日本人集団及び個々の結果）（本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者を除いた OLE 集団） 63

表 2.7.3 - 24 AT1001-012：血漿中 lyso-Gb_3 のベースラインからの変化量（日本人集団及び個々の結果）（本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者を除いた OLE 集団） 65

表 2.7.3 - 25 AT1001-011：本剤が投与された被験者の GFR の年間変化量［ベースラインから Month 24（本剤-本剤群）、Month 6 から Month 24（プラセボ-本剤群）］（本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する OLE 集団） 70

表 2.7.3 - 26 AT1001-011：本剤が投与された被験者の心エコーに基づく LVMi の変化量［ベースラインから Month 24（本剤-本剤群）、Month 6 から Month 24（プラセボ-本剤群）］（本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する OLE 集団） 71

表 2.7.3 - 27 AT1001-011：GSRS の変化量［ITT 集団（ステージ 1）及び本剤に反応性のある *GLA* 変異を有する OLE 集団］ 73

表 2.7.3 - 28 SF-36 v2 及び BPI のベースラインから 18/24 ヵ月投与時点までの平均変化量（本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する OLE 集団） 77

表 2.7.3 - 29 男女別及び 24 時間尿中蛋白別に層別した eGFR の年間変化量：本剤投与被験者と未治療被験者の比較 81

表 2.7.3 - 30 第 2 相試験から得られた本剤の PD に関する結論の要約 83

表 2.7.3 - 31 AT1001-012 試験及び AT1001-011 試験で本剤を投与された被験者の人口統計学的特性（本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有するランダム化された全被験者） 84

表 2.7.3 - 32 AT1001-012 試験（安全性解析対象集団）及び AT1001-011 試験（本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有するランダム化された全被験者）で本剤を投与された被験者のベースライン疾患特性 85

表 2.7.3 - 33 AT1001-012 試験及び AT1001-011 試験の被験者の内訳 85

表 2.7.3 - 34 AT1001-012 試験及び AT1001-011 試験における重要な有効性評価項目 86

表 2.7.3 - 35 $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ の年間変化量：本剤の解析（mITT 集団） 88

表 2.7.3 - 36 $eGFR_{CKD-EPI}$ の年間変化量：18 ヵ月投与後の本剤と ERT の併合解析（本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有するランダム化された全被験者）.....88

表 2.7.3 - 37 $mGFR_{iohexol}$ の年間変化量：本剤の解析（mITT 集団）.....89

表 2.7.3 - 38 $mGFR_{iohexol}$ の年間変化量：18 ヵ月投与後の本剤と ERT の併合解析（本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有するランダム化された全被験者）.....89

表 2.7.3 - 39 ベースラインから 18/24 ヵ月までの LVMi 変化量：本剤の解析（mITT 集団）.....90

表 2.7.3 - 40 ベースラインから Month 18 までの LVMi 変化量：本剤及び ERT の併合解析（本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有するランダム化された全被験者）.....91

表 2.7.3 - 41 AT1001-011：腎 IC GL-3 封入体数のレスポンダー率の解析（ステージ 1）：部分集団解析（年齢の中央値以下、年齢の中央値超）（ITT 集団）.....94

表 2.7.3 - 42 AT1001-011：性別及びベースライン時尿中蛋白値別の Month 24 時点（Visit 10）での $eGFR_{CKD-EPI}$ の年間変化量（本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する OLE 集団）.....95

表 2.7.3 - 43 AT1001-012：$eGFR_{CKD-EPI}$ の部分集団の要約：年間変化量（mITT 集団）.....96

表 2.7.3 - 44 本剤の第 3 相試験で N215S 変異を有した被験者での成績の要約.....98

表 2.7.3 - 45 古典型男性被験者とその他の被験者での結果の比較.....101

表 2.7.3 - 46 腎機能パラメータの年間変化量に関する本剤第 3 相試験と文献との比較.....104

表 2.7.3 - 47 LVMi の変化量に関する本剤第 3 相試験と文献との比較.....105

表 2.7.3 - 48 AT1001-011 のプラセボ群の古典型男性被験者におけるプラセボ投与時と本剤投与時の mGFR、LVMi 及び GSRS の「下痢」の変化量の比較.....106

表 2.7.3 - 49 AT1001-011 試験の被験者及び AT1001-041 試験に移行した被験者の内訳.....109

表 2.7.3 - 50 AT1001-012 試験の被験者及び AT1001-042 試験に移行した被験者の内訳.....110

表 2.7.3 - 51 AT1001-011 試験及び AT1001-041 試験でのベースラインから 30/36 ヵ月投与時点までの LVMi の変化量（g/m^2）.....112

表 2.7.3 - 52 臨床試験一覧.....114

図目次

図 2.7.3 - 1　本剤の第 2 相及び第 3 相試験の概要 13

図 2.7.3 - 2　本剤の第 2 相及び第 3 相試験の被験者内訳 14

図 2.7.3 - 3　AT1001-012：試験デザイン 16

図 2.7.3 - 4　AT1001-011：試験デザイン 18

図 2.7.3 - 5　AT1001-012：ベースラインから Month 18 までの GFR の年間変化量（最小二乗平均）（mITT 集団） 39

図 2.7.3 - 6　AT1001-012：ベースラインから Month 18 までの GFR の年間変化量（中央値）（mITT 集団） 40

図 2.7.3 - 7　AT1001-012：本剤及び ERT を 18 ヵ月投与したときの LVMi の変化量（平均及びその 95% CI）（mITT 集団） 41

図 2.7.3 - 8　AT1001-012：本剤に反応性のある／反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者でのベースラインから Month 18 までの lyso-Gb_3 の変化量 45

図 2.7.3 - 9　AT1001-012：ベースラインから Month 18 までの $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ の年間変化量（mITT 集団） 53

図 2.7.3 - 10 AT1001-012：ベースラインから Month 18 までの $mGFR_{iohexol}$ の年間変化量（mITT 集団） 54

図 2.7.3 - 11 AT1001-012：LVMi のベースラインからの変化量（日本人集団）（本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者を除いた OLE 集団） 64

図 2.7.3 - 12 AT1001-011：腎 IC GL-3 封入体数（平均値）のベースラインからの変化量 69

図 2.7.3 - 13 AT1001-011：本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者での血漿中 lyso-Gb_3 値の変化量 75

図 2.7.3 - 14 AT1001-011：本剤に反応性のある／反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者での本剤投与 6 ヵ月後の血漿中 lyso-Gb_3 値の変化量 76

図 2.7.3 - 15 AT1001-011：本剤に反応性のある／反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者での本剤投与 6 ヵ月後の腎 IC GL-3 封入体数の変化量 78

図 2.7.3 - 16 AT1001-011 試験及び AT1001-041 試験でのベースラインから 30/36 ヵ月投与時点までの LVMi の変化量（g/m^2） 112

略号及び用語の説明

略号及び用語	日本語	英語
α-Gal A	α-ガラクトシダーゼ A	Alpha-Galactosidase A
ACEI	アンジオテンシン変換酵素阻害薬	Angiotensin converting enzyme inhibitor
ANCOVA	共分散分析	Analysis of covariance
ARB	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	Angiotensin receptor blocker
AT1001	ミガーラスタット塩酸塩の開発コード	Migalastat hydrochloride
ATU	暫定使用承認	Temporary authorization for use
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under concentration-time curve
$AUC_{0-\infty}$	0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity
AUC_{0-t}	0 時間から定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration
BCRP	乳がん耐性タンパク質	Breast cancer resistance protein
BID	1 日 2 回	*bis in die* (twice daily)
BL	ベースライン	BaseLine
BLISS	-	Barisoni Lipid Inclusion Scoring System
BPI	-	Brief Pain Inventory – pain severity component
BSEP	-	Bile salt export pump
CFBL	-	Change from Baseline
CI	信頼区間	Confidence interval
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum observed concentration
CSR	治験総括報告書	Clinical study report
CYP450	シトクロム P450	Cytochrome P450
DEP	用量漸増期	Dose escalation period
eGFR	推算糸球体濾過量	Estimated glomerular filtration rate
$eGFR_{CKD-EPI}$	CKD-EPI 式を用いた推算糸球体濾過量	Estimated glomerular filtration rate based on the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation
$eGFR_{MDRD}$	MDRD 式を用いた推算糸球体濾過量	Estimated glomerular filtration rate based on the Modification of Diet in Renal Disease equation
EMA	欧州医薬品庁	European Medicines Agency
ERT	酵素補充療法	Enzyme replacement therapy
ESRD	末期腎不全	End stage renal disease
GFR	糸球体濾過量	Glomerular filtration rate
GL-3	グロボトリアオシルセラミド	Globotriaosylceramide
GLA	α- Gal A をエンコードしている遺伝子（ヒト）	The gene encoding α-Gal A

略号及び用語	日本語	英語
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準	Good Laboratory Practice
GSRS	-	Gastrointestinal Symptoms Rating Scale
GSRS-D	-	Gastrointestinal Symptoms Rating Scale diarrhoea subdomain
h	時間	Hour(s)
HCl	塩酸塩	Hydrochloride
HEK	ヒト胎児腎	Human embryonic kidney
hR301Q α-Gal A Tg/KO マウス	マウス *Gla* を欠損し、ヒト R301Q 変異型 *GLA* 導入遺伝子を発現するファブリー病モデルマウス	Mouse model of Fabry disease that expresses a human mutant α-Gal A transgene (R301Q, found in Fabry) on a mouse Gla knockout background
IC	間質毛細血管	Interstitial capillaries
ITT	-	Intent to treat
IVSTd	拡張期心室中隔厚	Diastolic intraventricular septum thickness
IVSWT	心室中隔壁厚	Intraventricular septal wall thickness
JP	日本人集団	Japanese subgroup
KO	ノックアウト	Knockout
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry
LS	最小二乗	Least squares
LV	左室の	Left ventricular
LVH	左室肥大	Left ventricular hypertrophy
LVMi	左室重量係数	Left ventricular mass index
LVPWT	左室後壁厚	Left ventricular posterior wall thickness
lyso-Gb_3	グロボトリアオシルスフィンゴシン	Globotriaosylsphingosine
MATE	-	Multidrug and toxin extrusion protein
mGFR	実測値に基づく糸球体濾過量の測定値	Measured glomerular filtration rate
$mGFR_{iohexol}$	イオヘキソールの血漿クリアランスに基づく糸球体濾過量	Measured glomerular filtration rate as assessed by plasma clearance of iohexol
mITT	-	Modified intent to treat
MMRM	混合効果モデルによる反復測定データ解析法	Mixed models repeated measures
OAT	-	Organic anion transporter
OATP	-	Organic anion transporting polypeptide
OCT	-	Organic cation transporter
OLE	非盲検継続投与	Open-label extension
PBMC	末梢血単核細胞	Peripheral blood mononuclear cell
PD	薬力学	Pharmacodynamic
P-gp	P 糖タンパク質	P-glycoprotein. This is also known as Multidrug resistance protein 1 (MDR1).

略号及び用語	日本語	英語
PK	薬物動態	Pharmacokinetic
PRO	患者報告アウトカム	Patient-reported outcomes
QD	1 日 1 回	Once daily
QOD	隔日	*quaque otra die* (once every other day)
RI	レニン阻害薬	Renin inhibitor
SAE	重篤な有害事象	Serious adverse event
SAWP	-	Scientific Advice Working Party
SD	標準偏差	Standard deviation
SEM	平均の標準誤差	Standard error of the mean
SF-36 v2	-	Short Form Health Survey with 36 questions, version 2
SGLT	ナトリウム・グルコース共役輸送体	Sodium glucose cotransporter
TEAE	試験治療下で発現した有害事象	Treatment-emergent adverse event
Tg	トランスジェニック	Transgenic
WBC	白血球	White blood cell
WT	野生型	Wild-type

1　背景及び概観

1.1　臨床開発プログラムの概要

ミガーラスタット 123 mg（ミガーラスタット塩酸塩として 150 mg に相当）経口カプセル（本剤 150 mg）の臨床開発プログラムは 20 試験で構成され、ファブリー病の古典型と遅発型の両表現型を対象とした。本プログラムでは、386 例の被験者に本剤（他の剤型を含む）が投与された（第 1 相：218 例、第 2 相及び第 3 相：ファブリー病患者 168 例）。20 試験の内訳は以下のとおりである。

- 第 1 相試験は 10 試験行われ（FAB-CL-103、AT1001-016、FAB-CL-101、FAB CL-102、FAB-CL-104、AT1001-014、MGM115806、AT1001-015、AT1001-010 及び AT1001-018）、対象とした被験者は 242 例（健康被験者：218 例、腎機能障害を有する被験者：24 例）、そのうち本剤投与例（他の剤型を含む）は 218 例、プラセボ投与例は 24 例であった。これらの試験の詳細については 2.7.1 項及び 2.7.2 項に示す。
  - MGM115806 試験は日本人健康被験者を対象に行われた。
- 第 2 相試験は 6 試験、第 3 相試験は 4 試験行われ［ピボタル試験：2 試験、長期の非盲検継続投与（OLE）試験：2 試験］、対象はファブリー病患者 180 例で、そのうち本剤の投与を受けた被験者は 168 例（男性：89 例、女性：79 例）、投与期間が 1 年を上回った被験者は 127 例であった（カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。
  - 第 2 相非対照、非盲検試験は 5 試験行われ（FAB-CL-201、FAB-CL-202、FAB-CL-203、FAB-CL-204 及び FAB-CL-205）、対象はファブリー病患者 27 例で、全例が本剤の投与を受け、これらの試験では幅広い用法・用量の安全性と忍容性が評価された（注：FAB-CL-201 試験では、この他に 6 例が、スクリーニングで脱落する前に本剤の投与を受けている。FAB-CL-205 試験に組み入れられた被験者 23 例は、本剤の先行試験を完了した被験者であるため、本剤総投与例数の算出に際しダブルカウントは行っていない）。
  - 本剤とアガルシダーゼの併用投与が行われた第 2 相非盲検試験は 1 試験行われ（AT1001-013）、対象はファブリー病患者 20 例であった（注：本試験を構成する 2 つのステージそれぞれで本剤を投与された被験者が 3 例いたが、本剤総投与例数の算出に際しダブルカウントは行っていない）。
- ピボタル第 3 相ランダム化、比較対照試験は 2 試験行われ（AT1001-012、AT1001-011）、対象はファブリー病患者 127 例で、そのうち本剤のみの投与被験者は 70 例、実薬対照とした酵素補充療法（ERT）の施行被験者は 21 例（そのうち 15 例には後日、本剤が投与された）、プラセボ投与被験者は 33 例（そのうち 30 例には後日、本剤が投与された）であった（注：残りの 3 例は AT1001-012 試験で ERT 群にランダム割付けされたが治験薬は投与されなかった）。
  - 第 3 相試験（AT1001-012）では日本人被験者 7 例が組み入れられ、うち本剤を投与された被験者は 6 例で、ERT のみを施行された被験者は 1 例であった（本剤-本

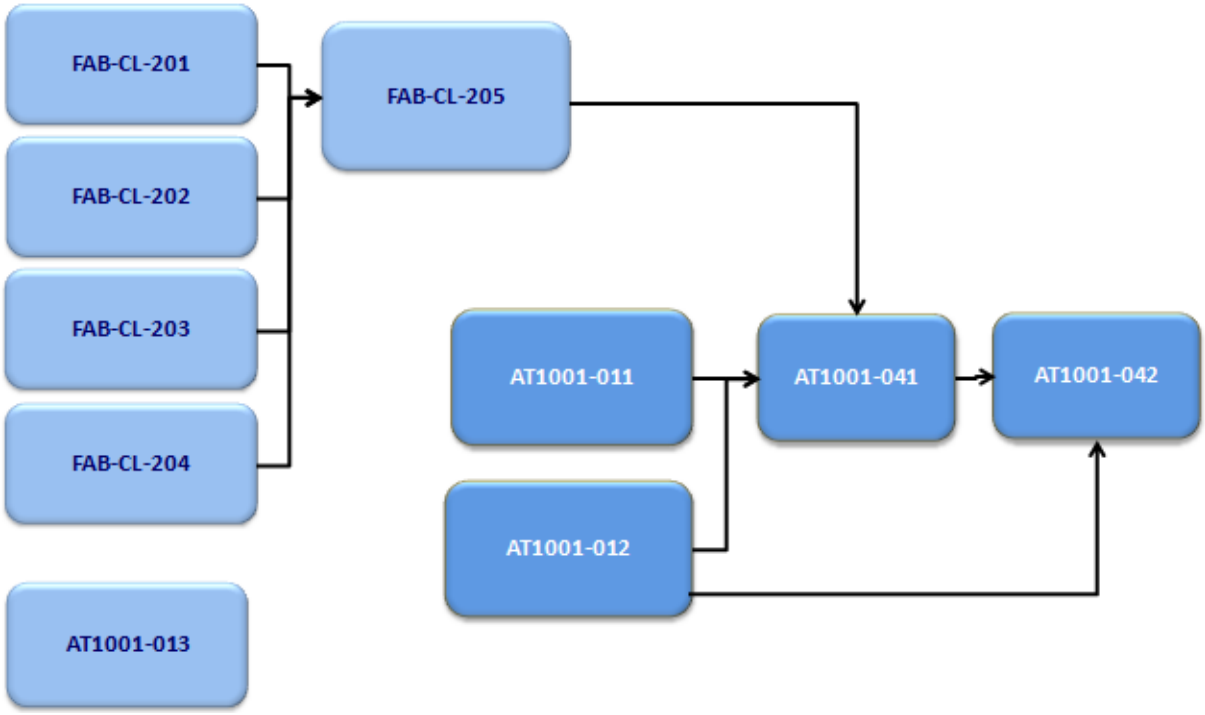
剤群に 5 例、ERT-本剤群に 2 例がランダム割付けされ、ERT-本剤群の 1 例には本剤は投与されなかった)。

- 第 3 相非対照、長期 OLE 試験は 2 試験行われ、AT1001-041 試験には 85 例が、AT1001-42 試験には 83 例が組み入れられた。AT1001-041 試験は終了した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で 77 例が AT1001-042 試験を継続中である（注：AT1001-041 及び AT1001-042 試験に組み入れられた被験者は、本剤の先行試験を完了した被験者であるため、本剤総投与例数の算出に際しダブルカウントは行っていない)。第 3 相試験（AT1001-012 試験）を完了した 7 例の日本人被験者のうち 5 例が AT1001-042 試験に移行した。このうち現在 4 例が AT1001-042 試験を継続中である。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点では、医師主導治験（IND108331）で 1 例及びコンパッショネートユース試験［オーストラリア、オーストリア、フランス及び米国での患者プログラム、医師主導プログラム、Sick Fund 及び暫定使用承認（ATU）を含む］で 14 例のファブリー病患者に本剤 150 mg が投与されていた。

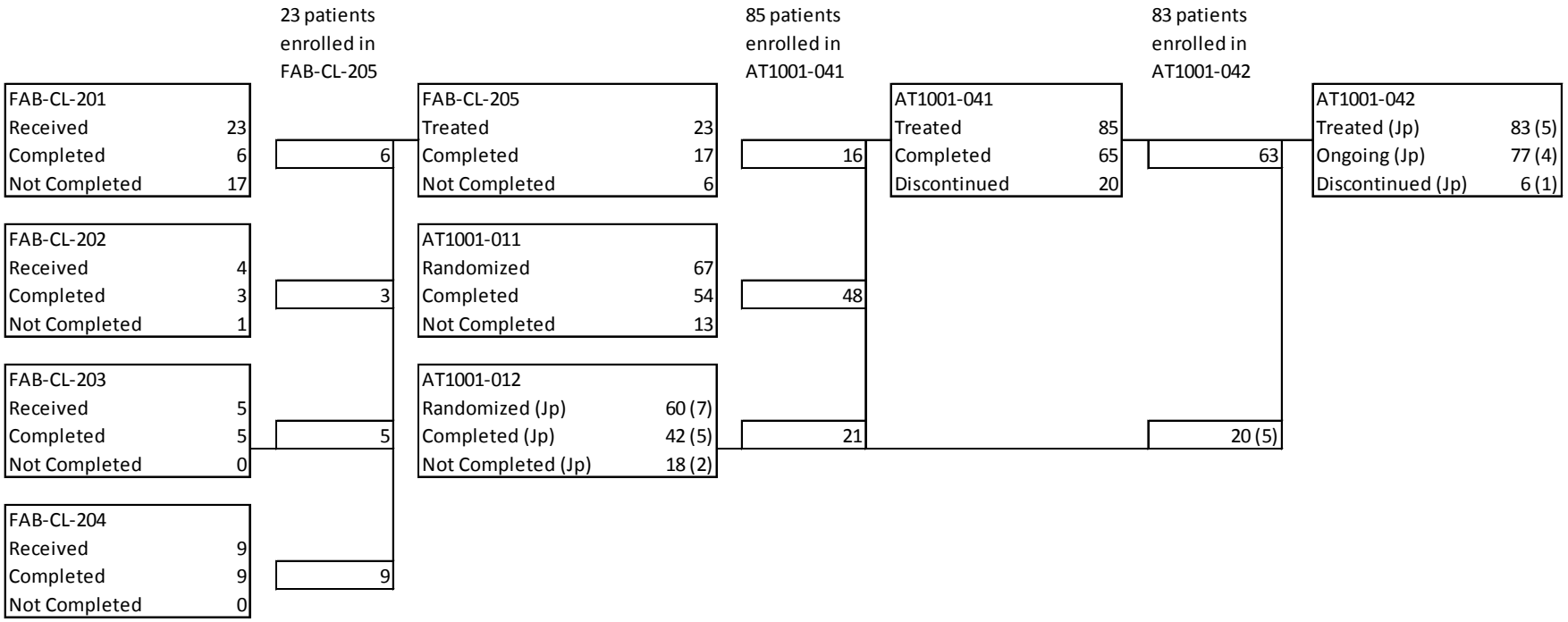
本剤の第 2 相及び第 3 相試験に組み入れられた被験者の内訳を図 2.7.3 - 1 及び図 2.7.3 - 2 に示す。臨床試験一覧を表 2.7.3 - 52 に示す。

図 2.7.3 - 1　　本剤の第 2 相及び第 3 相試験の概要



上図では、第 2 相試験を薄い青色（ ）、第 3 相試験を濃い青色（ ）で示す。

図 2.7.3 - 2　　本剤の第 2 相及び第 3 相試験の被験者内訳



Note: Cut-off date for study AT1001-042 is Sept 22 2016

1.2　臨床試験の概要

本申請では、ファブリー病の治療における本剤の有効性と安全性のエビデンスを提出するため、第 3 相試験（AT1001-012 及び AT1001-011）2 試験の結果を利用する。効果の持続及び安全性の持続については長期 OLE 試験（AT1001-041 及び AT1001-042）に基づいて検討する。第 2 相試験は、ミガーラスタットの活性を示す追加的エビデンス及び用量選択の設定根拠を示すために利用する。

第 3 相試験のデザイン、目的及び評価項目を試験別に本項 1.2.1 に要約する。第 2 相試験及び長期試験に関する情報をそれぞれ本項 1.2.2 及び 1.2.3 に示す。試験を要約した表を本項 1.2.4 に示す。

第 3 相試験で用いた有効性評価項目の設定根拠については本項 1.3 で論じる。α-ガラクトシダーゼ A（α-Gal A）をエンコードする遺伝子（*GLA*）の変異型に基づく被験者の選定方法を本項 1.4 で論じる。

1.2.1　第 3 相試験

本剤の臨床開発プログラムでは、被験者 127 例を対象としてピボタルな第 3 相試験 2 試験が行われた。被験者の内訳は、本剤のみの投与例が 70 例、実薬対照として ERT 施行例が 21 例（15 例には後で本剤が投与された）、プラセボ投与例が 33 例（30 例には後で本剤が投与された）であった。AT1001-012 試験で ERT にランダム割付けされた被験者 3 例には治験薬は投与されなかった。

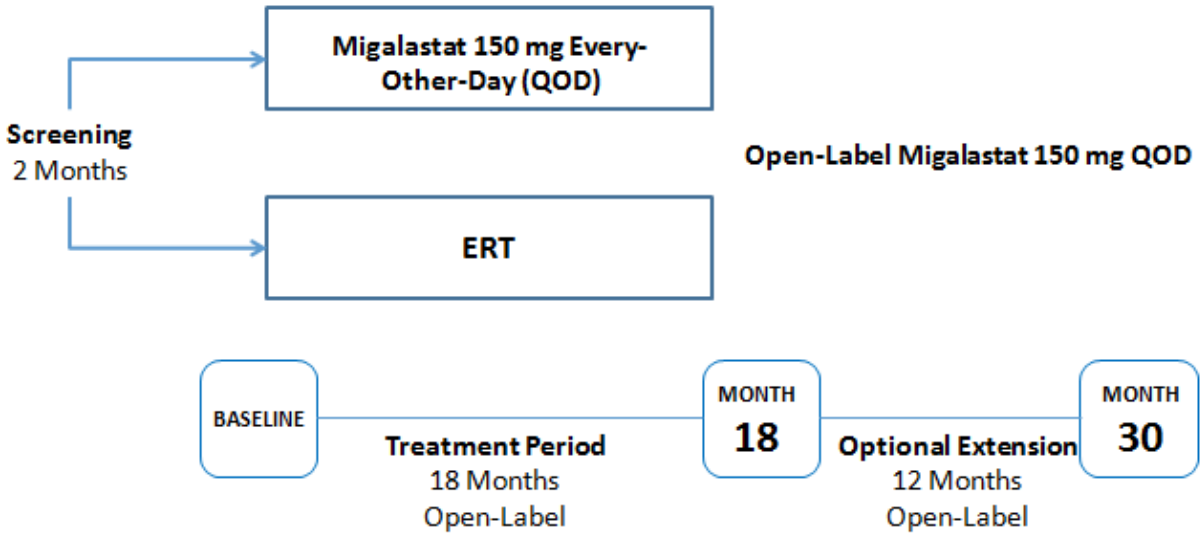
本剤の第 3 相試験 2 試験の主要目的は、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有し、ERT による治療歴を有するファブリー病患者（AT1001-012）及び ERT 未治療のファブリー病患者（AT1001-011）を対象とし、本剤の有効性及び安全性をそれぞれ検討することであった。

1.2.1.1　AT1001-012

1.2.1.1.1　AT1001-012：試験デザイン

AT1001-012 試験は、欧州医薬品庁（EMA）の Scientific Advice Working Party（SAWP）との協議に基づき計画された、実薬対照、ランダム化、非盲検、多国籍試験である。本試験は二つの投与期で構成された（図 2.7.3 - 3）。

図 2.7.3 - 3　　AT1001-012：試験デザイン



投与期 1 は 18 ヵ月の非盲検投与期であり、ERT による治療を受けていた被験者が、ERT から本剤［150 mg 隔日投与（QOD）］に切替える群又は ERT を継続する群のいずれかに 1.5：1 の比率でランダム割付けされた。ランダム化では、性別及び尿中蛋白別（< 100 mg/24 時間、≥ 100 mg/24 時間）に層別された。18 ヵ月のランダム化投与期の最終成績を治験総括報告書（CSR）（18 ヵ月）に示す。

投与期 2 は任意の 12 ヵ月の非盲検継続投与（OLE）期である。投与期 1 で本剤の投与を受けた被験者は、この継続投与期でも本剤の投与を継続した。投与期 1 で ERT を施行された被験者は ERT を中止し本剤に切替えた。12 ヵ月の OLE 期及び 30 ヵ月の全投与期の最終成績をもう 1 つの CSR（30 ヵ月）に示す。投与期 2 の完了後、被験者には、別の OLE 試験（AT1001-041 又は AT1001-042）で本剤の投与を継続する機会が提供された。

本試験は国際共同試験であり、日本人患者を組み入れるために国内の医療機関でも実施された。

1.2.1.1.2　　AT1001-012：試験の目的及び評価項目

本試験の目的は、ERT を施行中で、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有するファブリー病患者を対象とし、本剤と ERT の有効性及び安全性を比較することとした。

統計解析計画書に事前に規定した 18 ヵ月ランダム化投与期の複合主要評価項目は、Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（CKD-EPI）式に基づく推算糸球体濾過量（$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$）及び実測値に基づく糸球体濾過量の測定値（$mGFR_{iohexol}$）のベースラインから 18 ヵ月までの年間変化量（annualized rate of change）とした。

18 ヵ月ランダム化投与期の主要な副次的評価項目は、左室重量係数（LVMi）のベースラインからの変化量及び複合（腎臓、心臓、脳血管）臨床的アウトカムとした。

18 ヵ月ランダム化投与期でのその他の副次的評価項目を以下に示す。

- ベースラインから 18 ヵ月までの Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）式を用いた推算糸球体濾過量（$eGFR_{MDRD}$）の年間変化量（annualized rate of change）
- $eGFR_{CKD-EPI}$、$mGFR_{iohexol}$ 又は $eGFR_{MDRD}$ のベースラインからの変化量
- 心エコー検査で評価した左室重量係数（LVMi）のベースラインからの変化量
- 患者報告アウトカム：
  - Short Form Health Survey with 36 questions, version 2（SF-36 v2）
  - Brief Pain Inventory（BPI）－疼痛重症度コンポーネント
- 血漿中のグロボトリアオシルスフィンゴシン（lyso-Gb_3）
- 24 時間尿中蛋白及び 24 時間尿中アルブミン／クレアチニン比
- 白血球（WBC）中の α-Gal A 活性

その他の有効性評価項目として心室中隔壁厚（IVSTd）、左室内径短縮率、左室後壁厚及び収縮能／拡張能グレード分類を心エコーパラメータに含めて評価した。

上記の有効性評価項目を任意の 12 ヵ月 OLE 期を含む 30 ヵ月の解析時にも評価した。

1.2.1.1.3　AT1001-012：被験者の選択基準

AT1001-012 試験の選択基準を以下に示す。

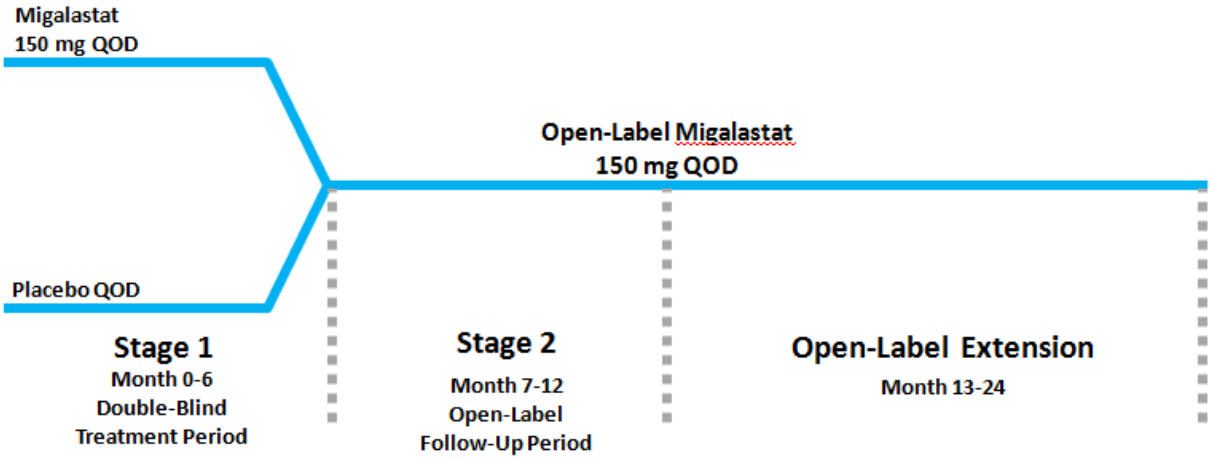
- 16 歳以上 74 歳以下の男性又は女性ファブリー病患者。
- ランダム化の 12 ヵ月以上前に ERT 施行を開始している。
- ランダム化前の 3 ヵ月間、ERT の用法・用量が安定している（添付文書で規定された用法・用量の 80%以上）。
- 臨床試験用ヒト胎児腎（HEK）アッセイで本剤に反応性のある *GLA* 変異型が確認されている。
- GFR ≥ 30 mL/min/1.73 m^2。
- アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）又はアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）を服用している場合、スクリーニングの 4 週間以上前から用量が安定している。
- 生殖能を有する場合、試験期間中及び治験実施計画書で規定した治験薬の最終投与から 30 日後まで医学的に認められた避妊法を実行する。

1.2.1.2　AT1001-011

1.2.1.2.1　AT1001-011：試験デザイン

AT1001-011 試験は、二つのステージと任意の OLE 期で構成された（図 2.7.3 - 4）

図 2.7.3 - 4　　AT1001-011：試験デザイン



ステージ 1 の構成は、スクリーニング期（最大 2 ヵ月）、並びに ERT 未施行又はスクリーニング前 6 ヵ月以内に ERT を施行されていないファブリー病患者を対象とした本剤とプラセボの安全性及び薬力学（PD）を比較する 6 ヵ月、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照投与期とした。被験者は、本剤（150 mg QOD 投与）群又はプラセボ群に等しい比率でランダム割付けされた。ランダム化は性別で層別した。

ステージ 2 では、いずれの被験者も最長 6 ヵ月間まで本剤 150 mg QOD 投与を受けた。ステージ 1 でプラセボの投与を受けた被験者は本剤 150 mg QOD 投与に切り替え（プラセボ-本剤群）、ステージ 1 で本剤の投与を受けた被験者は本剤 150 mg QOD 投与を継続した（本剤-本剤群）。

ステージ 1 と 2 をいずれも完了した被験者は 12 ヵ月 OLE 期への参加に適格とした。

OLE 期を完了した被験者には、別の長期継続投与試験（AT1001-041）に参加する機会が提供された。

1.2.1.2.2　　AT1001-011：試験の目的及び評価項目

ステージ 1（6 ヵ月）：

ステージ 1 の主要目的は、腎間質毛細血管（IC）あたりのグロボトリアオシルセラミド（GL-3）封入体数（IC GL-3 封入体数）という組織学的スコアにより本剤とプラセボの有効性を比較することとした。主要評価項目は、ベースラインから 6 ヵ月までに平均 IC GL-3 封入体数が 50%以上減少した被験者の割合とした。

副次的目的は、尿中 GL-3 濃度［液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC-MS/MS）で測定］及び腎機能（$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$、$mGFR_{iohexol}$、$eGFR_{MDRD}$ 及び 24 時間尿中蛋白を基に評価）により本剤とプラセボの効果を比較することとした。副次的評価項目は、IC GL-3 封入体数、尿中 GL-3、$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$、$mGFR_{iohexol}$、$eGFR_{MDRD}$ 並びに 24 時間尿中蛋白、アルブミン及びクレアチニンのベースラインからの変化率とした。

その他の目的は、本剤とプラセボの以下に及ぼす効果を比較することとした。

- 心エコー検査及びドップラー画像検査により評価する心機能パラメータ
- 患者報告アウトカム：SF-36 v2、BPI－疼痛重症度コンポーネント及び Gastrointestinal Symptom Rating Scale（GSRS）
- 末梢血単核細胞（PBMC）中の α-Gal A 活性

ステージ 2 及び OLE 期（12～24 ヵ月）：

ステージ 2 及び OLE 期に評価する有効性の評価項目に $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$、$mGFR_{iohexol}$、$eGFR_{MDRD}$、LVMi、SF-36 v2、BPI－疼痛重症度コンポーネント、GSRS、IC GL-3 及び血漿中 lyso-Gb_3 に対する本剤の効果を含めた。

1.2.1.2.3　AT1001-011：被験者の選択基準

AT1001-011 試験の選択基準を以下に示す。

- 16 歳以上 74 歳以下の男性又は女性ファブリー病患者。
- 臨床試験用 HEK アッセイでミガーラスタットに反応性のある *GLA* 変異型が確認されている。
- ERT 未施行又はスクリーニング前 6 ヵ月以上 ERT を施行していない。
- GFR ≥ 30 mL/min/1.73 m^2。
- スクリーニング時の尿中 GL-3 が基準範囲上限の 4 倍以上。
- ACEI 又は ARB を服用している場合、スクリーニングの 4 週間以上前から用量が安定している。
- 生殖能を有する場合、試験期間中及び治験実施計画書で規定した治験薬の最終投与から 30 日後まで医学的に認められた避妊法を実行する。

1.2.2　第 2 相試験

第 2 相試験の主要目的は、安全性及び忍容性の評価とした。副次目的は、本剤の異なる投与レジメンによる PD パラメータ及び薬物動態（PK）パラメータを検討することとした。

第 2 相試験（FAB-CL-201～FAB-CL-204）は、男性及び女性ファブリー病患者を対象とした非盲検、用量設定試験である。これらの試験で複数の用量及びレジメンを検討した。この 4 試験を完了した被験者は長期継続投与試験（FAB-CL-205）での本剤の継続投与に適格とした。

FAB-CL-201～FAB-CL-205 試験で用いた投与レジメンの概要を表 2.7.3 - 1 に示す。これら異なる投与レジメンの評価に基づき、本剤 150 mg QOD 投与を第 3 相試験の用法・用量として選択した（本項 4.2）。

表 2.7.3 - 1　　第 2 相試験で用いた本剤の投与レジメン

Study Number	Migalastat HCl Dosing Regimens
FAB-CL-201	25, 100, 250 mg BID 50, 150 mg QD
FAB-CL-202 and FAB-CL-203	150 mg QOD
FAB-CL-204	50, 150, 250 mg QOD
FAB-CL-205	250 mg 3 days on, 4 days off 500 mg 3 days on, 4 days off 150 mg QOD

BID= twice daily, QD=once daily, QOD=once every other day

1.2.2.1　FAB-CL-201

ファブリー病患者を対象とした AT1001 の安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する第 2 相、非盲検、多施設共同、12 週間試験

試験デザイン

本試験は、ファブリー病と確定診断され、ミスセンス変異（個人又は家族性）の記録がある、18 歳以上 55 歳以下の男性被験者を対象とした多施設共同、非盲検試験であった。

本試験の構成は、4 週のスクリーニング期、これに続く 12 週の投与期及び 2 週の追跡調査期とした。投与期前半の 6 週間では、本剤 25 mg 1 日 2 回から開始し、その後 100 mg 1 日 2 回、次いで 250 mg 1 日 2 回へと用量を漸増した。その後、25 mg 1 日 2 回投与を実施した。本試験を完了した被験者には最長 96 週間の長期継続投与試験（FAB-CL-205）に参加する選択肢が提供された。

1 被験者あたりの最短試験期間は約 18 週間であった。

治験実施計画書 Amendment 3 の下で行われた適格性スクリーニング（本項 1.4.1 に示す *in vivo* アッセイを利用）の一環として、6 例に本剤 150 mg 1 日 1 回（QD）投与を 2 週間行ったが、スクリーニングで不適格とされ、これらの被験者は試験を中止した。

試験の目的

主要目的は、ファブリー病患者を対象とし、異なる用量の本剤を経口投与したときの安全性及び忍容性を評価することとした。副次目的は、異なる用量の本剤を経口投与したときの PK 及び PD への影響を評価することとした。

試験対象集団

被験者は、ファブリー病に対し ERT の治療歴がない又は Day −28 から ERT による治療を受けておらず、少なくとも 22 週間 ERT を中止できる者とした。

被験者には本剤により増強可能な（enhanceable）酵素活性を有することが求められた。当初、この要件は、培養された患者由来リンパ球を用いた *ex vivo* 検査に基づいて判断され、その後は本剤に反応性のある（responsive）酵素活性の有無に基づいて判断された（本項 1.4.1）。

1.2.2.2　FAB-CL-202

ファブリー病患者を対象とした AT1001 の安全性、忍容性及び PD を評価する第 2 相、非盲検、単一用量、12 週間試験

試験デザイン

本試験は、ファブリー病と確定診断され、ミスセンス変異（個人又は家族性）の記録がある、18 歳以上 65 歳以下の男性被験者を対象とした、多施設共同、非盲検試験であった。本試験の構成は、最初の 12 週間投与期と任意の 36 週間継続投与期とした。全被験者に対し本剤 150 mg（25 mg × 6 カプセル）を QOD 投与した。

1 被験者あたりの最短試験期間は約 12 週間であった。本試験を完了した被験者には最長 96 週間の長期継続投与試験（FAB-CL-205）に参加する選択肢が提供された。

試験の目的

主要目的は、ファブリー病患者を対象とし、本剤を経口投与したときの安全性及び忍容性を評価することとした。副次目的は、PBMC、皮膚、心臓及び腎の各組織に対する PD を評価することとした。

試験対象集団

被験者は、ファブリー病に対し ERT の治療歴がない、あるいは ERT を最短 18 週間又は最長 13 ヵ月間まで中止できる者（治験担当医師の判断）とした。被験者には本剤により増強可能（enhanceable）な酵素活性を有することが求められた（本項 1.4.1）。

1.2.2.3　FAB-CL-203

ファブリー病患者を対象とした AT1001 の安全性、忍容性及び PD を評価する第 2 相、非盲検、単一用量、24 週間試験

試験デザイン

本試験は、ファブリー病と確定診断され、ミスセンス変異（個人又は家族性）の記録がある、18 歳以上 65 歳以下の男性被験者を対象とした、多施設共同、非盲検試験であった。

本試験の構成は、4 週間のスクリーニング期とこれに続く 24 週間の本剤投与期［150 mg（25 mg × 6 カプセル）QOD 投与］とした。任意の継続投与期に参加した被験者には 24 週間の追加投与が行われた。

1 被験者あたりの最短試験期間は約 28 週間であった。本試験を完了した被験者には最長 96 週間の長期継続投与試験（FAB-CL-205）に参加する選択肢が提供された。

試験の目的

主要目的は、ファブリー病患者を対象とし、本剤を経口投与したときの安全性及び忍容性を評価することとした。副次目的は、血漿、尿、皮膚及び腎組織への PD を評価することとした。

試験対象集団

被験者は、ファブリー病に対し ERT の治療歴がない、あるいは ERT を最短 30 週間又は最長 13 ヵ月まで安全に中止できる者とした。

被験者には増強可能（enhanceable）な酵素活性を有することが求められた（本項 1.4.1）。ごく軽度のものを含めれば、いずれの被験者も、心電図異常、左室肥大又は腎不全のいずれかの臓器障害を有した。

1.2.2.4　FAB-CL-204

女性ファブリー病患者を対象とした AT1001 の安全性、忍容性及び PD を評価する第 2 相、非盲検、複数用量、12 週間試験

試験デザイン

本試験は、ファブリー病と確定診断され、ミスセンス変異（個人又は家族性）の記録がある、18 歳以上 65 歳以下の女性被験者を対象とした本剤の多施設共同、非盲検試験であった。

本試験の構成は、4 週間のスクリーニング期、12 週間の投与期及び任意の 36 週間継続投与期とした。全被験者を α-Gal A 酵素活性（高又は低、*ex vivo* リンパ球アッセイで測定）に基づき層別し、次いで本剤の 3 用量［50 mg（25 mg カプセル × 2）、150 mg（25 mg カプセル × 6）又は 250 mg（25 mg カプセル × 10）QOD 投与）の一つにランダム割付けした。

本剤の予定最短投与期間は 12 週間であった。任意の 36 週間継続投与期と合わせると投与期間は 48 週間であった。本試験を完了した被験者には最長 96 週間の長期継続投与試験（FAB-CL-205）に参加する選択肢が提供された。

試験の目的

主要目的は、女性ファブリー病患者を対象とし、本剤を経口投与したときの安全性及び忍容性を評価することとした。副次目的には、女性ファブリー病患者を対象とし、ミガーラスタットの PK 及び PD に関する情報を得ることを含めた。

試験対象集団

被験者は、ファブリー病に対し ERT の治療歴がない又は ERT を最短 18 週間から最長 13 ヵ月まで安全に中止できる者とした。

被験者には増強可能（enhanceable）な酵素活性を有することが求められた（本項 1.4.1）。ごく軽度のものも含めれば、いずれの被験者も、心電図異常又は左室肥大、腎不全、脳組織機能障害あるいは末梢神経系機能障害のいずれかの臓器障害を有した。

1.2.2.5　FAB-CL-205

ファブリー病患者を対象とした AT1001 の長期安全性、忍容性及び PD を評価する OLE 試験

試験デザイン

本試験は、先行した 4 つの第 2 相試験（FAB-CL-201、FAB-CL-202、FAB-CL-203 又は FAB-CL-204）のうち 1 試験の投与期を完了した男性及び女性ファブリー病患者を対象とする非盲検、非対照、長期継続投与試験であった。被験者は、本剤の先行試験への参加完了直後、あるいはそのしばらく後で、本継続投与試験に参加することが可能であった。

治験実施計画書初版及び Amendment 1 の用法・用量は、本剤 150 mg QOD 投与とした。

Amendment 2（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では、4 ヵ月間の用量漸増期（DEP）を導入した。DEP では、全被験者に本剤 250 mg（投与 3 日、休薬 4 日）が 2 ヵ月間投与され、その後 500 mg（投与 3 日、休薬 4 日）に増量された。DEP の終了時、月次安全性レビューに基づいて治験担当医師とメディカルモニターが減量に同意した場合を除き、本剤 500 mg（投与 3 日、休薬 4 日）が継続された。Amendment 2 の発効時点で本剤 150 mg を QOD 投与されていた被験者は、その次の予定来院時から変更後の投与レジメンを開始した。

DEP では、全ての組入れ被験者が少なくとも 4 ヵ月間の投与を完了した後に、安全性及び PD データの中間レビューを実施した。各被験者の試験の継続は、WBC 中 α-Gal A 活性の増大及び血漿又は尿中 GL-3 の減少（月 1 回、休薬 2 日目に評価）並びに各治験担当医師による最良の臨床判断に基づいて決定された。この結果から、本剤 150 mg QOD 投与が最も好ましいベネフィット・リスクプロファイルを示したため、既に治験担当医師とメディカルモニターが合意した別用量を投与されていた被験者を除き、本剤の用法・用量を 150 mg QOD 投与に戻した（Amendment 4：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。DEP 後、各被験者の本剤 150 mg QOD 投与への切替えは、各実施医療機関における Amendment 4 の承認時期に応じて行われた。

Amendment 6（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では、ロジスティクス上の理由による本試験の中止及び適格被験者を FAB-CL-205 試験から AT1001-041 試験に投与の中断なく移行させる規定を設けた。

試験の目的

主要目的は、ファブリー病患者を対象として、本剤を経口投与したときの長期安全性及び忍容性を評価することとした。副次目的は本剤の PK 及び PD に関する情報を収集することとした。

1.2.3　長期 OLE 試験

AT1001-012、AT1001-011 又は FAB-CL-205 試験を完了した被験者は長期 OLE 試験（AT1001-041 又は AT1001-042）への参加に適格とした。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、85 例が AT1001-041 試験に組み入れられ、全例が試験を完了した。また、83 例が AT1001-042 試験に組み入れられ、うち 77 例が継続中である（注：AT1001-041 試験及び AT1001-042 試験の組入れ被験者は本剤の先行試験を完了しており、本剤総投与例数の算出に際しダブルカウントは行っていない）。

AT1001-041 試験と AT1001-042 試験のデザインは同じである。AT1001-041 試験は、AT1001-012、AT1001-011 又は FAB-CL-205 試験を完了した被験者を対象とし、本剤 150 mg QOD 投与の安全性及び有効性を評価する最初の OLE 試験であった。ロジスティクス上の理由により AT1001-041 試験を AT1001-042 試験に変更した。AT1001-041 試験の被験者は AT1001-042 試験に移行した。AT1001-012 試験を完了した 20 例は AT1001-041 試験に移行せず AT1001-042 試験に直接移行した。

これら OLE 試験の主要目的は、本剤の長期安全性を評価することとした。副次目的は、本剤の長期有効性及び PD［$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$、心機能パラメータ（LVMi を含む）、α-GalA 活性、患者報告アウトカム（SF-36 v2 及び BPI－疼痛重症度コンポーネント］などを評価することとした。

1.2.4　臨床有効性評価試験の要約

臨床有効性評価試験の重要な特性として、デザイン、目的、症例数、試験集団特性、用法・用量及び有効性の主要評価項目を表 2.7.3 - 2 に要約する。

表 2.7.3 - 2　　臨床有効性評価試験

Study Number	Study Design	Study Objective(s)	Patients (Type, No., Mean Age [range])	Treatment (Dosage, Form, Dose, Route)	Primary Endpoint
Phase 3 Studies					
AT1001-012	18-month active-controlled, randomised, open-label multinational study with optional 12-month open-label extension (OLE)	Compare the efficacy and safety of migalastat to ERT in patients with Fabry disease who were currently receiving ERT and had migalastat-responsive mutations in *GLA*	Patients with Fabry disease with migalastat-responsive *GLA* mutations who were receiving ERT Total: 57 (25M/32F); Japanese patients: 7 Migalastat: 36 (16M/20F) ERT: 21 (9M/12F) 48.9 (18-72) years	Period 1 (18-month randomised OL): Migalastat HCl 150 mg capsule QOD (oral) or IV ERT (agalsidase alfa or agalsidase beta) Period 2 (12-month OLE): Migalastat HCl 150 mg capsule QOD	Key endpoints: Annualised rates of change in $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ and $mGFR_{iohexol}$ from baseline to Month 18
AT1001-011	6-month double-blind (DB), randomised, placebo-controlled study (Stage 1) followed by 6 month open-label treatment (Stage 2) and an optional 12-month OLE	Stage 1: Compare the effect of migalastat versus placebo on kidney GL-3 as assessed by histological scoring of the number of IC GL-3 inclusions. Stage 2: Assess the efficacy, safety, and PK of migalastat	Patients with Fabry disease with migalastat-responsive *GLA* mutations who were ERT-naïve or ERT-free ≥6 months 67 (24M/43F) Migalastat-migalastat: 34 (12M/22F) Placebo-migalastat: 33 (12M/21F) 42.2 (16-68) years	Stage 1(6 months DB): Migalastat HCl 150 mg capsule QOD or placebo QOD (oral) Stage 2 (6 months OL) + optional OLE (12 months): Migalastat HCl 150 mg capsule QOD	Key endpoints: Stage 1: Proportion patients with a ≥ 50% reduction from baseline to Month 6 in the average number of IC GL-3 inclusions Stage 2: Annualised rates of change in $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ and $mGFR_{iohexol}$ from baseline to Month 12
AT1001-041	OL extension study evaluating long-term safety and efficacy in patients who participated in studies AT1001-011, AT1001-012, or FAB-CL-205	Evaluate long-term safety, efficacy, and PD in patients who completed treatment in a previous study of migalastat	Patients with Fabry disease with migalastat-responsive *GLA* mutations who completed a previous study of migalastat 85	Migalastat HCl 150 mg capsule QOD	Key endpoints: change from baseline in $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$, cardiac parameters

Study Number	Study Design	Study Objective(s)	Patients (Type, No., Mean Age [range])	Treatment (Dosage, Form, Dose, Route)	Primary Endpoint
AT1001-042	OL extension study evaluating long-term safety and efficacy in patients who participated in studies AT1001-012, or AT1001-041	Evaluate long-term safety, efficacy and PD in patients who completed treatment in a previous study of migalastat	Patients with Fabry disease with migalastat-responsive *GLA* mutations who participated in a previous study of migalastat. Ongoing (includes 5 Japanese patients enrolled from AT1001-012)	Migalastat HCl 150 mg capsule QOD	As for AT1001-041
Phase 2 Studies					
FAB-CL-201	OL, multicentre, repeat dose escalation study	Evaluate the safety, tolerability, PK, and PD of different dosages of oral migalastat in patients with Fabry disease	Patients with Fabry disease Eligible-enrolled patients: 9 (9M) 36.7 (17-58) years Dosed screening failures: 6 (6M) 42.7 (20-63) years	Migalastat HCl capsule(s): 25 mg BID Days 1-14 100 mg BID Days 15-28 250 mg BID Days 29-42 25 mg BID Days 43 to 84 Optional Extension Period: 25 mg BID or 50 mg QD Day 85 to Week 48 or 96	PD assessments included: α-Gal A activity in leukocytes and skin GL-3 levels in plasma, urine, and skin.
FAB-CL-202	OL, multicentre, repeat dose study	Evaluate the safety, tolerability and PD of oral migalastat in patients with Fabry disease	Patients with Fabry disease 4 (4M) 33 (18-65) years	Migalastat HCl capsule 150 mg QOD 12 weeks with optional 36-week extension	PD assessments included: α-Gal A activity in PBMCs, kidney, and skin GL-3 levels in urine, kidney, plasma, and skin.
FAB-CL-203	OL, multicentre, repeat dose study	Evaluate the safety, tolerability and PD of oral migalastat in patients with Fabry disease	Patients with Fabry disease 5 (5M) 41.6 (31-55) years	Migalastat HCl capsule 150 mg QOD 24 weeks with optional 24-week extension	PD assessments included: α-Gal A activity in PBMCs, skin, and kidney GL-3 levels in urine, plasma, kidney, and skin

Study Number	Study Design	Study Objective(s)	Patients (Type, No., Mean Age [range])	Treatment (Dosage, Form, Dose, Route)	Primary Endpoint
FAB-CL-204	OL, multicentre, repeat dose study	Evaluate the safety, tolerability, PK, and PD of different dosages of oral migalastat in female patients with Fabry disease	Female patients with Fabry disease Migalastat HCl 50 mg: 2 (2F) 49.0 (36-62) years Migalastat HCl 150 mg: 4 (4F) 44.8 (37-59) years Migalastat HCl 250 mg: 3 (3F) 44.0 (42-47) years	Treatment Period: Migalastat HCl capsules 50 mg, 150 or 250 mg QOD for 12 weeks Optional Extension Period: continue same dose regimen as in treatment period for additional 36 weeks	PD assessments included: α-Gal A activity in leukocytes, kidney and skin GL-3 levels in urine, kidney, plasma, skin
FAB-CL-205	OL extension study for patient completing study FAB-CL-201, FAB-CL-202, FAB-CL-203, or FAB-CL-204	Evaluate the long-term safety, tolerability, PK, and PD of oral migalastat in patients with Fabry disease	Patients with Fabry disease who participated in a previous Phase 2 study of migalastat 23 (14M/9F) 43.1 (19-66) years	Migalastat HCl capsule(s) 150 mg QOD Dose escalation phase (DEP): migalastat HCl 250 mg (3 days on/4 days off) for 2 months followed by migalastat HCl 500 mg (3 days on/4 days off) Following the DEP, migalastat HCl 150 mg QOD	PD assessments included: α-Gal A activity in leukocytes GL-3 levels in urine, plasma, and kidney

α-Gal A= α-Galactosidase A; BID=twice a day; DB=double-blind; DEP=dose-escalation period; $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ = estimated glomerular filtration rate based on the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; $eGFR_{MDRD}$=estimated glomerular filtration rate based on the Modification of Diet in Renal Disease equation; ERT=enzyme replacement therapy; F=female; *GLA*= the gene encoding α-Gal A; GL-3=globotriaosylceramide; HCl = hydrochloride; IC=interstitial capillary; IV=intravenous; M=male; $mGFR_{iohexol}$ = measured glomerular filtration rate; OL=open-label; OLE=open-label extension; PBMC=peripheral blood mononuclear cells; PD=pharmacodynamic; PK=pharmacokinetic; QD=once daily; QOD=every other day

1.3　第 3 相試験で実施された有効性評価

第 3 相試験の有効性評価項目として腎機能、心機能パラメータ、複合臨床的アウトカム及び患者報告アウトカムに重点を置いた。

1.3.1　主要有効性評価項目の説明

1.3.1.1　GFR

腎機能低下の進行はファブリー病の主要な合併症である（Schiffmann et al. 2009; Pisani et al. 2014）。また、ファブリー病患者の多くに腎機能障害が認められる（Waldek et al. 2009）。一般に、加齢に伴い腎機能は緩やかに低下し、eGFR の年間変化量は 1.0 mL/min/1.73 m^2 程度と考えられている。一方、未治療ファブリー病患者では、eGFR の年間変化量は−1.1～−12.2 mL/min/1.73 m^2/year と報告されている（Branton et al. 2002; Wanner et al. 2010）。各種腎細胞におけるスフィンゴ糖脂質の蓄積は、腎機能の低下につながる（Schiffmann et al. 2009）。腎機能の低下は時間とともに進行し、末期腎疾患や、透析、あるいは腎移植に至ることもある（Schiffmann et al. 2009; Ortiz et al. 2008; Pisani et al. 2014）。腎機能を測るために糸球体濾過量は標準的パラメータと考えられている（Stevens et al. 2006）。

ファブリー病では、より大きな腎機能低下をもたらす主要なリスク因子として「男性」及び「尿中蛋白高値」が確認されている（Branton et al. 2002; Schiffmann et al. 2009; Ortiz et al. 2008; Pisani et al. 2014）。多様な腎症による慢性腎疾患が、高い死亡率や重篤な有害事象を伴うことは一般によく知られている（Go et al. 2004）。また、ファブリー病における GFR 低下の進行は、心イベントの主要なリスク因子となることも示されている（Germain et al. 2013; Patel et al. 2011）。したがって、ファブリー病治療においては、腎機能の安定化、あるいは腎機能低下の進行抑制が重要な治療目標となる。

eGFR

臨床試験においては、血清クレアチニン値に基づく eGFR の評価は、慢性腎臓病の進行をモニタリングする信頼性の高い方法として確立されている（Stevens and Levey 2009）。また、ファブリー病の診療（Weidemann et al. 2014）及びファブリー病の臨床試験（Germain 2010; Eng et al. 2001; Schiffmann et al. 2001; Branton et al. 2002; Schwarting et al. 2006; Tahir et al. 2007; Tennankore et al. 2007; Schiffmann et al. 2009; West et al. 2009; Wanner et al. 2010）においても eGFR は腎機能の定期的なモニタリングに広く使用されている。eGFR は、標準手順を用いる認定検査施設で測定された血清クレアチニン値に基づいて算出される。試験期間中、頻回に測定することが可能であり、ばらつきを最小限に抑えることができる。

Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration 式に基づく eGFR（$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$）の算出には以下の式を用いた（Stevens and Levey 2009）。

$eGFR_{CKD\text{-}EPI} = 141 \times \min（血清クレアチニン/\kappa,1）^{\alpha} \times \max（血清クレアチニン/\kappa,1）^{-1.209} \times 0.993^{Age} \times 1.1018$（女性の場合）× 1.159（黒人の場合）

κ は女性 0.7、男性 0.9、α は女性−0.329、男性−0.411、min は血清クレアチニン/κ 又は 1 の最小値、max は血清クレアチニン/κ 又は 1 の最大値を示す。

$mGFR_{iohexol}$

ある時点における個々の被験者の腎機能を測る方法としては、外因性濾過マーカーの尿又は血漿クリアランスを用いて測定する糸球体濾過量（mGFR）が最も理想的であるが、この方法にはいくつかの制約がある。この方法は侵襲的であるため、mGFR の頻回測定が難しく、結果にばらつきが生じやすい。さらに、mGFR は、運動や日内変動といった外部要因にも左右される（Stevens and Levey 2009）。

$mGFR_{iohexol}$ の測定は、非イオン性 X 線造影剤である非標識イオヘキソールの血漿クリアランスに基づいて行われた。非標識イオヘキソールは、そのほとんどが未変化体として腎臓から排出される（Gaspari et al. 1995）。標準手順に従い、Omnipaque® 300（5 mL、イオヘキソール 3.235 g）が末梢静脈に単回ボーラス投与された。投与後 2 時間から 4 時間までの 5 時点において血漿イオヘキソール測定用の血液検体が採取された。イオヘキソールの濃度測定はバリデーション済みの分析法を用いて実施した。

1.3.1.2　腎生検による IC GL-3 封入体数の評価

ファブリー病では、種々の腎細胞に GL-3 が蓄積することが知られており（Aerts et al. 2008）、GL-3 の減少は、治療の一つの転帰と考えられている（Germain 2010; Eng et al. 2001）。また、ファブリー病では、スフィンゴ糖脂質が蓄積し（大部分は GL-3）、その結果、神経障害性疼痛、胃腸症状、腎不全、心筋症、脳血管発作及び早期死亡に至る（Germain 2010）。本剤が α-Gal A の特定の変異体に結合し、これを安定化させ、リソソームへの正常な輸送が促進され、そこで本剤が解離し、α-Gal A によって GL-3 が減少する。

本剤の第 3 相臨床開発プログラムでは、Barisoni Lipid Inclusion Scoring System（BLISS、試料スライドの標準化デジタル画像を用いてスコア化）を用い、腎 IC あたりの GL-3 封入体数を定量的に評価した（Barisoni et al. 2012）。投与、被験者データ及び生検順について盲検下に置かれた外部の病理医 3 名がこれらの評価を担当した。病理医 1 名が注釈役を担当し、スコア化する 1 試料あたり最大 8 スライドから得たデジタル画像上で毛細血管 300 本を特定した。病理医 2 名がスコア化を担当し、この 2 名が特定された毛細血管 300 本を盲検下で paired assessment を実施した。

1.3.2　副次及びその他の有効性評価項目の説明

$eGFR_{MDRD}$

Modification of Diet in Renal Disease 式に基づく推算糸球体濾過量（$eGFR_{MDRD}$）の算出には以下の式を用いた。

$eGFR_{MDRD} = 175 \times$（血清クレアチニン）$^{-1.154} \times$（年齢）$^{-0.203} \times 1.212$（黒人又はアフリカ系米国人の場合）$\times 0.742$（女性の場合）

心エコー

ファブリー病では心合併症の頻度が高く、これが最大の死亡原因である（Waldek et al. 2009）。ファブリー病患者に最も多く見られる心症状は左室肥大である（Kampmann et al. 2009; Patel et al. 2011）。未治療のファブリー病患者での心筋重量の自然経過では、LVMi は 1.52～8.0 g/m^2/year 増加する（Kampmann et al. 2008; Wyatt et al. 2012; Germain et al. 2013）。

ファブリー病患者では左室肥大が心イベントの最大のリスク因子とされ（Germain et al. 2013; Patel et al. 2011）、左室重量の低下はファブリー病患者の転帰を改善させることが報告されている（Weidemann et al. 2009）。心筋線維症を伴わないファブリー病患者を対象とした 3 年間の試験では、投与後の左室重量低下と高い運動能力に関連が認められた（Weidemann et al. 2009）。

未治療の男女ファブリー病患者のコホートを対象とし断層心エコー検査で最長 4.5 年まで追跡調査を行った結果、LVMi は男性で 4.07 ± 1.03 g/m^2/year、女性で 2.31 ± 0.81 g/m^2/year 増加した（Kampmann et al. 2009）。左室肥大の割合は、男性が 52%、女性が 38%であった。

LVMi、左室重量、IVSTd、左室内径短縮率、左室駆出率及び左室後壁厚（LVPWT）を測定するため、心エコー検査（可能な場合は組織ドプラ法も）を実施した。また、拡張能グレード及び収縮能グレードの分類も行った。心エコー検査は各実施医療機関で行い、読影は盲検下で中央読影医が行った。

複合臨床的アウトカム

ファブリー病の病状と死亡に関与する主要な臓器は、腎臓、心臓及び脳である（Germain 2010）。各投与群で見られた、以下に示す特定の腎イベント、心イベント、脳血管イベント又は死亡の発現例数に基づき、複合臨床的アウトカムを評価した。

腎イベント：

- ベースラインと比較して $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ が 15 mL/min/1.73 m^2 以上低下、かつ $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ が 90 mL/min/1.73 m^2 未満。
- ベースラインと比較して 24 時間尿中蛋白が 33%以上増加、かつ 24 時間尿中蛋白が 300 mg 以上。

心イベント：

- 心筋梗塞。

- 米国心臓病学会と米国心臓協会の診療ガイドラインに定義された不安定狭心症。
- 新規の症候性不整脈（抗不整脈薬の投与、直流除細動、ペースメーカー又は植込み型除細動器を要する）。
- ニューヨーク心臓協会分類 III 度又は IV 度のうっ血性心不全。

脳血管イベント：

- 脳卒中。
- 一過性脳虚血発作。

死亡

GSRS

ファブリー病患者では、下痢、腹痛、悪心、嘔吐及び便秘といった胃腸症状の頻度が高い（Hoffmann et al. 2007; Banikazemi et al. 2005）。胃腸の徴候や症状の改善は、ファブリー病の重要な臨床的アウトカムである。胃腸症状の測定には、確立されたバリデーション済みの評価尺度である GSRS を用いた（Svedlund et al. 1988）。GSRS の信頼性と臨床上の意義については、ファブリー病の胃腸症状によく似た過敏性腸症候群を含む複数の疾患を対象とした試験で確立されている（Chan 2006）。

GSRS には 15 の項目があり、いずれも不快感なしから極めて重度の不快感まで 7 ポイントのリッカート尺度で評価する。GSRS の 15 項目は次の五つの下位尺度に分類される：腹痛（腹痛、空腹時痛及び悪心）、酸逆流（胸やけ及び胃酸逆流）、下痢（下痢、ゆるい便及び緊急排便の必要性）、消化不良（腹鳴、腹部膨満、おくび及び放屁増加）及び便秘（便秘、硬い便及び残便感）。スコア算出には、個別下位尺度の評価が終わった項目の平均値を集計して行い、高いスコアは重い症状を表わす。

患者報告アウトカム：生活の質及び疼痛

患者報告アウトカムを収集するため、2 種類のバリデーション済み質問票（SF-36 v2）及び（BPI－疼痛重症度コンポーネント）を用いた。

SF-36 v2 では、8 個のドメインにおいて被験者が自らの健康状態と日常生活活動の遂行能力を評価した。身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）及び心の健康の各下位尺度並びに身体及び心の健康のサマリースコア（overall summary）について、0～100 のスケールを用い、それぞれのベースラインからの変化量を算出した（全ての被験者及びベースライン時に症状が見られた被験者）。治療下における健康の全体的な推移を 0～4 のスケールで分類することにより、健康推移スコア（health transition score）を算出した。

ファブリー病の症状としては疼痛がよく知られており、そのため、BPI－疼痛重症度コンポーネント（pain severity component）のデータを収集し、これを解析した。疼痛重症度コンポーネントは、「最悪」のとき、「最も軽い」とき、「平均」及び「現在」の疼痛を評価することにより、疼痛重症度に関するデータを収集した。4 項目の疼痛重症度に関する質問それぞれについて平均

値を算出した。評点のベースラインからの変化量及び 4 項目の疼痛評点の平均値を算出した。11 ポイントスケール（0＝「痛みなし」から 10＝「想像し得る最悪の痛み」）を用い、スコアを算出した。

血漿中 lyso-Gb_3

血漿中 lyso-Gb_3 については、疾患重症度の重要なマーカーとしての認知度が高まっている（Rombach et al. 2010; Rombach et al. 2012; Niemann et al. 2014）。ファブリー病では、血漿中 lyso-Gb_3 の減少が転帰の改善と関係することが示されている（van Breeman et al 2011）。また、高値の血漿中 lyso-Gb_3 は、男性ファブリー病では脳血管疾患のリスク上昇と、また女性ファブリー病患者では左室肥大と関係する（Rombach et al. 2010）。血漿中 lyso-Gb_3 は、$mGFR_{iohexol}$ の評価用に採取したものと同じ血漿検体を用いて LC-MS/MS で分析した。本評価項目は第 3 相試験中に追加されたため、血漿検体が保存され、本評価の同意が得られた一部の被験者のデータのみを使用した。

尿中 GL-3

GL-3 は、腎臓の組織学的分析（本項 1.3.1.2）による測定に加え、LC-MS/MS を用い、ファブリー病患者の尿でも測定可能である。

24 時間尿中蛋白

ファブリー病患者では、腎疾患による蛋白尿がしばしば見られ、ERT 施行による蛋白尿の減少は認められていない。本剤の蛋白尿への効果を評価する目的として尿中蛋白、アルブミン及びクレアチニンを測定するため、24 時間尿検体を採取した。また、アルブミン：クレアチニン比及び尿中蛋白：クレアチニン比も算出した。

PBMC 中 α-Gal A

本剤の作用機序は、特定の α-Gal A 変異体に結合し、これを安定化させ、ファブリー病患者の細胞内での活性を高めることである。そこで、PBMC 中の α-Gal A 活性を測定した。実施した臨床試験によっては、PBMC について、特異性の低い用語「白血球（WBC 又は leukocyte）」と記した場合もある。

1.4　*GLA* 変異型に基づく被験者の特定

ファブリー病の標準的診断検査には、遺伝子変異の存在を確認する *GLA* 遺伝子型判定が含まれる。本剤に反応性のある *GLA* 変異型を臨床開発プログラム全体を通して重要な適格性基準とした。反応性のある *GLA* 変異型の特定に用いた分析法は、臨床開発期間中に改良が進められた。この経緯を本項で説明し、表 2.7.3 - 3 に要約する。

最終的な方法は、HEK-293 細胞を用いる GLP に適合した *in vitro* アッセイ（「GLP HEK アッセイ」）とし、これにより「本剤に反応性のある」に分類される *GLA* 変異型を特定した（Benjamin et al. 2016）。本剤の治療の候補患者を反応性のある *GLA* 変異型に基づいて特定するため、GLP HEK アッセイに基づく「本剤に反応性のある *GLA* 変異一覧表」を作成した（1.8.3 項）。

表 2.7.3 - 3　　本剤の臨床プログラムにおいて被験者特定に用いたアッセイ法

Assay	**Terminology**	**Use**
Phase 2 assays (*ex vivo, in vivo*)	Enhanceable	Phase 2 eligibility
Preliminary HEK assay	Responsive	Phase 3 eligibility
GLP HEK Assay	Amenable	Efficacy analyses; Target population

1.4.1　　第 2 相で用いた *ex vivo* 及び *in vivo* アッセイ

FAB-CL-201～FAB-CL-204 の第 2 相試験では、本剤で増強可能（enhanceable）な *GLA* 変異型を有する適格被験者を特定するため、*ex vivo* 及び *in vivo* アッセイを実施した。アッセイ法開発の目標は、ミガーラスタット塩酸塩とのインキュベート後に増大した細胞レベルの α-Gal A 活性を検出できる方法を見いだすことであった。*In vitro* アッセイで示された α-Gal A 活性の増大の程度について、予測精度の評価及び臨床試験での本剤投与被験者の *in vivo* 臨床効果との相関性を評価した。

これら第 2 相試験では適格性を判定するため、被験者由来 T 細胞を用いた *ex vivo* アッセイを用いた。T 細胞アッセイの分析方法は、[redacted]（[redacted]米国）において GLP 非適合下で開発された。ミガーラスタット塩酸塩 20 µmol/L の存在下及び非存在下で T 細胞を培養し、ミガーラスタット塩酸塩とのインキュベート後の α-Gal A 活性の増大の程度に基づき、「T 細胞アッセイで増強可能（enhanceable）」と分類した。

また、*ex vivo* アッセイに加え、FAB-CL-201 試験の適格性判定のため、*in vivo* PBMC アッセイも利用した。被験者は本剤 150 mg を 2 週間 QD 投与された。本剤曝露後の PBMC 中 α-Gal A 活性の増大の程度に基づき、増強可能（enhanceable）と分類した。*In vivo* アッセイに基づいて FAB-CL-201 試験に組み入れられた被験者はいなかった。

Ex vivo 及び *in vivo* アッセイは女性被験者の特定に有用でなかったため、これらのアッセイ法は第 3 相試験期間中に変更された。女性被験者の特定に有用でなかった理由は、女性由来の細胞は α-Gal A の野生型と変異体の両方を有しているためである。本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有しても、女性由来の細胞中では野生型が優位であるため、女性の場合に *ex vivo* 及び *in vivo* アッセイを用いて α-Gal A 変異体のベースライン活性や α-Gal A 変異体に対する本剤の効果を正確に評価できない。

1.4.2　第 3 相試験で用いた臨床試験用 HEK アッセイ

第 3 相試験のアッセイは、被験者の検体を必要とせず、男女両方に適用可能となるようにデザインされた。この結果、臨床試験用 HEK アッセイと称する *in vitro* アッセイが開発された。このアッセイでは HEK-293 細胞に *GLA* 変異体を発現させ、これをミガーラスタット塩酸塩の存在下及び非存在下で培養する。このアッセイの利点は、変異の検査に *GLA* 変異型の情報のみが必要とされ、被験者の検体は不要な点である。臨床試験用 HEK アッセイである変異型を一旦検査したら、同一の変異型について再検査は不要であり、変異型に関する結果は、その変異型を有する男女いずれの被験者にも適用可能であった。

第 3 相試験の組入れのため、臨床試験用 HEK アッセイで反応性あり（responsive）と判断する変異型の基準は、ミガーラスタット塩酸塩 10 µmol/L とのインキュベート後の α-Gal A 活性がベースライン値の 1.2 倍以上、かつ増大後の α-Gal A 活性が野生型の 3%以上とした。このアッセイで用いたミガーラスタット塩酸塩の濃度 10 µmol/L は、ファブリー病患者に本剤 150 mg を単回経口投与したときのおよそのミガーラスタット最高血漿中濃度（C_{max}）である（Johnson et al. 2013）。ファブリー病患者において、α-Gal A 活性が *in vivo* で野生型での活性の約 1～5%にまで増大することは、臨床的に意味があると考えられる（Desnick 2004）。*In vitro* での HEK アッセイの基準は、第 2 相試験で本剤が投与された男性被験者における PBMC 中の α-Gal A の反応性に基づいて設定された。

本剤のピボタル第 3 相試験の適格性を判定するため、臨床試験用 HEK アッセイに従って *GLA* 変異型を分類する本剤に反応性のある *GLA* 変異一覧表（1.8.3 項）を作成し、これを使用した（AT1001-012 及び AT1001-011）。

1.4.3　最終の GLP HEK アッセイ

第 3 相試験実施中（AT1001-011 試験終了後の開鍵及びデータベースロック前、かつ AT1001-12 試験実施中）に臨床試験用 HEK アッセイを分析バリデーション及び GLP バリデーション準拠のため第三者認証測定機関である [redacted] に移管した。GLP HEK アッセイは臨床試験用 HEK アッセイに類似しているが、品質管理、厳密性、正確性及び整合性を向上させるために改良が施された（Benjamin et al. 2016）。

アッセイのバリデーション終了後、第 2 相 PD 試験（FAB-CL-201～FAB-CL-204）及びピボタル第 3 相試験（AT1001-011 及び AT1001-012）の組入れ被験者全例から得た変異型を含む、既知の *GLA* 変異型 531 種のミガーラスタット塩酸塩 10 µmol/L に対する *in vitro* 反応性を、GLP HEK アッセイを用いて再び検査した。本アッセイでの反応性の基準は臨床試験用 HEK アッセイの基準と同じ、すなわち、ミガーラスタット塩酸塩 10 µmol/L とのインキュベート後の α-Gal A 活性がベースライン値の 1.2 倍以上、かつ増大後の α-Gal A 活性が野生型の 3%以上とした。この GLP HEK アッセイの基準を満たす *GLA* 変異型を「反応性あり（amenable）」に分類し、本剤に反応性ありと考えられる適切な被験者集団を特定した。臨床試験用 HEK アッセイと比較したとき、

GLP HEK アッセイでは、変異型の約 10%が「反応性あり」から「反応性なし」に、若しくはその逆の結果となった。2016 年 8 月時点で 313 種の *GLA* 変異型が「反応性あり」に分類され、本剤に反応性のある *GLA* 変異一覧表（1.8.3 項）に含まれている（これらの変異型は 2016 年 11 月に EMA に承認された）。反応性基準を満たさない変異型を「反応性なし」とした。

GLP HEK アッセイに基づき、第 3 相試験被験者の本剤に反応性あり／反応性なしの分類を表 2.7.3 - 4 に示す。

表 2.7.3 - 4　　GLP HEK アッセイに基づく本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する第 3 相試験の被験者（ITT 集団）

Study	Number of Patients	Amenable (n)	Non-amenable (n)
AT1001-012	60	56	4
AT1001-011	67	50	17
Total	127	106	21

Source: m5.3.5.1.1 AT1001-012 18-month CSR Section 11.1, m5.3.5.1.2 AT1001-011 CSR Section 9.3

1.4.4　GLP HEK アッセイにおける *in vitro* 反応性と臨床試験で観察された反応性の関係

上述のとおり、本剤に反応性のある *GLA* 変異型とは、GLP HEK アッセイでミガーラスタット塩酸塩 10 µmol/L に反応して α-Gal A 活性が 1.2 倍以上に増大し、かつ増大後の絶対値が野生型の 3%以上と定義する。GLP HEK アッセイの臨床的バリデーションとして、GLP HEK アッセイで「反応性あり」に分類された *GLA* 変異型について、第 2 相及び第 3 相試験で本剤を投与された男性ファブリー病患者（n = 51）の PBMC 中の α-Gal A 活性と比較した。比較した結果、2 つの結果に強い相関が見られた。予測精度を以下に示す。

- 感度：1.0
- 特異度：0.88
- 陽性精度：0.95
- 陰性精度：1.0

第 3 相臨床試験で追加解析した結果、GLP HEK アッセイにより、腎 IC GL-3 及び血漿中 lyso-Gb_3 の変化が高度に予測できることが示され（表 2.7.3 - 5）、本項 2.2.2.1（図 2.7.3 - 12）、2.1.1.2.2.4（図 2.7.3 - 8）及び 2.2.2.2.4（図 2.7.3 - 13 及び図 2.7.3 - 14）で議論する。また、GLP HEK アッセイで「反応性あり」に分類された *GLA* 変異型は、疾患性基質の変化量とも対応していた。GLP HEK アッセイにおける α-Gal A 活性と、男性の腎 IC GL-3、男性の血漿中 lyso-Gb_3 及び男女の血漿中 lyso-Gb_3 の減少を比較したとき高い感度と特異度が見られた［それぞれ（感度 1.0、特異度 1.0、陽性精度 1.0、陰性精度 1.0）、（1.0、1.0、1.0、1.0）及び（0.93、0.69、0.84、0.85）］。詳細は RR1001-34（5.3.2.3.11 項）、RR1001-60（5.3.5.1.2 項）、RR1001-61（5.3.5.1.1 項）、RR1001-66（5.3.2.3.12 項）及び CB003-026（5.3.2.3.1 項）の各報告書に示す。

表 2.7.3 - 5　　GLP HEK アッセイで本剤に反応性のある *GLA* 変異型と AT1001-011 試験でのファブリー病患者の疾患性基質への効果との相関性評価

Parameter compared with GLP HEK assay	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value	No. of patients
Male kidney interstitial capillary GL-3	1.0	1.0	1.0	1.0	18
Male lyso-Gb_1	1.0	1.0	1.0	1.0	16
Male and female lyso-Gb_1	0.9286	0.6875	0.8387	0.8462	44

Patients with a kidney interstitial capillary GL-3 or plasma lyso-Gb_1 absolute change <0.0 after 6 months of treatment with 150 mg migalastat HCl were categorized as having a positive response. Absolute change from baseline in Fabry substrate (i.e., kidney interstitial capillary GL-3 or plasma lyso-Gb_1) is calculated as the value after 6 months of migalastat treatment minus the value obtained immediately prior to treatment. The comparison to male kidney interstitial capillary GL-3 included only males with a baseline kidney interstitial capillary GL-3 level ≥0.1.

Source: Benjamin et al. 2016

以上の結果から、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有するファブリー病患者を本剤の対象集団として特定する上で、GLP HEK アッセイの臨床的バリデーションと本剤に反応性のある *GLA* 変異一覧表（1.8.3 項）の有用性が支持された。

2　個々の試験結果の要約

個々の第 3 相試験、第 2 相試験及び長期試験で用いたデザイン、目的及び評価項目については本項 1.2.1 から 1.2.3 で個別に論じる。第 3 相試験での有効性の検討に用いた評価項目の詳細な説明は本項 1.3 で論じる。ピボタル第 3 相試験（AT1001-012 試験及び AT1001-011 試験）での有効性の解析には主に mITT 集団を用いた。mITT 集団には、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有し、治験薬を 1 回以上投与されたファブリー病患者を含めた。

本剤に反応性のある *GLA* 遺伝子変異型を有する被験者を分類するために用いた *GLA* 遺伝子型判定方法の詳細については本項 1.4 に示す。

2.1　ピボタル第 3 相試験 AT1001-012

AT1001-012 試験は、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有し、ERT 施行中の男性及び女性ファブリー病患者を対象とし、18 ヵ月間の本剤 150 mg QOD 投与と ERT の有効性及び安全性を評価する非盲検試験であった。18 ヵ月のランダム化投与期終了後、被験者には 12 ヵ月の OLE 期に参加する選択肢が提供され、12 ヵ月 OLE 期では全被験者に本剤が投与された。本項では、全体を通じて最初に 18 ヵ月ランダム化投与期の主要な有効性データ、次いで OLE 期を含む有効性データ（0～30 ヵ月）を示す。

2.1.1　18 ヵ月ランダム化投与期

臨床試験用 HEK アッセイに基づき、ERT から本剤投与に切り替える群（36 例）又は ERT を継続する群（24 例）に被験者 60 例を 1.5：1 の比率で割り付けた。ランダム化では性別及び尿中蛋白別（< 100 mg/24 時間、≥ 100 mg/24 時間）に層別した。

ファブリー病は希少疾患であり、臨床試験に組み入れ可能な患者は限られ、解析に足る症例数が得られないため、一般的な、2 群間の差の 95%信頼区間（CI）に基づく非劣性解析を行うことは困難であった。そのため、EMA の Scientific Advice Working Party との協議に基づき、本剤と ERT の GFR に関する成績の記述的比較を可能にする基準を事前に設定した。2 群間の同等性の基準を以下に示す。

- GFR の年間変化量（最小二乗平均）の本剤群と ERT 群の差が 2.2 mL/min/1.73 m2/year 以内、かつ
- 本剤群の年間変化量の 95% CI と ERT 群の年間変化量の 95% CI の重複が 50%を超える。

本試験で用いた複合主要評価項目は、$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ 及び $mGFR_{iohexol}$ の年間変化量とした。これらの解析は、統計解析計画書に事前に定め、mITT 集団（GLP HEK アッセイに基づき、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有し、治験薬の投与を 1 回以上受け、ベースラインとベースライン後

の両時点の GFR 測定値がある、ランダム割付けされた全被験者）の全被験者を対象として行った。特に説明がない場合、有効性の結果の記述はいずれも mITT 集団を対象とする。

2.1.1.1　被験者の内訳、曝露状況及びベースライン特性－18 ヵ月ランダム化投与期

本試験の組入れ被験者は計 68 例、ランダム割付けされた被験者は計 60 例、治験薬の投与が 1 回以上行われた被験者は 57 例であった［本剤投与：36 例（mITT 集団で反応性あり：34 例）、ERT 施行：21 例（mITT 集団で反応性あり 18 例）］。18 ヵ月の投与期を完了した被験者の割合は、本剤群 94%、ERT 群 86%であった。試験中止はいずれも同意の撤回によるものであった。

本剤群の内訳は、男性被験者が 16 例、女性被験者が 20 例であり、平均年齢は 50.5 歳（範囲：18～70 歳）であった。ERT 群の内訳は、男性被験者が 9 例、女性被験者が 12 例であり、平均年齢は 46.3 歳（範囲：18～72 歳）であった。

治験薬投与期間の中央値は、本剤群が 540 日間（範囲：106～574 日間）、ERT 群が 524 日間（155～540 日間）であった。治験薬の投与遵守状況は本剤群（99%）、ERT 群（97%）ともに高度に良好であった。

ベースラインの疾患特性は 2 群間で十分に一致した。全被験者の診断からの平均経過期間は 11.4 年であった（本剤群：10.2 年、ERT 群：13.4 年）。被験者の大部分にはアガルシダーゼ アルファの投与が行われていた（65%、本剤群は 67%、ERT 群は 62%）。被験者の 33%にはアガルシダーゼベータの投与が行われていた（本剤群は 31%、ERT 群は 38%、本剤群の 1 例からはデータ収集せず）。被験者の計 47%には ACEI、ARB 又はレニン阻害薬（RI）が投与されていた（本剤群：44%、ERT 群：52%）。大部分の被験者（58%）の 24 時間畜尿検体から尿中蛋白が 100 mg 以上検出された（本剤群：58%、ERT 群：57%）。$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ の平均値は 91.9 mL/min/1.73 m^2 であった（本剤群：89.6、ERT 群：95.8）。$mGFR_{iohexol}$ の平均値は 82.8 mL/min/1.73 m^2 であった（本剤群：82.4、ERT 群：83.6）。

2.1.1.2　有効性の結果－18 ヵ月ランダム化投与期

2.1.1.2.1　複合主要有効性評価項目

18 ヵ月投与期における、本剤と ERT の腎機能に及ぼす効果は同等であった（表 2.7.3 - 6）。複合主要評価項目である $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ 及び $mGFR_{iohexol}$ のいずれも、年間変化量の 95% CI の重複が 50%を超え、各群での最小二乗平均の差が 2.2 mL/min/1.73 m^2 以下となり、同等性の基準を満たした。

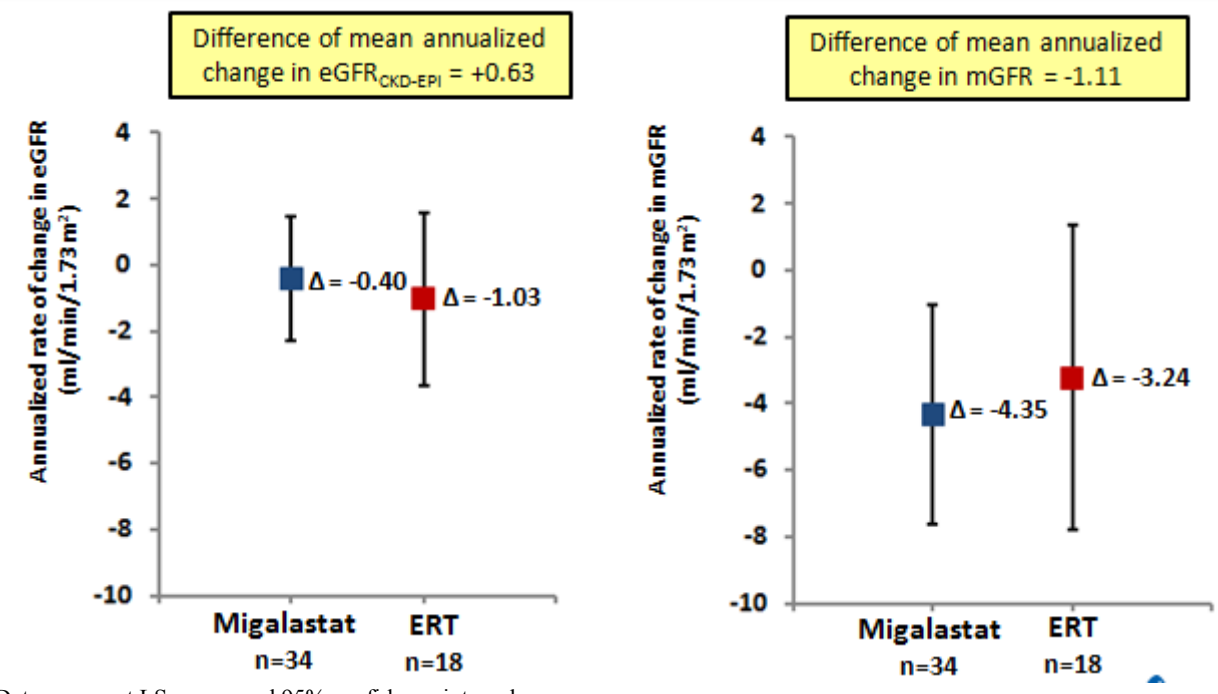
表 2.7.3 - 6　　AT1001-012：ベースラインから Month 18 までの GFR 年間変化量（mITT 集団）

ANCOVA	Migalastat (mean [1], ±SEM); [95% CI] N=34	ERT (mean, ±SEM) [95% CI] N=18	Differences in means	Overlap of 95% CIs
$eGFR_{CKD-EPI}$	-0.40 (0.93) [-2.27, 1.48]	-1.03 (1.29) [-3.64, 1.58]	+0.63	100%
$mGFR_{iohexol}$	-4.35 (1.64) [-7.65, -1.06]	-3.24 (2.27) [-7.81, 1.33]	-1.11	100%

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; ERT=enzyme replacement therapy; $eGFR_{CKD-EPI}$ = estimated glomerular filtration rate based on the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; $mGFR_{iohexol}$ = measured glomerular filtration rate; SEM=standard error of the mean
[1]Least squares (LS) mean measured in mL/min/1.73m^2/year
Source m5.3.5.1.1 AT1001-012 18-month CSR Table 11.5 and Table 11.7

$eGFR_{CKD-EPI}$ 及び $mGFR_{iohexol}$ のベースラインから Month 18 までの年間変化量を図 2.7.3 - 5 に示す。年間変化量（最小二乗平均）の本剤群と ERT 群との差は $eGFR_{CKD-EPI}$ が+0.63、$mGFR_{iohexol}$ が−1.11 であった。

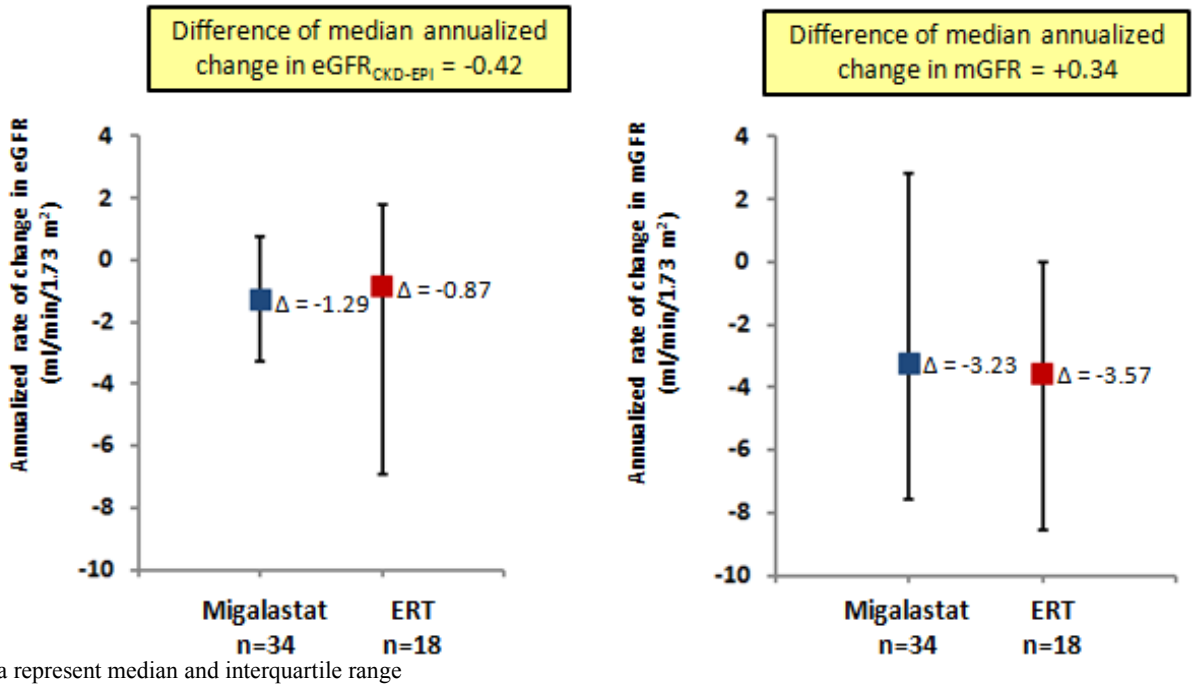
図 2.7.3 - 5　　AT1001-012：ベースラインから Month 18 までの GFR の年間変化量（最小二乗平均）（mITT 集団）



Data represent LS means and 95% confidence intervals
$eGFR_{CKD-EPI}$= estimated glomerular filtration rate based on the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; ERT=enzyme replacement therapy; $mGFR_{iohexol}$=measured glomerular filtration rate
Source: m5.3.5.1.1 AT1001-012 18-month CSR Figure 11.1 and Figure 11.2

中央値と四分位範囲に基づく比較でも主要評価項目の同等性の結果が支持された（図 2.7.3 - 6）。本剤群と ERT 群の年間変化量（中央値）の差は $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ が−0.42、$mGFR_{iohexol}$ が+0.34 であった。

図 2.7.3 - 6　　AT1001-012：ベースラインから Month 18 までの GFR の年間変化量（中央値）（mITT 集団）



Data represent median and interquartile range
$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$= estimated glomerular filtration rate based on the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; ERT=enzyme replacement therapy; $mGFR_{iohexol}$=measured glomerular filtration rate
Source: m5.3.5.1.1 AT1001-012 18-month CSR Figure 11.1 and Figure 11.2

本項 1.3.1.1 のとおり、mGFR には幾つかの制約がある。mGFR は同等性の基準を満たしたが、本試験での測定回数は mGFR 4 回で、eGFR 8 回と比較して少なかった。そのため、予測したとおり mGFR の結果のばらつきは eGFR と比較して大きかった。したがって、本剤の添付文書では eGFR を中心に腎機能の結果を提出する。

3 種類のいずれの GFR についても、ベースラインからの変化量及び混合効果モデルによる反復測定データ解析法（MMRM）を用いた感度分析の結果は、主要評価項目の共分散分析（ANCOVA）の解析結果と一貫していた。

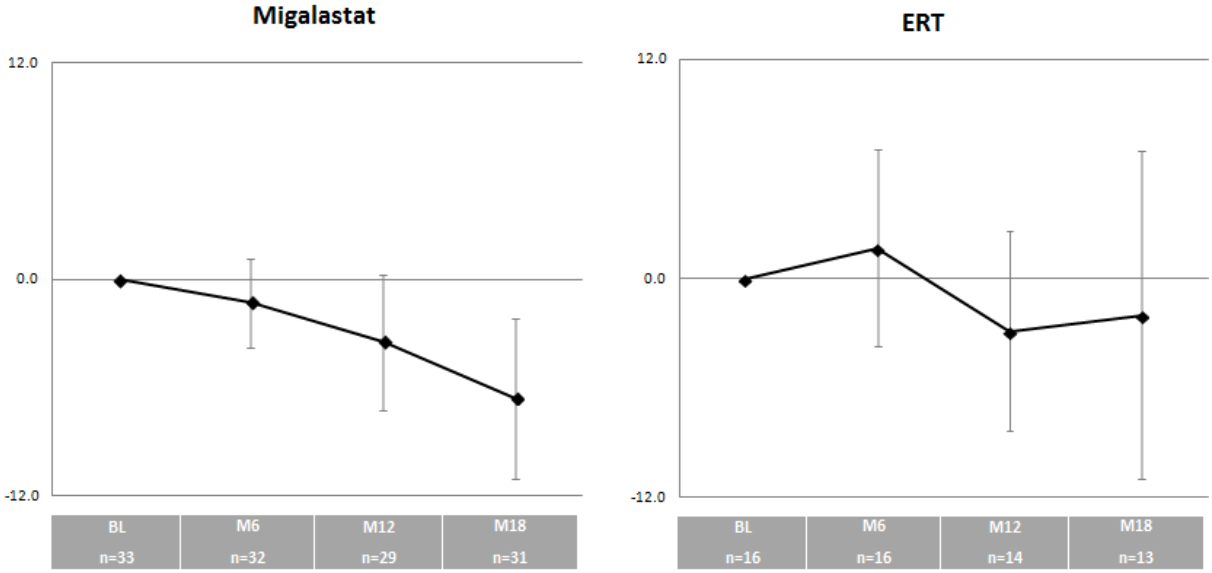
腎機能低下はファブリー病進行の重要な特徴である。本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者では、GFR の主要解析及び副次的解析から、本剤は腎機能に対して ERT と同等の効果を有することが示された。

2.1.1.2.2　副次的有効性評価項目

2.1.1.2.2.1　心機能パラメータ

心エコーのデータは、盲検下で中央読影された。投与 18 ヵ月後に本剤群では LVMi に統計学的に有意な減少が見られ（$p < 0.05$）、LVMi のベースラインからの平均変化量は−6.6 g/m^2 であった（95% CI：−11.0～−2.1）。ERT 群では、わずかな変化は見られたものの、有意ではなかった［−2.0 g/m^2（95% CI：−11.0～7.0）］。これらの結果を図 2.7.3 - 7 に示す。

図 2.7.3 - 7　AT1001-012：本剤及び ERT を 18 ヵ月投与したときの LVMi の変化量（平均及びその 95% CI）（mITT 集団）



The y-axes present change in LVMi and units are g/m^2.
BL=baseline; ERT=enzyme replacement therapy; LVMi= left ventricular mass index; M=Month
Source: m5.3.5.1.1 AT1001-012 18-month CSR Figure 11.3
Note: Missing data points relate to ECHO not available or LVMi not calculable. Of note, it is expected that the LVMi parameter is not calculable in all patients in whom ECHO is performed.

本剤群及び本剤群で左室肥大を有する被験者での LVMi のベースラインからの変化量を表 2.7.3 - 7 に示す。未治療のファブリー病患者での心筋重量の自然経過では、LVMi は 1.52～8.0 g/m^2/year 増加する（Kampmann et al. 2008; Wyatt et al. 2012; Germain et al. 2013）ため、ファブリー病では心肥大が心合併症の重要なリスク因子とされるが（Patel et al. 2011; Waldek et al. 2009; Weidemann et al. 2009）、本剤の投与により心肥大の改善が示された。

表 2.7.3 - 7　　AT1001-012：本剤群サブグループにおける心エコーに基づく LVMi の変化量：ベースラインから Month 18 まで（mITT 集団）

Patients with Amenable Mutations	Baseline Mean LVMi (g/m^2) (% abnormal)	Mean Change (95% CI) from Baseline to Month 18 (g/m^2)
All (n=33)	95.3 (39%)	-6.6 (-11.0, -2.1)*
LVH at baseline (n=13)	116.7 (100%)	-8.4 (-15.7, 2.6)

* Statistically significant (95% CI does not overlap zero)
F=female; LVH=left ventricular hypertrophy; M=male
Source: m5.3.5.1.1 AT1001-012 18-month CSR Table 14.2.6.1.1-1 and 14.2.6.1.2-1

ベースライン時での左室駆出率及び左室内径短縮率は概ね正常であり、その後も 18 ヵ月間、安定して推移した。大部分の被験者ではベースライン時での収縮能及び拡張能のグレード分類は正常であり、その後も 18 ヵ月間、概ね安定して推移した。LVPWT 及び心室中隔壁厚（IVSWT）は、18 ヵ月間、安定して推移した。18 ヵ月間の LVMi の変化量と IVSWT の変化量との間に相関が認められたが（$R^2 = 0.26$、$p = 0.0028$）、LVPWT の変化量との間では相関は認められなかった（$R^2 = 0.04$、$p = 0.2961$）。以上の結果から、ファブリー病の治療で期待されるとおり、LVMi が減少した被験者では IVSWT も減少することが示された。

AT1001-012 試験の本剤群で見られた LVMi の減少は、未治療ファブリー病患者で知られている LVMi 増加の進行と比較して好ましい結果であった（Germain et al. 2013、Rombach et al. 2014）。未治療の男性及び女性ファブリー病患者をコホートとした心エコーの横断的研究では、最長 4.5 年で LVMi は男性で 4.07 ± 1.03 g/m^2/year、女性で 2.31 ± 0.81 g/m^2/year 増加した（Kampmann et al. 2009）。左室重量に対する ERT の効果は、公表された臨床試験間で一致していない（Kampmann et al. 2009; Engelen et al. 2012; Rombach et al. 2013）。Engelen et al. 2012 の報告によると、ERT 施行で最初に見られた血圧や左室径の改善は、治療を継続しても時間が経過すると少なくなった。また、Germain et al. 2013 は、アガルシダーゼ ベータを 2 年以上投与した男性では、18～29 歳を除く全年齢群で LVMi が増加したと報告している。

AT1001-012 試験の結果から、被験者全体及びベースライン時に左室肥大を有した被験者を対象として、LVMi に対する本剤の有効性が明らかとなった。本剤群で見られた LVMi の減少は、ファブリー病に高い頻度で伴う心合併症の減少に寄与するものと期待される。

2.1.1.2.2.2　　複合臨床的アウトカム

複合臨床的アウトカムでは、mITT 集団の各投与群において、事前に定めた腎イベント、心イベント、脳血管イベント又は死亡のいずれかが発現した被験者数を評価した。治験実施計画書に規定したこれらのイベントはファブリー病の病状と死亡に関わることが知られている（本項 1.3.2）。

18 ヵ月投与期に死亡した被験者はいなかった。18 ヵ月投与期にいずれかのイベントが発現した被験者の割合は、本剤群 29%、ERT 群 44%であった（表 2.7.3 - 8）。腎イベントが発現した被験者の割合は、本剤群 24%、ERT 群 33%、心イベントが発現した被験者の割合は、本剤群 6%、ERT 群 17%であった。脳血管イベントが発現した被験者は 1 例のみであった（ERT 群：一過性脳虚血発作）。ERT 群では、同一被験者に腎と心の両イベントが発現した症例が 2 例見られた。

表 2.7.3 - 8　　mITT 集団における複合臨床的アウトカムの発現被験者数（%）

Component[1]	Migalastat (n=34)	ERT (n=18)
Renal	8 (24%)	6 (33%)
Cardiac	2 (6%)	3 (17%)
Cerebrovascular	0 (0%)	1 (6%)
Death	0 (0%)	0 (0%)
Any	10 (29%)	8* (44%)

ERT=Enzyme replacement therapy; mITT=modified intent to treat
* Two ERT-experienced patients each had one cardiac and one renal event.
[1] Renal events included increased proteinuria and decreased GFR (migalastat and ERT treatment groups); cardiac events included arrhythmia (migalastat and ERT treatment groups) and cardiac failure (ERT treatment group only); cerebrovascular event was transient ischemic attack.
Source: m5.3.5.1.1 AT1001-012 18-month CSR Table 11.12

複合臨床的アウトカムでは、ファブリー病の影響を受ける最も重要な三つの臓器系（腎臓、心臓及び脳血管）に発現するイベントを評価した。本剤群では ERT 群と比較して好ましい結果が示された。

2.1.1.2.2.3　　SF-36 v2 及び BPI（患者報告アウトカム）

SF-36 v2 及び BPI－疼痛重症度コンポーネントでは、本剤群及び ERT 群ともに、いずれの測定時点でもベースラインから有意な変化は認められなかった（表 2.7.3 - 9）。SF-36 v2 の身体コンポーネントでは本剤群の方が数値上、良好であった（+0.96 vs. −1.92*）。

以上の結果は、ERT から本剤に切り替えても生活の質（QoL）あるいは疼痛が悪化することのないことを示している。

*低いスコアほど高い重症度の症状を示す。

表 2.7.3 - 9　　ベースラインから Month 18 までの SF-36 v2 及び BPI の平均変化量

Assessment	Baseline (mean±SD)		Change from Baseline to Month 18 [Mean (95% CI)]	
	Migalastat	ERT	Migalastat	ERT
SF-36v2				
n	34	16	31	16[1]
Physical component	47.8±10.8	40.4±10.6	0.96 (-1.0, 2.9)	-1.92 (-6.7, 2.8)
Mental component	49.3±10.6	50.6±10.3	0.08 (-3.3, 3.4)	-0.41 (-4.3, 3.5)
BPI				
n	34	17	34	17
Composite score	1.29±1.79	2.12±2.29	0.15 (-0.56, 0.88)	-0.19 (-0.98, 0.59)

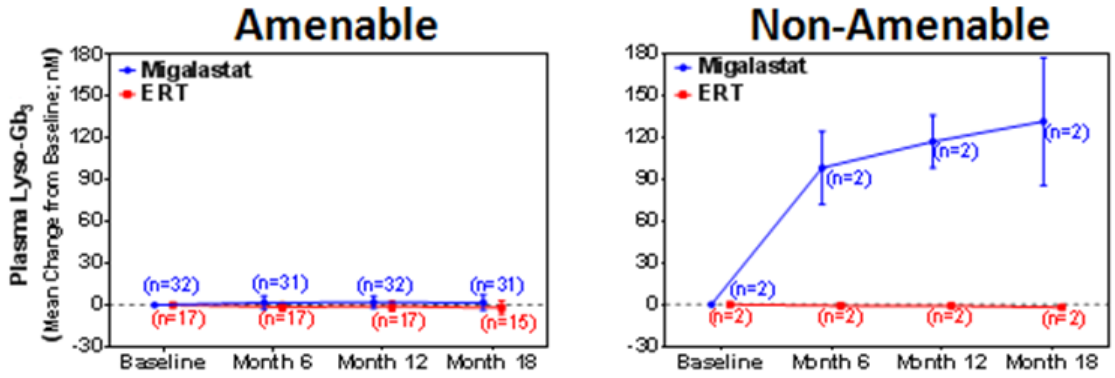
BPI= Brief Pain Inventory – pain severity component; CI=confidence interval; ERT=enzyme replacement therapy; SD=standard deviation; SF-36v2=Short Form Health Survey with 36 questions, version 2
[1] For change from baseline in the mental component of SF-36v2, n=17.
Source: m5.3.5.1.1 AT1001-012 18-month CSR Table 14.2.8.3.1-1; Table 14.2.9.1.1-1

2.1.1.2.2.4　　血漿中 lyso-Gb_3

血漿中 lyso-Gb_3 濃度は、ファブリー病のもう一つの重要なバイオマーカーであり、これをベースライン、Month 6、Month 12 及び Month 18 に測定した。本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者では、ERT から本剤に切替え後、血漿中 lyso-Gb_3 値は最長 18 ヵ月まで低いまま安定していた（図 2.7.3 - 8）。

以上の結果から、ファブリー病患者に対して本剤を経口投与することで ERT と同等に血漿中 lyso-Gb_3 の減少を維持できることが示された。本剤群にランダム割付けされた本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有する男性被験者 2 例では、ERT から本剤に切り替え後に血漿中 lyso-Gb_3 値が上昇し、一方、ERT 群にランダム割付けされた本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有する男性被験者 1 例、女性被験者 1 例の計 2 例では低いまま安定していた。本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者及び反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者の血漿中 lyso-Gb_3 に明確な違いが見られたことにより、*GLA* 変異型を分類する上で GLP HEK アッセイの正確性が示された。

図 2.7.3 - 8　　AT1001-012：本剤に反応性のある／反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者でのベースラインから Month 18 までの lyso-Gb_3 の変化量



ERT=enzyme replacement therapy; Lyso-Gb_3=globotriaosylsphingosine
Source: m5.3.5.1.1 AT1001-012 18-month CSR Figure 11.4

2.1.1.2.2.5　　24 時間尿中蛋白

24 時間尿中蛋白のベースラインから Month 18 までの平均変化量は、本剤群 49.2 mg/日、ERT 群 194.5 mg/日であった。

24 時間尿中アルブミン：クレアチニン比のベースラインから Month 18 までの平均変化量は、本剤群 5.8 mg/mmol、ERT 群 14.3 mg/mmol であった。

尿中蛋白及びアルブミンの変化量は、本剤群が ERT 群を数値上、下回った（すなわち増加が少なかった）。

2.1.1.2.2.6　　WBC 中の α-Gal A 活性

本剤群の男性被験者では、ベースラインから Month 18 までの α-Gal A 活性の変化量（中央値）は 6.6 nmol/hr/mg であった。ERT 群ではベースラインから変化は認められなかった［変化量（中央値）：0.04 nmol/hr/mg］。

以上の結果から α-Gal A 活性の増大が示され、本剤が α-Gal A 変異体に結合し、これを安定化させ、リソソームへの正常輸送を促進するという本剤の作用機序に一致する結果であった。

2.1.1.3　　結論－18 ヵ月ランダム化投与期

ERT の治療歴のある被験者に対する本剤 150 mg QOD 投与は、ファブリー病の影響を受ける重要な臓器系に対して有効性を示した。腎機能では、複合主要評価項目とした $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ 及び $mGFR_{iohexol}$ の年間変化量の評価から本剤は ERT と同等の効果を示した。この効果は未治療のファブリー病患者で予測される腎機能低下と比べても意義があるものと考えられる。心機能パラメータである LVMi では、本剤群に有意な減少が見られ、ERT 群では 18 ヶ月にわたり有意な減少は見られず、比較的小さな変化のみが見られた。したがって本剤はファブリー病の主な死因であ

る心合併症、特に左室肥大の改善に寄与するものと期待される。複合臨床的アウトカムでは、ファブリー病の影響を受ける主要 3 臓器（腎臓、心臓及び脳血管）における臨床イベント発現頻度は、本剤群 29%、ERT 群 44%であった。SF-36 v2 及び BPI では、ERT から本剤に切り替えた被験者の QoL が維持された。本剤群では WBC 中の α-Gal A 活性が増大し、この結果は本剤の作用機序に一致した。また、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者では、本剤によりその基質である血漿中 lyso-Gb_3 値が低いまま維持された。以上より、本剤の経口投与は、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有するファブリー病患者において、持続的な臨床上の有用性及び ERT 静注に優るベネフィットを示した。

2.1.2　30 ヵ月－本剤-本剤群

任意の 12 ヵ月 OLE 期で本剤の投与を継続した被験者は計 33 例であり（本剤-本剤群）、そのうち本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者は 31 例であった。本剤-本剤群の内訳は、男性被験者 16 例、女性被験者 17 例であり、平均年齢は 50.3 歳（範囲：18～70 歳）であった。

本剤-本剤群の治験薬投与期間の中央値は 904 日間（範囲：561～1106 日間）であった。治験薬の投与遵守状況は良好であった（99%）。

2.1.2.1　有効性の結果－試験全体（0～30 ヵ月）本剤-本剤群及び ERT-本剤群

2.1.2.1.1　腎機能パラメータ

本剤-本剤群で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者では、本剤の長期投与による $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ 及び $mGFR_{iohexol}$ への効果の持続が見られた（表 2.7.3 - 10）。

表 2.7.3 - 10　　AT1001-012 試験の Month 30 までの GFR の年間変化量（本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者を除いた OLE 集団）

Parameter	**Migalastat-Migalastat Mean[1] (SD) [95% CI] N=31**	**ERT-Migalastat Mean (SD) [95% CI]**
	Baseline – Month 30	**Month 18 – Month 30**
$eGFR_{CKD-EPI}$	-1.72 (2.55) [-2.65, -0.78]	-2.13 (12.43) [-9.02, 4.75] N=15
$mGFR_{iohexol}$	-2.75 (5.53) [-4.812, -0.681]	-3.86 (15.09) [-15.46, 7.74] N=9

CI = confidence interval; $eGFR_{CKD-EPI}$ = estimated glomerular filtration rate as assessed by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; $mGFR_{iohexol}$ = measured glomerular filtration rate; OLE = open-label extension; SD = standard deviation.
[1]Least squares (LS) mean measured in mL/min/1.73m^2/year
Source: m5.3.5.1.1 AT1001-012 30-month CSR Table 11.4, Table 11.8, 14.2.2.1.3-2 and 14.2.1.1.1-2

2.1.2.1.2　　心機能パラメータ

本剤-本剤群で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者では、本剤の長期投与による LVMi への効果の持続が見られた。全被験者及びベースライン時に左室肥大を有した被験者では、ベースラインから Month 30 まで LVMi に減少が見られた（それぞれ平均変化量：−3.8 g/m^2、95% CI：−8.9～1.3 及び平均変化量：−10.0 g/m^2、95% CI：−16.6～−3.3）（表 2.7.3 - 11）。ベースライン時に左室肥大を有した被験者ではベースラインから Month 30 までの減少は統計学的に有意であった（95% CI に基づく）。

表 2.7.3 - 11　AT1001-012：心エコーに基づく LVMi の変化量：ベースラインから Month 30（本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者を除いた OLE 集団）

Migalastat-Migalastat		
Patients with Amenable Mutations	**Baseline Mean LVMi (g/m^2) (% abnormal)**	**Mean Change (95% CI) from Baseline to Month 30 (g/m^2)**
All (n=30)	94.6 (37%)	-3.77 (-8.87, 1.33)
LVH at baseline (n=11)	116.4 (100%)	-9.96 (-16.63, -3.29)*
ERT-Migalastat		
Patients with Amenable Mutations	**Baseline Mean LVMi (g/m^2)**	**Mean Change (95% CI) from Month 18 to Month 30 (g/m^2)**
All (n=13)	88.5	-0.32 (-8.58, 7.93)
LVH at baseline (n=4)	121.21	-3.73 (-28.71, 21.24)

* Statistically significant (95% CI does not overlap zero)
CI=confidence interval; LVH=left ventricular hypertrophy; OLE = open-label extension
Source: m5.3.5.1.1 AT1001-012 30-month CSR Table 11.17, Table 14.2.6.1.1-2 and Table 14.2.6.1.1Abn-2

2.1.2.1.3　血漿中 lyso-Gb_3

本剤-本剤群で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者では、血漿中 lyso-Gb_3 値（平均）にわずかな上昇が見られたが、最長 30 ヵ月まで全体的に低いまま安定して推移した（平均変化量：3.6 nmol/L、95% CI：−1.5～8.7）。ERT-本剤群で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者では、Month 18 から Month 30 までの血漿中 lyso-Gb_3 の平均変化量は 4.90 nmol/L（95% CI：−4.07, 13.87）であった。

2.1.2.2　結論－試験全体（0～30 ヵ月）

本剤-本剤群では、本剤の長期投与による $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ 及び $mGFR_{iohexol}$ への効果の持続が見られた。そして、本剤の長期投与後も LVMi は減少することが示され、ベースライン時に左室肥大を有した被験者では減少幅がより大きかった。また、30 ヵ月間及び ERT から本剤に切替え後の 12 ヵ月間、本剤により血漿 lyso-Gb_3 値は低いまま維持された。

2.1.3　日本人集団での解析

本項に AT1001-012 試験に組み入れられた日本人集団の有効性データを示す。本試験の有効性評価項目では、Month 18 の結果を日本の実施医療機関に組み入れられた被験者（日本人集団）と全実施医療機関に組み入れられた被験者（全体集団）で比較した。主要な有効性評価項目では、

日本人集団の Month 30 と Month 18 のそれぞれの結果を比較する。Month 18 の有効性では mITT 集団を用いて解析し、Month 30 の有効性では本剤-本剤群で本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者を除いた OLE 集団を用いて解析した。本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有するファブリー病患者は希少疾患の患者集団であり、症例数が限られているため、日本人集団での解析結果には限界があると考えられる。

Month 18 及び Month 30 の日本人集団のデータは 5.3.5.1.1 項に添付する。

2.1.3.1　18 ヵ月ランダム化投与期

2.1.3.1.1　被験者の内訳、曝露状況及びベースライン特性－18 ヵ月ランダム化投与期

日本人被験者は計 7 例が本試験に組み入れられ、全被験者がランダム化された（ITT 集団）。うち、5 例は本剤群、2 例は ERT 群にランダム割付けされた。全被験者が治験薬を 1 回以上投与された（安全性解析対象集団）。ERT 群の 1 例（被験者番号 4103-2752）は GLP HEK アッセイにより本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者であったため、mITT 集団から除外された。全被験者は 18 ヵ月投与期を完了した（m5.3.5.1.1 CSR AT1001-012 18-month CSR Table J14.1.2.1）。

安全性解析対象集団での人口統計学的特性は日本人集団と全体集団で同様であった。年齢の中央値は日本人集団と全体集団でそれぞれ 53.0 歳及び 52.5 歳、65 歳以下の割合はそれぞれ 86%及び 91%であった。性別の比率は（男性：女性）はそれぞれ 43：57 及び 44：56 であった（m5.3.5.1.1 CSR AT1001-012 18-month CSR Table J14.1.5.1-1 and Table 14.1.5.1-1）。

安全性解析対象集団でのベースライン疾患特性も日本人集団と全体集団で重要な差は見られなかった。診断からの平均経過期間はそれぞれ 12.4 年及び 11.4 年であった。アガルシダーゼ アルファとベータの投与が行われていた被験者の比率はそれぞれ 57：43 及び 65：33 であった。約半数の被験者は 24 時間尿中蛋白が 100 mg 以上であった（それぞれ 43%及び 58%）。$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ の平均値はそれぞれ 80.5 mL/min/1.73 m^2 及び 91.9 mL/min/1.73 m^2、$mGFR_{iohexol}$ の平均値はそれぞれ 80.6 mL/min/1.73 m^2 及び 82.8 mL/min/1.73 m^2 であった（m5.3.5.1.1 CSR AT1001-012 18-month CSR Table J14.1.6-1 and Table 14.1.6-1）。

日本人集団での人口統計学的特性及びベースライン疾患特性の個々の結果を表 2.7.3 - 12 及び表 2.7.3 - 13 に示す。

表 2.7.3 - 12　　AT1001-012：人口統計学的特性（日本人の個々の結果）（安全性解析対象集団）

Treatment Group	Subject Number	Date of Birth	Age	Gender	Ethnicity	Race	Date of Diagnosis of Fabry Disease	Date of GLA Genotyping Obtained
AT1001-AT1001	41012451	19[redacted]	4[redacted]	M	JAPANESE	ASIAN	19[redacted]	20[redacted]
	41022701	19[redacted]	5[redacted]	M	JAPANESE	ASIAN	20[redacted]	20[redacted]
	41022702	19[redacted]	5[redacted]	F	JAPANESE	ASIAN	20[redacted]	20[redacted]
	41032751	19[redacted]	5[redacted]	F	JAPANESE	ASIAN	19[redacted]	20[redacted]
	41042802	19[redacted]	4[redacted]	M	JAPANESE	ASIAN	20[redacted]	20[redacted]
ERT-AT1001	41032752*	19[redacted]	5[redacted]	F	JAPANESE	ASIAN	20[redacted]	20[redacted]
	41042801	19[redacted]	7[redacted]	F	JAPANESE	ASIAN	19[redacted]	20[redacted]

*Subject 4103-2752 has non-amenable GLA mutations based on GLP HEK assay.
Source: m5.3.5.3.2 ISE Table 36

表 2.7.3 - 13　　AT1001-012：ベースライン疾患特性（日本人の個々の結果）（安全性解析対象集団）

Treatment Group	Subject Number	Informed Consent Date	ERT Type	$eGFR_{ckd-epi}$ (ml/min/1.73 m^2)	Iohexol mGFR (ml/min/1.73 m^2)	$eGFR_{mdrd}$ (ml/min/1.73 m^2)	24-hour Urine Protein (mg/24h)	ACE/ARB /Ri Use	LVM index	Ejection Fraction	WBC alpha -Gal A
AT1001-AT1001	41012451	20[redacted]	Fabrazyme	51.33	56.2	47	2282	Y	102.64	65.53	1.69
	41022701	20[redacted]	Replagal	99.74	99.8	100	0	Y	165.73	62.49	1.48
	41022702	20[redacted]	Replagal	97.73	107.6	91	0	N	87.83	65.8	22.42
	41032751	20[redacted]	Replagal	108.34	106.8	119	660	Y	74.83	69.42	17.61
	41042802	20[redacted]	Fabrazyme	54.91	52.8	50	602	Y	125.63	61.63	1.23
ERT-AT1001	41032752*	20[redacted]	Replagal	106.85	108	115	46	N	122.49	65.18	11.91
	41042801	20[redacted]	Fabrazyme	44.83	33	43	0	N	85.34	49.25	13.64

*Subject 4103-2752 has non-amenable GLA mutations based on GLP HEK assay.
Source: m5.3.5.3.2 ISE Table 37

2.1.3.1.2　　複合主要有効性評価項目

日本人集団では $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ の年間変化量の平均値は本剤群−1.8 mL/min/1.73 m^2、ERT 群 1.6 mL/min/1.73 m^2 であった（表 2.7.3 - 14）。日本人集団での $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ の年間変化量の平均値は、両群とも全体集団の最小二乗平均の 95% CI に含まれていた。

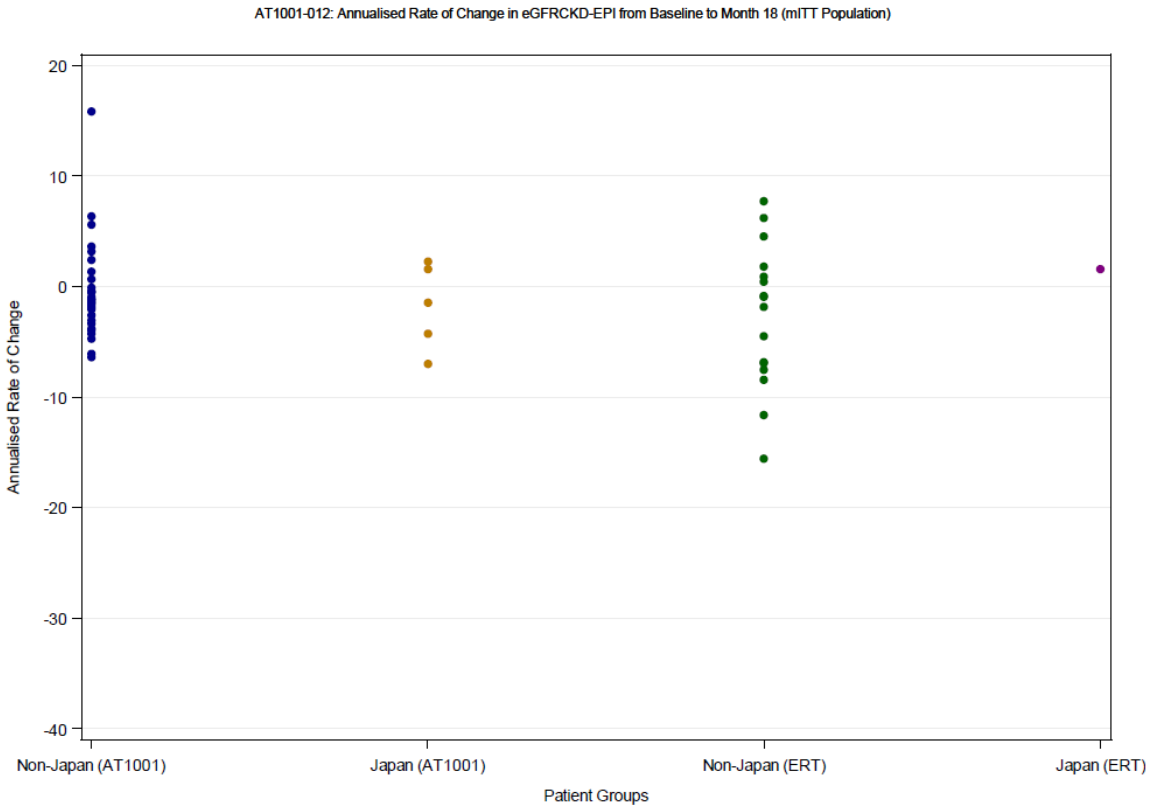
本剤群日本人被験者 5 例の $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ の年間変化量の範囲は−6.97～2.25 mL/min/1.73 m^2 で、概ね全体集団の年間変化量の範囲に含まれていた（図 2.7.3 - 9）。

表 2.7.3 - 14　　AT1001-012：$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ の年間変化量（日本人集団）（mITT 集団）

		Treatment Group	
Parameter	**Statistic**	**AT1001**	**ERT**
Number of Subjects in the Modified Intent-to-Treat Population	N	5	1
Annualized Rate of Change in $eGFR_{CKD\text{--}EPI}$ (mL/min/1.73m^2)			
Baseline - 18 Months	n	5	1
	Mean	-1.783	1.557
	SD	3.8864	--
	Median	-1.475	1.557
	Min, Max	-6.97, 2.25	1.56, 1.56
	95% CI[a]	(-6.608, 3.043)	--

[a] 95% CI based on the mean.
Note: CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) eGFR is calculated as GFR = 141 x min(Scr/κ, 1)$^{\alpha}$ x max(Scr/κ, 1)$^{-1.209}$ x 0.993^{Age} x 1.018 [if female] x 1.159 [if black], where Scr is serum creatinine, κ is 0.7 for females and 0.9 for males, α is -0.329 for females and -0.411 for males, min indicates the minimum of Scr/κ or 1, and max indicates the maximum of Scr/κ or 1.
Subject 4103-2752 has non-amenable GLA mutations based on GLP HEK assay.
Source: m5.3.5.1.1 AT1001-012 18-month CSR Table J14.2.2.1.1-1

図 2.7.3 - 9　　AT1001-012：ベースラインから Month 18 までの $eGFR_{CKD-EPI}$ の年間変化量（mITT 集団）



Source: m5.3.5.3.2 ISE Figure 11

日本人集団では $mGFR_{iohexol}$ の年間変化量の平均値は本剤群−7.6 mL/min/1.73 m^2、ERT 群−6.4 mL/min/1.73 m^2 であった（表 2.7.3 - 15）。日本人集団での $mGFR_{iohexol}$ の年間変化量の平均値は、両群とも全体集団の最小二乗平均の 95% CI に含まれていた。

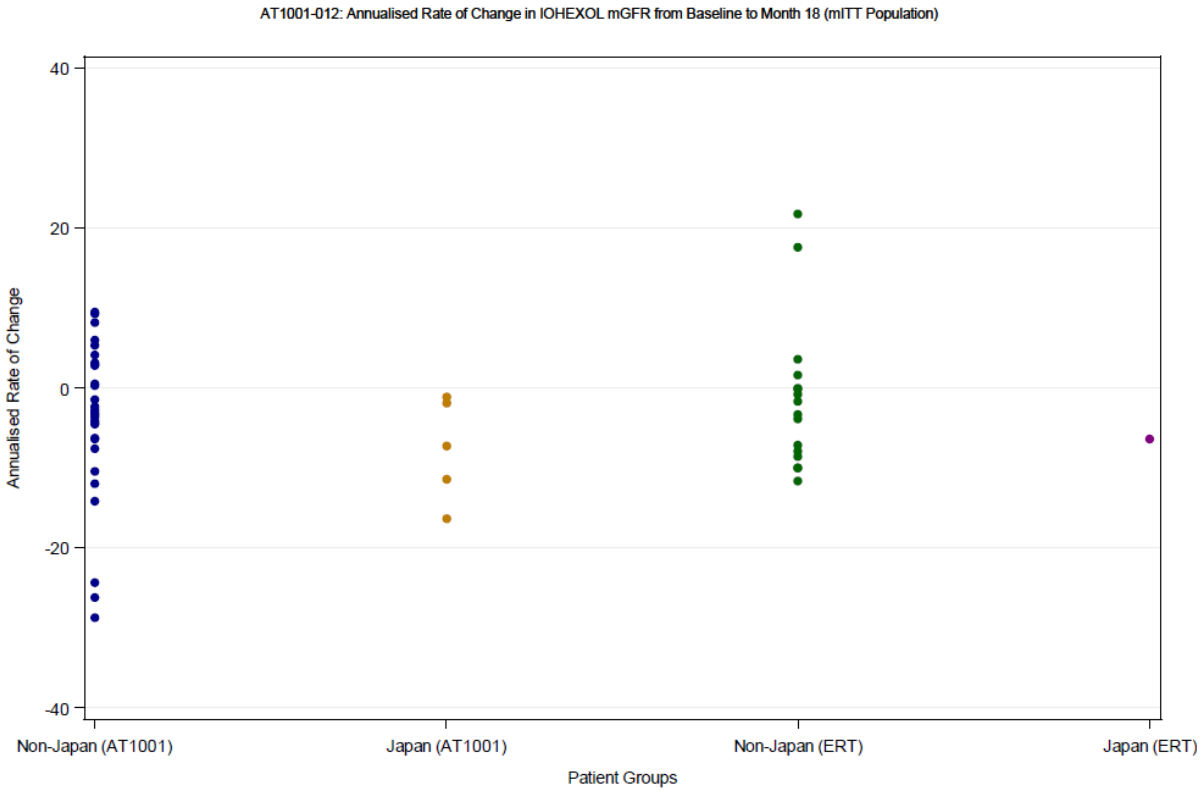
本剤群日本人被験者 5 例の $mGFR_{iohexol}$ の年間変化量の範囲は−16.3～−1.1 mL/min/1.73 m^2 で、全体集団の年間変化量の範囲に含まれていた（図 2.7.3 - 10）。

表 2.7.3 - 15　　AT1001-012：$mGFR_{iohexol}$ の年間変化量（日本人集団）（mITT 集団）

Parameter	Statistic	Treatment Group AT1001	Treatment Group ERT
Number of Subjects in the Modified Intent-to-Treat Population	N	5	1
Annualized Rate of Change in Iohexol mGFR (mL/min/1.73m²) Baseline - 18 Months	n	5	1
	Mean	-7.594	-6.424
	SD	6.4176	--
	Median	-7.215	-6.424
	Min, Max	-16.31, -1.11	-6.42, -6.42
	95% CI [a]	(-15.563, 0.374)	--

[a] 95% CI based on the mean.
Subject 4103-2752 have non-amenable GLA mutations based on GLP HEK assay.
Source: m5.3.5.1.1 AT1001-012 18-month CSR Table J14.2.1.1.1-1

図 2.7.3 - 10　　AT1001-012：ベースラインから Month 18 までの $mGFR_{iohexol}$ の年間変化量（mITT 集団）



Note: For Subject 4104-2801 in ERT group, the Month 18 value was not obtained. Therefore, annualised rate of change in IOHEXOL mGFR from Baseline to month 12 was plotted.

