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）

2.7.6　個々の試験のまとめ

Amicus Therapeutics 株式会社

[redacted]

1　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 Pharmacokinetic and Safety	Open-label, randomized, 3-way, crossover, bioavailability and food-effect	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)
				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)

2.7.6　個々の試験のまとめ
ガラフォルド®カプセル 123mg

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.

2　AT1001-018 試験（評価資料、5.3.1.1.1 項）

試験の概要を表 2.7.6.2 - 1 に示す。

表 2.7.6.2 - 1　　AT1001-018 試験：試験の概要

試験番号	AT1001-018
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
開発の相	第 1 相
目的	主要目的： 健康被験者を対象としミガーラスタット塩酸塩を 2 時間かけて単回点滴静注したときの薬物動態（PK）を検討すること。 健康被験者を対象としミガーラスタット塩酸塩を 2 時間かけて単回点滴静注したときの安全性及び忍容性を検討すること。 副次的目的： 健康被験者を対象としミガーラスタット塩酸塩を 2 時間かけて単回点滴静注したときの用量比例性を評価すること（用量：0.3、1.0 及び 10.0 mg/kg）。 健康被験者を対象としミガーラスタット塩酸塩を 2 時間かけて単回点滴静注したときの未変化体の尿中排泄を推定すること。 ミガーラスタットの絶対的バイオアベイラビリティを評価すること。
試験デザイン	デザイン： 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、本試験はランダム化、非盲検、2 期クロスオーバー試験群も含む。 いずれのコホートでも、ミガーラスタット塩酸塩（又はプラセボ）の点滴時間は 2 時間（± 10 分）、投与速度は定速 125 mL/時間とした。 コホート 1、2 及び 3 の被験者に対しミガーラスタット塩酸塩を単回漸増点滴静注した。各コホートに被験者 7 例を組み入れた（ミガーラスタット塩酸塩：5 例、プラセボ：2 例）。次群に移行する前に、安全性及び忍容性のレビューを行うため、コホート 1、2 及び 3 において投与群を入れ替えた。コホート 1、2 及び 3 の各コホートを A 群（ミガーラスタット塩酸塩：2 例、プラセボ：1 例）及び B 群（ミガーラスタット塩酸塩：3 例、プラセボ：1 例）の二つのサブグループに分けた。B 群の被験者には、A 群の投与完了翌日に投与を行った。さらに、A 群の被験者の投与開始は 60 分ずらし、B 群の被験者では 30 分ずらした。 治験実施計画書 1.1 版（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付け）改訂後、ミガーラスタット塩酸塩 150 mg の 2 時間点滴静注に対するミガーラスタット塩酸塩カプセル（本剤）150 mg 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、非盲検クロスオーバー群（コホート 4）を追加した。コホート 4 は、各治験薬の投与間に 7 日間のウォッシュアウト期間を含む連続する 2 投与期間からなる。コホート 4 には被験者 10 例を組み入れ、全例に実薬を投与した（プラセボ投与なし）。コホート 4 の第 1 期には 5 例に経口剤投与、5 例に静注剤投与を行い、第 2 期には交替になるようランダムに割り付けた。 投与： コホート 1（0.3 mg/kg 点滴静注）：

<table>
<tr><td></td><td>被験者をランダム化し、ミガーラスタット塩酸塩（n = 5）又はプラセボ（n = 2）を投与した。
コホート 2（1.0 mg/kg 点滴静注）：
被験者をランダム化し、ミガーラスタット塩酸塩（n = 5）又はプラセボ（n = 2）を投与した。
コホート 3（10.0 mg/kg 点滴静注）：
被験者をランダム化し、ミガーラスタット塩酸塩（n = 5）又はプラセボ（n = 2）を投与した。
コホート 4：
第 1 期及び第 2 期：
本剤 150 mg の経口投与（n = 5）又はミガーラスタット塩酸塩 150 mg 点滴静注（n = 5）
<u>手順と測定項目</u>
観察期：
コホート 1～3：被験者は Day −1 に実施医療機関に入院し、Day 1 の朝、ミガーラスタット塩酸塩又はプラセボの単回点滴静注投与を行った。投与後 24 時間の評価完了後、被験者は Day 2 に退院した。被験者は、48 時間 PK 採血のため Day 3 に、また、追跡調査来院のため投与から約 7 日後に再来院した。
コホート 4：被験者は各期の Day −1 に実施医療機関に入院し、Day 1 の朝、ミガーラスタット塩酸塩の点滴静注又は経口単回投与を実施した。Day 2 の 24 時間の評価完了後、被験者は退院した。第 1 期と第 2 期の間に 7 日間のウォッシュアウトを実施した。第 2 期の完了後、被験者は、48 時間 PK 採血のため Day 3 に、また、追跡調査来院のため治験薬の最終投与から約 7 日後に再来院した。
血液検体の採取：
血漿中ミガーラスタット濃度測定のため実施した。
尿検体の採取：
尿中ミガーラスタット濃度測定のため実施した（コホート 1、2 及び 3 のみ）。
安全性の評価：
有害事象（投与部位反応又はアレルギー反応を含む）；理学的検査、バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数及び体温を含む）；心電図；及び臨床検査（血清生化学検査、血液学的検査及び尿検査を含む）。
バイオアナリシス：
バリデーション済みの液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析計（LC-MS/MS）を用い、Celerion 社（米国、ネブラスカ州リンカーン）によりミガーラスタットの血漿中及び尿中濃度を測定した。尿中ミガーラスタット濃度測定は高・低濃度の分析レンジを用いて行った。</td></tr>
<tr><td>診断及び主な選択基準</td><td>年齢：18 歳以上 45 歳以下
体格指数：18.5 kg/m^2 以上 29.9 kg/m^2 以下
被験者：健康な男性又は女性被験者</td></tr>
<tr><td>被験者数（計画時及び解析時）</td><td><table><tr><th></th><th>安全性</th><th>薬物動態</th></tr><tr><td>予定及び組入れ</td><td>31</td><td>25</td></tr><tr><td>評価可能</td><td>31</td><td>25</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>被験薬、用量、用法及びロット番号</td><td>治験薬（コホート 1～4）
有効成分：ミガーラスタット塩酸塩（AT1001）
濃度：50 mg/mL</td></tr>
</table>

	剤型：静注用液 バッチ番号：132376626
対照治療、用量、用法及びロット番号	対照薬（コホート 4 のみ、本剤） 有効成分：ミガーラスタット塩酸塩（AT1001） 含量：150 mg 剤型：濃青色／白色ハードゼラチンカプセル（サイズ 2） バッチ番号：W021411 対照薬（プラセボ、コホート 1～3） プラセボの成分：塩化ナトリウム 0.9% 剤型：静注用液
投与期間	コホート 1～3：1 日 コホート 4：第 1 期及び第 2 期に単回投与を計 2 日
評価基準	安全性： 有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査及び理学的検査 薬物動態： ミガーラスタットの血漿中濃度及び PK パラメータ：最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）、終末相の消失半減期（$t_{½}$）、全身クリアランス（静脈内投与：CL_T、経口投与：CL_T/F）、終末相における分布容積（静脈内投与：V_z、経口投与：V_z/F）及び静脈内投与後の定常状態における分布容積（V_{ss}）。0.3、1.0 及び 10.0 mg/kg の用量で単回静脈内投与後のミガーラスタット血漿中濃度の用量比例性
解析方法	安全性評価項目： 記述統計量 有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 16.1 を用いて読み替えた。 PK パラメータ： 記述統計量；血漿中及び尿中のミガーラスタットについてはノンコンパートメント法を用いて解析した。用量比例性の評価は、回帰パワーモデルを用い、ミガーラスタット塩酸塩の最低用量（0.3 mg/kg）の用量補正したパラメータに対する高用量（1.0 mg/kg、10 mg/kg）の用量補正したパラメータの比率を算出することにより行った。絶対的バイオアベイラビリティの算出は、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の点推定値、比率並びに 90%信頼区間（CI）を用いる分散分析モデル（ANOVA）に基づいて行った。
実施医療機関	1 施設（オランダ）
試験実施期間	初回スクリーニング日～最終追跡調査日： 2014 年 3 月 11 日～2014 年 6 月 12 日

2.1　被験者の内訳及び被験者背景

本試験の組入れ被験者は計 31 例であった。有害事象のため試験を中止した被験者や試験中に脱落した被験者はいなかった。全被験者は治験実施計画書とおりに試験を完了した（表 2.7.6.2 - 2）。

表 2.7.6.2 - 2　　AT1001-018 試験：被験者の内訳

		Number of subjects
Screened subjects		79
Screening failures		22
Subjects approved but not dosed		26
Reserve subjects	(10)	
Rejected in the clinic, group full or group cancelled	(14)	
Subject randomized but not meeting eligibility criteria on Day -1*	(2)	
Subjects receiving medication		31
Discontinued subjects		0
Completed subjects		31
Evaluable versus planned safety population		31/31
Evaluable versus planned pharmacokinetic population		25/25

* Subjects 007 and 025 did not meet eligibility criteria after randomization on Day -1 and were replaced by Subjects 107 and 125, respectively.
Source: m5.3.1.1.1 CSR Table 9

本試験に参加した被験者計 31 例の年齢（平均値）は 26 歳、体格指数（平均値）は 23.4 kg/m^2 であった（表 2.7.6.2 - 3）。コホート全体での年齢の平均値の範囲は、21 歳［コホート 2（1.0 mg/kg）］から 30 歳［コホート 1（0.3 mg/kg）］であった。平均すると、コホート間の身長、体重及び体格指数のばらつきはごくわずかであり、体格指数の範囲は 22.3 kg/m^2［コホート 2（1.0 mg/kg）］～24.9 kg/m^2［コホート 3（10 mg/kg）］であった。大部分の被験者は白人で、黒人は 3 例［コホート 1（0.3 mg/kg）：2 例、プラセボ投与：1 例］、白人と黒人の混血が 1 例［コホート 3（10 mg/kg）］及びアジア系が 1 例［コホート 4：（150 mg クロスオーバー）］であった。ヒスパニック又はラテン系の被験者はいなかった。150 mg クロスオーバーのコホート 4 を除く大部分のコホートでは、女性が大半を占めた。

表 2.7.6.2 - 3　　AT1001-018 試験：人口統計学的特性

Parameter	Classes	Placebo (N=6)	0.3 mg/kg IV (N=5)	1.0 mg/kg IV (N=5)	10 mg/kg IV (N=5)	150 mg Crossover* (N=10)	Overall (N=31)
Age (years)	Mean(SD)	24 (8)	30 (12)	21 (2)	26 (8)	26 (8)	26 (8)
	Median	22	24	21	25	23	22
	Min-Max	19 - 39	20 - 43	18 - 24	19 - 39	18 - 42	18 - 43
Weight (kg)	Mean(SD)	68.4 (11.4)	62.7 (2.5)	64.6 (6.2)	73.9 (4.2)	76.4 (8.2)	70.3 (9.0)
	Median	66.6	63.7	64.2	72.8	74.2	68.9
	Min-Max	52.2 - 84.3	58.5 - 64.8	57.4 - 72.5	68.8 - 79.6	64.6 - 90.2	52.2 - 90.2
Height (cm)	Mean(SD)	172 (8)	167 (5)	170 (6)	173 (8)	179 (8)	173 (8)
	Median	172	169	171	171	178	171
	Min-Max	161 - 181	159 - 173	165 - 179	162 - 183	170 - 193	159 - 193
BMI (kg/m^2)	Mean(SD)	23.0 (2.3)	22.4 (1.6)	22.3 (2.0)	24.9 (2.7)	23.8 (2.5)	23.4 (2.3)
	Median	22.9	22.3	21.8	24.8	23.4	23.0
	Min-Max	20.1 - 25.7	20.5 - 24.8	19.6 - 24.8	21.7 - 29.1	20.6 - 29.2	19.6 - 29.2
Gender	Female	4 (67%)	5 (100%)	4 (80%)	3 (60%)	2 (20%)	18 (58%)
	Male	2 (33%)		1 (20%)	2 (40%)	8 (80%)	13 (42%)
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	6 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	10 (100%)	31 (100%)
Race	White	5 (83%)	3 (60%)	5 (100%)	4 (80%)	9 (90%)	26 (84%)
	Black	1 (17%)	2 (40%)				3 (10%)
	Asian					1 (10%)	1 (3%)
	White + Black				1 (20%)		1 (3%)

BMI = body mass index; IV = intravenous; Min = minimum; Max = maximum; N = count (number); SD = standard deviation.
* Sequences oral-IV and IV-oral combined.
Source: m5.3.1.1.1 CSR Table 9

2.2　薬物動態の結果

2.2.1　　血漿中ミガーラスタットの薬物動態パラメータ

2.2.1.1　　コホート 1、2 及び 3（単回漸増投与）

ミガーラスタット塩酸塩を 0.3、1.0 及び 10 mg/kg で 2 時間かけて単回点滴静注したとき、t_{max}（中央値）は、投与開始 1.93 時間後（すなわち投与終了時）であった。C_{max}（幾何平均値）は 609～20652 ng/mL で、用量の増加に伴い増加した。$AUC_{0-\infty}$（幾何平均値）は 2317～81447 h·ng/mL で、同様に用量の増加に伴い増加した。$t_{½}$（算術平均値）は、検討した用量範囲において 2.09 時間から 10.0 時間まで延長した。用量の増加に伴い $t_{½}$の延長が見られたが、この原因は、低用量（0.3 及び 1 mg/kg）の終末相では定量可能な濃度測定値が少なかったことにあると思われた。その結果として、CL_T 及び $t_{½}$から算出した V_z（算術平均値）も用量の増加に伴い 19.9 L から 107 L まで増加した。同様に、V_{ss} も用量の増加に伴い 17.9 L から 27.2 L まで増加し

た。CL_T（算術平均値）は 6.59～7.68 L/時間であり、いずれの用量でも比較的一定の値を示した（表 2.7.6.2 - 4 参照）。

用量比例性

用量補正した C_{max}（図 2.7.6.2 - 1）、AUC_{0-t}（図 2.7.6.2 - 2）及び $AUC_{0-\infty}$（図 2.7.6.2 - 3）をプロットし、0.3 mg/kg から 10 mg/kg の範囲での用量比例性を評価した。これらの用量補正した PK パラメータと用量との回帰分析の結果、C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の傾き及び 90%CI は、1 に近かった（表 2.7.6.2 - 5）。用量補正した C_{max} と用量をプロットした図に基づくと（図 2.7.6.2 - 1）、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 2.7.6.2 - 6 参照）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曝露パラメータは用量比例性を示すものと思われた。

表 2.7.6.2 - 4　　AT1001-018 試験：血漿中ミガーラスタットの PK パラメータの要約統計量（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] (h)	1.93 (1.93 - 1.95)	1.93 (1.93 - 1.97)	1.93 (1.93 - 1.93)
AUC_{0-t}[a] (h·ng/mL)	2282 (7.7%)	6861 (14.7%)	81106 (14.5%)
$AUC_{0-\infty}$[a] (h·ng/mL)	2317 (7.4%)	6917 (14.6%)	81447 (14.6%)
$t_{½}$[c] (h)	2.09 (8.9%)	3.21 (19.5%)	10.0 (3.1%)
CL_T[c] (L/h)	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%)

CV% = coefficient of variation; IV = intravenous; N = number; PK = pharmacokinetic.
[a] For C_{max}, AUC_{0-t}, and $AUC_{0-\infty}$ geometric mean (CV%) are presented.
[b] For t_{max} median and (minimum - maximum) are presented.
[c] For $t_{½}$, CL_T, V_z, and V_{ss} arithmetic mean (CV%) are presented.
Source: m5.3.1.1.1 CSR Table 11

表 2.7.6.2 - 5 AT1001-018 試験：用量比例性の解析（コホート 1～3）

				90% CI	
PK Parameter	**Slope**	**SE**	**DF**	**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
$AUC_{0-\infty}$	0.98	0.02	13	0.94	1.01

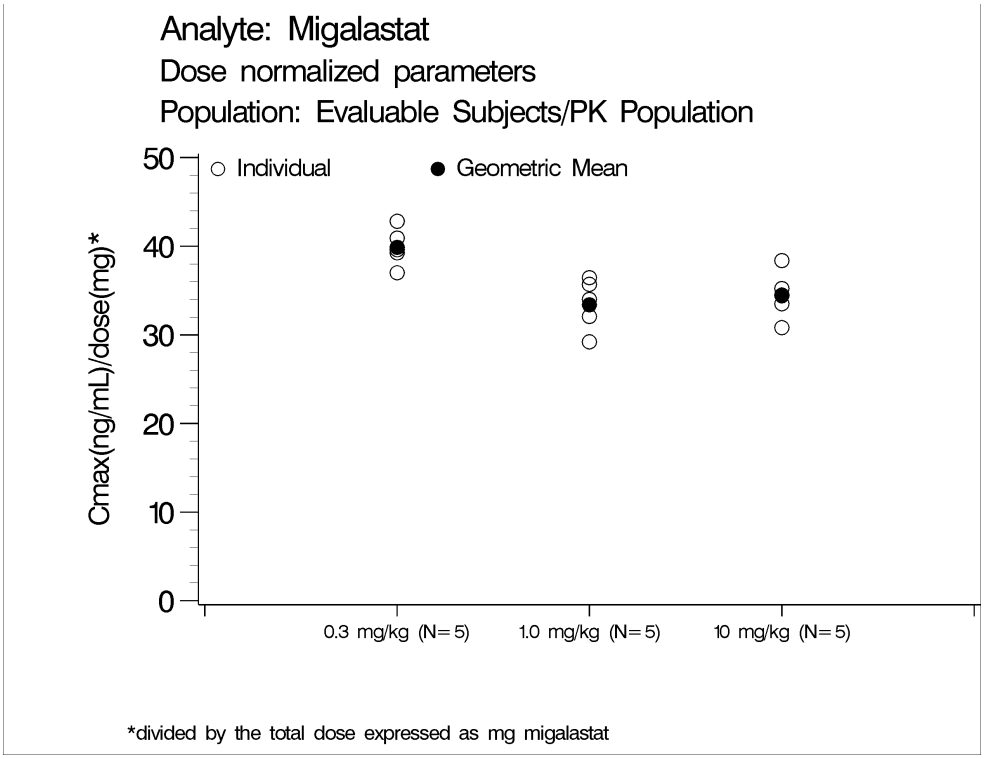
CI = confidence interval; DF = degrees of freedom; PK = pharmacokinetics; SE = standard error.
Using the power model: parameter=a*dose^b ==> log(parameter)=slope*log(dose)+intercept [+error]. Slope and 90% CIs were determined with the PROC MIXED procedure. A slope close to 1 suggests dose proportionality.
Source: m5.3.1.1.1 CSR Table 12

表 2.7.6.2 - 6 AT1001-018 試験：血漿中ミガーラスタットの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）

	Geometric Least Square Means				**Ratio Test/Reference**		**Theoretical Ratio if Dose Proportional**
PK Parameter	**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} (h·ng/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
$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/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

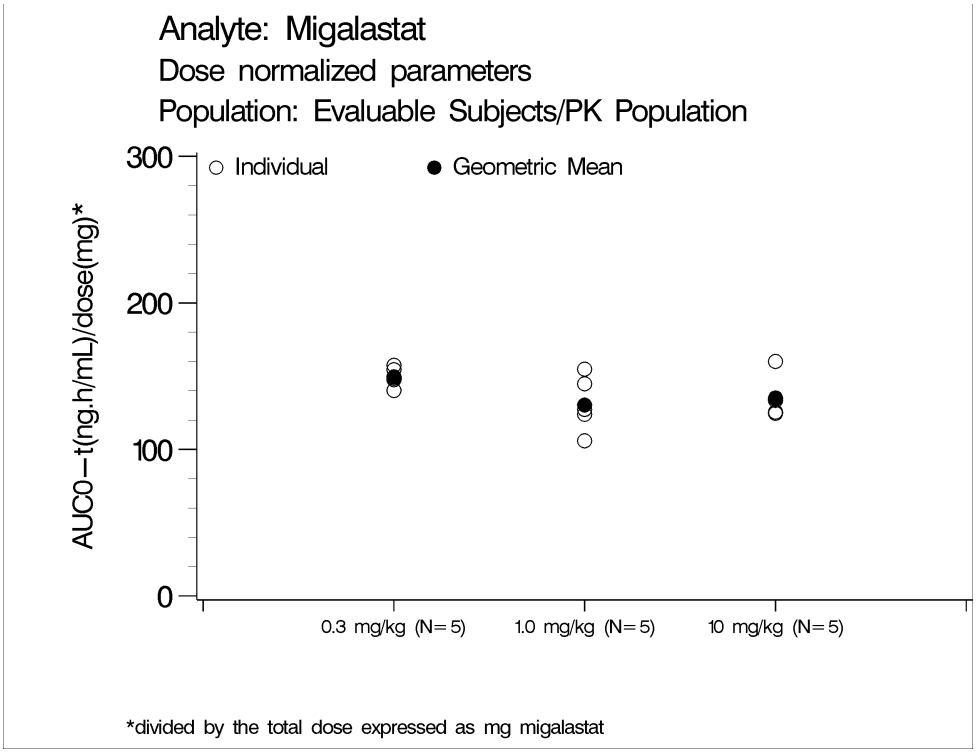
CI = confidence interval; PK = pharmacokinetic.
Using a model with treatment (dose level in mg/kg) as a fixed factor. The data were natural log transformed and back transformed after the analysis to obtain ratios.
Source: m5.3.1.1.1 CSR Table 13

図 2.7.6.2 - 1　　AT1001-018 試験：ミガーラスタットの用量補正した C_{max} と用量の関係（コホート 1～3）



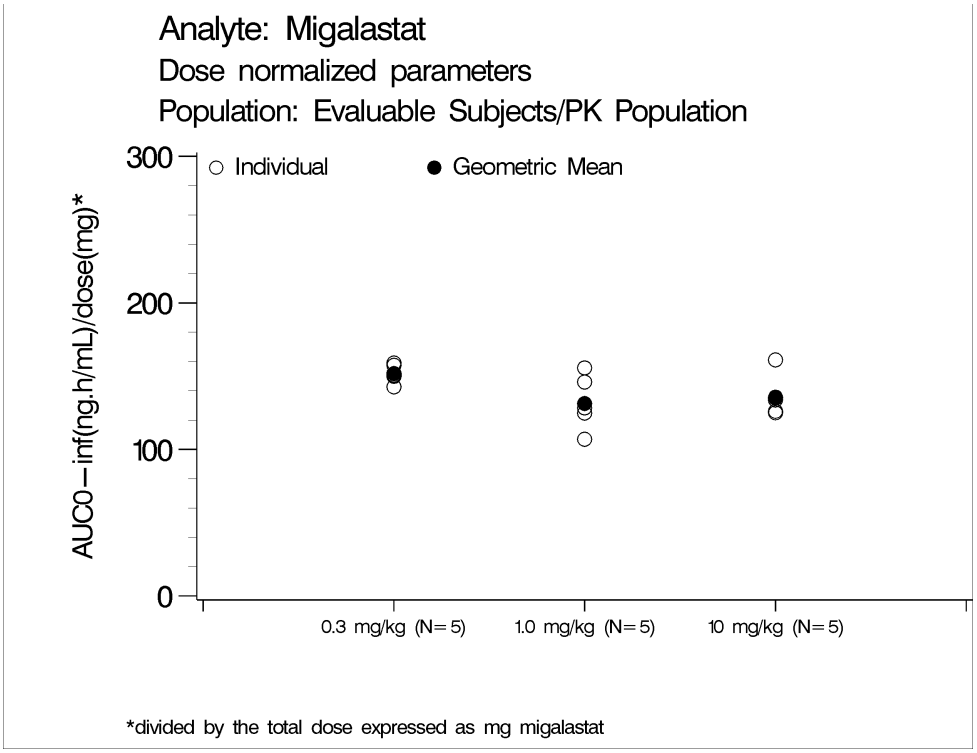
Source: m5.3.1.1.1 CSR Figure 5

図 2.7.6.2 - 2　　AT1001-018 試験：ミガーラスタットの用量補正した AUC_{0-t} と用量の関係（コホート 1～3）



Source: m5.3.1.1.1 CSR Figure 6

図 2.7.6.2 - 3　　AT1001-018 試験：ミガーラスタットの用量補正した $AUC_{0-\infty}$と用量の関係（コホート 1～3）



Source: m5.3.1.1.1 CSR Figure 7

2.2.1.2　　コホート 4

本剤 150 mg を単回経口投与したとき、t_{max}（中央値）は投与 2.75 時間後であった。なお、ミガーラスタット塩酸塩 150 mg 静注用液を 2 時間かけて単回投与したとき、t_{max}（中央値）は投与開始 1.93 時間後（すなわち投与終了時）であった（表 2.7.6.2 - 7）。

C_{max}（幾何平均値）は、静注後（C_{max} = 3378 ng/mL）が経口投与後（C_{max} = 1786 ng/mL）の約 1.9 倍であった。AUC_{0-t}及び $AUC_{0-\infty}$（幾何平均値）は、静注後（それぞれ、13167 h·ng/mL 及び 13253 h·ng/mL）が経口投与後（それぞれ、9777 h·ng/mL 及び 9881 h·ng/mL）の約 1.3 倍であった。経口投与と比較したとき、大部分の被験者（10 例中 8 例）で静注後の曝露量（$AUC_{0-\infty}$）の方が高かった。（図 2.7.6.2 - 4）。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）、$AUC_{0-\infty}$に基づくと 74.6%（90% CI：67.2～82.7）であった（表 2.7.6.2 - 8）。個々の経口バイオアベイラビリティは、AUC_{0-t}に基づく場合が 56.4%～97.1%、$AUC_{0-\infty}$に基づく場合が 56.8%～97.5%であった（m5.3.1.1.1 CSR Listing 16.1.9 The individual values for bioavailability）。

経口投与後の $t_{½}$（算術平均値）は、静注後より長かった（それぞれ、7.28 時間及び 4.54 時間）。この 2 製剤間で見られた $t_{½}$（平均値）の差は、恐らく、経口投与に比べ静注では終末相における定量可能な濃度測定値が少なかったことに起因すると思われる。経口投与後の CL_T/F（算術平均値）は 12.8 L/h、静注後の CL_T（算術平均値）は 9.34 L/h であった。経口投与後の V_z/F

（算術平均値）は 123 L、静注後の V_z（算術平均値）は 59.4 L であった。静注後の V_{ss}（算術平均値）は 30.2 L であった（表 2.7.6.2 - 7）。

表 2.7.6.2 - 7　　AT1001-018 試験：血漿中ミガーラスタットの PK パラメータの要約統計量（コホート 4）

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] (h)	2.75 (1.50 - 4.00)	1.93 (1.93 - 2.00)
AUC_{0-t}[a] (h·ng/mL)	9777 (25.7%)	13167 (14.9%)
$AUC_{0-\infty}$[a] (h·ng/mL)	9881 (25.6%)	13253 (15.0%)
$t_{½}$[c] (h)	7.28 (59.2%)	4.54 (44.8%)
CL_T[c,d] (L/h)	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%)

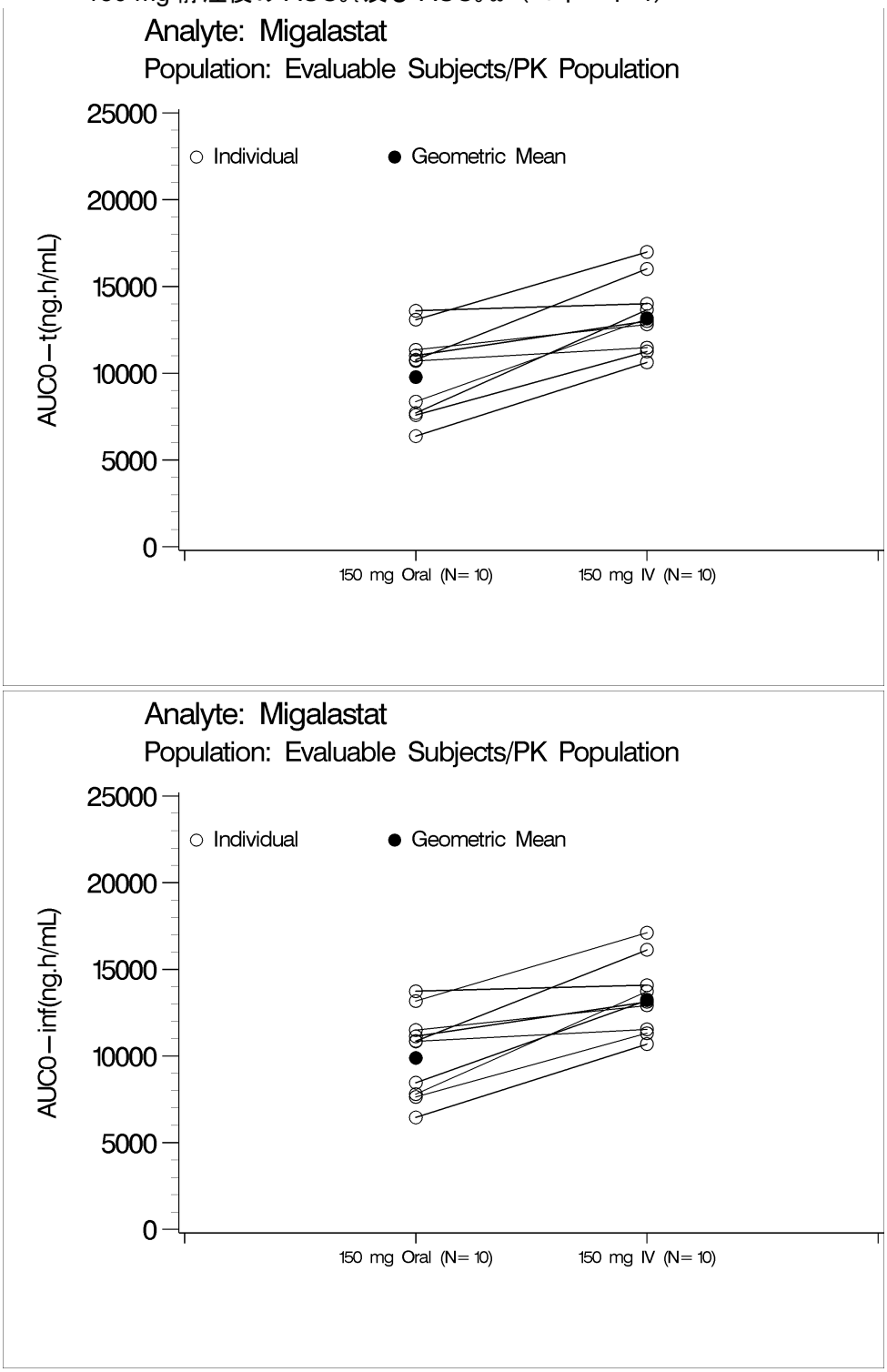
CV% = coefficient of variation; IV = intravenous; N = number; NA= Not applicable; PK = pharmacokinetic.
[a] For C_{max}, AUC_{0-t}, and $AUC_{0-\infty}$ geometric mean (CV%) are presented.
[b] For t_{max} median and (minimum - maximum) are presented.
[c] For $t_{½}$, CL_T, V_z, and V_{ss} arithmetic mean (CV%) are presented.
[d] CL_T and V_z for IV treatment and CL_T/F and V_z/F for oral treatment.
[e] V_{ss} was calculated for IV treatment only.
Source: m5.3.1.1.1 CSR Table 14

表 2.7.6.2 - 8　　AT1001-018 試験：バイオアベイラビリティの統計解析（コホート 4）

	Geometric Least Square means				Percentage Test/Reference	
PK Parameter	Test		Reference		Estimate	(90% CI)
AUC_{0-t}	Oral 150 mg	9777	IV 150 mg	13167	74.3	(67.0, 82.3)
$AUC_{0-\infty}$	Oral 150 mg	9881	IV 150 mg	13253	74.6	(67.2, 82.7)

CI = confidence interval; IV = intravenous; PK = pharmacokinetic.
PK parameters were compared using a model with treatment (oral or IV), period and sequence a fixed factors, and subject within sequence as a random factor. The data were natural log transformed and back transformed after the analysis to obtain ratios.
Source: m5.3.1.1.1 CSR Table 15

図 2.7.6.2 - 4　　AT1001-018 試験：本剤 150 mg 単回経口投与又はミガーラスタット塩酸塩 150 mg 静注後の AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$（コホート 4）



IV = intravenous; HCl = hydrochloride.
Source: m5.3.1.1.1 CSR Figure 8

2.2.2　　尿中排泄データ（コホート 1、2 及び 3）

ミガーラスタット塩酸塩を 0.3 mg/kg から 10 mg/kg で 2 時間かけて単回点滴静注したとき、ミガーラスタットは投与開始後 6 時間までに主として腎から排泄された（m5.3.1.1.1 CSR Listing 16.2.6-2）。投与後 24 時間まで（蓄尿の最終採取）の投与量に占める尿中未変化体排泄率（算術平均値）は、検討した用量範囲で 69.2%～85.1%であった。尿中未変化体排泄率は、用量の増加に伴って増加した。腎クリアランス（CLr）（算術平均値）は、検討したいずれの用量でも同程度であった（4.51～6.41 L/h）（表 2.7.6.2 - 9）。このデータから、ミガーラスタット塩酸塩の単回静注において、ミガーラスタットの排泄に主に寄与するのは腎排泄であることが示された。

表 2.7.6.2 - 9　　AT1001-018 試験：尿中ミガーラスタットの PK パラメータの要約統計量（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)
$Ae_{0\text{-}24}$ (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/h)	4.51 (49.0%)	6.16 (16.3%)	6.41 (8.3%)

Ae = amount of migalastat excreted unchanged in urine in the collection interval 0-24 h after dosing; CL = renal clearance, calculated as $Ae_{0\text{-}24}/AUC_{0\text{-}24}$; Fe; fraction of the migalastat HCl dose excreted in urine, calculated as $Ae_{0\text{-}24}$/Dose; IV = intravenous; PK = pharmacokinetic.
For all parameters arithmetic mean (coefficient of variation %) and (minimum - maximum) are presented.
[a] Subject 006 had a very low urine volume (42.6 mL) collected from 0-6 h, with subsequent low $Ae_{0\text{-}24h}$ (1.76 mg), Fe (12.3%), and CL_r (0.862 L/h). The mean Cohort 1 $Ae_{0\text{-}24h}$, Fe, and CL_r excluding this subject were 12.9 mg, 83.5%, and 5.42 L/h, respectively; Fe and CL_r values similar to the 1.0 and 10 mg/kg dose cohorts.
Source: m5.3.1.1.1 CSR Table 16

2.3　安全性の結果

2.3.1　　曝露状況

ミガーラスタット塩酸塩の静注を受けた被験者は計 25 例であった。そのうち、10 例は、150 mg の静注及び本剤 150 mg の経口投与を第 1 期と第 2 期にいずれかの投与順で受けた（コホート 4）。コホート 1、2 及び 3 では、それぞれ 2 例がプラセボの投与を受け、プラセボ投与例の合計は 6 例であった（表 2.7.6.2 - 10）。

表 2.7.6.2 - 10　　AT1001-018 試験：曝露状況

Cohort	Dose	Duration	Total Exposure per Subject	Number of Subjects Exposed
1	0.3 mg/kg IV	1 single dose	0.3 mg/kg	N=5
2	1.0 mg/kg IV	1 single dose	1.0 mg/kg	N=5
3	10.0 mg/kg IV	1 single dose	10.0 mg/kg	N=5
4	150 mg IV and 150 mg oral	2 single doses	300 mg	N=10
Placebo	Not applicable	Not applicable	Not applicable	N=6

IV = intravenous; N = number.
Source: m5.3.1.1.1 CSR Table 17

2.3.2　有害事象

試験期間中、重篤な有害事象の報告はなく、有害事象による中止もなかった。被験者 31 例のうち 9 例（29%）に試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象（TEAE）が計 20 件発現した。また、治験薬の初回投与前にも有害事象が 2 件発現した。TEAE はいずれも軽度であった。いずれも一過性で、フォローアップにより症状を残すことなく回復した。

プラセボ投与後、6 例のうち 2 例（33%）に TEAE が 6 件発現した。ミガーラスタット塩酸塩投与後、25 例のうち 7 例（28%）に TEAE が 14 件発現した（表 2.7.6.2 - 11）。プラセボとミガーラスタット塩酸塩の投与間で TEAE 発現頻度に大きな差はなかった。TEAE の発現頻度は用量の増加に伴って増加しなかった。また、コホート 4 では、ミガーラスタット塩酸塩 150 mg 静注及び本剤 150 mg 経口投与間で、TEAE の発現頻度に差は見られなかった。

TEAE の発現頻度が最も高かった（被験者の 10%以上に発現）器官別大分類（SOC）は、「神経系障害」［5 例（16%）に 6 件発現］及び「一般・全身障害および投与部位の状態」［4 例（13%）に 6 件発現］であった。TEAE の発現頻度が最も高かった基本語は、浮動性めまい（プラセボ群 1 例に 1 件、0.3 mg/kg 静注群 1 例に 1 件）及び頭痛（0.3 mg/kg 静注群 1 例に 1 件、1.0 mg/kg 静注群 1 例に 1 件）であった。その他の TEAE はいずれも被験者 1 例に 1～2 回発現したのみであった。Day 2 において被験者番号 021（10 mg/kg 静注）に動悸が発現し、治験責任医師の意見によると、力強い心拍で他の症状（浮動性めまい、胸痛、息切れ又は心電図異常など）は見られず、恐らくストレスが原因であった。カテーテル留置部位反応が 1 件、カニューレ留置部で観察されたが、静脈点滴中又はその終了後に投与部位反応や急性アレルギー反応は見られなかった。

表 2.7.6.2 - 11 AT1001-018 試験：試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象

SYSTEM ORGAN CLASS/ Preferred term		Placebo (N=6) e	n	(%)	0.3 mg/kg IV (N=5) e	n	(%)	1.0 mg/kg IV (N=5) e	n	(%)	10 mg/kg IV (N=5) e	n	(%)	150 mg oral (N=10) e	n	(%)	150 mg IV (N=10) e	n	(%)	Total All (N=31) e	n	(%)
TOTAL SUBJECTS		6	2	(33%)	2	1	(20%)	5	2	(40%)	3	2	(40%)	2	2	(20%)	2	1	(10%)	20	9	(29%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	2	2	(33%)	2	1	(20%)	1	1	(20%)	1	1	(20%)							6	5	(16%)
Dizziness	浮動性めまい	1	1	(17%)	1	1	(20%)													2	2	(6%)
Headache	頭痛				1	1	(20%)	1	1	(20%)										2	2	(6%)
Dysgeusia	味覚異常										1	1	(20%)							1	1	(3%)
Presyncope	失神寸前の状態	1	1	(17%)																1	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	1	(17%)				2	1	(20%)	1	1	(20%)	1	1	(10%)	1	1	(10%)	6	4	(13%)
Asthenia	無力症	1	1	(17%)																1	1	(3%)
Catheter site related reaction	カテーテル留置部位関連反応							1	1	(20%)										1	1	(3%)
Hunger	空腹							1	1	(20%)										1	1	(3%)
Local swelling	局所腫脹										1	1	(20%)							1	1	(3%)
Vessel puncture site haematoma	血管穿刺部位血腫													1	1	(10%)	1	1	(10%)	2	1	(3%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	1	1	(17%)				2	1	(20%)										3	2	(6%)
Abdominal pain	腹痛	1	1	(17%)																1	1	(3%)
Nausea	悪心							2	1	(20%)										2	1	(3%)
CARDIAC DISORDERS	心臓障害										1	1	(20%)							1	1	(3%)
Palpitations	動悸										1	1	(20%)							1	1	(3%)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害	2	1	(17%)																2	1	(3%)
Ear pain	耳痛	2	1	(17%)																2	1	(3%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害																1	1	(10%)	1	1	(3%)

SYSTEM ORGAN CLASS/ Preferred term		Placebo (N=6) e	n	(%)	0.3 mg/kg IV (N=5) e	n	(%)	1.0 mg/kg IV (N=5) e	n	(%)	10 mg/kg IV (N=5) e	n	(%)	150 mg oral (N=10) e	n	(%)	150 mg IV (N=10) e	n	(%)	Total All (N=31) e	n	(%)
Myalgia	筋肉痛																1	1	(10%)	1	1	(3%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害													1	1	(10%)				1	1	(3%)
Pruritus	そう痒症													1	1	(10%)				1	1	(3%)

e = the number of adverse events per treatment; IV = intravenous; N = number of subjects exposed per treatment; n = the number of subjects that experienced the adverse event per treatment; TEAE = treatment-emergent adverse event; % = the percentage of subjects that experienced the adverse event per treatment: (n/N)*100%.
Adverse events are classified according to MedDRA Version 16.1. Because subjects are counted once per system organ class or preferred term, TEAEs can occur twice in one subject. There were no serious TEAEs recorded.
Source: m5.3.1.1.1 CSR Table 18

TEAE 20 件のうち 4 件は、治験責任医師により治験薬と因果関係が否定されなかった。内訳は、プラセボ投与例で見られた外耳痛 2 件、コホート 3（10 mg/kg 静注）の 1 例で見られた味覚異常 1 件及びコホート 4（150 mg クロスオーバー）の 1 例で見られたそう痒症 1 件であった（表 2.7.6.2 - 12）。

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を表 2.7.6.2 - 13 に示す。

表 2.7.6.2 - 12　　AT1001-018 試験：試験治療下で発現した因果関係別有害事象の要約

	Mild Relation to test drug								
	Unrelated			Related			All TEAEs		
Treatment	e	n	%	e	n	%	e	n	%
Placebo (N=6)	4	2	33%	2	1	17%	6	2	33%
0.3 mg/kg IV (N=5)	2	1	20%				2	1	20%
1.0 mg/kg IV (N=5)	5	2	40%				5	2	40%
10 mg/kg IV (N=5)	2	1	20%	1	1	20%	3	2	40%
150 mg oral (N=10)	1	1	10%	1	1	10%	2	2	20%
150 mg IV (N=10)	2	1	10%				2	1	10%
Total Active (N=25)	12	5	20%	2	2	8%	14	7	28%
Total (N=31)	16	7	23%	4	3	10%	20	9	29%

e = the number of adverse events per treatment; IV = intravenous; N = number of subjects exposed per treatment; n = the number of subjects that experienced the adverse event per treatment; TEAE = treatment-emergent adverse event; % = the percentage of subjects that experienced the adverse event per treatment: (n/N)*100%.
Adverse events are classified according to MedDRA Version 16.1. Because subjects are counted once per system organ class or preferred term, TEAEs can occur twice in one subject. TEAEs with a relationship to the study drug of "possible", "probable", or "definite" related were considered to be related; TEAEs with a relationship to the study drug of “unrelated” or “unlikely” related were considered to be unrelated.
All TEAEs were of mild intensity; there were no severe or serious TEAEs recorded.
Source: m5.3.1.1.1 CSR Table 19

2.3.3　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

2.3.3.1　死亡

本試験期間中、死亡した被験者はいなかった。

2.3.3.2　その他の重篤な有害事象

本試験期間中、重篤な有害事象の発現はなかった。

2.3.3.3　その他の重要な有害事象

本試験期間中、その他の重要な有害事象の発現はなかった。

2.3.4　臨床検査値

本試験期間中、臨床検査パラメータについて臨床的に関連のある所見は認められなかった。

2.3.5　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見

本試験期間中、バイタルサイン、心電図又は理学的検査について臨床的に関連のある所見は認められなかった。

2.4　結論

薬物動態

- ミガーラスタット塩酸塩を 0.3、1.0 及び 10 mg/kg で 2 時間かけて単回点滴静注したとき、血漿中ミガーラスタットは用量比例性を示した。
- ミガーラスタットの t_{max}（中央値）は約 2 時間で、これは 2 時間点滴静注の終了時と一致した。ミガーラスタットの $t_{½}$（算術平均値）は、用量の増加に伴い 2.09 時間から 10.0 時間まで延長した。同様に、V_z（算術平均値）は 19.9 L から 107 L まで、V_{ss}（算術平均値）は 17.9 L から 27.2 L まで、用量の増加に伴い増加した。ミガーラスタットの CL_T（算術平均値）は用量全体で比較的一定の値を示した（6.59～7.68 L/h）。
- 未変化体の約 69.2%～85.1%は尿中に排泄され、腎排泄がミガーラスタットの主要排泄経路であることが確認された。検討した用量範囲における CL_r は 4.51～6.41 L/h であった。
- AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ に基づく本剤 150 mg 経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ 74.3%（90% CI：67.0～82.3）及び 74.6%（90% CI：67.2～82.7）であった。

安全性

- 健康な男性又は女性被験者を対象とし、ミガーラスタット塩酸塩 0.3～10.0 mg/kg を単回静注並びにミガーラスタット塩酸塩 150 mg を単回点滴静注及び本剤 150 mg 単回経口投与したときの忍容性は良好であった。
- 本試験中に臨床検査、心電図、バイタルサイン又は理学的検査に臨床的に関連のある所見は見られなかった。

2.5　付録

2.5.1　TEAE

表 2.7.6.2 - 13　AT1001-018 試験：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

system organ class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Placebo (N=6) n (%)	0.3 mg/kg IV (N=5) n (%)	1.0 mg/kg IV (N=5) n (%)	10 mg/kg IV (N=5) n (%)	150 mg oral (N=10) n (%)	150 mg IV (N=10) n (%)	Total All (N=31) n (%)
nervous system disorders	神経系障害							
Headache	頭痛		1 (20%)	1 (20%)				2 (6%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (17%)	1 (20%)					2 (6%)
Dysgeusia	味覚異常				1 (20%)			1 (3%)
general disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態							
Asthenia	無力症	1 (17%)						1 (3%)
Hunger	空腹			1 (20%)				1 (3%)
gastrointestinal disorders	胃腸障害							
Abdominal pain	腹痛	1 (17%)						1 (3%)
Nausea	悪心			2 (40%)				2 (6%)
cardiac disorders	心臓障害							
Palpitations	動悸				1 (20%)			1 (3%)
ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害							
Ear pain	耳痛	2 (33%)						2 (6%)
musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害							
Myalgia	筋肉痛						1 (10%)	1 (3%)
skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害							
Pruritus	そう痒症					1 (10%)		1 (3%)

TEAEs with a relationship to the study drug of "possible", "probable", or "definite" related were considered to be related; TEAEs with a relationship to the study drug of “unrelated” or “unlikely” related were considered to be unrelated.
Source: m5.3.1.1.1 CSR Listing 16.2.7-1

2.5.2　　死亡及び重篤な有害事象発現例の叙述

本試験期間中、死亡及び重篤な有害事象の発現はなかった。

3　AT1001-016 試験（評価資料、5.3.1.1.2 項）

試験の概要を表 2.7.6.3 - 1 に示す。

表 2.7.6.3 - 1　　AT1001-016 試験：試験の概要

<table>
<tr><td>試験番号</td><td>AT1001-016</td></tr>
<tr><td>試験の標題</td><td>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</td></tr>
<tr><td>開発の相</td><td>第 1 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>主要目的は、健康被験者を対象とし、絶食下、ブドウ糖飲料と併せて、高脂肪食の 1 時間前、軽食の 1 時間前又は軽食の 1 時間後に、ミガーラスタット塩酸塩カプセル剤（本剤）150 mg を単回経口投与し、その薬物動態（PK）を評価することであった。
副次的目的は、健康被験者を対象とし、本剤単回投与の安全性及び忍容性を評価することであった。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>本試験は、健康な男性又は女性被験者を対象とし、食事の種類及びタイミングによる本剤の PK への影響を評価する第 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。約 14 例の評価可能な被験者が投与及び重要な評価を完了するよう、組入れ予定被験者数は計 20 例とした。被験者を 10 種の投与順の一つにランダムに割り付け、比較対照とした本剤 150 mg の絶食下単回投与を含む週 1 回 5 週逐次投与を行った。本剤の各投与期の間には少なくとも 7 日間のウォッシュアウト期間を設け、第 5 期の最終投与から約 7～10 日後を追跡調査来院とした。
全被験者は、実施医療機関入院前 28 日以内にスクリーニングを受けた。それぞれの投与期で被験者は治験薬投与の前日に実施医療機関に入院し、投与適格性が維持されていることを確認するための検査を受けた。第 1 期の Day −1 に被験者を 10 種の投与順の一つにランダムに割り付け、ラテン方格法に従って、被験者に対し 1 投与期に一つずつ 5 種類の投与レジメンで投与した。
各投与期の Day 1 にランダム割付けスケジュールに従い、被験者に以下のレジメンで投与した。
<table>
<tr><th>レジメン</th><th>内容の説明 [1]</th></tr>
<tr><td>A</td><td>本剤 150 mg、絶食下投与（基準投与）</td></tr>
<tr><td>B</td><td>本剤 150 mg、ブドウ糖飲料との同時投与</td></tr>
<tr><td>C</td><td>本剤 150 mg、高脂肪食摂取の 1 時間前投与</td></tr>
<tr><td>D</td><td>本剤 150 mg、軽食摂取の 1 時間前投与</td></tr>
<tr><td>E</td><td>本剤 150 mg、軽食摂取の 1 時間後投与</td></tr>
</table>
[1] ミガーラスタット塩酸塩の各投与期の間には少なくとも 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。</td></tr>
</table>

	投与後 24 時間にわたり被験者は実施医療機関に入院し、PK 解析を目的として一連の血液検体を採取した。有害事象、臨床検査結果、バイタルサイン測定値、心電図の結果及び理学的検査所見により試験期間を通して安全性の評価を行った。緊急性の高い安全性上の懸念を除き、治験実施計画書の免責や免除を認めなかった。したがって、Time and Events Table（m5.3.1.1.2 CSR body Attachment 2）に定める事項を含む、試験デザインの要件を遵守することは試験の実施に必須と考えた。
診断及び主な選択基準	被験者は、健康な男性（禁欲又は治験実施計画書に定める適切な避妊法を実施）又は女性（妊娠の可能性がない又は治験実施計画書に定める適切な避妊法を実施）、18 歳以上 65 歳以下及び良好な健康状態（既往歴、理学的検査、臨床検査結果及び心電図の結果により判断される臨床的に重要な病気や疾患がないこと）であることとした。
被験者数（計画時及び解析時）	約 14 例の評価可能な被験者が投与及び必須評価を完了するため、組入れ予定被験者数は計 20 例とした。被験者計 20 例を組み入れ、19 例（95%）が試験を完了し、1 例が、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の嘔吐により中止した。
被験薬、用量、用法及びロット番号	治験薬投与の 8 時間前から 4 時間後まで、投与ごとに定めた食事と水以外の食物摂取を避け、投与レジメン A～E（本剤 150 mg ロット番号：111309678 を使用）の投与を実施した。食事の摂取はいずれも 30 分以内に行った。投与の 1 時間前から 2 時間後までを除き、飲水は自由とした。 投与レジメン C（高脂肪食の摂取 1 時間前）及び投与レジメン D（軽食の摂取 1 時間前）の場合、本剤の投与は食事開始の 1 時間前に行った。投与レジメン E（軽食の摂取 1 時間後）の場合、本剤の投与は食事終了の 1 時間後に行った。 投与レジメン B（ブドウ糖飲料との同時投与）を除き、本剤の投与は水 240 mL と伴に行った。投与レジメン B（ブドウ糖飲料との同時投与）の投与被験者には、投与の 3 時間前に軽食の摂取を認めた。軽食は、全粒小麦ズッキーニブレッド（97 g）と 8 オンスのスキムミルクとし、約 423 カロリーであった。 全被験者に対し、通常は投与から 4 時間後に食事摂取を認めた。投与後 3 時間以内に嘔吐した被験者は試験脱落とした。
対照治療、用量、用法及びロット番号	なし。
投与期間	各投与期の Day 1 に単回投与。
評価基準	主要評価項目は、ミガーラスタットの最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、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（$AUC_{0-\infty}$）とした。 副次的評価項目は次のとおり。 終末相の消失半減期（$t_{1/2}$）、経口投与後のみかけの全身クリアランス（CL/F）、ミガーラスタットの 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}）。 安全性評価項目：有害事象、臨床検査結果、バイタルサイン測定値、心電図の結果及び理学的検査所見。
解析方法	データは全て被験者に投与した実際のレジメンに従って提示した。安全性データは治験薬投与時を起点として提示した。予定外又は計画外の測定値はデータ一覧に提示した。導き出すパラメータの要約、統計解析及び算出には、予め計画した（予定した）データのみを用いた。欠損値の補完は行わず、正式な評価許容期間は規定しなかった。

カテゴリーデータは、各カテゴリーの被験者数及びその割合（%）として要約した。連続データは、次の記述統計量を用いて要約した：被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値。

Reporting and Analysis plan（RAP）の解析からの逸脱がある場合は、最終臨床薬理試験報告書の 8.2.4 項に示す。統計解析は全て SAS Software Version 9.1.3（SAS Institute, Inc, Cary, North Carolina）を用いて行った。

PK の解析

PK の解析は PPD Clinical Pharmacology Department で実施した。PK 解析対象集団の定義は、PK パラメータ（PK 担当者が算出）を正確に算出するため、ミガーラスタット塩酸塩の投与を受け、いずれの投与期でも定量限界を超える PK 用検体が十分ある、全ての評価可能例とした。データが利用可能であった全被験者から得られた PK 濃度データを一覧表にまとめた。

血漿中ミガーラスタット濃度の解析は、Phoenix WinNonlin Version 6.1（Pharsight Corporation, St Louis, Missouri）を用い、ノンコンパートメント法に基づいて行った。算出は、試験期間中に記録した実際の検体採取時間に基づいて行った。血漿中濃度－時間データから以下の PK パラメータを算出した。

C_{max}	最高血漿中濃度
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
AUC_{0-t}	0 時間から定量可能な最終時点までの AUC
$AUC_{0-\infty}$	0 時間から無限時間まで外挿した AUC
$t_{1/2}$	終末相の消失半減期
CL/F	経口投与後のみかけの全身クリアランス
V_z/F	経口投与後のみかけの分布容積

PK データについてはグラフ形式及び／又は表形式で提示し、記述統計量を要約した。

分散分析は、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利用し、自然対数に変換した C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$を用いて行った。本剤 150 mg 投与に関する投与レジメン間の比較は、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）のいずれかのレジメンと絶食条件下のレジメン（A）との間で実施した（投与レジメン間の比較：B/A、C/A、D/A、E/A）。各投与レジメン比較での最小二乗平均値の差及びその 90%信頼区間（CI）を累乗し、投与レジメン間の最小二乗幾何平均比及びその 90%CI を得た。検討した PK パラメータの投与レジメン間の比の 90% CI が、予め定めた同等性基準 0.80～1.25 に完全に収まらない場合、曝露量に差があるとの結論を下した。

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別途行った。差の中央値に関する p 値は、本剤 150 mg の絶食条件下（A）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）のいずれかとの比較を提示した（投与レジメン間の比較：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。

安全性解析

	有害事象、臨床検査結果、バイタルサイン測定値、心電図の結果及び理学的検査所見により試験期間を通して安全性の評価を行った。 全被験者集団の対象は、本剤を 1 回以上投与した全被験者とした。安全性データについては正式な統計解析を行わなかった。安全性データについては表形式で提示し、記述的に要約した。 有害事象は、MedDRA バージョン 14.1 を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語別に分類し、投与レジメン別及び全体で要約した。また、有害事象は、重症度、治験薬との関連性、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象ごとに要約した。 臨床検査結果、バイタルサイン測定値及び心電図の結果については、投与及び時点別に要約し、データ一覧に提示した。
実施医療機関	1 施設（米国）
試験実施期間	開始日：2011 年 10 月 19 日 完了日：2011 年 12 月 23 日

3.1　被験者の内訳及び被験者背景

被験者の内訳及び背景を表 2.7.6.3 - 2 に示す。

表 2.7.6.3 - 2　　AT1001-016 試験：被験者の内訳及び人口統計学的特性（全被験者集団）

Number of Subjects	Treatment[1] A n=20	B n=19	C n=19	D n=19	E n=20	Overall N=20
Number of subjects completed, n (%)	19 (95.0)	19 (100.0)	19 (100.0)	19 (100.0)	20 (100.0)	19 (95.0)
Number of subjects discontinued, n (%)	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
Reason for discontinuation, n (%)						
Adverse event	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
Number of subjects in All Subjects Population, n (%)						20 (100.0)
Number of subjects in Pharmacokinetic Population, n (%)						19 (95.0)
Demographics						
Age (years)						
Mean (SD)						38.7 (9.89)
Median (Minimum-Maximum)						41.5 (23-56)
Gender, n (%)						
Female						8 (40.0)
Male						12 (60.0)
BMI (kg/m^2), Mean (SD)						26.48 (2.095)
Height (cm), Mean (SD)						170.07 (10.035)
Weight (kg), Mean (SD)						76.65 (9.536)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino						8 (40.0)
Not Hispanic or Latino						12 (60.0)
Race, n (%)						
African American/African Heritage						5 (25.0)
White – Arabic/North African Heritage						1 (5.0)
White – White/Caucasian/European Heritage						14 (70.0)
Childbearing potential, n (%)						
Sterile (of childbearing age)						3 (15.0)
Potentially able to bear children						5 (25.0)
Not applicable						12 (60.0)

Source: m5.3.1.1.2 CSR Table 6
BMI=body mass index; HCl=hydrochloride; SD=standard deviation
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

被験者計 20 例を組み入れ、19 例（95%）が試験を完了した。TEAE「嘔吐」のため、被験者番号 102 は第 2 期の Day 1 に中止とされた。

3.2　薬物動態の結果

ミガーラスタットの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の統計解析結果を表 2.7.6.3 - 3 に示す。

表 2.7.6.3 - 3　　AT1001-016 試験：血漿中ミガーラスタットの PK パラメータ（PK 解析対象集団）の統計解析結果

Parameter (unit)	Treatment[1]	n	Geometric LS Means	Treatment Comparison	Ratio of Geometric LS Means	90% CI of the Ratio
$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)	A	19	9835.95	NA	NA	NA
	B	19	8497.48	B/A	0.864	0.771-0.968
	C	19	6165.57	C/A	0.627	0.559-0.702
	D	19	5703.58	D/A	0.580	0.518-0.650
	E	19	5924.40	E/A	0.602	0.538-0.675
AUC_{0-t} (h·ng/mL)	A	19	9727.84	NA	NA	NA
	B	19	8390.66	B/A	0.863	0.769-0.968
	C	19	6056.09	C/A	0.623	0.555-0.699
	D	19	5609.48	D/A	0.577	0.514-0.647
	E	19	5836.75	E/A	0.600	0.535-0.673
C_{max} (ng/mL)	A	19	1579.14	NA	NA	NA
	B	19	1426.64	B/A	0.903	0.799-1.021
	C	19	1340.30	C/A	0.849	0.751-0.959
	D	19	1295.79	D/A	0.821	0.726-0.927
	E	19	956.36	E/A	0.606	0.536-0.684

Source: m5.3.1.1.2 CSR Table 11
CI=confidence interval; HCl=hydrochloride; LS=least squares; NA=not applicable; PK=pharmacokinetic
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-t}, and $AUC_{0-\infty}$ 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

各投与と絶食条件下の投与（投与 A）とを比較したとき、食事の種類と摂食のタイミングが異なる条件下において、$AUC_{0-\infty}$（平均値）に約 37%、42%及び 40%の有意な減少が観察された（それぞれ投与間の比較 C/A、D/A 及び E/A）。各投与と絶食条件下の投与（投与 A）とを比較したとき、食事の種類と摂食のタイミングが異なる条件下において、C_{max}（平均値）に約 15%、18%及び 39%の有意な減少が観察された（それぞれ投与間の比較 C/A、D/A 及び E/A）。高濃度ブドウ糖飲料（ブドウ糖 50 g）と本剤 150 mg を同時に摂取したとき（B/A）、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$に、減少が観察されたが、臨床的には重要ではないと判断された（それぞれ 10%及び 14%）。全ての幾何最小二乗平均値の 90% CI が、事前に定めた 0.80～1.25 の範囲からはずれた。

ミガーラスタットの t_{max} の統計解析を表 2.7.6.3 - 4 に示す。

表 2.7.6.3 - 4　　AT1001-016 試験：血漿中ミガーラスタットの 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} (h)	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

Source: m5.3.1.1.2 CSR Table 12
HCl=hydrochloride; NA=not applicable; PK=pharmacokinetic
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

各投与と絶食条件下の投与（投与 A）とを比較したとき、軽食の摂取 1 時間前（投与 D；$p < 0.0001$）及び高脂肪食の摂取 1 時間前（投与 C；$p = 0.0007$）に本剤を投与した場合、t_{max}（中央値）に統計学的有意差が観察された。

3.3　安全性の結果

3.3.1　曝露状況

組み入れた被験者 20 例のうち 19 例に対し、絶食下（投与 A）、ブドウ糖飲料との同時投与（投与 B）、高脂肪食の摂取 1 時間前（投与 C）、軽食の摂取 1 時間前（投与 D）及び軽食の摂取 1 時間後（投与 E）に、本剤 150 mg を投与した。

被験者番号 102（投与順：EADCB）に対しては、本剤 150 mg の投与を軽食の摂取 1 時間後（投与 E）及び絶食下（投与 A）で行った後に投与が中止された。

3.3.2　有害事象

試験期間中に見られた TEAE を表 2.7.6.3 - 5 に示す。

表 2.7.6.3 - 5　　AT1001-016 試験：試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象（全被験者集団）

System Organ Class Preferred Term		Treatment[1]					Overall
		A n=20 n (%)	B n=19 n (%)	C n=19 n (%)	D n=19 n (%)	E n=20 n (%)	N=20 n (%)
Number of unique subjects with at least 1 TEAE		1 (5.0)	0	0	1 (5.3)	1 (5.0)	2 (10.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
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						
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)

Source: m5.3.1.1.2 CSR Table 7
HCl=hydrochloride; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: A TEAE was an adverse event with onset on or after the start of study drug. At each level of subject summarization, a subject was counted once if he/she reported 1 or more events. Percentages were based on the number of subjects in the All Subjects Population within each treatment group and overall. Adverse events were coded by system organ class and preferred term using MedDRA, Version 14.1.
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

試験期間中に因果関係を問わない TEAE が見られた被験者は 2 例（10%）であった。被験者番号 102 に、軽食の摂取 1 時間後（投与 E）に本剤 150 mg を投与したとき、悪心、嘔吐、腹痛、下痢及び頭痛が発現し、絶食下（投与 A）で本剤 150 mg を投与したとき、嘔吐、頭痛及び浮動性めまいが発現した。被験者番号 107 に軽食の摂取 1 時間前（投与 D）に本剤 150 mg を投与したとき、悪心が発現した。

TEAE はいずれも軽度又は中等度であった。

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を表 2.7.6.3 - 6 に示す。

3.3.3　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

3.3.3.1　死亡

本試験期間中、死亡した被験者はいなかった。

3.3.3.2　その他の重篤な有害事象

本試験期間中、重篤な有害事象の発現はなかった。

3.3.3.3 その他の重要な有害事象

絶食下において、本剤 150 mg 投与から 2.5 時間後に TEAE「嘔吐」が発現したため、被験者番号 102 は試験を中止した。

3.3.4 臨床検査値

臨床検査結果に臨床的に重要な所見は認められなかった。

3.3.5 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見

バイタルサイン又は心電図の結果に臨床的に重要な所見は認められなかった。

3.4 結論

- 絶食下と比較したとき、高脂肪食又は軽食の 1 時間前、あるいは軽食 1 時間後の本剤投与では、ミガーラスタットの $AUC_{0-\infty}$（平均値）に 37%～42%の有意な減少が、また、ミガーラスタットの C_{max}（平均値）に 15%～39%の有意な減少が生じた。
- 高濃度のブドウ糖飲料（ブドウ糖 50 g）と本剤 150 mg を同時に摂取したとき、ミガーラスタットの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$（平均値）に臨床的に意義のある変化は見られなかった。
- ミガーラスタットをブドウ糖と同時投与又は軽食 1 時間後投与のいずれの場合もミガーラスタットの t_{max} に影響はなかった。絶食下の投与と比較したとき、高脂肪食又は軽食摂取の 1 時間前にミガーラスタットを投与した場合、ミガーラスタットの t_{max} は統計学的に有意に短縮した。
- 本試験では、男性又は女性の健康被験者を対象とした本剤 150 mg の単回投与は安全で、その忍容性は良好であった。

3.5　付録

3.5.1　TEAE

表 2.7.6.3 - 6　　AT1001-016 試験：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

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類 基本語	Related Treatment [1] A (N=20)	B (N=19)	C (N=19)	D (N=19)	E (N=20)	Overall (N=20)
Number of Unique Subjects with at Least One TEAE		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%)

Note: A treatment-emergent adverse event (TEAE) is an AE with onset on or after the start of study drug. At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event if the subject reported one or more events. Percentages are based on the number of subjects in the safety population within each treatment group and overall.
Adverse events were coded by system organ class and preferred term using MedDRA, Version 14.1 or later.
[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: m5.3.1.1.2 CSR Table 14.3.1.2
¥¥ausbti¥ausbti01¥GSK GSKMGM116050¥Revised DDT¥TLF¥T14030102.SAS 20JUN2012 15:10

3.5.2　　死亡及び重篤な有害事象発現例の叙述

本試験期間中、死亡及び重篤な有害事象の発現はなかった。

4　FAB-CL-103 試験（評価資料、5.3.1.2.1 項）

試験の概要を表 2.7.6.4 - 1 に示す。

表 2.7.6.4 - 1　　FAB-CL-103 試験：試験の概要

試験番号	FAB-CL-103
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
開発の相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は以下のとおりであった。 • ミガーラスタット塩酸塩液剤 100 mg 及びミガーラスタットカプセル剤（本剤）100 mg の単回投与後の薬物動態（PK）を比較する。 • 本剤 100 mg の単回投与後の PK に対する食事の影響を評価する。 本試験の副次的目的は、ミガーラスタット塩酸塩液剤及び本剤 100 mg の単回投与後の安全性を評価することとした。
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る。絶食条件下でミガーラスタット塩酸塩溶液 100 mg/10 mL（B）に対する本剤 100 mg（4 × 25 mg カプセル）（A）の相対的バイオアベイラビリティを評価した。また、摂食条件下で本剤 100 mg（4 × 25 mg カプセル）（C）を投与し、本剤に対する食事の影響を評価した。
診断及び主な選択基準	• 健康成人男性被験者、19～55 歳。 • 非喫煙者（少なくとも 3 ヵ月間）。 • 体重 52 kg 以上及び理想体重の 15%以内［Metropolitan Life Insurance Company の表「Desirable Weights of Adults」（1983）より］。 • 治験責任医師が臨床検査プロファイル、バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題がないと判断した医学的に健康な被験者。
被験者数（計画時及び解析時）	予定：15 例 解析対象：15 例から得られたデータを基に統計学的解析及び PK 解析を行った。15 例全例を安全性解析の対象とした。

<table>
<tr><td>被験薬、用量、用法及びロット番号</td><td>それぞれの投与期の朝、被験者に対し、絶食条件下で水 240 mL と本剤 100 mg（4 × 25 mg カプセル）、絶食条件下で水 240 mL と溶液 100 mg、又は標準的高脂肪朝食（バターを塗ったトースト 2 枚、フライドエッグ 2 個、ベーコン 2 切れ、ハッシュドブラウンポテト 1 杯及び全乳 240 mL）の摂取から 30 分後に水 240 mL と本剤 100 mg（4 × 25 mg カプセル）のいずれかを単回投与した。

<table><tr><td>A、C</td><td>本剤、25 mg
Pharmaceutics International, Inc.（PII）製造
ロット番号：8901.001A</td></tr><tr><td>B</td><td>ミガーラスタット塩酸塩、PIB、CTM
Cambridge Major Laboratories, Inc.製造
ロット番号：CML-211/05-AM5</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>対照治療、用量、用法及びロット番号</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>各投与期の Day 1 に単回投与</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>各治験薬投与後、血漿中ミガーラスタット濃度の PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC/AUC_{0\text{-}\infty}$、$C_{max}$、$t_{max}$、$k_{el}$ 及び $t_{1/2}$）を算出した。
安全性評価項目は、試験期間中の複数の時点で測定された理学的検査、心電図、バイタルサイン、臨床検査値及び報告された有害事象（AE）とした。</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>自然対数に変換した PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max}）を用い、分散分析（ANOVA）を行った。ANOVA モデルでは、投与順、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。投与順にネストした被験者を用い、投与順の検定を行った。最小二乗平均値（LSM）の比率は、自然対数に変換した $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の解析から LSM の累乗を求め、これを用いて算出した。LSM の比率の 90%信頼区間は、自然対数に変換した PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max}）の解析から得られた製剤間の LSM の差の信頼区間を算出し、これを累乗して求めた。
安全性の目的は、有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、心電図及び理学的検査をモニタリングすることで達成した。</td></tr>
<tr><td>実施医療機関</td><td>1 施設（米国）</td></tr>
<tr><td>試験実施期間</td><td>被験者に対する初回投与日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
被験者に対する臨床手順の最終実行日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日</td></tr>
</table>

4.1　被験者の内訳及び被験者背景

健康男性被験者計 15 例を試験に組み入れ、14 例が試験を完了した。被験者番号 10 は、第 3 期のチェックイン時にアンフェタミン系薬剤の陽性反応が検出され試験から脱落した。

試験対象集団は、男性被験者 15 例から構成され、年齢（平均値）34 歳（範囲：19～55 歳）、身長（平均値）181 cm（範囲：168～191cm）及び体重（平均値）80.6 kg（範囲：68.0～98.9 kg）であった。

4.2　薬物動態の結果

絶食条件下で本剤（A）及びミガーラスタット塩酸塩溶液（B）100 mg を単回経口投与したときの、血漿中ミガーラスタットの PK パラメータを用いた解析結果を表 2.7.6.4 - 2 に示す。

表 2.7.6.4 - 2　　FAB-CL-103 試験：PK 薬物動態の結果-LSM の比率（90%信頼区間）

Parameter	AT1001 Capsule (A) vs. AT1001 Solution (B)
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%)

Source: m5.3.1.2.1 CSR Table 11.4.3:1

本剤 100 mg を単回経口投与後の血漿中ミガーラスタットの PK パラメータ対する食事の影響を評価した結果を表 2.7.6.4 - 3 に示す。

表 2.7.6.4 - 3　　FAB-CL-103 試験：LSM の比率（90%信頼区間）

Parameter	AT1001 Capsule (C, Fed) vs. AT1001 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%)

Source: m5.3.1.2.1 CSR Table 11.4.3:1

絶食条件下での本剤 100 mg 及びミガーラスタット塩酸塩溶液 100 mg の t_{max}（平均値）はそれぞれ 3.067 時間及び 2.767 時間であった。摂食条件下でのミガーラスタットの t_{max}（平均値）は 3.929 時間であった（m5.3.1.2.1 CSR Sec 14.2 Table 1）。

4.3　安全性の結果

4.3.1　　曝露状況

男性被験者計 15 例をランダム化し、以下に示す用量のミガーラスタット塩酸塩の液剤及び本剤を投与した。

いずれの被験者も、投与期ごとに各投与を 1 回受けた。

Treatment	Dose	Dosing Conditions
A	AT1001 4 × 25 mg capsules	Fasted
B	AT1001 1 × 100 mg solution	Fasted
C	AT1001 4 × 25 mg capsules	Fed

Source: m5.3.1.2.1 CSR Section 12.1

4.3.2　　有害事象

本試験期間中、被験者 3 例（20%）に試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象が 4 件見られた。それぞれの投与期に、有害事象が少なくとも 1 件発現した。4 件の有害事象のうち 2 件は軽度、2 件は中等度であった。全ての有害事象は、治験薬と関連なし又は関連の可能性が低いと判定された。関連の可能性あり、恐らくあり又はほぼ確実に関連ありとされた有害事象はなかった。