Source: m5.3.5.3.2 ISE Figure 12

2.1.3.1.3　副次的有効性評価項目

2.1.3.1.3.1　心機能パラメータ

心エコー検査の結果、日本人集団ではベースライン時の LVMi の平均値は本剤群 111.3 g/m^2 及び ERT 群 85.3 g/m^2 であった（表 2.7.3 - 16）。全体集団と同様に、本剤群では LVMi にベースラインから Month 18 までの減少が見られた（平均変化量：−13.8 g/m^2）。ERT 群のベースラインから Month 18 までの平均変化量は 12.5 g/m^2 であった。

日本人集団ではベースライン時の LVMi の平均値は全体集団と比較してわずかに高かったが、ベースラインから Month 18 までの変化量は全体集団と比較してわずかに大きかった。

全体集団と同様に、ベースライン時に左室肥大を有した本剤群日本人被験者 2 例の LVMi はベースラインから Month 18 までやや大きく減少した（日本人集団全体：−13.8 g/m²、ベースライン時に左室肥大を有した日本人被験者：−19.4 g/m²）（表 2.7.3 - 17）。本剤群の個々の結果では、ベースライン時に左室肥大を有した日本人被験者 2 例の LVMi のベースラインから Month 18 までの変化量は、正常なベースライン値であったその他の日本人被験者の変化量よりもやや大きかった（それぞれの変化量の範囲：−26.2～−12.6 g/m^2 及び−8.7～−7.7 g/m^2）（表 2.7.3 - 18）。

表 2.7.3 - 16　　AT1001-012：ベースラインから Month 18 までの LVMi の変化量（日本人集団）（mITT 集団）

		Treatment Group	
Parameter	**Statistic**	**AT1001**	**ERT**
Number of Subjects in the Modified Intent-to-Treat Population	N	5	1
Left Ventricular Mass Index(g/m^2)			
Baseline	n	5	1
	Mean	111.332	85.340
	SD	35.7906	--
	Median	102.640	85.340
	Min, Max	74.83, 165.73	85.34, 85.34
Treatment Period Month 18			
Actual	n	4	1
	Mean	103.388	97.880
	SD	30.8703	--
	Median	103.970	97.880
	Min, Max	66.11, 139.50	97.88, 97.88
Change from Baseline	n	4	1
	Mean	-13.820	12.540
	SD	8.5342	--
	Median	-10.655	12.540
	Min, Max	-26.23, -7.74	12.54, 12.54
	95% CI	(-27.400, -0.240)	--

Note: 95% CI is based on the mean.
Ranges: Left Ventricular Mass Index (g/m^2): Normal: 43-95 (female), 49-115 (male), mildly abnormal: 96-108 (female), 116-131 (male); moderately abnormal: 109-121 (female), 132-148 (male); severely abnormal: >=122 (female), >=149 (male)
The baseline value had been modified as the value obtained at the last visit just prior to first dose of study drug. However, since the baseline visit could occur over multiple days the echocardiography assessment at baseline sometimes occurred after first dose of study drug. Therefore, for echocardiography data the baseline value is defined as the value obtained at the baseline visit.
Subject 4103-2752 have non-amenable GLA mutations based on GLP HEK assay.
Source: m5.3.5.1.1 AT1001-012 18-month CSR Table J14.2.6.1.1-1

表 2.7.3 - 17　　AT1001-012：LVMi - ベースライン時に左室肥大を有していた被験者のベースラインから Month 18 までの変化量（日本人集団）（mITT 集団）

		Treatment Group	
Parameter	**Statistic**	**AT1001**	**ERT**
Number of Subjects in the Modified Intent-to-Treat Population	N	5	1
Left Ventricular Mass Index(g/m2)			
Baseline	n	2	0
	Mean	145.680	--
	SD	28.3550	--
	Median	145.680	--
	Min, Max	125.63, 165.73	--
Treatment Period Month 18			
Actual	n	2	0
	Mean	126.270	--
	SD	18.7100	--
	Median	126.270	--
	Min, Max	113.04, 139.50	--
Change from Baseline	n	2	0
	Mean	-19.410	--
	SD	9.6449	--
	Median	-19.410	--
	Min, Max	-26.23, -12.59	--
	95% CI	(-106.066, 67.246)	--

Notes: Only subjects with both a baseline and a Month 18 visits are presented.
95% CI is based on the mean.
Subject 4103-2752 have non-amenable GLA mutations based on GLP HEK assay.
Source: m5.3.5.1.1 AT1001-012 18-month CSR Table J14.2.6.1.2-1

表 2.7.3 - 18　　AT1001-012：心エコー検査に基づく LVMi の変化量：ベースラインから Month 18 まで（日本人の個々の結果）（mITT 集団）

Treatment Group	Subject Number	Gender	LVMI Category at Baseline	Baseline Mean LVMi (g/m^2) (% abnormal)	Change from Baseline to Month 18
AT1001-AT1001	41012451	M	Normal	102.64	-7.74
	41022701	M	Severely Abnormal	165.73	-26.23
	41022702*	F	Normal	87.83	1.63
	41032751	F	Normal	74.83	-8.72
	41042802	M	Mildly Abnormal	125.63	-12.59
ERT-AT1001	41042801	F	Normal	85.34	12.54

*For Subject 4102-2702 in AT1001 group, the Month 18 value was not included in Month 18 Analyses. Therefore, Mean Change from Baseline to Month 18 was caliculated by the Month 12 value.
Note:
Ranges: Left Ventricular Mass Index (g/m^2): Normal: 43-95 (female), 49-115 (male), mildly abnormal: 96-108 (female), 116-131 (male); moderately abnormal: 109-121 (female), 132-148 (male); severely abnormal: >=122 (female), >=149 (male)
F=female; LVH=left ventricular hypertrophy; M=male
Source: m5.3.5.3.2 ISE Table 42

2.1.3.1.3.2　　複合臨床的アウトカム

日本人集団では、18 ヵ月の投与期に事前に規定した複合臨床的アウトカムの中で、本剤群の被験者番号 4104-2802 に腎イベント（20%）が発現し、ERT 群の被験者番号 4104-2801 に心イベント（100%）が発現した。

2.1.3.1.3.3　　血漿中 lyso-Gb$_3$

日本人集団では、ベースライン時の血漿中 lyso-Gb$_3$ の平均値は本剤群 6.57 nmol/L 及び ERT 群 10.93 nmol/L であった。ベースラインから Month 18 までの血漿中 lyso-Gb$_3$ の変化量の平均値は 0.06 nmol/L で、全体集団での変化量の平均値の 95% CI に含まれていた（95% CI：−0.301～3.758）（表 2.7.3 - 19 及び m5.3.5.1.1 AT1001-012 18-month CSR Table 14.2.10.1.1-1）。

本剤群日本人被験者 5 例のうち、Month 18 での血漿中 lyso-Gb$_3$ は男性被験者 3 例が 3.01～14.3 nmol/L、女性被験者 2 例が 1.93～3.50 nmol/L であった（表 2.7.3 - 20）。

全体集団と同様に、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する日本人被験者 5 例では、血漿中 lyso-Gb$_3$ 値は最長 18 ヵ月まで低いまま安定していた。

表 2.7.3 - 19　　AT1001-012：ベースラインから Month 18 までの血漿中 lyso-Gb_3 値の変化量（日本人集団）（mITT 集団）

		Treatment Group	
Parameter	**Statistic**	**AT1001**	**ERT**
Number of Subjects in the Modified Intent-to-Treat Population	N	5	1
Lyso Gb-3 Average by Timepoint (nmol/L)			
Baseline	n	5	1
	Mean	6.569	10.933
	SD	6.0008	--
	SEM	2.6837	--
	Median	3.220	10.933
	Min, Max	1.38, 14.50	10.93, 10.93
Treatment Period Month 18			
Actual	n	5	0
	Mean	6.627	--
	SD	5.4309	--
	SEM	2.4288	--
	Median	3.497	--
	Min, Max	1.93, 14.30	--
Change from Baseline	n	5	0
	Mean	0.057	--
	SD	0.7442	--
	SEM	0.3328	--
	Median	0.277	--
	Min, Max	-1.11, 0.77	--
	95% CI	(-0.867, 0.981)	--

Notes: 95% CI is based on the mean.
Subject 4103-2752 have non-amenable GLA mutations based on GLP HEK assay.
Source: m5.3.5.1.1 AT1001-012 18-month CSR Table J14.2.10.1.1-1

表 2.7.3 - 20　　AT1001-012：ベースラインから Month 18 までの血漿中 lyso-Gb_3 値の変化量（日本人の個々の結果）（mITT 集団）

Treatment Group	Subject Number	Gender	Lyso Gb-3 Avg by Timepoint Baseline	Lyso Gb-3 Avg by Timepoint Month 18	Change from Baseline average to Month 18 average
AT1001-AT1001	41012451	M	2.247	3.013	0.767
	41022701	M	11.5	10.393	-1.107
	41022702	F	3.22	3.497	0.277
	41032751	F	1.38	1.93	0.55
	41042802	M	14.5	14.3	-0.2
ERT-AT1001	41042801*	F	10.933		

*For Subject 4104-2801 in ERT group, the Month 18 value was not obtained.
Note:F=female; M=male
Plasma lyso-GB_3 was measured in retained iohexol backup samples from baseline, treatment period Month 6, 12, and 18. Only available backup samples were analyzed.
Source: m5.3.5.3.2 ISE Table 44

2.1.3.1.3.4　　WBC 中の α-Gal A 活性

全体集団と同様に、日本人集団本剤群の男性被験者ではベースラインから Month 18 までに WBC 中の α-Gal A 活性の増大が認められた（表 2.7.3 - 21）。日本人集団本剤群ではベースラインからの平均変化量は 3.3 nmol/h/mg であった。全ての本剤群男性被験者にベースラインから Month 18 まで α-Gal A 活性の増大が認められた（ベースラインからの変化率：50%～405.9%）。なお、女性は α-Gal A の野生型と変異体の両方が発現しているモザイクであるため、WBC 中 α-Gal A 活性の評価に臨床的意味はない。

表 2.7.3 - 21　　AT1001-012：ベースラインから Month 18 までの WBC 中の α-Gal A 活性の変化量（日本人の個々の結果：本剤群の男性被験者）（mITT 集団）

Treatment Group	Subject Number	Gender	Baseline	Treatment Period Month 18	Change from Baseline	Percent Change from Baseline*
AT1001-AT1001	41012451	M	1.69	8.55	6.86	405.917
	41022701	M	1.48	2.22	0.74	50
	41042802	M	1.23	3.48	2.25	182.927

Note: * is calculated as (Month 18 Value – Baseline)/Baseline x 100%.
F=female; M=male
Source: m5.3.5.3.2 ISE Table 45

2.1.3.2　30 ヵ月ー本剤-本剤群及び ERT-本剤群

日本人集団のうち 7 例が 18 ヵ月ランダム化投与期を完了し、6 例が任意の 12 ヵ月 OLE 期に本剤を投与された（本剤-本剤群：5 例、ERT-本剤群：1 例）。

2.1.3.2.1　腎機能パラメータ

本剤-本剤群で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する日本人被験者では、ベースラインから Month 18 及び Month 30 までの $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ の年間変化量はそれぞれ−1.78 mL/min/1.73 m^2 及び −2.94 mL/min/1.73 m^2 であり、$mGFR_{iohexol}$ の年間変化量はそれぞれ−7.59 mL/min/1.73 m^2 及び −3.39 mL/min/1.73 m^2 であった（表 2.7.3 - 22）。両パラメータに関する日本人集団及び個々の結果から、ベースラインから Month 18 と Month 30 までの年間変化量に明らかな差は認められなかった。したがって、18 ヵ月間を超える本剤の投与により腎機能の重要な低下は認められなかった。

ERT-本剤群で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する日本人被験者（被験者番号 4104-2801 のみ）では、ベースラインから Month 30 及び Month 18 から Month 30 までの $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ の年間変化量はそれぞれ 2.08 mL/min/1.73 m^2 及び− 20.26 mL/min/1.73 m^2 であり、ベースラインから Month 18 までの $mGFR_{iohexol}$ の年間変化量は−6.42 mL/min/1.73 m^2 であった。

表 2.7.3 - 22　　AT1001-012：GFR のベースラインからの年間変化量（日本人集団及び個々の結果）（本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者を除いた OLE 集団）

Parameter	AT1001-AT1001	Baseline	Month 18	Month 30	Annualized Rate of Change from Baseline to Month 18	Annualized Rate of Change from Baseline to Month 30
$eGFR_{CKD-EPI}$	Japanese	82.4108	77.6284	75.3196	-1.783	-2.9392
	41012451	51.332	39.4	33.673	-6.974	-5.82
	41022701	99.744	99.744	100.328	2.253	0.095
	41022702	97.732	90.743	89.083	-4.252	-6.26
	41032751	108.336	106.197	104.861	1.533	-0.729
	41042802	54.91	52.058	48.653	-1.475	-1.982
$mGFR_{iohexol}$	Japanese	84.64	72.82	76.72	-7.5946	-3.385
	41012451	56.2	45.7	41.1	-7.215	-6.021
	41022701	99.8	79.8	86.7	-11.399	-5.845
	41022702	107.6	81.8	107.2	-16.315	-0.11
	41032751	106.8	105.7	101.4	-1.931	-2.273
	41042802	52.8	51.1	47.2	-1.113	-2.676

*The mean is calculated for 5 Japanese subjects in migalastat-migalastat group
Note: AT1001-AT1001 group includes subjects who received migalastat during the 18-month randomized treatment period and continued on migalastat during the 12-month OLE period.
The OLE Population includes all subjects who completed the 18-month randomized treatment period of the study and took at least 1 dose of migalastat during the 12-month OLE.
Source: m5.3.5.3.2 ISE Table 46

2.1.3.2.2　　心機能パラメータ

本剤-本剤群で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する日本人被験者では、LVMi はベースラインから Month 18 まで減少し、その減少は Month 30 まで維持された（表 2.7.3 - 23 及び図 2.7.3 - 11）。

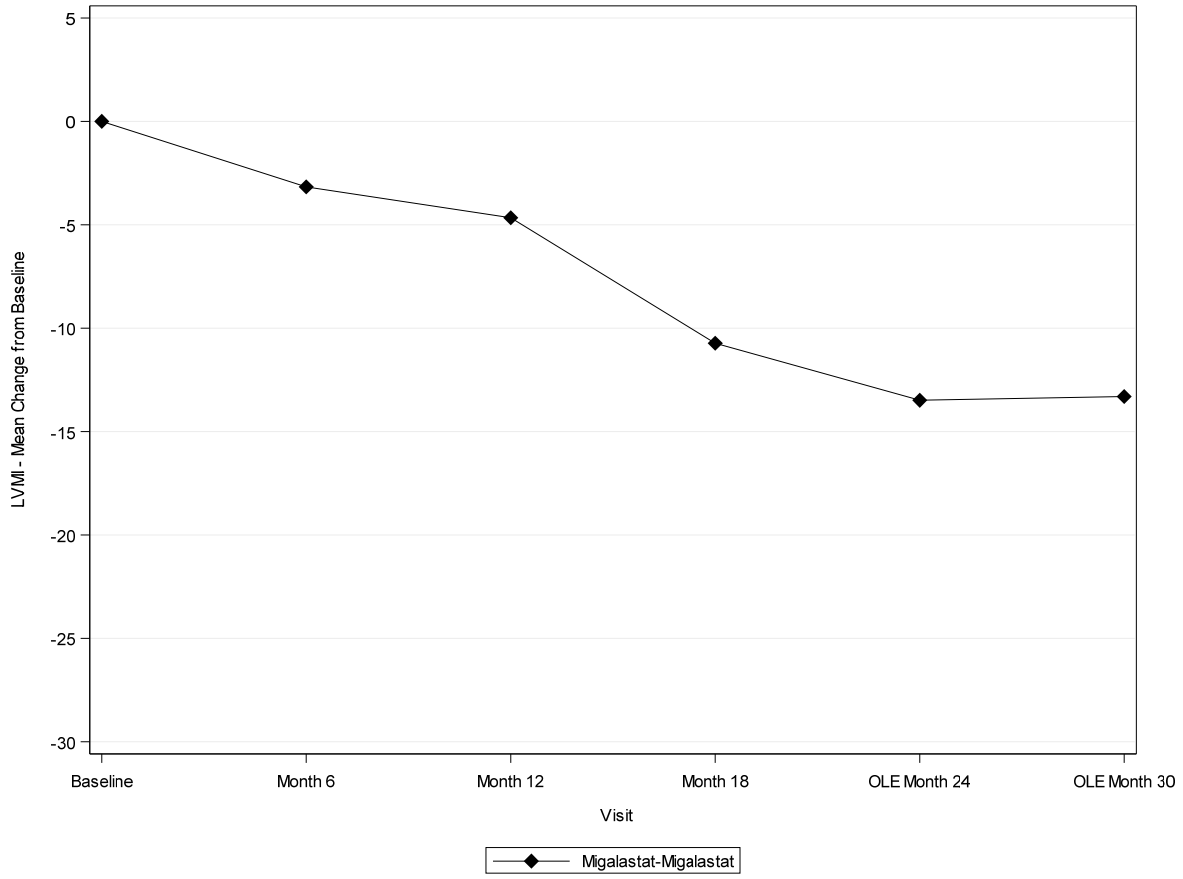
ERT-本剤群で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する日本人被験者（被験者番号 4104-2801 のみ）では、LVMi はベースライン時が 85.34 g/m^2、ベースラインから Month 18 及び Month 30 までの変化量はそれぞれ 12.54 g/m^2 及び 13.26 g/m^2 であった。

表 2.7.3 - 23　AT10010-012：LVMi のベースラインからの変化量（日本人集団及び個々の結果）（本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者を除いた OLE 集団）

	Gender	LVMI Category at Baseline	Baseline	Month 18	Month 30	Change from Baseline to Month 18	Change from Baseline to Month 30
Japanese*	NA	NA	111.332	100.602	98.026	-10.73	-13.306
41012451	M	Normal	102.64	94.9	84.68	-7.74	-17.96
41022701	M	Severely Abnormal	165.73	139.5	141.27	-26.23	-24.46
41022702	F	Normal	87.83	89.46	87.71	1.63	-0.12
41032751	F	Normal	74.83	66.11	55.97	-8.72	-18.86
41042802	M	Mildly Abnormal	125.63	113.04	120.5	-12.59	-5.13

F=female; LVH=left ventricular hypertrophy; M=male
*The mean is calculated for 5 Japanese subjects in migalastat-migalastat group
Note:
Ranges: Left Ventricular Mass Index (g/m2): Normal: 43-95 (female), 49-115 (male), mildly abnormal: 96-108 (female), 116-131 (male); moderately abnormal: 109-121 (female), 132-148 (male); severely abnormal: >=122 (female), >=149 (male)
Source: m5.3.5.3.2 ISE Table 47

図 2.7.3 - 11　　AT1001-012：LVMi のベースラインからの変化量（日本人集団）（本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者を除いた OLE 集団）



Source: m5.3.5.3.2 ISE Figure 13

2.1.3.2.3　　血漿中 lyso-Gb_3

本剤-本剤群で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する日本人男性被験者 3 例及び女性被験者 2 例では、血漿中 lyso-Gb_3 値の Month 18 及び Month 30 でのそれぞれの範囲に明らかな差は認められなかった［Month 30 での範囲（男性及び女性）：3.30～13.67 nmol/L 及び 2.11～4.19 nmol/L］（表 2.7.3 - 24）。

ERT-本剤群で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する日本人被験者（被験者番号 4104-2801 のみ）には、Month 12 までのデータのみで Month 30 までのデータはなかった。

表 2.7.3 - 24　　AT1001-012：血漿中 lyso-Gb_3 のベースラインからの変化量（日本人集団及び個々の結果）（本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者を除いた OLE 集団）

Treatment Group	Subject Number	Gender	Lyso-Gb_3 Avg by Timepoint Baseline	Lyso-Gb_3 Avg by Timepoint Month 18	Lyso-Gb_3 Avg by Timepoint Month 30	Change from Baseline average to Month 18 average	Change from Baseline average to Month 30 average
AT1001-AT1001	41012451	M	2.247	3.013	3.297	0.767	1.05
	41022701	M	11.5	10.393	9.373	-1.107	-2.127
	41022702	F	3.22	3.497	4.187	0.277	0.967
	41032751	F	1.38	1.93	2.113	0.55	0.733
	41042802	M	14.5	14.3	13.667	-0.2	-0.833

F=female; M=male
Plasma lyso-GB3 was measured in retained iohexol backup samples from baseline, treatment period Month 6, 12, and 18, optional extension period Month 24 and 30. Only available backup samples were analyzed.
Source: m5.3.5.3.2 ISE Table 48

2.1.3.3　　日本人集団での有効性の要約及び結論

AT1001-012 試験に組み入れられた日本人被験者において以下の有効性の結果に予期しない結果は見られなかった。この結果から、全体集団と比較して日本人集団でも同様に本剤の有効性が期待できるという結論が支持された。

腎機能：日本人集団では $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ 及び $mGFR_{iohexol}$ の年間変化量の平均値は両群とも全体集団の最小二乗平均の 95% CI に含まれていた。本剤群日本人被験者 5 例の $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ 及び $mGFR_{iohexol}$ の年間変化量の範囲は概ね全体集団の年間変化量の範囲に含まれていた。

心機能：全体集団と同様に、日本人集団本剤群では LVMi にベースラインから Month 18 までの減少が見られ、ベースライン時に左室肥大を有した本剤群日本人被験者の LVMi はベースラインから Month 18 まで大きく減少する傾向が見られた。

疾患性基質：全体集団と同様に、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する日本人被験者では、投与期間を通じて血漿中 lyso-Gb_3 値は低いまま維持された。

酵素活性：全体集団と同様に、本剤群の男性被験者ではベースラインから Month 18 までに WBC 中の α-Gal A 活性の増大が認められた。

長期有効性についても全体集団と同様に、日本人集団では本剤の 30 ヵ月間の投与期に、腎機能は安定し、LVMi は特に左室肥大を有した被験者において減少が見られ、血漿中 lyso-Gb_3 値は低いまま維持された。

結論として、本剤の 150 mg QOD 投与は日本人ファブリー病患者に有効だと考えられる。

2.2　ピボタル第 3 相試験 AT1001-011

AT1001-011 試験は、ERT による治療歴がない又はスクリーニング前 6 ヵ月以上に及び ERT を受けていないファブリー病患者 67 例を対象とし、本剤 150 mg QOD 投与の有効性、安全性及び PD を評価した試験期間 24 ヵ月の試験である。臨床試験用 HEK アッセイに基づき本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者を組み入れた。本試験の構成は 3 ステージとした。

ステージ 1 は、二重盲検及びプラセボ対照とした 6 ヵ月間とし、被験者を本剤群又はプラセボ群に 1：1 の比率でランダム割付けした。ステージ 1 の主要評価項目は、ベースラインから Month 6 までに腎 IC GL-3 封入体数が 50%以上減少した被験者の割合とした。

ステージ 1 で本剤群にランダム割付けされた被験者は、ステージ 2 では非盲検で本剤の投与を継続した。ステージ 1 でプラセボ群にランダム割付けされた被験者は、ステージ 2 では非盲検の本剤に切り替えた。12 ヵ月の主要な解析では、プラセボから本剤に切り替えた被験者を対象とし、腎 IC GL-3 封入体数及び血漿中 lyso-Gb_3 の Month 6 から Month 12（ステージ 1 及び 2）までの平均変化量を比較し、一方、ステージ 1 で本剤を投与された被験者は、ステージ 2 では効果の持続を評価した。

ステージ 2 に続いて本剤をさらに 12 ヵ月投与する OLE 期を設けた。ステージ 2 及び OLE 期では、被験者及び実施医療機関のスタッフはステージ 1 の治験薬に関して引き続き盲検下に置かれた。ステージ 2 及び OLE 期での重要な有効性評価項目は GFR、LVMi 及び患者報告アウトカム（胃腸症状など）とした。

本項に示すデータには 24 ヵ月までの結果を含めた。後述の項にある表記「18/24 ヵ月」は、本剤-本剤群のベースラインと比較した Month 24 のデータ及びプラセボ-本剤群（Month 6 で本剤に切替え）の Month 6 と比較した Month 24 のデータとする。

OLE 期では心エコー検査を実施する計画はなかった。本試験の 18/24 ヵ月時点の来院は、その後に続く AT1001-041 試験のベースラインの来院と同じ日であったため、18/24 ヵ月時点の心エコー検査のデータとして AT1001-041 試験のベースラインの来院の検査結果を利用した（5.3.5.3.3 項）。

2.2.1　被験者の内訳、曝露状況及びベースライン特性－AT1001-011

2.2.1.1　被験者の内訳

試験参加に同意した被験者は計 180 例、ランダム割付けされた被験者は 67 例であった。ステージ 1 で本剤にランダム割付けされた被験者は 34 例、プラセボにランダム割付けされた被験者は 33 例であった。

ステージ 1 を完了した被験者は計 64 例であった。内訳は、本剤群 34 例、プラセボ群 30 例であった。ステージ 1 の期間中に中止したプラセボ群の 3 例のうち 2 例は同意の撤回、1 例は妊娠による中止であった。

ステージ 2 に移行した被験者は計 63 例であった。内訳は本剤-本剤群 33 例、プラセボ-本剤群 30 例であった。ステージ 2 を完了した被験者は、本剤-本剤群が計 31 例、プラセボ-本剤群が 29 例であった。ステージ 2 の期間中に中止した被験者は 3 例であった。内訳は、本剤-本剤群 2 例、プラセボ-本剤群 1 例であった。本剤-本剤群の中止例は、1 例が同意の撤回、1 例が重篤な有害事象による中止（筋萎縮性側索硬化症、治験薬との関連なし）であった。プラセボ-本剤群の中止例は、重篤な有害事象による中止 1 例（未分化大細胞型リンパ腫、治験薬との関連なし）で、その発現時期はステージ 1 のプラセボ投与中であった。

ステージ 2 を完了した被験者のうち OLE 期に移行した被験者は、本剤-本剤群が 29 例、プラセボ-本剤群が 28 例であった。OLE 期に中止した被験者は、本剤-本剤群が 2 例（妊娠による中止 1 例、追跡不能が 1 例）、プラセボ-本剤群が 1 例（同意の撤回）であった。

治験薬の投与遵守状況は極めて良好であり（98～99%）、いずれのステージでも各群間で同程度であった。

2.2.1.2　　ベースライン特性

本剤群の内訳は、男性被験者が 12 例、女性被験者が 22 例であり、平均年齢は 40.0 歳（範囲：16～68 歳）であった。プラセボ群の内訳は、男性被験者が 12 例、女性被験者が 21 例であり、平均年齢は 44.5 歳（範囲：24～64 歳）であった。

ベースライン疾患特性は 2 群間で十分に一致した。診断からの平均経過期間は 6.3 年であった（本剤群：5.7 年、プラセボ群：7.1 年）。被験者の計 25%に ERT 施行歴があり、28%には、ベースライン時、ACEI、ARB 又は RI が投与されていた（本剤群：18%、プラセボ群：39%）。約 2/3（66%）の被験者の 24 時間畜尿検体から尿中蛋白が 150 mg 以上検出された（本剤群：59%、プラセボ群：73%）。$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ の平均値は 94.6 mL/min/1.73 m^2 であった（本剤群：95.4、プラセボ群：93.8）。

2.2.1.3　　曝露状況

全試験期間での治験薬投与期間の中央値は、本剤-本剤群が 23.7 ヵ月（5.7～26 ヵ月）、プラセボ-本剤群が 23.74 ヵ月（1.2～35 ヵ月）であった。

2.2.2　　有効性の結果－AT1001-011

2.2.2.1　　主要有効性評価項目

ステージ 1

ステージ 1（Month 6）の主要評価項目は、ITT 集団を対象とし、腎生検の独立病理医による盲検下での評価結果に基づく、IC GL-3 レスポンダー（平均 IC GL-3 封入体数がベースラインから

50%以上減少と定義）解析であった。ベースラインから Month 6 までのレスポンダーの割合は、本剤群 41%、プラセボ群 28%であった（p = 0.3）。ITT 集団では、事前に定めたその他の Month 6 での評価項目である腎 IC GL-3 封入体数の変化率は、本剤群−40.8%、プラセボ群−5.6%であった（p = 0.097）。また、GL-3 封入体数がゼロである腎 IC の割合のベースラインから Month 6 までの差は、本剤群 7.3%、プラセボ群 1.3%であり、本剤群の方が良好な結果であった（p = 0.042）。

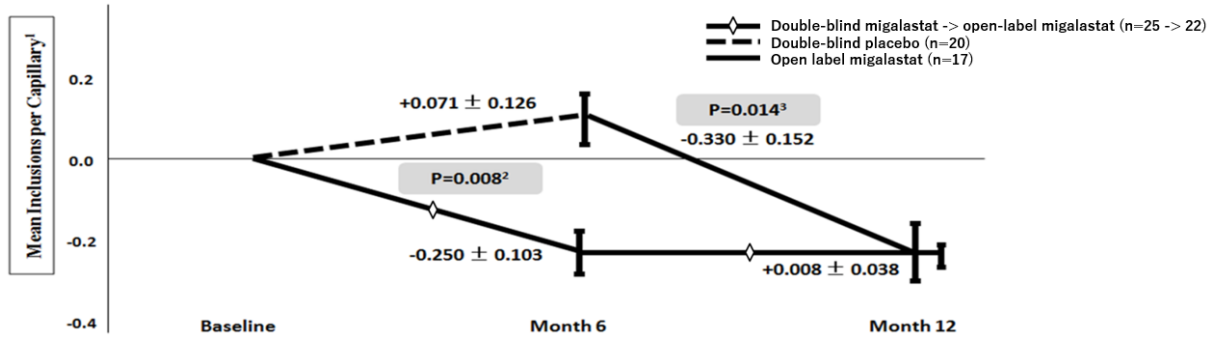
本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者 50 例を対象としてステージ 1 の結果について事後解析を行った。事後解析からは最終の GLP HEK アッセイで α-Gal A 活性が 1.2 倍以上に増大し、かつ増大後の絶対値が野生型の 3%以上と定義した基準に合致しなかった 17 例を除外した。ベースラインからの変化量を解析した結果、本剤の 6 ヵ月投与ではプラセボと比較して平均 IC GL-3 封入体数に有意に大きい減少が見られた（本剤群：−0.250 ± 0.103、プラセボ群：+0.071 ± 0.126、p = 0.008、ステージ 2 の結果と共に図 2.7.3 - 12 に示す）。

本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者（n = 17）では、投与効果は認められなかった。平均 IC GL-3 封入体数の変化量（±SD、標準偏差）は、本剤群+0.20 ± 0.37、プラセボ群 +0.09 ± 0.37 であった。反応性に基づく結果に明瞭な差が認められたことより、反応性のある／反応性のない変異型を特定する上で、GLP HEK アッセイの臨床的妥当性と正確性が裏付けられた。

ステージ 2

ステージ 2（Month 12）では、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者 50 例の腎 IC GL-3 封入体数に関する事前に規定した解析を行った結果、本剤−本剤群では、GL-3 封入体数は減少したレベルを維持していた（ステージ 1 で本剤投与を受け、続けてステージ 2 で本剤投与を継続した被験者）。ステージ 2 でプラセボから本剤に切り替えた被験者（プラセボ−本剤群）では、平均 IC GL-3 封入体数（± SEM）が統計学的に有意に減少し（−0.330 ± 0.152、p = 0.014）、ステージ 1 の本剤群で見られた IC GL-3 減少が再現された（図 2.7.3 - 12）。

図 2.7.3 - 12　　AT1001-011：腎 IC GL-3 封入体数（平均値）のベースラインからの変化量



[1] Data points (mean±SEM) are baseline-corrected data from patients with amenable mutations (mITT population- Stage 2) and show the change in the mean number of GL-3 inclusions per interstitial capillary. The change is from baseline for the migalastat-migalastat group; the change is from Month 6 for the placebo-migalastat group.
[2] The statistical analysis of results at Month 6 used an ANCOVA model with covariate adjustment for baseline and factors for treatment group and treatment by baseline interaction. The p-value shown is for the least squares mean difference between the migalastat group and the placebo group.
[3] The analysis for the placebo-migalastat group of change from Month 6 to Month 12 used a mixed-models repeated measures analysis of the mITT-Stage 2 population. Results are post hoc at Month 6 and pre-specified at Month 12. Changes from baseline to Month 6 and from Month 6 to Month 12 are based on paired readings.
Source: m5.3.5.1.2 AT1001-011 CSR Figure 14.2.2.2.6-2

その他の腎細胞型についても GL-3 の評価を行った。12 ヵ月間の本剤投与後、盲検下で行われた独立病理医の定性評価によると、糸球体足細胞、内皮細胞及びメサンギウム細胞で GL-3 の減少が見られた被験者の割合は、それぞれ 22%、26%、及び 48%であった。増加が見られた検体はなかった。その他の腎細胞型で見られた本剤の効果から、腎 IC 細胞で見られた GL-3 の減少が裏付けられた。

2.2.2.2　副次的評価項目

2.2.2.2.1　腎機能の年間変化量

OLE 期での重要な臨床評価項目は、$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$、$eGFR_{MDRD}$ 及び $mGFR_{iohexol}$ に基づく GFR の年間変化量とした。この 3 つの GFR の結果から腎機能はいずれも 18 又は 24 ヵ月にわたる本剤の投与期間中、安定的に推移した（24 ヵ月：本剤-本剤群、18 ヵ月：プラセボ-本剤群）（表 2.7.3 - 25）。すなわち、ERT 未施行の本剤投与被験者では腎機能が安定化することが示された。健康成人での eGFR の年間変化量は−1 mL/min/1.73 m^2/year とされ（Stevens et al. 2006）、本剤投与被験者における腎機能の年間変化量は、健康成人の腎機能の年間変化量と同等であった。また、未治療ファブリー病患者の腎機能自然経過データより好ましい結果であった（本項 2.2.4）。

本剤-本剤群及びプラセボ-本剤群の 2 つの投与群に分けて要約した結果、ベースライン及び Month 6 からの eGFR 及び mGFR の年間変化量は、mGFR の年間変化量の 95% CI が eGFR と比較して広い傾向が見られたものの、それぞれ分ける前の年間変化量と数値的に一貫していた（表 2.7.3 - 25）。

表 2.7.3 - 25　AT1001-011：本剤が投与された被験者の GFR の年間変化量［ベースラインから Month 24（本剤-本剤群）、Month 6 から Month 24（プラセボ-本剤群）］（本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する OLE 集団）

	Migalastat – Migalastat Group (Baseline to Month 24)	**Placebo – Migalastat Group (Month 6 to Month 24)**	**Combined Group (following 18/24 Months of Migalastat Treatment)**
Estimated GFR			
Annualized rate of change at Month 24 in $eGFR_{CKD-EPI}$			
n	22	19	41
Mean (SD)	-0.375 (4.2159)	-0.223 (4.3933)	-0.305 (4.2453)
Median	0.536	-0.682	0.249
SEM	0.8988	1.0079	0.6630
Min, Max	-13.85, 4.77	-8.59, 7.40	-13.85, 7.40
95% CI	[-2.244, 1.494]	[-2.340, 1.895]	[-1.645, 1.035]
Annualized rate of change at Month 24 in $eGFR_{MDRD}$			
n	22	19	41
Mean (SD)	-0.207 (4.1627)	1.950 (8.5625)	0.792 (6.5784)
Median	0.164	-0.761	-0.305
SEM	0.8875	1.9644	1.0274
Min, Max	-12.51, 4.94	-9.51, 21.23	-12.51, 21.23
95% CI	[-2.053, 1.638]	[-2.177, 6.077]	[-1.284, 2.869]
Annualized rate of change at Month 24 in $mGFR_{iohexol}$			
n	20	17	37
Mean (SD)	0.735 (7.8497)	-4.152 (7.7227)	-1.510 (8.0699)
Median	1.105	-3.396	-1.030
SEM	1.7552	1.8730	1.3267
Min, Max	-20.44, 15.83	-19.08, 12.89	-20.44, 15.83
95% CI	[-2.939, 4.409]	[-8.123, -0.181]	[-4.201, 1.180]

Glomerular filtration rate (GFR) measured in mL/min/1.73m^2/year. $eGFR_{CKD-EPI}$=estimated glomerular filtration rate based on the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; $eGFR_{MDRD}$=estimated glomerular filtration rate based on the Modification of Diet in Renal Disease equation; $mGFR_{iohexol}$ =measured glomerular filtration rate; mITT=modified intent to treat; n=number of patients with data; SEM=standard error of the mean [1]Means with 95% confidence intervals (95% CI).
Source: Table C-004-02-25

2.2.2.2.2　　心機能パラメータ

心エコーのデータは、盲検下で中央読影された。ベースライン時、本剤群の LVMi 及び他の重要なパラメータはプラセボ群と同等であった。投与期間が短い場合に予測されるとおり、最初の 6 ヵ月間（ステージ 1）は、両群とも LVMi にベースラインから重要な変化は見られなかった。

ベースラインから Month 24（本剤-本剤群）又は Month 6 から Month 24（プラセボ-本剤群）までに、全被験者の LVMi の平均変化量には統計学的に有意な減少が見られた［平均変化量：−7.7 g/m^2（95% CI：−15.4～−0.01）］。ベースライン時に左室肥大を有した被験者では、ベースライン又は Month 6 から Month 24 までの変化量（95% CI）は−18.6 g/m^2（−38.2～1.0）であった。

本剤-本剤群及びプラセボ-本剤群の 2 つの投与群に分けて要約した結果、各群の症例数が少なくなったため、ベースライン及び Month 6 からの LVMi の平均変化量の 95% CI は広がり、0 を含む結果となった。しかしながら、全被験者の LVMi の平均変化量は、それぞれ分ける前の平均変化量と数値的に一貫していた。

表 2.7.3 - 26 に示す結果から、ERT 未施行被験者全体及び左室肥大を有した被験者では、本剤の投与により LVMi が減少することが示された。

表 2.7.3 - 26　　AT1001-011：本剤が投与された被験者の心エコーに基づく LVMi の変化量［ベースラインから Month 24（本剤-本剤群）、Month 6 から Month 24（プラセボ-本剤群）］（本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する OLE 集団）

Patients With Amenable Mutations	**Baseline Mean ± SD g/m^2 (% Abnormal)**	**Migalastat – Migalastat Group (Change from Baseline to Month 24)**	**Placebo – Migalastat Group (Change from Month 6 to Month 24)**	**Change From Baseline to Month 18/24 Mean (95% CI)**
All, n	44	14	13	27
LVMi, mean ± SD	96.5 ± 32.9 (27%)	-6.1 (-16.4, 4.2)	-9.4 (-22.5, 3.7)	-7.7 (-15.4, -0.01)[1]
LVH at baseline, n	11	4	4	8
LVMi (mean ± SD)	138.9 ± 37.1 (100%)	-8.9 (-50.8, 33.03)	-28.3 (-57.7, 1.1)	-18.6 (-38.2, 1.04)

SD=standard deviation; LVH=left ventricular hypertrophy; LV Mass Index (g/m^2)
[1] Statistically significantly different from baseline based on 95% CIs not overlapping with 0.
Source: m5.3.5.3.2 ISE Table 6 and 6.1

LVPWT 及び IVSWT は 18/24 ヵ月の間、安定して推移した。18 ヵ月間の LVMi の変化量と IVSWT の変化量との間に相関が認められたが（$R^2 = 0.26$、$p = 0.006$）、LVPWT の変化量との間には相関は認められなかった（$R^2 = 0.06$、$p = 0.230$）。以上の結果から、ファブリー病の治療で期待されるとおり、LVMi が減少した被験者では IVSWT も減少することが示された。

ベースライン時、左室駆出率及び左室内径短縮率は概ね正常であり、その後も 12 ヵ月間、安定して推移した。大部分の被験者ではベースライン時、収縮能及び拡張能のグレード分類は正常であり、その後も 12 ヵ月間、概ね安定して推移した。

2.2.2.2.3　　消化器症状

GSRS の下位尺度「下痢」ではベースラインから Month 6 までに本剤群にプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善（スコアの低下）が見られた（本剤群：−0.3、プラセボ群：+0.2、$p < 0.05$）（表 2.7.3 - 27）。「酸逆流」では Month 6 時点で本剤群のベースライン時に症状を有した被験者に統計学的に有意な改善が見られた（事後解析、$p< 0.05$）。以上の結果は、ファブリー病の胃腸症状に有意な効果を示した初めての二重盲検プラセボ対照下のデータと考えられる。

本剤の長期 OLE 期投与後、18/24 ヵ月時点で、「下痢」及び「消化不良」に統計学的に有意な改善が見られた。また、「便秘」には改善傾向が認められた。

本剤-本剤群及びプラセボ-本剤群の 2 つの投与群に分けて要約した結果、各群の症例数が少なくなったため、ベースライン及び Month 6 からの平均変化量の 95% CI は広がり、0 を含む項目があった。しかしながら、全被験者の「下痢」スコアの平均変化量は、それぞれ分ける前の平均変化量と数値的に一貫していた。また、ベースライン時に症状を有した被験者でも同様の結果であった。

以上の結果から、ファブリー病で頻度が高く煩わしい胃腸症状に対して本剤が臨床的有用性を有することが示された。

表 2.7.3 - 27　　AT1001-011：GSRS の変化量［ITT 集団（ステージ 1）及び本剤に反応性のある *GLA* 変異を有する OLE 集団］

GSRS Domain	Diarrhoea		Reflux		Indigestion		Constipation		Abdominal Pain	
Treatment Group	**Migalastat**	**Placebo**	**Migalastat**	**Placebo**	**Migalastat**	**Placebo**	**Migalastat**	**Placebo**	**Migalastat**	**Placebo**
Mean Baseline Values										
All Patients	2.3	2.1	1.4	1.4	2.5	2.4	1.9	2.0	2.1	2.3
n	28	22	28	22	28	22	28	22	28	22
Patients with symptoms at baseline	3.2	3.1	2.1	2.6	2.8	2.7	2.5	2.4	2.4	2.9
n	17	11	10	6	23	19	17	15	22	15
Mean Change from Baseline to Month 6 (Stage 1, Double-Blind)										
All Patients	-0.3*	+0.2	-0.1	+0.2	-0.1	-0.1	+0.2	+0.1	0.1	-0.1
Patients with symptoms at baseline	-0.6	+0.2	-0.6*	+0.6	-0.2	-0.1	+0.2	+0.1	-0.1	-0.1
Mean Change (95% CI) from Baseline to Month 24 (Migalastat – Migalastat Group)										
All Patients	-0.317 (-0.880, 0.166)		-0.310 (-0.629, 0.010)		0.167 (-0.133, 0.466)		-0.032 (-0.601, 0.538)		0.033 (-0.386, 0.451)	
n	21		21		21		21		21	
Patients with symptoms at baseline	-0.594 (-1.270, 0.082)		-0.361 (-0.733, 0.011)		0.000 (-0.544, 0.544)		-0.128 (-1.086, 0.829)		0.001 (-0.557, 0.560)	
n	14		18		9		13		16	
Mean Change (95% CI) from Month 6 to Month 24 (Placebo – Migalastat Group)										
All Patients	-0.737 (-1.400, -0.073)#		-0.487 (-1.182, 0.208)		-0.500 (-1.138, 0.138)		-0.719 (-1.220, -0.219)		-0.439 (-0.887, 0.009)	
n	19		19		19		19		19	
Patients with symptoms at baseline	-1.500 (-2.455, -0.545)#		-0.542 (-1.269, 0.186)		-1.583 (-3.667, 0.500)		-0.905 (-1.543, -0.267)		-0.489 (-1.052, 0.073)	
n	10		18		6		14		15	

GSRS Domain	Diarrhoea	Reflux	Indigestion	Constipation	Abdominal Pain
Mean Change (95% CI) from Baseline (Migalastat) or Month 6 (Placebo) to Month 24 (OLE Migalastat Treatment)					
All Patients	-0.5 (-0.9, -0.1)#	-0.2 (-0.5, 0.2)	-0.4 (-0.7, -0.04)#	-0.4 (-0.7, 0.0)	-0.2 (-0.5,+0.1)
n	40	40	40	40	40
Patients with symptoms at baseline	-1.0 (-1.5, -0.4)#	-0.6 (-1.5, 0.2)	-0.5 (-0.8, -0.06)#	-0.5 (-1.1, 0.0)	-0.2 (-0.6, 0.1)
n	24	15	36	27	31

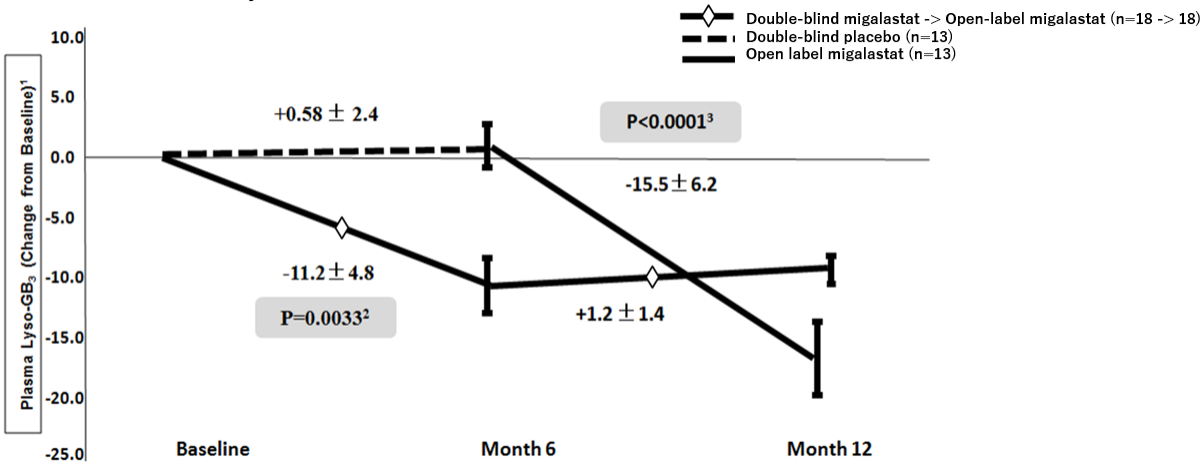
OLE=open-label extension; Least Squares (LS) Mean shown for change from baseline; * $p \leq 0.05$ based on ANCOVA; # statistically significant based on 95% CIs <0
Source: m5.3.5.1.2 AT1001-011 CSR Table 14.2.12.1b-1, 14.2.12.1b-3, 14.2.12.1c-1, and 14.2.12.1c-3.

2.2.2.2.4　　血漿中 lyso-Gb_3

腎 IC GL-3 に加え、血漿中 lyso-Gb_3 もファブリー病の重要なバイオマーカーとされ、本試験で評価した。本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者を対象とし、ステージ 1 の Month 6 時点で本剤群には血漿中 lyso-Gb_3 に統計学的に有意な減少が認められた（$p = 0.0033$）。また、本剤-本剤群ではステージ 2 の 6 ヵ月間でも、血漿中 lyso-Gb_3 値の減少は維持された。ステージ 2 でプラセボから本剤に切り替えたプラセボ-本剤群でも、血漿中 lyso-Gb_3 値に統計学的に有意な減少が見られた（$p \leq 0.0001$）（図 2.7.3 - 13）。

以上の結果から、AT1001-012 試験での血漿中 lyso-Gb_3 の結果と一致する疾患性基質の有意な減少を示す更なるエビデンスが得られ、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者での本剤の作用機序が示された。腎 IC GL-3 の結果と同様に、本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者では本剤の効果は見られなかった。

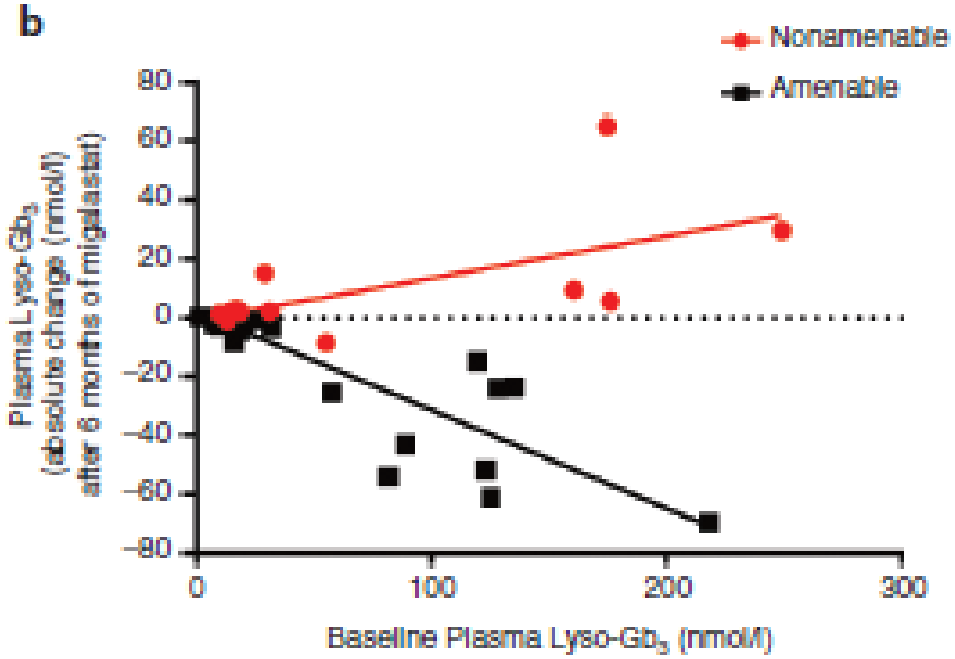
図 2.7.3 - 13　　AT1001-011：本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者での血漿中 lyso-Gb_3 値の変化量



1 Data points are baseline corrected; represent mean±SEM change from baseline to Month 6 for patients with amenable mutations
[2] Analysis of covariance (ANCOVA) comparing baseline to Month 6
[3] ANCOVA comparing change from Month 6 to Month 12 in patients switching from placebo to migalastat. The ANCOVA model included adjustment for baseline lyso-GB_3 and factors for treatment group and treatment by baseline interactions. P-values correspond to least squares mean differences between migalastat and placebo
Source m5.3.5.1.2 AT1001-011 CSR Figure 14.2.14.17-2

本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者に本剤を 6 ヵ月投与した結果、ベースライン値が高いほど血漿中 lyso-Gb_3 値に大きな減少が見られた。一方、本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者では一貫性のある減少は見られなかった（図 2.7.3 - 14）。

図 2.7.3 - 14　　AT1001-011：本剤に反応性のある／反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者での本剤投与 6 ヵ月後の血漿中 lyso-Gb_3 値の変化量



Baseline refers to the plasma lyso-Gb_3 value during the Study AT1001-011 baseline visit (visit 1) for subjects treated with migalastat during Stage 1 and Stage 2.
Source: Benjamin et al, 2016

2.2.2.2.5　　SF-36 v2 及び BPI（患者報告アウトカム）

本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有し、ベースライン時に異常値を示した被験者では、試験期間をとおして（本剤-本剤群：投与 24 ヵ月、プラセボ-本剤群：投与 18 ヵ月）、SF-36 v2 の下位尺度「活力」及び「全体的健康感」に改善が見られた（それぞれの平均増加量*：4.0 及び 4.5）。しかしながら、両群ともに、ベースライン又は Month 6 からいずれの測定時点までの SF-36 v2 の他の下位尺度並びに身体及び心の健康のサマリースコア（physical and mental component）、あるいは BPI 疼痛評価に顕著な変化は見られなかった（表 2.7.3 - 28）。

*低いスコアほど高い重症度の症状を示す。

表 2.7.3 - 28　　SF-36 v2 及び BPI のベースラインから 18/24 ヵ月投与時点までの平均変化量（本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する OLE 集団）

	Mean Change (SD)[1]	
	Migalastat-Migalastat	Placebo-Migalastat
SF-36v2		
n	22	19
Physical component	-0.45 (7.9)	0.31 (8.2)
Mental component	-1.94 (11.7)	1.81 (10.6)
BPI		
n	21	19
Composite score	0.76 (1.9)	-0.30 (1.6)

BPI=Brief Pain Inventory – severity component; SD=standard deviation; SF-36v2=Short Form Health Survey with 36 questions, version 2
[1] Change from Baseline (Migalastat) or Month 6 (Placebo) to Month 24 (OLE Migalastat Treatment)
Source: m5.3.5.1.2 AT1001-011 CSR Table 14.2.10.3b-3, Table 14.2.11.2b-3

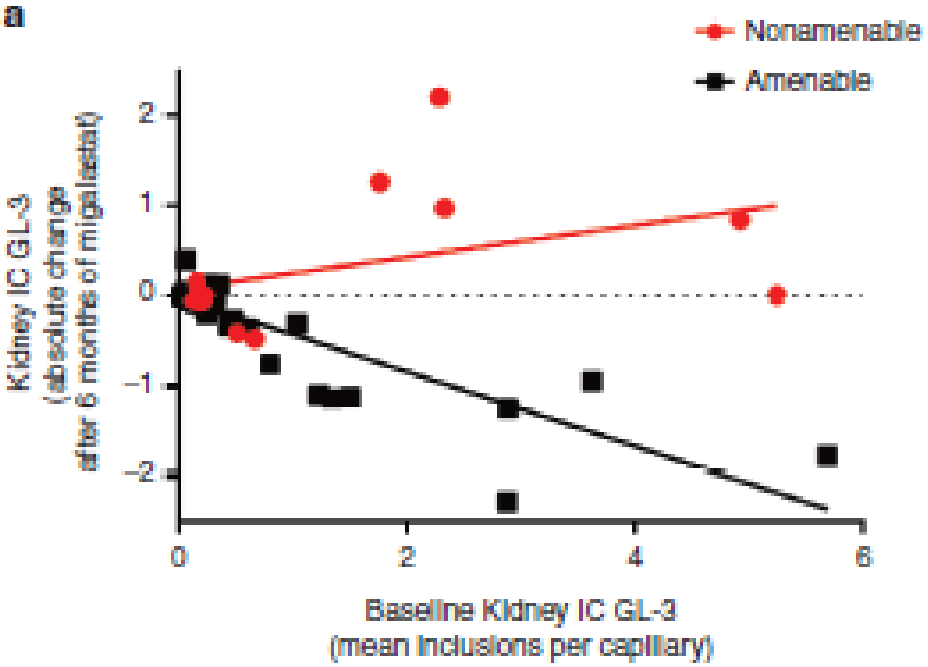
2.2.2.2.6　　尿中 GL-3

本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者では、本剤群のベースラインから Month 6 までの尿中 GL-3（同一検体中のクレアチニンで補正）にプラセボ群を上回る減少傾向が認められた（本剤群：−361 ± 878 ng/mg Cre 及びプラセボ群：−147 ± 969 ng/mg Cre）。

ステージ 2 の終了時、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者に対して本剤を 12 ヵ月間投与した後の尿中 GL-3 の平均変化量は、本剤-本剤群（ベースラインからの変化量）−304 ng/mg Cre、プラセボ-本剤群（6 ヵ月からの変化量）が−469 ng/mg Cre であった。

本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者では、ベースライン値が高いほど腎 IC GL-3 封入体数の平均値に大きな減少が見られた。一方、本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者では一貫性のある減少は見られなかった（図 2.7.3 - 15）。

図 2.7.3 - 15　　AT1001-011：本剤に反応性のある／反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者での本剤投与 6 ヵ月後の腎 IC GL-3 封入体数の変化量



IC GL-3: mean number of GL-3 inclusions per interstitial capillary. Baseline refers to the kidney IC GL-3 value during the study 011 baseline visit (visit 1) for patients treated with migalastat during stages 1 and 2; it refers to the kidney IC GL-3 value at month 6 for patients treated with placebo during Stage 1 and migalastat during Stage 2.
Source: Benjamin et al. 2016

2.2.2.2.7　　24 時間尿中蛋白

ベースラインから Month 6 までに本剤群とプラセボ群間で 24 時間尿中蛋白、アルブミン：クレアチニン比及び 24 時間尿中蛋白：クレアチニン比の変化量に統計学的な有意差は見られなかった。

本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者では、ベースラインから Month 24 まで（プラセボ群は Month 6 から）に 24 時間尿中蛋白、アルブミン：クレアチニン比及び 24 時間尿中蛋白：クレアチニン比（平均）が上昇した。24 時間尿中蛋白、アルブミン：クレアチニン比及び 24 時間尿中蛋白：クレアチニン比の平均変化量はそれぞれ本剤-本剤群では 139.3 mg/24 時間、3.29 mg/mmol 及び 4.48 mg/mmol、プラセボ-本剤群では 257.4 mg/24 時間、1.00 mg/mmol 及び 2.22 mg/mmol であった。全試験期間でクレアチニン値は安定して推移した。

2.2.2.2.8　　WBC 中の α-Gal A 活性

本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する男性被験者では、ベースラインから Month 6 までの WBC 中の α-Gal A 活性に増大が見られ、平均変化量（±SD）は 2.4 ± 3.2 nmol/hr/mg であった。な

お、本剤群の 1 例はベースライン時の活性で生物学的に疑わしい点があったため解析から除外された。プラセボ群に変化は見られなかった。

プラセボ群-本剤群では、Month 6 から Month 12 までに WBC 中の α-Gal A 活性に増大が見られ、平均変化量（±SD）は 3.5 ± 3.3 nmol/hr/mg であった。

OLE 集団で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する男性被験者では、α-Gal A 活性の増大が 24 ヵ月間を通して維持された。

予測されたとおり、本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有する男性被験者では、試験期間を通して WBC 中の α-Gal A 活性に変化は見られなかった。

以上の結果から α-Gal A 活性の増大が示され、この増大は本剤が α-Gal A 変異体に結合し、これを安定化させ、リソソームへの正常輸送を促進するという本剤の作用機序と一致する。

2.2.3　結論－AT1001-011 試験

本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有し、ERT 未施行のファブリー病患者に最長 24 ヵ月まで本剤 150 mg QOD 投与したとき、腎 IC GL-3 封入体数及び血漿中 lyso-Gb_3 値に統計学的に有意な減少が見られ、その減少は持続していた。以上のデータから、本剤の作用機序に一致する薬剤活性のエビデンスが明確に示された。最長 24 ヵ月間の投与により、ファブリー病に関わる複数の臓器に対する臨床効果、すなわち腎機能の安定化、LVMi の有意な減少及び胃腸症状の改善が見られた。腎機能については、eGFR の年間変化量を本試験に類似した公表文献における自然経過コホートの結果と比較し、本剤の方が好ましい結果であった（本項 2.2.4）。

本試験の結果から、本剤経口投与は、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有するファブリー病患者において、複数の臓器系での臨床的有用性を明確に示した。

2.2.4　未治療ファブリー病患者における腎機能低下の自然経過と AT1001-011 試験結果の比較

AT1001-011 試験で本剤を投与された被験者での GFR の年間変化量を公表文献の未治療ファブリー病患者での腎障害の自然経過と比較した。この比較に AT1001-011 試験のデータを選んだ理由は、被験者は ERT 未施行のファブリー病患者であり、自然経過試験の ERT 未施行のファブリー病患者と最も近かったためである。

未治療ファブリー病患者の腎機能に関する公表文献を包括的に調査した結果、eGFR の年間変化量は−1.1～−12.2 mL/min/1.73 m^2 であることが判明し（Eng et al. 2001; Schiffmann et al. 2001; Branton et al. 2002; Schwarting et al. 2006; Tahir et al. 2007; Tennankore et al. 2007; Schiffmann et al. 2009; West et al. 2009; Wanner et al. 2010）、一方、AT1001-011 試験の本剤投与被験者における eGFR の年間変化量は−0.30～+0.79 mL/min/1.73 m^2 であった。これらの公表文献は、報告時点で尿中蛋白とベースライン時の GFR が様々な値の男女を含む、幅広い患者特性を対象としていた。そのため、これらの自然経過データはファブリー病患者の不均一な集団を反映したものである。AT1001-011 試験のデータも同様に、ベースライン特性の範囲に基づいた不均一な患者集団

を反映したものである。これらの公表文献の大部分は、MDRD 式に基づく eGFR について報告しており、CKD-EPI 式に基づく報告は少なかった。AT1001-011 試験から、$eGFR_{MDRD}$ と $eGFR_{CKD-EPI}$ の両方を自然経過試験と比較した結果、本剤の方が GFR をより安定化させると考えられる。

AT1001-011 試験の結果を AT1001-011 試験のデザインと患者集団に最も類似性が高い自然経過試験の公表文献 3 報と比較した（表 2.7.3 - 29）。この比較に AT1001-011 試験のデータを選んだ理由は上述のとおり、被験者は ERT 未施行のファブリー病患者であり、自然経過試験の ERT 未施行のファブリー病患者と最も近かったためである。公表文献の 3 試験（Schwarting et al. 2006; Schiffmann et al. 2009; Wanner et al. 2010）を選んだ基準は、1 年以上の観察期間が含まれること、結果がベースライン時の尿中蛋白と GFR で層別され、男女別に提示されており、その結果に GFR の年間変化量が含まれていることであった。以上の基準を満たし、mGFR を報告した試験はなかった。3 試験のうち 2 試験には $eGFR_{MDRD}$ の報告と、男女別及びベースラインの尿中蛋白別にまとめた結果が含まれた（Schwarting et al. 2006; Schiffmann et al. 2009）、残りの 1 試験（Wanner et al. 2010）には $eGFR_{CKD-EPI}$ の報告、男女別の結果のみが含まれた。

表 2.7.3 - 29 に示す AT1001-011 試験の本剤投与被験者と Schiffmann 2009 及び Schwarting 2006 が報告した未治療患者の $eGFR_{MDRD}$ の年間変化量を追加解析で統計学的に比較した結果、統計学的有意差が認められ、本剤の方が良好な成績であった［Schiffmann et al. 2009 との差：2.97 mL/min/1.73 m^2（95% CI：0.134～5.806、p = 0.040）、Schwarting et al. 2006 との差：3.90 mL/min/1.73 m^2（95% CI：1.142～6.666、p = 0.006）］。男女別に層別した $eGFR_{CKD-EPI}$ の年間変化量について AT1001-011 試験の被験者と Wanner et al 2010 の報告した患者を比較した同様の統計解析では、$eGFR_{CKD-EPI}$ の年間変化量に統計学的な有意差が認められ、本剤の方が良好な成績であった［1.49 mL/min/1.73 m^2（95% CI：0.167～2.816、p = 0.027）］（これらの追加解析結果は社内資料）。

表 2.7.3 - 29　　男女別及び 24 時間尿中蛋白別に層別した eGFR の年間変化量：本剤投与被験者と未治療被験者の比較

Gender	24-h urine protein (g)	AT1001-011 Migalastat $eGFR_{MDRD}$	Schiffmann 2009 Untreated $eGFR_{MDRD}$	Schwarting 2006 Untreated $eGFR_{MDRD}$	AT1001-011 Migalastat $eGFR_{CKD-EPI}$	Wanner 2010 Untreated $eGFR_{CKD-EPI}$
Males	**<0.1 (Low)**	**No patients**	**−1.6 (1.5)** n=18, age=23, BL eGFR =138	**-16.0 (N/A)** n=1, age=30, BL eGFR =99	**-0.96 (1.01)** n=14, age=40, BL eGFR=93	**−2.53 (0.21)** n=121, age=33, BL eGFR=93
	0.1-1.0 (Moderate)	**+1.0 (1.4)** n=12, age=45, BL eGFR=80	**−3.3 (1.8)** n=21, age=36, BL eGFR =85	**-11.3 (8.3)** n=3, age=37, BL eGFR =66		
	>1.0 (High)	**−5.9 (1.8)** n=2, age=51, BL eGFR=65	**−6.9 (1.5)** n=22, age=39, BL eGFR =59	**−8.0 (2.0)** n=2, age=45, BL eGFR =56		
Females	**<0.1 (Low)**	**+0.3 (1.4)** n=7, age=42, BL eGFR=78	**−0.6 (2.6)** n=7, age=39, BL eGFR=92	**−1.6 (1.5)** n=3, age=42, BL eGFR=71	**+0.03 (0.87)** n=27, age=44, BL eGFR=96	**-0.52 (0.68)** n=341, age=39, BL eGFR=95
	0.1-1.0 (Moderate)	**+1.8 (2.0)** n=18, age=44, BL eGFR=88	**−2.2 (2.2)** n=17, age=42, BL eGFR=90	**-7.7 (3.3)** n=9, age=52, BL eGFR=73		
	>1.0 (High)	**−1.3 (2.8)** n=2, age=32, BL eGFR=103	**−4.6 (2.3)** n=5, age=47, BL eGFR=63	**−2.5 (3.5)** n=2, age=25, BL eGFR=59		

BL=baseline; eGFR=estimated glomerular filtration rate; $eGFR_{CKD-EPI}$ = estimated glomerular filtration rate based on the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; $eGFR_{MDRD}$=estimated glomerular filtration rate based on the Modification of Diet in Renal Disease equation
Source: Schiffmann et al. 2009; Schwarting et al. 2006; Wanner et al. 2010; m5.3.5.1.2 AT1001-011 Tables 14.2.7.16-3 and Table 14.2.7.15-3

AT1001-011 試験と自然経過試験の比較に関する結論

本剤を投与した被験者の GFR と自然経過試験の GFR を比較する解析では、AT1001-011 データと厳格に比較するための基準を満たす上述の公表文献の 3 試験を含め、自然経過の文献全体の結果を確認した。その結果、本剤を投与した被験者の GFR は、未治療被験者を対象とした公表試験での GFR の低下と比較して安定していた。

腎機能の安定化はファブリー病の臨床管理における重要な治療目標である。また、腎機能低下の進行はファブリー病の主要な合併症であり（Schiffmann et al. 2009; Pisani et al. 2014）、進行に伴い、末期腎疾患、透析又は腎移植につながる恐れがある。本剤により GFR が安定化することによって、腎疾患の経過を遅らせる可能性、すなわち不可逆な臓器障害への進行を遅らせる、あるいはこれを予防できる可能性がある。

2.3　長期 OLE 試験の要約

2.3.1　AT1001-041 試験の要約

第 3 相試験 2 試験（AT1001-011 及び AT1001-012）では、被験者は最長 24 ヵ月から 30 ヵ月間、本剤を投与された。AT1001-041 試験は、治験担当医師の判断により本剤の投与継続にベネフィットがあると考えられる被験者を対象として、本剤を継続提供することを目的とする多施設共同、OLE 試験である。

AT1001-041 試験のベースライン来院は、先行試験の最終来院時に実施され、その後の来院は、6 ヵ月ごとに行われた。

試験の目的は、ファブリー病患者を対象とし、本剤の長期安全性を評価すること及び長期有効性と PD を探索的に検討することとした。被験者は本剤 150 mg QOD 投与を受けた。

治験依頼者は、ロジスティクス上の理由により AT1001-041 試験を中止した。被験者は、AT1001-041 試験と同じ試験デザインにした非盲検試験（AT1001-042）に移行した。AT1001-041 試験に参加中の被験者は、治験担当医師の判断に基づいて AT1001-042 試験に適格となった。

AT1001-041 試験に参加した被験者は計 85 例であった。本試験に関する結果を本項 5 に示す。

2.3.2　AT1001-042 試験の要約

現在実施中の本試験は、ファブリー病患者を対象とする本剤の多施設共同 OLE 試験で、AT1001-041 試験の後継試験であり、AT1001-041 試験と同一デザイン（用法、目的など）である。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、AT1001-042 試験に組み入れられた被験者の数は 83 例で、77 例が継続中である。同時点での最も長い本剤への総曝露期間は 10.7 年であった（AT1001-012 試験及び AT1001-041 試験から移行した全被験者を含む）。本試験の有効性の結果を本項 5 項に示す。

2.4　第 2 相試験の要約

第 2 相 PD 試験の要約を表 2.7.3 - 30 に示す。

第 2 相試験の主要目的は、本剤の安全性、忍容性及び薬力学的作用を評価することであった。得られたデータは第 3 相試験での本剤の用量の選択を裏付けるために利用した。

表 2.7.3 - 30　　第 2 相試験から得られた本剤の PD に関する結論の要約

Study	Patients Mean age (range)	Migalastat HCl Dose regimen	Pharmacodynamic Conclusions
FAB-CL-201	9 males[1] 37 (17-58) years	25 mg BID Days 1-14 100 mg BID Days 15-28 250 mg BID Days 29-42 25 mg BID Days 43-84 Optional Extension through Week 96: 25 mg BID or 50 mg QD	Increases in α-Gal A in all subjects, even those with very low α-Gal A activity at baseline, provided evidence of the activity of migalastat in Fabry disease.
FAB-CL-202	4 males 33 (18-65) years	150 mg QOD 12 weeks + optional 36 week extension	Increases in α-Gal A activity and reductions in urine and tissue GL-3 (kidney and skin) provided evidence of the activity of 150 mg QOD migalastat in male subjects with Fabry disease.
FAB-CL-203	5 males 41.6 (31-55) years	150 mg QOD 24 weeks + optional 24 week extension	Increases in α-Gal A activity and reductions in urine and tissue GL-3 (kidney and skin) provided evidence of the activity of 150 mg QOD migalastat in Fabry disease.
FAB-CL-204	9 females 36-62 years	50 mg, 150, or 250 mg QOD 12 weeks + optional 36 week extension	Increases in α-Gal A activity and reductions in urine and tissue GL-3 (kidney) supported the activity of migalastat HCl 150 mg QOD in female subjects with Fabry disease.
FAB-CL-205	23 (14M/9F) 43 (19-66) years Median duration of exposure: 4.14 years (range 1.0 to 4.7 years)	Migalastat 150 mg QOD Dose escalation (PA2): Migalastat 250 mg (3 days on/4 days off) for 2 months followed by migalastat 500 mg (3 days on/4 days off). (PA4): Migalastat 150 mg QOD	The migalastat HCl 150 mg QOD regimen had the most favourable benefit/risk ratio based on safety and PD data. This dose regimen was selected for evaluation in Phase 3 clinical trials. (See Section 4.2, Dose Selection)

[1] An additional six patients in FAB-CL-201 were dosed screen failures who received migalastat HCl 150 mg QD for 2 weeks.
M=male; F=female; PA=protocol amendment

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　第 3 相試験 AT1001-012 及び AT1001-011 の試験対象集団

3.1.1　人口統計学的特性

第 3 相試験 2 試験で本剤を投与された被験者の人口統計学的データを表 2.7.3 - 31 で比較する。平均年齢、男女の分布及び人種を含む人口統計学的データは二つの試験対象集団間で同程度であった。

表 2.7.3 - 31　AT1001-012 試験及び AT1001-011 試験で本剤を投与された被験者の人口統計学的特性（本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有するランダム化された全被験者）

Parameter	AT1001-012 Randomised to Migalastat (N=34)	AT1001-011 All Migalastat (N=48)
Age at baseline, years		
Mean (SD)	51.2 (13.2)	43.4 (11.2)
Range	18 to 70	16 to 68
Gender, n (%)		
Male	14 (41)	18 (37.5)
Female	20 (59)	30 (62.5)
Race, n (%)		
White	28 (82)	46 (95.8)
African American or Black	0	0
Asian	6 (17.6)	0
Other[1]	1 (3)	2 (4.2)

SD=standard deviation
[1] The race categories of 'Asian' and 'other' includes one patient who self-identified as multi-racial (Asian and Hawaian/Pacific Islander)
Source: m5.3.5.1.1 AT1001-012 18-month CSR Table 14.1.5.3-1; m5.3.5.3.2 ISE Table 2.1 and 2.2

3.1.2　ベースライン疾患特性

表 2.7.3 - 32 に示すとおり、腎臓及び心臓のパラメータでは、24 時間尿中蛋白を除き、ベースライン時の疾患特性は二つの第 3 相試験間で類似していた。24 時間尿中蛋白は AT1001-011 試験の方が数値的に高かった。

表 2.7.3 - 32　　AT1001-012 試験（安全性解析対象集団）及び AT1001-011 試験（本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有するランダム化された全被験者）で本剤を投与された被験者のベースライン疾患特性

Parameter at baseline	Mean (SD)	
	AT1001-012 Randomised to Migalastat (N=36)[1]	**AT1001-011 All Migalastat (N=48)**
$eGFR_{CKD-EPI}$ mL/min/1.73m²	89.58 (22.20)	92.85 (24.32)
$mGFR_{iohexol}$ mL/min/1.73m²	82.37 (18.11)	85.66 (22.36)
24-h Urine protein mg/24 h	267.0 (411.2)	485.0 (604.38)
LVMi[2] **g/m²**	95.30 (22.75)	96.50 (32.90)

$eGFR_{CKD-EPI}$=estimated glomerular filtration rate based on the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; $mGFR_{iohexol}$ =measured glomerular filtration rate; SD=standard deviation
[1] For AT1001-012, the safety population included two subjects who were not included in the mITT population as their *GLA* mutation was not amenable.
[2] LVMi values for AT1001-012 are from the mITT population.
Source: m5.3.5.1.1 AT1001-012 18-month CSR Table 14.1.6-1 and Table 14.2.6.1.1-1, m5.3.5.3.2 ISE Table 2.1

3.1.3　　第 3 相試験における被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.3 - 33 に示す。

表 2.7.3 - 33　　AT1001-012 試験及び AT1001-011 試験の被験者の内訳

Parameter	Number (%) Patients			
	AT1001-012		**AT1001-011**	
	Migalastat HCl 150 mg QOD	**ERT**	**Migalastat HCl 150 mg QOD**	**Placebo**
Randomised	36	24	34	33
Amenable mutations[1]	34 (94.4)	22 (91.7)	28 (82.4)	22 (66.7)

ERT=enzyme replacement therapy
[1] Based on GLP HEK assay.
Source: m5.3.5.3.2 ISE Table 1.2

GLP HEK アッセイの結果、AT1001-012 試験での本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者は計 56 例であった。このうち 48 例（本剤群：32 例、ERT 群：14 例）が最初の 18 ヵ月投与期

を完了し、42 例（本剤-本剤群：30 例、ERT-本剤群：12 例）が任意の 12 ヵ月 OLE 期（全例本剤投与）を完了した。

GLP HEK アッセイの結果、AT1001-011 試験での本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者は計 50 例であった。このうち 35 例（本剤群：19 例、プラセボ群：16 例）が、AT1001-011 のステージ 2 を完了し、AT1001-041 試験に移行した。AT1001-041 試験では全例に本剤が投与された。解析時点で本剤の投与期間が 18 ヵ月以上の被験者は 40 例であった（本剤-本剤群：22 例、プラセボ-本剤群：18 ヵ月）。

3.2　全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1　　試験全体での有効性に関する結果の概要

第 3 相臨床試験で用いた重要な評価項目を表 2.7.3 - 34 に示す。各試験の評価項目のうち良好な投与効果が認められた項目にレ点を記した。疾患性基質の減少に加え、ファブリー病の影響を受ける主要臓器系に関連する臨床評価項目に対する本剤の投与効果が、第 3 相試験 2 試験間で矛盾なく観察された。

表 2.7.3 - 34　　AT1001-012 試験及び AT1001-011 試験における重要な有効性評価項目

Endpoint Type	Endpoint	Pivotal Study	
		AT1001-012	AT1001-011
Clinical	$eGFR_{CKD-EPI}$	√ [1, 2]	√ [1]
	$eGFR_{MDRD}$	√ [1, 2]	√ [1]
	$mGFR_{iohexol}$	√ [2]	√ [1]
	LVMi	√	√ [3]
	PROs	√ [2, 5]	√ [4, 5]
	Composite Events	√ [2]	N/A
Substrate	IC GL-3	N/A	√ [4]
	Plasma Lyso-Gb_3	√ [2]	√ [3, 4]

$eGFR_{CKD-EPI}$=estimated glomerular filtration rate based on the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; $eGFR_{MDRD}$=estimated glomerular filtration rate based on the Modification of Diet in Renal Disease equation; IC GL-3=interstitial capillary globotriaosylceramide; LVMi=left ventricular mass index; Lyso-Gb_3= globotriaosylsphingosine; $mGFR_{iohexol}$ = measured glomerular filtration rate; PROs=patient-reported outcomes
1: Stabilisation from baseline over 18 months with favourable comparison to natural history in literature
2: Comparable to ERT over 18 months
3: Improvement from baseline over 18+ months
4: Improvement versus placebo over 6 months
5: GSRS in AT001-011; SF-36v2 and BPI – pain severity component in AT1001-012

3.2.2　第 3 相試験の腎臓及び心臓に関する結果の比較

本項に示すデータは、第 3 相試験の主要な投与期間（AT1001-011 試験：24 ヵ月まで、AT1001-012 試験：18 ヵ月まで）から得られた成績を比較したものである。また、AT1001-012 試験の本剤-本剤群については 30 ヵ月までの結果も提示した。

AT1001-011 試験での「18/24 ヵ月」の表示は、本剤-本剤群のベースラインと比較した Month 24 時点のデータ（試験開始時から本剤を投与された被験者での 24 ヵ月間の曝露）及びプラセボ-本剤群の Month 6 時点と比較した Month 24 時点のデータを表わす（Month 6 時点で ERT から本剤に切り替えた被験者での 18 ヵ月間の曝露）。

また、本項に提示するデータには、AT1001-011 又は AT1001-012 試験にランダム化され、GLP HEK アッセイの結果、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有し、治験薬を 18 ヵ月以上投与された全被験者の 18 ヵ月の併合解析も含まれている。併合解析に ERT との比較も含めるため、AT1001-012 試験の ERT 施行期間である 18 ヵ月のデータに基づいて併合解析した。

本併合解析では、以下の被験者集団を対象とした。

- AT1001-011 試験で本剤群にランダム割付けされ、ステージ 1 の 6 ヵ月投与期、ステージ 2 の 6 ヵ月投与期及び任意の OLE 期の最初の 6 ヵ月を完了した被験者。
- AT1001-011 試験でプラセボ群にランダム割付けされ、ステージ 2 の 6 ヵ月非盲検投与期に本剤を投与され、任意の 12 ヵ月 OLE 期を完了した被験者。
- AT1001-012 試験で本剤又は ERT にランダム割付けされ、最初の 18 ヵ月投与期を完了した被験者。

3.2.2.1　$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ の年間変化量

本剤を投与された被験者の $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ の年間変化量（平均±SEM）は、ERT の治療歴のある被験者では−0.40 ± 0.93 mL/min/1.73 m^2、ERT 未施行被験者では−0.30 ± 0.66 mL/min/1.73 m^2 であり（表 2.7.3 - 35）、この結果から両試験対象集団で腎機能の安定化が示された。

AT1001-012 試験で本剤を 30 ヵ月間投与された被験者の $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ の年間変化量（平均±SD）は−1.72 ± 2.55 mL/min/1.73 m^2（95% CI：−2.65～−0.78）であった。なお、AT1001-012 試験の 18 ヵ月ランダム化投与期と OLE 期では試験デザイン及び被験者集団が異なるため、Month 30 及び Month 18 時点の eGFR の年間変化量を直接比較することはできない。

表 2.7.3 - 35　　$eGFR_{CKD-EPI}$ の年間変化量：本剤の解析（mITT 集団）

$eGFR_{CKD-EPI}$	**Migalastat HCl 150 mg QOD in AT1001-012[1] (N=34)**	**Migalastat HCl 150 mg QOD in AT1001-011[2] (N=41)**
Mean ± SEM (95% CI)	-0.40 ± 0.93 (-2.27, -1.48)	-0.30 ± 0.66 (-1.65, 1.04)
Median (range)	-1.29 (-6.97, 15.82)	0.25 (-13.8, 7.4)

CI=confidence interval; $eGFR_{CKD-EPI}$=estimated glomerular filtration rate based on the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; SEM=standard error of the mean
[1] For AT1001-012, the LSMean is presented for 18 months
[2] For AT1001-011, the LSMean is presented for 24 months
Source: m5.3.5.1.1 AT1001-012 18-month CSR Table 14.2.2.1.1-1, m5.3.5.1.2 AT1001-011 CSR Table 14.2.7.15-3

本剤及び ERT の $eGFR_{CKD-EPI}$ について併合解析した 18 ヵ月の年間変化量を表 2.7.3 - 36 に示す。この併合解析では単回帰分析法を用いて eGFR の年間変化量を推定し、eGFR の計算には各来院時の年齢を用いた。AT1001-011 試験及び AT1001-012 試験の併合解析の結果、本剤を 18 ヵ月間投与したときの $eGFR_{CKD-EPI}$ の年間変化量は ERT よりも良好であった。

表 2.7.3 - 36　　$eGFR_{CKD-EPI}$ の年間変化量：18 ヵ月投与後の本剤と ERT の併合解析（本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有するランダム化された全被験者）

$eGFR_{CKD-EPI}$	**Annualised Rate of Change, mL/min/1.73 m^2**	
	Migalastat HCl 150 mg QOD (N=72)	**ERT (N=14)**
Mean (95% CI)	-1.03 (-1.94, -0.11)	-3.52 (-7.44, 0.40)
Mean difference (95% CI)	2.50 (-1.50, 6.49)	

CI=confidence interval; $eGFR_{CKD-EPI}$=estimated glomerular filtration rate based on the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; ERT=enzyme replacement therapy
Source: m5.3.5.3.2 ISE Table 4.8

本併合解析では本剤を投与された被験者の eGFR の年間変化量（併合解析結果：−1.03 mL/min/1.73 m^2）は健康成人の年間変化量［−1 mL/min/1.73 m^2（Stevens et al. 2006）］と同程度であった。

3.2.2.2　　$mGFR_{iohexol}$ の年間変化量

本剤を 18 ヵ月間投与された被験者の $mGFR_{iohexol}$ の年間変化量（平均±SEM）は、AT1001-012 試験の ERT の治療歴のある被験者では−4.35 ± 1.64 mL/min/1.73 m^2、AT1001-011 試験の ERT 未施行の被験者では−1.51± 1.33 mL/min/1.73 m^2 であった（表 2.7.3 - 37）。AT1001-012 試験と AT1001-

011 試験の結果に違いが生じた理由は、2 試験共に eGFR ではばらつきが小さく結果も高度に一致したのに対し、mGFR ではばらつきが大きかったことが考えられる（本項 1.3.1.1）。

AT1001-012 試験で本剤を 30 ヵ月間投与された被験者の年間変化量（平均±SD）は、−2.75 ± 5.53 mL/min/1.73 m^2（95% CI：−4.812～−0.681）であった。AT1001-012 試験の 18 ヵ月ランダム化投与期と OLE 期では試験デザイン及び被験者集団が異なるため、Month 30 及び Month 18 時点の mGFR の年間変化量を直接比較することはできない。

表 2.7.3 - 37　　$mGFR_{iohexol}$ の年間変化量：本剤の解析（mITT 集団）

$mGFR_{iohexol}$	Annualised Rate of Change, mL/min/1.73 m^2	
	Migalastat HCl 150 mg QOD in AT1001-012[1] (N=34)	**Migalastat HCl 150 mg QOD in AT1001-011[2] (N=37)**
Mean ± SEM (95% CI)	-4.35 ±1.64 [-7.65, -1.06]	-1.51 ±1.33 [-4.20, 1.18]
Median (range)	-3.23 (-28.8, 9.5)	-1.03 (-20.4, 15.8)

CI=confidence interval; $mGFR_{iohexol}$ = measured glomerular filtration rate; SEM=standard error of the mean
[1] For AT1001-012, the LSMean is presented for 18 months
[2] For AT1001-011, the LSMean is presented for 24 months
Source: m5.3.5.1.1 AT1001-012 18-month CSR Table 14.2.1.1.1-1, m5.3.5.1.2 AT1001-011 CSR Table 14.2.7.17-3

表 2.7.3 - 38 の併合解析から、$mGFR_{iohexol}$ に基づく腎機能の維持は 18 ヵ月間の本剤投与と ERT 施行では同程度であった。

表 2.7.3 - 38　　$mGFR_{iohexol}$ の年間変化量：18 ヵ月投与後の本剤と ERT の併合解析（本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有するランダム化された全被験者）

$mGFR_{iohexol}$	Annualised Rate of Change, mL/min/1.73 m^2	
	Migalastat HCl 150 mg QOD (N=69)	**ERT (N=14)**
Mean (95% CI)	-3.37 (-5.63, -1.11)	-2.21 (-7.06, 2.64)
Mean difference (95%CI)	-0.26 (-5.41, 4.90)	

CI=confidence interval; ERT=enzyme replacement therapy; $mGFR_{iohexol}$ = measured glomerular filtration rate; SD=standard deviation
Source: m5.3.5.3.2 ISE Table 4.8

3.2.2.3　　LVMi のベースラインからの変化量

ベースライン時の LVMi が正常な被験者での LVMi のベースラインからの平均変化量は、AT1001-012 試験の Month 18 時点が−6.6 g/m^2（95% CI：−11.0～−2.1）、AT1001-011 試験の 18/24 ヵ月投与時点が−7.7 mg/m^2（95% CI：−15.4～−0.01）であった（表 2.7.3 - 39）。一方、ベースライ

ン時に左室肥大を有した被験者での平均変化量は AT1001-012 試験の Month 18 時点が−8.4 g/m^2（95% CI：−15.7～2.6）、AT1001-011 試験の 18/24 ヵ月投与時点が−18.6 g/m^2（95% CI：−38.2～1.0）であった。

AT1001-012 試験ではベースラインから Month 30 までの LVMi の平均変化量は、全被験者が−3.8 g/m^2（95% CI：−8.9～1.3）、ベースライン時に左室肥大を有した被験者が−10.0 g/m^2（95% CI：−16.6～−3.3）であった。

無治療ファブリー病患者では LVMi の増加が進行するが（Patel et al. 2011; Rombach et al. 2014）、いずれの試験でも本剤の投与により LVMi は減少した。

表 2.7.3 - 39　　ベースラインから 18/24 ヵ月までの LVMi 変化量：本剤の解析（mITT 集団）

Change in LVMi from baseline	Migalastat 150 mg HCl QOD in AT1001-012	Migalastat 150 mg HCl QOD in AT1001-011
All		
n	32	27
Mean (95% CI)	-6.6 (-11.0, -2.1)[(a)]	-7.7 (-15.4, -0.01)[1]
Median (range)	-7.7 (-40.7, 28.4)	-7.5 (-49.9, 29.1)
LVH at Baseline		
n	13	8
Mean (95% CI)	-8.4 (-15.7, 2.6)	-18.6 (-38.2, 1.0)
Median (range)	-8.0 (-27.2, 6.5)	-19.9 (-49.9, 19.2)

[1] Statistically significant (95% CI does not overlap zero)
Source: m5.3.5.1.1 AT1001-012 18-month CSR Table 14.2.6.1.1-1 and Table 14.2.6.1.2-1; m5.3.5.3.2 ISE Table 6 and 6.1

表 2.7.3 - 40 の併合解析から、本剤を投与すると、全被験者及びベースライン時に左室肥大を有した被験者では LVMi が統計学的に有意に減少すること示された。また、その変化量は ERT 施行と比較して数値的に大きかった。AT1001-011 試験で本剤を投与された被験者に見られた LVMi の減少は AT1001-012 試験の結果と一貫していた。この良好な有効性には長期に持続する臨床上のベネフィットがあると考えられ、ファブリー病患者の死因となる心合併症の発症を遅らせる、あるいはこれを予防できる可能性がある。

表 2.7.3 - 40　　ベースラインから Month 18 までの LVMi 変化量：本剤及び ERT の併合解析
（本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有するランダム化された全被験者）

	Rate of Change, g/m^2	
	Migalastat HCl 150 mg QOD	**ERT**
All Subjects		
N	41	12[1]
Mean (95% CI)	-8.7 (-13.2, -4.2)[(b)]	-2.8 (-12.5, 6.9)[2]
Mean difference (95%CI)	-6.0 (-15.5, 3.6)	
LVH at Baseline		
n	15	4
Mean (95% CI)	-12.8 (-20.6, -4.9)[2]	3.9 (-33.6, 41.4)
Mean difference (95%CI)	-16.6 (-35.9, 2.6)	

CI=confidence interval; ERT=enzyme replacement therapy; LVH=left ventricular hypertophy; LVMi=left ventricular mass index
[1] There were two ERT patients who completed 18 months of treatment but did not have a baseline LVMi.
[2] Statistically significant (95% CI does not overlap zero)
Source: m5.3.5.3.2 ISE Table 3.2 and 3.2.3

3.2.3　　海外の試験結果の利用

ファブリー病は X 染色体上にある *GLA* 遺伝子の変異に起因し、本疾患の定義に国内外で差は無い。本疾患の診断方法は国内外で共通しており、α-Gal A 活性及び補助的に *GLA* 変異型を特定するための遺伝子検査を用いる。ファブリー病患者に認められる諸症状には心症状、腎症状、神経学的症状、皮膚症状、眼症状、耳症状、消化管症状等があり、これらは国内外の患者に共通して見られる（Japanese GL; Eng et al. 2006; Ortiz et al. 2008; Martins et al. 2009; Canadian Fabry Disease Guideline 2012; Biegstraaten et al. 2015; Hughes et al. 2005）。

国内外のいずれにおいても、本剤が承認された一部の国を除き、ファブリー病に対して現在利用できる治療法は ERT のみである。日本及び欧州ではアガルシダーゼ アルファ及びアガルシダーゼ ベータの 2 種類の酵素製剤が使用されており、米国ではアガルシダーゼ ベータのみが販売されている。また、これらの酵素製剤の承認用法・用量は国内外で同一である。ERT 導入の推奨時期は各国のガイドライン間でやや差が見られるものの、国内ガイドラインにおける推奨時期は国際的なガイドラインと整合したものである（Japanese GL; Eng et al. 2006）。現在、本剤が承認された一部の国を除き、ファブリー病患者にとっては生涯にわたる ERT の施行が唯一の治療選択肢であり、国内外で共通したアンメットメディカルニーズが存在する。

ファブリー病の原因となる *GLA* 変異型は現在 900 種類以上が知られており、このうち約 60%がミスセンス変異である。国内で報告されている *GLA* 変異型（明治薬科大学のデータベース：http://fabry-database.org/に基づく）についても同様に、約 69%がミスセンス変異である。*GLA* の

ミスセンス変異は、しばしば異常な高次構造をとる不安定な α-Gal A を産生する（Fan et al. 1999; Ishii et al. 2007）。これらの異常な酵素は、通常では小胞体の機構によってリソソームへの輸送が妨害され、早期に分解されてしまう。これらのミスセンス変異の多くは α-Gal A 特異的なシャペロン療法の標的となり得る（Yam et al. 2005）。本剤に反応性のある *GLA* 変異型はファブリー病患者全体の 35%～50%に相当すると推計される。また、日本人患者で報告されている *GLA* ミスセンス変異のうち、現時点で約 49%が本剤に反応性があることが判明している。即ち、本剤は日本人ファブリー病患者及び外国人ファブリー病患者のいずれに対しても同様にベネフィットを有すると考えらる。

実際に MGM115806 試験及び海外第 1 相試験での PK を比較したところ、PK プロファイルに日本人と外国人で差は無く、これは体重を考慮した場合には特に明らかであった。人種間の PK パラメータ（AUC 及び C_{max}）の平均値の差は、各人種内での個体間差よりはるかに小さかった（2.7.2.3.4.3 項）。さらに、国内外のファブリー病患者を対象とした国際共同第 3 相試験（AT1001-012 試験）では全体集団と日本人集団との間に一貫した有効性及び安全性が認められている（本項 2.1.3 及び 2.7.4.5.1.3 項）。

以下に示す本剤の特性もまた、本剤が民族的要因による影響を受けにくいことを支持するものである。

- PK の線形性について：臨床用量を含む広範囲の用量域において PK に用量比例性が示されている（2.7.2.2.1 項）。
- 治療域／安全域について：治療用量を大きく上回る 2000 mg までの忍容性が認められている。第 2 相試験では、本剤 150 mg QOD 投与から更に高用量に上げて投与間隔を空けた場合（250/500 mg の 3 日投与 4 日休薬）に、末梢血単核球中の α-Gal A 活性に更なる増大は見られず、尿中 GL-3 の更なる減少も認められなかったことから、本剤の治療域及び安全域は比較的広く、急峻な用量-反応関係は認められない（2.7.2.2.1.3 項及び 2.7.2.2.4 項）。
- バイオアベイラビリティについて：外国人の健康被験者における本剤 150 mg 経口投与時の $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ に基づくバイオアベイラビリティは、それぞれ 74.3%（90% CI：67.0%～82.3%）及び 74.6%（90% CI：67.2%～82.7%）と高かった。
- マスバランス試験：本剤の大部分は未変化体のまま主に尿中に排泄される（投与量 150 mg の 77%）。本剤の約 20%は未変化体として便から回収され、これは未吸収分と考えられる。本剤についてヒトでは 3 種類の代謝物（O-グルクロニド加水分解物）が確認されているが、いずれも投与量の 6%以上を占めるものはなかった（2.7.2.2.1 項）。
- 食事の影響について：本剤を高脂肪食若しくは軽食の摂取 1 時間前に投与した場合又は軽食の摂取 1 時間後に投与した場合、空腹時投与と比べて曝露量（$AUC_{0\text{-}\infty}$）が 37%～42%低下し、C_{max} は 15%～39%低下した。したがって、本剤の臨床使用では食前後 2 時間を避けて投与する（2.7.1.2.3 項）。
- 薬物相互作用について：本剤は *in vitro* でシトクロム P450（CYP450）により代謝されず、CYP450 の基質の代謝を阻害も誘導もしなかった。したがって、本剤と CYP450 誘

導剤／阻害剤及び基質間での薬物相互作用は予期されない（2.6.4.7.1 項）。本剤は P-糖タンパク質（P-gp）の基質ではない（2.6.4.7.2 項）。本剤は *in vitro* でナトリウム・グルコース共輸送体 1（SGLT1）の基質となったが親和性は弱かった。したがって、SGLT1 阻害剤との併用は本剤の分布に大きな影響は与えないと考えられる。高濃度グルコース飲料による本剤の PK への影響を検討した臨床試験では、本剤曝露量への臨床上の影響はないと結論され、本剤の SGLT1 に対する親和性が弱いことが裏付けられた（2.6.4.7.2 項）。本剤はヒト排出トランスポーターである breast cancer resistance protein（BCRP）、MDR1、bile salt export pump（BSEP）並びにヒト取り込みトランスポーターである organic anion transporting polypeptide 1B1（OATP1B1）及び 1B3（OATP1B3）、organic anion transporter 1（OAT1）及び 3（OAT3）、organic cation transporter 1（OCT1）及び 2（OCT2）、multidrug and toxin extrusion 1（MATE1）及び 2-K（MATE2-K）を阻害しない（2.6.4.7.2 項）。

- これまでに収集した臨床データに、本剤の薬物乱用に関する利用可能な情報はない（2.7.4.5.6 項）。

したがって、申請者は外国臨床試験成績を本承認申請の臨床データパッケージに利用できると判断した。

3.3　部分集団における結果の比較

3.3.1　AT1001-011 試験の部分集団解析

AT1001-011 試験では統計解析計画書に従い、部分集団解析を行った。ITT 集団を年齢別（中央値以下、中央値超）に部分集団ごとに解析した結果、各部分集団での Month 6 時点の平均腎 IC GL-3 封入体数がベースライン時から 50%以上減少した被験者の割合（レスポンダー率）は本剤群でプラセボ群と比較して高かった。レスポンダー率は本剤群では年齢の中央値以下の被験者では 42.9%（n = 9）、中央値超の被験者では 36.4%（n = 4）であり、プラセボ群では年齢の中央値以下の被験者では 28.6%（n = 4）、中央値超の被験者では 27.8%（n = 5）であった（表 2.7.3 - 41）。

表 2.7.3 - 41　　AT1001-011：腎 IC GL-3 封入体数のレスポンダー率の解析（ステージ 1）：部分集団解析（年齢の中央値以下、年齢の中央値超）（ITT 集団）

		Treatment Group	
Parameter	**Statistic**	**AT1001-AT1001**	**Placebo-AT1001**
Number of Subjects in the Intent-to-Treat Population	N	34	33
GL-3 Inclusions per Kidney Interstitial Capillary			
Month 6			
Responder [a]	n (%)	13 (40.6)	9 (28.1)
Non-Responder	n (%)	19 (59.4)	23 (71.9)
	Difference AT1001-Placebo	12.5	
	95% C.I. on the difference	(-13.4, 37.3)	
≤Median	N	22	15
Responder [a]	n (%)	9 (42.9)	4 (28.6)
Non-Responder	n (%)	12 (57.1)	10 (71.4)
	Difference AT1001-Placebo	14.3	
	95% C.I. on the difference	(-20.5, 46.7)	
>Median	N	12	18
Responder [a]	n (%)	4 (36.4)	5 (27.8)
Non-Responder	n (%)	7 (63.6)	13 (72.2)
	Difference AT1001-Placebo	8.6	
	95% C.I. on the difference	(-28.0, 44.7)	

Notes: Percentages are based on the number of non-missing subjects in the Intent-to-Treat Population.
Subjects who are missing the baseline kidney biopsy results are excluded.
[a] Responder is defined as a ≥50% reduction from baseline to Month 6 in the average number of GL-3 inclusions per kidney interstitial capillary.
Source: m5.3.5.1.2 AT1001-011 CSR Table 14.2.1.14-1

本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者では $eGFR_{CKD-EPI}$ の年間変化量（平均）は男性 −0.96 mL/min/1.73 m^2、女性 0.03 mL/min/1.73 m^2 であった（表 2.7.3 - 42）。予測されたとおり、ベースライン時の尿中蛋白高値が $eGFR_{CKD-EPI}$ の年間変化量のより大きな低下に関連すると考えられる。

本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有し、ベースライン時の尿中蛋白高値（> 1000 mg/24 h）の被験者では低値の被験者と比較して $eGFR_{CKD-EPI}$ の年間変化量にやや差が見られたが、被験者数が少ないため結論を示すことはできなかった。

表 2.7.3 - 42　AT1001-011：性別及びベースライン時尿中蛋白値別の Month 24 時点（Visit 10）での $eGFR_{CKD-EPI}$ の年間変化量（本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する OLE 集団）

		Sex		
Parameter	**Statistic**	**Males**	**Females**	**Total**
Annualized Change in $eGFR_{CKD-EPI}$ (mL/min/1.73 m^2)				
Overall	n	14	27	41
	Mean (SEM)	-0.96 (1.013)	0.03 (0.865)	-0.30 (0.663)
Baseline Urine Protein < 100 mg/24 h	n	0	7	
	Mean (SEM)	-	0.22 (1.400)	
Baseline Urine Protein ≥ 100 mg/24 h and ≤ 1000 mg/24 h	n	12	18	
	Mean (SEM)	-0.03 (0.895)	0.16 (1.178)	
Baseline Urine Protein > 1000 mg/24 h	n	2	2	
	Mean (SEM)	-6.54 (2.049)	-1.78 (2.364)	

$eGFR_{CKD-EPI}$ = estimated glomerular filtration rate assessed by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; GFR = glomerular filtration rate.
Note: The $eGFR_{CKD-EPI}$ is calculated as GFR = 141 x min(Scr/κ, 1)α x max(Scr/κ, 1)$^{-1.209}$ x 0.993^{Age} x 1.018 [if female] x 1.159 [if black], where Scr is serum creatinine, κ is 0.7 for females and 0.9 for males, α is -0.329 for females and -0.411 for males, min indicates the minimum of Scr/κ or 1, and max indicates the maximum of Scr/κ or 1.
Source: m5.3.5.1.2 AT1001-011 CSR Table 14.2.7.15-3.

3.3.2　AT1001-012 試験の部分集団解析（18 ヵ月）

AT1001-012 試験では統計解析計画書に従い、部分集団解析を行った。部分集団（性別、ベースライン時の 24 時間尿中蛋白）を通して、$eGFR_{CKD-EPI}$ は安定し、健康成人での年間変化量（約 −1 mL/min/1.73 m^2/year）と同程度であった（Stevens et al. 2006）。女性被験者及びベースライン時の 24 時間尿中蛋白低値の被験者では、$eGFR_{CKD-EPI}$ の低下が数値的にやや少なく、公表文献に報告されている未治療ファブリー病患者での傾向と同様であった（Schiffmann et al. 2009）（表 2.7.3 - 43）。

表 2.7.3 - 43　　AT1001-012：$eGFR_{CKD-EPI}$ の部分集団の要約：年間変化量（mITT 集団）

		Treatment Group	
Parameter	**Statistic**	**Migalastat**	**ERT**
Number of Subjects in the mITT Population	N	34	18
Male	n	14	8
Annualized Rate of Change in $eGFR_{CKD-EPI}$ (mL/min/1.73 m^2)	Mean	-1.461	-0.836
	SD	3.2259	7.6999
	Median	-1.437	-2.701
Female	n	20	10
Annualized Rate of Change in $eGFR_{CKD-EPI}$ (mL/min/1.73 m^2)	Mean	-0.044	-2.019
	SD	4.9117	7.5730
	Median	-1.049	0.014
24-Hour Urine Protein < 100 mg/24 h	n	15	6
Annualized Rate of Change in $eGFR_{CKD-EPI}$ (mL/min/1.73 m^2)	Mean	1.431	0.912
	SD	5.0204	5.0579
	Median	-0.083	0.981
24-Hour Urine Protein ≥ 100 mg/24 h	n	19	12
Annualized Rate of Change in $eGFR_{CKD-EPI}$ (mL/min/1.73 m^2)	Mean	-2.252	-2.696
	SD	2.8249	8.2978
	Median	-1.602	-2.701
Males, 24-Hour Urine Protein < 100mg/24 h	n	6	3
Annualized Rate of Change in $eGFR_{CKD-EPI}$ (mL/min/1.73m^2)	Mean	0.512	-0.644
	SD	2.0984	5.7572
	Median	0.085	0.405
Males, 24-Hour Urine Protein ≥ 100 mg/24 h	n	8	5
Annualized Rate of Change in $eGFR_{CKD-EPI}$ (mL/min/1.73 m^2)	Mean	-2.940	-0.951
	SD	3.2164	9.3348
	Median	-3.012	-4.485
Females, 24-Hour Urine Protein < 100 mg/24 h	n	9	3
Annualized Rate of Change in $eGFR_{CKD-EPI}$ (mL/min/1.73 m^2)	Mean	2.043	2.469
	SD	6.3482	4.8517
	Median	-0.083	1.557
Females, 24-Hour Urine Protein ≥ 100 mg/24 h	n	11	7

		Treatment Group	
Parameter	**Statistic**	**Migalastat**	**ERT**
Annualized Rate of Change in $eGFR_{CKD-EPI}$ (mL/min/1.73 m^2)	Mean	-1.752	-3.943
	SD	2.5433	7.9868
	Median	-1.442	-0.831

$eGFR_{CKD-EPI}$ = estimated glomerular filtration rate assessed by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; ERT = enzyme replacement therapy; mITT = modified Intent-to-Treat.
Source: AT1001-012 18-month CSR Tables 14.2.2.1.5-1 and 14.2.2.1.6-1.

3.3.3　第 3 相試験の心亜型を有する患者の結果

申請者の把握する限り、文献等の情報に基づき *GLA* 遺伝子型から心亜型の患者を全て正確に特定又は分類することは、現時点では困難である。いくつかの文献では明確に心亜型を示す *GLA* 変異型が報告されており、これらの変異には N215S（Patel et al 2015）及び IVS4+919G→A（Lin et al. 2009）が含まれる。ファブリー病の心亜型とは、一般に疾病の主徴が左室肥大を中心とした心症状に限定されるものと定義される（Takenaka et al. 2008）。本剤の第 3 相試験に組み入れられた被験者は、ベースライン時点で多様な重症度を示しており、これは性別、遺伝子型、年齢等の複数の要因による影響を受けていると考えられる。表 2.7.3 - 45 において、Other（古典型ではない）と示している集団には、女性被験者、遅発型（亜型）として知られている遺伝子型を持つ男性被験者及び未分類の遺伝子型を持つ男性被験者が含まれる。表 2.7.3 - 45 に示すとおり、古典型の被験者及びそれ以外（Other）の被験者のいずれにおいても、本剤の有用性は認められると考えられる。

本剤の第 3 相試験では心亜型を呈する IVS4+919G→A の遺伝子型を有する被験者は認められなかったが（Lin et al. 2009）、同じく心亜型を呈するとされる N215S（Patel et al. 2015）の遺伝子型を有する患者は、AT1001-012 試験に 10 例（本剤群 7 例、ERT 群 3 例）組み入れられた。なお、N215S 変異は日本人ファブリー病患者においても文献報告されている（Nakano et al. 2015）。N215S 変異を有する被験者の結果を表 2.7.3 - 44 に示す。これらの結果は、N215S 変異を有する被験者の多くが、ベースライン時点で左室肥大を含む複数の臓器障害を有したことを示している。また、これらの被験者が本剤投与により $eGFR_{CKD-EPI}$ 及び $mGFR_{iohexol}$ が安定化し（平均年間変化量としてそれぞれ 0.05 及び−1.92 mL/min/1.73 m^2）、血漿中 lyso-Gb_3 値も低く維持されている（ベースラインからの平均変化量：0.23 μM）ことが示された。さらに LVMi の低下も認められた（ベースラインからの平均変化量：−5.10 g/m^2）。N215S 変異を有する被験者で認められた本剤の有用性は、全体集団、並びに古典型及びそれ以外（Other）の被験者集団で認められた有用性とも一貫したものであった。

表 2.7.3 - 44　　本剤の第 3 相試験で N215S 変異を有した被験者での成績の要約

Treatment Group	Subject ID	Age	Sex	Baseline Plasma Lyso-Gb_3	Baseline LVMi (g/m^2)	Baseline 24-hr urine Protein (mg)	Baseline $eGFR_{CKD-EPI}$	$eGFR_{CKD-EPI}$ Annualized Rate of Change from Baseline to Month 18	$mGFR_{iohexol}$ Annualized Rate of Change from Baseline to Month 18	LVMi Change from Baseline to Month 18	Plama Lyso-Gb_3 Change from Baseline to Month 18
AT1001-AT1001	20231765	59	M	6.21		119	82.58	-1.13	-6.27		0.73
	23011154	60	M	8.81	125.42	0	77.71	3.62	5.27	-3.12	-1.10
	23011156	64	M	5.06	95.01	99	88.13	-4.73	-7.57	-3.03	-0.79
	23031752	70	F	4.30	105.07	0	71.98	-0.08	0.55	-2.53	2.07
	23052301	64	M	6.17	137.57	130	77.59	-2.09	3.18	1.67	-0.57
	40011054	63	F	2.27	99.86	0	78.19	6.38	-4.49	-7.97	0.72
	40011055	59	F	3.56	98.27	265	89.48	-1.60	-4.11	-15.6	0.52
AT1001-AT1001 Average		62.71		5.20	110.2	87.57	80.81	0.05	-1.92	-5.1	0.23
ERT-AT1001	20061402	39	F	1.44	70.47	619	102.97	-0.83	-7.87	-7.72	0.04
	23011153	57	M	9.77	120.8	0	96.84	0.40	-1.73	22.67	1.96
	23011155	23	F	1.73	55.29	45	113.12	-1.86	-3.83	-7.58	-0.11
ERT-AT1001 Average		39.67		4.31	82.19	221.33	104.31	-0.76	-4.48	2.46	0.63

Source: m5.3.5.3.2 ISE Table 31b

3.3.4　本剤の第 3 相試験で古典型ファブリー病の表現型を示した男性被験者における結果

第 3 相試験の本剤投与被験者のうち、古典型ファブリー病の表現型を示した男性被験者のみを対象に解析を行った。本解析には本剤第 3 相試験の古典型男性被験者とその他の被験者（古典型を示さない男性被験者、及び女性被験者）との比較（本項 3.3.4.1）、及び本剤第 3 相試験の古典型男性被験者と ERT の第 3 相試験結果との比較、ERT の患者レジストリとの比較及び無治療患者との比較（本項 3.3.4.2）が含まれる。さらに、AT1001-011 試験のステージ 1 で 6 ヵ月間のプラセボ投与を受けた後、継続投与期において本剤投与に切り替えて 18 ヵ月間投与した古典型男性被験者での、ステージ 1 と継続投与期での GFR、LVMi 及び GSRS の下痢の項目に関する変化を比較した（本項 3.3.4.3）。

古典型の患者は、複数の器官にファブリー病に関連する臨床的兆候を有し、α-Gal A 活性が野生型の 3%未満であった男性患者と定義した。文献的には α-Gal A 活性が検出できず、血漿中 lyso-Gb_3 値が増加し、早期から複数の器官に臨床的兆候が表れる男性患者を古典型としている（Desnick et al. 2003; Wilcox et al. 2008; Rombach et al. 2010）。いくつかの文献では α-Gal A 活性が野生型の 1%未満であるものを古典型としているが、この閾値を確立するエビデンスはほとんどない。古典型の確定例 22 例を対象とした近年の臨床試験では、全被験者で WBC 中 α-Gal A 活性は野生型の 5%未満であった（van Breemen et al. 2011）。また、他の研究では古典型ファブリー病患者 51 例と非古典型ファブリー病患者 21 例から得たリンパ芽球細胞における α-Gal A 活性が報告されている（Benjamin 2009）。この研究では、α-Gal A の残存活性として 1%未満を閾値とするよりも 3%未満を閾値とする方が古典型と非古典型をよく区別できることが示された（α-Gal A の残存活性 3%未満は古典型の 75%及び非古典型の 19%であったのに対し、α-Gal A の残存活性 1%未満は古典型の 55%及び非古典型の 14%であった）。したがって、AT1001-011 試験での古典型男性患者の定義は、前述のとおり複数の器官にファブリー病に関連する臨床的兆候を有し、α-Gal A 活性が野生型の 3%未満であった患者とした。一方、AT1001-012 試験の場合、ベースラインの α-Gal A 活性が試験開始前直近の ERT の影響を受けるため、本試験の古典型患者の定義は、複数の器官にファブリー病に関連する臨床的兆候を有する患者とした。なお、AT1001-011 試験では、複数の器官にファブリー病に関連する臨床的兆候を有する被験者の多くが、WBC 中 α-Gal A 活性が野生型の 3%未満であった。

3.3.4.1　本剤第 3 相試験における古典型男性被験者とその他の被験者の結果の比較

本剤の $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$、$mGFR_{iohexol}$、LVMi 及び lyso-Gb_3 に対する有効性は、古典型男性被験者及びその他の被験者のいずれの被験者集団でも認められた（表 2.7.3 - 45）。古典型男性被験者で本剤の効果が数値上大きかった項目では、この集団でベースライン値が高かったことと関係すると考えられた。

ファブリー病患者のうち最も重症である古典型男性被験者においても、本剤投与により GFR が安定化し、LVMi が低下し、血漿中 lyso-Gb_3 値が減少することが示された。さらに、その他の

被験者集団でも本剤の有効性が見られたことから、本剤は男女及び古典型・非古典型を問わず臨床的兆候を有する全てのファブリー病患者に対して有用であると考えられた。

表 2.7.3 - 45　　古典型男性被験者とその他の被験者での結果の比較

		Study AT1001-011 Migalastat		Study AT1001-012 Migalastat		Study AT1001-012 ERT	
Endpoint	**Parameter**	**"Classic": Male, Multi-organ, <3% α-gal A (n=14)**	**Other (n=36)**	**"Classic": Male, Multi-organ (n=12)**	**Other (n=22)**	**"Classic": Male, Multi-organ (n=8)**	**Other (n=11)**
		Mean (SD or 95% CI)					
$eGFR_{CKD-EPI}$ ($mL/min/1.73m^2$)	Baseline	87.8 (33.6)	95.3 (19.6)	87.1 (23.2)	89.7 (19.2)	95.7 (17.1)	93.3 (22.3)
	Annualised CFB to Month 18 or 24	-0.3 (-2.8, 2.3)	-0.3 (-2.0, 1.4)	-2.4 (-4.5, -0.2)	-0.6 (-2.6, 1.5)	-1.5 (-7.8, 4.9)	-5.6 (-13.7, 2.5)
	Percent Annualised CFB to Month 18/24	-0.8 (-5.5, 4.0)	-0.3 (-2.0, 1.5)	-3.1 (-6.1, 0.0)	-0.1 (-2.8, 2.7)	-1.6 (-8.7, 5.6)	-5.8 (-15.1, 3.5)
$mGFR_{iohexol}$ ($mL/min/1.73m^2$)	Baseline	78.6 (22.9)	88.2 (22.0)	78.0 (13.4)	84.6 (18.4)	82.1 (14.6)	79.8 (28.9)
	Annualised CFB to Month 18 or 24	-3.0 (-7.7, 1.6)	-1.0 (-4.4, 2.3)	-1.8 (-6.2, 2.5)	-5.9 (-10.5, -1.3)	-5.5 (-10.3, -0.6)	0.5 (-7.2, 8.2)
	Percent Annualised CFB to Month 18/24	-3.0 (-8.5, 2.5)	-0.7 (-4.5, 3.1)	-2.5 (-8.0, 2.9)	-7.0 (-12.5, -1.5)	-6.5 (-12.6, -0.4)	0.4 (-11.9, 12.6)
LVMi (g/m^2)	Baseline	114.3 (27.3)	88.2 (32.3)	108.7 (26.4)	88.6 (17.8)	109.8 (21.6)	78.3 (17.5)
	CFB to Month 18 or 24	-16.7 (-31.1, -2.4)	-3.2 (-12.5, 6.1)	-11.8 (-20.0, -3.6)	-4.6 (-9.9, 0.8)	4.1 (-15.4, 23.5)	-7.2 (-15.9, 1.5)
	Annualised CFB to Month 18 or 24	-10.4 (-19.5, -1.4)	-1.7 (-7.1, 3.8)	-7.9 (-13.3, -2.4)	-3.1 (-6.6, 0.5)	2.7 (-10.2, 15.6)	-4.8 (-10.6, 1.0)
	Percent Annualised CFB to Month 18/24	-9.2 (-16.8, -1.5)	-1.1 (-7.1, 5.0)	-7.6 (-12.9, -2.3)	-3.3 (-7.4, 0.8)	1.8 (-9.2, 12.9)	-6.9 (-14.2, 0.5)

		Study AT1001-011 Migalastat		Study AT1001-012 Migalastat		Study AT1001-012 ERT	
Endpoint	**Parameter**	**"Classic": Male, Multi-organ, <3% α-gal A (n=14)**	**Other (n=36)**	**"Classic": Male, Multi-organ (n=12)**	**Other (n=22)**	**"Classic": Male, Multi-organ (n=8)**	**Other (n=11)**
		Mean (SD or 95% CI)					
Plasma Lyso-Gb_3 (nmol/L)	Baseline	99.8 (35.3)	29.3 (48.3)	14.3 (16.0)	5.9 (3.8)	36.0 (21.5)	4.8 (3.7)
	CFB to Month 18 or 24	-36.8 (-69.9, -3.7)	-7.7 (-16.6, 1.3)	3.5 (-2.6, 9.7)	0.7 (0.2, 1.3)	-5.0 (-12.2, 2.2)	0.1 (-0.5, 0.8)
	Percent CFB to Month 18 or 24	-36.0 (-67.9, -4.2)	-16.3 (-25.1, -7.6)	12.3 (-7.4, 32.1)	20.9 (10.4, 31.5)	-7.7 (-30.2, 14.8)	1.3 (-7.1, 9.7)

Sources: m5.3.5.3.2 ISE Table 7, 9, 10 and 11

3.3.4.2　本剤第 3 相試験の古典型男性被験者と ERT の第 3 相試験結果との比較及び無治療患者との比較

第 3 相試験で本剤投与を受けた古典型男性被験者と、アガルシダーゼ アルファ及びアガルシダーゼ ベータの海外第 3 相試験、ERT の患者レジストリ、並びに公開文献から得られた ERT 施行例及び無治療例について、GFR 及び LVMi の結果を比較した（表 2.7.3 - 46 及び表 2.7.3 - 47）。古典型男性被験者の GFR 及び LVMi に対する本剤の効果は、ERT の海外第 3 相試験における男性被験者に対する効果と同程度であった。また、本剤の効果は ERT の患者レジストリで見られた効果とも同程度であり、さらに無治療の男性患者における経過より優れていた。

表 2.7.3 - 46　　腎機能パラメータの年間変化量に関する本剤第 3 相試験と文献との比較

Study	Treatment	n (duration)	$eGFR_{CKD-EPI}$		mGFR	
			Baseline	Annualised CFB	Baseline	Annualised CFB
			Mean (SD)			
Study 011	Migalastat	n=14 (18-24 mon)	87.8 (33.6)	-0.3 (3.8)	78.6 (22.9)	-3.0 (6.0)
Study 012	Migalastat	n=12 (18 mon)	87.1 (23.25)	-2.4 (3.3)	78.0 (13.4)	-1.8 (6.8)
Study 012	ERT	n=8 (18 mon)	95.7 (17.1)	-1.5 (7.6)	82.1 (14.7)	-5.5 (5.8)
Replagal Phase 3 (West 2009)	ERT	n=85 2.1 +/- 1.1	-	-	84.5 (25.5)	-2.9 (8.7)
Replagal FOS (Feriozzi 2012)	ERT	n=134 (males only) (5+ yrs)	97.3 (26.5)	-2.2	-	-
Fabrazyme Phase 3 (Germain 2007)	ERT	n=52 (4-5 yrs)	100-140 (n/a)	-2.2 (n/a)	-	-
Fabrazyme Registry (Warnock 2012)	ERT	n=151 (5 yrs)	84.1 (n/a)	-3.0 (n/a)	-	-
Replagal Phase 3 (West 2009)	Untreated	n=54 (0.5 yrs)	-	-	85.4 (29.6)	-7.0 (32.9)
Natural History (Wanner 2010)	Untreated	n=121 duration: (mean: 5 ± 4.6yrs)	90.7 (n/a)	-2.6 .	-	-
Natural History (Schiffmann 2009)	Untreated	n=145 (7 yrs)	134.7— (n/a)	-3.0 (n/a)	-	-
Natural History (Schwarting 2006)	Untreated	n=6 (1 yr)	68 (27.2)	- 11 (9.67)	-	-
Natural History (Branton 2002)	Untreated	n=14 (4 yr)	- -	-12.2 (8.1)	-	-

Notes: Literature results for male patients only; Germain 2007: annualised CFB calculated using the weighted average for proteinuria subgroups; Warnock 2012: baseline and annualised CFB calculated using weighted average for quartile subgroup; Wanner 2010: baseline and annualised CFB calculated using the weighted average for clinical event subgroups; Schiffmann 2009: annualised CFB calculated using the weighted average for ESRD subgroups and baseline calculated using the weighted average for urine protein subgroups; Schwarting 2006: calculated from raw data.
Sources: m5.3.5.3.2 ISE Table 9 and 10

表 2.7.3 - 47　　LVMi の変化量に関する本剤第 3 相試験と文献との比較

Study	Treatment	(n) (duration)	LVMi (g/m^2)		
			Baseline (mean)	CFB	Annualised CFB
AT1001-011	Migalastat	(n=14) (Month 18/24)	114.3 (27.4)	-16.7 (18.6)	-10.4 (11.8)
AT1001-012	Migalastat	(n=12) (18 mon)	108.7 (26.4)	-11.8 (12.2)	-7.9 (8.1)
AT1001-012	ERT	(n=8) (18 mon)	109.8 (21.6)	+4.1 (18.5)	+2.7 (12.3)
Fabrazyme Registry (Germain 2013)	ERT (beta)	(n=115) (4.9 yrs)	*139 (47.1)	-	+1.9 (n/a)
Replagal Phase 3 (Kampmann 2009)	ERT (alfa)	(n=9, LVH baseline) (3 yrs)	56.7 (5.1)	-3.2 (8.2)	-
Replagal Phase 3 (Kampmann 2009)	ERT (alfa)	(n=25, no LVH baseline) (3 yrs)	39.7 (6.6)	+-2.2 (8.3)	-
Academic Medical Center pts (Rombach 2013)	ERT (alfa and beta)	(n=27) (median: 5 yrs)	11/27 had LVH	-	+*1.2 (SE: 0.3)
Salford Royal Hospital pts (Motwani 2012)	ERT (beta)	(n=44, 30 had LVH at baseline) (median: 3 yrs)	123 (2)	-3 (n/a)	-
Natural History (Kampmann 2008)	Untreated	(n=39) (approximately half had LVH) (4.5 yrs)	56.0 (21.5)	-	+4.07 (1.03)
Natural History (Germain 2013)	Untreated	(n=48) (4.4 yrs)	*137 (48.2)	-	+*8.0 (n/a)

*LVM
Notes: Literature results for male patients only; Germain 2013: calculated using the weighted average for age subgroups.
Sources: m5.3.5.3.2 ISE Table 9 and 10

3.3.4.3　AT1001-011 試験のステージ 2 以降にプラセボ投与から本剤投与に切り替えた古典型男性被験者での経時的変化

AT1001-011 試験の古典型男性被験者について、mGFR、LVMi 及び GSRS の下位尺度「下痢」に対する本剤の効果をプラセボと比較した。この比較では、古典型男性被験者を対象にステージ 1 のプラセボ投与（ベースラインから Month 6）の結果と、その後、本剤投与に切り替えた後の 18 ヵ月投与（Month 6 から Month 24）の結果とを比較した（表 2.7.3 - 48）。この解析で最重症の古典型男性被験者における本剤の効果に関する更なるエビデンスが得られた。すなわち、mGFR、LVMi 及び「下痢」のいずれについてもプラセボ投与期における疾患の進行及び本剤投与に切り替えた後の進行抑制又は改善が認められた。なお、認められた mGFR の変化量はアガ

ルシダーゼ アルファの第 3 相試験で報告されているものと非常に類似していた（プラセボ群の変化量：−7.0 mL/min/1.73 m^2、ERT 群の変化量：−2.9 mL/min/1.73 m^2）（West et al. 2009）。

表 2.7.3 - 48　AT1001-011 のプラセボ群の古典型男性被験者におけるプラセボ投与時と本剤投与時の mGFR、LVMi 及び GSRS の「下痢」の変化量の比較

Parameter	Statistic	Placebo (Baseline to Month 6)	Migalastat (Month 6 to Month 24)	Difference (Migalastat-Placebo)
mGFR ml/min/1.73m^2	Mean (SD)	-7.54 (11.53)	-3.72 (6.70)	3.82 (16.32)
	n	6	6	6
LVMi g/m^2	Mean (SD)	0.67 (7.67)	-8.81 (10.16)	-9.47 (8.77)
	n	5	5	5
GSRS-D	Mean (SD)	0.24 (0.46)	-0.81 (0.90)	-1.05 (0.91)
	n	7	7	7

Source: m5.3.5.3.2 ISE Table 12

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1　背景

本剤は、ミガーラスタット 123 mg（ミガーラスタット塩酸塩 150 mg 相当）を含有する即放性の経口製剤（硬カプセル剤）である。本カプセルはアルミニウム箔でシールされたブリスターパックに包装される。各ブリスターには QOD 投与用に 7 カプセル封入されている。QOD 投与で 28 日分の製品を供給するため、2 つのブリスターが 1 パックに封入される。ブリスターは QOD 投与レジメンを遵守するためカレンダー様の外観デザインである。

本剤によるファブリー病の治療は、ファブリー病の治療に十分な知識と経験のある医師のもとで開始、監督すること。

本剤の推奨用法は、食事の前後 2 時間を避けて空腹時に 1 カプセルを QOD 経口投与し、投与時刻は毎回一定とする。

4.2　用量の選択

本剤の用法・用量は、標的組織中における α-Gal A 活性及び GL-3 の減少を最大化する上で、本剤が体内に存在する期間と消失する期間のバランスが最適となるように選択した。非臨床試験、並びに臨床第 1 相試験及び第 2 相試験の安全性、PK 及び PD の成績から、本剤第 3 相試験の用法・用量として 150 mg QOD 投与を選択した理由を以下に示す。

- *Gla* 遺伝子をノックアウトし、更にヒト α-Gal A の R301Q 変異体を発現させた、ファブリー病のモデル動物であるトランスジェニックマウスを用いた非臨床試験において、本剤 30mg /kg は至適用量と考えられた。本用量では、α-Gal A 活性の有意な増大及び GL-3 の有意な減少が組織横断的に認められ、より高用量を投与した場合でも GL-3 の減少に更なる改善は認められなかった（2.6.2.2.2.2.2 項 図 2.6.2 - 15）。
- ヒトとマウスにおける本剤経口投与後の曝露量を比較したところ、マウスでの 30 mg/kg 投与時の AUC（18400 ng•hr/mL）はヒトに 150 mg を単回経口投与した場合の AUC（12858 ng•hr/mL）と同様であった（2.7.2.2.3.1 項 表 2.7.2 - 21）。
- さらに、非臨床試験では、連日投与よりも QOD 投与などのより投与間隔の長い投与方法において、GL-3 の減少量が大きくなった（2.6.2.2.2.4.1 項 図 2.6.2 - 18）。
- 本剤の第 2 相試験 5 試験では、以下の用法・用量を検討した：1 日 2 回投与（25、100 及び 250 mg）、1 日 1 回投与（50 及び 150 mg）、QOD 投与（50、150 及び 250 mg）、3 日投与 4 日休薬（250 及び 500 mg）。
- 第 2 相試験では、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する患者において、検討した用法・用量のうち 150mg QOD 投与が基質（尿中 GL-3）の減少と安全性のバランスに最も優れる結果となり、本用法・用量では腎 IC GL-3 も減少させ、腎機能を長期に安定化させた。
- FAB-CL-205 試験では、

- 本剤 150 mg QOD 投与によって、PBMC 中の α-Gal A 活性は全般的に増大した。本試験中に 150 mg QOD 投与から、より高用量で投与間隔の長い用法・用量（250 又は 500 mg の 3 日投与 4 日休薬）に切り替えた場合、α-Gal A 活性に明らかな変化は見られなかった（2.7.6.17 項 表 2.7.6.17 - 5）。
- 本剤 150 mg QOD 投与によって、尿中 GL-3 量は全般的に減少した。150 mg QOD 投与から、より高用量で投与間隔の長い用法・用量（250 又は 500 mg の 3 日投与 4 日休薬）に切り替えた場合、尿中 GL-3 量に明らかな変化は見られなかった（2.7.6.17 項 表 2.7.6.17 - 7）。
- TEAE の発現率及び曝露量で調整した発現率に基づき、150 mg QOD 投与では 250 又は 500 mg の 3 日投与 4 日休薬と比べて発現率が低かった（2.7.6.17 項 表 2.7.6.17 - 10）。

- ピーク時の血中濃度が高くなる一方で曝露量が低い時間が長くなる 3 日投与 4 日休薬のレジメンと比較して、150 mg QOD 投与では本剤の曝露量と反応性がより最適化され、リソソームへの酵素輸送（シャペロン）の定期性及び一貫性の観点から、本来の酵素輸送に近い状態となると考えられた。
- 本剤の作用機序、並びに非臨床及び臨床試験のデータから、最適な用法・用量として本剤 150 mg QOD 投与を第 3 相試験に選択した。

本剤の用量探索試験並びに第 3 相試験 2 試験及び継続投与試験の成績から、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有するファブリー病患者に対する臨床推奨用量として本剤 150mg QOD 投与が最適であると考えられた。

5　効果の持続、耐薬性

5.1　被験者集団

本剤の効果の持続については、AT1001-011 試験を完了し AT1001-041 継続投与試験に移行した被験者から収集した GFR 及び LVMi のデータ並びに AT1001-012 試験を完了し AT1001-042 継続投与試験に移行した被験者から収集した 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点での GFR、LVMi 及び血漿中 lyso-Gb_3 のデータを解析して評価した。被験者の内訳をそれぞれ表 2.7.3 - 49 及び表 2.7.3 - 50 に示す。

表 2.7.3 - 49　　AT1001-011 試験の被験者及び AT1001-041 試験に移行した被験者の内訳

Parameter	Number Patients (%)[1]	
	Randomised to Migalastat	Randomised to Placebo
Randomised	34	33
Amenable mutations[2]	28 (82.4)	22 (66.7)
Entered AT1001-041	19 (67.9)	16 (72.7)
Total treatment duration		
≥ 6 months	28 (100)	18 (81.8)
≥ 12 months	25 (89.3)	18 (81.8)
≥ 18 months[3]	22 (78.6)	15 (68.2)
≥ 24 months	21 (75.0)	15 (68.2)
≥ 30 months	17 (60.7)	14 (63.6)
≥ 36 months	14 (50.0)	11 (50.0)
≥ 42 months	11 (39.3)	4 (18.2)
≥ 48 months	4 (14.3)	1 (4.5)
≥ 54 months	0	1 (4.5)
≥ 60 months	0	0

[1] Percentages are based on the number of subjects with amenable mutations.
[2] Based on GLP HEK assay
[3] To account for visit windows, Month 18 data represents data from subjects treated for at least 17 months.
Source: m5.3.5.3.2 ISE Table 1.2

表 2.7.3 - 50　　AT1001-012 試験の被験者及び AT1001-042 試験に移行した被験者の内訳

	Number of Patients (%) Randomized to Migalastat	
Parameter	**Japan**	**Overall**
Randomised in AT1001-012	5 (100.0)	36 (100.0)
Amenable mutations	5 (100.0)	34 (94.4)
Entered in AT1001-042	5 (100.0)	17 (47.2)
Ongoing in AT1001-042	4 (80.0)	15 (41.7)
Total treatment duration		
>=6 months	5 (100.0)	35 (97.2)
>=12 months	5 (100.0)	34 (94.4)
>=18 months	5 (100.0)	33 (91.7)
>=24 months	5 (100.0)	32 (88.9)
>=30 months	5 (100.0)	27 (75.0)
>=36 months	4 (80.0)	17 (47.2)
>=42 months	4 (80.0)	13 (36.1)
>=48 months	2 (40.0)	6 (16.7)

* Treatment duration from first Migalastat Dose Day in 012 and first switching day from ERT to Migalastat in 012 to end date. End date is minimum of treatment end date or discontinuation date of study 042, cutoff date is used if both are missing.
Program Name: ¥NDA¥pg¥JNDA¥t_disp_overall.sas　　Creation Date: 20[redacted]T14:03:33
Source: m5.3.5.3.2 ISE Table 7.1

AT1001-011 試験及び AT1001-012 試験で本剤群にランダム割付けされた被験者の診断からの平均経過期間はそれぞれ 5.7 年及び 10.2 年であった。

5.2　腎機能に対する長期効果

AT1001-011 試験で本剤を 18/24 ヵ月間投与後（24 ヵ月：本剤-本剤群、18 ヵ月：プラセボ-本剤群）の $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ の年間変化量（平均 ± SEM）を以下に示す。

- −0.30 ± 0.66 mL/min/1.73 m^2/year

このデータから、AT1001-011 試験では本剤投与により最長 24 ヵ月間、腎機能は安定して推移することが示された。

本剤が腎機能に対する更なる長期効果を AT1001-011 試験から AT1001-041 継続投与試験に移行した被験者を対象として $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ の年間変化量を検討することにより評価した。これらの被験者では、$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ は平均 36 ヵ月間、安定して推移した（最短 18 ヵ月、最長 54 ヵ月）。この期間での年間変化量を以下に示す。

- −0.81 mL/min/1.73 m^2/year（95% CI：−2.00～0.37）

同様に、AT1001-012 試験の本剤-本剤群で本剤を 18 ヵ月及び 30 ヵ月間投与後の $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ の年間変化量をそれぞれ以下に示す（本項 2.1.1.2.1 及び 2.1.2.1.1）。

- −0.40 mL/min/1.73 m^2 及び−1.72 mL/min/1.73 m^2

また、長期効果を AT1001-012 試験から AT1001-042 継続投与試験に移行した被験者を対象として $eGFR_{CKD-EPI}$ の年間変化量を評価した（カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（5.3.5.3.2 項 ISE Table 4.1）。これらの被験者では、$eGFR_{CKD-EPI}$ はベースラインから Month 48 まで［平均 3.94 年（最短 3.8 年、最長 4.0 年）、n = 14］安定して推移した。この期間での年間変化量を以下に示す。

- −1.08 mL/min/1.73 m^2/year（95% CI: −1.93～−0.22）

この解析から、本剤投与により $eGFR_{CKD-EPI}$ が AT1001-011 試験及び AT1001-041 試験では平均 36 ヵ月間、AT1001-012 試験及び AT1001-042 試験では 48 ヵ月間、安定して推移することが示された。本剤の eGFR に対する長期効果は健康成人の年間変化量（約−1 mL/min/1.73 m^2、Stevens et al. 2006）と同等で、未治療ファブリー病患者での年間変化量［−1.1～−12.2 mL/min/1.73 m^2（Eng et al. 2001; Schiffmann et al. 2001; Branton et al. 2002; Schwarting et al. 2006; Tahir et al. 2007; Tennankore et al. 2007; Schiffmann et al. 2009; West et al. 2009; Wanner et al. 2010）］と比較して良好な結果であった。ファブリー病では GFR 低下の進行が心イベントの重要なリスク因子とされる（Germain et al. 2013; Patel et al. 2011）。また、多様な腎症による慢性腎疾患が、高い死亡率や重篤な有害事象を伴うことは一般によく知られている（Go et al. 2004）。腎機能の安定化により、透析や、腎移植、あるいはファブリー病における他の腎・心合併症の発症までの期間を何年も遅らせることが期待できる。

5.3　心機能パラメータに対する長期効果

AT1001-011 試験で本剤を 18/24 ヵ月間（24 ヵ月：本剤-本剤群、18 ヵ月：プラセボ-本剤群）投与後の LVMi のベースラインからの平均変化量を以下に示す。

- 全被験者：−7.7 g/m^2（95% CI：−15.4～−0.01）
- ベースライン時に左室肥大を有した被験者：−18.6 g/m^2（95% CI：−38.2～1.0）

本剤が心機能パラメータに対する更なる長期効果を AT1001-011 試験から AT1001-041 継続投与試験に移行した被験者を対象として LVMi を検討することにより評価した（表 2.7.3 - 51 及び図 2.7.3 - 16）。これらの被験者では、最長で投与 30/36 ヵ月まで（AT1001-011 試験のステージ 1 の本剤投与例 36 ヵ月データ及び AT1001-011 試験のステージ 1 のプラセボ投与例 30 ヵ月データ）に更なる LVMi の減少が示された。この減少幅はベースライン時に左室肥大を有した被験者の方が大きかった。

最長 36 ヵ月間本剤を投与したときの LVMi のベースラインからの平均変化量を以下に示す。

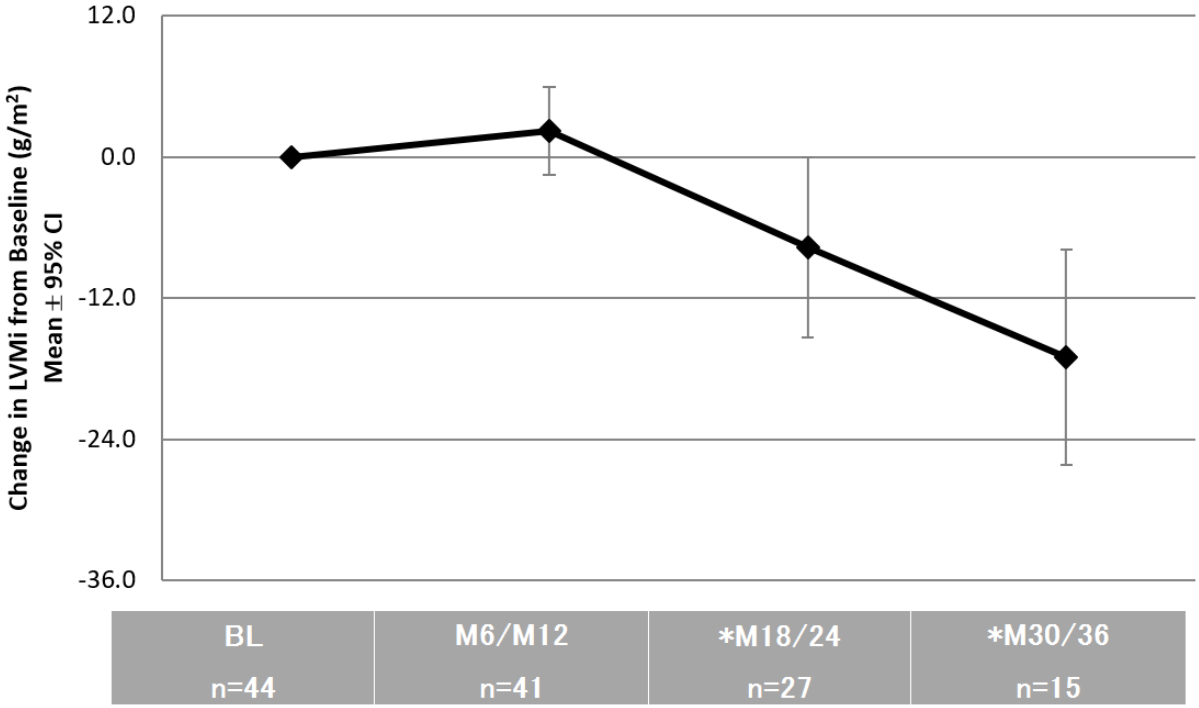
- 全被験者：−17.0 g/m^2（95% CI：−26.2～−7.9）
- ベースライン時に左室肥大を有した被験者 4 例：−30.0 g/m^2（95% CI：−57.9～−2.2）

表 2.7.3 - 51　　AT1001-011 試験及び AT1001-041 試験でのベースラインから 30/36 ヵ月投与時点までの LVMi の変化量（g/m²）

Statistic	All Patients (N=48)	LVH at Baseline (N=11)
Baseline		
N	44	11
Mean (SD)	96.5 (32.9)	138.9 (37.1)
Change at Month 18/24		
n	27	8
Mean Change (95% CI)	-7.7 (-15.4, -0.01)	-18.6 (-38.2, 1.0)
Change at Month 30/36		
n	15	4
Mean Change (95% CI)	-17.0 (-26.2, -7.9)	-30.0 (-57.9, -2.2)

Source: m5.3.5.3.2 ISE Table 6 and 6.1

図 2.7.3 - 16　　AT1001-011 試験及び AT1001-041 試験でのベースラインから 30/36 ヵ月投与時点までの LVMi の変化量（g/m²）



*Statistically significant (95% CI does not overlap zero)
Source: m5.3.5.3.2 ISE Table 6 and 6.1

AT1001-012 試験で本剤を 18 ヵ月間投与後の LVMi のベースラインからの平均変化量は全被験者では−6.6 g/m²（95% CI: −11.0～−2.1）、ベースライン時に左室肥大を有した被験者では−8.4 g/m²

（95% CI: −15.7～2.6）であった。ERT 群では、小さな有意ではない変化が見られた［−2.0 g/m^2（95% CI：−11.0～7.0）］。

本剤を 30 ヵ月間投与後の LVMi のベースラインからの平均変化量は全被験者では−3.8 g/m^2（95% CI: −8.9～−1.3）、ベースライン時に左室肥大を有した被験者では−10.0 g/m^2（95% CI: −16.6～−3.3）であった。

LVMi の長期にわたる減少はファブリー病に伴う心合併症の減少に寄与すると期待される。未治療ファブリー病患では LVMi の増加が進行することが知られているが（Germain et al. 2013; Rombach et al. 2014）、本剤投与後に LVMi は減少し、優れた効果を示した。左室重量に対する ERT の効果は、公表された臨床試験間で一致していない（Kampmann et al. 2009; Engelen et al. 2012; Rombach et al. 2013）。Engelen et al. 2012 の報告によると、ERT で最初に見られた血圧や左室径の改善は、治療を継続しても時間が経過すると少なくなった。また、Germain et al. 2013 の報告では、アガルシダーゼ ベータを 2 年以上投与した男性では、18～29 歳を除く全年齢群で LVMi が増加したと報告している。一方、本剤投与被験者では、LVMi の有意な減少が認められ、その減少は長期間続いたことが示された。

5.4　血漿中 lyso-Gb$_3$ に対する長期効果

AT1001-012 試験の本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者では、ERT から本剤に切替え後、血漿中 lyso-Gb$_3$ 値は最長 18 ヵ月まで低いまま安定し（平均変化量：1.73 nmol/L、95% CI, −0.30～3.76）、最長 30 ヵ月までにわずかな上昇が見られたが全体的に低いまま安定して推移した（平均変化量：3.6 nmol/L、95% CI：−1.5～8.7）。

長期効果を AT1001-012 試験から AT1001-042 継続投与試験に移行した被験者を対象として血漿中 lyso-Gb$_3$ 値を評価した（カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）［5.3.5.3.2 項 ISE Table 6.1a（男性）、6.1b（女性）］。これらの被験者でのベースラインから Month 42 までの血漿中 lyso-Gb$_3$ 値の平均変化量は以下のとおりであった。

- 男性被験者での平均変化量：−2.68 nmol/L（95% CI, −8.30～2.93）（n = 3）
- 女性被験者での平均変化量：−0.33 nmol/L（95% CI, −1.55～0.88）（n = 3）

本剤により血漿中 lyso-Gb$_3$ は最長 42 ヵ月、低いまま安定していた。

6　付録

表 2.7.3 - 52　　臨床試験一覧

Type of Study	Study Identifier	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects Enrolled	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment Period (Total Duration Including Optional Extension)	Study Status; Type of Report	Location of Study Report (Evaluation/ Reference)
Phase 1 Bioavailability	AT1001-018	Safety, tolerability, Pharmacokinetic, dose proportionality, urinary excretion, absolute Bioavailability	Randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose, open-label, randomized, 2-way crossover absolute bioavailability arm	Migalastat HCl; 0.3 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg solution for intravenous infusion, placebo, 150 mg oral capsule or 150 mg intravenous infusion	31	Healthy Subjects	Single Dose	Completed; Full clinical study report	m5.3.1.1.1 (Evaluation)
Phase 1 Pharmacokinetic	AT1001-016 (MGM116050)	Safety, tolerability, Pharmacokinetic, food effect	Randomized, open-label, 5period crossover	Migalastat HCl; 150 mg oral fasted, 150 mg + glucose drink, 150 mg + high fat meal 1 hr later, 150 mg + light meal 1 hr later, 150 mg 1 hr after light meal	20	Healthy Subjects	Single Dose	Completed; Full clinical study report	m5.3.1.1.2 (Evaluation)
Phase 1 Pharmacokinetic	FAB-CL-103	Comparative Pharmacokinetic, food-effect on	Open-label, randomized, 3-	Migalastat HCl; 100 mg oral capsules (4x25 mg) fasted;	15	Healthy Subjects	Single Dose	Completed; Full clinical study report	m5.3.1.2.1 (Evaluation)

Type of Study	Study Identifier	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects Enrolled	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment Period (Total Duration Including Optional Extension)	Study Status; Type of Report	Location of Study Report (Evaluation/ Reference)
		Pharmacokinetic and Safety	way, crossover, bioavailability and food-effect	100 mg/ml oral solution fasted; 100 mg oral capsules (4x25) fed					
Phase 1 Pharmacokinetic	MGM115806	Safety, tolerability, Pharmacokinetic	Randomized, single-blind, single ascending dose, 4-period crossover, placebocontrolled	Migalastat HCl; 50 mg oral solution, 150 mg, 450 oral capsule, placebo; oral solution and capsule	14	Healthy Japanese Subjects	Single Dose	Completed; Full clinical study report	m5.3.3.1.1 (Evaluation)
Phase 1 Pharmacokinetic	FAB-CL-101	Safety, tolerability, Pharmacokinetic	Randomized, double-blind, placebo-controlled, Single Ascending Dose	Migalastat HCl; 25 mg, 75 mg, 225 mg, 675 mg or placebo; oral solution	32	Healthy Subjects	Single Dose	Completed; Full clinical study report	m5.3.3.1.2 (Evaluation)
Phase 1 Pharmacokinetic	FAB-CL-102	Safety, tolerability, Pharmacokinetic	Randomized, double-blind, placebo-controlled Multiple Ascending Dose	Migalastat HCl; 50 mg twice daily solution, 150 mg twice daily or placebo; oral solution	16	Healthy Subjects	7 days	Completed; Full clinical study report	m5.3.3.1.3 (Evaluation)
Phase 1 Absorption, distribution, metabolism, excretion	AT1001-014	Absorption, distribution, metabolism, excretion, plasma concentration, total	Open-label, single dose, absorption, distribution, metabolism, excretion	Migalastat HCl; 150 mg ^{14}C-labelled oral solution	6	Healthy Subjects	Single Dose	Completed; Full clinical study report	m5.3.3.1.4 (Evaluation)

Type of Study	Study Identifier	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects Enrolled	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment Period (Total Duration Including Optional Extension)	Study Status; Type of Report	Location of Study Report (Evaluation/ Reference)
		radioactivity, safety, tolerability							
Phase 1 Pharmacokinetic	AT1001-015	Safety, tolerability, Pharmacokinetic	Open-label, non-randomized, sequential group	Migalastat HCl; 150 mg oral capsule	32	Healthy Subjects + Renally impaired	Single Dose	Completed; Full clinical study report	m5.3.3.3.1 (Evaluation)
Phase 2 Pharmacokinetic	AT1001-013	Safety, Pharmacokinetic, Drug-drug interaction	Open-label, non-randomized, 2 stages	Stage 1: Agalsidase intravenous infusion alone, then single oral dose migalastat HCl 150 mg plus Agalsidase intravenous infusion , then single oral dose migalastat HCl 150 mg. Stage 2: Agalsidase IV infusion alone then single oral dose migalastat HCl 450 mg plus	23	Subjects with Fabry Disease	Stage 1: approximately 14 days Stage 2: approximately 14 days	Completed; Full clinical study report	m5.3.3.4.1 (Reference)

Type of Study	Study Identifier	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects Enrolled	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment Period (Total Duration Including Optional Extension)	Study Status; Type of Report	Location of Study Report (Evaluation/ Reference)
				Agalsidase intravenous infusion Agalsidase beta doses: 0.5 mg/kg or 1.0 mg/kg Agalsidase alfa dose: 0.2 mg/kg					
Phase 1 Pharmacokinetic	AT1001-010	Cardiac repolarization, QTc, Pharmacokinetic	Randomized, double-blind, double-dummy, comparative, placebo and active controlled, 4way crossover	Migalastat HCl 150 mg, 1250 mg oral solution, Moxifloxacin 400 mg capsules; placebo solution & oral capsules	52	Healthy Subjects	Single Dose	Completed; Full clinical study report	m5.3.4.1.1 (Evaluation)
Phase 1 Pharmacokinetic	FAB-CL-104	Safety, tolerability, Pharmacokinetic, cardiodynamic effects on ECG	Double-blind, placebo-controlled, single ascending dose	Migalastat HCl; 500 mg, 1250 mg, 2000 mg, placebo; oral solution	24	Healthy Subjects	Single Dose	Completed; Full clinical study report	m5.3.4.1.2 (Reference)
Phase 2 Pharmacokinetic / Pharmacodynamic	FAB-CL-201	Safety, tolerability, dose-escalation, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic	Open-label	Migalastat HCl (25mg capsules); 25, 100, then 250 mg oral twice daily, then 25 mg twice daily.	9 (+6 dosed screen failures)	Subjects with Fabry Disease	12 weeks (96 weeks)	Completed; Full clinical study report	m5.3.4.2.1 (Evaluation)

Type of Study	Study Identifier	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects Enrolled	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment Period (Total Duration Including Optional Extension)	Study Status; Type of Report	Location of Study Report (Evaluation/ Reference)
				Optional extensions: Total daily oral dose of 50 mg 25 mg twice daily 36 weeks 50 mg once daily 48 weeks					
Phase 2 Pharmacodynamic	FAB-CL-202	Safety, tolerability, Pharmacodynamic, skin, renal & cardiac evaluation	Open-label, Single Dose	Migalastat HCl (25mg capsules) 150 mg oral, every other day	4	Subjects with Fabry Disease	12 weeks (48 weeks)	Completed; Full clinical study report	m5.3.4.2.2 (Evaluation)
Phase 2 Pharmacodynamic	FAB-CL-203	Safety, tolerability Pharmacodynamic, renal & cardiac, neurological evaluation	Open-label	Migalastat HCl (25mg capsules) 150 mg oral, every other day	5	Subjects with Fabry Disease	24 weeks (48 weeks)	Completed; Full clinical study report	m5.3.4.2.3 (Evaluation)
Phase 2 Pharmacokinetic / Pharmacodynamic	FAB-CL-204	Safety, tolerability, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, renal, cardiac & neurological evaluation	Open-label Multiple dose	Migalastat HCl (25mg capsules) 50, 150, or 250 mg oral, every other day	9	Subjects with Fabry Disease	12 weeks (48 weeks)	Completed; Full clinical study report	m5.3.4.2.4 (Evaluation)
Phase 2 Pharmacodynamic	FAB-CL-205	Long term Safety, Tolerability, Pharmacodynamic, Pharmacokinetic & disease outcomes	Open-label, non-comparative, long-term extension	Migalastat HCl 150 mg oral, every other day. Then in dose escalation phase: migalastat	23	Subjects with Fabry Disease	48 months	Completed; Full clinical study report	m5.3.4.2.5 (Evaluation)

Type of Study	Study Identifier	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects Enrolled	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment Period (Total Duration Including Optional Extension)	Study Status; Type of Report	Location of Study Report (Evaluation/ Reference)
				HCl 250 mg 3-days on, 4 days off and then migalastat HCl 500 mg 3 days on, 4 days off. Then migalastat HCl 150 mg oral, every other day					
Phase 3 Efficacy	AT1001-012	Pivotal efficacy & safety	Randomized, active control, parallel group	Migalastat HCl 150 mg oral, every other day OR intravenous infusion of enzyme replacement therapy at least 80% of the currently labeled dose and regimen	60	Subjects with Fabry Disease	18 months	Completed; 18-month interim clinical study report	m5.3.5.1.1 (Evaluation)
		Long-term efficacy & safety	Open-label extension	Migalastat HCl 150 mg oral, every other day	48	Subjects with Fabry Disease	12-month extension (30 months)	Completed; Full clinical study report	m5.3.5.1.1 (Evaluation)
Phase 3 Efficacy	AT1001-011	Pivotal efficacy & safety, tolerability	Stage 1: Randomized, double-blind, placebo-	Double-blind, randomized phase: migalastat HCl	67	Subjects with Fabry Disease	Double-blind treatment period: 6 months Open-label treatment period: month 7-12	Completed; Full clinical study report	m5.3.5.1.2 (Evaluation)

Type of Study	Study Identifier	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects Enrolled	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment Period (Total Duration Including Optional Extension)	Study Status; Type of Report	Location of Study Report (Evaluation/ Reference)
			controlled; Stage 2: Openlabel treatment period Open-label Extension: Open-label	150 mg oral, every other day or placebo Open-label migalastat extension phase: migalastat HCl 150 mg oral, every other day			Open-label Extension: month 13-24		
Phase 3 Efficacy	AT1001-041	Long-term efficacy/pharmacodynamics & safety	Open-label extension	Migalastat HCl 150 mg oral, every other day	NA[1]	Subjects with Fabry Disease	NA[1]	Completed; Full clinical study report	m5.3.5.2.1 (Evaluation)

[1] AT1001-041 has been discontinued for logistic reasons and patients have been transferred to AT1001-042.
Note: Interim efficacy and safety data for AT1001-042 have been provided in m5.3.5.3.1 ISS, m5.3.5.3.2 ISE and m5.3.5.4.1.

参考文献

Aerts JM *et al*. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2008. 105(8):2812-2817

Banikazemi M, Ullman T *et al*. Gastrointestinal manifestations of Fabry disease: clinical response to enzyme replacement therapy. Mol Genet Metab. 2005;85(4): 255-259.

Barisoni L, Jennette JC; Colvin R, Sitaraman S, Bragat A *et al*. Novel quantitative method to evaluate globotriaosylceramide inclusions in renal peritubular capillaries by virtual microscopy in patients with Fabry disease. Arch Pathol Lab Med. 2012;136:816-824.

Benjamin, E.,” Della Valle, M. et al. The validation of pharmacogenetics for the identification of Fabry patients to be treated with migalastat.” Genetics in Medicine [Epub ahead of print]

Benjamin ER, Flanagan JJ, Schilling A, Chang HH, Agarwal L, Katz E, *et al*. The pharmacological chaperone 1-deoxygalactonojirimycin increases a-Galactosidase A levels in Fabry patient cell lines. J Inherited Metabolic Disease. 2009;32(3):424-440.

Biegstraaten M, Arngrimsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. (2015) Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. Orphanet J Rare Dis. 10:36. doi: 10.1186/s13023-015-0253-6.

Branton MH1, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, *et al*. Natural history of Fabry renal disease: influence of α-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. Medicine (Baltimore). 2002;81(2):122-138.

Canadian Fabry Disease Guidelines. (2012) www.garrod.ca/wp-content/uploads/Canadian-FD-Treatment-Guidelines-2012.pdf

Chan L, Mulgaonkar S, et al. (2006). "Patient-Reported Gastrointestinal Symptom Burden and Health-Related Quality of Life following Conversion from Mycophenolate Mofetil to Enteric-Coated Mycophenolate Sodium." Transplantation 81(9): 1290-1297.

Desnick RJ. Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases. J Inherit Eng Metab Dis. 2004;27(3):385-410.

Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. (2003) Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. Ann Intern Med. 138(4): 338-346.

Eng CM, Banikazemi M *et al*. A Phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. Am. J. Hum. Genet. 2001; 68(3): 711-722 Epub Feb 2001.

Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, et al. (2006). Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. Genet Med. 8(9):539-548.

Engelen MA, Brand E, Baumeister TB, Marquardt T, Duning T, Osada N, *et al*. Effects of enzyme replacement therapy in adult patients with Fabry disease on cardiac structure and function: a retrospective cohort study of the Fabry Münster Study (FaMüS) data. BMJ Open. 2012;2(6):p e000879.

Fan JQ, Ishii S, Asano N, Suzuki Y. Accelerated transport and maturation of lysosomal a-Galactosidase A in Fabry lymphoblasts by an enzyme inhibitor. Nat Med. 1999 Jan;5(1):112-5.

Feriozzi S, Torras J, Cybula M, Nicholls, K, Sunder-Plassmann, G, West M. (2012) The effectiveness of long-term agalsidase alfa therapy in the treatment of Fabry nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 7(1):60-69.

Gaspari F1, Perico N, Ruggenenti P, Mosconi L, Amuchastegui CS, Guerini E, *et al*. Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate. J Am Soc Nephrol. 1995;6(2):257-63.

Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, et al. (2007) Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase β therapy in patients with Fabry disease. J Am Soc Nephrol. 18(5):1547-1557.

Germain D. Fabry disease. Orphanet J Rare Diseases. 2010;5(1):30.

Germain DP, Weidemann F, Abiose A, Patel MR, Cizmarik M, Cole JA, *et al*., Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-[beta]: data from the Fabry Registry. Genet Med. 2013;15(12):958-965.

Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. N Engl J Med. 2004 Sep 23;351(13):1296-305.

Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S; Fabry Outcome Survey European Investigators. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(12):1447-1453.

Hughes DA, Ramaswam U, Elliott P, Deegan P, Lee P, Waldek S. (2005)　Guidelines for the diagnosis and management of Anderson-Fabry Disease. UK Department of Health. http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4118404

Ishii S, Chang HH, Kawasaki K, Yasuda K, Wu HL, Garman SC, *et al*. Mutant α-galactosidase A enzymes identified in Fabry patients with residual enzyme activity: biochemical characterization and restoration of normal intracellular processing by 1-deoxygalactonojirimycin. Biochem J. 2007;406(Pt.2):285-295.

Johnson FK, Mudd PN, Bragat A, Adera M, Boudes P. "Pharmacokinetics and safety of migalastat HCl and effects on agalsidase activity in healthy volunteers." Clinical Pharmacology in Drug Development. 2013;2(2):120-132.

Kampmann C, et al, Onset and progression of the Anderson–Fabry disease related cardiomyopathy, Int J Cardiol (2008)

Kampmann C, Linhart A, Devereux RB, Schiffmann R. Effect of agalsidase alfa replacement therapy on Fabry disease-related hypertrophic cardiomyopathy: a 12- to 36-month, retrospective, blinded echocardiographic pooled analysis. Clin Ther. 2009;31(9):1966-76.

Lin HY, Chong KW, Hsu JH, Yu HC, Shih CC, Huang CH, et al. (2009) High incidence of the cardiac variant of Fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population. Circulation: Cardiovascular Genetics. 2(5):450-456.

Martins AM, D'Almeida V, Kyosen SO, Takata ET, Delgado AG, Barbosa Ferreira Gonçalves, ÂM, et al. (2009) Guidelines to Diagnosis and Monitoring of Fabry Disease and Review of Treatment Experiences. The Journal of Pediatrics. 155(4)S1:S19-S31.

Motwani M, Banypersad S, Woolfson P, Waldek S. (2012) Enzyme replacement therapy improves cardiac features and severity of Fabry disease. Molecular Genetics and Metabolism. 107(1-2):197-202.

Nakano S, Tsukimura T, Togawa T, Ohashi T, Kobayashi M, Takayama K, et al. (2015) Rapid immunochromatographic detection of serum anti-alpha-galactosidase A antibodies in Fabry patients after enzyme replacement therapy. PLoS One. 10(6):e0128351 doi:10.1371/journal.pone.0128351.

Niemann M, Rolfs A, Stork S, Bijinens B, Breunig F, Beer M, *et al*. Gene mutations versus clinically relevant phenotypes-lyso-Gb_3 Defines Fabry Disease. Circulation: Cardiovascular Genetics. 2014;7(1):8-16.

Ortiz A, Oliveira JP, Wanner C, Brenner BM, Waldek S, Warnock DG. (2008b) Recommendations and guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in adults. Nat Clin Pract Nephrol. 4(6):327-336.

Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, Warnock DG, Cianciaruso B, Wanner C; *et al*. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. Nephrol Dial Transplant. 2008a;23(5):1600-1607.

Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, Kantola I, Linhart A, Nicholls K, *et al*. Cardiovascular events in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry registry. J Am Coll Cardiol. 2011;57(9):1093-1099.

Patel V, O'Mahony C, Hughes D, Rahman MS, Coats C, Murphy E, Lachmann R, Mehta A, Elliott PM.”Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson-Fabry Disease.” Heart. 2015 Jun;101(12):961-6.

Pisani A, Visciano B *et al*. The kidney in Fabry's disease. Clin Genetics. 2014;86(4):301-309.

Summary of Product Characteristics: Replagal 1mg/ml concentrate for solution for infusion Electronic Medicines Compendium. (retrieved March 4, 2014, from https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19760/SPC/Replagal+1mg+ml+concentrate+for+solution+for+infusion/.)

Rombach SM, Dekker N, Bouwman MG, Linthorst GE, Zwinderman AH, Wijburg FA, *et al*. Plasma globotriaosylsphingosine: diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease. Biochimica et Biophysica Acta. 2010;1802(9):741-748.

Rombach SM, Aerts JM, Poorthuis BJ, Groener JE, Donker-Koopman W, Hendriks E, *et al*. Long-term effect of antibodies against infused alpha-galactosidase A in Fabry disease on plasma and urinary (lyso) Gb3 reduction and treatment outcome. PLoS ONE. 2012;7(10):e47805.

Rombach SM, Smid BE, Bouwman MG, Linthorst GE, Dijkgraaf MG, Hollak CE. Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on kidney, heart and brain. Orphanet J Rare Dis. 2013;8(1):47.

Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE, Dijkgraaf MG, Hollak CE. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. J Inherited Metabolic Disease. 2014;37(3):341-352.

Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, *et al*. Enzyme replacement therapy in Fabry Disease: a randomized controlled trial. JAMA. 2001;285(21):2743-2749.

Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, *et al*. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. Nephrol. Dial. Transplant. 2009;24(7):2102-2111.

Schwarting A1, Dehout F, Feriozzi S, Beck M, Mehta A, Sunder-Plassmann G; *et al*. Enzyme replacement therapy and renal function in 201 patients with Fabry disease. Clin Nephrol. 2006;66(2):77-84.

Stevens LA1, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function - measured and estimated glomerular filtration rate. N Engl J Med. 2006;354(23):2473-2483.

Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. J Am Soc Nephrology. 2009;20(11):2305-2313.

Svedlund J, Sjödin I, Dotevall G. GSRS - a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. Digestive Dis Sci. 1988;33(2):129-134.

Tahir H1, Jackson LL, Warnock DG. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-β. J Am Soc Nephrol. 2007;18(9):2609-2617.

Takenaka T, Teraguchi H, Yoshida A, Taguchi S, Ninomiya K, Umekita Y, et al. (2008) Terminal stage cardiac findings in patients with cardiac Fabry disease: An electrocardiographic, echocardiographic, and autopsy study. Journal of Cardiology. 51(1): 50-59.

Tennankore K, West M *et al*. Withdrawal of enzyme replacement therapy in Fabry disease - indirect evidence of treatment benefit? 39th Annual Meeting of the Canadian Society of Nephrology. Halifax, Nova Scotia 2007:108.

van Breemen, M. J., S. M. Rombach, et al. (2011). "Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy." Biochimica et Biophysica Acta 1812(1): 70-76.

Waldek S, Patel MR *et al*. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. Genetics in Medicine 2009; 11(11): 790-796.

Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, Mauer M, Germain DP, Linthorst GE, *et al*. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry registry. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(12):2220-2228.

Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, Linthorst GE, Oliveira JP, Serra AL, et al. (2012) Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. Nephrology Dialysis Transplantation. 27(3):1042-1049.

Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Störk S, *et al*. Long-term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. Circulation. 2009;119(4):524-529.

Weidemann F, Krämer J, Duning T, Lenders M, Canaan-Kühl S, Krebs A, J *et al*. Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction versus treatment switch. J Am Soc Nephrol. 2014;837-849.

West M1, Nicholls K, Mehta A, Clarke JT, Steiner R, Beck M, *et al*. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. J Am Soc Nephrol. 2009;20:1132-1139.

Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, et al. (2008) Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: Lessons from the Fabry Registry. Molecular Genetics and Metabolism. 93(2): 112-128

Wyatt, K., W. Henley, et al. (2012). "The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders." Health Technology Assessment 16(39): 1-543.

Yam GH, Zuber C, Roth J. A synthetic chaperone corrects the trafficking defect and disease phenotype in a protein misfolding disorder. FASEB Journal. 2005;19(1):12-18.

Fabry's Disease Diagnosis and Management Handbook for Japanese 2015

ガラフォルド®カプセル 123mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.4　臨床的安全性

Amicus Therapeutics 株式会社

目次

1　医薬品への曝露 11
1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 11
1.1.1　臨床開発プログラム 11
1.1.2　データの収集方法 19
1.1.3　解析方法 22
1.2　全般的な曝露状況 22
1.2.1　第 1 相試験における曝露状況 23
1.2.2　第 2 相及び第 3 相試験における曝露状況 27
1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 34
1.3.1　第 1 相試験の人口統計学的特性 34
1.3.2　第 2 相及び第 3 相試験の人口統計学的特性 37
2　有害事象 41
2.1　有害事象の解析 41
2.1.1　比較的よく見られる有害事象 41
2.1.2　死亡 76
2.1.3　その他の重篤な有害事象 77
2.1.4　その他の重要な有害事象 89
2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 90
2.2　個別有害事象の文章による説明 100
3　臨床検査値の評価 101
3.1　血液学的検査 101
3.1.1　血液学的検査値の推移 101
3.2　血液生化学的検査 104
3.2.1　血液生化学的検査値の推移 104
3.3　尿検査 107
3.3.1　尿検査値の推移 107

4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 111
4.1 バイタルサイン 111
4.2 理学的検査所見 114
4.3 心電図 117
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 123
5.1 内因性要因 123
5.1.1 年齢 123
5.1.2 性別 123
5.1.3 人種及び民族 123
5.1.4 腎機能 124
5.1.5 肝機能 124
5.2 外因性要因 125
5.3 薬物相互作用 125
5.4 妊娠及び授乳時の使用 125
5.5 過量投与 127
5.6 薬物乱用 127
5.7 離脱症状及び反跳現象 127
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 127
6 市販後データ 128
6.1 国内製造販売後使用経験 128
6.2 外国製造販売後使用経験 128
6.2.1 製造販売後使用経験における累積及び期間ごとの患者曝露状況 128
6.2.2 製造販売後使用経験で報告された累積及び期間ごとの（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）重篤な副作用及び非重篤な副作用発生件数 129
6.2.3 結論 132
7 付録 133

表目次

表 2.7.4 - 1　本剤の臨床試験 13

表 2.7.4 - 2　安全性データの収集方法 20

表 2.7.4 - 3　安全性データの解析方法 22

表 2.7.4 - 4　第 1 相試験における曝露状況：被験者数 24

表 2.7.4 - 5　第 2 相及び第 3 相試験における本剤への曝露状況：投与例数 29

表 2.7.4 - 6　FAB-CL-205 試験における本剤の曝露期間 32

表 2.7.4 - 7　第 1 相試験の人口統計学的特性 35

表 2.7.4 - 8　ファブリー病患者を対象とする第 2 相及び第 3 相試験の人口統計学的特性 38

表 2.7.4 - 9　AT1001-015 試験で発現した TEAE の要約（安全性解析対象集団） 45

表 2.7.4 - 10 FAB-CL-205 試験で発現した因果関係が否定できない TEAE（安全性解析対象集団） 51

表 2.7.4 - 11 FAB-CL-205 試験で発現した曝露量で調整した因果関係が否定できない TEAE の発現頻度（安全性解析対象集団） 53

表 2.7.4 - 12 AT1001-012 試験の非盲検ランダム化投与期（18-Month）でいずれかの群の被験者の 10%以上に発現した因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団） 54

表 2.7.4 - 13 AT1001-012 試験の試験全体（0～30-Month）で被験者の 10%以上に発現した TEAE（全本剤群、安全性解析対象集団） 56

表 2.7.4 - 14 AT1001-012 試験の 0～30-Months で被験者の 10%以上に発現した TEAE（本剤-本剤群、安全性解析対象集団） 57

表 2.7.4 - 15 AT1001-012 試験の 18～30-Months で被験者の 10%以上に発現した TEAE（ERT-本剤群、安全性解析対象集団） 58

表 2.7.4 - 16 AT1001-011 試験のステージ 1 でいずれかの群の被験者の 10%以上に発現した因果関係を問わない TEAE（安全性評価対象集団） 60

表 2.7.4 - 17 AT1001-011 試験のステージ 2 でいずれかの群の被験者の 10%以上に発現した因果関係を問わない TEAE（ステージ 2 の集団） 61

表 2.7.4 - 18 AT1001-011 試験の OLE 期に被験者の 10%以上に発現した因果関係を問わない TEAE（OLE 集団） 62

表 2.7.4 - 19 AT1001-041 試験で被験者の 10%以上に発現した因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団） 63

表 2.7.4 - 20 AT1001-011 試験及び AT1001-012 試験の併合：因果関係が否定できない TEAE（AT1001-012 試験の全本剤群及び AT1001-011 試験で本剤を 1 回以上投与された全被験者） 64

表 2.7.4 - 21 AT1001-012 試験の非盲検ランダム化投与期（18-Month）で発現した因果関係が否定できない TEAE（安全性解析対象集団） 67

表 2.7.4 - 22 AT1001-012 試験の 0～30-Month で発現した因果関係が否定できない TEAE（全本剤群、安全性解析対象集団） 68

表 2.7.4 - 23 AT1001-011 試験のステージ 1 で発現した因果関係が否定できない TEAE（安全性解析対象集団） 70

表 2.7.4 - 24 AT1001-011 試験のステージ 2 で発現した因果関係が否定できない TEAE（ステージ 2 の集団） 71

表 2.7.4 - 25 AT1001-011 試験の OLE 期で発現した因果関係が否定できない TEAE（OLE 集団） 72

表 2.7.4 - 26 AT1001-041 試験で発現した因果関係が否定できない TEAE（安全性解析対象集団） 73

表 2.7.4 - 27 AT1001-042 試験で発現した因果関係が否定できない TEAE（安全性解析対象集団） 76

表 2.7.4 - 28 FAB-CL-202 試験の試験治療下で発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団） 78

表 2.7.4 - 29 FAB-CL-204 試験の試験治療下で発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団） 78

表 2.7.4 - 30 FAB-CL-205 試験の試験治療下で発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団） 79

表 2.7.4 - 31 AT1001-012 試験の試験治療下で発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団） 81

表 2.7.4 - 32 AT1001-011 試験の試験治療下で発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団） 83

表 2.7.4 - 33 AT1001-041 試験の試験治療下で発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団） 86

表 2.7.4 - 34 AT1001-042 試験の試験治療下で発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団） 87

表 2.7.4 - 35 治験薬の投与中止に至った有害事象の要約 89

表 2.7.4 - 36 FAB-CL-205 試験で被験者の 10%以上に発現した因果関係を問わない TEAE の器官別大分類（安全性解析対象集団） 92

表 2.7.4 - 37 AT1001-012 試験の非盲検ランダム化投与期（18-Month）でいずれかの群の被験者の 10%以上に発現した因果関係を問わない TEAE の器官別大分類（安全性解析対象集団） 93

表 2.7.4 - 38 AT1001-012 試験の 0～30-Month で被験者の 10%以上に発現した因果関係を問わない TEAE の器官別大分類（全本剤群、安全性解析対象集団） 94

表 2.7.4 - 39 AT1001-011 試験のステージ 1 でいずれかの群の被験者の 10%以上に発現した因果関係を問わない TEAE の器官別大分類（安全性解析対象集団） 96

表 2.7.4 - 40 AT1001-011 試験のステージ 2 でいずれかの群の被験者の 10%以上に発現した因果関係を問わない TEAE の器官別大分類（ステージ 2 の集団） 97

表 2.7.4 - 41 AT1001-011 試験の OLE 期でいずれかの群の被験者の 10%以上に発現した因果関係を問わない TEAE の器官別大分類（OLE 集団） 98

表 2.7.4 - 42 AT1001-041 試験で被験者の 10%以上に発現した因果関係を問わない TEAE の器官別大分類（安全性解析対象集団） 99

表 2.7.4 - 43 AT1001-042 試験で被験者の 10%以上に発現した因果関係を問わない TEAE の器官別大分類（安全性解析対象集団） 100

表 2.7.4 - 44 製造販売後使用経験における報告期間中の本剤の患者曝露状況（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日） 128

表 2.7.4 - 45 製造販売後使用経験で報告された累積及び報告期間中の重篤な副作用及び非重篤な副作用発生件数 130

表 2.7.4 - 46 AT1001-018 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団） 134

表 2.7.4 - 47 AT1001-016 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（全被験者集団） 136

表 2.7.4 - 48 FAB-CL-103 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（全被験者） 137

表 2.7.4 - 49 MGM115806 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（全被験者集団） 138

表 2.7.4 - 50 FAB-CL-101 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（全被験者） 139

表 2.7.4 - 51 FAB-CL-102 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（全被験者） 140

表 2.7.4 - 52 AT1001-014 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（全被験者） 141

表 2.7.4 - 53 AT1001-015 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団） 142

表 2.7.4 - 54 AT1001-010 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団） 144

表 2.7.4 - 55 FAB-CL-104 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（全被験者） 146

表 2.7.4 - 56 FAB-CL-201 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団） 147

表 2.7.4 - 57 FAB-CL-202 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団） 150

表 2.7.4 - 58 FAB-CL-203 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団） 152

表 2.7.4 - 59 FAB-CL-204 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団） 153

表 2.7.4 - 60 FAB-CL-205 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団） 156

表 2.7.4 - 61 AT1001-012 試験の非盲検ランダム化投与期（18-Month）で発現した因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団） 163

表 2.7.4 - 62 AT1001-012 試験の非盲検ランダム化投与期（18-Month）に発現した重症度別因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団） 170

表 2.7.4 - 63 AT1001-012 試験の 0～30-Month で発現した因果関係を問わない TEAE（全本剤群、安全性解析対象集団） 178

表 2.7.4 - 64 AT1001-012 試験の 0～30-Month で発現した因果関係を問わない TEAE（本剤-本剤群、安全性解析対象集団） 185

表 2.7.4 - 65 AT1001-012 試験の 18～30-Month で発現した因果関係を問わない TEAE（ERT-本剤群、安全性解析対象集団） 191

表 2.7.4 - 66 AT1001-012 試験の 0～30-Month で発現した重症度別因果関係を問わない TEAE（全本剤群、安全性解析対象集団） 196

表 2.7.4 - 67 AT1001-012 試験の 0～30-Month で発現した重症度別因果関係を問わない TEAE（本剤-本剤群、安全性解析対象集団） 204

表 2.7.4 - 68 AT1001-012 試験の 18～30-Month で発現した重症度別因果関係を問わない TEAE（ERT-本剤群、安全性解析対象集団） 211

表 2.7.4 - 69 AT1001-012 試験の試験治療下で発現した有害事象発現頻度の経時的変化（安全性解析対象集団） 219

表 2.7.4 - 70 AT1001-011 試験のステージ 1 で発現した因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団） 232

表 2.7.4 - 71 AT1001-011 試験のステージ 1 で発現した重症度別因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団） 238

表 2.7.4 - 72 AT1001-011 試験のステージ 2 で発現した重症度別因果関係を問わない TEAE（ステージ 2 の集団） 247

表 2.7.4 - 73 AT1001-011 試験の OLE 期で発現した因果関係を問わない TEAE（OLE 集団） 255

表 2.7.4 - 74 AT1001-011 試験の OLE 期で発現した重症度別因果関係を問わない TEAE（OLE 集団） 260

表 2.7.4 - 75 AT1001-041 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団） 268

表 2.7.4 - 76 AT1001-041 試験で発現した重症度別因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団） 277

表 2.7.4 - 77 AT1001-042 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団） 286

表 2.7.4 - 78 AT1001-042 試験で発現した重症度別因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団） 292

表 2.7.4 - 79 AT1001-012 試験の非盲検ランダム化投与期（18-Month）でいずれかの群の被験者（65 歳以下）の 10%以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団） 299

表 2.7.4 - 80 AT1001-012 試験の非盲検ランダム化投与期（18-Month）でいずれかの群の被験者（65 歳超）の 10%以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団） 300

表 2.7.4 - 81 AT1001-011 試験のステージ 1 でいずれかの群の被験者（65 歳以下）の 10%以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団） 302

表 2.7.4 - 82 AT1001-011 試験のステージ 1 でいずれかの群の被験者（65 歳超）の 10%以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団） 303

表 2.7.4 - 83 AT1001-012 試験の非盲検ランダム化投与期（18-Month）でいずれかの群の男性被験者の 10%以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団） 304

表 2.7.4 - 84 AT1001-012 試験の非盲検ランダム化投与期（18-Month）でいずれかの群の女性被験者の 10%以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団） 306

表 2.7.4 - 85 AT1001-011 試験のステージ 1 でいずれかの群の男性被験者の 10%以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団） 308

表 2.7.4 - 86 AT1001-011 試験のステージ 1 でいずれかの群の女性被験者の 10%以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団） 309

表 2.7.4 - 87 AT1001-012 試験で日本人及び非日本人に発現した TEAE（0～30-Month、本剤-本剤群、安全性解析対象集団） 310

表 2.7.4 - 88 AT1001-042 試験で日本人及び非日本人に発現した TEAE（安全性解析対象集団） 317

表 2.7.4 - 89 AT1001-012 試験でベースライン時に中等度腎機能障害 （$mGFR_{iohexol}$ < 60 mL/min/1.73 m^2）を有したいずれかの群の被験者の 10%以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団） 324

表 2.7.4 - 90 AT1001-011 試験のステージ 1 でベースライン時に中等度腎機能障害（$eGFR_{MDRD}$ < 60 mL/min）を有したいずれかの群の被験者の 10%以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団） 326

表 2.7.4 - 91 AT1001-012 試験でベースライン時に腎機能正常被験者及び軽度腎機能障害（$mGFR_{iohexol} \geq 60$ mL/min/1.73 m^2）を有したいずれかの群の被験者の 10%以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団） 328

表 2.7.4 - 92 AT1001-011 試験のステージ 1 でベースライン時に腎機能正常被験者及び軽度腎機能障害（$eGFR_{MDRD} \geq 60$ mL/min）を有したいずれかの群の被験者の 10%以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団） 329

表 2.7.4 - 93 死亡一覧 330

表 2.7.4 - 94 第 2 相試験で発現した重篤な有害事象一覧 331

表 2.7.4 - 95 第 3 相試験で発現した重篤な有害事象一覧 336

表 2.7.4 - 96 試験中止に至った被験者一覧 350

略号及び用語の説明

略号及び用語	日本語	英語
AT1001	ミガーラスタット塩酸塩の開発コード	Migalastat hydrochloride
ATU	暫定使用承認	Temporary authorization for use
BCRP	乳がん耐性タンパク質	Breast cancer resistance protein
BSEP	-	Bile salt export pump
BID	1 日 2 回	*bis in die* (twice daily)
CRF	症例報告書	Case report form
CSR	治験総括報告書	Clinical study report
CYP450	シトクロム P450	Cytochrome P450
DEP	用量漸増期	Dose escalation period
ERT	酵素補充療法	Enzyme-replacement therapy
F	女性	Female
ITT	-	Intent to treat
IV	静脈内	Intravenous
M	男性	Male
MATE	-	Multidrug and toxin extrusion protein
MedDRA	国際医薬用語集	Medical Dictionary for Regulatory Activities
OAT	-	Organic anion transporter
OATP	-	Organic anion transporting polypeptide
OCT	-	Organic cation transporter
OLE	非盲検継続投与	Open-label extension
PCS	臨床上重要と思われる	Potentially Clinically Significant
P-gp	P 糖タンパク質	P-glycoprotein
PK	薬物動態	Pharmacokinetic
PT	基本語	Preferred term
QOD	隔日	*quaque otra die* (once every other day)
QTcB	Bazett 式で心拍数について補正した QT 間隔	QT duration corrected for heart rate by Bazett’s formula
QTcF	Fridericia 式で心拍数について補正した QT 間隔	QT duration corrected for heart rate by Fridericia’s formula
QTcI	被験者ごとに補正した QT 間隔	QT interval individual-based correction factor
SAE	重篤な有害事象	Serious adverse event
SGLT	ナトリウム・グルコース共役輸送体	Sodium-glucose cotransporter
SOC	器官別大分類	System organ class
TEAE	試験治療下で発現した有害事象	Treatment-emergent adverse event

1　医薬品への曝露

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1　臨床開発プログラム

ミガーラスタット 123 mg（ミガーラスタット塩酸塩として 150 mg に相当）経口カプセル（本剤 150 mg）の臨床開発プログラムは 20 試験で構成され、ファブリー病の古典型と遅発型の両表現型を対象とした。本プログラムでは、386 例の被験者に本剤（他の剤型を含む）が投与された（第 1 相：218 例、第 2 相及び第 3 相：ファブリー病患者 168 例）。20 試験の内訳は以下のとおりである。

- 第 1 相試験は 10 試験行われ（FAB-CL-103、AT1001-016、FAB-CL-101、FAB CL-102、FAB-CL-104、AT1001-014、MGM115806、AT1001-015、AT1001-010 及び AT1001-018）、対象とした被験者は 242 例（健康被験者：218 例、腎機能障害を有する被験者：24 例）、そのうち本剤投与例（他の剤型を含む）は 218 例、プラセボ投与例は 24 例であった。これら試験の詳細については 2.7.1 項及び 2.7.2 項に示す。
  - MGM115806 は日本人の健康成人を対象として行われた。
- 第 2 相試験は 6 試験、第 3 相試験は 4 試験行われ［ピボタル試験：2 試験、非盲検継続投与（OLE）試験：2 試験］、対象はファブリー病患者 180 例で、そのうち本剤の投与を受けた被験者は 168 例（男性：89 例、女性：79 例）、投与期間が 1 年を上回った被験者は 127 例であった（カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。
  - 第 2 相非対照、非盲検試験は 5 試験行われ（FAB-CL-201、FAB-CL-202、FAB-CL-203、FAB-CL-204 及び FAB-CL-205）、対象はファブリー病患者 27 例で、全例が本剤の投与を受け、これらの試験では幅広い用法・用量の安全性と忍容性が評価された（注：FAB-CL-201 試験では、この他に 6 例が、スクリーニングで脱落する前に本剤の投与を受けている。FAB-CL-205 試験に組み入れられた被験者 23 例は、本剤の先行試験を完了した被験者であるため、本剤総投与例数の算出に際し重複カウントは行っていない）。
  - 本剤とアガルシダーゼの併用投与が行われた第 2 相非盲検試験は 1 試験行われ（AT1001-013）、対象はファブリー病患者 20 例であった（注：本試験を構成する 2 つのステージそれぞれで本剤を投与された被験者が 3 例いたが、本剤総投与例数の算出に際し重複カウントは行っていない）。
- 第 3 相ランダム化、比較試験は 2 試験行われ（AT1001-012 及び AT1001-011 試験）、対象はファブリー病患者 127 例で、そのうち本剤のみの投与被験者は 70 例、実薬対照とした酵素補充療法（ERT）の施行被験者は 21 例（そのうち 15 例には後日、本剤が投与された）、プラセボ投与被験者は 33 例（そのうち 30 例には後日、本剤が投与された）であった（注：残りの 3 例は AT1001-012 試験で ERT 群にランダム割付けされたが残りの 3 例には治験薬は投与されなかった）。

- 第 3 相試験（AT1001-012）では日本人被験者 7 例が組み入れられ、うち本剤を投与された被験者は 6 例で、ERT のみを施行された被験者は 1 例であった（本剤-本剤群に 5 例、ERT-本剤群に 2 例がランダム割付けされ、ERT-本剤群の 1 例には本剤は投与されなかった）。
- 第 3 相非対照、OLE 試験は 2 試験行われ（AT1001-041、AT1001-042）、AT1001-041 試験には 85 例、AT1001-042 試験には 83 例が組み入れられ、AT1001-041 試験は終了した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で 77 例が AT1001-042 試験を継続中である（注：AT1001-041 及び AT1001-042 試験に組み入れられた被験者は、本剤の先行試験を完了した被験者であるため、本剤総投与例数の算出に際し重複カウントは行っていない）。

  第 3 相試験（AT1001-012）を完了した 7 例の日本人被験者中 5 例が AT1001-042 試験に移行した。このうち現在 4 例が AT1001-042 試験を継続中である。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点では、医師主導治験（IND108331）で 1 例及びコンパッショネートユース試験［オーストラリア、オーストリア、フランス及び米国での患者プログラム、医師主導プログラム、Sick Fund 及び暫定使用承認（ATU）を含む］で 14 例のファブリー病患者に本剤 150 mg が投与されていた。

進行中の本剤臨床開発プログラムの安全性データの大部分については、被験者集団、試験デザイン及び用法･用量に違いがあるためデータの併合は行っておらず、試験ごとに要約する。ただし、第 3 相試験の AT1001-011 及び AT1001-012 試験は、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の併合解析を行い、有害事象発現頻度を記載した。本臨床的安全性の概要では、全 20 試験から収集した個別成績（医師主導治験／コンパッショネートユース試験の 15 例は含まない）を記載する。

進行中の試験が 1 試験あり（AT1001-042）、本臨床的安全性の概要には 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までのデータを提示する。全臨床試験の概要については 2.7.6 項に示す。全 20 試験のうち進行中の 1 試験を除いた 19 試験を臨床データパッケージに含めた（評価資料：17 試験、参考資料：2 試験）。全 20 試験の試験デザイン、目的、被験者数、集団特性及び用法・用量等について表 2.7.4 - 1 に示す。

表 2.7.4 - 1　　本剤の臨床試験

Study Number and Title (Prior Sponsor Study Number)	Study Type; Study Design	Study Objectives	Subjects (Type, No., M/F, Mean Age [range])	Treatment (Dosage, Form, Dose, Route)
Bioavailability and Bioequivalence Studies in Healthy Volunteers				
AT1001-018 (Evaluation study) A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Dose Escalation Trial to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Migalastat Hydrochloride Given Intravenously to Healthy Volunteers with an Open-Label, Randomized, Two-Way Crossover Arm	Phase 1; double blind, placebo-controlled, single dose escalation with open-label, randomised, two-way cross-over arm	Investigate the PK, safety, and tolerability of migalastat following a single 2-hour IV infusion.	Healthy subjects 31 (13/18 M/F); 26 (18-43)y	A: Migalastat HCl/ 0.3 mg/kg IV or placebo B: Migalastat HCl/ 1.0 mg/kg IV or placebo C: Migalastat HCl/ 10.0 mg/kg IV or placebo D: Migalastat HCl/ 150 mg capsule/ oral and migalastat HCl/ 150 mg IV E: Migalastat HCl/ 150 mg IV and migalastat HCl/ 150 mg capsule/ oral
AT1001-016 (MGM116050) (Evaluation study) A Randomized, Open-Label, 5-Period Crossover Study to Evaluate the Effect of Meal Type and Timing on the Pharmacokinetics of Migalastat Hydrochloride in Healthy Volunteers	Phase 1, pharmacokinetic, food interaction; randomised, open-label, 5-period, cross-over, single dose	Estimate PK of migalastat HCl administered either in fasted or fed state	Healthy subjects 20 (12/8 M/F); 38.7 (23-56)y	A: Migalastat HCl/ 150 mg capsule/ oral /fasted; B: Migalastat HCl/ 150 mg capsule/ oral + glucose drink; C: Migalastat HCl/ 150 mg capsule/ oral + high fat meal 1 hr later; D: Migalastat HCl/ 150 mg capsule/ oral + light meal 1 hr later; E: Migalastat HCl/ 150 mg capsule/ oral + light meal 1 hr before
FAB-CL-103 (Evaluation study) Comparative, Randomized, Single-Dose, 3-way Crossover Fasting Bioavailability and Food Effect Study of Amicus Therapeutics, Inc. Capsule and Solution Formulations of AT1001 Following a 100 mg Dose in Healthy Adult Volunteers	Phase 1, pharmacokinetic, bioavailability, food effect; randomised, open-label, 3-period cross-over, single dose	Compare PK of migalastat HCl solution and migalastat HCl capsule Assess the influence of food on PK of migalastat HCl capsule	Healthy subjects 15 (15/0 M/F); 34.1 (19-55)y	A: Migalastat HCl/ 100 mg capsules (4×25 mg)/ oral/ fasted; B: Migalastat HCl/ 100 mg solution/ oral/ fasted; C: Migalastat HCl/ 100 mg capsules (4×25 mg)/ oral/ fed

Study Number and Title (Prior Sponsor Study Number)	Study Type; Study Design	Study Objectives	Subjects (Type, No., M/F, Mean Age [range])	Treatment (Dosage, Form, Dose, Route)
MGM115806 (Evaluation study) A Phase I, Randomized, Single-Blind, Four-Period Cross-Over, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Single Oral Doses of GR181413A/AT1001 in Healthy Japanese Subjects	Phase 1, Japanese subjects; single blind, randomised, placebo-controlled, cross-over, single dose escalation	Characterise the safety, tolerability, and PK of single doses of migalastat HCl in healthy Japanese subjects	Healthy Japanese subjects 14 (14/0 M/F); 28.4 (22-38)y	A: Migalastat HCl/ 50 mg / solution/ oral/ single dose or matching placebo B: Migalastat HCl/ 150 mg / capsule/ oral/ single dose or matching placebo C: Migalastat HCl/ 450 mg / capsule/ oral/ single dose or matching placebo
Pharmacokinetics in Healthy Volunteers				
FAB-CL-101 (Evaluation study) A Phase I, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Ascending Single Oral Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of AT1001 in Healthy Volunteers	Phase 1, first time in human; double blind, randomised, placebo-controlled, single dose escalation	Determine safety and tolerability of a single dose of migalastat HCl Characterise PK of a single dose of migalastat HCl	Healthy subjects 32 (32/0 M/F); 25.8 (19-47)y	A: Migalastat HCl/ 25 mg/ solution/ oral/ single dose or matching placebo B: Migalastat HCl/ 75 mg/ solution/ oral/ single dose or matching placebo C: Migalastat HCl/ 225 mg/ solution/ oral/ single dose or matching placebo D: Migalastat HCl/ 675 mg/ solution/ oral/ single dose or matching placebo
FAB-CL-102 (Evaluation study) A Phase I, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Ascending Multiple Oral Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of AT1001 in Healthy Volunteers	Phase 1, pharmacokinetic; double blind, randomised, placebo-controlled, repeat dose escalation	Determine safety and tolerability of repeat doses of migalastat HCl Characterise PK after repeat dose administration of migalastat	Healthy subjects 16 (16/0 M/F); 31.1 (22-48)y	A: Migalastat HCl/ 50 mg/ solution/ oral/ BID/ 7 days or matching placebo B: Migalastat HCl/ 150 mg/solution/ oral/ BID/ 7 days or matching placebo

Study Number and Title (Prior Sponsor Study Number)	Study Type; Study Design	Study Objectives	Subjects (Type, No., M/F, Mean Age [range])	Treatment (Dosage, Form, Dose, Route)
AT1001-014 (Evaluation study) A Phase 1 Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of [14C] AT1001 (Migalastat Hydrochloride) Following a Single Oral Administration in Healthy Volunteers	Phase 1, mass balance; open-label, single dose	Assess the excretion profile of a single 150 mg oral dose of migalastat HCl using [14C]-labelled migalastat HCl Characterise the plasma concentration profiles	Healthy subjects 6 (6/0 M/F); 39 (32-51)y	Migalastat HCl/ 150 mg containing 1μCi of radiocarbon / solution/ oral/ single dose
FAB-CL-104 (Reference study) A Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Dose Study of the Safety and Tolerability of Oral AT1001 in Healthy Male and Female Subjects	Phase 1, pharmacokinetic/ pharmacodynamic; double blind, randomised, placebo-controlled, single dose escalation	Determine safety and tolerability of a single dose of migalastat HCl Characterise PK Assess the cardio-dynamic effects	Healthy subjects 24 (15/9 M/F) 32 (22-45)y	A: Migalastat HCl/ 500 mg/solution/ oral/ single dose or matching placebo B: Migalastat HCl/ 1250 mg/ solution/ oral/ single dose or matching placebo C: Migalastat HCl/ 2000 mg/ solution/ oral/ single dose or matching placebo
Intrinsic Factors Pharmacokinetics				
AT1001-015 (Evaluation study) An Open-Label Study to Determine the Safety and Pharmacokinetics of AT1001 in Subjects with Impaired Renal Function and Healthy Subjects with Normal Renal Function	Phase 1, renal impairment; open-label, parallel group, single dose	Determine the safety, tolerability, and PK of a single dose of migalastat HCl administered to patients with impaired renal function and healthy subjects	Healthy subjects (8) and patients with varying degrees of stable renal impairment (8 mild, 8 moderate, 8 severe) 32 (23/9 M/F); 64 (40-74)y	Migalastat HCl/ 150 mg / capsule / oral/ single dose / empty stomach (no food within 4 hours before or 2 hours after dosing)

Study Number and Title (Prior Sponsor Study Number)	Study Type; Study Design	Study Objectives	Subjects (Type, No., M/F, Mean Age [range])	Treatment (Dosage, Form, Dose, Route)
Pharmacodynamics in Healthy Volunteers				
AT1001-010 (Evaluation study) A Double-Blind, Randomized, Double-Dummy, Positive and Placebo Controlled, Four-Arm Cross-Over Study of the Effects of a Single Dose of AT1001 (Migalastat Hydrochloride), at the Proposed Therapeutic and Supra-Therapeutic Dose, on the QT/QTc Intervals in Healthy Subjects	Phase 1; pharmacokinetic/ pharmacodynamic; double blind, randomised, placebo-controlled, active-controlled, cross-over	Evaluate the effect of a single dose of migalastat HCl on ventricular repolarisation Assess the PD relationship between plasma concentrations of migalastat and QTc intervals Characterise PK of a single dose of migalastat HCl	Healthy subjects 52 (26/26 M/F) 29.2 (21-54)y	A: Migalastat HCl/ 150 mg/ solution/ oral/ single dose and moxifloxacin/ placebo/ over-encapsulated tablet/ oral/ single dose B: Migalastat HCl/ 1250 mg/ solution/ oral/ single dose and moxifloxacin/ placebo/ over-encapsulated tablet/ oral/ single dose Migalastat HCl/ placebo/ solution/ oral/ single dose and moxifloxacin/ placebo/ over-encapsulated tablet/ oral/ single dose Migalastat HCl/ placebo/ solution/ oral/ single dose and moxifloxacin/ 400 mg/ over-encapsulated tablet/ oral/ single dose
Extrinsic Factors Pharmacokinetics				
AT1001-013 (Reference study) An Open-Label Phase 2A Study to Investigate Drug-Drug Interactions Between AT1001 (Migalastat Hydrochloride) and Agalsidase in Subjects with Fabry Disease	Phase 2A; drug-drug interaction, pharmacokinetic, open-label, 2-period, sequential groups	Evaluate the effects of migalastat HCl on the safety and plasma PK of agalsidase and vice versa	Patients with Fabry disease: ERT≥1 month Treatments A and B: 12 (12/0 M/F); 47.0 (37-60)y Treatment C: 11 (11/0 M/F); 40.1 (22-55)y	A: Migalastat HCl/ 150 mg + agalsidase B: Migalastat HCl/ 150 mg C: Migalastat HCl/ 450 mg + agalsidase

Study Number and Title (Prior Sponsor Study Number)	Study Type; Study Design	Study Objectives	Subjects (Type, No., M/F, Mean Age [range])	Treatment (Dosage, Form, Dose, Route)
Pharmacodynamics in Fabry Disease Subjects				
FAB-CL-201 (Evaluation study) A Phase 2, Open-Label, Multicenter, 12-Week Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AT1001 in Patients with Fabry Disease	Phase 2; open-label, multicentre, repeat-dose escalation	Evaluate the safety, tolerability, PK, and PD of different dosages of oral migalastat HCl in patients with Fabry disease	Patients with Fabry disease Eligible-enrolled patients: 9 (9/0 M/F) 37 (17-58)y Dosed screening failures: 6 (6/0 M/F) 43 (20-63)y	Treatment Period: Migalastat HCl/ 25 mg/ capsule/ oral/ BID/ Days 1-14 Migalastat HCl/ 100 mg/ capsule/ oral/ BID/ Days 15-28 Migalastat HCl/ 250 mg/ capsule/ oral/ BID/ Days 29-42 Migalastat HCl/ 25 mg/ capsule/ oral/ BID/ Days 43-84 Optional Extension Periods: Migalastat HCl/ 25 mg BID BID/ capsule/ oral/ Day 85 to Week 48 Migalastat HCl/ 50 mg QD/ capsule/ oral/ Week 48 to Week 96 Dosed screening failures: Migalastat HCl/ 150 mg QD/ capsule/ oral/ Day -28 to -15
FAB-CL-202 (Evaluation study) A Phase 2, Open-Label, Single Dose Level, 12-Week Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of AT1001 in Patients with Fabry Disease	Phase 2, open-label, multicentre, repeat dose study	Evaluate the safety and tolerability of oral migalastat HCl in patients with Fabry disease	Patients with Fabry disease 4 (4/0 M/F) 33 (18-65)y	Migalastat HCl/ 150 mg QOD/ capsule/ oral/ 12 weeks with optional extension to 48 weeks
FAB-CL-203 (Evaluation study) A Phase 2, Open-Label, Single Dose Level, 24-Week Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of AT1001 in Patients with Fabry Disease	Phase 2, open-label, multicentre, repeat dose study	Evaluate the safety and tolerability of oral migalastat HCl in patients with Fabry disease	Patients with Fabry disease 5 (5/0 M/F) 41.6 (31-55)	Migalastat HCl/ 150 mg QOD/ capsule/ oral/ 24 weeks with optional extension to 48 weeks

Study Number and Title (Prior Sponsor Study Number)	Study Type; Study Design	Study Objectives	Subjects (Type, No., M/F, Mean Age [range])	Treatment (Dosage, Form, Dose, Route)
FAB-CL-204 (Evaluation study) A Phase 2, Open-Label, Multiple Dose Level, 12-Week Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of AT1001 in Female Patients with Fabry Disease	Phase 2; open-label, multicentre, repeat dose study	Evaluate the safety, tolerability, PK, and PD of different dosages of oral migalastat HCl in female patients with Fabry disease	Female patients with Fabry disease 9 (0/9 M/F) 45 (36-62)y	Treatment Period: Migalastat HCl/ 50 mg/ capsule/ oral/ QOD/ 12 weeks Migalastat HCl/ 150 mg/ capsule/ oral/ QOD/ 12 weeks Migalastat HCl/ 250 mg/ capsule/ oral/ QOD/ 12 weeks Optional Extension Period: Continue same dose regimen as in treatment period for additional 36 weeks
FAB-CL-205 (Evaluation study) Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of AT1001 in Patients with Fabry Disease	Phase 2; multicentre, PD & disease outcomes; open-label extension (OLE)	Evaluate the long-term safety, tolerability, and PD and PK of oral migalastat HCl in patients with Fabry disease	Patients with Fabry disease 23 (14/9) 43 (19-66) y	Migalastat HCl/ 150 mg QOD/ capsule/ oral; treatment duration varies Dose escalation period: Migalastat HCl capsules 250 mg (3 days on / 4 days off) for 2 months; migalastat HCl capsules 500 mg (3 days on / 4 days off); treatment duration varies Migalastat HCl/ 150 mg QOD/ capsule/ oral; treatment duration varies
Controlled Studies in Fabry Disease Subjects				
AT1001-012 (Evaluation study) A Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of AT1001 and Enzyme Replacement Therapy (ERT) in Patients with Fabry Disease and AT1001-Responsive GLA Mutations, Who Were Previously Treated With ERT	Phase 3, pivotal safety and efficacy, multicentre, randomised, open-label, 18-month active-controlled study with optional 12-month OLE	Compare the efficacy and safety of migalastat HCl to ERT in patients with Fabry disease who were currently receiving ERT and had migalastat HCl-amenable mutations in GLA	Patients with Fabry disease, ERT-experienced 57 (25/32 M/F) 48.9 (18-72)y Migalastat: 36 (16/20 M/F) ERT: 21 (9/12 M/F)	Period 1: 18-month randomised open-label A: Migalastat HCl/ 150 mg QOD/ capsule / oral B: ERT (agalsidase alfa or agalsidase beta) Period 2: 12-month OLE Migalastat HCl/ 150 mg QOD/ capsule/ oral

Study Number and Title (Prior Sponsor Study Number)	Study Type; Study Design	Study Objectives	Subjects (Type, No., M/F, Mean Age [range])	Treatment (Dosage, Form, Dose, Route)
AT1001-011 (Evaluation study) A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacodynamics of AT1001 in Patients with Fabry Disease and AT1001-Responsive GLA Mutations	Phase 3, pivotal safety and efficacy, randomised, double blind, placebo-controlled, parallel group	Compare the pharmacodynamic effect of migalastat HCl to placebo and evaluate the efficacy and safety of migalastat HCl in patients with Fabry disease not receiving ERT and with migalastat HCl-amenable mutations in GLA.	Patients with Fabry disease, ERT-naïve or ERT-free ≥6 months 67 (24/43 M/F) 42.2 (16-68) y Migalastat-migalastat: 34 (12/22 M/F) Placebo-migalastat: 33 (12/21 M/F)	Migalastat HCl/ 150 mg QOD/ capsule/ oral or placebo; 6 months (Stage 1). Migalastat HCl/ 150 mg QOD/ capsule/ oral; 6 months open-label (Stage 2) + optional 12 months OLE A: migalastat–migalastat B: placebo–migalastat
Uncontrolled Studies in Fabry Disease Subjects				
AT1001-041 (Evaluation study) An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of Migalastat Hydrochloride Monotherapy in Subjects with Fabry Disease	Phase 3; OLE	Assess the long-term safety of migalastat HCl in the treatment of patients with Fabry disease who completed treatment in a previous study of migalastat HCl	Patients with Fabry disease Ongoing (13 as of 02 November 2015 cut-off date)	Migalastat HCl/ 150 mg QOD/ capsule/ oral; treatment duration varies with time of enrolment.
AT1001-042 (ongoing) (Not included in clinical data package) An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of Migalastat Hydrochloride Monotherapy in Subjects with Fabry Disease	Phase 3; OLE	Assess the long-term safety of migalastat HCl in the treatment of patients with Fabry disease who completed treatment in a previous study of migalastat HCl	Patients with Fabry disease Ongoing (67 as [redacted] cut-off date)	Migalastat HCl/ 150 mg QOD/ capsule/ oral; treatment duration varies with time of enrolment.

BID=*bis in die* (twice daily); ERT=enzyme-replacement therapy; F=female; HCl=hydrochloride; IV=intravenous; M= male; OLE=open-label extension; PD=pharmacodynamic; PK=pharmacokinetic; QOD=*quaque otra die* (once every other day); y=years
[1]Safety tables are provided for Study AT1001-042 within this report with data collected as of 22 Septembr 2016.

1.1.2 データの収集方法

本項に含めた試験では、人口統計学的特性及びベースライン特性、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、理学的検査、心電図及び併用薬に関するデータの収集とその報告方法を統一した。

安全性の評価は、TEAE の種類、発現頻度及び重症度並びにバイタルサイン測定値、臨床検査結果及び理学的検査値の変動に基づいて行った。TEAE は、国際医薬用語集（MedDRA Version 8.0 以上）に従い、治験担当医師の報告用語に近い下層語、基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いて読み替えた。

安全性データの収集方法を表 2.7.4 - 2 に示す。

表 2.7.4 - 2　　安全性データの収集方法

データ収集パラメータ	データの収集方法
有害事象の定義と収集法	有害事象とは、治験薬を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとと定義し、必ずしも当該治験薬との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。すなわち、有害事象とは、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わなかった。有害事象には、新たな疾患の発症及び以前から存在した基礎疾患・合併症の増悪も含まれる。 有害事象は、被験者の同意文書署名時点から症例報告書（CRF）の該当するページに記録した。有害事象の評価は、実施医療機関への各来院時に行い、試験期間中に有害事象が発現したら治験担当医師又は看護師等の治験協力者に必ず伝えるよう被験者に指示が与えられた。治験担当医師又は治験協力者は、各有害事象の重症度及び治験薬との関連性を評価した。 TEAE の発現件数を集計する際に、ある被験者に同一の SOC 又は PT に分類される事象が 2 件以上発現した場合、当該 SOC/PT について最も重い重症度区分に 1 回のみ集計した。
治験薬との関連性	治験担当医師又は治験分担医師は、各有害事象を確認し、以下の指針に従い治験薬との関連性を評価した。 • 確実に関連あり：治験薬の投与と明確な時間的関連性があり、治験薬又はその化学基に対する既知の反応であり、被験者の臨床状態やその他の要因では説明できない反応。 • おそらく関連あり：治験薬の投与との時系列が合理的で、被疑治験薬に対し既知又は予想される反応パターンであり、被験者の臨床状態で知られている特性では説明できない反応。 • 関連の可能性あり：治験薬の投与との時系列が合理的で、被疑治験薬に対し既知又は予想される反応パターンだが、別の要因によっても起こり得る反応。 • 関連の可能性は低い：治験薬の投与との時系列に合理性がないが、治験薬との関連の可能性を排除することはできない反応。 • 関連なし：要因と治験薬との間に関連がないことを示す十分なデータが存在する反応。 本剤の臨床開発プログラムの途中で、有害事象の関連性に関する区分を変更した。

データ収集パラメータ	データの収集方法
	試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象を「試験治療下で発現した因果関係が否定できない有害事象」又は「試験治療下で発現した因果関係が否定された有害事象」の 2 項目に分類する際に、「確実に関連あり」「おそらく関連あり」及び「関連の可能性あり」の 3 つの区分を「試験治療下で発現した因果関係が否定できない有害事象」と見なした試験は、AT1001-018、AT1001-014、AT1001-015、AT1001-013、AT1001-010、FAB-CL-104、FAB-CL-205、AT1001-012 及び AT1001-011 試験であった。 また、それら 3 つの区分に加え、「関連の可能性は低い」も含めた 4 つの区分を「試験治療下で発現した因果関係が否定できない有害事象」とした試験は、FAB-CL-201、FAB-CL-202、FAB-CL-203 及び FAB-CL-204 試験であった。 一方、AT1001-016、MGM115806 及び AT1001-041 試験ではこれら 5 つの区分を使用せず、質問「有害事象の原因は治験薬かもしれないとする合理的な可能性があるか」に対し、あり／なしの 2 項目による回答を収集した。
有害事象の重症度	個別有害事象の重症度の分類には以下の指針を使用した。 • 軽度：徴候、症状又は事象に気付くが、事象に耐えることは容易で、日常活動の妨げにはならなかった。 • 中等度：日常活動を妨げるほどの不快感であり、介入を必要とするが、機能不全には至らなかった。 • 重度：体の自由がきかず日常活動ができない、あるいは臨床状態が大きく影響を受け、介入が必要とされた。
重篤な有害事象	重篤な有害事象とは、死亡に至った、生命を脅かした、入院が必要となった、持続的又は重大な機能不全／生活能力の喪失に至った、先天性奇形／先天性欠損が生じた、あるいは試験治療下で発現し治験担当医師により重篤と判定された重大な健康状態に至った有害事象と定義した。
理学的検査	理学的検査とは、全身状態、皮膚、頸部（甲状腺を含む）、頭部、耳、眼、鼻及び喉、腹部、四肢、リンパ節、肺及び心臓の観察並びに簡略な神経学的評価などとした。臨床的に意味がある異常観察所見を CRF に記録した。新たに発現した又はベースライン（Visit 1）から増悪した、臨床的に意味のある異常観察所見は、有害事象として報告することとした。
バイタルサイン	血圧（収縮期及び拡張期）を同じ側の腕で測定し、呼吸数及び心拍数も測定した。5 分間安静にした後、座位又は仰臥位で測定した。いずれの来院時にも同じ体位で測定するものとした。体重及び身長を記録した。
心電図	標準的な心電図を実施し、読影を各実施医療機関で行った。投与開始前には存在せず有害事象の定義を満たす重大な所見は CRF に記録した。
臨床検査値	臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び妊娠検査）用の血液検体を採取し、中央測定施設及び／又は各実施医療機関で分析した。分析項目は、毎来院時の血液学的検査及び血清生化学的検査並びにスクリーニング時の血清妊娠検査などとした。尿検体も毎来院時に採取した。通常の尿検査は中央測定施設又は各実施医療機関で行い、尿妊娠検査は各実施医療機関で行った。

1.1.3　　解析方法

本剤の臨床開発プログラムにおける安全性データの解析方法を表 2.7.4 - 3 に示す。

表 2.7.4 - 3　　安全性データの解析方法

データ解析パラメータ	データの解析方法
解析の定義	本臨床的安全性の概要における主要な解析方法は、試験ごとに表形式で提示する。
被験者の背景、曝露状況及び併用薬	年齢、性別、人種、身長及び体重等の人口統計学的特性及びベースライン特性を要約した。曝露状況は被験者ごとに要約した。 治験薬の総投与期間別に総投与回数を一覧表にまとめた。
中止（被験者の完了状況）	治験薬の投与中止理由については被験者ごとの一覧を提示する。
有害事象	有害事象が発現した被験者の割合は、試験及び投与別に表にまとめ、全ての有害事象について SOC、PT 及び投与群別に要約した。 治験薬との因果関係を否定できない有害事象を要約した。 また、有害事象は、重症度及び治験薬との因果関係別に要約した。
死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象	死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象は、試験、投与群及び被験者別に一覧表にまとめた。
バイタルサイン	記述統計量については、ベースライン時及び毎来院時に、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、体重及び体格指数について投与群別に提示し、また、ベースライン時には身長も投与群別に提示する。また、臨床的に重要な可能性がある（Potentially Clinically Significant、以下「PCS」）バイタルサインもパラメータ別に要約した。
理学的検査	理学的検査の結果を身体カテゴリー別に正常又は異常に分類した。
心電図	心電図データは、測定時点ごとに記述的に要約した。正常、異常だが PCS でない、異常かつ PCS である、の 3 区分に分類された心電図の件数及び割合を各時点で投与別に要約した。
臨床検査値	カテゴリー分けしたベースライン及びベースライン後の臨床検査値（低値、正常値、高値）を比較するシフト解析では、シフト解析表を含む試験のベースライン後の測定時点ごとに要約した。

1.2　全般的な曝露状況

本剤の臨床開発プログラムにおいてミガーラスタット塩酸塩の経口投与を受けた総症例数（重複カウントなし）は、第 1 相 203 例、第 2 相 53 例、第 3 相 115 例であり、計 371 例であった。ミガーラスタット塩酸塩の静脈内投与を受けた被験者数は、この他に第 1 相試験で被験者 15 例（重複カウントなし）であった（ミガーラスタット塩酸塩の静脈内投与を受けた被験者は計 25 例で、このうち 10 例はミガーラスタット塩酸塩の経口投与も受けており、経口投与例としてカウント済み）。計 386 例（重複カウントなし）がミガーラスタット塩酸塩の経口又は静脈内投与を受けた。

治験薬以外の投与に関しては、第 1 相試験で、被験者 24 例がプラセボ投与を受けたほか、第 3 相試験では、被験者 21 例が ERT を施行され、33 例がプラセボの投与を受けた。このうち ERT が施行された 15 例及びプラセボの投与を受けた 30 例は後にミガーラスタット塩酸塩の投与を受けた。

その他に医師主導治験／コンパッショネートユース試験で 15 例がミガーラスタット塩酸塩の経口投与を受けた。

1.2.1　第 1 相試験における曝露状況

第 1 相試験においてミガーラスタット塩酸塩の各用量と各剤形の投与を受けた被験者数の要約を表 2.7.4 - 4 に示す。

242 例を対象として、第 1 相試験が 10 試験（FAB-CL-103、AT1001-016、AT1001-018、FAB-CL-101、FAB-CL-102、FAB-CL-104、AT1001-014、MGM115806、AT1001-015 及び AT1001-010）行われ、そのうち 218 例がミガーラスタット塩酸塩の投与を、また、24 例がプラセボの投与を受けた。腎機能障害患者が含まれた AT1001-015 以外の試験はいずれも健康被験者を対象として実施された。

表 2.7.4 - 4　　第 1 相試験における曝露状況：被験者数

Migalastat HCl dose	FAB-CL-103 (n=15)[1]	AT1001-016 (n=20)[1]	AT1001-018 (n=25)[1]	FAB-CL-101 (n=24)[1]	FAB-CL-102 (n=12)[1]	FAB-CL-104 (n=18)[1]	AT1001-014 (n=6)[1]	MGM115806 (n=14)[1]	AT1001-015 (n=32)[1]	AT1001-010 (n=52)[1]
	Relative BA and FE in HV	Effect of Meal Type and Timing on PK in HV	Placebo Controlled IV Dose Escalation and Absolute BA in HV	Placebo Controlled Ascending Single Oral Dose in HV	Placebo Controlled Ascending Multiple Oral Dose in HV	Placebo Controlled Ascending Single Oral Dose in HV	Single Oral Dose ADME in HV	Single Oral Dose PK in Healthy Japanese	PK in Impaired vs Normal Renal Function	QT of Proposed and Supra-Therapeutic Doses in HV
Duration of Treatment Period	Single dose	Single dose	Single dose	Single dose	7 days	Single dose	Single dose	Single dose	Single dose	Single dose
Oral Capsules										
100 mg	15									
150 mg		20	10					13	32	
450 mg								13		
Oral Solution										
25 mg				6						
50 mg					6			14		
75 mg				6						
100 mg	15									
150 mg					6		6			51
225 mg				6						
500 mg						6				
675 mg				6						
1250 mg						6				52
2000 mg						6				

2.7.4　臨床的安全性

ガラフォルド®カプセル 123mg

Migalastat HCl dose	FAB-CL-103 (n=15)[1]	AT1001-016 (n=20)[1]	AT1001-018 (n=25)[1]	FAB-CL-101 (n=24)[1]	FAB-CL-102 (n=12)[1]	FAB-CL-104 (n=18)[1]	AT1001-014 (n=6)[1]	MGM115806 (n=14)[1]	AT1001-015 (n=32)[1]	AT1001-010 (n=52)[1]
	Relative BA and FE in HV	Effect of Meal Type and Timing on PK in HV	Placebo Controlled IV Dose Escalation and Absolute BA in HV	Placebo Controlled Ascending Single Oral Dose in HV	Placebo Controlled Ascending Multiple Oral Dose in HV	Placebo Controlled Ascending Single Oral Dose in HV	Single Oral Dose ADME in HV	Single Oral Dose PK in Healthy Japanese	PK in Impaired vs Normal Renal Function	QT of Proposed and Supra-Therapeutic Doses in HV
Duration of Treatment Period	Single dose	Single dose	Single dose	Single dose	7 days	Single dose	Single dose	Single dose	Single dose	Single dose
Intravenous										
0.3 mg/kg			5							
1.0 mg/kg			5							
10.0 mg/kg			5							
150 mg			10							

ADME=absorption, distribution, metabolism, and excretion; BA=bioavailability; FE=food effect; HCl=hydrochloride; HV=healthy volunteers; IV=intravenous; PK=pharmacokinetic

[1] Column headers include the unique number of subjects (n) who received migalastat. Subjects who received other study drug(s) are not included.

健康被験者を対象としたバイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験

AT1001-018

本試験は、健康被験者を対象としたミガーラスタット塩酸塩点滴静注の安全性、忍容性及び薬物動態（PK）を評価する第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照単回漸増投与並びに非盲検、ランダム化、2 期クロスオーバー試験である。3 コホートそれぞれの健康被験者 5 例にミガーラスタット塩酸塩の静脈内単回投与を行い（コホート 1 = 0.3 mg/kg、コホート 2 = 1.0 mg/kg、コホート 3 = 10.0 mg/kg）、各コホートの別の健康被験者 2 例にはプラセボを投与した。さらに、コホート 4 の 10 例には、ミガーラスタット塩酸塩 150 mg の静脈内単回投与と本剤 150 mg の経口投与を行った。

AT1001-016

本試験は、健康被験者を対象とした食事の種類及びタイミングによるミガーラスタット塩酸塩の PK への影響を評価するランダム化、非盲検、5 期クロスオーバー試験であり、健康被験者 20 例に対し、本剤 150 mg（レジメン A = 空腹時投与、レジメン B = ブドウ糖飲料と同時投与、レジメン C = 高脂肪食摂取の 1 時間前に投与、レジメン D = 軽食摂取の 1 時間前に投与、レジメン E = 軽食摂取の 1 時間後に投与）の単回投与が 5 回行われた。レジメン E と A のみの完了後に被験者 1 例が中止した。

FAB-CL-103

本試験は、健康成人被験者を対象としたミガーラスタット塩酸塩カプセル剤及び経口液剤 100 mg 投与時の絶食下バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価するランダム化、単回投与、3 期クロスオーバー、比較試験であり、健康被験者 15 例に対し、ミガーラスタット塩酸塩 100 mg（25 mg × 4 カプセル：空腹時及び食後投与、経口液剤：空腹時投与）の単回投与が 3 回行われた。

健康被験者を対象とした PK 試験

MGM115806

本試験は、日本人健康被験者を対象としたミガーラスタット塩酸塩を単回経口投与したときの安全性及び PK を検討する第 1 相、ランダム化、単盲検、4 期クロスオーバー、プラセボ対照、用量漸増試験であり、健康被験者 13 例にミガーラスタット塩酸塩［50 mg 経口液剤、150 mg カプセル、450 mg カプセル（150 mg × 3 カプセル）］及びプラセボを単回投与した。別の 1 例に対し同意の撤回と試験中止の前に 50 mg 経口液剤のみが投与された。

FAB-CL-101

本試験は、健康被験者を対象としたミガーラスタットの安全性、忍容性及び PK を評価する第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回経口投与試験であり、各コホートの健康被験者 6 例にミガーラスタット塩酸塩経口液剤（コホート A = 25 mg、コホート B = 75 mg、コホート C = 225 mg、コホート D = 675 mg）の単回投与を行った。各コホートの別の健康被験者 2 例にはプラセボを投与した。

FAB-CL-102

本試験は、健康被験者を対象としたミガーラスタットの安全性、忍容性及び PK を評価する第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、漸増反復経口投与試験であり、健康被験者 6 例（コホート 1）にミガーラスタット塩酸塩経口液剤 50 mg を 1 日 2 回（BID）投与し、健康被験者 6 例（コホート 2）にミガーラスタット塩酸塩経口液剤 150 mg を BID 投与した。各コホートの別の健康被験者 2 例にはプラセボを投与した。各コホートの被験者に対し計 13 回の投与を行った。

AT1001-014

本試験は、健康被験者を対象とした単回経口投与したときの[^{14}C]-ミガーラスタット塩酸塩の吸収、代謝及び排泄を検討する第 1 相試験である。健康男性被験者 6 例に対し、1 μCi の放射能を含む[^{14}C]-ミガーラスタット塩酸塩経口液剤 150 mg を単回投与した。

FAB-CL-104

本試験は、健康な男性又は女性被験者を対象としたミガーラスタット塩酸塩を経口投与時の安全性及び忍容性を検討する二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験であり、各投与群の健康被験者 6 例にミガーラスタット塩酸塩経口液剤（500 mg、1250 mg 又は 2000 mg）の単回投与を行った。各投与群の別の健康被験者 2 例にはプラセボを投与した。

PK に及ぼす内因性要因の影響を検討した試験

AT1001-015

本試験は、腎機能障害を有する被験者及び腎機能正常健康被験者を対象としたミガーラスタット塩酸塩の安全性及び PK を検討する非盲検試験であり、健康被験者 8 例及び多様な重症度で状態が安定した腎機能障害患者 24 例（軽度 8 例、中等度 8 例、重度 8 例）に本剤 150 mg を単回経口投与した。

AT1001-010

本試験は、健康被験者を対象としたミガーラスタット塩酸塩の予定される臨床用量及びその臨床用量を超える用量を単回投与したときの QT/QTc 間隔に対する影響を検討する二重盲検、ランダム化、二重ダミー、陽性対照及びプラセボ対照、4 群クロスオーバー試験であり、被験者 51 例にミガーラスタット塩酸塩経口液剤 150 mg を単回投与し、52 例にミガーラスタット塩酸塩経口液剤 1250 mg を投与した。被験者 1 例がミガーラスタット経口液剤 150 mg の投与前に試験を中止した。全ての投与を完了した 51 例に対しモキシフロキサシン 400 mg（錠剤）を単回経口投与した。

1.2.2　　第 2 相及び第 3 相試験における曝露状況

第 2 相及び第 3 相試験で本剤の各用量を投与したファブリー病被験者の例数を、試験別に表 2.7.4 - 5 に示す。

ファブリー病被験者 180 例を対象として第 2 相試験が 6 試験、第 3 相試験が 4 試験行われ、そのうち本剤投与例数は 168 例（重複カウントなし）であった。

OLE 試験（FAB-CL-205、AT1001-041 及び AT1001-042）の被験者は先行試験を完了しており、本剤の投与を受けた総症例数には重複カウントしていない。

表 2.7.4 - 5　　第 2 相及び第 3 相試験における本剤への曝露状況：投与例数

Migalastat HCl dose	AT1001-013 (n=20)[1]	FAB-CL-201[2] (n=15)[1]	FAB-CL-202[2] (n=4)[1]	FAB-CL-203[2] (n=5)[1]	FAB-CL-204[2] (n=9)[1]	FAB-CL-205[5] (n=23)[1]	AT1001-012 (n=51)[1]	AT1001-011 (n=64)[1]	AT1001-041 (n=85)[1]	AT1001-042 (n=71)[1]
	DDI of Migalastat and Agalsidase in Fabry Disease	12-Week Multi-Dose Level PK/PD in Fabry Disease	12-Week Single Dose Level PD in Fabry Disease	24-Week Single Dose Level PD in Fabry Disease	12-Week Multi-Dose Level PD in Females with Fabry Disease	OLE of Studies FAB-CL-201, -202, -203, and -204	OL Migalastat vs ERT in Amenable Fabry Disease Patients	DB, Placebo-Controlled in Amenable Fabry Disease Patients	OLE of Studies FAB-CL-205, AT1001-012, and AT1001-011	OLE of Studies AT1001-012, andAT1001 - 041
	Oral Capsules									
Duration of Treatment Period (Total Duration Including Optional Extension)	Stage 1: Approximately 14 days Stage 2: approximately 14 days	12 weeks (96 weeks)	12 weeks (48 weeks)	24 weeks (48 weeks)	12 weeks (48 weeks)	48 months	OL period: 18 months OLE period: 30 months	DB period: 6 months Open-label period: month 7-12 Open-label Extension: month 13-24	NA[9]	NA[9]
Drug Exposure (Mean)	Stage 1: 2 doses Stage 2: 1 dose	69.6 weeks	44.6 weeks	49.1 weeks	50 mg: 46.7 weeks 150 mg: 49.4 weeks 250 mg: 49.2 weeks	3.59 years	OL period: 522.19 days OLE period: 401.36 days	Migalastat-Migalastat: 21.67 months Placebo-Migalastat: 22.56 months	20.52 months	Ongoing
50 mg		9[4]			2					
150 mg	12[7]	6[3]	4	5	4	18[6]	51	64	85	83
200 mg		9[4]								
250 mg					3	23[6]				
300 mg						1[6]				
450 mg	11[7,8]									
500 mg		9[4]				23[6]				

DB=double-blind; DDI=drug-drug interaction; ERT=enzyme-replacement therapy; HCl=hydrochloride; OL=open-label; OLE=open-label extension; PD=pharmacodynamic; PK=pharmacokinetic

[1] Column headers include the number of subjects (n) who received migalastat. Subjects who received other study drug(s) are not included.

[2] In Studies FAB-CL-201, FAB-CL-202, FAB-CL-203, and FAB-CL-204, 25 mg capsules were utilised.

[3] In Study FAB-CL-201, an additional 6 subjects were dosed screen-failures, who received 150 mg quaque die (once daily) (QD) for up to 2 weeks. As part of eligibility screening under Protocol Amendment 3, which used an in vivo assay, subjects received migalastat for 2 weeks; those which failed screening did not continue in the study.
[4] In Study FAB-CL-201, subjects received 25 mg bis in die (twice daily) (BID) on Days 1-13 and the morning of Day 14, then 100 mg BID on Days 15-27 and the morning of Day 28, then 250 mg BID on Days 29-41 and the morning of Day 42, then 25 mg BID on Days 43-84, then an optional extension of25 mg BID from Day 84 to Week 48, then an additional optional extension of 50 mg QD from Week 48 to end of study.
[5] In Study FAB-CL-205, the original protocol and Amendment #1 utilised 25 mg capsules (6 x 25 mg for the 150 mg dose), Amendment #2 also utilised 25 mg capsules (10 × 25 mg for the 250 mg dose, and 20 × 25 mg for the 500 mg dose), Amendment #3 utilised 250 mg capsules (2 × 250 mg for the 500 mg dose), and Amendments #4-6 utilised 150 mg capsules (a single capsule for the 150 mg dose).
[6] In Study FAB-CL-205, the pre-dose-escalation period dosed at 150 mg quaque otra die (once every other day) (QOD), followed by the dose-escalation period (DEP) at 250 mg and 500 mg for 3 days on / 4 days off, followed by the post-dose-escalation period at 500 mg (or reduced dose for one subject) for 3 days on / 4 days off, followed by a switch to 150 mg QOD. Four subjects did not receive 150 mg as they withdrew from the study during the DEP period and prior to Amendment #4. Another subject’s dose was reduced during the DEP from 500 mg (3 days on / 4 days off) to 300 mg (3 days on / 4 days off) and the subject remained at that dose and regimen throughout the remainder of the study. Two other subjects' dose was reduced in DEP and post-DEP from 500 mg (3 days on / 4 days off) to 250 mg (3 days on / 4 days off) and was then switched to 150 mg every other day in Amendment #4. For Subject 2-0202 during the 4th year of treatment, the dose of 150 mg remained the same but the regimen changed to every 4th day.
[7] In Study AT1001-013, subjects in Stage 1 received two 150 mg doses: once in combination with agalsidase, and once alone. In Stage 2, subjects received 450 mg (3 × 150 mg capsules) in combination with agalsidase.
[8] In Study AT1001-013, 3 subjects were enrolled in both stages: subjects 2017-001, 2018-001, and 2018-004 from Stage 1 were re-enrolled and were newly identified in Stage 2 as subjects 2017-003, 2018-005, and 2018-006, respectively. Thus, 3 of the 11 subjects who received 450 mg migalastat HCl are not unique.
[9] Study AT1001-041 was been discontinued for logistic reasons and patients have been transferred to Study AT1001-042. For both studies, there is no set duration of treatment period.

PK に及ぼす外因性要因を検討した試験

AT1001-013

本試験は、ファブリー病患者を対象とした本剤とアガルシダーゼの薬物相互作用を検討する非盲検第 2a 相試験であり、被験者 20 例（重複カウントなし）に対し、各ステージにおいて遺伝子組換えアガルシダーゼ 3 用量（アガルシダーゼ ベータ 0.5 mg/kg 又は 1.0 mg/kg、あるいはアガルシダーゼ アルファ 0.2 mg/kg）のうち 1 用量を投与し、これと併用して、ステージ 1 において本剤 150 mg（150 mg × 1 カプセル）を又はステージ 2 において本剤 450 mg（150 mg × 3 カプセル）を投与した。ステージ 1 では、被験者 12 例に本剤 150 mg の単回投与を 2 回（単独及びアガルシダーゼと併用）行い、総曝露量は 1 例あたり 300 mg であった。ステージ 2 では、被験者 11 例に本剤 450 mg の単回投与を 1 回（アガルシダーゼと併用）行い、総曝露量は 1 例あたり 450 mg であった。なお、被験者 3 例が両方のステージに組み入れられた。ステージ 1 の被験者番号 2017-001、2018-001 及び 2018-004 はステージ 2 に再度組み入れられ、新たな被験者番号はそれぞれ 2017-003、2018-005 及び 2018-006 であった。本試験の投与期は、投与期 1（アガルシダーゼのみ）、投与期 2（アガルシダーゼ + 本剤）及び投与期 3（本剤のみ）と定義した。ステージ 1 では 3 投与期全てを評価し、ステージ 2 では投与期 1 と投与期 2 を評価した。

ファブリー病を対象とする薬力学試験

FAB-CL-201

本試験はファブリー病患者を対象とした本剤の安全性、忍容性、PK 及び薬力学を評価する第 2 相、非盲検、多施設共同、12 週間試験であり、被験者 9 例に対し、本剤を Day 1 から Day 13 まで本剤 25 mg を BID、Day 14 に朝 1 回投与し、次いで Day 15 から Day 27 まで 100 mg（25 mg × 4 カプセル）を BID、Day 28 に朝 1 回投与し、Day 29 から Day 41 まで 250 mg（25 mg × 10 カプセル）を BID、Day 42 に朝 1 回投与し、Day 43 から Day 84 まで 25 mg（カプセル）を BID、さらに Day 84 から Week 48 まで任意の継続投与として 25 mg を BID、その後 Week 48 から試験終了まで任意の追加継続投与として 50 mg を 1 日 1 回投与した。投与期間は、0～12 週間が 1 例、24～36 週間が 1 例、36 週～48 週間が 1 例、60 週間超が 6 例であった。治験薬の平均曝露期間は 69.6 週間（中央値：85.3 週間、範囲：1.7～96.7 週間）であった。さらに、6 例が本剤 150 mg（25 mg × 6 カプセル）の 2 週間投与後、スクリーニングで不適格とされた。

FAB-CL-202

本試験は、ファブリー病患者を対象とした本剤の安全性、忍容性及び薬力学を評価する第 2 相、非盲検、単一用量、12 週間試験であり、被験者 4 例に本剤 150 mg（25 mg × 6 カプセル）を 12 週間隔日（QOD）投与し、これに任意の 36 週継続投与が続いた。投与期間は、1 例が 28.9 週間、3 例が 48 週間超であった。治験薬の平均曝露期間は 44.6 週間（中央値：48.9 週間、範囲：28.9～52.0 週間）であった。

FAB-CL-203

本試験は、ファブリー病患者を対象とした本剤の安全性、忍容性及び薬力学を評価する第 2 相、非盲検、単一用量、24 週間試験であり、被験者 5 例に本剤（25 mg × 6 カプセル）を 24 週間

QOD 投与し、これに任意の 24 週間継続投与が続いた。5 例の投与期間はいずれも 44 週間を上回った。治験薬の平均曝露期間は 49.1 週間（中央値：48.6 週間、範囲：48.6～50.1 週間）であった。

FAB-CL-204

本試験は、女性ファブリー病患者を対象とした本剤の安全性、忍容性及び薬力学を評価する第 2 相、非盲検、複数用量、12 週間試験であり、被験者 9 例に本剤［50 mg（25 mg × 2 カプセル）：2 例、150 mg（25 mg × 6 カプセル）：4 例、250 mg（25 mg × 10 カプセル）：3 例］を 12 週間 QOD 投与し、これに任意の 36 週間継続投与が続いた。被験者の投与期間はいずれも 44 週間を上回った。用量 50 mg の被験者 2 例の治験薬平均曝露期間は 46.7 週間（中央値：46.7 週間、範囲：45.1～48.3 週間）であった。用量 150 mg の被験者 4 例の治験薬平均曝露期間は 49.4 週間（中央値：48.4 週間、範囲：47.9～52.7 週間）であった。用量 250 mg の被験者 3 例の治験薬平均曝露期間は 49.2 週間（中央値：48.3 週間、範囲：48.0～51.4 週間）であった。

FAB-CL-205

本試験は、ファブリー病患者を対象とした本剤の長期安全性、忍容性及び薬力学を評価する OLE 試験であり、先行する第 2 相試験に組み入れられた被験者 23 例を組み入れた［FAB-CL-201（6 例）、FAB-CL-202（3 例）、FAB-CL-203（5 例）又は FAB-CL-204（9 例）］。本試験全体での曝露期間中央値は 4.14 年（範囲：1.0～4.7 年）であり、本剤の投与被験者・年は 82.7 患者・年であった。投与期間が最も長かった用法・用量は、150 mg QOD 投与（用量漸増期前及び後）（42.7 患者・年）及び 500 mg 3 日投与、4 日休薬（31.6 患者・年）であった。

FAB-CL-205 試験における用法・用量別の本剤曝露状況を表 2.7.4 - 6 に示す。

表 2.7.4 - 6　　FAB-CL-205 試験における本剤の曝露期間

	Migalastat HCl					
	150 mg QOD Pre-DEP (N=15)	150 mg QOD Post DEP (N=18)	250 mg (3 on / 4 off) (N=23)	300 mg (3 on / 4 off) (N=1)	500 mg (3 on / 4 off) (N=23)	Overall (N=23)
Sum (patient-years)	7.1	35.6	6.1	2.2	31.6	82.7
Mean (SD)	0.48 (0.289)	1.98 (0.404)	0.27 (0.374)	2.25	1.37 (0.410)	3.59 (1.145)
Median	0.62	2.04	0.15	2.25	1.41	4.14
Min., Max.	0.1, 0.8	1.0, 2.4	0.1,1.7	2.2, 2.2	0.1, 1.8	1.0, 4.7

DEP=dose-escalation period, QOD=*quaque otra die* (once every other day); SD=standard deviation
The dose and regimen in the original protocol and Amendment #1 was 150 mg (6 × 25 mg oral capsules) migalastat HCl every other day. Amendment #2 added a 4 month DEP during which all patients received 250 mg (10 × 25 mg oral capsules) migalastat HCl 3 days on / 4 days off for 2 months, and then 500 mg (20 × 25 mg oral capsules) migalastat HCl 3 days on / 4 days off for 2 months, followed by a post dose escalation period at the 500 mg dose. Amendment #4 resumed dosing at 150 mg QOD (150 mg oral capsules) migalastat HCl.

ファブリー病を対象とする比較対照試験

AT1001-012

本試験は、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有し、かつ ERT 施行歴のあるファブリー病患者を対象とした本剤と ERT の有効性及び安全性を比較するランダム化、非盲検試験であり、ERT 施行中の 60 例を、ERT から本剤 150 mg QOD 投与に切り替える群（36 例）又は ERT を継続する群（24 例、うち 3 例は投与前に同意を撤回）のいずれかにランダム割付けした。本剤群で投与を受けた 36 例の 18 ヵ月間の非盲検ランダム化投与期（18-Month）における治験薬平均曝露期間は 522.19 日間（中央値：540.00 日間、範囲：106.0～574.0 日間）であった。ERT 群で投与を受けた 21 例の ERT 平均施行期間は 476.67 日間（中央値：524.00 日間、範囲：155.0～540 日間）であった。

安全性解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回以上受けた ITT 集団の全被験者とした。非盲検ランダム化投与期（18-Month）では本剤又は ERT のいずれかを投与した。非盲検ランダム化投与期（18-Month）後、被験者に対し 12 ヵ月の OLE に参加する選択肢が提供され、12 ヵ月 OLE 期では全ての被験者に本剤を投与した。

臨床的安全性の概要全体をとおして、最初に本剤と ERT を比較する非盲検ランダム化投与期（18-Month）の安全性データを提示し、次いで、本剤の投与を 1 回以上受けた全被験者（「全本剤群」とする。）を対象とした試験期間全体（0～30-Month）の安全性データを提示する。全本剤群には 12 ヵ月の OLE 期に ERT から本剤に投与を切り替えた被験者も含まれている。

12 ヵ月 OLE 期では、本剤の投与を継続した 33 例（本剤-本剤群）の OLE 期における平均曝露期間は 401.36 日間（中央値：364.00 日間、範囲：7.0～565.0 日間）であった。ERT から本剤投与に切り替えた 15 例（ERT-本剤群）の平均曝露期間は 433.53 日間（中央値：462.00 日間、範囲：33.0～549.0 日間、OLE 期）であった。当該試験の実施計画書では、OLE 期終了後、被験者は各国の規制に従い、異なるプロトコール又はコンパッショネートユース試験でさらに本剤を投与されることができた。

試験期間全体（0～30-Month）では、本剤-本剤群 33 例の平均曝露期間は 943.73 日間（中央値：904.00 日間、範囲：561.0～1106.0 日間）であった。AT1001-012 試験には日本人被験者が 7 例含まれ、うち 6 例が本剤の投与を受け（1 例が ERT-本剤群及び 5 例が本剤-本剤群）、残る 1 例は ERT のみの投与を受けた。本剤の投与を受けた日本人被験者 6 例の曝露期間の中央値は 900.00 日（範囲：301.0～905.0 日間）であった。

日本人被験者 7 例中 5 例が試験を完了した。

AT1001-011

本試験は、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有するファブリー病患者を対象とした本剤の有効性、安全性及び薬力学特性を評価する二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験であり、ステージ 1 では本剤 150 mg（34 例）又はプラセボ（33 例）の 6 ヵ月 QOD 投与のいずれかに被験者 67 例をランダム割付けした。次いで 63 例がステージ 2 に移行し、本剤 150 mg QOD 投与が 6 ヵ月間行われ、これに任意の 12 ヵ月間 OLE 期が続いた。本剤-本剤群（ステージ 1 + ステージ 2 + 継続投与）の 34 例における治験薬平均曝露期間は 21.67 ヵ月（中央値：23.70 ヵ月間、範囲：5.7

～25.6 ヵ月間）であった。プラセボ-本剤群（ステージ 1 + ステージ 2 + 継続投与）の 32 例における治験薬平均曝露期間は 22.56 ヵ月（中央値：23.74 ヵ月間、範囲：1.2～34.6 ヵ月間）であった。本試験で投与を受けた全 66 例の治験薬平均曝露期間は 22.10 ヵ月（中央値：23.72 ヵ月間、範囲：1.2～34.6 ヵ月間）であった。

ファブリー病を対象とする非対照（継続）試験

AT1001-041

先行する FAB-CL-205、AT1001-011 又は AT1001-012 試験に参加した被験者に本剤 150 mg を QOD 投与した。被験者 85 例が本試験に参加した。本試験で投与を受けた被験者の治験薬平均曝露期間は 20.52 ヵ月であり、全被験者の 76.5%（65 例）が試験を完了した。

AT1001-042

先行する AT1001-012 又は AT1001-041 試験に参加した被験者に本剤 150 mg を QOD 投与する。被験者 83 例が組み入れられ、データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で被験者 77 例が進行中であった。

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1　　第 1 相試験の人口統計学的特性

第 1 相試験 10 試験に組み入れられた被験者は 242 例であった。これら第 1 相試験の人口統計学的情報を表 2.7.4 - 7 に示す。

表 2.7.4 - 7　　第 1 相試験の人口統計学的特性

Study	FAB-CL-103	AT1001-016	AT1001-018	FAB-CL-101	FAB-CL-102	FAB-CL-104	AT1001-014	MGM 115806	AT1001-015	AT1001-010
Short-Hand Title	Relative BA and FE in HV	Effect of Meal Type and Timing on PK in HV	Placebo Controlled IV Dose Escalation and Absolute BA in HV	Placebo Controlled Ascending Single Oral Dose in HV	Placebo Controlled Ascending Multiple Oral Dose in HV	Placebo Controlled Ascending Single Oral Dose in HV	Single Oral Dose ADME in HV	Single Oral Dose PK in Healthy Japanese	PK in Impaired vs Normal Renal Function	QT of Proposed and Supra-Therapeutic Doses in HV
N	15	20	31	32	16	24	6	14	32	52
Age (Years)										
Mean (Standard Deviation)	34.1 (13.0)	38.7 (9.89)	26 (8)	25.8 (7.6)	31.1 (8.5)	32 (7)	39 (9)	28.4 (4.89)	64 (7.00)	29.2 (11.3)
Median (Minimum-Maximum)	32.0 (19-55)	41.5 (23-56)	22 (18-43)	22.0 (19-47)	29.5 (22-48)	31 (22-45)	34 (32-51)	27.5 (22-38)	66 (40-74)	24.0 (21-54)
Gender, n (%)										
Female	0 (0.0)	8 (40.0)	18 (58.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (37.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (28.1)	26 (50.0)
Male	15 (100.0)	12 (60.0)	13 (42.0)	32 (100.0)	16 (100.0)	15 (62.5)	6 (100.0)	14 (100.0)	23 (71.9)	26 (50.0)
Race, n (%)										
Black – African American/ African Heritage	0 (0.0)	5 (25.0)	3 (10)	2	7	10 (41.7)	1 (16.7)[1]	0 (0.0)	3 (9.4)[1]	5 (9.6)
White – White/Caucasian/ European Arabic/ North African Heritage	15 (100.0)	15 (75.0)	26 (84)	27	7	12 (50.0)	3 (50.0)[1]	0 (0.0)	26 (81.3)[1]	41 (78.9)
Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3)	1	NA[2]	1 (4.2)	1 (16.7)[1]	14 (100.0)	3 (9.4)[1]	4 (7.7)
White + Black	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3)	NA[2]	NA[2]	1 (4.2)	1 (16.7)[1]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
American Indian/ Alaskan Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA[2]	NA[2]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)

2.7.4　臨床的安全性

ガラフォルド®カプセル 123mg

Study	FAB-CL-103	AT1001-016	AT1001-018	FAB-CL-101	FAB-CL-102	FAB-CL-104	AT1001-014	MGM 115806	AT1001-015	AT1001-010
Short-Hand Title	Relative BA and FE in HV	Effect of Meal Type and Timing on PK in HV	Placebo Controlled IV Dose Escalation and Absolute BA in HV	Placebo Controlled Ascending Single Oral Dose in HV	Placebo Controlled Ascending Multiple Oral Dose in HV	Placebo Controlled Ascending Single Oral Dose in HV	Single Oral Dose ADME in HV	Single Oral Dose PK in Healthy Japanese	PK in Impaired vs Normal Renal Function	QT of Proposed and Supra-Therapeutic Doses in HV
Ethnicity, n (%)										
Hispanic or Latino	0 (0.0)	8 (40.0)	0 (0.0)	2[3]	2[3]	6 (25.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	18 (56.3)[1]	4 (7.7)
Not Hispanic or Latino	15 (100.0)	12 (60.0)	31 (100.0)	NA[3]	NA[3]	18 (75.0)	5 (83.3)	14 (100.0)	14 (43.8)[1]	48 (92.3)

ADME=absorption, distribution, metabolism, and excretion; BA=bioavailability; FE=food effect; HCl=hydrochloride; HV=healthy volunteers; IV=intravenous; NA=not available; PK=pharmacokinetic

[1] Due to rounding, total is >100%

[2] Summary data not available, only by individual subject.

[3] Data on ethnicity were not reported separately from race.

1.3.2　　第 2 相及び第 3 相試験の人口統計学的特性

第 2 相試験 6 試験、第 3 相試験 4 試験（ピボタル試験：2 試験、OLE 試験：2 試験）に組み入れられた被験者はファブリー病患者 180 例であった。先行試験を完了した OLE 試験の被験者については重複カウントしていない。

ファブリー病患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験の人口統計学的特性を表 2.7.4 - 8 に示す。

表 2.7.4 - 8　　ファブリー病患者を対象とする第 2 相及び第 3 相試験の人口統計学的特性

Study	AT1001-013[5]	FAB-CL-201	FAB-CL-202	FAB-CL-203	FAB-CL-204[8]	FAB-CL-205	AT1001-012	AT1001-011	AT1001-041	AT1001-042
Short-Hand Title	DDI of Migalastat and Agalsidase in Fabry Disease	12-Week Multi-Dose Level PK/PD in Fabry Disease	12-Week Single Dose Level PD in Fabry Disease	24-Week Single Dose Level PD in Fabry Disease	12-Week Multi-Dose Level PD in Females with Fabry Disease	OLE of Studies FAB-CL-201, -202, -203, and -204	OL Migalastat vs ERT in Amenable Fabry Disease Patients	DB, Placebo-Controlled in Amenable Fabry Disease Patients	OLE studies AT1001-012, and AT1001-011 in Amenable Fabry Disease Patients	OLE studies AT1001-012, and AT1001-041 in Amenable Fabry Disease Patients
Clinical Phase	2a	2	2	2	2	2	3	3	3	3
N (safety population)	12/11	93	4	5	9 (2/4/3)	23	57	67	85	83
Age (Years)										
Mean (Standard Deviation)	47.0/40.1 (6.84/11.11)	36.7 (13.0)	33.3 (21.5)	41.6 (9.5)	49.0/44.8/44.0 (18.4/9.95/2.65)	43.1 (11.3)	48.9 (14.21)	42.2 (11.99)	48.8 (12.25)	51.7 (12.16)
Median (Minimum-Maximum)	46.0/39.0 (37-60)/ (22-55)	39.0 (17-58)[3]	25.0 (18-65)	39.0 (31-55)	49.0/41.5/43.0 (36-62/37-59/42-47)	42.0 (19-66)	53.0 (18-72)	45.0 (16-68)	49.0 (18-73)	51.0 (21-74)
Gender, n (%)										
Female	0 (0.0)/ 0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)/ 4 (100.0)/ 3 (100.0)	9 (39.1)	32 (56.1)	43 (64.2)	52 (61.2)	49 (59.0)
Male	12 (100.0)/ 11 (100.0)	9 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	0 (0.0)/ 0 (0.0)/ 0 (0.0)	14 (60.9)	25 (43.9)	24 (35.8)	33 (38.8)	34 (41.0)
Race, n (%)										
Black – African American/ African Heritage	0/0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)/ 0 (0.0)/ 0 (0.0)	NA[7]	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Study	AT1001-013[5]	FAB-CL-201	FAB-CL-202	FAB-CL-203	FAB-CL-204[8]	FAB-CL-205	AT1001-012	AT1001-011	AT1001-041	AT1001-042
Short-Hand Title	DDI of Migalastat and Agalsidase in Fabry Disease	12-Week Multi-Dose Level PK/PD in Fabry Disease	12-Week Single Dose Level PD in Fabry Disease	24-Week Single Dose Level PD in Fabry Disease	12-Week Multi-Dose Level PD in Females with Fabry Disease	OLE of Studies FAB-CL-201, -202, -203, and -204	OL Migalastat vs ERT in Amenable Fabry Disease Patients	DB, Placebo-Controlled in Amenable Fabry Disease Patients	OLE studies AT1001-012, and AT1001-011 in Amenable Fabry Disease Patients	OLE studies AT1001-012, and AT1001-041 in Amenable Fabry Disease Patients
White – White/Caucasian/ European /Arabic/ North African Heritage	12/11	8 (88.9)	1 (25.0)	5 (100.0)	0 (0.0)/ 3 (75.0)/ 3 (100.0)	NA[7]	48 (84.0)	65 (97.0)	82 (96.5)	77 (92.8)
Asian	0/0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)/ 0 (0.0)/ 0 (0.0)	NA[7]	7 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (7.2)
White + Black	0/0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)/ 0 (0.0)/ 0 (0.0)	NA[7]	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA
Hispanic	0/0	0 (0.0)	3 (75.0)	0 (0.0)	1 (50.0)/ 1 (25.0)/ 0 (0.0)	NA[7]	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA
Multiple	0/0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)/ 0 (0.0)/ 0 (0.0)	NA[7]	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0/0	1 (11.1)[9]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)/ 0 (0.0)/ 0 (0.0)	NA[7]	0 (0.0)	2 (3.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
Missing	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2 (2.4)	NA
Ethnicity, n (%)										
Hispanic or Latino	0/0	NA[6]	3 (75.0)	NA[6]	NA[6]	NA[7]	1 (5)[1]	2 (10.0)[4]	5 (14.3)	1 (1.2)

2.7.4　臨床的安全性

ガラフォルド®カプセル 123mg

Study	AT1001-013[5]	FAB-CL-201	FAB-CL-202	FAB-CL-203	FAB-CL-204[8]	FAB-CL-205	AT1001-012	AT1001-011	AT1001-041	AT1001-042
Short-Hand Title	DDI of Migalastat and Agalsidase in Fabry Disease	12-Week Multi-Dose Level PK/PD in Fabry Disease	12-Week Single Dose Level PD in Fabry Disease	24-Week Single Dose Level PD in Fabry Disease	12-Week Multi-Dose Level PD in Females with Fabry Disease	OLE of Studies FAB-CL-201, -202, -203, and -204	OL Migalastat vs ERT in Amenable Fabry Disease Patients	DB, Placebo-Controlled in Amenable Fabry Disease Patients	OLE studies AT1001-012, and AT1001-011 in Amenable Fabry Disease Patients	OLE studies AT1001-012, and AT1001-041 in Amenable Fabry Disease Patients
Not Hispanic or Latino	12/11	NA[6]	1 (25.0)	NA[6]	NA[6]	NA[7]	13 (59)[1]	18 (90.0)[4]	30 (85.7)	24 (28.9)
Japanese	0/0	NA[6]	0 (0.0)	NA[6]	NA[6]	NA[7]	7 (32)[1]	0 (0.0)[4]	0 (0.0)	5 (6.0)
Missing	0/0	NA[6]	0 (0.0)	NA[6]	NA[6]	NA[7]	1 (5)[1]	0 (0.0)[4]	NA	NA

DB=double-blind; DDI=drug-drug interaction; ERT=enzyme-replacement therapy; HCl=hydrochloride; NA=not available; OL=open-label; OLE=open-label extension; PD=pharmacodynamic; PK=pharmacokinetic

[1] Due to rounding, total is >100%; data for sites in the United States and Japan only

[2] Summary data not available, only by individual subject or by treatment group.

[3] In addition to the 9 eligible-enrolled subjects, there were 6 subjects in the dosed screen-failure group.

[4] Data are for United States sites only.

[5] Data from AT1001-013 are presented in the format Stage 1/Stage 2, as data were tabulated only by Stage, rather than across all subjects.

[6] Data on ethnicity were reported separately from race.

[7] Data on race and ethnicity were not collected.

[8] Data from FAB-CL-204 are presented in the format 50 mg *quaque otra die* (once every other day) (QOD)/150 mg QOD/250 mg QOD as data were tabulated only by treatment group, rather than across all subjects.