その他の安全性評価項目から得られた結果に、安全性に関する懸念はなかった。

試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象及び試験治療下で発現した因果関係別の有害事象をそれぞれ表 2.7.6.4 - 4 及び表 2.7.6.4 - 5 に示す。

4.3.3　　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

4.3.3.1　　死亡

本試験期間中、死亡した被験者はいなかった。

4.3.3.2　　その他の重篤な有害事象

本試験期間中、重篤な有害事象の発現はなかった。

4.3.3.3　　その他の重要な有害事象

本試験期間中、その他の重要な有害事象の発現はなかった。

4.3.4　　臨床検査値

本試験期間中、臨床検査パラメータについて臨床的に重要な所見は認められなかった。

4.3.5　　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見

本試験期間中、バイタルサイン、心電図又は理学的検査に臨床的に重要な所見は認められなかった。

4.4　結論

本試験の目的は、ミガーラスタット塩酸塩液剤と本剤の PK を比較すること及び本剤 100 mg を単回経口投与したときの PK に対する食事の影響を評価することであった。さらに、健康男性成人被験者を対象とし、ミガーラスタット塩酸塩液剤及び本剤の安全性について評価した。

絶食条件下での本剤と液剤の比較を目的とし、自然対数に変換した PK パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）を解析した結果、得られた LSM の比率及び 90%信頼区間は、FDA の許容範囲（80～125%）内であった。これらの結果に基づくと、絶食条件下における 100 mg の本剤と溶液の C_{max} 及び AUC は同等であると考えられた。一方、摂食条件下と絶食条件下で本剤を比較したとき、自然対数に変換した PK パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）の解析から算出した LSM の比率及び 90%信頼区間は、FDA の許容範囲（80～125%）内に収まらなかった。すなわち、健康男性被験者に本剤を食事下で投与したとき、t_{max} は約 28%延長した（3.067 から 3.929 時間まで）。さらに、絶食条件下と比較し、C_{max} 及び AUC に、それぞれ約 40%及び 38%の有意な低下が認められた。

健康男性被験者を対象としたときの、摂食条件下及び絶食条件下における本剤（25 mg×4）投与後、及び絶食条件下におけるミガーラスタット塩酸塩液剤（100 mg）投与後の安全性及び良好な忍容性が確認された。

4.5　付録

4.5.1　TEAE

表 2.7.6.4 - 4　　FAB-CL-103 試験：試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象

Adverse Event*		**Treatment**			**Total**
System Organ Class / **Preferred Term**	**器官別大分類** / **基本語**	**A**	**B**	**C**	
Total Number of Adverse Events		1 (100%)	1 (100%)	2 (100%)	4 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (100%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	2 (50.0%)
Back pain	背部痛	1 (100%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	2 (50.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	1 (25.0%)
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	1 (25.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (100%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)
Joint sprain	関節捻挫	0 (0.0%)	1 (100%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)

Note: * Adverse events are classified according to MedDRA Version 8.0.
Treatment A = AT1001 4 x 25 mg [fasted]
Treatment B = AT1001 1 x 100 mg [fasted]
Treatment C = AT1001 4 x 25 mg [fed]
Program: DM_P16:[HLAA27214.STSAS.TAB]AE3_XOVER.SAS 01NOV2005 16:00
Source: m5.3.1.2.1 CSR Table 14.3.1.2

表 2.7.6.4 - 5　　FAB-CL-103 試験：試験治療下で発現した因果関係別の有害事象

Adverse Event* System Organ Class / Preferred Term	器官別大分類 / 基本語	Treatment	Frequency	Severity				Relationship to Study Drug				Not serious	
				Mild		Moderate		Unrelated		Unlikely			
Overall		C	2	1	(50%)	1	(50%)	0	(0%)	2	(100%)	2	(100%)
Overall		A	1	1	(100%)	0	(0%)	0	(0%)	1	(100%)	1	(100%)
Overall		B	1	0	(0%)	1	(100%)	1	(100%)	0	(0%)	1	(100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	C	1	1	(100%)	0	(0%)	0	(0%)	1	(100%)	1	(100%)
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	C	1	1	(100%)	0	(0%)	0	(0%)	1	(100%)	1	(100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	A	1	1	(100%)	0	(0%)	0	(0%)	1	(100%)	1	(100%)
Back pain	背部痛	A	1	1	(100%)	0	(0%)	0	(0%)	1	(100%)	1	(100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	C	1	0	(0%)	1	(100%)	0	(0%)	1	(100%)	1	(100%)
Back pain	背部痛	C	1	0	(0%)	1	(100%)	0	(0%)	1	(100%)	1	(100%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	B	1	0	(0%)	1	(100%)	1	(100%)	0	(0%)	1	(100%)
Joint sprain	関節捻挫	B	1	0	(0%)	1	(100%)	1	(100%)	0	(0%)	1	(100%)

Note: * Adverse events are classified according to MedDRA Version 8.0.
Treatment A = AT1001 4 x 25 mg [fasted]
Treatment B = AT1001 1 x 100 mg [fasted]
Treatment C = AT1001 4 x 25 mg [fed]
Program: DM_P16:[HLAA27214.STSAS.TAB]AE3_XOVER.SAS 01NOV2005 16:00
Relationships were classified to ether of unrelated, unlikely, possibly, probably or almost.
Source: m5.3.1.2.1 CSR Table 14.3.1.3

4.5.2　　死亡及び重篤な有害事象発現例の叙述

本試験期間中、死亡及び重篤な有害事象の発現はなかった。

5　MGM115806 試験（評価資料、5.3.3.1.1 項）

試験の概要を表 2.7.6.5 - 1 に示す。

表 2.7.6.5 - 1　　MGM115806 試験：試験の概要

<table>
<tr><td>試験番号</td><td>MGM115806</td></tr>
<tr><td>試験の標題</td><td>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</td></tr>
<tr><td>開発の相</td><td>第 1 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>• 日本人健康被験者を対象とし、GR181413A/AT1001（ミガーラスタット塩酸塩）単回投与時の安全性及び忍容性を評価すること
• 日本人健康被験者を対象とし、ミガーラスタット塩酸塩単回投与時の薬物動態を評価すること</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>本試験は、日本人健康被験者におけるミガーラスタット塩酸塩投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する単施設、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。
被験者に対して、ミガーラスタット塩酸塩液剤 50 mg［D1（液剤のみ）又は X1（液剤 + プラセボカプセル剤)］、ミガーラスタット塩酸塩カプセル剤（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投与した。
各投与期での治験薬を直前の投与期の治験薬の投与から 7 日以上空けて投与した。</td></tr>
<tr><td>診断及び主な選択基準</td><td>20 歳以上 55 歳以下で体重が 50 kg 以上、体格指数（BMI）が 18.5 以上 29.0 kg/m^2 以下の日本人健康被験者を組み入れた。</td></tr>
<tr><td>被験者数（計画時及び解析時）</td><td>評価に十分な被験者数として 12 例を計画し、14 例がランダム化され、13 例が試験を完了した。</td></tr>
<tr><td>被験薬、用量、用法及びロット番号</td><td>本試験では、ミガーラスタット塩酸塩 50 mg を含有する経口液剤（10 mg/mL）、並びにミガーラスタット塩酸塩 150 mg を含有する硬ゼラチンカプセル剤（本剤）150 mg（1 カプセル）及び本剤 450 mg（150 mg × 3 カプセル）がそれぞれ投与された。
<table>
<tr><th>Treatment</th><th>Drug</th><th>Dose/Form/ Route</th><th>Frequency/ Duration</th><th>Batch Number</th></tr>
<tr><td>D1, X1</td><td>GR181413A/ AT1001</td><td>50 mg fasted, solution/ oral</td><td>Single dose</td><td>Lot No.: F10-04862</td></tr>
<tr><td>D2, X2, D3</td><td>GR181413A/ AT1001 (150 mg)</td><td>150 mg fasted, 450 mg fasted/ capsule/ oral</td><td>Single dose</td><td>Bulk Bach No: W010397 API Batch No.: F11-00682, F11-00689, F11-00690, F11-00691</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>対照治療、用量、用法及びロット番号</td><td>
<table>
<tr><th>Treatment</th><th>Drug</th><th>Dose/Form/ Route</th><th>Frequency/ Duration</th><th>Batch Number</th></tr>
<tr><td>P1, P2, P3</td><td>Matching Placebo</td><td>NA/ solution, capsule/ oral</td><td>Single dose</td><td>Bulk Bach No: W007081</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>各期に単回投与</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>

安全性評価項目：有害事象報告、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）、バイタルサイン（血圧及び心拍）、12 誘導心電図及び臨床モニタリング／観察
薬物動態評価項目：

血漿：AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$\%AUC_{ex}$、C_{max}、t_{max}、T_{last}、λz、$t_{1/2}$、CL/F 及び Vz/F
尿：Ae、CLr、%Fx 及び ER

</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>
最大の解析対象集団は、治験薬投与を 1 回以上受けた全被験者とした。
薬物動態解析対象集団は、最大の解析対象集団のうち、薬物動態測定用検体の採取及び分析が行われた被験者とした。
必要な被験者数は、実薬投与を受ける 12 例の日本人健康被験者が本試験に組み入れられる場合の実施可能性に基づき決定した。
安全性データについては、図表及び治験依頼者の Integrated Data Standards Library（IDSL）に準拠して記述統計量を要約して示した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 14.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に読み替えた。
ミガーラスタットの血漿中濃度–時間データから、以下の薬物動態パラメータを算出した：最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、血漿中濃度が定量可能な最終時点（t_{last}）、消失速度定数（λ_z）、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$）、定量可能な最終時点から無限時間までの外挿部分が AUC 全体に占める割合（AUC_{ex}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけ上の総血漿クリアランス（CL/F）及び見かけ上の分布容積（V_z/F）。
ミガーラスタットの尿中濃度–時間データから、以下の薬物動態パラメータを算出した：未変化体尿中排泄量（Ae）、腎クリアランス（CL_r）、ミガーラスタットの尿中排泄率（F_x）及び期間あたりの尿中排出量（ER）。
薬物動態に関連する一覧表を作成し、血漿中 PK パラメータの要約統計量［解析対象例数（n）、算術平均値及びその 90%信頼区間、標準偏差（SD）、最小値、中央値、最大値、幾何平均値及びその 90%信頼区間、対数変換後の SD 及び変動係数（%CVb）］を投与量ごとに算出した。薬物動態–用量反応性は各投与にて得られた血漿中薬物動態パラメータのプロット図を用いて評価した。
用量比例性には以下のパワーモデルを用いて個別に評価した：
$\log(\text{PK Parameter}) = \beta_0 + \beta_1.\log(\text{dose})$
β_0 は切片、β_1 は傾きを示す。用量比例性の検討には AUC 及び C_{max} を用いた。
</td></tr>
<tr><td>実施医療機関</td><td>単施設（オーストラリア）</td></tr>
<tr><td>試験実施期間</td><td>試験開始日：2011 年 9 月 30 日
試験完了日：2011 年 12 月 19 日</td></tr>
</table>

5.1　被験者の内訳及び被験者背景

14 例の被験者が本試験に組み入れられ、13 例が治験実施計画書に従い本試験を完了した。1 例は投与期 2 に同意撤回した。

被験者の内訳及び人口統計学的特性を表 2.7.6.5 - 2 に示した。

表 2.7.6.5 - 2　　MGM115806 試験：被験者の内訳及び人口統計学的特性

Number of Subjects	**Total**
Number of subjects planned, N:	12
Number of subjects randomized, N:	14
Number of subjects included in All subjects (safety) population, n (%):	14 (100)
Number of subjects included in PK population, n (%):	14 (100)
Number of subjects completed as planned, n (%):	13 (93)
Number of subjects withdrawn (any reason), n (%):	1 (7)
Reasons for subject withdrawal, n (%)	
Withdrew consent	1 (7)
Demographics	**Total**
Age in Years, Mean (SD)	28.4 (4.89)
Sex, n (%)	
Female:	0
Male:	14 (100)
BMI, kg/m^2, Mean (SD)	21.96 (2.702)
Height, cm, Mean (SD)	170.1 (5.08)
Weight, kg, Mean (SD)	63.54 (8.456)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic/Latino:	0
Not Hispanic/Latino:	14 (100)
Race, n (%)	
Asian - Japanese Heritage	14 (100)

Source: m5.3.3.1.1 CSR Table 5

5.2　薬物動態の結果

ミガーラスタット塩酸塩単回投与後の個々の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.5 - 3 に示す。血中濃度の平均値及び中央値を図 2.7.6.5 - 1 及び図 2.7.6.5 - 2 にそれぞれプロットした。

ミガーラスタットは単回投与後速やかに吸収され、t_{max} は投与 3.0～3.5 時間後（中央値）であった。その後血漿中濃度は急速に低下した。全被験者におけるミガーラスタットの $t_{1/2}$ は濃度–時間プロファイルの終末相の目視に基づき、少なくとも 3 点で算出し、50～450 mg の範囲では 3.176～4.009 時間であった。ミガーラスタット塩酸塩液剤 50 mg、本剤 150 mg 及び 450 mg 単回投与後の $AUC_{0-\infty}$に対する外挿部分の割合（AUC_{ex}）（95%信頼区間）はそれぞれ 1.2466%（0.9304%～1.6704%）、0.7277%（0.5931%～0.8928%）及び 0.8460%（0.7282%～0.9828%）であった。

表 2.7.6.5 - 3　　MGM115806 試験：ミガーラスタット塩酸塩単回投与後の血漿中薬物動態パラメータ（対数変換）

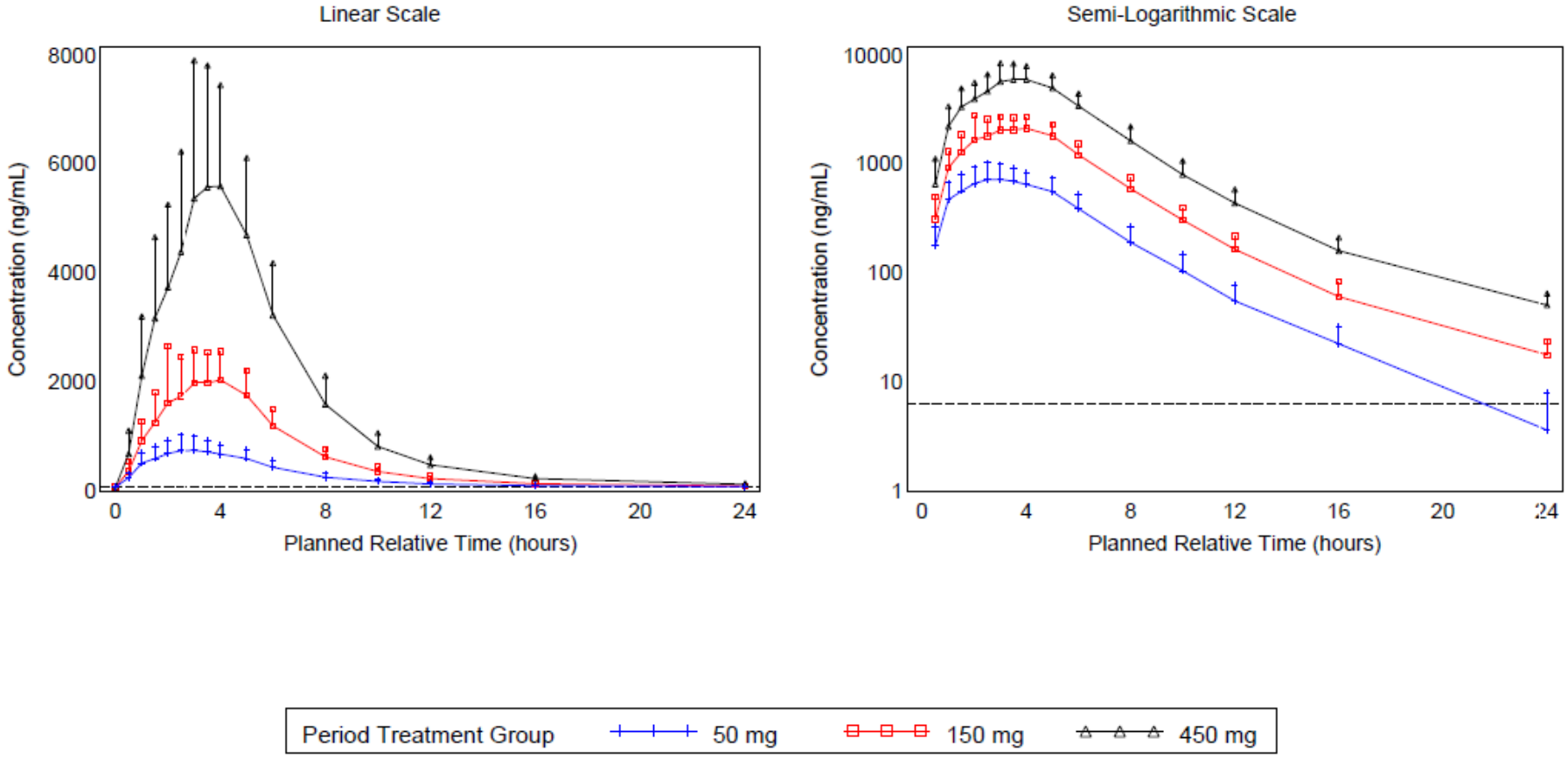
Parameter	Treatment	N	n	Geom. Mean	95% CI for Geom. Mean (Lower,Upper)	SD (logs)	%CVb[1]
Cmax (ng/mL)	50 mg	14	14	695.1	(568.3,850.3)	0.35	36.0
	150 mg	13	13	2124.3	(1717.3,2627.8)	0.35	36.3
	450 mg	13	13	5694.9	(4502.4,7203.3)	0.39	40.4
lamda-z (1/hr)	50 mg	14	14	0.2182	(0.1919,0.2481)	0.22230	22.5
	150 mg	13	13	0.1816	(0.1745,0.1891)	0.06622	6.6
	450 mg	13	13	0.1729	(0.1671,0.1789)	0.05634	5.6
AUC(0-t) (hr*ng/mL)	50 mg	14	14	3905.4	(3210.0,4751.4)	0.34	35.0
	150 mg	13	13	11430.7	(9712.7,13452.6)	0.27	27.4
	450 mg	13	13	30453.9	(24908.9,37233.2)	0.33	34.2
AUC(0-inf) (hr*ng/mL)	50 mg	14	14	3961.5	(3263.1,4809.5)	0.34	34.6
	150 mg	13	13	11519.4	(9790.9,13552.9)	0.27	27.4
	450 mg	13	13	30721.7	(25149.1,37529.1)	0.33	34.1
AUC(0-24) (hr*ng/mL)	50 mg	14	14	3940.2	(3248.9,4778.6)	0.33	34.4
	150 mg	13	13	11430.7	(9712.7,13452.6)	0.27	27.4
	450 mg	13	13	30453.9	(24908.9,37233.2)	0.33	34.2
%AUCex (%)	50 mg	14	14	1.2466	(0.9304,1.6704)	0.50676	54.1
	150 mg	13	13	0.7277	(0.5931,0.8928)	0.33839	34.8
	450 mg	13	13	0.8460	(0.7282,0.9828)	0.24806	25.2
t1/2 (hr)	50 mg	14	14	3.176	(2.794,3.611)	0.2223	22.5
	150 mg	13	13	3.816	(3.666,3.972)	0.0662	6.6
	450 mg	13	13	4.009	(3.875,4.148)	0.0563	5.6

[1] %CVb=100*sqrt[exp(SD^2)-1]
hk946518: /arenv/arprod/gr181413/mgm115806/final/drivers/pkpt002.sas 24FEB2012 07:08

Parameter	Treatment	N	n	Geom. Mean	95% CI for Geom. Mean (Lower,Upper)	SD (logs)	%CVb[1]
CL/F (L/hr)	50 mg	14	14	12.621	(10.396,15.323)	0.3359	34.6
	150 mg	13	13	13.022	(11.068,15.320)	0.2690	27.4
	450 mg	13	13	14.648	(11.991,17.893)	0.3312	34.1
Vz/F (L)	50 mg	14	14	57.84	(49.13,68.09)	0.283	28.8
	150 mg	13	13	71.69	(60.78,84.55)	0.273	27.8
	450 mg	13	13	84.72	(68.21,105.22)	0.359	37.0

[1] %CVb=100*sqrt[exp(SD^2)-1]
hk946518: /arenv/arprod/gr181413/mgm115806/final/drivers/pkpt002.sas 24FEB2012 07:08
Source: m5.3.3.1.1 CSR Table 3.03

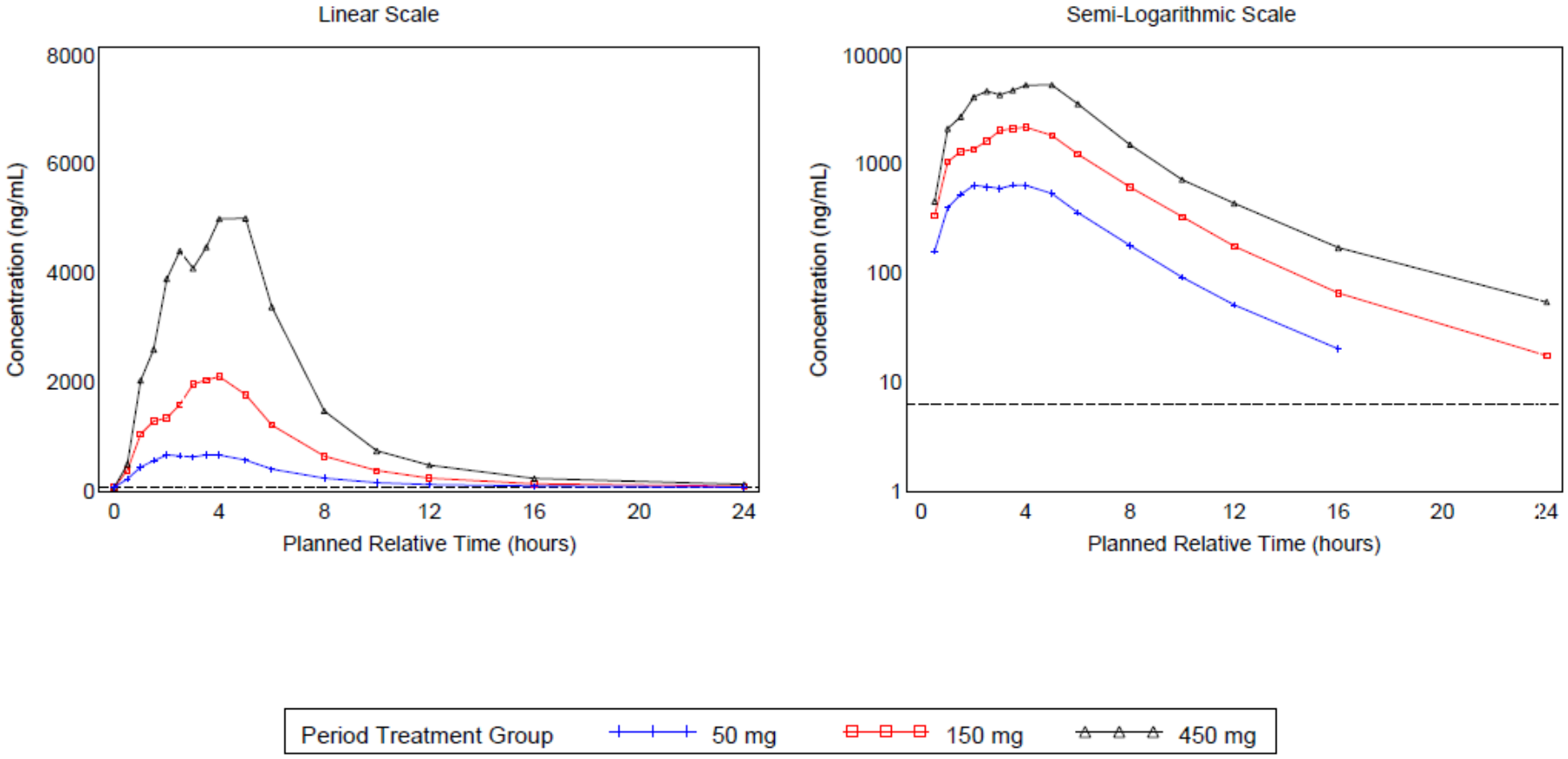
図 2.7.6.5 - 1　　MGM115806 試験：ミガーラスタットの血漿中濃度−時間プロット（平均値＋ SD）



Note: The dotted line indicates the LLQ.
hk946518: /arenv/arprod/gr181413/mgm115806/final/drivers/pkcf002.sas 21FEB2012 05:30

Source: m5.3.3.1.1 CSR Figure 3.02

図 2.7.6.5 - 2　　MGM115806 試験：ミガーラスタットの血漿中濃度−時間プロット（中央値＋ SD）



Note: The dotted line indicates the LLQ.
hk946518: /arenv/arprod/gr181413/mgm115806/final/drivers/pkcf003.sas 21FEB2012 05:36

Source: m5.3.3.1.1 CSR Figure 3.03

ミガーラスタット塩酸塩単回投与後の個々の尿中薬物動態パラメータを算出した。主要な薬物動態パラメータを表 2.7.6.5 - 4 に要約した。用量 50～450 mg の範囲では $Ae_{0\text{-}24\,h}$ は 24.84～200.43 mg まで増加し、ほぼ用量比例性を示した。尿中未変化体排泄率は 50～450 mg で一定であった（44.54～49.67%）。腎クリアランス（CL_r）の平均値は 50～450 mg 間で同程度であった（6.008 L/hr～6.303 L/hr）。

表 2.7.6.5 - 4　　MGM115806 試験：ミガーラスタット塩酸塩単回投与後の尿中薬物動態パラメータ [a]

Dose	N	%Fx$_{0\text{-}24}$(%)	Ae$_{0\text{-}24}$ (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)

Source: m5.3.3.1.1 CSR Table 14
[a]. Geometric mean (%CVb), %CVb=100*sqrt[exp(SD^2)-1]

パワーモデルによる薬物動態解析の要約を表 2.7.6.5 - 5 に示した。C_{max} 及び AUC パラメータをパワーモデルにより解析した結果、用量比例性が示された。

表 2.7.6.5 - 5　　MGM115806 試験：パワーモデルによるミガーラスタット塩酸塩単回投与後の薬物動態パラメータの用量比例性の要約

Parameter	Slope	90 % Confidence Interval	
		Lower	Upper
C_{max}	0.954	0.769	1.140
$AUC_{0\text{-}t}$	1.093	0.917	1.268
$AUC_{0\text{-}\infty}$	1.087	0.914	1.260

Source: m5.3.3.1.1 CSR Table 15

5.3　安全性の結果

5.3.1　　曝露状況

本試験に組み入れられた被験者 14 例の投与レジメンごとの曝露状況を表 2.7.6.5 - 6 に示す。

表 2.7.6.5 - 6　　MGM115806 試験：治験薬への曝露

	Regimen			
	Placebo	50 mg	150 mg	450 mg
Number of subjects, exposed, N	14	14	13	13

Source: m5.3.3.1.1 CSR Table 7

5.3.2　有害事象

投与期 1 から投与期 4 までに 9 例（64%）から計 25 件（同一被験者で同一の有害事象が複数回報告された場合、その回数分の合計）の有害事象が報告された。因果関係を問わない有害事象で最も頻度が高かった事象は頭痛であった。頭痛はプラセボ投与後に 2 例、ミガーラスタット塩酸塩液剤 50 mg 投与後に 4 例及び本剤 450 mg 投与後に 2 例に発現し、本剤 150 mg 投与後には見られなかった。報告された有害事象の重症度は全て軽度であった。因果関係を問わない有害事象のうち、2 例以上の被験者から報告された有害事象の要約を表 2.7.6.5 - 7 に、因果関係を問わない有害事象を表 2.7.6.5 - 12 に示す。

表 2.7.6.5 - 7　MGM115806 試験：2 例以上の被験者に発現した因果関係を問わない有害事象

		Regimen				
		Placebo (N=14)	**50 mg (N=14)**	**150 mg (N=13)**	**450 mg (N=13)**	**Total [a] (N=14)**
Preferred Term		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any event		5 (36%)	5 (36%)	4 (31%)	2 (15%)	9 (64%)
Headache	頭痛	2 (14%)	4 (29%)	0	2 (15%)	5 (36%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	1 (7%)	1 (8%)	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%)

Source: m5.3.3.1.1 CSR Table 8
[a.] A total number of subjects experiencing AE from period 1 to period 4.

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、投与期 1 から投与期 4 までに 6 例（43%）から 10 件報告された。最も頻度が高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は頭痛であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.5 - 8 に示す。

表 2.7.6.5 - 8　　MGM115806 試験：治験薬との因果関係が否定できない有害事象
（解析対象集団：全被験者）

		Regimen				
		Placebo (N=14)	50 mg (N=14)	150 mg (N=13)	450 mg (N=13)	Total [a] (N=14)
Preferred Term		**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Any event		1 (7%)	4 (29%)	0	2 (15%)	6 (43%)
Headache	頭痛	0	3 (21%)	0	2 (15%)	5 (36%)
Frequent bowel movements	排便回数増加	1 (7%)	0	0	0	1 (7%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	1 (7%)	0	0	1 (7%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (7%)	0	0	1 (7%)
Arthralgia	関節痛	0	1 (7%)	0	0	1 (7%)
Hypertension	高血圧	0	1 (7%)	0	0	1 (7%)

Source: m5.3.3.1.1 CSR Table 9
[a.] A total number of subjects experiencing AE from period 1 to period 4.

5.3.3　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

5.3.3.1　死亡

本試験期間中に、死亡した被験者はいなかった。

5.3.3.2　その他の重篤な有害事象

本試験期間中に、重篤な有害事象の発現はなかった。

5.3.3.3　その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者及び試験を中止した被験者はいなかった。

5.3.4　臨床検査値

血液学的検査及び生化学的検査で臨床的に重要な可能性がある（Potential clinical importance、以下、「PCI」）とした異常値の要約を表 2.7.6.5 - 9 に示す。5 例の被験者では血液学的検査により計 12 件の PCI 値が見られ、3 例の被験者では生化学的検査により計 3 件の PCI 値が見られた。最も頻度の高かった PCI 値はリンパ球数低値であり、11 件であった。有害事象として報告された PCI 値はなかった。

表 2.7.6.5 - 9　　MGM115806 試験：血液学的検査及び生化学的検査で PCI とした異常値の要約

Subject number	Treatment	Timepoint	Parameter	Value	PCI Range	High/ Low
4	450 mg	Day-1	Potassium	5.6 (MMOL/L)	1.10 [a]	High
5	Placebo	Day-1	Total Bilirubin	27 (UMOL/L)	1.5x ULN	High
6	Follow-up	Follow-up	Potassium	6.4 (MMOL/L)	1.10 [a]	High
7	Screening	Screening	Total Neutrophils (Total ANC - Total Absolute Neutrophil Count)	1.3 (GI/L)	0.83 [b]	Low
10	150 mg	Day-1	Lymphocytes	1.2 (GI/L)	0.81 [b]	Low
11	Placebo	24 h	Lymphocytes	1.2 (GI/L)	0.81 [b]	Low
12	Screening	Screening	Lymphocytes	1 (GI/L)	0.81 [b]	Low
	50 mg	24 h	Lymphocytes	1.2 (GI/L)	0.81 [b]	Low
13	Screening	Screening	Lymphocytes	1 (GI/L)	0.81 [b]	Low
	Placebo	Day-1	Lymphocytes	1.1 (GI/L)	0.81 [b]	Low
	Placebo	24 h	Lymphocytes	1 (GI/L)	0.81 [b]	Low
	150 mg	24 h	Lymphocytes	1 (GI/L)	0.81 [b]	Low
	450 mg	Day-1	Lymphocytes	1.2 (GI/L)	0.81 [b]	Low
	450 mg	24 h	Lymphocytes	0.8 (GI/L)	0.81 [b]	Low
	Follow-up	Follow-up	Lymphocytes	1 (GI/L)	0.81 [b]	Low

Source: m5.3.3.1.1 CSR Table 10
[a] Multipliers of higher limit of normal
[b] Multipliers of lower limit of normal

有害事象として 2 例（被験者番号 11 及び被験者番号 14）に 4 件の臨床検査結果［血中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加］が報告された。4 件中 3 件は被験者番号 11 による報告で、2 件は投与期 1 の 50 mg 投与後の 2011 年 11 月 14 日及び同月 22 日に報告され、残り 1 件は投与期 2 のプラセボ投与後に報告された。2011 年 11 月 14 日に被験者番号 11 に発現した事象は、軽度で治験薬と関連ありと判定された。被験者番号 14 に発現した有害事象は治験薬との関連が否定された。当該被験者（被験者番号 11 及び被験者番号 14）は回復し、処置はなかった。

尿検査により 2 例（被験者番号 3 及び被験者番号 5）のうち 1 例では投与期 2 の Day −1、別の 1 例では投与期 3 の Day −1 に尿中ケトン陽性が認められた。その他の尿検査パラメータは全て陰性であった。

5.3.5　　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見

バイタルサインで PCI とした異常値の要約を表 2.7.6.5 - 10 に示す。

被験者 4 例に計 5 件のバイタルサインの PCI 値が認められ、いずれも PCI の基準範囲をわずかに外れる程度であった。投与期にバイタルサインで 2 件以上の PCI 値が認められた被験者はいなかった。PCI 値はいずれも自然回復した。最も頻度の高かった PCI 値は拡張期血圧（DBP）低値

であり、3 件報告された。DBP 高値（107 mmHg）が 1 例（被験者 11）に認められ、有害事象として報告された。本事象は軽度であり、治験薬と関連ありと判定された。被験者はいずれも回復し、処置はなかった。

表 2.7.6.5 - 10　　MGM115806 試験：バイタルサインで PCI とした異常値の要約

Subject number	Treatment	Timepoint	Parameter	Value	PCI Range	High/Low
7	150 mg	3 h	Systolic BP	162 (mmHg)	< 85 and > 160	High
4	150 mg	6 h	Diastolic BP	42 (mmHg)	< 45 and > 100	Low
4	Placebo	6 h	Diastolic BP	44 (mmHg)	< 45 and > 100	Low
5	150 mg	6 h	Diastolic BP	44 (mmHg)	< 45 and > 100	Low
11	50 mg	4 h	Diastolic BP	107 (mmHg)	< 45 and > 100	High

Source: m5.3.3.1.1 CSR Table 11

心電図で PCI とした異常値の要約を表 2.7.6.5 - 11 に示す。被験者 4 例に計 9 件の心電図の PCI 値が認められた。最も頻度の高かった PCI 値は高度の QRS 間隔の延長であり、6 件発現した。心電図で認められた PCI 値は、いずれも PCI の基準範囲をわずかに外れる程度であった。

表 2.7.6.5 - 11　　MGM115806 試験：心電図で PCI とした異常値の要約

Subject number	Treatment	Timepoint	Parameter	Value	PCI Range	High/ Low
4	Placebo	24 h	PR Interval	108 (msec)	<110 and >220	Low
4	50 mg	Pre-dose	QRS Duration	112 (msec)	<75 and >110	High
4	450 mg	24 h	QRS Duration	114 (msec)	<75 and >110	High
8	Placebo	6 h	QTc (Bazett)	454 (msec)	>450	High
10	50 mg	2 h	QRS Duration	114 (msec)	<75 and >110	High
10	50 mg	Unscheduled	QRS Duration	112 (msec)	<75 and >110	High
10	150 mg	24 h	QRS Duration	114 (msec)	<75 and >110	High
10	Placebo	Pre-dose	QRS Duration	112 (msec)	<75 and >110	High
13	150 mg	Pre-dose	QTc (Bazett)	456 (msec)	>450	High

Source: m5.3.3.1.1 CSR Table 12

被験者 3 例に計 10 件の異常心電図所見が認められた（被験者番号 4、被験者番号 8 及び被験者番号 11）。このうち臨床的に重要と判断されたのは 1 例（被験者番号 11）に見られた 5 件の陰性 T 波であった。この 5 件のうち 2 件は投与期 1 にミガーラスタット塩酸塩液剤 50 mg を投与した後に認められた（うち 1 件は投与 6 時間後に認められ、有害事象として報告された）。残る 3 件の陰性 T 波は投与期 2 のプラセボ投与後に認められた（うち 1 件は投与 6 時間後に認められ、

有害事象として報告された)。これらの有害事象は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。いずれの有害事象も回復し、処置はなかった。

5.4　結論

- ミガーラスタット塩酸塩液剤 50 mg、本剤 150 mg 及び 450 mg の用量範囲で空腹時投与したとき、忍容性は良好であり、死亡や重篤な有害事象及び有害事象による試験中止はなかった。
- 実薬投与後に 18 件の有害事象が発現し、重症度はいずれも軽度であった。計 6 例（43%）の被験者から 10 件の有害事象が報告され、いずれも治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した。それらのうち、最も発現頻度の高い有害事象は頭痛であった。
- 治験薬と関連のある有害事象の発現件数又は重症度にミガーラスタットの血漿中濃度との関連はないと考えられた。
- 経口単回漸増投与においてミガーラスタットの血漿中濃度は投与 3.0～3.5 時間後で C_{max} へ到達した後に低下し、$t_{1/2}$ は 3.176～4.009 時間（平均値）であった。
- パワーモデルによる線形性評価の結果、C_{max} 及び AUC パラメータの傾きはほぼ 1 に近く、その 90%信頼区間は 1 を含んでいた。C_{max} と AUC の評価から、ミガーラスタット塩酸塩の 50、150 及び 450 mg の用量において用量比例性が示された。
- ミガーラスタットの未変化体尿中排泄率は用量 50～450 mg で 44.54～49.67%と同程度であった。

5.5　付録

5.5.1　TEAE

表 2.7.6.5 - 12　　MGM115806 試験：試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象（解析対象集団：全被験者）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Placebo (N=14)	50 mg (N=14)	150 mg (N=13)	450 mg (N=13)	Total (N=14)
ANY EVENT		5 (36%)	5 (36%)	4 (31%)	2 (15%)	9 (64%)
Nervous system disorders	神経系障害					
Any event		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					
Any event		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					
Any event		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					
Any event		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%)
Electrocardiogram 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					
Any event		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					
Any event		0	1 (7%)	1 (8%)	0	2 (14%)
Haematoma	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					
Any event		0	0	1 (8%)	0	1 (7%)
Application site discolouration	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					
Any event		0	1 (7%)	0	0	1 (7%)

Arthralgia	関節痛	0	1 (7%)	0	0	1 (7%)

Note: Total means a total number of subjects experiencing AE from PERIOD1 to PERIOD4, not a simple summary of all dose groups.
ap677658: /arenv/arprod/gr181413/mgm115806/final/drivers/ae_t001.sas 28FEB2012 02:53
Source: m5.3.3.1.1 CSR Table 2.01

5.5.2　死亡及び重篤な有害事象発現例の叙述

本試験期間中、死亡及び重篤な有害事象の発現はなかった。

6　FAB-CL-101 試験（評価資料、5.3.3.1.2 項）

試験の概要を表 2.7.6.6 - 1 に示す。

表 2.7.6.6 - 1　　FAB-CL-101 試験：試験の概要

<table>
<tr><td>試験番号</td><td>FAB-CL-101</td></tr>
<tr><td>試験の標題</td><td>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</td></tr>
<tr><td>開発の相</td><td>第 1 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>本試験の主要目的は、健康男性被験者を対象とし、用量漸増コホートレジメンで単回投与を行い、AT1001（ミガーラスタット塩酸塩）の安全性及び忍容性を評価することであった。
副次的目的は、経口投与時のミガーラスタットの薬物動態（PK）に関する情報を収集することであった。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>本試験は、ミガーラスタット塩酸塩の安全性、忍容性及び PK を評価する単施設、第 1 相、ランダム化、二重盲検、単回投与、プラセボ対照、用量漸増、ヒト初回投与試験であった。
本試験は、ミガーラスタット塩酸塩溶液製剤単回経口投与の 4 用量（25、75、225 及び 675 mg）から構成され、漸増レジメンに基づき、6 例を実薬投与に、2 例をプラセボ投与に割り付け、連続するコホート間には 7 日間の安全性評価期間を設定した。
<table>
<tr><th>群</th><th>被験者</th><th>用量段階</th><th>用量</th></tr>
<tr><td rowspan="2">1 (A)</td><td>6</td><td>1</td><td>25 mg</td></tr>
<tr><td>2</td><td></td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td rowspan="2">2 (B)</td><td>6</td><td>2</td><td>75 mg</td></tr>
<tr><td>2</td><td></td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td rowspan="2">3 (C)</td><td>6</td><td>3</td><td>225 mg</td></tr>
<tr><td>2</td><td></td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td rowspan="2">4 (D)</td><td>6</td><td>4</td><td>675 mg</td></tr>
<tr><td>2</td><td></td><td>プラセボ</td></tr>
</table>
7 日間の投与後インターバルの後、盲検下の安全性及び忍容性データが Amicus Therapeutics, Inc.に提供され、治験依頼者及び治験責任医師が、次の高用量への移行についてその可否を判定した。漸増は用量制限作用の発現に基づいて実施した。</td></tr>
<tr><td>診断及び主な選択基準</td><td>以下の基準を全て満たす場合に被験者を試験に組み入れた。
1.　19 歳以上 50 歳以下の男性被験者。
2.　体重が、1983 Metropolitan Life Table に適合した、身長及び推定フレームサイズに対する理想体重の± 20%以内。
3.　スクリーニング中の理学的検査、既往歴及び心電図に臨床的に問題となる異常所見なしと治験責任医師により判断された良好な健康状態。
4.　試験の要件を理解し、任意での試験参加に同意。</td></tr>
</table>

被験者数（計画時及び解析時）	予定：32 例 解析：32 例全例を安全性解析の対象とした。PK 解析は、24 例から得られたミガーラスタットの血漿及び尿試料を用いて実施した。
被験薬、用量、用法及びロット番号	一晩の絶食後、MDS Pharma Service で作成されたランダム割付表に沿って、被験者は、割り付けられた溶液製剤（ミガーラスタット塩酸塩）を水 240 ml と共に服用した。 ロット番号：C0368A001
対照治療、用量、用法及びロット番号	一晩の絶食後、MDS Pharma Service で作成されたランダム割付表に沿って、被験者は、割り付けられた溶液製剤（プラセボ）を水 240 ml と共に服用した。 ロット番号：1404128
投与期間	1 日
評価基準	ミガーラスタットの PK を評価するため、投与後 24 時間にわたり、用量段階ごとに血液及び尿試料を採取した。 MDS Pharma Services（米国、ネブラスカ州、リンカーン）が開発した、バリデーション済みの液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析計（LC-MS/MS）を用い、血漿及び尿中のミガーラスタットを分析した。解析範囲は、血漿が 5.88～2940 ng/mL、尿が 10.0～500 µg/mL であった。 血漿中のミガーラスタットについて PK パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、k_{el}、CL/F 及び Vz/F）を算出した。さらに、ミガーラスタットの累積尿中排泄量及び腎クリアランス（CL_r）を算出した。 安全性及び忍容性の評価は、一連のパラメータ（臨床徴候及び症状、バイタルサイン、理学的検査、心電図、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査及び有害事象など）の評価を通して実施された。
解析方法	個々の血漿中及び尿中濃度データ並びに PK パラメータに対して、記述統計量（算術平均値、標準偏差［SD］、変動係数、中央値、最大値及び最小値）を算出した。さらに、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の各パラメータについては幾何平均値を算出した。 安全性データ（臨床検査値、心電図、理学的検査及びバイタルサイン測定値など）については、投与群及び測定時点別に要約した。安全性に関わる計量データ及びベースラインとの差について、記述統計量（算術平均値、SD、中央値、最大値及び最小値）を算出した。安全性に関わる計量データの分類には頻度数を集計した。さらに、臨床検査結果については基準範囲外へのシフトを示すシフト表を作成した。理学的検査結果及び心電図についても基準内ー基準外シフト表を作成した。有害事象（AE）はいずれも MedDRA バージョン 7.0 に従い分類した。
実施医療機関	1 施設（米国）
試験実施期間	最初の被験者への投与日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 被験者に対する最終治験手順実施日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

6.1 被験者の内訳及び被験者背景

本治験へのチェックイン時、被験者 32 例全例が選択及び除外基準を満たした。32 例全例が本試験を完了した。

被験者集団は 32 例の健康成人男性（3 ヵ月以上禁煙を継続している）からなり、平均年齢 26 歳（範囲：19～47 歳）であった。被験者の平均身長は 71.3 インチ（範囲：65.0～76.0 インチ）で、平均体重は 172.1 ポンド（範囲、119.0～204.0 ポンド）であった。

6.2　薬物動態の結果

ミガーラスタット塩酸塩溶液製剤を漸増単回経口投与したときの PK 成績を表 2.7.6.6 - 1 に示す。

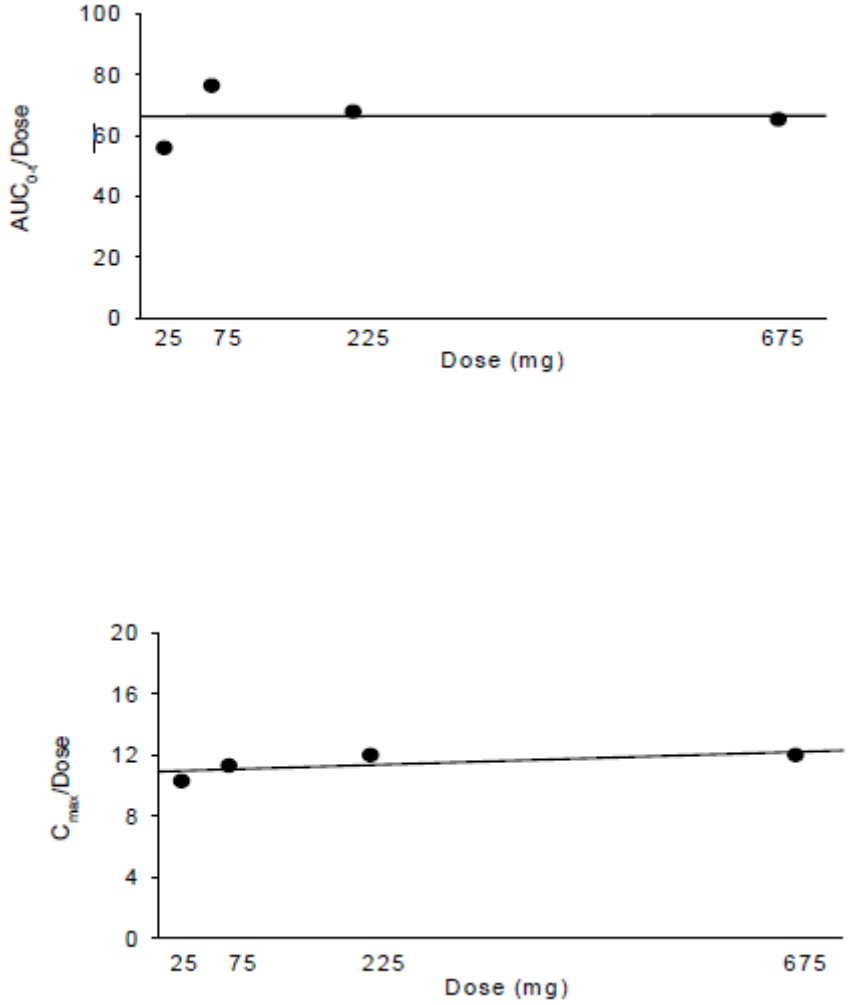
表 2.7.6.6 - 1　　FAB-CL-101 試験：漸増単回経口投与後の血漿中ミガーラスタットの PK パラメータの算術平均値（変動係数［CV］%）

Dose Level (mg)	AUC_{0-t}* (µg·h/L) (n=6)	AUC_{∞}* (µg·h/L) (n=6)	C_{max}* (µg/L) (n=6)	t_{max} (h) (n=6)	$t_{1/2}$ (h) (n=6)	CL/F (L/h) (n=6)	Vz/F (L) (n=6)
25	1092 (34.2)	1129 (33.6)	201 (35.5)	3.00 (21.1)	3.04 (15.7)	18.95 (34.5)	81.16 (27.2)
75	4661 (9.0)	4730 (8.6)	685 (16.7)	2.92 (41.2)	4.05 (16.4)	13.0 (8.3)	76.47 (22.7)
225	11177 (59.8)	11353 (59.2)	1997 (56.1)	3.17 (23.8)	4.62 (15.4)	18.63 (65.1)	133.09 (83.6)
675	35275 (22.3)	35675 (22.4)	6492 (24.4)	2.67 (30.6)	4.19 (7.3)	15.78 (21.9)	94.27 (15.8)

*Geometric mean and geometric CV% were used to present the AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} parameters.
Source: m5.3.3.1.2 CSR Table 11.4.3:1

75 mg から 675 mg までの用量では、PK パラメータ（AUC_{0-t} 及び C_{max}）の平均値は、概して用量に比例した増加を示した（図 2.7.6.6 - 1）。一方、25 mg から 75 mg までの用量では、AUC は用量比例性を上回る増加を示した。C_{max}（平均値）は、25 mg から 675 mg までの用量で、概して用量に比例した増加を示した。なお、PK パラメータに不均衡な変化が観察されたが、これは、1）本試験がクロスオーバー試験ではなく並行群間比較デザインであること、2）各用量で検討した被験者数が少ないこと、3）検討した用量範囲（25～675 mg）における PK パラメータの被験者間のばらつき（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} それぞれの CV%の範囲：9.2～44.3%、8.7～44.1%、16.3～41.8%）に起因する可能性がある。

図 2.7.6.6 - 1　　FAB-CL-101 試験：25、75、225 及び 675 mg の各用量でのミガーラスタット塩酸塩溶液製剤単回経口投与後の AUC_{0-t}/用量及び C_{max}/用量



Source: m5.3.3.1.2 CSR Figure 14.4.1.2

終末相の消失半減期（$t_{1/2}$）（平均値）は 3.04～4.62 時間であった。用量が 25 mg から 675 mg まで漸増しても、クリアランス及び分布容積に変化は見られなかった。

漸増単回経口投与後のミガーラスタットの累積尿中排泄量（Ae_{0-24}）（平均値）及び累積尿中排泄率（%）を表 2.7.6.6 - 2 に示す。

表 2.7.6.6 - 2　　FAB-CL-101 試験：投与後 24 時間までのミガーラスタットの累積尿中排泄量及び尿中排泄率（%）の算術平均値（CV%）

Dose Level (mg)	Ae_{0-24} (mcg)	Cumulative % of Dose Excreted	CL_R (L/h)
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

*Subjects on active treatment with all urine collections resulting in BLQ were not included in descriptive statistics due to the limit of quantitation for the urine assay.
Source: m5.3.3.1.2 CSR Table 11.4.3:2

25 mg から 675 mg では用量の漸増に伴いミガーラスタットの Ae_{0-24} も増加した。Ae_{0-24} は、検討した用量範囲を通じ、ほぼ用量に比例した増加を示した。分析法の定量限界及び 25 mg 投与群でのデータが 2 例であったことを考慮すると、ミガーラスタットの累積尿中排泄率（%）（平均値）は、いずれの用量でも同程度であると考えられた。25 mg から 675 mg までの用量漸増に伴い、CLr（平均値）は 5.90 L/h から 7.66 L/h まで明らかに増加した。

6.3　安全性の結果

6.3.1　　曝露状況

男性被験者計 32 例を 4 コホートにランダム化し、以下に示す用量のミガーラスタット塩酸塩溶液製剤又はプラセボを投与した。

Treatment	Dose
A	AT1001 1 × 25 mg or placebo
B	AT1001 1 × 75 mg or placebo
C	AT1001 1 × 225 mg or placebo
D	AT1001 1 × 675 mg or placebo

各コホートは 8 例で構成され、6 例に実薬を、2 例にプラセボを投与した。被験者全例が治験実施計画書にしたがって試験を完了し、適切な投与を受けた。本試験中、有害事象による併用薬の投与は行われなかった。

32 例全例を安全性解析対象に含めた。

6.3.2　有害事象

本試験中、被験者 5 例（16%）に試験治療下で発現した有害事象が 10 件発現した。有害事象が発現したのは、コホート B 及びコホート D のみであった。コホート B で見られた有害事象 6 件のうち、2 件は実薬投与被験者に、また、4 件はプラセボ投与被験者に発現した。コホート D で見られた有害事象 4 件のうち、3 件は実薬投与被験者に、また、1 件はプラセボ投与被験者に発現した。有害事象 9 件は軽度で、1 件は中等度であり、重度のものはなかった。有害事象 5 件は治験薬と関連の可能性あり、3 件は関連の可能性が低い、2 件は治験薬と関連なしとされた。治験薬と恐らく又は確実に関連ありとされた有害事象はなかった。

コホート B では被験者 2 例、コホート D では 3 例に有害事象が発現した。コホート A 及び C では有害事象の発現した被験者はいなかった。コホート B で有害事象が発現した 2 例のうち 1 例（17%）は実薬投与被験者で、1 例（50%）はプラセボ投与被験者であった。コホート D*で有害事象が発現した 3 例のうち 2 例（33%）は実薬投与被験者で、1 例（50%）はプラセボ投与被験者であった。用量漸増に伴う特定の傾向は見られなかった。被験者の 10%以上に発現した有害事象の報告はなかった。

試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象を表 2.7.6.6 - 3 に、また、試験治療下で発現した因果関係別の有害事象を表 2.7.6.6 - 4 に示す。

*CSR Section 12.2.3 の入力エラーを修正した。

6.3.3　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

6.3.3.1　死亡

本試験期間中、死亡した被験者はいなかった。

6.3.3.2　その他の重篤な有害事象

本試験期間中、重篤な有害事象の発現はなかった。

6.3.3.3　その他の重要な有害事象

本試験期間中、その他の重要な有害事象の発現はなかった。

6.3.4　臨床検査値

本試験期間中、臨床検査パラメータに臨床的に重要な所見は認められなかった。

6.3.5　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見

本試験期間中、バイタルサイン、心電図又は理学的検査について臨床的に重要な所見は認められなかった。

6.4　結論

本試験で、健康男性成人被験者を対象とし、用量 25～675 mg を漸増単回経口投与したときのミガーラスタット塩酸塩の安全性、忍容性及び PK プロファイルを評価した。

ミガーラスタットは用量 25～675 mg を漸増単回経口投与された健康男性被験者から安全かつ良好な忍容性を示した。

用量比例性の検討では、75 mg から 675 mg までの用量範囲において、AUC_{0-t} 及び C_{max}（平均値）に用量比例性が見られた。一方、25 mg から 75 mg までの用量では、AUC は用量比例性を上回る増加を示した。このような結果となった原因として、最低用量の 25 mg で十分な PK 評価が行われなかったことによると考えられる。C_{max}（平均値）は、25 mg から 675 mg までの用量で、概して用量比例性を示した。

検討した用量範囲（25～675 mg）における $t_{1/2}$（平均値）は 3.04～4.62 時間であった。

用量が 25 mg から 675 mg まで増加しても、CL/F 及び V_Z/F に変化は見られなかった。

25 mg から 675 mg までの用量増加に伴い、CLr（平均値）は 5.90 L/h から 7.66 L/h まで明らかに増加した。25 mg から 675 mg では用量の増加に伴いミガーラスタットの Ae_{0-24} もほぼ用量に比例して増加した。分析法の定量限界及び 25 mg 投与群で 2 例であったことを考慮すると、ミガーラスタットの累積尿中排泄率（%）（平均値）は、いずれの用量でも同程度であると考えられた。

6.5　付録

6.5.1　TEAE

表 2.7.6.6 - 3　　FAB-CL-101 試験：試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象

		Treatment Group					
Adverse Event*		**A Active**	**A Placebo**	**B Active**	**B Placebo**	**C Active**	**C Placebo**
Number of Adverse Events		0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Stools watery	水様便	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害						
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Nervous system disorders	神経系障害						
Dizziness	浮動性めまい	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Headache	頭痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Rash	発疹	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	0 (0%)	0 (0%)

FAB-CL-101 試験：試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象（続き）

		Treatment Group		
Adverse Event*		**D Active**	**D Placebo**	**Total**
Number of Adverse Events		3 (100%)	1 (100%)	10 (100%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害			
Stools watery	水様便	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害			
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)
Nervous system disorders	神経系障害			
Dizziness	浮動性めまい	1 (33%)	0 (0%)	1 (10%)
Headache	頭痛	2 (67%)	0 (0%)	4 (40%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	0 (0%)	1 (100%)	1 (10%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害			
Rash	発疹	0 (0%)	0 (0%)	2 (20%)

Note: * Adverse events are classified according to MedDRA Version 7.0.
Treatment A = AT-1001 1*25 mg or Placebo
Treatment B = AT-1001 1*75 mg or Placebo
Treatment C = AT-1001 1*225 mg or Placebo
Treatment D = AT-1001 1*675 mg or Placebo
Program: DM_P8:[HLAA15652.STSAS.TAB]TBLAE2A_AUTO.SAS 08FEB2005 07:52
Source: m5.3.3.1.2 CSR Table 14.3.1.2

表 2.7.6.6 - 4　　FAB-CL-101 試験：試験治療下で発現した因果関係別の有害事象

Adverse Event*		Treatment Group	Number of Adverse Events	Severity			Relationship to Drug				
				Mild	Moderate	Severe	Unrelated	Remote	Possible	Probable	Definite
Dizziness	浮動性めまい	D	1	1	0	0	0	0	1	0	0
Headache	頭痛	B	2	2	0	0	0	0	2	0	0
		D	2	1	1	0	1	0	1	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	B	1	1	0	0	0	1	0	0	0
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	D	1	1	0	0	1	0	0	0	0
Rash	発疹	B	2	2	0	0	0	2	0	0	0
Stools watery	水様便	B	1	1	0	0	0	0	1	0	0

Note: * Adverse events are classified according to MedDRA Version 7.0.
Treatment A = AT-1001 1*25 mg or Placebo
Treatment B = AT-1001 1*75 mg or Placebo
Treatment C = AT-1001 1*225 mg or Placebo
Treatment D = AT-1001 1*675 mg or Placebo
Program: DM_P8:[HLAA15652.STSAS.TAB]TBLAE3A_AUTO.SAS 08FEB2005 08:00
Source: m5.3.3.1.2 CSR Table 14.3.1.3

6.5.2　　死亡及び重篤な有害事象発現例の叙述

本試験期間中、死亡及び重篤な有害事象の発現はなかった。

7　FAB-CL-102 試験（評価資料、5.3.3.1.3 項）

試験の概要を表 2.7.6.7 - 1 に示す。

表 2.7.6.7 - 1　　FAB-CL-102 試験：試験の概要

<table>
<tr><td>試験番号</td><td>FAB-CL-102</td></tr>
<tr><td>試験の標題</td><td>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</td></tr>
<tr><td>開発の相</td><td>第 1 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>本試験の主要目的は、健康男性被験者を対象とし、用量漸増コホートレジメンで反復投与を行い、AT1001（ミガーラスタット塩酸塩）の安全性及び忍容性を評価することであった。
副次的目的は、健康男性被験者を対象として、ミガーラスタット塩酸塩溶液製剤を経口投与し、その薬物動態（PK）に関する情報を収集することであった。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>本試験は、ガーラスタット塩酸の安全性、忍容性、及び PK を評価する、単施設、第 1 相、ランダム化、二重盲検、反復投与、プラセボ対照、経口投与、用量漸増試験である。
本試験では、1 日 2 回、7 日間、反復経口投与したミガーラスタット塩酸塩溶液製剤の 2 用量（50 mg 及び 150 mg）を評価した。被験者 6 例を実薬投与群に、2 例をプラセボ投与群に割り付け、連続したコホート間に 2 週間の安全性評価期間（初回投与から）を設定して、増量した。
<table>
<tr><th>群</th><th>被験者</th><th>用量段階</th><th>用量</th><th>1 日用量</th><th>総投与量</th></tr>
<tr><td>1</td><td>6</td><td>1</td><td>50 mg
1 日 2 回</td><td>100 mg</td><td>650 mg</td></tr>
<tr><td></td><td>2</td><td></td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>2</td><td>6</td><td>2</td><td>150 mg
1 日 2 回</td><td>300 mg</td><td>1950 mg</td></tr>
<tr><td></td><td>2</td><td></td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td></tr>
</table>
最終投与（13 回目の投与）後の 7 日間のインターバル中に、盲検下の安全性及び忍容性データが Amicus Therapeutics, Inc.に提供され、治験依頼者及び治験責任医師が、次の高用量への移行についてその可否を判定した。
先行群の安全性及び忍容性のレビューに続き、次用量への増量が行われた。増量は用量制限作用の発現に基づいて実施した。
被験者は、初回投与の少なくとも 14 時間前から 13 回目投与の 24 時間後まで実施医療機関に入院した。被験者は、最終投与（13 回目の投与）から 7 日後に追跡調査来院のため、再度来院した。</td></tr>
</table>

診断及び主な選択基準	以下の基準を全て満たす場合、被験者を試験に組み入れた： 1.　18 歳以上 55 歳以下の男性被験者。 2.　体重が、1983 Metropolitan Life Table に適合した、身長及び推定フレームサイズに対する理想体重の±20%以内。 3.　スクリーニング中の理学的検査、既往歴、12 誘導心電図（ECG）及び臨床検査値に臨床的に重要な異常所見なしと治験責任医師により判断された良好な健康状態。 4.　試験の要件を理解し、試験参加に自発的に同意。
被験者数（計画時及び解析時）	予定：16 例 解析：16 例全例を安全性解析の対象とした。PK 解析は、16 例から得られたミガーラスタットの血漿及び尿試料を用いて実施した。
被験薬、用量、用法及びロット番号	被験者は、MDS Pharma Services で作成されたランダム割付表に沿って、割り付けられた溶液製剤（ミガーラスタット塩酸塩）を 1 日 2 回、7 日間（Day 7 は例外とし、朝の投与のみ実施）、毎回水 240 mL と共に服用した。 ロット番号：C0368A-001
対照治療、用量、用法及びロット番号	被験者は、MDS Pharma Services で作成されたランダム割付表に沿って、割り付けられた溶液製剤（プラセボ）を 1 日 2 回、7 日間（Day 7 は例外とし、朝の投与のみ実施）、毎回水 240 mL と共に服用した。 ロット番号：J4B684
投与期間	7 日間
評価基準	ミガーラスタットの PK を評価するため、Day 1 及び Day 7 に、投与後 12 時間にわたり、用量ごとに、血液検体及び尿を採取した。さらに、9 回目、11 回目及び 13 回目の投与前にも血液検体を採取した。 MDS Pharma Services（米国、ネブラスカ州、リンカーン）が開発した、バリデーション済みの液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析計（LC-MS/MS）を用い、血漿及び尿中のミガーラスタットを分析した。分析範囲は、血漿が 5.88～2940 ng/mL、尿が 10.0～500 µg/mL であった。 血漿中のミガーラスタットについて、Day 1 及び Day 7 に PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{0\text{-}t}/AUC_{0\text{-}\infty}$、$C_{max}$、$C_{min}$、$t_{max}$、$t_{1/2}$、$k_{el}$、CL/F、Vz/F、Flux1 及び Flux2 など）を算出した。さらに、ミガーラスタットの累積尿中排泄量（$Ae_{0\text{-}12}$）及び腎クリアランス（CL_r）を算出した。 安全性及び忍容性の評価は、有害事象（AE）、臨床検査結果、バイタルサイン、心電図及び理学的検査に基づいて行った。

解析方法	自然対数変換したミガーラスタット濃度（値）での分散分析（ANOVA）に基づき、Day 1 及び Day 7 に得られた $AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-t} をそれぞれ比較して、PK の線形性を検討した。ANOVA モデルでは、用量、Day 及び用量と Day の交互作用を固定効果、用量内のネストした被験者を変量効果とした。用量と Day の交互作用が有意水準 5%で統計学的に有意であったことから、当該モデルで交互作用が認められ、比率及びその信頼区間の算出は同モデル内で用量別に行った。 定常状態の解析は、Helmert 対比を用い、Day 5、Day 6 及び Day 7 に得た投与前の C_{min} を自然対数に変換して行った。ANOVA モデルでは、用量（50 mg、150 mg）、時間及び時間と用量の交互作用を固定効果とした。各被験者内の相関関係をモデル化するため、赤池の Burnham & Anderson 基準を用い、適切な分散共分散行列を選択した。この統計解析によると、有意水準 5%で時間と用量の交互作用は統計学的に有意ではなかった。そのため用量の違いに関わらず、3 時点間の関係は同じであった。 安全性データ（その他の臨床検査、心電図、理学的検査及びバイタルサイン測定値など）については投与群及び測定時点別に要約した。安全性に関わる計量データ及びベースラインとの差について、記述統計量（算術平均値、標準偏差、中央値、最大値及び最小値）を算出した。安全性に関わる計量データの分類には頻度数を集計した。さらに、臨床検査結果については正常範囲外へのシフトを示すシフト表を作成した。理学的検査結果についても正常－異常シフト表を作成した。有害事象は MedDRA バージョン 7.1 を用いて読み替えた。
実施医療機関	1 施設（米国）
試験実施期間	最初の被験者への投与日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 被験者に対する最終治験手順実施日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

7.1　被験者の内訳及び被験者背景

試験対象集団は、健康な非喫煙（3 ヵ月以上）成人男性 16 例から構成され、平均年齢は 31 歳（範囲：22～48 歳）、平均身長は 179 cm（範囲：168～192 cm）及び平均体重は 76.9 kg（範囲：66.4～87.1 kg）であった。

被験者全例が治験実施計画書に従って適切な投与を受け、試験を完了した。

16 例全例を安全性解析の対象とした。

7.2　薬物動態の結果

50 mg 及び 150 mg を 1 日 2 回、7 日間投与したときのミガーラスタットの PK パラメータを表 2.7.6.7 - 2 及び表 2.7.6.7 - 3 に要約する。

表 2.7.6.7 - 2　　FAB-CL-102 試験：Day 1 における PK パラメータの平均値（CV%）

Dose Level	AUC_{0-t} (µg·h/L) (n=6)	$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/L) (n=6)	C_{max} (µg/L) (n=6)	t_{max} (h) (n=6)	$t_{1/2}$ (h) (n=6)	CL/F (L/h) (n=6)	Vz/F (L) (n=6)
50 mg BID	1897 (48.0)	2017 (47.8)	344 (40.9)	2.92 (36.6)	2.56 (14.6)	22.1 (47.6)	84.6 (57.4)
150 mg BID	8955 (40.5)	9482 (40.2)	1723 (46.6)	3.08 (36.1)	2.44 (5.5)	13.9 (49.9)	48.4 (46.2)

Geometric mean and Geometric CV% was used to present the AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} pharmacokinetic parameters, whereas arithmetic means were used to estimate the other parameters.
Source: m5.3.3.1.3 CSR Table 11.4.3:1

表 2.7.6.7 - 3　　FAB-CL-102 試験：Day 7 における PK パラメータの平均値（CV%）

Dose Level	$AUC_{0-\tau}$ (µg·h/L) (n=6)	C_{max} (µg/L) (n=6)	C_{min} (µg/L) (n=6)	t_{max} (h) (n=6)	Flux1 (%) (n=6)	Flux2 (%) (n=6)
50 mg BID	3259 (25.6)	617 (35.1)	60.5 (22.7)	2.50 (35.8)	206 (17.0)	967 (37.1)
150 mg BID	10680 (33.6)	1659 (40.5)	224 (32.1)	2.92 (29.4)	163 (20.5)	670 (32.1)

Flux1 and Flux2=percentage of fluctuation, $Flux1=[(C_{max}-C_{min})/C_{ssav}]\cdot 100$, $Flux2=[(C_{max}-C_{min})/C_{min}]\cdot 100$
C_{ssav} is calculated as the ratio of $AUC_{0-\tau}$ to the dosing interval, τ.
Geometric mean and geometric CV% were used to present the $AUC_{0-\tau}$, C_{max} and C_{min} parameters, whereas arithmetic means were used to estimate the other parameters.
Source: m5.3.3.1.3 CSR Table 11.4.3:2

AUC_{0-t} 及び C_{max} の各値は、Day 1 の 50 mg から 150 mg までの用量範囲において、概して用量比例性を上回る増加を示した。$AUC_{0-\tau}$及び C_{max} は、Day 7 の 50 mg から 150 mg の用量範囲において、用量に比例する増加を示した。

Day 1 における 50 mg と 150 mg の消失半減期（$t_{1/2}$）（平均値）は同様であった（それぞれ 2.56 時間及び 2.44 時間）。

Day 1 において、50 mg から 150 mg までの増量に伴い、経口投与後のみかけのクリアランス（CL/F）は 22.1 L/h から 13.9 L/h*に、また、経口投与後のみかけの分布容積（Vz/F）は 84.6 L から 48.4 L*に減少した。

*CSR Section 11.4.3 の入力エラーを修正した。

表 2.7.6.7 - 4　　FAB-CL-102 試験：ミガーラスタットの累積尿中排泄量及び尿中排泄率（%）の算術平均（CV%）

Day	Dose Level (mg)	Ae_{0-12}	Cumulative % Excreted of AT1001	CL_r (L/h)
1	50 mg BID*	11697 (46.8) n = 4	28.6 (49.48) 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

*Subjects on active treatment who had no AT1001 recovered were not included in summary statistics due to the limitations of the assay.
Source: m5.3.3.1.3 CSR Table 11.4.3:3

Day 1 及び Day 7 において、1 日 2 回 50 mg から 150 mg までの増量に伴い、ミガーラスタットの累積尿中排泄量（Ae_{0-12}）（平均値）は用量比例性を上回る増加を示した（表 2.7.6.7 - 4）。

尿中濃度分析法の定量限界及び Day 1 での 50 mg 投与群が 4 例であったことを考慮すると、投与後 12 時間までのミガーラスタットの尿中排泄率（%）は、いずれの用量及びいずれの投与日においても同様であると考えられた。

腎クリアランス（CLr）（平均値）は、50 mg から 150 mg への増量に伴い、Day 1 には 4.52 L/h から 7.57 L/h まで、また、Day 7 には 5.73 L/h から 7.61 L/h*まで増加した。

PK の Day 1 と Day 7 での比例性に関する検討結果を表 2.7.6.7 - 5 に示す。

*CSR Section 11.4.3 の入力エラーを修正した。

表 2.7.6.7 - 5　　FAB-CL-102 試験：Day 1 と Day 7 での比例性の評価

Dose Level	AT1001 Exposure*		Statistical analysis
	$AUC_{0-\infty}$ Day 1	AUC_{0-t} Day 7	Ratio (90% Confidence interval)
50 mg BID	2017	3259	161.59% (140.26–186.17%)
150 mg BID	9482	10680	112.64% (97.77–129.77%)

*Geometric mean was used to present the AUC values
Source: m5.3.3.1.3 CSR Table 11.4.3:4

50 mg における比率とその 90%信頼区間は許容範囲 80～125%に収まらなかった。したがって、用量 50 mg については Day 1 と Day 7 で線形との結論を下すことはできなかった。用量 150 mg についても 90%信頼区間は許容範囲 80～125%に収まらなかった。しかしながら、比率は許容範囲 80～125%に収まり、この結果から、150 mg では Day 1 と Day 7 で線形である可能性が示唆された。

幾何平均及び Helmert 対比の結果を表 2.7.6.7 - 6 及び表 2.7.6.7 - 7 に示す。

表 2.7.6.7 - 6　　FAB-CL-102 試験：用量及び時間ごとの C_{min}（幾何平均値）（Day 5、Day 6 及び Day 7）

Dose Level	Time	C_{min}* (µg/L)
50 mg BID	-48-hour	56.568
	-24-hour	51.333
	0-hour	63.561
150 mg BID	-48-hour	177.567
	-24-hour	158.063
	0-hour	194.905

*Geometric Means of C_{min} by Dose and Time (Days 5, 6 and 7)
Source: m5.3.3.1.3 CSR Table 11.4.3:5

表 2.7.6.7 - 7　　FAB-CL-102 試験：3 時点に基づく Helmert 対比の P 値

Helmert's Contrasts	P-value
Comparison 1	0.9893
Comparison 2	0.0008

Source: m5.3.3.1.3 CSR Table 11.4.3:6

上述の結果に基づくと、2 番目の対比の p 値が α 過誤 5%で統計的に有意であり、これは投与前 C_{min} について、−24 時間と 0 時間（Day 6 と Day 7）との差が統計学的に有意であったことを示すため、定常状態に到達したとの結論は 2 用量ともに下せなかった。しかしながら、Day 5 と Day 7 との間に明らかで有意な蓄積性は認められなかった。

7.3　安全性の結果

7.3.1　曝露状況

男性被験者計 16 例を 2 コホートにランダム化し、ミガーラスタット塩酸塩溶液製剤又はプラセボを 1 日 2 回、経口投与した。Day 7 は朝のみ投与を行った。したがって、被験者への投与回数は計 13 回であった。2 用量の総投与量を以下に示す。

Cohort	Dose	Total Study Dose
1	50 mg	650 mg
2	150 mg	1950 mg

各コホートは 8 例で構成され、6 例にミガーラスタット塩酸塩溶液製剤を、2 例にプラセボを投与した。本試験中、有害事象による併用薬の投与は行われなかった。

7.3.2　有害事象

有害事象の発現部位は、皮膚及び皮下組織に加え、消化管系、神経系、呼吸器、胸郭及び縦隔系であった。有害事象はいずれも軽度で、治験薬と関連なし又は関連の可能性が低いと判定され

た。プラセボ投与被験者及びミガーラスタット塩酸塩溶液製剤 50 mg 投与被験者では有害事象は見られなかった。ミガーラスタット塩酸塩溶液製剤 150 mg を投与した被験者 6 例のうち 4 例（67%）で、試験治療下で発現した有害事象が 10 件見られた（表 2.7.6.7 - 8）。

試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象を表 2.7.6.7 - 9 に、また、試験治療下で発現した因果関係別の有害事象を表 2.7.6.7 - 10 に示す。

表 2.7.6.7 - 8　　FAB-CL-102 試験：ミガーラスタット塩酸塩溶液製剤 150 mg 投与例に発現した有害事象

Subject Number	Adverse Event (preferred term)		Relatedness to 150 mg AT1001	Onset time after dosing (dd:hh:mm)	Duration (dd:hh:mm)
9	Skin irritation	皮膚刺激	Unrelated	01:00:20	06:00:00
11	Headache	頭痛	Remote	00:00:41	00:01:00
	Erythema	紅斑	Remote	01:00:11	20:13:45
13	Dizziness	浮動性めまい	Remote	00:03:47	00:08:35
	Skin irritation	皮膚刺激	Unrelated	00:02:52	05:08:00
	Chapped lips	口唇のひび割れ	Unrelated	01:00:12	02:22:40
15	Dry throat	咽喉乾燥	Unrelated	00:06:48	03:02:00
	Rhinorrhoea	鼻漏	Unrelated	00:09:48	02:11:00
	Loose stools	軟便	Unrelated	00:10:48	00:00:10
	Skin lesion	皮膚病変	Remote	01:00:18	02:22:30

Source: m5.3.3.1.3 CSR Table 12.2.3:1

7.3.3　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

7.3.3.1　死亡

本試験期間中、死亡した被験者はいなかった。

7.3.3.2　その他の重篤な有害事象

本試験期間中、重篤な有害事象の発現はなかった。

7.3.3.3　その他の重要な有害事象

本試験期間中、その他の重要な有害事象の発現はなかった。

7.3.4　臨床検査値

本試験期間中、臨床検査パラメータについて臨床的に重要な所見は認められなかった。

7.3.5　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見

本試験期間中、バイタルサイン、心電図又は理学的検査について臨床的に重要な所見は認められなかった。

7.4　結論

本試験の目的は、健康男性被験者を対象とし、50 mg 及び 150 mg を漸増反復経口投与したときのミガーラスタット塩酸塩の安全性、忍容性及び PK を評価することであった。

ミガーラスタットは 50 mg 及び 150 mg を反復経口投与された健康男性被験者から安全かつ良好な忍容性を示した。

Day 1 の 50 mg と 150 mg との間で、AUC_{0-t} 及び C_{max}（平均値）に、概して用量比例性を上回る増加が見られた。一方、Day 7 において 50 mg から 150 mg に増量したときの AUC_{0-t} 及び C_{max} の増加は用量比例性を示した。

50 mg と 150 mg との間で、Day 1 の $t_{1/2}$（平均値）に大きな差は見られなかった（2.56 時間及び 2.44 時間）。

Day 1 における CL/F 及び Vz/F（平均値）は、増量に伴って減少した。この原因は明らかに、150 mg 1 日 2 回投与時の曝露量が用量比例値より高値を示したことにあった。CLr（平均値）は、投与量を 50 mg から 150 mg 増加させると、Day 1 では 4.52 L/h から 7.57 L/h に、また Day 7 では 6.22 L/h から 8.35 L/h にわずかに増加した。この結果から、腎外クリアランスもミガーラスタットの排泄に重要な役割を担っていることが示唆された。

尿中濃度分析法の定量限界及び Day 1 での 50 mg 投与群が 4 例であったことを考慮すると、投与後 12 時間までの尿中排泄率（%）は、いずれの用量及びいずれの投与日においても同様であると考えられた。

Day 1 の $AUC_{0-\infty}$ と Day 7 の AUC_{0-t} の比較から、ミガーラスタット塩酸塩溶液製剤 50 mg 反復投与時の PK が線形性を示すとの結論を下すことはできなかった。しかし、ミガーラスタット塩酸塩溶液製剤 150 mg 投与時の比率は許容範囲 80～125%に収まり、この結果から、用量 150 mg では PK が線形性である可能性が示唆された。

2 番目の対比の p 値が α 過誤 5%で統計的に有意であったことから（$p = 0.0008$）、定常状態に到達したとの結論は 2 用量ともに下せなかった。しかしながら、Day 5 と Day 7 との間に有意な蓄積性は認められなかった。

7.5　付録

7.5.1　TEAE

表 2.7.6.7 - 9　FAB-CL-102 試験：試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象

		Treatment Group			
Adverse Event*		**A Active**	**A Placebo**	**B Active**	**B Placebo**
Number of Adverse Events		0 (0%)	0 (0%)	10 (100%)	0 (0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害				
Chapped lips	口唇のひび割れ	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)
Loose stools	軟便	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)
Nervous system disorders	神経系障害				
Dizziness	浮動性めまい	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)
Headache	頭痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Dry throat	咽喉乾燥	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)
Rhinorrhoea	鼻漏	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害				
Erythema	紅斑	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)
Skin irritation	皮膚刺激	0 (0%)	0 (0%)	2 (20%)	0 (0%)
Skin lesion	皮膚病変	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)

Note: * Adverse events are classified according to MedDRA Version 7.1.
Note: Treatment A = AT-1001 1*50 mg or Placebo
Treatment B = AT-1001 1*150 mg or Placebo
Program: DM_P9:[HLAA23433.STSAS.TAB]TBLAE2A_AUTO.SAS 19APR2005 10:30
Source: m5.3.3.1.3 CSR Table 14.3.1.2

表 2.7.6.7 - 10　　FAB-CL-102 試験：試験治療下で発現した因果関係別の有害事象

Adverse Event*		Treatment Group	Number of Adverse Events	Severity			Relationship to Drug				
				Mild	Moderate	Severe	Unrelated	Remote	Possible	Probable	Definite
Chapped lips	口唇のひび割れ	B	1	1	0	0	1	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	B	1	1	0	0	0	1	0	0	0
Dry throat	咽喉乾燥	B	1	1	0	0	1	0	0	0	0
Erythema	紅斑	B	1	1	0	0	0	1	0	0	0
Headache	頭痛	B	1	1	0	0	0	1	0	0	0
Loose stools	軟便	B	1	1	0	0	1	0	0	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	B	1	1	0	0	1	0	0	0	0
Skin irritation	皮膚刺激	B	2	2	0	0	2	0	0	0	0
Skin lesion	皮膚病変	B	1	1	0	0	0	1	0	0	0

Note: * Adverse events are classified according to MedDRA Version 7.1.
Treatment A = AT-1001 1*50 mg or Placebo
Treatment B = AT-1001 1*150 mg or Placebo
Program: DM_P9:[HLAA23433.STSAS.TAB]TBLAE3A_AUTO.SAS 19APR2005 10:30
Source: m5.3.3.1.3 CSR Table 14.3.1.3

7.5.2　　死亡及び重篤な有害事象発現例の叙述

本試験期間中、死亡及び重篤な有害事象の発現はなかった。

8　AT1001-014 試験（評価資料、5.3.3.1.4 項）

試験の概要を表 2.7.6.8 - 1 に示す。

表 2.7.6.8 - 1　　AT1001-014 試験：試験の概要

試験番号	AT1001-014
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
開発の相	第 1 相
目的	主要目的： • [^{14}C]-ミガーラスタット塩酸塩 150 mg を単回経口投与したときの排泄プロファイル（尿、糞及び呼気中への排泄）を評価すること。 • [^{14}C]-ミガーラスタット塩酸塩 150 mg を単回経口投与し、ミガーラスタット[a]及び総放射能に関する血漿中濃度プロファイルを解明すること。 副次目的： • 健康被験者を対象とし、ミガーラスタット塩酸塩 150 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価すること。 • [^{14}C]-ミガーラスタットの赤血球浸透性の特徴を解明すること。 • [^{14}C]-ミガーラスタット塩酸塩 150 mg を単回経口投与したときの血漿、尿、胆汁及び／又は糞中のミガーラスタットに関する代謝プロファイルを解明するために必要なサンプルを採取すること（実施可能な場合）。 [a] ミガーラスタットの投与は塩酸塩製剤（ミガーラスタット塩酸塩）を用いて実施した。血漿中フリー体（ミガーラスタット）濃度を測定した。
試験デザイン	デザイン 本試験は、30 歳以上 55 歳以下の健康男性被験者 6 例を対象とし、放射標識したミガーラスタット塩酸塩の吸収、代謝、排泄を検討した、第 1 相、単施設、非盲検、単回投与試験であった。いずれの被験者に対しても入院前 28 日以内にスクリーニングを実施した。被験者は、投与後 10 日間入院し、追跡調査来院のため投与 28 日後に再度来院した。各被験者に、[^{14}C]-ミガーラスタット塩酸塩 150 mg（37 kBq）を含有する水溶液を単回経口投与した。投与後、実施医療機関での入院期間中の規定の時点に、血液、胆汁、呼気、尿及び糞の各検体を採取した。採取した個々の検体の総放射能の測定には、検体の放射性内容物及び計数法の感度に基づく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）を用いた。さらに、ミガーラスタットの血漿中及び尿中濃度には、バリデーション済みの液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析計（LC-MS/MS）を用いた。代謝プロファイルの評価並びに血漿、胆汁、尿及び糞中の代謝物の同定（可能な限り）については別途報告する。試験期間を通じて、臨床検査値、心電図、理学的検査、バイタルサイン及び有害事象（AE）のモニタリングにより安全性を評価した。 投与レジメン 一晩（10 時間以上）絶食後の Day 1 に、被験者に対して[^{14}C]-ミガーラスタット塩酸塩 37 kBq（1 µCi）を含有するミガーラスタット塩酸塩 150 mg 水溶液を単回経口投与した。被験者は投与後も約 6 時間絶食を続けた。

	手順と測定項目 *スクリーニング期間（試験組入れ前 28 日以内）：* 同意説明（試験特有の手順開始前）、既往歴、前投薬及び併用薬の使用、身長、体重、バイタルサイン、理学的検査、心電図、血液検体（血清生化学検査及び血液学的検査）、B 型、C 型肝炎及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）のスクリーニング、薬物及びアルコールの毒性スクリーニング、凝固因子、尿検査、血漿中放射能測定用血液検体 被験者は適格性基準を全て満たすこととした。 *入院期間：* Day −2 の夜から投与後 10 日まで *投与期間：* Day −1： 前投薬及び併用薬の使用、体重、バイタルサイン、理学的検査、心電図、血液学的検査、血清生化学検査、薬物及びアルコール毒性スクリーニング、尿検査、血漿中放射能測定用血液検体。 *血液採取：* 血漿中ミガーラスタット濃度測定及び血漿中放射能測定：Day 1 の投与前、投与 30 分後、1、1.5、2、3、4、6、8、12、16、24、36、48、72、96、120、144、168、192、216 及び 240 時間後。血中総放射能測定用及び代謝物プロファイリングのための血漿分離用の血液検体（30 mL）を投与前、投与後 2、4、6、24 及び 48 時間に追加採取した。 *胆汁採取：* Entero-Test カプセルを用いて投与前及び投与後に各 1 回採取した。投与前の検体採取では、各被験者は Day −1 の最後の食事から 2 時間以上経過後に Entero-Test カプセルを飲み込み、Day 1 の投与前に取り出した。投与後の検体採取では、各被験者は投与から約 2 時間後にカプセルを飲み込み、投与から約 6.5 時間後に取り出した。投与後の検体採取では、投与から約 5.5 時間後（ひもを引き上げる 1 時間前）に、胆汁排出を刺激するため Food Cue（食欲を誘発するような写真や物）を用いた。 *尿採取：* ミガーラスタット測定、放射能測定及び代謝物同定に用いる検体を Day 1 の投与前（−12～0 時間）、0～12 時間及び 12～24 時間、以後 Day 2 から Day 10 までは 24 時間間隔で採取し、最終検体を Day 11 の退院前に採取した。 *糞採取：* 放射能測定及び代謝物同定に用いる検体を投与前（−24～0 時間）、Day 1 から Day 10 まで、投与後の全ての排便時に採取し、最終検体を Day 11 の退院前に採取した。 *呼気：* 投与前、投与 2、4、6 及び 24 時間後に採取した。 *安全性：* 試験期間を通じ、臨床検査値、心電図、体重、理学的検査、バイタルサイン及び有害事象のモニタリングを評価した。 *退院：* 被験者は以下の項目を実施後、Day 11 の朝に退院した。 薬物動態測定用の血液、尿及び糞の採取、有害事象と併用薬の評価、血清生化学検査、血液学的検査、尿検査、体重、バイタルサイン、心電図、退院時理学的検査 *追跡調査（投与 28 日後）：*

	被験者は追跡調査として以下の項目を Day 28 に実施した。 血清生化学検査、血液学的検査、尿検査、体重、心電図、理学的検査、バイタルサイン、有害事象、併用薬の評価
診断及び主な選択基準	被験者：健康男性被験者 年齢：30 歳以上 55 歳以下 体格指数（BMI）：18.0 以上 30.0 kg/m^2 以下及び体重 60 kg 以上
被験者数（計画時及び解析時）	薬物動態：予定例数 6、組入れ例数 6、評価可能例数 6 安全性：予定例数 6、組入れ例数 6、評価可能例数 6
被験薬、用量、用法及びロット番号	実薬：[^{14}C]-ミガーラスタット塩酸塩 濃度：1.5 mg/mL 比放射能：37 kBq/ミガーラスタット塩酸塩 150 mg（1 μCi/ミガーラスタット塩酸塩 150 mg） 剤型：水溶液 [^{14}C] ミガーラスタット塩酸塩のバッチ番号：Q000000620 経口溶液のバッチ番号：AMH755EC/ORALSOL/01Sep11 製造者：Almac Sciences, Craigavon, Northern Ireland, UK（[^{14}C] ミガーラスタット塩酸塩） PRA, Zuidlaren, The Netherlands（1.5 mg/mL 水溶液、0.37 kBq/mL [^{14}C] ミガーラスタット塩酸塩）
対照治療、用量、用法及びロット番号	なし
投与期間	1 日
評価基準	*主要評価項目：* • 排泄率、累積排泄量及び投与量に対する回収率（%）を含む尿及び糞中の総放射能回収量 • 呼気中放射能 • 血漿中ミガーラスタット及び総放射能の薬物動態パラメータ *副次的評価項目：* • 臨床検査値、心電図、理学的検査、バイタルサイン及び有害事象 • 総放射能の血液/血漿濃度比率 • 血漿、尿、胆汁及び糞ホモジネート中の代謝物プロファイル *薬物動態パラメータ：* • 血液 － 投与 2、4、6、24 及び 48 時間後の血漿/血液中放射能濃度比 • 胆汁 － 放射能量（ng equivalents ミガーラスタット） • 血漿 －未変化体及び総放射能の AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{\%EXTRAP}$、C_{max}、t_{max}、K_{el}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F；未変化体 $AUC_{0-\infty}$/総放射能 $AUC_{0-\infty}$の比率、総放射能に占める代謝物の割合（血漿中及び血中放射能濃度、ng ミガーラスタット equivalents/ml）

	• 尿 － 採取間隔ごとの未変化体及び放射能の排泄量及び投与量に対する排泄率；最終採取時点までの未変化体及び放射能の排泄率及び累積排泄量；最終採取時点での未変化体累積排泄量/放射能累積排泄量の比率；無限大まで外挿した排泄率曲線下面積に基づく、残りの未変化体量と放射能量 • 糞 － 最終採取時点までの投与放射能に対する累積排泄率；無限大まで外挿した排泄率曲線下面積に基づく、残りの放射能量 • マスバランス －投与放射能に対する尿中及び糞中の放射能総回収率 • 未変化体及び放射能の腎クリアランス • 呼気 － 放射能の割合
解析方法	要約統計量として解析対象例数（N）、算術平均値、幾何平均値、標準偏差、変動係数、標準誤差、中央値、最小値及び最大値を算出した。 有害事象のコード化は MedDRA バージョン 14.0 を用いて行った。
実施医療機関	1 施設（オランダ）
試験実施期間	最初のスクリーニング日：2011 年 8 月 8 日 最終追跡調査日：2011 年 9 月 30 日

8.1　被験者の内訳及び被験者背景

計 12 例をスクリーニングにかけ、そのうち 6 例を試験に組み入れた。試験を中止した被験者又は試験から脱落した被験者はいなかった。6 例全例が治験実施計画書に従い試験を完了した（表 2.7.6.8 - 2）。

表 2.7.6.8 - 2　　AT1001-014 試験：被験者の内訳

		Number of subjects
Screened volunteers		12
Screening failures		1
ECG/high blood pressure	(1)	
Subjects approved but not dosed		5
Reserve	(4)	
Group full	(1)	
Subjects receiving medication		6
Completed subjects		6
Discontinued subjects		NA
Actual vs. planned safety population		6/6
Actual vs. planned PK population		6/6

Source: m5.3.3.1.4 CSR Table 2

本試験には人種の異なる男性被験者計 6 例が参加した。内訳は、白人が 3 例、アジア系が 1 例、黒人が 1 例及び白人と黒人の混血が 1 例であった。被験者 1 例はヒスパニック又はラテン系民族であった。平均年齢は 39 歳であり、被験者の年齢は、許容範囲（30 歳以上 55 歳以下）の中央値をわずかに下回った。BMI（平均値）は 26.3 kg/m^2 であり、許容範囲（18～30 kg/m^2）の中央値をわずかに上回った（表 2.7.6.8 - 3）。

表 2.7.6.8 - 3　　AT1001-014 試験：人口統計学的特性の要約統計量

Parameter	Classes	[14C]-labeled Migalastat HCl (N=6)
Age (years)	Mean (SD)	39 (9)
	Median	34
	Min-Max	32 - 51
Weight (kg)	Mean (SD)	82.8 (13.1)
	Median	84.2
	Min-Max	67.3 - 101.9
Height (cm)	Mean (SD)	177 (7)
	Median	176
	Min-Max	171 - 188
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	26.3 (3.1)
	Median	27.4
	Min-Max	21.5 - 29.1
Gender	Male	6 (100%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	1 (17%)
	not Hispanic or Latino	5 (83%)
Race	Asian	1 (17%)
	Black	1 (17%)
	White	3 (50%)
	White + black	1 (17%)

Source: m5.3.3.1.4 CSR Table 4

被験者はいずれも選択基準を満たし、除外基準に該当しなかった。既往歴に臨床的に重要な所見が認められた被験者はおらず、前投薬が記録された被験者もいなかった。薬物及びアルコールのスクリーニング並びに血清学的検査の結果は全例で陰性であった。

8.2　薬物動態の結果

ミガーラスタット及び放射能の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.8 - 4 に示す。

表 2.7.6.8 - 4　　AT1001-014 試験：血漿中放射能及びミガーラスタットに関する薬物動態パラメータの要約統計量（N = 6）

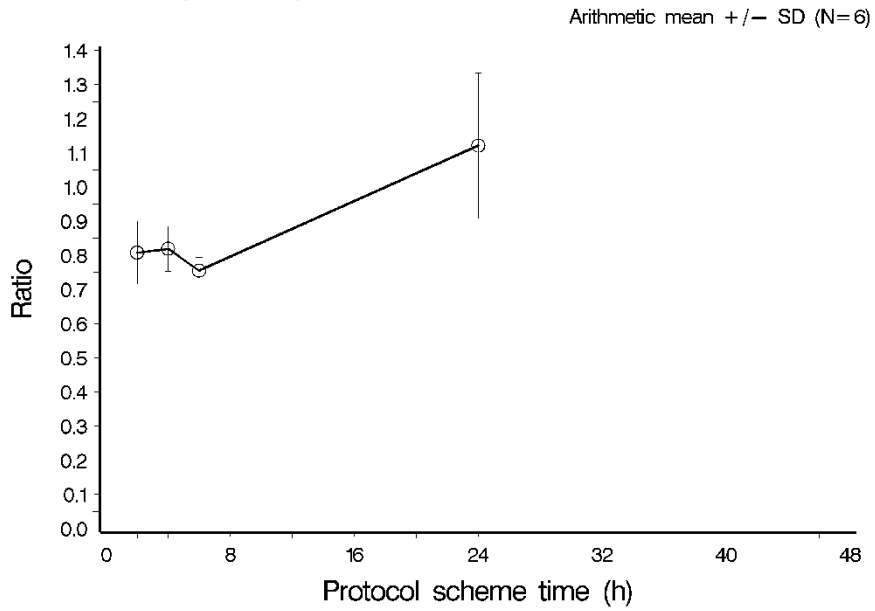
Analyte	C_{max} [a] (ng {eq}/mL)*	t_{max} [b] (h)	AUC_{0-t} [a] (ng {eq}·h/mL)*	$AUC_{0-\infty}$ [a] (ng {eq}·h/mL)*	$t_{1/2}$ [c] (h)
Radioacitivity [14C]	2246 (27)	4.00 (2.00-6.00)	18718 (14)	18849 (14)	7.68 (6.90)
Plasma Migalastat	1516 (27)	4.00 (2.00-6.00)	10957 (22)	11029 (22)	6.34 (2.50)

[a] Geometric mean (CV%)
[b] Median (range)
[c] Arithmetic mean (SD)
h = hour; N = number; * {eq} only applies to [14C]
Source: m5.3.3.1.4 CSR Table 5

[^{14}C]-ミガーラスタット塩酸塩 150 mg を経口投与したとき、血漿中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。血漿中放射能とミガーラスタットの $t_{1/2}$ に大きな差は見られなかった（それぞれ、7.68 時間及び 6.34 時間、平均値）（表 2.7.6.8 - 4）。$AUC_{0-\infty}$の未変化体／放射能は 0.59（平均値）であり、この結果から大部分の放射能はミガーラスタットに由来することが示され、代謝物も存在することが示唆された。

放射能の血液中/血漿中濃度比（平均値）は、投与後 2 時間から 6 時間まで比較的一定であった（範囲：0.76～0.82）。その後、投与 24 時間後に 1.12 まで上昇した（図 2.7.6.8 - 1）。投与 48 時間後では算出不能であった。これらのデータから、血漿と赤血球との間での放射能の平衡化は緩徐に進み、投与後 24 時間までに平衡状態に到達した可能性があり、放射能は若干赤血球に高い親和性を示すことが示唆された。

図 2.7.6.8 - 1　　AT1001-014 試験：放射能の血液中／血漿中濃度（平均値）の比率（± SD）



Source: m5.3.3.1.4 CSR Figure 2

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 2.7.6.8 - 5）。投与 96 時間後（Day 5）において、6 例はいずれも最大総回収量に到達した。放射能の主要排泄経路は尿であった（77.2%、平均値）。尿中排泄率の割合が高いことから、ミガーラスタットの良好な吸収性が示された。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（表 2.7.6.8 - 5）。尿中未変化体排泄率（平均値）は、投与量の約 64.5%であった（図 2.7.6.8 - 2）。放射能の 77.2%が尿中に排泄され、尿中未変化体排泄率を考慮するとミガーラスタットの代謝物が尿中に排泄される可能性を示している。ミガーラスタットの CLr（平均値）は

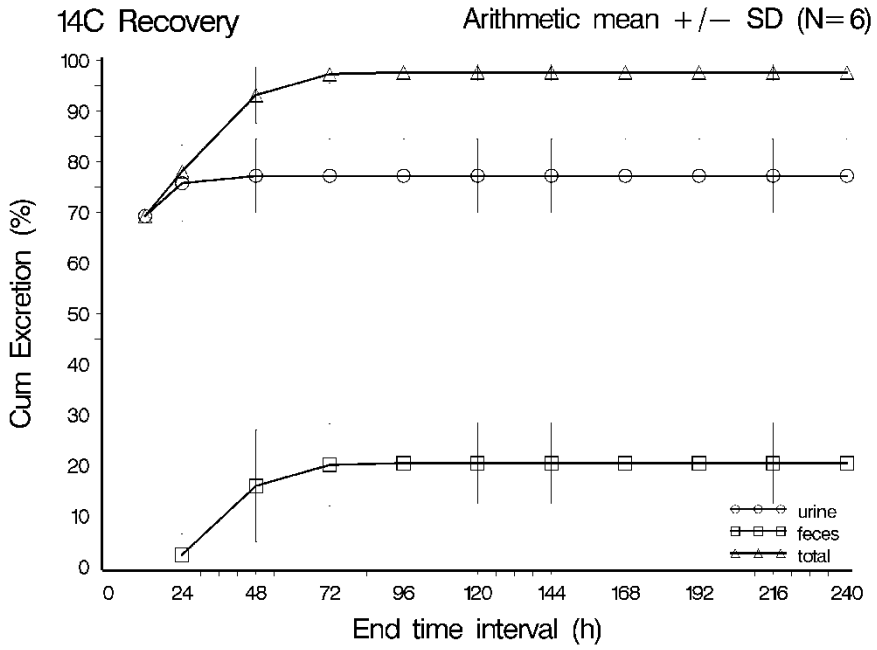
7.32 L/h であった（範囲：4.49～9.09 L/h）（図 2.7.6.8 - 2）。なお、呼気中に放射能は検出されなかった。

表 2.7.6.8 - 5　　AT1001-014 試験：放射能及びミガーラスタットの排泄パラメータの要約統計量（N=6）

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

N = number; 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
For t_{max} the median (range) is presented; Ae is amount (expressed as percent)
Source: m5.3.3.1.4 CSR Table 6

図 2.7.6.8 - 2　　AT1001-014 試験：放射能の尿及び糞中累積排泄プロファイル及び総回収率の算術平均値（± SD）



Source：m5.3.3.1.4 CSR Figure3

治験実施計画書に従い、血漿、尿及び糞中代謝プロファイルの評価及び代謝物の同定（可能な限り）については別途報告する（m5.3.3.1.4 CSR AT1001 ADME report）。

8.3　安全性の結果

8.3.1　　曝露状況

組み入れた 6 例全例に、^{14}C を 37kBq（1 μCi）含有する[^{14}C]-ミガーラスタット塩酸塩 150 mg を予定どおり単回経口投与した。全ての被験者を安全性解析の対象とした（表 2.7.6.8 - 6）。

表 2.7.6.8 - 6　　AT1001-014 試験：曝露状況

Subjects	Dose	Duration	Total exposure per subject	Number of subjects exposed
1, 2, 3, 4, 5, 6	150 mg [^{14}C]-labeled migalastat HCl	1 day (single dose)	150 mg	6

Source: m5.3.3.1.4 CSR Table 7

8.3.2　　有害事象

試験に組み入れた 6 例のうち 4 例に TEAE が計 6 件発現した。試験中の死亡又は他の重篤な有害事象の発現はなかった。有害事象により中止した被験者はいなかった。TEAE はいずれも一過性で、試験終了時には回復した。

6 件の TEAE はいずれも軽度であった。3 件の TEAE（被験者 1 に発現した頭痛及び下痢、被験者 4 に発現した頭痛）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。その他の TEAE は因果関係が否定された。

TEAE「頭痛」の発現件数は 2 件であった。他の TEAE の発現件数はいずれも 1 件であった（下痢、皮膚刺激、疲労、四肢損傷）

全体的に見て、被験者の 67%に、軽度、一過性の TEAE が 1 ないし 2 件発現した。健康男性被験者からなる本グループに[^{14}C]-ミガーラスタット塩酸塩 150 mg を単回投与したときの忍容性は概して良好であった。

試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象を表 2.7.6.8 - 7 に、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を表 2.7.6.8 - 8 に示す。

8.3.3　　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

8.3.3.1　　死亡

本試験期間中、死亡した被験者はいなかった。

8.3.3.2　　その他の重篤な有害事象

本試験期間中、重篤な有害事象の発現はなかった。

8.3.3.3　　その他の重要な有害事象

本試験期間中、その他の重要な有害事象の発現はなかった。

8.3.4　臨床検査値

臨床検査結果には臨床的に重要な所見は認められなかった。

8.3.5　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見

心電図、バイタルサイン、理学的検査又は体重測定値について臨床的に重要な所見は認められなかった。

8.4　結論

- 放射能 37 kBq（1 μCi）を含有する[^{14}C]-ミガーラスタット塩酸塩 150 mg を単回投与したとき、血漿中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、$t_{1/2}$ はいずれも約 6 時間（平均値）であった。
- 放射能の血液中/血漿中濃度比は 0.76～1.12 であり、この結果から、放射能は若干赤血球に分布しやすいことが示された。
- ミガーラスタットの吸収は良好であり、放射能の大部分が尿中に（77.2%、平均値）、残りが糞中（20.4%、平均値）に排泄された。呼気中に放射能は検出されなかった。
- $AUC_{0-\infty}$（平均値）の未変化体/放射能は 0.59 であり、総放射能の大部分は未変化体であることが示され、代謝物の存在も示唆された。
- 臨床検査値、心電図、バイタルサイン、理学的検査又は体重について臨床的に重要な所見は認められなかった。
- 健康男性被験者 6 例に対する[^{14}C]-ミガーラスタット塩酸塩 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。

8.5 付録

8.5.1 TEAE

表 2.7.6.8 - 7 AT1001-014 試験：試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象

system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	N=6
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	
Headache	頭痛	2 (33.3%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	
Diarrhoea	下痢	1 (16.7%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	
Skin irritation	皮膚刺激	1 (16.7%)
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 (16.7%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症	
Limb injury	四肢損傷	1 (16.7%)

Coding according to MedDRA version 14.0
Program: L—ae.sas,v1.1 (2011/11/04 15:34:45 GMT)
Source: m5.3.3.1.4 CSR Listing 16.2.6-1

表 2.7.6.8 - 8　　AT1001-014 試験：試験治療下で発現し因果関係が否定できない有害事象

system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	N=6
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	
Headache	頭痛	2 (33.3%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	
Diarrhoea	下痢	1 (16.7%)

Coding according to MedDRA version 14.0
Program: L—ae.sas,v1.1 (2011/11/04 15:34:45 GMT)
TEAEs with a relationship to the study drug of “unrelated” or “unlikely” related were considered to be unrelated.
Source: m5.3.3.1.4 CSR Listing 16.2.6-1

8.5.2　　死亡及び重篤な有害事象発現例の叙述

本試験期間中、死亡及び重篤な有害事象の発現はなかった。

9　AT1001-015 試験（評価資料、5.3.3.3.1 項）

試験の概要を表 2.7.6.9 - 1 に示す。

表 2.7.6.9 - 1　　AT1001-015 試験：試験の概要

試験番号	AT1001-015
試験の標題	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 AT1001 の安全性及び薬物動態を検討する非盲検試験
開発の相	第 1 相
目的	主要目的： 本試験の主要目的は、腎機能障害を有する被験者及び腎機能正常者を対象とし AT1001（ミガーラスタット塩酸塩、本剤）単回投与の安全性及び忍容性を検討することであった。 副次的目的： 本試験の副次的目的は、腎機能障害を有する被験者及び腎機能正常者を対象とし本剤を単回投与したときの薬物動態（PK）プロファイルを評価することであった。
試験デザイン	本試験は、軽度、中等度及び重度の腎障害を有する男性及び女性被験者［Cockcroft-Gault 式で算出したクレアチニンクリアランス（CL_{cr}）値に基づく分類］に絶食下で本剤 150 mg を単回経口投与して腎機能正常健康被験者と比較する、非盲検、非ランダム化、多施設、逐次群、安全性、忍容性及び薬物動態試験とした。軽度、中等度及び重度の腎障害を有する被験者にコホート 1 で本剤を投与した。治験担当医師及び治験依頼者はコホート 1 での安全性の結果をコホート 2 の投与前に評価し、受け入れ可能か検討した。 コホート 1： • 腎機能正常健康被験者 8 例（CL_{cr}90 mL/分以上） • 軽度腎障害を有する被験者 8 例（CL_{cr} 60 mL/分以上 90 mL/分未満） • 中等度腎障害を有する被験者 8 例（CL_{cr} 30 mL/分以上 60 mL/分未満） コホート 2： • 重度腎障害を有する被験者 8 例（CL_{cr} 15 mL/分以上 30 mL/分未満）
診断及び主な選択基準	腎機能正常健康被験者あるいは軽度又は中等度腎障害を有する 18 歳以上 70 歳以下の男性及び女性被験者並びに重度腎障害を有する 18 歳以上 75 歳以下の男性及び女性被験者で、体格指数（BMI）が 18.0 kg/m^2 以上 40.0 kg/m^2 以下の者。腎機能正常健康被験者及び軽度腎障害を有する被験者の間で年齢（± 5 歳）、BMI（± 15%）及び性別のばらつきを抑えるよう試みた。 Cockcroft-Gault 式を用いて算出した CL_{cr} に基づく腎機能障害の程度に従い、被験者をグループ分けした。 正常 ＝ CL_{cr} 90 mL/分以上 軽度 ＝ CL_{cr} 60 mL/分以上 90 mL/分未満 中等度 ＝ CL_{cr} 30 mL/分以上 60 mL/分未満 重度 ＝ CL_{cr} 15 mL/分以上 30 mL/分未満

被験者数（計画時及び解析時）	本試験には、最大 32 例の男性及び女性被験者を組み入れることとした。内訳は、軽度、中等度、又は重度腎障害を有する被験者を各 8 例、対照とする腎機能正常健康被験者を 8 例とした。腎機能正常健康被験者及び軽度腎障害を有する被験者の間で被験者背景［年齢（± 5 歳）、体格指数（BMI：± 15%）及び性別］をできるだけ一致させた。 被験者 32 例が本試験に組み入れられ、投与を受け、全例が完了した。被験者全例のデータを安全性及び薬物動態解析の対象とした。
被験薬、用量、用法及びロット番号	被験者全例に、DP ロット番号 W010396、パッケージロット番号 E08065-002L01 の本剤 150 mg を単回経口投与した。
対照治療、用量、用法及びロット番号	なし
投与期間	組入れ／スクリーニング期間：約 4 週間 入院期間：投与の約 24 時間前から投与の約 24 時間後まで 試験実施期間：約 8 ヵ月
評価基準	*安全性：* 本試験の安全性の評価項目は、有害事象（AE）、バイタルサイン、心電図、臨床検査値の評価、及び理学的検査とした。 *薬物動態：* 次の時点で薬物動態用血液検体を採取した：投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、15、24、48、72、96 及び 120 時間後。血漿中ミガーラスタット濃度に基づき、次の薬物動態パラメータを算出した：最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、終末の相消失半減期（$t_{1/2}$）、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（$AUC_{0-\infty}$）、λ_Z（消失速度定数）、CL/F（経口投与後のみかけのクリアランス）、V_d/F（経口投与後のみかけの分布容積）及び C_{48}（投与 48 時間後の濃度）
解析方法	腎機能障害を有する被験者の各コホート（軽度、中等度、及び重度；被験群）と腎機能正常群（対照群）との間で比較を行った。分散分析を実施し、解析前に C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の各データを自然対数に変換した。腎機能正常群に対する各腎障害群の平均値の 90%信頼区間を算出した。腎障害の影響については、各腎障害群と腎機能正常群の最小二乗幾何平均値の比率の 90%信頼区間を検討することで評価した。t_{max} の検討は Wilcoxon 順位和検定を用いて行った。 有害事象は MedDRA バージョン 13.1 を用いて読み替えた。
実施医療機関	4 施設（米国）
試験実施期間	2011 年 8 月 31 日～2012 年 4 月 23 日

9.1　被験者の内訳及び被験者背景

本試験に組み入れた被験者 32 例のうち、32 例が本剤の単回投与を受け、32 例が試験を完了した。被験者の内訳を表 2.7.6.9 - 2 に示す。

表 2.7.6.9 - 2　　AT1001-015 試験：被験者の内訳

Study Population: Safety

	Renal Function Group				
	Normal (N = 8) n (%)	Mild (N = 8) n (%)	Moderate (N = 8) n (%)	Severe (N = 8) n (%)	Overall (N = 32) n (%)
Enrolled	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	32 (100.0%)
Dosed	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	32 (100.0%)
Completed Study	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	32 (100.0%)
Withdrawn	---	---	---	---	---
Adverse Event	---	---	---	---	---
Withdrawal by Subject	---	---	---	---	---
Physician's decision	---	---	---	---	---
Lost to follow-up	---	---	---	---	---
Study Terminated by Sponsor	---	---	---	---	---
Death	---	---	---	---	---
Protocol violation	---	---	---	---	---
Other	---	---	---	---	---

n = number of subjects.
Reference: listing 16.2.1.1
Program Location: U:\Pharmacometrics\1004585\8233361\Pharmacometrics\STATS\Clinical\SAS\Tables\T1ds.sas
Program Run: 08OCT2012 pgrimes Program Status: FINAL
Source: m5.3.3.3.1 CSR Table 14.1-1

男性 23 例及び女性 9 例、合計 32 例を本試験に組み入れ、全例が試験を完了した。平均年齢は 64 歳であった。各腎機能群に 8 例を組み入れ、コホートの分類は FDA のガイダンスに則り CL_{cr} に基づいて行った [1]。被験者の背景を表 2.7.6.9 - 3 に示す。

[1] Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function-Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), March 2010, BP3.

表 2.7.6.9 - 3 AT1001-015 試験：人口統計学的特性

			Renal Function Group				
			Normal	Mild	Moderate	Severe	Overall
Demographic		Statistic	N = 8	N = 8	N = 8	N = 8	N = 32
Age (years)		Mean (min, max)	64 (54, 70)	66 (59, 69)	65 (57, 70)	61 (40, 74)	64 (40, 74)
Gender	Male	n (%)	6 (75.0%)	6 (75.0%)	6 (75.0%)	5 (62.5%)	23 (71.9%)
	Female	n (%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	3 (37.5%)	9 (28.1%)
Race	White	n (%)	7 (87.5%)	6 (75.0%)	7 (87.5%)	6 (75.0%)	26 (81.3%)
	Black or African American	n (%)	---	1 (12.5%)	---	2 (25.0%)	3 (9.4%)
	Asian	n (%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	---	3 (9.4%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	n (%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	4 (50.0%)	4 (50.0%)	18 (56.3%)
	Not Hispanic or Latino	n (%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	4 (50.0%)	4 (50.0%)	14 (43.8%)
Weight (kg)		Mean (min, max)	77.8 (64.5, 97.7)	73.6 (55.2, 98.6)	77.3 (54.1, 115.7)	77.5 (64.2, 90.0)	76.5 (54.1, 115.7)
Height (cm)		Mean (min, max)	170.7 (152.8, 182.0)	166.8 (158.0, 175.3)	167.9 (156.4, 175.0)	167.9 (158.0, 180.3)	168.3 (152.8, 182.0)
BMI (kg/m^2)		Mean (min, max)	26.7 (20.5, 31.8)	26.3 (22.1, 34.1)	27.3 (19.7, 37.8)	27.7 (22.0, 32.0)	27.0 (19.7, 37.8)

Source:m5.3.3.3.1 CSR Table 11.1

各腎機能群の被験者の平均年齢及び BMI に大きな差は見られなかった。すべての被験者は試験組入れ前に選択基準を満たし、除外基準に該当しなかった。

試験組入れ前に薬物レジメンが安定している被験者は、試験期間中に認められた薬剤を継続して使用した。被験者番号 004-014 は、中等度の有害事象とされた関節痛（両側性股関節痛、治験責任医師は治験薬と関連なしと判断）のため、アセチルサリチル酸（650 mg）の経口投与を 1 回受けた。被験者番号 001-032 は、慢性貧血（以前から存在する病態）治療のため鉄デキストラン複合体の静脈内投与を 1 回受けた。

9.2　薬物動態の結果

各腎機能コホートの t_{max}（中央値）は 2.50 時間～4.27 時間であり、腎障害の重症度が上がるにつれて延長した（表 2.7.6.9 - 4）。

表 2.7.6.9 - 4　　AT1001-015 試験：ミガーラスタットの t_{max} の統計解析

Parameter (unit)	Renal Function Group	N[a]	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		

[a] N = number of subjects.
Source:m5.3.3.3.1 CSR Table 11.4

ミガーラスタットの $t_{1/2}$（平均値）は 6.42 時間～32.3 時間であり、腎障害の重症度が上がるにつれて延長した。CL/F（平均値）は腎障害の重症度が上がるにつれて減少し、その範囲は 2.67 L/hr～12.1 L/hr であった。ミガーラスタットの AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$（平均値）は腎障害の重症度が上がるにつれて増大し、AUC_{0-t}（平均値）の範囲は 12,306ng·hr/mL～53,070 ng·hr/mL であった。C_{max}（平均値）の範囲は 1,868 ng/mL～2,191 ng/mL であり、いずれの腎機能群も同程度であった（表 2.7.6.9 - 5）。

表 2.7.6.9 - 5　　AT1001-015 試験：血漿中ミガーラスタットの薬物動態パラメータ（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)
$AUC_{0-\infty}$	(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)
$t_{½}$[b]	(hr)	6.42 (1.93)	7.66 (3.02)	22.2 (14.2)	32.3 (7.35)
λ_z	(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)
Vd/F	(L)	107 (38.0)	107 (37.7)	173 (102.3)	122 (43.7)
C_{48}[b]	(ng/mL)	5.70 (3.63)	9.34 (7.57)	64.5 (68.1)	334 (126)

[a] Median (Min, Max) presented for t_{max}.
[b] Arithmetic Mean (SD) is presented
Note, below the limit of quantification (BLQ) values were treated as 0 at predose and treated as missing after the last quantifiable concentration in a profile in PK analysis.
Source: m5.3.3.3.1 CSR Tables 11.2

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、軽度腎障害が 1.17（0.89～1.53）、中等度腎障害が 1.80（1.37～2.36）及び重度腎障害が 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、軽度腎障害が 1.04（0.79～1.38）、中等度腎障害が 0.89（0.67～1.18）及び重度腎障害が 0.99（0.75～1.31）であった（表 2.7.6.9 - 6）。

表 2.7.6.9 - 6 AT1001-015 試験：各腎機能障害群と正常腎機能群の血漿中ミガーラスタットの C_{max} 及び AUC の統計学的比較

Parameter (unit)	Renal Function Group	N[a]	Geometric Least Squares Means	Ratio of Geometric Least Squares Means Renally-impaired/Normal[b]	90% CI for the Ratio[b] (Lower, Upper)	Between Subject CV%
$AUC_{0-\infty}$ (hr·ng/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			
AUC_{0-t} (hr·ng/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			
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			

[a] N = number of subjects.
[b] The ratio and corresponding CI are back-transformed from the difference and confidence interval calculated on the log scale to the linear scale.
Source: m5.3.3.3.1 CSR Table 11.3

9.3　安全性の結果

9.3.1　　曝露状況

本試験に組み入れた被験者 32 例全例に本剤 150 mg を単回経口投与した。

9.3.2　　有害事象

試験全体で、被験者 14 例に TEAE が 21 件発現した。これらの TEAE のうち 9 件（5 例に発現）は治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象の報告はなかった（表 2.7.6.9 - 7）。

表 2.7.6.9 - 7　　AT1001-015 試験：有害事象の要約

	Renal Function Group				
	Normal (N=8)	**Mild (N=8)**	**Moderate (N=8)**	**Severe (N=8)**	**Overall (N=32)**
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]

( ) = Percentage of subjects with TEAEs　　[ ] = Number of TEAEs　　N = Number of subjects studied
Source: m5.3.3.3.1 CSR Table 12.1

試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象を表 2.7.6.9 - 8 に、また、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を表 2.7.6.9 - 9 に示す。

最も発現頻度の高い TEAE は頭痛（3 例に 3 件発現）であった。

大部分の TEAE（21 件中 20 件）は軽度で、中等度の TEAE は 1 件であった。重度の TEAE 又は重篤な有害事象の発現はなかった。因果関係を問わない TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の発現頻度は、いずれの腎機能群でも同程度であった。

9.3.3　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

9.3.3.1　死亡

本試験期間中、死亡した被験者はいなかった。

9.3.3.2　その他の重篤な有害事象

本試験期間中、重篤な有害事象の発現はなかった。

9.3.3.3　その他の重要な有害事象

本試験期間中、その他の重要な有害事象の発現はなかった。

9.3.4　臨床検査値

本試験では、腎障害を有する被験者群で予想されたとおり、すべての腎障害被験者の臨床検査値に異常が認められた。全ての腎機能正常健康被験者で基準範囲から外れた臨床検査値が散発的に認められた。本試験で見られた臨床検査値異常の多くは投与以前に存在し、本剤の投与とこれらの異常との間に関連性は示唆されなかった。

9.3.5　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見

バイタルサイン、心電図測定値又は理学的検査所見の変化と治験薬との間に関連はないと考えられた。

9.4　結論

本試験の主要目的は、腎機能障害被験者及び腎機能正常健康被験者に本剤を単回投与し、その安全性及び忍容性を検討することであった。本試験では、重篤な有害事象の報告はなかった。本試験における TEAE の発現頻度は低かった（TEAE の発現件数：計 21 件）。これらの TEAE のうち 9 件（5 例に発現）は治験薬との因果関係が否定されなかった。TEAE の発現頻度はいずれの腎機能群でも同程度であった。さらに、腎機能正常健康被験者を含むいずれの腎機能群でもバイタルサイン、心電図又は臨床検査値に顕著な変化は認められなかった。

予想されたとおり、試験期間中に腎障害を有するすべての被験者で臨床検査値に異常が見られた（BUN、クレアチニン、カルシウム、無機リン、カリウム、ナトリウム、尿酸及びグルコースなど）。また、すべて腎機能正常健康被験者で基準範囲から外れた臨床検査値が散発的に認められた。本試験で見られた臨床検査値異常の多くは Day −1 に既に存在し、本剤の投与により、これらのパラメータが変化することはないと思われた。

腎機能障害を有する被験者及び腎機能正常健康被験者に本剤を投与したときの臨床上の安全性評価に顕著な変化は見られなかった。本剤の忍容性は良好であった。

ミガーラスタットは主として尿中に未変化体として排泄される。正常腎機能群の $AUC_{0\text{-}t}$ と比較したとき、軽度腎機能群の $AUC_{0\text{-}t}$ は 1.2 倍、中等度腎機能群は 1.8 倍、重度腎機能群は 4.3 倍であった。腎障害の重症度が本剤単回投与後の C_{max} に大きく影響することはないと思われた。しかし、腎障害の重症度が上がるにつれて C_{48} 濃度の上昇が観察されており、中等度又は重度腎障害患者では本剤の反復投与後に蓄積の生じる可能性が示唆された。

以上、本試験では TEAE の発現頻度は低く、臨床上の安全性評価に顕著な変化は見られなかったことから、腎機能障害を有する被験者に本剤を単回投与することによる安全上の懸念は示唆されなかった。中等度及び重度腎障害を有する被験者では、本剤を単回投与したとき、血漿中のミガーラスタット曝露量（$AUC_{0\text{-}\infty}$及び $AUC_{0\text{-}t}$）が増大し、これに伴い $t_{1/2}$ も延長した。

9.5　付録

9.5.1　TEAE

表 2.7.6.9 - 8　　AT1001-015 試験：試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Renal Function Group Normal (N=8)	 Mild (N=8)	 Moderate (N=8)	 Severe (N=8)	 Overall (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]

System Organ Class Preferred Term		Renal Function Group Normal (N=8)	 Mild (N=8)	 Moderate (N=8)	 Severe (N=8)	 Overall (N=32)
Catheter Site Phlebitis	カテーテル留置部位静脈炎	0	0	1 (13%) [1]	0	1 (3%) [1]
Chest Discomfort	胸部不快感	0	0	0	1 (13%) [1]	1 (3%) [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 (3%) [1]
Rhonchi	低音性連続性ラ音	1 (13%) [1]	0	0	0	1 (3%) [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 (3%) [1]
Excoriation	擦過傷	0	0	1 (13%) [1]	0	1 (3%) [1]
Investigations	臨床検査	0	0	1 (13%) [1]	0	1 (3%) [1]
Blood Pressure Increased	血圧上昇	0	0	1 (13%) [1]	0	1 (3%) [1]
Metabolism and Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	0	0	0	1 (13%) [1]	1 (3%) [1]
Hypoglycaemia	低血糖症	0	0	0	1 (13%) [1]	1 (3%) [1]
Psychiatric Disorders	精神障害	0	0	1 (13%) [1]	0	1 (3%) [1]
Nightmare	悪夢	0	0	1 (13%) [1]	0	1 (3%) [1]
Renal and Urinary Disorders	腎および尿路障害	0	1 (13%) [1]	0	0	1 (3%) [1]
Pollakiuria	頻尿	0	1 (13%) [1]	0	0	1 (3%) [1]

System Organ Class Preferred Term		Renal Function Group Normal (N=8)	 Mild (N=8)	 Moderate (N=8)	 Severe (N=8)	 Overall (N=32)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (13%) [1]	0	1 (3%) [1]
Erythema	紅斑	0	0	1 (13%) [1]	0	1 (3%) [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 2.7.6.9 - 9　　AT1001-015 試験：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（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Renal Function Group Normal (N=8)	 Mild (N=8)	 Moderate (N=8)	 Severe (N=8)	 Overall (N=32)
Overall Total		1 (13%) [1]	2 (25%) [3]	1 (13%) [3]	1 (13%) [2]	5 (16%) [9]
Nervous System Disorders	神経系障害	0	1 (13%) [1]	1 (13%) [1]	1 (13%) [2]	3 (9%) [4]
Headache	頭痛	0	1 (13%) [1]	1 (13%) [1]	1 (13%) [1]	3 (9%) [3]
Somnolence	傾眠	0	0	0	1 (13%) [1]	1 (3%) [1]
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	1 (13%) [1]	0	1 (13%) [1]	0	2 (6%) [2]
Diarrhoea	下痢	0	0	1 (13%) [1]	0	1 (3%) [1]
Dry Mouth	口内乾燥	1 (13%) [1]	0	0	0	1 (3%) [1]
Psychiatric Disorders	精神障害	0	0	1 (13%) [1]	0	1 (3%) [1]
Nightmare	悪夢	0	0	1 (13%) [1]	0	1 (3%) [1]
Renal and Urinary Disorders	腎および尿路障害	0	1 (13%) [1]	0	0	1 (3%) [1]
Pollakiuria	頻尿	0	1 (13%) [1]	0	0	1 (3%) [1]
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (13%) [1]	0	0	1 (3%) [1]
Nasal Congestion	鼻閉	0	1 (13%) [1]	0	0	1 (3%) [1]

N = Number of subjects studied　　( ) = Percentage of subjects with TEAEs　　[ ] = Number of TEAEs.
Events were coded using MedDRA (Version 13.1)
Note:　System organ class is sorted in descending order based on data in Overall column.　Preferred Term is sorted in descending order within SOC.
Source: m5.3.3.3.1 CSR Table 12.3
Any AE assessed as unlikely or unrelated would have been considered “not related” to study medication

9.5.2　　死亡及び重篤な有害事象発現例の叙述

本試験期間中、死亡及び重篤な有害事象の発現はなかった。

10　AT1001-013 試験（参考資料、5.3.3.4.1 項）

試験の概要を表 2.7.6.10 - 1 に示す。

表 2.7.6.10 - 1　　AT1001-013 試験：試験の概要

試験番号	AT1001-013
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
開発の相	第 2a 相
目的	**主要目的：** • ファブリー病患者を対象とし、アガルシダーゼの投与 2 時間前にミガーラスタット塩酸塩（本剤）150 mg 及び 450 mg を投与したときの、アガルシダーゼの安全性及び血漿中薬物動態に対する影響を明らかにすること。 • ファブリー病患者を対象とし、アガルシダーゼの投与 2 時間前に本剤 150 mg を投与したときの、ミガーラスタットの安全性及び血漿中薬物動態に対するアガルシダーゼの影響を明らかにすること。 **副次目的：** アガルシダーゼ投与後の α-ガラクトシダーゼ A（α-Gal A）の皮膚分布に対する本剤 150 mg 及び 450 mg の影響を明らかにすること。
試験デザイン	この非盲検、非ランダム化試験は、二つのステージで構成した。本剤の 2 用量（150 mg 及び 450 mg）と、以下に示す遺伝子組換えアガルシダーゼの各用量の相互作用を評価した：アガルシダーゼ アルファ 0.2 mg/kg（Replagal®）、アガルシダーゼ ベータ 0.5 mg/kg（Fabrazyme®）又はアガルシダーゼ ベータ 1.0 mg/kg（Fabrazyme®） • アガルシダーゼ（アガルシダーゼ アルファ 0.2 mg/kg、アガルシダーゼ ベータ 0.5 mg/kg 又はアガルシダーゼ ベータ 1.0 mg/kg）の薬物動態及び安全性に対する本剤 150 mg の影響並びに本剤 150 mg の薬物動態及び安全性に対するアガルシダーゼの影響を評価するため、本試験のステージ 1 をスクリーニング来院と三つの投与期で構成した。 • アガルシダーゼ（アガルシダーゼ アルファ 0.2 mg/kg、アガルシダーゼ ベータ 0.5 mg/kg 又はアガルシダーゼ ベータ 1.0 mg/kg）の薬物動態及び安全性に対する本剤 450 mg の影響を評価するため、本試験のステージ 2 をスクリーニング来院と二つの投与期で構成した。 各ステージでは以下の表に示す投与順に従って被験者は投与された。

	ステージ 1	ステージ 2
第 1 期	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 又は 1.0 mg/kg を静脈内投与。	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 又は 1.0 mg/kg を静脈内投与。

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>第 2 期</td><td>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 又は 1.0 mg/kg の静脈内投与開始 2 時間前に本剤 150 mg（1 カプセル）を単回経口投与。</td><td>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 又は 1.0 mg/kg の静脈内投与開始 2 時間前に本剤 450 mg（3 × 150 mg カプセル）を単回経口投与。</td></tr>
<tr><td>第 3 期</td><td>本剤 150 mg（1 カプセル）を単回経口投与。</td><td>---</td></tr>
</table>

適格性基準を満たす被験者の最初の 10～12 例（最低 4 例をアガルシダーゼ アルファ投与例、残りをアガルシダーゼ ベータ投与例とした）をステージ 1 に組み入れることとした。ステージ 1 を最初に完了した最初の 4 例以上の被験者から安全性と忍容性の情報を収集し、これを検討した上でメディカルモニター（Amicus Therapeutics, Inc.）及び治験責任医師がステージ 2 の投与開始を決定した。ステージ 1 を 6 例以上が完了した後、アガルシダーゼ ベータ投与例をステージ 2 に割り付けた。ステージ 1 を 4 例以上が完了した後、アガルシダーゼ アルファ投与例をステージ 2 に割り付けた。ステージ 2 では本剤 450 mg と酵素補充療法（ERT）（アガルシダーゼ アルファ又はベータのいずれか）を併用で少なくとも 4 例に投与することとした。
アガルシダーゼ アルファの投与は 40 分注入、アガルシダーゼ ベータの投与は 2 時間注入とした。第 1 期と第 2 期の注入時間を等しくするよう最大限に調整した。測定表のスケジュールに定める時点で、以下に示す手順／測定を実施した：同意説明、既往歴及び人口統計学的データ、推算糸球体濾過量（eGFR）、理学的検査、心電図、バイタルサイン、併用薬、臨床検査（血液学的検査、血清生化学検査、凝固プロファイル及び尿検査）、尿中グロボトリアオシルセラミド（GL-3）/尿中グロボトリアオシルスフィンゴシン（lyso-Gb3）、血漿中 lyso-Gb3、薬物動態（PK）用採血、皮膚生検、白血球（WBC）及び血漿中 α-Gal A レベル用採血、抗体価並びに有害事象（AE）。</td></tr>
<tr><td>診断及び主な選択基準</td><td>年齢 18 歳～65 歳、試験参加前にアガルシダーゼ ベータの安定用量（0.3～1.0 mg/kg）又はアガルシダーゼ アルファの安定用量（0.2 mg/kg 以上）の投与を 1 ヵ月以上受け、スクリーニング来院前の注入回数が 2 回以上あり、スクリーニング時のクレアチニンクリアランス推定値が 50 mL/分以上のファブリー病男性患者を試験に組み入れた。酵素の安定用量とは、用量の変動幅が ± 20%以内の場合と規定した。</td></tr>
<tr><td>被験者数（計画時及び解析時）</td><td>各用量（アガルシダーゼ ベータ + 本剤 150 mg、アガルシダーゼ ベータ + 本剤 450 mg、アガルシダーゼ アルファ + 本剤 150 mg 及びアガルシダーゼ アルファ + 本剤 450 mg）ごとに、2 種類のアガルシダーゼいずれかを使用している被験者約 4～6 例をそれぞれ組入れることとし、評価可能例数の目標は計 18～24 例とした。</td></tr>
<tr><td>被験薬、用量、用法及びロット番号</td><td>ステージ 1 ではミガーラスタット塩酸塩 150 mg を含有するカプセル剤（本剤 150 mg）、ステージ 2 では本剤 450 mg（3 カプセル）をいずれも経口投与した。
バッチ番号：E07889-001L01、E07889-002L01、E07889-003L01、E07889-005L1 及び E07889-006L。</td></tr>
<tr><td>対照治療、用量、用法及びロット番号</td><td>アガルシダーゼ アルファの用量は 0.2 mg/kg、アガルシダーゼ ベータの用量は 0.5 mg/kg 又は 1.0 mg/kg とした。いずれもキャリブレーション済みの注入ポンプを用い静脈内投与した。</td></tr>
</table>

	アガルシダーゼ アルファ（Replagal®）及びアガルシダーゼ ベータ（Fabrazyme®）はいずれも市販製品を用いた。試験参加時点で被験者は既にこれらの薬剤を使用していたことから、バッチ番号の情報は収集しなかった。
投与期間	最長 4.5 ヵ月間
評価基準	**主要評価項目：** • 血漿中アガルシダーゼの薬物動態パラメータ。アガルシダーゼの単剤を静脈内投与後及び本剤の経口投与併用下での投与後、α-Gal A の活性レベル（α-Gal A 酵素活性）及び総 α-Gal A タンパク質レベルを測定し、これに基づいて以下のパラメータを算出：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 AUC（$AUC_{0-\infty}$）、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）及び終末相の消失半減期（$t_{1/2}$）。 • 本剤の単剤単回経口投与後及びアガルシダーゼ併用投与後の、血漿中ミガーラスタット薬物動態パラメータ：AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$。 • 安全性変数：有害事象（注入部位反応を含む）、臨床検査、心電図、理学的検査及びバイタルサイン。 **副次的評価項目：** • アガルシダーゼの単剤投与及び本剤との併用投与から 24 時間後及び 7 日後の、α-Gal A の皮膚取込み。α-Gal A 活性レベル及び総 α-Gal A タンパク質レベルを測定し、これに基づいて算出。 **探索的評価項目**： • 各アガルシダーゼの投与前及び投与 14 日後の、GL-3 尿中排泄。 • 白血球中の α-Gal A 酵素活性。アガルシダーゼの投与開始前、投与 2、4、24 時間後及び 7、14 日後に測定。 • 抗体価（免疫グロブリン G［IgG］）。アガルシダーゼの注入開始前に測定。 • lyso-Gb_3 の血漿中濃度及び lyso-Gb_3 の尿中排泄。各アガルシダーゼの投与前及び投与 14 日後。
解析方法	統計解析の計画の詳細は m5.3.3.4.1 CSR Appendix 16.1.9 に添付した最終統計解析計画書（SAP）に示す。試験の解析を目的として以下に示す二つの被験者集団を定めた。 • 安全性解析対象集団：本集団は、アガルシダーゼ又は本剤の投与を 1 回以上受けた全ての被験者を対象とした。安全性の解析はいずれも安全性解析対象集団を用いて行った。被験者の解析は、受けた投与に基づいて行った。 • 薬物動態解析対象集団：本集団は、評価可能な薬物動態パラメータのデータを有し、いずれかのステージにおいて少なくとも第 1 期及び第 2 期を適切に完了した全ての被験者を対象とした。薬物動態解析はいずれも薬物動態解析対象集団を用いて行った。 ミガーラスタットの血漿中濃度、α-Gal A の血漿中活性レベル、α-Gal A の皮膚活性レベル、α-Gal A の白血球中活性レベル、総 α-Gal A タンパク質レベル（血漿、皮膚、尿）、GL-3 の尿中レベル、lyso-Gb_3 の尿中レベル、lyso-Gb_3 の血漿中レベル及び血漿中 IgG 抗体価について被験者別に一覧化した。有害事象は、被験者別に一覧化し、MedDRA バージョン 15.0 を用いて読み替えた。
実施医療機関	10 施設（オーストラリア：2 施設、ベルギー：1 施設、カナダ：1 施設、オランダ：1 施設、米国：5 施設）

試験実施期間	初回観察日：2011 年 2 月 2 日 最終観察日：2012 年 10 月 9 日

結果の要約

被験者の内訳及び背景：

本試験全体では被験者 23 例が投与を受け、いずれの被験者も試験を完了した。ステージ 1 では被験者 12 例に本剤 150 mg が投与された。ステージ 2 では被験者 11 例に本剤 450 mg が投与された。

被験者はいずれもファブリー病の男性で、年齢は 22～60 歳であった。体格指数（BMI）は 18.4～29.2 kg/m^2、eGFR は 52～140 mL/分/1.73 m^2 であった。いずれの被験者も、心血管系に異常が少なくとも 1 箇所みられた。被験者 23 例のうち 21 例（91.3%）の異常はファブリー病に関連した異常であった。

薬物動態及び薬力学的結果：

主要評価項目

血漿中の α-Gal A 活性に対するミガーラスタットの影響

アガルシダーゼ アルファ 0.2 mg/kg、あるいはアガルシダーゼ ベータ 0.5 mg/kg 又は 1.0 mg/kg の併用下で、本剤 150 mg 及び 450 mg を単回経口投与したとき、ファブリー病患者 23 例のうち 22 例（95.7%）において、アガルシダーゼの全身曝露量（血漿中 α-Gal A 活性の AUC）が、アガルシダーゼ単剤投与時の 1.2 倍～5.1 倍に増加した。増加が最も大きかったのは（4.1 倍）アガルシダーゼの最低用量（0.2 mg/kg、本剤 150 mg と併用下）で、増加が最も小さかったのは（2.0 倍）最高用量（アガルシダーゼ 1.0 mg/kg、本剤 150 mg 又は 450 mg との併用下）であった。α-Gal A 活性の $AUC_{0-\infty}$比の増加率（平均値）は、本剤 150 mg 併用時が 2.9 倍、本剤 450 mg 併用時が 2.4 倍であった。このように、α-Gal A 活性の上昇の程度は、本剤の用量とは相関しなかった。

血漿中総 α-Gal A タンパク質レベルに対する血漿中ミガーラスタットの影響

アガルシダーゼ アルファ 0.2 mg/kg、あるいはアガルシダーゼ ベータ 0.5 mg/kg 又は 1.0 mg/kg と、本剤の併用は、血漿中総 α-Gal A タンパク質濃度に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。しかし、アガルシダーゼ ベータ 1.0 mg/kg 投与被験者では、ミガーラスタットの併用により、血漿中の総 α-Gal A タンパク質濃度に増加傾向が見られた。

ミガーラスタットの血漿中薬物動態

ミガーラスタットの血漿中薬物動態にアガルシダーゼの併用は強い影響を及ぼさなかった（本剤 150 mg 単剤の AUC（平均値）に対するアガルシダーゼ併用下での本剤 150 mg の AUC の比率＝1.06）。450 mg と 150 mg の間にはほぼ用量比例性の関係が見られた［150 mg の AUC（平均値）に対する 450 mg の AUC の比率＝2.57］。ファブリー病患者に単回投与したときのミガーラスタットの薬物動態は、健康被験者での成績と同様であった。

副次的評価項目

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

アガルシダーゼ単剤に比べ、本剤 150 mg 又は 450 mg の併用では、Day 2 に採取した皮膚生検中の α-Gal A 活性酵素レベルに一貫性のある上昇が見られ（ファブリー病患者 23 例中 19 例、82.6%）、α-Gal A の組織取込みが上昇するという Proof-of-Concept が立証された。アガルシダーゼ単剤に比べ、ミガーラスタット併用時に見られた α-Gal A 活性レベルの上昇は、アガルシダーゼ 0.2 mg/kg 群及び 0.5 mg/kg 群では、本剤の用量に依存的であった。ベースラインと比較したとき、皮膚中 α-Gal A 活性レベルの上昇は概ねアガルシダーゼの用量に依存性であった。

探索的評価項目

GL-3 尿中濃度に対する血漿中ミガーラスタットの影響

アガルシダーゼ アルファ 0.2 mg/kg、あるいはアガルシダーゼ ベータ 0.5 mg/kg 又は 1.0 mg/kg の併用下で本剤 150 mg 又は 450 mg を単回経口投与したとき、その GL-3 尿中濃度に対する影響は、被験者内のばらつきが大きく、解釈不能であった。本単回投与試験において、GL-3 の尿中濃度に対し投与の影響を言及するような前向きな仮説を立てなかった。

アガルシダーゼの白血球への分布に対する血漿中ミガーラスタットの影響

全体的には、本剤 150 mg 及び 450 mg により、活性 α-Gal A の白血球への取込みが増加した。この影響は、全てのアガルシダーゼ投与群で Day 14 まで観察された。アガルシダーゼ単剤投与と比較したとき、アガルシダーゼと本剤 150 mg 又は 450 mg との併用では、白血球中の総 α-Gal A タンパク質に、24 時間までに限って、増加が見られた（例外は Day 7 でも高値が見られた 3 例）。

抗体価（IgG）

試験に組み入れられた被験者 23 例のうち、ステージ 1 の 5 例およびステージ 2 の 5 例で血漿中 IgG 抗体価が陽性を示し、その抗体価の範囲は 12,800～819,200 であった。ステージ 1 で抗体価が陽性を示した 5 例のうち 4 例では、第 1 期の Day 1 から第 2 期の Day 1 まで抗体価に変化はみられなかったが、1 例では第 2 期の抗体価が第 1 期より低下した。ステージ 2 で抗体価が陽性を示した 5 例のうち 4 例では、第 2 期の抗体価が第 1 期より低下したが、1 例では、それぞれの期の Day 1 に抗体価が同じ値を示した。全体的には、第 2 期の抗体価が第 1 期より下がった 5 例のうち 4 例の低下率は 50%、1 例の低下率は 75%であった。第 1 期と第 2 期の間に抗体価が上昇した被験者はいなかった。

血漿中 lyso-Gb_3 及び lyso-Gb_3 の尿中排泄に対する血漿中ミガーラスタットの影響

いずれの投与群でも、血漿中 lyso-Gb_3 濃度（平均値）の推移は、第 1 期と第 2 期の Day 1、7 及び 14 を通じて、比較的安定と判断された。本剤 150 mg + アガルシダーゼ ベータ（0.5 mg/kg 及び 1.0 mg/kg）群以外の全投与群では、第 1 期と第 2 期の Day 7 と 14 を通じ、あるいは第 1 期と第 2 期の間で、血漿中 lyso-Gb_3 濃度のベースラインからの変化量（平均値）に意義のある差は見られなかった。本剤 150 mg + アガルシダーゼ ベータ（0.5 mg/kg 及び 1.0 mg/kg）群では結果にばらつきが見られた。本剤 150 mg + アガルシダーゼ ベータ（0.5 mg/kg 及び 1.0 mg/kg）群以外の全投与群では、第 1 期と第 2 期の Day −1、1 及び 14 を通じ、lyso-Gb_3 の尿中濃度に 3 倍を超える変動はみられず、したがって、この期間の推移は比較的安定と判断された。本剤 150 mg + アガルシダーゼ ベータ（0.5 mg/kg 又は 1.0 mg/kg）群では結果（平均値）にばらつきが見られた。

これらの結果から、アガルシダーゼ単剤投与と比較したとき、男性ファブリー病患者に対し、アガルシダーゼ アルファ 0.2 mg/kg、あるいはアガルシダーゼ ベータ 0.5 mg/kg 又は 1.0 mg/kg との併用下で本剤 150 mg 又は 450 mg を単回投与しても、血漿中及び尿中 lyso-Gb_3 濃度に対し、意義のある又は認識可能な影響はみられないことが示唆された。本単回投与試験において、lyso-Gb_3 の血漿及び尿中濃度に対し投与の影響を言及するような前向きな仮説を立てなかった。

安全性の結果：

- 全体では、ステージ 1 の期間中に TEAE が発現した被験者数は、12 例のうち、第 1 期が計 8 例、第 2 期が計 2 例、第 3 期が計 5 例であった。ステージ 2 の期間中に TEAE が発現した被験者数は、11 例のうち、第 1 期が計 4 例、第 2 期が計 5 例であった。
- 全体で最も頻度の高かった TEAE は、頭痛（n = 5）、下痢（n = 3）、心雑音（n = 2）、悪心（n = 2）、末梢性浮腫（n = 2）、錯感覚（n = 2）及び呼吸困難（n = 2）であった。ステージ 1 における有害事象の発現例数は、心雑音、末梢性浮腫及び頭痛がそれぞれ 2 例、錯感覚、下痢及び呼吸困難がそれぞれ 1 例であった。ステージ 2 における有害事象の発現例数は、頭痛が 3 例、下痢及び悪心がそれぞれ 2 例、呼吸困難及び錯感覚がそれぞれ 1 例であった。
- ステージ 1 の期間中、因果関係が否定できない TEAE はみられなかった。ステージ 2 の期間中、アガルシダーゼ アルファ 0.2 mg/kg の投与を受けた被験者 2 例に、軽度の因果関係が否定できない TEAE が発現した。被験者 1 例では、第 2 期（Day 15）に、投与関連事象（投与に関する特定なし）とされた嗜眠及び悪心が発現し、別の 1 例では、第 1 期（Day 2）に、処置後（アガルシダーゼ注射後）出血が発現した。因果関係が否定できない事象はいずれも、特に処置を行うことなく 3 日以内に回復した。
- 本試験では、TEAE による死亡や治験薬の投与中止はなかった。

- 本試験期間中、アガルシダーゼ ベータ 0.5 mg/kg 投与カテゴリーの 1 例に重篤な有害事象が 2 件発現した。1 件は、投与開始前に発現し重篤な有害事象とされた一過性の脳虚血発作で、2 日後、ステージ 1 に入る前に回復した。もう 1 件は、ステージ 2 の第 1 期において、試験治療下で発現し重篤な有害事象とされたファブリー病関連の急性疼痛及び先端異常感覚であり、翌日回復した。これらの重篤な有害事象については、治験薬との因果関係が否定された。
- 試験期間中に発現した TEAE の大部分は軽度で、中等度の TEAE が発現した被験者は 6 例（ステージ 1：2 例、ステージ 2：4 例）、重度の TEAE が発現した被験者は 2 例（各ステージ 1 例ずつ）であった。重度の事象（ステージ 1、第 1 期、Day 9 に発症した重度の錯感覚及びステージ 2、第 2 期、Day 2 に発症した一過性黒内障）は 2 件とも非重篤、治験薬と関連の可能性が低い若しくは関連なしと判断され、発症当日に回復した。
- 試験期間中、バイタルサイン測定値、理学的検査、臨床検査パラメータ及び心電図記録に臨床的に問題となる傾向は特に見られなかった。