[9] Reported as “Other (Hispanic)”

2　有害事象

2.1　有害事象の解析

本剤の添付文書案に記述した副作用情報は AT1001-011 試験及び AT1001-012 試験のデータを根拠とした。

対応する PT が存在する SOC のみ表に示しており、ある SOC がリストになければ、その SOC では PT の報告がなかったことを意味する。

2.1.1　比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1　第 1 相試験における有害事象の解析

第 1 相試験において最も発現頻度の高かった有害事象は、被験者全体で 242 例中 24 例（10%）に発現した頭痛であり、そのうち 19 例（全体の 7.9%）がミガーラスタット塩酸塩投与時の発現であった。頭痛の発現頻度に、用量又は投与経路に関連した明らかな傾向は見られなかった。その他の有害事象の発現例数は 1 試験あたり 1 例程度であり、その他のほとんどの有害事象は 1 試験に 1 例のみに見られた単発の事象であった。

2.1.1.1.1　第 1 相試験で発現した TEAE

AT1001-018

試験全体で、組み入れられた被験者 31 例中 9 例（29%）に TEAE が発現した（表 2.7.4 - 46）。発現した TEAE は計 20 件であった。TEAE はいずれも軽度であった。TEAE のうち、プラセボ投与時に発現した事象は被験者 6 例中 2 例（33%）に認められた 6 件であった。

また、ミガーラスタット塩酸塩投与時に発現した事象は、被験者 25 例中 7 例（28%）に認められた 14 件であった。プラセボ投与時とミガーラスタット塩酸塩投与時との間で TEAE の発現頻度に大きな差は見られず、用量の増加に伴う TEAE 発現頻度の増加は認められなかった。また、クロスオーバー群（コホート 4）において、ミガーラスタット塩酸塩 150 mg の静脈内投与と経口投与との間で TEAE の発現頻度に大きな差は見られなかった。

被験者全体の 5%以上に発現した TEAE の SOC は、「神経系障害」［5 例（16%）、6 件］、「一般・全身障害および投与部位の状態」［4 例（13%）、6 件］及び「胃腸障害」［2 例（6%）、3 件］であった。ミガーラスタット塩酸塩投与時の TEAE で被験者の 5%以上に発現した事象の SOC は、「神経系障害」［3 例（12%）、4 件］及び「一般・全身障害および投与部位の状態」［4 例（16%）、5 件］であった。

被験者全体の 5%以上に発現した TEAE の PT は、浮動性めまい［2 例（6%）：プラセボ投与時 1 例及び 0.3 mg/kg 静脈内投与時 1 例］及び頭痛［2 例（6%）：0.3 mg/kg 静脈内投与時 1 例及び 1.0 mg/kg 静脈内投与時 1 例］であった。ミガーラスタット塩酸塩投与時の TEAE で被験者の

5%以上に発現した事象の PT は、頭痛［2 例（8%）：0.3 mg/kg 静脈内投与時 1 例及び 1.0 mg/kg 静脈内投与時 1 例］であった。

AT1001-016

試験全体で、組み入れられた被験者 20 例中 2 例（10%）に TEAE が 9 件発現した（表 2.7.4 - 47）。複数例に発現した TEAE は悪心のみであった。TEAE はいずれも軽度又は中等度であった。

全ての TEAE はレジメン A、D、E で発現した。各投与期における本剤のレジメンを以下に示す。

A=本剤 150 mg、絶食条件下投与
B=本剤 150 mg、ブドウ糖飲料との同時投与
C=本剤 150 mg、高脂肪食摂取の 1 時間前投与
D=本剤 150 mg、軽食摂取の 1 時間前投与
E=本剤 150 mg、軽食摂取の 1 時間後投与

レジメン A では、20 例中 1 例（5%）に TEAE が 3 件発現した。レジメン D では、19 例中 1 例（5%）に TEAE が 1 件発現した。レジメン E では、20 例中 1 例（5%）に TEAE が 5 件発現した。

被験者の 5%以上に発現した TEAE の SOC は、「胃腸障害」［2 例（10%）、6 件］及び「神経系障害」［1 例（5%）、3 件］であった。

被験者 2 例以上に発現した TEAE の PT は悪心［2 例（10%）：レジメン D 及び E に各 1 例］であった。

FAB-CL-103

試験全体で、組み入れられた被験者 15 例中 3 例（20%）に TEAE が 4 件発現した（表 2.7.4 - 48）。発現例数が 2 例以上の TEAE はなかった。TEAE はいずれも軽度又は中等度であった。

いずれのレジメンでも TEAE が 1 件以上認められた。各レジメンにおけるミガーラスタット塩酸塩のレジメンを以下に示す。

A=本剤 100 mg、絶食条件下
B=ミガーラスタット塩酸塩経口液剤 100 mg、絶食条件下
C=本剤 100 mg、摂食条件下

レジメン A では、15 例中 1 例（7%）に TEAE が 1 件発現した。レジメン B では、15 例中 1 例（7%）に TEAE が 1 件発現した。レジメン C では、14 例中 2 例（14%）に TEAE が 2 件発現した。A と B 及び A と C のレジメンをそれぞれ比較した場合の TEAE 発現頻度に、意味のある差は見られなかった。

被験者全体の 5%以上に発現した TEAE の SOC は、「筋骨格系および結合組織障害」［1 例（7%）、2 件］、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」［1 例（7%）、1 件］及び「傷害、中毒および処置合併症」［1 例（7%）、1 件］であった。

発現例数が 2 例以上の PT はなかった。

MGM115806

被験者に対して、ミガーラスタット塩酸塩経口液剤 50 mg［D1（経口液剤のみ）又は X1（経口液剤＋プラセボカプセル剤）］、本剤 150 mg［D2（本剤＋プラセボ液剤）又は X2（本剤＋プラセボカプセル剤）］及び本剤 450 mg（D3）の 3 用量並びにそれぞれに対応するプラセボ（P1、P2 又は P3）を 4 投与期に分けてそれぞれ空腹時に投与した。

試験全体で、組み入れられた被験者 14 例中 9 例（64%）に TEAE が 25 件発現した（表 2.7.4 - 49）。TEAE はいずれも軽度であった。ミガーラスタット塩酸塩投与時の TEAE は 14 例中 7 例（50%）に 18 件認められた。

被験者全体の 10%以上に発現した TEAE の SOC は、「神経系障害」［5 例（36%）、9 件］、「臨床検査」［2 例（14%）、6 件］、「胃腸障害」、「免疫系障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「血管障害」［各 2 例（14%）、2 件］であった。

ミガーラスタット塩酸塩投与時の TEAE で被験者の 10%以上に発現した事象の SOC は、「神経系障害」［5 例（36%）、7 件］、「免疫系障害」及び「血管障害」［各 2 例（14%）、2 件］であった。

ミガーラスタット塩酸塩投与時の比較的頻度の高い SOC は「神経系障害」［5 例（36%）、7 件］並びに「免疫系障害」及び「血管障害」それぞれ 2 例（14%）、2 件であった。

被験者全体で 2 例以上に発現した TEAE の PT は、頭痛［5 例（36%）：ミガーラスタット塩酸塩経口液剤 50 mg 投与時 4 例、本剤 450 mg 投与時 2 例及びプラセボ投与時 2 例。（経口液剤 50 mg、本剤 450 mg 及びプラセボそれぞれの投与時 1 件ずつ発現した 1 例並びに経口液剤 50 mg 及びプラセボそれぞれの投与時 1 件ずつ発現した 1 例を含む）］、季節性アレルギー［2 例（14%）：ミガーラスタット塩酸塩経口液剤 50mg 投与時 1 例、本剤 150 mg 投与時 1 例］及びクレアチンホスホキナーゼ増加［2 例（14%）：ミガーラスタット塩酸塩経口液剤 50mg 投与時 1 例及びプラセボ投与時 2 例］であった。

ミガーラスタット塩酸塩投与時の TEAE で被験者 2 例以上に発現した事象の PT は、頭痛［5 例（36%）：ミガーラスタット塩酸塩経口液剤 50 mg 投与時 4 例及び本剤 450 mg 投与時 2 例、うち 1 例は経口液剤 50 mg 及び本剤 450 mg それぞれの投与時 1 件ずつ］及び季節性アレルギー［2 例（14%）：ミガーラスタット塩酸塩経口液剤 50mg 投与時 1 例に 1 件及び本剤 150 mg 投与時 1 例に 1 件］であった。

FAB-CL-101

試験全体で、組み入れられた被験者 32 例中 5 例（16%）に TEAE が 10 件発現した（表 2.7.4 - 50）。TEAE はいずれも軽度又は中等度であった。

ミガーラスタット塩酸塩投与時の TEAE は 24 例中 3 例（13%）に 5 件認められた。TEAE が発現した用量はコホート B［ミガーラスタット塩酸塩経口液剤 75 mg 又はプラセボ］及びコホート D［ミガーラスタット塩酸塩経口液剤 675 mg 又はプラセボ］であった。コホート B の 6 件中 2 件はミガーラスタット塩酸塩投与時の発現（4 件はプラセボ投与時）であり、コホート D の 4 件中 3 件はミガーラスタット塩酸塩投与時の発現（1 件はプラセボ投与時）であった。

被験者全体の 5%以上に発現した SOC は、「神経系障害」［4 例（13%）、5 件］であった。

ミガーラスタット塩酸塩投与時の TEAE で被験者の 5%以上に発現した事象の SOC は、「神経系障害」［3 例（13%）、4 件］であった。

被験者全体の 5%以上に発現した PT は、頭痛［3 例（9%）、ミガーラスタット塩酸塩経口液剤 75 mg 投与時 1 例、ミガーラスタット塩酸塩経口液剤 675 mg 投与時 1 例及びプラセボ投与時 1 例］であった。用量を上げても TEAE 発現頻度に特定の傾向は見られなかった。

ミガーラスタット塩酸塩投与時の TEAE で被験者の 5%以上に発現した事象の PT は、頭痛［2 例（8%）：ミガーラスタット塩酸塩経口液剤 75 mg 投与時 1 例及びミガーラスタット塩酸塩経口液剤 675 mg 投与時 1 例］であった。

FAB-CL-102

試験全体で、組み入れられた被験者 16 例中 4 例（25%）に TEAE が 10 件発現した（表 2.7.4 - 51）。プラセボ又はミガーラスタット塩酸塩経口液剤 50 mg 投与時は TEAE の発現は見られず、全ての TEAE はミガーラスタット塩酸塩経口液剤 150 mg 投与時に発現した。TEAE はいずれも軽度であった。

ミガーラスタット塩酸塩投与時の TEAE で被験者（12 例）の 5%以上に発現した事象の SOC は、「皮膚および皮下組織障害」［4 例（33%）、4 件］、「胃腸障害」及び「神経系障害」［各 2 例（17%）、2 件］並びに「呼吸器、胸郭および縦隔障害」［1 例（8%）、2 件］であった。

ミガーラスタット塩酸塩投与時の TEAE で被験者 2 例以上に発現した事象の PT は、皮膚刺激（ECG タブ電極による）［2 例（17%）、2 件］のみであった。

AT1001-014

試験全体で、組み入れられた被験者 6 例中 4 例（67%）に TEAE が 6 件発現した（表 2.7.4 - 52）。TEAE はいずれも軽度であった。

健康男性被験者において、ミガーラスタット塩酸塩経口液剤 150 mg の単回投与は総じて良好な忍容性を示した。

被験者の 5%以上に発現した TEAE の SOC は、「神経系障害」［2 例（33%）、2 件］、「胃腸障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「傷害、中毒および処置合併症」［各 1 例（17%）、1 件］であった。

被験者 2 例以上に発現した TEAE の PT は頭痛［2 例（33%）］であった。

AT1001-015

本試験では全ての被験者に本剤 150 mg を単回投与した。組み入れられた被験者 32 例中 14 例（44%）に TEAE が 21 件発現した。TEAE 20 件は軽度、残る 1 件は中等度であった。

被験者の 5%以上に発現した TEAE の SOC は、「神経系障害」［4 例（13%）、5 件］、「血液およびリンパ系障害」及び「胃腸障害」［各 3 例（9%）、3 件］、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」［各 2 例（6%）、2 件］であった。

被験者の 5%以上に発現した TEAE の PT は頭痛［3 例（9%）、3 件］及び下痢［2 例（6%）、2 件］であった。

重度の腎機能障害群において本剤は良好な忍容性を示した。

死亡、その他の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は見られなかった。

表 2.7.4 - 9 及び表 2.7.4 - 53 に示すとおり、TEAE の発現頻度及び重症度と腎機能障害の重症度との間に関連性は認められなかった。

表 2.7.4 - 9　　AT1001-015 試験で発現した TEAE の要約（安全性解析対象集団）

	Renal Function Group				Overall (N=32)
	Normal (N=8)	Mild (N=8)	Moderate (N=8)	Severe (N=8)	
Subjects with TEAEs	3 (38%) [3]	4 (50%) [5]	4 (50%) [9]	3 (38%) [4]	14 (44%) [21]
Subjects with SAEs	0	0	0	0	0
Subjects discontinued due to TEAEs	0	0	0	0	0
Severity (all TEAEs)					
Mild	3 (38%) [3]	4 (50%) [5]	4 (50%) [8]	3 (38%) [4]	14 (44%) [20]
Moderate	0	0	1 (13%) [1]	0	1 (3.1%) [1]
Severe	0	0	0	0	0
Total	3 (38%) [3]	4 (50%) [5]	4 (50%) [9]	3 (38%) [4]	14 (44%) [21]
Relationship to Study Drug					
Not related	2 (25%) [2]	2 (25%) [2]	4 (50%) [6]	2 (25%) [2]	10 (31%) [12]
Possibly, probably, or definitely related	1 (13%) [1]	2 (25%) [3]	1 (13%) [3]	1 (13%) [2]	5 (16%) [9]
Severity (possibly, probably, or definitely related TEAEs)					
Mild	1 (13%) [1]	2 (25%) [3]	1 (13%) [3]	1 (13%) [2]	5 (16%) [9]
Moderate	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0
Total	1 (13%) [1]	2 (25%) [3]	1 (13%) [3]	1 (13%) [2]	5 (16%) [9]

SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event
( )=Percentage of subjects with TEAEs
[ ]=Number of TEAEs
N=Number of subjects studied
Source: m5.3.3.3.1 CSR Table 12.1.

AT1001-010

被験者はランダム化され、4 種類の投与順に従い 4 用量群全ての投与を受けた。被験者に試験期間中に投与した 4 用量群を以下に示す。

- 用量群 A（臨床用量）：ミガーラスタット塩酸塩経口液剤 150 mg の単回経口投与及びモキシフロキサシンのプラセボ錠を封入したカプセルの単回投与。
- 用量群 B（臨床用量を超える用量）：ミガーラスタット塩酸塩経口液剤 1250 mg の単回経口投与及びモキシフロキサシンのプラセボ錠を封入したカプセルの単回投与。
- 用量群 C（プラセボ）：ミガーラスタット塩酸塩のプラセボ溶液の単回経口投与及びモキシフロキサシンのプラセボ錠を封入したカプセルの単回投与。
- 用量群 D（モキシフロキサシン）：ミガーラスタット塩酸塩のプラセボ溶液の単回経口投与及びモキシフロキサシン 400 mg 錠を封入したカプセルの単回投与。

試験全体では、被験者 52 例中 21 例（40%）に TEAE が 35 件発現した（表 2.7.4 - 54）。

被験者全体の 5%以上に発現した TEAE の SOC は、「神経系障害」［8 例（15%）、9 件］、「筋骨格系および結合組織障害」［5 例（10%）、7 件］、「胃腸障害」［3 例（6%）、4 件］及び「感染症および寄生虫症」［3 例（6%）、3 件］であった。

被験者全体の 5%以上に発現した TEAE の PT は頭痛［6 例（12%）、6 件］であった。

用量群 A における TEAE は、被験者の 6 例（12%）に 7 件認められた。用量群 B における TEAE は、被験者の 8 例（15%）に 14 件認められた。TEAE の発現件数に投与群間で大きな差は見られなかった。

用量群 A における TEAE で被験者の 5%以上に発現した事象の SOC は「神経系障害」［3 例（6%）、3 件］であった。用量群 B における TEAE で被験者の 5%以上に発現した事象の SOC は、「神経系障害」［3 例（6%）、3 件］であった。用量群 C で頻度の高い TEAE の SOC は「神経系障害」［2 例（4%）、2 件］であった。

用量群 A における TEAE で被験者の 5%以上に発現した事象はなかった。用量群 B における TEAE で被験者の 5%以上に発現した事象の PT は「頭痛」［3 例（6%）、3 件］であった。

FAB-CL-104

試験全体では、組み入れられた被験者 24 例中 4 例（17%）に TEAE が 5 件発現した（表 2.7.4 - 55）。TEAE はいずれも軽度又は中等度であった。ミガーラスタット塩酸塩投与時の TEAE は 18 例中 3 例（17%）に 4 件認められた。プラセボ投与時の TEAE は 6 例中 1 例（17%）に 1 件認められた。

被験者全体の 5%以上に発現した SOC は、「神経系障害」［3 例（13%）、3 件］であった。ミガーラスタット塩酸塩投与時の TEAE で被験者の 5%以上に発現した事象の SOC は、「神経系障害」［3 例（17%）、3 件］であった。

ミガーラスタット塩酸塩投与時の TEAE で被験者の 5%以上に発現した事象の PT は、浮動性めまい［3 例（17%）：ミガーラスタット塩酸塩経口液剤 500 mg、1250 mg 及び 2000 mg 投与時各 1 例にそれぞれ 1 件］であった。有害事象発現頻度には用量増加に伴う特定の傾向は見られなかった。

2.1.1.1.2　第 1 相試験で発現した因果関係が否定されなかった TEAE

各試験において、因果関係が否定されなかった TEAE の表は試験ごとに 2.7.6 項に示し、本項では示さない。

AT1001-018

ミガーラスタット塩酸塩投与被験者 25 例中 7 例（28%）に TEAE が 14 件発現した。これらのうち、2 件は治験薬との因果関係が否定されなかった（ミガーラスタット塩酸塩 10 mg/kg 静脈内投与被験者 1 例の味覚異常 1 件及び本剤 150 mg 投与被験者 1 例のそう痒症 1 件）。

AT1001-016

本剤 150 mg 投与時、組み入れられた被験者 20 例中 2 例（10%）に TEAE が 9 件発現した。いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。1 例は悪心、嘔吐、腹痛、下痢、浮動性めまい及び頭痛を発現した。別の 1 例は悪心を発現した。

FAB-CL-103

組み入れられた被験者 15 例中 3 例（20%）に TEAE が 4 件発現した。いずれも治験薬との因果関係が否定された。

MGM115806

ミガーラスタット塩酸塩投与時では 14 例中 9 例（64%）に TEAE が 18 件発現した。これらのうち、10 件は治験薬との因果関係が否定されなかった［頭痛 5 件（ミガーラスタット塩酸塩経口液剤 50 mg 投与時に 3 件及び本剤 450 mg 投与被験者に 2 件）、季節性アレルギー、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、関節痛及び高血圧がミガーラスタット塩酸塩経口液剤 50 mg 投与時に各 1 件］。

FAB-CL-101

ミガーラスタット塩酸塩投与時では 24 例中 3 例（13%）に TEAE が 5 件発現した。これらのうち、3 件は治験薬との因果関係が否定されなかった［頭痛 2 件（ミガーラスタット塩酸塩経口液剤 75 mg 投与時 1 例に 1 件及びミガーラスタット塩酸塩経口液剤 675 mg 投与時 1 例に 1 件）及び浮動性めまいがミガーラスタット塩酸塩経口液剤 675 mg 投与時 1 例に 1 件］。

FAB-CL-102

組み入れられた被験者 16 例中 4 例（25%）に TEAE が 10 件発現した。いずれも治験薬との因果関係が否定された。

AT1001-014

組み入れられた被験者 6 例中 4 例（67%）に TEAE が 6 件発現した。これらのうち、3 件は治験薬との因果関係が否定されなかった（頭痛 2 件及び下痢 1 件）（いずれの被験者にもミガーラスタット塩酸塩経口液剤 150 mg を単回投与）。

AT1001-015

組み入れられた被験者 32 例中 14 例（44%）に TEAE が 21 件発現した。これらのうち、9 件は治験薬との因果関係が否定されなかった（頭痛 3 件、頻尿、口内乾燥、鼻閉、傾眠、下痢及び悪夢が各 1 件）。治験薬との因果関係が否定されなかった TEAE 9 件はいずれも軽度であった。

重度の腎機能障害被験者 8 例中 1 例に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE が 2 件（頭痛及び傾眠）発現した。因果関係を問わない TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度に、腎機能障害の程度による傾向は見られなかった。

AT1001-010

ミガーラスタット塩酸塩投与被験者 52 例中 21 例（40%）に TEAE が 35 件発現した。これらのうち、11 件は治験薬との因果関係が否定されなかった（頭痛 5 件並びに胸痛、熱感、多汗症、便

秘、下腹部痛及び無力症が各 1 件）。治験薬との因果関係が否定されなかった 11 件の TEAE はいずれも軽度であった。

FAB-CL-104

組み入れられた被験者 24 例中 4 例（17%）に TEAE が 5 件発現した。いずれも治験薬との因果関係が否定された。

2.1.1.2　ファブリー病患者を対象とした第 2 相試験における有害事象の解析

第 2 相試験では、試験集団の 25%以上に発現した TEAE はほとんどなかった。25%以上に発現した TEAE は、FAB-CL-201 試験での頭痛及び悪心、FAB-CL-202 試験での上腹部痛、FAB-CL-203 試験での頭痛及び蛋白尿であった。

FAB-CL-205 試験で 26%（6 例）以上に発現した TEAE は関節炎、疲労、背部痛、四肢痛、インフルエンザ及び頭痛であった。500 mg（3 日投与、4 日休薬）レジメンは、250 mg（3 日投与、4 日休薬）及び 150 mg QOD レジメンと比較して治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度が高かった。

2.1.1.2.1　第 2 相試験で発現した TEAE

AT1001-013

ステージ 1：組み入れられた 12 例中、TEAE の発現例数は、アガルシダーゼ単剤投与の投与期 1 で 8 例（67%）、本剤 150 mg とアガルシダーゼ併用投与の投与期 2 で 2 例（17%）及び本剤 150 mg 単剤投与の投与期 3 で 5 例（42%）であった。ステージ 1 全体で、TEAE の発現件数は計 37 件であった。

ステージ 2：組み入れられた 11 例中、TEAE の発現例数は、アガルシダーゼ単剤投与の投与期 1 で 4 例（36%）、本剤 450 mg 単剤投与の投与期 2 で 5 例（45%）であった。ステージ 2 全体で、TEAE の発現件数は計 33 件であった。

ステージごとの TEAE 発現率を m5.3.3.4.1 CSR Table 14.3.1.2.1（ステージ 1）及び Table 14.3.1.2.2（ステージ 2）に示す。本剤群で各ステージに、2 例以上で発現した有害事象はなかった。したがって、アガルシダーゼとの併用投与時に頻度が上がった有害事象はなかった。

FAB-CL-201

組み入れられた被験者 9 例全例に TEAE が発現した（表 2.7.4 - 56）。発現した TEAE は計 71 件であり、うち 3 件が重度であった（不整脈、ジアルジア症及び頭痛）。その他の TEAE はいずれも軽度又は中等度であった。

組み入れられた被験者の 5%以上に発現した TEAE の SOC は、「胃腸障害」［7 例（78%）、15 件］、「筋骨格系および結合組織障害」［6 例（67%）、11 件］、「神経系障害」［5 例（56%）、5 件］、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」［各 4 例（44%）、8 件］、「感染症および寄生虫症」［4 例（44%）、5 件］、「耳および

迷路障害」及び「精神障害」［各 3 例（33%）、4 件］、「臨床検査」［2 例（22%）、3 件］、「皮膚および皮下組織障害」［2 例（22%）、2 件］、「腎および尿路障害」［1 例（11%）、3 件］、「心臓障害」、「傷害、中毒および処置合併症」及び「血管障害」［各 1 例（11%）、1 件］であった。

被験者 2 例以上に発現した TEAE の PT は、頭痛［7 例（78%）］、悪心［4 例（44%）］、筋肉痛［3 例（33%）］、回転性めまい、上腹部痛、下痢、口内乾燥、排尿困難、疼痛、背部痛、鼻閉、四肢痛及び不眠症［各 2 例（22%）］であった。

FAB-CL-202

組み入れられた被験者 4 例中 3 例（75%）に TEAE が 26 件発現した（表 2.7.4 - 57）。うち、10 件は軽度、14 件は中等度、2 件は重度であった。

被験者の 5%以上に発現した TEAE の SOC は、「胃腸障害」［3 例（75%）、7 件］、「一般・全身障害および投与部位の状態」［3 例（75%）、4 件］、「筋骨格系および結合組織障害」［2 例（50%）、2 件］、「腎および尿路障害」［2 例（50%）、2 件］、「心臓障害」［1 例（25%）、4 件］、「臨床検査」［1 例（25%）、3 件］、「感染症および寄生虫症」、「精神障害」、「皮膚および皮下組織障害」及び「血管障害」［各 1 例（25%）、1 件］であった。

被験者 2 例以上に発現した TEAE の PT は上腹部痛［2 例（50%）］であった。重度とされた TEAE は 2 件であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された（心房細動及び房室ブロック、同一被験者に発現）。

FAB-CL-203

組み入れられた被験者 5 例全例に TEAE が 20 件発現した（表 2.7.4 - 58）。TEAE はいずれも軽度又は中等度であった。

被験者の 5%以上に発現した TEAE の SOC は、「神経系障害」及び「腎および尿路障害」［各 2 例（40%）、3 件］、「傷害、中毒および処置合併症」［2 例（40%）、2 件］、「筋骨格系および結合組織障害」［1 例（20%）、3 件］、「感染症および寄生虫症」［1 例（20%）、2 件］、「心臓障害」、「胃腸障害」、「臨床検査」、「代謝および栄養障害」、「生殖系および乳房障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「皮膚および皮下組織障害」［各 1 例（20%）、1 件］であった。

被験者 2 例以上に発現した TEAE の PT は、頭痛及び蛋白尿［各 2 例（40%）］であった。蛋白尿については両被験者のファブリー病の病歴から、尿中の蛋白は日常的に認められていたと考えられる。

FAB-CL-204

組み入れられた被験者 9 例全例に TEAE が 85 件発現した（表 2.7.4 - 59）。TEAE はいずれも軽度又は中等度であった。2 例以上に発現した因果関係の否定できない TEAE は心電図異常（洞静脈）のみで、50 mg 及び 250 mg にランダム割付けされた被験者それぞれ 1 例ずつに発現した。いずれも軽度で治験薬との関連の可能性は低いと判断された。

投与群ごとの TEAE 発現例数（件数）は、本剤 50 mg 群で 2 例（20 件）、本剤 150 mg 群で 4 例（41 件）及び本剤 250 mg 群で 3 例（24 件）であった。

被験者の 5%以上に発現した TEAE の SOC は、「心臓障害」及び「臨床検査」［各 4 例（44%）、4 件、いずれも重篤な有害事象ではなく、投与の中止に至ったものもなかった］、「感染症および寄生虫症」［3 例（33%）、3 件］、「一般・全身障害および投与部位の状態」［2 例（22%）、4 件］、「胃腸障害」［2 例（22%）、3 件］、「筋骨格系および結合組織障害」［2 例（22%）、2 件］並びに「眼の障害」、「神経系障害」、「腎および尿路障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「皮膚および皮下組織障害」［各 1 例（11%）、1 件］であった。

被験者 2 例以上に発現した TEAE の PT は、心電図異常［2 例（22%）］であった。

FAB-CL-205

先行する FAB-CL-201 試験、FAB-CL-202 試験、FAB-CL-203 試験又は FAB-CL-204 試験のうち 1 試験を完了した被験者が本試験に参加可能であった。

組み入れられた被験者 23 例全例に TEAE が 582 件発現した（表 2.7.4 - 60）。大部分の被験者で見られた TEAE は軽度又は中等度であった。重度の TEAE は 9 例（39%）に 29 件発現した。

最も頻度の高かった TEAE［発現例数 6 例以上（26%以上）］は、関節痛、疲労、背部痛、四肢痛、インフルエンザ及び頭痛であった。

2.1.1.2.2　第 2 相試験で発現した因果関係が否定されなかった TEAE

各試験において、因果関係が否定されなかった TEAE の表は試験ごとに 2.7.6 項に示し、本項では示さない。

AT1001-013

ステージ 1：TEAE の発現件数は計 37 件であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

ステージ 2：TEAE の発現件数は計 33 件であり、うち 3 件は治験薬との因果関係が否定されなかった（嗜眠、処置後出血、及び悪心、いずれもアガルシダーゼ アルファ投与時に発現）。これら 3 件はいずれも軽度であった。

FAB-CL-201

発現した TEAE は計 71 件であった。これらのうち、51 件は治験薬との因果関係が否定されなかった。これらのうち最も頻繁に報告された SOC は「胃腸障害」11 例、「筋骨格系および結合組織障害」8 例及び「神経系障害」8 例であった。

FAB-CL-202

発現した TEAE は計 26 件であった。これらのうち、8 件は治験薬との因果関係が否定されなかった。

FAB-CL-203

発現した TEAE は計 20 件であった。これらのうち、16 件は治験薬との因果関係が否定されなかった。さらにこのうち 6 件は関連の可能性ありと判定された（胃腸炎、関節痛、滑液包炎、頭痛、蛋白尿及びそう痒症各 1 件）、残り 10 件は治験薬と関連の可能性は低いと判定された。

FAB-CL-204

発現した TEAE は計 85 件であった。これらのうち、25 件は治験薬との因果関係が否定されなかった。このうち 1 件は治験薬とおそらく関連あり（腹部不快感）、1 件は治験薬と関連の可能性あり（房室ブロック：軽度、特に処置なく回復）、23 件は関連の可能性は低いと判定された。

FAB-CL-205

発現した TEAE は計 582 件であった。これらのうち、37 件（13 例［57%］）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。2 例以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE は筋攣縮（500 mg 投与時に 2 例で発現）であった（表 2.7.4 - 10）。

治験担当医師により治験薬との因果関係がおそらく関連あり又は確実に関連ありと判定された TEAE を発現した被験者は、いずれも本剤 250 mg 投与レジメン（3 日投与、4 日休薬）又は 500 mg 投与レジメン（3 日投与、4 日休薬）の被験者であった。本剤 150 mgQOD 投与レジメンでは、おそらく関連あり又は確実に関連ありと判定された TEAE はなかった。

表 2.7.4 - 11 に示すとおり、本剤の曝露量で調整した因果関係の否定できない TEAE 発現件数に基づくと、本剤 250 mg 投与レジメン（3 日投与、4 日休薬）及び 500 mg 投与レジメン（3 日投与、4 日休薬）に比較して、本剤 150 mgQOD 投与レジメンでは治験薬との関連が否定できない TEAE の発現頻度が低かった。

表 2.7.4 - 10　　FAB-CL-205 試験で発現した因果関係が否定できない TEAE（安全性解析対象集団）

Adverse Event Preferred Term		Migalastat HCl 150 mg QOD at any time (pre/post DEP) (N=18)		
		Severity (Mild, Moderate, Severe)	Relationship to Treatment (Possible, Probable or Definite)	N (%) Subjects[1]
Abdominal distension	腹部膨満	mild	possible	1 (5%)
Diarrhoea	下痢	mild	possible	1 (5%)
Dizziness	浮動性めまい	mild	possible	1 (5%)
Dry mouth	口内乾燥	mild	possible	1 (5%)
Early satiety	早期満腹	moderate	possible	1 (5%)
Weight increased	体重増加	mild	possible	1 (5%)

Adverse Event Preferred Term		Migalastat HCl 250 mg (3 on / 4 off) (N=23)		
		Severity (Mild, Moderate, Severe)	Relationship to Treatment (Possible, Probable or Definite)	N (%) Subjects[1]
Arthralgia[2]	関節痛	moderate	possible	1 (4%)
Arthralgia[2]	関節痛	mild	possible	1 (4%)
Headache[2]	頭痛	moderate	possible	1 (4%)

Adverse Event Preferred Term		Migalastat HCl 250 mg (3 on / 4 off) (N=23)		
		Severity (Mild, Moderate, Severe)	Relationship to Treatment (Possible, Probable or Definite)	N (%) Subjects[1]
Nausea	悪心	mild	possible	1 (4%)
Dizziness	浮動性めまい	severe	possible	1 (4%)
Overdose	過量投与	mild	definite	1 (4%)
Somnolence	傾眠	mild	possible	1 (4%)

Adverse Event Preferred Term		Migalastat HCl 500 mg (3 on / 4 off)		
		Severity (Mild, Moderate, Severe)	Relationship to Treatment (Possible, Probable or Definite)	N (%) Subjects[1]
Dry mouth[3]	口内乾燥	mild	possible	1 (9%)
Muscle twitching[4]	筋攣縮	moderate	possible	2 (9%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	mild	probable	1 (4%)
Arthralgia	関節痛	severe	probable	1 (4%)
AV block	房室ブロック	mild	possible	1 (4%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	mild	possible	1 (4%)
Confusional state	錯乱状態	severe	probable	1 (4%)
Dizziness	浮動性めまい	mild	probable	1 (4%)
Fatigue	疲労	mild	probable	1 (4%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	severe	possible	1 (4%)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	mild	possible	1 (4%)
Gastrointestinal reflux disease[2]	胃食道逆流性疾患	mild	probable	1 (4%)
Headache	頭痛	moderate	possible	1 (4%)
Intention tremor	企図振戦	severe	probable	1 (4%)
Myalgia	筋肉痛	severe	probable	1 (4%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	mild	possible	1 (4%)
Pain in extremity	四肢痛	moderate	possible	1 (4%)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	mild	possible	1 (4%)
Weight increased	体重増加	mild	possible	1 (4%)

DEP=dose escalation period; HCl=hydrochloride; QOD=*quaque otra die* (once every other day)
[1] Percentages were calculated out of the total number of subjects treated with the same dose/regimen.
[2] Occurrences of the event were in the same subject; subjects reporting more than one event within the same preferred term (PT) were counted only once for that PT in the highest severity category to establish frequency, though a treatment-emergent adverse event (TEAE) may have occurred more than once in a subject.
[3] One Subject may have been on the 2nd day in the 4 day off drug period of the 500 mg (3 days on / 4 days off) dose regimen at the onset of the TEAE.
[4] Three events of muscle twitching occurred in 2 (9%) subjects.
Source: m5.3.4.2.5 CSR Table 14.3.1.1.3 modified

表 2.7.4 - 11　　FAB-CL-205 試験で発現した曝露量で調整した因果関係が否定できない TEAE の発現頻度（安全性解析対象集団）

Dose	150 mg	250 mg	500 mg
Regimen	QOD (pre- and post-DEP)	3 days on / 4 days off	3 days on / 4 days off
N	18	23	23
Exposure (treatment-years)	42.7	6.1	31.6
# TEAEs	5	9	23
TEAE Rate (# TEAEs/treatment-year)	0.12	1.48	0.73

DEP=dose escalation period; QOD=*quaque otra die* (once every other day); TEAE=treatment-emergent adverse event
Source: m5.3.4.2.5 CSR Table 25

2.1.1.3　　ファブリー病患者を対象とした第 3 相及び OLE 試験における TEAE の解析

2.1.1.3.1　　第 3 相及び OLE 試験で発現した TEAE

2.1.1.3.1.1　　AT1001-012 試験

非盲検ランダム化投与期（18-Month）

非盲検ランダム化投与期（18-Month）の被験者数は、本剤群が 36 例、ERT 群が 21 例であった。TEAE を発現した被験者数及びその割合に投与群間で大きな差は見られなかった［本剤群：34 例（94%）、ERT 群：20 例（95%）］。10%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係を問わない TEAE を表 2.7.4 - 12 及び治験薬との因果関係を問わない TEAE（全事象）を表 2.7.4 - 61 に示す。鼻咽頭炎の発現例数は、本剤群が 36 例中 12 例（33%）、ERT 群が 21 例中 7 例（33%）であり、頭痛の発現例数は、本剤群が 36 例中 9 例（25%）、ERT 群が 21 例中 5 例（24%）であった。

重度の TEAE はまれで（表 2.7.4 - 62）、重度の TEAE を発現した被験者数及びその割合に投与群間で大きな差は見られなかった［本剤群：3 例（8%）、ERT 群：2 例（10%）］。本剤群の 3 例に発現した重度の TEAE は、心室性頻脈、眼痛、悪心、胸痛、胆石症及び頭痛（各 1 例）であった。

中等度の TEAE が発現した被験者の割合に投与群間で大きな差は見られなかった［本剤群：20 例（56%）、ERT 群：11 例（52%）］。中等度の TEAE のうち、本剤群での発現頻度が ERT 群を上回った（差が 5%以上）事象は、末梢性浮腫、胸痛、副鼻腔炎、上気道感染、下気道感染及び白血球数減少であった［各 2 例（6%）対 0 例（0%）］。大部分の TEAE は軽度であった。

表 2.7.4 - 12　　AT1001-012 試験の非盲検ランダム化投与期（18-Month）でいずれかの群の被験者の 10%以上に発現した因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団）

Preferred Term		Treatment Group	
		AT1001	ERT
Number of Subjects		36	21
Number of TEAEs		308	166
Number of Subjects with TEAEs		34 (94)	20 (95)
Headache	頭痛	9 (25)	5 (24)
Dizziness	浮動性めまい	6 (17)	2 (10)
Abdominal pain	腹痛	5 (14)	2 (10)
Diarrhoea	下痢	5 (14)	2 (10)
Nausea	悪心	5 (14)	2 (10)
Influenza	インフルエンザ	5 (14)	4 (19)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	4 (11)	1 (5)
Urinary tract infection	尿路感染	4 (11)	1 (5)
Back pain	背部痛	4 (11)	3 (14)
Vomiting	嘔吐	3 (8)	3 (14)
Sinusitis	副鼻腔炎	3 (8)	3 (14)
Arthralgia	関節痛	3 (8)	2 (10)
Cough	咳嗽	3 (8)	5 (24)
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	2 (6)	2 (10)
Bronchitis	気管支炎	2 (6)	3 (14)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	12 (33)	7 (33)
Dry Mouth	口内乾燥	1 (3)	2 (10)
Gastritis	胃炎	1 (3)	2 (10)
Pain in extremity	四肢痛	1 (3)	2 (10)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (3)	2 (10)
Procedural pain	処置による疼痛	0	2 (10)

TEAE=treatment-emergent adverse event; %=the percentage of subjects that experienced the adverse event per treatment
Source: m5.3.5.1.1 18-month CSR Table 12.3

試験全体（0～30-Month）

試験全体（0～30-Month）で、51 例の被験者が 1 回以上の本剤の投与を受けた（全本剤群）。

任意の OLE 期に参加した被験者数は、本剤-本剤群が 33 例、ERT-本剤群は 15 例であった。全本剤群では試験全体にわたり TEAE が報告されており、最初の試験期間（18-Month）の本剤投与群に発現した TEAE は、この試験全体の解析中にも重複集計されている。

全本剤群の試験全体で被験者の 10%以上に発現した治験薬との因果関係を問わない TEAE を表 2.7.4 - 13 及び、全本剤群を本剤-本剤群（0～30 ヵ月）と ERT-本剤群（18～30 ヵ月）に分けたときの TEAE を表 2.7.4 - 14 及び表 2.7.4 - 15 にそれぞれ示す。また全本剤群の試験全体で発現した治験薬との因果関係を問わない TEAE（全事象）を表 2.7.4 - 63 及び、全本剤群を本剤-本剤群（0

～30 ヵ月）と ERT-本剤群（18～30 ヵ月）に分けた TEAE を表 2.7.4 - 63 及び表 2.7.4 - 64 にそれぞれ示す。

試験期間中、全本剤群において、本剤の初回投与以降に TEAE が発現した被験者は 51 例中 50 例（98%）であった。

全本剤群における発現例数は鼻咽頭炎 21 例（41%）、頭痛 16 例（31%）、インフルエンザ 12 例（24%）、下痢 11 例（22%）並びに咳嗽、浮動性めまい、悪心及び嘔吐各 8 例（16%）であった。被験者の 10%以上に発現したその他の事象は、腹痛、関節痛、背部痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、気管支炎、不眠症、筋肉痛、疼痛、動悸、発熱、耳鳴、上気道感染及び尿路感染であった。TEAE は総じて軽度から中等度であり、治験薬と関連なしと判定され、試験の早期中止に至ったものはなかった。

重度の TEAE は全本剤群では 9 例（18%）に 15 件発現した（表 2.7.4 - 66）。全本剤群の重度別 TEAE を本剤-本剤群（0～30 ヵ月）と ERT-本剤群（18～30 ヵ月）に分けた TEAE を表 2.7.4 - 67 及び表 2.7.4 - 68 にそれぞれ示す。1 例の被験者は 2 件の重度の TEAE を発現した（心内膜炎及び塞栓性脳卒中）。2 例以上に発現した重度の TEAE はなかった。重度の TEAE は、心室性頻脈、眼痛、悪心、腹痛、内臓ヘルニア、胸痛、胆石症、帯状疱疹、心内膜炎、頭痛、塞栓性脳卒中、自殺念慮、咳嗽及び無気肺であり、全て治験薬との因果関係が否定された。大部分の TEAE は軽度であり［15 例（29%）、457 件］、中等度［26 例（51%）、126 件］、重度［9 例（18%）、15 件］がこれに続いた。

日本人被験者で見られた TEAE は本項 5.1.3 に詳細を記述した。

表 2.7.4 - 13　　AT1001-012 試験の試験全体（0～30-Month）で被験者の 10%以上に発現した TEAE（全本剤群、安全性解析対象集団）

Preferred Term		Treatment Group All Migalastat During 0-30 Months
Number of Subjects in the Safety Population		51
Number of TEAEs		598
Number of Subjects With TEAEs		50 (98)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	21 (41)
Headache	頭痛	16 (31)
Influenza	インフルエンザ	12 (24)
Diarrhoea	下痢	11 (22)
Cough	咳嗽	8 (16)
Dizziness	浮動性めまい	8 (16)
Nausea	悪心	8 (16)
Vomiting	嘔吐	8 (16)
Abdominal Pain	腹痛	7 (14)
Blood Creatine Phosphokinase Increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (14)
Arthralgia	関節痛	6 (12)
Myalgia	筋肉痛	6 (12)
Pyrexia	発熱	6 (12)
Urinary Tract Infection	尿路感染	6 (12)
Back Pain	背部痛	5 (10)
Bronchitis	気管支炎	5 (10)
Insomnia	不眠症	5 (10)
Pain	疼痛	5 (10)
Palpitations	動悸	5 (10)
Tinnitus	耳鳴	5 (10)
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	5 (10)

Source: m5.3.5.1.1 30-month CSR Table 12.4
AE = adverse event; ITT = Intent-to-Treat; OLE = open-label extension; TEAE = treatment-emergent adverse event.

表 2.7.4 - 14　　AT1001-012 試験の 0～30-Months で被験者の 10%以上に発現した TEAE
（本剤-本剤群、安全性解析対象集団）

System Organ Class **Preferred Term**		**AT1001** **-AT1001** **(N=33)**
Number of Subjects with Any Treatment Emergent Adverse Events		32 (97.0%)
Number of Treatment Emergent Adverse Events		445
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	22 (66.7%)
Diarrhoea	下痢	6 (18.2%)
Nausea	悪心	6 (18.2%)
Abdominal Pain	腹痛	5 (15.2%)
Vomiting	嘔吐	4 (12.1%)
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	14 (42.4%)
Pain	疼痛	4 (12.1%)
Pyrexia	発熱	4 (12.1%)
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	28 (84.8%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	14 (42.4%)
Influenza	インフルエンザ	9 (27.3%)
Urinary Tract Infection	尿路感染	5 (15.2%)
Sinusitis	副鼻腔炎	4 (12.1%)
Investigations	臨床検査	11 (33.3%)
Blood Creatine Phosphokinase Increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (15.2%)
Protein Urine Present	尿中蛋白陽性	4 (12.1%)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	19 (57.6%)
Myalgia	筋肉痛	5 (15.2%)
Arthralgia	関節痛	4 (12.1%)
Nervous System Disorders	神経系障害	17 (51.5%)
Headache	頭痛	12 (36.4%)
Dizziness	浮動性めまい	5 (15.2%)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (30.3%)
Cough	咳嗽	6 (18.2%)

Notes: Adverse Events are coded using the MedDRA dictionary (Version 16.1).
Path: \JNDA\JNDA Responses Sep2017\Excel programs\t_c_022_2_012.sas Creation Date: 2017-09-26T13:29:39

表 2.7.4 - 15　　AT1001-012 試験の 18～30-Months で被験者の 10%以上に発現した TEAE
（ERT-本剤群、安全性解析対象集団）

System Organ Class **Preferred Term**		**ERT-AT1001** **(N=15)**
Number of Subjects with Any Treatment Emergent Adverse Events		15 (100.0%)
Number of Treatment Emergent Adverse Events		117
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	11 (73.3%)
Diarrhoea	下痢	4 (26.7%)
Vomiting	嘔吐	4 (26.7%)
Abdominal Pain	腹痛	2 (13.3%)
Nausea	悪心	2 (13.3%)
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	7 (46.7%)
Fatigue	疲労	2 (13.3%)
Pyrexia	発熱	2 (13.3%)
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	12 (80.0%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5 (33.3%)
Influenza	インフルエンザ	3 (20.0%)
Bronchitis	気管支炎	2 (13.3%)
Investigations	臨床検査	3 (20.0%)
Blood Creatine Phosphokinase Increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (13.3%)
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	2 (13.3%)
Diabetes Mellitus	糖尿病	2 (13.3%)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	6 (40.0%)
Arthralgia	関節痛	2 (13.3%)
Muscle Spasms	筋痙縮	2 (13.3%)
Nervous System Disorders	神経系障害	8 (53.3%)
Headache	頭痛	3 (20.0%)
Dizziness	浮動性めまい	2 (13.3%)
Neuralgia	神経痛	2 (13.3%)
Poor Quality Sleep	睡眠の質低下	2 (13.3%)

Notes: Adverse Events are coded using the MedDRA dictionary (Version 16.1).
Path: \JNDA\JNDA Responses Sep2017\Excel programs\t_c_022_2_012_mig.sas Creation Date: 2017-09-27T12:25:56

2.1.1.3.1.2　　AT1001-012 試験：有害事象発現頻度の経時的変化

AT1001-012 試験において報告された TEAE の発現頻度を 6 ヵ月ごとの期間別に表 2.7.4 - 69 に示す。

少なくとも 1 つの期間で 10%超の被験者から報告された TEAE は、頭痛が 0~6-Month に 10 例（20%）、鼻咽頭炎が 0~6-Month に 7 例（14%）、7~12-Month に 9 例（18%）、13~18-Month に 6 例（13%）及び 25~30-Month に 8 例（25%）並びに、下痢及び嘔吐がそれぞれ 0~6-Month に 6 例（12%）であった。これらのうち、頭痛、下痢及び嘔吐は、0~6-Month で最も多くの被験者に発現し、次第に減少した。投与期間とともに次第に発現頻度が増加する TEAE はなかった。

2.1.1.3.1.3　　AT1001-011 試験

ステージ 1（0～6-Month）

ステージ 1 の被験者数は、本剤群が 34 例、プラセボ群が 33 例であった。TEAE を発現した被験者数に投与群間で大きな差は見られず（本剤群：31 例［91%］、プラセボ群：30［91%］）、TEAE の発現件数は本剤群が計 204 件、プラセボ群が 142 件であった。いずれかの群の被験者の 10%以上に発現した治験薬との因果関係を問わない TEAE を表 2.7.4 - 16 に、治験薬との因果関係を問わない TEAE（全事象）を表 2.7.4 - 70 に示す。

ステージ 1 における頭痛の発現例数は、本剤群が 34 例中 12 例（35%）、プラセボ群が 33 例中 7 例（21%）であった。頭痛の発現頻度は、ステージ 2 で 63 例中 9 例（14%）に低下し、OLE 期で 57 例中 6 例（11%）に低下した。全てのステージ（ステージ 1、ステージ 2 又は OLE 期）において被験者の 10%以上に発現したその他の事象は、疲労、発熱、鼻咽頭炎、錯感覚、頻脈、処置による疼痛、関節痛、気管支炎及び蛋白尿であった。TEAE は総じて軽度から中等度であった。

本剤群の発現頻度がプラセボ群を上回った TEAE（差が 10%以上）は頭痛及び鼻咽頭炎であった。

ステージ 1 の期間中に重度の TEAE が発現した被験者数に投与群間で大きな差は見られなかった［本剤群：3 例（9%）、プラセボ群：2 例（6%）］（表 2.7.4 - 71）。本剤群において重度の TEAE が発現した被験者は 3 例であり、内訳は、頭痛（2 例）、血尿、水腎症及び月経過多（各 1 例）であった。ステージ 1 の期間中に中等度の TEAE が発現した被験者数に投与群間で大きな差は見られなかった［本剤群：12 例（35%）、プラセボ群：13 例（39%）］。

本剤群の発現頻度がプラセボ群を上回った（差が 5%以上）TEAE は中等度の疲労のみであった（各 6%及び 0%）。TEAE の重症度は軽度が最も多かった。

表 2.7.4 - 16　　AT1001-011 試験のステージ 1 でいずれかの群の被験者の 10%以上に発現した因果関係を問わない TEAE（安全性評価対象集団）

Preferred Term		Treatment Group	
		Migalastat	Placebo
Number of Subjects in the Safety Population		34	33
Number of TEAEs		204	142
Number of Subjects with TEAEs		31 (91)	30 (91)
Headache	頭痛	12 (35)	7 (21)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	6 (18)	2 (6)
Fatigue	疲労	4 (12)	4 (12)
Paraesthesia	錯感覚	4 (12)	4 (12)
Nausea	悪心	4 (12)	2 (6)
Pyrexia	発熱	4 (12)	1 (3)
Pain in Extremity	四肢痛	0	4 (12)

Source: m5.3.5.1.2 CSR Table12.8
AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes: AEs were coded using the MedDRA dictionary (Version 15.0).
Adverse events presented in this table are any AEs that started after the first Stage 1 study drug administration (treatment emergent) and before the first Stage 2 dose date.
Subjects experiencing the same AE multiple times were counted only once for the corresponding preferred term.
The preferred term is presented by decreasing order of frequency in the migalastat group.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population.

ステージ 2（7～12-Month）

ステージ 2 の被験者数は、本剤-本剤群が 33 例、プラセボ-本剤群が 30 例であった。TEAE を発現した被験者は 50 例（79%）であり、ステージ 1［61 例（91%）］より低かった。ステージ 2 の期間中に TEAE を発現した被験者数に投与群間で大きな差は見られなかった［本剤-本剤群：26 例（79%）、プラセボ-本剤群：24 例（80%）］。TEAE の発現件数は、本剤-本剤群が計 132 件、プラセボ-本剤群が 108 件であった。

いずれかの群の被験者の 10%以上に発現した治験薬との因果関係を問わない TEAE を表 2.7.4 - 17 に、治験薬との因果関係を問わない TEAE（全事象）を表 2.7.4 - 72 に示す。

プラセボ-本剤群の発現頻度が本剤-本剤群を上回った TEAE（差が 10%以上）は頻脈のみであった。本剤-本剤群の発現頻度がプラセボ-本剤群を上回った TEAE（差が 10%以上）はなかった。

ステージ 2 の期間中に重度の TEAE が発現した被験者の割合（表 2.7.4 - 72）に投与群間で大きな差は見られなかった［本剤-本剤群：4 例（12%）、プラセボ-本剤群：2 例（7%）］。

重度の TEAE で発現例数が 2 例以上であった事象は肺塞栓症のみであった。当該事象は各投与群 1 例に発現し、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

中等度の TEAE の発現例数は全体で 18 例（29%）であり、投与群間で大きな差は見られなかった。ステージ 2 の集団で 5%以上に発現した中等度の TEAE は頭痛（6%）であった。プラセボ-本剤群の発現頻度が本剤-本剤群を上回った中等度の TEAE（差が 5%以上）は便失禁のみであっ

た（各 7%及び 0%）。本剤-本剤群の発現頻度がプラセボ-本剤群を上回った中等度の TEAE（差が 5%以上）はなかった。TEAE の重症度は軽度が最も多かった。

表 2.7.4 - 17　　AT1001-011 試験のステージ 2 でいずれかの群の被験者の 10%以上に発現した因果関係を問わない TEAE（ステージ 2 の集団）

Preferred Term		Treatment Group		Total
		Migalastat-Migalastat	Placebo-Migalastat	
Number of Subjects in the Stage 2 Population		33	30	63
Number of TEAEs		132	108	240
Number of Subjects with TEAEs		26 (79)	24 (80)	50 (79)
Headache	頭痛	4 (12)	5 (17)	9 (14)
Procedural Pain	処置による疼痛	4 (12)	3 (10)	7 (11)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (6)	3 (10)	5 (8)
Arthralgia	関節痛	1 (3)	3 (10)	4 (6)
Tachycardia	頻脈	0	3 (10)	3 (5)

Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 12.9
AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes: AEs are coded using the MedDRA dictionary (Version 15.0).
Adverse events presented in this table are any AEs that started after the first Stage 2 study drug administration (treatment emergent) and before the first open-label extension dose date.
Subjects experiencing the same AE multiple times were counted only once for the corresponding preferred term.
The preferred term is presented by decreasing order of total frequency.
Percentages are based on the number of subjects in the Stage 2 Population.

OLE 期（13～24-Month）

OLE 期に TEAE が発現した被験者は 48 例（84%）であった。

被験者の 10%以上に発現した治験薬との因果関係を問わない TEAE を表 2.7.4 - 18 に、治験薬との因果関係を問わない TEAE（全事象）を表 2.7.4 - 73 にそれぞれ示す。

OLE 期に重度の TEAE が発現した被験者は 7 例（12%）であった（表 2.7.4 - 74）。発現例数が 2 例以上の重度の TEAE はなかった。

OLE 期に中等度の TEAE が発現した被験者は 13 例（23%）であった。5%以上に発現した中等度の TEAE は蛋白尿［5 例（9%）］であった。

表 2.7.4 - 18　　AT1001-011 試験の OLE 期に被験者の 10%以上に発現した因果関係を問わない TEAE（OLE 集団）

Preferred Term		Treatment Group		Total
		Migalastat-Migalastat	Placebo-Migalastat	
Number of Subjects in the Open-Label Extension Population		29	28	57
Number of TEAEs		99	144*	243*
Number of Subjects with TEAEs		24 (83)	24 (86)	48 (84)
Proteinuria	蛋白尿	4 (14)	5 (18)	9 (16)
Bronchitis	気管支炎	3 (10)	3 (11)	6 (11)
Headache	頭痛	3 (10)	3 (11)	6 (11)

*One event Meningioma has been added as per Erratum_AT1001-011_12Dec2016.
Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 12.10, Erratum_AT1001-011_12Dec2016
AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes: AEs are coded using the MedDRA dictionary (Version 15.0).
Adverse events presented in this table are any AEs that started after the first open-label extension study drug administration (treatment emergent).
Subjects experiencing the same AE multiple times were counted only once for the corresponding preferred term.
The preferred term is presented by decreasing order of total frequency.
Percentages are based on the number of subjects in the Open-Label Extension Population.

2.1.1.3.1.4　　AT1001-041 試験（OLE 試験）

AT1001-041 試験は、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法の長期安全性及び有効性を評価する OLE 試験であった。

試験の目的は、本剤の継続投与により利益を得る可能性があると治験担当医師が判断したファブリー病患者を対象とし、本剤の長期安全性を評価すること及び長期有効性と薬力学を探索することとした。

治験依頼者は、管理上の理由で AT1001-041 試験を中止し、被験者は、同一デザインを採用した非盲検試験（AT1001-042）に移行した。AT1001-041 試験に参加した被験者は、治験担当医師の判断に基づいて AT1001-042 試験に適格とされた。

被験者の 10%以上に発現した治験薬との因果関係を問わない TEAE を表 2.7.4 - 19 に、治験薬との因果関係を問わない TEAE（全事象）を表 2.7.4 - 75 にそれぞれ示す。TEAE は組み入れられた被験者 85 例中 74 例（87.1%）に計 660 件発現した。

重度の TEAE は 12 例（14.1%）に発現した（表 2.7.4 - 76）。中等度の TEAE は 40 例（47.1%）に発現した。

表 2.7.4 - 19　　AT1001-041 試験で被験者の 10%以上に発現した因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Migalastat
Number of Subjects in the Safety Population		85
Number of Treatment Emergent Adverse Events		660
Number of Subjects with at Least one Treatment Emergent Adverse Event		74 (87)
Diarrhoea	下痢	13 (15)
Arthralgia	関節痛	11 (13)
Pain in extremity	四肢痛	11 (13)
Headache	頭痛	11 (13)
Nausea	悪心	10 (12)
Dizziness	浮動性めまい	9 (11)
Fatigue	疲労	9 (11)
Influenza	インフルエンザ	9 (11)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	9 (11)

Notes:
Adverse Events are coded using the MedDRA dictionary (Version 16.1).
Subjects experiencing the same adverse event multiple times are counted only once for the corresponding preferred term. Similarly, subjects experiencing multiple adverse events within the same system organ class are counted only once for that system organ class.
Adverse Events are sorted alphabetically by system organ class and within each system organ class the preferred term is presented by decreasing order of frequency in the treatment group.
Percentages are based on the total number of subjects in the treatment group.
The Safety Population includes all subjects who take at least one dose of Investigational Product after they have enrolled into the open-label extension study.
Source: m5.3.5.2.1 CSR Table 14.3.1.2 modified

2.1.1.3.1.5　　AT1001-042 試験（OLE 試験）

試験全体で 68 例（82%）が 349 件の TEAE を発現した（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ日時点）。

10%以上の被験者に発現した TEAE の PT は、鼻咽頭炎［10 例（安全性解析対象集団の 12%）］であった。治験薬との因果関係を問わない TEAE（全事象）を表 2.7.4 - 77 に示す。

重度の TEAE を発現した被験者は 11 例（13%）であった（表 2.7.4 - 78）。

2.1.1.3.2　　第 3 相及び OLE 試験で発現した因果関係が否定できない TEAE

2.1.1.3.2.1　　AT1001-011 試験及び AT1001-012 試験の併合

国内の承認申請前に実施された 2 つの国際共同第 3 相試験（24 ヵ月の AT1001-011 試験及び 30 ヵ月の AT1001-012 試験）では、本剤の投与を受けたファブリー病患者 115 例（日本人 6 例を含む）中 47 例（40.9%）から治験薬との因果関係が否定できない TEAE が報告された。

被験者の 10%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、頭痛［12 例（10.4%）］のみであった（表 2.7.4 - 20）。その他のよく見られた因果関係が否定できない TEAE は、下痢［9 例（7.8%）］並びに浮動性めまい、悪心及び錯感覚［各 6 例（5.2%）］であった。

表 2.7.4 - 20　AT1001-011 試験及び AT1001-012 試験の併合：因果関係が否定できない TEAE（AT1001-012 試験の全本剤群及び AT1001-011 試験で本剤を 1 回以上投与された全被験者）

System Organ Class Preferred Term		Frequency of adverse reaction n (%)		
		Very common	Common	Uncommon
47 out of 115 subjects (40.9%) reported at least one related TEAE				
Cardiac Disorders	心臓障害			
Palpitations	動悸		2 (1.7%)	
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害			
Vertigo	回転性めまい		3 (2.6%)	
Eye Disorders	眼障害			
Eye Pruritus	眼そう痒症			1 (0.9%)
Visual Acuity Reduced	視力低下			1 (0.9%)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害			
Diarrhoea	下痢		9 (7.8%)	
Nausea	悪心		6 (5.2%)	
Abdominal Pain	腹痛		3 (2.6%)	
Constipation	便秘		3 (2.6%)	
Dry Mouth	口内乾燥		3 (2.6%)	
Defaecation Urgency	便意切迫		2 (1.7%)	
Dyspepsia	消化不良		2 (1.7%)	
Abdominal Pain Upper	上腹部痛			1 (0.9%)
Change Of Bowel Habit	便習慣変化			1 (0.9%)
Faecal Incontinence	便失禁			1 (0.9%)
Irritable Bowel Syndrome	過敏性腸症候群			1 (0.9%)
Vomiting	嘔吐			1 (0.9%)
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態			
Fatigue	疲労		3 (2.6%)	
Pain	疼痛		2 (1.7%)	
Inflammation	炎症			1 (0.9%)
Influenza Like Illness	インフルエンザ様疾患			1 (0.9%)
Local Swelling	局所腫脹			1 (0.9%)
Oedema Peripheral	末梢性浮腫			1 (0.9%)
Pyrexia	発熱			1 (0.9%)
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害			

System Organ Class Preferred Term		Frequency of adverse reaction n (%)		
		Very common	Common	Uncommon
Hepatocellular Injury	肝細胞損傷			1 (0.9%)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症			
Incorrect Dose Administered	誤用量投与		3 (2.6%)	
Overdose	過量投与			1 (0.9%)
Radiation Skin Injury	放射線皮膚損傷			1 (0.9%)
Investigations	臨床検査			
Blood Creatine Phosphokinase Increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加		3 (2.6%)	
Weight Increased	体重増加		3 (2.6%)	
Blood Bilirubin Increased	血中ビリルビン増加			1 (0.9%)
Blood Calcium Decreased	血中カルシウム減少			1 (0.9%)
Blood Cholesterol Increased	血中コレステロール増加			1 (0.9%)
Blood Pressure Increased	血圧上昇			1 (0.9%)
Body Temperature Increased	体温上昇			1 (0.9%)
Liver Function Test Abnormal	肝機能検査異常			1 (0.9%)
Weight Decreased	体重減少			1 (0.9%)
White Blood Cell Count Decreased	白血球数減少			1 (0.9%)
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害			
Decreased Appetite	食欲減退			1 (0.9%)
Hypoglycaemia	低血糖症			1 (0.9%)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害			
Muscle Spasms	筋痙縮		4 (3.5%)	
Myalgia	筋肉痛		2 (1.7%)	
Pain In Extremity	四肢痛		2 (1.7%)	
Torticollis	斜頸		2 (1.7%)	
Flank Pain	側腹部痛			1 (0.9%)
Muscle Twitching	筋攣縮			1 (0.9%)
Musculoskeletal Chest Pain	筋骨格系胸痛			1 (0.9%)
Nervous System Disorders	神経系障害			
Headache	頭痛	12 (10.4%)		
Dizziness	浮動性めまい		6 (5.2%)	
Paraesthesia	錯感覚		6 (5.2%)	
Hypoaesthesia	感覚鈍麻		2 (1.7%)	
Ataxia	運動失調			1 (0.9%)
Balance Disorder	平衡障害			1 (0.9%)
Hyperaesthesia	知覚過敏			1 (0.9%)
Memory Impairment	記憶障害			1 (0.9%)
Migraine	片頭痛			1 (0.9%)
Neuralgia	神経痛			1 (0.9%)

System Organ Class Preferred Term		Frequency of adverse reaction n (%)		
		Very common	Common	Uncommon
Somnolence	傾眠			1 (0.9%)
Tremor	振戦			1 (0.9%)
Psychiatric Disorders	精神障害			
Depression	うつ病		2 (1.7%)	
Insomnia	不眠症			1 (0.9%)
Sleep Disorder	睡眠障害			1 (0.9%)
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害			
Proteinuria	蛋白尿		2 (1.7%)	
Pollakiuria	頻尿			1 (0.9%)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Dyspnoea	呼吸困難		2 (1.7%)	
Epistaxis	鼻出血		2 (1.7%)	
Rhinorrhoea	鼻漏			1 (0.9%)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害			
Rash	発疹		3 (2.6%)	
Pruritus	そう痒症		2 (1.7%)	
Erythema	紅斑			1 (0.9%)
Hyperhidrosis	多汗症			1 (0.9%)
Night Sweats	寝汗			1 (0.9%)
Psoriasis	乾癬			1 (0.9%)
Vascular Disorders	血管障害			
Systolic Hypertension	収縮期高血圧			1 (0.9%)

Note: Locked AT1001-011 (0-24 months) and AT1001-012 (0-30 months, 'All Migalastat' population) datasets are used for this table.
Source: m5.3.5.3.1 Tintext-1112-Smpc-TEAE

2.1.1.3.2.2　AT1001-012 試験

非盲検ランダム化投与期（18-Month）

非盲検ランダム化投与期（18-Month）の被験者数は、本剤群が 36 例、ERT 群が 21 例であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE を発現した被験者は、本剤群が 14 例（39%）、ERT 群が 3 例（14%）であった。本剤群で因果関係が否定できない TEAE のうち最も発現頻度が高かった事象は、頭痛［6 例（17%）］であったが、ERT 群では見られなかった（表 2.7.4 - 21）。

表 2.7.4 - 21　　AT1001-012 試験の非盲検ランダム化投与期（18-Month）で発現した因果関係が否定できない TEAE（安全性解析対象集団）

Preferred Term		N (%) Subjects[1]	
		Migalastat HCl 150 mg QOD (N=36)	ERT (N=21)
Headache	頭痛	6 (17)	0
Diarrhoea	下痢	3 (8)	0
Abdominal pain	腹痛	2 (6)	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (6)	0
Dizziness	浮動性めまい	2 (6)	0
Dyspepsia	消化不良	2 (6)	0
Nausea	悪心	2 (6)	0
Ataxia	運動失調	1 (3)	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (3)	0
Body temperature increased	体温上昇	1 (3)	0
Change of bowel habit	便習慣変化	1 (3)	0
Dry mouth	口内乾燥	1 (3)	1 (5)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (3)	0
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (3)	0
Fatigue	疲労	1 (3)	1 (5)
Flank pain	側腹部痛	1 (3)	0
Hyperhidrosis	多汗症	1 (3)	0
Hypoglycaemia	低血糖症	1 (3)	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (3)	0
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	1 (3)	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	1 (3)	0
Local swelling	局所腫脹	1 (3)	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (3)	0
Myalgia	筋肉痛	1 (3)	0
Night sweats	寝汗	1 (3)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (3)	0
Pain in extremity	四肢痛	1 (3)	0
Palpitations	動悸	1 (3)	0
Paraesthesia	錯感覚	1 (3)	0
Pruritus	そう痒症	1 (3)	0
Psoriasis	乾癬	1 (3)	0
Pyrexia	発熱	1 (3)	0
Rash	発疹	1 (3)	0
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (3)	0
Sleep disorder	睡眠障害	1 (3)	0

Preferred Term		N (%) Subjects[1]	
		Migalastat HCl 150 mg QOD (N=36)	ERT (N=21)
Weight decreased	体重減少	1 (3)	0
Weight increased	体重増加	1 (3)	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (3)	0
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0	1 (5)
Cough	咳嗽	0	1 (5)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (5)
Glucose urine present	尿中ブドウ糖陽性	0	1 (5)
Infusion site inflammation	注入部位炎症	0	1 (5)

ERT=enzyme-replacement therapy; HCl=hydrochloride; QOD=*quaque otra die* (once every other day)
Note: Subjects reporting more than one event within the same preferred term (PT) were counted only once for that PT in the highest severity category to establish frequency, though a treatment-emergent adverse event (TEAE) may have occurred more than once in a subject.
[1] Percentages were calculated out of the total number of subjects treated with the same dose/regimen.
Source: m5.3.5.1.1 18-month CSR Table 14.3.1.2.1-1 modified

試験全体（0～30-Month）

治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現した被験者は 51 例中 19 例（37%）であった。10%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE は頭痛［7 例（14%）］であった（表 2.7.4 - 22）。

表 2.7.4 - 22　AT1001-012 試験の 0～30-Month で発現した因果関係が否定できない TEAE（全本剤群、安全性解析対象集団）

Preferred Term		N (%) Subjects[1]
		Migalastat HCl 150 mg QOD (N=51)
Headache	頭痛	7 (14)
Diarrhoea	下痢	4 (8)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (6)
Dizziness	浮動性めまい	3 (6)
Abdominal pain	腹痛	2 (4)
Dyspepsia	消化不良	2 (4)
Muscle spasms	筋痙縮	2 (4)
Nausea	悪心	2 (4)
Pain in extremity	四肢痛	2 (4)
Paraesthesia	錯感覚	2 (4)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (2)
Ataxia	運動失調	1 (2)

Preferred Term		N (%) Subjects[1]
		Migalastat HCl 150 mg QOD (N=51)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (2)
Body temperature increased	体温上昇	1 (2)
Change of bowel habit	便習慣変化	1 (2)
Dry mouth	口内乾燥	1 (2)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (2)
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (2)
Fatigue	疲労	1 (2)
Feeling hot	熱感	1 (2)
Flank pain	側腹部痛	1 (2)
Hunger	空腹	1 (2)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (2)
Hypoglycaemia	低血糖症	1 (2)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (2)
Irritable Bowel Syndrome	過敏性腸症候群	1 (2)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	1 (2)
Local swelling	局所腫脹	1 (2)
Migraine	片頭痛	1 (2)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (2)
Myalgia	筋肉痛	1 (2)
Neuralgia	神経痛	1 (2)
Night Sweats	寝汗	1 (2)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (2)
Pain	疼痛	1 (2)
Palpitations	動悸	1 (2)
Proteinuria	蛋白尿	1 (2)
Pruritus	そう痒症	1 (2)
Psoriasis	乾癬	1 (2)
Pyrexia	発熱	1 (2)
Rash	発疹	1 (2)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (2)
Sleep disorder	睡眠障害	1 (2)
Tremor	振戦	1 (2)
Vertigo	回転性めまい	1 (2)
Vomiting	嘔吐	1 (2)
Weight decreased	体重減少	1 (2)
Weight increased	体重増加	1 (2)
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (2)

HCl=hydrochloride; QOD=quaque otra die (once every other day)

Note: Subjects reporting more than one event within the same preferred term (PT) were counted only once for that PT in the highest severity category to establish frequency, though a treatment-emergent adverse event (TEAE) may have occurred more than once in a subject.
1 Percentages were calculated out of the total number of subjects.
Source: m5.3.5.1.1 30-month CSR Table 14.3.1.2.3-2 modified

2.1.1.3.2.3　　AT1001-011 試験

ステージ 1（0～6-Month）

治験薬との因果関係が否定できない TEAE を発現した被験者は本剤群が 15 例（44%）、プラセボ群が 9 例（27%）であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 2.7.4 - 23 に示す。

表 2.7.4 - 23　　AT1001-011 試験のステージ 1 で発現した因果関係が否定できない TEAE（安全性解析対象集団）

Preferred Term		N (%) Subjects[1]	
		Migalastat HCl 150 mg QOD (N=34)	Placebo (N=33)
Diarrhoea	下痢	2 (6)	0
Dry Mouth	口内乾燥	2 (6)	1 (3)
Epistaxis	鼻出血	2 (6)	1 (3)
Nausea	悪心	2 (6)	0
Paraesthesia	錯感覚	2 (6)	0
Torticollis	斜頸	2 (6)	0
Weight increased	体重増加	2 (6)	0
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (3)	0
Constipation	便秘	1 (3)	1 (3)
Defaecation urgency	便意切迫	1 (3)	0
Depression	うつ病	1 (3)	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (3)	0
Headache	頭痛	1 (3)	3 (9)
Hyperaesthesia	知覚過敏	1 (3)	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (3)	0
Inflammation	炎症	1 (3)	0
Insomnia	不眠症	1 (3)	1 (3)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (3)	1 (3)
Myalgia	筋肉痛	1 (3)	0
Overdose	過量投与	1 (3)	0
Rash	発疹	1 (3)	0
Vertigo	回転性めまい	1 (3)	1 (3)

Preferred Term		N (%) Subjects[1]	
		Migalastat HCl 150 mg QOD (N=34)	Placebo (N=33)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1 (3)
Asthenia	無力症	0	1 (3)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (3)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (3)
Fatigue	疲労	0	2 (6)
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	0	1 (3)
Hypotension	低血圧	0	1 (3)
Incorrect dose administered	誤用量投与	0	1 (3)
Local swelling	局所腫脹	0	1 (3)
Pain in extremity	四肢痛	0	1 (3)
Temperature intolerance	温度変化不耐症	0	1 (3)

HCl=hydrochloride; QOD=*quaque otra die* (once every other day)
Note: Subjects reporting more than one event within the same preferred term (PT) were counted only once for that PT in the highest severity category to establish frequency, though a treatment-emergent adverse event (TEAE) may have occurred more than once in a subject.
[1] Percentages were calculated out of the total number of subjects treated with the same dose/regimen.
Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 14.3.1.2.1-1

ステージ 2（7～12-Month）

治験薬との因果関係が否定できない TEAE を発現した被験者数は、本剤-本剤群が 4 例（12%）、プラセボ-本剤群が 8 例（27%）であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 2.7.4 - 24 に示す。

表 2.7.4 - 24　　AT1001-011 試験のステージ 2 で発現した因果関係が否定できない TEAE（ステージ 2 の集団）

Preferred Term		N (%) Subjects[1]	
		Migalastat HCl 150 mg QOD – Migalastat HCl 150 mg QOD (N=33)	Placebo – Migalastat HCl 150 mg QOD (N=30)
Incorrect dose administered	誤用量投与	2 (6)	1 (3)
Balance disorder	平衡障害	1 (3)	0
Diarrhoea	下痢	1 (3)	1 (3)
Fatigue	疲労	1 (3)	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (3)	0

Preferred Term		N (%) Subjects[1]	
		Migalastat HCl 150 mg QOD – Migalastat HCl 150 mg QOD (N=33)	Placebo – Migalastat HCl 150 mg QOD (N=30)
Pain	疼痛	1 (3)	0
Somnolence	傾眠	1 (3)	0
Vertigo	回転性めまい	0	1 (3)
Constipation	便秘	0	1 (3)
Defaecation urgency	便意切迫	0	1 (3)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (3)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (3)
Faecal incontinence	便失禁	0	1 (3)
Headache	頭痛	0	3 (10)
Muscle spasms	筋痙縮	0	1 (3)
Pollakiuria	頻尿	0	1 (3)
Radiation skin injury	放射線皮膚損傷	0	1 (3)

HCl=hydrochloride; QOD=*quaque otra die* (once every other day)
Note: Subjects reporting more than one event within the same preferred term (PT) were counted only once for that PT in the highest severity category to establish frequency, though a treatment-emergent adverse event (TEAE) may have occurred more than once in a subject.
[1] Percentages were calculated out of the total number of subjects treated with the same dose/regimen.
Source: m5.3.5.1.2 CSR Table14.3.1.2.1-2

OLE 期（13～24-Month）

治験薬との因果関係が否定できない TEAE が見られた被験者数は 12 例（21%）であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 2.7.4 - 25 に示す。

表 2.7.4 - 25　AT1001-011 試験の OLE 期で発現した因果関係が否定できない TEAE（OLE 集団）

Preferred Term		N (%) Subjects[1]	
		Migalastat HCl 150 mg QOD – Migalastat HCl 150 mg QOD (N=29)	Placebo – Migalastat HCl 150 mg QOD (N=28)
Constipation	便秘	2 (7%)	0
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	1 (3%)	0
Diarrhoea	下痢	1 (3%)	0
Hepatocellular injury	肝細胞損傷	1 (3%)	0
Paraesthesia	錯感覚	1 (3%)	0
Proteinuria	蛋白尿	1 (3%)	0

Preferred Term		N (%) Subjects[1]	
		Migalastat HCl 150 mg QOD – Migalastat HCl 150 mg QOD (N=29)	Placebo – Migalastat HCl 150 mg QOD (N=28)
Systolic hypertension	収縮期高血圧	1 (3%)	0
Nausea	悪心	0	2 (7%)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (4%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (4%)
Blood calcium decreased	血中カルシウム減少	0	1 (4%)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (4%)
Depression	うつ病	0	1 (4%)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (4%)
Erythema	紅斑	0	1 (4%)
Fatigue	疲労	0	1 (4%)
Headache	頭痛	0	1 (4%)
Memory impairment	記憶障害	0	1 (4%)
Muscle twitching	筋攣縮	0	1 (4%)
Palpitations	動悸	0	1 (4%)
Paraesthesia	錯感覚	0	1 (4%)
Pruritus	そう痒症	0	1 (4%)
Rash	発疹	0	1 (4%)
Visual acuity reduced	視力低下	0	1 (4%)

HCl=hydrochloride; QOD=*quaque otra die* (once every other day)
Note: Subjects reporting more than one event within the same preferred term (PT) were counted only once for that PT in the highest severity category to establish frequency, though a treatment-emergent adverse event (TEAE) may have occurred more than once in a subject.
[1] Percentages were calculated out of the total number of subjects treated with the same dose/regimen.
Source: m5.3.5.1.2 CSR Table14.3.1.2.1-3

2.1.1.3.2.4　AT1001-041 試験（OLE 試験）

治験薬との因果関係が否定できない TEAE を発現した被験者は 14 例（17%）であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 2.7.4 - 26 に示す。2 例以上の被験者に発現した事象は下痢［3 例（4%）］及び尿路感染［2 例（2%）］であった。

表 2.7.4 - 26　AT1001-041 試験で発現した因果関係が否定できない TEAE（安全性解析対象集団）

Preferred Term		N (%) Subjects AT1001-041
Number of Subjects with at Least one Treatment Emergent Adverse Event		14 (17)
Diarrhoea	下痢	3 (4)
Urinary tract infection	尿路感染	2 (2)

Preferred Term		N (%) Subjects AT1001-041
Nausea	悪心	1 (1)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (1)
Dyspepsia	消化不良	1 (1)
Change of bowel habit	便習慣変化	1 (1)
Haematochezia	血便排泄	1 (1)
Fatigue	疲労	1 (1)
Chest discomfort	胸部不快感	1 (1)
Chest pain	胸痛	1 (1)
Mucosal dryness	粘膜乾燥	1 (1)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	1 (1)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	1 (1)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (1)
Alopecia	脱毛症	1 (1)
Vitiligo	尋常性白斑	1 (1)
Back pain	背部痛	1 (1)
Flank pain	側腹部痛	1 (1)
Muscular weakness	筋力低下	1 (1)
Dizziness	浮動性めまい	1 (1)
Paraesthesia	錯感覚	1 (1)
Aggression	攻撃性	1 (1)
Impatience	せっかち	1 (1)
Sneezing	くしゃみ	1 (1)
Hot flush	ほてり	1 (1)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (1)
Palpitations	動悸	1 (1)
Goitre	甲状腺腫	1 (1)
Biliary dilatation	胆管拡張	1 (1)

Notes:
Adverse Events are coded using the MedDRA dictionary (Version 16.1).
Subjects experiencing the same adverse event multiple times are counted only once according to the strongest relationship for the corresponding preferred term. Similarly, subjects experiencing multiple adverse events within the same system organ class are counted according to the strongest relationship only once for that system organ class.
Adverse Events are sorted alphabetically by system organ class and within each system organ class the preferred term is presented by decreasing order of frequency in the treatment group.
Percentages are based on the total number of subjects in the treatment group.
The Safety Population includes all subjects who take at least one dose of Investigational Product after they have enrolled into the open-label extension study.
Source: m5.3.5.2.1 CSR Table 14.3.1.6 modified

2.1.1.3.2.5　　AT1001-042 試験（OLE 試験）

AT1001-042 試験で治験薬との因果関係が否定されなかった TEAE を発現した被験者は 10 例（12%）であった（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ日時点）。治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 2.7.4 - 27 に示す。2 例以上の被験者から報告された事象は過量投与［3 例（4%）］及び尿中蛋白陽性［2 例（2%）］であった。

表 2.7.4 - 27　　AT1001-042 試験で発現した因果関係が否定できない TEAE（安全性解析対象集団）

Preferred Term		N (%) Subjects AT1001 (N = 83)
Number of Treatment Emergent Adverse Events		19
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events		10 (12)
Overdose	過量投与	3 (4)
Protein Urine Present	尿中蛋白陽性	2 (2)
Alanine Aminotransferase Increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1)
Albumin Urine Present	尿中アルブミン陽性	1 (1)
Electrocardiogram Abnormal	心電図異常	1 (1)
Liver Function Test Abnormal	肝機能検査異常	1 (1)
Protein Urine	尿蛋白	1 (1)
Palpitations	動悸	1 (1)
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	1 (1)
Gastrooesophageal Reflux Disease	胃食道逆流性疾患	1 (1)
Dizziness	浮動性めまい	1 (1)
Sensory Disturbance	感覚障害	1 (1)
Bronchitis	気管支炎	1 (1)
Oral Fungal Infection	口腔真菌感染	1 (1)
Vaginal Haemorrhage	腟出血	1 (1)
Hepatic Steatosis	脂肪肝	1 (1)

Notes: Adverse Events are coded using MedDRA (Version 16.1).
Adverse events presented in this table are any AEs that occur during the course of the 042 study, they are all considered treatment emergent.
Subjects experiencing the same adverse events multiple times are counted only once according to the strongest relationship for the corresponding preferred term. Similarly, subjects experiencing multiple adverse events within the same system organ class are counted according to the strongest relationship only once for that system organ class.
Adverse Events are sorted by decreasing order of total frequency of System Organ Class and Preferred Term.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population.
Adverse Events that were not coded at the time of the data cut-off have a System Organ Class as NOT CODED and their verbatim as Preferred Term.
Source: m5.3.5.4.1 Table 14.3.1.4.1 modified

2.1.2　死亡

本剤の臨床開発プログラムでは 2 例が死亡し、いずれも AT1001-041 試験での発現で治験薬との因果関係が否定された（表 2.7.4 - 93）。

死亡した 1 例は、死亡日の 3 ヵ月前に死因である Grade 3 の遠隔転移を伴う乳癌（浸潤癌）と診断された。死亡の時点で被験者は本剤を 2 年間投与されていた。

もう 1 例は、自宅で死亡しているところを発見された。死亡診断書には冠動脈疾患及び糖尿病が死因に含まれたが、剖検が行われなかったため正確な死因と確定することは不可能であった旨が記載された。被験者の病歴には、一過性脳虚血発作、肥満、2 型糖尿病、高コレステロール血症、心ステント留置、トリプルバイパス手術及び心臓ペースメーカー挿入が含まれた。また、10

年間にわたるタバコ 1 日 3 箱の喫煙歴もあった。死亡の時点で被験者は本剤を 2 年間投与されていた。

またこの他に、コンパッショネートユース試験である AT1001-188 試験で 1 例が死亡した。被験者は自宅のベッドで死亡しているところを発見された。治験担当医師は死因を心停止として報告した。治験担当医師により治験薬との因果関係は否定され、被験者のファブリー心筋症と関連があると判定した。死亡の時点で被験者は本剤を 10 ヵ月間投与されていた。

2.1.3　その他の重篤な有害事象

第 1 相試験では重篤な有害事象の報告はなかった。第 2 相試験では全体で計 31 件の重篤な有害事象が見られたが（スクリーニング期間、投与後、投与中止後を含む）、いずれも治験薬との因果関係が否定された。第 3 相試験では計 70 件の重篤な有害事象が見られ（スクリーニング期間、投与中、投与中止後を含む）、そのうち 3 件は治験薬との因果関係が否定できなかった。OLE 試験である AT1001-041 及び AT1001-042 試験では 53 件の重篤な有害事象が見られた。重篤な有害事象について試験ごとに以下にまとめる。

2.1.3.1　第 2 相試験

第 2 相試験で報告された重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4 - 94 に示す。

AT1001-013

被験者 1 例で重篤な有害事象が 2 件発現した。1 件（一過性脳虚血発作）は投与前のスクリーニング期間中であり Day −8 に発現した。残る 1 件は、ステージ 2 の第 1 期 Day1 のアガルシダーゼ ベータ 0.5 mg/kg 投与から 7 日後に発現した［ファブリ病（疼痛発作及び肢端異常感覚）］。いずれの事象も中等度で治験薬との因果関係が否定された。

FAB-CL-202

被験者 1 例で試験治療下に重篤な有害事象が 1 件（房室ブロック）発現した（表 2.7.4 - 28）。事象は重度で治験薬との因果関係が否定された。

表 2.7.4 - 28　　FAB-CL-202 試験の試験治療下で発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Total
Number of Subjects		4
Number of TESAEs		1
Number of Subjects with TESAEs		1 (25%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (25%)
Atrioventricular block	房室ブロック	1 (25%)

Source: m5.3.4.2.2 CSR Listing 10 modified

FAB-CL-203

被験者 2 例でスクリーニング期間中に重篤な有害事象が 3 件発現した（心臓処置合併症、心嚢内出血及び動脈損傷）。3 件はいずれも本剤投与前の心生検中に発現した。試験治療下で発現した重篤な有害事象はなかった。

FAB-CL-204

被験者 2 例で重篤な有害事象が 2 件発現した。1 件は、スクリーニング時の心生検後に発現した（心タンポナーデ、重度）。本被験者は試験に組み入れられなかった。残る 1 件は本剤 150 mg 投与にランダム割付けされた被験者で本剤投与時に発現した（筋骨格系胸痛、軽度で治験薬との因果関係が否定された。胸痛に対する心臓力学的エビデンスは得られなかった）（表 2.7.4 - 29）。

表 2.7.4 - 29　　FAB-CL-204 試験の試験治療下で発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Total(%)
Number of Subjects		9
Number of TESAEs		1
Number of Subjects with TESAEs		1 (11)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (11)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (11)

Source: m5.3.4.2.4 CSR Listing 11 modified

FAB-CL-205

被験者 7 例で重篤な有害事象が 23 件発現し、いずれも治験薬との因果関係が否定された（表 2.7.4 - 30）。1 例が重篤な有害事象［脳血管発作（脳卒中）及び心室細動］により試験を中止した（表 2.7.4 - 30）。事象は本剤 150 mg QOD 投与時に発現した。本被験者に発現したその他の重

篤な有害事象は、脱水、栄養障害及び嚥下性肺炎であり、試験中止後に発現した。いずれの事象も回復したが、脳卒中には後遺症が残った。

各被験者での重篤な有害事象の件数の取り扱いについては表 2.7.4 - 30 の表脚注を参照。本試験に限り、同一被験者で異なる投与レジメンに発現した同一事象は、投与レジメンごとに 1 件とした。

表 2.7.4 - 30　　FAB-CL-205 試験の試験治療下で発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		150 mg QOD at anytime (pre/post DEP)	250mg (3 on, 4 off)	300mg (3 on, 4 off)	500mg (3 on, 4 off)	Number of Events	Number of Subjects (%)
Number of Subjects							23
Number of TESAEs							23
Number of Subjects with TESAEs							7(30)
Cardiac Disorders	心臓障害	1	4	1	1	9	3(13)
Atrial Fibrillation	心房細動	1		[1]1	[1]1	3	2(9)
Atrial Flutter	心房粗動	1	[2]1			3	1(4)
Atrioventricular Block	房室ブロック		1			1	1(4)
Cardiac Failure Congestive	うっ血性心不全		1			1	1(4)
Ventricular Fibrillation	心室細動	1				1	1(4)
Endocrine Disorders	内分泌障害	1				1	1(4)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	1				1	1(4)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害				1	1	1(4)
Dyspepsia	消化不良				1	1	1(4)
General Disorders and Administration Site Conditions	全身障害および投与局所様態		1			1	1(4)
Sensation of Foreign Body	異物感		1			1	1(4)
Injury, Poisoning and Procedural Complicaitons	傷害、中毒および処置合併症	1			1	2	2(9)
Ankle Fracture	足関節部骨折				1	1	1(4)
Post Procedural Haemorrhage	処置後出血	1				1	1(4)
Metabolism and Nutrition Disorder	代謝および栄養障害	2				2	1(4)
Dehydration	脱水	[3]1				1	1(4)
Malnutrition	栄養障害	[3]1				1	1(4)

System Organ Class Preferred Term		150 mg QOD at anytime (pre/post DEP)	250mg (3 on, 4 off)	300mg (3 on, 4 off)	500mg (3 on, 4 off)	Number of Events	Number of Subjects (%)
Nervous System Disorders	神経系障害	1			1	5	3(13)
Transient Ischaemic Attack	一過性脳虚血発作	[4]1			[4]1	3	1(4)
Cerebrovascular Accident	脳血管発作	1				1	1(4)
Syncope	失神				1	1	1(4)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2				2	2(9)
Epistaxis	鼻出血	[5]1				1	1(4)
Pneumonia Aspiration	嚥下性肺炎	1				1	1(4)

Notes:
[1]Same patient with atrial fibrillation, at 2 different dose regimens (Listing 16.2.7.1.2) (Note: CSR Table 27 not annotated clearly)
[2]2-0202 had 2 events of atrial flutter on the 250 mg 3 days on/4 days off regimen, but only counted once
[3]SAE events occurred after 2-0104 discontinued from study
[4]4-0302 had a total of 3 events of Transient Ischaemic Attacks with 2 events while 150 mg QOD (counted once) and 1 event while on 500 mg (3 days on/4 days off) (counted once)
[5]Occurred after 2-0202 stopped study drug
Source: m5.3.4.2.5 CSR Listing 16.2.7.1.1 modified

2.1.3.2　第 3 相試験

第 3 相試験で発現した重篤な有害事象の一覧（一覧には AT1001-042 試験を除いたデータを示す）を表 2.7.4 - 95 に示す。

2.1.3.2.1　AT1001-012 試験

重篤な有害事象は 39 件（スクリーニング期間の 3 件を含む）発現した。

試験全体（0～30-Month）では、全本剤群の計 16 例（31%）に試験治療下で発現した重篤な有害事象が 21 件見られ（表 2.7.4 - 31）、うち 1 件（蛋白尿）は治験薬との因果関係が否定されなかった。詳細を 2.7.6.18.6.2 項に示す。

表 2.7.4 - 31　　AT1001-012 試験の試験治療下で発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Number of Events (Safety Population)		
		AT1001 0-18 Months	ERT 0-18 Months	AT1001 Exposure Anytime During 0 - 30-Month(All migalastat group)
Number of Subjects		36	21	51
Number of TESAEs		9	15	21*
Number of Subjects with TESAEs		7(19)	7(33)	16(31)
Cardiac Disorders	心臓障害	1(3)	1(5)	2(4)*
Cardiac Failure Chronic	慢性心不全	0	1(5)	0
Ventricular Tachycardia	心室性頻脈	1(3)	0	1(2)
Atrial Fibrillation*	心房細動*	0	0	1(2)*
Ear and Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	0	1(5)	0
Vertigo	回転性めまい	0	1(5)	0
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	0	2(10)	1(2)
Abdominal Pain	腹痛	0	1(5)	0
Hernial Eventration	内臓ヘルニア	0	1(5)	1(2)
General Disorders and Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3(8)	2(10)	3(6)
Asthenia	無力症	0	1(5)	0
Chest Pain	胸痛	3(8)	0	3(6)
Device Malfunction	医療機器機能不良	0	1(5)	0
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	1(3)	0	1(2)
Bile Duct Stone	胆管結石	1(3)	0	1(2)
Infections and Infestations	感染症および寄生虫症	1(3)	0	3(6)
Endocarditis	心内膜炎	0	0	1(2)
Perineal Abscess	会陰膿瘍	0	0	1(2)
Pneumonia	肺炎	1(3)	0	1(2)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	1(3)	0	1(2)
Upper Limb Fracture	上肢骨折	1(3)	0	1(2)
Metabolism and Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	1(3)	0	2(4)
Obesity	肥満	1(3)	0	2(4)
Neoplasms, Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1(3)	0	1(2)
Phaeochromocytoma	褐色細胞腫	1(3)	0	1(2)
Nervous System Disorders	神経系障害	0	1(5)	2(4)
Embolic Stroke	塞栓性脳卒中	0	0	1(2)

System Organ Class Preferred Term		Number of Events (Safety Population)		
		AT1001 0-18 Months	ERT 0-18 Months	AT1001 Exposure Anytime During 0 - 30-Month(All migalastat group)
Transient Ischaemic Attack	一過性脳虚血発作	0	1(5)	1(2)
Not Coded	コードせず	0	1(5)	0
Altered Mental Status-Unknown Etiology	精神状態の変化、病因不明	0	1(5)	0
Bilaterally Blurred Vision-Unknown Eetiology	両側性のかすみ、病因不明	0	1(5)	0
Left Facial Numbness	左顔面のしびれ	0	1(5)	0
Psychiatric Disorders	精神障害	0	0	1(2)
Suicidal Ideation	自殺念慮	0	0	1(2)
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	0	0	1(2)
Proteinuria	蛋白尿	0	0	1(2)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1(5)	3(6)
Atelectasis	無気肺	0	0	1(2)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1(5)	1(2)
Haemoptysis	喀血	0	0	1(2)

* One event Atrial Fibrillation has been added as per Erratum_AT1001-012_12Dec2016.
Sources: m5.3.5.1.1 CSR Listing 16.2.7.1.1-2 modified, Erratum_AT1001-012_12Dec2016

2.1.3.2.2　AT1001-011 試験

試験治療下で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4 - 32 に示す。被験者 22 例に重篤な有害事象が 31 件発現し［スクリーニング期間中（4 件）を含む］、そのうち 2 件は治験薬との因果関係が否定されなかった。この 2 件は被験者 1 例に同時発現した（疲労及び錯感覚）。詳細を 2.7.6.19.6.2 項に示す。

表 2.7.4 - 32　　AT1001-011 試験の試験治療下で発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

SystemOrganClass PreferredTerm		Number of Events in Stage 1 (Safety Population)		Number of Events (Stage 2 Open Label Population)		Number of Events (Open Label Extension Population)	
		AT1001-AT1001	Placebo-AT1001	AT1001-AT1001	Placebo-AT1001	AT1001-AT1001	Placebo-AT1001
Number of Subjects		34	33	33	30	29	28
Number of TESAEs		2	4	5	3	5	8*
Number of Subjects with TESAEs		2(6)	4(12)	3(9)	2(7)	5(17)	7(25)*
Cardiac Disorders	心臓障害	0	0	1(3)	0	1(3)	0
Palpitations	動悸	0	0	0	0	1(3)	0
Ventricular Tachycardia	心室性頻脈	0	0	1(3)	0	0	0
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	0	0	0	0	1(3)	1(4)
Abdominal Pain Lower	下腹部痛	0	0	0	0	0	1(4)
Constipation	便秘	0	0	0	0	1(3)	0
General Disorders and Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1(3)	2(7)
Fatigue	疲労	0	0	0	0	0	1(4)
Malaise	倦怠感	0	0	0	0	1(3)	0
Non-Cardiac Chest Pain	非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	1(4)
Infections and Infestations	感染症および寄生虫症	0	2(6)	0	0	0	1(4)
Bacterial Infection	細菌感染	0	1(3)	0	0	0	0
Helicobacter Gastritis	ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	0	0	1(4)
Meningitis Viral	ウイルス性髄膜炎	0	1(3)	0	0	0	0
Injury, Poisoning and Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	1(3)	1(3)	0	0	0	1(4)
Multiple Fractures	多発骨折	0	0	0	0	0	1(4)
Post Procedural Hematoma	処置後血腫	1(3)	0	0	0	0	0
Post Procedural Haemorrhage	処置後出血	0	1(3)	0	0	0	0

SystemOrganClass PreferredTerm		Number of Events in Stage 1 (Safety Population)		Number of Events (Stage 2 Open Label Population)		Number of Events (Open Label Extension Population)	
		AT1001-AT1001	Placebo-AT1001	AT1001-AT1001	Placebo-AT1001	AT1001-AT1001	Placebo-AT1001
Musculoskeletal and Connective and Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0
Bone Cyst	骨嚢腫	0	0	0	1(3)	0	0
Neoplasms, Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1(3)	0	0	0	0
Anaplastic Large Cell Lymphoma T- And Null-Cell Types	未分化大細胞型リンパ腫、Ｔ細胞およびヌル細胞型	0	1(3)	0	0	0	0
Meningioma*	髄膜腫*	0	0	0	0	0	1(4)*
Nervous System Disorders	神経系障害	0	0	1(3)	0	1(3)	2(7)
Amyotrophic Lateral Sclerosis	筋萎縮性側索硬化症	0	0	1(3)	0	0	0
Cerebral Haemorrhage	脳出血	0	0	1(3)	0	0	0
Cerebrovascular Accident	脳血管発作	0	0	0	0	0	0
Paresthesia	錯感覚	0	0	0	0	0	1(4)
Syncope	失神	0	0	0	0	0	1(4)
Transient Ischaemic Attack	一過性脳虚血発作	0	0	0	0	1(3)	0
Psychiatric Disorders	精神障害	0	0	1(3)	0	0	0
Bulimia Nervosa	神経性過食症	0	0	1(3)	0	0	0
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	1(3)	0	0	0	0	0
Hydronephrosis	水腎症	1(3)	0	0	0	0	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1(3)	1(3)	1(3)	0
Pneumothorax	気胸	0	0	0	0	1(3)	0
Pulmonary Embolism	肺塞栓症	0	0	1(3)	1(3)	0	0
Vascular Disorder	血管障害	0	0	0	1(3)	0	0
Deep Vein Thrombosis	深部静脈血栓症	0	0	0	1 (3)	0	0

* One event Meningioma has been added as per Erratum_AT1001-011_12Dec2016.
Source: m5.3.5.1.2 CSR Listing 16.2.7.1.1 modified, Erratum_AT1001-011_12Dec2016

2.1.3.3　OLE 試験

2.1.3.3.1　AT1001-041 試験

試験治療下で発現した重篤な有害事象が 22 例（26%）に 30 件発現し（表 2.7.4 - 33）、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

表 2.7.4 - 33　AT1001-041 試験の試験治療下で発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group Migalastat
Number of Subjects in the Safety Population		85
Number of TESAEs		30
Number of Subjects with at Least one TESAE		22 (26)
Cardiac disorders	心臓障害	3 (4)
Atrial fibrillation	心房細動	2 (2)
Angina pectoris	狭心症	1 (1)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (1)
Thyroid mass	甲状腺腫瘤	1 (1)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (4)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (1)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	1 (1)
Pancreatitis	膵炎	1 (1)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2)
Death	死亡	1 (1)
Device malfunction	医療機器機能不良	1 (1)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (1)
Hepatic infarction	肝梗塞	1 (1)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (2)
Pneumonia	肺炎	2 (2)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (1)
Foot fracture	足骨折	1 (1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (2)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (1)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (4)
Breast cancer metastatic	遠隔転移を伴う乳癌	1 (1)
Metastatic squamous cell carcinoma	遠隔転移を伴う扁平上皮癌	1 (1)
Papillary thyroid cancer	乳頭様甲状腺癌	1 (1)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (4)

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group Migalastat
Brain stem ischaemia	脳幹部虚血	1 (1)
Hemiplegic migraine	片麻痺性片頭痛	1 (1)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (1)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (1)
Conversion disorder	転換性障害	1 (1)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (1)
Calculus urinary	尿路結石	1 (1)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (2)
Priapism	持続勃起症	1 (1)
Uterine polyp	子宮ポリープ	1 (1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (2)
Angioedema	血管浮腫	1 (1)
Skin lesion	皮膚病変	1 (1)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	2 (2)
Implantable defibrillator insertion	植込み型除細動器挿入	2 (2)

Notes:
Adverse Events are coded using the MedDRA dictionary (Version 16.1).
Subjects experiencing the same adverse event multiple times are counted only once for the corresponding preferred term. Similarly, subjects experiencing multiple adverse events within the same system organ class are counted only once for that system organ class.
A serious adverse event is any adverse event occurring at any dose that results in any of the following outcomes: death, life-threatening, persistent or significant disability or incapacitation, requires inpatient hospitalization or prolongs existing hospitalization, is a congenital anomaly/birth defect.
Serious adverse event are sorted alphabetically by system organ class and within each system organ class, the preferred term is presented by decreasing order frequency in the treatment group.
Percentages are based on the total number of subjects in the treatment group.
The Safety Population includes all subjects who take at least one dose of Investigational Product after they have enrolled into the open-label extension study.
Source: m5.3.5.2.1 CSR Table 14.3.1.7

2.1.3.3.2　AT1001-042 試験

試験治療下で発現した重篤な有害事象が被験者 13 例（16%）に 23 件発現し（表 2.7.4 - 34）、いずれも治験薬との因果関係が否定された（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ日時点）。

表 2.7.4 - 34　AT1001-042 試験の試験治療下で発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		AT1001
Number of Subjects in the Safety Population		83
Number of TESAEs		23
Number of Subjects with TESAEs		13 (16)
Cardiac Disorders	心臓障害	3 (4)
Atrial Fibrillation	心房細動	2 (2)
Left Ventricular Hypertrophy	左室肥大	1 (1)

System Organ Class Preferred Term		AT1001
Nervous System Disorders	神経系障害	3 (4)
Convulsion	痙攣	1 (1)
Headache	頭痛	1 (1)
Transient Ischaemic Attack	一過性脳虚血発作	1 (1)
Eye Disorders	眼障害	1 (1)
Visual Impairment	視力障害	1 (1)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	1 (1)
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	1 (1)
Immune System Disorders	免疫系障害	1 (1)
Drug Hypersensitivity	薬物過敏症	1 (1)
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	1 (1)
Biliary Sepsis	胆道性敗血症	1 (1)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (1)
Subcutaneous Haematoma	皮下血腫	1 (1)
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	1 (1)
Lipomatosis	脂肪腫症	1 (1)
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1)
Oesophageal Carcinoma	食道癌	1 (1)
Not Coded	コードせず	1 (1)
Breast Cancer: Invasive Lobular Carcinoma Ct1cn0	乳癌：浸潤性小葉癌 Ct1cn0	1 (1)
Psychiatric Disorders	精神障害	1 (1)
Depression	うつ病	1 (1)
Suicidal Ideation	自殺念慮	1 (1)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (1)
Vascular Disorders	血管障害	1 (1)
Hypertension	高血圧	1 (1)

Notes: Serious Adverse Events are coded using MedDRA(Version 16.1).
Adverse events presented in this table are any AEs that occur during the course of the 042 study, they are all considered treatment emergent.
Subjects experiencing the same adverse events multiple times are counted only once for the corresponding preferred term. Similarly, subjects experiencing multiple adverse events within the same system organ class are counted only once for that system organ class.
A serious adverse event is any adverse event occurring at any dose that results in any of the following outcomes: death, life-threatening, persistent or significant disability or incapacitation, requires inpatient hospitalization or prolongs existing hospitalization, is a congenital anomaly/birth defect.
Serious Adverse Events are sorted by decreasing order of total frequency of System Organ Class and Preferred Term.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population.
Adverse Events that were not coded at the time of the data cut-off have a System Organ Class as NOT CODED and their verbatim as Preferred Term.
Source: m5.3.5.4.1 Table 14.3.1.5.1

2.1.4　その他の重要な有害事象

第 1、2 及び 3 相試験において有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は 8 例（10 件）であった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象の要約及び被験者の一覧（一覧には AT1001-042 試験を除いたデータを示す）を表 2.7.4 - 35 及び表 2.7.4 - 96 にそれぞれ示す。

表 2.7.4 - 35　治験薬の投与中止に至った有害事象の要約

			Treatment Group			
System Organ Class Preferred Term		Pre-Dose/ Pre-Randomization	Migalastat HCl	Placebo	ERT	ERT + Migalastat HCl
Cardiac Disorders	心臓障害	0	1	0	0	0
Ventricular Fibrillation	心室細動	0	1	0	0	0
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1	1	0	0
Anaplastic Large Cell Lymphoma T- And Null-Cell Types	未分化大細胞型リンパ腫、Ｔ細胞およびヌル細胞型	0	0	1	0	0
Metastatic Squamous Cell Carcinoma	遠隔転移を伴う扁平上皮癌	0	1	0	0	0
Nervous System Disorders	神経系障害	0	2	0	0	0
Amyotrophic Lateral Sclerosis	筋萎縮性側索硬化症	0	1	0	0	0
Cerebrovascular Accident	脳血管発作	0	1	0	0	0
Vascular Disorders	血管障害	0	1	0	0	0
Hypertension	高血圧	0	1	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1	0	0	0
Vomiting	嘔吐	0	1	0	0	0
Investigations	臨床検査	0	1	0	0	0
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	0	1	0	0	0
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	0	1	0	0	0
Proteinuria	蛋白尿	0	1	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	0	1	0	0	0

Notes: Subjects are presented under last treatment received on or before adverse event onset date.
All events occurring in a subject are presented.
Data as of 23 July 2016 for AT1001-042.
Subjects who took at least one dose of any drug were included in this table.
Source: m5.3.5.3.1 T_JNDA_9b_AE_Disc_Sum

2.1.4.1 第 1 相試験

AT1001-016 試験では、被験者 1 例が有害事象「嘔吐」により試験を中止した。事象は治験薬との関連が否定されなかった。

2.1.4.2 第 2 相試験

FAB-CL-201 試験では、被験者 1 例が有害事象「高血圧」のさらなる血圧上昇及び「鼻出血」により試験を中止した。これら事象は治験薬との関連が否定されなかった。

FAB-CL-205 試験では、被験者 1 例が重篤な有害事象「脳血管発作」（脳卒中）及び「心室細動」により試験を中止した。いずれの事象も治験薬との因果関係が否定された。

2.1.4.3 第 3 相試験

AT1001-012 試験では、治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した被験者はいなかった。

AT1001-011 試験では、被験者 2 例が試験を中止した。1 例は本剤-本剤群の被験者で、重篤な有害事象「筋萎縮性側索硬化症」により試験を中止した。事象は治験薬との因果関係が否定された。残る 1 例はプラセボ-本剤群の被験者で、重篤な有害事象「未分化大細胞型リンパ腫、T 細胞及びヌル細胞型」によりステージ 2 の期間中に試験を中止した。事象はプラセボ投与期間に発現し、治験薬との因果関係が否定された。

2.1.4.4 OLE 試験

AT1001-041 試験では、被験者 1 例が重篤な有害事象「遠隔転移を伴う扁平上皮癌」により試験を中止した。事象は治験薬との因果関係が否定された。

AT1001-042 試験では、被験者 2 例がそれぞれ重篤な有害事象「糸球体濾過率減少」及び「蛋白尿」により試験を中止した。いずれの事象も治験薬との因果関係が否定された（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ日時点）。

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.5.1 FAB-CL-205、AT1001-012、AT1001-011、AT1001-041 及び AT1001-042 試験において比較的よく見られた TEAE の器官別大分類

投与レジメンが 150 mg QOD であった試験について、10%以上の被験者に発現した TEAE の SOC を以下に示す。

2.1.5.1.1　　第 2 相試験

FAB-CL-205

発現頻度が最も高かった TEAE の SOC は、「感染症および寄生虫症」（87%）、「筋骨格系および結合組織障害」及び「胃腸障害」（各 74%）、「神経系障害」（65%）、及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（61%）であった。

被験者の 10%以上に発現した治験薬との因果関係を問わない TEAE の SOC を表 2.7.4 - 36 に示す。

表 2.7.4 - 36　　FAB-CL-205 試験で被験者の 10%以上に発現した因果関係を問わない TEAE の器官別大分類（安全性解析対象集団）

System Organ Class		Migalastat HCl (N=23)	
		Number of Events	N (%) Subjects[1]
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	73	20 (87%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	94	17 (74%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	49	17 (74%)
Nervous system disorders	神経系障害	117	15 (65%)
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	39	14 (61%)
Investigations	臨床検査	34	12 (52%)
Cardiac disorders	心臓障害	25	10 (44%)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	25	10 (44%)
Injury, poisoning, and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	26	9 (39%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	16	9 (39%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	19	7 (30%)
Psychiatric disorders	精神障害	16	7 (30%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	11	7 (30%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	11	5 (22%)
Eye disorders	眼障害	7	5 (22%)
Vascular disorders	血管障害	6	5 (22%)
Endocrine disorders	内分泌障害	4	3 (13%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3	3 (13%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	3	3 (13%)

HCl=hydrochloride
Note: Subjects reporting more than one event within the same system organ class (SOC) were counted only once for that SOC highest severity category, though a treatment-emergent adverse event (TEAE) may have occurred more than once in a subject.
[1] Percentages were calculated out of the total number of subjects treated.
Source: m5.3.4.2.5 CSR Table 14.3.1.1.3

2.1.5.1.2　　第 3 相試験

AT1001-012 試験

非盲検ランダム化投与期（18-Month）

本剤群又は ERT 群のいずれかの群で被験者の 10%以上に発現した治験薬との因果関係を問わない TEAE の SOC を表 2.7.4 - 37 に示す。本剤群において 25%以上に発現した SOC は、「感染症

および寄生虫症」（67%）、「胃腸障害」（58%）、「筋骨格系および結合組織障害」（47%）、「神経系障害」（39%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（36%）及び「臨床検査」（28%）であった。本剤群での発現頻度が ERT 群を上回った（差が 10%以上）TEAE の SOC は、「胃腸障害」（58%及び 48%）、「筋骨格系および結合組織障害」（47%及び 29%）、「臨床検査」（28%及び 14%）及び「肝胆道系障害」（11%及び 0%）であった。

表 2.7.4 - 37　AT1001-012 試験の非盲検ランダム化投与期（18-Month）でいずれかの群の被験者の 10%以上に発現した因果関係を問わない TEAE の器官別大分類（安全性解析対象集団）

System Organ Class		N (%) Subjects[1]	
		Migalastat HCl 150 mg QOD (N=36)	ERT (N=21)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	24 (67)	16 (76)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	21 (58)	10 (48)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	17 (47)	6 (29)
Nervous system disorders	神経系障害	14 (39)	8 (38)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	13 (36)	7 (33)
Investigations	臨床検査	10 (28)	3 (14)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (22)	8 (38)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	8 (22)	4 (19)
Injury, poisoning, and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	6 (17)	7 (33)
Psychiatric disorders	精神障害	6 (17)	2 (10)
Cardiac disorders	心臓障害	5 (14)	3 (14)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	4 (11)	2 (10)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	4 (11)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	4 (11)	1 (5)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (6)	2 (10)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	3 (14)

ERT=enzyme-replacement therapy; HCl=hydrochloride; QOD=*quaque otra die* (once every other day)
Note: Only system organ classes (SOC) with corresponding preferred terms (PT) present are listed; if an SOC is not listed, no PTs were reported for that SOC.
Subjects reporting more than one event within the same SOC were counted only once for that SOC in the highest severity category to establish frequency, though a treatment-emergent adverse event (TEAE) may have occurred more than once in a subject.
[1] Percentages were calculated out of the total number of subjects treated with the same dose/regimen.
Source: m5.3.5.1.1 18-month CSR Table 14.3.1.2.1-1 modified

試験全体（0～30-Month）

全本剤群（0～30-Month）において被験者の 10%以上に発現した治験薬との因果関係を問わない TEAE の SOC を表 2.7.4 - 38 に示す。試験期間中、全本剤群において被験者の 25%以上に発現した SOC は、「感染症および寄生虫症」（84%）、「胃腸障害」（67%）、「神経系障害」（55%）、「筋骨格系および結合組織障害」（53%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（47%）、「臨床検査」（31%）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（27%）であった。

表 2.7.4 - 38　AT1001-012 試験の 0～30-Month で被験者の 10%以上に発現した因果関係を問わない TEAE の器官別大分類（全本剤群、安全性解析対象集団）

System Organ Class		N (%) Subjects[1] Migalastat HCl 150 mg QOD (N=51)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	43 (84)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	34 (67)
Nervous system disorders	神経系障害	28 (55)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	27 (53)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	24 (47)
Investigations	臨床検査	16 (31)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (27)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	12 (24)
Cardiac disorders	心臓障害	11 (22)
Psychiatric disorders	精神障害	11 (22)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	11 (22)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	9 (18)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	7 (14)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	7 (14)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	6 (12)
Eye disorders	眼障害	5 (10)

HCl=hydrochloride; QOD=*quaque otra die* (once every other day)
Note: Subjects reporting more than one event within the same SOC were counted only once for that SOC in the highest severity category to establish frequency, though a treatment-emergent adverse event (TEAE) may have occurred more than once in a subject.
[1] Percentages were calculated out of the total number of subjects.
Source: m5.3.5.1.1 30-month CSR Table 14.3.1.2.3-2 modified

AT1001-011 試験

ステージ 1（0～6-Month）

ステージ 1 の期間中、本剤群又はプラセボ群でいずれかの群の被験者の 10%以上に発現した治験薬との因果関係を問わない TEAE の SOC を表 2.7.4 - 39 に示す。本剤群で 25%以上に発現した SOC は、「感染症および寄生虫症」（56%）、「神経系障害」（50%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（41%）、「胃腸障害」（38%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（29%）及び「臨床検査」（26%）であった。本剤群の発現頻度がプラセボ群を上回った（差が 10%以上）TEAE の SOC は、「感染症および寄生虫症」（56%及び 39%）、「神経系障害」（50%及び 33%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（41%及び 30%）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（29%及び 12%）であった。

表 2.7.4 - 39　　AT1001-011 試験のステージ 1 でいずれかの群の被験者の 10%以上に発現した因果関係を問わない TEAE の器官別大分類（安全性解析対象集団）

System Organ Class		N (%) Subjects[1]	
		Migalastat HCl 150 mg QOD (N=34)	Placebo (N=33)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	19 (56)	13 (39)
Nervous system disorders	神経系障害	17 (50)	11 (33)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	14 (41)	10 (30)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	13 (38)	13 (39)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (29)	4 (12)
Investigations	臨床検査	9 (26)	7 (21)
Injury, poisoning, and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	7 (21)	6 (18)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	7 (21)	7 (21)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	6 (18)	5 (15)
Cardiac disorders	心臓障害	5 (15)	4 (12)
Psychiatric disorders	精神障害	4 (12)	5 (15)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	4 (12)	4 (12)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (6)	4 (12)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (6)	5 (15)

HCl=hydrochloride; QOD=*quaque otra die* (once every other day)
Note: Only system organ classes (SOC) with corresponding preferred terms (PT) present are listed; if an SOC is not listed, no PTs were reported for that SOC.
Subjects reporting more than one event within the same SOC were counted only once for that SOC in the highest severity category to establish frequency, though a treatment-emergent adverse event (TEAE) may have occurred more than once in a subject.
[1] Percentages were calculated out of the total number of subjects treated with the same dose/regimen.
Source: m5.3.5.1.2 CSR Table14.3.1.2.1-1 modified

ステージ 2（7～12-Month）

ステージ 2 の期間中、本剤-本剤群又はプラセボ-本剤群のいずれかの群において被験者の 10%以上に発現した治験薬との因果関係を問わない TEAE の SOC を表 2.7.4 - 40 に示す。いずれかの投与群で 25%以上の被験者に見られた SOC（本剤-本剤群又はプラセボ-本剤群）は「感染症および寄生虫症」（39%及び 30%）、「神経系障害」（36%及び 23%）、「傷害、中毒および処置合併症」（30%及び 23%）並びに「筋骨格系および結合組織障害」（30%及び 20%）であった。プラセボ-本剤群の発現頻度が本剤-本剤群を上回った（差が 10%以上）TEAE の SOC は「臨床検査」（9%及び 20%）であった。本剤-本剤群の発現頻度がプラセボ-本剤群を上回った（差が 10%

以上）TEAE の SOC は、「神経系障害」（36%及び 23%）、「筋骨格系および結合組織障害」（30%及び 20%）並びに「精神障害」（12%及び 0%）であった。

表 2.7.4 - 40　　AT1001-011 試験のステージ 2 でいずれかの群の被験者の 10%以上に発現した因果関係を問わない TEAE の器官別大分類（ステージ 2 の集団）

System Organ Class		N (%) Subjects[1]	
		Migalastat HCl 150 mg QOD – Migalastat HCl 150 mg QOD (N=33)	Placebo – Migalastat HCl 150 mg QOD (N=30)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	13 (39)	9 (30)
Nervous system disorders	神経系障害	12 (36)	7 (23)
Injury, poisoning, and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	10 (30)	7 (23)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	10 (30)	6 (20)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	7 (21)	7 (23)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (21)	5 (17)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (15)	5 (17)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	5 (15)	3 (10)
Cardiac disorders	心臓障害	4 (12)	3 (10)
Psychiatric disorders	精神障害	4 (12)	0
Investigations	臨床検査	3 (9)	6 (20)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (6)	3 (10)
Vascular disorders	血管障害	2 (6)	3 (10)

HCl=hydrochloride; QOD=*quaque otra die* (once every other day)
Note: Only system organ classes (SOC) with corresponding preferred terms (PT) present are listed; if an SOC is not listed, no PTs were reported for that SOC.
Subjects reporting more than one event within the same SOC were counted only once for that SOC in the highest severity category to establish frequency, though a treatment-emergent adverse event (TEAE) may have occurred more than once in a subject.
[1] Percentages were calculated out of the total number of subjects treated with the same dose/regimen.
Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 14.3.1.2.1-2 modified

OLE（13～24-Month）

OLE 期に、本剤-本剤群又はプラセボ-本剤群のいずれかの群において被験者の 10%以上に発現した治験薬との因果関係を問わない TEAE の SOC を表 2.7.4 - 41 に示す。いずれかの投与群で 25%以上の被験者に見られた SOC（本剤-本剤群又はプラセボ-本剤群）は「感染症および寄生虫症」（45%及び 50%）、「筋骨格系および結合組織障害」（28%及び 32%）、「神経系障害」（28%及び 25%）並びに「腎および尿路障害」（28%及び 21%）であった。プラセボ-本剤群の発現頻度が本剤-本剤群を上回った（差が 10%以上）TEAE の SOC は、「傷害、中毒および処置合

併症」（7%及び 18%）、「臨床検査」（7%及び 25%）、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（0%及び 14%）並びに「皮膚および皮下組織障害」（0%及び 14%）であった。本剤-本剤群の発現頻度がプラセボ-本剤群を上回った（差が 10%以上）TEAE の SOC はなかった。

表 2.7.4 - 41　　AT1001-011 試験の OLE 期でいずれかの群の被験者の 10%以上に発現した因果関係を問わない TEAE の器官別大分類（OLE 集団）

System Organ Class		N (%) Subjects[1]	
		Migalastat HCl 150 mg QOD – Migalastat HCl 150 mg QOD (N=29)	Placebo – Migalastat HCl 150 mg QOD (N=28)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	13 (45)	14 (50)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	8 (28)	9 (32)
Nervous system disorders	神経系障害	8 (28)	7 (25)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	8 (28)	6 (21)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (17)	7 (25)
Cardiac disorders	心臓障害	4 (14)	4 (14)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (14)	5 (18)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (14)	2 (7)
Vascular disorders	血管障害	3 (10)	2 (7)
Injury, poisoning, and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (7)	5 (18)
Investigations	臨床検査	2 (7)	7 (25)
Neoplasms benign, malignant, and unspecified (incl. cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	4 (14)*
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	4 (14)

HCl=hydrochloride; QOD=*quaque otra die* (once every other day)
Note: Only system organ classes (SOC) with corresponding preferred terms (PT) present are listed; if an SOC is not listed, no PTs were reported for that SOC.
Subjects reporting more than one event within the same SOC were counted only once for that SOC in the highest severity category to establish frequency, though a treatment-emergent adverse event (TEAE) may have occurred more than once in a subject.
[1] Percentages were calculated out of the total number of subjects treated with the same dose/regimen.
* One SOC Neoplasms benign, malignant, and unspecified (incl. cysts and polyps) has been added as per Erratum_AT1001-011_12Dec2016.
Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 14.3.1.2.1-3 modified, Erratum_AT1001-011_12Dec2016

2.1.5.1.3　　OLE 試験

AT1001-041 試験

被験者の 10%以上に発現した治験薬との因果関係を問わない TEAE の SOC を表 2.7.4 - 42 に示す。25%以上の被験者に見られた SOC は、「感染症および寄生虫症」（49%）、「筋骨格系および結合組織障害」（44%）、「胃腸障害」（36%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（36%）及び「神経系障害」（35%）であった。

表 2.7.4 - 42　　AT1001-041 試験で被験者の 10%以上に発現した因果関係を問わない TEAE の器官別大分類（安全性解析対象集団）

System Organ Class		Migalastat HCl 150 mg QOD (N=85) N (%) Subjects[1]
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	42 (49)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	37 (44)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	31 (36)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	31 (36)
Nervous system disorders	神経系障害	30 (35)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (21)
Cardiac disorders	心臓障害	17 (20)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	15 (18)
Injury, poisoning, and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	14 (16)
Investigations	臨床検査	13 (15)
Vascular disorders	血管障害	12 (14)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	10 (12)
Psychiatric disorders	精神障害	10 (12)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	10 (12)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	10 (12)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	9 (11)

HCl=hydrochloride; QOD=*quaque otra die* (once every other day)
Note: Subjects reporting more than one event within the same preferred term (PT) were counted only once for that PT in the highest severity category to establish frequency, though a treatment-emergent adverse event (TEAE) may have occurred more than once in a subject.
[1] Percentages were calculated out of the total number of subjects in the Safety Population.
Source: m5.3.5.2.1 CSR Table 14.3.1.2 modified

AT1001-042 試験

被験者の 10%以上に発現した治験薬との因果関係を問わない TEAE の SOC を表 2.7.4 - 43 に示す（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ日時点）。25%以上の被験者に見られた SOC は、「感染

症および寄生虫症」（45%）、「筋骨格系および結合組織障害」（28%）及び「胃腸障害」（27%）であった。

表 2.7.4 - 43　　AT1001-042 試験で被験者の 10%以上に発現した因果関係を問わない TEAE の器官別大分類（安全性解析対象集団）

System Organ Class		Migalastat HCl 150 mg QOD N (%) Subjects
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	37 (45)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	23 (28)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	22 (27)
Nervous System Disorders	神経系障害	19 (23)
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	17 (20)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (18)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	14 (17)
Investigations	臨床検査	12 (14)
Cardiac Disorders	心臓障害	9 (11)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	8 (10)

Source: m5.3.5.4.1 Table 14.3.1.2.1 modified

2.2　個別有害事象の文章による説明

死亡、重篤な有害事象、有害事象による投与中止について、該当する場合は、その叙述を各試験の以下のセクションに記載した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の時点で AT1001-042 試験が継続中である。したがって、死亡、重篤な有害事象、有害事象による投与中止の報告は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以前のものである。

AT1001-013 試験	5.3.3.4.1.12.3.2 項	参考資料
FAB-CL-202 試験	2.7.6.14.5.2 項	評価資料
FAB-CL-203 試験	2.7.6.15.5.2 項	評価資料
FAB-CL-204 試験	2.7.6.16.6.2 項	評価資料
FAB-CL-205 試験	2.7.6.17.5.2 項	評価資料
AT1001-012 試験	2.7.6.18.6.2 項	評価資料
AT1001-011 試験	2.7.6.19.6.2 項	評価資料
AT1001-041 試験	2.7.6.20.5.2 項	評価資料
AT1001-042 試験	2.7.6.21.1.1 項	-
AT1001-188 試験	2.7.6.21.1.2 項	-

3　臨床検査値の評価

個々の試験で得られた血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査に関する重要所見の要約を以下に示す。

3.1　血液学的検査

3.1.1　　血液学的検査値の推移

第 1 相試験

AT1001-018

個々の臨床検査値にベースラインからの変動が見られたが、変動に臨床的に意味のある傾向は見られなかった。臨床検査値に臨床的に意味があると判定された異常は見られなかった。

AT1001-016

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査でベースラインから投与後までに正常値から異常値（異常高値又は異常低値）への変動が観察されたが、臨床的に意味がある変動はなかった。

FAB-CL-103

血液学的検査値は全て基準範囲内であった。血液学的検査値の平均値も全ての投与群で基準範囲内であり、ベースラインからの変動（平均値）はわずかであった。3 つの投与群間で差は見られなかった。

MGM115806

5 例で 12 件の血液学的検査値が PCS とされた。3 例で 3 件の生化学的検査値が PCS とされた。最も頻度の高かった PCS はリンパ球低値で 11 件報告された。有害事象として報告された PCS はなかった。

FAB-CL-101

基準範囲を外れた血液学的検査値が見られたが、臨床的に意味があると判定された値はなかった。血液学的検査値の平均値は全て基準範囲内であり、ベースラインからの変動はわずかであった。

FAB-CL-102

基準範囲を外れた血液学的検査値が見られたが、治験責任医師により臨床的に意味があると判定された値はなかった。

AT1001-014

個々の臨床検査値にはベースラインから変動が見られたものがあったが、変動に臨床的に意味のある傾向は見られなかった。臨床検査値に臨床的に意味があると判定された異常は見られなかった。

AT1001-015

血清生化学的検査値、血液学的検査値及び尿検査値に、治験薬と関連のある明らかな傾向は見られなかった。

AT1001-010

試験全体を通して治験薬と関連あると判定することが妥当な臨床的に意味のある臨床検査値の変動は見られなかった。全ての臨床検査値は治験担当医師により確認され、規定通り追跡調査された。

FAB-CL-104

治験薬投与後の血液学的検査値は全て基準範囲内であり、ミガーラスタット塩酸塩投与群及びプラセボ群の被験者の値は類似していた。ベースラインからの変動（平均値）はわずかであり投与群間に明らかな傾向は見られなかった。

個々の血液学的検査値には基準範囲を外れた値が見られたが、臨床的に意味があると判定された値はなかった。ミガーラスタット塩酸塩投与群とプラセボ群の血液学的検査値に治験薬と関連する明らかな傾向は見られなかった。

第 2 相試験

AT1001-013

各ステージ及び各期において、ベースライン以降の臨床検査検査値にごく一部の被験者で変動が見られたが、明らかな傾向は見られなかった。

FAB-CL-201

血液学的検査値の大部分はベースライン時に正常値で、試験終了時も正常値であった。変動が見られた唯一の検査値（ヘモグロビン、赤血球数及び好中球）は、いずれもベースライン時の異常高値又は異常低値から試験終了時の正常値への変動であった。治験担当医師により臨床的に意味があると判定された変動は見られなかった。（TEAE として報告された変動なし）

FAB-CL-202

好酸球数、血小板数、赤血球数及び白血球数に関する血液学的検査値にベースラインからの変動が観察されたが、臨床的に意味があると判定された変動はなかった（TEAE として報告された変動なし）。観察された変動のうちベースライン時の正常値から試験終了時の高値へ変動した好酸球数の 1 件を除きいずれも異常値から正常値への変動であった。

FAB-CL-203

血液学的検査値の大部分はベースライン時に正常値で、試験終了時にも正常値であった。治験担当医師により臨床的に意味があると判定された変動は見られなかった（TEAE として報告された変動なし）。Visit 9（最終来院日）における、好酸球数、ヘモグロビン、リンパ球数、血小板数、赤血球数及び白血球数に変動は見られなかった。その他の検査値で観察された変動は、正常から高値に変動した単球の 1 件を除きいずれも正常値への変動であった。

FAB-CL-204

TEAE として報告された血液学的検査値の変動は以下の 2 件であった。

- 本剤 150 mg 群の被験者 1 例で、ヘモグロビンにベースライン時（正常値）から Week 48 時（異常低値）へ臨床的に意味がある変動が見られ、TEAE（貧血）が報告された（治験薬との関連なし）。本被験者で以前見られた変動は臨床的に意味がないとされた。
- また、別の 150 mg 群の被験者 1 例で、好酸球数にベースライン時（正常値）から Week 48 時（異常高値）へ変動が見られた。この変動については治験担当医師により臨床的意味なしと判定され、その後、この治験担当医師は好酸球増加症を TEAE として報告した。白血球数、リンパ球数及び単球数には Week 48 時に変動は見られなかった。

FAB-CL-205

血液学的検査値のベースラインからの変動に、臨床的に意味のある傾向は見られなかった。

第 3 相試験

AT1001-012

非盲検ランダム化投与期（18-Month）及び OLE 期ともにいずれの投与群においても、血液学的検査値にベースラインから臨床的に意味のある変動（平均値）は見られず、投与群間でも重要な差は見られなかった。

ERT 群において、ERT 施行中と OLE 期でいずれの血液学的検査値にもベースライン時からの変動（平均値）に重要な差は見られなかった。ベースライン時（正常値）からの変動はまれであった。

非盲検ランダム化投与期（18-Month）に本剤群の被験者の 9%～12%で、Month 18（Visit 9）のヘマトクリット及び Month 9（Visit 6）と Month 15（Visit 8）のリンパ球数に、臨床的に意味のない変動が見られ、ERT 群でもその割合は同程度であった。30-Month の解析では、血液学的検査値に重要又は明らかな変動は見られなかった。

AT1001-011

試験全体で、血液学的検査値にベースライン時（Visit 1）から臨床的に意味のある変動（平均値）は見られなかった。いずれの血液学的検査値にもベースライン時（Visit 1）からの変動（平均値）に重要な投与群間差は見られなかった。

ステージ 1 の期間中、血液学的検査値のベースライン値（正常値）からの変動はまれであった。血液学的検査値の変動に重要な群間差は見られなかった。ステージ 2 の期間中、プラセボ-本剤群でベースライン時（正常値）からの変動はまれであった。被験者の 11%で臨床的に意味のない変動が Month 7（Visit 5）及び Month 12（Visit 7）の単球数／白血球数に見られた。同様の変動はその後の来院時には見られなかった。OLE 期中、いずれの血液学的検査値もベースライン時（正常値）からの変動はまれであった。

AT1001-041

ベースラインからの変動が一部の被験者に見られた。しかしながら、ベースラインからの変動が評価可能なベースライン値を有する被験者は 8 例以下であった。この変動は試験全体で一貫性がなく、各来院時の血液学的検査値に 2 例を超える変動は認められなかった。

AT1001-042

カットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点において、ベースラインからの変動が一部の被験者に見られたが、大部分が異常値から正常値への変動であった。

3.2　血液生化学的検査

3.2.1　　血液生化学的検査値の推移

第 1 相試験

AT1001-018

個々の臨床検査値にベースラインからの変動が見られたものがあったが、変動に臨床的に意味のある傾向はなかった。臨床検査値に臨床的に意味があると判定された異常値はなかった。

AT1001-016

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査にベースラインから投与後までに正常値から異常値（異常高値又は異常低値）への変動が観察されたが、臨床的に意味があると判定された変動はなかった。

FAB-CL-103

血清生化学的検査値に基準範囲を外れた値が見られたが、臨床的に意味があると判定された値はなかった。血清生化学的検査値の平均値は全ての投与群で基準範囲内であり、ベースラインからの変動（平均値）は小さかった。3 つの投与群間で差は見られなかった。