結論：

- アガルシダーゼとの併用下で本剤 150 mg 及び 450 mg を単回経口投与したとき、ファブリー病患者 23 例のうち 22 例（95.7%）において、α-Gal A 活性の全身レベルが、アガルシダーゼ単剤（用量範囲：0.2 mg/kg～1.0 mg/kg）投与時の 1.2 倍～5.1 倍に増加した。
- アガルシダーゼ アルファ 0.2 mg/kg、あるいはアガルシダーゼ ベータ 0.5 mg/kg 又は 1.0 mg/kg と、ミガーラスタットの併用は、血漿中総 α-Gal A タンパク質レベルに統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。しかしながら、アガルシダーゼ ベータ 1.0 mg/kg 投与被験者では、ミガーラスタットの併用により、血漿中総 α-Gal A タンパク質に増加傾向が見られた。
- 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）との併用は、ミガーラスタットの血漿中曝露量に影響を及ぼさなかった。
- ミガーラスタットとアガルシダーゼ（用量範囲：0.2 mg/kg～1.0 mg/kg）の併用により、ファブリー病患者 23 例のうち 19 例（82.6%）で Day 2 に採取した皮膚生検中の α-Gal A 活性レベルに上昇が見られた。この作用は、アガルシダーゼ 0.2 mg/kg 群及び 0.5 mg/kg 群では、ミガーラスタットの用量に依存性であった。皮膚中の α-Gal A 活性レベルの上昇は概してアガルシダーゼの用量に依存性であった。
- 本剤 150 mg 及び 450 mg とアガルシダーゼとを併用したときの忍容性は概して良好であった。

11　AT1001-010 試験（評価資料、5.3.4.1.1 項）

試験の概要を表 2.7.6.11 - 1 に示す。

表 2.7.6.11 - 1　　AT1001-010 試験：試験の概要

試験番号	AT1001-010
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
開発の相	第 1 相
目的	本試験の主要目的は、健康被験者を対象とし、プラセボを対照として、ミガーラスタット塩酸塩の予定される臨床用量 150 mg を単回経口投与したときの心室再分極に対する影響を評価すること、健康被験者を対象とし、プラセボを対照としてミガーラスタット塩酸塩の予定される臨床用量を超える用量 1250 mg を単回経口投与したときの心室再分極に対する影響を評価すること、並びに投与日に測定した心電図を用いて t_{max} 時点における QTc 間隔［QTcB、QTcF、及び QTci（被験者ごとに補正）に基づいて補正］のベースラインからの変化量を評価することとした。 本試験の副次目的は、QTc 間隔の長さとミガーラスタットの血漿中濃度との間に薬力学的関係があるかどうか検討すること、健康被験者を対象として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経口投与し、更なるミガーラスタットの薬物動態情報を収集すること、並びに更なる安全性情報を取得することとした。
試験デザイン	本試験は、絶食条件下で行うランダム化、二重盲検、二重ダミー、比較、プラセボ及び実薬対照 4×4 群クロスオーバー試験とした。被験者は、第 1 期 Day 1 の投与の 2 日前に実施医療機関に来院し、第 1 期の投与 24 時間後、治験手順完了まで入院した。被験者はランダム化され、4 種類の投与順の一つに従い 4 用量群全ての投与を受けた（m5.3.4.1.1 CSR Appendix 16.1.7）。次いで、被験者は 7 日間のウォッシュアウト期を経た。ウォッシュアウト期の後、被験者は、第 2、3 及び 4 期の Day 1 の投与約 16 時間前に実施医療機関を再訪し、ランダム割付けに従って次の投与を受けた（m5.3.4.1.1 CSR Appendix 16.1.7）。被験者は、第 2、3 及び 4 期の Day 2 の投与 24 時間後、治験手順完了まで入院した。被験者は、試験離脱のため、第 4 期の投与から 6 日後に実施医療機関を再訪した。 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溶液（用量 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（臨床用量を超える用量）：ミガーラスタット塩酸塩溶液（用量 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）：ミガーラスタットのプラセボ溶液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）：ミガーラスタットのプラセボ溶液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。

	解析のため、第 1 期の Day −1 及び第 1、2、3、4 期の Day 1 に、ホルター心電図から 12 誘導心電図を抽出した。ミガーラスタット及びモキシフロキサシンの血漿中濃度を測定するため、各期の Day 1 で次に示す検体採取時点に採血を行った：投与前（0 時間）、投与 0.5、1、2、2.5、3、3.5、4、6、8、10、12 及び 22.5 時間後
診断及び主な選択基準	スクリーニング時の既往歴及び薬剤歴、理学的検査、12 誘導心電図並びに臨床検査に基づき、被験者はいずれも、概ね健康であることが示された、21 歳～55 歳の非喫煙健康成人であった。
被験者数（計画時及び解析時）	試験を完了する被験者 44 例を確保するため、本試験の総被験者数は 52 例とした。男性 26 例、女性 26 例、計 52 例の組入れに十分な数の被験者をスクリーニングした。 ミガーラスタットの薬物動態パラメータの算出には、用量群 A では 52 例中 51 例の血漿中濃度データを用いた。用量群 B では 52 例全例の血漿中濃度データを用いた。 心電図の解析には、用量群 A、C 及び D では 52 例中 51 例の心電図データを用いた。用量群 B では 52 例全例の心電図データを用いた。
被験薬、用量、用法及びロット番号	濃度 150 mg/100 mL 又は 1250 mg/100 mL のミガーラスタット塩酸塩溶液を経口投与した。ミガーラスタット塩酸塩溶液の調製には注射用滅菌水 USP を用いた。ミガーラスタット塩酸塩のプラセボとして注射用蒸留水 USP 100 mL を経口投与した。 ミガーラスタット塩酸塩 150 mg/100mL 溶液； ロット番号：CMLW-099/07-AM5 調製に用いた注射用滅菌水 USP； ロット番号：C766923 ミガーラスタット塩酸塩 1250 mg/100mL 溶液； ロット番号：CMLW-099/07-AM5 調製に用いた注射用滅菌水 USP； ロット番号：Lot: C766923
対照治療、用量、用法及びロット番号	カプセルに封入された Avelox®（モキシフロキサシン）錠 400 mg（2011 年 2 月）及びカプセルに封入されたモキシフロキサシン錠のプラセボを経口投与した。 Placebo for AT1001 Solution,調製に用いた注射用滅菌水 USP100 mL； ロット番号：C766923 カプセルに封入されたモキシフロキサシン錠のプラセボ ロット番号：P-080629C12 カプセルに封入された Avelox®錠 400 mg バッチ番号：540168H
投与期間	全体で 4 週間の期間中、各投与の間に 7 日間のウォッシュアウト期を設け、ミガーラスタット塩酸塩 150 mg/100 mL 溶液及び 1250 mg/100 mL 溶液をそれぞれ 1 回、ミガーラスタット塩酸塩溶液のプラセボを 2 回投与した。全体で 4 週間の期間中、各投与の間に 7 日間のウォッシュアウト期を設け、モキシフロキサシン 400 mg を 1 回、モキシフロキサシンのプラセボを 3 回投与した。スクリーニングを除く総試験参加期間は 29 日間であった。

評価基準	薬物動態：ミガーラスタット及びモキシフロキサシンの血漿中濃度測定用血液検体を、それぞれの期の Day 1 の次に示す時点に採取した［投与前（0 時間）、投与 0.5、1、2、2.5、3、3.5、4、6、8、10、12 及び 22.5 時間後］。ミガーラスタットのそれぞれの期に関わる薬物動態用検体（対応する投与前検体を含む）全てをミガーラスタットの分析に用いた。モキシフロキサシン投与後に観察された QT 反応が予想された反応とは異なったため、モキシフロキサシンの濃度測定用に採取した血漿検体は分析しなかった。プラセボ投与被験者で観察された QT 反応は予想された反応であったったため、プラセボ投与被験者の血漿中濃度は分析しなかった。 ミガーラスタット血漿中濃度データを用いて次の薬物動態パラメータを算出した：$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、λ_z（K_{el}）、t_{max} 及び $t_{1/2}$ 心電図：臨床的に重要な心電図異常を検出するため、スクリーニング時、それぞれの期の入院開始時、それぞれの期の Day 1 及び Day 2 並びに追跡調査来院において、各被験者に対し 12 誘導安全性心電図検査を実施した。評価項目解析用の 12 誘導心電図検査は、Mortara Instrument 社製 H12+（1000 Hz）連続 12 誘導心電図デジタル記録計を用い、第 1 期の Day −1、及びそれぞれの期の Day 1 に行った。心電図をフラッシュカードに保存し、中央心電図検査施設がフラッシュカードを受領して解析するまで閲覧できないようにした。事前に定めた時点（投与前：−60、−30、−15 分、投与後：0.5、1、2、2.5、3、3.5、4、6、8、10、12、22.5 時間）に基づき、解析に用いる心電図を選択した。心電図の間隔及び波形の変化はベースライン（Day −1）からの変化量に基づいて検討した。 安全性：安全性の評価は、有害事象や、臨床上重要だと思われる臨床検査パラメータ、理学的検査、又はバイタルサインの変化に基づいて行った。
解析方法	統計解析：男女比を 1：1 として、被験者を 4 種類の投与群の一つにランダム化した。 薬物動態パラメータはいずれも、治験実施計画書に定めた検体採取時点を用い、血漿中濃度データから算出した。薬物動態パラメータの算出は WinNonlin® Version 5.0.1 以上を、モデルには血管外投与用の WinNonlin Model 200 を用いた。その他の全ての計算は Windows 用 SAS® Version 9.1 を用いて行った。表及びグラフの作成には Microsoft® Excel® 97 及び Windows 用 SAS® Version 9.1 を用いた。 心電図の解析方法：心電図の間隔と波形計測について心臓病専門医による盲検下での高分解能条件下での評価を行うため、心電図測定結果を中央検査施設に送付した。 安全性解析：臨床検査値、理学的検査、有害事象、心電図モニタリング、及びバイタルサイン測定値を含む、安全性データを投与群及び測定時間ごとにまとめた。 全ての有害事象は、被験者別に一覧化し、MedDRA バージョン 11.0 を用いてまとめた。
実施医療機関	1 施設（米国）
試験実施期間	最初の組入れ日（第 1 期の入院開始日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最終の完了日（最終被験者の試験来院日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

11.1 被験者の内訳及び被験者背景

本試験は健康成人 52 例を対象として行われた。被験者 1 例（被験者番号 325）は、スケジュールが合わないため、第 2 期の入院開始前に同意を撤回した。残る 51 例は試験を完了した。

本試験では、年齢及び性別に投与群間で偏りは見られなかった。被験者の年齢は 21 歳から 54 歳で、被験者のうち男性は 26 例、女性は 26 例であった。全被験者のうち、41 例（78.8%）が白人、5 例（9.6%）が黒人又はアフリカ系米国人、4 例（7.7%）がアジア系、1 例（1.9%）がアメリカインディアン又はアラスカ先住民、1 例（1.9%）が白人と黒人又はアフリカ系米国人であった（表 2.7.6.11 - 2）。

表 2.7.6.11 - 2　　AT1001-010 試験：人口統計学的データの要約

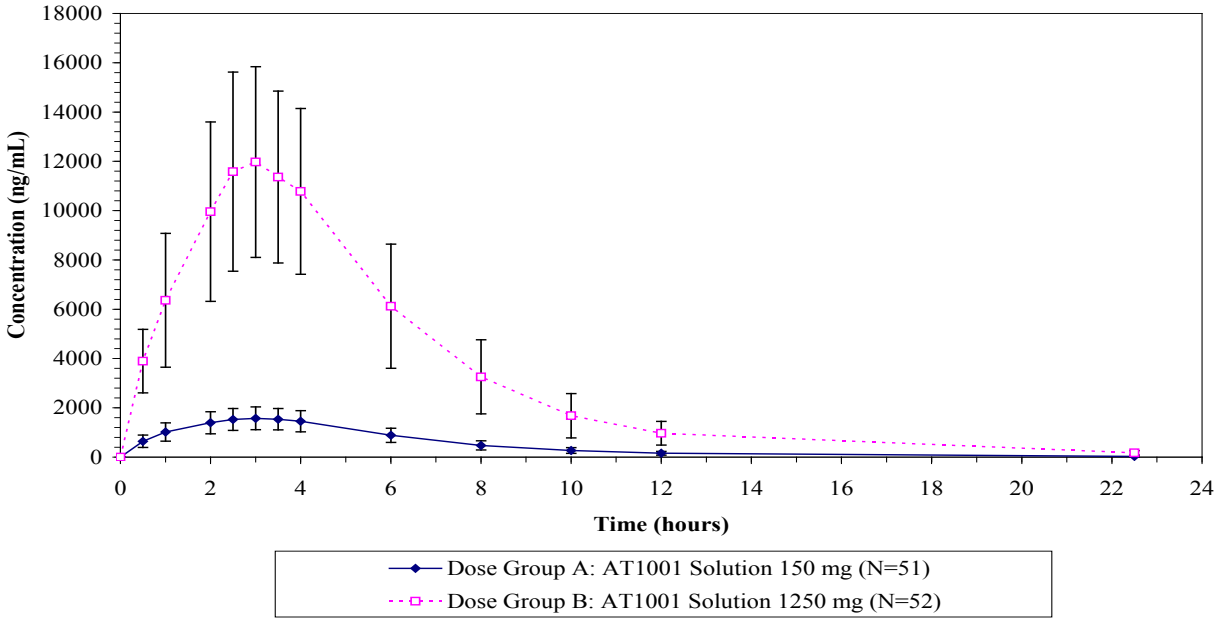
Category	Parameter	Subject Population (N=52)
Age (years)	Mean ± standard deviation Range	29.2 ± 11.3 21 – 54
Age Groups	< 18 18 – 39 40 – 64 65 – 75 > 75	- 42 (80.8%) 10 (19.2%) - -
Sex	Male Female	26 (50.0%) 26 (50.0%)
Hispanic or Latino Race	American Indian or Alaskan Native Asian Black or African American Native Hawaiian or Other Pacific Islander White White and Black or African American	1 (1.9%) - - - 3 (5.8%) -
Not Hispanic or Latino Race	American Indian or Alaskan Native Asian Black or African American Native Hawaiian or Other Pacific Islander White White and Black or African American	- 4 (7.7%) 5 (9.6%) - 38 (73.1%) 1 (1.9%)
Body mass index	Mean ± standard deviation Range	24.6 ± 3.2 18.5 – 29.9

Source: m5.3.4.1.1 CSR Table 11.2-1

11.2 薬物動態の結果

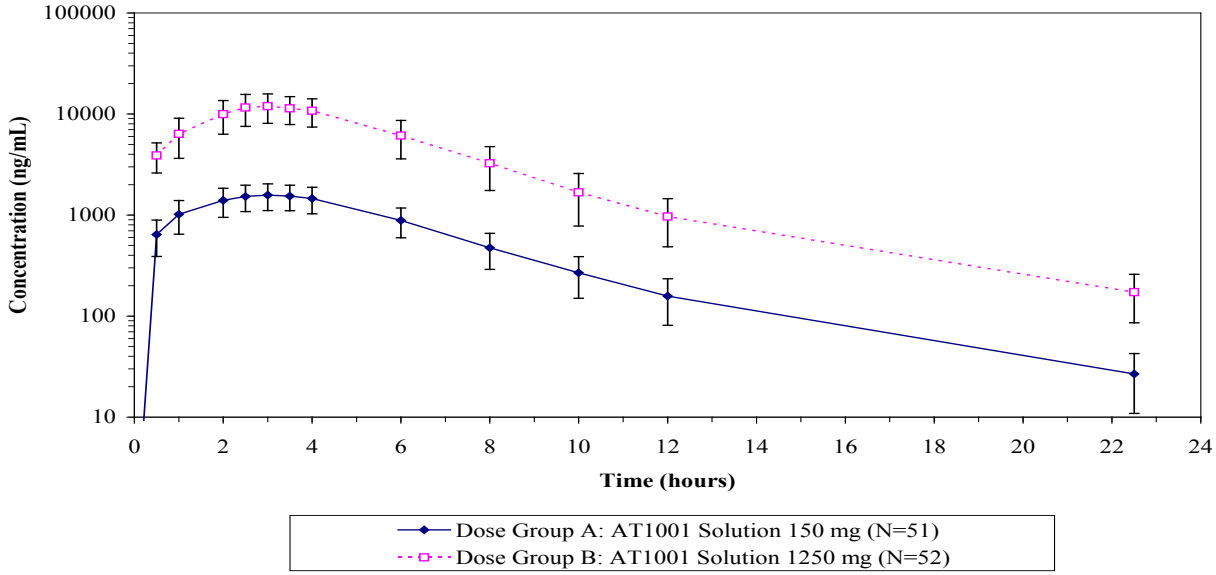
ミガーラスタット塩酸塩投与後の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}、中央値）は、臨床用量（150 mg/100mL）及び臨床用量を超える用量共に 3 時間であった。ミガーラスタットの血漿中濃度時間プロファイル（平均値）は用量の増加に伴い上昇した（図 2.7.6.11 - 1 及び図 2.7.6.11 - 2）。

図 2.7.6.11 - 1　　AT1001-010 試験：ミガーラスタットの血漿中濃度時間プロファイル（平均値）：均等目盛



Source: m5.3.4.1.1 CSR Figure 11.4.7-1

図 2.7.6.11 - 2　　AT1001-010 試験：ミガーラスタットの血漿中濃度時間プロファイル（平均値）：片対数目盛



Source: m5.3.4.1.1 CSR Figure 11.4.7-2

消失速度定数（λ_z）は用量の増加に伴いわずかに低下し、終末相の消失半減期（$t_{1/2}$）は用量の増加に伴いわずかに延長したが、臨床用量と臨床用量を超える用量での λ_z 及び $t_{1/2}$ は同程度であったため、λ_z 及び $t_{1/2}$ の真の傾向はわからなかった。投与量の増加に伴い C_{max}、AUC_{0-t}、及び

$AUC_{0-\infty}$は増加したが、用量比例性を下回る増加であった。臨床用量を超える用量での血漿中曝露量は臨床用量の血漿中曝露量の約 7.8 倍であった（表 2.7.6.11 - 3）。

表 2.7.6.11 - 3　　AT1001-010 試験：ミガーラスタットの薬物動態パラメータ、算術平均値（± SD）

PK Parameter	Dose Group A (AT1001 Solution 150 mg) (Therapeutic) (N=51)	Dose Group B (AT1001 Solution 1250 mg) (Supra-Therapeutic) (N=52)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	10654.26 (± 2612.25)	74189.57 (± 20096.95)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	10806.17 (± 2666.15)	75183.89 (± 20350.42)
C_{max} (ng/mL)	1700.22 (± 464.62)	13197.12 (± 3906.50)
t_{max}^{*} (hr)	3.00 (1.00 - 6.00)	3.00 (2.00 – 4.00)
λ_z (1/hr)	0.1824 (± 0.0174)	0.1756 (± 0.0195)
$t_{1/2}$ (hr)	3.84 (± 0.39)	4.00 (± 0.46)

*: Median and range are reported for t_{max}.
Source: m5.3.4.1.1 CSR Table 11.4.7-1

11.3 安全性の結果

11.3.1　曝露状況

実際の投与回数、投与量、及び試験期間中の被験者ごとの総累積投与量を表 2.7.6.11 - 4 に示す。

被験者番号 325 は、スケジュールが合わないため、第 2 期の入院開始前に同意を撤回し、試験参加を取り止めた。

表 2.7.6.11 - 4　　AT1001-010 試験：全投与被験者の曝露状況

Subjects Who Completed the Study			
Subject No.	**Total Number Doses Taken**	**Treatment Dose**	**Total Exposure**
301 – 324, 326 401 – 426	1	1 × 150 mg/100 mL AT1001 solution - *and* - 1 over-encapsulated placebo tablet for moxifloxacin; 1 × 1250 mg/100 mL AT1001 solution - *and* - 1 over-encapsulated placebo tablet for moxifloxacin; 1 × 100 mL placebo for AT1001 solution - *and* - 1 over-encapsulated placebo tablet for moxifloxacin; and 1 × 100 mL placebo for AT1001 solution - *and* - 1 over-encapsulated 400 mg moxifloxacin tablet	1400 mg AT1001 and 400 mg moxifloxacin
Discontinued Subjects			
Subject No.	**Total Number Doses Taken**	**Treatment Dose**	**Total Exposure**
325	1	1 × 1250 mg/100 mL AT1001 solution - *and* - 1 over-encapsulated placebo tablet for moxifloxacin	1250 mg AT1001

Source: m5.3.4.1.1 CSR Table 12.1-1

11.3.2　有害事象

試験期間中、21 例（40.4%）に因果関係を問わない有害事象が計 35 件発現した。有害事象はいずれも軽度から中等度であった。最も発現頻度の高かった有害事象は、試験期間中に 6 例（11.5%）発現した頭痛、及び試験期間中に 2 例（3.8%）発現した月経困難症であった（表 2.7.6.11 - 5）。

表 2.7.6.11 - 5　　AT1001-010 試験：発現頻度の高い投与別の有害事象

Adverse Event (AE) MedDRA SOC / Preferred Term[+]		Treatment			
		AT1001 150 mg N=51	AT1001 1250 mg N=52	Placebo N=51	Moxifloxacin N=51
Nervous system disorders	神経系障害				
Headache	頭痛	1 (1.96%)	3 (5.77%)	3 (5.88%)	-
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害				
Dysmenorrhoea	月経困難症	-	1 (1.92%)	-	1 (1.96%)

[+]MedDRA Version 11.0
SOC = System Organ Class
Source: m5.3.4.1.1 CSR Table 12.2.2-1

ミガーラスタット塩酸塩 150 mg 溶液とモキシフロキサシンのプラセボ投与後、有害事象が、被験者 6 例（11.8%）に 7 件発現した。関節痛が 1 例（2.0%）に 2 件発現した。外耳炎、頭痛、浮動性めまい、緊張性頭痛、処置によるめまいの発現はそれぞれ 1 例（2.0%）に 1 件ずつであった。緊張性頭痛及び処置によるめまいは中等度と判断された。残る有害事象はいずれも軽度であった。

ミガーラスタット塩酸塩 1250 mg 溶液とモキシフロキサシンのプラセボ投与後、有害事象が、被験者 8 例（15.4%）に 14 件発現した。頭痛が 3 例（5.8%）に 1 件ずつ発現した。胸痛、熱感、多汗症、便通不規則、下痢、便秘、筋骨格硬直、月経困難症、咳嗽、無力症、及び鼻咽頭炎の発現はそれぞれ 1 例（2.0%）に 1 件ずつであった。月経困難症は中等度と判断された。残る有害事象はいずれも軽度であった。

ミガーラスタット塩酸塩のプラセボとモキシフロキサシンのプラセボ投与後、有害事象が、被験者 7 例（13.7%）に 7 件発現した。頭痛の発現は 3 例（5.9%）に 1 件ずつであった。感染性結膜炎、挫傷、咽喉頭疼痛及び四肢不快感の発現は、それぞれ 1 例（2.0%）に 1 件ずつであった。感染性結膜炎は中等度と判断された。残る有害事象はいずれも軽度であった。

ミガーラスタット塩酸塩のプラセボとモキシフロキサシン 400 mg 投与後、被験者 6 例（11.8%）に有害事象が 7 件発現した。筋痛、肋軟骨炎、下腹部痛、月経困難症、関節痛、リンパ節症、及び中耳の炎症の発現はそれぞれ 1 例（2.0%）に 1 件ずつであった。これらの有害事象はいずれも軽度と判断された。

試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象を表 2.7.6.11 - 6 に、また、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を表 2.7.6.11 - 7 に示す。

11.3.3　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

11.3.3.1　死亡

本試験期間中、死亡した被験者はいなかった。

11.3.3.2　その他の重篤な有害事象

本試験期間中、重篤な有害事象の発現はなかった。

11.3.3.3　その他の重要な有害事象

本試験期間中、その他の重要な有害事象の発現はなかった。

11.3.4　臨床検査値

試験期間中、臨床検査パラメータに臨床的に重要な所見は認められなかった。

11.3.5　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見

心電図解析の結果に基づき以下の結論を下した。

- 陽性対照（モキシフロキサシン）投与から 2.0 時間後の時点において、同一被験者における QTcI のプラセボ投与時との差に関する 95%片側 CI の下限は 9.26 ミリ秒であり、これにより検出感度が備わっていることが示された。
- 心臓力学的心電図解析によると、ミガーラスタット塩酸塩の検討用量とプラセボ投与時との QTcI の差の変化に統計学的に有意な延長は見られなかった（95%片側 CI の上限が 10 ミリ秒に等しい場合に有意と定義）。
- ミガーラスタット塩酸塩 150 mg 投与では、プラセボ投与との QTcI の平均値の差の最大差は、12 時間時点における 0.06 ミリ秒であり、95%片側 CI の上限は 2.06 ミリ秒であった。ミガーラスタット塩酸塩 1250 mg 投与では、プラセボ投与との QTcI の平均値の差の最大差は、12 時間時点における 0.08 ミリ秒であり、95%片側 CI の上限は 2.06 であった。
- 外れ値の解析からは、再分極異常を示す所見は得られなかった。
- 波形変化の解析から、ミガーラスタット塩酸塩の投与に再分極の作用はないことが示唆された。
- 濃度回帰分析からは、QTcI に、ミガーラスタット塩酸塩の濃度上昇に伴う変化の傾向は見られず、QTcI の変化のプラセボとの差の信頼区間上限はいずれも陰性であった。
- QTcI 反応の性差に関する探索的解析の結果は陰性であった。

臨床検査結果、バイタルサインデータ、又は理学的検査の結果に臨床的に問題となる所見は認められなかった。

11.4 結論

以上より、本試験は、Thorough QTc 試験として陰性の結果を示した。したがって、ミガーラスタット塩酸塩 150 mg 及び 1250 mg を単回経口投与しても再分極変化は生じることはない。

11.5 付録

11.5.1　TEAE

表 2.7.6.11 - 6　　AT1001-010 試験：試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class / Preferred Term	器官別大分類 / 基本語	AT1001 150mg (N=51)	AT1001 1250mg (N=52)	Placebo (N=51)	Moxifloxacin (N=51)
Total # of Adverse Events		7	14	7	8*
Total # of Subjects With at Least One Adverse Event		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				
Lymphadenopathy	リンパ節症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害				
Middle ear inflammation	中耳の炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害				
Abdominal pain lower	下腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Bowel movement irregularity	便通不規則	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Constipation	便秘	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Diarrhoea	下痢	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態				
Asthenia	無力症	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Chest pain	胸痛	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Feeling hot	熱感	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症				
Conjunctivitis infective	感染性結膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Otitis externa	外耳炎	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症				

MedDRA System Organ Class / Preferred Term	器官別大分類 / 基本語	AT1001 150mg (N=51)	AT1001 1250mg (N=52)	Placebo (N=51)	Moxifloxacin (N=51)
Contusion	挫傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Procedural dizziness	処置によるめまい	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害				
Arthralgia	関節痛	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)*
Costochondritis	肋軟骨炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Limb discomfort	四肢不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Myalgia	筋痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Nervous system disorders	神経系障害				
Dizziness	浮動性めまい	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Headache	頭痛	1 (2.0%)	3 (5.8%)	3 (5.9%)*	0 (0.0%)
Tension headache	緊張性頭痛	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害				
Dysmenorrhoea	月経困難症	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Cough	咳嗽	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害				
Hyperhidrosis	多汗症	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Notes:
N indicates the number randomized for each treatment.
Total # of Adverse Events indicates the total number of AEs that occurred under each treatment
Counts equal the number of subjects reporting at least one incidence of respective adverse event
Percentages indicate the percentage of subjects reporting at least one incidence of respective adverse event
Source: m5.3.4.1.1 CSR Table 14.3.1
* The following errors have been noted in the CSR Table 14.3.1.
1. Treatment A: Total number of adverse events = 7, however only 6 adverse events are displayed for this treatment, which is the correct number.
2. Treatment C: Total number of adverse events = 7, however only 6 adverse events are displayed for this treatment.　One event of mild headache (shown in CSR Listing 16.2.7.1 for Subjects 315, 411, and 418) is missing.

3. Treatment D: Total number of adverse events = 7, however this should be 8 events.　One event of mild arthralgia (Subject 408) is not displayed in the table.
The corrections shown above do not change the overall count of adverse events (21 subjects reporting 35 events) which is reported in the clinical study report.

表 2.7.6.11 - 7　　AT1001-010 試験：試験治療下で発現し因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	AT1001 150mg (N=51)	AT1001 1250mg (N=52)	Placebo (N=51)	Moxifloxacin (N=51)
Nervous system disorders	神経系障害				
Headache	頭痛	0 (0.0%)	2 (3.8%)	3 (5.9%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害				
Abdominal pain lower	下腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Constipation	便秘	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態				
Asthenia	無力症	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Chest pain	胸痛	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Feeling hot	熱感	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害				
Hyperhidrosis	多汗症	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Adverse Events coded using MedDRA Version 11.0
Source: m5.3.4.1.1 CSR Listing 16.2.7.1
TEAEs with a relationship to the study drug of "possible", "probable", or "definite" related were considered to be related; TEAEs with a relationship to the study drug of “unrelated” or “unlikely” related were considered to be unrelated.

11.5.2　死亡及び重篤な有害事象発現例の叙述

本試験期間中、死亡及び重篤な有害事象の発現はなかった。

12　FAB-CL-104 試験（参考資料、5.3.4.1.2 項）

試験の概要を表 2.7.6.12 - 1 に示す。

表 2.7.6.12 - 1　　FAB-CL-104 試験：試験の概要

試験番号	FAB-CL-104
試験の標題	健康な男性又は女性被験者を対象とした AT1001 を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
開発の相	第 1 相
目的	主要目的： • 健康な男性又は女性被験者を対象とし、AT1001（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忍容性を評価すること。 副次的目的： • 単回経口投与したときのミガーラスタットの血漿中薬物動態を評価すること。 • 単回経口投与したときの心電図に対するミガーラスタットの心臓力学的影響を評価すること。
試験デザイン	本試験は、二重盲検、単回投与、プラセボ対照、用量漸増コホート臨床試験であり、1 コホート当たり 8 例の健康な男性又は女性被験者を対象として、米国の単一施設で実施した。各コホートに女性を最低 3 例組み入れた。 本試験の主要評価項目は、ミガーラスタット塩酸塩及びプラセボを単回投与したときの試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現数及び重症度とした。 副次的評価項目は、単回経口投与したときの血漿中におけるミガーラスタットの薬物動態（PK）及び QTcF の変化とした。 予想される各被験者の試験参加期間は約 7.5 日間であった（Day −2 のチェックイン時から Day 7 の追跡調査来院完了時まで）。
診断及び主な選択基準	本試験の組入れ被験者は、治験責任医師により、選択基準を全て満たし、いずれの除外基準にも抵触しなかったと判断された、健康な男性及び女性被験者とした。
被験者数（計画時及び解析時）	本試験の予定被験者数は 24 例とした（3 用量［コホート］それぞれ 8 例）。各用量コホートでは、ランダム割付けに従い、被験者 6 例に実薬を、2 例にプラセボを投与した。 被験者 24 例を安全性解析の対象とし、実薬を投与した 18 例を PK 解析の対象とした。プラセボ投与被験者から収集した血漿中濃度については一覧化し要約した。
被験薬、用量、用法及びロット番号	被験薬は、ミガーラスタット散剤（ロット番号 CMLW-266/08-AM5）で、水に溶解して 240 mL の投与量にした。投与は 10 時間の絶食後に行った。 用量 1：ミガーラスタット塩酸塩 500 mg 又はプラセボ 用量 2：ミガーラスタット塩酸塩 1250 mg 又はプラセボ 用量 3：ミガーラスタット塩酸塩 2000 mg 又はプラセボ プラセボとして滅菌水を投与した（ロット番号 61-705-FW）。
対照治療、用量、用法及びロット番号	前項を参照。

投与期間	各被験者は実薬又はプラセボを単回投与された。
評価基準	**薬物動態：**単回投与後、24 時間までの血漿検体を採取し、血漿中ミガーラスタット濃度を測定した。WinNonlin Professional 5.0.1 を用い、ノンコンパートメント解析法に基づいて PK パラメータを計算した。算出する PK パラメータは、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、t_{max}、k_{el}、$t_{1/2}$ 及び CL/F とした。 **安全性：**安全性の判断は、臨床検査値（血清生化学検査、血液学的検査及び尿検査）、バイタルサイン測定値、心電図及び理学検査所見を含む、有害事象（AE）の評価に基づいて行った。 **心臓力学**：心臓力学の評価は、Cardiocore 社（Bethesda、Maryland）で行った。Cardiocore 社の報告書は m5.3.4.1.2 CSR Appendix 16.2.6 に添付する。
解析方法	PK パラメータ及び濃度には、記述統計量（算術平均値、標準偏差［SD］、変動係数［CV］、被験者数［N］、最小値、最大値及び中央値）を用い、投与群別に要約した。さらに、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均値を算出した。算術平均値及び個々の血漿中濃度－時間曲線を表示するため図を作成した。 回帰法を用い、検討した用量範囲での用量比例性を評価した。すなわち、回帰モデルを用い、自然対数に変換した用量を独立変数として、自然対数に変換した単回投与後の PK パラメータ（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）と自然対数に変換した用量との間に線形関係を当てはめた。用量で補正したパラメータを用い、ANOVA による比較をアドホックで行い、500 mg から 1250 mg まで用量比例性を評価した。 すべての臨床安全性データを被験者別に一覧化した。安全性データについては、統計学的推論は行わなかった。連続変数には、被験者数、算術平均値、SD、中央値、最小値及び最大値を用いて要約した。すべてのカテゴリーデータについて頻度数を提示した。プラセボ被験者全例から収集したデータを併合した。 心臓力学の解析方法については、m5.3.4.1.2 CSR Appendix 16.2.6 に示す。試験治療下で発現した有害事象（TEAE）については、MedDRA バージョン 11.1 を用いて読み替え、器官別大分類（SOC）及び基本語別に要約した。
実施医療機関	米国の単施設
試験実施期間	最初の被験者の組入れ日：2008 年 12 月 21 日 最終被験者の完了日：2009 年 1 月 22 日

結果の要約

薬物動態の結果：

ミガーラスタット経口溶液を単回漸増投与したときのミガーラスタットの PK パラメータを要約し、以下の表に示す。

PK パラメータ	500 mg（N=6）	1250 mg（N=6）	2000 mg（N=6）
C_{max} （ng/mL） 幾何平均（CV%）	5028 (39%)	14342 (32%)	13844 (42%)
t_{max} （hr） 中央値（最小、最大）	3.01 (1.50, 5.00)	3.50 (2.50, 4.02)	2.51 (2.50, 3.50)
AUC_{0-t}（ng·hr/mL） 幾何平均（CV%）	27144 (40%)	75108 (29%)	72794 (27%)
$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL） 幾何平均（CV%）	27428 (40%)	76091 (29%)	73838 (27%)
k_{el}（1/hr） 算術平均（±SD）	0.16 ± 0.01	0.16 ± 0.01	0.15 ± 0.02
$t_{1/2}$（hr） 算術平均（±SD）	4.29 ± 0.28	4.28 ± 0.32	4.79 ± 0.52
CL/F（L/hr） 算術平均（±SD）	15.8 ± 5.4	13.9 ± 4.4	22.9 ± 6.8
Source: m5.3.4.1.2 CSR Table 3			

C_{max}、AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$（幾何平均値）は、500 mg から 1250 mg まで、用量比例性の増加を示したが、1250 mg 投与と 2000 mg 投与の間では大きな差が見られなかった。全用量について、AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$（幾何平均値）の比較から、この採血間隔でミガーラスタット曝露量がほぼすべて捕捉できたこと、すなわち、$AUC_{0-\infty}$の外挿部分は極めて少ないことが示された。いずれの用量でも $t_{1/2}$（算術平均値）は類似した値であり、その範囲は 4.28～4.79*時間であった。いずれの用量でも t_{max}（中央値）は約 2.5～3.5*時間であった。いずれの用量でも CL/F に差は見られなかった。ミガーラスタットの PK に性差は見られなかった。

*CSR 11.4.1.2 の入力エラーを修正した。

安全性の結果：

本試験では、死亡または重篤な有害事象の発現はなかった。有害事象のために中止した被験者はいなかった。有害事象は 4 例に計 5 件発現した。有害事象 5 件のうち、1 件（20%）は中等度であったが（浮動性めまい、ミガーラスタット塩酸塩 2000 mg 群）、残りの有害事象はいずれも軽度であった。有害事象はいずれも治験薬と関連なし又は関連の可能性が低いとされた。発現頻度が最も高い有害事象は浮動性めまいであった（被験者の 13%に 3 件発現）。2 件の浮動性めまいは軽度、1 件は中等度であった。浮動性めまいの発現は全て実薬投与群に限られ、発現件数は各用量群 1 件ずつであった。

心電図検査の結果（算術平均値）はいずれも正常範囲内であり、ベースラインからの変化量も大きくはなかった。実薬投与とプラセボ投与との間に明瞭な差は認められなかった。一部の被験者では、実薬及びプラセボの投与後に、心電図判定がベースライン正常から投与後異常へとシフトした。なお、心電図検査結果の異常についてはいずれも治験責任医師により臨床的に重要ではないと判断された。個々の QTcB 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 ミリ秒を超えた延長が被験者 3 例に見られ、最大の延長は 42 ミリ秒であった。この延長が見られた被験者は、プラセボ投与群が 2 例、ミガーラスタット塩酸塩 2000 mg 投与群が 1 例であった。

心臓力学的成績：

本試験において、心臓力学的に心電図を解析した結果、ミガーラスタット塩酸塩の検討用量では、QTc に統計学的に有意な延長や臨床的に意味のある延長は見られなかった。

結論

- 本試験では健康被験者を対象としたミガーラスタット塩酸塩 500 mg、1250 mg 又は 2000 mg の単回経口投与は概して安全で良好な忍容性を示した。
- ミガーラスタット塩酸塩 500 mg、1250 mg 又は 2000 mg の溶液を経口投与したときの t_{max}（中央値）は約 2.5～3.5*時間であった。
- いずれの用量でもミガーラスタットの消失半減期（算術平均値）は 4.28～4.79*時間であった。
  *CSR 11.4.1.2 の入力エラーを修正した。
- ミガーラスタット塩酸塩 500 mg から 1250 mg までの用量を経口投与したときの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）は用量比例性を示したが、2000 mg と 1250 mg の間で C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ に差は認められず、これより、曝露量が用量比例性を下回ることが示された。
- 心臓力学的に心電図を解析した結果、検討したミガーラスタット塩酸塩の用量では、QTc に統計学的に有意な延長や臨床的に意味のある延長は見られなかった。

13　FAB-CL-201 試験（評価資料、5.3.4.2.1 項）

試験の概要を表 2.7.6.13 - 1 に示す。

表 2.7.6.13 - 1　　FAB-CL-201 試験：試験の概要

試験番号	FAB-CL-201
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
開発の相	第 2 相
目的	**主要目的：** • ファブリー病患者を対象とし、異なる用量の AT1001（ミガーラスタット塩酸塩、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。 **副次目的：** • 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薬物動態（PK）及び薬力学（PD）に関する情報を得ること。
試験デザイン	本試験は、男性ファブリー病患者を対象とした第 2 相、多施設共同、非盲検試験である。被験者ごとの予想最短試験期間は約 18 週であった。この試験期間は、4 週のスクリーニング期、12 週投与期（6 週間で本剤 25 mg 1 日 2 回から 100 mg、次いで 250 mg へと用量を漸増し、次いで本剤 25 mg 1 日 2 回を 6 週投与）及び 2 週の追跡調査期から構成された。12 週の投与期の終了時、被験者に対し、2 週の追跡調査期をスキップし、代わりに Week 12 から Week 48 まで延長投与期に参加する選択肢が提供された。その後、Week 48 から Week 96 まで、第二の延長投与期（任意）が用意された。両延長投与期に参加する場合、可能性のある最長試験期間は約 100 週であった。 治験実施計画書の改訂は数回行われた。大部分の変更は、管理上の更新、説明又は検体採取の変更であった。治験実施計画書の変更は、当初は版の更新により行った。第 5.0 版以降、治験実施計画書の変更は改訂（Amendment）により行った。Amendment 2 及び 3 では本剤の用法・用量を変更し、Amendment 5 では Week 48 から Week 96 までの任意の延長投与期を追加した。Amendment 2 は、被験者スクリーニングに使用された最初の治験実施計画書であった。Amendment 5 は、実施医療機関で使用された治験実施計画書の最終版であった。Amendment 6 は、治験実施計画書の最終版であった。Amendment 6 最終版の発効時点では、試験実施中の被験者はいずれも最終の延長投与期に移行しており、この改訂は実施医療機関に送付されなかった。試験実施中の被験者はいずれも本剤の投与を、50 mg 1 日 1 回で継続し、この用量で試験を完了した。

	Amendment 2 の下での被験者のスクリーニングは、当初 Day −28（Visit 1）に実施された。Visit 2 の期間中、追加のスクリーニング評価が Day −2、Day −1 及び Day 1 に行われた。適格性基準をすべて満たす被験者に対し、Day 1 に本剤 25 mg 1 日 2 回の投与が開始された。12 週間の投与期間中、Day 13～Day 15（Visit 3）、Day 27～Day 29（Visit 4）、Day 41～Day 42（Visit 5）及び Day 83～Day 84（Visit 6）に来院が行われた。本剤の用量は、Visit 2 と 3 の間が 25 mg 1 日 2 回、Visits 3 と 4 の間が 100 mg 1 日 2 回、Visit 4 と 5 の間が 250 mg 1 日 2 回であった。Visit 5 では本剤の用量が 25 mg 1 日 2 回に戻された。Visit 6 で最初の投与期が終了した後、任意の延長投与期への移行が可能であった。延長投与期に移行しない場合、追加の来院は Day 98（追跡調査）に行われた。1 回目の延長投与期では、Week 24（Visit 7）、Week 36（Visit 8）及び Week 48（Visit 9）に来院が行なわれた。2 回目の延長投与期では、Week 60（Visit 10）、Week 72（Visit 11）、Week 84（Visit 12）及び Week 96（Visit 13）に来院が行なわれた。これらの延長投与期を通じた総 1 日用量は本剤 50 mg（最初は 25 mg 1 日 2 回、その後 50 mg 1 日 1 回）であった。 Amendment 3 では新規組入れ被験者すべてを対象として、用量漸増期が削除され、本剤の用法・用量が変更され、スクリーニング期間中の来院が 1 回追加された。この Amendment により、Visit 1 に実施していた手順が Visit 1A（Day −28）と Visit 1B（Day −15）に分割された。Visit 1A で最初の適格性基準を満たした全被験者に対し、スクリーニング期の 2 週間（Day −28～Day −15）、本剤 150 mg の 1 日 1 回投与が行なわれた。投与期に移行のための適格性は Visit 1B 後に評価され、この時点で、どの被験者が、治験実施計画書に規定した酵素活性の増大（Visit 1A 時の活性と比較）を示したか判定するため、白血球中の α-Gal A（α-ガラクトシダーゼ A）活性が分析された。事前に規定した活性の増大がみられなかった被験者は、スクリーニング不適格となり、試験を中止した。Visit 1B 後、これら新規組入れ被験者は全例が試験の適格性の基準を満たさず、投与期に移行した被験者はいなかった。
診断及び主な選択基準	1. 18 歳以上 55 歳以下の男性。 2. ファブリー病のヘミ接合体。 3. ファブリー病と確定診断され、ミスセンス遺伝子変異（個人又は家族性）の記録があった。 4. 増強可能（enhanceable）な酵素活性を有する。 当初、この要件は培養された患者由来リンパ球を用い *ex-vivo* 検査に基づいて判断された。α-Gal A 活性（野生型の 3%以上）が残存し、リンパ球とミガーラスタット塩酸塩のインキュベート後、活性に 20%以上の増大がみられることが求められた。 Amendment 3 の発効後、本剤への反応性のある（responsive）酵素活性を有することが求められ、その定義は、白血球中 α-Gal A 活性のアッセイを用いた測定により、以下の基準の一つを満たすこととした。 • α-Gal A 残存活性が野生型の 1%未満の場合、ミガーラスタット塩酸塩とともにインキュベートした後の α-Gal A 活性が、野生型の 2%以上であること。 • α-Gal A 残存活性が、野生型の 1%以上 3%未満の場合、ミガーラスタット塩酸塩とともにインキュベートした後の α-Gal A 活性が、ベースラインレベルの 2 倍以上であること。 • α-Gal A 残存活性が野生型の 3%以上 10%未満の場合、ミガーラスタット塩酸塩とともにインキュベートした後の α-Gal A 活性が、ベースラインレベルより野生型の 3%以上高いこと。 • α-Gal A 残存活性が野生型の 10%以上の場合、ミガーラスタット塩酸塩とともにインキュベートした後の α-Gal A 活性が、ベースラインレベルの 1.3 倍以上であること。

	5. ファブリー病に対し、酵素補充療法（ERT）又は基質欠乏療法による治療を受けたことがない、あるいは Day −28 から ERT を受けておらず ERT を 22 週間以上中止できた（治験責任医師の判断で試験期間中治療を中止しても安全と考えられること）。 Amendment 3 の発効後、被験者は、ERT の経験がないこと又は Day −28 の前 28 日以内に ERT を受けていないことが求められた。
被験者数（計画時及び解析時）	最大 20 例の組入れを計画した。本試験の安全性解析対象集団は 15 例とした。内訳は、Amendment 3 発効前に組み入れられた 9 例（組入れ適格例）及び Amendment 3 発効後に組み入れられた 6 例（投与を受けたスクリーニング不適格例）であった。薬物動態解析対象集団及び薬力学解析対象集団は、いずれも組入れ適格被験者 9 例とした。
被験薬、用量、用法及びロット番号	経口投与に使用された治験薬は 1 カプセル当たりミガーラスタット塩酸塩 25 mg を含むカプセル剤（本剤 25 mg）であった。適格組入れ被験者には Week 1 及び 2 は 25 mg 1 日 2 回、Week 3 及び 4 は 100 mg 1 日 2 回、Week 5 及び 6 は 250 mg 1 日 2 回の投与が行われた。その後、残りの試験参加期間（最長投与 96 週間）、これらの被験者に総 1 日用量本剤 50 mg（最初は 25 mg 1 日 2 回、その後 50 mg 1 日 1 回）の投与が行われた。投与を受けたスクリーニング不適格例（Amendment 3 の下での組入れ被験者）に対し、Day −28 から Day −15（その後、被験者はスクリーニング不適格となり、試験を中止した）まで本剤 150 mg 1 日 1 回の投与が行われた。 本試験で使用された本剤供給用のロット番号は 8901.001 及び 8901.002 であった。
対照治療、用量、用法及びロット番号	なし
投与期間	個々の被験者に対するおよその最短投与期間は 12 週間であった。任意の延長投与に参加する場合、およその最長投与期間は 96 週間であった（最初の投与期：12 週間、任意の延長投与期：84 週間）。
評価基準	**安全性：** 本剤の安全性及び忍容性を評価するための主要測定項目は、有害事象（AE）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン（血圧、心拍数、体温及び呼吸数）、心電図、理学的検査及び併用薬使用とした。 **薬物動態パラメータ：** 薬物動態測定項目は次のとおり。 • 血漿［単回投与（Day 1）］：$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{0\text{-}t}/AUC_{0\text{-}\infty}$、$C_{max}$、$t_{max}$、$k_{el}$、$t_{½}$、CL/F、$V_z$/F • 血漿［反復投与（Day 14）］：$AUC_{0\text{-}\tau}$、$C_{max}$、$t_{max}$、蓄積比 • 尿［単回投与（Day 1）及び反復投与（Day 14）］：累積排泄量（$Ae_{0\text{-}12}$）、腎クリアランス（CL_R） **薬力学パラメータ：** 薬力学測定項目は、白血球及び皮膚の α-Gal A 活性、並びに血漿、尿及び皮膚のグロボトリアオシルセラミド（GL-3）レベルとした。機能性薬力学パラメータは、心機能（心エコー及び心臓 MRI）、腎機能（血清クレアチニン、血清総タンパク、24 時間クレアチニンクリアランス、24 時間尿中蛋白、尿蛋白電気泳動、ミクロアルブミン及び尿β2-ミクログロブリン力価）及び神経伝導［Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test（QSART）及び Computer-Assisted Sensory Evaluation（CASE）］の各測定項目とした。

解析方法	統計学的仮説検定は行わなかった。統計解析と報告書作成は Windows SAS version 8.2 以上を用いて行った。ミガーラスタット塩酸塩の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団で、ベースライン後に薬物動態パラメータが 1 つ以上あるすべての被験者を薬物動態解析対象集団とした。Day 1（Visit 2）に治験薬の投与を 1 回以上受け、ベースライン時に欠測値がない及びベースライン後に 1 つ以上の薬力学パラメータがあるすべての被験者を薬力学解析対象集団とした。 安全性解析対象集団のすべての被験者について、被験者ごとのデータ一覧表を作成した。いずれのパラメータについても、治験薬初回投与直前の非欠損値をベースライン値と定義した。安全性パラメータは Study Visit ごとに要約した。被験者数、平均値、中央値、標準偏差及び範囲を用いて連続変数を要約した。各カテゴリーでの頻度及び被験者の割合（%）を用いてカテゴリー変数を要約した。有害事象は、MedDRA バージョン 8.0 を用いて読み替え、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査について、正常範囲から異常範囲への変化を要約するシフト表を作成した。測定時点ごとに、臨床上重要だと思われる（PCS）バイタルサインを要約した。薬物動態解析とその結果については別途薬物動態報告書に示す。薬力学パラメータについては、必要に応じ、記述統計量（被験者数、平均値、中央値、最小値及び最大値）を用いて本文中の表に要約した。
実施医療機関	米国の 5 施設
試験実施期間	最初の患者の組入れ日：2006 年 1 月 2 日 最終患者の完了日：2008 年 1 月 29 日

13.1 被験者の内訳及び被験者背景

すべての被験者の内訳を表 2.7.6.13 - 2 に示す。

本試験では、計 23 例にスクリーニングを実施した。適格組入れ被験者 9 例に対し本剤を最長 97 週間投与した。計 14 例は適格性基準を満たさず、スクリーニング期間中に試験が中止された。これら 14 例のうち 8 例では、Amendment 3 発効前にスクリーニングが行われ、本剤を投与する前にスクリーニングが中止された。残る 6 例では、本剤 150 mg の 1 日 1 回 2 週間投与後にスクリーニングが中止された。これら 6 例の被験者については、投与を受けたスクリーニング不適格例と呼ぶことにする。

適格組入れ被験者 9 例は、適格性基準をすべて満たした後、6 週間の用量漸増期（本剤 25 mg 1 日 2 回、次いで 100 mg 1 日 2 回、その後 250 mg 1 日 2 回）に移行した。このうち 1 例では、高血圧に更なる上昇がみられ、最初の 2 週の投与期間中に早期中止に至った。残る 8 例は、6 週間の用量漸増期及び本剤 25 mg 1 日 2 回による 6 週間の追加投与期を完了し、続いて二つの任意延長投与期の最初の期に参加した。これら 8 例のうち 2 例は、後に同意を撤回し、計 36 週から 41 週の投与を受けた後、試験を中止した。残る 6 例は最初の延長投与期を完了し、2 番目の延長投与期に参加し、計 78 週から 97 週の投与を完了した。

表 2.7.6.13 - 2　　FAB-CL-201 試験：被験者の内訳

	n
All Subjects	**23**
Enrolled Before Amendment 3	17
Enrolled After Amendment 3	6
Screen Failures	**14[a]**
Enrolled Before Amendment 3, No AT1001 during Screening	8
Enrolled After Amendment 3, Received 150 mg QD from Day -28 to Day -15	6[b]
Enrolled Before Amendment 3, Entered dose-escalation period on Day 1	**9[b]**
Received 25 mg AT1001 BID	9
Discontinued prematurely; adverse event	1[c]
Escalated to 100 mg AT1001 BID, then 250 mg AT1001 BID	8
Completed dose-escalation period	8
Completed initial 12-week treatment period	8
Entered first optional extension (Week 12 through Week 48)	**8**
Discontinued after 36 and 41 weeks of AT1001; withdrawal of consent	2[d]
Entered second optional extension (Week 48 through Week 96)	**6**
Completed 78 to 97 weeks of treatment with AT1001	6

[a] With the exception of subjects 01-09 and 03-02, all screen failures did not meet the α-Gal A activity inclusion criterion (lymphocyte test pre-Amendment 3; leukocyte test post-Amendment 3).
[b] The Safety Analysis Set (n = 15) includes 9 subjects who enrolled before Amendment 3 and took AT1001 during the dose-escalation period and the 6 subjects who enrolled after Amendment 3 and took AT1001 during screening.
[c] Subject 01-05 discontinued in response to increased hypertension.
[d] Subjects 02-04 and 02-05 withdrew consent after 41 and 36 total weeks of treatment, respectively.
Source: m5.3.4.2.1 CSR Table 6

適格組入れ被験者 9 例で治験実施計画書からの逸脱が更に計 115 件報告された。本試験における治験実施計画書からの逸脱は、大部分が、特定の予定来院時に臨床検査や手順が実施されなかったことであった。これらの臨床検査や手順は、別の予定来院時に実施されるか、あるいは評価上必須ではなかったことから、これら治験実施計画書からの逸脱が試験結果に影響を及ぼすことはなかった。したがって、治験実施計画書からの逸脱の数により試験の結論が変わることはない。

人口統計学的特性及びベースライン特性の要約を表 2.7.6.13 - 3 に示す。

被験者はいずれも成人男性ファブリー病患者であった。適格組入れ被験者 9 例の年齢は平均 36.7 歳（範囲：17 歳～58 歳）であり、8 例が白人、1 例がヒスパニック系であった。

表 2.7.6.13 - 3　　FAB-CL-201 試験：人口統計学的特性の要約、安全性解析対象集団

Number(%)of Subjects	150 mg QD* (Screen Failures*) N=6	25-250 mg BID (0-24)/ 50 mg QD (24-96 weeks) N=9
Age (years)		
n	6	9
Mean	42.7	36.7
Median	43	39
SD	16.5	13.0
Range	20 - 63	17 - 58
Sex		
Male^	6 (100.0)	9 (100.0)
Race		
Caucasian	5 (83.3)	8 (88.9)
African American	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	1 (16.7)	0 (0.0)
Native American or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	1 (11.1)

*: Subjects in this group failed screening. During screening, these subjects received 150 mg QD for up to 2 weeks.
^: Eligible subjects were adult males hemizygous for Fabry disease only. Female subjects were not eligible for this study.
Source: m5.3.4.2.1 CSR Section 14, Table 1

試験開始時における適格組入れ被験者の、診断からのファブリー病罹患期間の平均は 6.4 年（範囲：0.3～31.4 年）であった（表 2.7.6.13 - 4）。

表 2.7.6.13 - 4　　FAB-CL-201 試験：ファブリー病歴の要約、安全性解析対象集団

	150 mg QD* (Screen Failures*) N=6	25-250 mg BID (0-24)/ 50 mg QD (24-96 weeks) N=9
Duration of Fabry disease since diagnosis (years)^		
n#	4	9
Mean	9.1	6.4
Median	6.2	2.3
SD	9.17	10.02
Range	1.6, 22.5	0.3, 31.4
Was there a presence of residual alpha Gal A Activity (>= 3 % of Normal) in lymphocytes?		
Yes	4 (66.7)	6 (66.7)
No	2 (33.3)	3 (33.3)
For the subjects with residual alpha Gal A activity >= 3% of normal, was there a >= 20 % increase in residual Gal A Activity after lymphocytes were incubated with AT1001?		
Yes	1 (16.7)	6 (66.7)
No	3 (50.0)	0 (0.0)

*: Subjects in this group failed screening. During screening, these subjects received 150 mg QD for up to 2 weeks.
#: Subjects with no reported Fabry disease diagnosis date result in an n < N
^: Subjects with missing day information for Fabry disease diagnosis date was imputed as the first day of the reported month.
Subjects with missing month information for Fabry disease diagnosis date was imputed as January of the reported year.
Subjects missing both day and month information for Fabry disease diagnosis date was imputed as Jan 1st of the reported year.
Source: m5.3.4.2.1 CSR Section 14, Table 2.1

13.2 薬物動態の結果

ファブリー病患者に本剤を単回及び反復経口投与したとき、その吸収は速やかであった。

最高血漿中濃度到達時間（t_{max}、中央値）は、2 時間から 3 時間であった。本剤 25 mg、100 mg、250 mg の 1 日 2 回投与では、ミガーラスタットの血漿中 AUC 及び C_{max} に用量比例性の増加が見られた。これは単回と反復のいずれの投与時にも見られた（表 2.7.6.13 - 5）。投与量の約 50%は未変化体として腎臓から排泄された（表 2.7.6.13 - 6）。

13.2.1　血漿

本剤 25 mg、100 mg 及び 250 mg を 1 日 2 回投与したときの、単回投与後、並びに、14 日間投与後のミガーラスタットの血漿中薬物動態成績に関わる記述統計量を表 2.7.6.13 - 5 に示す。

表 2.7.6.13 - 5　FAB-CL-201 試験：単回投与（Day 1、Day 15、Day 29 後及び反復投与（Day 14、Day 28、Day 42）後のミガーラスタット（25、100、250 mg 1 日 2 回）の血漿中薬物動態パラメータ

	Dose (BID) and Study Day[a]					
	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)	1008.40 (30.8)	N/A	3952.53 (32.7)	N/A	10431.22 (32.7)	N/A
$AUC_{0\text{-}12}$[b] (ng·hr/mL)	1052.96(29.9)	1360.69(32.9)	4217.95(32.0)	5643.50(25.3)	10880.66(32.4)	12244.47(26.0)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	1115.66(28.9)	N/A	4487.41(33.3)	N/A	11492.88(31.9)	N/A
C_{max} (ng/mL)	204.25(31.3)	263.18(46.4)	883.54(37.6)	1071.29(30.3)	2305.06(37.1)	2185.30(33.6)
Arithmetic Mean (CV%)						
$t_{1/2}$ (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)	18.97 (27.9)	15.72 (32.6)	18.95 (26.1)	14.90 (26.5)	18.60 (34.2)	17.17 (25.2)
Vz /F (L)	67.30 (32.2)		69.41 (29.4)		64.33 (35.1)	
Accumulation Ratio[c]		1.43 (40.8)		1.39 (27.1)		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)

[a] Days 1, 15, and 29 reflect the results after the first dose at 25, 100, or 250 mg BID AT1001, respectively. Days 14, 28, 42 reflect the results after the fourteenth day of dosing at 25, 100 or 250 mg BID, respectively.
[b] AUC_{τ} is presented on Days 14, 28, and 42.
[c] Accumulation Ratio is the ratio of AUC_{τ} on Day 14 to $AUC_{0\text{-}12}$ on Day 1.
CV% = coefficient of variation; N/A = not applicable.
Source: m5.3.4.2.1 CSR Table 9

13.2.2　尿

単回及び反復経口投与後のミガーラスタットの尿中薬物動態の結果を表 2.7.6.13 - 6 に示す。

100 mg 1 日 2 回投与と 250 mg 1 日 2 回投与との間で、尿中未変化体排泄率に大きな差は見られなかった。尿中未変化体排泄率は、投与量の約 50%であった。なお、尿中濃度測定に関して、25 mg 1 日 2 回投与後の尿中濃度を十分に測定する感度が得られなかった。

100 mg 1 日 2 回投与後と 250 mg 1 日 2 回投与後の腎クリアランスは同程度であり、糸球体濾過量の正常値 100 mL/分（6 L/hr）に匹敵する値であった。

表 2.7.6.13 - 6　　FAB-CL-201 試験：1 日 2 回単回及び反復投与後のミガーラスタットの尿中薬物動態パラメータ、算術平均値（CV%）

	Study Day and Dose (BID)			
PK Parameters	Day 1* (25 mg)	Day 14** (25 mg)	Day 28**† (100 mg)	Day 42** (250 mg)
$Ae_{0\text{-}10}$ (µg)	NR	NR	38767.67 (29.0)	91731.51 (28.4)
Fe (%)	NR	NR	47.43 (29.0)	44.89 (28.4)
CL_R (L/hr)	NR	NR	6.84 (18.1)	7.92 (27.9)

*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 AT1001 in urine and was excluded from summary statistics.
NR = not reportable. The LLOQ of the analytical method did not allow sufficient recovery of drug at the25 mg dose regimens
Source: m5.3.4.2.1 CSR Appendix 16.2.5 Table 6.1.2.1

13.3 薬力学の結果

本剤投与期間中の特定の来院時における白血球中の α-Gal A 活性を表 2.7.6.13 - 7 に示す。

本試験における薬力学測定項目は、生化学的測定項目（α-Gal A 活性及び GL-3 レベル）及び機能測定項目（心臓、腎臓及び神経系を含む）とした。ベースライン時における白血球中 α-Gal A 活性の評価から、適格組入れ被験者は 2 つの部分集団に分けられた。一つはベースラインの白血球中 α-Gal A 活性が高く（野生型の約 25%）、一方、もう一つの群は活性のベースラインの活性が低かった（正常値の約 5%）。いずれの部分集団でも本剤は白血球中の α-Gal A 活性を増大した。ベースラインにおける活性は、0.0～10.7 nmol 4-MU/hr/mg タンパク質であった。Week 6 における本剤 250 mg 1 日 2 回投与後の活性は、1.2～33.3 nmol 4-MU/hr/mg タンパク質であった。Week 96 における本剤 50 mg 1 日 1 回投与後の活性は、0.2～22.8 nmol 4-MU/hr/mg タンパク質であった。また、ベースライン時における白血球中 α-Gal A 活性別の部分集団化は、他の生化学的測定項目（他の組織中の α-Gal A 活性や尿中 GL-3 など）に基づく、同様の部分集団化による結果とも一貫性が見られた。

表 2.7.6.13 - 7　　FAB-CL-201 試験：本剤投与期間中の特定の来院時における白血球中 α-Gal A 活性

	Leukocyte α-Gal A Activity (nmol 4-MU/hr/mg protein)							
	Baseline	**Week 2**	**Week 4**	**Week 6**	**Week 12**	**Week 24**	**Week 48**	**Week 96**
AT1001 dose:	**0**	**25 mg BID**	**100 mg BID**	**250 mg BID**	**25 mg BID**	**50 mg QD**	**50 mg QD**	**50 mg QD**
01-01	5.2	14.6	13.3	14.1	17.4	15.5	19.8	20.3
01-02	4.7	19.7	26.9	27.9	24.6		24.7	22.8
01-03	6.6	16.3	26.8	33.3	24.6		26	20.3
01-04	1.0	11.7	14.5	15.3	14.8		9.4	12.8
01-05	10.7	15.9						
01-06	0.9	5.2	6.6	4.5	3.9	3.5	6.2	1.9
02-04	0.0	0.4	0.5	1.4	0.4	0.1		
02-05	0.1	0.9	1.7	1.2	0.9	0.8		
03-05	0.2	1.6	1.5	2.9	0.3[a]	0.1	0.6	0.2

[a] At this visit, two results were reported, 0 and 0.3.
Source: m5.3.4.2.1 CSR Table 11

13.4 安全性の結果

13.4.1　曝露状況

適格組入れ被験者の治験薬曝露量を表 2.7.6.13 - 8 に示す。

本剤の投与を 1 回以上受けた被験者は 15 例で、これを安全性解析対象集団とした。内訳は、Amendment 3 発効前の被験者が 9 例（適格組入れ被験者）、Amendment 3 発効後の被験者が 6 例（投与を受けたスクリーニング不適格被験者）であった。本剤に対する曝露期間（平均値）は、適格組入れ被験者が 69.6 週間、投与を受けたスクリーニング不適格被験者 6 例が 2 週間であった。

表 2.7.6.13 - 8　　FAB-CL-201 試験：治験薬曝露期間

	Eligible-Enrolled Subjects N = 9
Duration of AT1001 treatment, n	
> 0 to 12 weeks	1
>12 to 24 weeks	0
>24 to 36 weeks	1
>36 to 48 weeks	1
>48 to 60 weeks	0
Greater than 60 weeks	6

Source: m5.3.4.2.1 CSR Table 19

13.4.2　有害事象

重篤な有害事象や死亡の発現はなかった。投与中止に至った被験者は 1 例であり、最初の 2 週間の投与期間中、高血圧に更なる上昇がみられ、本剤 25 mg 1 日 2 回投与が早期に中止された。本被験者は、中等度の高血圧を有し、lisinopril と aspirin の併用療法下で試験に参加していた。

試験治療下で発現した有害事象（TEAE）が、適格組入れ被験者 9 例のうち全例及び投与を受けたスクリーニング失格被験者 6 例のうち 5 例に発現した。適格組入れ被験者で最も頻度の高かった因果関係が否定できない TEAE は、頭痛及び悪心であった（頭痛が 5 例、悪心が 3 例）。適格組入れ被験者では計 71 件の TEAE が発現した（因果関係が否定できない TEAE は 51 件、このうち 49 件は軽度又は中等度）。

投与を受けたスクリーニング不適格被験者では計 16 件の TEAE が発現した［因果関係が否定できない TEAE は 15 件、いずれも軽度又は中等度、1 事象（関節痛）は 2 例に発現］。

臨床検査値の評価については、大部分のシフトは、ベースライン時の異常から正常へのシフトであった。バイタルサインについては、一部の変化が PCS と判断される予め定めた基準に合致したものの、TEAE として報告されたものはなかった。また、心電図検査で伝導に異常が観察されたが、試験治療下で発現したものはなかった。機能的異常の大部分は試験開始時に存在しており、安定的に推移又は試験終了時までに回復のいずれかの経過を辿った。

試験治療下で発現した因果関係を問わないすべての有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.13 - 9 に、また、試験治療下で発現し因果関係が否定できないすべての有害事象（適格組入れ被験者）を表 2.7.6.13 - 10 に示す。

13.4.3　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

13.4.3.1　死亡

本試験期間中、死亡の発現はなかった。

13.4.3.2　その他の重篤な有害事象

本試験期間中、重篤な有害事象の発現はなかった。

13.4.3.3　その他の重要な有害事象

TEAE の発現後、被験者番号 01-05 が試験を早期に中止した。報告によると主な中止理由は TEAE（高血圧の更なる上昇）であった。

13.4.4　臨床検査値

臨床検査値の評価については、大部分のシフトは、ベースライン時の異常から正常へのシフトであった。

13.4.5　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見

バイタルサインについては、一部の変動が、PCS に合致したものの、TEAE として報告されたものはなかった。また、心電図検査で伝導に異常が観察されたが、試験治療下で発現したものはなかった。機能的異常の大部分は試験開始時に存在しており、安定的に推移又は試験終了時までに回復のいずれかの経過を辿った。

13.5 結論

本試験の主要目的は、本剤の安全性及び忍容性を評価することであった。副次的目的は、薬物動態及び薬力学作用に関する情報を収集することであった。試験全体で、ファブリー病男性患者に本剤を最長 97 週間まで投与したとき、その忍容性は良好であった。ファブリー病患者の治療として本剤を検討する場合に支障となる安全性上の懸念は認められなかった。ミガーラスタットの血漿中曝露量は用量比例的に増加した。本剤により、いずれの被験者でも白血球中 α-Gal A 活性が増大し、ベースライン時に Gal A 活性が極めて低い被験者であっても増大が認められた。尿及び皮膚のベースラインの GL-3 レベルと、白血球中のベースラインの α-Gal A 活性には関連性があり、酵素活性が高い被験者では一般に GL-3 レベルが低かった。本試験結果は、ファブリー病患者の治療として本剤の検討を更に進めていくことを支持するものであった。

13.6 付録

13.6.1　TEAE

表 2.7.6.13 - 9　FAB-CL-201 試験：試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象（安全性解析対象集団）

Number (%) of Subjects		150 mg QD (Screen Failures*) N=5	25-250 mg BID (Titration Phase^) N=9	25mg BID or 50 mg QD (Maintenance Phase) N=7
Number of Subjects with Adverse Events		5	9	7
Cardiac disorders	心臓障害	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
Arrhythmia	不整脈	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (42.9)
Deafness	ろう	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
Ear pain	耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
Vertigo	回転性眩暈	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (80.0)	5 (55.6)	4 (57.1)
Abdominal pain	腹痛	1 (20.0)	0 (0.0)	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 (0.0)	0 (0.0)
Constipation	便秘	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
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 (0.0)
Dyspepsia	消化不良	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (14.3)
Faeces discoloured	変色便	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gingival pain	歯肉痛	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
Nausea	悪心	0 (0.0)	3 (33.3)	1 (14.3)
Odynophagia	嚥下痛	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
Oral pain	口腔内痛	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
Vomiting	嘔吐	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	0 (0.0)	3 (33.3)	3 (42.9)
Fatigue	疲労	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
Hunger	飢餓	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
Pain	疼痛	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (14.3)
Pyrexia	発熱	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
Thirst	口渇	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (11.1)	3 (42.9)
Giardiasis	ジアルジア症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)

Number (%) of Subjects		150 mg QD (Screen Failures*) N=5	25-250 mg BID (Titration Phase^) N=9	25mg BID or 50 mg QD (Maintenance Phase) N=7
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
Respiratory tract infection	気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
Tinea versicolour	癜風	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
Urinary tract infection	尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
Femur fracture	大腿骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
Investigations	臨床検査	1 (20.0)	0 (0.0)	2 (28.6)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (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 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
Blood urine present	尿中血陽性	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urine leukocyte esterase positive	尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (20.0)	0 (0.0)	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 (0.0)	0 (0.0)
Back pain	背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)
Chest wall pain	胸壁痛	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
Groin pain	鼠径部痛	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
Muscle spasms	筋痙縮	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
Myalgia	筋痛	1 (20.0)	2 (22.2)	1 (14.3)
Pain in extremity	四肢痛	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)
Shoulder pain	肩部痛	0 (0.0)	0 (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 (0.0)	0 (0.0)
Headache	頭痛	1 (20.0)	3 (33.3)	4 (57.1)
Lethargy	嗜眠	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Psychiatric disorders	精神障害	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (28.6)
Bipolar disorder	双極性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
Insomnia	不眠症	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (14.3)
Libido decreased	リビドー減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (14.3)
Dysuria	排尿困難	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (14.3)
Haematuria	血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
Micturition urgency	尿意切迫	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
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)
Asthma	喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)

Number (%) of Subjects		150 mg QD (Screen Failures*) N=5	25-250 mg BID (Titration Phase^) N=9	25mg BID or 50 mg QD (Maintenance Phase) N=7
Cough	咳嗽	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
Epistaxis	鼻出血	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
Nasal congestion	鼻閉	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (14.3)
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	1 (20.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
Pleuritic pain	胸膜痛	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
Respiratory tract irritation	気道刺激症状	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
Upper respiratory tract congestion	上気道うっ血	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (14.3)
Angiokeratoma	被角血管腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
Hyperhidrosis	多汗症	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
Vascular disorders	血管障害	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
Hypertension	高血圧	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)

Note: System organ class and preferred term are coded using MedDRA version 8.0.
Treatment-emergent AE is defined as any AE with start date on or after administration of study drug or pre-existing conditions that worsened on or after the date of study drug administration.
*: Subjects in this group failed screening. During screening, these subjects received 150 mg QD for up to 2 weeks.
^: AE occurred in 0-6 weeks titration phase.
Source: m5.3.4.2.1 CSR Table 8.2

表 2.7.6.13 - 10　FAB-CL-201 試験：試験治療下で発現し因果関係が否定できない有害事象（適格組入れ被験者）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)		Eligible-Enrolled Subjects N = 9			
			Severity		
		n	Mild	Moderate	Severe
Number of subjects with adverse events		9			
Cardiac disorders	心臓障害	1	0	0	1
Arrhythmia	不整脈	1	0	0	1
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	3	2	1	0
Deafness	ろう	1	1	0	0
Ear pain	耳痛	1	1	0	0
Vertigo	回転性眩暈	2	1	1	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	7	5	2	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	2	1	1	0
Constipation	便秘	1	0	1	0
Diarrhea	下痢	2	2	0	0
Dry mouth	口内乾燥	2	2	0	0
Dyspepsia	消化不良	1	0	1	0
Gingival pain	歯肉痛	1	1	0	0
Nausea	悪心	3	3	0	0
Odynophagia	嚥下痛	1	1	0	0
Oral pain	口腔内痛	1	1	0	0
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	3	1	2	0
Hunger	飢餓	1	1	0	0
Pain	疼痛	2	0	2	0
Thirst	口渇	1	1	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1	1	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	1	1	0	0
Tinea versicolour	癜風	1	1	0	0
Investigations	臨床検査	2	1	1	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	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 glucose increased	血中ブドウ糖増加	1	0	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	6	2	4	0
Back pain	背部痛	2	0	2	0
Chest wall pain	胸壁痛	1	0	1	0
Groin pain	鼠径部痛	1	1	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1	1	0	0
Myalgia	筋痛	2	0	2	0

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)		Eligible-Enrolled Subjects N = 9			
			Severity		
		n	Mild	Moderate	Severe
Pain in extremity	四肢痛	1	1	0	0
Shoulder pain	肩部痛	1	1	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	5	1	3	1
Headache	頭痛	5	1	3	1
Psychiatric disorders	精神障害	2	1	1	0
Insomnia	不眠症	1	1	0	0
Libido decreased	リビドー減退	1	0	1	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1	1	0	0
Dysuria	排尿困難	1	1	0	0
Micturition urgency	尿意切迫	1	1	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	1	1	0
Epistaxis	鼻出血	1	1	0	0
Respiratory tract irritation	気道刺激症状	1	0	1	0
Upper respiratory tract congestion	上気道うっ血	1	0	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1	1	0	0
Angiokeratoma	被角血管腫	1	1	0	0
Vascular disorders	血管障害	1	0	1	0
Hypertension	高血圧	1	0	1	0

System organ class and preferred term are coded using MedDRA version 8.0.
Treatment-emergent AE is defined as any AE with start date on or after administration of study drug or pre-existing conditions that worsened on or after the date of study drug administration.
Treatment-related indicates all adverse events classified as 'unlikely', 'possibly', 'probably', or 'definitely' treatment-related.
Source: m5.3.4.2.1 CSR Table 20

13.6.2　死亡及び重篤な有害事象発現例の叙述

本試験期間中、死亡及び重篤な有害事象の発現はなかった。

14　FAB-CL-202 試験（評価資料、5.3.4.2.2 項）

試験の概要を表 2.7.6.14 - 1 に示す。

表 2.7.6.14 - 1　　FAB-CL-202 試験：試験の概要

試験番号	FAB-CL-202
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
開発の相	第 2 相
目的	主要目的： ファブリー病患者を対象とし、AT1001（ミガーラスタット塩酸塩、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。 副次的目的： 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末梢血単核細胞（PBMC）、皮膚、心臓及び腎の各組織に対する薬力学（PD）を評価すること。
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本剤の第 2 相、多施設共同、非盲検試験である。ファブリー病は、リソソーム加水分解酵素 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* の変異により生じる X 連鎖性リソソーム蓄積症である。本試験は最初の 12 週投与期と任意の 36 週継続投与期から構成された。全被験者に対し本剤 150 mg を隔日（QOD）投与した。 ミスセンス *GLA* 遺伝子型を有する記録がある被験者を、まず Day −28（Visit 0）に、スクリーニングにかけ、本剤に対するリンパ球中の α-Gal A 活性の反応性評価用に採血した。約 4 週間後、Visit 1 の Day −2 及び Day −1 に実施した手順と測定項目は、既往歴、理学的検査、バイタルサイン、前投薬及び併用薬、生化学的検査［PBMC 中の α-Gal A 活性、尿中及び血漿中グロボトリアオシルセラミド（GL-3）］及び臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査）用の血液検体及び尿検体の採取、24 時間尿採取、腎臓及び皮膚の生検、並びに心臓、腎臓及び神経学的な測定［心臓の磁気共鳴画像検査（MRI）、心エコー検査（ECHO）、心電図、脳 MRI 並びにポルト・アレグレの実施医療機関では腎のコンピュータ断層撮影（CT）、腎の超音波検査及び交感神経系皮膚反応検査］であった。Visit 1 には Day 1 が含まれ、この日、適格な被験者に対し本剤の投与を開始した。 12 週の投与期間中、Week 4（Visit 2）、Week 8（Visit 3）、Week 12（Visit 4）に来院を設定した。引き続いて任意の 36 週継続投与期に移行する被験者の場合、Week 14（Visit 5／追跡調査）は任意とした。任意の継続投与期間中、Week 24（Visit 6）、Week 36（Visit 7）及び Week 48（Visit 8）に来院を設定した。腎臓及び皮膚の生検は Week 12 及び Week 48 に行った。心臓の MRI 及び ECHO は、Week 12、Week 24 及び Week 48 に実施した。その他の測定の大部分（α-Gal A 活性、尿中及び血漿中の GL-3 など）は来院ごとに実施した。
診断及び主な選択基準	1.　18 歳以上 65 歳以下の男性。 2.　ファブリー病のヘミ接合体。 3.　ファブリー病と確定診断され、ミスセンス遺伝子変異（個人又は家族性）の記録があった。

	4. 本剤に反応性のある（responsive）酵素活性を有する。その定義は以下の基準の一つを満たすこととした。 • リンパ球中の α-Gal A 残存活性が野生型の 1%未満の場合、ミガーラスタット塩酸塩とともにインキュベートした後の α-Gal A 活性が、野生型の 2%以上であること。 • リンパ球中の α-Gal A 残存活性が、野生型の 1%以上 3%未満の場合、ミガーラスタット塩酸塩とともにインキュベートした後の α-Gal A 活性が、ベースラインレベルの 2 倍以上であること。 • リンパ球中の α-Gal A 残存活性が野生型の 3%以上 10%未満の場合、ミガーラスタット塩酸塩とともにインキュベートした後の α-Gal A 活性が、ベースラインレベルより野生型の 3%以上高いこと。 • リンパ球中の α-Gal A 残存活性が正常値の 10%以上の場合、ミガーラスタット塩酸塩とともにインキュベートした後の α-Gal A 活性が、ベースラインレベルの 1.3 倍以上であること。 注：この選択基準は治験実施計画書 Amendment 2 で修正された。当初は、ベースライン時の α-Gal A 残存活性が野生型の 3%以上であること及びミガーラスタット塩酸塩とリンパ球をインキュベート後に 20%以上の活性増大が必要、であった。 5. 心電図異常が記録された軽度を含む心機能不全、心エコーで記録された左室肥大又はクレアチニンレベルや糸球体濾過量（GFR）といった一般的な臨床評価で記録された腎組織機能障害あるいは暑さや寒さへの不耐性、振動への感受性や固有受容性感覚の低下、発汗の減少又は先端異常感覚の訴えが記録された機能障害を有する。 6. ファブリー病に対し、酵素補充療法（ERT）又は基質欠乏による治療を受けたことがないあるいは ERT を最短 18 週間又は最長 13 ヵ月間まで中止できる（治験責任医師の判断で試験期間中治療を中止しても安全と考えられること）。腎生検を 2 回以上及び皮膚生検を 2 回以上受ける意思がある。
被験者数（計画時及び解析時）	最大 8 例の組入れを計画した。計 4 例を組み入れ、4 例全例を安全性解析及び薬力学解析の対象とした。
被験薬、用量、用法及びロット番号	いずれの被験者に対してもミガーラスタット塩酸塩 150 mg QOD 投与を行った［ミガーラスタット塩酸塩 25 mg を含有するカプセル（本剤 25 mg）を 6 カプセル単回投与］。本試験で用いた本剤供給用のロット番号は、8901.002 及び 8901.003 であった。
対照治療、用量、用法及びロット番号	なし
投与期間	個々の被験者に対する本剤の予定投与期間は最短で 12 週であった。任意の 36 週継続投与期と合わせると投与期間は 48 週であった。

評価基準	**薬力学：** 生化学的測定項目は、α-Gal A 活性（PBMC、腎臓及び皮膚）及び GL-3（尿、腎臓、血漿及び皮膚）の測定とした。心組織中の α-Gal A 活性及び GL-3 については、被験者 4 例のうち 3 例で測定されなかったため、この評価を行う前に治験実施計画書を改訂し、心生検の記載を削除した。尿中 GL-3 の測定は、24 時間尿検体又は朝一の排尿／通夜の尿検体ではなく、随時尿検体を用いて行った。腎臓及び皮膚の GL-3 は、組織ホモジネートの測定［液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析計（LC-MS/MS）による］及び GL-3 蓄積の組織学的評価に基づいて評価した。腎臓中の GL-3 の蓄積に対しては、次の 3 種の組織学的分析法を用いた。最初の複数の細胞型のカテゴリー分析（有足細胞、間質毛細血管、遠位尿細管など）、半定量的性質を併せ持つカテゴリー分析（Modified Genzyme 法）及び完全な定量分析（Barisoni 法）。Modified Genzyme 法及び Barisoni 法は、間質毛細血管中の GL-3 封入体数の評価に限定して用いた。 心臓に関する測定項目は、心臓の MRI、ECHO 及び脳ナトリウム利尿因子／ペプチド（BNP）の各レベルとした。さらに、安全性に関する心臓の測定項目として心電図検査を実施した。腎臓に関する測定項目は、血清クレアチニン、24 時間クレアチニンクリアランス、24 時間尿中蛋白排泄、ミクロアルブミン及びβ-2 ミクログロブリンの測定並びに推算糸球体濾過量（eGFR）の算出とした。主要な神経学的評価は脳 MRI とした。また、ポルト・アレグレの実施医療機関では腎の CT 検査、腎超音波検査、経頭蓋ドプラ超音波検査及び交感神経系皮膚反応検査を実施した。 **安全性：** 安全性に関する測定項目は、有害事象（AE）、バイタルサイン（血圧、心拍数、体温及び呼吸数）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、心電図、ECHO、理学的検査及び併用薬使用とした。
解析方法	治験薬の投与を 1 回以上受けた全被験者を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団で、ベースライン後に薬力学パラメータが 1 回以上記録されている全被験者を薬力学解析対象集団とした。 治験薬初回投与直前の非欠損値をベースライン値と定義した［心電図の総合判定は例外とし、このベースラインは Visit 0（Day −28）と定義した］。試験値の最終値は治験薬最終投与に最も近い投与後に得られた測定値と定義した。 また、試験実施とは別に、統計解析計画書の解析に追加してレトロスペクティブな解析を行った。その解析では、ヒト胎児腎（HEK）細胞を用いた *in vitro* アッセイで、各被験者の *GLA* 変異型と本剤の反応性に従い、本試験のデータを評価した。このアッセイでは、HEK-293 細胞に既知の α-Gal A 変異体を発現させた。 本剤に反応性のある（responsive）／反応性のない（nonresponsive）*GLA* 変異型を分類するため、異なる濃度のミガーラスタット塩酸塩に反応する酵素活性を利用した。

	安全性解析対象集団の全被験者について、被験者別のデータ一覧表を作成した。安全性データについては試験来院別に要約した。被験者数、平均値、中央値、標準偏差及び範囲を用いて連続変数を要約した（臨床検査値を除く）。各カテゴリーでの頻度及び被験者の割合（%）を用いてカテゴリー変数を要約した。ベースラインからの変化量を適宜提示した。試験治療下で発現した有害事象（TEAE）については、MedDRA バージョン 8.0 を用いて読み替えた器官別大分類（SOC）及び基本語別にまとめた。また、TEAE については、発現頻度、重症度及び治験薬との関連別にも集計した。血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査の各パラメータについて、正常範囲から異常範囲への変化を要約するシフト表を作成した。臨床上重要だと思われる（PCS）バイタルサイン及び心電図の変化について測定時点ごとに要約した。
実施医療機関	2 施設（オーストラリア 1 施設及びブラジル 1 施設）
試験実施期間	最初の被検者の組入れ日：2006 年 6 月 27 日 最終被験者の完了日：2008 年 5 月 8 日

14.1 被験者の内訳及び被験者背景

被験者の内訳の要約を表 2.7.6.14 - 2 に示す。

本試験に組み入れるため被験者 8 例をスクリーニングにかけた。このうち 4 例が選択・除外基準を満たし、試験に組み入れられた。残る 4 例はいずれもリンパ球中の α-Gal A 活性に関する選択基準を満たさず、スクリーニング不適格となった。

被験者 4 例はいずれも最初の 12 週の投与期を完了し、任意の継続投与期に移行した。

継続投与について：

- 被験者 2 例が 36 週継続投与期を完了した。
- 被験者 1 例（被験者番号 01-04）は継続投与の来院を全て完了し、36 週間継続投与期を完了したと報告されたが、Week 48 の評価が完了したのは、治験薬の最終投与から 69 日後であった。
- 被験者 1 例（被験者番号 01-03）については、遵守度が低いため治験責任医師により早期に試験が中止された。本被験者は Week 24 の来院時に受診しなかった。被験者がクリニックに来院した時点では（予定の 5 週間後）治験薬を使い果たしていた。

治験実施計画書からの逸脱が合計 58 件報告された。FAB-CL-202 試験における治験実施計画書からの逸脱は主に、予定された来院時に臨床検査及び試験手順が行われなかったことであった。これらの検査及び試験手順は予定された他の来院時に行われたか、又はその被験者において不要であったため、これらの逸脱は、試験結果及び結論に影響しなかった。また、治験実施計画書からの逸脱の件数は試験の結論に影響しない。

表 2.7.6.14 - 2　　FAB-CL-202 試験：被験者の内訳の要約、全例

	AT1001 150 mg QOD N=4 n (%)
Enrolled	
Received Treatment	4 (100.0)
Completed Initial 12-week Phase	4 (100.0)
Completed 36-week Extension Phase	3 (75.0)
Discontinued from Study Prematurely	1 (25.0)
Reason for Discontinuation	
Adverse Events, including abnormal laboratory values	0 (0.0)
Protocol Violation	0 (0.0)
Withdrew Consent	0 (0.0)
Lost to Follow-up	0 (0.0)
Other (Specify)*	1 (25.0)

*: The "other" reason for discontinuation was 'low compliance'
Source: m5.3.4.2.2 CSR Section 14, Table 5

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性を被験者別に表 2.7.6.14 - 3 に示す。

被験者の年齢は 18 歳～65 歳であり、65 歳の被験者は他の 3 例（3 例の平均年齢：22.7 歳）より大幅に年齢が高かった。年齢が若い 3 例はヒスパニックであり、年齢の高い 1 例は白人であった。

表 2.7.6.14 - 3　　FAB-CL-202 試験：人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

Subject Number	Age[1)] (years)	Ethnicity	Height (cm)	Weight (kg)
01-02	27	Hispanic	166	61.0
01-03	23	Hispanic	177	86.8
01-04	18	Hispanic	172	56.5
02-02	65	White	174	73.5

1) Age at time of consent
Source: m5.3.4.2.2 CSR Table 4

各被験者の *GLA* 遺伝子型及びゲノム薬理学参照表を用い、各被験者の *GLA* 変異型と本剤の反応性の被験者番号別一覧を表 2.7.6.14 - 4 に示す。HEK アッセイによると、被験者 4 例のうち 3 例は、本剤の反応性のある *GLA* 変異型を有した。

表 2.7.6.14 - 4　　FAB-CL-202 試験：各被験者の *GLA* 変異型及び *in vitro* での本剤の反応性

Subject	Genotype	Mutation Category[1)]
01-02	L415P	Non-responsive
01-03	P259R	Responsive
01-04	P259R	Responsive
02-02	R301Q	Responsive

1) Mutation category is based on response to AT1001 in a HEK-cell based assay.
Source: m5.3.4.2.2 CSR Table 5

同意取得日を基準にすると、診断からのファブリー病の罹病期間（平均）は 4.8 年であった（範囲：3.6～6.2 年、表 2.7.6.14 - 5）。

表 2.7.6.14 - 5　　FAB-CL-202 試験：ファブリー病罹病期間の要約（安全性評価対象集団）

	AT1001 150 mg QOD N=4
Duration of Fabry disease since diagnosis (years)*	
n	4
Mean	4.8
Median	4.8
SD	1.19
Range	3.6, 6.2
Was there a presence of residual alpha Gal A Activity (>= 3% of normal) in lymphocytes?	
Yes	3 (75.0)
No	1 (25.0)
For the subjects with residual alpha Gal A activity >= 3% of normal, was there a >= 20 % increase in residual activity after lymphocytes were incubated with AT1001?	
Yes	3 (75.0)
No	1 (25.0)

*: Duration of Fabry disease is calculated as (Date of first study drug dose - Date of Fabry disease diagnosis) / 365.25.
Subjects with missing day information for Fabry disease diagnosis date was imputed as the first day of the reported month.
Subjects with missing month information for Fabry disease diagnosis date was imputed as January of the reported year.
Subjects missing both day and month information for Fabry disease diagnosis date was imputed as Jan 1st of the reported year.
Source: m5.3.4.2.2 CSR Section14, Table 2.1

14.2 薬力学の結果

14.2.1　α-Gal A

HEK 細胞試験において本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者に本剤を投与すると、PBMC、腎臓及び皮膚の α-Gal A 活性が増大した。

ベースライン時及び本剤 150 mg QOD 投与期間中の PBMC α-Gal A 活性を表 2.7.6.14 - 6 に示す。ベースライン時の PBMC 中の α-Gal A 活性は低かった（健康成人男性の約 1%、ベースラインの活性範囲：0.14～0.3 nmol 4-MU/hr/mg タンパク質）。ベースラインと比較したとき、HEK 細胞試験で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する 3 例では、Week 12 までに、PBMC（10～25 倍）、腎臓（6～11 倍）及び皮膚（15～52 倍）の α-Gal A 活性に増大が見られた。ベースラインと比較したとき、HEK 細胞試験で本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有する 1 例では、試験期間を通じ、基本的に α-Gal A 活性は変化しなかった。

表 2.7.6.14 - 6　　FAB-CL-202 試験：PBMC 中の α-Gal A 活性

Subject	PBMC α-Gal A Activity (nmol 4-MU/hr/mg protein)						
	Baseline	Week 4	Week 8	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48
01-02	0.14	0.14	0(1)	0(1)	0.18	ND	0.12
01-03(2)	0.24	2.23	1.76	2.3	N/A	ND	ND
01-04(3)	0.21	2.88	3.18	2.43	3.36	0(1)	N/A
02-02	0.3	7.53	6.45	7.36	7.12	7.7	6.06

N/A = not applicable; ND = not done; PBMC = peripheral blood mononuclear cell.
(1) For this sample, the 4-MU concentration was below the lower limit of quantitation (BLQ).
(2) Subject 01-03 was discontinued for low compliance and did not complete his Week 24 visit. At his early termination visit (Week 29, recorded as Week 48 in Listing 24.15), his PBMC α-Gal A activity was 0.36 nmol 4-MU/hr/mg protein.
(3) Due to a drug supply issue, Subject 01-04 discontinued study drug 69 days before his Week 48 assessment. At Week 48, both the 4-MU concentration and the protein concentration were BLQ.
Source: m5.3.4.2.2 CSR Table 8

14.2.2　GL-3

本剤の投与により、尿、腎臓及び皮膚の GL-3 に減少傾向が認められた。ベースライン時及び本剤 150 mg QOD 投与期間中に得られた尿中 GL-3 のデータを表 2.7.6.14 - 7 に示す。ベースライン時、いずれの被験者でも尿中 GL-3 に増加が見られた（健康男性 29 例における基準範囲上限の 4.5～39 倍）。HEK 細胞試験で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する 3 例で、Week 12 までに、尿中 GL-3 に減少が見られた。

表 2.7.6.14 - 7　　FAB-CL-202 試験：総尿中 GL-3

Subject	Total(1) Urine GL-3 (pmol/nmol PC)						
	Baseline	Week 4	Week 8	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48
01-02	2098.9	5794.3	3986.1	2298.3	5052.1	4568.7	4050.4
01-03(2)	2935.0	1699.6	1357.1	1162.0	N/A	ND	ND
01-04(3)	2355.6	677.5	470.4	594.7	663.9	928.6	N/A
02-02	336.2	258.6	225.2	207.6	138.5	188.9	182.3

N/A = not applicable; ND = not done; PC = phosphatidylcholine.
(1) Total represents the sum of the five isoforms of GL-3 detected; one additional isoform was measured but not detected in any sample.
(2) Subject 01-03 was discontinued for low compliance and did not complete his Week 24 visit.　At his early termination visit (Week 29), his urine GL-3 concentration was 4505.6 pmol/nmol PC.
(3) Due to a drug supply issue, Subject 01-04 discontinued study drug 5 days before his Week 36 assessment.　At Week 48, it had been 69 days since his last dose of AT1001 and his urine GL-3 concentration was 4126.8 pmol/nmol PC.
Source: m5.3.4.2.2 CSR Table 11

LC-MS/MS により測定したベースライン（Day −2 又は Day −1）及び Week 12 の腎臓内 GL-3 濃度を表 2.7.6.14 - 8 に示す。なお、Week 48 のデータに利用可能なものはなかった。Week 48 にも腎検体を採取したが、それ以前の検体を分析した契約先の測定施設が倒産したため、Week 48 の検体を分析できなかった。仮に別の施設で分析法を再度開発しても、同一の分析法を用いて測定した比較用のベースライン値を用意できなかった。

ベースラインと比較したとき、Week 12 時点において、4 例ともに腎臓の GL-3 濃度に低下が見られた。

表 2.7.6.14 - 8　　FAB-CL-202 試験：LC-MS/MS で測定したベースライン及び Week 12 時の腎臓中 GL-3

Subject	Kidney GL-3 (µg/g tissue)	
	Baseline	Week 12
01-02	4170	3260
01-03	9510	5590
01-04	9770	9210
02-02	4140	3250

Source: m5.3.4.2.2 CSR Table 12

腎臓中 GL-3 の組織学的分析のうち、最初のカテゴリー分析では、ベースライン時に、間質毛細血管中の GL-3 の蓄積を検出できなかった。より感度の高い Modified Genzyme 法及び Barisoni 法を適用した場合、全てのベースライン検体で間質毛細血管中に GL-3 が観察された。HEK 細胞試験で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者 3 例のうち 2 例で、本剤の投与によりベースラインと比較したときに間質毛細血管中の GL-3 封入体数に減少が見られた（利用可能な最後の生検で見られた減少：被験者番号 01-03 が Week 12、被験者番号 02-02 が Week 48）（表 2.7.6.14 - 9）。

表 2.7.6.14 - 9　　FAB-CL-202 試験：間質毛細血管中の GL-3 の Modified Genzyme スコア

	GL-3 Score(1) for Interstitial Capillary GL-3		
Subject	**Baseline**	**Week 12**	**Week 48**
01-02	0.9	1.4	ND
01-03(2)	1.5	0.1	ND
01-04(3)	0.9	ND	N/A
02-02	0.2	0.3	0.1

N/A = not applicable; ND = not done.
(1) The GL-3 score based on the average of the categorical scores assigned by two pathologists.　A score of 0 represents no GL-3.
(2) Subject 01-03 was discontinued from the optional treatment extension for low compliance.
(3) Due to a drug supply issue, Subject 01-04 discontinued AT1001 at Week 35.　Although a Week 48 GL-3 score of 0.4 is included in Listing 24.2, at Week 48 it had been 69 days since his last dose of AT1001.
Source: m5.3.4.2.2 CSR Table 14

皮膚では、ベースラインと比較したとき、HEK 細胞試験で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者 3 例のうち 2 例で、Week 12 に、GL-3 濃度の低下が見られた（表 2.7.6.14 - 10）。

表 2.7.6.14 - 10　　FAB-CL-202 試験：LC-MS/MS で測定したときの皮膚中 GL-3

Subject	**Skin GL-3 (µg/g tissue)**	
	Baseline	**Week 12**
01-02	267	269
01-03	337	233
01-04	360	309
02-02	10.3	11.2

Source: m5.3.4.2.2 CSR Table 17

心臓、腎臓及び神経系の測定項目については、ベースライン時に存在した異常は安定的に推移した。

以上、薬力学的成績によると、HEK アッセイで本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者は、本剤の投与に陽性の反応を示した。

14.3 安全性の結果

14.3.1　曝露状況

本剤への曝露期間の中央値は 48.9 週、その範囲は 28.9～52.0 週であった。

14.3.2　有害事象

本試験では死亡例は見られなかった。有害事象により治験薬を投与中断又は減量した被験者はいなかった。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者もいなかった。被験者番号 02-02 で

は重篤な有害事象「房室ブロック」が発現し、そのため入院とペースメーカーの装着に至った。本被験者は試験組み入れ時に房室ブロックの既往歴を有し、試験開始時、本事象は持続中であると報告された。この重篤な有害事象について、治験責任医師により本剤との因果関係が否定された。

被験者 3 例に少なくとも 1 件の TEAE が発現した（表 2.7.6.14 - 11 及び表 2.7.6.14 - 12）。2 例以上で発現した因果関係が否定できない TEAE はなく、基本語又は SOC 別に検討したとき、TEAE に明瞭なパターンは見られなかった。計 26 件の TEAE が発現した。このうち 8 件は治験責任医師により治験薬と因果関係が否定できないとされた（確実に関連ありとされたものはなく、恐らく関連ありが 3 件、関連の可能性ありが 1 件、関連の可能性は低いが 4 件であった）。因果関係が否定できない TEAE 2 件（房室ブロック及び心房細動、いずれも被験者番号 02-02 で発現）は重度であった。残り 6 件は軽度又は中等度であった（表 2.7.6.14 - 13）。

表 2.7.6.14 - 11　　FAB-CL-202 試験：試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Number (%) of Subjects	AT1001 mg QOD N=4
Number of Adverse Events	26
Number of Subjects with Adverse Events	3 (75.0)
Number of Subjects with Serious Adverse Events	1 (25.0)
Number of Subjects with Severe Adverse Events	1 (25.0)
Number of Subjects with Study Drug Dose Reduced or Interrupted Due to Adverse Events	0 (0.0)
Number of Subjects Discontinued Due to Adverse Events	0 (0.0)

Source Data: Listing 10　D: 29APR2010　T: O:¥Projects¥Amicus¥A1565521-Brazil¥tables¥25_t_ae_macro1.sas (28SEP2010 11:3
Treatment-emergent AE is defined as any AE with start date on or after administration of study drug or pre-existing conditions that worsened on or after the date of study drug administration.
Subjects reporting more than 1 event with the same preferred term or SOC are counted only once for that preferred term or SOC.
Source: m5.3.4.2.2 CSR Table 8.1

14.3.3　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

14.3.3.1　死亡

本試験期間中、死亡した被験者はいなかった。

14.3.3.2　その他の重篤な有害事象

被験者番号 02-02 で次の重篤な有害事象が 1 件発現した［房室ブロック（持続中の悪化、試験治療外で発現した房室ブロック）］。報告によると本剤投与の 33 週間後に発現した。この重篤な有害事象は、重度で入院を要し、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定された。本被験者には心臓の異常が複数持続中との既往歴があった。本被験者は試験を中止せず、本剤の投与も中断しなかった。本被験者に関する叙述は、本項 14.5.2 に示す。

14.3.3.3　その他の重要な有害事象

本試験期間中、その他の重要な有害事象の発現はなかった。

14.3.4　臨床検査値

臨床検査値の評価に関しては、大部分は異常（低値又は高値）から正常へのシフトであり、血液生化学検査パラメータ又は血液学的検査パラメータのシフトで臨床的に重要と判断されたものはなかった。尿検査に関しては、臨床上重要とされたシフトはなかったが、有害事象「蛋白尿」が 1 件発現し、治験責任医師により本剤との因果関係が否定された。

14.3.5　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見

被験者 1 例（被験者番号 01-02）では、ベースライン時の脈拍数が 68 bpm で、Visit 6/Week 24 時に脈拍数が 48 bpm に低下し、PCS であった。

被験者番号 01-04 に収縮期血圧の低下が 1 件見られ、PCS であった。ベースライン時に収縮期血圧 120 mm Hg を示した後、Visit 1（Day 1）の投与から 0.5 時間後に収縮期血圧が 85 mm Hg に低下した。その他に PCS の血圧変化は見られなかった。

体重に PCS の変化は見られなかった。

Visit 8/Week 48 で被験者 1 例（被験者番号 02-02）に頸部（甲状腺を含む、頸静脈圧に 3 cm のわずかな上昇）、心臓（心房細動、ペースメーカーを必要とする心ブロック）及び四肢（軽度の足関節浮腫）に悪化所見が見られた。各所見は TEAE としても報告された（心房細動、房室ブロック、末梢性浮腫及び頚静脈圧上昇）。

PCS の心電図異常はいずれも被験者番号 02-02 で観察されたものであり、本被験者は心臓に複数の異常があった。Visit 0 時点で本被験者には、次に示す臨床的に重要な心電図所見が二つあった：450 ミリ秒を超える QTcB（513 ミリ秒）及び 450 ミリ秒を超える QTcF（546 ミリ秒）。Visit 8 において、本被験者では次に示すとおり、PCS の所見が四つ見られた：210 以上の PR 間隔（ベースラインは 240 ミリ秒*であった）、120 ミリ秒を超える QRS 時間（ベースライン 176 ミリ秒）、450 ミリ秒を超える QTcB（535 ミリ秒）及び 450 ミリ秒を超える QTcF（551 ミリ秒）。

Visit 0 を含む試験期間中、心筋梗塞のエビデンスが見られた被験者はいなかった。心室レートに臨床的に重要な変化は見られなかった。

*CSR11.3.4.2 の入力エラーを修正した。

14.4 結論

本剤 150 mg QOD を最長 48 週間まで投与したときの忍容性は良好であった。本剤の更なる検討に際し、その妨げとなるような安全性の結果は得られなかった。有害事象及びその他の安全性に関わる評価のプロファイルで留意すべきものはなかった。

HEK 細胞試験で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者に本剤を投与したとき、ベースライン活性に比べ、各来院時の PBMC α-Gal A 活性に増大が見られ、GL-3 の濃度は、尿中及び腎組織ホモジネート中ともに低下した。また、Modified Genzyme 法又は Barisoni 法のいずれかで測定したとき、被験者 2 例で、間質毛細血管中の GL-3 封入対数にベースラインからの減少が見られた。皮膚について LC-MS/MS で測定したとき、全組織ホモジネート中の GL-3 濃度に低下が見られた。心臓及び腎臓の評価（心臓の MRI、ECHO、eGFR など）によると、ベースライン時に存在した異常は安定的に推移した。

α-Gal A 活性の増大、並びに尿及び組織 GL-3 の低下から、ファブリー病男性患者、中でも HEK 細胞試験で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を更に検討すべきであることが示唆された。

14.5 付録

14.5.1　TEAE

表 2.7.6.14 - 12　FAB-CL-202 試験：試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		AT1001 150 mg QOD N = 4			
		n	Mild	Moderate	Severe
Number of Subjects with TEAEs[a]		3			
Cardiac disorders	心臓障害	1	0	0	1
Atrial fibrillation	心房細動	1	0	0	1
Atrioventricular (AV) block[b]	房室ブロック	1	0	0	1
Bifascicular block	二束ブロック	1	0	1	0
Bundle branch block left	左脚ブロック	1	0	1	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3	0	3	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	1	0	1	0
Abdominal distension	腹部膨満	1	0	1	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	2	0	2	0
Diarrhea	下痢	1	1	0	0
Dyspepsia	消化不良	1	1	0	0
Nausea	悪心	1	0	1	0
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	3	1	2	0
Fatigue	疲労	1	1	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1	1	0	0
Pain	疼痛	1	0	1	0
Pyrexia	発熱	1	0	1	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1	1	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1	1	0	0
Investigations	臨床検査	1	0	1	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	0	1	0
QRS axis abnormal	QRS 軸異常	1	0	1	0
Venous pressure jugular increased	頚静脈圧上昇	1	1	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2	1	1	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1	1	0	0
Pain in extremity	四肢痛	1	0	1	0
Psychiatric disorders	精神障害	1	1	0	0
Nervousness	神経過敏	1	1	0	0

System Organ Class Preferred Term		AT1001 150 mg QOD N = 4			
		n	Mild	Moderate	Severe
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2	1	1	0
Proteinuria	蛋白尿	1	0	1	0
Renal pain	腎臓痛	1	1	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1	0	1	0
Nail discoloration	爪変色	1	0	1	0
Vascular disorders	血管障害	1	1	0	0
Poor peripheral circulation	末梢循環不良	1	1	0	0

Note: System organ class (SOC) and preferred term were coded using MedDRA version 8.0. Subjects reporting more than one event with the same preferred term or SOC were counted only once for that preferred term or SOC in the highest severity category.
a: Treatment-emergent AEs were defined as any AE with a start date on or after administration of study drug or pre-existing conditions that worsened on or after the start of the first study drug administration.
b: This event, AV block, was also reported as an SAE.
Source: m5.3.4.2.2 CSR Table 21

表 2.7.6.14 - 13　FAB-CL-202 試験：試験治療下で発現し因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）

		AT1001 150 mg QOD N=4			
		No. of Subjects	Severity		
Number (%) of Subjects			Mild	Moderate	Severe
Number of Subjects with Adverse Events		3			
Cardiac disorders	心臓障害	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
Atrial fibrillation	心房細動	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
Atrioventricular block	房室ブロック	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Diarrhoea	下痢	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dyspepsia	消化不良	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pyrexia	発熱	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Investigations	臨床検査	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Venous pressure jugular increased	頚静脈圧上昇	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

D: 29APR2010 T: O:¥Projects¥Amicus¥A1565521-Brazil¥tables¥25_t_ae_macro2.sas (28SEP2010 11:37)
Note: System organ class and preferred term are coded using MedDRA version 8.0.
Treatment-emergent AE is defined as any AE with start date on or after administration of study drug or pre-existing conditions that worsened on or after the date of study drug administration.
Subjects reporting more than 1 event with the same preferred term or SOC are counted only once for that preferred term or SOC in the highest severity category.
Related: Includes all adverse events classified as 'Unlikely', 'Possible', 'Probable', and 'Definite.'
Source: m5.3.4.2.2 CSR Section 14, Table 8.4

14.5.2　死亡及び重篤な有害事象発現例の叙述

被験者番号：02-02

PROTOCOL: FAB-CL-202　　SITE: 02	SUBJECT: 0202/N-O
SAE Case ID: F202200712120202	Event Term: 心ブロック（Heart Block）
SAE Start Date: 13 December 2007	SAE Stop Date: 18 December 2007

ファブリー病歴を有する 65 歳の白人男性が、ファブリー病患者を対象としてミガーラスタットの安全性、忍容性及び薬力学を評価する非盲検、単一用量、12 週間試験に参加した。治験薬ミガーラスタットの投与が 2007 年 4 月 26 日に開始された。

重篤な有害事象発現時のミガーラスタットの用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は不明であった。

2007 年 12 月 13 日（治験薬投与 Day 232）、息切れが発現し、被験者は救急処置室に搬送され、続いて心臓病ユニットに入院した。救急処置室に向かう途上、ポータブル心電図検査により 30 bpm の徐脈及び 2:1 心ブロックが検出された。救急処置室で行われた心電図検査により、洞調律と共に第一度心ブロック（first degree heart block）、右脚ブロック（right bundle branch block）、及び左室肥大（左軸偏位）［left ventricular hypertrophy（left axis deviation）］が検出された。トロポニン T 値は、0.13～0.14 ng/ml（正常範囲：<0.06 ng/ml）であり、2007 年 7 月の 0.12 ng/dl からわずかに上昇が認められたが、慢性かつ安定と判断された。

被験者の症状は、徐脈を伴う心ブロックによるものであった。2007 年 12 月 17 日、合併症を伴うことなくペースメーカーが挿入された。処置関連の併用薬には、Ativan（lorazepam）と 2007 年 12 月 17 日に 1 日だけ予防投与された Cephazolin が含まれた。2007 年 12 月 18 日、被験者は退院した。

治験薬に関する処置はなかった。

心ブロックの重篤な有害事象は 2007 年 12 月 18 日に回復した。

関連する既往歴として洞性徐脈、肥大型心筋症、LDH 増加、心房細動、右脚ブロック（right bundle branch block）、左脚ブロック（left bundle branch block）、トロポニン増加、第一度房室ブロック（first degree AV block）、三束ブロックを有していた。本事象発現時の併用薬には amiodarone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、furosemide（開始日：19[redacted] 年[redacted] 月）、domperidone（開始日：19[redacted] 年[redacted] 月）、omeprazole（開始日：19[redacted] 年[redacted] 月）、oxazepam（開始日：20[redacted] 年）、quinine sulphate（開始日：19[redacted] 年）、simvastatin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、spironolactone（開始日：19[redacted] 年）、triazolam（開始日：20[redacted] 年）、warfarin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、入院に至ったことから本事象は重篤と判定した。治験担当医師により本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は治験担当医師の評価に同意した。治験依頼者はミガーラスタットの最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

15　FAB-CL-203 試験（評価資料、5.3.4.2.3 項）

試験の概要を表 2.7.6.15 - 1 に示す。

表 2.7.6.15 - 1　　FAB-CL-203 試験：試験の概要

試験番号	FAB-CL-203
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
開発の相	第 2 相
目的	**主要目的：**ファブリー病患者を対象とし、AT1001（ミガーラスタット塩酸塩、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。 **副次目的：**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血漿、尿、皮膚及び腎組織への薬力学（PD）を評価すること。 追加的な目的として、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機能性パラメータの予備的評価を行うこととした（心機能、腎機能及び中枢神経系機能など）。
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、非盲検試験である。個々の被験者に対する最短試験期間は、4 週のスクリーニング期と計 24 週の投与期［本剤 150 mg を隔日（QOD）投与］から成る約 28 週間とした。任意の延長投与期に参加する場合、投与期間は約 48 週間とした。 1 ヵ月間のスクリーニング期には 2 回の来院を設定した。Day 1 のベースライン来院後、24 週間の投与期間中、Week 4（Visit 1）、Week 8（Visit 2）、Week 12（Visit 3）、Week 16（Visit 4）、Week 20（Visit 5）及び Week 24（Visit 6）に来院を設定した。また、Week 26（Visit 7／追跡調査）に追加来院を設定した。24 週間の任意の延長投与期間中には、Week 36（Visit 8）及び Week 48（Visit 9）に来院を設定した。
診断及び主な選択基準	1. 18 歳以上 65 歳以下の男性。 2. ファブリー病のヘミ接合体。 3. ファブリー病と確定診断され、ミスセンス遺伝子変異（個人又は家族性）の記録があった。 4. 本剤に反応性のある（responsive）酵素活性を有する。その定義は、以下の基準の一つを満たすこととした。 • リンパ球中 α-Gal A 残存活性が野生型の 1%未満の場合、ミガーラスタット塩酸塩とインキュベートした後の α-Gal A 活性が、野生型の 2%以上であること。 • リンパ球中 α-Gal A 残存活性が、野生型の 1%以上 3%未満の場合、ミガーラスタット塩酸塩とインキュベートした後の α-Gal A 活性が、ベースラインレベルの 2 倍以上であること。 • リンパ球中 α-Gal A 残存活性が野生型の 3%以上 10%未満の場合、ミガーラスタット塩酸塩とインキュベートした後の α-Gal A 活性が、ベースラインレベルより野生型の 3%以上高いこと。 • リンパ球中 α-Gal A 残存活性が野生型の 10%以上の場合、ミガーラスタット塩酸塩とインキュベートした後の α-Gal A 活性が、ベースラインレベルの 1.3 倍以上であること。

	5. 心エコー又は過去の心生検で記録された心電図異常又は左室肥大あるいはクレアチニンや糸球体濾過量（GFR）のような通常の臨床検査又は腎生検で記録された腎不全を根拠としたごく軽度を含む終末器官障害を有する。 6. ファブリー病に対し、酵素補充療法（ERT）又は基質欠乏療法による治療を受けたことがない、あるいは ERT を最短 30 週間又は最長 13 ヵ月間まで安全に中止できた（治験責任医師の判断、試験期間中治療を中止しても安全と考えられること）。 腎生検を 2 回及び皮膚生検を 3 回受ける意思がある。
被験者数（計画時及び解析時）	男性被験者を最大 8 例組み入れる計画であった。2 施設において計 5 例が組み入れられた。いずれの被験者も投与期と延長投与期を完了し、全例が、安全性及び薬力学解析対象集団とされた。
被験薬、用量、用法及びロット番号	1 カプセル当たりミガーラスタット塩酸塩 25 mg を含有するカプセル（本剤 25 mg）が経口投与された。 組入れ被験者に対し 150 mg（1 回に 6 カプセルを投与）が最長 24 週間（被験者が続けて試験の延長投与期に移行する場合は 48 週間）、QOD 投与された。 本試験で使用された本剤供給用のロット番号は 8901.001、8901.002 及び 8901.003 であった。
対照治療、用量、用法及びロット番号	なし
投与期間	個々の被験者に対する最短の予定投与期間は 24 週間であった。任意の延長投与期と合わせると投与期間は 48 週間であった（最初の投与期が 24 週間、任意の延長投与期が 24 週間）。
評価基準	**安全性：** 本剤の安全性及び忍容性を評価するための主要評価項目は、有害事象（AE）、バイタルサイン（血圧、心拍数、体温及び呼吸数）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、心電図、心エコー図（ECHO）、理学的検査及び併用薬使用とした。 **薬力学：** 薬力学測定項目は、末梢血単核細胞（PBMC）、皮膚及び腎臓の α-Gal A 活性に対するミガーラスタットの影響、並びに尿、血漿、腎臓及び皮膚のグロボトリアオシルセラミド（GL-3）に対するミガーラスタットの影響とした。機能性薬力学測定項目は、心機能（24 時間ホルターモニター心電図検査及び心臓 MRI）、腎機能［推算糸球体濾過量（eGFR）］及び中枢神経系機能とした。

解析方法	統計学的仮説検定は行わなかった。統計解析と報告は Windows SAS version 8.2 以上を用いて行った。ミガーラスタットの投与を 1 回以上受けた全被験者を安全性解析セットの対象とした。治験薬の投与を受け、ベースライン後に薬力学パラメータの測定値が 1 つ以上ある全被験者を薬力学解析対象集団とした。安全性解析対象集団の全被験者について、被験者ごとのデータ一覧表を作成した。安全性データは評価時点ごとに要約し、被験者ごとに一覧にした。安全性パラメータは記述統計量を用いて要約した。いずれのパラメータについても、治験薬初回投与直前の非欠損値をベースライン値と定義した。連続変数は、被験者数、平均値、中央値、標準偏差及び範囲を提示することで要約した。必要に応じ、ベースラインからの変化量を用いて連続変数を要約した。頻度及び各カテゴリーの被験者の割合（%）を用いてカテゴリー変数を要約した。薬力学測定項目については、試験終了後に追加実施した解析で、HEK アッセイで評価した各 *GLA* 変異型の本剤による反応性に従ってさらに評価した。このアッセイでは、ヒト胎児腎（HEK）細胞に既知の α-Gal A 変異体 500 以上を発現させた。本剤に反応性のある（responsive）／反応性のない（nonresponsive）*GLA* 変異型を分類するため、異なる濃度のミガーラスタット塩酸塩に反応する酵素活性を利用した。 有害事象は、MedDRA バージョン 8.0 を用いて読み替え、器官別大分類（SOC）及び基本語別に要約した。各有害事象の発現例数及び発現件数を集計した。血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査について、正常範囲から異常範囲への変化を要約するシフト表を作成した。臨床上重要だと思われる（PCS）バイタルサイン及び心電図の変化について、測定時点ごとに要約した。
実施医療機関	4 施設（カナダ 1 施設、フランス 1 施設及び英国 2 施設）
試験実施期間	最初の患者の組入れ日：2006 年 5 月 9 日 最終患者の完了日：2008 年 3 月 12 日

15.1 被験者の内訳及び被験者背景

被験者の内訳を表 2.7.6.15 - 2 に示す。

組入れ被験者 5 例は、適格性基準を全て満たし、24 週間の投与期（本剤 150 mg QOD 投与）を開始した。試験を早期に中止した被験者はいなかった。被験者 5 例はいずれも 24 週間の投与を完了し、次いで任意の 24 週間延長投与期に移行し、計 48 週間の投与を完了した。

表 2.7.6.15 - 2　　FAB-CL-203 試験：被験者の内訳、全例

	AT1001 N=5 n (%)
Enrolled	
Received Treatment	5 (100.0)
Completed Open-Label Treatment Phase	5 (100.0)
Completed Extension Phase	5 (100.0)
Discontinued from Study Prematurely	0 (0.0)
Reason for Discontinuation	
Adverse Events, including abnormal laboratory values	0 (0.0)
Protocol Violation	0 (0.0)
Withdrew Consent	0 (0.0)
Lost to Follow-up	0 (0.0)
Other (Specify)	0 (0.0)

Source: m5.3.4.2.3 CSR Section 14, Table 5

人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.15 - 3 に示す。

被験者はいずれも成人白人男性のファブリー病患者であった。平均年齢は 41.6 歳（範囲：31～55 歳）であった。

表 2.7.6.15 - 3　　FAB-CL-203 試験：人口統計学的特性、安全性解析対象集団

	AT1001 N=5
Age (years)	
n	5
Mean	41.6
Median	39.0
SD	9.5
Range	31, 55
Sex	
Male*	5 (100.0)
Race	
White	5 (100.0)
Black	0 (0.0)
Hispanic	0 (0.0)
Asian	0 (0.0)
Other	0 (0.0)
Height (cm)	
n	5
Mean	174.1
Median	173.0
SD	8.1
Range	165.0, 187.0
Weight (kg)	
n	5
Mean	74.0
Median	75.6
SD	20.3
Range	52.6, 94.0

*: Eligible patients are adult males hemizygous for Fabry disease. Females were not eligible for enrollment in this study.
Source: m5.3.4.2.3 CSR Section 14, Table 1

各被験者の *GLA* 遺伝子型及びゲノム薬理学参照表を用い、被験者の *GLA* 変異型と本剤の反応性カテゴリーを表 2.7.6.15 - 4 に示す。被験者 5 例はいずれもミスセンス *GLA* 変異であり、5 例のうち 3 例は HEK アッセイで本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有した。

表 2.7.6.15 - 4　　FAB-CL-203 試験：各被験者の GLA 変異型及び *in vitro* での本剤に対する反応性

Subject	Reported Genotype	Genotype Code	Mutation Category[a]
03-01	PHE 295 CYS	F295C	Responsive
03-02	CYS 94 SER	C94S	Nonresponsive
03-03	ARG 112 CYS Exon 2	R112C	Nonresponsive
RF-01	C. 644A > G (PASN215SER)	N215S	Responsive
RF-03	P205T	P205T	Responsive

[a] Mutation category is based on response to AT1001 in a HEK-cell based assay.
Source: m5.3.4.2.3 CSR Section 14, Table 4

試験開始時における診断からのファブリー病罹患期間は平均 3.7 年（範囲：0.6～6.7 年）であった。診断時の年齢は 27 歳～55 歳であった（表 2.7.6.15 - 5）。

表 2.7.6.15 - 5　　FAB-CL-203 試験：ファブリー病歴の要約、安全性解析対象集団

	AT1001 N=5
Duration of Fabry disease since diagnosis (years)*	
n	5
Mean	3.7
Median	5.0
SD	2.82
Range	0.6, 6.7
Was there a presence of residual Gal A Activity (>= 3 % of Normal) in lymphocytes?	
Yes	4 (80.0)
No	1 (20.0)
Was there a >= 20 % increase in residual Gal A Activity after lymphocytes are incubated with AT1001?	
Yes	5 (100.0)
No	0 (0.0)

* Duration of Fabry disease is calculated as (Date of Fabry disease diagnosis - Date of first study drug dose) / 365.25.
Source: m5.3.4.2.3 CSR Section 14, Table 2.1

15.2 薬力学の結果

15.2.1　α-Gal A

被験者個々の *GLA* 変異型と本剤の反応性により被験者を分類するため、HEK 細胞株を用いた HEK アッセイを、本試験とは別に行った。このレトロスペクティブな分類については、その後の、本試験の α-Gal A 及び GL-3 に関する結果の解釈において考慮された。被験者 5 例のうち 3 例は HEK 細胞試験で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有した。

ベースライン及び本剤投与期間中の特定の来院時における、PMBC 中の α-Gal A 活性を表 2.7.6.15 - 6 に示す。

本試験における、ベースライン時の PBMC α-Gal A 活性は、野生型（健康成人男性で測定）の約 0.23%～15.5%であった。ベースラインと比べたとき、本剤投与期間の各来院時に、5 例の被験者全例で、PBMC 中の α-Gal A 活性の増大が見られた。Week 48 時点において、HEK アッセイで本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者 2 例（被験者番号 RF-01 及び RF-03）で、最も高い α-Gal A 活性が見られた。5 例全例の皮膚組織及び 5 例中 4 例の腎組織でも α-Gal A 活性に増大が見られた。

表 2.7.6.15 - 6　　FAB-CL-203 試験：特定の来院時における PBMC α-Gal 活性

Subject	PBMC α-Gal A Activity (nmol 4-MU/hr/mg protein)				
	Baseline[a]	Visit 1 (Week 4)	Visit 3 (Week 12)	Visit 6 (Week 24)	Visit 9 (Week 48)
03-01	0.05	0.1	0.22	0.36	0.1
03-02	0.06	0.08	ND[b]	0.13	0.1
03-03	0.14	0.39	ND[b]	0.3	0.33
RF-01	3.4	8.46	10.6	10.9	7.4
RF-03	0.18	0.3	0.38	1.32	3.13

BLQ = below the limit of quantitation; ND = not determined; PBMC = peripheral blood mononuclear cell
[a] Blood samples for measurement of baseline activity were collected before the morning dose on Day 1.
[b] Not determined (ND) as the 4-MU concentration was BLQ (below the limit of quantitation).
Source: m5.3.4.2.3 CSR Section11, Table 7

腎臓及び皮膚の α-Gal A 活性に最も大きな増大が見られたのは、HEK アッセイで本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者 2 例（被験者番号 RF-01 及び RF-03）であり、PBMC 中 α-Gal A 活性で観察された結果と同様であった。腎臓の α-Gal A 活性の結果を表 2.7.6.15 - 7 に、また、皮膚の α-Gal A 活性の結果を表 2.7.6.15 - 8 に示す。

表 2.7.6.15 - 7　　FAB-CL-203 試験：特定の来院時における腎臓の α-Gal A 活性

Subject	Kidney α-Gal A Activity (nmol 4-MU/hr/mg protein)	
	Baseline	Visit 6 Week 24
03-01	0.4	1.2
03-02	1.7	1.3
03-03	0.8	1.0
RF-01	21.6	156.9
RF-03	1.5	14.7

Source: m5.3.4.2.3 CSR Table 8

表 2.7.6.15 - 8　　FAB-CL-203 試験：特定の来院時における皮膚の α-Gal 活性

Subject	Skin α-Gal A (nmol 4-MU/hr/mg protein)		
	Baseline	Visit 3 Week 12	Visit 6 Week 24
03-01	0.921	3.077	2.6
03-02	0.367	2.355	1.13
03-03	0.817	2.967	1.37
RF-01[a]	37.29	138.94	133.36
RF-03	1.22	22.77	41.88

[a] Subject RF-01 is the only subject for which skin α-Gal A activity at Week 48 is available (111.07 nmol 4-MU/hr/mg protein).
Source: m5.3.4.2.3 CSR Table 9

15.2.2　GL-3

特定の来院時における尿中 GL-3 のデータを表 2.7.6.15 - 9 に示す。

尿中 GL-3 濃度については、増加傾向が 3 例に、減少傾向が 2 例に見られた。減少が見られたのは、いずれも HEK アッセイで本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者番号 RF-01 及び RF-03 であった。これら 2 例の被験者では、Week 48 までに、尿中 GL-3 濃度に約 25%の減少が見られた。

表 2.7.6.15 - 9　　FAB-CL-203 試験：特定の来院時における尿中 GL-3 濃度

Subject	Total[a] Urine GL-3 (pmol/nmol PC)				
	Baseline	Visit 1 Week 4	Visit 3 Week 12	Visit 6 Week 24	Visit 9 Week 48
03-01	3875.9	8585.9	6414.6	6240.0	4765.3
03-02	3565.5	4220.1	5677.9	3803.5	3998.2
03-03	1488.7	5439.0	4837.8	4209.3	4347.2
RF-01	170.0	147.4	108.4	135.7	132.1
RF-03	1159.7	1532.0	1081.0	559.1	841.1

PC = phosphatidylcholine.
[a] Total represents the sum of the five isoforms of GL-3 detected; six isoforms were measured.
Source: m5.3.4.2.3 CSR Table 10

特定の来院時における血漿中 GL-3 データを表 2.7.6.15 - 10 に示す。

血漿中 GL-3 濃度については、経時的にみても、HEK アッセイで α-Gal A の本剤による反応性の有無別にみても、明瞭な傾向は認められなかった。

表 2.7.6.15 - 10　　FAB-CL-203 試験：特定の来院時における血漿中 GL-3 濃度

Subject	Plasma GL-3 (µg/mL)				
	Baseline	Visit 1 Week 4	Visit 3 Week 12	Visit 6 Week 24	Visit 9 Week 48
03-01	2.74	2.65	2.56	2.78	6.09
03-02	4.20	4.52	6.33	3.77	10.1
03-03	2.80	2.96	3.24	1.91	5.05
RF-01	ND[a]	ND[a]	ND[a]	1.12	BLQ
RF-03	1.95	2.25	2.23	1.82	3.98

BLQ = below the lower limit of quantitation (1.00 µg/mL); ND = not determined
[a] Although a plasma sample was collected, no result was reported by analysis laboratory.
Source: m5.3.4.2.3 CSR Table 11

腎臓の GL-3 の組織学的分析により、異なる細胞型による GL-3 蓄積について最初に実施したカテゴリー分析では、ベースライン時に最もスコアが高かった細胞は有足細胞であった。本剤投与により、有足細胞の GL-3 スコアは低下しなかった。カテゴリー分析を用いた場合、ベースライン時に間質毛細血管（IC）が識別された 4 例のうち 2 例で、ベースライン時に GL-3 の蓄積が検出できなかった。しかしながら、Modified Genzyme 法又は Barisoni 法を用いた場合、ベースライン時に全例で GL-3 の蓄積が明瞭に認められた。さらに、HEK アッセイで本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者 3 例では、先に採取した検体と比較して、利用可能な最後の生検では IC の GL-3 の蓄積に減少傾向が認められた。

心機能及び腎機能の評価では、ベースライン時に存在した異常は、48 週間の本剤投与後も比較的安定した状態が保持された。

15.3 安全性の結果

15.3.1　曝露状況

被験者全例が試験を完了した。本剤への曝露期間の中央値は 48.6 週間、範囲は 48.6～50.1 週間であった。

15.3.2　有害事象

本試験では死亡例は見られなかった。被験者 2 例に重篤な有害事象が 3 件発現した。重篤な有害事象 3 件はいずれも本剤の投与前、スクリーニング期間の心生検中に発現したものであった。治験実施計画書第 4 改訂では、全ての心生検が試験から削除された。任意の延長投与を含む本剤の投与期間中又はその投与後に、重篤な有害事象は見られなかった。有害事象により治験薬の投与を中断又は減量した被験者はおらず、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者もいなかった。

全ての被験者で、試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象（TEAE）が見られた。TEAE の発現件数は計 20 件であった。20 件のうち、治験薬との因果関係が否定されたものは 4 件、治験薬との因果関係が否定できないと評価されたものは 16 件であった（治験薬と確実に関連あり又は恐らく関連あり 0 件、関連の可能性あり 6 件、関連の可能性は低い 10 件）。TEAE はいずれも軽度又は中等度であった。因果関係が否定できない TEAE のうち発現例数が 2 例以上であった事象は、軽度の蛋白尿（2 例）であった。これら 2 例の被験者には、蛋白尿の既往歴があった。

試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象を表 2.7.6.15 - 11 に、また、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を表 2.7.6.15 - 12 に示す。

15.3.3　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

15.3.3.1　死亡

本試験期間中、死亡した被験者はいなかった。

15.3.3.2　その他の重篤な有害事象

被験者 2 例に重篤な有害事象が 3 件（1 例に心臓処置合併症及び心嚢内出血、1 例に動脈損傷）発現した。重篤な有害事象 3 件はいずれも本剤の投与前、スクリーニング期間の心生検中に

発現したものであった。これら被験者の叙述は本項 15.5.2 に記載した。本剤の投与中又は投与後に重篤な有害事象の発現はなかった。

15.3.3.3　その他の重要な有害事象

本試験期間中、その他の重要な有害事象の発現はなかった。

15.3.4　臨床検査値

臨床検査値の評価に関しては、大部分がベースライン時の異常値から正常値へのシフトであった。被験者 1 例において蛋白尿及び血尿について臨床的に重要と判断されたシフトが 1 件見られた。この被験者には蛋白尿などの既往歴があった。バイタルサインについては、PCS の判断基準を満たす変化は見られなかった。投与期間中に心電図異常が見られたが、スクリーニング時に 5 例中 3 例で異常がみられ、最終来院時にみられた変化については、臨床的に重要ではないと判断された。試験開始時に存在した心機能及び腎機能の異常は、一般に安定した推移を示すか試験終了時までに改善した。

15.3.5　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見

バイタルサインについては、PCS の判断基準を満たす変化は見られなかった。投与期間中に心電図異常が見られたものの、スクリーニング時に 5 例中 3 例で異常が検出され、最終来院時にみられた変化については、臨床的に問題とはならないと判断された。試験開始時に存在した心機能及び腎機能の異常は、一般に、安定した推移を示すか試験終了時までに改善した。

これらの被験者では、ファブリー病の治療として本剤の検討を更に進める上で、臨床検査所見や安全性評価に、この妨げとなる傾向は検出されなかった。

15.4 結論

本試験の主要目的は本剤の安全性及び忍容性を評価することであった。副次的目的は、本剤の薬力学的作用について情報を収集することであった。

試験全体で、本剤 150 mg の QOD、48 週間投与は安全で、忍容性も良好であった。被験者全例が 48 週間の投与を完了した。ファブリー病の治療として本剤の検討を更に進める上で、妨げとなる安全性の懸念は認められなかった。

48 週間の投与期間を通じ、本剤により全ての被験者で PBMC α-Gal A 活性が増大した。さらに、全ての被験者において、皮膚の α-Gal A 活性に増大が見られ、大部分の被験者の腎組織でも増大が見られた。皮膚の α-Gal A 活性に組織全体にわたり最も大きな増大が見られた被験者は、HEK アッセイで本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する 2 例（被験者番号 RF-01 及び RF-03）であった。

これら 2 例の被験者では、本剤投与後、尿及び腎 IC の GL-3 減少が顕著に見られた。

α-Gal A 活性の増大、並びに尿及び組織中の GL-3 の減少から、本剤の有効性及び安全性を更に検討すべきであること、中でも HEK アッセイで本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する男性ファブリー病患者を対象として更なる検討を行うべきであることが示唆された。

15.5 付録

15.5.1　TEAE

表 2.7.6.15 - 11　　FAB-CL-203 試験：試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象（安全性解析対象集団）

		AT1001 N=5			
			Severity		
Number (%) of Subjects		No. of Subjects	Mild	Moderate	Severe
Number of Subjects with Adverse Events		5			
Cardiac disorders	心臓障害	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
Diarrhoea	下痢	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
Contusion	挫傷	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Muscle strain	筋挫傷	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
Investigations	臨床検査	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gout	痛風	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
Arthralgia	関節痛	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
Bursitis	滑液包炎	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)

		AT1001 N=5			
		No. of Subjects	Severity		
Number (%) of Subjects			Mild	Moderate	Severe
Joint swelling	関節腫脹	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
Dizziness	浮動性めまい	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
Headache	頭痛	2 (40.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (40.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Haematuria	血尿	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Proteinuria	蛋白尿	2 (40.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Scrotal mass	陰嚢腫瘤	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cough	咳嗽	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pruritus	そう痒症	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: System organ class and preferred term are coded using MedDRA version 8.0.
Subjects reporting more than 1 event with the same preferred term or SOC are counted only once for that preferred term or SOC in the highest severity category.
Treatment-emergent AE is defined as any AE with start date on or after administration of study drug or pre-existing conditions that worsened on or after the date of first study drug administration.
Source: m5.3.4.2.3 CSR Table 8.2

表 2.7.6.15 - 12　FAB-CL-203 試験：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（安全性解析対象集団）

System Organ Class	Preferred Term (MedDRA)	AT1001 N=5			
			Severity		
		n	Mild	Moderate	Severe
Number of subjects with adverse events		5			
Cardiac disorders	心臓障害	1	1	0	0
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	1	1	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1	0	1	0
Diarrhea	下痢	1	0	1	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1	0	1	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1	0	1	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1	1	0	0
Injury, poisoning, and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1	0	1	0
Muscle strain	筋挫傷	1	0	1	0
Investigations	臨床検査	1	0	1	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0	1	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1	1	0	0
Gout	痛風	1	1	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1	0	1	0
Arthralgia	関節痛	1	0	1	0
Bursitis	滑液包炎	1	0	1	0
Joint swelling	関節腫脹	1	0	1	0
Nervous system disorders	神経系障害	1	1	0	0
Headache	頭痛	1	1	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2	2	0	0
Hematuria	血尿	1	1	0	0

System Organ Class	Preferred Term (MedDRA)	AT1001 N=5			
			Severity		
		n	Mild	Moderate	Severe
	Proteinuria　蛋白尿	2	2	0	0
Reproductive and breast disorders	生殖系および乳房障害	1	1	0	0
	Scrotal mass　陰嚢腫瘤	1	1	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1	1	0	0
	Pruritis　そう痒症	1	1	0	0

Note: System organ class (SOC) and preferred term were coded using MedDRA version 8.0.　Subjects reporting more than one event with the same preferred term or SOC are counted only once for that preferred term or SOC in the highest severity category.
A treatment-emergent AE is defined as any AE with start date on or after administration of study drug or pre existing conditions that worsened on or after the date of first study drug administration.
Treatment-related indicates all adverse events classified as 'unlikely', 'possibly', 'probably', or 'definitely' treatment related. Adverse events classified as ‘unrelated’ are not included.
Source: m5.3.4.2.3 CSR Table 19

15.5.2　死亡及び重篤な有害事象発現例の叙述

被験者番号：03-01

Identification:	
Protocol Number	FAB-CL-203
Subject Number	03-01
Subject DOB	31 December 19[redacted]
Adverse Event Preferred Terms	心臓処置合併症 心嚢内出血（Pericardial hemorrhage）
Reason for seriousness	Prolonged hospitalization
Relationship to Drug	Unrelated
Demographics:	
Age (at time of event)	4[redacted] years
Gender	Male
Race	White
Dosing:	
Dose	Not applicable – study drug had not yet been administered to the patient
Route	Not applicable
Duration (until event)	9 weeks predose
Medical History:	
Relevant Prior Illnesses	Fabry disease
Relevant Prior Medications	None
Current Medical Status:	
Clinical Condition	Overweight, angiokeratoma, hypoacusia, dizziness, tinnitus, leg edema
Disease Being Treated	Fabry disease
Relevant Concomitant Illnesses	None
Relevant Concomitant Medications	None
Relevant Laboratory Measurements	Normal hemostasis; normal ECHO and cardiac MRI with exception of mild left ventricular hypertrophy and mild diastolic dysfunction

被験者番号：03-01、ファブリー病歴を有する 4[redacted] 歳の男性が、治験実施計画書 FAB-CL-203 に則したベースライン心生検のため、2007 年 1 月 9 日に外来手術ユニットを訪れた。止血に関する測定値は正常であり（出血時間 6 分、血小板数 271×10^9/L、Hgb 12 g/dL）、抗血小板薬又は抗凝固薬の使用はなかった。2007 年 1 月 8 日に行われた心エコー及び心臓 MRI を心臓科のスタッフと治験分担医師がレビューした。報告によると、軽度の左室肥大及び軽度の拡張機能障害を除き、両検査結果は正常であった。進行中のファブリー病関連症状［先端異常感覚（acroparesthesia）、被角血管腫、発汗減少症、熱不耐、腹痛、聴力低下、下肢浮腫、蛋白尿、軽度の左室肥大］以外、発熱もなく、全身の健康状態は良好であった。

上席心臓外科医が局所麻酔下（xylocaine、5 mL 皮下）で心生検を行った。頸静脈にカテーテルを挿入する初回の試みは成功した。治験実施計画書に従って最初の心臓検体が採取され、固定が行われた。2 回目の検体採取時、患者が急性の胸痛を訴えた。治験担当医師と上席心臓外科医は、治験実施計画書で求められる 3 回目の検体採取を中止することに決めた。疼痛は速やかに消

失せず、中等度の呼吸障害が約 10 分間続いた。上席麻酔医が呼ばれ、Ringer’s lactate 溶液（500 mL）が静脈内に投与され、酸素吸入が行われた。直ちに心エコーが施行され、わずかな右室圧迫を伴う心嚢血腫（hemopericardium）（幅 17 mm）が検出された。麻酔医及び心臓病専門医による更なる観察と追跡調査のため、患者は救急処置ユニットに移された。初回から 30 分及び 60 分後に心エコーが行われ、凝固を伴う心嚢血腫（hemopericardium）の増大（2 回とも 25 mm）が検出された。呼吸機能は正常で、患者の状態は臨床的に安定していた。タンポナーデ発現を示すエビデンスはなかった。心嚢血腫（hemopericardium）の容積と右室圧迫のエビデンスに基づき外科的処置の決定が下された。上席心臓外科医が心嚢血腫（hemopericardium）を除去し、体液約 450 mL を排出し、ドレナージチューブを設置した。胸骨切開は行われなかった。

患者は救急処置ユニットに戻され、手術から 30 分後及び 2 時間後の状態は臨床的に安定と評価された。ドレナージチューブ内に出血は見られず、バイタルサインはいずれも正常であった。患者は意識があり、回復傾向が続いた。患者は、麻酔の影響と思われる軽度の頭痛と悪心を訴えたが、これ以外、更なる症状の報告はなかった。医学的観察のため患者は救急処置ユニットに一晩留まり、その後退院した。本事象は 2007 年 1 月 11 日に回復と判定された。

本事象は試験のベースライン（投与前）期間中に発現したもので、本剤の投与は行われていなかった。治験分担医師の意見によると、本事象は重篤で、治験薬との関連性はなく、予測できないものであった。治験依頼者は、心穿孔と心嚢血腫（hemopericardium）は心生検に伴うリスクであり、そのため予測不能ではないと判断したが、それ以外はこの評価に同意する。

被験者番号：03-02

Identification:	
Protocol Number	FAB-CL-203
Subject Number	03-02
Subject DOB	15 May 19[redacted]
Adverse Event Preferred Terms	動脈損傷
Reason for seriousness	Prolonged hospitalization
Relationship to Drug	Unrelated
Demographics:	
Age (at time of event)	3[redacted] years
Gender	Male
Race	White
Dosing:	
Dose	Not applicable – study drug had not yet been administered to the subject
Route	Not applicable
Duration (until event)	9 weeks predose
Medical History:	
Relevant Prior Illnesses	Fabry disease; hypersensitivity to agalsidase beta
Relevant Prior Medications	None
Current Medical Status:	
Clinical Condition	Angiokeratoma, hypoacusia
Disease Being Treated	Fabry disease
Relevant Concomitant Illnesses	None
Relevant Concomitant Medications	None
Relevant Laboratory Measurements	Normal hemostasis; normal ECHO and cardiac MRI with exception of mild mitral valve prolapse

被験者番号：03-02、ファブリー病を有する 3[redacted] 歳の男性が、治験実施計画書 FAB-CL-203 に則したベースライン心生検のため、2007 年 1 月 9 日に日帰り手術ユニットを訪れた。止血の状態は正常であり（出血時間 3 分、血小板数 223×10^9/L、Hgb 13.2 g/dL）、抗血小板薬又は抗凝固薬の使用はなかった。2007 年 1 月 8 日に行われた心エコー及び心臓 MRI を心臓科のスタッフと治験分担医師がレビューした。軽度の僧帽弁逸脱（mitral valve prolapse）を除きいずれの結果も正常であった。進行中のファブリー病関連症状［先端異常感覚（acroparesthesia）、被角血管腫（angiokeratoma）、発汗減少症、熱不耐、腹痛、聴力低下、骨粗鬆症、蛋白尿）以外、発熱もなく、全身の健康状態は良好であった。

上席心臓外科医が局所麻酔下（xylocaine、5 mL 皮下）で心生検を行った。頸静脈にカテーテルを挿入するという初回の試みは失敗した。2 回目を試みた時、頸動脈穿刺（carotid puncture）が生じ、患者は頸部に急性の疼痛を訴えた。直ちに針が引き抜かれ、頸部右側が手動で圧迫された。疼痛は速やかに消失せず、患者は、中等度の呼吸障害を約 10 分間訴えた。一時的に徐脈（50 bpm）が発現したが、上席麻酔医による atropine 投与から 1 分以内に回復した。Ringer’s

lactate 溶液（500 mL）が注入され、酸素吸入が行われた。15 分後に回復が始まり、認可麻酔医の治療下で更なる観察と追跡調査を受けるため、患者はステップダウンユニットに移された。頸部エコー検査が行われ、頸部に血腫が検出されたが、他に出血は見られなかった。呼吸機能及び胸部 X 線画像は正常であり、バイタルサインも正常であった（O_2 飽和度 97%、脈拍 67 bpm、血圧 142/96 mm Hg、呼吸数 22 rpm）。ヘマトクリットに臨床的に意義がある変化は見られなかった。

生検開始から約 2 時間後、麻酔医は、患者の状態が臨床的に安定し、他に症状はないと判定した。約 1 時間後に再検査が行われたが、頸部右側の持続性で中等度の疼痛を除き、全ての症状が回復していた。医学的観察のため患者はステップダウンユニットに一晩留まり、翌朝、退院した。本事象は 2007 年 1 月 9 日に回復と判断された。

本事象は試験のベースライン（投与前）期間中に発現したもので、本剤の投与は行われていなかった。治験担当医師の意見によると、本事象は重篤で、治験薬との関連性はなく、予測できないものであった。治験依頼者は、頸動脈穿孔（carotid perforation）は心生検に伴うリスクであり、そのため予測不能ではないと判断したが、それ以外はこの評価に同意する。