MGM115806

被験者 2 例（被験者番号 11 及び 14）に有害事象として報告された臨床検査値異常 4 件が発現した（クレアチンホスホキナーゼ増加）。

- 4 件中、2 件は被験者番号 11 で投与期 1 のミガーラスタット塩酸塩経口液剤 50 mg 投与時の 2011 年 11 月 14 日及び同月 22 日に発現し、残り 2 件のうち 1 件は被験者番号 11 で投与期 2 のプラセボ投与後、最後の 1 件は被験者番号 14 で投与期 1 のプラセボ投与時にそれぞれ発現した。2011 年 11 月 14 日に被験者番号 11 に発現した事象は軽度で治験薬との関連が否定できなかった。当該被験者は回復し、処置は行われなかった。

FAB-CL-101

血液生化学的検査値に基準範囲を外れた値が見られたが、臨床的に意味があると判定された値はなかった。全てのコホートにおいてベースラインからの変動（平均値）は小さかった。投与前

と比較して一部の被験者にの変動が見られたが、臨床的に意味があると判定された変動はなかった。血液生化学的検査値の投与前からの変動に、明らかな傾向は見られなかった。

FAB-CL-102

個々の血清生化学的検査値に基準範囲を外れた値が見られたが、治験責任医師により臨床的に意味があると判定された値はなかった。血清生化学的検査値の中央値は全て基準範囲内であった。

AT1001-014

個々の臨床検査値にはベースラインからの変動が見られたものがあったが、変動に臨床的に意味のある傾向はなかった。臨床検査値に臨床的に意味があると判定された異常値は見られなかった。

AT1001-015

血清生化学的検査値、血液学的検査値及び尿検査値に、治験薬と関連のある明らかな傾向は見られなかった。

AT1001-010

試験全体を通して治験薬と関連あると判定することが妥当な臨床的に意味のある臨床検査値の変動は見られなかった。全ての臨床検査値は治験担当医師に確認され、規定通り追跡調査された。

FAB-CL-104

血清生化学的検査値は全て基準範囲内であり、ミガーラスタット塩酸塩投与群及びプラセボ群の被験者の値は類似していた。ベースラインからの変動（平均値）はわずかであり変動に明らかな傾向は見られなかった。

個々の血清生化学的検査値には基準範囲を外れた値が見られたが、臨床的に意味があると判定された値はなかった。

ミガーラスタット塩酸塩投与群とプラセボ群間に治験薬と関連する明らかな傾向は見られなかった。

第 2 相試験

AT1001-013

各ステージ及び各期において、ベースライン以降の臨床検査検査値にごく一部の被験者で変動が見られたが、明らかな傾向は見られなかった。

FAB-CL-201

血液学的検査値の大部分はベースライン時に正常値で、試験終了時も正常値であった。試験終了時に異常値であった検査値のうち、総ビリルビン、クレアチニン及びグルコースは、ベースライン時の正常値から Week 96 時の異常低値への変動で、アラニンアミノトランスフェラーゼはベースライン時の正常値から Week 96 時の異常高値への変動であった。これらの変動で治験担当医

師により臨床的に意味があると判定された変動はなかった（TEAE として報告された変動なし）。

FAB-CL-202

大部分の検査値の変動は異常低値又は異常高値から正常値への変動であった。異常低値又は異常高値への変動で臨床的に意味があると判定された変動はなかった（TEAE として報告された変動なし）。各変動はそれぞれ 1 例で見られた。

FAB-CL-203

大部分の検査値について Visit 9（Week 24）時に変動は見られなかった。観察された変動の大部分は正常値への変動であった。異常低値又は異常高値への変動で治験担当医師により臨床的に意味があると判定された変動はなかった（TEAE として報告された変動なし）。

FAB-CL-204

TEAE として報告された血液生化学的検査値の変動は以下の 1 件であった。

- 本剤 150 mg 群の被験者 1 例で、高感度 C-反応性タンパク（hs-CRP）にベースライン時の正常値から Week 48 の異常高値への変動が見られ、TEAE として報告された（治験薬との因果関係なし）。
  その他の検査値には Week 48 時点に変動は見られなかった。

FAB-CL-205

血清生化学的検査検査値のベースラインからの変動に、臨床的に意味のある傾向は見られなかった。

第 3 相試験

AT1001-012

非盲検ランダム化投与期（18-Month）中、血清生化学的検査検査値にベースライン時の正常値からの変動はまれであり、ベースライン時から臨床的に意味のある変動（平均値）は見られなかった。本剤群の被験者の 11%～18%で、Month 3（Visit 4）、Month 12（Visit 7）及び Month 15（Visit 8）のクレアチニンキナーゼに臨床的に意味のない変動が見られ、ERT 群の被験者でも変動が見られた。OLE 集団の ERT-本剤群では、ERT が施行されたベースラインから Month 18 までグルコースに変動は見られなかったが（平均変化量：0.06 mmol/L）、Month 18 から Month 30 までに増加が見られた（平均変化量：1.10 mmol/L）。絶食下での測定ではなかったため、グルコースのデータに臨床的に意味はないものと考えられた。血液生化学的検査値に、臨床的に意味のあるベースライン時からの変動（平均値）は、OLE 集団のいずれの投与群にも見られなかった。

AT1001-011

試験期間中、いずれのステージにおいても血清生化学的検査値に、ベースライン（Visit 1）から臨床的に意味のある変動（平均値）は見られなかった。試験期間中、いずれの血清生化学的検

査値についてもベースライン時の正常値からの変動はまれであった。ステージ 1 の期間中、いずれの血清生化学的検査値の変動に投与群間で意味のある差は見られなかった。

AT1001-041

ベースラインからの変動が一部の被験者に見られ、うち治験薬との因果関係が否定できない TEAE として報告された事象について本項 2.1.1.3.2.4 に詳細を記述する。変動は来院日によりさまざまで一貫性がなく、変動が見られた被験者は、来院日ごとに各血清生化学的検査値あたり 1 例程度であった。

AT1001-042

カットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、一部の被験者に正常値から異常値への変動が見られ、うち治験薬との因果関係が否定できない TEAE として報告された事象について本項 2.1.1.3.2.5 に詳細を記述する。

3.3　尿検査

3.3.1　　尿検査値の推移

第 1 相試験

AT1001-018

個々の臨床検査値にベースラインからの変動が見られたものがあったが、変動に臨床的に意味のある傾向はなかった。臨床検査値に臨床的に意味があると判定された異常値は見られなかった。

AT1001-016

血液学的検査値、血液生化学的検査及び尿検査にベースラインの正常値から投与後までに正常値から異常値（異常高値又は異常低値）への変動が 1、2 例程度で観察されたが、臨床的に意味があると判定された変動はなかった。

FAB-CL-103

個々の尿検査値の異常値に臨床的に意味があると判定された値はなかった。尿検査値（pH 及び比重）の平均値は全ての投与群で基準範囲内であり、ベースラインからの変化量の平均値はわずかであった。3 つの投与群間で差は見られなかった。

MGM115806

尿検査により 2 例（被験者番号 3 及び被験者番号 5）中 1 例では投与期 2 の Day −1、別の 1 例では投与期 3 の Day −1 にケトン体陽性が認められた。尿検査値に治験薬に関連する明らかな傾向は見られなかった。

FAB-CL-101

個々の尿検査値に異常値が見られたが、臨床的に意味があると判定された値はなかった。全ての尿検査値の平均値は基準範囲内であり、全ての投与群においてベースラインからの変化量の平均値はわずかであった。

FAB-CL-102

個々の血清生化学的検査値に基準範囲を外れた値が見られたが、治験責任医師により臨床的に意味があると判定された値はなかった。尿検査値（pH のみ）の中央値は全て基準範囲内であった。

AT1001-014

個々の臨床検査値にはベースラインから変動が見られたものがあったが、変動に臨床的に意味があると判定された傾向は見られなかった。

臨床検査値に臨床的に意味のある異常は見られなかった。

AT1001-015

血清生化学的検査値、血液学的検査値及び尿検査値に、治験薬と関連のある明らかな傾向は見られなかった。

AT1001-010

試験全体を通して治験薬と関連あると判定することが妥当な臨床的に意味のある臨床検査値の変動は見られなかった。全ての臨床検査値は治験担当医師に確認され、規定通り追跡調査された。

FAB-CL-104

臨床的に意味があると判定された尿検査値異常は見られなかった。

第 2 相試験

AT1001-013

試験期間中、尿検査値又は尿定性検査値に明らかな傾向及び変動は観察されなかった。被験者 1 例に TEAE として報告された臨床検査値異常が発現した。

- 被験者番号 2017-003 は、Day 56（ステージ 2、第 2 期、Day – 1 の臨床検査評価）に、中等度の蛋白尿 2+が認められた（ステージ 2、第 2 期、Day 1 のアガルシダーゼ ベータ 1.0 mg/kg 投与から約 2 ヵ月後）。ステージ 2、第 2 期、Day 2 の尿検査結果は、蛋白が陰性であり、追跡調査来院時（最終投与から 1 ヵ月後）の尿検査では蛋白が微量検出されたが、正常と判定された。最終報告時点で有害事象は継続中であり、治験薬と関連なしと判定された。

FAB-CL-201

検査値はベースライン時に正常値であり、試験終了時にも正常値であった。

- クロールについては、被験者 2 例でベースラインの異常値から Week 36（利用可能な最終時点）の正常値への変動が見られた。尿蛋白については、被験者 2 例でベースラインの正常値から Week 96 の異常値への変動が見られた。これらの蛋白の変動で治験担当医師により臨床的に意味があると報告された変動はなかった。
- さらに、被験者 1 例で、尿蛋白について、ベースラインの異常値から試験終了時の正常値への変動が見られた。

FAB-CL-202

尿検査値の変動は以下の 3 件であった。

- 被験者 1 例で、ケトン体について、ベースラインの異常値から試験終了時の正常値への変動が見られた。
- 潜血と蛋白についてそれぞれ被験者 1 例で、ベースラインの正常値から試験終了時の異常値への変動が見られた。蛋白の変動は臨床的に意味がないとされたが、TEAE「蛋白尿」として報告が行われた。

FAB-CL-203

pH、白血球、比重、グルコース、ケトン体、ビリルビン、亜硝酸塩又はウロビリノーゲンについて、変動は観察されなかった。

- 被験者 1 例で、尿検査値 2 項目（潜血及び蛋白）に、ベースラインの正常値から Visit 9 の異常値への変動が見られた。これらの変動について、治験担当医師により臨床的に意味があると判定された。ベースライン時、被験者番号 RF-01 の尿中に蛋白が微量検出されたが臨床的意味はないと判定され、尿中潜血の検査結果は陰性であった。Visit 9 の検査結果は、尿中潜血及び尿中蛋白ともに陽性であり、これらの変動は臨床的に意味があると判定された。
- Visit 9 において、被験者 1 例に TEAE「蛋白尿」の悪化が見られ、重症度は軽度で、治験薬と関連の可能性ありと判定された。
- 別の 1 例に TEAE「血尿」及び「蛋白尿」が発現したが、いずれも軽度で、治験薬と関連の可能性は低いとされた。

FAB-CL-204

- 蛋白尿について、本剤 150 mg にランダム割付けされた被験者 2 例で、ベースラインの正常から Week 48 の異常への変動が見られた。このうち 1 例の蛋白尿は治験薬との因果関係が否定できない TEAE と判定された。
- 白血球について、本剤 50 mg にランダム割付けされた被験者 2 例でベースラインの正常から Week 48 の異常への変動が見られた。
- クロールについて、本剤 50 mg にランダム割付けされた被験者 1 例及び本剤 250 mg にランダム割付けされた被験者 2 例で、ベースラインの正常から Week 48 の異常への変動が見られた。Week 48 において、pH、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、及びクロールの尿検査値に変動は見られなかった。

FAB-CL-205

定量的又は定性的な尿検査結果のベースラインからの変動（平均値）に、臨床的に意味のある傾向は見られなかった。

第 3 相試験

AT1001-012

非盲検ランダム化投与期（18-Month）中、尿検査値にベースラインから臨床的に意味のある変動（平均値）は見られなかった。試験期間中、いずれの尿検査値についてもベースライン時の正常値からの変動はまれであった。いずれの尿検査値についても投与群間で意味のある差は見られなかった。試験期間中、OLE 集団の尿検査値にベースラインから臨床的に意味のある変動（平均値）は見られなかった。ERT-本剤群では、ERT が施行された非盲検ランダム化投与期（18-Month）と OLE 期との間で、尿検査値の変動に意味のある差は見られなかった。

AT1001-011

試験期間中、尿検査値に、ベースラインから臨床的に意味のある変動（平均値）は見られなかった。試験期間中、いずれの尿検査値についてもベースライン時の正常値からの変動はまれであった。試験のいずれのステージにおいても尿検査値の変動に投与群間で意味のある差は見られなかった。

AT1001-041

いずれの検査値も基準範囲内であり、尿検査値にベースラインからの変動は見られなかった。

AT1001-042

カットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、一部の被験者に正常から異常への変動が見られ、治験薬との因果関係が否定できない TEAE として報告された事象を本項 2.1.1.3.2.5 に詳細を記述する。

4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1　バイタルサイン

バイタルサインの報告と解析方法は試験ごとに異なり、記述的に異常を報告する試験及び PCS とされる値の基準値を設けた（治験実施計画書又は統計解析計画書に規定）試験があった。

第 1 相試験

AT1001-018

いずれのバイタルサイン値についても臨床的に意味のあるベースラインからの変動は観察されなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られたが、臨床的に意味があると判定された変動や TEAE として報告された変動はなかった。プラセボ投与群とミガーラスタット塩酸塩投与群との間に差は見られなかった。

AT1001-016

いずれのバイタルサイン値についても臨床的に意味のあるベースラインからの変動は観察されなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られたが、臨床的に意味があると判定された変動や TEAE として報告された変動はなかった。

FAB-CL-103

いずれのバイタルサイン値についても臨床的に意味のあるベースラインからの変動は観察されなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られたが、臨床的に意味があると判定された変動や TEAE として報告された変動はなかった。

MGM-115806

いずれのバイタルサイン値についても臨床的に意味のあるベースラインからの変動は見られなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られたが、TEAE と判定された変動は次の 1 件のみであった。

- 被験者 1 例に拡張期高血圧（107 mmHg）が発現した。重症度は軽度で、治験薬との因果関係が否定されなかった。

用量依存的な傾向は見られず、プラセボ投与とミガーラスタット塩酸塩投与との間に差は見られなかった。

FAB-CL-101

いずれのバイタルサイン値についても臨床的に意味のあるベースラインからの変動は観察されなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られたが、臨床的に意味があると判定された変動や TEAE として報告された変動はなかった。用量依存的な変動は見られず、プラセボ投与群とミガーラスタット塩酸塩投与群との間に差は見られなかった。

FAB-CL-102

いずれのバイタルサイン値についても臨床的に意味のあるベースラインからの変動は観察されなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られたが、臨床的に意味があると判定された変動

や TEAE として報告された変動はなかった。用量依存的な変動は見られず、プラセボ投与群とミガーラスタット塩酸塩投与群との間に臨床的に意味のある差は見られなかった。

AT1001-014

いずれのバイタルサイン値についても臨床的に意味のあるベースラインからの変動は観察されなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られたが、臨床的に意味があると判定された変動や TEAE として報告された変動はなかった。

AT1001-015

ベースラインからの異常値への変動が一部の被験者に見られたが、TEAE と判定された変動は次の 1 件のみであった。

- 高血圧の病歴を有する被験者 1 例に収縮期高血圧が発現した（181 mmHg、ベースラインから 28 mmHg 上昇）。重症度は中等度で、治験薬との因果関係が否定された。

バイタルサイン値に投与に関連のある明らかな傾向は見られなかった。

AT1001-010

いずれのバイタルサイン値についても臨床的に意味のあるベースラインからの変動は観察されなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られたが、臨床的に意味があると判定された変動や TEAE として報告された変動はなかった。用量依存的な傾向は見られず、プラセボ投与群とミガーラスタット塩酸塩投与群との間に差は見られなかった。

FAB-CL-104

いずれのバイタルサイン値についても臨床的に意味のあるベースラインからの変動は観察されなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られたが、臨床的に意味があると判定された変動や TEAE として報告された変動はなかった。用量依存的な傾向は見られず、プラセボ投与群とミガーラスタット塩酸塩投与群との間に差は見られなかった。

第 2 相試験

AT1001-013

各試験ステージ（ステージ 1 及びステージ 2）において、一部の被験者でベースライン後のバイタルサインが基準範囲外／PCS 異常範囲であった。TEAE として報告された臨床的に意味があるバイタルサインの異常値はいずれも、非重篤、軽度及び治験薬との因果関係が否定された。

FAB-CL-201

いずれのバイタルサイン値についても臨床的に意味のある傾向は見られなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られたが、TEAE と判定された変動は次の 1 件のみであった。

- 被験者 1 例に「高血圧」のさらなる血圧上昇が発現した。重症度は中等度で、治験薬と関連ありと判定され、その結果、被験者は同意撤回を決断し、試験参加を中止した。

用量依存的な傾向は見られなかった。

FAB-CL-202

いずれのバイタルサイン値についても臨床的に意味のあるベースラインからの変動は観察されなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られたが、臨床的に意味があると判定された変動や TEAE として報告された変動はなかった。

FAB-CL-203

いずれのバイタルサイン値についても臨床的に意味のあるベースラインからの変動は観察されなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られたが、臨床的に意味があると判定された変動や TEAE として報告された変動はなかった。

FAB-CL-204

いずれのバイタルサイン値についても臨床的に意味のあるベースラインからの変動は観察されなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られたが、臨床的に意味があると判定された変動や TEAE として報告された変動はなかった。バイタルサイン値及びバイタルサイン値の異常値への変動に用量依存的な傾向は見られなかった。

FAB-CL-205

いずれのバイタルサイン値についても臨床的に意味のある傾向は見られなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られ、そのうち次の 2 件は TEAE と判定された。

- 本剤 150 mg QOD 投与レジメンの被験者 1 例で、体重がベースラインの 73 kg から Visit 19 に 84 kg まで増加し、Visit 10、11 及び Visit 14～19 の体重変動が、PCS-high（ベースラインから 7%の変動）を満たした。当該事象は治験薬と関連の可能性があると判定された。
- 被験者 1 例で、体重がベースラインの 112 kg から Month 42（Visit 18）に 96.6 kg まで減少した。なお、本被験者は、先行する第 2 相試験（FAB-CL-204）に参加した年に胃緊縛術を受けていることに留意する必要がある。当該事象は治験薬と関連の可能性があると判定された。

第 3 相試験

AT1001-012

非盲検ランダム化投与期（18-Month）中、いずれのバイタルサイン値にも臨床的に意味のある投与関連の傾向は見られなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られた。TEAE と判定された変動のうち、次の 1 件は治験薬と関連ありと判定された。

- 本剤群の被験者 1 例で体重減少が見られ、重症度は軽度で、治験薬と関連ありと判定された。

OLE 集団では、いずれのバイタルサインについてもベースラインから臨床的に意味のある変動（平均）は見られなかった。ERT-本剤群では、非盲検ランダム化投与期（18-Month）と OLE 期との間でバイタルサインのベースラインからの変動（平均値）に重要な差は見られなかった。

AT1001-011

ステージ 1（0～6-Month）

いずれのバイタルサイン値についても臨床的に意味のある変動及び傾向は観察されなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られたが、臨床的に意味があると判定された変動や TEAE として報告された変動はなかった。投与群間の結果は同様であった。

ステージ 2（7～12-Month）

いずれのバイタルサイン値についても臨床的に意味のある変動及び傾向は観察されなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られたが、臨床的に意味があると判定された変動や TEAE として報告された変動はなかった。プラセボ-本剤群と本剤-本剤群の結果は同様であった。

OLE（13～24-Month）

いずれのバイタルサイン値についても臨床的に意味のある変動は観察されなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られたが、臨床的に意味があると判定された変動や TEAE として報告された変動はなかった。プラセボ-本剤群と本剤-本剤群の結果は同様であった。

AT1001-041

いずれのバイタルサイン値についても治験薬投与に伴う臨床的に意味のある傾向は見られなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られた。TEAE と判定された変動のうち、治験薬と関連ありと判定された変動はなかった。

AT1001-042

カットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で PCS とされたバイタルサイン値が一部の被験者に見られた。低体重が 3 例、高体重が 7 例及び収縮期低血圧及び脈拍数低値がそれぞれ 1 例から報告された。

4.2　理学的検査所見

第 1 相試験

AT1001-018

いずれの理学的検査所見についても治験薬投与に伴う臨床的に意味のある傾向は見られなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られたが、臨床的に意味があると判定された変動や TEAE として報告された変動はなかった。

AT1001-016

理学的検査は、スクリーニング来院時と入院時にのみ実施された。その他の検査は治験実施計画書に規定しなかった。

FAB-CL-103

いずれの理学的検査所見についても治験薬投与に伴う臨床的に意味のある傾向は見られなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られたが、臨床的に意味があると判定された変動やTEAE として報告された変動はなかった。

MGM-115806

理学的検査のデータに関する報告はなかった。

FAB-CL-101

いずれの理学的検査所見についても治験薬投与に伴う臨床的に意味のある傾向は見られなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られたが、臨床的に意味があると判定された変動やTEAE として報告された変動はなかった。

FAB-CL-102

いずれの理学的検査所見についても治験薬投与に伴う臨床的に意味のある傾向は見られなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られたが、臨床的に意味があると判定された変動やTEAE として報告された変動はなかった。

AT1001-014

いずれの理学的検査所見についても治験薬投与に伴う臨床的に意味のある傾向は見られなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られたが、臨床的に意味があると判定された変動やTEAE として報告された変動はなかった。

AT1001-015

いずれの理学的検査所見についても治験薬投与に伴う臨床的に意味のある傾向は見られなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られた。TEAE と判定された変動で、治験薬と関連ありと判定された変動はなかった。

AT1001-010

理学的検査所見について臨床的に意味がある結果はなかった。

FAB-CL-104

いずれの理学的検査所見についても治験薬投与に伴う臨床的に意味のある傾向は見られなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られ、そのうち 1 件は次の通り TEAE として報告された。

- 被験者 1 例の左ふくらはぎに圧痛が生じた。重症度は軽度であり、治験薬と関連なしと判定された。

第 2 相試験

AT1001-013

いずれの理学的検査所見についても治験薬投与に伴う臨床的に意味のある傾向は見られなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られ、そのうち 15 件は臨床的に意味があると判定さ

れ、8 例から TEAE が報告されたが（ステージ 1：6 例、ステージ 2：2 例）、治験薬と関連ありと判定されたのは次の 1 例のみであった。

- 被験者 1 例に静脈穿刺による挫傷が発現し、アガルシダーゼ投与（手順）と関連ありと判定された。

FAB-CL-201

いずれの理学的検査所見についても治験薬投与に伴う臨床的に意味のある変動や傾向は観察されなかった。

FAB-CL-202

いずれの理学的検査所見についても治験薬投与に伴う臨床的に意味のある傾向は見られなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られた。そのうち 4 件（同一被験者に発現）は臨床的に意味があると判定され、TEAE として報告されたが、治験薬と関連ありと判定された変動はなかった。当該被験者に心房細動と房室ブロックが発現し、いずれも重度、治験薬と関連なしと判定された。

FAB-CL-203

いずれの理学的検査所見についても治験薬投与に伴う臨床的に意味のある傾向は見られなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られ、そのうち 1 件は臨床的に意味があると判定され、TEAE として次のとおり報告された。

- 被験者 1 例に、毎週 1 回頭痛が発現し、重症度は軽度、治験薬と関連の可能性があると判定された。

FAB-CL-204

いずれの理学的検査所見についても治験薬投与に伴う臨床的に意味のある傾向は見られなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られ、そのうち 2 件は臨床的に意味があると判定され、TEAE として報告されたが、治験薬と関連ありと判定された変動はなかった。

FAB-CL-205

いずれの理学的検査所見についても治験薬投与に伴う臨床的に意味のある傾向は見られなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られ、そのうち 3 件は臨床的に意味があると判定され、TEAE として報告されたが、治験薬と関連ありと判定された変動はなかった。

第 3 相試験

AT1001-012

非盲検ランダム化投与期（18-Month）中、いずれの理学的検査所見についても治験薬投与に伴う臨床的に意味のある傾向は見られなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られた。治験薬との因果関係が否定できない TEAE として報告された事象を本項 2.1.1.3.2.2 に示す。

AT1001-011

ステージ 1（0～6-Month）

いずれの理学的検査所見についても治験薬投与に伴う臨床的に意味のある傾向は見られなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られた。治験薬との因果関係が否定できない TEAE として報告された事象の詳細を本項 2.1.1.3.2.3 に示す。

ステージ 2（7～12-Month）

いずれの理学的検査所見についても治験薬投与に伴う臨床的に意味のある傾向は見られなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られたが、TEAE として報告された変動はなかった。

OLE（13～24-Month）

いずれの理学的検査所見についても治験薬投与に伴う臨床的に意味のある傾向は見られなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られた。治験薬との因果関係が否定できない TEAE として報告された事象を本項 2.1.1.3.2.3 に示す。

AT1001-041

理学的検査所見について臨床的に意味のある治験薬投与に伴う傾向は見られなかった。

AT1001-042

カットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、一部の被験者にの正常から異常への変動が見られ、治験薬との因果関係が否定できない TEAE として報告された事象を本項 2.1.1.3.2.5 に記述する。

4.3　心電図

心電図の報告と解析方法は試験ごとに異なり、記述的に異常を報告する試験から PCS とされる値の基準値を設けた（治験実施計画書又は統計解析計画書に規定）試験があった。

PCS を規定した試験では、基準を以下の通りとした。

- PR 間隔 < 100～120 ミリ秒又は> 210～220 ミリ秒
- QRS 時間 ≦ 50～75 ミリ秒又は> 110～120 ミリ秒
- QTc 間隔（Bazett）> 450 ミリ秒及び／又はベースラインから> 30～60 ミリ秒延長
- QTc 間隔（Fridericia）> 450 ミリ秒及び／又はベースラインから> 30～60 ミリ秒延長

第 1 相試験

AT1001-018

いずれの心電図検査値についても治験薬投与に伴う臨床的に意味のある傾向は見られなかった。心電図に異常への変動が一部の被験者に見られたが、臨床的に意味があると判定された変動や TEAE として報告された変動はなかった。

AT1001-016

PCS とされた結果が 9 件報告されたが、各コホートに偏りはなかった。重要と判定された変動や TEAE として報告された結果はなかった。

FAB-CL-103

いずれの心電図検査値についても治験薬投与に伴う臨床的に意味のある傾向は見られなかった。心電図に異常への変動が一部の被験者に見られたが、臨床的に意味があると判定された変動や TEAE として報告された変動はなかった。

MGM-115806

PCS とされた心電図の値が被験者 4 例に計 9 件見られた。最も頻度の高い所見は、QRS 時間延長で、6 回記録された。PCS とされた値はいずれも基準範囲をわずかに上回る値又は下回る値であった。

心電図の異常所見が 3 例に 10 件見られた。このうち、被験者 1 例に見られた 5 件の T 波陰転は臨床的に意味があると判定されたが、治験薬と関連ありと判定された所見はなかった。

FAB-CL-101

いずれの心電図検査値についても治験薬投与に伴う臨床的に意味のある傾向は見られなかった。心電図に異常への変動が一部の被験者に見られたが、臨床的に意味があると判定された変動や TEAE として報告された変動はなかった。用量依存的な変動は見られず、プラセボ投与とミガーラスタット塩酸塩投与との間に差は見られなかった。

FAB-CL-102

いずれの心電図検査値についても治験薬投与に伴う臨床的に意味のある傾向は見られなかった。心電図に異常への変動が一部の被験者に見られたが、臨床的に意味があると判定された変動や TEAE として報告された変動はなかった。

AT1001-014

いずれの心電図検査値についても臨床的に意味のある治験薬に関連した傾向は見られなかった。心電図に異常への変動が一部の被験者に見られたが、臨床的に意味があると判定された変動や TEAE として報告された変動はなかった。

AT1001-015

治験担当医師は、全ての被験者の全ての心電図を、正常又は異常であるが臨床的意味はないと判定した。補正 QT 間隔を含む心電図検査値に治験薬に関連した変動は見られなかった。

AT1001-010

心拍数のベースラインからの変動

心拍数のベースラインからの変動（平均値）は臨床上問題となるものではなく、変動に投与と関連する傾向は見られなかった。いずれの投与においても心拍数は午後に上昇したが（概して投与から 6～10 時間後）、これらは類似した試験条件下で予想された範囲内であった（昼食後で、観察回数が減少し、活動制限が緩められたなど）。

QTcI 及び QTcF のベースラインからの変動

観察に基づくと、モキシフロキサシンの投与により、被験者ごとに補正した QT 間隔（QTcI）及び Fridericia 補正 QT 間隔（QTcF）がプラセボより延長した。

QTcI は、心電図間隔の主要な評価項目であった。QTcI のベースラインからの変動の、ミガーラスタット塩酸塩投与時及びプラセボ投与時における差の 95%片側 CI の上限が 10 ミリ秒に等しい場合に統計学的に有意と定義した。

いずれの時点でも、またミガーラスタット塩酸塩のいずれの用量でも、片側 95%信頼区間の上限は 10 ミリ秒を下回った。したがって、ミガーラスタット塩酸塩の 150 mg 及び 1250 mg は QT 延長に関連しないことが示された。

同様の検証的所見が QTcF でも認められた。

投与期間中の QTc の外れ値及び QTc 変動

QTcI > 450 ミリ秒の外れ値が、ミガーラスタット塩酸塩 150 mg 群の 3 例（5.9%）、ミガーラスタット塩酸塩 1250 mg 群の 4 例（7.7%）及びプラセボ群の 2 例（3.9%）で見られた。

また、QTcF > 450 ミリ秒の外れ値が、ミガーラスタット塩酸塩の各投与群で 2 例（3.9%）及びプラセボ群の 2 例（3.9%）で見られた。

QTcI の外れ値はミガーラスタット塩酸塩群の方がプラセボ群より多かったが、所見の総件数は極めて少なく、再分極効果の推定は困難であった。

時間を一致させたベースラインからの変動を解析した結果、QTcI 又は QTcF 間隔にベースラインから 30 ミリ秒を超える延長が見られた被験者はいなかった。QTc の変動に外れ値がなかったことから、ミガーラスタット塩酸塩の投与は再分極効果を引き起こさないことが示唆された。

波形の変化

被験者の投与後の心電図に存在し、ベースライン心電図には存在しなかった診断所見は極めて少なく、4 群間の差はごくわずかであった。波形の変化が極めて小さいことから、ミガーラスタット塩酸塩の投与は再分極効果を引き起こさないことが示唆された。

性別の交互作用

QTcI に対する性別の効果を検討した結果、時間を一致させたベースラインからの変動のプラセボとの差に性別は影響しないことが示された。

結論

陽性対照（モキシフロキサシン）から、本試験には、QTc 間隔（平均）の変動 5 ミリ秒以上を検出する十分な感度が備わっていたことが確認された。モキシフロキサシン投与から 2.0 時間後における、QTcI のプラセボとの差に関する 95%片側信頼区間の下限は 9.26 ミリ秒であった。

ミガーラスタット塩酸塩の臨床用量（150 mg）及び臨床用量を超える用量（1250 mg）を投与し、心臓力学心電図解析を行った結果、QTcI の変動のプラセボとの差に統計学的に有意な延長は見られなかった。さらに、QTcF、外れ値解析、波形変化の表及び濃度との回帰分析について同様の所見が確認されたことにより、裏付けとなるエビデンスが得られた。

この Thorough QT 対照試験の結果に基づくと、本剤は QT 延長を引き起こさないと考えられる。

FAB-CL-104

いずれの心電図検査値についても治験薬投与に伴う臨床的に意味のある傾向は見られなかった。心電図に異常への変動が一部の被験者に見られたが、臨床的に意味があると判定された変動や TEAE として報告された変動はなかった。プラセボ投与とミガーラスタット塩酸塩投与との間で、心電図検査値に用量依存的な傾向は見られなかった。

個別の QTcB（Bazett 式で心拍数について補正した QT 間隔）間隔はいずれも 450 ミリ秒未満であった。しかしながら、ベースラインから 30 ミリ秒を超える延長が 3 例で見られた。プラセボ投与時に発現した被験者は 2 例で、うち 1 例は 371 ミリ秒から 0.75 時間後に 413 ミリ秒まで延長し、もう 1 例は 373 ミリ秒から 7.75 時間後に 413 ミリ秒まで延長した。ミガーラスタット塩酸塩 2000 mg 投与時に発現した被験者は 1 例で、373 ミリ秒から 7.75 時間後に 415 ミリ秒まで延長した。

本試験の心電図解析によると、ミガーラスタット塩酸塩の全ての検討用量において、QTc に対する統計学的に有意な影響若しくは臨床的に意味のある効果は認められなかった。いずれの投与群でも、QTc が 450 ミリ秒を上回った被験者はおらず、時間を一致させたベースラインからの QTc 延長が 30 ミリ秒を上回った被験者もいなかった。心拍数に対する作用は極めて弱く、臨床的に意味があると判定された変動や TEAE として報告された変動はなかった。

第 2 相試験

AT1001-013

本試験のステージ 1 の期間中、被験者 2 例で心電図所見が臨床的に意味のある異常へと変動し、TEAE として報告されたが、いずれも本剤又はアガルシダーゼと関連なしと判定された。

本試験のステージ 2 の期間中、心電図所見の臨床的に意味がある異常への変動は見られなかった。

FAB-CL-201

組み入れられた被験者 9 例では、いずれの心電図検査値についても治験薬投与に伴う臨床的に意味のある傾向は見られなかった。心電図に異常への変動が一部の被験者に見られたが、そのうち臨床的に意味があると評価され、TEAE と判定された変動は次の 1 件のみであった。

- Day 25、被験者番号 01-04 に重度の不整脈が発現したが、治験薬と関連なしと判定され、薬剤（Aspirin）投与により回復した。

投与をうけたスクリーニング不適格群の 6 例では、いずれの心電図検査値についても治験薬投与に伴う臨床的に意味のある傾向は見られなかった。心電図に異常への変動が一部の被験者に見られたが、臨床的に意味があると評価された変動や TEAE と判定された変動はなかった。

FAB-CL-202

本試験では、PCS とされた心電図異常はいずれも被験者 1 例（被験者番号 02-02）で観察され、そのうち 5 件は臨床的に意味があると評価され、TEAE として報告された。本剤投与 33 週後に重篤な有害事象「房室ブロック」（非試験治療下で発現した継続中の心ブロックの悪化）が

発現した。事象は重度で、本剤と関連なしと判定された。心房細動は重度で本剤と関連なしと判定された。二束ブロック、左脚ブロック及び房室ブロックはいずれも中等度で、本剤と関連なしと判定された。

FAB-CL-203

いずれの心電図検査値についても治験薬投与に伴う臨床的に意味のある傾向は見られなかった。心電図に異常への変動が一部の被験者に見られたが、そのうち臨床的に意味があると評価され、TEAE と判定された変動は 1 件のみで、投与とは関連なしと判定された。

FAB-CL-204

いずれの心電図検査値についても治験薬投与に伴う臨床的に意味のある傾向は見られなかった。心電図に異常への変動が一部の被験者に見られ、そのうち 3 件は臨床的に意味があると評価され、TEAE として報告されたが、治験薬と関連ありと判定された TEAE はなかった。

FAB-CL-205

いずれの心電図検査値についても治験薬投与に伴う臨床的に意味のある傾向は見られなかった。心電図に異常への変動が一部の被験者に見られ、そのうち 2 件は臨床的に意味があると評価されたが、治験薬と関連ありと評価された変動はなかった。

第 3 相試験

AT1001-012

非盲検ランダム化投与期（18-Month）中、いずれの投与群でも、心電図検査値に治験薬投与に伴う臨床的に意味のある傾向は見られなかった。心電図に異常への変動が一部の被験者に見られたが、TEAE として報告された変動はなかった。OLE 期中は本剤-本剤及び ERT-本剤のいずれの投与群でも臨床的に意味のある心電図異常は見られなかった。

AT1001-011

ステージ 1（0～6-Month）

心電図検査値に治験薬投与に伴う臨床的に意味のある傾向は見られなかった。心電図に異常への変動が一部の被験者に見られたが、臨床的に意味があると判定された変動及び TEAE として報告された変動はなかった。

ステージ 2（7～12-Month）

心電図検査値に治験薬投与に伴う臨床的に意味のある傾向は見られなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られたが、臨床的に意味があると判定された変動及び TEAE として報告された変動はなかった。

OLE（13～24-Month）

心電図検査値に治験薬投与に伴う臨床的に意味のある傾向は見られなかった。心電図に異常への変動が一部の被験者に見られたが、臨床的に意味があると判定された変動及び TEAE として報告された変動はなかった。

AT1001-041

心電図異常の結果が得られた被験者の割合に、ベースラインから意味のある上昇は見られなかった。

AT1001-042

カットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、一部の被験者にの正常から異常への変動が見られ、1 件が治験薬との因果関係が否定できない TEAE として報告された（本項 2.1.1.3.2.5 に詳細を記述）。

5　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1　内因性要因

5.1.1　　年齢

65 歳超の被験者数は AT1001-012 試験で本剤群 3 例及び ERT 群 2 例並びに 011 試験では 1 例のみと限られていたが、本剤の安全性プロファイルに対し明らかな年齢の影響は見られていない［AT1001-012 の非盲検ランダム化投与期（18-Month）：表 2.7.4 - 79（65 歳以下）及び表 2.7.4 - 80（65 歳超）］並びに［AT1001-011 のステージ 1：表 2.7.4 - 81（65 歳以下）及び表 2.7.4 - 82（65 歳超）］。

5.1.2　　性別

AT1001-012 試験の非盲検ランダム化投与期（18-Month）において、本剤群で TEAE が発現した被験者の数は男性 14 例（88%）及び女性 20 例（100%）であった。被験者の 20%以上に発現した TEAE は、男性では鼻咽頭炎（44%）であり、女性では頭痛（30%）、鼻咽頭炎（25%）及びインフルエンザ（25%）であった。

AT1001-011 試験のステージ 1（0～6-Month）において、本剤群で TEAE を発現した被験者の数は、男性 12 例（100%）及び女性 19 例（86%）であった。被験者の 20%以上に発現した TEAE は、男性では頭痛（33%）及び発熱（25%）であり、女性では頭痛（36%）及び鼻咽頭炎（23%）であった。

以上のように、試験により男女間で差が見られた場合があるものの、全体としては本剤の TEAE 発現頻度に明らかな男女差は見られていない。AT1001-012 試験における男性及び女性の TEAE 発現頻度（いずれかの群の 10%以上の被験者に発現した TEAE）を表 2.7.4 - 83 及び表 2.7.4 - 84 にそれぞれ示す。AT1001-011 試験における男性及び女性の TEAE 発現頻度（いずれかの群の 10%以上の被験者に発現した TEAE）を表 2.7.4 - 85 及び表 2.7.4 - 86 にそれぞれ示す。

5.1.3　　人種及び民族

第 3 相試験では AT1001-012 試験に日本人被験者が 7 例組み入れられ、7 例中 6 例が本剤の投与を受けた（1 例が ERT-本剤群、5 例が本剤-本剤群）。7 例中残る 1 例は ERT のみの投与を受けた。その後 5 例が AT1001-042 試験に移行した。

AT1001-012 試験で日本人及び非日本人に発現した TEAE 発現頻度を表 2.7.4 - 87 に示す。

AT1001-042 試験で日本人及び非日本人に発現した TEAE 発現頻度を表 2.7.4 - 88 に示す。AT1001-042 試験では日本人の安全性解析対象集団は 5 例であり、うち 4 例（80%）に TEAE が発現した。重度の TEAE は発現しなかった。2 例以上の日本人被験者に発現した TEAE は鼻咽頭炎（2 例、40%）であった。

AT1001-012 試験及び AT1001-042 試験の日本人被験者数は限られているため解釈には限界があるが、TEAE の発現頻度は非日本人の集団と比較して大きく異なることはなく、日本人集団と非日本人集団との間になんらかの傾向は見られなかった。

5.1.4　腎機能

AT1001-012 及び AT1001-011 試験には、ベースライン時に腎機能障害を有した被験者及び腎機能正常の被験者が含まれた。中等度腎機能障害を有する被験者すなわちベースライン時の $mGFR_{iohexol}$ が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者の TEAE 発現頻度を表 2.7.4 - 89（AT1001-012 試験）及びベースライン時の $eGFR_{MDRD}$ が 60 mL/min 未満の被験者の TEAE 発現頻度を表 2.7.4 - 90（AT1001-011 試験）に示す。

また、軽度腎機能障害及び腎機能正常被験者すなわちベースライン時の $mGFR_{iohexol}$ が 60 mL/min/1.73 m^2 以上の被験者の TEAE 発現頻度を表 2.7.4 - 91（AT1001-012 試験）及び ベースライン時の $eGFR_{MDRD}$ が 60 mL/min 以上の被験者の TEAE 発現頻度を表 2.7.4 - 92（AT1001-011 試験）に示す。いずれの試験でも、TEAE 発現頻度に、腎機能障害の重症度による明らかな傾向は見られなかった。

AT1001-012 試験では、中等度腎機能障害のある被験者において、本剤群で最も発現頻度の高かった TEAE は、鼻咽頭炎（2 例、50%）であった。

AT1001-012 試験の軽度腎機能障害及び腎機能正常被験者では、本剤群で最も発現頻度の高かった TEAE は、鼻咽頭炎（10 例、31%）であった。

AT1001-011 試験では、中等度腎機能障害のある被験者において、本剤群では 2 例以上に発現した TEAE はなかった。

AT1001-011 試験の軽度腎機能障害及び腎機能正常被験者においては、本剤群で最も発現頻度の高かった TEAE は頭痛［12 例（41%）］であった。

さらに、腎機能障害患者及び腎機能正常健康被験者を対象とし本剤の安全性及び PK を検討する試験（AT1001-015 試験）で発現した TEAE を本項 2.1.1.1.1 に記載した。TEAE の発現頻度及び重症度と腎機能との間に関連性は認められなかった。

5.1.5　肝機能

以下の理由により、肝機能障害を有する被験者での PK 試験は実施していない。ミガーラスタットの水への溶解性は高く、主要排泄経路は尿中排泄であること（2.7.2.1.2.1 項）。ミガーラスタットはほとんど代謝されず、3 種類のグルクロン酸抱合体が検出されたものの投与放射能の 6%を超える代謝物はなかったこと（2.7.2.1.2.1 項）。グルクロン酸抱合体は尿中にのみ検出されたこと。投与量の 20%が糞中に排泄されたが、大部分が未変化体であることから、これらは未吸収分であると考えられ、絶対バイオアベイラビリティが 75%であることと一致すること（2.7.2.1.2.1 項）。ミガーラスタットの PK プロファイルの特徴及び肝機能障害はファブリー病の疾患特性でないことから、肝機能障害を有する被験者での試験は計画していない。

5.2　外因性要因

ERT による治療歴を有する被験者を対象とした AT1001-012 試験及び ERT による治療歴のない被験者を対象とした AT1001-011 試験で、それぞれにおける試験開始から 6 ヵ月までの TEAE 発現頻度を比較したところ（それぞれ、表 2.7.4 - 69 の Month 1-6 及び表 2.7.4 - 70 の本剤-本剤群）、TEAE を発現した被験者は AT1001-012 試験で 45 例（88%）及び AT1001-011 試験で 31 例（91%）であった。AT1001-012 試験で 10%超の被験者から報告された TEAE の PT は、頭痛 10 例（20%）、鼻咽頭炎 7 例（14%）及び、下痢及び嘔吐各 6 例（12%）であった。AT1001-011 試験で 10%超の被験者から報告された TEAE の PT は、頭痛 12 例（35%）、鼻咽頭炎 6 例（18%）及び錯感覚、悪心、疲労及び発熱それぞれ 4 例（12%）であった。以上により、ERT による治療歴の有無により被験者間で TEAE 発現頻度に明らかな安全性上の傾向は見られなかった。

5.3　薬物相互作用

以下に示す本剤の特性により、本剤は他の薬剤との薬物相互作用が起こりにくい。

- 本剤は *in vitro* でシトクロム P450（CYP450）により代謝されず、CYP450 の基質の代謝を阻害も誘導もしなかった（2.6.4.5.1.1 項）。したがって、本剤と CYP450 誘導剤／阻害剤及び基質間での薬物相互作用は予期されない。
- 本剤は P 糖タンパク質（P-gp）の基質ではない（2.6.4.7.2.2 項）。
- 本剤は *in vitro* でナトリウムグルコース共輸送体 1（SGLT1）の基質となったが親和性は弱かった（2.6.4.7.2.3 項及び 2.6.4.7.2.4 項）。したがって、阻害薬の併用が、ミガーラスタットの PK に大きな影響を及ぼす可能性は低い。
- 本剤はヒト排出トランスポーターである breast cancer resistance protein（BCRP）、P-gp、bile salt export pump（BSEP）並びにヒト取り込みトランスポーターである organic anion transporting polypeptide 1B1（OATP1B1）及び 1B3（OATP1B3）、organic anion transporter 1（OAT1）及び 3（OAT3）、organic cation transporter 1（OCT1）及び 2（OCT2）、multidrug and toxin extrusion 1（MATE1）及び 2-K（MATE2-K）を阻害しない（2.6.4.7.2 項）。

一方、本剤及びアガルシダーゼを併用投与した AT1001-013 試験の限られたデータによると、本剤及びアガルシダーゼをファブリー病患者に併用投与した際、アガルシダーゼの曝露量が増加した。本事象は本剤の作用機序と一貫する。AT1001-013 試験において、本剤 150 mg 及び 450 mg は概して良好な忍容性を示した。

5.4　妊娠及び授乳時の使用

妊娠

本剤の妊婦への情報は限られている。動物実験の結果では直接又は間接的な影響を示さなかった。動物試験では発生毒性（ウサギ）は母体毒性用量でのみ認められた。

臨床試験中の妊娠例の詳細

これまでに妊娠例及びパートナーの妊娠例が 6 例（全て第 3 相試験の本剤投与中）報告されている。妊娠により本剤の投与を中止した症例の詳細を以下に記載する。

AT1001-012 試験では、本剤投与中の 1 例（被験者番号 1701-2653）が試験中に妊娠した（m5.3.5.1.1 CSR Appendix 16.2.05 Listing 16.2.5.2.1）。被験者は婦人科外来部に紹介され、治験薬の服用を中止するよう指示された。試験中、被験者は 2014 年 6 月 18 日に蛋白尿の重篤な有害事象を発現し、治験薬との関連が否定されなかった（SAE Case AMI_108）。被験者は以前の妊娠でも蛋白尿が認められていた。被験者は 2014 年 10 月 31 日、予定帝王切開（ファブリー病、帝王切開での出産歴及び被験者が避妊術を希望したことによる）により妊娠週齢 37 週に、体重 2 kg の女児を出産した。アプガースコアは 8、10 及び 10 であった。出生時に先天性障害は見られなかった。

AT1001-011 試験では、本剤投与中の女性 1 例（被験者番号 1601-008）及び男性 2 例（被験者番号 2008-006 及び 2001-003）が試験中に妊娠（又はパートナーが妊娠）した（m5.3.5.1.2 CSR Appendix 16.2.05 Listing 16.2.5.1）。

被験者番号 1601-008 は、健康な女児を経膣分娩した。新生児の身長は 48 cm、体重は 2.7 kg、アプガースコアは 1 回目が 9 及び 2 回目が 10 であった。被験者は 2012 年 6 月 18 日に妊娠のため治験薬投与を中止した。

被験者番号 2008-006 は、パートナーが妊娠週齢 39 週に経膣分娩により正常な男児を 2013 年 12 月 30 日に満期出産した。新生児は 2.4 kg であった。

被験者番号 2001-003 は、パートナーが経膣分娩により、健康な女児を出産した。新生児は身長 52 cm、体重 3.8 kg であった。アプガースコアは未入手だった。しかしながら胎児仮死や新生児合併症は見られなかった。1 年後も健康が維持されていることが確認された。

AT1001-041 試験では、本剤投与中の女性 1 例（被験者番号 098130001）及び男性 1 例（被験者番号 203078002）のパートナーが試験中に妊娠した。

被験者番号 098130001 は、正常な女児を経膣分娩した。新生児の身長は 58 cm 及び体重は 4.5 kg であった。

被験者番号 203078002 は、服薬コンプライアンス違反により 2014 年 12 月 17 日に試験を中止した。パートナーが健康な乳児を 2015 年 7 月 17 日に出産した。その他の情報は得られなかった。

授乳

本剤の乳汁移行については不明であるが、授乳ラットでの試験では乳汁中にミガーラスタットが検出された（2.6.5.7 項）。したがって、授乳児に対する本剤曝露のリスクは否定できない。

5.5　過量投与

過量投与の場合、一般的な支持療法を行うべきである。1250 mg 又は 2000 mg までの用量で最も頻繁に報告された TEAE はそれぞれ頭痛及び浮動性めまいであった。

5.6　薬物乱用

これまでに収集した臨床データに、本剤の薬物乱用に関する利用可能な情報はない。

5.7　離脱症状及び反跳現象

これまでに収集した臨床データに、本剤の離脱症状や反跳現象に関する利用可能な情報はない。

5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤は自動車運転及び機械操作に関する能力に影響しない。

6　市販後データ

6.1　国内製造販売後使用経験

現在、本剤は国内で販売されていない。

6.2　外国製造販売後使用経験

6.2.1　　製造販売後使用経験における累積及び期間ごとの患者曝露状況

承認後（臨床試験以外）曝露状況

市販後の患者における製造販売後使用実績（治療日）を推計するために、本剤のブリスターパックの販売数量から治療期間の日数を換算した。1 ブリスターパックは本剤 14 カプセルを含み、28 日間の服用分に相当する。

報告期間中の曝露状況

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の報告期間中、本剤の外国での製造販売後使用実績は計[redacted]ブリスターパックであった。従って、報告期間中の合計曝露期間は[redacted]治療日（[redacted]×28=[redacted]）と推定された（表 2.7.4 - 44）。

表 2.7.4 - 44　　製造販売後使用経験における報告期間中の本剤の患者曝露状況（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Country	Number of Units Sold[a]	Exposure (Patient Treatment Days)
Austria[b]	[redacted]	[redacted]
France[b]	[redacted]	[redacted]
Germany	[redacted]	[redacted]
Total	[redacted]	[redacted]

[a]1 unit reflect a standard 28 days blister pack which contains 14 capsules of migalastat.
[b]Patients were receiving migalastat via expanded access or named patient programmes in Austria and France.
Source: m5.3.6.1.1 psur-[redacted]

累積曝露期間

今回は本剤の初回の市販後安全性定期報告のため、世界における累積の患者曝露状況は本報告期間の患者曝露状況と一致する。

特別な患者集団における製造販売後使用経験

特別な患者集団における製造販売後使用経験について、利用可能な情報はない。

その他の製造販売後使用経験

安全性データの解釈のために重要と考えられる本剤使用経験について、利用可能な情報はない。

6.2.2　製造販売後使用経験で報告された累積及び期間ごとの（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）重篤な副作用及び非重篤な副作用発生件数

本項に示す重篤及び非重篤な副作用の情報は様々な自発報告（医学従事者、患者、文献及び規制当局より提供）から得られたものである。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の報告期間中に Amicus Therapeutics, Inc.社に報告があった製造販売後使用経験からの副作用は計 18 件（患者 7 名）であった（重篤な副作用 5 件及び非重篤 13 件）。副作用報告件数に関する集計表は表 2.7.4 - 45 に示す。製造販売後に得られた副作用プロファイルは、臨床試験で得られたプロファイルと類似していた。副作用の器官別大分類の報告件数は「一般・全身障害および投与部位の状態」、「傷害、中毒および処置合併症」及び「神経系障害」が最も多く、各 4 件であった。個々の副作用のうち 2 例以上で報告された事象は、頭痛のみであった。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、5 件（患者 2 例）の重篤な副作用が報告され、事象は不快感、疲労、腫脹、脊椎骨折及び錯感覚であった。

表 2.7.4 - 45　　製造販売後使用経験で報告された累積及び報告期間中の重篤な副作用及び非重篤な副作用発生件数

MedDRA PT		Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature				Total Spontaneous	Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources	
		Serious		Non-serious			Serious	
		Interval	Cumulative	Interval	Cumulative	Cumulative all	Interval	Cumulative
Cardiac Disorders	心臓障害			1	1	1		
Tachycardia	頻脈			1	1			
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害			1	1	1		
Vertigo	回転性めまい			1	1			
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害			2	2	2		
Abdominal pain	腹痛			1	1			
Diarrhoea	下痢			1	1			
General Disorders And Administration Site	一般・全身障害および投与部位の状態	3	3	1	1	4		
Discomfort	不快感	1	1					
Fatigue	疲労	1	1					
No adverse event	有害事象なし			1	1			
Swelling	腫脹	1	1					
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	1	1	3	3	4		
Fall	転倒			1	1			
Intentional underdose	企図的過少量投与			1	1			
Off label use	適応外使用			1	1			
Spinal fracture	脊椎骨折	1	1					

MedDRA PT		Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature				Total Spontaneous	Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources	
		Serious		Non-serious			Serious	
		Interval	Cumulative	Interval	Cumulative	Cumulative all	Interval	Cumulative
Nervous System Disorders	神経系障害	1	1	3	3	4		
Dizziness	浮動性めまい			1	1			
Headache	頭痛			2	2			
Paraesthesia	錯感覚	1	1					
Psychiatric Disorders	精神障害			2	2	2		
Mental status change	精神状態変化			1	1			
Nervousness	神経過敏			1	1			
Total		5	5	13	13	18		

Key: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT: Preferred Term, SOC: System Organ Class.
Source: m5.3.6.1.1 psur-[redacted]

6.2.3　結論

定期的ベネフィット・リスク評価報告／定期的安全性最新報告（PBRER/PSUR）の本報告期間におけるデータのレビューによると、副作用の頻度、重症度ともに、承認時の安全性報告の内容から変更はなかった。安全性データは、本剤の企業中核データシート及び添付文書に記載されたこれまでの累積使用経験及び安全性情報と一貫していた。

本報告期間に収集した安全性及び有効性データに基づくと、本剤の全体的なリスク・ベネフィットプロファイルは一貫して良好であり、定期的な医薬品安全性監視とリスク最小化活動の有用性を支持するものであった。

引き続き本剤使用に伴う全ての安全性情報を収集し、継続的な安全性監視を行うことにより最新の安全性情報の利用が確実となると考える。

7　付録

表 2.7.4 - 46　　AT1001-018 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group (mg/kg)						Total
		Placebo	0.3	1.0	10	150 Oral	150 IV	
Number of Subjects		6	5	5	5	10	10	31
Number of TEAEs		6	2	5	3	2	2	20
Number of Subjects with TEAEs		2 (33)	1 (20)	2 (40)	2 (40)	2 (20)	1 (10)	9 (29)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (33)	1 (20)	1 (20)	1 (20)	0	0	5 (16)
Dizziness	浮動性めまい	1 (17)	1 (20)	0	0	0	0	2 (6)
Headache	頭痛	0	1 (20)	1 (20)	0	0	0	2 (6)
Dysgeusia	味覚異常	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (3)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (17)	0	1 (20)	1 (20)	1 (10)	1 (10)	4 (13)
Asthenia	無力症	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (3)
Catheter site related reaction	カテーテル留置部位関連反応	0	0	1 (20)	0	0	0	1 (3)
Hunger	空腹	0	0	1 (20)	0	0	0	1 (3)
Local swelling	局所腫脹	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (3)
Vessel puncture site hematoma	血管穿刺部位血腫	0	0	0	0	1 (10)	1 (10)	1 (3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (17)	0	1 (20)	0	0	0	2 (6)
Abdominal pain	腹痛	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (3)
Nausea	悪心	0	0	1 (20)	0	0	0	1 (3)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (3)
Palpitations	動悸	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (3)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (3)
Ear pain	耳痛	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (3)

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group (mg/kg)						Total
		Placebo	0.3	1.0	10	150 Oral	150 IV	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	1 (10)	1 (3)
Myalgia	筋肉痛	0	0	0	0	0	1 (10)	1 (3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (10)	0	1 (3)
Pruritus	そう痒症	0	0	0	0	1 (10)	0	1 (3)

IV=intravenous; TEAE=treatment-emergent adverse event; ( )=the percentage of subjects that experienced the adverse event per treatment
Source: m 5.3.1.1.1 CSR Table 18, Table 14.3.1-1.

表 2.7.4 - 47　　AT1001-016 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（全被験者集団）

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group					Total
		A	B	C	D	E	
Number of Subjects		20	19	19	19	20	20
Number of TEAEs		3	0	0	1	5	9
Number of Subjects with TEAEs		1 (5.0)	0	0	1 (5.3)	1 (5.0)	2 (10.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (5.0)	0	0	1 (5.3)	1 (5.0)	2 (10.0)
Nausea	悪心	0	0	0	1 (5.3)	1 (5.0)	2 (10.0)
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)
Vomiting	嘔吐	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)
Nervous System Disorders	神経系障害	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)
Dizziness	浮動性めまい	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
Headache	頭痛	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)

A=150 mg (fasted); B=150 mg (simultaneous consumption of glucose drink); C=150 mg (1 hr before consumption of a high-fat meal); D=150 mg (1 hr before consumption of a light meal); E=150 mg (1 hr after consumption of a light meal); TEAE=treatment-emergent adverse event; ( )=the percentage of subjects that experienced the adverse event per treatment
Source: m 5.3.1.1.2 CSR Table 14.3.1.1, Listing 16.2.7.1

表 2.7.4 - 48　　FAB-CL-103 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（全被験者）

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group			Total
		A	B	C	
Number of Subjects		15	15	14	15
Number of TEAEs		1	1	2	4
Number of Subjects with TEAEs		1 (6.7)	1 (6.7)	2 (14.3)	3 (20)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (7.1)	1 (6.7)
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	0	0	1 (7.1)	1 (6.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (6.7)	0	1 (7.1)	1 (6.7)
Back pain	背部痛	1 (6.7)	0	1 (7.1)	1 (6.7)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)
Joint sprain	関節捻挫	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)

A=AT1001 4 x 25 mg (fasted); B=AT1001 1 x 100 mg (fasted); C=AT1001 4 x 25 mg (fed); TEAE=treatment-emergent adverse event; ( )=the percentage of subjects that experienced the adverse event per treatment
Source: m 5.3.1.2.1 CSR Table 14.3.1.1,Table 14.3.1.2

表 2.7.4 - 49　　MGM115806 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（全被験者集団）

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group (mg)				Total
		Placebo	50	150	450	
Number of Subjects		14	14	13	13	14
Number of TEAEs		7	10	6	2	25
Number of Subjects with TEAEs		5 (36)	5 (36)	4 (31)	2 (15)	9 (64)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (14)	4 (29)	1 (8)	2 (15)	5 (36)
Headache	頭痛	2 (14)	4 (29)	0	2 (15)	5 (36)
Sleep paralysis	睡眠時麻痺	0	0	1 (8)	0	1 (7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (7)	0	1 (8)	0	2 (14)
Frequent bowel movements	排便回数増加	1 (7)	0	0	0	1 (7)
Nausea	悪心	0	0	1 (8)	0	1 (7)
Immune system disorders	免疫系障害	0	1 (7)	1 (8)	0	2 (14)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	1 (7)	1 (8)	0	2 (14)
Investigations	臨床検査	2 (14)	1 (7)	0	0	2 (14)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (14)	1 (7)	0	0	2 (14)
ECG T wave inversion	心電図 T 波逆転	1 (7)	1 (7)	0	0	1 (7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7)	0	1 (8)	0	2 (14)
Cough	咳嗽	1 (7)	0	0	0	1 (7)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	1 (8)	0	1 (7)
Vascular disorders	血管障害	0	1 (7)	1 (8)	0	2 (14)
Hematoma	血腫	0	0	1 (8)	0	1 (7)
Hypertension	高血圧	0	1 (7)	0	0	1 (7)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (8)	0	1 (7)
Application site discoloration	適用部位変色	0	0	1 (8)	0	1 (7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (7)	0	0	1 (7)
Arthralgia	関節痛	0	1 (7)	0	0	1 (7)

TEAE=treatment-emergent adverse event; ( )=the percentage of subjects that experienced the adverse event per treatment
Source: m5.3.3.1.1 CSR Table 2.01

表 2.7.4 - 50　　FAB-CL-101 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（全被験者）

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group								Total
		A Active	A Placebo	B Active	B Placebo	C Active	C Placebo	D Active	D Placebo	
Number of Subjects		6	2	6	2	6	2	6	2	32
Number of TEAEs		0	0	2	4	0	0	3	1	10
Number of Subjects with TEAEs		0	0	1 (17)	1 (50)	0	0	2 (33)	1 (50)	5 (16)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	0	0	1 (50)	0	0	0	0	1 (3)
Stools watery	水様便	0	0	0	1 (50)	0	0	0	0	1 (3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (3)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	0	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (3)
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	1 (17)	1 (50)	0	0	2 (33)	0	4 (13)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	1 (3)
Headache	頭痛	0	0	1 (17)	1 (50)	0	0	1 (17)	0	3 (9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (50)	1 (3)
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (50)	1 (3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (50)	0	0	0	0	1 (3)
Rash	発疹	0	0	0	1 (50)	0	0	0	0	1 (3)

A=25 mg or placebo; B=75 mg or placebo; C=225 mg or placebo; D=675 mg or placebo; TEAE=treatment-emergent adverse event; ( )=the percentage of subjects that experienced the adverse event per treatment
Source: m5.3.3.1.2 CSR Table 14.3.1.1 modified

表 2.7.4 - 51　　FAB-CL-102 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（全被験者）

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group			
		A Active	B Active	A Placebo	B Placebo
Number of Subjects		6	6	2	2
Number of TEAEs		0	10	0	0
Number of Subjects with TEAEs		0	4 (67)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (17)		0	
Chapped lips	口唇のひび割れ	0	1 (17)	0	0
Loose stools	軟便	0	1 (17)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	2 (17)		0	
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (17)	0	0
Headache	頭痛	0	1 (17)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (8)		0	
Dry throat	咽喉乾燥	0	1 (17)	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	1 (17)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (33)		0	
Erythema	紅斑	0	1 (17)	0	0
Skin irritation	皮膚刺激	0	2 (33)	0	0
Skin lesion	皮膚病変	0	1 (17)	0	0

A=50 mg or Placebo; B=150 mg or Placebo; TEAE=treatment-emergent adverse event; ( )=the percentage of subjects that experienced the adverse event per treatment
Source: m5.3.3.1.3 CSR Table 14.3.1 modified

表 2.7.4 - 52　　AT1001-014 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（全被験者）

System Organ Class Preferred Term		150 mg
Number of Subjects		6
Number of TEAEs		6
Number of Subjects with TEAEs		4 (67)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	1 (17)
Diarrhoea	下痢	1 (17)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (17)
Fatigue	疲労	1 (17)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (17)
Limb injury	四肢損傷	1 (17)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (33)
Headache	頭痛	2 (33)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (17)
Skin irritation	皮膚刺激	1 (17)

TEAE=treatment-emergent adverse event; ( )=the percentage of subjects that experienced the adverse event per treatment
Source: m5.3.3.1.4 CSR Listing 16.2.6-1

表 2.7.4 - 53　　AT1001-015 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Renal Function Group				
		Normal	Mild	Moderate	Severe	Overall
		(N=8)	(N=8)	(N=8)	(N=8)	(N=32)
Overall Total		3 (38) [3]	4 (50) [5]	4 (50) [9]	3 (38) [4]	14 (44) [21]
Nervous System Disorders	神経系障害	1 (13) [1]	1 (13) [1]	1 (13) [1]	1 (13) [2]	4 (13) [5]
Headache	頭痛	0	1 (13) [1]	1 (13) [1]	1 (13) [1]	3 (9) [3]
Paraesthesia	錯感覚	1 (13) [1]	0	0	0	1 (3) [1]
Somnolence	傾眠	0	0	0	1 (13) [1]	1 (3) [1]
Blood and Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	0	2 (25) [2]	1 (13) [1]	0	3 (9) [3]
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	0	1 (13) [1]	0	1 (3) [1]
Normochromic Normocytic Anaemia	正色素性正球性貧血	0	1 (13) [1]	0	0	1 (3) [1]
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	1 (13) [1]	0	0	1 (3) [1]
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	1 (13) [1]	0	2 (25) [2]	0	3 (9) [3]
Diarrhoea	下痢	0	0	2 (25) [2]	0	2 (6) [2]
Dry Mouth	口内乾燥	1 (13) [1]	0	0	0	1 (3) [1]
General Disorders and Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (13)[1]	1 (13)[1]	2 (6) [2]
Catheter Site Phlebitis	カテーテル留置部位静脈炎	0	0	1 (13)[1]	0	1 (13) [1]
Chest Discomfort	胸部不快感	0	0	0	1 (13)[1]	1 (13) [1]
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (13)[1]	1 (13)[1]	0	0	2 (6) [2]
Nasal Congestion	鼻閉	0	1 (13)[1]	0	0	1 (13) [1]
Rhonchi	低音性連続性ラ音	1 (13)[1]	0	0	0	1 (13)[1]
Injury, Poisoning and Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (13)[1]	0	1 (13)[1]
Excoriation	擦過傷	0	0	1 (13)[1]	0	1 (13)[1]

2.7.4　臨床的安全性

ガラフォルド®カプセル 123mg

System Organ Class Preferred Term		Renal Function Group				
		Normal	Mild	Moderate	Severe	Overall
		(N=8)	(N=8)	(N=8)	(N=8)	(N=32)
Investigations	臨床検査	0	0	1 (13)[1]	0	1 (13)[1]
Blood Pressure Increased	血圧上昇	0	0	1 (13)[1]	0	1 (13)[1]
Metabolism and Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	0	0	0	1 (13)[1]	1 (13)[1]
Hypoglycaemia	低血糖症	0	0	0	1 (13)[1]	1 (13)[1]
Psychiatric Disorders	精神障害	0	0	1 (13)[1]	0	1 (13)[1]
Nightmare	悪夢	0	0	1 (13)[1]	0	1 (13)[1]
Renal and Urinary Disorders	腎および尿路障害	0	1 (13)[1]	0	0	1 (13)[1]
Pollakiuria	頻尿	0	1 (13)[1]	0	0	1 (13)[1]
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (13)[1]	0	1 (13)[1]
Erythema	紅斑	0	0	1 (13)[1]	0	1 (13)[1]

N = Number of subjects studied　( ) = Percentage of subjects with TEAEs　[ ] = Number of TEAEs
Events were coded using MedDRA (Version 13.1)
Source: m5.3.3.3.1 CSR Table 12.2

表 2.7.4 - 54　　AT1001-010 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group (mg)			
		150	1250	Placebo	Moxifloxacin
Number of Subjects		51	52	51	51
Number of TEAEs		7	14	7	7
Number of Subjects with TEAEs		6 (11.8)	8 (15.4)	7 (13.7)	6 (11.8)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (2.0)
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	0	0	1 (2.0)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	0	0	1 (2.0)
Middle ear inflammation	中耳の炎症	0	0	0	1 (2.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	2 (3.8)	0	1 (2.0)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	0	0	1 (2.0)
Bowel movement irregularity	便通不規則	0	1 (1.9)	0	0
Constipation	便秘	0	1 (1.9)	0	0
Diarrhoea	下痢	0	1 (1.9)	0	0
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	0	2 (3.8)	0	0
Asthenia	無力症	0	1 (1.9)	0	0
Chest pain	胸痛	0	1 (1.9)	0	0
Feeling hot	熱感	0	1 (1.9)	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	0
Conjunctivitis infective	感染性結膜炎	0	0	1 (2.0)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	1 (1.9)	0	0
Otitis externa	外耳炎	1 (2.0)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0
Contusion	挫傷	0	0	1 (2.0)	0
Procedural dizziness	処置によるめまい	1 (2.0)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (3.9)
Arthralgia	関節痛	1 (2.0)	0	0	0
Costochondritis	肋軟骨炎	0	0	0	1 (2.0)
Limb discomfort	四肢不快感	0	0	1 (2.0)	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	1 (1.9)	0	0
Myalgia	筋痛	0	0	0	1 (2.0)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (5.9)	3 (5.8)	2 (3.9)	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (2.0)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group (mg)			
		150	1250	Placebo	Moxifloxacin
Headache	頭痛	1 (2.0)	3 (5.8)	2 (3.9)	0
Tension headache	緊張性頭痛	1 (2.0)	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	1 (1.9)	0	1 (2.0)
Dysmenorrhea	月経困難症	0	1 (1.9)	0	1 (2.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.9)	1 (2.0)	0
Cough	咳嗽	0	1 (1.9)	0	0
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	0	0	1 (2.0)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.9)	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	0	1 (1.9)	0	0

TEAE=treatment-emergent adverse event; ( )=the percentage of subjects that experienced the adverse event per treatment
Source: m5.3.4.1.1 CSR Table 14.3.1 modified

表 2.7.4 - 55　　FAB-CL-104 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（全被験者）

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group (mg)				Total
		Placebo	500	1250	2000	
Number of Subjects		6	6	6	6	24
Number of TEAEs		1	2	1	1	5
Number of Subjects with TEAEs		1 (17)	1 (17)	1 (17)	1 (17)	4 (17)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (17)	0	0	0	1 (4)
Limb discomfort	四肢不快感	1 (17)	0	0	0	1 (4)
Nervous system disorders	神経系障害	0	1 (17)	1 (17)	1 (17)	3 (13)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (17)	1 (17)	1 (17)	3 (13)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (17)	0	0	1 (4)
Hyperhidrosis	多汗症	0	1 (17)	0	0	1 (4)

TEAE=treatment-emergent adverse event; ( )=the percentage of subjects that experienced the adverse event per treatment
Source: m 5.3.4.1.2 CSR Table 14.3.1.1 modified

表 2.7.4 - 56　　FAB-CL-201 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group		
		150 mg QD (Screen Failures)[a]	25-250 mg BID (Titration Phase)[b]	25 or 50 mg QD (Maintenance Phase)
Number of Subjects		5	9	7
Number of TEAEs		16	71	
Number of Subjects with TEAEs		5 (100)	9 (100)	7 (100)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (11.1)	0
Arrhythmia	不整脈	0	1 (11.1)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	0	3 (42.9)
Deafness	ろう	0	0	1 (14.3)
Ear pain	耳痛	0	0	1 (14.3)
Vertigo	回転性眩暈	0	0	2 (28.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (80.0)	5 (56.6)	4 (57.1)
Abdominal pain	腹痛	1 (20.0)	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (20.0)	1 (11.1)	1 (14.3)
Chapped lips	口唇のひび割れ	1 (20.0)	0	0
Constipation	便秘	0	1 (11.1)	0
Diarrhoea	下痢	1 (20.0)	1 (11.1)	1 (14.3)
Dry mouth	口内乾燥	1 (20.0)	2 (22.2)	0
Dyspepsia	消化不良	0	1 (11.1)	1 (14.3)
Feces discolored	変色便	1 (20.0)	0	0
Gingival pain	歯肉痛	0	1 (11.1)	0
Nausea	悪心	0	3 (33.3)	1 (14.3)
Odynophagia	嚥下痛	0	1 (11.1)	0
Oral pain	口腔内痛	0	1 (11.1)	0
Vomiting	嘔吐	1 (20.0)	0	0
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	0	3 (33.3)	3 (42.9)
Fatigue	疲労	0	1 (11.1)	0
Hunger	飢餓	0	0	1 (14.3)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	1 (11.1)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	1 (14.3)
Pain	疼痛	0	1 (11.1)	1 (14.3)
Pyrexia	発熱	0	1 (11.1)	0
Thirst	口渇	0	1 (11.1)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (11.1)	3 (42.9)
Giardiasis	ジアルジア症	0	0	1 (14.3)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	1 (11.1)	0

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group		
		150 mg QD (Screen Failures)[a]	25-250 mg BID (Titration Phase)[b]	25 or 50 mg QD (Maintenance Phase)
Respiratory tract infection	気道感染	0	0	1 (14.3)
Tinea versicolor	癜風	0	0	1 (14.3)
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	1 (14.3)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (14.3)
Femur fracture	大腿骨骨折	0	0	1 (14.3)
Investigations	臨床検査	1 (20.0)	0	2 (28.6)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	1 (14.3)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (14.3)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0	0	1 (14.3)
Blood urine present	尿中血陽性	1 (20.0)	0	0
Urine leukocyte esterase positive	尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (20.0)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (60.0)	6 (66.7)	3 (42.9)
Arthralgia	関節痛	2 (40.0)	0	0
Back pain	背部痛	0	0	2 (28.6)
Chest wall pain	胸壁痛	0	1 (11.1)	0
Groin pain	鼠径部痛	0	1 (11.1)	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	1 (11.1)	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (11.1)	0
Myalgia	筋痛	1 (20.0)	2 (22.2)	1 (14.3)
Pain in extremity	四肢痛	0	2 (22.2)	0
Shoulder pain	肩部痛	0	0	1 (14.3)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (60.0)	3 (33.3)	4 (57.1)
Dizziness	浮動性めまい	1 (20.0)	0	0
Headache	頭痛	1 (20.0)	3 (33.3)	4 (57.1)
Lethargy	嗜眠	1 (20.0)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (11.1)	2 (28.6)
Bipolar disorder	双極性障害	0	0	1 (14.3)
Insomnia	不眠症	0	1 (11.1)	1 (14.3)
Libido decreased	リビドー減退	0	0	1 (14.3)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (11.1)	1 (14.3)
Dysuria	排尿困難	0	1 (11.1)	1 (14.3)
Hematuria	血尿	0	0	1 (14.3)
Micturition urgency	尿意切迫	0	1 (11.1)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (20.0)	4 (44.4)	2 (28.6)

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group		
		150 mg QD (Screen Failures)[a]	25-250 mg BID (Titration Phase)[b]	25 or 50 mg QD (Maintenance Phase)
Asthma	喘息	0	0	1 (14.3)
Cough	咳嗽	0	1 (11.1)	0
Epistaxis	鼻出血	0	1 (11.1)	0
Nasal congestion	鼻閉	0	1 (11.1)	1 (14.3)
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	1 (20.0)	1 (11.1)	0
Pleuritic pain	胸膜痛	0	1 (11.1)	0
Respiratory tract irritation	気道刺激症状	0	1 (11.1)	0
Upper respiratory tract congestion	上気道うっ血	0	1 (11.1)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (11.1)	1 (14.3)
Angiokeratoma	被角血管腫	0	0	1 (14.3)
Hyperhidrosis	多汗症	0	1 (11.1)	0
Vascular disorders	血管障害	0	1 (11.1)	0
Hypertension	高血圧	0	1 (11.1)	0

[a] Subjects in this group failed screening. During screening, these subjects received 150 mg QD for up to 2 weeks.
[b] AE occurred in 0-6-week titration phase.
TEAE=treatment-emergent adverse event; ( )=the percentage of subjects that experienced the adverse event per treatment
Source: m5.3.4.2.1 CSR Tables 8.1 and 8.2

表 2.7.4 - 57　　FAB-CL-202 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		150 mg QOD
Number of Subjects		4
Number of TEAEs		26
Number of Subjects with TEAEs		3 (75.0)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (25.0)
Atrial fibrillation	心房細動	1 (25.0)
Atrioventricular block	房室ブロック	1 (25.0)
Bifascicular block	二束ブロック	1 (25.0)
Bundle branch block left	左脚ブロック	1 (25.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (75.0)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (25.0)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (25.0)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (50.0)
Diarrhoea	下痢	1 (25.0)
Dyspepsia	消化不良	1 (25.0)
Nausea	悪心	1 (25.0)
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	3 (75.0)
Fatigue	疲労	1 (25.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (25.0)
Pain	疼痛	1 (25.0)
Pyrexia	発熱	1 (25.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (25.0)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (25.0)
Investigations	臨床検査	1 (25.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (25.0)
QRS axis abnormal	ＱＲＳ軸異常	1 (25.0)
Venous pressure jugular increased	頚静脈圧上昇	1 (25.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (50.0)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (25.0)
Pain in extremity	四肢痛	1 (25.0)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (25.0)
Nervousness	神経過敏	1 (25.0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (50.0)
Proteinuria	蛋白尿	1 (25.0)
Renal pain	腎臓痛	1 (25.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (25.0)
Nail discoloration	爪変色	1 (25.0)
Vascular disorders	血管障害	1 (25.0)

System Organ Class Preferred Term		150 mg QOD
Poor peripheral circulation	末梢循環不良	1 (25.0)

TEAE=treatment-emergent adverse event; ( )=the percentage of subjects that experienced the adverse event per treatment
Source: m5.3.4.2.2 CSR Sec 14 Table 8.2

表 2.7.4 - 58　　FAB-CL-203 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		150 mg QOD
Number of Subjects		5
Number of TEAEs		20
Number of Subjects with TEAEs		5 (100.0)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (20.0)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	1 (20.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (20.0)
Diarrhoea	下痢	1 (20.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (20.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (20.0)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (20.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (40.0)
Contusion	挫傷	1 (20.0)
Muscle strain	筋挫傷	1 (20.0)
Investigations	臨床検査	1 (20.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (20.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (20.0)
Gout	痛風	1 (20.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (20.0)
Arthralgia	関節痛	1 (20.0)
Bursitis	滑液包炎	1 (20.0)
Joint swelling	関節腫脹	1 (20.0)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (40.0)
Dizziness	浮動性めまい	1 (20.0)
Headache	頭痛	2 (40.0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (40.0)
Hematuria	血尿	1 (20.0)
Proteinuria	蛋白尿	2 (40.0)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (20.0)
Scrotal mass	陰嚢腫瘤	1 (20.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (20.0)
Cough	咳嗽	1 (20.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (20.0)
Pruritus	そう痒症	1 (20.0)

TEAE=treatment-emergent adverse event; ( )=the percentage of subjects that experienced the adverse event per treatment
Source: m5.3.4.2.3 CSR Table 8.1

表 2.7.4 - 59　　FAB-CL-204 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group		
		50 mg QOD	150 mg QOD	250 mg QOD
Number of Subjects		2	4	3
Number of TEAEs		20	41	24
Number of Subjects with TEAEs		2 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	2 (50.0)	0
Anemia	貧血	0	1 (25.0)	0
Eosinophilia	好酸球増加症	0	1 (25.0)	0
Cardiac disorders	心臓障害	1 (50.0)	2 (50.0)	2 (66.7)
Atrial fibrillation	心房細動	0	0	1 (33.3)
Atrioventricular block	房室ブロック	0	1 (25.0)	0
Bifascicular block	二束ブロック	0	1 (25.0)	0
Cardiomegaly	心拡大	0	0	1 (33.3)
Cardiomyopathy	心筋症	0	1 (25.0)	0
Diastolic dysfunction	拡張機能障害	0	0	1 (33.3)
Mitral valve calcification	僧帽弁石灰化	0	0	1 (33.3)
Myocardial ischemia	心筋虚血	0	1 (25.0)	0
Sinus arrhythmia	洞性不整脈	1 (50.0)	0	0
Ventricular hypertrophy	心室肥大	0	1 (25.0)	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (25.0)	0
Fabry’s disease	ファブリ病	0	1 (25.0)	0
Eye disorders	眼障害	0	0	1 (33.3)
Visual acuity reduced	視力低下	0	0	1 (33.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (100.0)	1 (25.0)	1 (33.3)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (50.0)	0	0
Abdominal mass	腹部腫瘤	0	0	1 (33.3)
Abdominal pain	腹痛	1 (50.0)	1 (25.0)	0
Constipation	便秘	0	0	1 (33.3)
Diarrhoea	下痢	1 (50.0)	0	0
Nausea	悪心	1 (50.0)	0	0
Vomiting	嘔吐	1 (50.0)	1 (25.0)	0
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	1 (50.0)	2 (50.0)	1 (33.3)
Chest pain	胸痛	0	1 (25.0)	0
Chills	悪寒	0	1 (25.0)	0
Face Oedema	顔面浮腫	1 (50.0)	0	0
Fatigue	疲労	0	1 (25.0)	0
Feeling abnormal	異常感	0	0	1 (33.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (50.0)	1 (25.0)	0

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group		
		50 mg QOD	150 mg QOD	250 mg QOD
Pyrexia	発熱	0	1 (25.0)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (100.0)	2 (50.0)	2 (66.7)
Bronchitis	気管支炎	0	0	1 (33.3)
Bronchitis acute	急性気管支炎	1 (50.0)	0	0
Fungal infection	真菌感染	0	0	1 (33.3)
Impetigo	膿痂疹	0	1 (25.0)	0
Influenza	インフルエンザ	1 (50.0)	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (50.0)	1 (25.0)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (50.0)	0	0
Viral infection	ウイルス感染	0	0	1 (33.3)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (50.0)	0	0
Ankle fracture	足関節部骨折	1 (50.0)	0	0
Subcutaneous hematoma	皮下血腫	1 (50.0)	0	0
Investigations	臨床検査	2 (100.0)	3 (75.0)	3 (100)
Atrial pressure increased	心房圧上昇	0	0	1 (33.3)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0	0	1 (33.3)
Blood urine increased	尿中血陽性	0	0	1 (33.3)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	1 (50.0)	1 (25.0)	0
Cardiac murmur	心雑音	0	1 (25.0)	0
Echocardiogram abnormal	心エコー像異常	0	0	1 (33.3)
Electrocardiogram PR shortened	心電図ＰＲ短縮	0	0	1 (33.3)
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	1 (50.0)	1 (25.0)	1 (33.3)
Nuclear magnetic resonance imaging abnormal	核磁気共鳴画像異常	0	1 (25.0)	0
Nuclear magnetic resonance imaging brain abnormal	脳核磁気共鳴画像異常	0	0	1 (33.3)
QRS axis abnormal	ＱＲＳ軸異常	0	1 (25.0)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (50.0)	2 (50.0)	1 (33.3)
Arthralgia	関節痛	1 (50.0)	2 (50.0)	0
Back pain	背部痛	0	0	1 (33.3)
Flank pain	側腹部痛	1 (50.0)	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0	1 (25.0)	0
Neck mass	頚部腫瘤	0	1 (25.0)	0
Pain in extremity	四肢痛	0	2 (50.0)	0
Nervous system disorders	神経系障害	1 (50.0)	3 (75.0)	1 (33.3)
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	0	1 (25.0)	0
Cerebral artery occlusion	大脳動脈閉塞	0	1 (25.0)	0
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (25.0)	0
Gliosis	グリオーシス	0	1 (25.0)	0

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group		
		50 mg QOD	150 mg QOD	250 mg QOD
Headache	頭痛	1 (50.0)	3 (75.0)	0
Lethargy	嗜眠	0	1 (25.0)	0
Memory impairment	記憶障害	0	0	1 (33.3)
Vertebral artery stenosis	椎骨動脈狭窄	0	1 (25.0)	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	1 (33.3)
Anxiety disorders	不安障害	0	0	1 (33.3)
Depressed mood	抑うつ気分	0	0	1 (33.3)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (50.0)	1 (25.0)	0
Dysuria	排尿困難	1 (50.0)	0	0
Proteinuria	蛋白尿	0	1 (25.0)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (25.0)	1 (33.3)
Cough	咳嗽	0	1 (25.0)	0
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	0	0	1 (33.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (25.0)	0
Rash	発疹	0	1 (25.0)	0
Rash macular	斑状皮疹	0	1 (25.0)	0
Vascular disorders	血管障害	0	0	1 (33.3)
Aortic stenosis	大動脈狭窄	0	0	1 (33.3)

TEAE=treatment-emergent adverse event; ( )=the percentage of subjects that experienced the adverse event per treatment
Source: m5.3.4.2.4 CSRTable 8.1 and 8.2

表 2.7.4 - 60　　FAB-CL-205 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)
Number of subjects with at least one TEAE			23 (100.0)
Total number of TEAEs		582	
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3	3 (13.0)
Lymphadenopathy	リンパ節症	2	2 (8.7)
Anaemia	貧血	1	1 (4.3)
Cardiac disorders	心臓障害	25	10 (43.5)
Palpitations	動悸	6	5 (21.7)
Atrial fibrillation	心房細動	3	2 (8.7)
Atrial flutter	心房粗動	3	1 (4.3)
Tachycardia	頻脈	3	1 (4.3)
Atrioventricular block	房室ブロック	2	2 (8.7)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	2	2 (8.7)
Bradycardia	徐脈	1	1 (4.3)
Cardiac failure	心不全	1	1 (4.3)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1	1 (4.3)
Cardiac flutter	心粗動	1	1 (4.3)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1	1 (4.3)
Ventricular fibrillation	心室細動	1	1 (4.3)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	2	2 (8.7)
Fabry's disease	ファブリ病	2	2 (8.7)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	19	7 (30.4)
Ear pain	耳痛	12	1 (4.3)
Vertigo	回転性めまい	3	2 (8.7)
Hearing impaired	聴覚障害	1	1 (4.3)
Tinnitus	耳鳴	1	1 (4.3)
Tympanic membrane hyperaemia	鼓膜充血	1	1 (4.3)
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	1	1 (4.3)
Endocrine disorders	内分泌障害	4	3 (13.0)
Cushingoid	クッシング様	1	1 (4.3)
Goitre	甲状腺腫	1	1 (4.3)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	1	1 (4.3)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1	1 (4.3)
Eye disorders	眼障害	7	5 (21.7)
Vision blurred	霧視	4	3 (13.0)
Eye pruritus	眼そう痒症	1	1 (4.3)
Glaucoma	緑内障	1	1 (4.3)
Visual impairment	視力障害	1	1 (4.3)

System Organ Class Preferred Term		Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	49	17 (73.9)
Diarrhoea	下痢	6	5 (21.7)
Abdominal pain upper	上腹部痛	5	5 (21.7)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	5	4 (17.4)
Nausea	悪心	5	2 (8.7)
Vomiting	嘔吐	5	4 (17.4)
Abdominal pain	腹痛	4	4 (17.4)
Abdominal distension	腹部膨満	2	2 (8.7)
Abdominal pain lower	下腹部痛	2	2 (8.7)
Constipation	便秘	2	2 (8.7)
Dry mouth	口内乾燥	2	2 (8.7)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1	1 (4.3)
Dyspepsia	消化不良	1	1 (4.3)
Gastric ulcer	胃潰瘍	1	1 (4.3)
Gastritis	胃炎	1	1 (4.3)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	1	1 (4.3)
Gastrointestinal pain	消化器痛	1	1 (4.3)
Gingival ulceration	歯肉潰瘍	1	1 (4.3)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	1	1 (4.3)
Oesophagitis	食道炎	1	1 (4.3)
Peptic ulcer	消化性潰瘍	1	1 (4.3)
Toothache	歯痛	1	1 (4.3)
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	39	14 (60.9)
Fatigue	疲労	8	8 (34.8)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	5	3 (13.0)
Pyrexia	発熱	4	3 (13.0)
Asthenia	無力症	3	2 (8.7)
Chest pain	胸痛	3	2 (8.7)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	3	2 (8.7)
Malaise	倦怠感	3	1 (4.3)
Irritability	易刺激性	2	2 (8.7)
Pain	疼痛	2	2 (8.7)
Chest discomfort	胸部不快感	1	1 (4.3)
Early satiety	早期満腹	1	1 (4.3)
Feeling cold	冷感	1	1 (4.3)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1	1 (4.3)
Oedema	浮腫	1	1 (4.3)
Sensation of foreign body	異物感	1	1 (4.3)

System Organ Class Preferred Term		Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)
Immune system disorders	免疫系障害	1	1 (4.3)
Hypersensitivity	過敏症	1	1 (4.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	73	20 (87.0)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	11	5 (21.7)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	8	4 (17.4)
Bronchitis	気管支炎	7	1 (4.3)
Influenza	インフルエンザ	7	6 (26.1)
Sinusitis	副鼻腔炎	7	5 (21.7)
Urinary tract infection	尿路感染	6	4 (17.4)
Cystitis	膀胱炎	3	2 (8.7)
Herpes zoster	帯状疱疹	2	1 (4.3)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	2	2 (8.7)
Rhinitis	鼻炎	2	2 (8.7)
Skin infection	皮膚感染	2	1 (4.3)
Bacterial infection	細菌感染	1	1 (4.3)
Candida pneumonia	カンジダ性肺炎	1	1 (4.3)
Candiduria	カンジダ尿	1	1 (4.3)
Diverticulitis	憩室炎	1	1 (4.3)
Ear infection	耳感染	1	1 (4.3)
Eye infection	眼感染	1	1 (4.3)
Fungal infection	真菌感染	1	1 (4.3)
Gastroenteritis	胃腸炎	1	1 (4.3)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1	1 (4.3)
Genital infection bacterial	細菌性性器感染	1	1 (4.3)
Gingival abscess	歯肉膿瘍	1	1 (4.3)
Localised infection	限局性感染	1	1 (4.3)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1	1 (4.3)
Pharyngitis	咽頭炎	1	1 (4.3)
Tooth infection	歯感染	1	1 (4.3)
Vaginal infection	腟感染	1	1 (4.3)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	26	9 (39.1)
Skin injury	皮膚損傷	5	1 (4.3)
Limb injury	四肢損傷	3	2 (8.7)
Ankle fracture	足関節部骨折	2	1 (4.3)
Fall	転倒・転落	2	2 (8.7)
Post procedural haematuria	処置後血尿	2	2 (8.7)
Arthropod bite	節足動物咬傷	1	1 (4.3)
Foot fracture	足骨折	1	1 (4.3)
Joint dislocation	関節脱臼	1	1 (4.3)

System Organ Class Preferred Term		Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)
Ligament sprain	靭帯捻挫	1	1 (4.3)
Muscle strain	筋挫傷	1	1 (4.3)
Overdose	過量投与	1	1 (4.3)
Perirenal haematoma	腎周囲血腫	1	1 (4.3)
Post procedural haemorrhage	処置後出血	1	1 (4.3)
Procedural pain	処置による疼痛	1	1 (4.3)
Renal haematoma	腎血腫	1	1 (4.3)
Soft tissue injury	軟部組織損傷	1	1 (4.3)
Tibia fracture	脛骨骨折	1	1 (4.3)
Investigations	臨床検査	34	12 (52.2)
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	2 (8.7)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	2	1 (4.3)
Platelet count increased	血小板数増加	2	2 (8.7)
Weight increased	体重増加	2	2 (8.7)
Blood chloride increased	血中クロール増加	1	1 (4.3)
Blood creatine phosphokinase mb increased	血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	1	1 (4.3)
Blood creatinine decreased	血中クレアチニン減少	1	1 (4.3)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1	1 (4.3)
Blood folate decreased	血中葉酸減少	1	1 (4.3)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1	1 (4.3)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	1 (4.3)
Blood urea decreased	血中尿素減少	1	1 (4.3)
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	1	1 (4.3)
Creatinine renal clearance increased	腎クレアチニン・クリアランス増加	1	1 (4.3)
Electrocardiogram t wave abnormal	心電図異常Ｔ波	1	1 (4.3)
Electrocardiogram t wave inversion	心電図Ｔ波逆転	1	1 (4.3)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1 (4.3)
Haematocrit decreased	ヘマトクリット減少	1	1 (4.3)
Heart rate irregular	心拍数不整	1	1 (4.3)
Scan	スキャン	1	1 (4.3)
Thyroxine free decreased	遊離サイロキシン減少	1	1 (4.3)
Troponin i increased	トロポニンＩ増加	1	1 (4.3)
Urine albumin/creatinine ratio increased	尿中アルブミン／クレアチニン比増加	1	1 (4.3)
Urine leukocyte esterase positive	尿中白血球エステラーゼ陽性	1	1 (4.3)
Urine protein/creatinine ratio increased	尿中蛋白／クレアチニン比増加	1	1 (4.3)
Venous pressure jugular increased	頚静脈圧上昇	1	1 (4.3)
Vibration test abnormal	振動検査異常	1	1 (4.3)

System Organ Class Preferred Term		Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)
White blood cell count increased	白血球数増加	1	1 (4.3)
White blood cells urine positive	尿中白血球陽性	1	1 (4.3)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	11	5 (21.7)
Vitamin d deficiency	ビタミン D 欠乏	3	2 (8.7)
Gout	痛風	2	1 (4.3)
Dehydration	脱水	1	1 (4.3)
Folate deficiency	葉酸欠乏	1	1 (4.3)
Hyperglycaemia	高血糖	1	1 (4.3)
Iron deficiency	鉄欠乏	1	1 (4.3)
Malnutrition	栄養障害	1	1 (4.3)
Vitamin b12 deficiency	ビタミン B12 欠乏	1	1 (4.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	94	17 (73.9)
Pain in extremity	四肢痛	22	6 (26.1)
Arthralgia	関節痛	17	9 (39.1)
Back pain	背部痛	11	8 (34.8)
Myalgia	筋肉痛	9	5 (21.7)
Joint swelling	関節腫脹	5	2 (8.7)
Flank pain	側腹部痛	3	3 (13.0)
Muscle spasms	筋痙縮	3	3 (13.0)
Muscle twitching	筋攣縮	3	2 (8.7)
Muscular weakness	筋力低下	3	2 (8.7)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	3	2 (8.7)
Osteoarthritis	骨関節炎	3	2 (8.7)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	2	1 (4.3)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	2	2 (8.7)
Neck pain	頚部痛	2	2 (8.7)
Bursitis	滑液包炎	1	1 (4.3)
Foot deformity	足変形	1	1 (4.3)
Limb discomfort	四肢不快感	1	1 (4.3)
Osteoporosis	骨粗鬆症	1	1 (4.3)
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	1	1 (4.3)
Tendonitis	腱炎	1	1 (4.3)
Nervous system disorders	神経系障害	117	15 (65.2)
Headache	頭痛	64	6 (26.1)
Dizziness	浮動性めまい	10	4 (17.4)
Lethargy	嗜眠	10	1 (4.3)
Paraesthesia	錯感覚	5	3 (13.0)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	3	1 (4.3)
Balance disorder	平衡障害	2	1 (4.3)

System Organ Class Preferred Term		Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)
Migraine	片頭痛	2	2 (8.7)
Peroneal nerve palsy	腓骨神経麻痺	2	1 (4.3)
Syncope	失神	2	2 (8.7)
Tremor	振戦	2	1 (4.3)
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	1	1 (4.3)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1	1 (4.3)
Cognitive disorder	認知障害	1	1 (4.3)
Dizziness postural	体位性めまい	1	1 (4.3)
Dysarthria	構語障害	1	1 (4.3)
Essential tremor	本態性振戦	1	1 (4.3)
Hyperreflexia	反射亢進	1	1 (4.3)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1	1 (4.3)
Intention tremor	企図振戦	1	1 (4.3)
Memory impairment	記憶障害	1	1 (4.3)
Myoclonus	ミオクローヌス	1	1 (4.3)
Neuralgia	神経痛	1	1 (4.3)
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	1	1 (4.3)
Sensory loss	感覚消失	1	1 (4.3)
Somnolence	傾眠	1	1 (4.3)
Psychiatric disorders	精神障害	16	7 (30.4)
Insomnia	不眠症	6	4 (17.4)
Anxiety	不安	3	2 (8.7)
Depression	うつ病	3	3 (13.0)
Depressed mood	抑うつ気分	2	1 (4.3)
Confusional state	錯乱状態	1	1 (4.3)
Hallucination, auditory	幻聴	1	1 (4.3)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	11	7 (30.4)
Haematuria	血尿	3	2 (8.7)
Dysuria	排尿困難	1	1 (4.3)
Hydronephrosis	水腎症	1	1 (4.3)
Nephrolithiasis	腎結石症	1	1 (4.3)
Renal colic	腎仙痛	1	1 (4.3)
Renal pain	腎臓痛	1	1 (4.3)
Urethral discharge	尿道分泌物	1	1 (4.3)
Urinary incontinence	尿失禁	1	1 (4.3)
Urinary retention	尿閉	1	1 (4.3)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	3	3 (13.0)
Breast mass	乳房腫瘤	1	1 (4.3)
Menstruation irregular	不規則月経	1	1 (4.3)

System Organ Class Preferred Term		Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)
Pelvic pain	骨盤痛	1	1 (4.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	25	10 (43.5)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	10	3 (13.0)
Cough	咳嗽	4	3 (13.0)
Epistaxis	鼻出血	3	2 (8.7)
Dyspnoea	呼吸困難	2	2 (8.7)
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	2	2 (8.7)
Nasal congestion	鼻閉	1	1 (4.3)
Pneumonia aspiration	嚥下性肺炎	1	1 (4.3)
Sneezing	くしゃみ	1	1 (4.3)
Snoring	いびき	1	1 (4.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	16	9 (39.1)
Dry skin	皮膚乾燥	3	2 (8.7)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	2	2 (8.7)
Rash	発疹	2	2 (8.7)
Skin warm	皮膚熱感	2	1 (4.3)
Alopecia	脱毛症	1	1 (4.3)
Ephelides	雀卵斑	1	1 (4.3)
Hyperhidrosis	多汗症	1	1 (4.3)
Pruritus	そう痒症	1	1 (4.3)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	1	1 (4.3)
Purpura	紫斑	1	1 (4.3)
Skin disorder	皮膚障害	1	1 (4.3)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1	1 (4.3)
Knee operation	膝手術	1	1 (4.3)
Vascular disorders	血管障害	6	5 (21.7)
Haematoma	血腫	2	1 (4.3)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1	1 (4.3)
Hypotension	低血圧	1	1 (4.3)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1	1 (4.3)
Varicose vein	静脈瘤	1	1 (4.3)

Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - AEs reported after first dose date in FAB-CL-205 or AEs ongoing at time of first dose that increase in severity or relationship
[1]More than one AE by preferred term is counted only once in each category
AEs sorted alphabetically by SOC and, within each SOC, the preferred term is presented by decreasing order of total frequency of events (incidence).
Produced: 01NOV2013 9:35 Source Program: T_AE1.sas
Source: m5.3.4.2.5 CSR Section 14, Table 14.3.1.1.3

表 2.7.4 - 61　　AT1001-012 試験の非盲検ランダム化投与期（18-Month）で発現した因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group	
		AT1001	ERT
Number of Subjects in the Safety Population		36	21
Number of Treatment Emergent Adverse Events		308	166
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events		34 (94)	20 (95)
Blood And Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (5)
Anaemia	貧血	0	1 (5)
Cardiac Disorders	心臓障害	5 (14)	3 (14)
Palpitations	動悸	2 (6)	1 (5)
Arrhythmia	不整脈	0	1 (5)
Bradycardia	徐脈	1 (3)	0
Cardiac Failure Chronic	慢性心不全	0	1 (5)
Cyanosis	チアノーゼ	1 (3)	0
Ventricular Extrasystoles	心室性期外収縮	1 (3)	0
Ventricular Tachycardia	心室性頻脈	1 (3)	0
Congenital, Familial And Genetic Disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (3)	1 (5)
Fabry's Disease	ファブリ病	1 (3)	1 (5)
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	4 (11)	2 (10)
Tinnitus	耳鳴	3 (8)	0
Vertigo	回転性めまい	1 (3)	2 (10)
Cerumen Impaction	耳垢栓塞	1 (3)	0
Hearing Impaired	聴覚障害	1 (3)	0
Vestibular Disorder	前庭障害	1 (3)	0
Eye Disorders	眼障害	3 (8)	1 (5)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (3)	0
Dry Eye	眼乾燥	0	1 (5)
Eye Pain	眼痛	1 (3)	0
Eye Pruritus	眼そう痒症	1 (3)	0
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	21 (58)	10 (48)
Abdominal Pain	腹痛	5 (14)	2 (10)
Diarrhoea	下痢	5 (14)	2 (10)
Nausea	悪心	5 (14)	2 (10)
Vomiting	嘔吐	3 (8)	3 (14)
Constipation	便秘	3 (8)	1 (5)
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	2 (6)	1 (5)
Dry Mouth	口内乾燥	1 (3)	2 (10)
Dyspepsia	消化不良	2 (6)	1 (5)
Gastritis	胃炎	1 (3)	2 (10)

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group	
		AT1001	ERT
Toothache	歯痛	3 (8)	0
Flatulence	鼓腸	2 (6)	0
Abdominal Discomfort	腹部不快感	0	1 (5)
Change Of Bowel Habit	便習慣変化	1 (3)	0
Diverticulum Intestinal	腸憩室	1 (3)	0
Gastric Disorder	胃障害	1 (3)	0
Gastrointestinal Obstruction	胃腸管閉塞	0	1 (5)
Gastrooesophageal Reflux Disease	胃食道逆流性疾患	1 (3)	0
Gingival Pain	歯肉痛	1 (3)	0
Haemorrhoidal Haemorrhage	痔出血	1 (3)	0
Haemorrhoids	痔核	1 (3)	0
Hernial Eventration	内臓ヘルニア	0	1 (5)
Irritable Bowel Syndrome	過敏性腸症候群	1 (3)	0
Large Intestine Polyp	大腸ポリープ	1 (3)	0
Oesophagitis	食道炎	1 (3)	0
Tooth Loss	歯の脱落	1 (3)	0
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	13 (36)	7 (33)
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	2 (6)	2 (10)
Pyrexia	発熱	3 (8)	1 (5)
Chest Pain	胸痛	3 (8)	0
Fatigue	疲労	1 (3)	1 (5)
Influenza Like Illness	インフルエンザ様疾患	2 (6)	0
Asthenia	無力症	0	1 (5)
Cyst	嚢胞	1 (3)	0
Device Malfunction	医療機器機能不良	0	1 (5)
Feeling Hot	熱感	1 (3)	0
Gait Disturbance	歩行障害	1 (3)	0
Infusion Site Inflammation	注入部位炎症	0	1 (5)
Infusion Site Pain	注入部位疼痛	0	1 (5)
Local Swelling	局所腫脹	1 (3)	0
Medical Device Pain	医療機器による疼痛	1 (3)	0
Pain	疼痛	1 (3)	0
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	4 (11)	0
Bile Duct Stone	胆管結石	1 (3)	0
Cholelithiasis	胆石症	1 (3)	0
Gallbladder Disorder	胆嚢障害	1 (3)	0
Gallbladder Polyp	胆嚢ポリープ	1 (3)	0
Hepatic Steatosis	脂肪肝	1 (3)	0

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group	
		AT1001	ERT
Immune System Disorders	免疫系障害	1 (3)	0
Seasonal Allergy	季節性アレルギー	1 (3)	0
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	24 (67)	16 (76)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	12 (33)	7 (33)
Influenza	インフルエンザ	5 (14)	4 (19)
Sinusitis	副鼻腔炎	3 (8)	3 (14)
Bronchitis	気管支炎	2 (6)	3 (14)
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	4 (11)	1 (5)
Urinary Tract Infection	尿路感染	4 (11)	1 (5)
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (6)	1 (5)
Cystitis	膀胱炎	1 (3)	1 (5)
Ear Infection	耳感染	1 (3)	1 (5)
Gastrointestinal Infection	消化管感染	1 (3)	1 (5)
Herpes Zoster	帯状疱疹	2 (6)	0
Lower Respiratory Tract Infection	下気道感染	2 (6)	0
Pharyngitis	咽頭炎	2 (6)	0
Pneumonia	肺炎	2 (6)	0
Rhinitis	鼻炎	1 (3)	1 (5)
Catheter Site Infection	カテーテル留置部位感染	0	1 (5)
Folliculitis	毛包炎	0	1 (5)
Fungal Infection	真菌感染	0	1 (5)
Gastroenteritis Viral	ウイルス性胃腸炎	0	1 (5)
Gingival Infection	歯肉感染	1 (3)	0
Otitis Externa	外耳炎	1 (3)	0
Pharyngitis Streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (5)
Respiratory Tract Infection	気道感染	0	1 (5)
Tonsillitis	扁桃炎	0	1 (5)
Tooth Infection	歯感染	0	1 (5)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	6 (17)	7 (33)
Fall	転倒	2 (6)	1 (5)
Procedural Pain	処置による疼痛	0	2 (10)
Accidental Overdose	偶発的過量投与	1 (3)	0
Contusion	挫傷	0	1 (5)
Face Injury	顔面損傷	0	1 (5)
Heat Exhaustion	熱疲労	0	1 (5)
Infusion Related Reaction	注入に伴う反応	0	1 (5)
Injury	損傷	0	1 (5)
Ligament Sprain	靭帯捻挫	1 (3)	0

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group	
		AT1001	ERT
Limb Injury	四肢損傷	1 (3)	0
Meniscus Injury	半月板損傷	1 (3)	0
Muscle Strain	肉離れ	0	1 (5)
Procedural Hypertension	処置による高血圧	0	1 (5)
Procedural Hypotension	処置による低血圧	0	1 (5)
Procedural Nausea	処置による悪心	0	1 (5)
Procedural Vomiting	処置による嘔吐	0	1 (5)
Upper Limb Fracture	上肢骨折	1 (3)	0
Investigations	臨床検査	10 (28)	3 (14)
Blood Creatine Phosphokinase Increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (8)	1 (5)
Protein Urine Present	尿中蛋白陽性	3 (8)	0
White Blood Cell Count Decreased	白血球数減少	2 (6)	0
Alanine Aminotransferase Increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5)
Albumin Urine Present	尿中アルブミン陽性	1 (3)	0
Aspartate Aminotransferase Increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5)
Blood Alkaline Phosphatase Increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (3)	0
Blood Bilirubin Increased	血中ビリルビン増加	1 (3)	0
Blood Glucose Increased	血中ブドウ糖増加	0	1 (5)
Blood Lactate Dehydrogenase Increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (3)	0
Blood Potassium Decreased	血中カリウム減少	0	1 (5)
Body Temperature Increased	体温上昇	1 (3)	0
Electrocardiogram T Wave Inversion	心電図T波逆転	1 (3)	0
Gamma-Glutamyltransferase Increased	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (5)
Glucose Urine Present	尿中ブドウ糖陽性	0	1 (5)
Haemoglobin Decreased	ヘモグロビン減少	1 (3)	0
Heart Rate Irregular	心拍数不整	1 (3)	0
Liver Function Test Abnormal	肝機能検査異常	1 (3)	0
Platelet Count Decreased	血小板数減少	1 (3)	0
Weight Decreased	体重減少	1 (3)	0
Weight Increased	体重増加	1 (3)	0
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	4 (11)	1 (5)
Iron Deficiency	鉄欠乏	1 (3)	1 (5)
Dehydration	脱水	1 (3)	0
Folate Deficiency	葉酸欠乏	1 (3)	0

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group	
		AT1001	ERT
Hypoglycaemia	低血糖症	1 (3)	0
Obesity	肥満	1 (3)	0
Vitamin B12 Deficiency	ビタミンＢ１２欠乏	0	1 (5)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	17 (47)	6 (29)
Back Pain	背部痛	4 (11)	3 (14)
Arthralgia	関節痛	3 (8)	2 (10)
Myalgia	筋肉痛	3 (8)	1 (5)
Pain In Extremity	四肢痛	1 (3)	2 (10)
Neck Pain	頚部痛	2 (6)	0
Arthritis	関節炎	1 (3)	0
Clubbing	ばち状指	1 (3)	0
Flank Pain	側腹部痛	1 (3)	0
Groin Pain	鼠径部痛	1 (3)	0
Joint Laxity	関節弛緩	1 (3)	0
Joint Range Of Motion Decreased	関節可動域低下	1 (3)	0
Joint Stiffness	関節硬直	1 (3)	0
Joint Swelling	関節腫脹	1 (3)	0
Musculoskeletal Chest Pain	筋骨格系胸痛	1 (3)	0
Musculoskeletal Pain	筋骨格痛	0	1 (5)
Sjogren's Syndrome	シェーグレン症候群	1 (3)	0
Tendonitis	腱炎	1 (3)	0
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (8)	1 (5)
Abdominal Neoplasm	腹部新生物	1 (3)	0
Adenoma Benign	良性腺腫	1 (3)	0
Basal Cell Carcinoma	基底細胞癌	1 (3)	0
Neoplasm	新生物	0	1 (5)
Phaeochromocytoma	褐色細胞腫	1 (3)	0
Nervous System Disorders	神経系障害	14 (39)	8 (38)
Headache	頭痛	9 (25)	5 (24)
Dizziness	浮動性めまい	6 (17)	2 (10)
Neuralgia	神経痛	1 (3)	1 (5)
Presyncope	失神寸前の状態	2 (6)	0
Aphonia	失声症	0	1 (5)
Ataxia	運動失調	1 (3)	0
Burning Feet Syndrome	灼熱足症候群	1 (3)	0
Hyperaesthesia	知覚過敏	0	1 (5)
Hyporeflexia	反射減弱	1 (3)	0

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group	
		AT1001	ERT
Memory Impairment	記憶障害	1 (3)	0
Paraesthesia	錯感覚	1 (3)	0
Post Herpetic Neuralgia	ヘルペス後神経痛	1 (3)	0
Restless Legs Syndrome	下肢静止不能症候群	0	1 (5)
Speech Disorder	会話障害	0	1 (5)
Transient Ischaemic Attack	一過性脳虚血発作	0	1 (5)
Tremor	振戦	1 (3)	0
Psychiatric Disorders	精神障害	6 (17)	2 (10)
Depression	うつ病	2 (6)	1 (5)
Insomnia	不眠症	2 (6)	0
Libido Decreased	リビドー減退	1 (3)	1 (5)
Anxiety	不安	1 (3)	0
Mania	躁病	1 (3)	0
Panic Attack	パニック発作	1 (3)	0
Sleep Disorder	睡眠障害	1 (3)	0
Stress	ストレス	1 (3)	0
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	2 (6)	2 (10)
Hypertonic Bladder	緊張性膀胱	0	1 (5)
Microalbuminuria	ミクロアルブミン尿	0	1 (5)
Proteinuria	蛋白尿	1 (3)	0
Renal Impairment	腎機能障害	1 (3)	0
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	0	3 (14)
Cervical Dysplasia	子宮頚部上皮異形成	0	1 (5)
Gynaecomastia	女性化乳房	0	1 (5)
Menopausal Disorder	閉経期障害	0	1 (5)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (22)	8 (38)
Cough	咳嗽	3 (8)	5 (24)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (3)	2 (10)
Asthma	喘息	1 (3)	1 (5)
Epistaxis	鼻出血	2 (6)	0
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	慢性閉塞性肺疾患	0	1 (5)
Nocturnal Dyspnoea	夜間呼吸困難	0	1 (5)
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	1 (3)	0
Productive Cough	湿性咳嗽	1 (3)	0
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (3)	0
Sleep Apnoea Syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0	1 (5)
Tonsillar Hypertrophy	扁桃肥大	0	1 (5)
Upper-Airway Cough Syndrome	上気道咳症候群	1 (3)	0

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group	
		AT1001	ERT
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	8 (22)	4 (19)
Hyperhidrosis	多汗症	3 (8)	0
Rash	発疹	2 (6)	1 (5)
Night Sweats	寝汗	2 (6)	0
Psoriasis	乾癬	1 (3)	1 (5)
Acne	ざ瘡	0	1 (5)
Actinic Keratosis	日光性角化症	1 (3)	0
Alopecia	脱毛症	1 (3)	0
Blister	水疱	0	1 (5)
Hyperkeratosis	過角化	1 (3)	0
Pruritus	そう痒症	1 (3)	0
Skin Discolouration	皮膚変色	1 (3)	0
Skin Lesion	皮膚病変	1 (3)	0
Surgical And Medical Procedures	外科および内科処置	0	1 (5)
Rectal Polypectomy	直腸ポリープ切除	0	1 (5)
Vascular Disorders	血管障害	3 (8)	1 (5)
Aortic Arteriosclerosis	大動脈硬化症	1 (3)	0
Hot Flush	ほてり	1 (3)	0
Hypotension	低血圧	0	1 (5)
Vascular Pain	血管痛	1 (3)	0
Not Coded	コードせず（以下 MedDRA 日本語 PT ではない）	1 (3)	1 (5)
Altered Mental Status-Unknown Etiology	精神状態の変化、病因不明	0	1 (5)
Bilaterally Blurred Vision-Unknown Etiology	両側性のかすみ、病因不明	0	1 (5)
Irregular Menses	不規則な月経	1 (3)	0
Left Facial Numbness	左顔面のしびれ	0	1 (5)
Left Temporal Headache	一時的な左側頭部頭痛	0	1 (5)

Source: m5.3.5.1.1 18-month CSR Table 14.3.1.2.1-1

表 2.7.4 - 62　　AT1001-012 試験の非盲検ランダム化投与期（18-Month）に発現した重症度別因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preffered Term		Treatment Group					
		AT1001 (N=36)			ERT (N=21)		
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Number of Treatment Emergent Adverse Events		236	66	6	125	37	4
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events		11(31)	20(56)	3(8)	7(33)	11(52)	2(10)
Blood And Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	0	1(5)	0	0
Anaemia	貧血	0	0	0	1(5)	0	0
Cardiac Disorders	心臓障害	4(11)	0	1(3)	1(5)	1(5)	1(5)
Palpitations	動悸	2(6)	0	0	1(5)	0	0
Arrhythmia	不整脈	0	0	0	0	1(5)	0
Bradycardia	徐脈	1(3)	0	0	0	0	0
Cardiac Failure Chronic	慢性心不全	0	0	0	0	0	1(5)
Cyanosis	チアノーゼ	1(3)	0	0	0	0	0
Ventricular Extrasystoles	心室性期外収縮	1(3)	0	0	0	0	0
Ventricular Tachycardia	心室性頻脈	0	0	1(3)	0	0	0
Congenital, Familial And Genetic Disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	1(3)	0	1(5)	0	0
Fabry's Disease	ファブリ病	0	1(3)	0	1(5)	0	0
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	4(11)	0	0	1(5)	1(5)	0
Tinnitus	耳鳴	3(8)	0	0	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	1(3)	0	0	1(5)	1(5)	0
Cerumen Impaction	耳垢栓塞	1(3)	0	0	0	0	0
Hearing Impaired	聴覚障害	1(3)	0	0	0	0	0
Vestibular Disorder	前庭障害	1(3)	0	0	0	0	0
Eye Disorders	眼障害	2(6)	0	1(3)	1(5)	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	1(3)	0	0	0	0	0
Dry Eye	眼乾燥	0	0	0	1(5)	0	0
Eye Pain	眼痛	0	0	1(3)	0	0	0
Eye Pruritus	眼そう痒症	1(3)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	17(47)	3(8)	1(3)	7(33)	2(10)	1(5)
Abdominal Pain	腹痛	3(8)	2(6)	0	1(5)	1(5)	0
Diarrhoea	下痢	5(14)	0	0	2(10)	0	0
Nausea	悪心	3(8)	1(3)	1(3)	2(10)	0	0
Vomiting	嘔吐	3(8)	0	0	2(10)	1(5)	0
Constipation	便秘	3(8)	0	0	1(5)	0	0
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	2(6)	0	0	0	1(5)	0
Dry Mouth	口内乾燥	1(3)	0	0	2(10)	0	0
Dyspepsia	消化不良	1(3)	1(3)	0	0	1(5)	0

System Organ Class Preffered Term		Treatment Group					
		AT1001 (N=36)			ERT (N=21)		
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Gastritis	胃炎	1(3)	0	0	1(5)	1(5)	0
Toothache	歯痛	2(6)	1(3)	0	0	0	0
Flatulence	鼓腸	2(6)	0	0	0	0	0
Abdominal Discomfort	腹部不快感	0	0	0	1(5)	0	0
Change Of Bowel Habit	便習慣変化	1(3)	0	0	0	0	0
Diverticulum Intestinal	腸憩室	1(3)	0	0	0	0	0
Gastric Disorder	胃障害	1(3)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal Obstruction	胃腸管閉塞	0	0	0	0	0	1(5)
Gastrooesophageal Reflux Disease	胃食道逆流性疾患	1(3)	0	0	0	0	0
Gingival Pain	歯肉痛	1(3)	0	0	0	0	0
Haemorrhoidal Haemorrhage	痔出血	1(3)	0	0	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	1(3)	0	0	0	0	0
Hernial Eventration	内臓ヘルニア	0	0	0	0	1(5)	0
Irritable Bowel Syndrome	過敏性腸症候群	1(3)	0	0	0	0	0
Large Intestine Polyp	大腸ポリープ	1(3)	0	0	0	0	0
Oesophagitis	食道炎	1(3)	0	0	0	0	0
Tooth Loss	歯の脱落	1(3)	0	0	0	0	0
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	7(19)	5(14)	1(3)	4(19)	3(14)	0
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	0	2(6)	0	2(10)	0	0
Pyrexia	発熱	2(6)	1(3)	0	0	1(5)	0
Chest Pain	胸痛	0	2(6)	1(3)	0	0	0
Fatigue	疲労	1(3)	0	0	1(5)	0	0
Influenza Like Illness	インフルエンザ様疾患	1(3)	1(3)	0	0	0	0
Asthenia	無力症	0	0	0	0	1(5)	0
Cyst	嚢胞	1(3)	0	0	0	0	0
Device Malfunction	医療機器機能不良	0	0	0	0	1(5)	0
Feeling Hot	熱感	1(3)	0	0	0	0	0
Gait Disturbance	歩行障害	1(3)	0	0	0	0	0
Infusion Site Inflammation	注入部位炎症	0	0	0	1(5)	0	0
Infusion Site Pain	注入部位疼痛	0	0	0	1(5)	0	0
Local Swelling	局所腫脹	1(3)	0	0	0	0	0
Medical Device Pain	医療機器による疼痛	0	1(3)	0	0	0	0
Pain	疼痛	1(3)	0	0	0	0	0
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	2(6)	1(3)	1(3)	0	0	0
Bile Duct Stone	胆管結石	0	1(3)	0	0	0	0
Cholelithiasis	胆石症	0	0	1(3)	0	0	0

System Organ Class Preffered Term		Treatment Group					
		AT1001 (N=36)			ERT (N=21)		
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Gallbladder Disorder	胆嚢障害	1(3)	0	0	0	0	0
Gallbladder Polyp	胆嚢ポリープ	1(3)	0	0	0	0	0
Hepatic Steatosis	脂肪肝	1(3)	0	0	0	0	0
Immune System Disorders	免疫系障害	1(3)	0	0	0	0	0
Seasonal Allergy	季節性アレルギー	1(3)	0	0	0	0	0
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	14(39)	10(28)	0	15(71)	1(5)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	11(31)	1(3)	0	7(33)	0	0
Influenza	インフルエンザ	4(11)	1(3)	0	4(19)	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1(3)	2(6)	0	3(14)	0	0
Bronchitis	気管支炎	1(3)	1(3)	0	3(14)	0	0
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	2(6)	2(6)	0	1(5)	0	0
Urinary Tract Infection	尿路感染	4(11)	0	0	0	1(5)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1(3)	1(3)	0	1(5)	0	0
Cystitis	膀胱炎	1(3)	0	0	1(5)	0	0
Ear Infection	耳感染	0	1(3)	0	1(5)	0	0
Gastrointestinal Infection	消化管感染	1(3)	0	0	1(5)	0	0
Herpes Zoster	帯状疱疹	1(3)	1(3)	0	0	0	0
Lower Respiratory Tract Infection	下気道感染	0	2(6)	0	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	2(6)	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	1(3)	1(3)	0	0	0	0
Rhinitis	鼻炎	1(3)	0	0	1(5)	0	0
Catheter Site Infection	カテーテル留置部位感染	0	0	0	1(5)	0	0
Folliculitis	毛包炎	0	0	0	1(5)	0	0
Fungal Infection	真菌感染	0	0	0	1(5)	0	0
Gastroenteritis Viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1(5)	0	0
Gingival Infection	歯肉感染	1(3)	0	0	0	0	0
Otitis Externa	外耳炎	1(3)	0	0	0	0	0
Pharyngitis Streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	1(5)	0	0
Respiratory Tract Infection	気道感染	0	0	0	1(5)	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	0	0	0	0	1(5)	0
Tooth Infection	歯感染	0	0	0	1(5)	0	0
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	4(11)	2(6)	0	4(19)	3(14)	0
Fall	転倒	2(6)	0	0	1(5)	0	0
Procedural Pain	処置による疼痛	0	0	0	2(10)	0	0

System Organ Class Preffered Term		Treatment Group					
		AT1001 (N=36)			ERT (N=21)		
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Accidental Overdose	偶発的過量投与	0	1(3)	0	0	0	0
Contusion	挫傷	0	0	0	0	1(5)	0
Face Injury	顔面損傷	0	0	0	0	1(5)	0
Heat Exhaustion	熱疲労	0	0	0	1(5)	0	0
Infusion Related Reaction	注入に伴う反応	0	0	0	0	1(5)	0
Injury	損傷	0	0	0	0	1(5)	0
Ligament Sprain	靭帯捻挫	1(3)	0	0	0	0	0
Limb Injury	四肢損傷	1(3)	0	0	0	0	0
Meniscus Injury	半月板損傷	1(3)	0	0	0	0	0
Muscle Strain	肉離れ	0	0	0	1(5)	0	0
Procedural Hypertension	処置による高血圧	0	0	0	1(5)	0	0
Procedural Hypotension	処置による低血圧	0	0	0	1(5)	0	0
Procedural Nausea	処置による悪心	0	0	0	1(5)	0	0
Procedural Vomiting	処置による嘔吐	0	0	0	1(5)	0	0
Upper Limb Fracture	上肢骨折	0	1(3)	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	5(14)	5(14)	0	2(10)	1(5)	0
Blood Creatine Phosphokinase Increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(6)	1(3)	0	1(5)	0	0
Protein Urine Present	尿中蛋白陽性	2(6)	1(3)	0	0	0	0
White Blood Cell Count Decreased	白血球数減少	0	2(6)	0	0	0	0
Alanine Aminotransferase Increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1(5)	0	0
Albumin Urine Present	尿中アルブミン陽性	1(3)	0	0	0	0	0
Aspartate Aminotransferase Increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1(5)	0	0
Blood Alkaline Phosphatase Increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1(3)	0	0	0	0	0
Blood Bilirubin Increased	血中ビリルビン増加	1(3)	0	0	0	0	0
Blood Glucose Increased	血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	1(5)	0
Blood Lactate Dehydrogenase Increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1(3)	0	0	0	0	0
Blood Potassium Decreased	血中カリウム減少	0	0	0	1(5)	0	0
Body Temperature Increased	体温上昇	1(3)	0	0	0	0	0
Electrocardiogram T Wave Inversion	心電図T波逆転	1(3)	0	0	0	0	0
Gamma-Glutamyltransferase Increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1(5)	0
Glucose Urine Present	尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	1(5)	0	0

System Organ Class Preffered Term		Treatment Group					
		AT1001 (N=36)			ERT (N=21)		
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Haemoglobin Decreased	ヘモグロビン減少	0	1(3)	0	0	0	0
Heart Rate Irregular	心拍数不整	1(3)	0	0	0	0	0
Liver Function Test Abnormal	肝機能検査異常	1(3)	0	0	0	0	0
Platelet Count Decreased	血小板数減少	0	1(3)	0	0	0	0
Weight decreased	体重減少	1(3)	0	0	0	0	0
Weight Increased	体重増加	0	1(3)	0	0	0	0
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	2(6)	2(6)	0	1(5)	0	0
Iron Deficiency	鉄欠乏	1(3)	0	0	1(5)	0	0
Dehydration	脱水	1(3)	0	0	0	0	0
Folate Deficiency	葉酸欠乏	1(3)	0	0	0	0	0
Hypoglycaemia	低血糖症	0	1(3)	0	0	0	0
Obesity	肥満	0	1(3)	0	0	0	0
Vitamin B12 Deficiency	ビタミンＢ１２欠乏	0	0	0	1(5)	0	0
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	8(22)	9(25)	0	3(14)	3(14)	0
Back Pain	背部痛	2(6)	2(6)	0	2(10)	1(5)	0
Arthralgia	関節痛	0	3(8)	0	1(5)	1(5)	0
Myalgia	筋肉痛	3(8)	0	0	1(5)	0	0
Pain In Extremity	四肢痛	0	1(3)	0	1(5)	1(5)	0
Neck Pain	頚部痛	1(3)	1(3)	0	0	0	0
Arthritis	関節炎	1(3)	0	0	0	0	0
Clubbing	ばち状指	1(3)	0	0	0	0	0
Flank Pain	側腹部痛	1(3)	0	0	0	0	0
Groin Pain	鼠径部痛	1(3)	0	0	0	0	0
Joint Laxity	関節弛緩	1(3)	0	0	0	0	0
Joint Range Of Motion Decreased	関節可動域低下	0	1(3)	0	0	0	0
Joint Stiffness	関節硬直	1(3)	0	0	0	0	0
Joint Swelling	関節腫脹	1(3)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal Chest Pain	筋骨格系胸痛	0	1(3)	0	0	0	0
Musculoskeletal Pain	筋骨格痛	0	0	0	0	1(5)	0
Sjogren's Syndrome	シェーグレン症候群	1(3)	0	0	0	0	0
Tendonitis	腱炎	0	1(3)	0	0	0	0
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2(6)	1(3)	0	1(5)	0	0
Abdominal Neoplasm	腹部新生物	0	1(3)	0	0	0	0

System Organ Class Preffered Term		Treatment Group					
		AT1001 (N=36)			ERT (N=21)		
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Adenoma Benign	良性腺腫	1(3)	0	0	0	0	0
Basal Cell Carcinoma	基底細胞癌	1(3)	0	0	0	0	0
Neoplasm	新生物	0	0	0	1(5)	0	0
Phaeochromocytoma	褐色細胞腫	0	1(3)	0	0	0	0
Nervous System Disorders	神経系障害	8(22)	5(14)	1(3)	6(29)	2(10)	0
Headache	頭痛	6(17)	2(6)	1(3)	4(19)	1(5)	0
Dizziness	浮動性めまい	5(14)	1(3)	0	2(10)	0	0
Neuralgia	神経痛	1(3)	0	0	1(5)	0	0
Presyncope	失神寸前の状態	1(3)	1(3)	0	0	0	0
Aphonia	失声症	0	0	0	1(5)	0	0
Ataxia	運動失調	1(3)	0	0	0	0	0
Burning Feet Syndrome	灼熱足症候群	1(3)	0	0	0	0	0
Hyperaesthesia	知覚過敏	0	0	0	1(5)	0	0
Hyporeflexia	反射減弱	1(3)	0	0	0	0	0
Memory Impairment	記憶障害	1(3)	0	0	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	1(3)	0	0	0	0	0
Post Herpetic Neuralgia	ヘルペス後神経痛	1(3)	0	0	0	0	0
Restless Legs Syndrome	下肢静止不能症候群	0	0	0	1(5)	0	0
Speech Disorder	会話障害	0	0	0	1(5)	0	0
Transient Ischaemic Attack	一過性脳虚血発作	0	0	0	0	1(5)	0
Tremor	振戦	0	1(3)	0	0	0	0
Psychiatric Disorders	精神障害	3(8)	3(8)	0	1(5)	1(5)	0
Depression	うつ病	0	2(6)	0	0	1(5)	0
Insomnia	不眠症	1(3)	1(3)	0	0	0	0
Libido Decreased	リビドー減退	1(3)	0	0	1(5)	0	0
Anxiety	不安	1(3)	0	0	0	0	0
Mania	躁病	1(3)	0	0	0	0	0
Panic Attack	パニック発作	0	1(3)	0	0	0	0
Sleep Disorder	睡眠障害	0	1(3)	0	0	0	0
Stress	ストレス	0	1(3)	0	0	0	0
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	2(6)	0	0	2(10)	0	0
Hypertonic Bladder	緊張性膀胱	0	0	0	1(5)	0	0
Microalbuminuria	ミクロアルブミン尿	0	0	0	1(5)	0	0
Proteinuria	蛋白尿	1(3)	0	0	0	0	0
Renal Impairment	腎機能障害	1(3)	0	0	0	0	0
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	0	0	0	2(10)	1(5)	0

System Organ Class Preffered Term		Treatment Group					
		AT1001 (N=36)			ERT (N=21)		
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Cervical Dysplasia	子宮頚部上皮異形成	0	0	0	0	1(5)	0
Gynaecomastia	女性化乳房	0	0	0	1(5)	0	0
Menopausal Disorder	閉経期障害	0	0	0	1(5)	0	0
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	8(22)	0	0	6(29)	2(10)	0
Cough	咳嗽	3(8)	0	0	5(24)	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	1(3)	0	0	1(5)	1(5)	0
Asthma	喘息	1(3)	0	0	0	1(5)	0
Epistaxis	鼻出血	2(6)	0	0	0	0	0
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	1(5)	0	0
Nocturnal Dyspnoea	夜間呼吸困難	0	0	0	1(5)	0	0
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	1(3)	0	0	0	0	0
Productive Cough	湿性咳嗽	1(3)	0	0	0	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	1(3)	0	0	0	0	0
Sleep Apnoea Syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	1(5)	0
Tonsillar Hypertrophy	扁桃肥大	0	0	0	1(5)	0	0
Upper-Airway Cough Syndrome	上気道咳症候群	1(3)	0	0	0	0	0
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	7(19)	1(3)	0	3(14)	1(5)	0
Hyperhidrosis	多汗症	3(8)	0	0	0	0	0
Rash	発疹	2(6)	0	0	1(5)	0	0
Night Sweats	寝汗	2(6)	0	0	0	0	0
Psoriasis	乾癬	0	1(3)	0	0	1(5)	0
Acne	ざ瘡	0	0	0	1(5)	0	0
Actinic Keratosis	日光性角化症	1(3)	0	0	0	0	0
Alopecia	脱毛症	1(3)	0	0	0	0	0
Blister	水疱	0	0	0	1(5)	0	0
Hyperkeratosis	過角化	1(3)	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	1(3)	0	0	0	0	0
Skin Discolouration	皮膚変色	1(3)	0	0	0	0	0
Skin Lesion	皮膚病変	1(3)	0	0	0	0	0
Surgical And Medical Procedures	外科および内科処置	0	0	0	1(5)	0	0
Rectal Polypectomy	直腸ポリープ切除	0	0	0	1(5)	0	0
Vascular Disorders	血管障害	2(6)	1(3)	0	1(5)	0	0
Aortic Arteriosclerosis	大動脈硬化症	1(3)	0	0	0	0	0
Hot Flush	ほてり	1(3)	0	0	0	0	0

System Organ Class Preffered Term		Treatment Group					
		AT1001 (N=36)			ERT (N=21)		
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Hypotension	低血圧	0	0	0	1(5)	0	0
Vascular Pain	血管痛	0	1(3)	0	0	0	0
Not Coded	コードせず（以下 MedDRA 日本語 PT ではない）	1(3)	0	0	0	1(5)	0
Altered Mental Status-Unknown Etiology	精神状態の変化、病因不明	0	0	0	0	1(5)	0
Bilaterally Blurred Vision-Unknown Etiology	両側性のかすみ、病因不明	0	0	0	0	1(5)	0
Irregular Menses	不規則な月経	1(3)	0	0	0	0	0
Left Facial Numbness	左顔面のしびれ	0	0	0	0	1(5)	0
Left Temporal Headache	一時的な左側頭部頭痛	0	0	0	1(5)	0	0

Notes: Adverse Events are coded using the MedDRA dictionary (Version 16.1).
Adverse events presented in this table are any AEs that start after first study drug administration (treatment emergent) and before OLE period first dose date.
Subjects experiencing the same adverse event multiple times are counted only once according to the maximum severity for the corresponding preferred term. Similarly, subjects experiencing multiple adverse events within the same system organ class are counted according to the maximum severity only once for that system organ class.
Adverse Events are sorted alphabetically by system organ class and within each system organ class the preferred term is presented by decreasing order of total frequency.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population.
Subjects 2301-1152, 5003-1851, 2006-1401, 4103-2752 have non-amenable GLA mutations based on GLP HEK assay.
Source: m5.3.5.1.1 18-month CSR Table 14.3.1.3.1-1

.