16　FAB-CL-204 試験（評価資料、5.3.4.2.4 項）

試験の概要を表 2.7.6.16 - 1 に示す。

表 2.7.6.16 - 1　　FAB-CL-204 試験：試験の概要

試験番号	FAB-CL-204
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
開発の相	第 2 相
目的	主要目的： 女性ファブリー病患者を対象とし、AT1001（ミガーラスタット塩酸塩、本剤）（50、100 又は 250 mg 隔日投与）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。 副次的目的： • 女性ファブリー病患者を対象とし、3 用量の本剤を経口投与したときの薬物動態（PK）に関する情報を得ること。 • 女性ファブリー病患者を対象とし、3 用量の本剤を経口投与したときの薬力学（PD）に関する情報を得ること。 • 女性ファブリー病患者を対象とし、心機能、腎機能及び中枢神経系機能を予備的に評価すること。
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本剤の第 2 相、多施設共同、非盲検試験である。本試験は 12 週投与期及び任意の 36 週継続投与期であった。すべての被験者を α-ガラクトシダーゼ A（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 3 用量の本剤 50、150 又は 250 mg 隔日（QOD）投与の一つにランダム割付けした。 初めに、被験者候補に対して Visit 0 にスクリーニングを行った。約 4 週間後のスクリーニング来院（Day −2 及び Day −1）／ベースライン来院に追加スクリーニング評価を完了した。ベースライン来院には本剤の投与を開始する Day 1 も含まれた。最初の 12 週投与期には、Week 2（Visit 1）、Week 4（Visit 2）、Week 8（Visit 3）及び Week 12（Visit 4）に来院を設定した。Week 14（Visit 5）にも追加来院を設定した。任意の 36 週継続投与期には、Week 24（Visit 6）、36（Visit 7）及び Week 48（Visit 8）に来院を設定した。
診断及び主な選択基準	1. 18 歳以上 65 歳以下の女性。 2. ファブリー病のヘテロ接合体。 3. ファブリー病と確定診断され、ミスセンス遺伝子変異（個人又は家族性）の記録があった。 4. 本剤に反応性のある（responsive）酵素活性を有する。その定義は以下の基準の一つを満たすこととした。 　• リンパ球中の α-Gal A 残存活性が、野生型の 1%未満の場合、ミガーラスタット塩酸塩とインキュベートした後の α-Gal A 活性が、野生型の 2%以上であること。 　• リンパ球中の α-Gal A 残存活性が、野生型の 1%以上 3%未満の場合、ミガーラスタット塩酸塩とインキュベートした後の α-Gal A 活性が、ベースラインレベルの 2 倍以上であること。

	• リンパ球中の α-Gal A 残存活性が、野生型の 3%以上 10%未満の場合、ミガーラスタット塩酸塩とインキュベートした後の α-Gal A 活性が、ベースラインレベルより野生型の 3%以上高いこと。 • リンパ球中の α-Gal A 残存活性が、野生型の 10%以上の場合、ミガーラスタット塩酸塩とインキュベートした後の α-Gal A 活性が、ベースラインレベルの 1.3 倍以上であること。 注：この選択基準は治験実施計画書 amendment 1 で修正されたもの。当初の基準は「ベースライン時の α-Gal A 残存活性が野生型の 3%以上であること及びミガーラスタット塩酸塩とリンパ球をインキュベートした後に 20%以上の活性の増大が必要」であった。 5. 終末器官障害があり、ごく軽度であっても以下の項目一つ以上に基づいて立証されていること。 • 心電図異常又は左室肥大［心エコー又は心生検による記録がある］。 • 腎不全［クレアチニンや糸球体濾過量（GFR）といった通常の臨床検査又は腎生検による記録がある］。 • 脳組織機能障害［脳卒中のエビデンスの記録がある（臨床的又は画像検査）］。 • 末梢性神経系機能障害（暑さ又は寒さへの不耐性、振動感覚及び固有受容性感覚の低下、発汗能の低下又は先端感覚異常の訴えの記録がある） 6. ファブリー病に対し、酵素補充療法（ERT）又は基質欠乏療法による治療を受けたことがない、あるいは ERT を最短 18 週間又は最長 13 ヵ月間まで安全に中止できた（治験責任医師の判断、試験期間中治療を中止しても安全と考えられること）。 腎生検を 2 回及び皮膚生検を 3 回受ける意思がある。
被験者数（計画時及び解析時）	最大 12 例の組入れを計画した。計 9 例を組み入れ、9 例全例を安全性、PK 及び PD の各解析対象集団とした。
被験薬、用量、用法及びロット番号	被験者をミガーラスタット塩酸塩 50、150 又は 250 mg［それぞれミガーラスタット塩酸塩 25 mg を含有するカプセル（本剤）を 2、6 又は 10 カプセル］の各用量にランダム化した。本剤は QOD 経口投与された。本試験で使用した本剤のロット番号は 8901.001、8901.002 及び 8901.003 であった。
対照治療、用量、用法及びロット番号	なし
投与期間	個々の被験者に対する本剤の予定投与期間は最短で 12 週間であった。任意の 36 週間継続投与と合せると投与期間は 48 週間であった。
評価基準	**薬物動態：** Day 1、Day 14 及び Day 84 に採取した血漿検体及び尿検体を用い、単回投与時及び反復投与時のミガーラスタットの PK パラメータを算出した。血漿については、最終測定可能濃度時点までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、無限大時間までの AUC（$AUC_{0-\infty}$）、$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、消失速度定数（λz）、終末相の消失半減期（$t_{1/2}$）、経口投与後のみかけのクリアランス（CL/F）、経口投与後のみかけの分布容積（V_Z/F）、変動及び蓄積などとした。尿については、累積排泄量（Ae_{0-12}）及び腎クリアランス（CL_R）などとした。

	薬力学： PD パラメータは、白血球、腎臓及び皮膚の α-Gal A 活性；尿、腎臓、血漿及び皮膚のグロボトリアオシルセラミド（GL-3）；心機能測定値［心臓磁気共鳴像（MRI）及びホルター心電図］；腎機能測定値（クレアチニンクリアランス及び推算糸球体濾過量（eGFR）など］；神経系機能測定値（認知検査など）とした。腎臓の GL-3 については、組織ホモジネート中 GL-3 の液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）及び腎組織の組織学的スコア化（腎毛細管の GL-3 封入体数など）の両者により測定した。 **安全性：** 安全性のパラメータは、有害事象（AE）、バイタルサイン（血圧、心拍数、体温及び呼吸数）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、心電図、心エコー図、理学的検査及び併用薬使用とした。
解析方法	統計学的仮説検定は行わなかった。Windows SAS version 8.2 以上を用いて統計解析を行い、報告書を作成した。本剤を 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団、かつ非欠損のベースライン後の PK 測定値が 1 つ以上ある被験者すべてを PK 解析対象集団とした。安全性解析対象集団で、かつ非欠損のベースライン後の PD パラメータが 1 つ以上記録されている被験者すべてを PD 解析対象集団とした。治験薬の初回投与直前の非欠損値をベースライン値と定義した。また、試験終了後に実施した追加解析では、*in vitro* アッセイで評価した各 *GLA* 変異型の本剤による反応性（responsive）に従い PD パラメータを評価した。このアッセイでは、ヒト胎児腎（HEK）細胞に 500 以上の既知の α-Gal A 変異体を発現させた。本剤に反応性のある（responsive）／反応性のない（nonresponsive）*GLA* 変異型を分類するため、異なる濃度のミガーラスタット塩酸塩に反応する酵素活性を利用した。 安全性解析対象集団の全被験者について、被験者別のデータ一覧表を作成した。安全性データを投与別及び Study Visit 別に要約した。被験者数、平均値、中央値、標準偏差及び範囲を用いて連続変数を要約した。各カテゴリーでの頻度及び被験者の割合（%）を用いてカテゴリー変数を要約した。必要に応じ、ベースラインからの変化量を用いた。試験治療下で発現した有害事象（TEAE）については、MedDRA バージョン 8.0 を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語別に要約した。各 TEAE の発現例数及び発現件数を要約した。血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査について、正常範囲から異常範囲への変化を要約するシフト表を作成した。臨床上重要だと思われる（PCS）バイタルサイン及び心電図の変化について、測定時点ごとに要約した。PK 解析については PK 報告書（m5.3.4.2.4 CSR Appendix 16.2.5）に示す。
実施医療機関	6 施設（オーストラリア 1 施設、ブラジル 1 施設、カナダ 1 施設、フランス 1 施設、英国 1 施設及び米国 1 施設）。
試験実施期間	最初の被験者の組入れ日：2006 年 9 月 7 日 最終被験者の完了日：2008 年 5 月 9 日

16.1 被験者の内訳及び被験者背景

本試験では 36 歳から 62 歳の成人女性ファブリー病患者 9 例を組み入れた。試験組入れ時、終末器官障害が全例に、心臓の異常が 9 例全例に、蛋白尿が 3 例に、神経系の異常が 7 例（主に末梢神経系障害）に見られ、一過性脳虚血発作の既往も 2 例で見られた。本剤 50 mg QOD 投与に

2 例が、150 mg QOD 投与に 4 例が、250 mg QOD 投与に 3 例がランダム化された。9 例全例が最初の 12 週投与期と 36 週継続投与期を完了した（表 2.7.6.16 - 2）。

表 2.7.6.16 - 2　　FAB-CL-204 試験：被験者の内訳、全例

	AT1001 50 mg QOD N=2	AT1001 150 mg QOD N=4	AT1001 250 mg QOD N=3
Number of Patients Screened: N=17			
Enrolled			
Received Treatment	2 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)
Completed Open-Label Treatment Phase	2 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)
Completed Extension Phase	2 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)
Discontinued from Study Prematurely	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Reason for Discontinuation			
Adverse Events, including abnormal laboratory values	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol Violation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrew Consent	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to Follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other (Specify)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: m5.3.4.2.4 CSR Section 14, Table 5

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性を被験者別に表 2.7.6.16 - 3 に示す。

被験者の年齢は 36 歳～62 歳であった。白人が 6 例、ヒスパニックが 2 例及びアラブ系アメリカ人が 1 例であった。診断からのファブリー病罹患期間は 0.6 年間～23.7 年間であった。これらの女性被験者のうち、30 歳になる前にファブリー病と診断された被験者は 1 例のみであった。

表 2.7.6.16 - 3　　FAB-CL-204 試験：人口統計学的及びその他のベースライン特性

Dose Group	Subject Number	Age[a] (years)	Ethnicity	Height (cm)	Weight (kg)	Duration since Diagnosis (years)[b]
50 mg AT1001	01-01	62	Hispanic	156	71.5	6.3
	03-02	36	Arab-American	160.6	70.5	4.1
150 mg AT1001	01-02	39	Hispanic	153	96.5	6.4
	02-01	59	White	156.2	66	1.9
	02-03	37	White	175	99.9	5.3
	04-02	44	White	165	55	5.3
250 mg AT1001	03-01	42	White	167.8	93.2	23.7
	03-05	43	White	153.7	53.8	0.6
	06-03	47	White	165	141	3.7

[a] Age at time of consent = Date of informed consent - Date of birth / 365.25 years
[b] Duration since diagnosis = Date of first dose of study drug - Date of Fabry disease diagnosis/365.25). For subjects whose diagnosis year was reported without month or day, the diagnosis date was imputed as 1 January of that year.
Source: m5.3.4.2.4 CSR Table 4

各被験者の *GLA* 遺伝子型及びゲノム薬理学参照表を用いた被験者の *GLA* 変異型と本剤の反応性のカテゴリーを表 2.7.6.16 - 4 に示す。被験者 9 例中 5 例は、*in vitro* での HEK アッセイで本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有し、いずれの変異もミスセンス *GLA* 変異であった。残り 4 例は本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有し、うち 1 例は、欠失突然変異（被験者番号 03-01）を有した。

表 2.7.6.16 - 4　　FAB-CL-204 試験：各被験者の *GLA* 変異型及び *in vitro* での本剤の反応性

Dose Group	Subject	*GLA* Genotype	Mutation Category[a]
50 mg AT1001 QOD	01-01	P259R	Responsive
	03-02	R112H	Responsive
150 mg AT1001 QOD	01-02	P259R	Responsive
	02-01	P205T	Responsive
	02-03	C52G	Non-responsive
	04-02	E358K	Non-responsive
250 mg AT1001 QOD	03-01	R227X[b]	Non-responsive
	03-05	L32P	Responsive
	06-03	M1I	Non-responsive

[a] Mutation category is based on a HEK-based assay.
[b] In the genotype coding, "X" indicates a deletion mutation. All other genotypes shown are missense mutations.
Source: m5.3.4.2.4 CSR Table 6

16.2 薬物動態の結果

ミガーラスタットの PK プロファイルから、本剤 50 mg、150 mg 又は 250 mg を経口投与したときの吸収は速やかであることが示された。t_{max}（中央値）は 2 時間～3.5 時間であった。本剤を QOD 反復経口投与したとき、検討した用量範囲全体で、ミガーラスタットの血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}10}$ 及び C_{max}）に顕著な外れ値は見られなかった（表 2.7.6.16 - 5）。

表 2.7.6.16 - 5　　FAB-CL-204 試験：Day 1、Day 14 及び Day 84 に本剤を単回経口投与したときのミガーラスタットの血漿中 PK パラメータ

	AT1001 50 mg QOD n=2	**AT1001 150 mg QOD n=4**	**AT1001 250 mg QOD n=3**
Day 1 PK Parameters			
Geometric Mean (CV%)			
AUC_{0-t} (ng*h/mL)	2628.9 (100.4)	8941.6 (32.2)	13217.2 (30.2)
C_{max} (ng/mL)	519.5 (95.5)	1690.7 (22.0)	2461.4 (43.4)
Median (Range)			
t_{max} (h)	2.00 (2.00, 2.00)	3.50 (1.00, 4.00)	3.00 (2.00, 5.00)
Day 14 PK Parameters			
Geometric Mean (CV%)			
AUC_{0-10} (ng*h/mL)	3191.6 (64.9)	10637.9 (35.6)	14850.6 (9.6)
C_{max} (ng/mL)	600.3 (33.1)	2028.6 (40.0)	2662.7 (22.8)
Median (Range)			
t_{max} (h)	3.17 (2.33, 4.00)	2.96 (2.00, 4.00)	3.00 (3.00, 5.00)
Day 84 PK Parameters			
Geometric Mean (CV%)			
AUC_{0-t} (ng*h/mL)	2300.3 (79.6)	8581.9 (29.7)	9970.3 (37.8)
C_{max} (ng/mL)	500.9 (67.4)	1523.7 (23.3)	1953.8 (49.1)
Median (Range)			
t_{max} (h)	2.00 (2.00, 2.00)	3.50 (2.00, 4.00)	3.00 (3.00, 4.00)

Source: m5.3.4.2.4 CSR Table 9

84 日間にわたる QOD 経口投与ではミガーラスタットの明らかな蓄積は認められなかった。本剤 150 mg を投与したとき、投与後 10 時間までに、ミガーラスタットの 34%～60%が未変化体として尿中に排泄された。本剤 250 mg を投与したとき、投与後 10 時間までに、ミガーラスタットの 30%～39%が未変化体として尿中に排泄された（表 2.7.6.16 - 6）。

表 2.7.6.16 - 6　　FAB-CL-204 試験：単回経口投与及び隔日経口投与後の尿中ミガーラスタットの PK の結果、平均値（CV%）

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

*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.
NR= not reportable
Reference: AT1001 in Urine Tables 5, 10, and 15
Source: m5.3.4.2.4 CSR Appendix 16.2.5 Table 6.1.2.1

16.3 薬力学の結果

16.3.1　α-Gal A

PD パラメータは、生化学的パラメータ（複数組織中の α-Gal A 活性及び GL-3 値）及び機能パラメータ（心臓、腎臓及び神経系を含む）とした。試験開始時、リンパ球中 α-Gal A 活性に基づき被験者を層別した。しかしながら、この層別では、女性における野生型と *GLA* 変異型のモザイク発現を考慮しなかったことから、後で本剤に反応性のある *GLA* 変異型に基づいて被験者を分類するため、性別に無関係な HEK アッセイをレトロスペクティブに行った。レトロスペクティブに行った分類を用いて PD の結果を解釈した。

本剤の投与により、いずれの用量でも、白血球、腎臓及び皮膚組織中の α-Gal A 活性に増大傾向が見られた。

本剤投与前の白血球中 α-Gal A 活性を表 2.7.6.16 - 7 に示す。

GLA にミスセンス変異のある女性被験者 8 例では、ベースラインにおける白血球中の α-Gal A 活性が相対的に高かった（健康成人男性で測定した活性の 29.0%～114.1%）。*GLA* に欠失変異の

ある女性被験者 1 例では、ベースラインにおける白血球中の α-Gal A 活性が最も低かった（健康成人男性で測定した活性の 14.8%）。

いずれの被験者でも、白血球中の α-Gal A 活性はベースライン時と比較し Week 24 までにその増大が見られた。Week 48 時点において、9 例中 8 例でこの増大が維持された。

表 2.7.6.16 - 7　　FAB-CL-204 試験：本剤投与中の特定来院時における白血球中 α-Gal A 活性

Subject	Dose (QOD)	Leukocyte α-Gal A Activity (nmol 4-MU/hr/mg protein)					
		Base-line	Visit 3 Week 8	Visit 4 Week 12	Visit 6 Week 24	Visit 7 Week 36	Visit 8 Week 48
01-01	50 mg	13.4	1.54[a]	2.46[a]	24.6	22.6	26
03-02		24.5	33.1	35.8	43.2	51.5	39.6
01-02	150 mg	25.1	4.45[a]	4.15[a]	33.8	40	-[b]
02-01		6.39	18.8	18.4	16.6	5.2[a]	16.1
02-03		17.3	0.45[a]	5.85	31.8	21.6	22.2
04-02		24.6	12.1[a]	12.6[a]	37.7	43.8	46.5
03-01	250 mg	3.25	8.41	6.56	9.92	7.71	4.83
03-05		14.7	18.9	23.3	34.6	30.4	29.2
06-03		13.1	17.4[a]	8.86[a]	23.8	9.93	7.58

Note: All samples for the measurement of α-Gal A activity were to be collected before the AT1001 dose.
[a] The protein concentration measured in this sample was one of several abnormally high results in one analytical batch, suggesting potential laboratory error. Interpret result with caution as an erroneously high protein concentration would result in the impression of an erroneously low enzyme activity value.
[b] The 4-MU concentration at Week 48/Visit 8 was below the limit of quantitation (BLQ).
Source: m5.3.4.2.4 CSR Table 11

ベースライン時及び Week 12 における腎臓 α-Gal A 活性を表 2.7.6.16 - 8 に示す。

腎組織では、Week 12 において、α-Gal A 活性の増大が 9 例中 8 例で見られた。

表 2.7.6.16 - 8　　FAB-CL-204 試験：腎臓の組織ホモジネート中の α-Gal A 活性

Subject	Dose (QOD)	Kidney α-Gal A Activity (nmol 4-MU/hr/mg protein)	
		Baseline	Visit 4 Week 12
01-01	50 mg	117.9	133.0
03-02		252.9	355.6
01-02	150 mg	86.6	126.2
02-01		80.5	64.1
02-03		125.0	185.8
04-02		87.4	172.7
03-01	250 mg	70.3	181.0
03-05		106.4	217.2
06-03		209.9	398.7

Source: m5.3.4.2.4 CSR Table 12

ベースライン及び Week 12 における皮膚の α-Gal A 活性を表 2.7.6.16 - 9 に示す。

皮膚組織では、Week 12 において α-Gal A 活性の増大が 9 例全例で見られた。

表 2.7.6.16 - 9　　FAB-CL-204 試験：皮膚の組織ホモジネート中の α-Gal A 活性

Subject	Dose (QOD)	Skin α-Gal A Activity (nmol 4-MU/hr/mg protein)	
		Baseline	Visit 4 Week 12
01-01	50 mg	6.2	111.7
03-02		14.3	237.2
01-02	150 mg	110.0	159.3
02-01		14.2	42.3
02-03		8.2	83.9
04-02		125.7	133.4
03-01	250 mg	22.1	50.7
03-05		12.1	431.9
06-03		64.2	185.8

Source: m5.3.4.2.4 CSR Table 13

16.3.2　GL-3

本剤の投与により、いずれの用量でも、尿中及び腎臓の GL-3 に減少傾向が見られた。

特定の来院時における尿中 GL-3 のデータを表 2.7.6.16 - 10 に示す。

ベースライン時、大部分の被験者（9 例中 8 例）で尿中 GL-3 値が高かった（基準範囲上限の最高 12 倍まで）。被験者 9 例のうち 7 例で Week 48 までに減少が見られた。Week 48 に尿中 GL-3 値に減少が見られなかった被験者 2 例（いずれも 150 mg 群）は、HEK アッセイで本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有した。

表 2.7.6.16 - 10　　FAB-CL-204 試験：特定の来院時における総尿中 GL-3

Subject	Dose (QOD)	Total[a] Urine GL-3 (pmol/nmol PC)							
		Base-line	Visit 1 Week 2	Visit 2 Week 4	Visit 3 Week 8	Visit 4 Week 12	Visit 6 Week 24	Visit 7 Week 36	Visit 8 Week 48
01-01	50 mg	117.8	103.5	178.4	167.4	196.3	77.2	-	97.9
03-02		28.1	49.5	20.2	47.5	29.4	17.6	22.4	17.3
01-02	150 mg	651.4	372.0	310.9	-	228.9	213.8	327.3	340.8
02-01		502.2	440.4	-	413.7	248.0	373.8	267.8	284.6
02-03		51.7	90.5	177.4	234.3	352.8	151.7	377.5	541.2
04-02		267.0	571.2	779.1	730.3	94.5	289.2	680.0	673.2
03-01	250 mg	408.7	285.5	513.3	486.9	365.3	368.5	-	267.7
03-05		295.5	123.1	219.7	69.3	189.8	162.4	47.0	42.4
06-03		169.7	204.3	372.3	338.1	151.9	3449.3	348.7	97.2

PC = phosphatidylcholine
[a] Total represents the sum of the five isoforms of GL-3 measured (C16:0, C20:0, C22:0, C24:0, and C24:1).
Source: m5.3.4.2.4 CSR Table 14

光学顕微鏡を用いた、糸球体／有足細胞、間質毛細血管（IC）及び遠位尿細管細胞の分析結果を表 2.7.6.16 - 11 に示す。

最も早く最も一貫性の高い尿中 GL-3 の減少が見られた被験者は、本剤 150 mg 又は 250 mg の投与を受けた、HEK アッセイで本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者であった。腎臓での GL-3 を組織学的に分析した際に、複数の細胞型で GL-3 のレベルをカテゴリーでスコア化した結果、最もレベルの高い細胞は、有足細胞及び遠位尿細管細胞であった。

有足細胞では、GL-3 の蓄積のレベルが最も高く（レベル 3）維持されており、本剤投与による GL-3 スコアの低下傾向は見られなかった。

遠位尿細管細胞は、2 番目に蓄積のレベルが高かった。ベースライン時、被験者 4 例に明らかな GL-3 の蓄積が見られ、Week 48 までに 4 例全例で、本細胞型の GL-3 スコアに低下が見られた（4 例中 3 例が *in vitro* HEK アッセイで本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者であった）。IC については、このカテゴリー分析では、ベースライン時、9 例中 8 例で GL-3 の蓄積が検出できなかった。そのため、この方法では、ベースラインから本剤投与後における減少を検出できていない可能性があった。このため、腎 IC GL-3 の更なる定量的な解析法（Modified Genzyme 法及び Barisoni 法）が開発され、以下で議論する。

表 2.7.6.16 - 11　　FAB-CL-204 試験：特定の細胞型における腎臓 GL-3 のカテゴリー評価

			Categorical GL-3 Score[a]		
AT1001 Dose	**Subject**	**Cell Type[b]**	**Baseline**	**Week 12**	**Week 48**
50 mg	01-01	Glomeruli / Podocytes	3	3	3
		Interstitial Capillaries	0	0	0
		Distal Tubules	1.5	2.5	0.5
	03-02	Glomeruli / Podocytes	1.5	3	3
		Interstitial Capillaries	0	0	0
		Distal Tubules	0	0	0
150 mg	01-02	Glomeruli / Podocytes	3	3	3
		Interstitial Capillaries	0	0	0
		Distal Tubules	0	2.5	0
	02-01	Glomeruli / Podocytes	2.5	3	3
		Interstitial Capillaries	0.5	N/A[c]	0
		Distal Tubules	2.5	N/A[c]	0
	02-03	Glomeruli / Podocytes	3	3	-
		Interstitial Capillaries	0	0	-
		Distal Tubules	0	0	-
	04-02	Glomeruli / Podocytes	2	2	3
		Interstitial Capillaries	0	0	0
		Distal Tubules	0	0	0
250 mg	03-01	Glomeruli / Podocytes	3	N/A[c]	3
		Interstitial Capillaries	0	0	0
		Distal Tubules	0	2.5	0
	03-05	Glomeruli / Podocytes	3	3	-
		Interstitial Capillaries	0	0	-
		Distal Tubules	0.5	0	-
	06-03	Glomeruli / Podocytes	3	3	3
		Interstitial Capillaries	0	0	0
		Distal Tubules	3	1	2

[a] The categorical GL-3 score assigned by a single pathologist using light microscopy.　A score of 0 represents no GL-3.　A score of 3 represents the most severe level of GL-3.
[b] The cell types evaluated included podocytes, glomerular endothelial cells, mesangial cells, proximal tubular epithelium, distal tubular epithelium, collecting duct epithelium, interstitial capillary endothelium, pericytes, fibroblasts, histiocytes, large vessel endothelium, and smooth muscle.　The cell types not presented were either typically not present or typically had no apparent GL-3 inclusions.
[c] N/A indicates that the particular cell type was not present.
Source: m5.3.4.2.4 CSR Table 15

上のように、最初のカテゴリー分析、準定量的な方法及び定性的なアプローチ（Modified Genzyme 法）でもベースライン時の IC GL-3 の検出が不可能であった。

そのため、完全に定量的な方法（Barisoni 法）が開発された（表 2.7.6.16 - 12）。カテゴリーのスコアを使用せず、毛細血管あたりの封入体数を 2 人の病理学者が数え、数えた封入体数を 2 人

の間で平均した。この方法を用いてベースライン時での全被験者の IC GL-3 を検出できたことから、この方法は最も適しており、ベースライン時以降の本剤の投与後に IC GL-3 の減少する可能性を検出できる十分な感度があると考えられた。

ベースライン時に、IC あたり GL-3 封入体数は被験者の平均値で 0.4 から 0.1 であった。本剤の有効性の解釈にあたり、ベースラインで既に封入体数が少ないことと、女性ではモザイク現象のため、GL-3 封入体数の分布が均一でない可能性を考慮することが必要である。

試験全体では、被験者 9 例中 6 例において、ベースラインから最終の生検の施行時まで（Week 48 又はその前の Week 12）、IC あたりの GL-3 封入体数の平均値が減少した。そのうち *in vitro* HEK アッセイにおいて本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者では、5 例中 4 例で、IC の GL-3 封入体数の平均がベースラインから最終の生検にかけて減少した。残る 1 例では変化は見られなかった（本剤 50 mg 投与群）。本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有する 4 例の被験者のうち 2 例ではベースラインから GL-3 封入体数が減少し、残る 2 例では変化は見られなかった。

表 2.7.6.16 - 12　　FAB-CL-204 試験：腎毛細管中の GL-3 含量の定量的評価（Barisoni 法）

Subject	Dose (QOD)	GL-3 Inclusions in Renal Capillaries (average inclusions/capillary)		
		Baseline	Week 12	Week 48
01-01	50 mg	0.4	0.2	0.1
03-02		0.2	0.1	0.2
01-02	150 mg	0.2	0.4	0.0
02-01		0.3	0.1	0.2
02-03		0.2	0.2	-
04-02		0.2	0.3	0.1
03-01	250 mg	0.1	-	0.0
03-05		0.2	0.0	-
06-03		0.1	0.1	0.1

Source: m5.3.4.2.4 CSR Table 16

機能パラメータ（心臓、腎臓及び神経学的評価）については、投与 48 週間後、ベースライン時に存在した異常に、改善、安定的な推移又は臨床的に重要ではない変化のいずれかが見られた。

ベースライン時、本試験の被験者 9 例全例で心臓に異常が見られた。徐脈の頻度は高く、本剤を投与しても改善は見られなかった。心臓の異常で最も頻度が高かったのは左室肥大で、9 例中 5 例に見られた。これらの被験者のうち 3 例に、本剤投与後の左室肥大改善を示す MRI、心電図及び／又は心エコーの検査結果があった。さらに、左室駆出率（LVEF）の改善が 1 例で見られた。これら 4 例のうち 3 例は、HEK アッセイで本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有した。

いずれの被験者も、ベースライン時の腎機能は概ね良好であった（eGFR：60 mL/分/1.73m^2 超）。本剤の投与期間中、この腎機能レベルが維持された。

神経学的評価については、ベースライン時に顕著な問題は見られず、そのため、投与による何らかの影響を識別することは困難であった。

HEK アッセイで本剤に反応性のある／反応性のない *GLA* 変異型で分類した場合の PD の全体的な結果では、HEK アッセイに本剤投与の有効性を予測する傾向が見られた。

16.4 安全性の結果

16.4.1　曝露状況

9 例全例が最初の 12 週投与期と任意の 36 週継続投与期を完了した。平均投与期間は 45.1～51.4 週間であった。

16.4.2　有害事象

試験期間中、治験薬に関連した死亡及び重篤な有害事象の発現はなかった。重篤な有害事象が 2 件発現し、心タンポナーデ 1 件はスクリーニング期間中、筋骨格系胸痛 1 件は投与期間中の発現であった。いずれも治験薬との因果関係が否定された。

有害事象により治験薬を投与中断又は減量した被験者はおらず、また、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者もいなかった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE はいずれも軽度又は中等度であり、2 件以外はすべて治験薬と関連の可能性が低いとされた。すべての被験者で因果関係を問わない TEAE が見られた。TEAE の発現件数は計 85 件で、そのうち治験薬との因果関係が否定できないものは 25 件であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE 25 件のうち、治験薬と確実に関連ありとされたものはなく、恐らく関連ありが 1 件、関連の可能性ありが 1 件、関連の可能性は低いが 23 件であった。TEAE はいずれも軽度又は中等度であった。

試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象を表 2.7.6.16 - 13 に、また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を表 2.7.6.16 - 14 に示す。

16.4.3　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

16.4.3.1　死亡

本試験期間中、死亡した被験者はいなかった。

16.4.3.2　　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象が 2 件発現し、心タンポナーデ 1 件はスクリーニング期間中、筋骨格系胸痛 1 件は投与期間中の発現であった。いずれも治験薬との因果関係が否定された。これら被験者の重篤な有害事象の叙述は本項 16.6.2 に記載した。

16.4.3.3　　その他の重要な有害事象

本試験期間中、その他の重要な有害事象の発現はなかった。

16.4.4　臨床検査値

臨床検査の結果に一定の傾向は認められなかった。基準範囲外の値の大部分は、臨床的に重要ではないと判断された。本剤は安全で、その忍容性は良好であった。投与制限毒性は確認されなかった。

16.4.5　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見

バイタルサインに一定の傾向は認められなかった。基準範囲外の値の大部分は、臨床的には問題なしと判断された。本剤は安全で、その忍容性は良好であった。投与制限毒性は確認されなかった。

16.5 結論

本試験の主要目的は、女性ファブリー病患者を対象として、本剤の安全性及び忍容性を評価することであった。副次目的は、ミガーラスタットの PK 及び PD 作用に関する情報を得ることであった。

本剤 50 mg、150 mg 又は 250 mg QOD の 48 週間投与は安全で、その忍容性は良好であった。投与制限毒性は確認されなかった。

いずれの用量でも、本剤により α-Gal A 活性が増大した。Week 24 までにすべての被験者で白血球中 α-Gal A 活性が増大した。Week 48 時点でこの上昇を維持した被験者は 9 例中 8 例であった。ベースライン時に大部分の被験者で尿中 GL-3 に増加が見られ（基準範囲上限の最高 12 倍まで）、9 例中 7 例では Week 48 までに減少が見られた。IC GL-3 の組織学的分析に、完全に定量的な Barisoni 法を用いたとき、ベースライン時から利用可能な最終生検時（Week 48、利用できない場合は Week 12）までの間に 9 例中 6 例で、IC GL-3 に減少が見られた。

最も早く最も一貫性の高い尿中 GL-3 の減少が見られた被験者は、本剤 150 mg 又は 250 mg を投与され、HEK アッセイで本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者 3 例であった。HEK アッセイで本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者 5 例のうち 4 例で、ベースラインか

ら利用可能な最終生検時までに、IC GL-3 封入体数（平均値）に減少が見られた。減少が見られなかった 1 例は、本剤 50 mg の投与例であった。

さらに、ミガーラスタット塩酸塩 150 mg の投与を受けた被験者 4 例のうち 3 例では、心機能の結果に改善が認められた。

α-Gal A 活性の増大、尿及び組織中 GL-3 の減少並びに心機能の改善から、本剤の有効性及び安全性について女性ファブリー病患者を対象として更に検討すべきであることが示唆された。

16.6 付録

16.6.1　TEAE

表 2.7.6.16 - 13　　FAB-CL-204 試験：試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象（安全性解析対象集団）

Number (%) of Subjects		AT1001 50 mg QOD N=2	AT1001 150 mg QOD N=4	AT1001 250 mg QOD N=3
Number of Subjects with Adverse Events		2	4	3
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)
Anaemia	貧血	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Eosinophilia	好酸球増加症	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (50.0)	2 (50.0)	2 (66.7)
Atrial fibrillation	心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Atrioventricular block	房室ブロック	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Bifascicular block	二束ブロック	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Cardiomegaly	心拡大	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Cardiomyopathy	心筋症	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Diastolic dysfunction	拡張機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Mitral valve calcification	僧帽弁石灰化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Sinus arrhythmia	洞性不整脈	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ventricular hypertrophy	心室肥大	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Fabry's disease	ファブリ病	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Eye disorders	眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Visual acuity reduced	視力低下	0 (0.0)	0 (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 (0.0)	0 (0.0)

Number (%) of Subjects		AT1001 50 mg QOD N=2	AT1001 150 mg QOD N=4	AT1001 250 mg QOD N=3
Abdominal mass	腹部腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Abdominal pain	腹痛	1 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Constipation	便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Diarrhoea	下痢	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea	悪心	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vomiting	嘔吐	1 (50.0)	1 (25.0)	0 (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 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Chills	悪寒	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Face oedema	顔面浮腫	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatigue	疲労	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Feeling abnormal	異常感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Pyrexia	発熱	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (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 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Bronchitis acute	急性気管支炎	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fungal infection	真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Impetigo	膿痂疹	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Influenza	インフルエンザ	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Viral infection	ウイルス感染	0 (0.0)	0 (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 (0.0)	0 (0.0)
Ankle fracture	足関節部骨折	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Number (%) of Subjects		AT1001 50 mg QOD N=2	AT1001 150 mg QOD N=4	AT1001 250 mg QOD N=3
Investigations	臨床検査	2 (100.0)	3 (75.0)	3 (100.0)
Atrial pressure increased	心房圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Blood urine present	尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	1 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Cardiac murmur	心雑音	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Echocardiogram abnormal	心エコー像異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Electrocardiogram PR shortened	心電図 PR 短縮	0 (0.0)	0 (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 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Nuclear magnetic resonance imaging brain abnormal	脳核磁気共鳴画像異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
QRS axis abnormal	QRS 軸異常	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (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 (0.0)
Back pain	背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Flank pain	側腹部痛	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Neck mass	頚部腫瘤	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Pain in extremity	四肢痛	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (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 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Cerebral artery occlusion	大脳動脈閉塞	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Gliosis	グリオーシス	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Headache	頭痛	1 (50.0)	3 (75.0)	0 (0.0)
Lethargy	嗜眠	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)

Number (%) of Subjects		AT1001 50 mg QOD N=2	AT1001 150 mg QOD N=4	AT1001 250 mg QOD N=3
Memory impairment	記憶障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Vertebral artery stenosis	椎骨動脈狭窄	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Psychiatric disorders	精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Anxiety	不安	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Depressed mood	抑うつ気分	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Dysuria	排尿困難	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Proteinuria	蛋白尿	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (33.3)
Cough	咳嗽	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Rash	発疹	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Rash macular	斑状皮疹	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Vascular disorders	血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Aortic stenosis	大動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)

D:(25OCT2010) T: Amicus¥FAB-CL-204-Female¥tables¥25_t_ae2.sas (25OCT2010 16:04)

Note: System organ class and preferred term are coded using MedDRA version 8.0. Subjects reporting more than 1 event with the same preferred term or SOC are counted only once for that preferred term or SOC.

Treatment-emergent AE is defined as any AE with start date on or after administration of study drug or pre-existing conditions that worsened on or after the date of first study drug administration.

Source: m5.3.4.2.4 CSR Section 14, Table 8.2

表 2.7.6.16 - 14　　FAB-CL-204 試験：試験治療下で発現し因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）

Number (%) of Subjects		**AT1001 50 mg QOD N=2**	**AT1001 150 mg QOD N=4**	**AT1001 250 mg QOD N=3**
Number of Subjects with Adverse Events		2	3	2
Cardiac disorders	心臓障害	1 (50.0)	2 (50.0)	1 (33.3)
Atrial fibrillation	心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Atrioventricular block	房室ブロック	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Sinus arrhythmia	洞性不整脈	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eye disorders	眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Visual acuity reduced	視力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal mass	腹部腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Constipation	便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (33.3)
Chills	悪寒	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Fatigue	疲労	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Feeling abnormal	異常感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Pyrexia	発熱	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (66.7)
Bronchitis	気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Fungal infection	真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Investigations	臨床検査	1 (50.0)	1 (25.0)	2 (66.7)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Cardiac murmur	心雑音	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)

Number (%) of Subjects		AT1001 50 mg QOD N=2	AT1001 150 mg QOD N=4	AT1001 250 mg QOD N=3
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (33.3)
Back pain	背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Pain in extremity	四肢痛	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Headache	頭痛	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Proteinuria	蛋白尿	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Cough	咳嗽	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Rash macular	斑状皮疹	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)

D:(25OCT2010) T: Amicus¥FAB-CL-204-Female¥tables¥25_t_ae2.sas (25OCT2010 16:04)

Note: System organ class and preferred term are coded using MedDRA version 8.0. Subjects reporting more than 1 event with the same preferred term or SOC are counted only once for that preferred term or SOC.

#Treatment-emergent AE is defined as any AE with start date on or after administration of study drug or pre-existing conditions that worsened on or after the date of first study drug administration.

*Indicates all adverse events classified as 'unlikely', 'possibly', 'probably', or 'definitely' treatment-related.

Source: m5.3.4.2.4 CSR Section 14, Table 8.5

16.6.2　死亡及び重篤な有害事象発現例の叙述

被験者番号：02-02

Identification:	
Protocol Number	FAB-CL-204
Subject Number	02-02
Subject DOB	28 April 19[redacted]
Adverse Event	心タンポナーデ
Reason for seriousness	Life-threatening
Relationship to Drug	Not related
Demographics:	
Age (at the time of the event)	5[redacted] years
Sex	Female
Race	White
Dosing:	
Dose	not applicable
Route	not applicable
Duration (until event)	not applicable
Medical History:	
Relevant Prior Illness	
Relevant Prior Medication	

被験者番号：02-02、5[redacted] 歳の白人女性が、FAB-CL-204 試験のスクリーニング来院で予定された心生検を受けるため 2006 年 11 月 13 日に [redacted] を訪れた。ファブリー病の診断以外に、被験者は高血圧の既往歴を有し、aspirin、atenolol、bendrofluazide 及び atorvastatin を服用していた。この来院時、被験者の状態は医学的に見て安定していた。

心生検施行後、心タンポナーデが生じた。被験者は見当識を失い、心臓が停止し、冷湿状態に陥った。痙攣が生じ、血圧は 160/120 mmHg から 86/50 mmHg に低下した。心エコーにより心タンポナーデと確定診断された。経皮的ドレナージが挿入され、直ちに心膜から血液が排出された。被験者は院内の急性冠血管ケアユニットに移され、被験者の状態は安定化した。ドレナージは 11 月 16 日に取り除かれた。11 月 18 日、血圧は 110/70 mmHg で、検査によると、末梢灌流は良好であった。また、被験者から気分が良くなったとの報告があった。被験者は 2006 年 11 月 18 日に退院し、後遺症なく完全に回復した。

本事象の発現時期はスクリーニング来院中であることから、本剤の投与はまだ行われていなかった。治験担当医師の意見によると、本事象は生命を脅かすもので、予測できず、治験薬の投与との関連性はなかった。治験依頼者は、心タンポナーデは心生検に伴う既知のリスクであり、そのため予測不能ではないと判断したが、それ以外は治験担当医師の評価に同意した。

被験者番号：02-03

Identification:	
Protocol Number	FAB-CL-204
Subject Number	02-03
Subject DOB	21 May 19[redacted]
Adverse Event	筋骨格系胸痛（Muscular chest pain）
Reason for seriousness	Hospitalization
Relationship to Drug	Unrelated
Demographics:	
Age (at the time of the event)	3[redacted] years
Gender	Female
Race	White
Dosing:	
Dose	150 mg every other day
Route	Oral
Duration (until event)	30 days
Medical History:	
Relevant Prior Illness	Mild LVH, hypertension, palpitations, shortness of breath, high cholesterol
Relevant Prior Medication	

被験者番号：02-03、3[redacted] 歳の白人女性が、2007 年 6 月 17 日、胸痛を呈して[redacted]を訪れた。ファブリー病の診断以外に、被験者は軽度の左室肥大、高血圧、動悸、息切れ、コレステロール増加、蛋白尿及びうつ病の既往歴を有していた。FAB-CL-204 試験において、本剤（150 mg QOD 投与）の投与が 2007 年 5 月 18 日に開始された。

被験者は、左腕に向け放射状に拡がる胸骨中線部胸痛（midsternal chest pain）を訴え、病院を訪れた。被験者は心臓検査のため入院し、直ちに治験担当医師に通知された。詳細な理学的検査及び心電図検査が施行され、臨床検査用の採血が行われた。Metoprolol、clopidogrel 及び enoxaparin が予防投与された。身体所見と連続心電図検査の結果は正常範囲内であった。トロポニン T は 0.01 ng/mL 未満、クレアチンキナーゼは 58 ng/mL であり、いずれも正常範囲内であった。胸痛が心臓に起因することを示すエビデンスは得られなかった。胸痛は筋肉によるものとされた。2007 年 6 月 19 日、被験者は退院し、metoprolol、clopidogrel 又は enoxaparin の予防投与は継続されなかった。胸痛は軽度と判定され、2007 年 6 月 18 日に回復した。治験薬の投与は中断されなかった。

治験担当医師の意見によると、筋骨格系胸痛の事象は重篤で（入院が必要となった）、治験薬との関連性はなく、予測できないものであった。治験依頼者は、非心臓性胸痛は一般集団ではよくみられると判断したが、それ以外は治験担当医師の評価に同意した。

17　FAB-CL-205 試験（評価資料、5.3.4.2.5 項）

試験の概要を表 2.7.6.17 - 1 に示す。

表 2.7.6.17 - 1　　FAB-CL-205 試験：試験の概要

試験番号	FAB-CL-205
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
開発の相	第 2 相
目的	主要目的： • ファブリー病患者を対象とし、AT1001（ミガーラスタット塩酸塩、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。 副次的目的： • 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薬力学（PD）及び薬物動態（PK）に関する情報を収集すること。 探索的目的： • 疾患関連アウトカムに対する本剤の影響を評価すること。
試験デザイン	先行した 4 つの第 2 相試験（FAB-CL-201、-202、-203 又は-204）のうち 1 試験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、非比較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、あるいはその後の時点で、本継続投与試験に参加することが可能であった。そのため、一部の患者では、先行試験から本継続投与試験への移行時に、本剤の投与は必ずしも連続的ではなかった。 治験実施計画書初版及び Amendment 1（m5.3.4.2.5 FAB-CL-205 CSR 16.1.1）の用法・用量は、本剤 150 mg 隔日（QOD）投与とした。Amendment 2（m5.3.4.2.5 FAB-CL-205 CSR 16.1.1）では、4 ヵ月間の用量漸増期（DEP）を導入した。DEP では、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。 DEP の間、安全性の評価を毎月 1 回実施した。PD マーカー［白血球中の α-Gal A 活性並びに血漿及び尿中のグロボトリアオシルセラミド（GL-3）濃度］の評価を毎月 1 回、休薬 2 日目に実施した。DEP 終了時に被験者は本剤 500 mg（3 日投与、4 日休薬）の投与を継続した。ただし、治験担当医師及びメディカルモニターが安全性レビューに基づき、治験実施計画書で許容される低用量への減量に同意した場合を除いた。Amendment 2（m5.3.4.2.5 FAB-CL-205 CSR 16.1.1）の発効時点で、既に本試験に組み入れられ、本剤 150 mg QOD 投与を受けていた被験者の場合、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 において、すべての組入れ被験者が少なくとも 4 ヵ月間の投与を完了後、安全性及び PD データの中間レビューを実施した。白血球中 α-Gal A 活性の増大及び血漿中又は尿中 GL-3 濃度の減少は、本剤に対する治療効果の薬力学的指標と考えた。しかしながら、これらのマーカーの臨床アウトカム予測因子としての有用性は依然として不明であったため、各被験者に対する本試験すなわち治験薬投与の継続は、薬力学の結果及び各治験担当医師による最良の臨床的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・リスクのプロファイルであった。 Amendment 4（m5.3.4.2.5 FAB-CL-205 CSR 16.1.1）では、治験担当医師及びメディカルモニターが合意済みの異なる用量を投与中の被験者を除く全被験者に対して、本剤の用量及びレジメンを本剤 150 mg QOD 投与に戻した。なお、150 mg QOD 投与レジメンは、厳密に Visit 6 までは開始されることなく、各実施医療機関での Amendment 4（m5.3.4.2.5 FAB-CL-205 CSR 16.1.1）の承認時期に応じて、1 例ずつ徐々に適用された。最初の被験者は Visit 10 で 150 mg QOD 投与に切替え、300 mg 3 日投与、4 日休薬を残りの試験期間中に継続した 1 例を除いて、最後の被験者は Visit 12 までに 150 mg QOD 投与に切替えた。 残りの試験期間中、被験者は 3 ヵ月ごとに実施医療機関を定期受診した。 Amendment 6（m5.3.4.2.5 FAB-CL-205 CSR 16.1.1）では、本試験終了の詳細を規定した。また、AT1001-041 試験について記載した。AT1001-041 試験は、類似した非盲検下での本剤の長期投与試験であり、適格な被験者を本試験から投与を中断せずに組み入れることができた。
診断及び主な選択基準	1. ファブリー病を対象とした本剤の他の第 2 相試験の主要投与期を完了した。 2. 妊娠可能な女性の場合、妊娠検査の結果が陰性であった。 3. 男性及び女性被験者共に、試験の投与期間中及び投与終了後 4 週間、信頼性の高い避妊法を用いることに同意した。 4. 書面で同意する意思及び能力があった。
被験者数（計画時及び解析時）	被験者 23 例を組み入れ、23 例全例を安全性解析対象集団及び PD 解析対象集団に含めた。
被験薬、用量、用法及びロット番号	ミガーラスタット塩酸塩を含有するカプセル剤（本剤）が経口投与された。治験実施計画書 Amendment 2（m5.3.4.2.5 FAB-CL-205 CSR 16.1.1）以前：本剤 150 mg QOD 投与。治験実施計画書 Amendment 2 及び 3（m5.3.4.2.5 FAB-CL-205 CSR 16.1.1）：DEP -本剤 250 mg（3 日投与及び 4 日休薬）を 2 ヵ月間、その後は 500 mg（投与 3 日及び休薬 4 日）。治験実施計画書 Amendment 4（m5.3.4.2.5 FAB-CL-205 CSR 16.1.1）以降：残りの試験期間中は本剤 150 mg QOD 投与。本試験で使用した本剤のロット番号：25 mg カプセル（8901.002、8901.003、8901.004、8901.005 及び 150E）、150 mg カプセル（W004735、W007077、W008778、W008782、W010396、W011194 及び W011196）及び 250 mg カプセル（8907.001）。
対照治療、用量、用法及びロット番号	なし
投与期間	被験者ごとに投与期間は異なっていた。さらに、試験デザイン及び治験実施計画書改訂の実施により、個々の用量漸増レジメン（250 mg 及び 500 mg を 3 日投与、4 日休薬）の投与期間も被験者間で異なっていた。本剤への総曝露期間の中央値は 4.14 年（範囲：1.0～4.7 年）であり、曝露人年は 82.7 人年であった。

評価基準	**安全性：** 安全性評価項目は、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、バイタルサイン（心拍数、血圧）、臨床検査［(血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査)、心電図］、理学的検査及び併用薬使用状況とした。 **薬物動態：** DEP の Visit 1 及び Visit 3 の投与前及び投与 3 時間後にミガーラスタットの濃度測定用血液検体を採取した。結果の考察と報告は別途、母集団 PK 解析報告書（Population PK Analysis Report）に示した。 **薬力学：** PD の測定項目は、白血球中の α-Gal A 活性、尿中 GL-3 濃度及び腎毛細血管の GL-3 封入体数及び腎機能測定値［クレアチニンクリアランス及び推算糸球体濾過量（eGFR）など］とした。GL-3 封入体数については、腎組織の組織学的スコア化により測定した。
解析方法	統計学的仮説検定は実施しなかった。統計解析及び報告は Windows SAS version 9.13 を用いて実施した。被験者数（n）、平均値、標準偏差（SD）、中央値及び範囲を用いて連続変数を要約した。各カテゴリーの頻度及び被験者の割合（%）を用いてカテゴリー変数を要約した。原則、要約の表は用量別に分割せず、異なる用量間又は投与レジメン間で区別して要約しなかった。予定来院時点の前後に解析用の許容範囲は設定しなかった。全てのデータを来院別に示した。全被験者を安全性解析対象集団及び PD 解析対象集団に含めた。 有害事象、TEAE、因果関係が否定できない TEAE、重篤な有害事象、致死的で重篤な有害事象、非致死的で重篤な有害事象、因果関係が否定できない重篤な有害事象、死亡、中止に至った TEAE 並びに治験薬の減量又は投与中断に至った TEAE の総発現例数及び発現率を包括的に要約した。全ての TEAE を MedDRA バージョン 12.1 に従い、器官別大分類（SOC）及び基本語別に示した。TEAE を発現時の本剤の用量のサブグループ別（150 mg QOD、250 mg 3 日投与、4 日休薬、500 mg 3 日投与、4 日休薬）及び性別（男性、女性）に分けて要約した。治験依頼者が規定した臨床上重要だと思われる（PCS）臨床検査値をプログラムで特定し、臨床検査パラメータ別に要約した。試験期間中に見られた PCS-low 又は PCS-high（治験依頼者が規定した PCS とした異常低値又は異常高値）の例数を要約した。PCS とされたバイタルサイン及び心電図の変化について、測定時点ごとに要約した。 PD に関する表、図及び一覧表の一部では、各被験者の分類を「HEK responder」又は「HEK non-responder」とした。この分類はレトロスペクティブで、細胞を用いたアッセイの結果に基づいていた。このアッセイは Amicus Therapeutics, Inc.が実施した GLP 非適合のアッセイであり、個々の α-Gal A 変異体をヒト胎児腎（HEK-293）細胞で一過性に発現後に曝露させて α-Gal A 活性を測定した。これらの細胞を用いたアッセイの結果に基づき、ゲノム薬理学参照表を作成した。被験者の分類には個々の遺伝子型及びゲノム薬理学参照表を用いた。本剤の治療に反応性のある又は反応性のないと予測される *GLA* 変異型を有する被験者を先行試験ではそれぞれ「HEK responder」又は「HEK non-responder」としたが、本試験に限り、それぞれ「subjects with amenable mutations」又は「subjects with non-amenable mutations」とした。

	白血球中の α-Gal A 活性及び尿中 GL-3 濃度を要約してベースラインの値、ベースライン後の各測定時点の値及びベースライン後の各測定時点でのベースラインからの変化量を示した。その他の要約に本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者数及び反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者を含めた。腎間質毛細血管（IC）中の GL-3 封入体数の要約にはベースライン時及びベースライン後の各測定時点での病理医全員の平均値並びにベースライン後の各測定時点での病理医全員の平均値のベースラインからの変化率（%）に関する記述統計量を用いた。同じく病理医は、1 組にした検体（ベースライン、Visit 8 及び Visit 12）の有足細胞、内皮細胞及びメサンギウム細胞内の GL-3 レベルが等しいか又は 1 組にした検体のうち各細胞型に含まれる GL-3 レベルが、他の検体と比較して「少ない」か「多い」か判定した。間質線維化尿細管萎縮（%IFTA）及び糸球体硬化には記述統計量として被験者数、平均値、SD、各時点における病理医全員の平均値の最小値及び最大値を示し、ベースラインからの変化量を計算した。
実施医療機関	8 施設（オーストラリア 1 施設、ブラジル 1 施設、フランス 1 施設、英国 2 施設、及び米国 3 施設）
試験実施期間	最初の被検者の組入れ日：2007 年 9 月 17 日 最終被験者の完了日：2012 年 9 月 8 日 治験総括報告書完成日：2014 年 12 月 18 日

17.1 被験者の内訳及び被験者背景

被験者の内訳及び被験者背景をそれぞれ表 2.7.6.17 - 2 及び表 2.7.6.17 - 3 に示す。

組み入れた被験者 23 例のうち男性は 14 例（61%）、女性は 9 例（39%）であった。同意時の年齢（中央値）は 42 歳（範囲：19～66 歳）であった。本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者は 16 例（70%、男性 11 例、女性 5 例）、反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者は 7 例（30%、男性 3 例、女性 4 例）であった。試験を完了した被験者は 17 例［男性 9 例（全例が反応性のある変異型）、女性 8 例（反応性のある変異型 4 例、反応性のない変異型 4 例）］であった。ベースライン時、一部の患者にファブリー病患者から頻繁に報告される症状（温度への不耐性、被角血管腫、四肢痛、下痢、頭痛、聴力低下、耳鳴、腹痛及び／又は蛋白尿）が見られた。これらの事象及び症状の多くは試験期間を通して持続した。

表 2.7.6.17 - 2　　FAB-CL-205 試験：被験者の内訳

Subject Disposition	**Number of Subjects n (%)**		
	Amenable mutation[a] (N=16)	**Non-amenable mutation[b] (N=7)**	**Total (N=23)**
Consented	16 (100%)	7 (100%)	23 (100%)
Treated	16 (100%)	7 (100%)	23 (100%)
Completed	13 (81.3%)	4 (57.1%)	17 (73.9%)
Discontinued	3 (18.8%)	3 (42.9)	6 (26.1)
Primary Reason for Discontinuation			
Adverse event	1 (6.3%)	0	1 (4.3%)
Protocol violation	0	0	0
Withdrew consent	1 (6.3%)	0	1 (4.3%)
Lost to Follow-up	0	0	0
Other	1 (6.3%)	3 (42.9%)	4 (17.4%)

[a] Amenable mutation = HEK responder
[b] Non-amenable mutation = HEK non-responder
Source: m5.3.4.2.5 CSR Table 10

表 2.7.6.17 - 3　　FAB-CL-205 試験：被験者背景及び HEK アッセイによる反応性　安全性解析集団

		AT1001 (N=23)
Age at consent (Years)	n	23
	Mean	43.1
	SD	11.33
	Median	42.0
	Minimum	19
	Maximum	66
Sex	Male	14 (60.9%)
	Female	9 (39.1%)
HEK	Responder	16 (69.6%)
	Non-Responder	7 (30.4%)

Produced: 01NOV2013 9:35 Source Program: DemHEK.sas
Source: m5.3.4.2.5 CSR Table 14.1.1.1.2

17.2 薬力学の結果

薬力学的アウトカム及び疾患関連アウトカムは、それぞれ本試験の副次的目的及び探索的目的であった。

17.2.1　α-Gal A

全体集団では、試験期間中、α-Gal A 活性にベースラインからの増大傾向が見られた。男性被験者では、白血球中 α-Gal A のベースラインからの増大は、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者の方が反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者より大きかった。女性被験者では、反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者と反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者間で、白血球中 α-Gal A の増大に大きな差は見られなかった（表 2.7.6.17 - 4）。

表 2.7.6.17 - 4　FAB-CL-205 試験：特定の来院時での *GLA* 変異型別及び性別の白血球中 α-Gal A 活性のベースラインからの変化量（絶対値）（nmol/hr/mg タンパク質）

Visit	Amenable Mutation						Non-amenable Mutation					
	Male			Female			Male			Female		
	n	Dose (mg)	Activity	n	Dose (mg)	Activity	n	Dose (mg)	Activity	n	Dose (mg)	Activity
Baseline[1] Mean (SD) Median Min, Max	11	150	 2.08 (2.433) 0.91 0.1, 6.6	5	150	 16.84 (7.955) 14.73 6.4, 25.1	3	150	 0.09 (0.047) 0.07 0.1, 0.1	4	150	 14.62 (8.944) 15.28 3.3, 24.7
Absolute Change from Baseline												
DEP 2 Mean (SD) Median Min, Max	10	250	 6.05 (5.234) 5.67 0.3, 14.7	5	250	 9.19 (4.150) 8.28 5.2, 14.6	3	250	 0.12 (0.123) 0.07 0.0, 0.3	4	250	 3.73 (3.398) 3.13 0.3, 8.4
DEP 3 Mean (SD) Median Min, Max	11	500	 6.05 (5.587) 5.04 0.2, 15.1	5	500	 5.36 (2.954) 5.02 1.4, 9.4	3	500	 0.06 (0.186) 0.01 -0.1, 0.3	4	500	 3.93 (1.820) 3.68 2.0, 6.3
DEP 5 Mean (SD) Median Min, Max	1 9	250 500	 6.57 (5.896) 4.92 0.3, 14.3	5	500	 13.25 (14.133) 7.53 2.4, 37.8	3	500	 0.06 (0.127) 0.02 0.0, 0.2	4	500	 5.68 (6.991) 4.63 -1.6, 15.0
Visit 8 Mean (SD) Median Min, Max	2 9	250 500	 8.51 (7.702) 6.52 0.1, 20.9	5	500	 7.53 (10.905) 8.56 -10.1, 19.8	2	500	 0.27 (0.110) 0.27 0.2, 0.4	4	500	 11.82 (8.980) 9.35 3.9, 24.6
Visit 10 Mean (SD) Median Min, Max	2 2 1 3	150 250 300 500	 9.85 (12.517) 2.59 -1.6, 31.7	2 3	150 500	 24.52 (9.186) 23.73 12.3, 37.4	-	-	NA	1 3	150 500	 11.83 (14.915) 13.02 -6.9, 28.2

Visit	Amenable Mutation						Non-amenable Mutation					
	Male			Female			Male			Female		
	n	Dose (mg)	Activity	n	Dose (mg)	Activity	n	Dose (mg)	Activity	n	Dose (mg)	Activity
Visit 12	8 1	150 300		4	150		-	-	NA	4	150	
Mean (SD) Median Min, Max			9.32 (7.537) 9.85 0.3, 19.2			10.84 (18.102) 13.84 -13.4, 29.1						20.82 (9.470) 19.69 11.3, 32.6
Visit 14	8 1	150 300		4	150		-	-	NA	4	150	
Mean (SD) Median Min, Max			5.02 (4.570) 6.62 0.0, 11.4			4.57 (8.198) 6.71 -6.8, 11.7						10.14 (7.096) 8.56 3.3, 20.1
Visit 16	8 1	150 300		4	150		-	-	NA	4	150	
Mean (SD) Median Min, Max			6.52 (7.045) 7.32 -2.1, 19.0			9.30 (6.098) 8.50 2.8, 17.4						6.95 (3.991) 6.19 3.5, 12.0
Visit 18	6 1	150 300		3	150		-	-	NA	4	150	
Mean (SD) Median Min, Max			7.88 (8.691) 9.17 -1.7, 21.2			18.31 (14.186) 10.35 9.9, 34.7						9.77 (5.071) 9.2 4.4, 16.3

150 = 150 mg QOD; 250 = 250 mg 3 days on, 4 days off; 300 = 300 mg 3 days on, 4 days off; 500 = 500 mg 3 days on, 4 days off; Amenable mutation = HEK Responder; Non-amenable mutation = HEK Non-responder;　DEP = Dose escalation period ; NA = data not available

[1] Baseline is defined as the last non-missing pre-treatment value for each subject in their respective preceding migalastat HCl Phase 2 study

Source: m5.3.4.2.5 CSR Table 11

本剤 150 mg QOD 投与により白血球中の α-Gal A 活性はおおむね増大した。本試験中に、150 mg QOD 投与から高用量で低頻度の投与（250 mg 及び 500 mg、3 日投与、4 日休薬）へ切替えたときに、白血球中の α-Gal A 活性に顕著な変化は見られなかった（表 2.7.6.17 - 5）。

表 2.7.6.17 - 5　　FAB-CL-205 試験：被験者別及び来院別の白血球中 α-Gal A 活性の変化量（nmol/hr/mg タンパク質）

Subject[a]	**Baseline**[b]	**8 Weeks following Last Dose of 150mg QOD**[c]	**8 Weeks Following Last Dose of 250mg (3 days on, 4 days off)**[d]	**8 Weeks Following Escalation to 500mg (3 days on, 4 days off)**[e]	**8 Weeks Following Last Dose of 500mg (3 days on, 4 days off)**[f]
1-0101	5.23	13.38	15.44	18.75	21.31
1-0102	4.7	19.24	19.72	17.4	34.8
1-0103	6.58	20.26	21.73	20.84	24.24
1-0104	0.98	3.96	6.03	12.62	0.06
1-0106	0.91	0.8	3.03	3.82	d/c
1-0305	0.23	0.58	0.97	2.18	0.35
2-0202	0.31	8.33	9.48	7.24	21.01
3-RF01	3.44	9.48	9.51	3.71	3.33
3-RF03	0.18	1.5	1.02	2.34	n/a
4-0201	6.39	11.93	13	13.06	18.57
4-0302	24.55	30.05	29.57	32.08	11.11
4-0305	14.73	18.52	19.09	17.08	33.07

[a] Subjects with amenable mutations
[b] Baseline value is from feeder study
[c] Subjects previously on 150 mg QOD (range approximately 8-120 weeks) (DEP 1 for most subjects)
[d] Approximately 8 weeks after escalation to 250 mg (3 days on, 4 days off) (DEP 3 for most subjects)
[e] Approximately 8 weeks after escalation to 500 mg (3 days on, 4 days off) (DEP 5 for most subjects)
[f] Approximately 8 weeks after last 500mg (3 days on, 4 days off) dose (range approximately12-20-months) (V11 for most subjects)
Source: m5.3.4.2.5 CSR Table 12

17.2.2　GL-3

本剤 150 mg QOD 投与により尿中 GL-3 濃度はおおむね減少した。150 mg QOD 投与から高用量で低頻度の投与（250 mg 及び 500 mg、3 日投与、4 日休薬）へ切替えたときに、尿中 GL-3 濃度に顕著な変化は見られなかった（表 2.7.6.17 - 6 及び表 2.7.6.17 - 7）。

表 2.7.6.17 - 6　FAB-CL-205 試験：特定の来院時での尿中 GL-3 濃度のベースラインからの変化量（絶対値、pmol/nmol PC）

Visit	PD Population			Amenable Mutation			Non-amenable Mutation		
	n	Dose (mg)	Activity	n	Dose (mg)	Activity	n	Dose (mg)	Activity
Baseline[a]	23	150		16	150		7	150	
Mean			834.39			696.31			1150.01
(SD)			(1115.983)			(1034.422)			(1313.165)
Median			336.21			315.84			408.66
Min, Max			28.1, 3875.9			28.1, 3875.9			51.7, 3565.5S
Absolute Change from Baseline									
DEP 2	23	250		16	250		7	250	
Mean			333.06			169.59			706.68
(SD)			(871.321)			(814.908)			(943.096)
Median			-5.76			-20.13			491.24
Min, Max			-795.7, 2914.3			-795.7, 2914.3			-53.9, 2714.9
DEP 3	23	500		16	500		7	500	
Mean			122.09			-47.22			509.11
(SD)			(681.023)			(534.420)			(857.536)
Median			-8.25			-16.75			148.39
Min, Max			-1703.1, 2379.8			-1703.1, 934.5			-81.5, 2379.8
DEP 5	2	250		2	250		7	500	
	21	500		14	500				
Mean			297.11			-26.81			1037.52
(SD)			(906.470)			(458.182)			(1252.455)
Median			-1.72			-17.77			517.97
Min, Max			-1131.5, 3136.2			-1131.5, 1204.4			-11.6, 3136.2
Visit 8	2	250		2	250		6	500	
	20	500		14	500				
Mean			307.58			24.31			1062.97
(SD)			(917.207)			(567.531)			(1274.973)
Median			16.76			3.41			582.51
Min, Max			-1566.9, 3399.6			-1566.9, 1206.8			-50.7, 3399.6
Visit 10	13	150		9	150		2	150	
	2	250		2	250		2	500	
	1	300		1	300				
	2	500		2	500				
Mean			-9.30			-93.97			287.07
(SD)			(395.885)			(401.964)			(193.333)
Median			10.94			-11.02			226.81
Min, Max			-1397.8, 566.4			-1397.8, 405.6			128.2, 566.4
Visit 12	16	150		12	150		4	150	
	1	300		1	300				
Mean			354.21			212.36			815.22
(SD)			(692.100)			(493.734)			(1099.556)
Median			29.53			-3.32			392.15
Min, Max			-279.8, 2442.7			-279.8, 1553.0			33.8, 2442.7
Visit 14	16	150		12	150		4	150	
	1	300		1	300				
Mean			283.41			238.83			428.30
(SD)			(444.766)			(489.672)			(243.519)
Median			58.32			2.85			355.76
Min, Max			-135.0, 1310.1			-135.0, 1310.1			231.7, 770.0

Visit	PD Population			Amenable Mutation			Non-amenable Mutation		
	n	Dose (mg)	Activity	n	Dose (mg)	Activity	n	Dose (mg)	Activity
Visit 16	151	150 300		111	150 300		4	150	
Mean			390.28			430.46			269.72
(SD)			(839.390)			(968.432)			(241.299)
Median			74.88			13.35			180.33
Min, Max			-180.9, 3161.6			-180.9, 3161.6			92.0, 626.2
Visit 18	151	150 300		111	150 300		4	150	
Mean			435.44			372.20			625.16
(SD)			(603.844)			(655.342)			(429.432)
Median			62.33			53.76			727.81
Min, Max			-45.5, 2109.2			-45.5, 2109.2			43.6, 1001.5

150 = 150 mg QOD; 250 = 250 mg 3 days on, 4 days off; 300 = 300 mg 3 days on, 4 days off; 500 = 500 mg 3 days on, 4 days off; Amenable mutation = HEK Responder; Non-amenable mutation = HEK Non-responder; PC = Phosphatidylcholine; DEP = Dose Escalation Period

[a] Baseline is defined as the last non-missing pre-treatment value for each subject in their respective preceding migalastat HCl Phase 2 study

Source: m5.3.4.2.5 CSR Table 13

表 2.7.6.17 - 7　　FAB-CL-205 試験：被験者別及び来院別の尿中 GL-3 濃度の変化量

Subject[a]	Baseline[b]	8 Weeks following Last Dose of 150mg QOD[c]	8 Weeks Following Last Dose of 250mg (3 days on, 4 days off)[d]	8 Weeks Following Escalation to 500mg (3 days on, 4 days off)[e]	8 Weeks Following Last Dose of 500mg (3 days on, 4 days off)[f]
1-0101	66.5	45.3	58.2	63.7	76.7
1-0102	49.4	40.7	53.4	47.7	72
1-0103	64.1	34	41.5	35.4	50.7
1-0104	159	89	119.4	110.4	126
1-0106	851.9	1538.3	1786.4	2056.3	d/c
1-0305	457.7	449.5	893.4	769.9	863.3
2-0202	336.2	60	123.8	45.2	468.5
3-RF01	170	177.9	98.8	153.6	279.1
3-RF03	1159.7	1355.7	1111.5	1292.6	4362.9
4-0201	502.2	217.3	90.8	253.4	427.1
4-0302	28.1	30.7	15	9	40.5
4-0305	295.5	66.4	275	104.1	325

[a] Subjects with amenable mutations

[b] Baseline value is from feeder study

[c] Subjects previously on 150 mg QOD (range approximately 8-120 weeks) (DEP 1 for most subjects)

[d] Approximately 8 weeks after escalation to 250 mg (3 days on, 4 days off) (DEP 3 for most subjects)

[e] Approximately 8 weeks after escalation to 500 mg (3 days on, 4 days off) (DEP 5 for most subjects)

[f] Approximately 8 weeks after last 500mg (3 days on, 4 days off) dose (range approximately12-20-months) (V11 for most subjects)

Source: m5.3.4.2.5 CSR Table 14

被験者 8 例の 1 組にした検体（先行試験で採取したベースライン生検及び本試験の Visit 8 に採取した 2 回目の生検）の腎臓の組織学的検査の結果、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する 5 例では、IC 中の GL-3 封入体数（中央値）に 78%の減少が見られた。7 例から採取した Visit 12 を含めて 1 組にした検体を同様に検査した結果、反応性のある *GLA* 変異型を有する 4 例では、IC 中の GL-3 封入体数（中央値）に 27%の減少が見られた。反応性のない *GLA* 変異型を有する 3 例の Visit 8 および Visit 12 の検体では、腎 IC 中の GL-3 封入体数にばらつきが見られた。その他の腎細胞中の GL-3 封入体数、%IFTA 又は糸球体硬化に特定の傾向は見られなかった。

24 時間尿中蛋白に減少傾向が見られたが、この減少には腎保護の治療（ACE 又は ARB など）の併用が交絡していると考えられる。

全母集団における eGFR の年間変化率（中央値）は試験期間中にほとんど変化せず一定であった。

17.3 安全性の結果

17.3.1　曝露状況

本試験における総曝露期間の中央値は 4.14 年（範囲：1.0～4.7 年）であり、本剤への総曝露期間は 82.7 人年であった。最も長い投与期間は、150 mg QOD 投与レジメン（DEP の前後）（42.7 人年）及び 500 mg 3 日投与、4 日休薬レジメン（31.6 人年）であった。用量及びレジメン別の曝露期間を表 2.7.6.17 - 8 に示す。

表 2.7.6.17 - 8　　FAB-CL-205 試験：曝露期間（年）

	Migalastat Hydrochloride					
	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	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 = Once every other day
Source: m5.3.4.2.5 CSR Table 20

17.3.2　有害事象

本剤の長期安全性及び忍容性の評価を本試験の主要目的とした。

試験期間中、23 例全例に TEAE が発現した。最も頻度の高い TEAE 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。13 例に 37 件の因果関係が否定できない TEAE

が発現し、治験責任医師により治験薬と関連の可能性あり、恐らく関連あり又は確実に関連ありと判断された。因果関係が否定できないと判断された大多数の TEAE は軽度であった（表 2.7.6.17 - 9）。

表 2.7.6.17 - 9　　FAB-CL-205 試験：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

Subject Number	Migalastat HCl Dose (mg) / Regimen at Onset	Adverse Events (Preferred Term)	有害事象（基本語）	Severity (Mild, Moderate, Severe)	Relationship to Study Drug (Possible, Probable or Definite)
1-0101	150 mg QOD	early satiety	早期満腹	moderate	possible
1-0102	150 mg QOD	diarrhea	下痢	mild	possible
1-0102	500 mg 3 Days on/4 Days off	muscle twitching	筋攣縮	moderate	possible
1-0103	500 mg 3 Days on/4 Days off	muscle twitching	筋攣縮	moderate	possible
1-0103	500 mg 3 Days on/4 Days off	muscle twitching	筋攣縮	moderate	possible
2-0104	500 mg 3 Days on/4 Days off	abdominal pain upper	上腹部痛	mild	probable
2-0202	250 mg 3 Days on/4 Days off	arthralgia	関節痛	moderate	possible
2-0202	250 mg 3 Days on/4 Days off	arthralgia	関節痛	mild	possible
2-0202	500 mg 3 Days on/4 Days off	confusional state	錯乱状態	severe	probable
2-0202	500 mg 3 Days on/4 Days off	intention tremor	企図振戦	severe	probable
2-0202	500 mg 3 Days on/4 Days off	arthralgia	関節痛	severe	probable
2-0202	500 mg 3 Days on/4 Days off	myalgia	筋肉痛	severe	probable
2-0202	250 mg 3 Days on/4 Days off	dizziness	浮動性めまい	severe	possible
2-0202	250 mg 3 Days on/4 Days off	arthralgia	関節痛	moderate	possible
2-0202	250 mg 3 Days on/4 Days off	overdose	過量投与	mild	definite
4-0101	500 mg 3 Days on/4 Days off	dry mouth	口内乾燥	mild	possible
4-0102	500 mg 3 Days on/4 Days off	gastric ulcer	胃潰瘍	severe	possible
4-0201	250 mg 3 Days on/4 Days off	nausea	悪心	mild	possible
4-0203	150 mg QOD	dizziness	浮動性めまい	mild	possible
4-0301	500 mg 3 Days on/4 Days off	fatigue	疲労	mild	probable
4-0301	500 mg 3 Days on/4 Days off	dizziness	浮動性めまい	mild	probable
4-0301	500 mg 3 Days on/4 Days off	blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	mild	possible
4-0301[1]	500 mg 3 Days on/4 Days off	dry mouth	口内乾燥	mild	possible
4-0301	150 mg QOD	abdominal distension	腹部膨満	mild	possible
4-0301	150 mg QOD	weight increased	体重増加	mild	possible
4-0302	500 mg 3 Days on/4 Days off	weight increased	体重増加	mild	possible

Subject Number	Migalastat HCl Dose (mg) / Regimen at Onset	Adverse Events (Preferred Term)	有害事象（基本語）	Severity (Mild, Moderate, Severe)	Relationship to Study Drug (Possible, Probable or Definite)
4-0302	500 mg 3 Days on/4 Days off	gastrointestinal disorder	胃腸障害	mild	possible
4-0302	500 mg 3 Days on/4 Days off	gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	mild	probable
4-0302	500 mg 3 Days on/4 Days off	gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	mild	possible
4-0302	500 mg 3 Days on/4 Days off	supraventricular tachycardia	上室性頻脈	mild	possible
4-0305	250 mg 3 Days on/4 Days off	somnolence	傾眠	mild	possible
4-0305	500 mg 3 Days on/4 Days off	oedema peripheral	末梢性浮腫	mild	possible
4-0402	250 mg 3 Days on/4 Days off	headache	頭痛	moderate	possible
4-0402	250 mg 3 Days on/4 Days off	headache	頭痛	moderate	possible
4-0402	500 mg 3 Days on/4 Days off	AV block	房室ブロック	mild	possible
4-0402	500 mg 3 Days on/4 Days off	headache	頭痛	moderate	possible
4-0402	500 mg 3 Days on/4 Days off	pain in extremity	四肢痛	moderate	possible

[1] Subject 4-301 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.