表 2.7.4 - 63　　AT1001-012 試験の 0～30-Month で発現した因果関係を問わない TEAE（全本剤群、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		All Migalastat During 0-30 Months
Number of Subjects in the Safety Population		51
Number of Treatment Emergent Adverse Events		598
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events		50 (98)
Cardiac Disorders	心臓障害	11 (22)
Palpitations	動悸	5 (10)
Angina Pectoris	狭心症	1 (2)
Atrial Fibrillation	心房細動	1 (2)
Bradycardia	徐脈	1 (2)
Cyanosis	チアノーゼ	1 (2)
Extrasystoles	期外収縮	1 (2)
Pericardial Effusion	心嚢液貯留	1 (2)
Ventricular Extrasystoles	心室性期外収縮	1 (2)
Ventricular Tachycardia	心室性頻脈	1 (2)
Congenital, Familial And Genetic Disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (2)
Fabry's Disease	ファブリ病	1 (2)
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	9 (18)
Tinnitus	耳鳴	5 (10)
Vertigo	回転性めまい	3 (6)
Ear Pain	耳痛	2 (4)
Cerumen Impaction	耳垢栓塞	1 (2)
Ear Disorder	耳の障害	1 (2)
Hearing Impaired	聴覚障害	1 (2)
Hypoacusis	聴力低下	1 (2)
Vestibular Disorder	前庭障害	1 (2)
Endocrine Disorders	内分泌障害	1 (2)
Empty Sella Syndrome	エンプティセラ症候群	1 (2)
Eye Disorders	眼障害	5 (10)
Cataract	白内障	1 (2)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (2)
Eye Pain	眼痛	1 (2)
Eye Pruritus	眼そう痒症	1 (2)
Iritis	虹彩炎	1 (2)
Uveitis	ブドウ膜炎	1 (2)
Visual Impairment	視力障害	1 (2)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	34 (67)
Diarrhoea	下痢	11 (22)
Nausea	悪心	8 (16)
Vomiting	嘔吐	8 (16)

System Organ Class Preferred Term		All Migalastat During 0-30 Months
Abdominal Pain	腹痛	7 (14)
Constipation	便秘	4 (8)
Toothache	歯痛	4 (8)
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	3 (6)
Dyspepsia	消化不良	3 (6)
Abdominal Discomfort	腹部不快感	2 (4)
Flatulence	鼓腸	2 (4)
Abdominal Tenderness	腹部圧痛	1 (2)
Change Of Bowel Habit	便習慣変化	1 (2)
Diverticulum Intestinal	腸憩室	1 (2)
Dry Mouth	口内乾燥	1 (2)
Dysphagia	嚥下障害	1 (2)
Food Poisoning	食中毒	1 (2)
Gastric Disorder	胃障害	1 (2)
Gastritis	胃炎	1 (2)
Gastrooesophageal Reflux Disease	胃食道逆流性疾患	1 (2)
Gingival Pain	歯肉痛	1 (2)
Haemorrhoidal Haemorrhage	痔出血	1 (2)
Haemorrhoids	痔核	1 (2)
Hernial Eventration	内臓ヘルニア	1 (2)
Inguinal Hernia	鼠径ヘルニア	1 (2)
Irritable Bowel Syndrome	過敏性腸症候群	1 (2)
Large Intestine Polyp	大腸ポリープ	1 (2)
Oesophagitis	食道炎	1 (2)
Periproctitis	肛門周囲炎	1 (2)
Tooth Loss	歯の脱落	1 (2)
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	24 (47)
Pyrexia	発熱	6 (12)
Pain	疼痛	5 (10)
Fatigue	疲労	4 (8)
Chest Pain	胸痛	3 (6)
Influenza Like Illness	インフルエンザ様疾患	3 (6)
Feeling Hot	熱感	2 (4)
Local Swelling	局所腫脹	2 (4)
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	2 (4)
Calcinosis	石灰沈着症	1 (2)
Chills	悪寒	1 (2)
Cyst	嚢胞	1 (2)
Device Malfunction	医療機器機能不良	1 (2)
Feeling Abnormal	異常感	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		All Migalastat During 0-30 Months
Gait Disturbance	歩行障害	1 (2)
Hunger	空腹	1 (2)
Medical Device Pain	医療機器による疼痛	1 (2)
Non-Cardiac Chest Pain	非心臓性胸痛	1 (2)
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	4 (8)
Bile Duct Stone	胆管結石	1 (2)
Cholelithiasis	胆石症	1 (2)
Gallbladder Disorder	胆嚢障害	1 (2)
Gallbladder Polyp	胆嚢ポリープ	1 (2)
Hepatic Function Abnormal	肝機能異常	1 (2)
Hepatic Steatosis	脂肪肝	1 (2)
Immune System Disorders	免疫系障害	1 (2)
Seasonal Allergy	季節性アレルギー	1 (2)
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	43 (84)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	21 (41)
Influenza	インフルエンザ	12 (24)
Urinary Tract Infection	尿路感染	6 (12)
Bronchitis	気管支炎	5 (10)
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	5 (10)
Cystitis	膀胱炎	4 (8)
Sinusitis	副鼻腔炎	4 (8)
Herpes Zoster	帯状疱疹	3 (6)
Lower Respiratory Tract Infection	下気道感染	3 (6)
Ear Infection	耳感染	2 (4)
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (4)
Pharyngitis	咽頭炎	2 (4)
Pneumonia	肺炎	2 (4)
Clostridium Difficile Infection	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (2)
Endocarditis	心内膜炎	1 (2)
Fungal Infection	真菌感染	1 (2)
Gastrointestinal Infection	消化管感染	1 (2)
Gingival Infection	歯肉感染	1 (2)
Herpes Virus Infection	ヘルペスウイルス感染	1 (2)
Oral Fungal Infection	口腔真菌感染	1 (2)
Oral Herpes	口腔ヘルペス	1 (2)
Otitis Externa	外耳炎	1 (2)
Perineal Abscess	会陰膿瘍	1 (2)
Pilonidal Cyst	毛巣嚢胞	1 (2)
Rhinitis	鼻炎	1 (2)
Tinea Pedis	足部白癬	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		All Migalastat During 0-30 Months
Tooth Infection	歯感染	1 (2)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	12 (24)
Fall	転倒	4 (8)
Ligament Sprain	靭帯捻挫	2 (4)
Upper Limb Fracture	上肢骨折	2 (4)
Accidental Overdose	偶発的過量投与	1 (2)
Contusion	挫傷	1 (2)
Limb Injury	四肢損傷	1 (2)
Meniscus Injury	半月板損傷	1 (2)
Muscle Strain	肉離れ	1 (2)
Road Traffic Accident	交通事故	1 (2)
Investigations	臨床検査	16 (31)
Blood Creatine Phosphokinase Increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (14)
Protein Urine Present	尿中蛋白陽性	4 (8)
Platelet Count Decreased	血小板数減少	2 (4)
Weight Decreased	体重減少	2 (4)
White Blood Cell Count Decreased	白血球数減少	2 (4)
Albumin Urine Present	尿中アルブミン陽性	1 (2)
Blood Alkaline Phosphatase Increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2)
Blood Bicarbonate Decreased	血中重炭酸塩減少	1 (2)
Blood Bilirubin Increased	血中ビリルビン増加	1 (2)
Blood Cholesterol Increased	血中コレステロール増加	1 (2)
Blood Creatinine Increased	血中クレアチニン増加	1 (2)
Blood Lactate Dehydrogenase Increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (2)
Body Temperature Increased	体温上昇	1 (2)
Electrocardiogram T Wave Inversion	心電図Ｔ波逆転	1 (2)
Haemoglobin Decreased	ヘモグロビン減少	1 (2)
Heart Rate Irregular	心拍数不整	1 (2)
Heart Sounds Abnormal	心音異常	1 (2)
Hepatic Enzyme Increased	肝酵素上昇	1 (2)
Liver Function Test Abnormal	肝機能検査異常	1 (2)
Weight Increased	体重増加	1 (2)
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	7 (14)
Diabetes Mellitus	糖尿病	2 (4)
Obesity	肥満	2 (4)
Dehydration	脱水	1 (2)
Folate Deficiency	葉酸欠乏	1 (2)
Hypoglycaemia	低血糖症	1 (2)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (2)
Iron Deficiency	鉄欠乏	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		All Migalastat During 0-30 Months
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	27 (53)
Arthralgia	関節痛	6 (12)
Myalgia	筋肉痛	6 (12)
Back Pain	背部痛	5 (10)
Muscle Spasms	筋痙縮	4 (8)
Musculoskeletal Pain	筋骨格痛	3 (6)
Neck Pain	頚部痛	3 (6)
Pain In Extremity	四肢痛	3 (6)
Musculoskeletal Stiffness	筋骨格硬直	2 (4)
Arthritis	関節炎	1 (2)
Clubbing	ばち状指	1 (2)
Flank Pain	側腹部痛	1 (2)
Foot Deformity	足変形	1 (2)
Groin Pain	鼠径部痛	1 (2)
Joint Laxity	関節弛緩	1 (2)
Joint Range Of Motion Decreased	関節可動域低下	1 (2)
Joint Stiffness	関節硬直	1 (2)
Joint Swelling	関節腫脹	1 (2)
Muscle Fatigue	筋肉疲労	1 (2)
Muscular Weakness	筋力低下	1 (2)
Musculoskeletal Chest Pain	筋骨格系胸痛	1 (2)
Sjogren's Syndrome	シェーグレン症候群	1 (2)
Temporomandibular Joint Syndrome	顎関節症候群	1 (2)
Tendonitis	腱炎	1 (2)
Tenosynovitis	腱鞘炎	1 (2)
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (8)
Abdominal Neoplasm	腹部新生物	1 (2)
Adenoma Benign	良性腺腫	1 (2)
Basal Cell Carcinoma	基底細胞癌	1 (2)
Lipoma	脂肪腫	1 (2)
Phaeochromocytoma	褐色細胞腫	1 (2)
Nervous System Disorders	神経系障害	28 (55)
Headache	頭痛	16 (31)
Dizziness	浮動性めまい	8 (16)
Neuralgia	神経痛	4 (8)
Paraesthesia	錯感覚	3 (6)
Tremor	振戦	3 (6)
Burning Feet Syndrome	灼熱足症候群	2 (4)
Migraine	片頭痛	2 (4)

System Organ Class Preferred Term		All Migalastat During 0-30 Months
Poor Quality Sleep	睡眠の質低下	2 (4)
Presyncope	失神寸前の状態	2 (4)
Transient Ischaemic Attack	一過性脳虚血発作	2 (4)
Amnesia	健忘	1 (2)
Ataxia	運動失調	1 (2)
Carotid Artery Aneurysm	頚動脈瘤	1 (2)
Cerebral Atrophy	大脳萎縮	1 (2)
Disturbance In Attention	注意力障害	1 (2)
Embolic Stroke	塞栓性脳卒中	1 (2)
Hyporeflexia	反射減弱	1 (2)
Loss Of Consciousness	意識消失	1 (2)
Memory Impairment	記憶障害	1 (2)
Neuropathy Peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (2)
Post Herpetic Neuralgia	ヘルペス後神経痛	1 (2)
Sensory Loss	感覚消失	1 (2)
Vertebrobasilar Dolichoectasia	椎骨脳底動脈伸展拡張症	1 (2)
White Matter Lesion	白質病変	1 (2)
Psychiatric Disorders	精神障害	11 (22)
Insomnia	不眠症	5 (10)
Depression	うつ病	4 (8)
Anxiety	不安	1 (2)
Attention-Seeking Behaviour	注意喚起行動	1 (2)
Bradyphrenia	精神緩慢	1 (2)
Confusional State	錯乱状態	1 (2)
Libido Decreased	リビドー減退	1 (2)
Mania	躁病	1 (2)
Panic Attack	パニック発作	1 (2)
Sleep Disorder	睡眠障害	1 (2)
Stress	ストレス	1 (2)
Suicidal Ideation	自殺念慮	1 (2)
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	6 (12)
Proteinuria	蛋白尿	2 (4)
Renal Impairment	腎機能障害	2 (4)
Nephrolithiasis	腎結石症	1 (2)
Strangury	有痛性排尿困難	1 (2)
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	7 (14)
Dysmenorrhoea	月経困難症	2 (4)
Breast Calcifications	乳房石灰化	1 (2)
Erectile Dysfunction	勃起不全	1 (2)
Fibrocystic Breast Disease	線維嚢胞性乳腺疾患	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		All Migalastat During 0-30 Months
Genital Haemorrhage	性器出血	1 (2)
Menorrhagia	月経過多	1 (2)
Menstruation Irregular	不規則月経	1 (2)
Pelvic Pain	骨盤痛	1 (2)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (27)
Cough	咳嗽	8 (16)
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	4 (8)
Dyspnoea	呼吸困難	3 (6)
Epistaxis	鼻出血	2 (4)
Rhinorrhoea	鼻漏	2 (4)
Asthma	喘息	1 (2)
Atelectasis	無気肺	1 (2)
Haemoptysis	喀血	1 (2)
Nasal Congestion	鼻閉	1 (2)
Productive Cough	湿性咳嗽	1 (2)
Tonsillar Hypertrophy	扁桃肥大	1 (2)
Upper-Airway Cough Syndrome	上気道咳症候群	1 (2)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	11 (22)
Hyperhidrosis	多汗症	3 (6)
Night Sweats	寝汗	2 (4)
Rash	発疹	2 (4)
Actinic Keratosis	日光性角化症	1 (2)
Alopecia	脱毛症	1 (2)
Hyperkeratosis	過角化	1 (2)
Pigmentation Disorder	色素沈着障害	1 (2)
Pruritus	そう痒症	1 (2)
Psoriasis	乾癬	1 (2)
Skin Discolouration	皮膚変色	1 (2)
Skin Lesion	皮膚病変	1 (2)
Skin Striae	皮膚線条	1 (2)
Skin Ulcer	皮膚潰瘍	1 (2)
Stasis Dermatitis	うっ滞性皮膚炎	1 (2)
Vascular Disorders	血管障害	4 (8)
Aortic Arteriosclerosis	大動脈硬化症	1 (2)
Hot Flush	ほてり	1 (2)
Raynaud's Phenomenon	レイノー現象	1 (2)
Vascular Pain	血管痛	1 (2)

Source: m5.3.5.1.1 30-month CSR Table 14.3.1.2.3-2

表 2.7.4 - 64　　AT1001-012 試験の 0～30-Month で発現した因果関係を問わない TEAE（本剤-本剤群、安全性解析対象集団）

System Organ Class **Preferred Term**		**AT1001** **-AT1001** **(N=33)**
Number of Subjects with Any Treatment Emergent Adverse Events		32 (97.0%)
Number of Treatment Emergent Adverse Events		445
Cardiac Disorders	心臓障害	8 (24.2%)
Palpitations	動悸	3 (9.1%)
Angina Pectoris	狭心症	1 (3.0%)
Bradycardia	徐脈	1 (3.0%)
Cyanosis	チアノーゼ	1 (3.0%)
Extrasystoles	期外収縮	1 (3.0%)
Pericardial Effusion	心嚢液貯留	1 (3.0%)
Ventricular Extrasystoles	心室性期外収縮	1 (3.0%)
Ventricular Tachycardia	心室性頻脈	1 (3.0%)
Congenital, Familial And Genetic Disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (3.0%)
Fabry's Disease	ファブリ病	1 (3.0%)
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	6 (18.2%)
Tinnitus	耳鳴	3 (9.1%)
Ear Pain	耳痛	2 (6.1%)
Vertigo	回転性めまい	2 (6.1%)
Cerumen Impaction	耳垢栓塞	1 (3.0%)
Hypoacusis	聴力低下	1 (3.0%)
Endocrine Disorders	内分泌障害	1 (3.0%)
Empty Sella Syndrome	エンプティセラ症候群	1 (3.0%)
Eye Disorders	眼障害	5 (15.2%)
Cataract	白内障	1 (3.0%)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (3.0%)
Eye Pain	眼痛	1 (3.0%)
Eye Pruritus	眼そう痒症	1 (3.0%)
Iritis	虹彩炎	1 (3.0%)
Uveitis	ブドウ膜炎	1 (3.0%)
Visual Impairment	視力障害	1 (3.0%)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	22 (66.7%)
Diarrhoea	下痢	6 (18.2%)
Nausea	悪心	6 (18.2%)
Abdominal Pain	腹痛	5 (15.2%)

System Organ Class **Preferred Term**		**AT1001** **-AT1001** **(N=33)**
Vomiting	嘔吐	4 (12.1%)
Toothache	歯痛	3 (9.1%)
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	2 (6.1%)
Constipation	便秘	2 (6.1%)
Dyspepsia	消化不良	2 (6.1%)
Flatulence	鼓腸	2 (6.1%)
Abdominal Discomfort	腹部不快感	1 (3.0%)
Change Of Bowel Habit	便習慣変化	1 (3.0%)
Diverticulum Intestinal	腸憩室	1 (3.0%)
Dry Mouth	口内乾燥	1 (3.0%)
Dysphagia	嚥下障害	1 (3.0%)
Gastric Disorder	胃障害	1 (3.0%)
Gastritis	胃炎	1 (3.0%)
Gastrooesophageal Reflux Disease	胃食道逆流性疾患	1 (3.0%)
Gingival Pain	歯肉痛	1 (3.0%)
Haemorrhoidal Haemorrhage	痔出血	1 (3.0%)
Haemorrhoids	痔核	1 (3.0%)
Inguinal Hernia	鼠径ヘルニア	1 (3.0%)
Irritable Bowel Syndrome	過敏性腸症候群	1 (3.0%)
Large Intestine Polyp	大腸ポリープ	1 (3.0%)
Oesophagitis	食道炎	1 (3.0%)
Tooth Loss	歯の脱落	1 (3.0%)
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	14 (42.4%)
Pain	疼痛	4 (12.1%)
Pyrexia	発熱	4 (12.1%)
Fatigue	疲労	2 (6.1%)
Influenza Like Illness	インフルエンザ様疾患	2 (6.1%)
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	2 (6.1%)
Calcinosis	石灰沈着症	1 (3.0%)
Chest Pain	胸痛	1 (3.0%)
Chills	悪寒	1 (3.0%)
Cyst	嚢胞	1 (3.0%)
Feeling Abnormal	異常感	1 (3.0%)
Feeling Hot	熱感	1 (3.0%)
Local Swelling	局所腫脹	1 (3.0%)
Medical Device Pain	医療機器による疼痛	1 (3.0%)
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	4 (12.1%)
Bile Duct Stone	胆管結石	1 (3.0%)
Cholelithiasis	胆石症	1 (3.0%)
Gallbladder Disorder	胆嚢障害	1 (3.0%)
Gallbladder Polyp	胆嚢ポリープ	1 (3.0%)

System Organ Class **Preferred Term**		**AT1001** **-AT1001** **(N=33)**
Hepatic Function Abnormal	肝機能異常	1 (3.0%)
Hepatic Steatosis	脂肪肝	1 (3.0%)
Immune System Disorders	免疫系障害	1 (3.0%)
Seasonal Allergy	季節性アレルギー	1 (3.0%)
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	28 (84.8%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	14 (42.4%)
Influenza	インフルエンザ	9 (27.3%)
Urinary Tract Infection	尿路感染	5 (15.2%)
Sinusitis	副鼻腔炎	4 (12.1%)
Bronchitis	気管支炎	3 (9.1%)
Lower Respiratory Tract Infection	下気道感染	3 (9.1%)
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	3 (9.1%)
Cystitis	膀胱炎	2 (6.1%)
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (6.1%)
Herpes Zoster	帯状疱疹	2 (6.1%)
Pharyngitis	咽頭炎	2 (6.1%)
Pneumonia	肺炎	2 (6.1%)
Endocarditis	心内膜炎	1 (3.0%)
Gastrointestinal Infection	消化管感染	1 (3.0%)
Gingival Infection	歯肉感染	1 (3.0%)
Herpes Virus Infection	ヘルペスウイルス感染	1 (3.0%)
Oral Herpes	口腔ヘルペス	1 (3.0%)
Otitis Externa	外耳炎	1 (3.0%)
Perineal Abscess	会陰膿瘍	1 (3.0%)
Rhinitis	鼻炎	1 (3.0%)
Tinea Pedis	足部白癬	1 (3.0%)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	8 (24.2%)
Fall	転倒	3 (9.1%)
Upper Limb Fracture	上肢骨折	2 (6.1%)
Accidental Overdose	偶発的過量投与	1 (3.0%)
Contusion	挫傷	1 (3.0%)
Limb Injury	四肢損傷	1 (3.0%)
Meniscus Injury	半月板損傷	1 (3.0%)
Muscle Strain	肉離れ	1 (3.0%)
Investigations	臨床検査	11 (33.3%)
Blood Creatine Phosphokinase Increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (15.2%)
Protein Urine Present	尿中蛋白陽性	4 (12.1%)
Weight Decreased	体重減少	2 (6.1%)

System Organ Class **Preferred Term**		**AT1001** **-AT1001** **(N=33)**
Albumin Urine Present	尿中アルブミン陽性	1 (3.0%)
Blood Alkaline Phosphatase Increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (3.0%)
Blood Bicarbonate Decreased	血中重炭酸塩減少	1 (3.0%)
Blood Bilirubin Increased	血中ビリルビン増加	1 (3.0%)
Blood Cholesterol Increased	血中コレステロール増加	1 (3.0%)
Blood Creatinine Increased	血中クレアチニン増加	1 (3.0%)
Blood Lactate Dehydrogenase Increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (3.0%)
Electrocardiogram T Wave Inversion	心電図T波逆転	1 (3.0%)
Heart Rate Irregular	心拍数不整	1 (3.0%)
Hepatic Enzyme Increased	肝酵素上昇	1 (3.0%)
Liver Function Test Abnormal	肝機能検査異常	1 (3.0%)
Platelet Count Decreased	血小板数減少	1 (3.0%)
Weight Increased	体重増加	1 (3.0%)
White Blood Cell Count Decreased	白血球数減少	1 (3.0%)
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	5 (15.2%)
Obesity	肥満	2 (6.1%)
Dehydration	脱水	1 (3.0%)
Folate Deficiency	葉酸欠乏	1 (3.0%)
Hypoglycaemia	低血糖症	1 (3.0%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (3.0%)
Iron Deficiency	鉄欠乏	1 (3.0%)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	19 (57.6%)
Myalgia	筋肉痛	5 (15.2%)
Arthralgia	関節痛	4 (12.1%)
Back Pain	背部痛	3 (9.1%)
Neck Pain	頚部痛	3 (9.1%)
Muscle Spasms	筋痙縮	2 (6.1%)
Musculoskeletal Pain	筋骨格痛	2 (6.1%)
Pain In Extremity	四肢痛	2 (6.1%)
Arthritis	関節炎	1 (3.0%)
Clubbing	ばち状指	1 (3.0%)
Flank Pain	側腹部痛	1 (3.0%)
Foot Deformity	足変形	1 (3.0%)
Groin Pain	鼠径部痛	1 (3.0%)
Joint Range Of Motion Decreased	関節可動域低下	1 (3.0%)
Joint Stiffness	関節硬直	1 (3.0%)
Joint Swelling	関節腫脹	1 (3.0%)
Muscle Fatigue	筋肉疲労	1 (3.0%)
Muscular Weakness	筋力低下	1 (3.0%)
Musculoskeletal Chest Pain	筋骨格系胸痛	1 (3.0%)

System Organ Class **Preferred Term**		**AT1001** **-AT1001** **(N=33)**
Musculoskeletal Stiffness	筋骨格硬直	1 (3.0%)
Temporomandibular Joint Syndrome	顎関節症候群	1 (3.0%)
Tendonitis	腱炎	1 (3.0%)
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (9.1%)
Abdominal Neoplasm	腹部新生物	1 (3.0%)
Adenoma Benign	良性腺腫	1 (3.0%)
Basal Cell Carcinoma	基底細胞癌	1 (3.0%)
Phaeochromocytoma	褐色細胞腫	1 (3.0%)
Nervous System Disorders	神経系障害	17 (51.5%)
Headache	頭痛	12 (36.4%)
Dizziness	浮動性めまい	5 (15.2%)
Tremor	振戦	3 (9.1%)
Burning Feet Syndrome	灼熱足症候群	2 (6.1%)
Neuralgia	神経痛	2 (6.1%)
Paraesthesia	錯感覚	2 (6.1%)
Amnesia	健忘	1 (3.0%)
Carotid Artery Aneurysm	頚動脈瘤	1 (3.0%)
Cerebral Atrophy	大脳萎縮	1 (3.0%)
Disturbance In Attention	注意力障害	1 (3.0%)
Embolic Stroke	塞栓性脳卒中	1 (3.0%)
Hyporeflexia	反射減弱	1 (3.0%)
Loss Of Consciousness	意識消失	1 (3.0%)
Memory Impairment	記憶障害	1 (3.0%)
Migraine	片頭痛	1 (3.0%)
Transient Ischaemic Attack	一過性脳虚血発作	1 (3.0%)
Vertebrobasilar Dolichoectasia	椎骨脳底動脈伸展拡張症	1 (3.0%)
White Matter Lesion	白質病変	1 (3.0%)
Psychiatric Disorders	精神障害	9 (27.3%)
Depression	うつ病	3 (9.1%)
Insomnia	不眠症	3 (9.1%)
Anxiety	不安	1 (3.0%)
Attention-Seeking Behaviour	注意喚起行動	1 (3.0%)
Bradyphrenia	精神緩慢	1 (3.0%)
Confusional State	錯乱状態	1 (3.0%)
Libido Decreased	リビドー減退	1 (3.0%)
Mania	躁病	1 (3.0%)
Panic Attack	パニック発作	1 (3.0%)
Sleep Disorder	睡眠障害	1 (3.0%)
Stress	ストレス	1 (3.0%)

System Organ Class **Preferred Term**		**AT1001** **-AT1001** **(N=33)**
Suicidal Ideation	自殺念慮	1 (3.0%)
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	4 (12.1%)
Proteinuria	蛋白尿	2 (6.1%)
Renal Impairment	腎機能障害	2 (6.1%)
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	6 (18.2%)
Dysmenorrhoea	月経困難症	2 (6.1%)
Breast Calcifications	乳房石灰化	1 (3.0%)
Erectile Dysfunction	勃起不全	1 (3.0%)
Fibrocystic Breast Disease	線維嚢胞性乳腺疾患	1 (3.0%)
Genital Haemorrhage	性器出血	1 (3.0%)
Menorrhagia	月経過多	1 (3.0%)
Menstruation Irregular	不規則月経	1 (3.0%)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (30.3%)
Cough	咳嗽	6 (18.2%)
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	3 (9.1%)
Dyspnoea	呼吸困難	2 (6.1%)
Epistaxis	鼻出血	2 (6.1%)
Rhinorrhoea	鼻漏	2 (6.1%)
Asthma	喘息	1 (3.0%)
Haemoptysis	喀血	1 (3.0%)
Productive Cough	湿性咳嗽	1 (3.0%)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	9 (27.3%)
Hyperhidrosis	多汗症	3 (9.1%)
Rash	発疹	2 (6.1%)
Actinic Keratosis	日光性角化症	1 (3.0%)
Alopecia	脱毛症	1 (3.0%)
Hyperkeratosis	過角化	1 (3.0%)
Night Sweats	寝汗	1 (3.0%)
Pigmentation Disorder	色素沈着障害	1 (3.0%)
Pruritus	そう痒症	1 (3.0%)
Psoriasis	乾癬	1 (3.0%)
Skin Discolouration	皮膚変色	1 (3.0%)
Skin Lesion	皮膚病変	1 (3.0%)
Skin Striae	皮膚線条	1 (3.0%)
Stasis Dermatitis	うっ滞性皮膚炎	1 (3.0%)
Vascular Disorders	血管障害	2 (6.1%)
Aortic Arteriosclerosis	大動脈硬化症	1 (3.0%)
Hot Flush	ほてり	1 (3.0%)

Notes: Adverse Events are coded using the MedDRA dictionary (Version 16.1).
Path: ¥JNDA¥JNDA Responses Sep2017¥Excel programs¥t_c_022_2_012_mig.sas Creation Date: 2017-09-27T12:25:57

表 2.7.4 - 65　　AT1001-012 試験の 18～30-Month で発現した因果関係を問わない TEAE
（ERT-本剤群、安全性解析対象集団）

			Treatment Group	
System Organ Class Preferred Term		**Statistic**	**ERT-Migalastat During 0-18 Months**	**ERT-Migalastat During 18-30 Months**
Number of Subjects in the Open-Label Extension Population		N	15	15
Number of Treatment Emergent Adverse Events		n	143	117
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events		n (%)	15 (100)	15 (100)
Blood And Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	n (%)	1 (7)	0
Anaemia	貧血	n (%)	1 (7)	0
Cardiac Disorders	心臓障害	n (%)	3 (20)	2 (13)
Arrhythmia	不整脈	n (%)	1 (7)	0
Atrial Fibrillation	心房細動	n (%)	1 (7)	1 (7)
Cardiac Failure Chronic	慢性心不全	n (%)	1 (7)	0
Palpitations	動悸	n (%)	0	1 (7)
Congenital, Familial And Genetic Disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	n (%)	1 (7)	0
Fabry's Disease	ファブリ病	n (%)	1 (7)	0
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	n (%)	1 (7)	2 (13)
Vertigo	回転性めまい	n (%)	1 (7)	0
Ear Disorder	耳の障害	n (%)	0	1 (7)
Tinnitus	耳鳴	n (%)	0	1 (7)
Eye Disorders	眼障害	n (%)	2 (13)	0
Dry Eye	眼乾燥	n (%)	1 (7)	0
Vision Blurred	霧視	n (%)	1 (7)	0
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	n (%)	8 (53)	11 (73)
Vomiting	嘔吐	n (%)	3 (20)	4 (27)
Abdominal Pain	腹痛	n (%)	2 (13)	2 (13)
Diarrhoea	下痢	n (%)	2 (13)	4 (27)
Gastritis	胃炎	n (%)	2 (13)	0
Abdominal Discomfort	腹部不快感	n (%)	1 (7)	1 (7)
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	n (%)	1 (7)	1 (7)
Constipation	便秘	n (%)	1 (7)	1 (7)
Dry Mouth	口内乾燥	n (%)	1 (7)	0
Dyspepsia	消化不良	n (%)	1 (7)	1 (7)
Gastrointestinal Obstruction	胃腸管閉塞	n (%)	1 (7)	0
Hernial Eventration	内臓ヘルニア	n (%)	1 (7)	1 (7)
Nausea	悪心	n (%)	1 (7)	2 (13)

			Treatment Group	
System Organ Class Preferred Term		**Statistic**	**ERT-Migalastat During 0-18 Months**	**ERT-Migalastat During 18-30 Months**
Abdominal Tenderness	腹部圧痛	n (%)	0	1 (7)
Food Poisoning	食中毒	n (%)	0	1 (7)
Periproctitis	肛門周囲炎	n (%)	0	1 (7)
Toothache	歯痛	n (%)	0	1 (7)
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	n (%)	8 (53)	7 (47)
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	n (%)	2 (13)	0
Pyrexia	発熱	n (%)	2 (13)	2 (13)
Asthenia	無力症	n (%)	1 (7)	0
Device Malfunction	医療機器機能不良	n (%)	1 (7)	1 (7)
Fatigue	疲労	n (%)	1 (7)	2 (13)
Infusion Site Inflammation	注入部位炎症	n (%)	1 (7)	0
Infusion Site Pain	注入部位疼痛	n (%)	1 (7)	0
Feeling Hot	熱感	n (%)	0	1 (7)
Hunger	空腹	n (%)	0	1 (7)
Influenza Like Illness	インフルエンザ様疾患	n (%)	0	1 (7)
Local Swelling	局所腫脹	n (%)	0	1 (7)
Non-Cardiac Chest Pain	非心臓性胸痛	n (%)	0	1 (7)
Pain	疼痛	n (%)	0	1 (7)
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	n (%)	12 (80)	12 (80)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	n (%)	4 (27)	5 (33)
Bronchitis	気管支炎	n (%)	3 (20)	2 (13)
Sinusitis	副鼻腔炎	n (%)	3 (20)	0
Influenza	インフルエンザ	n (%)	2 (13)	3 (20)
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	n (%)	2 (13)	1 (7)
Catheter Site Infection	カテーテル留置部位感染	n (%)	1 (7)	0
Cystitis	膀胱炎	n (%)	1 (7)	1 (7)
Device Related Sepsis	医療機器関連敗血症	n (%)	1 (7)	0
Ear Infection	耳感染	n (%)	1 (7)	1 (7)
Fungal Infection	真菌感染	n (%)	1 (7)	1 (7)
Gastroenteritis	胃腸炎	n (%)	1 (7)	0
Gastrointestinal Infection	消化管感染	n (%)	1 (7)	0
Gingival Infection	歯肉感染	n (%)	1 (7)	0
Impetigo	膿痂疹	n (%)	1 (7)	0
Pharyngitis Streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	n (%)	1 (7)	0
Respiratory Tract Infection	気道感染	n (%)	1 (7)	0
Tonsillitis	扁桃炎	n (%)	1 (7)	0
Tooth Infection	歯感染	n (%)	1 (7)	1 (7)
Urinary Tract Infection	尿路感染	n (%)	1 (7)	1 (7)

			Treatment Group	
System Organ Class Preferred Term		**Statistic**	**ERT-Migalastat During 0-18 Months**	**ERT-Migalastat During 18-30 Months**
Clostridium Difficile Infection	クロストリジウム・ディフィシレ感染	n (%)	0	1 (7)
Oral Fungal Infection	口腔真菌感染	n (%)	0	1 (7)
Pilonidal Cyst	毛巣嚢胞	n (%)	0	1 (7)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	n (%)	6 (40)	3 (20)
Procedural Pain	処置による疼痛	n (%)	2 (13)	0
Contusion	挫傷	n (%)	1 (7)	0
Face Injury	顔面損傷	n (%)	1 (7)	0
Fall	転倒	n (%)	1 (7)	1 (7)
Heat Exhaustion	熱疲労	n (%)	1 (7)	0
Infusion Related Reaction	注入に伴う反応	n (%)	1 (7)	0
Muscle Strain	肉離れ	n (%)	1 (7)	0
Procedural Hypertension	処置による高血圧	n (%)	1 (7)	0
Procedural Hypotension	処置による低血圧	n (%)	1 (7)	0
Procedural Nausea	処置による悪心	n (%)	1 (7)	0
Procedural Vomiting	処置による嘔吐	n (%)	1 (7)	0
Ligament Sprain	靱帯捻挫	n (%)	0	1 (7)
Road Traffic Accident	交通事故	n (%)	0	1 (7)
Investigations	臨床検査	n (%)	2 (13)	3 (20)
Alanine Aminotransferase Increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	n (%)	1 (7)	0
Aspartate Aminotransferase Increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	n (%)	1 (7)	0
Blood Glucose Increased	血中ブドウ糖増加	n (%)	1 (7)	0
Blood Potassium Decreased	血中カリウム減少	n (%)	1 (7)	0
Gamma-Glutamyltransferase Increased	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	n (%)	1 (7)	0
Glucose Urine Present	尿中ブドウ糖陽性	n (%)	1 (7)	0
Blood Creatine Phosphokinase Increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	n (%)	0	2 (13)
Heart Sounds Abnormal	心音異常	n (%)	0	1 (7)
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	n (%)	2 (13)	2 (13)
Hypokalaemia	低カリウム血症	n (%)	1 (7)	0
Iron Deficiency	鉄欠乏	n (%)	1 (7)	0
Vitamin B12 Deficiency	ビタミンB12欠乏	n (%)	1 (7)	0
Diabetes Mellitus	糖尿病	n (%)	0	2 (13)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	n (%)	4 (27)	6 (40)
Back Pain	背部痛	n (%)	3 (20)	1 (7)
Arthralgia	関節痛	n (%)	2 (13)	2 (13)

			Treatment Group	
System Organ Class Preferred Term		**Statistic**	**ERT-Migalastat During 0-18 Months**	**ERT-Migalastat During 18-30 Months**
Pain In Extremity	四肢痛	n (%)	2 (13)	1 (7)
Myalgia	筋肉痛	n (%)	1 (7)	1 (7)
Muscle Spasms	筋痙縮	n (%)	0	2 (13)
Musculoskeletal Pain	筋骨格痛	n (%)	0	1 (7)
Musculoskeletal Stiffness	筋骨格硬直	n (%)	0	1 (7)
Tenosynovitis	腱鞘炎	n (%)	0	1 (7)
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	n (%)	1 (7)	1 (7)
Neoplasm	新生物	n (%)	1 (7)	0
Lipoma	脂肪腫	n (%)	0	1 (7)
Nervous System Disorders	神経系障害	n (%)	7 (47)	8 (53)
Headache	頭痛	n (%)	5 (33)	3 (20)
Dizziness	浮動性めまい	n (%)	1 (7)	2 (13)
Hyperaesthesia	知覚過敏	n (%)	1 (7)	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	n (%)	1 (7)	0
Neuralgia	神経痛	n (%)	1 (7)	2 (13)
Restless Legs Syndrome	下肢静止不能症候群	n (%)	1 (7)	0
Speech Disorder	会話障害	n (%)	1 (7)	0
Transient Ischaemic Attack	一過性脳虚血発作	n (%)	1 (7)	1 (7)
Migraine	片頭痛	n (%)	0	1 (7)
Neuropathy Peripheral	末梢性ニューロパチー	n (%)	0	1 (7)
Paraesthesia	錯感覚	n (%)	0	1 (7)
Poor Quality Sleep	睡眠の質低下	n (%)	0	2 (13)
Sensory Loss	感覚消失	n (%)	0	1 (7)
Psychiatric Disorders	精神障害	n (%)	1 (7)	1 (7)
Mental Status Changes	精神状態変化	n (%)	1 (7)	0
Depression	うつ病	n (%)	0	1 (7)
Insomnia	不眠症	n (%)	0	1 (7)
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	n (%)	1 (7)	2 (13)
Hypertonic Bladder	緊張性膀胱	n (%)	1 (7)	0
Nephrolithiasis	腎結石症	n (%)	0	1 (7)
Strangury	有痛性排尿困難	n (%)	0	1 (7)
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	n (%)	2 (13)	1 (7)
Cervical Dysplasia	子宮頚部上皮異形成	n (%)	1 (7)	0
Gynaecomastia	女性化乳房	n (%)	1 (7)	0
Pelvic Pain	骨盤痛	n (%)	0	1 (7)

			Treatment Group	
System Organ Class Preferred Term		**Statistic**	**ERT-Migalastat During 0-18 Months**	**ERT-Migalastat During 18-30 Months**
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	n (%)	6 (40)	3 (20)
Cough	咳嗽	n (%)	3 (20)	1 (7)
Dyspnoea	呼吸困難	n (%)	2 (13)	1 (7)
Asthma	喘息	n (%)	1 (7)	0
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	慢性閉塞性肺疾患	n (%)	1 (7)	0
Nocturnal Dyspnoea	夜間呼吸困難	n (%)	1 (7)	0
Sleep Apnoea Syndrome	睡眠時無呼吸症候群	n (%)	1 (7)	0
Atelectasis	無気肺	n (%)	0	1 (7)
Nasal Congestion	鼻閉	n (%)	0	1 (7)
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	n (%)	0	1 (7)
Tonsillar Hypertrophy	扁桃肥大	n (%)	0	1 (7)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	n (%)	4 (27)	1 (7)
Blister	水疱	n (%)	1 (7)	0
Psoriasis	乾癬	n (%)	1 (7)	0
Rash	発疹	n (%)	1 (7)	0
Urticaria	蕁麻疹	n (%)	1 (7)	0
Skin Ulcer	皮膚潰瘍	n (%)	0	1 (7)
Surgical And Medical Procedures	外科および内科処置	n (%)	1 (7)	0
Rectal Polypectomy	直腸ポリープ切除	n (%)	1 (7)	0
Vascular Disorders	血管障害	n (%)	1 (7)	1 (7)
Hypotension	低血圧	n (%)	1 (7)	0
Raynaud's Phenomenon	レイノー現象	n (%)	0	1 (7)

Notes: ERT-Migalastat treatment group includes subjects who received ERT during the 18-month randomized treatment period and switched to migalastat during the 12-month optional open-label extension (OLE) period.
The Open-Label Extension Population includes all subjects who completed the 18-month randomized treatment period of the study and took at least one dose of migalastat during the 12-month optional extension period.
Adverse Events are coded using the MedDRA dictionary (Version 16.1).
TEAEs presented for 0 – 18 Months period start on or after Randomized Treatment Period first dose date and before Optional Extension Period first dose date or up to 30 days after Randomized Treatment Period last dose date if the subject is not entering Optional Extension Period.
TEAEs presented for 18-30 Months start on or after Optional Extension Period first dose date and up to 30 days after Optional Extension Period last dose date.
Subjects experiencing the same adverse event multiple times are counted only once for the corresponding preferred term. Similarly, subjects experiencing multiple adverse events within the same system organ class are counted only once for that system organ class.
Adverse Events are sorted alphabetically by system organ class and within each system organ class the preferred term is presented by decreasing order of frequency in the first group.
Percentages are based on the total number of subjects in each treatment group.
ERT: Enzyme Replacement Therapy.

表 2.7.4 - 66　　AT1001-012 試験の 0～30-Month で発現した重症度別因果関係を問わない TEAE（全本剤群、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preffered Term		All Migalastat 0-30 Months (N=51)		
		Mild	Moderate	Severe
Number of Treatment Emergent Adverse Events		457	126	15
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events		15 (29)	26 (51)	9 (18)
Cardiac Disorders	心臓障害	7 (14)	3 (6)	1 (2)
Palpitations	動悸	3 (6)	2 (4)	0
Angina Pectoris	狭心症	0	1 (2)	0
Atrial Fibrillation	心房細動	0	1 (2)	0
Bradycardia	徐脈	1 (2)	0	0
Cyanosis	チアノーゼ	1 (2)	0	0
Extrasystoles	期外収縮	1 (2)	0	0
Pericardial Effusion	心嚢液貯留	1 (2)	0	0
Ventricular Extrasystoles	心室性期外収縮	1 (2)	0	0
Ventricular Tachycardia	心室性頻脈	0	0	1 (2)
Congenital, Familial And Genetic Disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (2)	0
Fabry's Disease	ファブリ病	0	1 (2)	0
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	9 (18)	0	0
Tinnitus	耳鳴	5 (10)	0	0
Vertigo	回転性めまい	3 (6)	0	0
Ear Pain	耳痛	2 (4)	0	0
Cerumen Impaction	耳垢栓塞	1 (2)	0	0
Ear Disorder	耳の障害	1 (2)	0	0
Hearing Impaired	聴覚障害	1 (2)	0	0
Hypoacusis	聴力低下	1 (2)	0	0
Vestibular Disorder	前庭障害	1 (2)	0	0
Endocrine Disorders	内分泌障害	0	1 (2)	0
Empty Sella Syndrome	エンプティセラ症候群	0	1 (2)	0
Eye Disorders	眼障害	3 (6)	1 (2)	1 (2)
Cataract	白内障	0	1 (2)	0
Conjunctivitis	結膜炎	1 (2)	0	0
Eye Pain	眼痛	0	0	1 (2)
Eye Pruritus	眼そう痒症	1 (2)	0	0
Iritis	虹彩炎	1 (2)	0	0
Uveitis	ブドウ膜炎	1 (2)	0	0
Visual Impairment	視力障害	1 (2)	0	0
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	25 (49)	6 (12)	3 (6)
Diarrhoea	下痢	9 (18)	2 (4)	0

System Organ Class Preffered Term		All Migalastat 0-30 Months (N=51)		
		Mild	Moderate	Severe
Nausea	悪心	5 (10)	2 (4)	1 (2)
Vomiting	嘔吐	7 (14)	1 (2)	0
Abdominal Pain	腹痛	4 (8)	2 (4)	1 (2)
Constipation	便秘	4 (8)	0	0
Toothache	歯痛	3 (6)	1 (2)	0
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	3 (6)	0	0
Dyspepsia	消化不良	2 (4)	1 (2)	0
Abdominal Discomfort	腹部不快感	2 (4)	0	0
Flatulence	鼓腸	2 (4)	0	0
Abdominal Tenderness	腹部圧痛	1 (2)	0	0
Change Of Bowel Habit	便習慣変化	1 (2)	0	0
Diverticulum Intestinal	腸憩室	1 (2)	0	0
Dry Mouth	口内乾燥	1 (2)	0	0
Dysphagia	嚥下障害	1 (2)	0	0
Food Poisoning	食中毒	0	1 (2)	0
Gastric Disorder	胃障害	1 (2)	0	0
Gastritis	胃炎	1 (2)	0	0
Gastrooesophageal Reflux Disease	胃食道逆流性疾患	1 (2)	0	0
Gingival Pain	歯肉痛	1 (2)	0	0
Haemorrhoidal Haemorrhage	痔出血	1 (2)	0	0
Haemorrhoids	痔核	1 (2)	0	0
Hernial Eventration	内臓ヘルニア	0	0	1 (2)
Inguinal Hernia	鼠径ヘルニア	0	1 (2)	0
Irritable Bowel Syndrome	過敏性腸症候群	1 (2)	0	0
Large Intestine Polyp	大腸ポリープ	1 (2)	0	0
Oesophagitis	食道炎	1 (2)	0	0
Periproctitis	肛門周囲炎	1 (2)	0	0
Tooth Loss	歯の脱落	1 (2)	0	0
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	12 (24)	11 (22)	1 (2)
Pyrexia	発熱	4 (8)	2 (4)	0
Pain	疼痛	4 (8)	1 (2)	0
Fatigue	疲労	2 (4)	2 (4)	0
Chest Pain	胸痛	0	2 (4)	1 (2)
Influenza Like Illness	インフルエンザ様疾患	2 (4)	1 (2)	0
Feeling Hot	熱感	2 (4)	0	0
Local Swelling	局所腫脹	2 (4)	0	0
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	0	2 (4)	0
Calcinosis	石灰沈着症	1 (2)	0	0

System Organ Class Preffered Term		All Migalastat 0-30 Months (N=51)		
		Mild	Moderate	Severe
Chills	悪寒	0	1 (2)	0
Cyst	嚢胞	1 (2)	0	0
Device Malfunction	医療機器機能不良	0	1 (2)	0
Feeling Abnormal	異常感	1 (2)	0	0
Gait Disturbance	歩行障害	1 (2)	0	0
Hunger	空腹	1 (2)	0	0
Medical Device Pain	医療機器による疼痛	0	1 (2)	0
Non-Cardiac Chest Pain	非心臓性胸痛	1 (2)	0	0
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	2 (4)	1 (2)	1 (2)
Bile Duct Stone	胆管結石	0	1 (2)	0
Cholelithiasis	胆石症	0	0	1 (2)
Gallbladder Disorder	胆嚢障害	1 (2)	0	0
Gallbladder Polyp	胆嚢ポリープ	1 (2)	0	0
Hepatic Function Abnormal	肝機能異常	1 (2)	0	0
Hepatic Steatosis	脂肪肝	1 (2)	0	0
Immune System Disorders	免疫系障害	1 (2)	0	0
Seasonal Allergy	季節性アレルギー	1 (2)	0	0
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	27 (53)	14 (27)	2 (4)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	21 (41)	0	0
Influenza	インフルエンザ	10 (20)	2 (4)	0
Urinary Tract infection	尿路感染	6 (12)	0	0
Bronchitis	気管支炎	3 (6)	2 (4)	0
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	3 (6)	2 (4)	0
Cystitis	膀胱炎	3 (6)	1 (2)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (4)	2 (4)	0
Herpes Zoster	帯状疱疹	1 (2)	1 (2)	1 (2)
Lower Respiratory Tract Infection	下気道感染	0	3 (6)	0
Ear Infection	耳感染	1 (2)	1 (2)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (2)	1 (2)	0
Pharyngitis	咽頭炎	2 (4)	0	0
Pneumonia	肺炎	1 (2)	0 (2)	0
Clostridium Difficile Infection	クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (2)	0
Endocarditis	心内膜炎	0	0	1 (2)
Fungal Infection	真菌感染	1 (2)	0	0
Gastrointestinal Infection	消化管感染	1 (2)	0	0
Gingival Infection	歯肉感染	1 (2)	0	0
Herpes Virus Infection	ヘルペスウイルス感染	1 (2)	0	0

System Organ Class Preffered Term		All Migalastat 0-30 Months (N=51)		
		Mild	Moderate	Severe
Oral Fungal Infection	口腔真菌感染	1 (2)	0	0
Oral Herpes	口腔ヘルペス	1 (2)	0	0
Otitis Externa	外耳炎	1 (2)	0	0
Perineal Abscess	会陰膿瘍	0	1 (2)	0
Pilonidal Cyst	毛巣嚢胞	1 (2)	0	0
Rhinitis	鼻炎	1 (2)	0	0
Tinea Pedis	足部白癬	1 (2)	0	0
Tooth Infection	歯感染	0	1 (2)	0
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	9 (18)	3 (6)	0
Fall	転倒	4 (8)	0	0
Ligament Sprain	靭帯捻挫	1 (2)	0 (2)	0
Upper Limb Fracture	上肢骨折	0	2 (4)	0
Accidental Overdose	偶発的過量投与	0	1 (2)	0
Contusion	挫傷	1 (2)	0	0
Limb Injury	四肢損傷	1 (2)	0	0
Meniscus Injury	半月板損傷	1 (2)	0	0
Muscle Strain	肉離れ	1 (2)	0	0
Road Traffic Accident	交通事故	1 (2)	0	0
Investigations	臨床検査	11 (22)	5 (10)	0
Blood Creatine Phosphokinase Increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (12)	1 (2)	0
Protein Urine Present	尿中蛋白陽性	3 (6)	1 (2)	0
Platelet Count Decreased	血小板数減少	1 (2)	1 (2)	0
Weight Decreased	体重減少	2 (4)	0	0
White Blood Cell Count Decreased	白血球数減少	0	2 (4)	0
Albumin Urine Present	尿中アルブミン陽性	1 (2)	0	0
Blood Alkaline Phosphatase Increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2)	0	0
Blood Bicarbonate Decreased	血中重炭酸塩減少	1 (2)	0	0
Blood Bilirubin Increased	血中ビリルビン増加	1 (2)	0	0
Blood Cholesterol Increased	血中コレステロール増加	1 (2)	0	0
Blood Creatinine Increased	血中クレアチニン増加	1 (2)	0	0
Blood Lactate Dehydrogenase Increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (2)	0	0
Body Temperature Increased	体温上昇	1 (2)	0	0
Electrocardiogram T Wave Inversion	心電図Ｔ波逆転	1 (2)	0	0
Haemoglobin Decreased	ヘモグロビン減少	0	1 (2)	0
Heart Rate Irregular	心拍数不整	1 (2)	0	0

System Organ Class Preffered Term		All Migalastat 0-30 Months (N=51)		
		Mild	Moderate	Severe
Heart Sounds Abnormal	心音異常	1 (2)	0	0
Hepatic Enzyme Increased	肝酵素上昇	0	1 (2)	0
Liver Function Test Abnormal	肝機能検査異常	1 (2)	0	0
Weight Increased	体重増加	0	1 (2)	0
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	2 (4)	5 (10)	0
Diabetes Mellitus	糖尿病	0	2 (4)	0
Obesity	肥満	0	2 (4)	0
Dehydration	脱水	1 (2)	0	0
Folate Deficiency	葉酸欠乏	1 (2)	0	0
Hypoglycaemia	低血糖症	0	1 (2)	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (2)	0	0
Iron Deficiency	鉄欠乏	1 (2)	0	0
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	16 (31)	11 (22)	0
Arthralgia	関節痛	3 (6)	3 (6)	0
Myalgia	筋肉痛	6 (12)	0	0
Back Pain	背部痛	2 (4)	3 (6)	0
Muscle Spasms	筋痙縮	4 (8)	0	0
Musculoskeletal Pain	筋骨格痛	3 (6)	0	0
Neck Pain	頚部痛	2 (4)	1 (2)	0
Pain In Extremity	四肢痛	2 (4)	1 (2)	0
Musculoskeletal Stiffness	筋骨格硬直	2 (4)	0	0
Arthritis	関節炎	1 (2)	0	0
Clubbing	ばち状指	1 (2)	0	0
Flank Pain	側腹部痛	1 (2)	0	0
Foot Deformity	足変形	1 (2)	0	0
Groin Pain	鼠径部痛	1 (2)	0	0
Joint Laxity	関節弛緩	1 (2)	0	0
Joint Range Of Motion Decreased	関節可動域低下	0	1 (2)	0
Joint Stiffness	関節硬直	1 (2)	0	0
Joint Swelling	関節腫脹	1 (2)	0	0
Muscle Fatigue	筋肉疲労	1 (2)	0	0
Muscular Weakness	筋力低下	1 (2)	0	0
Musculoskeletal Chest Pain	筋骨格系胸痛	0	1 (2)	0
Sjogren's Syndrome	シェーグレン症候群	1 (2)	0	0
Temporomandibular Joint Syndrome	顎関節症候群	0	1 (2)	0
Tendonitis	腱炎	0	1 (2)	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	1 (2)	0	0

System Organ Class Preffered Term		All Migalastat 0-30 Months (N=51)		
		Mild	Moderate	Severe
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (6)	1 (2)	0
Abdominal Neoplasm	腹部新生物	0	1 (2)	0
Adenoma Benign	良性腺腫	1 (2)	0	0
Basal Cell Carcinoma	基底細胞癌	1 (2)	0	0
Lipoma	脂肪腫	1 (2)	0	0
Phaeochromocytoma	褐色細胞腫	0	1 (2)	0
Nervous System Disorders	神経系障害	14 (27)	12 (24)	2 (4)
Headache	頭痛	11 (22)	4 (8)	1 (2)
Dizziness	浮動性めまい	6 (12)	2 (4)	0
Neuralgia	神経痛	2 (4)	2 (4)	0
Paraesthesia	錯感覚	2 (4)	1 (2)	0
Tremor	振戦	2 (4)	1 (2)	0
Burning Feet Syndrome	灼熱足症候群	2 (4)	0	0
Migraine	片頭痛	1 (2)	1 (2)	0
Poor Quality Sleep	睡眠の質低下	2 (4)	0	0
Presyncope	失神寸前の状態	1 (2)	1 (2)	0
Transient Ischaemic Attack	一過性脳虚血発作	0	2 (4)	0
Amnesia	健忘	0	1 (2)	0
Ataxia	運動失調	1 (2)	0	0
Carotid Artery Aneurysm	頚動脈瘤	0	1 (2)	0
Cerebral Atrophy	大脳萎縮	0	1 (2)	0
Disturbance In Attention	注意力障害	1 (2)	0	0
Embolic Stroke	塞栓性脳卒中	0	0	1 (2)
Hyporeflexia	反射減弱	1 (2)	0	0
Loss Of Consciousness	意識消失	1 (2)	0	0
Memory Impairment	記憶障害	1 (2)	0	0
Neuropathy Peripheral	末梢性ニューロパチー	0	1 (2)	0
Post Herpetic Neuralgia	ヘルペス後神経痛	1 (2)	0	0
Sensory Loss	感覚消失	0	1 (2)	0
Vertebrobasilar Dolichoectasia	椎骨脳底動脈伸展拡張症	0	1 (2)	0
White Matter Lesion	白質病変	0	1 (2)	0
Psychiatric Disorders	精神障害	6 (12)	4 (8)	1 (2)
Insomnia	不眠症	4 (8)	1 (2)	0
Depression	うつ病	1 (2)	3 (6)	0
Anxiety	不安	1 (2)	0	0
Attention-Seeking Behaviour	注意喚起行動	1 (2)	0	0
Bradyphrenia	精神緩慢	1 (2)	0	0

System Organ Class Preffered Term		All Migalastat 0-30 Months (N=51)		
		Mild	Moderate	Severe
Confusional State	錯乱状態	0	1 (2)	0
Libido Decreased	リビドー減退	1 (2)	0	0
Mania	躁病	1 (2)	0	0
Mania	躁病	1 (2)	0	0
Panic Attack	パニック発作	0	1 (2)	0
Sleep Disorder	睡眠障害	0	1 (2)	0
Stress	ストレス	0	1 (2)	0
Suicidal Ideation	自殺念慮	0	0	1 (2)
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	5 (10)	1 (2)	0
Proteinuria	蛋白尿	1 (2)	1 (2)	0
Renal Impairment	腎機能障害	2 (4)	0	0
Nephrolithiasis	腎結石症	1 (2)	0	0
Strangury	有痛性排尿困難	1 (2)	0	0
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	5 (10)	2 (4)	0
Dysmenorrhoea	月経困難症	2 (4)	0	0
Breast Calcifications	乳房石灰化	1 (2)	0	0
Erectile Dysfunction	勃起不全	1 (2)	0	0
Fibrocystic Breast Disease	線維嚢胞性乳腺疾患	0	1 (2)	0
Genital Haemorrhage	性器出血	1 (2)	0	0
Menorrhagia	月経過多	1 (2)	0	0
Menstruation Irregular	不規則月経	1 (2)	0	0
Pelvic Pain	骨盤痛	0	1 (2)	0
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (20)	2 (4)	2 (4)
Cough	咳嗽	6 (12)	1 (2)	1 (2)
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	4 (8)	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	2 (4)	1 (2)	0
Epistaxis	鼻出血	2 (4)	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	2 (4)	0	0
Asthma	喘息	1 (2)	0	0
Atelectasis	無気肺	0	0	1 (2)
Haemoptysis	喀血	1 (2)	0	0
Nasal Congestion	鼻閉	1 (2)	0	0
Productive Cough	湿性咳嗽	1 (2)	0	0
Tonsillar Hypertrophy	扁桃肥大	1 (2)	0	0
Upper-Airway Cough Syndrome	上気道咳症候群	1 (2)	0	0
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	10 (20)	1 (2)	0
Hyperhidrosis	多汗症	3 (6)	0	0

System Organ Class Preffered Term		All Migalastat 0-30 Months (N=51)		
		Mild	Moderate	Severe
Night Sweats	寝汗	2 (4)	0	0
Rash	発疹	2 (4)	0	0
Actinic Keratosis	日光性角化症	1 (2)	0	0
Alopecia	脱毛症	1 (2)	0	0
Hyperkeratosis	過角化	1 (2)	0	0
Pigmentation Disorder	色素沈着障害	1 (2)	0	0
Pruritus	そう痒症	1 (2)	0	0
Psoriasis	乾癬	0	1 (2)	0
Skin Discolouration	皮膚変色	1 (2)	0	0
Skin Lesion	皮膚病変	1 (2)	0	0
Skin Striae	皮膚線条	1 (2)	0	0
Skin Ulcer	皮膚潰瘍	1 (2)	0	0
Stasis Dermatitis	うっ滞性皮膚炎	1 (2)	0	0
Vascular Disorders	血管障害	3 (6)	1 (2)	0
Aortic Arteriosclerosis	大動脈硬化症	1 (2)	0	0
Hot Flush	ほてり	1 (2)	0	0
Raynaud's Phenomenon	レイノー現象	1 (2)	0	0
Vascular Pain	血管痛	0	1 (2)	0

Source: m5.3.5.1.1 30-month CSR Table 14.3.1.7.3-2

表 2.7.4 - 67　AT1001-012 試験の 0～30-Month で発現した重症度別因果関係を問わない TEAE（本剤-本剤群、安全性解析対象集団）

			AT1001-AT1001 0-30 Months (N=33)		
System Organ Class Preferred Term		**Statistic**	**Mild**	**Moderate**	**Severe**
Number of Treatment Emergent Adverse Events		n	347	88	10
Number of Subjects with Any Treatment Emergent Adverse Events		n (%)	10 (30.3)	16 (48.5)	6 (18.2)
Cardiac Disorders	心臓障害	n (%)	6 (18.2)	1 (3.0)	1 (3.0)
Palpitations	動悸	n (%)	2 (6.1)	1 (3.0)	0
Angina Pectoris	狭心症	n (%)	0	1 (3.0)	0
Bradycardia	徐脈	n (%)	1 (3.0)	0	0
Cyanosis	チアノーゼ	n (%)	1 (3.0)	0	0
Extrasystoles	期外収縮	n (%)	1 (3.0)	0	0
Pericardial Effusion	心嚢液貯留	n (%)	1 (3.0)	0	0
Ventricular Extrasystoles	心室性期外収縮	n (%)	1 (3.0)	0	0
Ventricular Tachycardia	心室性頻脈	n (%)	0	0	1 (3.0)
Congenital, Familial And Genetic Disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	n (%)	0	1 (3.0)	0
Fabry's Disease	ファブリ病	n (%)	0	1 (3.0)	0
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	n (%)	6 (18.2)	0	0
Tinnitus	耳鳴	n (%)	3 (9.1)	0	0
Ear Pain	耳痛	n (%)	2 (6.1)	0	0
Vertigo	回転性めまい	n (%)	2 (6.1)	0	0
Cerumen Impaction	耳垢栓塞	n (%)	1 (3.0)	0	0
Hypoacusis	聴力低下	n (%)	1 (3.0)	0	0
Endocrine Disorders	内分泌障害	n (%)	0	1 (3.0)	0
Empty Sella Syndrome	エンプティセラ症候群	n (%)	0	1 (3.0)	0
Eye Disorders	眼障害	n (%)	3 (9.1)	1 (3.0)	1 (3.0)
Cataract	白内障	n (%)	0	1 (3.0)	0
Conjunctivitis	結膜炎	n (%)	1 (3.0)	0	0
Eye Pain	眼痛	n (%)	0	0	1 (3.0)
Eye Pruritus	眼そう痒症	n (%)	1 (3.0)	0	0
Iritis	虹彩炎	n (%)	1 (3.0)	0	0
Uveitis	ブドウ膜炎	n (%)	1 (3.0)	0	0
Visual Impairment	視力障害	n (%)	1 (3.0)	0	0
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	n (%)	16 (48.5)	5 (15.2)	1 (3.0)
Diarrhoea	下痢	n (%)	6 (18.2)	0	0
Nausea	悪心	n (%)	4 (12.1)	1 (3.0)	1 (3.0)
Abdominal Pain	腹痛	n (%)	3 (9.1)	2 (6.1)	0

			AT1001-AT1001 0-30 Months (N=33)		
System Organ Class Preferred Term		**Statistic**	**Mild**	**Moderate**	**Severe**
Vomiting	嘔吐	n (%)	3 (9.1)	1 (3.0)	0
Toothache	歯痛	n (%)	2 (6.1)	1 (3.0)	0
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	n (%)	2 (6.1)	0	0
Constipation	便秘	n (%)	2 (6.1)	0	0
Dyspepsia	消化不良	n (%)	1 (3.0)	1 (3.0)	0
Flatulence	鼓腸	n (%)	2 (6.1)	0	0
Abdominal Discomfort	腹部不快感	n (%)	1 (3.0)	0	0
Change Of Bowel Habit	便習慣変化	n (%)	1 (3.0)	0	0
Diverticulum Intestinal	腸憩室	n (%)	1 (3.0)	0	0
Dry Mouth	口内乾燥	n (%)	1 (3.0)	0	0
Dysphagia	嚥下障害	n (%)	1 (3.0)	0	0
Gastric Disorder	胃障害	n (%)	1 (3.0)	0	0
Gastritis	胃炎	n (%)	1 (3.0)	0	0
Gastrooesophageal Reflux Disease	胃食道逆流性疾患	n (%)	1 (3.0)	0	0
Gingival Pain	歯肉痛	n (%)	1 (3.0)	0	0
Haemorrhoidal Haemorrhage	痔出血	n (%)	1 (3.0)	0	0
Haemorrhoids	痔核	n (%)	1 (3.0)	0	0
Inguinal Hernia	鼠径ヘルニア	n (%)	0	1 (3.0)	0
Irritable Bowel Syndrome	過敏性腸症候群	n (%)	1 (3.0)	0	0
Large Intestine Polyp	大腸ポリープ	n (%)	1 (3.0)	0	0
Oesophagitis	食道炎	n (%)	1 (3.0)	0	0
Tooth Loss	歯の脱落	n (%)	1 (3.0)	0	0
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	n (%)	7 (21.2)	7 (21.2)	0
Pain	疼痛	n (%)	3 (9.1)	1 (3.0)	0
Pyrexia	発熱	n (%)	3 (9.1)	1 (3.0)	0
Fatigue	疲労	n (%)	1 (3.0)	1 (3.0)	0
Influenza Like Illness	インフルエンザ様疾患	n (%)	1 (3.0)	1 (3.0)	0
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	n (%)	0	2 (6.1)	0
Calcinosis	石灰沈着症	n (%)	1 (3.0)	0	0
Chest Pain	胸痛	n (%)	0	1 (3.0)	0
Chills	悪寒	n (%)	0	1 (3.0)	0
Cyst	嚢胞	n (%)	1 (3.0)	0	0
Feeling Abnormal	異常感	n (%)	1 (3.0)	0	0
Feeling Hot	熱感	n (%)	1 (3.0)	0	0
Local Swelling	局所腫脹	n (%)	1 (3.0)	0	0
Medical Device Pain	医療機器による疼痛	n (%)	0	1 (3.0)	0
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	n (%)	2 (6.1)	1 (3.0)	1 (3.0)
Bile Duct Stone	胆管結石	n (%)	0	1 (3.0)	0

			AT1001-AT1001 0-30 Months (N=33)		
System Organ Class Preferred Term		**Statistic**	**Mild**	**Moderate**	**Severe**
Cholelithiasis	胆石症	n (%)	0	0	1 (3.0)
Gallbladder Disorder	胆嚢障害	n (%)	1 (3.0)	0	0
Gallbladder Polyp	胆嚢ポリープ	n (%)	1 (3.0)	0	0
Hepatic Function Abnormal	肝機能異常	n (%)	1 (3.0)	0	0
Hepatic Steatosis	脂肪肝	n (%)	1 (3.0)	0	0
Immune System Disorders	免疫系障害	n (%)	1 (3.0)	0	0
Seasonal Allergy	季節性アレルギー	n (%)	1 (3.0)	0	0
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	n (%)	19 (57.6)	7 (21.2)	2 (6.1)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	n (%)	14 (42.4)	0	0
Influenza	インフルエンザ	n (%)	8 (24.2)	1 (3.0)	0
Urinary Tract Infection	尿路感染	n (%)	5 (15.2)	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	n (%)	2 (6.1)	2 (6.1)	0
Bronchitis	気管支炎	n (%)	2 (6.1)	1 (3.0)	0
Lower Respiratory Tract Infection	下気道感染	n (%)	0	3 (9.1)	0
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	n (%)	2 (6.1)	1 (3.0)	0
Cystitis	膀胱炎	n (%)	2 (6.1)	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	n (%)	1 (3.0)	1 (3.0)	0
Herpes Zoster	帯状疱疹	n (%)	1 (3.0)	0	1 (3.0)
Pharyngitis	咽頭炎	n (%)	2 (6.1)	0	0
Pneumonia	肺炎	n (%)	1 (3.0)	1 (3.0)	0
Endocarditis	心内膜炎	n (%)	0	0	1 (3.0)
Gastrointestinal Infection	消化管感染	n (%)	1 (3.0)	0	0
Gingival Infection	歯肉感染	n (%)	1 (3.0)	0	0
Herpes Virus Infection	ヘルペスウイルス感染	n (%)	1 (3.0)	0	0
Oral Herpes	口腔ヘルペス	n (%)	1 (3.0)	0	0
Otitis Externa	外耳炎	n (%)	1 (3.0)	0	0
Perineal Abscess	会陰膿瘍	n (%)	0	1 (3.0)	0
Rhinitis	鼻炎	n (%)	1 (3.0)	0	0
Tinea Pedis	足部白癬	n (%)	1 (3.0)	0	0
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	n (%)	6 (18.2)	2 (6.1)	0
Fall	転倒	n (%)	3 (9.1)	0	0
Upper Limb Fracture	上肢骨折	n (%)	0	2 (6.1)	0
Accidental Overdose	偶発的過量投与	n (%)	0	1 (3.0)	0
Contusion	挫傷	n (%)	1 (3.0)	0	0
Limb Injury	四肢損傷	n (%)	1 (3.0)	0	0
Meniscus Injury	半月板損傷	n (%)	1 (3.0)	0	0
Muscle Strain	肉離れ	n (%)	1 (3.0)	0	0

			AT1001-AT1001 0-30 Months (N=33)		
System Organ Class Preferred Term		**Statistic**	**Mild**	**Moderate**	**Severe**
Investigations	臨床検査	n (%)	7 (21.2)	4 (12.1)	0
Blood Creatine Phosphokinase Increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	n (%)	4 (12.1)	1 (3.0)	0
Protein Urine Present	尿中蛋白陽性	n (%)	3 (9.1)	1 (3.0)	0
Weight Decreased	体重減少	n (%)	2 (6.1)	0	0
Albumin Urine Present	尿中アルブミン陽性	n (%)	1 (3.0)	0	0
Blood Alkaline Phosphatase Increased	血中アルカリホスファターゼ増加	n (%)	1 (3.0)	0	0
Blood Bicarbonate Decreased	血中重炭酸塩減少	n (%)	1 (3.0)	0	0
Blood Bilirubin Increased	血中ビリルビン増加	n (%)	1 (3.0)	0	0
Blood Cholesterol Increased	血中コレステロール増加	n (%)	1 (3.0)	0	0
Blood Creatinine Increased	血中クレアチニン増加	n (%)	1 (3.0)	0	0
Blood Lactate Dehydrogenase Increased	血中乳酸脱水素酵素増加	n (%)	1 (3.0)	0	0
Electrocardiogram T Wave Inversion	心電図T波逆転	n (%)	1 (3.0)	0	0
Heart Rate Irregular	心拍数不整	n (%)	1 (3.0)	0	0
Hepatic Enzyme Increased	肝酵素上昇	n (%)	0	1 (3.0)	0
Liver Function Test Abnormal	肝機能検査異常	n (%)	1 (3.0)	0	0
Platelet Count Decreased	血小板数減少	n (%)	1 (3.0)	0	0
Weight Increased	体重増加	n (%)	0	1 (3.0)	0
White Blood Cell Count Decreased	白血球数減少	n (%)	0	1 (3.0)	0
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	n (%)	2 (6.1)	3 (9.1)	0
Obesity	肥満	n (%)	0	2 (6.1)	0
Dehydration	脱水	n (%)	1 (3.0)	0	0
Folate Deficiency	葉酸欠乏	n (%)	1 (3.0)	0	0
Hypoglycaemia	低血糖症	n (%)	0	1 (3.0)	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	n (%)	1 (3.0)	0	0
Iron Deficiency	鉄欠乏	n (%)	1 (3.0)	0	0
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	n (%)	9 (27.3)	10 (30.3)	0
Myalgia	筋肉痛	n (%)	5 (15.2)	0	0

			AT1001-AT1001 0-30 Months (N=33)		
System Organ Class Preferred Term		**Statistic**	**Mild**	**Moderate**	**Severe**
Arthralgia	関節痛	n (%)	1 (3.0)	3 (9.1)	0
Back Pain	背部痛	n (%)	1 (3.0)	2 (6.1)	0
Neck Pain	頚部痛	n (%)	2 (6.1)	1 (3.0)	0
Muscle Spasms	筋痙縮	n (%)	2 (6.1)	0	0
Musculoskeletal Pain	筋骨格痛	n (%)	2 (6.1)	0	0
Pain In Extremity	四肢痛	n (%)	1 (3.0)	1 (3.0)	0
Arthritis	関節炎	n (%)	1 (3.0)	0	0
Clubbing	ばち状指	n (%)	1 (3.0)	0	0
Flank Pain	側腹部痛	n (%)	1 (3.0)	0	0
Foot Deformity	足変形	n (%)	1 (3.0)	0	0
Groin Pain	鼠径部痛	n (%)	1 (3.0)	0	0
Joint Range Of Motion Decreased	関節可動域低下	n (%)	0	1 (3.0)	0
Joint Stiffness	関節硬直	n (%)	1 (3.0)	0	0
Joint Swelling	関節腫脹	n (%)	1 (3.0)	0	0
Muscle Fatigue	筋肉疲労	n (%)	1 (3.0)	0	0
Muscular Weakness	筋力低下	n (%)	1 (3.0)	0	0
Musculoskeletal Chest Pain	筋骨格系胸痛	n (%)	0	1 (3.0)	0
Musculoskeletal Stiffness	筋骨格硬直	n (%)	1 (3.0)	0	0
Temporomandibular Joint Syndrome	顎関節症候群	n (%)	0	1 (3.0)	0
Tendonitis	腱炎	n (%)	0	1 (3.0)	0
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	n (%)	2 (6.1)	1 (3.0)	0
Abdominal Neoplasm	腹部新生物	n (%)	0	1 (3.0)	0
Adenoma Benign	良性腺腫	n (%)	1 (3.0)	0	0
Basal Cell Carcinoma	基底細胞癌	n (%)	1 (3.0)	0	0
Phaeochromocytoma	褐色細胞腫	n (%)	0	1 (3.0)	0
Nervous System Disorders	神経系障害	n (%)	9 (27.3)	6 (18.2)	2 (6.1)
Headache	頭痛	n (%)	8 (24.2)	3 (9.1)	1 (3.0)
Dizziness	浮動性めまい	n (%)	4 (12.1)	1 (3.0)	0
Tremor	振戦	n (%)	2 (6.1)	1 (3.0)	0
Burning Feet Syndrome	灼熱足症候群	n (%)	2 (6.1)	0	0
Neuralgia	神経痛	n (%)	1 (3.0)	1 (3.0)	0
Paraesthesia	錯感覚	n (%)	2 (6.1)	0	0
Amnesia	健忘	n (%)	0	1 (3.0)	0
Carotid Artery Aneurysm	頚動脈瘤	n (%)	0	1 (3.0)	0
Cerebral Atrophy	大脳萎縮	n (%)	0	1 (3.0)	0
Disturbance In Attention	注意力障害	n (%)	1 (3.0)	0	0

			AT1001-AT1001 0-30 Months (N=33)		
System Organ Class Preferred Term		**Statistic**	**Mild**	**Moderate**	**Severe**
Embolic Stroke	塞栓性脳卒中	n (%)	0	0	1 (3.0)
Hyporeflexia	反射減弱	n (%)	1 (3.0)	0	0
Loss Of Consciousness	意識消失	n (%)	1 (3.0)	0	0
Memory Impairment	記憶障害	n (%)	1 (3.0)	0	0
Migraine	片頭痛	n (%)	1 (3.0)	0	0
Transient Ischaemic Attack	一過性脳虚血発作	n (%)	0	1 (3.0)	0
Vertebrobasilar Dolichoectasia	椎骨脳底動脈伸展拡張症	n (%)	0	1 (3.0)	0
White Matter Lesion	白質病変	n (%)	0	1 (3.0)	0
Psychiatric Disorders	精神障害	n (%)	5 (15.2)	3 (9.1)	1 (3.0)
Depression	うつ病	n (%)	1 (3.0)	2 (6.1)	0
Insomnia	不眠症	n (%)	2 (6.1)	1 (3.0)	0
Anxiety	不安	n (%)	1 (3.0)	0	0
Attention-Seeking Behaviour	注意喚起行動	n (%)	1 (3.0)	0	0
Bradyphrenia	精神緩慢	n (%)	1 (3.0)	0	0
Confusional State	錯乱状態	n (%)	0	1 (3.0)	0
Libido Decreased	リビドー減退	n (%)	1 (3.0)	0	0
Mania	躁病	n (%)	1 (3.0)	0	0
Panic Attack	パニック発作	n (%)	0	1 (3.0)	0
Sleep Disorder	睡眠障害	n (%)	0	1 (3.0)	0
Stress	ストレス	n (%)	0	1 (3.0)	0
Suicidal Ideation	自殺念慮	n (%)	0	0	1 (3.0)
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	n (%)	3 (9.1)	1 (3.0)	0
Proteinuria	蛋白尿	n (%)	1 (3.0)	1 (3.0)	0
Renal Impairment	腎機能障害	n (%)	2 (6.1)	0	0
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	n (%)	5 (15.2)	1 (3.0)	0
Dysmenorrhoea	月経困難症	n (%)	2 (6.1)	0	0
Breast Calcifications	乳房石灰化	n (%)	1 (3.0)	0	0
Erectile Dysfunction	勃起不全	n (%)	1 (3.0)	0	0
Fibrocystic Breast Disease	線維嚢胞性乳腺疾患	n (%)	0	1 (3.0)	0
Genital Haemorrhage	性器出血	n (%)	1 (3.0)	0	0
Menorrhagia	月経過多	n (%)	1 (3.0)	0	0
Menstruation Irregular	不規則月経	n (%)	1 (3.0)	0	0
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	n (%)	8 (24.2)	1 (3.0)	1 (3.0)
Cough	咳嗽	n (%)	4 (12.1)	1 (3.0)	1 (3.0)
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	n (%)	3 (9.1)	0	0

			AT1001-AT1001 0-30 Months (N=33)		
System Organ Class Preferred Term		**Statistic**	**Mild**	**Moderate**	**Severe**
Dyspnoea	呼吸困難	n (%)	2 (6.1)	0	0
Epistaxis	鼻出血	n (%)	2 (6.1)	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	n (%)	2 (6.1)	0	0
Asthma	喘息	n (%)	1 (3.0)	0	0
Haemoptysis	喀血	n (%)	1 (3.0)	0	0
Productive Cough	湿性咳嗽	n (%)	1 (3.0)	0	0
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	n (%)	8 (24.2)	1 (3.0)	0
Hyperhidrosis	多汗症	n (%)	3 (9.1)	0	0
Rash	発疹	n (%)	2 (6.1)	0	0
Actinic Keratosis	日光性角化症	n (%)	1 (3.0)	0	0
Alopecia	脱毛症	n (%)	1 (3.0)	0	0
Hyperkeratosis	過角化	n (%)	1 (3.0)	0	0
Night Sweats	寝汗	n (%)	1 (3.0)	0	0
Pigmentation Disorder	色素沈着障害	n (%)	1 (3.0)	0	0
Pruritus	そう痒症	n (%)	1 (3.0)	0	0
Psoriasis	乾癬	n (%)	0	1 (3.0)	0
Skin Discolouration	皮膚変色	n (%)	1 (3.0)	0	0
Skin Lesion	皮膚病変	n (%)	1 (3.0)	0	0
Skin Striae	皮膚線条	n (%)	1 (3.0)	0	0
Stasis Dermatitis	うっ滞性皮膚炎	n (%)	1 (3.0)	0	0
Vascular Disorders	血管障害	n (%)	2 (6.1)	0	0
Aortic Arteriosclerosis	大動脈硬化症	n (%)	1 (3.0)	0	0
Hot Flush	ほてり	n (%)	1 (3.0)	0	0

Notes: Adverse Events are coded using the MedDRA dictionary (Version 16.1).
Path: \JNDA\JNDA Responses Sep2017\Excel programs\T14_03_01_07_03_02_TEAE_Sev_mig_mig.sas Creation Date: 2017-10-30T13:30:27
Source: AT1001-012 30-month CSR(m5.3.5.1.1) Table 14.3.1.7.2-2

表 2.7.4 - 68　　AT1001-012 試験の 18～30-Month で発現した重症度別因果関係を問わない TEAE（ERT-本剤群、安全性解析対象集団）

			Treatment Group					
			ERT-Migalastat During 0-18 Months (N=15)			ERT-Migalastat During 18-30 Months (N=15)		
System Organ Class Preferred Term		**Statistic**	**Mild**	**Moderate**	**Severe**	**Mild**	**Moderate**	**Severe**
Number of Treatment Emergent Adverse Events		n	104	35	4	84	29	4
Number of Subjects with Any Treatment Emergent Adverse Events		n (%)	4 (27)	9 (60)	2 (13)	5 (33)	8 (53)	2 (13)
Blood And Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Anaemia	貧血	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Cardiac Disorders	心臓障害	n (%)	0	2 (13)	1 (7)	0	2 (13)	0
Arrhythmia	不整脈	n (%)	0	1 (7)	0	0	0	0
Atrial Fibrillation	心房細動	n (%)	0	1 (7)	0	0	1 (7)	0
Cardiac Failure Chronic	慢性心不全	n (%)	0	0	1 (7)	0	0	0
Palpitations	動悸	n (%)	0	0	0	0	1 (7)	0
Congenital, Familial And Genetic Disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Fabry's Disease	ファブリ病	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	n (%)	0	1 (7)	0	2 (13)	0	0
Vertigo	回転性めまい	n (%)	0	1 (7)	0	0	0	0
Ear Disorder	耳の障害	n (%)	0	0	0	1 (7)	0	0
Tinnitus	耳鳴	n (%)	0	0	0	1 (7)	0	0
Eye Disorders	眼障害	n (%)	1 (7)	1 (7)	0	0	0	0
Dry Eye	眼乾燥	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Vision Blurred	霧視	n (%)	0	1 (7)	0	0	0	0
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	n (%)	5 (33)	2 (13)	1 (7)	8 (53)	1 (7)	2 (13)

			Treatment Group					
			ERT-Migalastat During 0-18 Months (N=15)			ERT-Migalastat During 18-30 Months (N=15)		
System Organ Class Preferred Term		**Statistic**	**Mild**	**Moderate**	**Severe**	**Mild**	**Moderate**	**Severe**
Vomiting	嘔吐	n (%)	2 (13)	1 (7)	0	4 (27)	0	0
Abdominal Pain	腹痛	n (%)	1 (7)	1 (7)	0	1 (7)	0	1 (7)
Diarrhoea	下痢	n (%)	2 (13)	0	0	2 (13)	2 (13)	0
Gastritis	胃炎	n (%)	1 (7)	1 (7)	0	0	0	0
Abdominal Discomfort	腹部不快感	n (%)	1 (7)	0	0	1 (7)	0	0
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	n (%)	0	1 (7)	0	1 (7)	0	0
Constipation	便秘	n (%)	1 (7)	0	0	1 (7)	0	0
Dry Mouth	口内乾燥	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	n (%)	0	1 (7)	0	1 (7)	0	0
Gastrointestinal Obstruction	胃腸管閉塞	n (%)	0	0	1 (7)	0	0	0
Hernial Eventration	内臓ヘルニア	n (%)	0	1 (7)	0	0	0	1 (7)
Nausea	悪心	n (%)	1 (7)	0	0	1 (7)	1 (7)	0
Abdominal Tenderness	腹部圧痛	n (%)	0	0	0	1 (7)	0	0
Food Poisoning	食中毒	n (%)	0	0	0	0	1 (7)	0
Periproctitis	肛門周囲炎	n (%)	0	0	0	1 (7)	0	0
Toothache	歯痛	n (%)	0	0	0	1 (7)	0	0
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	n (%)	5 (33)	3 (20)	0	4 (27)	3 (20)	0
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	n (%)	2 (13)	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	n (%)	1 (7)	1 (7)	0	1 (7)	1 (7)	0
Asthenia	無力症	n (%)	0	1 (7)	0	0	0	0
Device Malfunction	医療機器機能不良	n (%)	0	1 (7)	0	0	1 (7)	0
Fatigue	疲労	n (%)	1 (7)	0	0	1 (7)	1 (7)	0
Infusion Site Inflammation	注入部位炎症	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Infusion Site Pain	注入部位疼痛	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Feeling Hot	熱感	n (%)	0	0	0	1 (7)	0	0
Hunger	空腹	n (%)	0	0	0	1 (7)	0	0
Influenza Like Illness	インフルエンザ様疾患	n (%)	0	0	0	1 (7)	0	0

			Treatment Group					
			ERT-Migalastat During 0-18 Months (N=15)			ERT-Migalastat During 18-30 Months (N=15)		
System Organ Class Preferred Term		**Statistic**	**Mild**	**Moderate**	**Severe**	**Mild**	**Moderate**	**Severe**
Local Swelling	局所腫脹	n (%)	0	0	0	1 (7)	0	0
Non-Cardiac Chest Pain	非心臓性胸痛	n (%)	0	0	0	1 (7)	0	0
Pain	疼痛	n (%)	0	0	0	1 (7)	0	0
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	n (%)	10 (67)	2 (13)	0	7 (47)	5 (33)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	n (%)	4 (27)	0	0	5 (33)	0	0
Bronchitis	気管支炎	n (%)	3 (20)	0	0	1 (7)	1 (7)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	n (%)	3 (20)	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	n (%)	2 (13)	0	0	2 (13)	1 (7)	0
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	n (%)	2 (13)	0	0	1 (7)	0	0
Catheter Site Infection	カテーテル留置部位感染	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	n (%)	1 (7)	0	0	0	1 (7)	0
Device Related Sepsis	医療機器関連敗血症	n (%)	0	1 (7)	0	0	0	0
Ear Infection	耳感染	n (%)	1 (7)	0	0	1 (7)	0	0
Fungal Infection	真菌感染	n (%)	1 (7)	0	0	1 (7)	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal Infection	消化管感染	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Gingival Infection	歯肉感染	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Impetigo	膿痂疹	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Pharyngitis Streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Respiratory Tract Infection	気道感染	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	n (%)	0	1 (7)	0	0	0	0
Tooth Infection	歯感染	n (%)	1 (7)	0	0	0	1 (7)	0
Urinary Tract Infection	尿路感染	n (%)	0	1 (7)	0	1 (7)	0	0
Clostridium Difficile Infection	クロストリジウム・ディフィシレ感染	n (%)	0	0	0	0	1 (7)	0
Oral Fungal Infection	口腔真菌感染	n (%)	0	0	0	1 (7)	0	0
Pilonidal Cyst	毛巣嚢胞	n (%)	0	0	0	1 (7)	0	0

			Treatment Group					
			ERT-Migalastat During 0-18 Months (N=15)			ERT-Migalastat During 18-30 Months (N=15)		
System Organ Class Preferred Term		**Statistic**	**Mild**	**Moderate**	**Severe**	**Mild**	**Moderate**	**Severe**
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	n (%)	4 (27)	2 (13)	0	2 (13)	1 (7)	0
Procedural Pain	処置による疼痛	n (%)	2 (13)	0	0	0	0	0
Contusion	挫傷	n (%)	0	1 (7)	0	0	0	0
Face Injury	顔面損傷	n (%)	0	1 (7)	0	0	0	0
Fall	転倒	n (%)	1 (7)	0	0	1 (7)	0	0
Heat Exhaustion	熱疲労	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Infusion Related Reaction	注入に伴う反応	n (%)	0	1 (7)	0	0	0	0
Muscle Strain	肉離れ	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Procedural Hypertension	処置による高血圧	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Procedural Hypotension	処置による低血圧	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Procedural Nausea	処置による悪心	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Procedural Vomiting	処置による嘔吐	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Ligament Sprain	靭帯捻挫	n (%)	0	0	0	0	1 (7)	0
Road Traffic Accident	交通事故	n (%)	0	0	0	1 (7)	0	0
Investigations	臨床検査	n (%)	1 (7)	1 (7)	0	3 (20)	0	0
Alanine Aminotransferase Increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Aspartate Aminotransferase Increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Blood Glucose Increased	血中ブドウ糖増加	n (%)	0	1 (7)	0	0	0	0
Blood Potassium Decreased	血中カリウム減少	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Gamma-Glutamyltransferase Increased	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	n (%)	0	1 (7)	0	0	0	0
Glucose Urine Present	尿中ブドウ糖陽性	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Blood Creatine Phosphokinase Increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	n (%)	0	0	0	2 (13)	0	0
Heart Sounds Abnormal	心音異常	n (%)	0	0	0	1 (7)	0	0

			Treatment Group					
			ERT-Migalastat During 0-18 Months (N=15)			ERT-Migalastat During 18-30 Months (N=15)		
System Organ Class Preferred Term		**Statistic**	**Mild**	**Moderate**	**Severe**	**Mild**	**Moderate**	**Severe**
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	n (%)	2 (13)	0	0	0	2 (13)	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Iron Deficiency	鉄欠乏	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Vitamin B12 Deficiency	ビタミンＢ１２欠乏	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Diabetes Mellitus	糖尿病	n (%)	0	0	0	0	2 (13)	0
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	n (%)	2 (13)	2 (13)	0	5 (33)	1 (7)	0
Back Pain	背部痛	n (%)	2 (13)	1 (7)	0	0	1 (7)	0
Arthralgia	関節痛	n (%)	1 (7)	1 (7)	0	2 (13)	0	0
Pain In Extremity	四肢痛	n (%)	1 (7)	1 (7)	0	1 (7)	0	0
Myalgia	筋肉痛	n (%)	1 (7)	0	0	1 (7)	0	0
Muscle Spasms	筋痙縮	n (%)	0	0	0	2 (13)	0	0
Musculoskeletal Pain	筋骨格痛	n (%)	0	0	0	1 (7)	0	0
Musculoskeletal Stiffness	筋骨格硬直	n (%)	0	0	0	1 (7)	0	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	n (%)	0	0	0	1 (7)	0	0
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	n (%)	1 (7)	0	0	1 (7)	0	0
Neoplasm	新生物	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Lipoma	脂肪腫	n (%)	0	0	0	1 (7)	0	0
Nervous System Disorders	神経系障害	n (%)	4 (27)	3 (20)	0	3 (20)	5 (33)	0
Headache	頭痛	n (%)	4 (27)	1 (7)	0	2 (13)	1 (7)	0
Dizziness	浮動性めまい	n (%)	1 (7)	0	0	1 (7)	1 (7)	0
Hyperaesthesia	知覚過敏	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	n (%)	0	1 (7)	0	0	0	0
Neuralgia	神経痛	n (%)	1 (7)	0	0	1 (7)	1 (7)	0
Restless Legs Syndrome	下肢静止不能症候群	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0

			Treatment Group					
			ERT-Migalastat During 0-18 Months (N=15)			ERT-Migalastat During 18-30 Months (N=15)		
System Organ Class Preferred Term		**Statistic**	**Mild**	**Moderate**	**Severe**	**Mild**	**Moderate**	**Severe**
Speech Disorder	会話障害	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Transient Ischaemic Attack	一過性脳虚血発作	n (%)	0	1 (7)	0	0	1 (7)	0
Migraine	片頭痛	n (%)	0	0	0	0	1 (7)	0
Neuropathy Peripheral	末梢性ニューロパチー	n (%)	0	0	0	0	1 (7)	0
Paraesthesia	錯感覚	n (%)	0	0	0	0	1 (7)	0
Poor Quality Sleep	睡眠の質低下	n (%)	0	0	0	2 (13)	0	0
Sensory Loss	感覚消失	n (%)	0	0	0	0	1 (7)	0
Psychiatric Disorders	精神障害	n (%)	0	1 (7)	0	0	1 (7)	0
Mental Status Changes	精神状態変化	n (%)	0	1 (7)	0	0	0	0
Depression	うつ病	n (%)	0	0	0	0	1 (7)	0
Insomnia	不眠症	n (%)	0	0	0	1 (7)	0	0
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	n (%)	1 (7)	0	0	2 (13)	0	0
Hypertonic Bladder	緊張性膀胱	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Nephrolithiasis	腎結石症	n (%)	0	0	0	1 (7)	0	0
Strangury	有痛性排尿困難	n (%)	0	0	0	1 (7)	0	0
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	n (%)	1 (7)	1 (7)	0	0	1 (7)	0
Cervical Dysplasia	子宮頚部上皮異形成	n (%)	0	1 (7)	0	0	0	0
Gynaecomastia	女性化乳房	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Pelvic Pain	骨盤痛	n (%)	0	0	0	0	1 (7)	0
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	n (%)	4 (27)	2 (13)	0	1 (7)	1 (7)	1 (7)
Cough	咳嗽	n (%)	3 (20)	0	0	1 (7)	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	n (%)	1 (7)	1 (7)	0	0	1 (7)	0
Asthma	喘息	n (%)	0	1 (7)	0	0	0	0
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	慢性閉塞性肺疾患	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Nocturnal Dyspnoea	夜間呼吸困難	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0

			Treatment Group					
			ERT-Migalastat During 0-18 Months (N=15)			ERT-Migalastat During 18-30 Months (N=15)		
System Organ Class Preferred Term		**Statistic**	**Mild**	**Moderate**	**Severe**	**Mild**	**Moderate**	**Severe**
Sleep Apnoea Syndrome	睡眠時無呼吸症候群	n (%)	0	1 (7)	0	0	0	0
Atelectasis	無気肺	n (%)	0	0	0	0	0	1 (7)
Nasal Congestion	鼻閉	n (%)	0	0	0	1 (7)	0	0
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	n (%)	0	0	0	1 (7)	0	0
Tonsillar Hypertrophy	扁桃肥大	n (%)	0	0	0	1 (7)	0	0
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	n (%)	3 (20)	1 (7)	0	1 (7)	0	0
Blister	水疱	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Psoriasis	乾癬	n (%)	0	1 (7)	0	0	0	0
Rash	発疹	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Skin Ulcer	皮膚潰瘍	n (%)	0	0	0	1 (7)	0	0
Surgical And Medical Procedures	外科および内科処置	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Rectal Polypectomy	直腸ポリープ切除	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Vascular Disorders	血管障害	n (%)	1 (7)	0	0	1 (7)	0	0
Hypotension	低血圧	n (%)	1 (7)	0	0	0	0	0
Raynaud's Phenomenon	レイノー現象	n (%)	0	0	0	1 (7)	0	0

Notes: ERT-Migalastat treatment group includes subjects who received ERT during the 18-month randomized treatment period and switched to migalastat during the 12-month optional open-label extension (OLE) period.
The Open-Label Extension Population includes all subjects who completed the 18-month randomized treatment period of the study and took at least one dose of migalastat during the 12-month optional extension period.
Adverse Events are coded using the MedDRA dictionary (Version 16.1).
TEAEs presented for 0 – 18 Months period start on or after Randomized Treatment Period first dose date and before Optional Extension Period first dose date or up to 30 days after Randomized Treatment Period last dose date if the subject is not entering Optional Extension Period.
TEAEs presented for 18-30 Months start on or after Optional Extension Period first dose date and up to 30 days after Optional Extension Period last dose date.
Subjects experiencing the same adverse event multiple times are counted only once according to the maximum severity for the corresponding preferred term. Similarly, subjects experiencing multiple adverse events within the same system organ class are counted according to the maximum severity only once for that system organ class.
Adverse Events are sorted alphabetically by system organ class and within each system organ class the preferred term is presented by decreasing order of frequency in the first group.
Percentages are based on the total number of subjects in each treatment group.
ERT: Enzyme Replacement Therapy
Path: \JNDA\JNDA Responses Sep2017\Excel programs\T14_03_01_07_01_02_TEAE_Sev_e.sas Creation Date: 2017-10-03T13:58:48

表 2.7.4 - 69　　AT1001-012 試験の試験治療下で発現した有害事象発現頻度の経時的変化（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Period (Event occurring in the ERT-migalastat group represent those that occurred after the initiation of migalastat)						Total
		1-6	7-12	13-18	19-24	25-30	>30	
Number of Subjects		51	49	45	34	32	14	51
Number of TEAEs		209	112	112	94	51	20	598
Number of Subjects with TEAEs		45 (88)	35 (71)	37 (82)	25 (74)	19 (59)	6 (43)	50 (98)
Cardiac Disorders	心臓障害	3 (6)	5 (10)	1 (2)	2 (6)	2 (6)	1 (7)	11 (22)
Palpitations	動悸	2 (4)	1 (2)	0	2 (6)	1 (3)	1 (7)	5 (10)
Angina Pectoris	狭心症	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)
Atrial Fibrillation	心房細動	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
Bradycardia	徐脈	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Cyanosis	チアノーゼ	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Extrasystoles	期外収縮	0	0	0	0	1 (3)	0	1 (2)
Pericardial Effusion	心嚢液貯留	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
Ventricular Extrasystoles	心室性期外収縮	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
Ventricular Tachycardia	心室性頻脈	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
Congenital, Familial And Genetic Disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
Fabry's Disease	ファブリ病	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	2 (4)	4 (8)	2 (4)	1 (3)	2 (6)	0	9 (18)
Tinnitus	耳鳴	2 (4)	3 (6)	0	0	0	0	5 (10)
Vertigo	回転性めまい	1 (2)	0	0	1 (3)	1 (3)	0	3 (6)
Ear Pain	耳痛	0	0	0	0	2 (6)	0	2 (4)
Cerumen Impaction	耳垢栓塞	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Ear Disorder	耳の障害	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
Hearing Impaired	聴覚障害	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		Period (Event occurring in the ERT-migalastat group represent those that occurred after the initiation of migalastat)						Total
		1-6	7-12	13-18	19-24	25-30	>30	
Hypoacusis	聴力低下	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Vestibular Disorder	前庭障害	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Endocrine Disorders	内分泌障害	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Empty Sella Syndrome	エンプティセラ症候群	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Eye Disorders	眼障害	1 (2)	1 (2)	2 (4)	3 (9)	2 (6)	0	5 (10)
Cataract	白内障	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Eye Pain	眼痛	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Eye Pruritus	眼そう痒症	0	1 (2)	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Iritis	虹彩炎	0	0	0	0	1 (3)	0	1 (2)
Uveitis	ブドウ膜炎	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Visual Impairment	視力障害	0	0	0	0	1 (3)	0	1 (2)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	23 (45)	9 (18)	12 (27)	4 (12)	2 (6)	2 (14)	34 (67)
Diarrhoea	下痢	6 (12)	2 (4)	1 (2)	2 (6)	0	1 (7)	11 (22)
Nausea	悪心	4 (8)	1 (2)	3 (7)	1 (3)	0	0	8 (16)
Vomiting	嘔吐	6 (12)	1 (2)	0	0	1 (3)	0	8 (16)
Abdominal Pain	腹痛	4 (8)	1 (2)	3 (7)	0	0	0	7 (14)
Constipation	便秘	2 (4)	2 (4)	0	0	0	0	4 (8)
Toothache	歯痛	1 (2)	1 (2)	2 (4)	0	0	0	4 (8)
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	1 (2)	1 (2)	2 (4)	0	0	0	3 (6)
Dyspepsia	消化不良	3 (6)	0	0	0	0	0	3 (6)
Abdominal Discomfort	腹部不快感	1 (2)	0	0	1 (3)	0	0	2 (4)
Flatulence	鼓腸	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	2 (4)
Abdominal Tenderness	腹部圧痛	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		Period (Event occurring in the ERT-migalastat group represent those that occurred after the initiation of migalastat)						Total
		1-6	7-12	13-18	19-24	25-30	>30	
Change Of Bowel Habit	便習慣変化	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Diverticulum Intestinal	腸憩室	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
Dry Mouth	口内乾燥	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
Dysphagia	嚥下障害	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Food Poisoning	食中毒	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Gastric Disorder	胃障害	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Gastritis	胃炎	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Gastrooesophageal Reflux Disease	胃食道逆流性疾患	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
Gingival Pain	歯肉痛	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Haemorrhoidal Haemorrhage	痔出血	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Haemorrhoids	痔核	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Hernial Eventration	内臓ヘルニア	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Inguinal Hernia	鼠径ヘルニア	0	0	0	0	1 (3)	1 (7)	1 (2)
Irritable Bowel Syndrome	過敏性腸症候群	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Large Intestine Polyp	大腸ポリープ	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
Oesophagitis	食道炎	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Periproctitis	肛門周囲炎	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
Tooth Loss	歯の脱落	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	10 (20)	7 (14)	7 (16)	4 (12)	2 (6)	2 (14)	24 (47)
Pyrexia	発熱	3 (6)	2 (4)	1 (2)	1 (3)	0	1 (7)	6 (12)
Pain	疼痛	0	0	2 (4)	1 (3)	1 (3)	1 (7)	5 (10)
Fatigue	疲労	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (3)	0	0	4 (8)
Chest Pain	胸痛	1 (2)	2 (4)	0	0	0	0	3 (6)

System Organ Class Preferred Term		Period (Event occurring in the ERT-migalastat group represent those that occurred after the initiation of migalastat)						Total
		1-6	7-12	13-18	19-24	25-30	>30	
Influenza Like Illness	インフルエンザ様疾患	2 (4)	0	1 (2)	0	0	0	3 (6)
Feeling Hot	熱感	2 (4)	0	0	0	0	0	2 (4)
Local Swelling	局所腫脹	0	2 (4)	0	0	0	0	2 (4)
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0	2 (4)
Calcinosis	石灰沈着症	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Chills	悪寒	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Cyst	嚢胞	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Device Malfunction	医療機器機能不良	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Feeling Abnormal	異常感	0	0	0	0	1 (3)	0	1 (2)
Gait Disturbance	歩行障害	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Hunger	空腹	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Medical Device Pain	医療機器による疼痛	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
Non-Cardiac Chest Pain	非心臓性胸痛	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	0	2 (4)	2 (4)	1 (3)	0	0	4 (8)
Bile Duct Stone	胆管結石	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
Cholelithiasis	胆石症	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
Gallbladder Disorder	胆嚢障害	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Gallbladder Polyp	胆嚢ポリープ	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Hepatic Function Abnormal	肝機能異常	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Hepatic Steatosis	脂肪肝	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Immune System Disorders	免疫系障害	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Seasonal Allergy	季節性アレルギー	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	22 (43)	20 (41)	15 (33)	15 (44)	11 (34)	2 (14)	43 (84)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	7 (14)	9 (18)	6 (13)	2 (6)	8 (25)	0	21 (41)

System Organ Class Preferred Term		Period (Event occurring in the ERT-migalastat group represent those that occurred after the initiation of migalastat)						Total
		1-6	7-12	13-18	19-24	25-30	>30	
Influenza	インフルエンザ	3 (6)	5 (10)	2 (4)	1 (3)	2 (6)	1 (7)	12 (24)
Urinary Tract Infection	尿路感染	2 (4)	3 (6)	0	2 (6)	0	0	6 (12)
Bronchitis	気管支炎	3 (6)	1 (2)	1 (2)	1 (3)	0	0	5 (10)
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	2 (4)	1 (2)	3 (7)	0	0	0	5 (10)
Cystitis	膀胱炎	1 (2)	1 (2)	0	2 (6)	1 (3)	0	4 (8)
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (4)	1 (2)	1 (2)	1 (3)	1 (3)	0	4 (8)
Herpes Zoster	帯状疱疹	1 (2)	1 (2)	0	1 (3)	0	0	3 (6)
Lower Respiratory Tract Infection	下気道感染	1 (2)	0	1 (2)	0	1 (3)	1 (7)	3 (6)
Ear Infection	耳感染	2 (4)	0	0	0	0	0	2 (4)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	2 (4)	0	0	0	0	2 (4)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	2 (4)
Pneumonia	肺炎	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0	2 (4)
Clostridium Difficile Infection	クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
Endocarditis	心内膜炎	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Fungal Infection	真菌感染	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Gastrointestinal Infection	消化管感染	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Gingival Infection	歯肉感染	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Herpes Virus Infection	ヘルペスウイルス感染	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Oral Fungal Infection	口腔真菌感染	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Oral Herpes	口腔ヘルペス	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Otitis Externa	外耳炎	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
Perineal Abscess	会陰膿瘍	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		Period (Event occurring in the ERT-migalastat group represent those that occurred after the initiation of migalastat)						Total
		1-6	7-12	13-18	19-24	25-30	>30	
Pilonidal Cyst	毛巣嚢胞	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Rhinitis	鼻炎	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
Tinea Pedis	足部白癬	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Tooth Infection	歯感染	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (8)	1 (2)	5 (11)	3 (9)	1 (3)	0	12 (24)
Fall	転倒	1 (2)	0	2 (4)	0	1 (3)	0	4 (8)
Ligament Sprain	靭帯捻挫	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0	2 (4)
Upper Limb Fracture	上肢骨折	0	1 (2)	0	1 (3)	0	0	2 (4)
Accidental Overdose	偶発的過量投与	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Contusion	挫傷	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Limb Injury	四肢損傷	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Meniscus Injury	半月板損傷	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Muscle Strain	肉離れ	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Road Traffic Accident	交通事故	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Investigations	臨床検査	6 (12)	2 (4)	6 (13)	6 (18)	3 (9)	0	16 (31)
Blood Creatine Phosphokinase Increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (4)	1 (2)	2 (4)	2 (6)	1 (3)	0	7 (14)
Protein Urine Present	尿中蛋白陽性	0	1 (2)	2 (4)	1 (3)	1 (3)	0	4 (8)
Platelet Count Decreased	血小板数減少	1 (2)	0	0	1 (3)	0	0	2 (4)
Weight Decreased	体重減少	1 (2)	0	0	1 (3)	0	0	2 (4)
White Blood Cell Count Decreased	白血球数減少	2 (4)	0	0	0	0	0	2 (4)
Albumin Urine Present	尿中アルブミン陽性	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		Period (Event occurring in the ERT-migalastat group represent those that occurred after the initiation of migalastat)						Total
		1-6	7-12	13-18	19-24	25-30	>30	
Blood Alkaline Phosphatase Increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Blood Bicarbonate Decreased	血中重炭酸塩減少	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Blood Bilirubin Increased	血中ビリルビン増加	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Blood Cholesterol Increased	血中コレステロール増加	0	0	0	0	1 (3)	0	1 (2)
Blood Creatinine Increased	血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Blood Lactate Dehydrogenase Increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Body Temperature Increased	体温上昇	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Electrocardiogram T Wave Inversion	心電図T波逆転	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Haemoglobin Decreased	ヘモグロビン減少	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Heart Rate Irregular	心拍数不整	0	0	1 (2)	1 (3)	0	0	1 (2)
Heart Sounds Abnormal	心音異常	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Hepatic Enzyme Increased	肝酵素上昇	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Liver Function Test Abnormal	肝機能検査異常	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Weight Increased	体重増加	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	4 (8)	2 (4)	1 (2)	1 (3)	0	0	7 (14)
Diabetes Mellitus	糖尿病	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	2 (4)
Obesity	肥満	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0	2 (4)
Dehydration	脱水	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
Folate Deficiency	葉酸欠乏	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Hypoglycaemia	低血糖症	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Iron Deficiency	鉄欠乏	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		Period (Event occurring in the ERT-migalastat group represent those that occurred after the initiation of migalastat)						Total
		1-6	7-12	13-18	19-24	25-30	>30	
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	12 (24)	9 (18)	12 (27)	5 (15)	3 (9)	3 (21)	27 (53)
Arthralgia	関節痛	2 (4)	3 (6)	1 (2)	2 (6)	0	0	6 (12)
Myalgia	筋肉痛	3 (6)	1 (2)	1 (2)	1 (3)	0	0	6 (12)
Back Pain	背部痛	2 (4)	0	2 (4)	1 (3)	0	0	5 (10)
Muscle Spasms	筋痙縮	2 (4)	0	0	1 (3)	0	1 (7)	4 (8)
Musculoskeletal Pain	筋骨格痛	0	1 (2)	0	1 (3)	0	1 (7)	3 (6)
Neck Pain	頚部痛	0	1 (2)	1 (2)	0	0	1 (7)	3 (6)
Pain In Extremity	四肢痛	2 (4)	0	0	0	1 (3)	1 (7)	3 (6)
Musculoskeletal Stiffness	筋骨格硬直	0	1 (2)	0	0	1 (3)	0	2 (4)
Arthritis	関節炎	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Clubbing	ばち状指	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
Flank Pain	側腹部痛	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Foot Deformity	足変形	0	0	0	0	0	1 (7)	1 (2)
Groin Pain	鼠径部痛	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
Joint Laxity	関節弛緩	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Joint Range Of Motion Decreased	関節可動域低下	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
Joint Stiffness	関節硬直	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Joint Swelling	関節腫脹	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Muscle Fatigue	筋肉疲労	0	0	0	0	1 (3)	0	1 (2)
Muscular Weakness	筋力低下	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Musculoskeletal Chest Pain	筋骨格系胸痛	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Sjogren's Syndrome	シェーグレン症候群	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		Period (Event occurring in the ERT-migalastat group represent those that occurred after the initiation of migalastat)						Total
		1-6	7-12	13-18	19-24	25-30	>30	
Temporomandibular Joint Syndrome	顎関節症候群	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Tendonitis	腱炎	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Tenosynovitis	腱鞘炎	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (6)	1 (2)	1 (2)	0	0	0	4 (8)
Abdominal Neoplasm	腹部新生物	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Adenoma Benign	良性腺腫	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Basal Cell Carcinoma	基底細胞癌	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
Lipoma	脂肪腫	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Phaeochromocytoma	褐色細胞腫	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Nervous System Disorders	神経系障害	21 (41)	9 (18)	7 (16)	7 (21)	5 (16)	2 (14)	28 (55)
Headache	頭痛	10 (20)	3 (6)	3 (7)	3 (9)	1 (3)	1 (7)	16 (31)
Dizziness	浮動性めまい	4 (8)	2 (4)	3 (7)	1 (3)	1 (3)	0	8 (16)
Neuralgia	神経痛	2 (4)	1 (2)	0	0	1 (3)	0	4 (8)
Paraesthesia	錯感覚	2 (4)	1 (2)	1 (2)	0	1 (3)	1 (7)	3 (6)
Tremor	振戦	1 (2)	0	0	1 (3)	2 (6)	0	3 (6)
Burning Feet Syndrome	灼熱足症候群	0	1 (2)	0	1 (3)	0	0	2 (4)
Migraine	片頭痛	1 (2)	1 (2)	0	1 (3)	0	0	2 (4)
Poor Quality Sleep	睡眠の質低下	2 (4)	0	0	0	0	0	2 (4)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	2 (4)
Transient Ischaemic Attack	一過性脳虚血発作	1 (2)	0	0	1 (3)	0	0	2 (4)
Amnesia	健忘	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Ataxia	運動失調	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		Period (Event occurring in the ERT-migalastat group represent those that occurred after the initiation of migalastat)						Total
		1-6	7-12	13-18	19-24	25-30	>30	
Carotid Artery Aneurysm	頚動脈瘤	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Cerebral Atrophy	大脳萎縮	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Disturbance In Attention	注意力障害	0	0	0	0	1 (3)	0	1 (2)
Embolic Stroke	塞栓性脳卒中	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Hyporeflexia	反射減弱	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Loss Of Consciousness	意識消失	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Memory Impairment	記憶障害	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Neuropathy Peripheral	末梢性ニューロパチー	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
Post Herpetic Neuralgia	ヘルペス後神経痛	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Sensory Loss	感覚消失	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Vertebrobasilar Dolichoectasia	椎骨脳底動脈伸展拡張症	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
White Matter Lesion	白質病変	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Psychiatric Disorders	精神障害	6 (12)	1 (2)	2 (4)	2 (6)	3 (9)	0	11 (22)
Insomnia	不眠症	2 (4)	1 (2)	0	1 (3)	1 (3)	0	5 (10)
Depression	うつ病	2 (4)	0	1 (2)	0	1 (3)	0	4 (8)
Anxiety	不安	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Attention-Seeking Behaviour	注意喚起行動	0	0	0	0	1 (3)	0	1 (2)
Bradyphrenia	精神緩慢	0	0	0	0	1 (3)	0	1 (2)
Confusional State	錯乱状態	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Libido Decreased	リビドー減退	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Mania	躁病	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Panic Attack	パニック発作	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Sleep Disorder	睡眠障害	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Stress	ストレス	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		Period (Event occurring in the ERT-migalastat group represent those that occurred after the initiation of migalastat)						Total
		1-6	7-12	13-18	19-24	25-30	>30	
Suicidal Ideation	自殺念慮	0	0	0	0	1 (3)	0	1 (2)
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	2 (4)	0	2 (4)	2 (6)	0	0	6 (12)
Proteinuria	蛋白尿	1 (2)	0	0	1 (3)	0	0	2 (4)
Renal Impairment	腎機能障害	0	0	1 (2)	1 (3)	0	0	2 (4)
Nephrolithiasis	腎結石症	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Strangury	有痛性排尿困難	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	1 (2)	0	2 (4)	2 (6)	1 (3)	1 (7)	7 (14)
Dysmenorrhoea	月経困難症	0	0	0	0	1 (3)	1 (7)	2 (4)
Breast Calcifications	乳房石灰化	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Erectile Dysfunction	勃起不全	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Fibrocystic Breast Disease	線維嚢胞性乳腺疾患	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Genital Haemorrhage	性器出血	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Menorrhagia	月経過多	0	0	0	0	1 (3)	0	1 (2)
Menstruation Irregular	不規則月経	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Pelvic Pain	骨盤痛	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (12)	4 (8)	7 (16)	3 (9)	3 (9)	1 (7)	14 (27)
Cough	咳嗽	1 (2)	0	3 (7)	1 (3)	3 (9)	0	8 (16)
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	0	1 (2)	2 (4)	0	1 (3)	1 (7)	4 (8)
Dyspnoea	呼吸困難	2 (4)	0	0	1 (3)	0	0	3 (6)
Epistaxis	鼻出血	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	0	0	2 (4)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (2)	0	0	0	1 (3)	0	2 (4)
Asthma	喘息	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
Atelectasis	無気肺	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		Period (Event occurring in the ERT-migalastat group represent those that occurred after the initiation of migalastat)						Total
		1-6	7-12	13-18	19-24	25-30	>30	
Haemoptysis	喀血	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Nasal Congestion	鼻閉	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
Productive Cough	湿性咳嗽	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
Tonsillar Hypertrophy	扁桃肥大	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Upper-Airway Cough Syndrome	上気道咳症候群	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	6 (12)	3 (6)	4 (9)	3 (9)	0	0	11 (22)
Hyperhidrosis	多汗症	2 (4)	0	1 (2)	0	0	0	3 (6)
Night Sweats	寝汗	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0	2 (4)
Rash	発疹	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	2 (4)
Actinic Keratosis	日光性角化症	1 (2)	1 (2)	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Alopecia	脱毛症	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Hyperkeratosis	過角化	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Pigmentation Disorder	色素沈着障害	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Pruritus	そう痒症	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Psoriasis	乾癬	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Skin Discolouration	皮膚変色	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
Skin Lesion	皮膚病変	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
Skin Striae	皮膚線条	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Skin Ulcer	皮膚潰瘍	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
Stasis Dermatitis	うっ滞性皮膚炎	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)
Vascular Disorders	血管障害	2 (4)	1 (2)	1 (2)	0	0	0	4 (8)
Aortic Arteriosclerosis	大動脈硬化症	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
Hot Flush	ほてり	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		Period (Event occurring in the ERT-migalastat group represent those that occurred after the initiation of migalastat)						
		1-6	7-12	13-18	19-24	25-30	>30	Total
Raynaud's Phenomenon	レイノー現象	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
Vascular Pain	血管痛	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)

Note: Percentages are based on the number of subjects who got treated in each time period.
Source: m5.3.5.3.1 Table_AE_by_period

表 2.7.4 - 70　　AT1001-011 試験のステージ 1 で発現した因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group	
		AT1001- AT1001	Placebo- AT1001
Number of Subjects in the Safety Population		34	33
Number of Treatment Emergent Adverse Events		204	142
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events		31 (91)	30 (91)
Blood And Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	1 (3)	0
Increased Tendency To Bruise	内出血発生の増加傾向	1 (3)	0
Cardiac Disorders	心臓障害	5 (15)	4 (12)
Atrial Fibrillation	心房細動	2 (6)	0
Tachycardia	頻脈	1 (3)	1 (3)
Atrioventricular Block First Degree	第一度房室ブロック	0	1 (3)
Bundle Branch Block Right	右脚ブロック	1 (3)	0
Cardiomyopathy	心筋症	1 (3)	0
Dilatation Atrial	心房拡張	0	1 (3)
Mitral Valve Incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	1 (3)	0
Palpitations	動悸	0	1 (3)
Sinus Arrhythmia	洞性不整脈	1 (3)	0
Ventricular Hypokinesia	心室壁運動低下	1 (3)	0
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	6 (18)	5 (15)
Vertigo	回転性めまい	2 (6)	3 (9)
Auricular Perichondritis	耳介軟骨膜炎	1 (3)	0
Deafness Bilateral	両耳難聴	0	1 (3)
Deafness Neurosensory	感音性難聴	1 (3)	0
Ear Discomfort	耳不快感	1 (3)	0
Ear Pain	耳痛	0	1 (3)
Hypoacusis	聴力低下	1 (3)	0
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	13 (38)	13 (39)
Nausea	悪心	4 (12)	2 (6)
Constipation	便秘	2 (6)	2 (6)
Diarrhoea	下痢	3 (9)	1 (3)
Dry Mouth	口内乾燥	2 (6)	2 (6)
Abdominal Distension	腹部膨満	2 (6)	1 (3)
Vomiting	嘔吐	1 (3)	2 (6)
Abdominal Discomfort	腹部不快感	1 (3)	1 (3)
Abdominal Pain	腹痛	1 (3)	1 (3)
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	2 (6)	0
Dental Caries	齲歯	1 (3)	1 (3)
Dyspepsia	消化不良	1 (3)	1 (3)

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group	
		AT1001- AT1001	Placebo- AT1001
Abdominal Tenderness	腹部圧痛	1 (3)	0
Defaecation Urgency	便意切迫	1 (3)	0
Epigastric Discomfort	心窩部不快感	0	1 (3)
Gastrointestinal Motility Disorder	消化管運動障害	0	1 (3)
Gastrooesophageal Reflux Disease	胃食道逆流性疾患	0	1 (3)
Haemorrhoids	痔核	0	1 (3)
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	14 (41)	10 (30)
Fatigue	疲労	4 (12)	4 (12)
Pyrexia	発熱	4 (12)	1 (3)
Asthenia	無力症	2 (6)	1 (3)
Chest Pain	胸痛	1 (3)	1 (3)
Pain	疼痛	1 (3)	1 (3)
Catheter Site Pain	カテーテル留置部位疼痛	1 (3)	0
Chest Discomfort	胸部不快感	1 (3)	0
Cyst	嚢胞	0	1 (3)
Feeling Hot	熱感	1 (3)	0
Hyperthermia	高熱	1 (3)	0
Inflammation	炎症	1 (3)	0
Influenza Like Illness	インフルエンザ様疾患	0	1 (3)
Irritability	易刺激性	1 (3)	0
Local Swelling	局所腫脹	0	1 (3)
Temperature Intolerance	温度変化不耐症	0	1 (3)
Tenderness	圧痛	1 (3)	0
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	19 (56)	13 (39)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	6 (18)	2 (6)
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	2 (6)	3 (9)
Influenza	インフルエンザ	0	3 (9)
Cystitis	膀胱炎	2 (6)	0
Urinary Tract Infection	尿路感染	2 (6)	0
Abscess Limb	四肢膿瘍	0	1 (3)
Bacterial Infection	細菌感染	0	1 (3)
Bacteriuria	細菌尿	1 (3)	0
Blister Infected	感染性水疱	0	1 (3)
Bronchitis	気管支炎	1 (3)	0
Cellulitis	蜂巣炎	0	1 (3)
Fungal Infection	真菌感染	1 (3)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (3)

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group	
		AT1001- AT1001	Placebo- AT1001
Herpes Simplex	単純ヘルペス	1 (3)	0
Infected Cyst	感染性嚢腫	0	1 (3)
Kidney Infection	腎感染	1 (3)	0
Meningitis Viral	ウイルス性髄膜炎	0	1 (3)
Oral Fungal Infection	口腔真菌感染	1 (3)	0
Pilonidal Cyst	毛巣嚢胞	1 (3)	0
Post Procedural Infection	処置後感染	1 (3)	0
Pyelonephritis	腎盂腎炎	1 (3)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (3)	0
Tooth Abscess	歯膿瘍	1 (3)	0
Tooth Infection	歯感染	1 (3)	0
Urinary Tract Infection Fungal	真菌性尿路感染	1 (3)	0
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	7 (21)	6 (18)
Overdose	過量投与	2 (6)	1 (3)
Procedural Pain	処置による疼痛	2 (6)	1 (3)
Post Procedural Complication	処置後合併症	2 (6)	0
Foot Fracture	足骨折	0	1 (3)
Incorrect Dose Administered	誤用量投与	0	1 (3)
Injury	損傷	0	1 (3)
Limb Injury	四肢損傷	0	1 (3)
Post Procedural Haematoma	処置後血腫	1 (3)	0
Post Procedural Haemorrhage	処置後出血	0	1 (3)
Post-Traumatic Pain	外傷後疼痛	0	1 (3)
Stress Fracture	ストレス骨折	0	1 (3)
Investigations	臨床検査	9 (26)	7 (21)
Weight Increased	体重増加	2 (6)	1 (3)
Bacterial Test	細菌検査	1 (3)	0
Blood Creatinine Increased	血中クレアチニン増加	0	1 (3)
Blood Glucose Increased	血中ブドウ糖増加	0	1 (3)
Blood Pressure Increased	血圧上昇	1 (3)	0
Blood Urine Present	尿中血陽性	0	1 (3)
Body Temperature Increased	体温上昇	0	1 (3)
Crystal Urine Present	尿中結晶陽性	1 (3)	0
Ecg Signs Of Ventricular Hypertrophy	心室肥大の心電図所見	0	1 (3)
Electrocardiogram Abnormal	心電図異常	0	1 (3)
Electrocardiogram Pr Shortened	心電図ＰＲ短縮	1 (3)	0
Electrocardiogram T Wave Inversion	心電図Ｔ波逆転	1 (3)	0
Glucose Urine Present	尿中ブドウ糖陽性	1 (3)	0