Source: m5.3.4.2.5 CSR Table 24

因果関係が否定できない TEAE の発現頻度は、150 mg QOD レジメンと比較して 250 mg 投与レジメン（3 日投与、4 日休薬）及び 500 mg（3 日投与、4 日休薬）投与レジメンの方が高かった（表 2.7.6.17 - 10）。

表 2.7.6.17 - 10　FAB-CL-205 試験：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の用量別発現率

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-yrs)	42.7	6.1	31.6
# TEAEs	5	9	23
TEAE Rate (# TEAEs/treatment-yr)	0.12	1.48	0.73

Source: m5.3.4.2.5 CSR Table 25

治験薬と確実に関連ありと判定された TEAE は過量投与（1 件）のみであった。本事象は単回の超過投与で、重症度は軽度であった。この過量投与に伴う有害事象の報告はなく、被験者は本試験を継続した。重度の TEAE を発現した被験者は 9 例であった。うち、3 例は重度の TEAE を 1 回発現し、6 例は複数回発現した。

試験期間中に死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象を発現した被験者は 7 例で、いずれも治験薬との因果関係は否定された。うち 1 例は、重篤な有害事象となった脳血管発作（脳卒中）及び心室細動を発現して試験を中止したが、治験薬と関連なしと判定された。別の 2 例は、本剤 500 mg（3 日投与、4 日休薬）の投与中に TEAE を発現し、用量を減量した。

個々の被験者から報告されたファブリー病の事象と症状の多くは試験期間を通して持続した。

試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象を表 2.7.6.17 - 11 に、試験治療下で発現した因果関係ごとの有害事象を表 2.7.6.17 - 12 に示す。

17.3.3　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

17.3.3.1　死亡

本試験中に死亡した被験者はいなかった。

17.3.3.2　その他の重篤な有害事象

7 例に 23 件の重篤な有害事象が発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定された。うち 1 例は、脳血管発作（脳卒中）及び心室細動により試験を中止したが、治験薬と関連なしと判定された。これら被験者の叙述は本項 17.5.2 に記載した。

17.3.3.3　　その他の重要な有害事象

被験者番号 2-0104 は、重篤な有害事象となった脳血管発作（脳卒中）及び心室細動により試験を中止した。事象発現時、被験者は本剤 150 mg QOD 投与を受けていた。本被験者に発現した他の重篤な有害事象は、脱水、栄養障害及び嚥下性肺炎、被験者が試験を中止した後に発現した。いずれの事象も回復したが、脳卒中には後遺症が残った。

17.3.4　臨床検査値

臨床検査値及び定量検査の結果に一定の傾向は認められなかった。

17.3.5　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見

バイタルサイン、体重、及び心電図の定性及び定性検査の結果に一定の傾向は認められなかった。

17.4 結論

ファブリー病の男性及び女性患者への本剤の長期投与は、おおむね安全で忍容性も良好であった。250 mg 及び 500 mg の 3 日投与、4 日休薬レジメンでは、150 mg QOD レジメンと比較して因果関係が否定できない有害事象の発現頻度が高かった。

PD の評価で見られた α-Gal A 活性の増大及び尿中 GL-3 の減少の傾向は、150 mg QOD 投与で最大となり、250 mg 又は 500 mg の 3 日投与、4 日休薬レジメンでは上回るベネフィットはなかった。試験期間中に eGFR の年間変化率は、ほとんど変化が見られなかった。

本試験での安全性及び PD のデータから、150 mg QOD 投与レジメンのベネフィット/リスク比は最良であった。したがって、この用量を第 3 相比較対照試験での更なる評価のために選択した。

17.5 付録

17.5.1　TEAE

表 2.7.6.17 - 11　　FAB-CL-205 試験：試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類 基本語	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%)

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類 基本語	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)
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%)
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%)

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類 基本語	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)
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%)

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類 基本語	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)
OEDEMA	浮腫	1	1 (4.3%)
SENSATION OF FOREIGN BODY	異物感	1	1 (4.3%)
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%)

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類 基本語	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)
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	膣感染	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%)
LIGAMENT SPRAIN	靱帯捻挫	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%)

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類 基本語	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)
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	器官別大分類 基本語	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%)

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類 基本語	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)
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%)
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%)

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類 基本語	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)
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	器官別大分類 基本語	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%)

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類 基本語	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)
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 2.7.6.17 - 12 FAB-CL-205 試験：試験治療下で発現した因果関係ごとの有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類 基本語	Unrelated		Unlikely		Possible		Probable		Definite	
		Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)
Number of subjects with at least one TEAE			20 (87.0%)		21 (91.3%)		12 (52.2%)		4 (17.4%)		1 (4.3%)
Total number of TEAEs		222		289		24		8		1	
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害	2	2 (8.7%)	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
LYMPHADENOPATHY	リンパ節症	1	1 (4.3%)	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
ANAEMIA	貧血	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
CARDIAC DISORDERS	心臓障害	11	3 (13.0%)	12	9 (39.1%)	2	2 (8.7%)	0	0	0	0
PALPITATIONS	動悸	0	0	6	5 (21.7%)	0	0	0	0	0	0
ATRIAL FIBRILLATION	心房細動	1	1 (4.3%)	2	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
ATRIAL FLUTTER	心房粗動	3	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
TACHYCARDIA	頻脈	3	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
ATRIOVENTRICULAR BLOCK	房室ブロック	1	1 (4.3%)	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0
SINUS BRADYCARDIA	洞性徐脈	1	1 (4.3%)	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
BRADYCARDIA	徐脈	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
CARDIAC FAILURE	心不全	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
CARDIAC FAILURE CONGESTIVE	うっ血性心不全	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
CARDIAC FLUTTER	心粗動	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA	上室性頻脈	0	0	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0
VENTRICULAR FIBRILLATION	心室細動	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
CONGENITAL, FAMILIAL AND GENETIC DISORDERS	先天性、家族性および遺伝性障害	1	1 (4.3%)	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
FABRY'S DISEASE	ファブリ病	1	1 (4.3%)	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害	3	3 (13.0%)	15	4 (17.4%)	0	0	0	0	0	0
EAR PAIN	耳痛	0	0	12	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
VERTIGO	回転性めまい	1	1 (4.3%)	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
HEARING IMPAIRED	聴覚障害	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
TINNITUS	耳鳴	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類 基本語	Unrelated		Unlikely		Possible		Probable		Definite	
		Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)
TYMPANIC MEMBRANE HYPERAEMIA	鼓膜充血	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
VERTIGO POSITIONAL	頭位性回転性めまい	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
ENDOCRINE DISORDERS	内分泌障害	2	2 (8.7%)	2	2 (8.7%)	0	0	0	0	0	0
CUSHINGOID	クッシング様	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
GOITRE	甲状腺腫	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
HYPERTHYROIDISM	甲状腺機能亢進症	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
HYPOTHYROIDISM	甲状腺機能低下症	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
EYE DISORDERS	眼障害	2	2 (8.7%)	5	4 (17.4%)	0	0	0	0	0	0
VISION BLURRED	霧視	1	1 (4.3%)	3	2 (8.7%)	0	0	0	0	0	0
EYE PRURITUS	眼そう痒症	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
GLAUCOMA	緑内障	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
VISUAL IMPAIRMENT	視力障害	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	10	5 (21.7%)	26	13 (56.5%)	7	6 (26.1%)	2	2 (8.7%)	0	0
DIARRHOEA	下痢	2	1 (4.3%)	3	3 (13.0%)	1	1 (4.3%)	0	0	0	0
ABDOMINAL PAIN UPPER	上腹部痛	1	1 (4.3%)	3	3 (13.0%)	0	0	1	1 (4.3%)	0	0
ABDOMINAL PAIN	腹痛	1	1 (4.3%)	3	3 (13.0%)	0	0	0	0	0	0
GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	胃食道逆流性疾患	2	2 (8.7%)	1	1 (4.3%)	0	0	1	1 (4.3%)	0	0
VOMITING	嘔吐	1	1 (4.3%)	3	3 (13.0%)	0	0	0	0	0	0
NAUSEA	悪心	0	0	2	1 (4.3%)	1	1 (4.3%)	0	0	0	0
ABDOMINAL DISTENSION	腹部膨満	1	1 (4.3%)	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0
ABDOMINAL PAIN LOWER	下腹部痛	1	1 (4.3%)	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
CONSTIPATION	便秘	0	0	2	2 (8.7%)	0	0	0	0	0	0
DRY MOUTH	口内乾燥	0	0	0	0	2	2 (8.7%)	0	0	0	0
ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
DYSPEPSIA	消化不良	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
GASTRIC ULCER	胃潰瘍	0	0	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類 基本語	Unrelated		Unlikely		Possible		Probable		Definite	
		Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)
GASTRITIS	胃炎	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDER	胃腸障害	0	0	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0
GASTROINTESTINAL PAIN	消化器痛	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
GINGIVAL ULCERATION	歯肉潰瘍	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
MOUTH ULCERATION	口腔内潰瘍形成	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
OESOPHAGITIS	食道炎	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
PEPTIC ULCER	消化性潰瘍	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
TOOTHACHE	歯痛	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	全身障害および投与局所様態	18	8 (34.8%)	16	9 (39.1%)	2	2 (8.7%)	1	1 (4.3%)	0	0
FATIGUE	疲労	2	2 (8.7%)	5	5 (21.7%)	0	0	1	1 (4.3%)	0	0
OEDEMA PERIPHERAL	末梢性浮腫	3	2 (8.7%)	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0
PYREXIA	発熱	1	1 (4.3%)	3	2 (8.7%)	0	0	0	0	0	0
ASTHENIA	無力症	3	2 (8.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
CHEST PAIN	胸痛	1	1 (4.3%)	2	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
INFLUENZA LIKE ILLNESS	インフルエンザ様疾患	2	1 (4.3%)	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
IRRITABILITY	易刺激性	1	1 (4.3%)	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
MALAISE	倦怠感	0	0	2	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
PAIN	疼痛	2	2 (8.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
CHEST DISCOMFORT	胸部不快感	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
EARLY SATIETY	早期満腹	0	0	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0
FEELING COLD	冷感	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
NON-CARDIAC CHEST PAIN	非心臓性胸痛	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
OEDEMA	浮腫	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
SENSATION OF FOREIGN BODY	異物感	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	免疫系障害	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
HYPERSENSITIVITY	過敏症	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類 基本語	Unrelated		Unlikely		Possible		Probable		Definite	
		Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	45	14 (60.9%)	20	9 (39.1%)	0	0	0	0	0	0
NASOPHARYNGITIS	鼻咽頭炎	7	3 (13.0%)	2	2 (8.7%)	0	0	0	0	0	0
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	上気道感染	8	4 (17.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
INFLUENZA	インフルエンザ	2	2 (8.7%)	4	4 (17.4%)	0	0	0	0	0	0
SINUSITIS	副鼻腔炎	5	4 (17.4%)	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	5	3 (13.0%)	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
BRONCHITIS	気管支炎	0	0	4	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
CYSTITIS	膀胱炎	1	1 (4.3%)	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
HERPES ZOSTER	帯状疱疹	2	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	下気道感染	1	1 (4.3%)	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
RHINITIS	鼻炎	1	1 (4.3%)	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
SKIN INFECTION	皮膚感染	2	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
BACTERIAL INFECTION	細菌感染	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
CANDIDA PNEUMONIA	カンジダ性肺炎	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
CANDIDURIA	カンジダ尿	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
DIVERTICULITIS	憩室炎	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
EAR INFECTION	耳感染	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
EYE INFECTION	眼感染	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
FUNGAL INFECTION	真菌感染	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
GASTROENTERITIS	胃腸炎	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
GASTROENTERITIS VIRAL	ウイルス性胃腸炎	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
GENITAL INFECTION BACTERIAL	細菌性性器感染	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
GINGIVAL ABSCESS	歯肉膿瘍	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
LOCALISED INFECTION	限局性感染	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
ORAL HERPES	口腔ヘルペス	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
PHARYNGITIS	咽頭炎	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類 基本語	Unrelated		Unlikely		Possible		Probable		Definite	
		Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)
TOOTH INFECTION	歯感染	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
VAGINAL INFECTION	膣感染	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症	22	9 (39.1%)	3	3 (13.0%)	0	0	0	0	1	1 (4.3%)
SKIN INJURY	皮膚損傷	5	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
LIMB INJURY	四肢損傷	3	2 (8.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
ANKLE FRACTURE	足関節部骨折	2	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
FALL	転倒・転落	2	2 (8.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
POST PROCEDURAL HAEMATURIA	処置後血尿	1	1 (4.3%)	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
ARTHROPOD BITE	節足動物咬傷	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
FOOT FRACTURE	足骨折	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
JOINT DISLOCATION	関節脱臼	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
LIGAMENT SPRAIN	靭帯捻挫	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
MUSCLE STRAIN	筋挫傷	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
OVERDOSE	過量投与	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (4.3%)
PERIRENAL HAEMATOMA	腎周囲血腫	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
POST PROCEDURAL HAEMORRHAGE	処置後出血	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
PROCEDURAL PAIN	処置による疼痛	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
RENAL HAEMATOMA	腎血腫	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
SOFT TISSUE INJURY	軟部組織損傷	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
TIBIA FRACTURE	脛骨骨折	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
INVESTIGATIONS	臨床検査	9	5 (21.7%)	21	7 (30.4%)	3	2 (8.7%)	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	3	2 (8.7%)	0	0	0	0	0	0
PLATELET COUNT INCREASED	血小板数増加	1	1 (4.3%)	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
WEIGHT INCREASED	体重増加	0	0	0	0	2	2 (8.7%)	0	0	0	0
BLOOD CHLORIDE INCREASED	血中クロール増加	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類 基本語	Unrelated		Unlikely		Possible		Probable		Definite	
		Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)
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%)	0	0	0	0	0	0	0	0
BLOOD CREATININE DECREASED	血中クレアチニン減少	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
BLOOD CREATININE INCREASED	血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0
BLOOD FOLATE DECREASED	血中葉酸減少	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
BLOOD GLUCOSE INCREASED	血中ブドウ糖増加	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
BLOOD LACTATE DEHYDROGENASE INCREASED	血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
BLOOD THYROID STIMULATING HORMONE DECREASED	血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
BLOOD UREA DECREASED	血中尿素減少	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
C-REACTIVE PROTEIN INCREASED	C-反応性蛋白増加	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
CREATININE RENAL CLEARANCE INCREASED	腎クレアチニン・クリアランス増加	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
ELECTROCARDIOGRAM T WAVE ABNORMAL	心電図異常 T 波	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
ELECTROCARDIOGRAM T WAVE INVERSION	心電図 T 波逆転	0	0	1	1 (4.3%)	0	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	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
HAEMATOCRIT DECREASED	ヘマトクリット減少	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
HEART RATE IRREGULAR	心拍数不整	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
SCAN	スキャン	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
THYROXINE FREE DECREASED	遊離サイロキシン減少	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
TROPONIN I INCREASED	トロポニン I 増加	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
URINE ALBUMIN/CREATININE RATIO INCREASED	尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
URINE LEUKOCYTE ESTERASE POSITIVE	尿中白血球エステラーゼ陽性	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
URINE PROTEIN/CREATININE RATIO INCREASED	尿中蛋白／クレアチニン比増加	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類 基本語	Unrelated		Unlikely		Possible		Probable		Definite	
		Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)
VENOUS PRESSURE JUGULAR INCREASED	頚静脈圧上昇	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
VIBRATION TEST ABNORMAL	振動検査異常	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
WHITE BLOOD CELL COUNT INCREASED	白血球数増加	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
WHITE BLOOD CELLS URINE POSITIVE	尿中白血球陽性	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害	7	3 (13.0%)	4	2 (8.7%)	0	0	0	0	0	0
VITAMIN D DEFICIENCY	ビタミン D 欠乏	1	1 (4.3%)	2	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
GOUT	痛風	0	0	2	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
DEHYDRATION	脱水	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
FOLATE DEFICIENCY	葉酸欠乏	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
HYPERGLYCAEMIA	高血糖	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
IRON DEFICIENCY	鉄欠乏	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
MALNUTRITION	栄養障害	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
VITAMIN B12 DEFICIENCY	ビタミン B12 欠乏	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	37	13 (56.5%)	41	9 (39.1%)	4	3 (13.0%)	2	1 (4.3%)	0	0
PAIN IN EXTREMITY	四肢痛	4	1 (4.3%)	16	4 (17.4%)	1	1 (4.3%)	0	0	0	0
ARTHRALGIA	関節痛	8	6 (26.1%)	3	2 (8.7%)	0	0	1	1 (4.3%)	0	0
BACK PAIN	背部痛	5	5 (21.7%)	6	3 (13.0%)	0	0	0	0	0	0
MYALGIA	筋肉痛	3	2 (8.7%)	2	2 (8.7%)	0	0	1	1 (4.3%)	0	0
JOINT SWELLING	関節腫脹	0	0	4	2 (8.7%)	0	0	0	0	0	0
FLANK PAIN	側腹部痛	3	3 (13.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
MUSCLE SPASMS	筋痙縮	2	2 (8.7%)	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
MUSCLE TWITCHING	筋攣縮	0	0	0	0	3	2 (8.7%)	0	0	0	0
MUSCULAR WEAKNESS	筋力低下	0	0	3	2 (8.7%)	0	0	0	0	0	0
MUSCULOSKELETAL PAIN	筋骨格痛	3	2 (8.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類 基本語	Unrelated		Unlikely		Possible		Probable		Definite	
		Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)
OSTEOARTHRITIS	骨関節炎	3	2 (8.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
INTERVERTEBRAL DISC PROTRUSION	椎間板突出	2	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN	筋骨格系胸痛	0	0	2	2 (8.7%)	0	0	0	0	0	0
NECK PAIN	頚部痛	0	0	2	2 (8.7%)	0	0	0	0	0	0
BURSITIS	滑液包炎	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
FOOT DEFORMITY	足変形	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
LIMB DISCOMFORT	四肢不快感	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
OSTEOPOROSIS	骨粗鬆症	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
PLANTAR FASCIITIS	足底筋膜炎	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
TENDONITIS	腱炎	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	16	7 (30.4%)	83	10 (43.5%)	6	4 (17.4%)	2	2 (8.7%)	0	0
HEADACHE	頭痛	3	2 (8.7%)	56	3 (13.0%)	3	1 (4.3%)	0	0	0	0
LETHARGY	嗜眠	0	0	9	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
PARAESTHESIA	錯感覚	0	0	5	3 (13.0%)	0	0	0	0	0	0
DIZZINESS	浮動性めまい	0	0	1	1 (4.3%)	2	2 (8.7%)	1	1 (4.3%)	0	0
TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK	一過性脳虚血発作	0	0	3	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
BALANCE DISORDER	平衡障害	2	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
MIGRAINE	片頭痛	0	0	2	2 (8.7%)	0	0	0	0	0	0
SYNCOPE	失神	2	2 (8.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
TREMOR	振戦	0	0	2	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
CAROTID ARTERY STENOSIS	頚動脈狭窄	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
CEREBROVASCULAR ACCIDENT	脳血管発作	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
COGNITIVE DISORDER	認知障害	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
DIZZINESS POSTURAL	体位性めまい	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
DYSARTHRIA	構語障害	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
ESSENTIAL TREMOR	本態性振戦	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類 基本語	Unrelated		Unlikely		Possible		Probable		Definite	
		Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)
HYPERREFLEXIA	反射亢進	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
HYPOAESTHESIA	感覚鈍麻	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
INTENTION TREMOR	企図振戦	0	0	0	0	0	0	1	1 (4.3%)	0	0
MEMORY IMPAIRMENT	記憶障害	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
MYOCLONUS	ミオクローヌス	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
NEURALGIA	神経痛	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
PERONEAL NERVE PALSY	腓骨神経麻痺	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
RESTLESS LEGS SYNDROME	下肢静止不能症候群	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
SENSORY LOSS	感覚消失	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
SOMNOLENCE	傾眠	0	0	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害	6	3 (13.0%)	8	4 (17.4%)	0	0	1	1 (4.3%)	0	0
INSOMNIA	不眠症	2	2 (8.7%)	3	2 (8.7%)	0	0	0	0	0	0
ANXIETY	不安	3	2 (8.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
DEPRESSION	うつ病	1	1 (4.3%)	2	2 (8.7%)	0	0	0	0	0	0
DEPRESSED MOOD	抑うつ気分	0	0	2	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
CONFUSIONAL STATE	錯乱状態	0	0	0	0	0	0	1	1 (4.3%)	0	0
HALLUCINATION, AUDITORY	幻聴	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
RENAL AND URINARY DISORDERS	腎および尿路障害	8	6 (26.1%)	3	2 (8.7%)	0	0	0	0	0	0
HAEMATURIA	血尿	3	2 (8.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
DYSURIA	排尿困難	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
HYDRONEPHROSIS	水腎症	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
NEPHROLITHIASIS	腎結石症	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
RENAL COLIC	腎仙痛	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
RENAL PAIN	腎臓痛	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
URETHRAL DISCHARGE	尿道分泌物	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
URINARY INCONTINENCE	尿失禁	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
URINARY RETENTION	尿閉	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類 基本語	Unrelated		Unlikely		Possible		Probable		Definite	
		Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	生殖系および乳房障害	1	1 (4.3%)	2	2 (8.7%)	0	0	0	0	0	0
BREAST MASS	乳房腫瘤	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
MENSTRUATION IRREGULAR	不規則月経	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
PELVIC PAIN	骨盤痛	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	7 (30.4%)	13	6 (26.1%)	0	0	0	0	0	0
OROPHARYNGEAL PAIN	口腔咽頭痛	1	1 (4.3%)	8	2 (8.7%)	0	0	0	0	0	0
COUGH	咳嗽	2	1 (4.3%)	2	2 (8.7%)	0	0	0	0	0	0
EPISTAXIS	鼻出血	2	1 (4.3%)	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
DYSPNOEA	呼吸困難	1	1 (4.3%)	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
SINUS CONGESTION	副鼻腔うっ血	2	2 (8.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
NASAL CONGESTION	鼻閉	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
PNEUMONIA ASPIRATION	嚥下性肺炎	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
SNEEZING	くしゃみ	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
SNORING	いびき	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	5	5 (21.7%)	11	5 (21.7%)	0	0	0	0	0	0
DRY SKIN	皮膚乾燥	1	1 (4.3%)	2	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
DERMAL CYST	皮膚嚢腫	2	2 (8.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
RASH	発疹	1	1 (4.3%)	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
SKIN WARM	皮膚熱感	0	0	2	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
ALOPECIA	脱毛症	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
EPHELIDES	雀卵斑	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
HYPERHIDROSIS	多汗症	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
PRURITUS	そう痒症	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
PRURITUS GENERALISED	全身性そう痒症	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
PURPURA	紫斑	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類 基本語	Unrelated		Unlikely		Possible		Probable		Definite	
		Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)	Number of Events	Number of Subjects[1] (N=23)
SKIN DISORDER	皮膚障害	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	外科および内科処置	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
KNEE OPERATION	膝手術	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
VASCULAR DISORDERS	血管障害	4	3 (13.0%)	2	2 (8.7%)	0	0	0	0	0	0
HAEMATOMA	血腫	2	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
DEEP VEIN THROMBOSIS	深部静脈血栓症	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
HYPOTENSION	低血圧	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
ORTHOSTATIC HYPOTENSION	起立性低血圧	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
VARICOSE VEIN	静脈瘤	1	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0

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
If an AE occurs more than once within a preferred term, it is counted only under the most severe relationship category
Produced: 01NOV2013 9:35 Source Program: T_AE6.sas
Source: m5.3.4.2.5 CSR Section 14,Table 14.3.1.1.7

17.5.2　死亡及び重篤な有害事象発現例の叙述

被験者番号：2-0202

PROTOCOL: FAB-CL-205　　SITE: 05	SUBJECT: 0202
SAE Case ID: AMI_10	Event Term: ペースメーカーに対する知覚の高まり（Increased Awareness of Pacemaker）
SAE Start Date: 16 October 2008	SAE Stop Date: 20 October 2008

ファブリー病歴を有する 6[redacted] 歳の白人男性が、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非盲検延長投与試験に参加した。本剤の初回投与は、Amicus 社のファブリー病対象の先行臨床試験、FAB-CL-202 において 2007 年 4 月 26 日に開始された。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 250 mg、3 日投与、4 日休薬であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は事象発現の 4 日前、2008 年 10 月 12 日であった。

2008 年 10 月 16 日（治験薬投与 540 日目）、ペースメーカー作動に対する知覚の高まり（異物感）が発現した。症状は浮動性めまい及び動悸として 2008 年 10 月 14 日に始まり、被験者は胸がバクバクする感覚と説明した。これに付随して悪心及び時々の鋭い左側胸部不快感も見られた。息切れ、胸膜痛又は労作の随伴はなかった。被験者は、3 日間の観察のため入院した。

入院中、血圧は 154/86 で体位による血圧低下はなく、心拍数は 64 bpm 及び呼吸数は 16/分と正常であった。胸部の聴診では両側ともクリアーであり、大気中での酸素飽和圧は 100%であった。心電図検査では心拍数 66 bpm であった。トロポニン T は 0.1～0.12 ng/ml（正常範囲：<0.06 ng/ml）であり、これは 2007 年 7 月に記録された値と同等であった。

200[redacted] 年 10 月 20 日、ペースメーカー検査が行われ、異所性が検出された［心臓科の診察で以前、被験者の症状は早期心房期外収縮（premature atrial beats）及び逆行性伝導と関係があると判断されている］。心房細動を示すエビデンスは見られなかった。

治験責任医師は、被験者の症状はペースメーカーに対する知覚によるものであり、徐脈が長期間続いた結果、洞調律が正常化したときに不快感が生じたものと考えた。心臓科の診察で、被験者がペースメーカーの作動にかなり敏感であることが確認され、症状は不安に伴うことが示唆された。ペースメーカーが 60 bpm に再プログラムされた。

治験薬に関する処置はなかった。

ペースメーカーに対する知覚の高まりは 2008 年 10 月 20 日に回復した。

関連する既往歴として、洞性徐脈、肥大型心筋症、LDH 上昇、心房細動、右脚ブロック、左脚ブロック、トロポニン増加、第一度 AV ブロック（first degree AV block）、三束ブロックを有していた。本事象発現時の併用薬には、amiodarone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、frusemide（開始日：19[redacted] 年[redacted] 月）、domperidone（開始日：19[redacted] 年[redacted] 月）、omeprazole（開始日：19[redacted] 年[redacted] 月）、oxazepam（開始日：20[redacted] 年）、quinine sulphate（開始日：19[redacted] 年）、simvastatin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、spironolactone（開始日：19[redacted] 年）、triazolam（開始日：20[redacted] 年）、warfarin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、levothyroxine sodium（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、gaviscon（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象の結果入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は治験担当医師の評価に同意した。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書、完了クエリー報告書（治験責任医師署名日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、心臓病専門医によるレター、退院時要約、ペースメーカー報告書、ファイルに関する覚え書き

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：完了クエリー報告書（治験責任医師署名日：2009 年 1 月 12 日）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：完了クエリー報告書（治験責任医師署名日：2009 年 4 月 30 日）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：心臓病専門医報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：Amicus DCF

被験者番号：2-0202

PROTOCOL: FAB-CL-205　　SITE: 05	SUBJECT: 0202
SAE Case ID: AMI_13	Event Term: ブロックを伴う心房粗動（atrial flutter with block）
SAE Start Date: 12 January 2009	SAE Stop Date: 21 January 2009

ファブリー病歴を有する 6[redacted] 歳の白人男性が、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非盲検延長投与試験に参加した。本剤の初回投与は、Amicus 社のファブリー病対象の先行臨床試験、FAB-CL-202 において 2007 年 4 月 26 日に開始された。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 250 mg、3 日投与、4 日休薬であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は事象発現の 1 日前、2009 年 1 月 11 日であった。

2009 年 1 月 12 日（治験薬投与 628 日目）、動悸が突然発現した。検査によると心拍数は 120 bpm であったが、体温は 37ºC と正常であった。血圧の記録はなかった。pCO_2 は 49 mmHg（正常範囲：35～45 mmHg）、pO_2 は 32 mmHg（正常範囲：75～100 mmHg）、酸素飽和は 61%（正常範囲：95～100%）であった。クレアチンキナーゼ（CK）は 269 IU/L（正常範囲：30～200 IU/L）及びトロポニン I は 0.46 µg/L（正常範囲：0.0～0.04 µg/L）であった。CK-MB の報告はなかった。心電図検査が行われ、2：1 の AV ブロックを伴う心房粗動が検出された。電解質（Na、K、HCO_3、Cl）、白血球及びヘモグロビンはいずれも正常範囲内であった。血小板数は 137×10^9/L（正常範囲：$100\sim400\times10^9$/L）であった。INR は 2.0（正常範囲：0.8～1.3）であった。クレアチニンは 190 µmol/L（正常範囲：64～104 µmol/L）、eGFR は 33 mL/分であり、いずれもベースラインから変化は見られなかった。

Metoprolol 25 mg の 1 日 2 回投与が行なわれた。2009 年 1 月 12 日、digoxin が 1 日投与された。ペースメーカーの機能は正常であった。

本事象発現時、被験者には至適用量を下回る用量の amiodarone（50 mg 1 日 2 回）が投与されていた。以前、amiodarone が被験者の甲状腺機能低下症を悪化させると判断され、そのため、用量が減量されていた。被験者は病院に 1 日入院した後、2009 年 1 月 13 日に退院した。退院時、本事象は回復していたと判断され、その原因はファブリー病の心筋症（Fabry cardiomyopathy）、甲状腺障害及び amiodarone とされた。

2009 年 1 月 19 日、動悸の別のエピソードが発現した。2009 年 1 月 20 日の朝、被験者は入院した。心電図検査により、心室拍数低下にも関わらず不整脈の持続が検出された。CK は、2009 年 1 月 12 日の 269 IU/L に対し 409 IU/L に上昇した。トロポニン I は 0.37 µg/L であった。電解質（Na、K、HCO_3、Cl）、白血球及びヘモグロビンはいずれも正常範囲内であった。血小板数は 106×10^9/L であった。クレアチニンは 199 µmol/L、eGFR は 32 mL/分であり、入院前から基本的に変化なしであった。

2 回目の入院後、本事象の原因がファブリー病の心筋症（Fabry cardiomyopathy）と甲状腺機能低下症のみと判定された。洞調律への除細動が成功し、被験者は 2009 年 1 月 21 日に退院した。

治験薬に関する処置はなかった。

ブロックを伴う心房粗動（atrial flutter with block）の事象は 2009 年 1 月 21 日に回復した。

関連する既往歴として洞性徐脈、肥大型心筋症、LDH 上昇、心房細動、右脚ブロック、左脚ブロック、トロポニン増加、第一度 AV ブロック（first degree AV block）、三束ブロックを有していた。本事象発現時の併用薬には、amiodarone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、frusemide（開始日：19[redacted] 年[redacted] 月）、domperidone（開始日：19[redacted] 年[redacted] 月）、omeprazole（開始日：19[redacted] 年[redacted] 月）、oxazepam（開始日：20[redacted] 年）、quinine sulphate（開始日：19[redacted] 年）、simvastatin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、spironolactone（開始日：19[redacted] 年）、triazolam（開始日：20[redacted] 年）、warfarin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、levothyroxine sodium（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、gaviscon（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象の結果入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は治験担当医師の評価に同意した。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書、完了クエリー報告書（治験責任医師署名日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、臨床検査結果、ECG 打ち出し

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：SAE に至った症例 AMI_17 と AMI_13 を統合：治験依頼者と QPV が交わした電子メール、ファイルに関する覚え書き

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：治験依頼者と治験責任医師が交わした電子メール

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書、完了クエリー報告書（治験責任医師署名日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、臨床検査結果、ECG 打ち出し、退院時要約、心臓病専門医報告書、Holter モニター報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：心臓病専門医報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：ECG 打ち出し、恒久的ペースメーカーチェック、Cardiac Tech Note

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：Amicus DCF

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（実施医療機関のファックス送付 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）：完了クエリー報告書（治験責任医師署名日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

被験者番号：2-0202

PROTOCOL: FAB-CL-205　　SITE: 05	SUBJECT: 0202
SAE Case ID: AMI_22	Event Term: 粗動を伴う心房細動（atrial fibrillation with flutter）
SAE Start Date: 23 September 2009	SAE Stop Date: 24 September 2009

ファブリー病歴を有する6[redacted]歳の白人男性が、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非盲検延長投与試験に参加した。本剤の初回投与は、Amicus社のファブリー病対象の先行臨床試験、FAB-CL-202において2007年4月26日に開始された。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は250 mg、3日投与、4日休薬であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は事象発現の3日前、2009年9月20日であった。

2009年9月23日（治験薬投与882日目）、被験者は、動悸、息切れ、悪心、発汗、頭部ふらふら感及び倦怠感を呈し受診した。関連した胸痛、咳嗽又はくるぶし浮腫は見られなかった。診察によると、血圧は165/95、心拍数は90 bpmで、微弱な収縮期性心雑音が聴かれた。心電図検査により右脚ブロックが検出された。P波は視認されなかった。被験者を診た心臓科助手は、心房粗動と診断し、虚血性イベントの可能性は低いと結論付けた。その後行った心電図検査で心房粗動が検出された。4時間にわたり被験者の観察が行われ、ペーシング調律により心拍数60 bpmに自己回復した。

2009年9月24日に報告のあった臨床検査結果は、C反応性タンパク8.5 mg/L（正常範囲：0～8 mg/L）、尿素16.2 mmol/L（正常範囲：2.5～8.3 mmol/L）、クレアチニン223 µmol/L（正常範囲：64～104 µmol/L）、トロポニンI 0.36 µg/L（正常範囲：0.0～0.04 µg/L）及びINR 2.0（正常範囲：0.8～1.3）であった。数は7.7×10^9/L（正常範囲：$4.0\sim11.0\times10^9$/L）、ヘモグロビンは17.7 g/L（正常範囲：13～17 g/L）、ナトリウムは140 mmol/L（正常範囲：135～145 mmol/L）、カリウムは5.3 mmol/L（正常範囲：3.5～5.5 mmol/L）であった。

2009年9月24日、胸部X線検査により心拡大が検出され、反復心電図検査により、右脚ブロックを伴うペーシング洞調律が検出された。洞調律は維持され、同日、被験者は退院した。

2009年9月29日、被験者は心臓病専門医の診察を受けた。心拍数は60 bpm、血圧は仰臥位が120/70、座位が115/80であった。頸静脈圧は+3 cmで、前回の来院時から変化は見られなかった。下肢浮腫は見られなかった。心電図検査により二腔ペーシングが確認された。微弱な収縮期性心雑音が聴かれたが胸部はクリアーであった。

被験者は、忍容性の良くない再発心房細動及び高用量のβ遮断薬に対する耐性不良の既往歴を有していた。Amiodaroneが200 mg連日投与に増量された。

治験薬に関する処置はなかった。

心房細動の事象は2009年9月24日に回復した。

関連する既往歴として洞性徐脈、肥大型心筋症、LDH上昇、心房細動、右脚ブロック、左脚ブロック、トロポニン増加、第一度AVブロック（first degree AV block）、三束ブロックを有していた。本事象発現時の併用薬にはamiodarone（開始日：20[redacted]年[redacted]月）、frusemide（開始日：19[redacted]年[redacted]月）、domperidone（開始日：19[redacted]年[redacted]月）、omeprazole（開始日：19[redacted]年[redacted]月）、oxazepam

（開始日：20[redacted] 年）、quinine sulphate（開始日：19[redacted] 年）、simvastatin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、spironolactone（開始日：19[redacted] 年）、triazolam（開始日：20[redacted] 年）、warfarin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、levothyroxine sodium（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、gaviscon（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、metoprolol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象の結果入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は治験担当医師の評価に同意した。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（退院時要約、経過記録、ECG 打ち出し、心臓病専門医報告書など）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：完了クエリー報告書（治験責任医師署名日：20[redacted] 年[redacted] 月 6 日）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：Amicus DCF

被験者番号：2-0202

PROTOCOL: FAB-CL-205　　SITE: 05	SUBJECT: 0202
SAE Case ID: AMI_23	Event Term: 症候性心房粗動（symptomatic atrial flutter）
SAE Start Date: 17 November 2009	SAE Stop Date: 19 November 2009

ファブリー病歴を有する 68 歳の白人男性が、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非盲検延長投与試験に参加した。本剤の初回投与は、Amicus 社のファブリー病対象の先行臨床試験、FAB-CL-202 において 2007 年[redacted]月 26 日に開始された。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 250 mg、3 日投与、4 日休薬であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は事象発現の 2 日前、2009 年 11 月 15 日であった。

被験者にはファブリー病とペースメーカー挿入の既往歴があった。11 月 17 日（治験薬投与 937 日目）、被験者は、予定された観察と心臓除細動のため入院した。ペースメーカーチェックにより心房粗動が検出された。被験者の血行動態は安定しており、心拍数は 94 bpm で規則的であり、血圧は 122/80 であった。心臓除細動は行われなかったが、2009 年 11 月 19 日、正常洞調律へ自然に回復した。本事象に応じて被験者に施された矯正的治療には、amiodarone の 150 mg 1 日 2 回への増量が含まれた。本事象は回復と判断され、2009 年 11 月 19 日、被験者は退院した。

治験薬に関する処置はなかった。

症候性心房粗動（symptomatic atrial flutter）の事象は 2009 年 11 月 19 日に回復した。

関連する既往歴として、洞性徐脈、肥大型心筋症、LDH 上昇、心房細動、右脚ブロック、左脚ブロック、トロポニン増加、第一度 AV ブロック（first degree AV block）、三束ブロックを有していた。本事象発現時の併用薬には、amiodarone（開始日：20[redacted]年[redacted]月）、frusemide（開始日：19[redacted]年[redacted]月）、domperidone（開始日：19[redacted]年[redacted]月）、omeprazole（開始日：19[redacted]年[redacted]月）、oxazepam（開始日：20[redacted]年）、quinine sulphate（開始日：19[redacted]年）、simvastatin（開始日：20[redacted]年[redacted]月）、spironolactone（開始日：19[redacted]年）、triazolam（開始日：20[redacted]年）、warfarin（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、levothyroxine sodium（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、gaviscon（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、metoprolol（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象の結果入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は治験担当医師の評価に同意した。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

追跡調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：追跡調査 SAE 報告書、退院時要約、経過記録、臨床検査結果、ECG 打ち出し

追跡調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：Amicus DCF

被験者番号：2-0202

PROTOCOL: FAB-CL-205　　SITE: 05	SUBJECT: 0202
SAE Case ID: AMI_24	Event Term: うっ血性心不全（Congestive Heart Failure）
SAE Start Date: 26 December 2009	SAE Stop Date: 30 December 2009

ファブリー病歴を有する 6[redacted] 歳の白人男性が、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非盲検延長投与試験に参加した。本剤の初回投与は、Amicus 社のファブリー病対象の先行臨床試験、FAB-CL-202 において 2007 年 4 月 26 日に開始された。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 250 mg、3 日投与、4 日休薬であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は事象発現の 1 日前、2009 年 12 月 25 日であった。

2009 年 12 月 26 日（治験薬投与 976 日目）、被験者は、1 週間の息切れの悪化を経験し入院した。体温は 36.2、血圧は 144/86、心拍数は 60 bpm、呼吸数は 20、パルスオキシメトリで測定した酸素飽和度は 98%、頸静脈圧は+8 cm であった。胸部検査により、両基底部に断続性ラ音（bibasal crackles）が認められ、足部浮腫の痕跡が見られた。心電図検査が施行された。胸部 X 線検査により、心拡大、カーリーB ライン（Kerley B lines）、水平裂内の体液（fluid in horizontal fissure）及び右肋骨横隔膜鈍角（blunt right costophrenic angle）が検出された。クレアチニンは 223 umol/L（正常範囲：64～90 μmol/L）、トロポニン T は 0.09 ng/ml（正常範囲：<0.06 ng/ml）及び BNP は 990 pg/mL（7～67 pg/mL）であった。ベースライン時、被験者には心筋症の明確な記録があった。他に誘因は確認されなかった。治験担当医師は、最終的にうっ血性心不全（congestive heart failure）と診断した。

Frusemide 40 mg の静脈内投与が開始され（2009 年 12 月 28 日まで）、その後 Frusemide 40 mg の経口投与が行われた。2009 年 12 月 30 日、被験者の気分は良好であった。息切れや足部浮腫は見られなかった。頸静脈圧は+4 cm であった。血圧は 115/65、心拍数は 60 bpm、パルスオキシメトリで測定した酸素飽和度は 98%であり、被験者は退院した。

治験薬に関する処置はなかった。

うっ血性心不全（congestive heart failure）の事象は 2009 年 12 月 30 日に回復した。

関連する既往歴として洞性徐脈、肥大型心筋症、LDH 上昇、心房細動、右脚ブロック、左脚ブロック、トロポニン増加、第一度 AV ブロック（first degree AV block）、三束ブロックを有していた。本事象発現時の併用薬には、amiodarone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、frusemide（開始日：19[redacted] 年[redacted] 月）、domperidone（開始日：19[redacted] 年[redacted] 月）、omeprazole（開始日：19[redacted] 年[redacted] 月）、oxazepam（開始日：20[redacted] 年）、quinine sulphate（開始日：19[redacted] 年）、simvastatin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、spironolactone（開始日：19[redacted] 年）、triazolam（開始日：20[redacted] 年）、warfarin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、levothyroxine sodium（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、gaviscon（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、metoprolol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象の結果入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は治験担当医師の評価に同意した。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書、退院時要約、経過記録、ECG 打ち出し

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書、完了クエリー報告書（治験責任医師署名日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：Amicus DCF

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（実施医療機関のファックス送付 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）：完了クエリー報告書（治験責任医師署名日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：心臓病専門医報告書、心エコー図、治験責任医師のレター、臨床検査結果

被験者番号：2-0202

PROTOCOL: FAB-CL-205　　SITE: 05	SUBJECT: 2-0202/N-O
SAE Case ID: AMI_68	Event Term:　鼻出血
SAE Start Date: 16 September 2012	SAE Stop Date: 19 September 2012

肥大型心筋症［発作性心房細動（paroxysmal atrial fibrillation）、発作性心房粗動（paroxysmal atrial flutter）、発作性頻脈（paroxysmal tachycardia）、徐脈、トロポニン増加、ペースメーカー挿入、頸静脈圧上昇（increased jugular venous pressure）及び肝機能障害の症状を伴う］、ファブリー病の腎症（Fabry nephropathy）、ファブリー病のニューロパチー及び被角血管腫を含むファブリー病歴を有する 7[redacted] 歳の白人男性（遺伝子型 R301Q）が、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非盲検延長投与試験に参加した（FAB-CL-205）。本試験期間中、被験者に以下の重篤な有害事象も発現したが、治験薬との因果関係が否定できないと判定されたものはなかった。

ペースメーカーに対する知覚の高まり（AMI_10）、2008 年 10 月 16 日～10 月 20 日

ブロックを伴う心房粗動（AMI_13）、2009 年 1 月 12 日～1 月 21 日

心房細動／粗動（atrial fibrillation/flutter）（AMI_22）、2009 年 9 月 23 日～9 月 24 日

症候性心房粗動（symptomatic atrial flutter）（AMI_23）、2009 年 11 月 17 日～11 月 19 日

うっ血性心不全（congestive heart failure）（AMI_24）、2009 年 12 月 26 日～12 月 30 日

また、既往歴として、軽度の両側性難聴の悪化（increased mild bilateral deafness）、軽度の耳鳴、乳酸脱水素酵素、骨髄形成異常（myelodysplasia）、静脈瘤（varicose veins）、複合アレルギー、末梢血管疾患（peripheral vascular disease）、高脂血症、頸動脈疾患、脳アミロイド血管障害、パーキンソニズム及び前立腺肥大（prostatic hypertrophy）も有していた。

Amicus 社のファブリー病対象の先行臨床試験、FAB-CL-202 において、非盲検本剤の初回投与が 2007 年 4 月 26 日に開始された。本試験の次の非盲検延長投与相に適格ではなかったため、2012 年 9 月 4 日（治験薬投与 1,959 日目）に治験薬の投与が中止された。

2012 年 9 月 16 日（投与後 12 日目）、被験者は、左鼻孔に鼻出血を呈し緊急治療室を受診し、入院した。被験者に外傷（trauma）の既往歴はなかった。2007 年 10 月から Warfarin の投与が行われていた。入院時、INR は 2.7 であり、cephalexin が投与された。左鼻孔に鼻腔タンポンが挿入され、止血はうまくいった。2012 年 9 月 18 日（投与後 14 日目）、INR は 3.6 であり、Warfarin 投与が 1 日保留された。2012 年 9 月 19 日（投与後 15 日目）、INR は 2.9 であり、Warfarin 投与が再開され、被験者は退院・帰宅した。

本事象発現時、被験者は既に本剤を服用していなかったため、治験薬に関する処置はなかった。

鼻出血の事象は 2012 年 9 月 19 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、paracetamol（開始日：19[redacted] 年）、furosemide（開始日：19[redacted] 年[redacted] 月）、omeprazole magnesium（開始日：19[redacted] 年[redacted] 月）、domperidone（開始日：19[redacted] 年[redacted] 月）、multivitamin（開始日：20[redacted] 年）、亜鉛（開始日：20[redacted] 年）、enzogenol（開始日：20[redacted] 年）、

oxazepam（開始日：20[redacted]年）、triazolam（開始日：20[redacted]年）、diclofenac diethylamine（開始日：20[redacted]年）、warfarin（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、levothyroxine（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、amiodarone（開始日：[redacted]20[redacted]）、Gaviscon（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、lecithin（開始日：20[redacted]年）、spironolactone（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、hydrocortisone butyrate（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、lactulose（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、aluminum hydroxide gel（開始日：20[redacted]年[redacted]月）、atorvastatin（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、Coloxyl & Senna（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び Zyactinase（開始日：20[redacted]年[redacted]月）が含まれた。

治験担当医師は、本事象のために入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：初回 SAE 報告書；併用薬、AE 及び既往歴 CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：追跡調査 SAE 報告書、退院時要約、経過記録、ECG 打ち出し、臨床検査結果；既往歴、併用薬及び AE CRF ページの更新

被験者番号：4-0302

PROTOCOL: FAB-CL-205　　SITE: 01	SUBJECT: 4-0302
SAE Case ID: AMI_11	Event Term: 一過性脳虚血発作（Transient Ischemic Attack）
SAE Start Date: 16 November 2008	SAE Stop Date: 17 November 2008

ファブリー病歴を有する 38 歳の白人女性が、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非盲検延長投与試験に参加した。本剤の初回投与は、Amicus 社のファブリー病対象の先行臨床試験、FAB-CL-204 において 2007 年 2 月 21 日に開始された。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 500 mg を 3 日投与、4 日休薬であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は事象発現の 1 日前、2008 年 11 月 15 日であった。

2008 年 11 月 16 日（治験薬投与 604 日目）16 時 00 分、車の運転中、被験者に左側脱力及びピリピリ感が突然発現した。また、被験者は失見当識を覚え、発語障害が生じた。運転を継続して帰宅することは可能であった。被験者の夫が被験者を緊急治療室に帯同し、被験者は入院した。被験者は左側脱力及び顔面感覚異常を呈した。頭部 CT 検査では急性頭蓋内出血（acute intracranial hemorrhage）及び腫瘤病変（mass lesion）のエビデンスは見られず、急性主要動脈領域梗塞（acute major arterial territorial infarct）の CT によるエビデンスも確認されなかった。胸部 X 線検査では、急性心肺疾患（acute cardiopulmonary disease）は見られなかった。2008 年 11 月 17 日、心エコー検査では心臓内血栓、腫瘍又は腫瘤は検出されず、卵円孔開存［patent foramen ovale（PFO)］のエビデンスも見られなかった。頸部磁気共鳴血管造影（MRA）検査では特に問題は認められなかった。頭部 MRA では右側又は左側の内頸動脈狭窄（internal carotid artery stenosis）は検出されなかった。脳 MRI では急性頭蓋内出血（acute intracranial hemorrhage)、腫瘤病変（mass lesion)、又は急性梗塞（acute infarct）を示すエビデンスは見られなかった。

臨床検査結果は、ヘモグロビン 12.7 g/dL（正常範囲：12.0～16.0 g/dL)、ヘマトクリット 35.7%（正常範囲：36.0～47.0%)、白血球数 $6.5\times10^3/mm^3$（正常範囲：$4.5～11\times10^3/mm^3$)、血小板数 $237\times10^3/mm^3$（正常範囲：$150～400\times10^3/mm^3$)、ブドウ糖 105 mg/dL（正常範囲：65～99 mg/dL)、BUN 14 mg/dL（正常範囲：10～26 mg/dL)、クレアチニン 0.7 mg/dL（正常範囲：0.7～1.5 mg/dL)、ナトリウム 140 mEq/L（正常範囲：135～146 mEq/L)、カリウム 4.0 mEq/L（正常範囲：3.5～5.2 mEq/L)、クロール 105 mEq/L（正常範囲：96～109 mEq/L)、CO_2 27 mEq/L（正常範囲：22～33 mEq/L、AST 20 U/L（正常範囲：7～40 U/L)、ALT 15 U/L（正常範囲：7～40 U/L)、アルカリホスファターゼ 53 U/L（正常範囲：7～40 U/L)、TSH 7.38 uIU/mL（正常範囲：0.35～4.00 uIU/mL)、遊離 T3 2.98（正常範囲：2.0～4.2 ng/dL）及び遊離 T4 1.03（正常範囲：0.89～1.76 ng/dL）であった。トロポニンは陰性（正常範囲：<0.04 ng/mL）であった。

神経科医が被験者を診察し、被験者の症状は、非定型片頭痛（atypical migraine）と比較して右半球の一過性脳虚血発作［transient ischemic attack（TIA)］又は被験者のファブリー病と関係している可能性があると感じた。Baby aspirin 81 mg と Arixta 注 2.5 mg が投与された。

被験者には手のピリピリ感及び脱力の既往歴があり、治験責任医師はファブリー症状の一部と判定した。また、足のピリピリ感の既往歴もファブリー病の一部と考えられた。ファブリー病の

他に、被験者は、第 V 因子ライデン（factor V Leiden）、プロトロンビン遺伝子変異（prothrombin gene mutation）、プロテイン S 欠乏症、TIA の既往を含む、TIA のリスクファクターを有している。

治験薬に関する処置はなかった。

TIA の事象は 2008 年 11 月 17 日に回復した。

関連する既往歴として、片頭痛、気管支炎、僧帽弁逸脱、胸痛及び緊張、動悸、栓友病［thrombophilia（プロトロンビン及びプロテイン S の欠乏）］、失神／ブラックアウト、回転性めまい、記憶及び集中障害、手の感覚消失、不安、うつ病、不眠症、手足の灼熱感、脚の疼痛、小結節を伴う甲状腺腫大及び TIA を有していた。被験者に 2003 年に確定 TIA が 2 回、2004 年又は 2005 年に TIA 疑いが 1 回発現したとの情報が治験担当医師から以前提供された。これらの事象に関し被験者に再度質問が行われ、TIA 様の発作が少なくとも 3 回あったが、正確な回数ははっきりせず、毎回診察は受けていないとの説明が得られた。

また、被験者は、耳痛、耳鳴、咳嗽及び喘鳴、息切れ、胸痛、動悸、下痢、悪心／嘔吐、胃痙攣／腹部膨満感、重度の頭痛、寒冷／熱不耐、手のピリピリ感、発語又は発音障害、人格変化、筋骨格痛、疲労、脱力及び浮動性めまいを訴え、これらについて治験担当医師は被験者のファブリー病の症状と判定した。

本事象発現時の併用薬には、Tylenol with Codeine（開始日：19[redacted] 年）、Sudafed Cold and cough（開始日：19[redacted] 年）、acetaminophen（開始日：19[redacted] 年）、ibuprofen（開始日：19[redacted] 年）、Imodium（開始日：19[redacted] 年）、Gas-X（開始日：19[redacted] 年）、dimenhydrinate（開始日：19[redacted] 年）、calcium/vitamin D（開始日：19[redacted] 年）、multivitamin（開始日：19[redacted] 年）、promethazine（開始日：19[redacted] 年）、vitamin C（開始日：20[redacted] 年）、almotripan malate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象の結果、最初の入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性は低いと判定した。治験依頼者は治験担当医師の評価に同意する。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りクエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：退院時要約

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：心エコー報告書、頸部 MRA 報告書、頭部 MRA 報告書、脳 MRI 報告書、頭部 CT 報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りクエリー報告書

被験者番号：4-0302

PROTOCOL: FAB-CL-205　　SITE: 01	SUBJECT: 4-0302
SAE Case ID: AMI_27	Event Term: 一過性脳虚血発作の可能性（Possible Transient Ischemic Attack）
SAE Start Date: 23 May 2010	SAE Stop Date: 25 May 2010

ファブリー病歴を有する 3[redacted] 歳の白人女性が、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非盲検延長投与試験に参加した。本剤の初回投与は、Amicus 社のファブリー病対象の先行臨床試験、FAB-CL-204 において 2007 年 2 月 21 日に開始された。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は事象発現の 2 日前、2010 年 5 月 21 日であった。

2010 年 5 月 23 日（治験薬投与 1188 日目）、被験者は、左側しびれ感及び脱力が突然発現したと訴えた。最初の症状は、左眼周囲のしびれたピリピリする感覚であった。ピリピリ感はより激しくなり、進行して左顔面全体に拡がった。被験者は、発症から 2～3 分以内に、左腕と顔に重圧感を、左手にピリピリ感を感じた。また、左の脚と足に重圧感を感じ、歩行が困難であった。欠陥は身体の左側に限られた。本事象は会話や視覚の変化を伴わなかった。関連する頭痛、回転性めまい又は頭部ふらふら感は見られなかった。

同日、被験者は入院した。入院時、血圧は 125/73 mmHg、心拍数は 58 bpm、呼吸数は 21、体温は 97.6ºF であった。臨床検査結果は、クレアチニン 0.6 mg/dL（正常範囲：0.7～1.5 mg/dL）、SGOT 47 U/L（正常範囲：7～40 U/L）；ヘモグロビン 12.3 g/dL（正常範囲：12～16 g/dL）、白血球数 $6.0\times10^3/mm^3$（正常範囲：$4.5\sim11\times10^3/mm^3$）、血小板数 $207\times10^3/mm^3$（正常範囲：$150\sim400\times10^3/mm^3$）、トロンビン時間 19.7 秒（正常範囲：0～21 秒）、機能性プロテイン S 83%（正常範囲：70～125%）であった。2010 年 5 月 24 日、TSH は 1.50 uIU/mL（正常範囲：0.35～4.00 uIU/mL）、トロポニンは<0.04 ng/mL（正常範囲：<0.04）であった。

TIA の可能性と暫定的に診断され、被験者は神経学的検査を受けた。その結果は、左側にわずかな欠損が見られ、被験者は歩行が困難であった。NIH 脳卒中尺度は比較的低かったため脳卒中アラートはかからなかった（1）。2010 年 5 月 23 日に行われた CT スキャンでは、新規の損傷や、急性梗塞（acute infarct）、出血、あるいは腫瘤は見られなかった。同日行われた胸部 X 線検査の結果は正常であった。また、2010 年 5 月 23 日に行われた心電図検査により洞性徐脈が検出された。被験者は観察下に置かれ一晩入院した。2010 年 5 月 24 日に行われた心エコー検査及び VAS 頸動脈ドップラー検査では意義のある所見は認められなかった。臨床検査の結果は、プロテイン C 高値 182%（正常範囲：77～145%）及びコレステロール高値 271 mg/dL（正常範囲：<200 mg/dL）であった。本事象は回復傾向にあったが、脳 MRI 検査のスケジュールが組まれ、そのため心モニタリング用デバイスの除去が必要になった。2010 年 5 月 25 日、脳 MRI が行われたが、急性頭蓋内出血（acute intracranial haemorrhage）、腫瘤又は梗塞は検出されなかった。入院中、dalteparin、morphine、cyclobenzaprine 及び lorazepam が投与された。被験者は、simvastatin 40 mg 連日投与及び aspirin 325 mg 連日投与下で 2010 年 5 月 25 日に退院した。退院時要約によ

り、本事象は TIA の可能性と確認された。被験者は、simvastatin の投与開始ではなく、食事療法と運動によりコレステロール上昇のコントロールを試みることを選択した。

被験者は、手のピリピリ感及び脱力の既往歴を有しており、治験担当医師はファブリー症状の一部と判定した。また、足のピリピリ感の既往歴もファブリー病の一部と考えられた。ファブリー病の他に、被験者は、第 V 因子ライデン（factor V Leiden）、プロトロンビン遺伝子変異、プロテイン S 欠乏症、TIA の既往を含む TIA のリスクファクターを有している。

治験薬に関する処置はなかった。

左側しびれ感及び脱力の事象は 2010 年 5 月 25 日に回復した。

関連する既往歴として、片頭痛、気管支炎、僧帽弁逸脱、胸痛及び緊張、動悸、栓友病［thrombophilia（プロトロンビン及びプロテイン S の欠乏）］、失神／ブラックアウト、回転性めまい、記憶及び集中障害、手の感覚消失、不安、うつ病、不眠症、手足の灼熱感、脚の疼痛、小結節を伴う甲状腺腫大及び TIA を有していた。被験者に 20[redacted] 年に確定 TIA が 2 回、20[redacted] 年又は 20[redacted] 年に TIA 疑いが 1 回発現したとの情報が治験担当医師から以前提供された。これらの事象に関し被験者に再度質問が行われ、TIA 様の発作が少なくとも 3 回あったが、正確な回数ははっきりせず、毎回診察は受けていないとの説明が得られた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者に確定 TIA が発現した。ファブリー病対象の先行試験に参加中、被験者に小結節を伴う甲状腺腫大が発現した。また、この試験に参加中、甲状腺機能低下症、発作性上室性頻脈（paroxysmal supraventricular tachycardia）、徐脈及びコレステロール高値の発現に気付いている。

また、被験者は、耳痛、耳鳴、咳嗽及び喘鳴、息切れ、胸痛、動悸、下痢、悪心／嘔吐、胃痙攣／腹部膨満感、重度の頭痛、寒冷／熱不耐、手のピリピリ感、発語又は発音障害、人格変化、筋骨格痛、疲労、脱力及び浮動性めまいを訴え、これらについて治験担当医師はファブリー病の症状と判定した。

本事象発現時の併用薬には、Tylenol with Codeine（開始日：19[redacted] 年）、Sudafed Cold and cough（開始日：19[redacted] 年）、acetaminophen（開始日：19[redacted] 年）、ibuprofen（開始日：19[redacted] 年）、Imodium（開始日：19[redacted] 年）、Gas-X（開始日：19[redacted] 年）、dimenhydrinate（開始日：19[redacted] 年）、calcium/vitamin D（開始日：19[redacted] 年）、multivitamin（開始日：19[redacted] 年）、promethazine（開始日：19[redacted] 年）、vitamin C（開始日：20[redacted] 年）、levothyroxine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Fioricet（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、Excedrin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、aspirin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Sudafed PE（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象の結果、最初の入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、治験薬と関連性は低く、疾患進行の結果と判定した。治験依頼者は治験担当医師の評価に同意する。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、既往歴及び併用薬 CRF ページ、入院記録、退院時要約、神経科医の診察、臨床検査結果、胸部 X 線、頭部 CT、脳 MRI、心エコー図、EKG、頸動脈の超音波検査

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

被験者番号：4-0302

PROTOCOL: FAB-CL-205　　SITE: 01	SUBJECT: 4-0302
SAE Case ID: AMI_51	Event Term: 左側脱力（Left sided weakness）
SAE Start Date: 27 February 2012	SAE Stop Date: 28 February 2012

ファブリー病歴を有する 4[redacted] 歳の白人女性が、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非盲検延長投与試験、FAB-CL-205 に参加した。本剤の初回投与は、Amicus 社のファブリー病対象の先行臨床試験、FAB-CL-204 において 2007 年 2 月 21 日に開始された。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は 2012 年 2 月 26 日（事象発現の 1 日前）であった。

2012 年 2 月 27 日（治験薬投与 1831 日目）、被験者の報告によると、仕事中、顔面左側にしびれ感及びピリピリ感が突然発現し、これが左側全体に進行し、脱力に至った。被験者は、類似事象及び TIA の類似既往歴を有していた。TIA の可能性について評価するため被験者は入院した。同日行われた胸部 X 線検査では急性心肺疾患（acute cardiopulmonary disease）は見られなかった。また、2012 年 2 月 27 日に行われた心電図検査の結果は正常であり、脳 MRI では腫瘤病変（mass lesion）や急性梗塞（acute infarction）のエビデンスは認められなかった。2012 年 2 月 27 日及び 2012 年 2 月 28 日に行われた臨床検査の結果は基本的に正常範囲内であった。その後 24 時間でしびれ感及び脱力は回復し、頭痛だけが残ったが、これも 2012 年 2 月 28 日に回復した。Aspirin 及び Synthroid の投与が行われ、2012 年 2 月 28 日、被験者は退院した。

治験薬に関する処置はなかった。

左側脱力の事象は 2012 年 2 月 28 日に回復した。

本実施医療機関の前治験担当医師は、2003 年に確定 TIA が 2 回、2004 年又は 2005 年に TIA 疑いが 1 回、被験者に発現したとの情報を 2010 年に提供した。2010 年に、これらの事象について被験者に再度質問が行われ、TIA 様の発作が少なくとも 3 回あったが、正確な回数ははっきりせず、全ての事象について診察を受けたわけではないとの説明が得られた。被験者には 2008 年 11 月 16 日（AMI_11）に確定 TIA が発現し、この試験に参加中、TIA の可能性とされた類似事象が 2010 年 5 月 23 日（AMI_27）に記録された。前治験担当医師は、両事象と治験薬との関連性は低いと判定した。

被験者は他にも関連のある既往歴として、片頭痛、気管支炎、僧帽弁逸脱、胸痛及び緊張、動悸、栓有病［thrombophilia（プロトロンビン及びプロテイン S の欠乏）］、失神／ブラックアウト、回転性めまい、記憶及び集中障害、手の感覚消失、不安、うつ病、不眠症、手足の灼熱感及び脚の疼痛を有していた。ファブリー病対象の先行試験に参加中、被験者に小結節を伴う甲状腺腫大が発現した。また、この試験に参加中、甲状腺機能低下症、発作性上室性頻脈（paroxysmal supraventricular tachycardia）、徐脈及びコレステロール高値の発現に気付いている。

また、被験者は、以前、発語又は発音障害、脱力及び浮動性めまい、手のピリピリ感、咳嗽及び喘鳴、息切れ、胸痛、動悸、下痢、悪心／嘔吐、胃痙攣／腹部膨満感、重度の頭痛、寒冷／熱

不耐、人格変化、筋骨格痛、疲労、耳痛及び耳鳴を訴え、これらについて前治験担当医師はファブリー病の症状と判定した。

本事象発現時の併用薬には、tylenol with codeine（開始日：19[redacted]年）、Sudafed cold and cough（開始日：19[redacted]年）、acetaminophen（開始日：19[redacted]年）、ibuprofen（開始日：19[redacted]年）、Imodium（開始日：19[redacted]年）、dimeticone（開始日：19[redacted]年）、Dramamine（開始日：19[redacted]年）、multivitamin（開始日：19[redacted]年）、promethazine hydrochloride（開始日：19[redacted]年）、vitamin C（開始日：20[redacted]年）、levothyroxine（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、Excedrin（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、fioricet（開始日：20[redacted]年[redacted]月）、aspirin（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、phenylephrine hydrochloride（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、Tylenol sinus（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及びsimvastatin（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象の結果、最初の入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性は低いと判定した。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：初回 SAE 報告書

追跡調査報告受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書；既往歴、併用薬、有害事象及び処置に関する CRF のページ、退院時要約、臨床検査結果、胸部 X 線結果、MRI 結果、ECG 結果

被験者番号：4-0302

PROTOCOL: FAB-CL-205　　SITE: 01	SUBJECT: 4-0302
SAE Case ID: AMI_51	Event Term: 一過性脳虚血発作の可能性（Possible transient ischemic attack）
SAE Start Date: 27 February 2012	SAE Stop Date: 28 February 2012

ファブリー病歴を有する 4[redacted] 歳の白人女性が、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非盲検延長投与試験、FAB-CL-205 に参加した。本剤の初回投与は、Amicus 社のファブリー病対象の先行臨床試験、FAB-CL-204 において 2007 年 2 月 21 日に開始された。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日の情報について本報告時点では提供されていなかった。

2012 年 2 月 27 日、被験者の報告によると、仕事中、左側にしびれ感及び脱力が突然発現した。被験者には TIA の既往歴があった。TIA の可能性について評価するため被験者は入院した。しびれ感及び脱力は回復し、頭痛だけが残った。2012 年 2 月 28 日、被験者は退院・帰宅した。

治験薬に関する処置はなかった。

TIA の可能性の事象は 2012 年 2 月 28 日に回復した。

本実施医療機関の前治験担当医師は、2003 年に確定 TIA が 2 回、2004 年又は 2005 年に TIA 疑いが 1 回、被験者に発現したとの情報を 2010 年に提供した。2010 年に、これらの事象について被験者に再度質問が行われ、TIA 様の発作が少なくとも 3 回あったが、正確な回数ははっきりせず、全ての事象について診察を受けたわけではないとの説明が得られた。被験者には 2008 年 11 月 16 日（AMI_11）に確定 TIA が発現し、この試験に参加中、TIA の可能性とされた類似事象が 2010 年 5 月 23 日（AMI_27）に記録された。前治験担当医師は、両事象と治験薬との関連性は低いと判定した。

被験者は他にも関連のある既往歴として、片頭痛、気管支炎、僧帽弁逸脱、胸痛及び緊張、動悸、栓有病［thrombophilia（プロトロンビン及びプロテイン S の欠乏）］、失神／ブラックアウト、回転性めまい、記憶及び集中障害、手の感覚消失、不安、うつ病、不眠症、手足の灼熱感及び脚の疼痛を有していた。ファブリー病対象の先行試験に参加中、被験者に小結節を伴う甲状腺腫大が発現した。また、この試験に参加中、甲状腺機能低下症、発作性上室性頻脈（paroxysmal supraventricular tachycardia）、徐脈及びコレステロール高値の発現に気付いている。

また、被験者は、以前発語又は発音障害、脱力及び浮動性めまい、手のピリピリ感、咳嗽及び喘鳴、息切れ、胸痛、動悸、下痢、悪心／嘔吐、胃痙攣／腹部膨満感、重度の頭痛、寒冷／熱不耐、人格変化、筋骨格痛、疲労、耳痛及び耳鳴を訴え、これらについて前治験担当医師はファブリー病の症状と判定した。

本事象発現時の併用薬に関する情報は、本報告時点では得られていない。

治験担当医師は、本事象の結果、最初の入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性は低いと判定した。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書

被験者番号：4-0201

PROTOCOL: FAB-CL-205　　SITE: 05	SUBJECT: 4-0201
SAE Case ID: AMI_18	Event Term: Celebrex®投与後に続発した消化障害（Indigestion Secondary to Celebrex®）
SAE Start Date: 13 March 2009	SAE Stop Date: 15 March 2009

ファブリー病歴を有する 6[redacted] 歳の白人女性が、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非盲検延長投与試験に参加した。本剤の初回投与は、Amicus 社のファブリー病対象の先行臨床試験、FAB-CL-204 において 2006 年 10 月 19 日に開始された。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 500 mg、3 日投与、4 日休薬であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は事象発現の 5 日前、2009 年 3 月 8 日であった。

2009 年 3 月 12 日（治験薬投与 878 日目）、下部胸痛、振戦、発汗及び幻視が発現し、手のファブリー病の疼痛（Fabry pain）に悪化が見られた。これらの症状で別の重篤な有害事象として報告基準を満たすものはなかった。3 日前の 2009 年 3 月 9 日、事前に予定されたバニオン切除術後の疼痛に対し celecoxib（Celebrex®）200 mg の経口投与が開始された。被験者に Celebrex®投与歴はなかった。治験担当医師の意見によると、胸痛の説明は消化障害と一致した。Celebrex®に対する反応が疑われたが、2009 年 3 月 13 日、心臓が関与している可能性を排除する目的で予防的観察のため患者は入院した。心電図に変化は見られなかった。トロポニン I は、13 時 00 分が 0.25 ug/L、22 時 00 分が 0.28 ug/L（正常範囲：0～0.03 ug/L）であった。クレアチンキナーゼは、13 時 00 分が 69 U/L、22 時 00 分が 60 U/L（正常範囲：25～150 U/L）であった。推算 GFR は 70 mL/分/1.73m^2（正常範囲：80～120 mL/分/1.73m^2）であった。これ以外の通常の血清生化学検査値及び血液学的検査値はいずれも正常範囲内であった。2009 年 3 月 14 日、トロポニン I は 0.26 ug/L と安定しており、C 反応性タンパクは 95 mg/L（正常範囲：<5 mg/L）、推算 GFR は 68 mL/分/1.73m^2、血小板数は 135×10^9/L（正常範囲：150～450×10^9/L）、白血球数は 3.8×10^9/L（正常範囲：4.0～11.0×10^9/L）であった。これ以外の通常の血清生化学検査値及び血液学的検査値はいずれも正常範囲内であった。治験担当医師は、消化障害と随伴症状は Celebrex®に対する反応と判定した。Celebrex®の製品情報（ニュージーランド及びオーストラリア）によると、プラセボ対照又は実薬対照臨床試験の Celebrex®投与群における、有害事象による中止理由で最も頻度の高いものは、消化不良及び腹痛であった。2010 年 3 月 13 日、Celebrex®の投与が中止された。被験者は 2009 年 3 月 14 日に退院し、2009 年 3 月 15 日時点で症状は全て回復していた。