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group	
		AT1001- AT1001	Placebo- AT1001
Haemoglobin Decreased	ヘモグロビン減少	0	1 (3)
Neutrophil Count Decreased	好中球数減少	0	1 (3)
Qrs Axis Abnormal	ＱＲＳ軸異常	0	1 (3)
Red Blood Cells Urine	尿中赤血球	1 (3)	0
Urine Leukocyte Esterase	尿中白血球エステラーゼ	1 (3)	0
White Blood Cell Count Decreased	白血球数減少	1 (3)	0
Wound Healing Normal	創傷治癒正常	1 (3)	0
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	2 (6)	4 (12)
Iron Deficiency	鉄欠乏	1 (3)	1 (3)
Vitamin D Deficiency	ビタミンＤ欠乏	1 (3)	1 (3)
Dehydration	脱水	0	1 (3)
Increased Appetite	食欲亢進	0	1 (3)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	7 (21)	7 (21)
Muscle Spasms	筋痙縮	1 (3)	3 (9)
Pain In Extremity	四肢痛	0	4 (12)
Back Pain	背部痛	3 (9)	0
Myalgia	筋肉痛	2 (6)	1 (3)
Arthralgia	関節痛	0	2 (6)
Neck Pain	頚部痛	1 (3)	1 (3)
Torticollis	斜頚	2 (6)	0
Musculoskeletal Discomfort	筋骨格不快感	0	1 (3)
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (3)	1 (3)
Anaplastic Large Cell Lymphoma T- And Null-Cell Types	未分化大細胞型リンパ腫、Ｔ細胞およびヌル細胞型	0	1 (3)
Fibrous Histiocytoma	線維性組織球腫	1 (3)	0
Lipoma	脂肪腫	1 (3)	0
Nervous System Disorders	神経系障害	17 (50)	11 (33)
Headache	頭痛	12 (35)	7 (21)
Paraesthesia	錯感覚	4 (12)	4 (12)
Dizziness	浮動性めまい	2 (6)	1 (3)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	2 (6)	0
Clumsiness	不器用	0	1 (3)
Disturbance In Attention	注意力障害	1 (3)	0
Hyperaesthesia	知覚過敏	1 (3)	0
Lethargy	嗜眠	1 (3)	0
Migraine	片頭痛	0	1 (3)

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group	
		AT1001- AT1001	Placebo- AT1001
Migraine With Aura	前兆を伴う片頭痛	1 (3)	0
Poor Quality Sleep	睡眠の質低下	0	1 (3)
Syncope	失神	0	1 (3)
Upper Motor Neurone Lesion	上位運動ニューロンの病変	0	1 (3)
Psychiatric Disorders	精神障害	4 (12)	5 (15)
Insomnia	不眠症	3 (9)	2 (6)
Anxiety	不安	1 (3)	1 (3)
Depression	うつ病	1 (3)	0
Mood Altered	気分変化	0	1 (3)
Sleep Disorder	睡眠障害	0	1 (3)
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	4 (12)	4 (12)
Haematuria	血尿	3 (9)	0
Hydronephrosis	水腎症	1 (3)	0
Hypertonic Bladder	緊張性膀胱	0	1 (3)
Leukocyturia	白血球尿	1 (3)	0
Nephrolithiasis	腎結石症	0	1 (3)
Nephropathy	腎症	0	1 (3)
Pyuria	膿尿	0	1 (3)
Renal Impairment	腎機能障害	1 (3)	0
Urine Abnormality	尿異常	0	1 (3)
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	2 (6)	2 (6)
Menorrhagia	月経過多	1 (3)	1 (3)
Amenorrhoea	無月経	0	1 (3)
Dysmenorrhoea	月経困難症	1 (3)	0
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (29)	4 (12)
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	3 (9)	2 (6)
Epistaxis	鼻出血	3 (9)	1 (3)
Cough	咳嗽	3 (9)	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (3)	1 (3)
Nasal Congestion	鼻閉	1 (3)	0
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (3)	0
Sneezing	くしゃみ	1 (3)	0
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (6)	5 (15)
Dry Skin	皮膚乾燥	1 (3)	1 (3)
Rash	発疹	1 (3)	1 (3)
Angiokeratoma	被角血管腫	0	1 (3)
Erythema	紅斑	0	1 (3)
Rash Macular	斑状皮疹	0	1 (3)

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group	
		AT1001- AT1001	Placebo- AT1001
Skin Burning Sensation	皮膚灼熱感	0	1 (3)
Vascular Disorders	血管障害	0	3 (9)
Haematoma	血腫	0	1 (3)
Hypotension	低血圧	0	1 (3)
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	0	1 (3)
Varicose Vein	静脈瘤	0	1 (3)

Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 14.3.1.2.1-1

表 2.7.4 - 71　　AT1001-011 試験のステージ 1 で発現した重症度別因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preffered Term		Treatment Group					
		AT1001- AT1001 (N=34)			Placebo- AT1001 (N=33)		
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Number of Treatment Emergent Adverse Events		169	30	5	110	30	2
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events		16 (47)	12 (35)	3 (9)	15 (45)	13 (39)	2 (6)
Blood And Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	1 (3)	0	0	0	0	0
Increased Tendency To Bruise	内出血発生の増加傾向	1 (3)	0	0	0	0	0
Cardiac Disorders	心臓障害	4 (12)	1 (3)	0	4 (12)	0	0
Atrial Fibrillation	心房細動	1 (3)	1 (3)	0	0	0	0
Tachycardia	頻脈	1 (3)	0	0	1 (3)	0	0
Atrioventricular Block First Degree	第一度房室ブロック	0	0	0	1 (3)	0	0
Bundle Branch Block Right	右脚ブロック	1 (3)	0	0	0	0	0
Cardiomyopathy	心筋症	1 (3)	0	0	0	0	0
Dilatation Atrial	心房拡張	0	0	0	1 (3)	0	0
Mitral Valve Incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	1 (3)	0	0	0	0	0
Palpitations	動悸	0	0	0	1 (3)	0	0
Sinus Arrhythmia	洞性不整脈	1 (3)	0	0	0	0	0
Ventricular Hypokinesia	心室壁運動低下	1 (3)	0	0	0	0	0
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	6 (18)	0	0	3 (9)	2 (6)	0
Vertigo	回転性めまい	2 (6)	0	0	2 (6)	1 (3)	0
Auricular Perichondritis	耳介軟骨膜炎	1 (3)	0	0	0	0	0
Deafness Bilateral	両耳難聴	0	0	0	0	1 (3)	0
Deafness Neurosensory	感音性難聴	1 (3)	0	0	0	0	0
Ear Discomfort	耳不快感	1 (3)	0	0	0	0	0
Ear Pain	耳痛	0	0	0	1 (3)	0	0

System Organ Class Preffered Term		Treatment Group					
		AT1001- AT1001 (N=34)			Placebo- AT1001 (N=33)		
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Hypoacusis	聴力低下	1 (3)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	12 (35)	1 (3)	0	12 (36)	1 (3)	0
Nausea	悪心	4 (12)	0	0	2 (6)	0	0
Constipation	便秘	2 (6)	0	0	2 (6)	0	0
Diarrhoea	下痢	2 (6)	1 (3)	0	1 (3)	0	0
Dry Mouth	口内乾燥	2 (6)	0	0	2 (6)	0	0
Abdominal Distension	腹部膨満	2 (6)	0	0	1 (3)	0	0
Vomiting	嘔吐	1 (3)	0	0	2 (6)	0	0
Abdominal Discomfort	腹部不快感	1 (3)	0	0	1 (3)	0	0
Abdominal Pain	腹痛	1 (3)	0	0	1 (3)	0	0
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	2 (6)	0	0	0	0	0
Dental Caries	齲歯	1 (3)	0	0	1 (3)	0	0
Dyspepsia	消化不良	1 (3)	0	0	1 (3)	0	0
Abdominal Tenderness	腹部圧痛	1 (3)	0	0	0	0	0
Defaecation Urgency	便意切迫	0	1 (3)	0	0	0	0
Epigastric Discomfort	心窩部不快感	0	0	0	1 (3)	0	0
Gastrointestinal Motility Disorder	消化管運動障害	0	0	0	1 (3)	0	0
Gastrooesophageal Reflux Disease	胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (3)	0	0
Haemorrhoids	痔核	0	0	0	0	1 (3)	0
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	9 (26)	5 (15)	0	9 (27)	1 (3)	0
Fatigue	疲労	2 (6)	2 (6)	0	4 (12)	0	0
Pyrexia	発熱	3 (9)	1 (3)	0	1 (3)	0	0
Asthenia	無力症	0	2 (6)	0	0	1 (3)	0

System Organ Class Preffered Term		Treatment Group					
		AT1001- AT1001 (N=34)			Placebo- AT1001 (N=33)		
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Chest Pain	胸痛	0	1 (3)	0	1 (3)	0	0
Pain	疼痛	1 (3)	0	0	1 (3)	0	0
Catheter Site Pain	カテーテル留置部位疼痛	0	1 (3)	0	0	0	0
Chest Discomfort	胸部不快感	1 (3)	0	0	0	0	0
Cyst	嚢胞	0	0	0	1 (3)	0	0
Feeling Hot	熱感	1 (3)	0	0	0	0	0
Hyperthermia	高熱	1 (3)	0	0	0	0	0
Inflammation	炎症	1 (3)	0	0	0	0	0
Influenza Like Illness	インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (3)	0	0
Irritability	易刺激性	0	1 (3)	0	0	0	0
Local Swelling	局所腫脹	0	0	0	1 (3)	0	0
Temperature Intolerance	温度変化不耐症	0	0	0	1 (3)	0	0
Tenderness	圧痛	1 (3)	0	0	0	0	0
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	16 (47)	3 (9)	0	10 (30)	2 (6)	1 (3)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	6 (18)	0	0	2 (6)	0	0
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	2 (6)	0	0	3 (9)	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	3 (9)	0	0
Cystitis	膀胱炎	2 (6)	0	0	0	0	0
Urinary Tract Infection	尿路感染	1 (3)	1 (3)	0	0	0	0
Abscess Limb	四肢膿瘍	0	0	0	1 (3)	0	0
Bacterial Infection	細菌感染	0	0	0	0	1 (3)	0
Bacteriuria	細菌尿	1 (3)	0	0	0	0	0
Blister Infected	感染性水疱	0	0	0	1 (3)	0	0
Bronchitis	気管支炎	1 (3)	0	0	0	0	0

System Organ Class Preffered Term		Treatment Group					
		AT1001- AT1001 (N=34)			Placebo- AT1001 (N=33)		
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Cellulitis	蜂巣炎	0	0	0	1 (3)	0	0
Fungal Infection	真菌感染	1 (3)	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	0	0	1 (3)	0
Herpes Simplex	単純ヘルペス	1 (3)	0	0	0	0	0
Infected Cyst	感染性嚢腫	0	0	0	1 (3)	0	0
Kidney Infection	腎感染	1 (3)	0	0	0	0	0
Meningitis Viral	ウイルス性髄膜炎	0	0	0	0	0	1 (3)
Oral Fungal Infection	口腔真菌感染	1 (3)	0	0	0	0	0
Pilonidal Cyst	毛巣嚢胞	1 (3)	0	0	0	0	0
Post Procedural Infection	処置後感染	0	1 (3)	0	0	0	0
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	1 (3)	0	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (3)	0	0	0	0	0
Tooth Abscess	歯膿瘍	1 (3)	0	0	0	0	0
Tooth Infection	歯感染	1 (3)	0	0	0	0	0
Urinary Tract Infection Fungal	真菌性尿路感染	1 (3)	0	0	0	0	0
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	5 (15)	2 (6)	0	3 (9)	2 (6)	1 (3)
Overdose	過量投与	2 (6)	0	0	0	0	1 (3)
Procedural Pain	処置による疼痛	2 (6)	0	0	1 (3)	0	0
Post Procedural Complication	処置後合併症	1 (3)	1 (3)	0	0	0	0
Foot Fracture	足骨折	0	0	0	0	1 (3)	0
Incorrect Dose Administered	誤用量投与	0	0	0	1 (3)	0	0
Injury	損傷	0	0	0	1 (3)	0	0
Limb Injury	四肢損傷	0	0	0	1 (3)	0	0

System Organ Class Preffered Term		Treatment Group					
		AT1001- AT1001 (N=34)			Placebo- AT1001 (N=33)		
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Post Procedural Haematoma	処置後血腫	0	1 (3)	0	0	0	0
Post Procedural Haemorrhage	処置後出血	0	0	0	0	1 (3)	0
Post-Traumatic Pain	外傷後疼痛	0	0	0	1 (3)	0	0
Stress Fracture	ストレス骨折	0	0	0	0	1 (3)	0
Investigations	臨床検査	8 (24)	1 (3)	0	6 (18)	1 (3)	0
Weight Increased	体重増加	2 (6)	0	0	1 (3)	0	0
Bacterial Test	細菌検査	1 (3)	0	0	0	0	0
Blood Creatinine Increased	血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1 (3)	0
Blood Glucose Increased	血中ブドウ糖増加	0	0	0	1 (3)	0	0
Blood Pressure Increased	血圧上昇	1 (3)	0	0	0	0	0
Blood Urine Present	尿中血陽性	0	0	0	1 (3)	0	0
Body Temperature Increased	体温上昇	0	0	0	1 (3)	0	0
Crystal Urine Present	尿中結晶陽性	0	1 (3)	0	0	0	0
Ecg Signs Of Ventricular Hypertrophy	心室肥大の心電図所見	0	0	0	1 (3)	0	0
Electrocardiogram Abnormal	心電図異常	0	0	0	1 (3)	0	0
Electrocardiogram Pr Shortened	心電図ＰＲ短縮	1 (3)	0	0	0	0	0
Electrocardiogram T Wave Inversion	心電図Ｔ波逆転	1 (3)	0	0	0	0	0
Glucose Urine Present	尿中ブドウ糖陽性	1 (3)	0	0	0	0	0
Haemoglobin Decreased	ヘモグロビン減少	0	0	0	1 (3)	0	0
Neutrophil Count Decreased	好中球数減少	0	0	0	1 (3)	0	0
Qrs Axis Abnormal	ＱＲＳ軸異常	0	0	0	1 (3)	0	0
Red Blood Cells Urine	尿中赤血球	1 (3)	0	0	0	0	0
Urine Leukocyte Esterase	尿中白血球エステラーゼ	1 (3)	0	0	0	0	0
White Blood Cell Count Decreased	白血球数減少	1 (3)	0	0	0	0	0

System Organ Class Preffered Term		Treatment Group					
		AT1001- AT1001 (N=34)			Placebo- AT1001 (N=33)		
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Wound Healing Normal	創傷治癒正常	1 (3)	0	0	0	0	0
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	2 (6)	0	0	3 (9)	1 (3)	0
Iron Deficiency	鉄欠乏	1 (3)	0	0	1 (3)	0	0
Vitamin D Deficiency	ビタミンD欠乏	1 (3)	0	0	1 (3)	0	0
Dehydration	脱水	0	0	0	0	1 (3)	0
Increased Appetite	食欲亢進	0	0	0	1 (3)	0	0
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	6 (18)	1 (3)	0	3 (9)	4 (12)	0
Muscle Spasms	筋痙縮	1 (3)	0	0	1 (3)	2 (6)	0
Pain In Extremity	四肢痛	0	0	0	1 (3)	3 (9)	0
Back Pain	背部痛	2 (6)	1 (3)	0	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	2 (6)	0	0	1 (3)	0	0
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	2 (6)	0
Neck Pain	頚部痛	1 (3)	0	0	1 (3)	0	0
Torticollis	斜頚	2 (6)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal Discomfort	筋骨格不快感	0	0	0	1 (3)	0	0
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (3)	0	0	1 (3)	0	0
Anaplastic Large Cell Lymphoma T- And Null-Cell Types	未分化大細胞型リンパ腫、T細胞およびヌル細胞型	0	0	0	1 (3)	0	0
Fibrous Histiocytoma	線維性組織球腫	1 (3)	0	0	0	0	0
Lipoma	脂肪腫	1 (3)	0	0	0	0	0
Nervous System Disorders	神経系障害	12 (35)	3 (9)	2 (6)	8 (24)	3 (9)	0
Headache	頭痛	8 (24)	2 (6)	2 (6)	6 (18)	1 (3)	0
Paraesthesia	錯感覚	4 (12)	0	0	2 (6)	2 (6)	0

System Organ Class Preffered Term		Treatment Group					
		AT1001- AT1001 (N=34)			Placebo- AT1001 (N=33)		
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Dizziness	浮動性めまい	1 (3)	1 (3)	0	1 (3)	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	2 (6)	0	0	0	0	0
Clumsiness	不器用	0	0	0	1 (3)	0	0
Disturbance In Attention	注意力障害	1 (3)	0	0	0	0	0
Hyperaesthesia	知覚過敏	1 (3)	0	0	0	0	0
Lethargy	嗜眠	0	1 (3)	0	0	0	0
Migraine	片頭痛	0	0	0	1 (3)	0	0
Migraine With Aura	前兆を伴う片頭痛	1 (3)	0	0	0	0	0
Poor Quality Sleep	睡眠の質低下	0	0	0	1 (3)	0	0
Syncope	失神	0	0	0	0	1 (3)	0
Upper Motor Neurone Lesion	上位運動ニューロンの病変	0	0	0	1 (3)	0	0
Psychiatric Disorders	精神障害	3 (9)	1 (3)	0	3 (9)	2 (6)	0
Insomnia	不眠症	3 (9)	0	0	1 (3)	1 (3)	0
Anxiety	不安	1 (3)	0	0	0	1 (3)	0
Depression	うつ病	0	1 (3)	0	0	0	0
Mood Altered	気分変化	0	0	0	1 (3)	0	0
Sleep Disorder	睡眠障害	0	0	0	1 (3)	0	0
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	1 (3)	2 (6)	1 (3)	2 (6)	2 (6)	0
Haematuria	血尿	1 (3)	1 (3)	1 (3)	0	0	0
Hydronephrosis	水腎症	0	0	1 (3)	0	0	0
Hypertonic Bladder	緊張性膀胱	0	0	0	1 (3)	0	0
Leukocyturia	白血球尿	1 (3)	0	0	0	0	0
Nephrolithiasis	腎結石症	0	0	0	0	1 (3)	0
Nephropathy	腎症	0	0	0	1 (3)	0	0

System Organ Class Preffered Term		Treatment Group					
		AT1001- AT1001 (N=34)			Placebo- AT1001 (N=33)		
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Pyuria	膿尿	0	0	0	1 (3)	0	0
Renal Impairment	腎機能障害	0	1 (3)	0	0	0	0
Urine Abnormality	尿異常	0	0	0	0	1 (3)	0
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	1 (3)	0	1 (3)	1 (3)	1 (3)	0
Menorrhagia	月経過多	0	0	1 (3)	0	1 (3)	0
Amenorrhoea	無月経	0	0	0	1 (3)	0	0
Dysmenorrhoea	月経困難症	1 (3)	0	0	0	0	0
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (26)	1 (3)	0	4 (12)	0	0
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	2 (6)	1 (3)	0	2 (6)	0	0
Epistaxis	鼻出血	3 (9)	0	0	1 (3)	0	0
Cough	咳嗽	2 (6)	1 (3)	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (3)	0	0	1 (3)	0	0
Nasal Congestion	鼻閉	1 (3)	0	0	0	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (3)	0	0	0	0	0
Sneezing	くしゃみ	1 (3)	0	0	0	0	0
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (6)	0	0	4 (12)	1 (3)	0
Dry Skin	皮膚乾燥	1 (3)	0	0	1 (3)	0	0
Rash	発疹	1 (3)	0	0	0	1 (3)	0
Angiokeratoma	被角血管腫	0	0	0	1 (3)	0	0
Erythema	紅斑	0	0	0	1 (3)	0	0
Rash Macular	斑状皮疹	0	0	0	1 (3)	0	0
Skin Burning Sensation	皮膚灼熱感	0	0	0	1 (3)	0	0
Vascular Disorders	血管障害	0	0	0	1 (3)	2 (6)	0

System Organ Class Preffered Term		Treatment Group					
		AT1001- AT1001 (N=34)			Placebo- AT1001 (N=33)		
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Haematoma	血腫	0	0	0	0	1 (3)	0
Hypotension	低血圧	0	0	0	0	1 (3)	0
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	0	0	0	1 (3)	0	0
Varicose Vein	静脈瘤	0	0	0	1 (3)	0	0

Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 14.3.1.3.1-1

表 2.7.4 - 72　　AT1001-011 試験のステージ 2 で発現した重症度別因果関係を問わない TEAE（ステージ 2 の集団）

System Organ Class Preffered Term		Treatment Group						Total		
		AT1001-AT1001			Placebo-AT1001					
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Number of Treatment Emergent Adverse Events		89	37	6	88	17	3	177	54	9
Number of Subjects with Treatment Emergen Adverse Events		13 (39)	9 (27)	4 (12)	13 (43)	9 (30)	2 (7)	26 (41)	18 (29)	6 (10)
Blood And Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
Anaemia	貧血	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
Cardiac Disorders	心臓障害	2 (6)	2 (6)	0	3 (10)	0	0	5 (8)	2 (3)	0
Tachycardia	頻脈	0	0	0	3 (10)	0	0	3 (5)	0	0
Atrial Fibrillation	心房細動	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
Bradycardia	徐脈	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Palpitations	動悸	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Ventricular Tachycardia	心室性頻脈	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	1 (3)	0	0	2 (7)	0	0	3 (5)	0	0
Vertigo	回転性めまい	1 (3)	0	0	2 (7)	0	0	3 (5)	0	0
Eye Disorders	眼障害	0	2 (6)	0	0	0	0	0	2 (3)	0
Cataract	白内障	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
Presbyopia	老視	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	5 (15)	2 (6)	0	4 (13)	3 (10)	0	9 (14)	5 (8)	0
Diarrhoea	下痢	3 (9)	0	0	1 (3)	1 (3)	0	4 (6)	1 (2)	0
Abdominal Pain	腹痛	1 (3)	1 (3)	0	1 (3)	0	0	2 (3)	1 (2)	0
Abdominal Discomfort	腹部不快感	1 (3)	0	0	1 (3)	0	0	2 (3)	0	0
Abdominal Distension	腹部膨満	0	1 (3)	0	1 (3)	0	0	1 (2)	1 (2)	0
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	0	0	0	1 (3)	1 (3)	0	1 (2)	1 (2)	0
Faecal Incontinence	便失禁	0	0	0	0	2 (7)	0	0	2 (3)	0

System Organ Class Preffered Term		Treatment Group						Total		
		AT1001-AT1001			Placebo-AT1001					
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Nausea	悪心	0	0	0	2 (7)	0	0	2 (3)	0	0
Abdominal Pain Lower	下腹部痛	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
Constipation	便秘	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Defaecation Urgency	便意切迫	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Flatulence	鼓腸	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Gingival Bleeding	歯肉出血	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Toothache	歯痛	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Vomiting	嘔吐	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (9)	2 (6)	0	4 (13)	1 (3)	0	7 (11)	3 (5)	0
Fatigue	疲労	1 (3)	0	0	0	1 (3)	0	1 (2)	1 (2)	0
Non-Cardiac Chest Pain	非心臓性胸痛	1 (3)	0	0	1 (3)	0	0	2 (3)	0	0
Chest Discomfort	胸部不快感	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Face Oedema	顔面浮腫	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Malaise	倦怠感	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Pain	疼痛	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
Pyrexia	発熱	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Sense Of Oppression	苦悶感	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Temperature Intolerance	温度変化不耐症	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
Immune System Disorders	免疫系障害	0	1 (3)	0	1 (3)	0	0	1 (2)	1 (2)	0
Drug Hypersensitivity	薬物過敏症	0	1 (3)	0	1 (3)	0	0	1 (2)	1 (2)	0
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	9 (27)	3 (9)	1 (3)	8 (27)	1 (3)	0	17 (27)	4 (6)	1 (2)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (3)	1 (3)	0	3 (10)	0	0	4 (6)	1 (2)	0

System Organ Class Preffered Term		Treatment Group						Total		
		AT1001-AT1001			Placebo-AT1001					
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	2 (6)	1 (3)	0	1 (3)	1 (3)	0	3 (5)	2 (3)	0
Urinary Tract Infection	尿路感染	1 (3)	1 (3)	0	1 (3)	0	0	2 (3)	1 (2)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (3)	1 (3)	0	0	0	0	1 (2)	1 (2)	0
Asymptomatic Bacteriuria	無症候性細菌尿	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)
Ear Infection	耳感染	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Ear Infection Staphylococcal	ブドウ球菌性耳感染	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Labyrinthitis	迷路炎	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Oral Fungal Infection	口腔真菌感染	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Otitis Media	中耳炎	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Vulvovaginal Mycotic Infection	外陰腟真菌感染	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	8 (24)	2 (6)	0	6 (20)	1 (3)	0	14 (22)	3 (5)	0
Procedural Pain	処置による疼痛	4 (12)	0	0	2 (7)	1 (3)	0	6 (10)	1 (2)	0
Incorrect Dose Administered	誤用量投与	2 (6)	0	0	1 (3)	0	0	3 (5)	0	0
Ligament Injury	靭帯損傷	1 (3)	1 (3)	0	0	0	0	1 (2)	1 (2)	0
Contusion	挫傷	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Heat Oedema	熱性浮腫	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Injury	損傷	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Joint Dislocation	関節脱臼	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Laceration	裂傷	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0

System Organ Class Preffered Term		Treatment Group						Total		
		AT1001-AT1001			Placebo-AT1001					
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Limb Injury	四肢損傷	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Muscle Strain	肉離れ	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Post Procedural Complication	処置後合併症	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Post Procedural Haematuria	処置後血尿	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Procedural Nausea	処置による悪心	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Radiation Skin Injury	放射線皮膚損傷	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Investigations	臨床検査	3 (9)	0	0	5 (17)	1 (3)	0	8 (13)	1 (2)	0
Bacterial Test	細菌検査	1 (3)	0	0	1 (3)	0	0	2 (3)	0	0
Blood Glucose Increased	血中ブドウ糖増加	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Blood Pressure Increased	血圧上昇	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0
Blood Urine Present	尿中血陽性	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Coagulation Time Prolonged	凝固時間延長	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Creatinine Urine Decreased	尿中クレアチニン減少	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Crystal Urine Present	尿中結晶陽性	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Electrocardiogram Abnormal	心電図異常	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Electrocardiogram Qt Prolonged	心電図ＱＴ延長	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Electrocardiogram T Wave Amplitude Decreased	心電図Ｔ波振幅減少	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Hepatic Enzyme Increased	肝酵素上昇	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
International Normalised Ratio Decreased	ＩＮＲ減少	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Lymph Node Palpable	リンパ節触知	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0

System Organ Class / Preffered Term		Treatment Group						Total		
		AT1001-AT1001			Placebo-AT1001					
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Monocyte Count Decreased	単球数減少	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Neutrophil Count Decreased	好中球数減少	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
White Blood Cell Count Decreased	白血球数減少	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	2 (6)	0	0	1 (3)	0	0	3 (5)	0	0
Decreased Appetite	食欲減退	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Folate Deficiency	葉酸欠乏	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Vitamin D Deficiency	ビタミンD欠乏	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	6 (18)	4 (12)	0	3 (10)	2 (7)	1 (3)	9 (14)	6 (10)	1(2)
Arthralgia	関節痛	1 (3)	0	0	2 (7)	1 (3)	0	3 (5)	1 (2)	0
Neck Pain	頚部痛	1 (3)	1 (3)	0	1 (3)	0	0	2 (3)	1 (2)	0
Back Pain	背部痛	1 (3)	1 (3)	0	0	0	0	1 (2)	1 (2)	0
Muscle Spasms	筋痙縮	1 (3)	0	0	0	1 (3)	0	1 (2)	1 (2)	0
Musculoskeletal Pain	筋骨格痛	1 (3)	0	0	0	1 (3)	0	1 (2)	1 (2)	0
Pain In Extremity	四肢痛	1 (3)	0	0	1 (3)	0	0	2 (3)	0	0
Arthritis	関節炎	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
Bone Cyst	骨嚢腫	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1(2)
Musculoskeletal Discomfort	筋骨格不快感	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
Myalgia	筋肉痛	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
Soft Tissue Disorder	軟部組織障害	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Synovial Cyst	滑液嚢腫	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Nervous System Disorders	神経系障害	7 (21)	3 (9)	2 (6)	3 (10)	4 (13)	0	10 (16)	7 (11)	2(3)

System Organ Class Preffered Term		Treatment Group						Total		
		AT1001-AT1001			Placebo-AT1001					
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Headache	頭痛	2 (6)	2 (6)	0	3 (10)	2 (7)	0	5 (8)	4 (6)	0
Paraesthesia	錯感覚	1 (3)	1 (3)	1 (3)	0	1 (3)	0	1 (2)	2 (3)	1(2)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (3)	0	1 (3)	0	0	1 (2)	1 (2)	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (3)	1 (3)	0	0	0	0	1 (2)	1 (2)	0
Amyotrophic Lateral Sclerosis	筋萎縮性側索硬化症	0	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1(2)
Balance Disorder	平衡障害	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
Cerebral Haemorrhage	脳出血	0	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1(2)
Dizziness Postural	体位性めまい	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Migraine	片頭痛	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0
Restless Legs Syndrome	下肢静止不能症候群	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Somnolence	傾眠	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Psychiatric Disorders	精神障害	3 (9)	0	1 (3)	0	0	0	3 (5)	0	1(2)
Depression	うつ病	2 (6)	0	1 (3)	0	0	0	2 (3)	0	1(2)
Anxiety	不安	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Bulimia Nervosa	神経性過食症	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	2 (6)	0	0	3 (10)	0	0	5 (8)	0	0
Dysuria	排尿困難	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Haematuria	血尿	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Pollakiuria	頻尿	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Proteinuria	蛋白尿	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Urine Abnormality	尿異常	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	0	0	0	2 (7)	0	0	2 (3)	0	0

System Organ Class Preffered Term		Treatment Group						Total		
		AT1001-AT1001			Placebo-AT1001					
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Menorrhagia	月経過多	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Penile Oedema	陰茎浮腫	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Scrotal Oedema	陰嚢浮腫	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (12)	2 (6)	1 (3)	4 (13)	0	1 (3)	8 (13)	2 (3)	2(3)
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	1 (3)	0	0	2 (7)	0	0	3 (5)	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	2 (7)	0	0	2 (3)	0	0
Productive Cough	湿性咳嗽	1 (3)	0	0	1 (3)	0	0	2 (3)	0	0
Pulmonary Embolism	肺塞栓症	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)	0	0	2(3)
Bronchiectasis	気管支拡張症	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
Cough	咳嗽	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
Dyspnoea Exertional	労作性呼吸困難	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Pleural Effusion	胸水	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Wheezing	喘鳴	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (9)	2 (6)	0	2 (7)	1 (3)	0	5 (8)	3 (5)	0
Angiokeratoma	被角血管腫	0	1 (3)	0	0	1 (3)	0	0	2 (3)	0
Alopecia	脱毛症	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Eczema	湿疹	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
Erythema	紅斑	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0
Hypohidrosis	乏汗症	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
Pityriasis	粃糠疹	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	0

System Organ Class Preffered Term		Treatment Group						Total		
		AT1001-AT1001			Placebo-AT1001					
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Rash Pruritic	そう痒性皮疹	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
Skin Lesion	皮膚病変	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Vascular Disorders	血管障害	2 (6)	0	0	1 (3)	1 (3)	1 (3)	3 (5)	1 (2)	1(2)
Hypertension	高血圧	1 (3)	0	0	1 (3)	1 (3)	0	2 (3)	1 (2)	0
Deep Vein Thrombosis	深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1(2)
Hot Flush	ほてり	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0

Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 14.3.1.3.1-2

表 2.7.4 - 73　　AT1001-011 試験の OLE 期で発現した因果関係を問わない TEAE（OLE 集団）

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group		Total
		AT1001-AT1001	Placebo-AT1001	
Number of Subjects in the Open-Label Extension Population		29	28	57
Number of Treatment Emergent Adverse Events		99	144*	243*
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events		24 (83)	24 (86)	48 (84)
Blood And Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	1 (3)	0	1 (2)
Anaemia	貧血	1 (3)	0	1 (2)
Cardiac Disorders	心臓障害	4 (14)	4 (14)	8 (14)
Atrial Fibrillation	心房細動	3 (10)	0	3 (5)
Palpitations	動悸	2 (7)	1 (4)	3 (5)
Sinus Bradycardia	洞性徐脈	0	2 (7)	2 (4)
Bundle Branch Block Left	左脚ブロック	0	1 (4)	1 (2)
Cyanosis	チアノーゼ	1 (3)	0	1 (2)
Ventricular Extrasystoles	心室性期外収縮	0	1 (4)	1 (2)
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	1 (3)	1 (4)	2 (4)
Ear Pain	耳痛	0	1 (4)	1 (2)
External Ear Pain	外耳痛	1 (3)	0	1 (2)
Eye Disorders	眼障害	0	1 (4)	1 (2)
Visual Acuity Reduced	視力低下	0	1 (4)	1 (2)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	5 (17)	7 (25)	12 (21)
Constipation	便秘	3 (10)	0	3 (5)
Nausea	悪心	0	3 (11)	3 (5)
Vomiting	嘔吐	0	3 (11)	3 (5)
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	1 (3)	1 (4)	2 (4)
Diarrhoea	下痢	1 (3)	1 (4)	2 (4)
Abdominal Discomfort	腹部不快感	0	1 (4)	1 (2)
Abdominal Pain	腹痛	0	1 (4)	1 (2)
Abdominal Pain Lower	下腹部痛	0	1 (4)	1 (2)
Gastritis	胃炎	0	1 (4)	1 (2)
Hiatus Hernia	裂孔ヘルニア	0	1 (4)	1 (2)
Large Intestine Polyp	大腸ポリープ	1 (3)	0	1 (2)
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (14)	5 (18)	9 (16)
Fatigue	疲労	1 (3)	3 (11)	4 (7)
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	0	2 (7)	2 (4)
Asthenia	無力症	1 (3)	0	1 (2)
Chest Pain	胸痛	0	1 (4)	1 (2)
Malaise	倦怠感	1 (3)	0	1 (2)
Non-Cardiac Chest Pain	非心臓性胸痛	0	1 (4)	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group		Total
		AT1001-AT1001	Placebo-AT1001	
Pain	疼痛	1 (3)	0	1 (2)
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	1 (3)	0	1 (2)
Hepatocellular Injury	肝細胞損傷	1 (3)	0	1 (2)
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	13 (45)	14 (50)	27 (47)
Bronchitis	気管支炎	3 (10)	3 (11)	6 (11)
Urinary Tract Infection	尿路感染	3 (10)	2 (7)	5 (9)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (7)	1 (4)	3 (5)
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	1 (3)	2 (7)	3 (5)
Influenza	インフルエンザ	1 (3)	1 (4)	2 (4)
Oral Candidiasis	口腔カンジダ症	1 (3)	1 (4)	2 (4)
Pneumonia	肺炎	2 (7)	0	2 (4)
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (3)	1 (4)	2 (4)
Vaginal Infection	膣感染	2 (7)	0	2 (4)
Ear Infection	耳感染	0	1 (4)	1 (2)
Fungal Infection	真菌感染	0	1 (4)	1 (2)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (4)	1 (2)
Gingival Infection	歯肉感染	1 (3)	0	1 (2)
Helicobacter Gastritis	ヘリコバクター性胃炎	0	1 (4)	1 (2)
Hookworm Infection	鉤虫感染	0	1 (4)	1 (2)
Nocardiosis	ノカルジア症	1 (3)	0	1 (2)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (3)	0	1 (2)
Rhinitis	鼻炎	0	1 (4)	1 (2)
Vulvovaginal Candidiasis	外陰部膣カンジダ症	1 (3)	0	1 (2)
Vulvovaginal Mycotic Infection	外陰膣真菌感染	0	1 (4)	1 (2)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (7)	5 (18)	7 (12)
Chest Injury	胸部損傷	0	1 (4)	1 (2)
Contusion	挫傷	0	1 (4)	1 (2)
Facial Bones Fracture	顔面骨骨折	0	1 (4)	1 (2)
Foot Fracture	足骨折	0	1 (4)	1 (2)
Incorrect Dose Administered	誤用量投与	1 (3)	0	1 (2)
Multiple Fractures	多発骨折	0	1 (4)	1 (2)
Post-Traumatic Neck Syndrome	外傷後頚部症候群	0	1 (4)	1 (2)
Rib Fracture	肋骨骨折	0	1 (4)	1 (2)
Tendon Rupture	腱断裂	1 (3)	0	1 (2)
Investigations	臨床検査	2 (7)	7 (25)	9 (16)
Alanine Aminotransferase Increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (4)	1 (2)
Bacterial Test	細菌検査	0	1 (4)	1 (2)
Biopsy Thyroid Gland	甲状腺生検	0	1 (4)	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group		Total
		AT1001-AT1001	Placebo-AT1001	
Blood Bicarbonate Decreased	血中重炭酸塩減少	0	1 (4)	1 (2)
Blood Calcium Decreased	血中カルシウム減少	0	1 (4)	1 (2)
Blood Cholesterol Increased	血中コレステロール増加	1 (3)	0	1 (2)
Blood Urea Increased	血中尿素増加	0	1 (4)	1 (2)
Cardiac Imaging Procedure Abnormal	心臓画像検査異常	0	1 (4)	1 (2)
Creatinine Urine Increased	尿中クレアチニン増加	0	1 (4)	1 (2)
Electrocardiogram Qrs Complex Prolonged	心電図ＱＲＳ群延長	0	1 (4)	1 (2)
Electrocardiogram Qt Interval Abnormal	心電図ＱＴ間隔異常	0	1 (4)	1 (2)
Electrocardiogram Qt Prolonged	心電図ＱＴ延長	0	1 (4)	1 (2)
Electrocardiogram St Segment Elevation	心電図ＳＴ部分上昇	0	1 (4)	1 (2)
Neutrophil Count Decreased	好中球数減少	0	1 (4)	1 (2)
Protein Urine Present	尿中蛋白陽性	0	1 (4)	1 (2)
Urine Analysis Abnormal	尿検査異常	1 (3)	0	1 (2)
Urine Leukocyte Esterase	尿中白血球エステラーゼ	0	1 (4)	1 (2)
White Blood Cell Count Decreased	白血球数減少	0	1 (4)	1 (2)
White Blood Cells Urine Positive	尿中白血球陽性	0	1 (4)	1 (2)
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	2 (7)	2 (7)	4 (7)
Vitamin D Deficiency	ビタミンＤ欠乏	2 (7)	1 (4)	3 (5)
Decreased Appetite	食欲減退	0	1 (4)	1 (2)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	8 (28)	9 (32)	17 (30)
Arthralgia	関節痛	3 (10)	2 (7)	5 (9)
Back Pain	背部痛	0	3 (11)	3 (5)
Myalgia	筋肉痛	2 (7)	0	2 (4)
Pain In Extremity	四肢痛	1 (3)	1 (4)	2 (4)
Bursitis	滑液包炎	0	1 (4)	1 (2)
Foot Deformity	足変形	1 (3)	0	1 (2)
Groin Pain	鼠径部痛	1 (3)	0	1 (2)
Joint Range Of Motion Decreased	関節可動域低下	0	1 (4)	1 (2)
Joint Swelling	関節腫脹	0	1 (4)	1 (2)
Metatarsalgia	中足骨痛	1 (3)	0	1 (2)
Muscle Spasms	筋痙縮	1 (3)	0	1 (2)
Muscle Twitching	筋攣縮	0	1 (4)	1 (2)
Musculoskeletal Chest Pain	筋骨格系胸痛	0	1 (4)	1 (2)
Osteoarthritis	変形性関節症	1 (3)	0	1 (2)
Plantar Fasciitis	足底筋膜炎	1 (3)	0	1 (2)
Rotator Cuff Syndrome	肩回旋筋腱板症候群	0	1 (4)	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group		Total
		AT1001-AT1001	Placebo-AT1001	
Tendonitis	腱炎	0	1 (4)	1 (2)
Tenosynovitis	腱鞘炎	1 (3)	0	1 (2)
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (3)	3 (11)	4 (7)
Thyroid Neoplasm	甲状腺新生物	0	2 (7)	2 (4)
Haemangioma	血管腫	1 (3)	0	1 (2)
Skin Papilloma	皮膚乳頭腫	0	1 (4)	1 (2)
Meningioma*	髄膜腫*	0	1 (4)*	1 (2)*
Nervous System Disorders	神経系障害	8 (28)	7 (25)	15 (26)
Headache	頭痛	3 (10)	3 (11)	6 (11)
Paraesthesia	錯感覚	1 (3)	2 (7)	3 (5)
Disturbance In Attention	注意力障害	1 (3)	0	1 (2)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (4)	1 (2)
Dizziness Postural	体位性めまい	1 (3)	0	1 (2)
Intercostal Neuralgia	肋間神経痛	0	1 (4)	1 (2)
Memory Impairment	記憶障害	0	1 (4)	1 (2)
Migraine With Aura	前兆を伴う片頭痛	1 (3)	0	1 (2)
Somnolence	傾眠	0	1 (4)	1 (2)
Syncope	失神	0	1 (4)	1 (2)
Tarsal Tunnel Syndrome	足根管症候群	1 (3)	0	1 (2)
Transient Ischaemic Attack	一過性脳虚血発作	1 (3)	0	1 (2)
Psychiatric Disorders	精神障害	2 (7)	2 (7)	4 (7)
Depression	うつ病	2 (7)	2 (7)	4 (7)
Anxiety	不安	1 (3)	1 (4)	2 (4)
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	8 (28)	6 (21)	14 (25)
Proteinuria	蛋白尿	4 (14)	5 (18)	9 (16)
Microalbuminuria	ミクロアルブミン尿	0	3 (11)	3 (5)
Dysuria	排尿困難	2 (7)	0	2 (4)
Costovertebral Angle Tenderness	肋骨脊柱角圧痛	1 (3)	0	1 (2)
Nephrolithiasis	腎結石症	1 (3)	0	1 (2)
Urinary Retention	尿閉	1 (3)	0	1 (2)
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	1 (3)	1 (4)	2 (4)
Menorrhagia	月経過多	1 (3)	0	1 (2)
Uterine Haemorrhage	子宮出血	0	1 (4)	1 (2)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (14)	2 (7)	6 (11)
Cough	咳嗽	2 (7)	0	2 (4)
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	1 (3)	1 (4)	2 (4)

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group		Total
		AT1001-AT1001	Placebo-AT1001	
Bronchiectasis	気管支拡張症	1 (3)	0	1 (2)
Nasal Congestion	鼻閉	0	1 (4)	1 (2)
Pneumothorax	気胸	1 (3)	0	1 (2)
Rhinitis Allergic	アレルギー性鼻炎	1 (3)	0	1 (2)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (3)	4 (14)	5 (9)
Angiokeratoma	被角血管腫	0	2 (7)	2 (4)
Erythema	紅斑	0	2 (7)	2 (4)
Pruritus	そう痒症	0	1 (4)	1 (2)
Rash	発疹	0	1 (4)	1 (2)
Skin Lesion	皮膚病変	1 (3)	0	1 (2)
Skin Ulcer	皮膚潰瘍	1 (3)	0	1 (2)
Vascular Disorders	血管障害	3 (10)	2 (7)	5 (9)
Hypotension	低血圧	0	2 (7)	2 (4)
Haematoma	血腫	1 (3)	0	1 (2)
Hypertension	高血圧	1 (3)	0	1 (2)
Systolic Hypertension	収縮期高血圧	1 (3)	0	1 (2)

***** One event Meningioma was added as per Erratum_AT1001-011_12Dec2016.
Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 14.3.1.2.1-3, Erratum_AT1001-011_12Dec2016

表 2.7.4 - 74　　AT1001-011 試験の OLE 期で発現した重症度別因果関係を問わない TEAE（OLE 集団）

System Organ Class Preffered Term		Treatment Group						Total (N=57)		
		AT1001-AT1001 (N=29)			Placebo-AT1001 (N=28)					
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Number of Treatment Emergent Adverse Events		68	28	3	100	34*	10	168	62*	13
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events		14 (48)	7 (24)	3 (10)	14 (50)	7 (25)*	4 (14)	28 (49)	14 (25)*	7 (12)
Blood And Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Anaemia	貧血	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Cardiac Disorders	心臓障害	2 (7)	2 (7)	0	3 (11)	1 (4)	0	5 (9)	3 (5)	0
Atrial Fibrillation	心房細動	1 (3)	2 (7)	0	0	0	0	1 (2)	2 (4)	0
Palpitations	動悸	1 (3)	1 (3)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	2 (4)	0
Sinus Bradycardia	洞性徐脈	0	0	0	2 (7)	0	0	2 (4)	0	0
Bundle Branch Block Left	左脚ブロック	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Cyanosis	チアノーゼ	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Ventricular Extrasystoles	心室性期外収縮	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	1 (3)	0	0	1 (4)	0	0	2 (4)	0	0
Ear Pain	耳痛	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
External Ear Pain	外耳痛	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Eye Disorders	眼障害	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0
Visual Acuity Reduced	視力低下	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	4 (14)	0	1 (3)	3 (11)	3 (11)	1 (4)	7 (12)	3 (5)	2 (4)
Constipation	便秘	2 (7)	0	1 (3)	0	0	0	2 (4)	0	1 (2)
Nausea	悪心	0	0	0	2 (7)	0	1 (4)	2 (4)	0	1 (2)
Vomiting	嘔吐	0	0	0	1 (4)	2 (7)	0	1 (2)	2 (4)	0
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	1 (3)	0	0	1 (4)	0	0	2 (4)	0	0
Diarrhoea	下痢	1 (3)	0	0	1 (4)	0	0	2 (4)	0	0

System Organ Class Preffered Term		Treatment Group						Total (N=57)		
		AT1001-AT1001 (N=29)			Placebo-AT1001 (N=28)					
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Abdominal Discomfort	腹部不快感	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Abdominal Pain	腹痛	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0
Abdominal Pain Lower	下腹部痛	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0
Gastritis	胃炎	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Hiatus Hernia	裂孔ヘルニア	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Large Intestine Polyp	大腸ポリープ	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (14)	0	0	4 (14)	1 (4)	0	8 (14)	1 (2)	0
Fatigue	疲労	1 (3)	0	0	2 (7)	1 (4)	0	3 (5)	1 (2)	0
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	2 (7)	0	0	2 (4)	0	0
Asthenia	無力症	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Chest Pain	胸痛	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Malaise	倦怠感	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Non-Cardiac Chest Pain	非心臓性胸痛	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Pain	疼痛	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Hepatocellular Injury	肝細胞損傷	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	9 (31)	4 (14)	0	11 (39)	1 (4)	2 (7)	20 (35)	5 (9)	2 (4)
Bronchitis	気管支炎	1 (3)	2 (7)	0	2 (7)	0	1 (4)	3 (5)	2 (4)	1 (2)
Urinary Tract Infection	尿路感染	3 (10)	0	0	1 (4)	1 (4)	0	4 (7)	1 (2)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (3)	1 (3)	0	1 (4)	0	0	2 (4)	1 (2)	0
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	1 (3)	0	0	2 (7)	0	0	3 (5)	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	1 (3)	0	1 (4)	0	0	1 (2)	1 (2)	0

System Organ Class Preffered Term		Treatment Group						Total (N=57)		
		AT1001-AT1001 (N=29)			Placebo-AT1001 (N=28)					
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Oral Candidiasis	口腔カンジダ症	1 (3)	0	0	1 (4)	0	0	2 (4)	0	0
Pneumonia	肺炎	1 (3)	1 (3)	0	0	0	0	1 (2)	1 (2)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (3)	0	0	1 (4)	0	0	2 (4)	0	0
Vaginal Infection	膣感染	1 (3)	1 (3)	0	0	0	0	1 (2)	1 (2)	0
Ear Infection	耳感染	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Fungal Infection	真菌感染	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0
Gingival Infection	歯肉感染	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Helicobacter Gastritis	ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Hookworm Infection	鉤虫感染	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Nocardiosis	ノカルジア症	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Rhinitis	鼻炎	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Vulvovaginal Candidiasis	外陰部膣カンジダ症	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Vulvovaginal Mycotic Infection	外陰膣真菌感染	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (7)	0	0	4 (14)	1 (4)	0	6 (11)	1 (2)	0
Chest Injury	胸部損傷	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0
Contusion	挫傷	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Facial Bones Fracture	顔面骨骨折	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Foot Fracture	足骨折	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Incorrect Dose Administered	誤用量投与	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0

System Organ Class Preffered Term		Treatment Group						Total (N=57)		
		AT1001-AT1001 (N=29)			Placebo-AT1001 (N=28)					
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Multiple Fractures	多発骨折	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Post-Traumatic Neck Syndrome	外傷後頚部症候群	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0
Rib Fracture	肋骨骨折	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0
Tendon Rupture	腱断裂	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Investigations	臨床検査	2 (7)	0	0	5 (18)	1 (4)	1 (4)	7 (12)	1 (2)	1 (2)
Alanine Aminotransferase Increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Bacterial Test	細菌検査	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)
Biopsy Thyroid Gland	甲状腺生検	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Blood Bicarbonate Decreased	血中重炭酸塩減少	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Blood Calcium Decreased	血中カルシウム減少	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Blood Cholesterol Increased	血中コレステロール増加	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Blood Urea Increased	血中尿素増加	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Cardiac Imaging Procedure Abnormal	心臓画像検査異常	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Creatinine Urine Increased	尿中クレアチニン増加	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0
Electrocardiogram Qrs Complex Prolonged	心電図ＱＲＳ群延長	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Electrocardiogram Qt Interval Abnormal	心電図ＱＴ間隔異常	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Electrocardiogram Qt Prolonged	心電図ＱＴ延長	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0

System Organ Class Preffered Term		Treatment Group						Total (N=57)		
		AT1001-AT1001 (N=29)			Placebo-AT1001 (N=28)					
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Electrocardiogram St Segment Elevation	心電図ＳＴ部分上昇	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Neutrophil Count Decreased	好中球数減少	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Protein Urine Present	尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)
Urine Analysis Abnormal	尿検査異常	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Urine Leukocyte Esterase	尿中白血球エステラーゼ	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)
White Blood Cell Count Decreased	白血球数減少	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
White Blood Cells Urine Positive	尿中白血球陽性	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	2 (7)	0	0	2 (7)	0	0	4 (7)	0	0
Vitamin D Deficiency	ビタミンＤ欠乏	2 (7)	0	0	1 (4)	0	0	3 (5)	0	0
Decreased Appetite	食欲減退	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	5 (17)	3 (10)	0	6 (21)	2 (7)	1 (4)	11 (19)	5 (9)	1 (2)
Arthralgia	関節痛	2 (7)	1 (3)	0	1 (4)	1 (4)	0	3 (5)	2 (4)	0
Back Pain	背部痛	0	0	0	3 (11)	0	0	3 (5)	0	0
Myalgia	筋肉痛	1 (3)	1 (3)	0	0	0	0	1 (2)	1 (2)	0
Pain In Extremity	四肢痛	1 (3)	0	0	1 (4)	0	0	2 (4)	0	0
Bursitis	滑液包炎	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Foot Deformity	足変形	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
Groin Pain	鼠径部痛	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Joint Range Of Motion Decreased	関節可動域低下	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0

System Organ Class Preffered Term		Treatment Group						Total (N=57)		
		AT1001-AT1001 (N=29)			Placebo-AT1001 (N=28)					
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Joint Swelling	関節腫脹	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Metatarsalgia	中足骨痛	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
Muscle Spasms	筋痙縮	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
Muscle Twitching	筋攣縮	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Musculoskeletal Chest Pain	筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)
Osteoarthritis	変形性関節症	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Plantar Fasciitis	足底筋膜炎	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
Rotator Cuff Syndrome	肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0
Tendonitis	腱炎	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (3)	0	0	3 (11)	0	0	4 (7)	0	0
Thyroid Neoplasm	甲状腺新生物	0	0	0	2 (7)	0	0	2 (4)	0	0
Haemangioma	血管腫	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Skin Papilloma	皮膚乳頭腫	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Meningioma*	髄膜腫*	0	0	0	0	1 (4)*	0	0	1 (2)*	0
Nervous System Disorders	神経系障害	6 (21)	2 (7)	0	3 (11)	4 (14)	0	9 (16)	6 (11)	0
Headache	頭痛	2 (7)	1 (3)	0	2 (7)	1 (4)	0	4 (7)	2 (4)	0
Paraesthesia	錯感覚	1 (3)	0	0	1 (4)	1 (4)	0	2 (4)	1 (2)	0
Disturbance In Attention	注意力障害	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0
Dizziness Postural	体位性めまい	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0

System Organ Class Preffered Term		Treatment Group						Total (N=57)		
		AT1001-AT1001 (N=29)			Placebo-AT1001 (N=28)					
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Intercostal Neuralgia	肋間神経痛	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Memory Impairment	記憶障害	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0
Migraine With Aura	前兆を伴う片頭痛	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Somnolence	傾眠	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0
Syncope	失神	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0
Tarsal Tunnel Syndrome	足根管症候群	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
Transient Ischaemic Attack	一過性脳虚血発作	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Psychiatric Disorders	精神障害	1 (3)	1 (3)	0	1 (4)	1 (4)	0	2 (4)	2 (4)	0
Depression	うつ病	1 (3)	1 (3)	0	1 (4)	1 (4)	0	2 (4)	2 (4)	0
Anxiety	不安	1 (3)	0	0	1 (4)	0	0	2 (4)	0	0
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	5 (17)	2 (7)	1 (3)	1 (4)	4 (14)	1 (4)	6 (11)	6 (11)	2 (4)
Proteinuria	蛋白尿	2 (7)	1 (3)	1 (3)	1 (4)	4 (14)	0	3 (5)	5 (9)	1 (2)
Microalbuminuria	ミクロアルブミン尿	0	0	0	0	2 (7)	1 (4)	0	2 (4)	1 (2)
Dysuria	排尿困難	2 (7)	0	0	0	0	0	2 (4)	0	0
Costovertebral Angle Tenderness	肋骨脊柱角圧痛	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Nephrolithiasis	腎結石症	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
Urinary Retention	尿閉	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	0	1 (3)	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)	1 (2)
Menorrhagia	月経過多	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
Uterine Haemorrhage	子宮出血	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)

System Organ Class Preffered Term		Treatment Group						Total (N=57)		
		AT1001-AT1001 (N=29)			Placebo-AT1001 (N=28)					
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (7)	1 (3)	1 (3)	1 (4)	1 (4)	0	3 (5)	2 (4)	1 (2)
Cough	咳嗽	1 (3)	1 (3)	0	0	0	0	1 (2)	1 (2)	0
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	1 (3)	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)	1 (2)	0
Bronchiectasis	気管支拡張症	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
Nasal Congestion	鼻閉	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Pneumothorax	気胸	0	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)
Rhinitis Allergic	アレルギー性鼻炎	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (3)	0	4 (14)	0	0	4 (7)	1 (2)	0
Angiokeratoma	被角血管腫	0	0	0	2 (7)	0	0	2 (4)	0	0
Erythema	紅斑	0	0	0	2 (7)	0	0	2 (4)	0	0
Pruritus	そう痒症	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Rash	発疹	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)	0	0
Skin Lesion	皮膚病変	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Skin Ulcer	皮膚潰瘍	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
Vascular Disorders	血管障害	3 (10)	0	0	1 (4)	1 (4)	0	4 (7)	1 (2)	0
Hypotension	低血圧	0	0	0	1 (4)	1 (4)	0	1 (2)	1 (2)	0
Haematoma	血腫	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Hypertension	高血圧	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Systolic Hypertension	収縮期高血圧	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0

* One event Meningioma was added as per Erratum_AT1001-011_12Dec2016.
Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 14.3.1.3.1-3, Erratum_AT1001-011_12Dec2016.

表 2.7.4 - 75　　AT1001-041 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Migalastat
Number of Subjects in the Safety Population		85
Number of Treatment Emergent Adverse Events		660
Number of Subjects with at Least one Treatment Emergent Adverse Event		74 (87.1)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (2.4)
Anaemia	貧血	1 (1.2)
Lymphadenopathy	リンパ節症	1 (1.2)
Cardiac disorders	心臓障害	17 (20.0)
Atrial fibrillation	心房細動	8 (9.4)
Palpitations	動悸	5 (5.9)
Angina pectoris	狭心症	1 (1.2)
Bradycardia	徐脈	1 (1.2)
Bundle branch block right	右脚ブロック	1 (1.2)
Cardiac hypertrophy	心肥大	1 (1.2)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (1.2)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1 (1.2)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	1 (1.2)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (1.2)
Tachycardia	頻脈	1 (1.2)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	1 (1.2)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	11 (12.9)
Vertigo	回転性めまい	5 (5.9)
Tinnitus	耳鳴	3 (3.5)
Auricular perichondritis	耳介軟骨膜炎	1 (1.2)
Ear discomfort	耳不快感	1 (1.2)
Ear pain	耳痛	1 (1.2)
External ear inflammation	外耳の炎症	1 (1.2)
Hearing impaired	聴覚障害	1 (1.2)
Hypoacusis	聴力低下	1 (1.2)
Motion sickness	乗物酔い	1 (1.2)
Endocrine disorders	内分泌障害	2 (2.4)
Goitre	甲状腺腫	2 (2.4)
Thyroid mass	甲状腺腫瘤	1 (1.2)
Eye disorders	眼障害	7 (8.2)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (1.2)
Eye pain	眼痛	1 (1.2)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (1.2)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	1 (1.2)
Lacrimation increased	流涙増加	1 (1.2)

System Organ Class Preferred Term		Migalastat
Vision blurred	霧視	1 (1.2)
Visual impairment	視力障害	1 (1.2)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	1 (1.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	32 (37.6)
Diarrhoea	下痢	13 (15.3)
Nausea	悪心	10 (11.8)
Abdominal pain upper	上腹部痛	6 (7.1)
Constipation	便秘	6 (7.1)
Abdominal distension	腹部膨満	5 (5.9)
Abdominal pain	腹痛	4 (4.7)
Vomiting	嘔吐	4 (4.7)
Flatulence	鼓腸	3 (3.5)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	3 (3.5)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	3 (3.5)
Dyspepsia	消化不良	2 (2.4)
Toothache	歯痛	2 (2.4)
Abdominal tenderness	腹部圧痛	1 (1.2)
Anal haemorrhage	肛門出血	1 (1.2)
Anal pruritus	肛門そう痒症	1 (1.2)
Change of bowel habit	便習慣変化	1 (1.2)
Cheilitis	口唇炎	1 (1.2)
Dry mouth	口内乾燥	1 (1.2)
Food poisoning	食中毒	1 (1.2)
Gastric polyps	胃ポリープ	1 (1.2)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	1 (1.2)
Gastrointestinal pain	消化器痛	1 (1.2)
Glossodynia	舌痛	1 (1.2)
Haematochezia	血便排泄	1 (1.2)
Haemorrhoids	痔核	1 (1.2)
Hyperchlorhydria	胃酸過多	1 (1.2)
Melanosis coli	結腸メラノーシス	1 (1.2)
Oesophagitis	食道炎	1 (1.2)
Pancreatitis	膵炎	1 (1.2)
Rectal polyp	直腸ポリープ	1 (1.2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	32 (37.6)
Fatigue	疲労	9 (10.6)
Pyrexia	発熱	7 (8.2)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	6 (7.1)
Pain	疼痛	5 (5.9)
Chest discomfort	胸部不快感	3 (3.5)

System Organ Class Preferred Term		Migalastat
Asthenia	無力症	2 (2.4)
Chest pain	胸痛	2 (2.4)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	2 (2.4)
Crepitations	捻髪音	1 (1.2)
Cyst	嚢胞	1 (1.2)
Death	死亡	1 (1.2)
Device malfunction	医療機器機能不良	1 (1.2)
Drug intolerance	薬物不耐性	1 (1.2)
Exercise tolerance decreased	運動耐性低下	1 (1.2)
Gait disturbance	歩行障害	1 (1.2)
Implant site pain	埋込み部位疼痛	1 (1.2)
Mucosal dryness	粘膜乾燥	1 (1.2)
Nodule	小結節	1 (1.2)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1 (1.2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	8 (9.4)
Cholelithiasis	胆石症	2 (2.4)
Bile duct stone	胆管結石	1 (1.2)
Biliary dilatation	胆管拡張	1 (1.2)
Hepatic cyst	肝嚢胞	1 (1.2)
Hepatic infarction	肝梗塞	1 (1.2)
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (1.2)
Hepatomegaly	肝腫大	1 (1.2)
Immune system disorders	免疫系障害	4 (4.7)
Hypersensitivity	過敏症	2 (2.4)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (1.2)
Food allergy	食物アレルギー	1 (1.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	43 (50.6)
Influenza	インフルエンザ	9 (10.6)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	9 (10.6)
Urinary tract infection	尿路感染	8 (9.4)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	6 (7.1)
Bronchitis	気管支炎	3 (3.5)
Ear infection	耳感染	3 (3.5)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	3 (3.5)
Sinusitis	副鼻腔炎	3 (3.5)
Cystitis	膀胱炎	2 (2.4)
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (2.4)
Herpes zoster	帯状疱疹	2 (2.4)
Pharyngitis	咽頭炎	2 (2.4)
Pneumonia	肺炎	2 (2.4)

System Organ Class Preferred Term		Migalastat
Fungal infection	真菌感染	1 (1.2)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (1.2)
Gastrointestinal infection	消化管感染	1 (1.2)
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (1.2)
Hordeolum	麦粒腫	1 (1.2)
Labyrinthitis	迷路炎	1 (1.2)
Laryngitis	喉頭炎	1 (1.2)
Localised infection	限局性感染	1 (1.2)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (1.2)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.2)
Postoperative wound infection	術後創感染	1 (1.2)
Pseudomonas infection	シュードモナス感染	1 (1.2)
Rhinitis	鼻炎	1 (1.2)
Tinea pedis	足部白癬	1 (1.2)
Tonsillitis	扁桃炎	1 (1.2)
Tracheobronchitis	気管気管支炎	1 (1.2)
Urinary tract infection enterococcal	腸球菌性尿路感染	1 (1.2)
Vaginitis bacterial	細菌性腟炎	1 (1.2)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	1 (1.2)
Wound infection	創傷感染	1 (1.2)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	16 (18.8)
Contusion	挫傷	5 (5.9)
Fall	転倒	3 (3.5)
Ligament sprain	靭帯捻挫	3 (3.5)
Foot fracture	足骨折	2 (2.4)
Limb injury	四肢損傷	2 (2.4)
Muscle strain	肉離れ	2 (2.4)
Bone contusion	骨挫傷	1 (1.2)
Excoriation	擦過傷	1 (1.2)
Face injury	顔面損傷	1 (1.2)
Joint injury	関節損傷	1 (1.2)
Patella fracture	膝蓋骨骨折	1 (1.2)
Procedural pain	処置による疼痛	1 (1.2)
Radius fracture	橈骨骨折	1 (1.2)
Scar	瘢痕	1 (1.2)
Tooth fracture	歯牙破折	1 (1.2)
Tooth injury	歯牙損傷	1 (1.2)
Wound	創傷	1 (1.2)
Investigations	臨床検査	11 (12.9)
Blood pressure increased	血圧上昇	2 (2.4)

System Organ Class Preferred Term		Migalastat
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.2)
Blood urine present	尿中血陽性	1 (1.2)
Cardiac murmur	心雑音	1 (1.2)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	1 (1.2)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	1 (1.2)
Protein urine present	尿中蛋白陽性	1 (1.2)
Troponin increased	トロポニン増加	1 (1.2)
Urine analysis abnormal	尿検査異常	1 (1.2)
Weight increased	体重増加	1 (1.2)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	10 (11.8)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	3 (3.5)
Vitamin D deficiency	ビタミンD欠乏	2 (2.4)
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	1 (1.2)
Hyperglycaemia	高血糖	1 (1.2)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (1.2)
Lipomatosis	脂肪腫症	1 (1.2)
Overweight	過体重	1 (1.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	40 (47.1)
Arthralgia	関節痛	11 (12.9)
Pain in extremity	四肢痛	11 (12.9)
Back pain	背部痛	6 (7.1)
Muscle spasms	筋痙縮	4 (4.7)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	4 (4.7)
Tendonitis	腱炎	4 (4.7)
Flank pain	側腹部痛	3 (3.5)
Joint swelling	関節腫脹	3 (3.5)
Muscular weakness	筋力低下	3 (3.5)
Neck pain	頚部痛	3 (3.5)
Bone pain	骨痛	2 (2.4)
Dupuytren's contracture	デュプイトラン拘縮	2 (2.4)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	2 (2.4)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	2 (2.4)
Myalgia	筋肉痛	2 (2.4)
Osteoarthritis	変形性関節症	2 (2.4)
Facet joint syndrome	椎間関節症候群	1 (1.2)
Joint crepitation	関節摩擦音	1 (1.2)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (1.2)
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (1.2)

System Organ Class Preferred Term		Migalastat
Pain in jaw	顎痛	1 (1.2)
Patellofemoral pain syndrome	膝蓋大腿関節痛症候群	1 (1.2)
Periarthritis	関節周囲炎	1 (1.2)
Vertebral foraminal stenosis	椎間孔狭窄	1 (1.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	8 (9.4)
Angiomyolipoma	血管筋脂肪腫	1 (1.2)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	1 (1.2)
Breast cancer metastatic	遠隔転移を伴う乳癌	1 (1.2)
Lipoma	脂肪腫	1 (1.2)
Malignant melanoma	悪性黒色腫	1 (1.2)
Metastatic squamous cell carcinoma	遠隔転移を伴う扁平上皮癌	1 (1.2)
Papillary thyroid cancer	乳頭様甲状腺癌	1 (1.2)
Squamous cell carcinoma	扁平上皮癌	1 (1.2)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	1 (1.2)
Nervous system disorders	神経系障害	31 (36.5)
Headache	頭痛	11 (12.9)
Dizziness	浮動性めまい	9 (10.6)
Paraesthesia	錯感覚	5 (5.9)
Migraine	片頭痛	4 (4.7)
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	2 (2.4)
Hyperaesthesia	知覚過敏	2 (2.4)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	2 (2.4)
Presyncope	失神寸前の状態	2 (2.4)
Amnesia	健忘	1 (1.2)
Balance disorder	平衡障害	1 (1.2)
Brain stem ischaemia	脳幹部虚血	1 (1.2)
Burning sensation	灼熱感	1 (1.2)
Disturbance in attention	注意力障害	1 (1.2)
Dysarthria	構語障害	1 (1.2)
Dyskinesia	ジスキネジー	1 (1.2)
Hemiplegic migraine	片麻痺性片頭痛	1 (1.2)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (1.2)
Memory impairment	記憶障害	1 (1.2)
Migraine with aura	前兆を伴う片頭痛	1 (1.2)
Motor dysfunction	運動機能障害	1 (1.2)
Movement disorder	運動障害	1 (1.2)
Nervous system disorder	神経系障害	1 (1.2)
Nystagmus	眼振	1 (1.2)
Postural tremor	姿勢時振戦	1 (1.2)

System Organ Class Preferred Term		Migalastat
Sciatica	坐骨神経痛	1 (1.2)
Sensory disturbance	感覚障害	1 (1.2)
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1.2)
Syncope	失神	1 (1.2)
Transient global amnesia	一過性全健忘	1 (1.2)
Tremor	振戦	1 (1.2)
Psychiatric disorders	精神障害	11 (12.9)
Anxiety	不安	5 (5.9)
Depression	うつ病	3 (3.5)
Aggression	攻撃性	1 (1.2)
Attention deficit/hyperactivity disorder	注意欠陥多動性障害	1 (1.2)
Bipolar disorder	双極性障害	1 (1.2)
Conversion disorder	転換性障害	1 (1.2)
Impatience	せっかち	1 (1.2)
Insomnia	不眠症	1 (1.2)
Libido decreased	リビドー減退	1 (1.2)
Panic attack	パニック発作	1 (1.2)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	9 (10.6)
Dysuria	排尿困難	3 (3.5)
Proteinuria	蛋白尿	3 (3.5)
Albuminuria	アルブミン尿	1 (1.2)
Bladder discomfort	膀胱不快感	1 (1.2)
Calculus urinary	尿路結石	1 (1.2)
Haematuria	血尿	1 (1.2)
Hydronephrosis	水腎症	1 (1.2)
Microalbuminuria	ミクロアルブミン尿	1 (1.2)
Micturition urgency	尿意切迫	1 (1.2)
Renal cyst	腎嚢胞	1 (1.2)
Urine abnormality	尿異常	1 (1.2)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	9 (10.6)
Pelvic pain	骨盤痛	2 (2.4)
Breast necrosis	乳房壊死	1 (1.2)
Breast pain	乳房痛	1 (1.2)
Dysmenorrhoea	月経困難症	1 (1.2)
Erectile dysfunction	勃起不全	1 (1.2)
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	1 (1.2)
Priapism	持続勃起症	1 (1.2)
Uterine polyp	子宮ポリープ	1 (1.2)
Vaginal haemorrhage	腟出血	1 (1.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (22.4)

System Organ Class Preferred Term		Migalastat
Cough	咳嗽	6 (7.1)
Dyspnoea	呼吸困難	4 (4.7)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	3 (3.5)
Asthma	喘息	2 (2.4)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	2 (2.4)
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	2 (2.4)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1 (1.2)
Bronchiectasis	気管支拡張症	1 (1.2)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (1.2)
Dry throat	咽喉乾燥	1 (1.2)
Epistaxis	鼻出血	1 (1.2)
Nasal congestion	鼻閉	1 (1.2)
Obliterative bronchiolitis	閉塞性細気管支炎	1 (1.2)
Pharyngeal erythema	咽頭紅斑	1 (1.2)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (1.2)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (1.2)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (1.2)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	1 (1.2)
Sneezing	くしゃみ	1 (1.2)
Tracheal inflammation	気管の炎症	1 (1.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	15 (17.6)
Angiokeratoma	被角血管腫	3 (3.5)
Hyperhidrosis	多汗症	3 (3.5)
Alopecia	脱毛症	2 (2.4)
Pruritus	そう痒症	2 (2.4)
Skin lesion	皮膚病変	2 (2.4)
Angioedema	血管浮腫	1 (1.2)
Dermatitis	皮膚炎	1 (1.2)
Dry skin	皮膚乾燥	1 (1.2)
Eczema	湿疹	1 (1.2)
Ingrowing nail	嵌入爪	1 (1.2)
Night sweats	寝汗	1 (1.2)
Pain of skin	皮膚疼痛	1 (1.2)
Rash	発疹	1 (1.2)
Scar pain	瘢痕痛	1 (1.2)
Skin plaque	皮膚局面	1 (1.2)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (1.2)
Spider naevus	くも状母斑	1 (1.2)
Vitiligo	尋常性白斑	1 (1.2)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	2 (2.4)

System Organ Class Preferred Term		Migalastat
Implantable defibrillator insertion	植込み型除細動器挿入	2 (2.4)
Vascular disorders	血管障害	13 (15.3)
Hypertension	高血圧	6 (7.1)
Hot flush	ほてり	2 (2.4)
Hypotension	低血圧	2 (2.4)
Capillary fragility	毛細血管脆弱	1 (1.2)
Haematoma	血腫	1 (1.2)
Lymphoedema	リンパ浮腫	1 (1.2)
Peripheral coldness	末梢冷感	1 (1.2)
Phlebitis	静脈炎	1 (1.2)

Notes:
Adverse Events are coded using the MedDRA dictionary (Version 16.1).
Subjects experiencing the same adverse event multiple times are counted only once for the corresponding preferred term. Similarly, subjects experiencing multiple adverse events within the same system organ class are counted only once for that system organ class.
Adverse Events are sorted alphabetically by system organ class and within each system organ class the preferred term is presented by decreasing order of frequency in the treatment group.
Percentages are based on the total number of subjects in the treatment group.
The Safety Population includes all subjects who take at least one dose of Investigational Product after they have enrolled into the open-label extension study.
Source: m5.3.5.2.1 CSR Table 14.3.1.2

表 2.7.4 - 76　　AT1001-041 試験で発現した重症度別因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group		
		Migalastat (N=85)		
		Mild	Moderate	Severe
Number of Subjects with at Least one Treatment Emergent Adverse Event		22 (25.9)	40 (47.1)	12 (14.1)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (1.2)	1 (1.2)
Anaemia	貧血	0	1 (1.2)	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	0	1 (1.2)
Cardiac disorders	心臓障害	8 (9.4)	9 (10.6)	0
Atrial fibrillation	心房細動	2 (2.4)	6 (7.1)	0
Palpitations	動悸	4 (4.7)	1 (1.2)	0
Angina pectoris	狭心症	1 (1.2)	0	0
Bradycardia	徐脈	0	1 (1.2)	0
Bundle branch block right	右脚ブロック	0	1 (1.2)	0
Cardiac hypertrophy	心肥大	1 (1.2)	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (1.2)	0	0
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1 (1.2)	0	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	1 (1.2)	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (1.2)	0	0
Tachycardia	頻脈	0	1 (1.2)	0
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	1 (1.2)	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	6 (7.1)	5 (5.9)	0
Vertigo	回転性めまい	3 (3.5)	2 (2.4)	0
Tinnitus	耳鳴	2 (2.4)	1 (1.2)	0
Auricular perichondritis	耳介軟骨膜炎	0	1 (1.2)	0
Ear discomfort	耳不快感	1 (1.2)	0	0
Ear pain	耳痛	1 (1.2)	0	0
External ear inflammation	外耳の炎症	0	1 (1.2)	0
Hearing impaired	聴覚障害	1 (1.2)	0	0
Hypoacusis	聴力低下	0	1 (1.2)	0
Motion sickness	乗物酔い	1 (1.2)	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (1.2)	0	1 (1.2)
Goitre	甲状腺腫	2 (2.4)	0	0
Thyroid mass	甲状腺腫瘤	0	0	1 (1.2)
Eye disorders	眼障害	6 (7.1)	1 (1.2)	0
Conjunctivitis	結膜炎	1 (1.2)	0	0
Eye pain	眼痛	1 (1.2)	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (1.2)	0	0
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	1 (1.2)	0	0

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group		
		Migalastat (N=85)		
		Mild	Moderate	Severe
Lacrimation increased	流涙増加	1 (1.2)	0	0
Vision blurred	霧視	1 (1.2)	0	0
Visual impairment	視力障害	0	1 (1.2)	0
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	1 (1.2)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	19 (22.4)	13 (15.3)	0
Diarrhoea	下痢	10 (11.8)	3 (3.5)	0
Nausea	悪心	6 (7.1)	4 (4.7)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	3 (3.5)	3 (3.5)	0
Constipation	便秘	5 (5.9)	1 (1.2)	0
Abdominal distension	腹部膨満	2 (2.4)	3 (3.5)	0
Abdominal pain	腹痛	3 (3.5)	1 (1.2)	0
Vomiting	嘔吐	1 (1.2)	3 (3.5)	0
Flatulence	鼓腸	3 (3.5)	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	3 (3.5)	0	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	1 (1.2)	2 (2.4)	0
Dyspepsia	消化不良	2 (2.4)	0	0
Toothache	歯痛	2 (2.4)	0	0
Abdominal tenderness	腹部圧痛	1 (1.2)	0	0
Anal haemorrhage	肛門出血	1 (1.2)	0	0
Anal pruritus	肛門そう痒症	1 (1.2)	0	0
Change of bowel habit	便習慣変化	1 (1.2)	0	0
Cheilitis	口唇炎	1 (1.2)	0	0
Dry mouth	口内乾燥	1 (1.2)	0	0
Food poisoning	食中毒	0	1 (1.2)	0
Gastric polyps	胃ポリープ	0	1 (1.2)	0
Gastritis erosive	びらん性胃炎	0	1 (1.2)	0
Gastrointestinal pain	消化器痛	0	1 (1.2)	0
Glossodynia	舌痛	1 (1.2)	0	0
Haematochezia	血便排泄	1 (1.2)	0	0
Haemorrhoids	痔核	1 (1.2)	0	0
Hyperchlorhydria	胃酸過多	0	1 (1.2)	0
Melanosis coli	結腸メラノーシス	1 (1.2)	0	0
Oesophagitis	食道炎	1 (1.2)	0	0
Pancreatitis	膵炎	0	1 (1.2)	0
Rectal polyp	直腸ポリープ	1 (1.2)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	17 (20.0)	13 (15.3)	2 (2.4)
Fatigue	疲労	4 (4.7)	5 (5.9)	0

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group		
		Migalastat (N=85)		
		Mild	Moderate	Severe
Pyrexia	発熱	6 (7.1)	0	1 (1.2)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	5 (5.9)	1 (1.2)	0
Pain	疼痛	3 (3.5)	2 (2.4)	0
Chest discomfort	胸部不快感	2 (2.4)	1 (1.2)	0
Asthenia	無力症	0	2 (2.4)	0
Chest pain	胸痛	1 (1.2)	1 (1.2)	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	2 (2.4)	0
Crepitations	捻髪音	1 (1.2)	0	0
Cyst	嚢胞	1 (1.2)	0	0
Death	死亡	0	0	1 (1.2)
Device malfunction	医療機器機能不良	1 (1.2)	0	0
Drug intolerance	薬物不耐性	1 (1.2)	0	0
Exercise tolerance decreased	運動耐性低下	1 (1.2)	0	0
Gait disturbance	歩行障害	0	1 (1.2)	0
Implant site pain	埋込み部位疼痛	0	1 (1.2)	0
Mucosal dryness	粘膜乾燥	1 (1.2)	0	0
Nodule	小結節	1 (1.2)	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1 (1.2)	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	5 (5.9)	1 (1.2)	2 (2.4)
Cholelithiasis	胆石症	1 (1.2)	1 (1.2)	0
Bile duct stone	胆管結石	0	0	1 (1.2)
Biliary dilatation	胆管拡張	1 (1.2)	0	0
Hepatic cyst	肝嚢胞	1 (1.2)	0	0
Hepatic infarction	肝梗塞	0	0	1 (1.2)
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (1.2)	0	0
Hepatomegaly	肝腫大	1 (1.2)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	2 (2.4)	2 (2.4)	0
Hypersensitivity	過敏症	1 (1.2)	1 (1.2)	0
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0	1 (1.2)	0
Food allergy	食物アレルギー	1 (1.2)	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	31 (36.5)	11 (12.9)	1 (1.2)
Influenza	インフルエンザ	9 (10.6)	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	7 (8.2)	2 (2.4)	0
Urinary tract infection	尿路感染	6 (7.1)	2 (2.4)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	6 (7.1)	0	0
Bronchitis	気管支炎	2 (2.4)	1 (1.2)	0
Ear infection	耳感染	2 (2.4)	1 (1.2)	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	3 (3.5)	0	0

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group		
		Migalastat (N=85)		
		Mild	Moderate	Severe
Sinusitis	副鼻腔炎	3 (3.5)	0	0
Cystitis	膀胱炎	2 (2.4)	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	2 (2.4)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (1.2)	1 (1.2)	0
Pharyngitis	咽頭炎	2 (2.4)	0	0
Pneumonia	肺炎	0	1 (1.2)	1 (1.2)
Fungal infection	真菌感染	1 (1.2)	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (1.2)	0	0
Gastrointestinal infection	消化管感染	1 (1.2)	0	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (1.2)	0	0
Hordeolum	麦粒腫	1 (1.2)	0	0
Labyrinthitis	迷路炎	1 (1.2)	0	0
Laryngitis	喉頭炎	1 (1.2)	0	0
Localised infection	限局性感染	0	1 (1.2)	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (1.2)	0	0
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.2)	0	0
Postoperative wound infection	術後創感染	0	1 (1.2)	0
Pseudomonas infection	シュードモナス感染	1 (1.2)	0	0
Rhinitis	鼻炎	1 (1.2)	0	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (1.2)	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	0	1 (1.2)	0
Tracheobronchitis	気管気管支炎	1 (1.2)	0	0
Urinary tract infection enterococcal	腸球菌性尿路感染	1 (1.2)	0	0
Vaginitis bacterial	細菌性膣炎	1 (1.2)	0	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部膣カンジダ症	1 (1.2)	0	0
Wound infection	創傷感染	1 (1.2)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	8 (9.4)	8 (9.4)	0
Contusion	挫傷	4 (4.7)	1 (1.2)	0
Fall	転倒	2 (2.4)	1 (1.2)	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (1.2)	2 (2.4)	0
Foot fracture	足骨折	0	2 (2.4)	0
Limb injury	四肢損傷	1 (1.2)	1 (1.2)	0
Muscle strain	肉離れ	2 (2.4)	0	0
Bone contusion	骨挫傷	0	1 (1.2)	0
Excoriation	擦過傷	0	1 (1.2)	0
Face injury	顔面損傷	0	1 (1.2)	0
Joint injury	関節損傷	0	1 (1.2)	0

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group		
		Migalastat (N=85)		
		Mild	Moderate	Severe
Patella fracture	膝蓋骨骨折	0	1 (1.2)	0
Procedural pain	処置による疼痛	1 (1.2)	0	0
Radius fracture	橈骨骨折	0	1 (1.2)	0
Scar	瘢痕	1 (1.2)	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	1 (1.2)	0	0
Tooth injury	歯牙損傷	0	1 (1.2)	0
Wound	創傷	1 (1.2)	0	0
Investigations	臨床検査	7 (8.2)	4 (4.7)	0
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (1.2)	1 (1.2)	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.2)	0	0
Blood urine present	尿中血陽性	1 (1.2)	0	0
Cardiac murmur	心雑音	1 (1.2)	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.2)	0
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	0	1 (1.2)	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	1 (1.2)	0	0
Protein urine present	尿中蛋白陽性	0	1 (1.2)	0
Troponin increased	トロポニン増加	1 (1.2)	0	0
Urine analysis abnormal	尿検査異常	1 (1.2)	0	0
Weight increased	体重増加	1 (1.2)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	7 (8.2)	3 (3.5)	0
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	1 (1.2)	2 (2.4)	0
Vitamin D deficiency	ビタミンD欠乏	2 (2.4)	0	0
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	0	1 (1.2)	0
Hyperglycaemia	高血糖	1 (1.2)	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (1.2)	0	0
Lipomatosis	脂肪腫症	1 (1.2)	0	0
Overweight	過体重	1 (1.2)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	21 (24.7)	17 (20.0)	2 (2.4)
Arthralgia	関節痛	8 (9.4)	3 (3.5)	0
Pain in extremity	四肢痛	8 (9.4)	3 (3.5)	0
Back pain	背部痛	4 (4.7)	2 (2.4)	0
Muscle spasms	筋痙縮	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.2)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	4 (4.7)	0	0
Tendonitis	腱炎	4 (4.7)	0	0
Flank pain	側腹部痛	0	2 (2.4)	1 (1.2)
Joint swelling	関節腫脹	0	3 (3.5)	0

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group		
		Migalastat (N=85)		
		Mild	Moderate	Severe
Muscular weakness	筋力低下	1 (1.2)	2 (2.4)	0
Neck pain	頚部痛	2 (2.4)	1 (1.2)	0
Bone pain	骨痛	2 (2.4)	0	0
Dupuytren's contracture	デュプイトラン拘縮	0	2 (2.4)	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	2 (2.4)	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (1.2)	1 (1.2)	0
Myalgia	筋肉痛	0	2 (2.4)	0
Osteoarthritis	変形性関節症	2 (2.4)	0	0
Facet joint syndrome	椎間関節症候群	1 (1.2)	0	0
Joint crepitation	関節摩擦音	1 (1.2)	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (1.2)	0	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (1.2)	0	0
Pain in jaw	顎痛	0	1 (1.2)	0
Patellofemoral pain syndrome	膝蓋大腿関節痛症候群	0	1 (1.2)	0
Periarthritis	関節周囲炎	1 (1.2)	0	0
Vertebral foraminal stenosis	椎間孔狭窄	1 (1.2)	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (5.9)	0	3 (3.5)
Angiomyolipoma	血管筋脂肪腫	1 (1.2)	0	0
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	1 (1.2)	0	0
Breast cancer metastatic	遠隔転移を伴う乳癌	0	0	1 (1.2)
Lipoma	脂肪腫	1 (1.2)	0	0
Malignant melanoma	悪性黒色腫	1 (1.2)	0	0
Metastatic squamous cell carcinoma	遠隔転移を伴う扁平上皮癌	0	0	1 (1.2)
Papillary thyroid cancer	乳頭様甲状腺癌	0	0	1 (1.2)
Squamous cell carcinoma	扁平上皮癌	1 (1.2)	0	0
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	1 (1.2)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	15 (17.6)	16 (18.8)	0
Headache	頭痛	7 (8.2)	4 (4.7)	0
Dizziness	浮動性めまい	6 (7.1)	3 (3.5)	0
Paraesthesia	錯感覚	5 (5.9)	0	0
Migraine	片頭痛	0	4 (4.7)	0
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	1 (1.2)	1 (1.2)	0
Hyperaesthesia	知覚過敏	1 (1.2)	1 (1.2)	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	2 (2.4)	0	0
Presyncope	失神寸前の状態	1 (1.2)	1 (1.2)	0
Amnesia	健忘	1 (1.2)	0	0

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group		
		Migalastat (N=85)		
		Mild	Moderate	Severe
Balance disorder	平衡障害	0	1 (1.2)	0
Brain stem ischaemia	脳幹部虚血	0	1 (1.2)	0
Burning sensation	灼熱感	1 (1.2)	0	0
Disturbance in attention	注意力障害	1 (1.2)	0	0
Dysarthria	構語障害	0	1 (1.2)	0
Dyskinesia	ジスキネジー	0	1 (1.2)	0
Hemiplegic migraine	片麻痺性片頭痛	0	1 (1.2)	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (1.2)	0
Memory impairment	記憶障害	0	1 (1.2)	0
Migraine with aura	前兆を伴う片頭痛	1 (1.2)	0	0
Motor dysfunction	運動機能障害	1 (1.2)	0	0
Movement disorder	運動障害	1 (1.2)	0	0
Nervous system disorder	神経系障害	0	1 (1.2)	0
Nystagmus	眼振	0	1 (1.2)	0
Postural tremor	姿勢時振戦	1 (1.2)	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	0	1 (1.2)	0
Sensory disturbance	感覚障害	0	1 (1.2)	0
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1.2)	0	0
Syncope	失神	1 (1.2)	0	0
Transient global amnesia	一過性全健忘	0	1 (1.2)	0
Tremor	振戦	1 (1.2)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	5 (5.9)	6 (7.1)	0
Anxiety	不安	2 (2.4)	3 (3.5)	0
Depression	うつ病	1 (1.2)	2 (2.4)	0
Aggression	攻撃性	0	1 (1.2)	0
Attention deficit/hyperactivity disorder	注意欠陥多動性障害	0	1 (1.2)	0
Bipolar disorder	双極性障害	0	1 (1.2)	0
Conversion disorder	転換性障害	0	1 (1.2)	0
Impatience	せっかち	0	1 (1.2)	0
Insomnia	不眠症	1 (1.2)	0	0
Libido decreased	リビドー減退	1 (1.2)	0	0
Panic attack	パニック発作	1 (1.2)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	6 (7.1)	2 (2.4)	1 (1.2)
Dysuria	排尿困難	3 (3.5)	0	0
Proteinuria	蛋白尿	3 (3.5)	0	0
Albuminuria	アルブミン尿	1 (1.2)	0	0
Bladder discomfort	膀胱不快感	1 (1.2)	0	0
Calculus urinary	尿路結石	0	0	1 (1.2)

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group		
		Migalastat (N=85)		
		Mild	Moderate	Severe
Haematuria	血尿	1 (1.2)	0	0
Hydronephrosis	水腎症	0	1 (1.2)	0
Microalbuminuria	ミクロアルブミン尿	0	1 (1.2)	0
Micturition urgency	尿意切迫	0	1 (1.2)	0
Renal cyst	腎嚢胞	1 (1.2)	0	0
Urine abnormality	尿異常	1 (1.2)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	7 (8.2)	0	2 (2.4)
Pelvic pain	骨盤痛	2 (2.4)	0	0
Breast necrosis	乳房壊死	1 (1.2)	0	0
Breast pain	乳房痛	1 (1.2)	0	0
Dysmenorrhoea	月経困難症	1 (1.2)	0	0
Erectile dysfunction	勃起不全	0	0	1 (1.2)
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	1 (1.2)	0	0
Priapism	持続勃起症	0	0	1 (1.2)
Uterine polyp	子宮ポリープ	0	0	1 (1.2)
Vaginal haemorrhage	腟出血	1 (1.2)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (15.3)	5 (5.9)	1 (1.2)
Cough	咳嗽	6 (7.1)	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	2 (2.4)	2 (2.4)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (2.4)	1 (1.2)	0
Asthma	喘息	2 (2.4)	0	0
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	0	2 (2.4)	0
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	2 (2.4)	0	0
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	0	0	1 (1.2)
Bronchiectasis	気管支拡張症	1 (1.2)	0	0
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (1.2)	0	0
Dry throat	咽喉乾燥	1 (1.2)	0	0
Epistaxis	鼻出血	1 (1.2)	0	0
Nasal congestion	鼻閉	1 (1.2)	0	0
Obliterative bronchiolitis	閉塞性細気管支炎	1 (1.2)	0	0
Pharyngeal erythema	咽頭紅斑	0	1 (1.2)	0
Productive cough	湿性咳嗽	1 (1.2)	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (1.2)	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (1.2)	0	0
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	1 (1.2)	0	0
Sneezing	くしゃみ	1 (1.2)	0	0
Tracheal inflammation	気管の炎症	1 (1.2)	0	0

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group		
		Migalastat (N=85)		
		Mild	Moderate	Severe
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	11 (12.9)	3 (3.5)	1 (1.2)
Angiokeratoma	被角血管腫	2 (2.4)	1 (1.2)	0
Hyperhidrosis	多汗症	3 (3.5)	0	0
Alopecia	脱毛症	1 (1.2)	1 (1.2)	0
Pruritus	そう痒症	1 (1.2)	1 (1.2)	0
Skin lesion	皮膚病変	2 (2.4)	0	0
Angioedema	血管浮腫	0	0	1 (1.2)
Dermatitis	皮膚炎	1 (1.2)	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (1.2)	0
Eczema	湿疹	1 (1.2)	0	0
Ingrowing nail	嵌入爪	1 (1.2)	0	0
Night sweats	寝汗	1 (1.2)	0	0
Pain of skin	皮膚疼痛	1 (1.2)	0	0
Rash	発疹	1 (1.2)	0	0
Scar pain	瘢痕痛	0	1 (1.2)	0
Skin plaque	皮膚局面	1 (1.2)	0	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	1 (1.2)	0
Spider naevus	くも状母斑	1 (1.2)	0	0
Vitiligo	尋常性白斑	0	1 (1.2)	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0	2 (2.4)	0
Implantable defibrillator insertion	植込み型除細動器挿入	0	2 (2.4)	0
Vascular disorders	血管障害	9 (10.6)	3 (3.5)	1 (1.2)
Hypertension	高血圧	5 (5.9)	1 (1.2)	0
Hot flush	ほてり	1 (1.2)	1 (1.2)	0
Hypotension	低血圧	0	1 (1.2)	1 (1.2)
Capillary fragility	毛細血管脆弱	1 (1.2)	0	0
Haematoma	血腫	1 (1.2)	0	0
Lymphoedema	リンパ浮腫	1 (1.2)	0	0
Peripheral coldness	末梢冷感	1 (1.2)	0	0
Phlebitis	静脈炎	1 (1.2)	0	0

Notes:
Adverse Events are coded using the MedDRA dictionary (Version 16.1).
Subjects experiencing the same adverse event multiple times are counted only once according to the maximum severity for the corresponding preferred term. Similarly, subjects experiencing multiple adverse events within the same system organ class are counted according to the maximum severity only once for that system organ class.
Adverse Events are sorted alphabetically by system organ class and within each system organ class the preferred term is presented by decreasing order of frequency in the treatment group.
Percentages are based on the total number of subjects in the treatment group.
The Safety Population includes all subjects who take at least one dose of Investigational Product after they have enrolled into the open-label extension study. Source: m5.3.5.2.1 CSR Table14.3.1.5

表 2.7.4 - 77　　AT1001-042 試験で発現した因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		AT1001
Number of Subjects in the Safety Population		83
Number of Treatment Emergent Adverse Events		349
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events		68 (82)
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	37 (45)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	10 (12)
Bronchitis	気管支炎	5 (6)
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	5 (6)
Sinusitis	副鼻腔炎	4 (5)
Influenza	インフルエンザ	3 (4)
Urinary Tract Infection	尿路感染	3 (4)
Diverticulitis	憩室炎	2 (2)
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (2)
Herpes Zoster	帯状疱疹	2 (2)
Lower Respiratory Tract Infection	下気道感染	2 (2)
Oral Herpes	口腔ヘルペス	2 (2)
Viral Upper Respiratory Tract Infection	ウイルス性上気道感染	2 (2)
Biliary Sepsis	胆道性敗血症	1 (1)
Ear Infection	耳感染	1 (1)
Fungal Infection	真菌感染	1 (1)
Furuncle	せつ	1 (1)
Mycobacterial Infection	マイコバクテリア感染	1 (1)
Oral Fungal Infection	口腔真菌感染	1 (1)
Periodontitis	歯周炎	1 (1)
Serratia Infection	セラチア感染	1 (1)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	23 (28)
Arthralgia	関節痛	6 (7)
Back Pain	背部痛	5 (6)
Musculoskeletal Pain	筋骨格痛	5 (6)
Pain In Extremity	四肢痛	4 (5)
Bone Pain	骨痛	2 (2)
Muscular Weakness	筋力低下	2 (2)
Myalgia	筋肉痛	2 (2)
Neck Pain	頚部痛	2 (2)
Tendonitis	腱炎	2 (2)
Cervical Spinal Stenosis	頚部脊柱管狭窄症	1 (1)
Intervertebral Disc Degeneration	椎間板変性症	1 (1)
Intervertebral Disc Protrusion	椎間板突出	1 (1)
Joint Swelling	関節腫脹	1 (1)

System Organ Class Preferred Term		AT1001
Muscle Spasms	筋痙縮	1 (1)
Muscle Twitching	筋攣縮	1 (1)
Musculoskeletal Chest Pain	筋骨格系胸痛	1 (1)
Musculoskeletal Stiffness	筋骨格硬直	1 (1)
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (1)
Spinal Osteoarthritis	変形性脊椎症	1 (1)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	22 (27)
Diarrhoea	下痢	4 (5)
Abdominal Pain	腹痛	3 (4)
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	3 (4)
Dyspepsia	消化不良	3 (4)
Nausea	悪心	3 (4)
Constipation	便秘	2 (2)
Gastrooesophageal Reflux Disease	胃食道逆流性疾患	2 (2)
Vomiting	嘔吐	2 (2)
Abdominal Distension	腹部膨満	1 (1)
Abdominal Tenderness	腹部圧痛	1 (1)
Dental Caries	齲歯	1 (1)
Oesophagitis	食道炎	1 (1)
Tooth Disorder	歯の障害	1 (1)
Tooth Loss	歯の脱落	1 (1)
Umbilical Hernia	臍ヘルニア	1 (1)
Nervous System Disorders	神経系障害	19 (23)
Dizziness	浮動性めまい	2 (2)
Headache	頭痛	2 (2)
Paraesthesia	錯感覚	2 (2)
Sciatica	坐骨神経痛	2 (2)
Clonus	間代	1 (1)
Cognitive Disorder	認知障害	1 (1)
Convulsion	痙攣	1 (1)
Decreased Vibratory Sense	振動覚低下	1 (1)
Disturbance In Attention	注意力障害	1 (1)
Hyperpathia	ヒペルパチー	1 (1)
Hyperreflexia	反射亢進	1 (1)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (1)
Hyporeflexia	反射減弱	1 (1)
Memory Impairment	記憶障害	1 (1)
Migraine	片頭痛	1 (1)
Putamen Haemorrhage	被殻出血	1 (1)
Restless Legs Syndrome	下肢静止不能症候群	1 (1)

System Organ Class Preferred Term		AT1001
Sciatic Nerve Neuropathy	坐骨神経ニューロパチー	1 (1)
Sensory Disturbance	感覚障害	1 (1)
Spasmodic Dysphonia	痙攣性発声障害	1 (1)
Transient Ischaemic Attack	一過性脳虚血発作	1 (1)
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	17 (20)
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	6 (7)
Pyrexia	発熱	4 (5)
Fatigue	疲労	3 (4)
Local Swelling	局所腫脹	3 (4)
Chest Discomfort	胸部不快感	1 (1)
Chills	悪寒	1 (1)
Non-Cardiac Chest Pain	非心臓性胸痛	1 (1)
Pain	疼痛	1 (1)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (18)
Cough	咳嗽	4 (5)
Asthma	喘息	2 (2)
Dyspnoea	呼吸困難	2 (2)
Nasal Congestion	鼻閉	2 (2)
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	2 (2)
Dyspnoea Exertional	労作性呼吸困難	1 (1)
Hiccups	しゃっくり	1 (1)
Pneumonitis	肺臓炎	1 (1)
Sinus Congestion	副鼻腔うっ血	1 (1)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	14 (17)
Overdose	過量投与	3 (4)
Concussion	脳振盪	2 (2)
Ligament Sprain	靭帯捻挫	2 (2)
Arthropod Bite	節足動物咬傷	1 (1)
Contusion	挫傷	1 (1)
Fall	転倒	1 (1)
Fractured Sacrum	仙骨骨折	1 (1)
Joint Injury	関節損傷	1 (1)
Ligament Rupture	靭帯断裂	1 (1)
Limb Injury	四肢損傷	1 (1)
Muscle Strain	肉離れ	1 (1)
Procedural Pain	処置による疼痛	1 (1)
Rib Fracture	肋骨骨折	1 (1)
Scar	瘢痕	1 (1)
Stress Fracture	ストレス骨折	1 (1)
Subcutaneous Haematoma	皮下血腫	1 (1)

System Organ Class Preferred Term		AT1001
Tooth Fracture	歯牙破折	1 (1)
Ulna Fracture	尺骨骨折	1 (1)
Investigations	臨床検査	12 (14)
Glomerular Filtration Rate Decreased	糸球体濾過率減少	3 (4)
Blood Creatinine Increased	血中クレアチニン増加	2 (2)
Cystatin C Increased	シスタチンＣ増加	2 (2)
Protein Urine Present	尿中蛋白陽性	2 (2)
Alanine Aminotransferase Increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1)
Albumin Urine Present	尿中アルブミン陽性	1 (1)
Blood Bicarbonate Decreased	血中重炭酸塩減少	1 (1)
Blood Creatine Phosphokinase Increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1)
Blood Uric Acid Increased	血中尿酸増加	1 (1)
Blood Urine Present	尿中血陽性	1 (1)
Electrocardiogram Abnormal	心電図異常	1 (1)
Gamma-Glutamyltransferase Increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1)
Liver Function Test Abnormal	肝機能検査異常	1 (1)
Low Density Lipoprotein Increased	低比重リポ蛋白増加	1 (1)
Prostatic Specific Antigen Increased	前立腺特異性抗原増加	1 (1)
Protein Urine	尿蛋白	1 (1)
Urine Leukocyte Esterase Positive	尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (1)
Weight Increased	体重増加	1 (1)
White Blood Cells Urine Positive	尿中白血球陽性	1 (1)
Cardiac Disorders	心臓障害	9 (11)
Atrial Fibrillation	心房細動	3 (4)
Left Ventricular Hypertrophy	左室肥大	3 (4)
Atrial Flutter	心房粗動	1 (1)
Diastolic Dysfunction	拡張機能障害	1 (1)
Palpitations	動悸	1 (1)
Pericardial Effusion	心嚢液貯留	1 (1)
Ventricular Hypertrophy	心室肥大	1 (1)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	8 (10)
Night Sweats	寝汗	2 (2)
Acne	ざ瘡	1 (1)
Dermal Cyst	皮膚嚢腫	1 (1)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (1)
Photosensitivity Reaction	光線過敏性反応	1 (1)
Pruritus Generalised	全身性そう痒症	1 (1)
Rash	発疹	1 (1)
Rash Erythematous	紅斑性皮疹	1 (1)
Skin Lesion	皮膚病変	1 (1)

System Organ Class Preferred Term		AT1001
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (8)
Squamous Cell Carcinoma	扁平上皮癌	2 (2)
Angiomyolipoma	血管筋脂肪腫	1 (1)
Basal Cell Carcinoma	基底細胞癌	1 (1)
Benign Neoplasm Of Thyroid Gland	甲状腺の良性新生物	1 (1)
Malignant Melanoma	悪性黒色腫	1 (1)
Oesophageal Carcinoma	食道癌	1 (1)
Prostate Cancer	前立腺癌	1 (1)
Eye Disorders	眼障害	6 (7)
Cataract	白内障	1 (1)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (1)
Eyelid Ptosis	眼瞼下垂	1 (1)
Hypermetropia	遠視	1 (1)
Vision Blurred	霧視	1 (1)
Visual Impairment	視力障害	1 (1)
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	6 (7)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	2 (2)
Gout	痛風	1 (1)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (1)
Iron Deficiency	鉄欠乏	1 (1)
Lipomatosis	脂肪腫症	1 (1)
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	6 (7)
Proteinuria	蛋白尿	4 (5)
Calculus Urinary	尿路結石	1 (1)
Dysuria	排尿困難	1 (1)
Renal Impairment	腎機能障害	1 (1)
Renal Mass	腎腫瘤	1 (1)
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	5 (6)
Tinnitus	耳鳴	2 (2)
Vertigo	回転性めまい	2 (2)
Vertigo Positional	頭位性回転性めまい	1 (1)
Psychiatric Disorders	精神障害	4 (5)
Depression	うつ病	3 (4)
Panic Attack	パニック発作	1 (1)
Suicidal Ideation	自殺念慮	1 (1)
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	4 (5)
Cervical Polyp	子宮頚管ポリープ	1 (1)
Pelvic Pain	骨盤痛	1 (1)
Scrotal Mass	陰嚢腫瘤	1 (1)

System Organ Class Preferred Term		AT1001
Uterine Polyp	子宮ポリープ	1 (1)
Vaginal Haemorrhage	腟出血	1 (1)
Vascular Disorders	血管障害	4 (5)
Hypotension	低血圧	2 (2)
Deep Vein Thrombosis	深部静脈血栓症	1 (1)
Hot Flush	ほてり	1 (1)
Hypertension	高血圧	1 (1)
Immune System Disorders	免疫系障害	2 (2)
Allergy To Animal	動物アレルギー	1 (1)
Drug Hypersensitivity	薬物過敏症	1 (1)
Congenital, Familial And Genetic Disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1)
Hypertrophic Cardiomyopathy	肥大型心筋症	1 (1)
Endocrine Disorders	内分泌障害	1 (1)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (1)
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	1 (1)
Hepatic Steatosis	脂肪肝	1 (1)
Surgical And Medical Procedures	外科および内科処置	1 (1)
Elective Surgery	待期的手術	1 (1)
Not Coded	コードせず（以下 MedDRA 日本語 PT ではない）	4 (5)
Breast Cancer: Invasive Lobular Carcinoma Ct1cn0	乳癌：浸潤性小葉癌 Ct1cn0	1 (1)
Buzzing Feeling All Over For Approximately 10 Seconds (X2 Attacks)	約 10 秒間の震え感（X2 Attacks）	1 (1)
Creatinine Increased Alteration (Lab Results)	クレアチニン上昇変化（Lab Results）	1 (1)
Melanotic Lesion - Outer Aspect Upper Arm, Just Above Elbow	メラニン性病変 - 上腕外側、肘上部	1 (1)

Notes: Adverse Events are coded using MedDRA (Version 16.1).
Adverse events presented in this table are any AEs that occur during the course of the 042 study, they are all considered treatment emergent.
Subjects experiencing the same adverse events multiple times are counted only once for the corresponding preferred term. Similarly, subjects experiencing multiple adverse events within the same system organ class are counted only once for that system organ class.
Adverse Events are sorted by decreasing order of total frequency of System Organ Class and Preferred Term.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population.
Adverse Events that were not coded at the time of the data cut-off have a System Organ Class as NOT CODED and their verbatim as Preferred Term.
Data cut off: [redacted] 20[redacted]
Source: m5.3.5.4.1 Table 14.3.1.2.1.

表 2.7.4 - 78　　AT1001-042 試験で発現した重症度別因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		AT1001 (N = 83)		
		Mild	Moderate	Severe
Number of Treatment Emergent Adverse Events		199	137	11
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events		25 (30)	35 (42)	7 (8)
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	22 (27)	13 (16)	1 (1)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	6 (7)	4 (5)	0
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	2 (2)	3 (4)	0
Bronchitis	気管支炎	4 (5)	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	3 (4)	1 (1)	0
Influenza	インフルエンザ	2 (2)	1 (1)	0
Urinary Tract Infection	尿路感染	3 (4)	0	0
Diverticulitis	憩室炎	0	2 (2)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (1)	1 (1)	0
Herpes Zoster	帯状疱疹	0	2 (2)	0
Lower Respiratory Tract Infection	下気道感染	0	2 (2)	0
Oral Herpes	口腔ヘルペス	2 (2)	0	0
Viral Upper Respiratory Tract Infection	ウイルス性上気道感染	2 (2)	0	0
Biliary Sepsis	胆道性敗血症	0	0	1 (1)
Ear Infection	耳感染	1 (1)	0	0
Fungal Infection	真菌感染	1 (1)	0	0
Furuncle	せつ	0	1 (1)	0
Mycobacterial Infection	マイコバクテリア感染	0	1 (1)	0
Periodontitis	歯周炎	1 (1)	0	0
Serratia Infection	セラチア感染	1 (1)	0	0
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	14 (17)	9 (11)	0
Arthralgia	関節痛	4 (5)	2 (2)	0
Back Pain	背部痛	2 (2)	3 (4)	0
Musculoskeletal Pain	筋骨格痛	4 (5)	1 (1)	0
Pain In Extremity	四肢痛	2 (2)	2 (2)	0
Bone Pain	骨痛	2 (2)	0	0
Muscular Weakness	筋力低下	1 (1)	1 (1)	0
Myalgia	筋肉痛	2 (2)	0	0
Neck Pain	頚部痛	1 (1)	1 (1)	0
Tendonitis	腱炎	1 (1)	1 (1)	0
Cervical Spinal Stenosis	頚部脊柱管狭窄症	0	1 (1)	0
Intervertebral Disc Degeneration	椎間板変性症	1 (1)	0	0
Intervertebral Disc Protrusion	椎間板突出	0	1 (1)	0
Joint Swelling	関節腫脹	1 (1)	0	0

System Organ Class Preferred Term		AT1001 (N = 83)		
		Mild	Moderate	Severe
Muscle Spasms	筋痙縮	1 (1)	0	0
Muscle Twitching	筋攣縮	1 (1)	0	0
Musculoskeletal Chest Pain	筋骨格系胸痛	0	1 (1)	0
Musculoskeletal Stiffness	筋骨格硬直	0	1 (1)	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	0	1 (1)	0
Spinal Osteoarthritis	変形性脊椎症	1 (1)	0	0
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	12 (14)	8 (10)	2 (2)
Diarrhoea	下痢	2 (2)	1 (1)	1 (1)
Abdominal Pain	腹痛	2 (2)	1 (1)	0
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	1 (1)	2 (2)	0
Dyspepsia	消化不良	3 (4)	0	0
Nausea	悪心	1 (1)	2 (2)	0
Constipation	便秘	2 (2)	0	0
Gastrooesophageal Reflux Disease	胃食道逆流性疾患	1 (1)	1 (1)	0
Vomiting	嘔吐	0	1 (1)	1 (1)
Abdominal Distension	腹部膨満	0	1 (1)	0
Abdominal Tenderness	腹部圧痛	1 (1)	0	0
Dental Caries	齲歯	0	1 (1)	0
Oesophagitis	食道炎	1 (1)	0	0
Tooth Disorder	歯の障害	1 (1)	0	0
Tooth Loss	歯の脱落	0	1 (1)	0
Umbilical Hernia	臍ヘルニア	0	0	1 (1)
Nervous System Disorders	神経系障害	8 (10)	10 (12)	1 (1)
Dizziness	浮動性めまい	0	2 (2)	0
Headache	頭痛	1 (1)	1 (1)	0
Paraesthesia	錯感覚	2 (2)	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	0	2 (2)	0
Clonus	間代	0	1 (1)	0
Cognitive Disorder	認知障害	0	1 (1)	0
Convulsion	痙攣	0	1 (1)	0
Decreased Vibratory Sense	振動覚低下	1 (1)	0	0
Disturbance In Attention	注意力障害	0	1 (1)	0
Hyperpathia	ヒペルパチー	0	0	1 (1)
Hyperreflexia	反射亢進	0	1 (1)	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (1)	0	0
Hyporeflexia	反射減弱	0	1 (1)	0
Memory Impairment	記憶障害	0	1 (1)	0
Migraine	片頭痛	0	1 (1)	0
Putamen Haemorrhage	被殻出血	1 (1)	0	0

System Organ Class Preferred Term		AT1001 (N = 83)		
		Mild	Moderate	Severe
Restless Legs Syndrome	下肢静止不能症候群	1 (1)	0	0
Sciatic Nerve Neuropathy	坐骨神経ニューロパチー	0	1 (1)	0
Sensory Disturbance	感覚障害	1 (1)	0	0
Spasmodic Dysphonia	痙攣性発声障害	1 (1)	0	0
Transient Ischaemic Attack	一過性脳虚血発作	0	1 (1)	0
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	12 (14)	5 (6)	0
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	5 (6)	1 (1)	0
Pyrexia	発熱	3 (4)	1 (1)	0
Fatigue	疲労	1 (1)	2 (2)	0
Local Swelling	局所腫脹	3 (4)	0	0
Chest Discomfort	胸部不快感	1 (1)	0	0
Chills	悪寒	0	1 (1)	0
Non-Cardiac Chest Pain	非心臓性胸痛	1 (1)	0	0
Pain	疼痛	1 (1)	0	0
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (11)	6 (7)	0
Cough	咳嗽	4 (5)	0	0
Asthma	喘息	1 (1)	1 (1)	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (1)	1 (1)	0
Nasal Congestion	鼻閉	1 (1)	1 (1)	0
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	0	2 (2)	0
Dyspnoea Exertional	労作性呼吸困難	1 (1)	0	0
Hiccups	しゃっくり	0	1 (1)	0
Pneumonitis	肺臓炎	0	1 (1)	0
Sinus Congestion	副鼻腔うっ血	1 (1)	0	0
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	6 (7)	8 (10)	0
Overdose	過量投与	3 (4)	0	0
Concussion	脳振盪	0	2 (2)	0
Ligament Sprain	靭帯捻挫	1 (1)	1 (1)	0
Arthropod Bite	節足動物咬傷	0	1 (1)	0
Contusion	挫傷	0	1 (1)	0
Fall	転倒	0	1 (1)	0
Fractured Sacrum	仙骨骨折	0	1 (1)	0
Joint Injury	関節損傷	0	1 (1)	0
Ligament Rupture	靭帯断裂	0	1 (1)	0
Limb Injury	四肢損傷	1 (1)	0	0
Muscle Strain	肉離れ	1 (1)	0	0
Procedural Pain	処置による疼痛	1 (1)	0	0

System Organ Class Preferred Term		AT1001 (N = 83)		
		Mild	Moderate	Severe
Rib Fracture	肋骨骨折	0	1 (1)	0
Scar	瘢痕	1 (1)	0	0
Stress Fracture	ストレス骨折	1 (1)	0	0
Subcutaneous Haematoma	皮下血腫	0	1 (1)	0
Tooth Fracture	歯牙破折	0	1 (1)	0
Ulna Fracture	尺骨骨折	0	1 (1)	0
Investigations	臨床検査	7 (8)	5 (6)	0
Glomerular Filtration Rate Decreased	糸球体濾過率減少	1 (1)	2 (2)	0
Blood Creatinine Increased	血中クレアチニン増加	1 (1)	1 (1)	0
Cystatin C Increased	シスタチンＣ増加	1 (1)	1 (1)	0
Protein Urine Present	尿中蛋白陽性	0	2 (2)	0
Alanine Aminotransferase Increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1)	0	0
Albumin Urine Present	尿中アルブミン陽性	0	1 (1)	0
Blood Bicarbonate Decreased	血中重炭酸塩減少	1 (1)	0	0
Blood Creatine Phosphokinase Increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1)	0	0
Blood Uric Acid Increased	血中尿酸増加	1 (1)	0	0
Blood Urine Present	尿中血陽性	1 (1)	0	0
Electrocardiogram Abnormal	心電図異常	0	1 (1)	0
Gamma-Glutamyltransferase Increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1)	0	0
Liver Function Test Abnormal	肝機能検査異常	0	1 (1)	0
Low Density Lipoprotein Increased	低比重リポ蛋白増加	1 (1)	0	0
Prostatic Specific Antigen Increased	前立腺特異性抗原増加	0	1 (1)	0
Protein Urine	尿蛋白	0	1 (1)	0
Urine Leukocyte Esterase Positive	尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (1)	0	0
Weight Increased	体重増加	1 (1)	0	0
White Blood Cells Urine Positive	尿中白血球陽性	1 (1)	0	0
Cardiac Disorders	心臓障害	3 (4)	5 (6)	1 (1)
Atrial Fibrillation	心房細動	0	2 (2)	1 (1)
Left Ventricular Hypertrophy	左室肥大	1 (1)	2 (2)	0
Atrial Flutter	心房粗動	0	1 (1)	0
Diastolic Dysfunction	拡張機能障害	0	1 (1)	0
Palpitations	動悸	1 (1)	0	0
Pericardial Effusion	心嚢液貯留	1 (1)	0	0
Ventricular Hypertrophy	心室肥大	0	1 (1)	0
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	8 (10)	0	0

System Organ Class Preferred Term		AT1001 (N = 83)		
		Mild	Moderate	Severe
Night Sweats	寝汗	2 (2)	0	0
Acne	ざ瘡	1 (1)	0	0
Dermal Cyst	皮膚嚢腫	1 (1)	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	1 (1)	0	0
Photosensitivity Reaction	光線過敏性反応	1 (1)	0	0
Pruritus Generalised	全身性そう痒症	1 (1)	0	0
Rash	発疹	1 (1)	0	0
Rash Erythematous	紅斑性皮疹	1 (1)	0	0
Skin Lesion	皮膚病変	1 (1)	0	0
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (5)	3 (4)	0
Squamous Cell Carcinoma	扁平上皮癌	2 (2)	0	0
Angiomyolipoma	血管筋脂肪腫	1 (1)	0	0
Basal Cell Carcinoma	基底細胞癌	1 (1)	0	0
Benign Neoplasm Of Thyroid Gland	甲状腺の良性新生物	0	1 (1)	0
Malignant Melanoma	悪性黒色腫	0	1 (1)	0
Oesophageal Carcinoma	食道癌	1 (1)	0	0
Prostate Cancer	前立腺癌	0	1 (1)	0
Eye Disorders	眼障害	4 (5)	1 (1)	1 (1)
Cataract	白内障	0	1 (1)	0
Conjunctivitis	結膜炎	1 (1)	0	0
Eyelid Ptosis	眼瞼下垂	1 (1)	0	0
Hypermetropia	遠視	1 (1)	0	0
Vision Blurred	霧視	1 (1)	0	0
Visual Impairment	視力障害	0	0	1 (1)
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	3 (4)	3 (4)	0
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	1 (1)	1 (1)	0
Gout	痛風	0	1 (1)	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (1)	0	0
Iron Deficiency	鉄欠乏	1 (1)	0	0
Lipomatosis	脂肪腫症	0	1 (1)	0
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	4 (5)	2 (2)	0
Proteinuria	蛋白尿	4 (5)	0	0
Calculus Urinary	尿路結石	1 (1)	0	0
Dysuria	排尿困難	0	1 (1)	0
Renal Impairment	腎機能障害	0	1 (1)	0
Renal Mass	腎腫瘤	0	1 (1)	0
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	4 (5)	1 (1)	0

System Organ Class Preferred Term		AT1001 (N = 83)		
		Mild	Moderate	Severe
Tinnitus	耳鳴	2 (2)	0	0
Vertigo	回転性めまい	1 (1)	1 (1)	0
Vertigo Positional	頭位性回転性めまい	1 (1)	0	0
Psychiatric Disorders	精神障害	1 (1)	2 (2)	1 (1)
Depression	うつ病	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Panic Attack	パニック発作	0	1 (1)	0
Suicidal Ideation	自殺念慮	0	0	1 (1)
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	3 (4)	1 (1)	0
Cervical Polyp	子宮頚管ポリープ	1 (1)	0	0
Pelvic Pain	骨盤痛	1 (1)	0	0
Scrotal Mass	陰嚢腫瘤	0	1 (1)	0
Uterine Polyp	子宮ポリープ	1 (1)	0	0
Vaginal Haemorrhage	膣出血	1 (1)	0	0
Vascular Disorders	血管障害	2 (2)	2 (2)	0
Hypotension	低血圧	1 (1)	1 (1)	0
Deep Vein Thrombosis	深部静脈血栓症	0	1 (1)	0
Hot Flush	ほてり	1 (1)	0	0
Hypertension	高血圧	1 (1)	0	0
Immune System Disorders	免疫系障害	1 (1)	0	1 (1)
Allergy To Animal	動物アレルギー	1 (1)	0	0
Drug Hypersensitivity	薬物過敏症	0	0	1 (1)
Congenital, Familial And Genetic Disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (1)	0
Hypertrophic Cardiomyopathy	肥大型心筋症	0	1 (1)	0
Endocrine Disorders	内分泌障害	0	1 (1)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	1 (1)	0
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	1 (1)	0	0
Hepatic Steatosis	脂肪肝	1 (1)	0	0
Surgical And Medical Procedures	外科および内科処置	0	1 (1)	0
Elective Surgery	待期的手術	0	1 (1)	0
Not Coded	コードせず	3 (4)	0	1 (1)
Breast Cancer: Invasive Lobular Carcinoma Ct1cn0	乳癌：浸潤性小葉癌 Ct1cn0	0	0	1 (1)
Buzzing Feeling All Over For Approximately 10 Seconds (X2 Attacks)	約 10 秒間の震え感（X2 Attacks）	1 (1)	0	0
Creatinine Increased Alteration (Lab Results)	クレアチニン上昇変化（Lab Results）	1 (1)	0	0
Melanotic Lesion - Outer Aspect Upper Arm, Just Above Elbow	メラニン性病変 - 上腕外側、肘上部	1 (1)	0	0

Notes: Adverse Events are coded using MedDRA (Version 16.1).

Adverse events presented in this table are any AEs that occur during the course of the 042 study, they are all considered treatment emergent.
Subjects experiencing the same adverse events multiple times are counted only once according to the maximum severity for the corresponding preferred term. Similarly, subjects experiencing multiple adverse events within the same system organ class are counted according to the maximum severity only once for that system organ class.
Adverse Events are sorted by decreasing order of total frequency of System Organ Class and Preferred Term.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population.
Adverse Events that were not coded at the time of the data cut-off have a System Organ Class as NOT CODED and their verbatim as Preferred Term.
Data cut off: [redacted]20[redacted]
Source: m5.3.5.4.1 Table 14.3.1.3.1

表 2.7.4 - 79　　AT1001-012 試験の非盲検ランダム化投与期（18-Month）でいずれかの群の被験者（65 歳以下）の 10%以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group	
		AT1001	ERT
Number of Subjects		33	19
Number of TEAEs		264	156
Number of Subjects with TEAEs		31 (94)	19 (100)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害		
Vertigo	回転性めまい	1 (3)	2 (11)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害		
Diarrhoea	下痢	5 (15)	2 (11)
Nausea	悪心	5 (15)	2 (11)
Abdominal pain	腹痛	4 (12)	2 (11)
Vomiting	嘔吐	3 (9)	3 (16)
Dry mouth	口内乾燥	1 (3)	2 (11)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態		
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	1 (3)	2 (11)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症		
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	10 (30)	7 (37)
Influenza	インフルエンザ	3 (9)	4 (21)
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (6)	3 (16)
Bronchitis	気管支炎	2 (6)	3 (16)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症		
Procedural pain	処置による疼痛	0	2 (11)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害		
Back pain	背部痛	3 (9)	3 (16)
Arthralgia	関節痛	2 (6)	2 (11)
Pain in extremity	四肢痛	1 (3)	2 (11)
Nervous system disorders	神経系障害		
Headache	頭痛	8 (24)	5 (26)
Dizziness	浮動性めまい	5 (15)	2 (11)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Cough	咳嗽	2 (6)	5 (26)
Dyspnoea	呼吸困難	0	2 (11)

TEAE=treatment-emergent adverse event; ( )=the percentage of subjects that experienced the adverse event per treatment
Source: m5.3.5.1.1 18-month CSR Table 14.3.1.2.5-1 modified

表 2.7.4 - 80　　AT1001-012 試験の非盲検ランダム化投与期（18-Month）でいずれかの群の被験者（65 歳超）の 10%以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group	
		AT1001	ERT
Number of Subjects		3	2
Number of TEAEs		44	10
Number of Subjects with TEAEs		3 (100)	1 (50)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害		
Anaemia	貧血	0	1 (50)
Cardiac disorders	心臓障害		
Bradycardia	徐脈	1 (33)	0
Cardiac failure chronic	慢性心不全	0	1 (50)
Palpitations	動悸	1 (33)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害		
Constipation	便秘	1 (33)	1 (50)
Abdominal pain	腹痛	1 (33)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (33)	0
Dyspepsia	消化不良	1 (33)	0
Gastritis	胃炎	0	1 (50)
Gingival pain	歯肉痛	1 (33)	0
Toothache	歯痛	1 (33)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態		
Local swelling	局所腫脹	1 (33)	0
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	1 (33)	0
Pyrexia	発熱	1 (33)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害		
Bile duct stone	胆管結石	1 (33)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症		
Influenza	インフルエンザ	2 (67)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (67)	0
Cystitis	膀胱炎	0	1 (50)
Gingival infection	歯肉感染	1 (33)	0
Pneumonia	肺炎	1 (33)	0
Rhinitis	鼻炎	1 (33)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (33)	0
Upper respiratory tract infections	上気道感染	1 (33)	0
Urinary tract infections	尿路感染	1 (33)	0
Investigations	臨床検査		
Heart rate irregular	心拍数不整	1 (33)	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	1 (33)	0
Immune system disorders	免疫系障害		

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group	
		AT1001	ERT
Seasonal allergies	季節性アレルギー	1 (33)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害		
Arthralgia	関節痛	1 (33)	0
Back pain	背部痛	1 (33)	0
Myalgia	筋肉痛	0	1 (50)
Nervous system disorders	神経系障害		
Dizziness	浮動性めまい	1 (33)	0
Headache	頭痛	1 (33)	0
Hyporeflexia	反射減弱	1 (33)	0
Neuralgia	神経痛	1 (33)	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	0	1 (50)
Tremor	振戦	1 (33)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Cough	咳嗽	1 (33)	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (33)	0
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (33)	0
Vascular disorders	血管障害		
Aortic arteriosclerosis	大動脈硬化症	1 (33)	0

TEAE=treatment-emergent adverse event; ( )=the percentage of subjects that experienced the adverse event per treatment
Source: m5.3.5.1.1 18-month CSR Table 14.3.1.2.5-1 modified

表 2.7.4 - 81　　AT1001-011 試験のステージ 1 でいずれかの群の被験者（65 歳以下）の 10%以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group	
		AT1001-AT1001	Placebo-AT1001
Number of Subjects		33	33
Number of TEAEs		200	142
Number of Subjects with TEAEs		30 (91)	30 (91)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害		
Nausea	悪心	4 (12)	2 (6)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態		
Fatigue	疲労	3 (9)	4 (12)
Pyrexia	発熱	4 (12)	1 (3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症		
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	6 (18)	2 (6)
Nervous system disorders	神経系障害		
Headache	頭痛	12 (36)	7 (21)
Paraestheisa	錯感覚	4 (12)	4 (12)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害		
Pain in extremity	四肢痛	0	4 (12)

TEAE=treatment-emergent adverse event; ( )=the percentage of subjects that experienced the adverse event per treatment
Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 14.3.1.2.7-1 modified

表 2.7.4 - 82　　AT1001-011 試験のステージ 1 でいずれかの群の被験者（65 歳超）の 10%以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group	
		AT1001-AT1001	Placebo-AT1001
Number of Subjects		1	0
Number of TEAEs		4	0
Number of Subjects with TEAEs		1 (100)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害		
Auricular perichondritis	耳介軟骨膜炎	1 (100)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害		
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (100)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態		
Fatigue	疲労	1 (100)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症		
Pyelonephritis	腎盂腎炎	1 (100)	0

TEAE=treatment-emergent adverse event; ( )=the percentage of subjects that experienced the adverse event per treatment
Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 14.3.1.2.7-1 modified

表 2.7.4 - 83　　AT1001-012 試験の非盲検ランダム化投与期（18-Month）でいずれかの群の男性被験者の 10%以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group	
		AT1001	ERT
Number of Subjects		16	9
Number of TEAEs		112	53
Number of Subjects with TEAEs		14 (88)	9 (100)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害		
Vertigo	回転性めまい	0	1 (11)
Eye disorders	眼障害		
Dry eye	眼乾燥	0	1 (11)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害		
Nausea	悪心	2 (12)	1 (11)
Abdominal pain	腹痛	1 (6)	1 (11)
Tooth ache	歯痛	2 (12)	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1 (11)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態		
Infusion site inflammation	注入部位炎症	0	1 (11)
Infusion site pain	注入部位疼痛	0	1 (11)
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	0	1 (11)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症		
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	7 (44)	5 (56)
Influenza	インフルエンザ	0	3 (33)
Folliculitis	毛包炎	0	1 (11)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	1 (11)
Gastroenteritis infection	消化管感染	0	1 (11)
Respiratory tract infection	気道感染	0	1 (11)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症		
Injury	損傷	0	1 (11)
Muscle strain	肉離れ	0	1 (11)
Procedural pain	処置による疼痛	0	1 (11)
Investigations	臨床検査		
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (12)	0
Protein urine present	尿中蛋白陽性	2 (12)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (11)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (11)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0	1 (11)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (11)

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group	
		AT1001	ERT
Glucose urine present	尿中ブドウ糖陽性	0	1 (11)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害		
Myalgia	筋肉痛	2 (12)	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (11)
Neoplasms benign, malignant and unspecified	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
Neoplasm	新生物	0	1 (11)
Nervous system disorders	神経系障害		
Headache	頭痛	3 (19)	2 (22)
Dizziness	浮動性めまい	2 (12)	2 (22)
Speech disorder	会話障害	0	1 (11)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0	1 (11)
Psychiatric disorders	精神障害		
Libido decreased	リビドー減退	1 (6)	1 (11)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害		
Microalbuminuria	ミクロアルブミン尿	0	1 (11)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害		
Gynaecomastia	女性化乳房	0	1 (11)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Cough	咳嗽	0	2 (22)
Nocturnal Dyspnoea	夜間呼吸困難	0	1 (11)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害		
Acne	ざ瘡	0	1 (11)
Psoriasis	乾癬	0	1 (11)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置		
Rectal polypectomy	直腸ポリープ切除	0	1 (11)
Vascular disorders	血管障害		
Hypotension	低血圧	0	1 (11)

TEAE=treatment-emergent adverse event; ( )=the percentage of subjects that experienced the adverse event per treatment
Source: m5.3.5.1.1 18-month CSR Table 14.3.1.2.3-1 modified

表 2.7.4 - 84　　AT1001-012 試験の非盲検ランダム化投与期（18-Month）でいずれかの群の女性被験者の 10%以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group	
		AT1001	ERT
Number of Subjects		20	12
Number of TEAEs		196	113
Number of Subjects with TEAEs		20 (100)	11 (92)
Cardiac disorders	心臓障害		
Palpitations	動悸	2 (10)	1 (8)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害		
Tinnitus	耳鳴	2 (10)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害		
Diarrhoea	下痢	4 (20)	2 (17)
Abdominal pain	腹痛	4 (20)	1 (8)
Vomiting	嘔吐	2 (10)	3 (25)
Nausea	悪心	3 (15)	1 (8)
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	2 (10)	1 (8)
Constipation	便秘	2 (10)	1 (8)
Dry mouth	口内乾燥	1 (5)	2 (17)
Dyspepsia	消化不良	2 (10)	1 (8)
Flatulence	鼓腸	2 (10)	0
Gastritis	胃炎	0	2 (17)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態		
Pyrexia	発熱	3 (15)	1 (8)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (10)	1 (8)
Chest pain	胸痛	2 (10)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症		
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5 (25)	2 (17)
Influenza	インフルエンザ	5 (25)	1 (8)
Bronchitis	気管支炎	2 (10)	3 (25)
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (10)	3 (25)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	3 (15)	1 (8)
Urinary tract infection	尿路感染	3 (15)	1 (8)
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (10)	1 (8)
Investigations	臨床検査		
White blood cell count decreased	白血球数減少	2 (10)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害		
Back pain	背部痛	3 (15)	3 (25)
Arthralgia	関節痛	2 (10)	2 (17)
Pain in extremity	四肢痛	1 (5)	2 (17)
Nervous system disorders	神経系障害		

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group	
		AT1001	ERT
Headache	頭痛	6 (30)	3 (25)
Dizziness	浮動性めまい	4 (20)	0
Presyncope	失神寸前の状態	2 (10)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Cough	咳嗽	3 (15)	3 (25)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (5)	2 (17)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害		
Hyperhidrosis	多汗症	2 (10)	0
Night sweats	寝汗	2 (10)	0

TEAE=treatment-emergent adverse event; ( )=the percentage of subjects that experienced the adverse event per treatment
Source: m5.3.5.1.1 18-month CSR Table 14.3.1.2.3-1 modified

表 2.7.4 - 85　　AT1001-011 試験のステージ 1 でいずれかの群の男性被験者の 10%以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group	
		AT1001-AT1001	Placebo-AT1001
Number of Subjects in the Safety Population		12	12
Number of Treatment Emergent Adverse Events		65	49
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events		12 (100)	12 (100)
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害		
Vertigo	回転性めまい	2 (17)	2 (17)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害		
Nausea	悪心	1 (8)	2 (17)
Vomiting	嘔吐	0	2 (17)
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態		
Pyrexia	発熱	3 (25)	1 (8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症		
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (8)	2 (17)
Influenza	インフルエンザ	0	2 (17)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害		
Pain in extremity	四肢痛	0	2 (17)
Nervous System Disorders	神経系障害		
Headache	頭痛	4 (33)	3 (25)
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害		
Haematuria	血尿	2 (17)	0
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Cough	咳嗽	2 (17)	0

Notes: Adverse Events are coded using the MedDRA dictionary (Version 15.0).
Adverse events presented in this table are any AEs that start after first stage 1 study drug administration (treatment emergent) and before stage 2 first dose date.
Subjects experiencing the same adverse event multiple times are counted only once for the corresponding preferred term. Similarly, subjects experiencing multiple adverse events within the same system organ class are counted only once for that system organ class.
Adverse events are sorted alphabetically by system organ class and within each system organ class the preferred term is presented by decreasing order of total frequency.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population within each sex.
Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 14.3.1.2.4-1 modified

表 2.7.4 - 86　　AT1001-011 試験のステージ 1 でいずれかの群の女性被験者の 10%以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group	
		AT1001-AT1001	Placebo-AT1001
Number of Subjects in the Safety Population		22	21
Number of Treatment Emergent Adverse Events		139	93
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events		19 (86)	18 (86)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害		
Dry mouth	口内乾燥	1 (5)	2 (10)
Nausea	悪心	3 (14)	0
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態		
Fatigue	疲労	4 (18)	3 (14)
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症		
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5 (23)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (5)	3 (14)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害		
Back Pain	背部痛	3 (14)	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (5)	2 (10)
Pain in extremity	四肢痛	0	2 (10)
Nervous System Disorders	神経系障害		
Headache	頭痛	8 (36)	4 (19)
Paraesthesia	錯感覚	4 (18)	3 (14)
Psychiatric Disorders	精神障害		
Insomnia	不眠症	3 (14)	2 (10)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Epistaxis	鼻出血	3 (14)	1 (5)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (9)	2 (10)

Notes: Adverse Events are coded using the MedDRA dictionary (Version 15.0).
Adverse events presented in this table are any AEs that start after first stage 1 study drug administration (treatment emergent) and before stage 2 first dose date.
Subjects experiencing the same adverse event multiple times are counted only once for the corresponding preferred term. Similarly, subjects experiencing multiple adverse events within the same system organ class are counted only once for that system organ class.
Adverse events are sorted alphabetically by system organ class and within each system organ class the preferred term is presented by decreasing order of total frequency.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population within each sex.
Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 14.3.1.2.4-1 modified

表 2.7.4 - 87　　AT1001-012 試験で日本人及び非日本人に発現した TEAE（0～30-Month、本剤-本剤群、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group Migalastat-Migalastat During 0-30 Months Japanese	Treatment Group Migalastat-Migalastat During 0-30 Months Non-Japanese	Total
Number of Subjects in the Open-Label Extension Population		5	28	33
Number of Treatment Emergent Adverse Events		34	411	445
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events		5 (100)	27 (96)	32 (97)
Cardiac Disorders	心臓障害	0	8 (29)	8 (24)
Palpitations	動悸	0	3 (11)	3 (9)
Angina Pectoris	狭心症	0	1 (4)	1 (3)
Bradycardia	徐脈	0	1 (4)	1 (3)
Cyanosis	チアノーゼ	0	1 (4)	1 (3)
Extrasystoles	期外収縮	0	1 (4)	1 (3)
Pericardial Effusion	心嚢液貯留	0	1 (4)	1 (3)
Ventricular Extrasystoles	心室性期外収縮	0	1 (4)	1 (3)
Ventricular Tachycardia	心室性頻脈	0	1 (4)	1 (3)
Congenital, Familial And Genetic Disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (4)	1 (3)
Fabry's Disease	ファブリ病	0	1 (4)	1 (3)
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	1 (20)	5 (18)	6 (18)
Tinnitus	耳鳴	1 (20)	2 (7)	3 (9)
Ear Pain	耳痛	0	2 (7)	2 (6)
Vertigo	回転性めまい	0	2 (7)	2 (6)
Cerumen Impaction	耳垢栓塞	0	1 (4)	1 (3)
Hypoacusis	聴力低下	0	1 (4)	1 (3)
Endocrine Disorders	内分泌障害	0	1 (4)	1 (3)
Empty Sella Syndrome	エンプティセラ症候群	0	1 (4)	1 (3)
Eye Disorders	眼障害	0	5 (18)	5 (15)
Cataract	白内障	0	1 (4)	1 (3)
Conjunctivitis	結膜炎	0	1 (4)	1 (3)
Eye Pain	眼痛	0	1 (4)	1 (3)
Eye Pruritus	眼そう痒症	0	1 (4)	1 (3)
Iritis	虹彩炎	0	1 (4)	1 (3)
Uveitis	ブドウ膜炎	0	1 (4)	1 (3)
Visual Impairment	視力障害	0	1 (4)	1 (3)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	3 (60)	19 (68)	22 (67)
Diarrhoea	下痢	0	6 (21)	6 (18)
Nausea	悪心	0	6 (21)	6 (18)
Abdominal Pain	腹痛	0	5 (18)	5 (15)

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group		Total
		Migalastat-Migalastat During 0-30 Months		
		Japanese	Non-Japanese	
Vomiting	嘔吐	0	4 (14)	4 (12)
Toothache	歯痛	0	3 (11)	3 (9)
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	0	2 (7)	2 (6)
Constipation	便秘	0	2 (7)	2 (6)
Dyspepsia	消化不良	0	2 (7)	2 (6)
Flatulence	鼓腸	0	2 (7)	2 (6)
Abdominal Discomfort	腹部不快感	0	1 (4)	1 (3)
Change Of Bowel Habit	便習慣変化	0	1 (4)	1 (3)
Diverticulum Intestinal	腸憩室	1 (20)	0	1 (3)
Dry Mouth	口内乾燥	0	1 (4)	1 (3)
Dysphagia	嚥下障害	0	1 (4)	1 (3)
Gastric Disorder	胃障害	0	1 (4)	1 (3)
Gastritis	胃炎	1 (20)	0	1 (3)
Gastrooesophageal Reflux Disease	胃食道逆流性疾患	0	1 (4)	1 (3)
Gingival Pain	歯肉痛	0	1 (4)	1 (3)
Haemorrhoidal Haemorrhage	痔出血	1 (20)	0	1 (3)
Haemorrhoids	痔核	0	1 (4)	1 (3)
Inguinal Hernia	鼠径ヘルニア	0	1 (4)	1 (3)
Irritable Bowel Syndrome	過敏性腸症候群	0	1 (4)	1 (3)
Large Intestine Polyp	大腸ポリープ	1 (20)	0	1 (3)
Oesophagitis	食道炎	0	1 (4)	1 (3)
Tooth Loss	歯の脱落	1 (20)	0	1 (3)
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	14 (50)	14 (42)
Pain	疼痛	0	4 (14)	4 (12)
Pyrexia	発熱	0	4 (14)	4 (12)
Fatigue	疲労	0	2 (7)	2 (6)
Influenza Like Illness	インフルエンザ様疾患	0	2 (7)	2 (6)
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	0	2 (7)	2 (6)
Calcinosis	石灰沈着症	0	1 (4)	1 (3)
Chest Pain	胸痛	0	1 (4)	1 (3)
Chills	悪寒	0	1 (4)	1 (3)
Cyst	嚢胞	0	1 (4)	1 (3)
Feeling Abnormal	異常感	0	1 (4)	1 (3)
Feeling Hot	熱感	0	1 (4)	1 (3)
Local Swelling	局所腫脹	0	1 (4)	1 (3)
Medical Device Pain	医療機器による疼痛	0	1 (4)	1 (3)

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group		Total
		Migalastat-Migalastat During 0-30 Months		
		Japanese	Non-Japanese	
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	1 (20)	3 (11)	4 (12)
Bile Duct Stone	胆管結石	0	1 (4)	1 (3)
Cholelithiasis	胆石症	0	1 (4)	1 (3)
Gallbladder Disorder	胆嚢障害	0	1 (4)	1 (3)
Gallbladder Polyp	胆嚢ポリープ	1 (20)	0	1 (3)
Hepatic Function Abnormal	肝機能異常	0	1 (4)	1 (3)
Hepatic Steatosis	脂肪肝	0	1 (4)	1 (3)
Immune System Disorders	免疫系障害	0	1 (4)	1 (3)
Seasonal Allergy	季節性アレルギー	0	1 (4)	1 (3)
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	5 (100)	23 (82)	28 (85)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4 (80)	10 (36)	14 (42)
Influenza	インフルエンザ	0	9 (32)	9 (27)
Urinary Tract Infection	尿路感染	1 (20)	4 (14)	5 (15)
Sinusitis	副鼻腔炎	0	4 (14)	4 (12)
Bronchitis	気管支炎	0	3 (11)	3 (9)
Lower Respiratory Tract Infection	下気道感染	0	3 (11)	3 (9)
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	0	3 (11)	3 (9)
Cystitis	膀胱炎	0	2 (7)	2 (6)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (20)	1 (4)	2 (6)
Herpes Zoster	帯状疱疹	1 (20)	1 (4)	2 (6)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (20)	1 (4)	2 (6)
Pneumonia	肺炎	0	2 (7)	2 (6)
Endocarditis	心内膜炎	0	1 (4)	1 (3)
Gastrointestinal Infection	消化管感染	0	1 (4)	1 (3)
Gingival Infection	歯肉感染	0	1 (4)	1 (3)
Herpes Virus Infection	ヘルペスウイルス感染	0	1 (4)	1 (3)
Oral Herpes	口腔ヘルペス	0	1 (4)	1 (3)
Otitis Externa	外耳炎	1 (20)	0	1 (3)
Perineal Abscess	会陰膿瘍	0	1 (4)	1 (3)
Rhinitis	鼻炎	0	1 (4)	1 (3)
Tinea Pedis	足部白癬	0	1 (4)	1 (3)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	0	8 (29)	8 (24)
Fall	転倒	0	3 (11)	3 (9)
Upper Limb Fracture	上肢骨折	0	2 (7)	2 (6)
Accidental Overdose	偶発的過量投与	0	1 (4)	1 (3)

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group		Total
		Migalastat-Migalastat During 0-30 Months		
		Japanese	Non-Japanese	
Contusion	挫傷	0	1 (4)	1 (3)
Limb Injury	四肢損傷	0	1 (4)	1 (3)
Meniscus Injury	半月板損傷	0	1 (4)	1 (3)
Muscle Strain	肉離れ	0	1 (4)	1 (3)
Investigations	臨床検査	1 (20)	10 (36)	11 (33)
Blood Creatine Phosphokinase Increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	5 (18)	5 (15)
Protein Urine Present	尿中蛋白陽性	1 (20)	3 (11)	4 (12)
Weight Decreased	体重減少	0	2 (7)	2 (6)
Albumin Urine Present	尿中アルブミン陽性	0	1 (4)	1 (3)
Blood Alkaline Phosphatase Increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (4)	1 (3)
Blood Bicarbonate Decreased	血中重炭酸塩減少	0	1 (4)	1 (3)
Blood Bilirubin Increased	血中ビリルビン増加	0	1 (4)	1 (3)
Blood Cholesterol Increased	血中コレステロール増加	0	1 (4)	1 (3)
Blood Creatinine Increased	血中クレアチニン増加	0	1 (4)	1 (3)
Blood Lactate Dehydrogenase Increased	血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (4)	1 (3)
Electrocardiogram T Wave Inversion	心電図T波逆転	0	1 (4)	1 (3)
Heart Rate Irregular	心拍数不整	0	1 (4)	1 (3)
Hepatic Enzyme Increased	肝酵素上昇	0	1 (4)	1 (3)
Liver Function Test Abnormal	肝機能検査異常	0	1 (4)	1 (3)
Platelet Count Decreased	血小板数減少	0	1 (4)	1 (3)
Weight Increased	体重増加	0	1 (4)	1 (3)
White Blood Cell Count Decreased	白血球数減少	0	1 (4)	1 (3)
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	0	5 (18)	5 (15)
Obesity	肥満	0	2 (7)	2 (6)
Dehydration	脱水	0	1 (4)	1 (3)
Folate Deficiency	葉酸欠乏	0	1 (4)	1 (3)
Hypoglycaemia	低血糖症	0	1 (4)	1 (3)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (4)	1 (3)
Iron Deficiency	鉄欠乏	0	1 (4)	1 (3)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (40)	17 (61)	19 (58)
Myalgia	筋肉痛	1 (20)	4 (14)	5 (15)
Arthralgia	関節痛	1 (20)	3 (11)	4 (12)
Back Pain	背部痛	0	3 (11)	3 (9)

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group		Total
		Migalastat-Migalastat During 0-30 Months		
		Japanese	Non-Japanese	
Neck Pain	頚部痛	0	3 (11)	3 (9)
Muscle Spasms	筋痙縮	0	2 (7)	2 (6)
Musculoskeletal Pain	筋骨格痛	0	2 (7)	2 (6)
Pain In Extremity	四肢痛	0	2 (7)	2 (6)
Arthritis	関節炎	0	1 (4)	1 (3)
Clubbing	ばち状指	0	1 (4)	1 (3)
Flank Pain	側腹部痛	0	1 (4)	1 (3)
Foot Deformity	足変形	0	1 (4)	1 (3)
Groin Pain	鼠径部痛	0	1 (4)	1 (3)
Joint Range Of Motion Decreased	関節可動域低下	0	1 (4)	1 (3)
Joint Stiffness	関節硬直	0	1 (4)	1 (3)
Joint Swelling	関節腫脹	0	1 (4)	1 (3)
Muscle Fatigue	筋肉疲労	0	1 (4)	1 (3)
Muscular Weakness	筋力低下	0	1 (4)	1 (3)
Musculoskeletal Chest Pain	筋骨格系胸痛	0	1 (4)	1 (3)
Musculoskeletal Stiffness	筋骨格硬直	1 (20)	0	1 (3)
Temporomandibular Joint Syndrome	顎関節症候群	0	1 (4)	1 (3)
Tendonitis	腱炎	0	1 (4)	1 (3)
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (20)	2 (7)	3 (9)
Abdominal Neoplasm	腹部新生物	0	1 (4)	1 (3)
Adenoma Benign	良性腺腫	1 (20)	0	1 (3)
Basal Cell Carcinoma	基底細胞癌	0	1 (4)	1 (3)
Phaeochromocytoma	褐色細胞腫	0	1 (4)	1 (3)
Nervous System Disorders	神経系障害	0	17 (61)	17 (52)
Headache	頭痛	0	12 (43)	12 (36)
Dizziness	浮動性めまい	0	5 (18)	5 (15)
Tremor	振戦	0	3 (11)	3 (9)
Burning Feet Syndrome	灼熱足症候群	0	2 (7)	2 (6)
Neuralgia	神経痛	0	2 (7)	2 (6)
Paraesthesia	錯感覚	0	2 (7)	2 (6)
Amnesia	健忘	0	1 (4)	1 (3)
Carotid Artery Aneurysm	頚動脈瘤	0	1 (4)	1 (3)
Cerebral Atrophy	大脳萎縮	0	1 (4)	1 (3)
Disturbance In Attention	注意力障害	0	1 (4)	1 (3)
Embolic Stroke	塞栓性脳卒中	0	1 (4)	1 (3)

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group		Total
		Migalastat-Migalastat During 0-30 Months		
		Japanese	Non-Japanese	
Hyporeflexia	反射減弱	0	1 (4)	1 (3)
Loss Of Consciousness	意識消失	0	1 (4)	1 (3)
Memory Impairment	記憶障害	0	1 (4)	1 (3)
Migraine	片頭痛	0	1 (4)	1 (3)
Transient Ischaemic Attack	一過性脳虚血発作	0	1 (4)	1 (3)
Vertebrobasilar Dolichoectasia	椎骨脳底動脈伸展拡張症	0	1 (4)	1 (3)
White Matter Lesion	白質病変	0	1 (4)	1 (3)
Psychiatric Disorders	精神障害	0	9 (32)	9 (27)
Depression	うつ病	0	3 (11)	3 (9)
Insomnia	不眠症	0	3 (11)	3 (9)
Anxiety	不安	0	1 (4)	1 (3)
Attention-Seeking Behaviour	注意喚起行動	0	1 (4)	1 (3)
Bradyphrenia	精神緩慢	0	1 (4)	1 (3)
Confusional State	錯乱状態	0	1 (4)	1 (3)
Libido Decreased	リビドー減退	0	1 (4)	1 (3)
Mania	躁病	0	1 (4)	1 (3)
Panic Attack	パニック発作	0	1 (4)	1 (3)
Sleep Disorder	睡眠障害	0	1 (4)	1 (3)
Stress	ストレス	0	1 (4)	1 (3)
Suicidal Ideation	自殺念慮	0	1 (4)	1 (3)
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	1 (20)	3 (11)	4 (12)
Proteinuria	蛋白尿	0	2 (7)	2 (6)
Renal Impairment	腎機能障害	1 (20)	1 (4)	2 (6)
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	1 (20)	5 (18)	6 (18)
Dysmenorrhoea	月経困難症	0	2 (7)	2 (6)
Breast Calcifications	乳房石灰化	0	1 (4)	1 (3)
Erectile Dysfunction	勃起不全	0	1 (4)	1 (3)
Fibrocystic Breast Disease	線維嚢胞性乳腺疾患	0	1 (4)	1 (3)
Genital Haemorrhage	性器出血	1 (20)	0	1 (3)
Menorrhagia	月経過多	0	1 (4)	1 (3)
Menstruation Irregular	不規則月経	0	1 (4)	1 (3)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	10 (36)	10 (30)
Cough	咳嗽	0	6 (21)	6 (18)
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	0	3 (11)	3 (9)
Dyspnoea	呼吸困難	0	2 (7)	2 (6)
Epistaxis	鼻出血	0	2 (7)	2 (6)

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group		Total
		Migalastat-Migalastat During 0-30 Months		
		Japanese	Non-Japanese	
Rhinorrhoea	鼻漏	0	2 (7)	2 (6)
Asthma	喘息	0	1 (4)	1 (3)
Haemoptysis	喀血	0	1 (4)	1 (3)
Productive Cough	湿性咳嗽	0	1 (4)	1 (3)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	0	9 (32)	9 (27)
Hyperhidrosis	多汗症	0	3 (11)	3 (9)
Rash	発疹	0	2 (7)	2 (6)
Actinic Keratosis	日光性角化症	0	1 (4)	1 (3)
Alopecia	脱毛症	0	1 (4)	1 (3)
Hyperkeratosis	過角化	0	1 (4)	1 (3)
Night Sweats	寝汗	0	1 (4)	1 (3)
Pigmentation Disorder	色素沈着障害	0	1 (4)	1 (3)
Pruritus	そう痒症	0	1 (4)	1 (3)
Psoriasis	乾癬	0	1 (4)	1 (3)
Skin Discolouration	皮膚変色	0	1 (4)	1 (3)
Skin Lesion	皮膚病変	0	1 (4)	1 (3)
Skin Striae	皮膚線条	0	1 (4)	1 (3)
Stasis Dermatitis	うっ滞性皮膚炎	0	1 (4)	1 (3)
Vascular Disorders	血管障害	0	2 (7)	2 (6)
Aortic Arteriosclerosis	大動脈硬化症	0	1 (4)	1 (3)
Hot Flush	ほてり	0	1 (4)	1 (3)

Notes:
Cutoff used for end of core phase is at first dose date of optional extension period.
Migalastat-Migalastat treatment group includes subjects who received migalastat during the 18-month randomized treatment period and continued on migalastat during the 12-month optional open-label extension (OLE) period.
The Open-Label Extension Population includes all subjects who completed the 18-month randomized treatment period of the study and took at least one dose of migalastat during the 12-month optional extension period.
Adverse Events are coded using the MedDRA dictionary (Version 16.1).
TEAES presented for 0-30 Months period start on or after Randomized Treatment Period first dose date up to 30 days after the Optional Extension Period last dose date.
Subjects experiencing the same adverse event multiple times are counted only once for the corresponding preferred term. Similarly, subjects experiencing multiple adverse events within the same system organ class are counted only once for that system organ class.
Adverse Events are sorted alphabetically by system orgran class and within each system organ class the preferred term is presented in decreasing order of frequency.
Percentages are based on the total number of subjects in each treatment group.
Source: m5.3.5.3.1 Table 14.3.1.2.2B-2 TEAE_Mig

表 2.7.4 - 88　　AT1001-042 試験で日本人及び非日本人に発現した TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Japanese	Non-Japanese	Total
Number of Subjects in the Safety Population		5	78	83
Number of Treatment Emergent Adverse Events		15	334	349
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events		4 (80)	64 (82)	68 (82)
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	2 (40)	35 (45)	37 (45)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (40)	8 (10)	10 (12)
Bronchitis	気管支炎	0	5 (6)	5 (6)
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	0	5 (6)	5 (6)
Sinusitis	副鼻腔炎	0	4 (5)	4 (5)
Influenza	インフルエンザ	0	3 (4)	3 (4)
Urinary Tract Infection	尿路感染	1 (20)	2 (3)	3 (4)
Diverticulitis	憩室炎	0	2 (3)	2 (2)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	2 (3)	2 (2)
Herpes Zoster	帯状疱疹	0	2 (3)	2 (2)
Lower Respiratory Tract Infection	下気道感染	0	2 (3)	2 (2)
Oral Herpes	口腔ヘルペス	0	2 (3)	2 (2)
Viral Upper Respiratory Tract Infection	ウイルス性上気道感染	0	2 (3)	2 (2)
Biliary Sepsis	胆道性敗血症	0	1 (1)	1 (1)
Ear Infection	耳感染	0	1 (1)	1 (1)
Fungal Infection	真菌感染	0	1 (1)	1 (1)
Furuncle	せつ	0	1 (1)	1 (1)
Mycobacterial Infection	マイコバクテリア感染	0	1 (1)	1 (1)
Oral Fungal Infection	口腔真菌感染	0	1 (1)	1 (1)
Periodontitis	歯周炎	0	1 (1)	1 (1)
Serratia Infection	セラチア感染	0	1 (1)	1 (1)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (20)	22 (28)	23 (28)
Arthralgia	関節痛	0	6 (8)	6 (7)
Back Pain	背部痛	0	5 (6)	5 (6)
Musculoskeletal Pain	筋骨格痛	1 (20)	4 (5)	5 (6)
Pain In Extremity	四肢痛	0	4 (5)	4 (5)
Bone Pain	骨痛	0	2 (3)	2 (2)
Muscular Weakness	筋力低下	0	2 (3)	2 (2)
Myalgia	筋肉痛	0	2 (3)	2 (2)
Neck Pain	頚部痛	0	2 (3)	2 (2)
Tendonitis	腱炎	0	2 (3)	2 (2)
Cervical Spinal Stenosis	頚部脊柱管狭窄症	0	1 (1)	1 (1)
Intervertebral Disc Degeneration	椎間板変性症	0	1 (1)	1 (1)

System Organ Class Preferred Term		Japanese	Non-Japanese	Total
Intervertebral Disc Protrusion	椎間板突出	0	1 (1)	1 (1)
Joint Swelling	関節腫脹	0	1 (1)	1 (1)
Muscle Spasms	筋痙縮	0	1 (1)	1 (1)
Muscle Twitching	筋攣縮	0	1 (1)	1 (1)
Musculoskeletal Chest Pain	筋骨格系胸痛	0	1 (1)	1 (1)
Musculoskeletal Stiffness	筋骨格硬直	0	1 (1)	1 (1)
Osteoporosis	骨粗鬆症	0	1 (1)	1 (1)
Spinal Osteoarthritis	変形性脊椎症	0	1 (1)	1 (1)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	0	22 (28)	22 (27)
Diarrhoea	下痢	0	4 (5)	4 (5)
Abdominal Pain	腹痛	0	3 (4)	3 (4)
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	0	3 (4)	3 (4)
Dyspepsia	消化不良	0	3 (4)	3 (4)
Nausea	悪心	0	3 (4)	3 (4)
Constipation	便秘	0	2 (3)	2 (2)
Gastrooesophageal Reflux Disease	胃食道逆流性疾患	0	2 (3)	2 (2)
Vomiting	嘔吐	0	2 (3)	2 (2)
Abdominal Distension	腹部膨満	0	1 (1)	1 (1)
Abdominal Tenderness	腹部圧痛	0	1 (1)	1 (1)
Dental Caries	齲歯	0	1 (1)	1 (1)
Oesophagitis	食道炎	0	1 (1)	1 (1)
Tooth Disorder	歯の障害	0	1 (1)	1 (1)
Tooth Loss	歯の脱落	0	1 (1)	1 (1)
Umbilical Hernia	臍ヘルニア	0	1 (1)	1 (1)
Nervous System Disorders	神経系障害	1 (20)	18 (23)	19 (23)
Dizziness	浮動性めまい	0	2 (3)	2 (2)
Headache	頭痛	0	2 (3)	2 (2)
Paraesthesia	錯感覚	0	2 (3)	2 (2)
Sciatica	坐骨神経痛	0	2 (3)	2 (2)
Clonus	間代	0	1 (1)	1 (1)
Cognitive Disorder	認知障害	0	1 (1)	1 (1)
Convulsion	痙攣	0	1 (1)	1 (1)
Decreased Vibratory Sense	振動覚低下	0	1 (1)	1 (1)
Disturbance In Attention	注意力障害	0	1 (1)	1 (1)
Hyperpathia	ヒペルパチー	0	1 (1)	1 (1)
Hyperreflexia	反射亢進	0	1 (1)	1 (1)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (1)	1 (1)
Hyporeflexia	反射減弱	0	1 (1)	1 (1)
Memory Impairment	記憶障害	0	1 (1)	1 (1)
Migraine	片頭痛	0	1 (1)	1 (1)

System Organ Class Preferred Term		Japanese	Non-Japanese	Total
Putamen Haemorrhage	被殻出血	1 (20)	0	1 (1)
Restless Legs Syndrome	下肢静止不能症候群	0	1 (1)	1 (1)
Sciatic Nerve Neuropathy	坐骨神経ニューロパチー	0	1 (1)	1 (1)
Sensory Disturbance	感覚障害	0	1 (1)	1 (1)
Spasmodic Dysphonia	痙攣性発声障害	0	1 (1)	1 (1)
Transient Ischaemic Attack	一過性脳虚血発作	0	1 (1)	1 (1)
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (20)	16 (21)	17 (20)
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	0	6 (8)	6 (7)
Pyrexia	発熱	1 (20)	3 (4)	4 (5)
Fatigue	疲労	0	3 (4)	3 (4)
Local Swelling	局所腫脹	0	3 (4)	3 (4)
Chest Discomfort	胸部不快感	0	1 (1)	1 (1)
Chills	悪寒	0	1 (1)	1 (1)
Non-Cardiac Chest Pain	非心臓性胸痛	0	1 (1)	1 (1)
Pain	疼痛	0	1 (1)	1 (1)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	15 (19)	15 (18)
Cough	咳嗽	0	4 (5)	4 (5)
Asthma	喘息	0	2 (3)	2 (2)
Dyspnoea	呼吸困難	0	2 (3)	2 (2)
Nasal Congestion	鼻閉	0	2 (3)	2 (2)
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	0	2 (3)	2 (2)
Dyspnoea Exertional	労作性呼吸困難	0	1 (1)	1 (1)
Hiccups	しゃっくり	0	1 (1)	1 (1)
Pneumonitis	肺臓炎	0	1 (1)	1 (1)
Sinus Congestion	副鼻腔うっ血	0	1 (1)	1 (1)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (20)	13 (17)	14 (17)
Overdose	過量投与	0	3 (4)	3 (4)
Concussion	脳振盪	0	2 (3)	2 (2)
Ligament Sprain	靭帯捻挫	1 (20)	1 (1)	2 (2)
Arthropod Bite	節足動物咬傷	0	1 (1)	1 (1)
Contusion	挫傷	0	1 (1)	1 (1)
Fall	転倒	0	1 (1)	1 (1)
Fractured Sacrum	仙骨骨折	0	1 (1)	1 (1)
Joint Injury	関節損傷	0	1 (1)	1 (1)
Ligament Rupture	靭帯断裂	0	1 (1)	1 (1)
Limb Injury	四肢損傷	0	1 (1)	1 (1)
Muscle Strain	肉離れ	0	1 (1)	1 (1)
Procedural Pain	処置による疼痛	0	1 (1)	1 (1)

System Organ Class Preferred Term		Japanese	Non-Japanese	Total
Rib Fracture	肋骨骨折	1 (20)	0	1 (1)
Scar	瘢痕	0	1 (1)	1 (1)
Stress Fracture	ストレス骨折	0	1 (1)	1 (1)
Subcutaneous Haematoma	皮下血腫	0	1 (1)	1 (1)
Tooth Fracture	歯牙破折	0	1 (1)	1 (1)
Ulna Fracture	尺骨骨折	0	1 (1)	1 (1)
Investigations	臨床検査	0	12 (15)	12 (14)
Glomerular Filtration Rate Decreased	糸球体濾過率減少	0	3 (4)	3 (4)
Blood Creatinine Increased	血中クレアチニン増加	0	2 (3)	2 (2)
Cystatin C Increased	シスタチンＣ増加	0	2 (3)	2 (2)
Protein Urine Present	尿中蛋白陽性	0	2 (3)	2 (2)
Alanine Aminotransferase Increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1)	1 (1)
Albumin Urine Present	尿中アルブミン陽性	0	1 (1)	1 (1)
Blood Bicarbonate Decreased	血中重炭酸塩減少	0	1 (1)	1 (1)
Blood Creatine Phosphokinase Increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1)	1 (1)
Blood Uric Acid Increased	血中尿酸増加	0	1 (1)	1 (1)
Blood Urine Present	尿中血陽性	0	1 (1)	1 (1)
Electrocardiogram Abnormal	心電図異常	0	1 (1)	1 (1)
Gamma-Glutamyltransferase Increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (1)	1 (1)
Liver Function Test Abnormal	肝機能検査異常	0	1 (1)	1 (1)
Low Density Lipoprotein Increased	低比重リポ蛋白増加	0	1 (1)	1 (1)
Prostatic Specific Antigen Increased	前立腺特異性抗原増加	0	1 (1)	1 (1)
Protein Urine	尿蛋白	0	1 (1)	1 (1)
Urine Leukocyte Esterase Positive	尿中白血球エステラーゼ陽性	0	1 (1)	1 (1)
Weight Increased	体重増加	0	1 (1)	1 (1)
White Blood Cells Urine Positive	尿中白血球陽性	0	1 (1)	1 (1)
Cardiac Disorders	心臓障害	0	9 (12)	9 (11)
Atrial Fibrillation	心房細動	0	3 (4)	3 (4)
Left Ventricular Hypertrophy	左室肥大	0	3 (4)	3 (4)
Atrial Flutter	心房粗動	0	1 (1)	1 (1)
Diastolic Dysfunction	拡張機能障害	0	1 (1)	1 (1)
Palpitations	動悸	0	1 (1)	1 (1)
Pericardial Effusion	心嚢液貯留	0	1 (1)	1 (1)
Ventricular Hypertrophy	心室肥大	0	1 (1)	1 (1)

System Organ Class Preferred Term		Japanese	Non-Japanese	Total
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	0	8 (10)	8 (10)
Night Sweats	寝汗	0	2 (3)	2 (2)
Acne	ざ瘡	0	1 (1)	1 (1)
Dermal Cyst	皮膚嚢腫	0	1 (1)	1 (1)
Hyperhidrosis	多汗症	0	1 (1)	1 (1)
Photosensitivity Reaction	光線過敏性反応	0	1 (1)	1 (1)
Pruritus Generalised	全身性そう痒症	0	1 (1)	1 (1)
Rash	発疹	0	1 (1)	1 (1)
Rash Erythematous	紅斑性皮疹	0	1 (1)	1 (1)
Skin Lesion	皮膚病変	0	1 (1)	1 (1)
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	7 (9)	7 (8)
Squamous Cell Carcinoma	扁平上皮癌	0	2 (3)	2 (2)
Angiomyolipoma	血管筋脂肪腫	0	1 (1)	1 (1)
Basal Cell Carcinoma	基底細胞癌	0	1 (1)	1 (1)
Benign Neoplasm Of Thyroid Gland	甲状腺の良性新生物	0	1 (1)	1 (1)
Malignant Melanoma	悪性黒色腫	0	1 (1)	1 (1)
Oesophageal Carcinoma	食道癌	0	1 (1)	1 (1)
Prostate Cancer	前立腺癌	0	1 (1)	1 (1)
Eye Disorders	眼障害	0	6 (8)	6 (7)
Cataract	白内障	0	1 (1)	1 (1)
Conjunctivitis	結膜炎	0	1 (1)	1 (1)
Eyelid Ptosis	眼瞼下垂	0	1 (1)	1 (1)
Hypermetropia	遠視	0	1 (1)	1 (1)
Vision Blurred	霧視	0	1 (1)	1 (1)
Visual Impairment	視力障害	0	1 (1)	1 (1)
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	0	6 (8)	6 (7)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0	2 (3)	2 (2)
Gout	痛風	0	1 (1)	1 (1)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (1)	1 (1)
Iron Deficiency	鉄欠乏	0	1 (1)	1 (1)
Lipomatosis	脂肪腫症	0	1 (1)	1 (1)
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	1 (20)	5 (6)	6 (7)
Proteinuria	蛋白尿	1 (20)	3 (4)	4 (5)
Calculus Urinary	尿路結石	1 (20)	0	1 (1)
Dysuria	排尿困難	0	1 (1)	1 (1)
Renal Impairment	腎機能障害	0	1 (1)	1 (1)
Renal Mass	腎腫瘤	0	1 (1)	1 (1)

System Organ Class Preferred Term		Japanese	Non-Japanese	Total
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	1 (20)	4 (5)	5 (6)
Tinnitus	耳鳴	0	2 (3)	2 (2)
Vertigo	回転性めまい	0	2 (3)	2 (2)
Vertigo Positional	頭位性回転性めまい	1 (20)	0	1 (1)
Psychiatric Disorders	精神障害	0	4 (5)	4 (5)
Depression	うつ病	0	3 (4)	3 (4)
Panic Attack	パニック発作	0	1 (1)	1 (1)
Suicidal Ideation	自殺念慮	0	1 (1)	1 (1)
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	0	4 (5)	4 (5)
Cervical Polyp	子宮頚管ポリープ	0	1 (1)	1 (1)
Pelvic Pain	骨盤痛	0	1 (1)	1 (1)
Scrotal Mass	陰嚢腫瘤	0	1 (1)	1 (1)
Uterine Polyp	子宮ポリープ	0	1 (1)	1 (1)
Vaginal Haemorrhage	膣出血	0	1 (1)	1 (1)
Vascular Disorders	血管障害	0	4 (5)	4 (5)
Hypotension	低血圧	0	2 (3)	2 (2)
Deep Vein Thrombosis	深部静脈血栓症	0	1 (1)	1 (1)
Hot Flush	ほてり	0	1 (1)	1 (1)
Hypertension	高血圧	0	1 (1)	1 (1)
Immune System Disorders	免疫系障害	0	2 (3)	2 (2)
Allergy To Animal	動物アレルギー	0	1 (1)	1 (1)
Drug Hypersensitivity	薬物過敏症	0	1 (1)	1 (1)
Congenital, Familial And Genetic Disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (20)	0	1 (1)
Hypertrophic Cardiomyopathy	肥大型心筋症	1 (20)	0	1 (1)
Endocrine Disorders	内分泌障害	0	1 (1)	1 (1)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	1 (1)	1 (1)
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	0	1 (1)	1 (1)
Hepatic Steatosis	脂肪肝	0	1 (1)	1 (1)
Surgical And Medical Procedures	外科および内科処置	0	1 (1)	1 (1)
Elective Surgery	待期的手術	0	1 (1)	1 (1)
Not Coded	コードせず	0	4 (5)	4 (5)
Breast Cancer: Invasive Lobular Carcinoma Ct1cn0	乳癌：浸潤性小葉癌 Ct1cn0	0	1 (1)	1 (1)
Buzzing Feeling All Over For Approximately 10 Seconds (X2 Attacks)	約 10 秒間の震え感（X2 Attacks）	0	1 (1)	1 (1)
Creatinine Increased Alteration (Lab Results)	クレアチニン上昇変化（Lab Results）	0	1 (1)	1 (1)
Melanotic Lesion - Outer Aspect Upper Arm, Just Above Elbow	メラニン性病変 - 上腕外側、肘上部	0	1 (1)	1 (1)

Notes: Adverse Events are coded using MedDRA (Version 16.1).

Adverse events presented in this table are any AEs that occur during the course of the 042 study, they are all considered treatment emergent.
Subjects experiencing the same adverse events multiple times are counted only once for the corresponding preferred term.
Similarly, subjects experiencing multiple adverse events within the same system organ class are counted only once for that system organ class.
Adverse Events are sorted by decreasing order of total frequency of System Organ Class and Preferred Term.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population.
Adverse Events that were not coded at the time of the data cut-off have a System Organ Class as NOT CODED and their verbatim as Preferred Term.
Data cut off: [redacted] 20[redacted]
Source: m5.3.5.3.1 Table 14.3.1.2.1B TEAE

表 2.7.4 - 89　　AT1001-012 試験でベースライン時に中等度腎機能障害（$mGFR_{iohexol}$ < 60 mL/min/1.73 m^2）を有したいずれかの群の被験者の 10%以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group	
		AT1001	ERT
Number of Subjects		4	3
Number of TEAEs		30	38
Number of Subjects with TEAEs		4 (100)	3 (100)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害		
Anemia	貧血	0	1 (33)
Cardiac disorders	心臓障害		
Cardiac failure chronic	慢性心不全	0	1 (33)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害		
Gastritis	胃炎	1 (25)	2 (67)
Abdominal pain	腹痛	1 (25)	1 (33)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (25)	1 (33)
Vomiting	嘔吐	0	2 (67)
Constipation	便秘	0	1 (33)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (33)
Gastrointestinal obstruction	胃腸管閉塞	0	1 (33)
Nausea	悪心	0	1 (33)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態		
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (25)	1 (33)
Device malfunction	医療機器機能不良	0	1 (33)
Pyrexia	発熱	1 (25)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害		
Bile duct stone	胆管結石	1 (25)	0
Immune system disorders	免疫系障害		
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (25)	0
Infections and Infestations	感染症および寄生虫症		
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (50)	0
Influenza	インフルエンザ	1 (25)	1 (33)
Bronchitis	気管支炎	0	1 (33)
Cystitis	膀胱炎	0	1 (33)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (33)
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (25)	0
Lower respiratory tract infections	下気道感染	1 (25)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (25)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症		
Contusion	挫傷	0	1 (33)

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group	
		AT1001	ERT
Face injury	顔面損傷	0	1 (33)
Heat exhaustion	熱疲労	0	1 (33)
Investigations	臨床検査		
Protein urine present	尿中蛋白陽性	1 (25)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害		
Iron deficiency	鉄欠乏	0	1 (33)
Vitamin B12 deficiency	ビタミンＢ１２欠乏	0	1 (33)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害		
Arthralgia	関節痛	0	2 (67)
Back pain	背部痛	0	1 (33)
Joint swelling	関節腫脹	1 (25)	0
Myalgia	筋肉痛	0	1 (33)
Pain in extremity	四肢痛	0	1 (33)
Nervous system disorders	神経系障害		
Headache	頭痛	1 (25)	1 (33)
Dizziness	浮動性めまい	1 (25)	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	0	1 (33)
Tremor	振戦	1 (25)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害		
Renal impairment	腎機能障害	1 (25)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (25)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害		
Blister	水疱	0	1 (33)

TEAE=treatment-emergent adverse event; ( )=the percentage of subjects that experienced the adverse event per treatment
Source: m5.3.5.1.1 18-month CSR Table 14.3.1.2.7-1 modified

表 2.7.4 - 90　　AT1001-011 試験のステージ 1 でベースライン時に中等度腎機能障害（$eGFR_{MDRD}$ < 60 mL/min）を有したいずれかの群の被験者の 10%以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group	
		AT1001-AT1001	Placebo-AT1001
Number of Subjects		5	4
Number of TEAEs		18	18
Number of Subjects with TEAEs		5 (100)	4 (100)
Cardiac disorders	心臓障害		
Palpitations	動悸	0	1 (25)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害		
Auricular perichondritis	耳介軟骨膜炎	1 (20)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害		
Nausea	悪心	0	2 (50)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (20)	0
Constipation	便秘	0	1 (25)
Vomiting	嘔吐	0	1 (25)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態		
Fatigue	疲労	1 (20)	1 (25)
Pyrexia	発熱	1 (20)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症		
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (20)	1 (25)
Bacteriuria	細菌尿	1 (20)	0
Cystitis	膀胱炎	1 (20)	0
Influenza	インフルエンザ	0	1 (25)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	1 (20)	0
Urinary tract infections	尿路感染	1 (20)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症		
Overdose	過量投与	1 (20)	0
Procedural pain	処置による疼痛	0	1 (25)
Investigations	臨床検査		
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (20)	0
Body temperature increased	体温上昇	0	1 (25)
Glucose urine present	尿中ブドウ糖陽性	1 (20)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害		
Muscle spasms	筋痙縮	0	1 (25)
Pain in extremity	四肢痛	0	1 (25)
Nervous system disorders	神経系障害		
Dizziness	浮動性めまい	1 (20)	1 (25)
Headache	頭痛	0	1 (25)

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group	
		AT1001-AT1001	Placebo-AT1001
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害		
Haematuria	血尿	1 (20)	0
Hydronephrosis	水腎症	1 (20)	0
Leukocyturia	白血球尿	1 (20)	0
Renal impairment	腎機能障害	1 (20)	0
Vascular disorders	血管障害		
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	0	1 (25)

TEAE=treatment-emergent adverse event; ( )=the percentage of subjects that experienced the adverse event per treatment
Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 14.3.1.2.12-1 modified

表 2.7.4 - 91　　AT1001-012 試験でベースライン時に腎機能正常被験者及び軽度腎機能障害（$mGFR_{iohexol}$ ≥ 60 mL/min/1.73 m^2）を有したいずれかの群の被験者の 10%以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group	
		AT1001	ERT
Number of Subjects		32	18
Number of TEAEs		278	128
Number of Subjects with TEAEs		30 (94)	17 (94)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害		
Vertigo	回転性めまい	1 (3)	2 (11)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害		
Diarrhoea	下痢	5 (16)	2 (11)
Nausea	悪心	5 (16)	1 (6)
Abdominal pain	腹痛	4 (12)	1 (6)
Dry mouth	口内乾燥	1 (3)	2 (11)
Infections and Infestations	感染症および寄生虫症		
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	10 (31)	7 (39)
Influenza	インフルエンザ	4 (12)	3 (17)
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (6)	3 (17)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	4 (12)	1 (6)
Urinary tract infection	尿路感染	4 (12)	1 (6)
Bronchitis	気管支炎	2 (6)	2 (11)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症		
Procedural pain	処置による疼痛	0	2 (11)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害		
Back pain	背部痛	4 (12)	2 (11)
Nervous system disorders	神経系障害		
Headache	頭痛	8 (25)	4 (22)
Dizziness	浮動性めまい	5 (16)	2 (11)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Cough	咳嗽	3 (9)	5 (28)
Dyspnea	呼吸困難	1 (3)	2 (11)

TEAE=treatment-emergent adverse event; ( )=the percentage of subjects that experienced the adverse event per treatment
Source: m5.3.5.1.1 18-month CSR Table 14.3.1.2.9-1 modified

表 2.7.4 - 92　AT1001-011 試験のステージ 1 でベースライン時に腎機能正常被験者及び軽度腎機能障害（$eGFR_{MDRD}$ ≥ 60 mL/min）を有したいずれかの群の被験者の 10%以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Treatment Group	
		AT1001-AT1001	Placebo-AT1001
Number of Subjects		29	29
Number of TEAEs		186	124
Number of Subjects with TEAEs		26 (90)	26 (90)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害		
Vertigo	回転性めまい	2 (7)	3 (10)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害		
Diarrhoea	下痢	3 (10)	1 (3)
Nausea	悪心	4 (14)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態		
Fatigue	疲労	3 (10)	3 (10)
Pyrexia	発熱	3 (10)	1 (3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症		
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5 (17)	1 (3)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (7)	3 (10)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害		
Back pain	背部痛	3 (10)	0
Pain in extremity	四肢痛	0	3 (10)
Nervous system disorders	神経系障害		
Headache	頭痛	12 (41)	6 (21)
Paraesthesia	錯感覚	4 (14)	4 (14)
Psychiatric disorders	精神障害		
Insomnia	不眠症	3 (10)	2 (7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	3 (10)	2 (7)
Epistaxis	鼻出血	3 (10)	1 (3)
Cough	咳嗽	3 (10)	0

TEAE=treatment-emergent adverse event; ( )=the percentage of subjects that experienced the adverse event per treatment
Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 14.3.1.2.13-1 modified

表 2.7.4 - 93　　死亡一覧

Centre Number/ Subject Number	Treatment Group at AE Onset	Total Dose at AE Onset	Dose Form at AE Onset	Dose Route at AE Onset	Fasting Status at AE Onset	First Dose Date of Trt at AE Onset	Last Dose Date of Trt at AE Onset	Race	Sex	Age (years)	System organ class	器官別大分類	Preferred term	基本語	AE Start Date/Day of Onset	AE End Date/Day of Resolution	AE Duration (days)	Causality	Severity	Serious	Study Drug Action Taken	Other Action Taken	Outcome
AT1001-041																							
098132/008	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2013-10-10	2014-11-10	White	F	6[redacted]	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Breast cancer metastatic	遠隔転移を伴う乳癌	2014-08-08/303	2014-11-10#/397	95	Not related	Severe	Y	Dose not changed	Conmed	Fatal
203080/002	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2013-12-05	2013-12-25	White	M	6[redacted]	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Death	死亡	2013-12-25/21	2013-12-25/21	1	Not related	Severe	Y	Not applicable	Withdrawn from study	Fatal

1. #: Estimated end date (date reported on the Case Report Form was missing and was imputed for analysis purpose). End dates were imputed by the discontinuation date for patients who discontinued study, or by last contact date for patient who completed study.
2. AT1001-013: Subjects received Migalastat and ERT as a combination of drugs in Period 2. The listing presents the dosing information of Migalastat drug only.
3. Treatment group at AE onset for studies FAB-CL-102, FAB-CL-103, AT1001-010, AT1001-013, AT1001-016, AT1001-018 (for Cohort 4), and MGM115806 was derived as the treatment received the day before AE start date.
4. Treatment group at AE onset for studies FAB-CL-101, FAB-CL-104, AT1001-014, AT1001-015, and AT1001-018 (except Cohort 4) was derived as the last treatment received before AE start date.
5. Treatment group at AE onset for studies FAB-CL-201, FAB-CL-202, FAB-CL-203, FAB-CL-204, FAB-CL-205 was derived as the last treatment dispensed before AE start date when the AE start date is between the treatment dispensed date and the treatment returned date + 1 day.
6. Treatment group at AE onset for studies AT1001-041 was derived as the last treatment dispensed before AE start date when the AE start date is between the treatment dispensed date and the treatment returned date + 30 days.
7. Treatment group at AE onset for studies AT1001-011 and AT1001-012 was derived as the last treatment received before AE start date when the AE start date is between the treatment start date and the treatment end date + 30 days. Migalastat subjects are considered as continuing the treatment between treatment periods.
8. Subjects who took at least one dose of any drug were included in this listing.
9. Data as of 23 July 2016..
Source: 5.3.5.3.1 L01_DEATH

表 2.7.4 - 94　　第 2 相試験で発現した重篤な有害事象一覧

Centre number/subject number	Treatment group at AE onset	Total dose at AE onset	Dose form at AE onset	Dose route at AE onset	Fasting status at AE onset	First dose date of trt at AE onset	Last dose date of trt at AE onset	Race	Sex	Age (years)	System organ class	器官別大分類	Preferred term	基本語	AE start date/day of onset	AE end date/day of resolution	Causality	Severity	Serious	Study drug action taken	Other action taken	Outcome
AT1001-013																						
2017/001	During screening	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	White	M	5[redacted]	Nervous system disorders	神経系障害	Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	2011-06-22	2011-06-24	Unrelated	Moderate	Y		Concomitant medication, hospitalization/prolonged hospitalization	Recovered/resolved
2017/003	Fabrazyme	0.5 mg/kg	NA	IV	NA	2012-02-27	2012-02-27	White	M	5[redacted]	Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	Fabry acute pain-acroparesthesia	ファブリ病	2012-03-05	2012-03-06	Unrelated	Moderate	Y		Concomitant medication, Hospitalization	Recovered/resolved
FAB-CL-202																						
02/02	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2007-04-26	2008-04-28	White	M	6[redacted]	Cardiac disorders	心臓障害	Atrioventricular block	房室ブロック	2007-12-13/232	2007-12-18/237	Unlikely	Severe	Y	None	Hospitalization/prolonged hospitalization	Resolved with sequelae
FAB-CL-203																						
03/01	During screening	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	White	M	3[redacted]	Cardiac disorders	心臓障害	Pericardial haemorrhage	心嚢内出血	2007-01-09	2007-01-11	Unrelated	Severe	Y		Hospitalization/prolonged hospitalization	Resolved

Centre number/subject number	Treatment group at AE onset	Total dose at AE onset	Dose form at AE onset	Dose route at AE onset	Fasting status at AE onset	First dose date of trt at AE onset	Last dose date of trt at AE onset	Race	Sex	Age (years)	System organ class	器官別大分類	Preferred term	基本語	AE start date/day of onset	AE end date/day of resolution	Causality	Severity	Serious	Study drug action taken	Other action taken	Outcome
03/01	During screening	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	White	M	3[redacted]	Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Cardiac procedure complication	心臓処置合併症	2007-01-09	2007-01-11	Unrelated	Severe	Y		Hospitalization/prolonged hospitalization	Resolved
03/02	During screening	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	White	M	3[redacted]	Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Arterial injury	動脈損傷	2007-01-09	2007-01-09	Unrelated	Severe	Y		Hospitalization/prolonged hospitalization	Resolved
FAB-CL-204																						
02/03	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2007-05-18	2008-04-18	White	F	3[redacted]	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	2007-06-17/31	2007-06-18/32	Unrelated	Mild	Y		Concomitant medication;hospitalization/prolonged hospitalization	Resolved
02/02	Occurred during screening	NA	NA	NA	NA	NA	NA	White	F	5[redacted]	Cardiac disorders	心臓障害	Cardiac tamponade	心タンポナーデ	2006-11-13	2006-11-18	Unrelated	Severe	Y	NA	Hospitalization	Resolved
FAB-CL-205																						
01/4-0302	Migalastat HCl	500 mg	Capsule	Oral	N/A	2008-06-30	2010-05-03	Other	F	3[redacted]	Nervous system disorders	神経系障害	Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	2008-11-16/140	2008-11-17/141	Unlikely	Moderate	Y	None	Concomitant medication	Resolved

Centre number/subject number	Treatment group at AE onset	Total dose at AE onset	Dose form at AE onset	Dose route at AE onset	Fasting status at AE onset	First dose date of trt at AE onset	Last dose date of trt at AE onset	Race	Sex	Age (years)	System organ class	器官別大分類	Preferred term	基本語	AE start date/day of onset	AE end date/day of resolution	Causality	Severity	Serious	Study drug action taken	Other action taken	Outcome
01/4-0302	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2010-05-03	2012-05-01	Other	F	3[redacted]	Nervous system disorders	神経系障害	Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	2010-05-23/21	2010-05-25/23	Unlikely	Moderate	Y	None	None	Resolved
01/4-0302	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2010-05-03	2012-05-01	Other	F	3[redacted]	Nervous system disorders	神経系障害	Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	2012-02-27/666	2012-02-28/667	Unlikely	Moderate	Y	None	None	Resolved
02/3-0301	Migalastat HCl	500 mg	Capsule	Oral	N/A	2008-10-20	2010-02-22	White	M	4[redacted]	Cardiac disorders	心臓障害	Atrial fibrillation	心房細動	2009-08-24/309	2009-10-13/359	Unlikely	Mild	Y	None	Concomitant medication	Resolved
02/3-0301	Migalastat HCl	300 mg	Capsule	Oral	N/A	2010-02-22	2012-05-21	White	M	4[redacted]	Cardiac disorders	心臓障害	Atrial fibrillation	心房細動	2012-01-25/703	2012-07-02/862	Unlikely	Mild	Y	None	Concomitant medication	Resolved
03/2-0104	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2010-05-07	2011-04-19	Other	M	1[redacted]	Cardiac disorders	心臓障害	Ventricular fibrillation	心室細動	2010-08-04/90	2010-08-04/90	Unlikely	Severe	Y	Permanently discontinued	Concomitant medication	Resolved
03/2-0104	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2010-05-07	2011-04-19	Other	M	1[redacted]	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Dehydration	脱水	2010-09-18/135	2010-10-20/167	Unrelated	Moderate	Y	None	Concomitant medication	Resolved
03/2-0104	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2010-05-07	2011-04-19	Other	M	1[redacted]	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Malnutrition	栄養障害	2010-09-18/135	2010-10-20/167	Unrelated	Moderate	Y	None	Non-drug therapy	Resolved
03/2-0104	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2010-05-07	2011-04-19	Other	M	1[redacted]	Nervous system disorders	神経系障害	Cerebrovascular accident	脳血管発作	2010-08-04/90	2011-03-11/309	Unlikely	Severe	Y	Permanently discontinued	Concomitant medication	Resolved with sequelae

Centre number/subject number	Treatment group at AE onset	Total dose at AE onset	Dose form at AE onset	Dose route at AE onset	Fasting status at AE onset	First dose date of trt at AE onset	Last dose date of trt at AE onset	Race	Sex	Age (years)	System organ class	器官別大分類	Preferred term	基本語	AE start date/day of onset	AE end date/day of resolution	Causality	Severity	Serious	Study drug action taken	Other action taken	Outcome
03/2-0104	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2010-05-07	2011-04-19	Other	M	1[redacted]	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	2010-09-18/135	2010-10-26/173	Unrelated	Moderate	Y	None	Concomitant medication	Resolved
05/2-0202	Migalastat HCl	250 mg	Capsule	Oral	N/A	2008-10-07	2010-04-20	White	M	6[redacted]	Cardiac disorders	心臓障害	Atrial fibrillation	心房細動	2009-09-23/352	2009-09-24/353	Unrelated	Mild	Y	None	None	Resolved
05/2-0202	Migalastat HCl	250 mg	Capsule	Oral	N/A	2008-10-07	2010-04-20	White	M	6[redacted]	Cardiac disorders	心臓障害	Atrial flutter	心房粗動	2009-01-12/98	2009-01-21/107	Unrelated	Moderate	Y	None	Concomitant medication	Resolved
05/2-0202	Migalastat HCl	250 mg	Capsule	Oral	N/A	2008-10-07	2010-04-20	White	M	6[redacted]	Cardiac disorders	心臓障害	Atrial flutter	心房粗動	2009-09-23/352	2009-09-24/353	Unrelated	Mild	Y	None	None	Resolved
05/2-0202	Migalastat HCl	250 mg	Capsule	Oral	N/A	2008-10-07	2010-04-20	White	M	6[redacted]	Cardiac disorders	心臓障害	Atrial flutter	心房粗動	2009-11-17/407	2009-11-19/409	Unrelated	Mild	Y	None	Concomitant medication	Resolved
05/2-0202	Migalastat HCl	250 mg	Capsule	Oral	N/A	2008-10-07	2010-04-20	White	M	6[redacted]	Cardiac disorders	心臓障害	Atrioventricular block	房室ブロック	2009-01-12/98	2009-01-21/107	Unrelated	Moderate	Y	None	Concomitant medication	Resolved
05/2-0202	Migalastat HCl	250 mg	Capsule	Oral	N/A	2008-10-07	2010-04-20	White	M	6[redacted]	Cardiac disorders	心臓障害	Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	2009-12-26/446	2009-12-30/450	Unrelated	Severe	Y	None	Concomitant medication	Resolved
05/2-0202	Migalastat HCl	250 mg	Capsule	Oral	N/A	2008-10-07	2010-04-20	White	M	6[redacted]	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Sensation of foreign body	異物感	2008-10-16/10	2008-10-20/14	Unrelated	Moderate	Y	None	None	Resolved

Centre number/subject number	Treatment group at AE onset	Total dose at AE onset	Dose form at AE onset	Dose route at AE onset	Fasting status at AE onset	First dose date of trt at AE onset	Last dose date of trt at AE onset	Race	Sex	Age (years)	System organ class	器官別大分類	Preferred term	基本語	AE start date/day of onset	AE end date/day of resolution	Causality	Severity	Serious	Study drug action taken	Other action taken	Outcome
05/2-0202	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012/5/16	2012/9/5	White	M	6[redacted]	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Epistaxis	鼻出血	2012-09-16	2012-09-19	Unrelated	Mild	Y	None	Non-drug therapy	Resolved
05/4-0201	Migalastat HCl	500 mg	Capsule	Oral	N/A	2008-09-09	2010-04-20	White	F	6[redacted]	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Dyspepsia	消化不良	2009-03-13/186	2009-03-15/188	Unrelated	Severe	Y	None	None	Resolved
05/4-0201	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2010-04-20	2012-05-15	White	F	6[redacted]	Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Post procedural haemorrhage	処置後出血	2010-07-22/94	2010-07-24/96	Unrelated	Moderate	Y	None	None	Resolved
05/4-0603	Migalastat HCl	500 mg	Capsule	Oral	N/A	2008-09-16	2010-04-27	White	F	4[redacted]	Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Ankle fracture	足関節部骨折	2010-04-08/570	2010-05-31/623	Unrelated	Moderate	Y	None	Non-drug therapy	Resolved
05/4-0603	Migalastat HCl	500 mg	Capsule	Oral	N/A	2008-09-16	2010-04-27	White	F	4[redacted]	Nervous system disorders	神経系障害	Syncope	失神	2010-04-08/570	2010-04-08/570	Unrelated	Moderate	Y	None	None	Resolved
08/4-0203	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2010-03-12	2012-07-20	White	F	3[redacted]	Endocrine disorders	内分泌障害	Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	2010-03-12/1	2010-08-20/162	Unlikely	Severe	Y	None	Concomitant medication	Resolved

Source: m5.3.5.3.1 L03_SEAE

表 2.7.4 - 95　　第 3 相試験で発現した重篤な有害事象一覧

Centre number/subject number	Treatment group at AE onset	Total dose at AE onset	Dose form at AE onset	Dose route at ae onset	Fasting status at ae onset	First dose date of trt at AE onset	Last dose date of trt at AE onset	Race	Sex	Age (years)	System organ class	器官別大分類	Preferred term	基本語	AE start date/day of onset	AE end date/day of resolution	Causality	Severity	Serious	Study drug action taken	Other action taken	Outcome
AT1001-012																						
1101/2401	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-11-09	2014-05-19	White	M	6[redacted]	Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Pneumonia	肺炎	2013-12	2014-03-09/486	Unrelated	Moderate	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved
1102/1952	Occurred during Screening	NA	NA	NA	NA	NA	NA	White	F	4[redacted]	Nervous system disorders	神経系障害	Viith nerve paralysis	第 7 脳神経麻痺	2012-03-22	2012-04-06	Unrelated	Moderate	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved
1102/1952	Replagal	21.54 mg	Injection	Intravenous	N/A	2012-04-07	2013-11-14	White	F	4[redacted]	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Hernial eventration	内臓ヘルニア	2012-07	2012-09-14/161	Unrelated	Moderate	Y	Dose not changed	Non-drug therapy	Recovered/resolved
1102/1952	Replagal	21.54 mg	Injection	Intravenous	N/A	2012-04-07	2013-11-14	White	F	4[redacted]	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Hernial eventration	内臓ヘルニア	2012-12	2013-08-14/495	Unrelated	Mild	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved
1102/1952	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2013-11-15	2015-04-09	White	F	4[redacted]	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Hernial eventration	内臓ヘルニア	2014-04	2015-02-06/449	Unrelated	Severe	Y	Dose not changed	Non-drug therapy	Recovered/resolved
1102/1952	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2013-11-15	2015-04-09	White	F	4[redacted]	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Atelectasis	無気肺	2015-02-07/450	2015-02-24/467	Unrelated	Severe	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved
1701/2652	Replagal	14.2 mg	Injection	Intravenous	N/A	2012-04-11	2013-10-10	White	M	5[redacted]	Nervous system disorders	神経系障害	Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	2012-07-04/85	2012-07-11/92	Unrelated	Moderate	Y	Dose not changed	None	Recovered/resolved
1701/2652	Replagal	14.2 mg	Injection	Intravenous	N/A	2012-04-11	2013-10-10	White	M	5[redacted]	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal pain	腹痛	2012-09-17/160	2012-09-18/161	Unrelated	Mild	Y	Dose not changed	None	Recovered/resolved

Centre number/subject number	Treatment group at AE onset	Total dose at AE onset	Dose form at AE onset	Dose route at ae onset	Fasting status at ae onset	First dose date of trt at AE onset	Last dose date of trt at AE onset	Race	Sex	Age (years)	System organ class	器官別大分類	Preferred term	基本語	AE start date/day of onset	AE end date/day of resolution	Causality	Severity	Serious	Study drug action taken	Other action taken	Outcome
1701/2652	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2013-10-11	2015-03-16	White	M	5[redacted]	Nervous system disorders	神経系障害	Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	2013-10-31/21	2013-11-06/27	Unrelated	Moderate	Y	Dose not changed	None	Recovered/resolved
1701/2653	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-05-22	2013-11-12	White	F	3[redacted]	Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	Proteinuria	蛋白尿	2014-05-12/721	2014-08-26#/827	Possible	Moderate	Y	Dose not changed	Non-drug therapy	Not recovered/not resolved
2001/1002	Fabrazyme	80 mg	Injection	Intravenous	N/A	2012-03-01	2013-08-20	White	F	5[redacted]	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Device malfunction	医療機器機能不良	2013-02-17/354	2013-03-18/383	Unrelated	Moderate	Y	Dose not changed	Non-drug therapy	Recovered/resolved
2001/1004	Fabrazyme	55.5 mg	Injection	Intravenous	N/A	2012-09-07	2014-03-04	White	F	3[redacted]	Eye disorders	眼障害	Vision blurred	霧視	2014-01-18/499	2014-01-19/500	Unrelated	Moderate	Y	Dose not changed	None	Recovered/resolved
2001/1004	Fabrazyme	55.5 mg	Injection	Intravenous	N/A	2012-09-07	2014-03-04	White	F	3[redacted]	Nervous system disorders	神経系障害	Hypoaesthesia	感覚鈍麻	2014-01-18/499	2014-01-19/500	Unrelated	Moderate	Y	Dose not changed	None	Recovered/resolved
2001/1005	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-09-28	2014-03-22	White	F	4[redacted]	Psychiatric disorders	精神障害	Suicidal ideation	自殺念慮	2015-01	2015-03-17#/901	Unrelated	Severe	Y	Dose not changed	Non-drug therapy	Not recovered/not resolved
2026/3102	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-10-15	2014-04-04	White	F	4[redacted]	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Obesity	肥満	2013-01-29/107	2013-04-30/198	Unrelated	Moderate	Y	Dose not changed	Non-drug therapy	Recovered/resolved
2301/1151	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-02-06	2012-05-21	White	F	5[redacted]	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Chest pain	胸痛	2012-04-17/72	2012-04-19/74	Unlikely	Moderate	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved

Centre number/subject number	Treatment group at AE onset	Total dose at AE onset	Dose form at AE onset	Dose route at ae onset	Fasting status at ae onset	First dose date of trt at AE onset	Last dose date of trt at AE onset	Race	Sex	Age (years)	System organ class	器官別大分類	Preferred term	基本語	AE start date/day of onset	AE end date/day of resolution	Causality	Severity	Serious	Study drug action taken	Other action taken	Outcome
2301/1152	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-02-01	2013-07-31	White	M	5[redacted]	Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Endocarditis	心内膜炎	2013-11-08/647	2013-11-27/666	Unrelated	Severe	Y	Drug interrupted	Conmed	Recovered/resolved
2301/1152	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-02-01	2013-07-31	White	M	5[redacted]	Nervous system disorders	神経系障害	Embolic stroke	塞栓性脳卒中	2013-11-08/647	2013-11-27/666	Unrelated	Severe	Y	Drug interrupted	Conmed	Recovered/resolved
2305/2301	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-09-14	2014-03-06	White	M	6[redacted]	Cardiac disorders	心臓障害	Ventricular tachycardia	心室性頻脈	2013-07-29/319	2013-07-29/319	Unlikely	Severe	Y	Dose not changed	Non-drug therapy	Recovered/resolved
2305/2301	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-09-14	2014-03-06	White	M	6[redacted]	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Chest pain	胸痛	2013-08-04/325	2013-08-06/327	Unlikely	Moderate	Y	Dose not changed	None	Recovered/resolved
2306/2951	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-11-12	2014-04-28	White	F	5[redacted]	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Chest pain	胸痛	2013-10-01/324	2013-10-02/325	Unrelated	Severe	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved
4001/1053	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2011-11-29	2013-05-25	White	M	3[redacted]	Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Perineal abscess	会陰膿瘍	2013-07-25/605	2013-08-02/613	Unrelated	Moderate	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved
4001/1055	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-03-15	2013-09-07	White	F	5[redacted]	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Haemoptysis	喀血	2013-10-08/573	2013-10-13/578	Unrelated	Mild	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved
4001/1056	Replagal	15.8 mg	Injection	Intravenous	N/A	2012-05-24	2013-11-12	White	M	4[redacted]	Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	Vertigo	回転性めまい	2013-08-10/444	2013-08-16/450	Unrelated	Moderate	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved

Centre number/subject number	Treatment group at AE onset	Total dose at AE onset	Dose form at AE onset	Dose route at ae onset	Fasting status at ae onset	First dose date of trt at AE onset	Last dose date of trt at AE onset	Race	Sex	Age (years)	System organ class	器官別大分類	Preferred term	基本語	AE start date/day of onset	AE end date/day of resolution	Causality	Severity	Serious	Study drug action taken	Other action taken	Outcome
4104/2801	Occurred during Screening	NA	Na	Na	NA	NA	NA	Asian	F	7[redacted]	Cardiac disorders	心臓障害	Atrial fibrillation	心房細動	2012-06-21	2012-07-13	Unrelated	Moderate	Y	Dose not changed	Concmd	Recovered/resolved
4104/2801	Fabrazyme	52.4 mg	Injection	Intravenous	N/A	2012-10-26	2014-04-16	Asian	F	7[redacted]	Cardiac disorders	心臓障害	Cardiac failure chronic	慢性心不全	2013-01-15/82	2013-06-11/229	Unlikely	Severe	Y	Dose not changed	Concmd	Recovered/resolved with sequelae
4104/2801	Fabrazyme	52.4 mg	Injection	Intravenous	N/A	2012-10-26	2014-04-16	Asian	F	7[redacted]	Cardiac disorders	心臓障害	Cardiac failure chronic	慢性心不全	2013-06-11/229	2013-06-26/244	Unlikely	Severe	Y	Dose not changed	Concmd	Recovered/resolved with sequelae
4104/2801	Fabrazyme	52.4 mg	Injection	Intravenous	N/A	2012-10-26	2014-04-16	Asian	F	7[redacted]	Cardiac disorders	心臓障害	Cardiac failure chronic	慢性心不全	2013-07-05/253	2013-07-31/279	Unlikely	Severe	Y	Dose not changed	Concmd	Recovered/resolved with sequelae
4104/2801	Fabrazyme	52.4 mg	Injection	Intravenous	N/A	2012-10-26	2014-04-16	Asian	F	7[redacted]	Cardiac disorders	心臓障害	Cardiac failure chronic	慢性心不全	2013-12-28/429	2015-02-13#/841	Unrelated	Moderate	Y	Dose not changed	Concmd	Not recovered/not resolved
9001/1901	Occurred during Screening	NA	Na	Na	NA	NA	NA	White	F	6[redacted]	Cardiac disorders	心臓障害	Bradycardia	徐脈	2012-03-27	2012-04-06	Unrelated	Moderate	Y	Dose not changed	Concmd	Recovered/resolved
9001/1901	Replagal	19.54 mg	Injection	Intravenous	N/A	2012-05-16	2013-11-09	White	F	6[redacted]	Cardiac disorders	心臓障害	Atrial fibrillation	心房細動	2013-07-24/435	2013-09-13/486	Unrelated	Moderate	Y	Dose not changed	Non-drug therapy	Recovered/resolved

Centre number/subject number	Treatment group at AE onset	Total dose at AE onset	Dose form at AE onset	Dose route at ae onset	Fasting status at ae onset	First dose date of trt at AE onset	Last dose date of trt at AE onset	Race	Sex	Age (years)	System organ class	器官別大分類	Preferred term	基本語	AE start date/day of onset	AE end date/day of resolution	Causality	Severity	Serious	Study drug action taken	Other action taken	Outcome
9001/1901	Replagal	19.54 mg	Injection	Intravenous	N/A	2012-05-16	2013-11-09	White	F	6[redacted]	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Dyspnoea	呼吸困難	2013-07-24/435	2013-09-13/486	Unrelated	Moderate	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved
9001/1901	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2013-11-10	2015-05-11	White	F	6[redacted]	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Dyspnoea	呼吸困難	2014-02-11/94	2014-02-17/100	Unlikely	Moderate	Y	Dose not changed	Non-drug therapy	Recovered/resolved
9001/1901	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2013-11-10	2015-05-11	White	F	6[redacted]	Cardiac disorders	心臓障害	Atrial fibrillation	心房細動	2014-06-16/219	2014-07-24/257	Unrelated	Moderate	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved
9001/1903	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-04-28	2013-10-24	White	F	4[redacted]	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Phaeochromocytoma	褐色細胞腫	2012-10-12/168	2013-01-22/270	Unrelated	Moderate	Y	Dose not changed	Non-drug therapy	Recovered/resolved
9001/1903	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-04-28	2013-10-24	White	F	4[redacted]	Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Upper limb fracture	上肢骨折	2013-02-02/281	2013-02-11/290	Unrelated	Moderate	Y	Dose not changed	Non-drug therapy	Recovered/resolved with sequelae
9001/1905	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-05-25	2013-11-15	White	F	4[redacted]	Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	Obesity	肥満	2013-09-24/488	2013-09-26/490	Unrelated	Moderate	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved
9001/1906	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-05-08	2013-10-30	White	F	7[redacted]	Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	Bile duct stone	胆管結石	2012-11-23/200	2012-12-04/211	Unrelated	Moderate	Y	Dose not changed	Non-drug therapy	Recovered/resolved

Centre number/subject number	Treatment group at AE onset	Total dose at AE onset	Dose form at AE onset	Dose route at ae onset	Fasting status at ae onset	First dose date of trt at AE onset	Last dose date of trt at AE onset	Race	Sex	Age (years)	System organ class	器官別大分類	Preferred term	基本語	AE start date/day of onset	AE end date/day of resolution	Causality	Severity	Serious	Study drug action taken	Other action taken	Outcome
AT1001-011																						
1101/1101-002	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2010-06-04	2010-12-03	White	F	6[redacted]	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Malaise	倦怠感	2012-02-24/631	2012-03-07/643	Unlikely	Mild	Y	Dose not changed	None	Recovered/resolved
1101/1101-003	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2010-06-04	2010-12-03	White	F	3[redacted]	Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Post procedural haematoma	処置後血腫	2010-12-02/182	2011-04-27/328	Unrelated	Moderate	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved
1101/1101-003	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2010-06-04	2010-12-03	White	F	3[redacted]	Psychiatric disorders	精神障害	Bulimia nervosa	神経性過食症	2011-01-31/242	2011-03-23/293	Unrelated	Mild	Y	Dose not changed	None	Recovered/resolved
1101/1101-005	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2011-04-30	2011-10-11	White	M	3[redacted]	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Fatigue	疲労	2012-06-22/420	2012-07-18/446	Possible	Moderate	Y	Drug interrupted	None	Recovered/resolved
1101/1101-005	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2011-04-30	2011-10-11	White	M	3[redacted]	Nervous system disorders	神経系障害	Paraesthesia	錯感覚	2012-06-22/420	2012-07-18/446	Possible	Moderate	Y	Drug interrupted	None	Recovered/resolved
1101/1101-008	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2011-04-30	2011-10-11	White	F	5[redacted]	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Bone cyst	骨嚢腫	2011-07-06/68	2012-03-19/325	Unlikely	Severe	Y	Dose not changed	Non-drug therapy	Recovered/resolved
1601/1601-009	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2011-04-01	2011-10-03	White	Male	6[redacted]	Nervous system disorders	神経系障害	Amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症	2012-01-14/289		Unlikely	Severe	y	Stopped permanently	None	Not recovered/not resolved

Centre number/subject number	Treatment group at AE onset	Total dose at AE onset	Dose form at AE onset	Dose route at ae onset	Fasting status at ae onset	First dose date of trt at AE onset	Last dose date of trt at AE onset	Race	Sex	Age (years)	System organ class	器官別大分類	Preferred term	基本語	AE start date/day of onset	AE end date/day of resolution	Causality	Severity	Serious	Study drug action taken	Other action taken	Outcome
1601/1601-009	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2011-04-01	2011-10-03	White	Male	6[redacted]	Nervous system disorders	神経系障害	Cerebral haemorrhage	脳出血	2012-01-26/301		Unrelated	Severe	y	Dose not changed	Conmed	Not recovered/not resolved
1601/1601-009	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2011-04-01	2011-10-03	White	Male	6[redacted]	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Pulmonary embolism	肺塞栓症	2012-02-02/308		Unrelated	Severe	y	Dose not changed	Conmed	Not recovered/not resolved
2002/2002-002	Placebo		Capsule	Oral	N/A	2010-11-12	2011-08-16	White	F	5[redacted]	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Anaplastic large cell lymphoma t- and null-cell types	未分化大細胞型リンパ腫、T細胞およびヌル細胞型	2011-07	2012-06-12/579	Unlikely	Mild	Y	Stopped permanently	Conmed	Recovered/resolved with sequelae
2004/2004-001	Occurred during screening	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	White	M	5[redacted]	Nervous system disorders	神経系障害	Syncope	失神	2010-08-19	2010-08-19	Unrelated	Moderate	Y	Dose not changed	Non-drug therapy	Recovered/resolved
2004/2004-001	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2011-02-25	2011-08-21	White	M	5[redacted]	Nervous system disorders	神経系障害	Syncope	失神	2011-08-23/180	2011-08-23/180	Unrelated	Moderate	Y	Dose not changed	Non-drug therapy	Recovered/resolved
2006/2006-001	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2010-08-20	2011-02-16	White	F	6[redacted]	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Pneumothorax	気胸	2012-02-07/537	2012-02-14/544	Unrelated	Severe	Y	Dose not changed	Non-drug therapy	Recovered/resolved
2016/2016-901	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-01-12	2012-08-05	White	M	4[redacted]	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal pain lower	下腹部痛	2013-05-12/487	2013-05-15/490	Unrelated	Moderate	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved

Centre number/subject number	Treatment group at AE onset	Total dose at AE onset	Dose form at AE onset	Dose route at ae onset	Fasting status at ae onset	First dose date of trt at AE onset	Last dose date of trt at AE onset	Race	Sex	Age (years)	System organ class	器官別大分類	Preferred term	基本語	AE start date/day of onset	AE end date/day of resolution	Causality	Severity	Serious	Study drug action taken	Other action taken	Outcome
2016/2016-901	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-01-12	2012-08-05	White	M	4[redacted]	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Pulmonary embolism	肺塞栓症	2012-07-31/202	2012-08-02/204	Unrelated	Severe	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved with sequelae
2016/2016-901	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-01-12	2012-08-05	White	M	4[redacted]	Vascular disorders	血管障害	Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	2012-07-30/201	2012-08-02/204	Unrelated	Severe	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved with sequelae
2026/2026-906	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2011-12-15	2012-06-06	White	M	6[redacted]	Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	Hydronephrosis	水腎症	2012-06-08/177	2012-06-29/198	Unrelated	Severe	Y	Dose not changed	Non-drug therapy	Recovered/resolved
2101/2101-001	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2010-10-06	2011-04-08	White	F	4[redacted]	Cardiac disorders	心臓障害	Palpitations	動悸	2012-05-08/581	2012-05-11/584	Unlikely	Mild	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved
2101/2101-001	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2010-10-06	2011-04-08	White	F	4[redacted]	Cardiac disorders	心臓障害	Ventricular tachycardia	心室性頻脈	2011-07-13/281	2011-07-19/287	Unrelated	Moderate	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved with sequelae
4001/4001-003	Placebo		Capsule	Oral	N/A	2010-06-18	2010-12-15	White	F	4[redacted]	Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Post procedural haemorrhage	処置後出血	2010-12-16/182	2011-03-11/267	Unrelated	Moderate	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved
4001/4001-004	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2010-06-24	2010-12-29	White	M	4[redacted]	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Constipation	便秘	2011-09-06/440	2011-09-07/441	Unlikely	Severe	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved

Centre number/subject number	Treatment group at AE onset	Total dose at AE onset	Dose form at AE onset	Dose route at ae onset	Fasting status at ae onset	First dose date of trt at AE onset	Last dose date of trt at AE onset	Race	Sex	Age (years)	System organ class	器官別大分類	Preferred term	基本語	AE start date/day of onset	AE end date/day of resolution	Causality	Severity	Serious	Study drug action taken	Other action taken	Outcome
4001/4001-005	Occurred during screening	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	White	F	2[redacted]	Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Post procedural haematuria	処置後血尿	2010-06-24	2010-06-25	Unrelated	Moderate	Y	Dose not changed	Concmd	Recovered/resolved
4001/4001-007	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2010-08-27	2011-02-22	White	F	3[redacted]	Nervous system disorders	神経系障害	Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	2012-04-06/589	2012-04-08/591	Unrelated	Mild	Y	Dose not changed	Concmd	Recovered/resolved
4001/4001-015	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-04-12	2012-10-11	White	M	5[redacted]	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	2013-07-02/447	2013-07-10/455	Unrelated	Mild	Y	Dose not changed	None	Recovered/resolved
4001/4001-014	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-04-10	2013-10-08	White	F	6[redacted]	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Meningioma*	髄膜腫*	2013-08-07	2014-07-14	Not related	Moderate	Y	Dose not changed		Recovered/resolved
4002/4002-001	Occurred during screening	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	White	F	5[redacted]	Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Viral infection	ウイルス感染	2011-01-06	2011-02-16	Unrelated	Severe	Y	Dose not changed	Concmd	Recovered/resolved
4002/4002-005	Placebo		Capsule	Oral	N/A	2011-09-28	2012-03-22	White	F	4[redacted]	Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Meningitis viral	ウイルス性髄膜炎	2011-10-08/11	2011-10-28/31	Unlikely	Severe	Y	Drug interrupted	Concmd	Recovered/resolved

Centre number/subject number	Treatment group at AE onset	Total dose at AE onset	Dose form at AE onset	Dose route at ae onset	Fasting status at ae onset	First dose date of trt at AE onset	Last dose date of trt at AE onset	Race	Sex	Age (years)	System organ class	器官別大分類	Preferred term	基本語	AE start date/day of onset	AE end date/day of resolution	Causality	Severity	Serious	Study drug action taken	Other action taken	Outcome
5001/5001-003	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-06-04	2012-11-26	White	M	4[redacted]	Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Multiple fractures	多発骨折	2013-06-26/388	2013-07-01/393	Unrelated	Mild	Y	Drug interrupted	Conmed	Recovered/resolved
5003/5003-007	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-06-06	2012-12-12	White	F	5[redacted]	Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Helicobacter gastritis	ヘリコバクター性胃炎	2013-10-31/513	2013-11-07/520	Unlikely	Mild	Y	Dose not changed	None	Recovered/resolved
9001/9001-003	Placebo		Capsule	Oral	N/A	2010-11-18	2011-05-11	White	F	3[redacted]	Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Bacterial infection	細菌感染	2011-05-12/176	2011-05-14/178	Unrelated	Moderate	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved
9001/9001-003	Occurred during screening	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	White	F	3[redacted]	Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Procedural pain	処置による疼痛	2010-11-17	2010-12-02	Unrelated	Mild	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved
AT1001-041																						
095975/002	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-03-21	2015-03-19	White	M	2[redacted]	Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	Priapism	持続勃起症	2013-11-09/599	2013-11-14/604	Not related	Severe	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved with sequelae
095975/004	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-05-02	2015-03-14	Other	F	4[redacted]	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Muscle spasms	筋痙縮	2013-10-18/535	2013-10-20/537	Not related	Severe	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved
095975/004	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-05-02	2015-03-14	Other	F	4[redacted]	Nervous system disorders	神経系障害	Hemiplegic migraine	片麻痺性片頭痛	2013-08-20/476	2013-08-21/477	Not related	Moderate	Y	Dose not changed		Recovered/resolved

Centre number/subject number	Treatment group at AE onset	Total dose at AE onset	Dose form at AE onset	Dose route at ae onset	Fasting status at ae onset	First dose date of trt at AE onset	Last dose date of trt at AE onset	Race	Sex	Age (years)	System organ class	器官別大分類	Preferred term	基本語	AE start date/day of onset	AE end date/day of resolution	Causality	Severity	Serious	Study drug action taken	Other action taken	Outcome
095975/008	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2015-02-17	2015-03-18	White	F	6[redacted]	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Device malfunction	医療機器機能不良	2015-03-09/21	2015-03-10/22	Not related	Mild	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved
098131/003	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2013-11-28	2015-12-01	White	M	4[redacted]	Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Foot fracture	足骨折	2014-08-30/276	2015-05-19/538	Not related	Moderate	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved with sequelae
098132/001	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-05-01	2015-10-25	White	F	5[redacted]	Cardiac disorders	心臓障害	Atrial fibrillation	心房細動	2013-11-01/550	2013-11-13/562	Not related	Moderate	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved
098132/002	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-05-16	2015-11-26	White	F	6[redacted]	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Skin lesion	皮膚病変	2015-08-21/1193	2015-08-22/1194	Not related	Mild	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved
098132/002	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-05-16	2015-11-26	White	F	6[redacted]	Surgical and medical procedures	外科および内科処置	Implantable defibrillator insertion	植込み型除細動器挿入	2015-05-12/1092	2015-05-12/1092	Not related	Moderate	Y	Dose not changed		Recovered/resolved
098132/004	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-06-12	2015-10-15	White	M	4[redacted]	Cardiac disorders	心臓障害	Atrial fibrillation	心房細動	2015-04-28/1051	2015-05-01/1054	Not related	Moderate	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved
098132/007	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2013-10-08	2015-11-11	White	M	5[redacted]	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Abdominal pain upper	上腹部痛	2014-12-11/430	2014-12-12/431	Not related	Mild	Y	Dose not changed		Recovered/resolved
098132/007	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2013-10-08	2015-11-11	White	M	5[redacted]	Surgical and medical procedures	外科および内科処置	Implantable defibrillator insertion	植込み型除細動器挿入	2014-11-25/414	2014-11-26/415	Not related	Moderate	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved

Centre number/subject number	Treatment group at AE onset	Total dose at AE onset	Dose form at AE onset	Dose route at ae onset	Fasting status at ae onset	First dose date of trt at AE onset	Last dose date of trt at AE onset	Race	Sex	Age (years)	System organ class	器官別大分類	Preferred term	基本語	AE start date/day of onset	AE end date/day of resolution	Causality	Severity	Serious	Study drug action taken	Other action taken	Outcome
098132/008	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2013-10-10	2014-11-10	White	F	6[redacted]	Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	Hepatic infarction	肝梗塞	2014-10-09/365	2014-11-10#/397	Not related	Severe	Y	Dose not changed	Conmed	Not recovered/not resolved
098132/008	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2013-10-10	2014-11-10	White	F	6[redacted]	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Breast cancer metastatic	遠隔転移を伴う乳癌	2014-08-08/303	2014-11-10#/397	Not related	Severe	Y	Dose not changed	Conmed	Fatal
098132/010	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2014-05-17	2015-10-22	White	M	3[redacted]	Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Pneumonia	肺炎	2014-12-28/226	2015-01-08/237	Not related	Moderate	Y	Drug interrupted	Conmed	Recovered/resolved
098132/012	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2015-03-27	2015-10-07	White	F	6[redacted]	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	2015-05-11/46	2015-05-12/47	Not related	Mild	Y	Drug interrupted	Conmed	Recovered/resolved
098165/002	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-10-31	2015-04-30	White	F	4[redacted]	Endocrine disorders	内分泌障害	Thyroid mass	甲状腺腫瘤	2013-05-20/202	2014-01-29/456	Not related	Severe	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved
098165/002	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-10-31	2015-04-30	White	F	4[redacted]	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Papillary thyroid cancer	乳頭様甲状腺癌	2014-01-29/456	2014-02-19/477	Not related	Severe	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved

Centre number/subject number	Treatment group at AE onset	Total dose at AE onset	Dose form at AE onset	Dose route at ae onset	Fasting status at ae onset	First dose date of trt at AE onset	Last dose date of trt at AE onset	Race	Sex	Age (years)	System organ class	器官別大分類	Preferred term	基本語	AE start date/day of onset	AE end date/day of resolution	Causality	Severity	Serious	Study drug action taken	Other action taken	Outcome
098165/002	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-10-31	2015-04-30	White	F	4[redacted]	Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	Calculus urinary	尿路結石	2015-02-21/844	2015-02-21/844	Not related	Severe	Y	Drug interrupted	Conmed	Recovered/resolved
098167/001	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-06-14	2015-06-08	White	M	6[redacted]	Nervous system disorders	神経系障害	Brain stem ischaemia	脳幹部虚血	2014-04-06/662	2014-05-22/708	Not related	Moderate	Y	Dose not changed		Recovered/resolved with sequelae
098239/002	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-09-06	2015-09-22	White	M	5[redacted]	Nervous system disorders	神経系障害	Presyncope	失神寸前の状態	2014-11-14/800	2014-11-15/801	Not related	Moderate	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved
098240/001	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-08-09	2015-05-26	White	F	7[redacted]	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	2014-06-20/681	2014-06-27/688	Not related	Moderate	Y	Drug interrupted	Conmed	Recovered/resolved
098240/001	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-08-09	2015-05-26	White	F	7[redacted]	Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Pneumonia	肺炎	2013-03-30/234	2013-04-08/243	Not related	Severe	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved
098240/001	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-08-09	2015-05-26	White	F	7[redacted]	Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Pneumonia	肺炎	2015-04-03/968	2015-04-10/975	Not related	Severe	Y	Drug interrupted	Conmed	Recovered/resolved
098274/002	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-06-05	2013-07-17	White	M	4[redacted]	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Metastatic squamous cell carcinoma	遠隔転移を伴う扁平上皮癌	2013-07-09/400	2013-07-23#/414	Not related	Severe	Y	Drug withdrawn	Withdrawn from study	Not recovered/not resolved
098444/003	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-05-22	2012-10-11	White	F	4[redacted]	Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	Uterine polyp	子宮ポリープ	2012-05-22/1	2012-12-10/203	Not related	Severe	Y	Dose not changed		Recovered/resolved

Centre number/subject number	Treatment group at AE onset	Total dose at AE onset	Dose form at AE onset	Dose route at ae onset	Fasting status at ae onset	First dose date of trt at AE onset	Last dose date of trt at AE onset	Race	Sex	Age (years)	System organ class	器官別大分類	Preferred term	基本語	AE start date/day of onset	AE end date/day of resolution	Causality	Severity	Serious	Study drug action taken	Other action taken	Outcome
098444/006	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-10-11	2015-10-19	White	M	4[redacted]	Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Angioedema	血管浮腫	2013-11-22/408	2013-11-23/409	Not related	Severe	Y	Dose not changed	Conmed	Recovered/resolved
104885/001	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2013-02-22	2015-08-02	White	F	5[redacted]	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Pancreatitis	膵炎	2015-08-02/892	2015-08-14/904	Not related	Moderate	Y	Drug interrupted	Conmed	Recovered/resolved
104885/002	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2013-09-05	2015-09-11	White	F	5[redacted]	Cardiac disorders	心臓障害	Angina pectoris	狭心症	2015-08-02/697	2015-08-15/710	Not related	Mild	Y	Dose not changed		Recovered/resolved
104885/003	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2014-03-21	2015-09-16	White	F	5[redacted]	Psychiatric disorders	精神障害	Conversion disorder	転換性障害	2014-05-22/63	2014-07-03/105	Not related	Moderate	Y	Dose not changed		Recovered/resolved
203080/002	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2013-12-05	2013-12-25	White	M	6[redacted]	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Death	死亡	2013-12-25/21	2013-12-25/21	Not related	Severe	Y	Not applicable	Withdrawn from study	Fatal

*One event Meningioma has been transferred from AT1001-041 to AT1001-011 as per Erratum_AT1001-011_12Dec2016.
Source: m5.3.5.3.1 L03_SEAE, Erratum_AT1001-011_12Dec2016

表 2.7.4 - 96　　試験中止に至った被験者一覧

Centre Number /Subject Number	Treatment Group At AE Onset	Total dose at AE onset	Dose Form At AE Onset	Dose Route At AE Onset	Fasting Status At AE Onset	First Dose Date Of Trt At AE Onset	Last Dose Date Of Trt At AE Onset	Race	Sex	Age (Years)	System organ class	器官別大分類	Preferred term	基本語	AE Start Date/Day Of Onset	AE End Date/Day Of Resolution	Causality	Severity	Serious	Study drug action taken	Other action taken	Outcome
AT1001-016																						
095599/430334	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	12-Nov-11	19-Nov-11	White	F	4[redacted]	Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Vomiting	嘔吐	2011-11-19t11:41	2011-11-19t11:51	Related	Moderate		Drug withdrawn	Withdrawn from study	Recovered/resolved
FAB-CL-201																						
01/05	Migalastat HCl	25 mg	Capsule	Oral	N/A	2006-03-02	2006-03-14	White	M	5[redacted]	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Epistaxis	鼻出血	2006-03-08/7	2006-03-08/7	Unlikely	Mild		Study drug permanently discontinued		Resolved
01/05	Migalastat HCl	25 mg	Capsule	Oral	N/A	2006-03-02	2006-03-14	White	M	5[redacted]	Vascular disorders	血管障害	Hypertension	高血圧	2006-03-03/2	2006-03-09/8	Possible	Moderate		Study drug permanently discontinued		Resolved
FAB-CL-205																						
03/2-0104	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2010-05-07	2011-04-19	Other	M	1[redacted]	Cardiac disorders	心臓障害	Ventricular fibrillation	心室細動	2010-08-04/90	2010-08-04/90	Unlikely	Severe	Y	Permanently discontinued	Concomitant medication	Resolved
03/2-0104	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2010-05-07	2011-04-19	Other	M	1[redacted]	Nervous system disorders	神経系障害	Cerebrovascular accident	脳血管発作	2010-08-04/90	2011-03-11/309	Unlikely	Severe	Y	Permanently discontinued	Concomitant medication	Resolved with sequelae

Centre Number /Subject Number	Treatment Group At AE Onset	Total dose at AE onset	Dose Form At AE Onset	Dose Route At AE Onset	Fasting Status At AE Onset	First Dose Date Of Trt At AE Onset	Last Dose Date Of Trt At AE Onset	Race	Sex	Age (Years)	System organ class	器官別大分類	Preferred term	基本語	AE Start Date/Day Of Onset	AE End Date/Day Of Resolution	Causality	Severity	Serious	Study drug action taken	Other action taken	Outcome
AT1001-011																						
1601/1601-009	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2011-10-13	2012-01-17	White	M	6[redacted]	Nervous system disorders	神経系障害	Amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症	2012-01-14		Unlikely	Severe	Y	Stopped permanently	None	Not recovered/not resolved
2002/2002-002	Placebo		Capsule	Oral	N/A	2010-11-12	2011-08-16	White	F	5[redacted]	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Anaplastic large cell lymphoma t- and null-cell types	未分化大細胞型リンパ腫、T細胞およびヌル細胞型	2011-07	2012-06-12/579	Unlikely	Mild	Y	Stopped permanently	Conmed	Recovered/resolved with sequelae
AT1001-041																						
098274/002	Migalastat HCl	150 mg	Capsule	Oral	N/A	2012-06-05	2013-07-17	White	M	4[redacted]	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Metastatic squamous cell carcinoma	遠隔転移を伴う扁平上皮癌	2013-07-09/400	2013-07-23#/414	Not Related	Severe	Y	Drug withdrawn	Withdrawn from study	Not recovered/not resolved

Source: m5.3.5.3.1 L05_AEDISC

ガラフォルド®カプセル 123mg

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.7.5　参考文献

Amicus Therapeutics 株式会社

Abaoui M, Boutin M, Lavoie P, Auray-Blais C. Tandem mass spectrometry multiplex analysis of methylated and non-methylated urinary Gb3 isoforms in Fabry disease patients. Clin Chim Acta. 2016;452:191-8. (m5.4.1)

Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, Ottenhoff R, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105:2812-7. (m5.4.2)

Altarescu GM, Goldfarb LG, Park KY, Kaneski C, Jeffries N, Litvak S, et al. Identification of fifteen novel mutations and genotype-phenotype relationship in Fabry disease. Clin Genet. 2001;60: 46-51. (m5.4.3)

Ashley GA, Shabbeer J, Yasuda M, Eng CM, Desnick RJ. Fabry disease: twenty novel alpha-galactosidase A mutations causing the classical phenotype. J Hum Genet. 2001;46:192-6. (m5.4.5)

Ashton-Prolla P, Tong B, Shabbeer J, Astrin KH, Eng CM, Desnick RJ. Fabry disease: twenty-two novel mutations in the alpha-galactosidase A gene and genotype/phenotype correlations in severely and mildly affected hemizygotes and heterozygotes. J Investig Med. 2000;48:227-35. (m5.4.6)

Auray-Blais C, Blais CM, Ramaswami U, Boutin M, Germain DP, Dyack S, et al. Urinary biomarker investigation in children with Fabry disease using tandem mass spectrometry. Clin Chim Acta. 2015;438:195-204. (m5.4.7)

Banikazemi M, Ullman T, Desnick RJ. Gastrointestinal manifestations of Fabry disease: clinical response to enzyme replacement therapy. Mol Genet Metab. 2005;85:255-9. (m5.4.8)

Barisoni L, Jennette JC, Colvin R, Sitaraman S, Bragat A, Castelli J, et al. Novel quantitative method to evaluate globotriaosylceramide inclusions in renal peritubular capillaries by virtual microscopy in patients with fabry disease. Arch Pathol Lab Med. 2012;136:816-24. (m5.4.9)

Bekri S, Enica A, Ghafari T, Plaza G, Champenois I, Choukroun G, et al. Fabry disease in patients with end-stage renal failure: the potential benefits of screening. Nephron Clin Pract. 2005;101:c33-8. (m5.4.12)

Benjamin ER, Flanagan JJ, Schilling A, Chang HH, Agarwal L, Katz E, et al. The pharmacological chaperone 1-deoxygalactonojirimycin increases α-galactosidase A levels in Fabry patient cell lines. J Inherit Metab Dis. 2009;32:424-40. (m5.4.14)

Benjamin ER, Della Valle MC, Wu X, Katz E, Pruthi F, Bond S, et al. The validation of pharmacogenetics for the identification of Fabry patients to be treated with migalastat. Genetics in Medicine [Epub ahead of print] (m5.4.15)

Blanch LC, Meaney C, Morris CP. A sensitive mutation screening strategy for Fabry disease: Detection of nine mutations in the alpha-galactosidase A gene. Hum Mutat. 1996;8:38-43. (m5.4.16)

Branton MH1, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of α-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. Medicine (Baltimore). 2002;81:122-38. (m5.4.19)

Chan L, Mulgaonkar S, Walker R, Arns W, Ambuhl P, Schiavelli R.. Patient-Reported Gastrointestinal Symptom Burden and Health-Related Quality of Life following Conversion from Mycophenolate Mofetil to Enteric-Coated Mycophenolate Sodium. Transplantation. 2006;81:1290-7. (m5.4.21)

Conzelmann E, Sandhoff K. Partial enzyme deficiencies: residual activities and the development of neurological disorders. Dev Neurosci. 1983;6:58-71. (m5.4.22)

Davies JP, Eng CM, Hill JA, Malcolm S, MacDermot K, Winchester B, et al. Fabry disease: Fourteen alpha-galactosidase A mutations in unrelated families from the United Kingdom and other European countries. Eur J Hum Genet. 1996;4:219-24. (m5.4.23)

Desnick RJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: lessons from two alpha-galactosidase A orphan drug products and one FDA approval. Expert Opin Biol Ther. 2004;4:1167-76. (m5.4.27)

Desnick RJ. Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases. J Inherit Metab Dis. 2004;27:385-410. (m5.4.28)

Ortiz A, Oliveira JP, Wanner C, Brenner BM, Waldek S, Warnock DG. Recommendations and guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in adults. Nat Clin Pract Nephrol. 2008;4:327-36. (m5.4.29)

Doi K, Noiri E, Ishizu T, Negishi K, Suzuki Y, Hamasaki Y, et al. High-throughput screening identified disease-causing mutants and functional variants of α-galactosidase A gene in Japanese male hemodialysis patients. J Hum Genet. 2012;57:575-9. (m5.4.30)

Ebrahim HY, Baker RJ, Mehta AB, Hughes DA. Functional analysis of variant lysosomal acid glycosidases of Anderson-Fabry and Pompe disease in a human embryonic kidney epithelial cell line (HEK 293 T). J Inherit Metab Dis. 2012;35:325-34. (m5.4.31)

Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, Goldman M, Phelps R, Kim L, et al. A Phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. Am J Hum Genet. 2001;68:711-22. Epub Feb 2001 (m5.4.32)

Eng CM, Desnick RJ. Molecular basis of Fabry disease: mutations and polymorphisms in the human alpha-galactosidase A gene. Hum Mutat. 1994;3:103-11. (m5.4.33)

Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. Genet Med. 2006;8:539-48. (m5.4.34)

Eng CM, Niehaus DJ, Enriquez AL, Burgert TS, Ludman MD, Desnick RJ. Fabry disease: twenty-three mutations including sense and antisense CpG alterations and identification of a deletional hot-spot in the alpha-galactosidase A gene. Hum Mol Genet. 1994;3:1795-9. (m5.4.35)

Eng CM, Resnick-Silverman LA, Niehaus DJ, Astrin KH, Desnick RJ. Nature and frequency of mutations in the alpha-galactosidase A gene that cause Fabry disease. Am J Hum Genet. 1993;53:1186-97. (m5.4.36)

Engelen MA, Brand E, Baumeister TB, Marquardt T, Duning T, Osada N, et al. Effects of enzyme replacement therapy in adult patients with Fabry disease on cardiac structure and function: a retrospective cohort study of the Fabry Münster Study (FaMüS) data. BMJ Open. 2012;2:p e000879. (m5.4.37)

Fan JQ, Ishii S, Asano N, Suzuki Y. Accelerated transport and maturation of lysosomal a-Galactosidase A in Fabry lymphoblasts by an enzyme inhibitor. Nat Med. 1999;5:112-5. (m5.4.38)

Fan JQ, Ishii S. Active-site-specific chaperone therapy for Fabry disease. Yin and Yang of enzyme inhibitors FEBS J. 2007;274:4962-71. (m5.4.39)

Fukutomi M, Tanaka N, Uchinoumi H, Kanemoto M, Nakao F, Yamada J, et al. Japanese patients with Fabry disease predominantly showing cardiac and neurological manifestation with novel missense mutation: R220P. J Cardiol. 2013;62: 63-9 (m5.4.41)

Gaspari F1, Perico N, Ruggenenti P, Mosconi L, Amuchastegui CS, Guerini E, et al. Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate. J Am Soc Nephrol. 1995;6:257-63. (m5.4.43)

Germain D. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:30. (m5.4.44)

Germain DP, Fan JQ. Pharmacological chaperone therapy by active-site-specific chaperones in Fabry disease: in vitro and preclinical studies. Int J Clin Pharmacol Ther. 2009;47:S111-7. (m5.4.45)

Germain DP, Poenaru L. Fabry disease: identification of novel alpha-galactosidase A mutations and molecular carrier detection by use of fluorescent chemical cleavage of mismatches. Biochem Biophys Res Commun. 1999;257:708-13. (m5.4.46)

Germain DP, Salard D, Fellmann F, Azibi K, Caillaud C, Bernard MC, et al. Identification of a novel de novo mutation (G373D) in the alpha-galactosidase A gene (GLA) in a patient affected with Fabry disease. Hum Mutat. 2001;17:353. (m5.4.47)

Germain DP, Shabbeer J, Cotigny S, Desnick RJ. Fabry disease: twenty novel a-galactosidase A mutations and genotype-phenotype correlations in classical and variant phenotypes. Mol Med. 2002;8:306-12. (m5.4.48)

Germain DP, Weidemann F, Abiose A, Patel MR, Cizmarik M, Cole JA, et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-[beta]: data from the Fabry Registry. Genet Med. 2013;15:958-65. (m5.4.49)

Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. N Engl J Med 2004;;351:1296-305. (m5.4.51)

Hamanaka R, Shinohara T, Yano S, Nakamura M, Yasuda A, Yokoyama S, et al. Rescue of mutant α-galactosidase A in the endoplasmic reticulum by 1-deoxygalactonojirimycin leads to trafficking to lysosomes. Biochim Biophys Acta. 2008;1782:408-13. (m5.4.52)

Havranek S, Linhart A, Urbanova Z, Ramaswami U. Early cardiac changes in children with anderson-fabry disease. JIMD Rep. 2013;11:53-64. (m5.4.53)

Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S; Fabry Outcome Survey European Investigators. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5:1447-53. (m5.4.55)

Inoue T, Hattori K, Ihara K, Ishii A, Nakamura K, Hirose S. Newborn screening for Fabry disease in Japan: prevalence and genotypes of Fabry disease in a pilot study. J Hum Genet. 2013;58:548-52. (m5.4.57)

Ishii S, Chang HH, Kawasaki K, Yasuda K, Wu HL, Garman SC, et al. Mutant alpha-galacatosidase A enzymes identified in Fabry patients with residual enzyme activity: Biochemical characterization and restoration of normal intracellular processing by 1-deoxygalactonojirimycin. Biochem J. 2007;406:285-95. (m5.4.58)

Motwani M, Banypersad S, Woolfson P, Waldek S. Enzyme replacement therapy improves cardiac features and severity of Fabry disease. Mol Genet Metab. 2012;107:197-202. (m5.4.59)

Ishii S, Kase R, Sakuraba H, Suzuki Y. The functional role of glutamine-280 and threonine-282 in human alpha-galactosidase. Biochim Biophys Acta. 1995;1270:163-7. (m5.4.60)

Ishii S, Sakuraba H, Suzuki Y. Point mutations in the upstream region of the alpha-galactosidase A gene exon 6 in an atypical variant of Fabry disease. Hum Genet. 1992;89:29-32. (m5.4.61)

Ishii S, Yoshioka H, Mannen K, Kulkarni AB, Fan JQ. Transgenic mouse expressing human mutant alpha-galactosidase A in an endogenous enzyme deficient background: a biochemical animal model for studying active-site specific chaperone therapy for Fabry disease. Biochim Biophys Acta. 2004;1690: 250-7. (m5.4.62)

Johnson FK, Mudd PN, Bragat A, Adera M, Boudes P. Pharmacokinetics and safety of migalastat HCl and effects on agalsidase activity in healthy volunteers. Clinical Pharmacol Drug Dev. 2013;2:120-32 (m5.4.63)

Johnson FK, Mudd PN, DiMino T, Vosk J, Sitaraman S, Boudes P, et al. An open-label study to determine the pharmacokinetics and safety of migalastat HCl in subjects with impaired renal function in healthy subjects with normal renal function. Clin Pharmacol Drug Dev. 2015;4:256-61. (m5.4.64)

Kampmann C, Linhart A, Devereux RB, Schiffmann R. Effect of agalsidase alfa replacement therapy on Fabry disease-related hypertrophic cardiomyopathy: a 12- to 36-month, retrospective, blinded echocardiographic pooled analysis. Clin Ther. 2009;31:1966-76. (m5.4.65)

Kanai T, Yamagata T, Ito T, Odaka J, Saito T, Aoyagi J, et al. Foot process effacement with normal urinalysis in classic fabry disease. JIMD Rep. 2011;1:39-42. (m5.4.66)

Kase R, Bierfreund U, Klein A, Kolter T, Utsumi K, Itoha K, et al. Characterization of two alpha-galactosidase mutants (Q279E and R301Q) found in an atypical variant of Fabry disease. Biochim Biophys Acta. 2000;1501:227-35. (m5.4.67)

Kato A, Yamashita Y, Nakagawa S, Koike Y, Adachi I, Hollinshead J, et al. 2,5-Dideoxy-2,5-imino-d-altritol as a new class of pharmacological chaperone for Fabry disease. Bioorg Med Chem. 2010;18:3790-4. (m5.4.68)

Khanna R, Soska R, Lun Y, Feng J, Frascella M, Young B, et al. The pharmacological chaperone 1-deoxygalactonojirimycin reduces tissue globotriaosylceramide levels in a mouse model of Fabry disease. Mol Ther. 2010;18:23-33. (m5.4.69)

Kimura K, Sato-Matsumura KC, Nakamura H, Onodera Y, Morita K, Enami N, et al. A novel A97P amino acid substitution in alpha-galactosidase A leads to a classical Fabry disease with cardiac manifestations. Br J Dermatol. 2002;147:545-8. (m5.4.70)

Kobayashi M, Ohashi T, Iizuka S, Kaneshiro E, Higuchi T, Eto Y, et al. Frequency of de novo mutations in Japanese patients with Fabry disease. Mol Genet Metab Rep. 2014;1: 283-7. (m5.4.71)

Koide T, Ishiura M, Iwai K, Inoue M, Kaneda Y, Okada Y, et al. A case of Fabry's disease in a patient with no alpha-galactosidase A activity caused by a single amino acid substitution of Pro-40 by Ser. FEBS Lett. 1990;259:353-6. (m5.4.72)

Kroepfl T, Paul K, Kotanko P, Plecko B, Paschke E. A novel 6 bp insertion in exon 7 associated with an unusual phenotype in a family with Fabry disease. J Inherit Metab Dis. 2002;25:695-6. (m5.4.73)

Lin HY, Chong KW, Hsu JH, Yu HC, Shih CC, Huang CH, et al. High incidence of the cardiac variant of Fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population. Circ Cardiovasc Genet. 2009;2:450-6. (m5.4.74)

Meehan SM, Junsanto T, Rydel JJ, Desnick RJ. Fabry disease: renal involvement limited to podocyte pathology and proteinuria in a septuagenarian cardiac variant. Pathologic and therapeutic implications. Am J Kidney Dis. 2004;43:164-71. (m5.4.75)

Mills K, Morris P, Lee P, Vellodi A, Waldek S, Young E, et al. Measurement of urinary CDH and CTH by tandem mass spectrometry in patients hemizygous and heterozygous for Fabry disease. J Inherit Metab Dis. 2005;28:35-48. (m5.4.78)

Nagasaki A, Nishie W, Sato K, Oba I, Noguchi E, Akitsu H, et al. Clinical and genetic analysis of Fabry disease: Report of six cases including three heterozygous females. J Dermatol Sci. 2008;52:61-4. (m5.4.79)

Nakagawa N, Maruyama H, Ishihara T, Seino U, Kawabe J, Takahashi F, et al. Clinical and genetic investigation of a Japanese family with cardiac Fabry disease. Identification of a novel α-galactosidase A missense mutation (G195V). Int Heart J. 2011;52:308-11. (m5.4.81)

Nakamura K, Sekijima Y, Nakamura K, Hattori K, Nagamatsu K, Shimizu Y, et al. Cerebral hemorrhage in Fabry's disease. J Hum Genet. 2010;55:259-61. (m5.4.82)

Nakano S, Morizane Y, Makisaka N, Suzuki T, Togawa T, Tsukimura T, et al. Development of a highly sensitive immuno-PCR assay for the measurement of alpha-galactosidase A protein levels in serum and plasma. PLoS One. 2013;8: e78588. (m5.4.83)

Nakano S, Tsukimura T, Togawa T, Ohashi T, Kobayashi M, Takayama K, et al. Rapid immunochromatographic detection of serum anti-alpha-galactosidase A antibodies in Fabry patients after enzyme replacement therapy. PLoS One. 2015;10:e0128351. (m5.4.84)

Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. Kidney Int. 2003;64:801-7. (m5.4.85)

Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. N Engl J Med. 1995;333:288-93. (m5.4.86)

Nakao S. Myocardial disease in inherited disease. Nihon Rinsho. 2000;58:200-3. (m5.4.87)

Niemann M, Rolfs A, Stork S, Bijinens B, Breunig F, Beer M, et al. Gene mutations versus clinically relevant phenotypes-lyso-Gb3 Defines Fabry Disease. Circ Cardiovasc Genet. 2014;7:8-16. (m5.4.88)

Okumiya T, Ishii S, Kase R, Kamei S, Sakuraba H, Suzuki Y. Alpha-galactosidase gene mutations in Fabry disease: heterogeneous expressions of mutant enzyme proteins. Hum Genet. 1995;95:557-61. (m5.4.89)

Okumiya T, Ishii S, Takenaka T, Kase R, Kamei S, Sakuraba H, et al. Galactose stabilizes various missense mutants of alpha-galactosidase in Fabry disease. Biochem Biophys Res Commun. 1995;214:1219-24. (m5.4.90)

Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, Warnock DG, Cianciaruso B, Wanner C, et al. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. Nephrol Dial Transplant. 2008;23:1600-7. (m5.4.91)

Park JY, Kim GH, Kim SS, Ko JM, Lee JJ, Yoo HW. Effects of a chemical chaperone on genetic mutations in alpha-galactosidase A in Korean patients with Fabry disease. Exp Mol Med. 2009;41:1-7. (m5.4.92)

Pasqualim G, Simon L, Sperb-Ludwig F, Burin MG, Michelin-Tirelli K, Giugliani R, et al. Fabry disease: a new approach for the screening of females in high-risk groups. Clin Biochem. 2014;47:657–62. (m5.4.93)

Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, Kantola I, Linhart A, Nicholls K, et al. Cardiovascular events in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry registry. J Am Coll Cardiol. 2011;57:1093-9 (m5.4.94)

Patel V, O'Mahony C, Hughes D, Rahman MS, Coats C, Murphy E, et al. Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson-Fabry Disease. Heart. 2015;101:961-6. (m5.4.95)

Pisani A, Sessa A, Sabbatini M, Andreucci MV, Fusco C, Balletta M, et al. Fabry nephropathy in a female with superposed IgA glomerulonephritis. G Ital Nefrol. 2005;22:385-9. (m5.4.96)

Pisani A, Visciano B, Imbriaco M, Di Nuzzi A, Mancini A, Marchetiello C, et al. The kidney in Fabry's disease. Clin Genetics. 2014;86:301-9. (m5.4.97)

Pitz S, Kalkum G, Arash L, Karabul N, Sodi A, Larroque S, et al. Ocular signs correlate well with disease severity and genotype in Fabry disease. PLoS One. 2015;10:e0120814. (m5.4.98)

Ploos van Amstel JK, Jansen RP, de Jong JG, Hamel BC, Wevers RA. Six novel mutations in the α-galactosidase A gene in families with Fabry disease. Hum Mol Genet. 1994;3:503-5. (m5.4.99)

Poulin MF, Shah A, Trohman RG, Madias C. Advanced Anderson-Fabry disease presenting with left ventricular apical aneurysm and ventricular tachycardia. World J Clin Cases. 2015;3:519-24. (m5.4.100)

Ries M, Gupta S, Moore DF, Sachdev V, Quirk JM, Murray GJ, et al. Pediatric Fabry Disease. Pediatrics. 2005;115:e344-55. (m5.4.101)

Rodríguez-Marí A, Coll MJ, Chabás A. Molecular analysis in Fabry disease in Spain: fifteen novel GLA mutations and identification of a homozygous female. Hum Mutat. 2003;22:258. (m5.4.102)

Rombach SM, Aerts JM, Poorthuis BJ, Groener JE, Donker-Koopman W, Hendriks E, et al. Long-term effect of antibodies against infused alpha-galactosidase A in Fabry disease on plasma and urinary (lyso) Gb3 reduction and treatment outcome. PLoS ONE. 2012;7:e47805. (m5.4.103)

Rombach SM, Dekker N, Bouwman MG, Linthorst GE, Zwinderman AH, Wijburg FA, et al. Plasma globotriaosylsphingosine: diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease. Biochimica et Biophysica Acta. 2010;1802:741-8. (m5.4.104)

Rombach SM, Smid BE, Bouwman MG, Linthorst GE, Dijkgraaf MG, Hollak CE. Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on kidney, heart and brain. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:47-55. (m5.4.105)

Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE, Dijkgraaf MG, Hollak CE. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. J Inherited Metabolic Disease. 2014;37:341-52. (m5.4.106)

Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: Lessons from the Fabry Registry. Mol Genet Metab. 2008;93:112-28. (m5.4.107)

Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry Disease: a randomized controlled trial. JAMA. 2001;285:2743-9. (m5.4.108)

Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. Nephrol Dial Transplant. 2009;24:2102-11. (m5.4.109)

Schwarting A, Dehout F, Feriozzi S, Beck M, Mehta A, Sunder-Plassmann G, et al. Enzyme replacement therapy and renal function in 201 patients with Fabry disease. Clin Nephrol. 2006;66:77-84. (m5.4.110)

Shabbeer J, Robinson M, Desnick RJ. Detection of alpha-galactosidase A mutations causing Fabry disease by denaturing high performance liquid chromatography. Hum Mutat. 2005;25:299-305. (m5.4.111)

Shabbeer J, Yasuda M, Luca E, Desnick RJ. Fabry disease: 45 novel mutations in the α -galactosidase A gene causing the classical phenotype. Mol Genet Metab. 2002;76:23-30. (m5.4.112)

Shabbeer J, Yasuda M, Benson SD, Desnick RJ. Fabry disease: identification of 50 novel alpha-galactosidase A mutations causing the classic phenotype and three-dimensional structural analysis of 29 missense mutations. Hum Genomics. 2006;2:297-309. (m5.4.113)

Shimmoto M, Kase R, Itoh K, Utsumi K, Ishii S, Taya C, et al. Generation and characterization of transgenic mice expressing a human mutant alpha-galactosidase with an R301Q substitution causing a variant form of Fabry disease. FEBS Lett. 1997;417:89-91. (m5.4.114)

Shimotori M, Maruyama H, Nakamura G, Suyama T, Sakamoto F, Itoh M, et al. Novel mutations of the GLA gene in Japanese patients with Fabry disease and their functional characterization by active site specific chaperone. Hum Mutat. 2008;29:331. (m5.4.115)

Shin SH, Murray GJ, Kluepfel-Stahl S, Cooney AM, Quirk JM, Schiffmann R, et al. Screening for pharmacological chaperones in Fabry disease. Biochem Biophys Res Commun. 2007;359:168-73. (m5.4.116)

Shiozuka C, Taguchi A, Matsuda J, Noguchi Y, Kunieda T, Uchio-Yamada K, et al. Increased globotriaosylceramide levels in a transgenic mouse expressing human alpha1,4-galactosyltransferase and a mouse model for treating Fabry disease. J Biochem. 2011;149:161-70. (m5.4.117)

Smid BE, Hollak CE, Poorthuis BJ, van den Bergh Weerman MA, Florquin S, Kok WE, et al. Diagnostic dilemmas in Fabry disease: a case series study on GLA mutations of unknown clinical significance. Clin Genet. 2015;88:161-6. (m5.4.118)

Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later onset Fabry disease revealed by newborn screening. Am J Hum Genet. 2006;79:31-40. (m5.4.119)

Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. J Am Soc Nephrol. 2009;20:2305-13. (m5.4.120)

Stevens LA1, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function - measured and estimated glomerular filtration rate. N Engl J Med. 2006;354:2473-83. (m5.4.121)

Sueoka H, Ichihara J, Tsukimura T, Togawa T, Sakuraba H. Nano-LC-MS/MS for quantification of Lyso-Gb3 and its analogues reveals a useful biomarker for Fabry disease. PLoS One. 2015; 10:e0127048. (m5.4.122)

Suzuki K, Miura N, Kitagawa W, Suzuki S, Komatsuda A, Nishikawa K, et al. Progressive renal failure despite long-term biweekly enzyme replacement therapy in a patient with Fabry disease secondary to a new α-galactosidase mutation of Leu311Arg (L311R). Clin Exp Nephrol. 2011; 15:916-20. (m5.4.123)

Svedlund J, Sjödin I, Dotevall G. GSRS - a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. Digestive Dis Sci. 1988;33:129-34. (m5.4.124)

Tahir H, Jackson LL, Warnock DG. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-β. J Am Soc Nephrol. 2007;18:2609-17. (m5.4.125)

Takata T, Okumiya T, Hayashibe H, Shimmoto M, Kase R, Itoh K, et al. Screening and detection of gene mutations in Japanese patients with Fabry disease by non-radioactive single-stranded conformation polymorphism analysis. Brain Dev. 1997;19:111-6. (m5.4.126)

Takenaka T, Teraguchi H, Yoshida A, Taguchi S, Ninomiya K, Umekita Y, et al. Terminal stage cardiac findings in patients with cardiac Fabry disease: an electrocardiographic, echocardiographic, and autopsy study. J Cardiol. 2008;51:50-9. (m5.4.127)

Tennankore K, West M, LeMoine K. Withdrawal of enzyme replacement therapy in Fabry disease - indirect evidence of treatment benefit? 39th Annual Meeting of the Canadian Society of Nephrology. Halifax, Nova Scotia 2007:121. (m5.4.128)

Tian ML, Yan YL, Xiong JC, Liu XX, Yang Y, Hu ZX. Genetic and clinical study of three Chinese pedigrees with Fabry disease. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. 2013;30:185-8. (m5.4.129)

Topaloglu AK, Ashley GA, Tong B, Shabbeer J, Astrin KH, Eng CM, et al. Twenty novel mutations in the alpha-galactosidase A gene causing Fabry disease. Mol Med. 1999;5:806-11. (m5.4.132)

Tsuboi K, Yamamoto H, Somura F, Goto H. Successful management of enzyme replacement therapy in related Fabry disease patients with severe adverse events by switching from agalsidase Beta (Fabrazyme®) to agalsidase alfa (Replagal®). JIMD Rep. 2015;15:105-11. (m5.4.133)

Tsuboi K, Yamamoto H. Clinical course of patients with Fabry disease who were switched from agalsidase-β to agalsidase-α. Genet Med. 2014;16:766–72. (m5.4.134)

Tsukimura T, Chiba Y, Ohno K, Saito S, Tajima Y, Sakuraba H. Molecular mechanism for stabilization of a mutant α-galactosidase A involving M51I amino acid substitution by imino sugars. Mol Genet Metab. 2011;103:26-32. (m5.4.135)

Turaça LT, Pessoa JG, Motta FL, Muñoz Rojas MV, Müller KB, Lourenço CM, et al. New mutations in the GLA gene in Brazilian families with Fabry disease. J Hum Genet. 2012;57:347-51. (m5.4.136)

Umeda T, Hashimoto S, Noriyasu K, Takamura A, Fujisaki M, Eto Y. Identification of a novel GLA mutation (F69 L) in a Japanese patient with late-onset Fabry disease. Hum Genome Var. 2015;2:15044. (m5.4.137)

Utsumi K, Ueda K, Watanabe M, Sakamaki M, Arii K, Yamazaki M, et al. Thrombosis in Japanese patients with Fabry disease. J Neurol Sci. 2009;283:83-5. (m5.4.138)

van Breemen MJ, Rombach SM, Dekker N, Poorthuis BJ, Linthorst GE, Zwinderman AH, et al. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. Biochimica et Biophysica Acta. 2011;1812:70-6. (m5.4.139)

Verovnik F, Benko D, Vujkovac B, Linthorst GE. Remarkable variability in renal disease in a large Slovenian family with Fabry disease. Eur J Hum Genet. 2004;12:678-81. (m5.4.140)

Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. Genet Med. 2009;11:790-6 (m5.4.141)

Wang C, Wang Y, Zhu F, Xiong J. A missense mutation of the α-galactosidase A gene in a Chinese family of Fabry disease with renal failure. Kidney Blood Press Res. 2013;37:221-8. (m5.4.142)

Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, Mauer M, Germain DP, Linthorst GE, et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry registry. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:2220-8. (m5.4.143)

Weidemann F, Krämer J, Duning T, Lenders M, Canaan-Kühl S, Krebs A, J et al. Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction versus treatment switch. J Am Soc Nephrol. 2014;837-49. (m5.4.144)

Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Störk S, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. Circulation. 2009;119:524-9. (m5.4.145)

West M, Nicholls K, Mehta A, Clarke JT, Steiner R, Beck M, et al. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. J Am Soc Nephrol. 2009;20:1132-9. (m5.4.147)

Yam GH, Zuber C, Roth J. A synthetic chaperone corrects the trafficking defect and disease phenotype in a protein misfolding disorder. FASEB J. 2005;19:12-8. (m5.4.150)

Yasuda M, Shabbeer J, Benson SD, Maire I, Burnett RM, Desnick RJ. Fabry disease: characterization of alpha-galactosidase A double mutations and the D313Y plasma enzyme pseudodeficiency allele. Hum Mutat. 2003;22:486-92. (m5.4.151)

Yoshimitsu M, Higuchi K, Miyata M, Devine S, Mattman A, Sirrs S, et al. Identification of novel mutations in the α -galactosidase A gene in patients with Fabry disease: pitfalls of mutation analyses in patients with low α -galactosidase A activity. J Cardiol. 2011;57:345-53. (m5.4.152)

Young E, Mills K, Morris P, Vellodi A, Lee P, Waldek S, et al. Is globotriaosylceramide a useful biomarker in Fabry disease? Acta Paediatr Suppl. 2005;94:51-4. (m5.4.153)

Summary of Product Characteristics: Replagal 1mg/ml concentrate for solution for infusion　Electronic Medicines Compendium. (m5.4.156)

Fabry's Disease Diagnosis and Management Handbook for Japanese 2015 (m5.4.158)

Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, Linthorst GE, Oliveira JP, Serra AL, et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. Nephrol Dial Transplant. 2012;27:1042-9. (m5.4.161)

Wyatt K, Henley W, Anderson L, Anderson R, Nikolaou V, Stein K, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries. (m5.4.162)

Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. Orphanet J Rare Dis. 2015;10:36. (m5.4.163)

Michael LW, Casey R, Joe TRC, Iwanochko RM, Moore DF, Sandra S. Canadian Fabry Disease Guidelines. 2012 Canadian Fabry disease guidelines. (m5.4.164)

Hughes DA, Ramaswam U, Elliott P, Deegan P, Lee P, Waldek S. Guidelines for the diagnosis and management of Anderson-Fabry Disease. UK Department of Health. (m5.4.165)

Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. Ann Intern Med. 2003;138:338-46. (m5.4.166)

Feriozzi S, Torras J, Cybula M, Nicholls, K, Sunder-Plassmann, G, West M. The effectiveness of long-term agalsidase alfa therapy in the treatment of Fabry nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7:60-9. (m5.4.167)

Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase β therapy in patients with Fabry disease. J Am Soc Nephrol. 2007;18:1547-57. (m5.4.168)

Kampmann C, Linhart A, Baehner F, Palecek T, Wiethoff CM, Miebach E, et al. Onset and progression of the Anderson–Fabry disease related cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2008;130:367-73. (m5.4.169)

Martins AM, D'Almeida V, Kyosen SO, Takata ET, Delgado AG, Gonçalves AM, et al. Guidelines to Diagnosis and Monitoring of Fabry Disease and Review of Treatment Experiences. J Pediatr. 2009;155:S19-31. (m5.4.170)

Johnson FK, Mudd PN Jr, Janmohamed SG. Relative bioavailability and the effect of meal type and timing on the pharmacokinetics of migalastat in healthy volunteers. Clin Pahrmacol Drug Dev. 2015;4:193-202. (m5.4.173)

Mitobe S, Togawa T, Tsukimura T, Kodama T, Tanaka T, Doi K Mutant α-galactosidase A with M296I does not cause elevation of the plasma globotriaosylsphingosine level. Mol Genet Metab. 2012; 107(3): 623-6. (m5.4.175)