治験薬に関する処置はなかった。

Celebrex®投与後に続発した消化障害の事象は 2009 年 3 月 15 日に回復した。

先行する臨床試験参加時点で被験者は、関連する既往歴として、角膜ジストロフィー（corneal dystrophy）、動悸を伴う左室肥大、右脚ブロック、サイトメガロウイルス、疼痛、温度変化不耐症、神経周囲嚢腫（perineural cyst）、TIA、温度痛覚消失（temperature analgesia）及び関節痛を有していた。上述した最初のファブリー試験に参加する前、被験者の心臓病専門医からの 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付の書簡によると、被験者は、進行性の重度の心筋症、重度の四肢の疼痛、著しい疲

労、波状湿疹（fluctuating rashes）、息切れ、胸痛、一貫したトロポニン I 及び T の上昇及びβ遮断薬に対する耐性不良の 12 年間の既往歴を有していた。

先行試験及び本試験に参加中、蛋白尿、右中大脳動脈領域梗塞（right middle cerebral artery territory infarct）、皮質下グリオーシス（subcortical gliosis）、左内頸動脈の中等度の狭窄（stenosis）、右椎骨動脈の中等度の狭窄（stenosis）、二束ブロック、消化障害及び心窩部痛の存在に気付いた。さらに、以前被験者から耳鳴、咳嗽及び喘鳴、胃痙攣及び腹部膨満感、手のピリピリ感、うつ病及び不安の報告があり、これらについて治験担当医師はファブリー病の症状と判定した。

また、被験者は、以前から長期にわたって両足にバニオン、左右つま先に変形が見られ、そのため 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に矯正手術が行われた（バニオンの外科的切除、骨切り術及び変形した左足指 3 本のリアライメント手術）。

本事象発現時の併用薬には、paracetamol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、aspirin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、candasartan（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Premarin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、coloxyl（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Celebrex®（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象の結果、最初の入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は治験担当医師の評価に同意する。本事象について、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、予測できない事象と判定された。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書修正

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：ECG 打ち出し、臨床検査結果

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書、完了クエリー報告書（治験責任医師署名日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［元々は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付のクエリー報告書、実施医療機関が完了しておらず 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に再発行した］）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に送付された ECG 打ち出し及び臨床検査結果のより鮮明な写し

被験者番号：4-0201

PROTOCOL: FAB-CL-205　　SITE: 05	SUBJECT: 4-0201
SAE Case ID: AMI_29	Event Term: 生検後出血（Post-Biopsy Bleed）
SAE Start Date: 22 July 2010	SAE Stop Date: 24 July 2010

ファブリー病歴を有する 6[redacted] 歳の白人女性が、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非盲検延長投与試験に参加した。本剤の初回投与は、Amicus 社のファブリー病対象の先行臨床試験、FAB-CL-204 において 2006 年 10 月 19 日に開始された。

重篤な有害事象発現時の用量は 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は 2010 年 7 月 22 日であった。

2010 年 7 月 22 日（治験薬投与 1373 日目）、被験者は Study Visit 12 のため来院し、試験実施計画書関連腎の生検（左腎）を受けた。腎生検後の最初の排尿中に血液及び血餅が肉眼で観察された。被験者は、スケール上で 9/10 とされた腹骨盤疼痛（abdominopelvic pain）及び頻尿を訴えた。また、悪心及び嘔吐（660 mL）も発現した。2010 年 7 月 20 日の生検前に行われた血液検査の結果は、赤血球数 3×10^6/L（正常範囲：$<13\times10^6$/L）、ヘモグロビン 143 g/L（正常範囲：115～150 g/L）、INR 1.1（正常範囲：0.8～1.3）、APTT 26 秒（正常範囲：24～35 秒）、フィブリノゲン 4.9 g/L（正常範囲：2.0～5.0 g/L）及び白血球数 7×10^6/L（正常範囲：$<2\times10^6$/L）であった。尿検査の結果は pH of 7.0、尿試験紙では血液、ブドウ糖又は白血球は検出されなかった。

2010 年 7 月 22 日に行われた超音波検査により、膀胱内の血餅の存在及び小さな腎周囲血腫（perinephric haematoma）が検出された。アクティブな出血は見られなかった。同日行われた臨床検査の結果は、ヘモグロビン 113 g/L、白血球数 9.3×10^9/L（正常範囲：4～11×10^9/L）及び赤血球数 3.54×10^{12}/L（正常範囲：3.8～5.1×10^{12}/L）であった。腹骨盤疼痛（abdominopelvic pain）に対し、輸液（生理食塩水 0.9%）、morphine 7.5 mg 及び maxolon 10 mg が投与された。悪心及び嘔吐には ondansetron 4 mg 静注が投与された。

2010 年 7 月 23 日、腹痛、悪心及び嘔吐は持続した。疼痛に対し oxycodone hydrochloride 10 mg が投与され（終了日：2010 年 7 月 26 日）、有効であった。悪心及び嘔吐に対し ondansetron の投与が継続され、最終的に効果が見られた（嘔吐終了日：2010 年 7 月 23 日、悪心終了日：2010 年 7 月 28 日）。尿閉（980 mL）に対し留置カテーテル（IDC）が挿入された。超音波検査が行われ、少量の腎周囲血腫（perinephric haematoma）が検出されたが、腎生検後の画像と比較した場合、その大きさは同程度であった。明らかな動静脈瘻は確認されなかった。深夜に IDC が抜去された。

2010 年 7 月 24 日、肉眼的血尿は持続した。血餅を示すエビデンスはなく、排尿量は適切でありヘモグロビンは安定していた。ヘモグロビンは 125 g/L、白血球数は 10.2×10^9/L、赤血球数は 3.98×10^{12}/L であった。被験者は退院した。

治験薬に関する処置はなかった。

生検後出血の事象は 2010 年 7 月 24 日に回復した。この時点では血尿は持続していたが、超音波検査により腎臓からの出血はないことが確認された。

関連する既往歴として、蛋白尿、尿路感染、背部と体側に疼痛を引き起こしている腎生検後血腫及び軽度の両側性くるぶし浮腫を有していた。

本事象発現時の併用薬には、paracetamol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、aspirin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、candesartan（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、coloxyl（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、fish oil（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象の結果、最初の入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は本事象と治験薬とは関連性なし、腎生検とは関連ありと判定した。治験依頼者は治験担当医師の評価に同意する。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定し、また、公表文献に基づき試験実施計画書の手順に関し予測される事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：SAE 報告書、臨床検査結果、入院記録、日々の体液平衡シート、経過記録、既往歴 CRF ページ、併用薬及び AE 原資料ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：SAE 報告書、臨床検査結果、併用薬及び AE 原資料ページ、併用薬及び AE CRF ページ。

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りクエリー報告書

被験者番号：4-0203

PROTOCOL: FAB-CL-205　　SITE: 08	SUBJECT: 4-0203
SAE Case ID: AMI_25	Event Term:　甲状腺機能亢進症
SAE Start Date: 12 March 2010	SAE Stop Date: 20 August 2010

ファブリー病歴を有する 4[redacted] 歳の白人女性が、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非盲検延長投与試験に参加した。本剤の初回投与は、Amicus 社のファブリー病対象の先行臨床試験、FAB-CL-204 において 2007 年 5 月 18 日に開始された。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 500 mg を 3 日投与、4 日休薬であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は事象発現の 2 日前、2010 年 3 月 10 日であった。

2010 年 3 月 12 日（治験薬投与 1030 日目）、被験者は、39 日間の疼痛及び脚のこわばり感（動かすことで改善）、くるぶし膨張、浮動性めまい、霧視、胸痛及び著しい嗜眠（このため被験者はベッドにいる期間と睡眠時間が長くなった）を経験し実施医療機関を訪れた。診察時、被験者の状態は安定していた。顕著な振戦、甲状腺皮膚所見、あるいは眼の所見は見られなかった。脈拍数は正常であった。心臓及び肺は正常であった。腹部は正常で、腫瘤は見られず、肝臓、脾臓又は腎臓は触診不能であった。筋肉圧痛は見られず、反射はわずかに活発、対称的で、正常範囲内であった。血圧は 105/64 mmHg、脈拍は 81 bpm であった。体格指数（BMI）は 32.2 であった。呼吸数の報告はなかった。心電図は正常であった。尿検査によると、pH は 8.5、タンパク質は微量であったが、これ以外特に問題はなかった（ビリルビン、ウロビリノーゲン、白血球、硝酸塩、ブドウ糖又はケトンは陰性）。

2010 年 3 月 12 日に行われた血液検査の結果は、クレアチニン低値 28 umol/L（正常範囲：44～80 umol/L）及び ALT 増加 60 U/L（正常範囲：2～50 U/L）及びクロール 109 mmol/L（正常範囲：95～105 mmol/L）であった。これ以外の臨床検査結果は正常範囲内であった。妊娠検査は陰性であった。

2010 年 3 月 12 日、TSH 及び遊離 T4 の採取も行い、TSH は<0.02 mU/L（正常範囲：0.27～4.20 mU/L）、遊離 T4 は 41.6 pmol/L（正常範囲：12.0～22.0 pmol/L）であった。これらの結果に基づき、治験担当医師は重度の甲状腺機能亢進症と診断した。治験担当医師は治療介入を開始しなかった。被験者のかかりつけ医と相談し、2010 年 3 月 15 日、carbimazole 30 mg の投与が開始された。

2010 年 5 月 5 日、被験者は、追跡調査のため来院した。検査の結果、甲状腺機能は臨床的に正常であった。血圧は 120/80 mmHg、脈拍は 81 bpm、体格指数は 34 であった。体重は 2 kg 減少していた（100.2 kg から 98.2 kg へ）。食欲減退が見られた。聴覚や浮動性めまいに変化は見られなかった。動悸に増加は見られなかった。脚の疼痛に改善が見られた。月経に変化はなかった。

2010 年 5 月 4 日に行われた臨床検査の結果は、TSH <0.02 mU/L（正常範囲：0.27～4.20 mU/L）、遊離 T4 17.6 pmol/L（正常範囲：12.0～22.0 pmol/L）、クレアチニン 51 umol/L（正常範囲：44～80 umol/L）、eGFR >90（正常範囲：>90 mL/分/1.73m^2）及び血清フェリチン 74 ug/L（正常範囲：15～150 ug/L）であった。

2010 年 7 月 8 日、TSH 受容体 A/B は陽性であり、TSH 受容体抗体は刺激型及び阻害型であった。

2010 年 7 月 14 日、被験者は内分泌科医を受診した。診察時、被験者の体重は 100.1 kg、体格指数は 34、血圧は 114/81 mmHg、脈拍は 70 bpm で規則的であった。甲状腺は触診可能であったが、甲状腺腫（goiter）は見られず、雑音も聞こえず、甲状腺アクロパチー（thyroid acropachy）は見られず、前脛骨粘液水腫（pretibial myxoedema）も頸部リンパ節症（cervical lymphadenopathy）も認められなかった。心臓、胸部及び腹部の検査では異常は検出されなかった。くるぶし浮腫も見られなかった。Carbimazole の投与が 12 ヵ月間行われる予定とされた。

2010 年 8 月 20 日に行われた臨床検査の結果は、TSH 1.0 mU/L（正常範囲：0.27～4.20 mU/L）、遊離 T4 13 pmol/L（正常範囲：12.0～22.0 pmol/L）及び遊離 T3 4.3（正常範囲：3.5～6.5 pmol/L）であった。

治験薬に関する処置はなかった。

甲状腺機能は臨床的に正常であり、甲状腺機能亢進症の事象は後遺症を残して 2010 年 8 月 20 日に回復した。治験担当医師の報告によると、この事象の原因は特発性であった。

関連する既往歴として、軽度の左室肥大、高血圧、コレステロール高値、動悸、息切れ、蛋白尿、うつ病、微弱な収縮期性心雑音（systolic murmur）、下肢の関節痛、貧血及び前頭部痛を有していた。また、霧視、難聴、回転性めまい／浮動性めまい、重度の頭痛、疲労／活力喪失及び食欲異常の事象も発現したが、治験担当医師はファブリー病の症状と判定した。

本事象発現時の併用薬には、aspirin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、perindopril（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、simvastatin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、gabapentin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、venlafaxine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、omeoprazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、movicol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ferrous fumarate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、paracetamol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、paramol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び ibuprofen（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、医学的に重大な事象に至ったため重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性は低いと判定した。治験依頼者は治験担当医師の評価に同意する。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：SAE 報告書；臨床検査結果；臨床記録；既往歴及び併用薬 CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書；治験責任医師の署名がないクエリー報告書；臨床検査結果；臨床記録

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書；臨床検査結果

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書；併用薬ページ；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の内分泌科医のレター

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：治験責任医師の署名がない完了クエリー報告書（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名）

被験者番号：3-0301

PROTOCOL: FAB-CL-205　　SITE: 02	SUBJECT: 3-0301
SAE Case ID: AMI_21	Event Term: 心房細動を伴う無症候性不整脈（Asymptomatic Arrhythmia with Atrial Fibrillation）
SAE Start Date: 24 August 2009	SAE Stop Date: 13 October 2009

ファブリー病歴を有する 4[redacted] 歳の白人男性が、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非盲検延長投与試験に参加した。Amicus 社のファブリー病対象の先行臨床試験、FAB-CL-203 において、2007 年 3 月 16 日に本剤の初回投与が開始された。この試験での最終来院日は 2008 年 2 月 18 日であった。2008 年 8 月 25 日、現試験において本剤の投与が再開された。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 500 mg、3 日投与、4 日休薬であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は事象発現の 2 日前、2009 年 8 月 22 日であった。

2009 年 8 月 24 日（現試験での治験薬投与 365 日目）、被験者は、次回予定来院（Visit 8）のため実施医療機関を訪れた。治験実施計画書に規定された予定試験手順に従い行われた心電図検査により、心房細動及び右脚ブロック（complete right bundle branch block）が検出された。安定した末梢性のリンパ浮腫が見られたが、呼吸困難、動悸又は胸痛は見られなかった。症状はなかったが、heparin による抗凝固療法のため、被験者は心臓科に入院した。治験担当医師によると、被験者は 2009 年 6 月 5 日に、予定された膝手術を全身麻酔下で受けたが、この時点では心房細動の事象は検出されなかった。膝手術は以前から存在した基礎疾患・合併症に対する治療であり、重篤な有害事象の報告基準には合致しなかった。2009 年 8 月 25 日に行われた心臓超音波検査では、中等度に拡張・肥大した左室、拡張した左心房及びわずかな僧帽弁不全（mitral insufficiency）が見られたが、意義のある大動脈弁膜症（aortic valvulopathy）は見られなかった。肺動脈圧は 43 mmHg であった。2009 年 8 月 26 日に行われたホルター心電図検査では、二連発（doublet）又はショートラン（runs）を伴わない目立たない単発の上室性過剰興奮（supraventricular hyperexcitability）を伴う恒常性の心房細動（60～140 bpm）が検出された。

2009 年 8 月 24 日から 2009 年 8 月 25 日まで Lovenox（enoxaparin sodium）0.8 U/L が、2009 年 8 月 26 日からは Lovenox 0.9 U/L が投与された。また、2009 年 8 月 24 日から 2009 年 8 月 25 日まで Cordarone（amiodarone）が投与され、2009 年 8 月 24 日から Cardensiel（bisoprolol fumurate）及び Previscan（fluindione）が投与された。

2009 年 9 月 10 日、心筋 MRI スキャンにより、求心性 LVH 及び基底外側左室壁領域に線維質のパッチが検出された。2009 年 9 月 11 日の検査中、完全右脚ブロックを伴う 77～100 bpm の心房細動が検出された。血圧は 110/80 mmHg であった。下肢に静脈性浮腫が存在したが、明らかな運動低下は認められなかった。

2009 年 10 月 12 日付の報告書によると、心臓除細動が成功裏に実施された。2009 年 11 月 24 日に行われた心臓超音波検査では、血行動態的に弁膜症（valvulopathy）は見られず、収縮機能

及び収縮力は正常、左室容積も正常であった。また左心房の拡張及び左室壁厚が認められた（以前と同様）。

治験担当医師の意見によると、心房細動は疾患進行による可能性があり、肥大型心筋症と関連の可能性があった。

治験薬に関する処置はなかった。

心房細動を伴う無症候性不整脈の事象は 2009 年 10 月 13 日に回復した。

関連する既往歴として、静脈瘤剥離（variceal stripping）、肥大型心筋症、浮動性めまい、下痢、蛋白尿、慢性アルコール中毒、アルカリホスフェート上昇、ヘロイン嗜癖、アストラガリ手術（astragalian surgery）及び下肢浮腫を有していた。また、被験者は過体重でもあった。慢性アルコール中毒及びヘロイン嗜癖の開始日は不明であるが、いずれも 1996 年に終了した。

また、被験者からは、耳痛、難聴、耳鳴、回転性めまい、胸痛、食欲減退、早期満腹、便秘、疼痛／手足の灼熱感、寒冷／熱不耐、発汗減少／消失、手のピリピリ感、疼痛発作、筋骨格痛、疲労及び脱力についても報告があり、治験担当医師はファブリー病の症状と判定した。

本事象発現時の併用薬には、Pravastatin（開始日：不明）、buprenorphine（開始日：19[redacted] 年）、ramipril（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Tardyferon（硫酸第一鉄）（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、cacti vitamin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象の結果、最初の入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性は低いと判定した。治験依頼者は治験担当医師の評価に同意する。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験分担医師署名入り完了クエリー報告書、既往歴一覧（FAB-CL-203）、併用薬原資料ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験分担医師署名入り完了クエリー報告書、追跡検査レター、ECG 打ち出し

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験分担医師署名入り完了クエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験分担医師署名入り完了クエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：心エコー図結果、物理療法及びリハビリテーション医の追跡調査レター、退院時要約、心臓病専門医追跡調査報告及び ECG 打ち出し、心臓除細動報告書、膀胱及び腎超音波検査報告書、ECG 打ち出し（いずれもフランス語）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：　20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した全ての文書の英訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

被験者番号：3-0301

PROTOCOL: FAB-CL-205　　SITE: 02	SUBJECT: 3-0301
SAE Case ID: AMI_50	Event Term:　心房細動
SAE Start Date: 25 January 2012	SAE Stop Date: Ongoing

ファブリー病歴を有する 4[redacted] 歳の白人男性が、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非盲検延長投与試験、FAB-CL-205 に参加した。本剤の初回投与は、Amicus 社のファブリー病対象の先行臨床試験、FAB-CL-203 において 2007 年 3 月 16 日に開始された。この試験における最終来院は 2008 年 2 月 18 日であった。2008 年 8 月 28 日、現試験において本剤の投与が再開された。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 300 mg、3 日投与、4 日休薬であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は 2012 年 1 月 21 日、事象発現の 4 日前であった。

被験者は無症候性心房細動の既往歴を有しており、これは 2009 年 8 月に行われた試験関連の心電図検査中に見つかった。この発見後、fluindione 及び bisoprolol を含む治療と予防療法のカクテルが施行された。2011 年 11 月 21 日、fluindione が中止され、bisoprolol が 2.5 mg OD から 1.25 mg OD に減量された。2012 年 1 月 18 日（現試験での治験薬投与 1242 日目）、動悸が発現した。この事象による入院の有無は不明である（施設に問い合わせている）。しかしながら、2012 年 1 月 25 日（現試験での治験薬投与 1249 日目）に被験者の心臓病専門医により行われた心電図検査により心房細動が検出された。Fluindione の投与が再開され、bisoprolol が 2.5 mg OD に増量された。2012 年 2 月 20 日に行われた別の心電図検査でも心房細動がまだ存在していた。同日測定された INR は 3.32 であった。

治験薬に関する処置はなかった。

心房細動の事象は、本報告時点では進行中であった。

被験者には関連する既往歴として、試験期間中の 20[redacted] 年[redacted] 月に経験した無症候性心房細動があったが、これについて治験担当医師は治験薬と関連性は低いと判定しており（SAE case ID AMI-21）、また、肥大型心筋症、疲労、浮動性めまい、足部浮腫、過体重、下痢、慢性アルコール中毒及びヘロイン嗜癖の既往歴もあった。なお、慢性アルコール中毒及びヘロイン嗜癖は 19[redacted] 年に終了した。

本事象発現時の併用薬には、Cardensiel、ramipril、prevastatine、uvedose 及び latanoprost が含まれた。

治験担当医師は、生命を脅かすことから本事象は重篤と判定した。治験担当医師は、事象と治験薬との関連性は低いと判定した。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できる事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書、病院要約、EKG 打ち出し

被験者番号：4-0603

PROTOCOL: FAB-CL-205　　SITE: 05	SUBJECT: 4-0603
SAE Case ID: AMI_26	Event Term: 右足首の骨折（Fracture of Right Ankle）、血管迷走神経性失神（Vasovagal Syncope）
SAE Start Date: 08 April 2010	SAE Stop Date –失神: 08 April 2010 SAE Stop Date –骨折: 31 May 2010

ファブリー病歴を有する 5[redacted] 歳の白人女性が、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非盲検延長投与試験に参加した。本剤の初回投与は、Amicus 社のファブリー病対象の先行臨床試験、FAB-CL-204 において 2007 年 5 月 15 日に開始された。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 500 mg を 3 日投与、4 日休薬であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は事象発現の 4 日前、2010 年 4 月 4 日であった。

2010 年 4 月 8 日（治験薬投与 1060 日目）、失神及び意識消失を覚え、不自然に転倒して、右足首に脱臼と Weber B 骨折が生じた。外傷はなく、非開放性骨折（closed fracture）が示唆された。体温は 35.5ºC、脈拍は 60 bpm、血圧は 108/60 mmHg、呼吸数は 16 及び酸素飽和度は 99%であった。足首修復のため手術が 2010 年 4 月 9 日に予定されたが、術前の予備的血液検査でトロポニン I 増加 0.11 ug/L（正常範囲：0～0.05 ug/L）が検出された。整形外科医の臨床記録によると心内膜下梗塞（subendocardial infarction）が見られ、手術は延期された。モニタリングのため被験者は心臓病棟に移された。2010 年 4 月 8 日に行われた臨床検査により、中等度の好中球増加症及び白血球数増加 13×10^9/L（正常範囲：$4.0\sim11.0\times10^9$/L）並びに中等度のビタミン D 欠乏が検出された。これ以外の臨床検査結果は正常範囲内であった。心臓に関わる臨床所見は見られなかった。同日、ギブス越しに行った右足首の X 線検査により、遠位腓骨及び内果の骨折と確認された。2010 年 4 月 9 日に行われた心エコー検査により、Grade 2 の左室収縮機能不全（left ventricular diastolic dysfunction）、硬化性大動脈弁（sclerotic aortic valve）、中等度の左房拡大（left atrial enlargement）及び軽度の右房拡大（right atrial enlargement）、軽度の僧帽弁及び三尖弁逆流（mitral and tricuspid regurgitations）、並びに卵円孔開存（Patent Foramen Ovale）が検出された。クレアチンキナーゼ（CK）は 40 IU/L（正常範囲：0～170 IU/L）であった。2010 年 4 月 10 日、トロポニン I は 0.13 ug/L であった。2010 年 4 月 12 日、トロポニン I は 0.12 ug/L であった。2010 年 4 月 13 日に行われたホルターモニタリングでは、心室及び心耳の異所性活動を除き、事象は記録されなかった。

2010 年 4 月 16 日、右足首の観血的整復及び内固定が行われた。また、本事象の結果行われた治療には、morphine、endone、metaclopramide、enoxaparin subcutaneously、paracetamol、temazepam、coloxyl with senna、ibuprofen、propofol、fentanyl、生理食塩水静注、cephazolin 及び cholecalciferol の投与も含まれた。2010 年 4 月 19 日、被験者は、右足首にバックスラブを装着し退院・帰宅した。

2010 年 4 月 27 日、クレアチニンは 46 umol/L（正常範囲：49～90 umol/L）、臨床検査の結果は、コレステロール上昇 6.2 mmol/L（正常範囲：<4.0 mmol/L）、低密度リポ蛋白コレステロール

4.0 mmol/L（正常範囲：<2.5 mmol/L）及びトリグリセリド 2.3 mmol/L（正常範囲：<1.5 mmol/L）であった。2010 年 5 月 13 日、トロポニン I は、11 時 10 分が 0.25 ug/L、15 時 29 分が 0.24 ug/L であった。同日行われた経胸壁心エコー検査により、軽度の求心性左室肥厚（left ventricular thickening）が見られたが左室容積は正常であった。心臓負荷試験中、心電図検査では虚血性の変化は認められなかった。心筋灌流スキャンにより、非 LAD 領域に小さな可逆的虚血が見られたが、左室の大きさ及び収縮機能は正常であった。重大な心筋虚血は見られなかった。更なる観察の後、急性心筋梗塞ではないというのが心臓病専門医の意見であった。

被験者の既往歴と利用可能な文書を更にレビューした結果、治験担当医師は診断を意識消失から血管迷走神経性失神（vasovagal syncope）に変更した。

治験薬に関する処置はなかった。

血管迷走神経性失神（vasovagal syncope）の事象は 2010 年 4 月 8 日に回復した。右足首の骨折の事象は 2010 年 5 月 31 日に回復した。

関連する既往歴として、肥満、アルブミン尿、高脂血症、左室肥大、中等度の左房拡大（left atrial enlargement）、時々の浮動性めまい、胃緊縛術（gastric banding procedure）、局所肥厚性大動脈弁（focally thickened aortic valve）、子宮類繊維症（uterine fibroids）及び卵円孔開存の可能性（possible Patent Foramen Ovale）を有していた。20[redacted] 年[redacted] 月の胃緊縛処置以降、体重が顕著に減少した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者の体重は 148 kg であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者の体重は 101.2 kg であった。被験者の報告によると、体重減少以降、体位性低血圧が時々発現した。被験者に、骨折、失神発作、TIA、貧血、骨減少症、トロポニン上昇の既往歴はなく、神経障害もなかった。

本事象発現時の併用薬には、aspirin（開始日：20[redacted] 年）、simvastatin（開始日：20[redacted] 年）、irbesartan（開始日：20[redacted] 年）及び sertraline hydrochloride（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象の結果、初回の入院に至り入院期間が延長したことから、本事象を重篤と判定した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、当初、本事象と治験薬に関連の可能性ありと判定したが、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追跡調査情報に基づきこの判定を変更し、最終的に、治験担当医師の評価に同意した。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：SAE 報告書、既往歴及び併用薬 CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書、ECG 報告書、ECG 打ち出し、臨床検査結果、X 線報告書、心エコー報告書、緊急治療室入院記録、経過記録、薬剤チャート、既往歴 CRF ページ、併用薬及び有害事象原資料ページ、整形外科医のレター、放射線専門医のレター、手術報告書、濃度測定報告書、体重推移チャート

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（ファックス送付日／時刻：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日／20 時 22 分）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、臨床検査結果、ECG 打ち出し.

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（ファックス送付日／時刻：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日／20 時 24 分）：心臓病専門医のレター、経胸壁エコー報告書、心筋灌流スキャン報告書、臨床検査結果

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、既往歴 CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書（修正用語、右足首骨折の終了日を含む）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にデータマネージメントが正しいことを確認

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書［意識消失（LOC）の修正用語を含む］、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にクリニカルオペレーションズが正しいことを確認

被験者番号：2-0104

PROTOCOL: FAB-CL-205　　SITE: 03	SUBJECT: 2-0104
SAE Case ID: AMI_30	Event Term: 心室細動、脳卒中（Stroke）
SAE Start Date: 04 August 2010	SAE Stop Date 心室細動: 04 August 2010 SAE Stop Date 脳卒中（Stroke）: 11 March 2011

ファブリー病歴を有する2[redacted]歳のヒスパニック男性が、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非盲検延長投与試験に参加した。本剤の初回投与は、Amicus 社のファブリー病対象の先行臨床試験、FAB-CL-202 において 2007 年 5 月 31 日に開始された。この試験における被験者の最終来院は 2008 年 5 月 7 日であった。2008 年 10 月 14 日、現試験において本剤の投与が再開された。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は 2010 年 8 月 3 日（事象発現の 1 日前）であった。

2010 年 8 月 4 日（現試験での治験薬投与 660 日目）、被験者の母親からの報告によると、通常どおりの午前の仕事の後、被験者は帰宅し、昼食を摂り午後 2 時 30 分に午睡を取った。午後 3 時 20 分、仕事に戻るよう被験者の母親が被験者を起こしたが、被験者は気分が良くないと述べた。被験者の様子を確認するため被験者の母親が 10 分後に戻ったところ、被験者はベッド上で上体を起こし、口から「奇妙な」音を出し、ベッドで仰向けに倒れ、皮膚は青、次いで緑、最後は赤に変色した。被験者の母親と隣人が被験者を[redacted]）の救急ユニットに 30 分かけて搬送し、その間、隣人が被験者の蘇生を試みた。被験者の母親の報告によると、2 日前の 2010 年 8 月 2 日、被験者が両手の疼痛の悪化を訴えた。被験者が鎮痛薬（carbamazepine）を増量した可能性は排除できなかった。入院時の臨床検査結果は、CK 114 U/L（正常範囲：22～198 U/L）、CK-MB 48 ng/ml（正常範囲：0～3 ng/ml）であった。

被験者は明らかな心肺停止により入院し（2010 年 8 月 4 日付の入院記録による、これは 2010 年 12 月 15 日に翻訳された）、ICU に移され、担当医は、被験者に心室細動が生じているのに気付いた（心臓モニタースクリーン上で観察）。Adrenaline 及び amiodarone が投与された。蘇生に 25 分かかり、その後被験者に脳卒中が発現した。機械的換気装置が装着された。被験者の血行動態は安定したが、動くのは左側のみであり、Glasgow Coma Scale のスコアは 8 であった。血圧は 136/38、心拍数は 120、呼吸数は 26 及び酸素飽和度は 100%であった。脳浮腫に対し phenytoin と hypertonic sodium が投与された。

2010 年 8 月 5 日、被験者は機械的換気装置に順応し、痛刺激に対しわずかに反応した。血圧は 100/64、心拍数は 121、CK は 5123 及び CK-MB は 66 であった。胸部 X 線検査が行われ、両肺底部に濃影が認められた。この結果に基づき、嚥下性肺炎疑いに対し抗生物質（clindamycin、cefotaxine 及び cotrimoxazole）が投与された。

本事象発現の 2 日後、2010 年 8 月 6 日に行われた脳 CT スキャンにより、虚血傷害領域が 3 ヵ所（上皮層の分水界域に 2 ヵ所、右側に恐らくは内包の併発を伴う損傷が 1 ヵ所）検出された。被験者は、痛刺激により上肢及び下肢を動かした。

2010 年 8 月 9 日、被験者はなおも入院中であったが、ICU から中間ケアユニットに移動しており、機械的換気装置は装着されていないことを治験担当医師が確認した。神経学的な状態に改善が見られ、被験者は目を開けることができたが、なおも人とコミュニケーションを取ることはできなかった。

2010 年 8 月 18 日、被験者はなおも嚥下不能で経鼻胃管を介して栄養を摂取しているものの、状態は改善しつつあることが確認された。

2010 年 8 月 26 日、実施医療機関の神経科医と試験看護師の両者は、被験者の状態を評価するため[redacted]に被験者を訪ねた。両者によると被験者は左側の片麻痺と右側の不全片麻痺を有していた。被験者は話すこと及び嚥下することができず、経鼻胃管を介して栄養を摂取し、オムツを使用していた。詳しい神経学的検査の結果を以下に示す。

- 自発的開眼。
- 等容性で光感応性の瞳孔。
- 対象と音を目で追従。
- 解離性の水平注視。
- 指示に従うことができる。
- 音声応答なし。
- 左側口蓋の感度低下。
- 左核上性顔面不全片麻痺。
- 求めに応じた場合、左上肢の筋力 Grade 0。痛刺激に対し左上肢は非特異的に動くが、ベッドから離れることはなかった。
- 求めに応じた場合、左下肢の筋力 Grade 0。痛刺激に対し筋肉が収縮するが、これにより左下肢に動きが生じることはなかった。
- 左側のバビンスキー反射陽性。
- 左膝蓋の反射亢進。左二頭筋、腕橈骨筋及びアキレス腱の反射は活発。
- 身体右側の筋力 Grade III。
- 活発な反射：右膝蓋、二頭筋、腕橈骨筋及びアキレス腱。

また、神経科医は被験者の医療記録及び 2010 年 8 月 6 日に行われた脳 CT スキャンの結果をレビューし、上述の所見を確認した（輪郭が明確な浮腫のハローを伴う、内包に近い脳室周囲の低密度病変及び右側中央部の密度変化、両側上皮層の低密度）。所見：CT スキャンにより明確な 3 ヵ所の損傷部位が検出された［上皮層（分水界域）に 2 ヵ所；右側に恐らくは内包の併発を伴う損傷が 1 ヵ所］。検査が行われたのは 20 日前のため、2010 年 8 月 26 日の訪問時における損傷の程度を判断することはできなかった。治験担当医師は所見と結論に同意した。

2010 年 8 月 27 日、嚥下困難のため胃瘻造設術が施行された。手術は、合併症を伴うことなく行われた。2010 年 8 月 31 日、被験者は、まだ栄養管を挿入し、物理療法開始するよう処方された、中等度の状態で退院した。

2010 年 9 月 1 日、被験者は興奮し、栄養管を抜去した。被験者は観察のため入院した。食物は経口摂取できたことから栄養管の再挿入は行われず、被験者は 2010 年 9 月 3 日に退院した。

2011 年 1 月 12 日、腎臓、心血管系及び神経の各状態を評価するセカンドオピニオンを得るため、被験者は[redacted]を受診した。

検査によると、被験者は低体重であったが、心肺検査の結果は正常で、腹部腫瘤は見られなかった。神経学的検査では、構語障害、軽度の痙直（spasticity）を伴う左側の顔面・上腕・下腿の不全片麻痺及び左伸筋反応を伴う非対称性足底反射（asymmetric plantar reflexes）が見られた。腎臓科による評価では、クレアチニン値は正常で、ミクロアルブミン尿は 8.8 mg/L であった。腎超音波検査の結果は正常であった。12 誘導心電図及び 2D 心エコー検査の結果も正常であった。指示されていたホルターモニタリングは行われていなかった。MRI スキャンが行われ、右視床線条体、対側性及び橋視床（right thalamostriate, contralateral and pontine thalamic）に後遺病変が検出されたが、新病変の出現はなかった。頭蓋内動脈及び大脳静脈系の磁気共鳴血管造影検査では病的に意義のある所見は見られなかった。脳波検査も行われ、被験者の病状から予測され得る構造欠損が検出されたが、てんかん様の活動は認められなかった。

2011 年 5 月 18 日、治験担当医師から、被験者の母親との電話に基づく被験者の状態の更新情報が提供された。報告によると、被験者は抑うつ状態で、情報更新日（2011 年 5 月 18 日）に fluoxetine の投与が開始される予定であった。被験者は、最近、胃瘻管を置換したことにより、適切な栄養摂取が維持できていなかった。しかしながら、被験者は週 3 回の物理療法を続けており、地域の病院に予定追跡調査のため一度入院していた。

被験者は既往歴として、気管支炎、下痢を伴うファブリー病、PR 間隔短縮、先端異常感覚（acroparesthesia）、乏汗症、被角血管腫及び全身筋肉痛を有していた。最初のファブリー試験に参加する前の PR 間隔は 100～110 ミリ秒であった。現試験及び先行試験における治験薬投与中の最低記録は 108 ミリ秒であり、治験担当医師は、いずれも臨床的意義なしと判定した。被験者には、タバコ 4～5 本/日の喫煙歴があり、節度を保って時々飲酒をするが、禁止薬物の使用はなかった。薬物及びアルコールの摂取に最近変化が生じた可能性は確認できなかった。また、被験者には脳卒中早期発症の重要な家族歴があり、おじ 2 人が 40 歳代前半に脳血管発作を起こしていた。他にはリスクファクターや心血管系の既往歴はなかった。

被験者が本剤の最初の試験（FAB-CL-202）に参加したときの QRS 間隔及び QTc 間隔は正常であった。どちらも治験薬投与期間を通じて正常かつ一定であり、治験薬投与下で記録された QTc の最高値は 400 ミリ秒であった。また、治験薬投与開始前及び被験者が参加した本剤の両試験中の心拍数、心エコー及び心臓 MRI は正常であった。

本事象発現時の併用薬には ibuprofen（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）及び carbamazepine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。本事象発現前の 2 日間に被験者が carbamazepine を増量したかどうか、あるいは他の鎮痛薬を服用したかどうかについては不明である。

治験担当医師は、生命を脅かすと判定され、初回の入院に至り、通常の生活機能をこなす能力の持続的又は重大な損傷又は欠如に至ったことから、重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性は低く、恐らくはファブリーの疾患進行に起因すると判定した。被験者を診察した神経科医も、本事象はファブリー病関連の可能性が高いと述べた。治験依頼者は治験担当医師の評価に同意する。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

2010 年 8 月 4 日、治験薬が恒久的に中止された。

心室細動の事象は 2010 年 8 月 4 日に回復した。治験担当医師は、脳卒中（stroke）の事象は後遺症を残して 2011 年 3 月 11 日に回復したと判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：SAE 報告書、既往歴、併用薬及び AE CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：電話での会話、電子メールのやり取り

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書、手書きの経過記録

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書、経過記録、担当医との電話連絡報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：ポルトガル語とスペイン語による医療記録、20[redacted] 年[redacted] 月 30 日付の治験責任医師署名入りクエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した医療記録の英訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した医療記録の英訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

被験者番号：2-0104

PROTOCOL: FAB-CL-205　　SITE: 03	SUBJECT: 2-0104
SAE Case ID: AMI_31	Event Term: 嚥下性肺炎（Aspiration Pneumonia）、栄養障害、脱水
SAE Start Date: 18 September 2010	SAE Stop Date 栄養障害: 20 October 2010 SAE Stop Date 脱水: 20 October 2010 SAE Stop Date 嚥下性肺炎（Aspiration Pneumonia）: 26 October 2010

ファブリー病歴を有する2[redacted]歳のヒスパニック男性が、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非盲検延長投与試験に参加した。本剤の初回投与は、Amicus 社のファブリー病対象の先行臨床試験、FAB-CL-202 において 2007 年 5 月 31 日に開始された。この試験における最終来院は 2008 年 5 月 7 日であった。2008 年 10 月 14 日、現試験において本剤の投与が再開された。

被験者は治験薬の投与を受けていなかった。以前発現した重篤な有害事象、心室細動及び脳卒中（stroke）のため、治験薬の投与は中止されていた。

2010 年 9 月 18 日（現試験での治験薬投与 705 日目）、嚥下性肺炎、栄養障害及び脱水のため、被験者は[redacted]（被験者の母国）、[redacted]の[redacted]に入院した。本事象発現時、被験者は自宅で、心室細動及び脳卒中（2010 年 8 月 4 日に発症）後に発現した左側の片麻痺及び右側の不全片麻痺から回復中であった。経鼻胃管が挿入され、抗生物質と補液が投与された。被験者の家族と地域の医師が実施医療機関の担当者に事象について連絡した。本事象に関して行われた退院時要約及び診断検査／評価結果は得られていない。

脳卒中の結果生じた左側の片麻痺及び右側の不全片麻痺は持続している。

2010 年 10 月 20 日、胃瘻造設術が施行され、被験者は回復中と判定された。被験者は 2010 年 10 月 27 日に退院した。

栄養障害及び脱水の事象は 2010 年 10 月 20 日に回復した。嚥下性肺炎の事象は 2010 年 10 月 26 日に回復した。

2010 年 8 月 4 日に発現した心室細動及び脳卒中のため治験薬の投与は早い時期に中断されていた。治験薬の投与は再開されなかった。

被験者は既往歴として、気管支炎、下痢を伴うファブリー病、PR 間隔短縮、先端異常感覚（acroparesthesia）/乏汗症、被角血管腫及び全身筋肉痛を有していた。報告によると被験者はタバコ 4～5 本/日を吸い、節度を保って時々飲酒をするが、禁止薬物は使用しなかった。この摂取量や摂取パターンに変化が生じた可能性は確認できなかった。また、被験者には脳卒中早期発症の重要な家族歴があり、おじ 2 人が 40 歳代前半に脳血管発作を起こしていた。

本事象発現時の併用薬には神経障害性疼痛に対する carbamazepine が含まれた。

治験担当医師は、本事象の結果初回の入院に至ったことから、重篤な事象と判定した。治験担当医師により本事象と治験薬との関連性はなく、むしろ以前に報告された脳卒中（stroke）と関連があると判定した。

治験依頼者は治験担当医師の評価に同意する。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験分担医師署名入り完了クエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験分担医師署名入り完了クエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験分担医師署名入り完了クエリー報告書

18　AT1001-012 試験（評価資料、5.3.5.1.1 項）

試験の概要を表 2.7.6.18 - 1 に示す。

表 2.7.6.18 - 1　　AT1001-012 試験：試験の概要

試験番号	AT1001-012
試験の標題	AT1001 反応性 *GLA* 変異型を有し、かつ酵素補充療法（ERT）使用歴のあるファブリー病患者を対象とした AT1001 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
開発の相	第 3 相
目的	本試験の主要目的は、ERT による治療歴を有し、α-ガラクトシダーゼ A（α-Gal A）をコードする遺伝子 *GLA* にミガーラスタットの反応性のある変異型を有するファブリー病患者での AT1001（ミガーラスタット塩酸塩、本剤）の有効性及び安全性を ERT と比較する。
試験デザイン	本試験は、非盲検、実薬対照、ランダム化、多施設共同試験であった。本試験は 2 期構成であり、最初の 18 ヵ月の非盲検投与期は、過去に少なくとも 12 ヵ月 ERT を施行し、*GLA* 変異型が判明している被験者を 1.5：1 の割合で本剤［150 mg 隔日（QOD）］又は ERT 施行継続のいずれかに割り付けた。 その後、任意の 12 ヵ月の延長投与期では、ERT 施行継続にランダム化された被験者は本剤 150 mg QOD 投与に変更したため、全被験者が本剤を投与された。非盲検延長投与期（Visit 13）終了後、被験者は各国の規制に従い、別の非盲検延長投与試験、早期使用又はその他のプログラムへの参加により本剤を継続して投与することができた。本項には本剤と ERT の比較を行った 18 ヵ月投与期の結果及びその後の任意の 12 ヵ月の延長投与期を含む 30 ヵ月の結果を示す。
診断及び主な選択基準	1. Visit 1 時点で 16 歳以上 74 歳以下でありファブリー病と診断された男性及び女性。 18 歳未満の被験者は、試験参加において求められるすべての法規制に準拠し、倫理的に妥当であると判定された実施医療機関でのみ参加可能とする。 2. ヒト胎児腎（HEK）293 細胞を用いた *in vitro* アッセイ（臨床試験用 HEK アッセイ）で本剤に反応性のある *GLA* 変異型又は本アッセイでは測定不能であっても潜在的に本剤に対して反応性の可能性を示唆する根拠がある *GLA* 変異型を有する（いずれも responsive）。*In vitro* アッセイで確認された以外の変異型については、Amicus が組入れを裏付ける文書及び／又は理論的根拠を示した。 3. Visit 2 の 12 ヵ月以上前に ERT 施行を開始している。 4. ERT 投与レジメンが Visit 2 の前の 3 ヵ月間に渡って安定しており、この期間中は添付文書で規定された用量及びレジメンの少なくとも 80%以上で施行されている。 5. 糸球体濾過量（GFR）が 30 mL/min/1.73 m^2 以上である。
被験者数（計画時及び解析時）	約 50 例の被験者の組入れを計画した。計 68 例が本試験参加に同意し、60 例がランダム化された。うち 36 例が本剤群、24 例が ERT 群にランダム化された。有効性は 52 例を含む Modified Intent-to-Treat（mITT）集団にて解析した。安全性は 57 例を含む安全性解析対象集団（治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者）にて解析した。

被験薬、用量、用法及びロット番号	ミガーラスタット塩酸塩 150 mg を含有するカプセル剤（本剤 150 mg）を QOD 経口投与した。 ロット番号は m5.3.5.1.1 18-month CSR Appendix16.1.6 及び m5.3.5.1.1 30-month CSR Appendix16.1.6 に記載した。
対照治療、用量、用法及びロット番号	ERT 製剤は、アガルシダーゼ アルファ（Replagal®）及びアガルシダーゼ ベータ（Fabrazyme®）で、これらは実薬の対照薬として 18 ヵ月の非盲検投与期に用いられた（以下、両薬剤ともにアガルシダーゼとする）。市販のアガルシダーゼ製剤は、承認された添付文書に従い投与された。治験実施計画書に従い、全被験者に添付文書に定められている用量及びレジメンの 80%以上を投与することとした。 非盲検延長投与期ではすべての被験者は本剤 150 mg を投与された。
投与期間	• 投与期 1（投与期間 18 ヵ月）：約 21 ヵ月（スクリーニング／ベースライン期間：2 ヵ月、非盲検投与期：18 ヵ月、追跡調査期間：1 ヵ月） • 投与期 2［任意の非盲検延長投与期（OLE 期）］：12 ヵ月 投与期 1 のフォローアップは、投与期 2（OLE 期）に参加した被験者では行わなかった。投与期 1 及び投与期 2 を完了した被験者では、投与期間の合計は 30 ヵ月であった。 OLE 期終了後、被験者には本剤の投与を継続する機会が提供され、各国の規制に基づき、別の非盲検延長投与試験の治験実施計画書、早期使用又はその他のプログラムを通じて実施された。別の延長投与試験の治験実施計画書、早期使用又はその他のプログラムにて本剤の投与を継続する被験者には、治験薬の最終投与 1 ヵ月後に予定されている追跡調査来院を実施する必要はなかった。
評価基準	**有効性［投与期間 18 ヵ月（18-Month）］：** 本試験の主要有効性評価項目は以下のとおり： • 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（$mGFR_{iohexol}$）のベースラインから Month 18 までの年間変化量（annualized rate of change） • Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（CKD-EPI）式を用いた推算糸球体濾過量（$eGFR_{CKD-EPI}$）のベースラインから Month 18 までの年間変化量（annualized rate of change） 副次的評価項目は以下のとおり： • $mGFR_{iohexol}$ のベースラインからの変化量 • $eGFR_{CKD-EPI}$ のベースラインからの変化量 • 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） • $eGFR_{MDRD}$ のベースラインからの変化量 • 24 時間尿中蛋白及び 24 時間尿中アルブミン／クレアチニン比のベースラインからの変化量 • 複合臨床的アウトカムとして、以下のイベントが発生した被験者数を評価した： – 腎イベント： ✧ ベースラインと比較して $eGFR_{CKD-EPI}$ が 15 mL/min/1.73 m^2 以上低下、かつ $eGFR_{CKD-EPI}$ が 90 mL/min/1.73 m^2 未満。 ✧ 24 時間尿中蛋白がベースラインと比較して 33%以上増加、かつ 24 時間尿中蛋白 300 mg 以上。 – 心イベント： ✧ 心筋梗塞

	✧ 米国心臓病学会（ACC）と米国心臓協会（AHA）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） ✧ NYHA 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 • 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 • 心エコー検査で評価した駆出率のベースラインからの変化量 • 白血球中の α-Gal A 活性のベースラインからの変化量 • Brief Pain Inventory（BPI）short form（BPI-SF）により評価した患者報告による疼痛のベースラインからの変化量 • Short Form Health Survey with 36 questions, version 2（SF-36 v2）により評価した患者報告による生活の質（QOL）のベースラインからの変化量 • 血漿中のグロボトリアオシルスフィンゴシン（lyso-Gb_3）のベースラインからの変化量 その他の有効性パラメータとして、以下の心エコー検査パラメータのベースラインからの変化を含めた：左室重量、拡張期心室中隔壁厚、左室内径短縮率、左室後壁厚、収縮能／拡張能グレード分類 **有効性［投与期間 30 ヵ月（30-Month）］：** • $mGFR_{iohexol}$ の年間変化量 • $eGFR_{CKD-EPI}$ の年間変化量 • $eGFR_{MDRD}$ の年間変化量 • $mGFR_{iohexol}$ のベースラインからの変化量 • $eGFR_{CKD-EPI}$ のベースラインからの変化量 • $eGFR_{MDRD}$ のベースラインからの変化量 • 24 時間尿中蛋白、24 時間アルブミン、24 時間尿中クレアチニン、24 時間尿中アルブミン／クレアチニン比及び尿中蛋白／クレアチニン比 • 複合臨床的アウトカムとして、以下のイベントが発生した被験者数を評価した： – 腎イベント： ✧ ベースラインと比較して $eGFR_{CKD-EPI}$ が 15 mL/min/1.73 m^2 以上低下、かつ $eGFR_{CKD-EPI}$ が 90 mL/min/1.73 m^2 未満。 ✧ 24 時間尿中蛋白がベースラインと比較して 33%以上増加、かつ 24 時間尿中蛋白 300 mg 以上。 – 心イベント： ✧ 心筋梗塞 ✧ ACC と AHA 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） ✧ NYHA 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 • 白血球中の α-Gal A 活性 • BPI-SF により評価した患者報告による疼痛 • SF-36 v2 により評価した患者報告による QOL • 心エコー検査で評価した LVMi • 左室内径短縮率 • 拡張期心室中隔壁厚 • 拡張期左室後壁厚 • Midwall fractional shortening • 拡張能グレード分類 • 収縮能グレード分類 • 血漿中の lyso-Gb_3 **安全性（18-Month 及び 30-Month）：** 安全性評価項目は、有害事象、バイタルサイン、体重、臨床検査（生化学検査、血液学的検査及び尿検査）、12 誘導心電図、理学的検査及び併用薬の使用状況とした。
解析方法	**18-Month：** Intent-to-Treat（IIT）解析対象集団にはランダム化された全被験者を含めた。mITT 集団には、ランダム化され、バリデートされた Good Laboratory Practice（GLP）HEK アッセイで本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有し（amenable）、治験薬の投与を 1 回以上受け、ベースライン時及びベースライン後の $mGFR_{iohexol}$ データ並びにベースライン後の $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ データがある被験者全例を含めた。有効性解析は mITT 集団で実施した。各被験者を最初にランダム化した投与群にて解析した。試験実施計画書に適合した（Per Protocol、以下、PP とする）集団には、mITT 集団のうち、18 ヵ月のランダム化投与期を完了し、以下の試験実施計画書からの逸脱のない被験者を含めた：18 ヵ月の投与期のアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）又はレニン阻害薬（RI）の変更。PP 集団の解析では、各被験者が実際に投与された治験薬の投与群として解析を行った。安全性解析対象集団には、ランダム化されて本剤又は ERT の投与を少なくとも 1 回受けた全被験者を含めた。全ての安全性解析は、安全性解析対象集団で実施し、各被験者が実際に投与された治験薬の投与群として解析を行った。 mITT 集団における記述統計に基づき、有効性の主要評価パラメータに関する本剤と ERT の同等性基準は、年間変化量の 95%信頼区間（CI）が 50%を超えて重複し、2 群間の年間変化量の最小二乗平均値の差が 2.2 mL/min/1.73 m^2 以下であることとした。 有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 16.1 を用いて読み替えた。

	30-Month： 解析集団： OLE 集団には 18 ヵ月のランダム化投与期を完了し、更に 12 ヵ月の OLE 期に 1 回以上の本剤の投与を受けた全被験者［本剤に反応性のある *GLA* 変異型及び反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者を含む（amenable and non-amenable mutations）］を含めた。この OLE 集団は、Month 30 時点での全ての有効性及び安全性の解析に用いられた。有効性解析において要約の表に記載したのは、バリデートされた GLP HLK 解析により本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する（amenable）被験者及び全被験者であった。被験者は実際に投与された治験薬の投与群として、本剤-本剤群又は ERT-本剤群で解析された。 安全性解析対象集団には ITT 集団の全被験者（すなわち、ランダム化された全被験者）のうち、18 ヵ月のランダム化投与期に 1 回以上治験薬の投与を受けた被験者を含めた。Month 30 時点での解析では、安全性解析対象集団は特に全本剤群の被験者の内訳、曝露状況及び安全性解析に用いられた。被験者は実際に投与された治験薬によって解析された。 統計的解析： すべての解析は記述統計量を用いて実施された。統計的推論は実施しなかった。両側 95% CI は、適切な場合に限り要約の目的で算出した。Month 30 時点での解析は、30 ヵ月の試験全体において、本剤-本剤群（ベースライン時に本剤群にランダム化された被験者）及び全本剤群（試験中 1 回以上本剤の投与を受けた被験者）の評価を含めた。また、Month 30 時点での解析には数種のパラメータに関して、ERT-本剤群（ベースライン時に ERT 群にランダム化された被験者）での OLE 期と 18 ヵ月のランダム化投与期の比較も含めた。 有害事象は MedDRA バージョン 16.1 を用いて読み替えた。
実施医療機関	10 ヵ国 25 施設（オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、デンマーク、フランス、イタリア、日本、英国及び米国）
試験実施期間	最初の被験者の登録日：2011 年 9 月 8 日 最後の被験者の 18 ヵ月投与完了日：2014 年 5 月 27 日 最後の被験者の 30 ヵ月投与完了日：2015 年 5 月 28 日

18.1 被験者の内訳

18.1.1　18-Month

合計 68 例の被験者が本試験に登録され、60 例（本剤群 36 例、ERT 群 24 例）がランダム化された（ITT 集団）。

計 57 例の被験者が 1 回以上の治験薬投与を受けた（安全性解析対象集団）。安全性解析対象集団のうち、36 例は本剤群へ割り付けられ、21 例は ERT 群へ割り付けられた（表 2.7.6.18 - 2）。ERT 群（86%）と比較して本剤群（94%）ではより多くの被験者が 18 ヵ月間の投与期を完了した。18 ヵ月間の投与期に中止した被験者は全例が同意撤回による中止であった。有害事象による中止はなかった。

表 2.7.6.18 - 2　AT1001-012 試験：18 ヵ月間の投与期終了時の被験者の内訳（安全性解析対象集団）

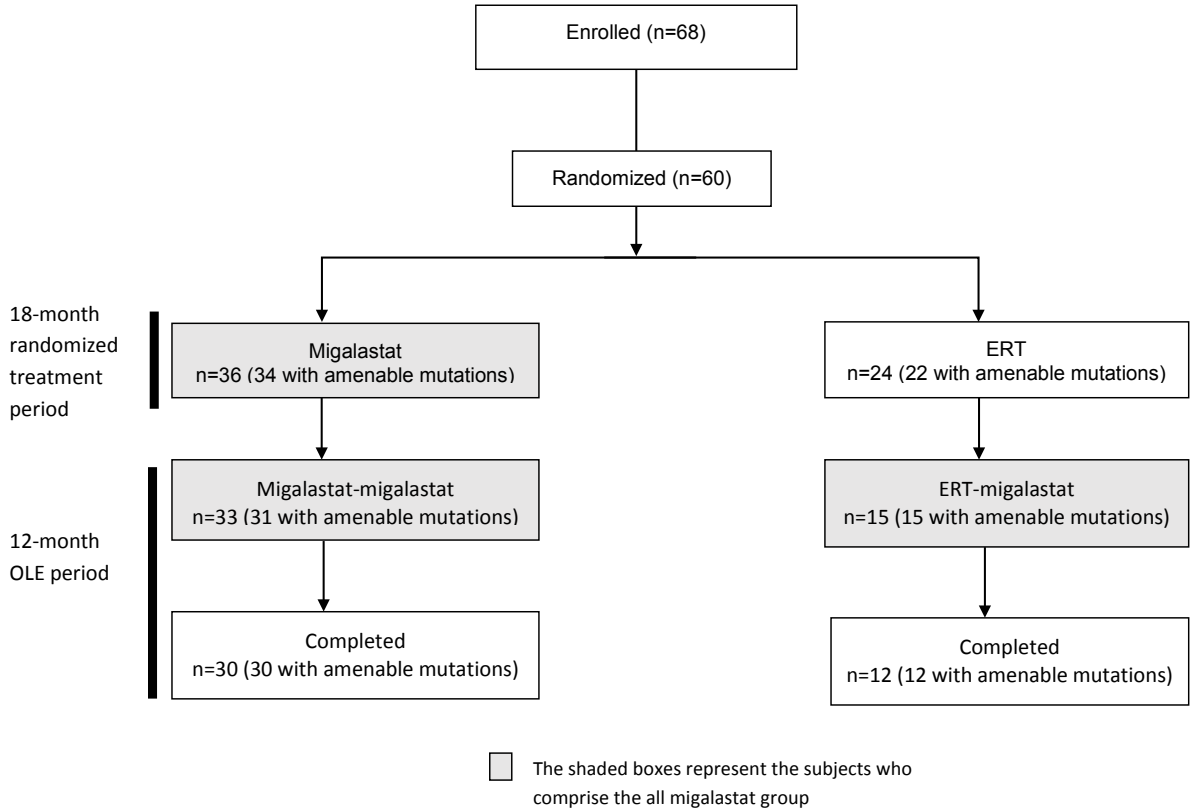
Parameter	Statistic	Treatment Group: Migalastat	Treatment Group: ERT	Total
Number of Subjects in the Safety Population	N	36	21	57
Number of Subjects who Completed Randomized Treatment Period (18 Months)				
Yes	n (%)	34 (94)	18 (86)	52 (91)
No	n (%)	2 (6)	3 (14)	5 (9)
Reasons for Discontinuation at Any Time During the Study (as per eCRF)				
Adverse Events	n (%)	0	0	0
Physician Decision	n (%)	0	0	0
Lost to Follow-up	n (%)	0	0	0
Non-Compliance With Study Drug	n (%)	0	0	0
Pregnancy	n (%)	0	0	0
Protocol Violation	n (%)	0	0	0
Lack of Efficacy	n (%)	0	0	0
Withdrawal by Subject	n (%)	2 (6)	3 (14)	5 (9)
Study Terminated by Sponsor	n (%)	0	0	0
Death	n (%)	0	0	0

Source:　m5.3.5.1.1 18-month CSR Table 10.1
eCRF = electronic case report form; ERT = enzyme replacement therapy.
Note:　Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population.
Three subjects in the ERT group were excluded from the Safety Population because they withdrew consent before the first dose.　No subjects in the migalastat group withdrew consent before the first dose. (Listings 16.2.3.4 and 16.2.1.1)

18.1.2　30-Month

18 ヵ月間のランダム化投与期を終了した被験者 52 例のうち、48 例が 12 ヵ月間の延長投与期に参加し、このうち 46 例（本剤-本剤群 31 例、ERT-本剤群 15 例）が本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有していた（表 2.7.6.18 - 3）。被験者の内訳を図 2.7.6.18 - 1 に示す。

図 2.7.6.18 - 1　　AT1001-012 試験：被験者の内訳



Source:　m5.3.5.1.1 30-month CSR Figure 10.1

表 2.7.6.18 - 3　　AT1001-012 試験：試験終了時の被験者の内訳（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	Statistic	Treatment Group: Migalastat-Migalastat	Treatment Group: ERT-Migalastat	Total
Number of Subjects in the OLE Population	N	31	15	46
Completed the 12-Month OLE Period	n (%)	30 (97)	12 (80)	42 (91)
Discontinued During the 12-Month OLE Period	n (%)	1 (3)	3 (20)	4 (9)
Reasons for Discontinuation During the 12-Month OLE Period (as per eCRF)[a]				
Adverse Events	n (%)	0	0	0
Physician's Decision	n (%)	0	1 (33)	1 (25)
Lost to Follow-up	n (%)	0	1 (33)	1 (25)
Non-Compliance with Study Drug	n (%)	0	0	0
Pregnancy	n (%)	1 (100)	0	1 (25)
Protocol Violation	n (%)	0	0	0
Lack of Efficacy	n (%)	0	0	0
Withdrawal by Subject	n (%)	0	1 (33)	1 (25)
Study Terminated by Sponsor	n (%)	0	0	0
Death	n (%)	0	0	0

Source:　m5.3.5.1.1 30-month CSR Table 10.1
eCRF = electronic case report form; ERT = enzyme replacement therapy; GLP = Good Laboratory Practice; HEK = Human Embryonic Kidney; OLE = open-label extension.
[a] Percentages are based on the number of subjects who discontinued during the 12-month OLE period.
Notes:　Migalastat-migalastat group includes subjects who received migalastat during the 18-month randomized treatment period and continued on migalastat during the 12-month OLE period.
ERT-migalastat group includes subjects who received ERT during the 18-month randomized treatment period and switched to 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 period.
Amenable subjects are defined as subjects with mutations amenable to migalastat in the GLP HEK assay, as indicated in Listing 16.2.8.6.
Percentages are based on the total number of subjects in each treatment group.

18.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

18.2.1　18-Month

安全性解析対象集団における人口統計学的特性は投与群間で同様であった（表 2.7.6.18 - 4）。年齢の中央値は 53.0 歳で、被験者の 91%が 65 歳以下であった。被験者の性別は男性（44%）と比較して女性（56%）が多かった。最も多かった人種は白人（84%）で、次いでアジア人（12%）であった。

表 2.7.6.18 - 4　　AT1001-012 試験：人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	Treatment Group		Total
		Migalastat	ERT	
Number of Subjects in the Safety Population	N	36	21	57
Age (years)	Mean	50.5	46.3	48.9
	SD	13.76	14.91	14.21
	Median	54.0	48.0	53.0
	Min, Max	18, 70	18, 72	18, 72
Age				
≤ 65 years old	n (%)	33 (92)	19 (90)	52 (91)
> 65 years old	n (%)	3 (8)	2 (10)	5 (9)
Sex				
Male	n (%)	16 (44)	9 (43)	25 (44)
Female	n (%)	20 (56)	12 (57)	32 (56)
Ethnicity (US and Japan Sites Only)[a]				
Hispanic or Latino	n (%)	0	1 (11)	1 (5)
Not Hispanic or Latino	n (%)	7 (54)	6 (67)	13 (59)
Japanese	n (%)	5 (38)	2 (22)	7 (32)
Missing	n (%)	1 (8)	0	1 (5)
Race				
American Indian or Alaska Native	n (%)	0	0	0
Asian	n (%)	5 (14)	2 (10)	7 (12)
Black or African American	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (%)	0	0	0
White	n (%)	29 (81)	19 (90)	48 (84)
Multiple	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Other	n (%)	0	0	0

Source: m5.3.5.1.1 18-month CSR Table 11.2
ERT = enzyme replacement therapy; US = United States.
[a] Percentages are based on US and Japan sites.
Notes:　Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population.
Subject with multiple race include Asian and native Hawaiian or Other Pacific Islander.

安全性解析対象集団におけるベースライン疾患特性は投与群間で同様であった（表 2.7.6.18 - 5）。診断からの平均経過期間は 11.4 年であった。ベースライン時に被験者の大多数（65%）はアガルシダーゼ アルファ投与を受けており、33%の被験者がアガルシダーゼ ベータ投与を受けていた。1 例においてベースライン時の ERT の情報が収集されなかった。計 47%の被験者が ACEI、ARB 又は RI 投与を受けていた。被験者の約半数（58%）で 24 時間蓄尿において 100 mg 以上の尿中蛋白が認められた。平均 $eGFR_{CKD-EPI}$ は 91.9 mL/min/1.73 m^2 であり、平均 $mGFR_{iohexol}$ は

82.8 mL/min/1.73 m^2 であった。ベースライン時の尿中アルブミン／クレアチニン比、尿中蛋白／クレアチニン比、$mGFR_{iohexol}$、$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ 及び $eGFR_{MDRD}$ に顕著な投与群間差は見られなかった。

表 2.7.6.18 - 5 AT1001-012 試験：ベースライン特性（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	Treatment Group: Migalastat	Treatment Group: ERT	Total
Number of Subjects in the Safety Population	N	36	21	57
Sex				
Male	n (%)	16 (44)	9 (43)	25 (44)
Female	n (%)	20 (56)	12 (57)	32 (56)
Age (years)	Median	54.0	48.0	53.0
	Min, Max	18, 70	18, 72	18, 72
Number of Years Since Diagnosis of Fabry Disease	Mean (SD)	10.2 (11.76)	13.4 (12.47)	11.4 (12.02)
24-Hour Urine Protein at Baseline (mg/24 h)	Mean	267.0	360.0	301.2
	SD	411.15	693.27	528.54
	Median	129.0	108.0	128.0
	Min, Max	0, 2282	0, 3154	0, 3154
$mGFR_{iohexol}$ (mL/min/1.73 m²)	Mean	82.37	83.58	82.81
	SD	18.105	23.938	20.245
	Median	81.30	85.10	81.40
	Min, Max	51.7, 124.0	33.0, 132.2	33.0, 132.2
$eGFR_{CKD-EPI}$ (mL/min/1.73 m²)	Mean	89.583	95.783	91.867
	SD	22.1982	19.2021	21.1841
	Median	85.914	96.840	89.932
	Min, Max	51.33, 145.12	44.83, 129.52	44.83, 145.12
ERT at Baseline				
Agalsidase beta	n (%)	11 (31)	8 (38)	19 (33)
Agalsidase alfa	n (%)	24 (67)	13 (62)	37 (65)
Use of ACEIs/ARB/RIs at Baseline	n (%)	16 (44)	11 (52)	27 (47)
Amenable subjects (GLP HEK assay)	n (%)	34 (94)	19 (90)	53 (93)

Source: m5.3.5.1.1 18-month CSR Table 11.4

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin-receptor blocker; $eGFR_{CKD-EPI}$ = estimated glomerular filtration rate assessed by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; ERT = enzyme replacement therapy; GFR = glomerular filtration rate; *GLA* = gene encoding α-galactosidase A; GLP = Good Laboratory Practice; HEK = Human Embryonic Kidney; $mGFR_{iohexol}$ = measured glomerular filtration rate as assessed by plasma clearance of iohexol; RI = renin inhibitor.

Notes: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population.

The ERT at Baseline was not collected for 1 subject in the migalastat group.

Baseline for the migalastat group was defined as the last nonmissing measurement taken prior to the first migalastat dose date (including unscheduled assessments). In the case where the last nonmissing measurement and the first dose date coincided, that measurement was considered pre-Baseline. For the ERT group, Baseline was defined as the last day prior to or equal to the first dose of ERT, where the first dose was defined as the dose of ERT after randomization date (on Visit 3).

$eGFR_{CKD-EPI}$ is calculated as $GFR = 141 \times \min(Scr/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(Scr/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Age} \times 1.018$ [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.

24-hour urine collection start and stop times were recorded. If collection times were less than or greater than 24 hours, urine parameters were standardized to a 24-hour collection period.

Amenable *GLA* mutations categorized by the GLP HEK assay.

18.2.2　30-Month

OLE 集団におけるベースライン時の人口統計学的特性（すなわち、18 ヵ月のランダム化投与期の開始時に記録された人口統計学的特性）は投与群間で同様であった（表 2.7.6.18 - 6）。年齢の中央値は 52.5 歳で被験者の 92%が 65 歳以下であった。被験者の性別は男性（44%）と比較して女性（56%）が多かった。最も多かった人種は白人（83%）で、次いでアジア人（13%）であった。

表 2.7.6.18 - 6　　AT1001-012 試験：人口統計学的特性（OLE 集団）

Parameter	Statistic	Treatment Group: Migalastat-Migalastat	Treatment Group: ERT-Migalastat	Total
Number of Subjects in the OLE Population	N	33	15	48
Age (years)	Mean	50.3	45.3	48.7
	SD	14.37	15.69	14.80
	Median	54.0	48.0	52.5
	Min, Max	18, 70	18, 70	18, 70
Age				
≤ 65 years old	n (%)	30 (91)	14 (93)	44 (92)
> 65 years old	n (%)	3 (9)	1 (7)	4 (8)
Sex				
Male	n (%)	16 (48)	5 (33)	21 (44)
Female	n (%)	17 (52)	10 (67)	27 (56)
Ethnicity (US and Japan Sites Only)[a]				
Hispanic or Latino	n (%)	0	0	0
Not Hispanic or Latino	n (%)	7 (54)	4 (80)	11 (61)
Japanese	n (%)	5 (38)	1 (20)	6 (33)
Missing	n (%)	1 (8)	0	1 (6)
Race				
American Indian or Alaska Native	n (%)	0	0	0
Asian	n (%)	5 (15)	1 (7)	6 (13)
Black or African American	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (%)	0	0	0
White	n (%)	26 (79)	14 (93)	40 (83)
Multiple	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Other	n (%)	0	0	0

Source: m5.3.5.1.1 30-month CSR Table 11.2

ERT = enzyme replacement therapy; Max = maximum; Min = minimum; OLE = open-label extension; US = United States.

[a] Percentages are based on US and Japan sites.

Notes:　Migalastat-migalastat group includes subjects who received migalastat during the 18-month randomized treatment period and continued on migalastat during the 12-month OLE period.

ERT-migalastat group includes subjects who received ERT during the 18-month randomized treatment period and switched to 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 period.

Percentages are based on the total number of subjects in the each treatment group.

Subject with multiple races include Asian and Native Hawaiian or Other Pacific Islander.

OLE 集団におけるベースライン疾患特性（すなわち、18 ヵ月のランダム化投与期開始時点での疾患特性）は投与群間で同様であった（表 2.7.6.18 - 7）。診断からの平均経過期間は 12.3 年であった。ベースライン時に被験者の大多数（67%）はアガルシダーゼ アルファ投与を受けており、31%の被験者がアガルシダーゼ ベータ投与を受けていた。1 例においてベースライン時の ERT の情報が収集されなかった。計 46%の被験者が ACEI、ARB 又は RI 投与を受けていた。被験者の約半数（56%）で 24 時間蓄尿において 100 mg 以上の尿中蛋白が認められた。平均 $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ は 92.3 mL/min/1.73 m^2 であり、平均 $mGFR_{iohexol}$ は 82.3 mL/min/1.73 m^2 であった。ベースライン時の尿中アルブミン／クレアチニン比、尿中蛋白／クレアチニン比、$mGFR_{iohexol}$、$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ 及び $eGFR_{MDRD}$ に顕著な投与群間差は見られなかった。

表 2.7.6.18 - 7　　AT1001-012 試験：ベースライン特性（OLE 集団）

		Treatment Group		
Parameter	Statistic	Migalastat-Migalastat	ERT-Migalastat	Total
Number of Subjects in the OLE Population	N	33	15	48
Sex				
Male	n (%)	16 (48)	5 (33)	21 (44)
Female	n (%)	17 (52)	10 (67)	27 (56)
Age (years)	Median	54.0	48.0	52.5
	Min, Max	18, 70	18, 70	18, 70
Number of Years Since Diagnosis of Fabry Disease	Mean (SD)	10.6 (12.16)	16.1 (13.62)	12.3 (12.74)
24-Hour Urine Protein at Baseline (mg/24 h)	Mean	276.1	372.6	306.3
	SD	427.23	800.51	563.20
	Median	128.0	108.0	123.5
	Min, Max	0, 2282	0, 3154	0, 3154
$mGFR_{iohexol}$ (mL/min/1.73 m²)	Mean	82.84	81.18	82.32
	SD	18.800	25.908	21.004
	Median	81.40	74.30	81.30
	Min, Max	51.7, 124.0	33.0, 132.2	33.0, 132.2
$eGFR_{CKD-EPI}$ (mL/min/1.73 m²)	Mean	90.589	96.045	92.294
	SD	22.8936	20.9965	22.2417
	Median	88.129	96.840	92.110
	Min, Max	51.33, 145.12	44.83, 129.52	44.83, 145.12
ERT at Baseline				
Agalsidase beta	n (%)	10 (30)	5 (33)	15 (31)
Agalsidase alfa	n (%)	22 (67)	10 (67)	32 (67)
Use of ACEIs/ARB/RIs at Baseline	n (%)	15 (45)	7 (47)	22 (46)
Amenable subjects (GLP HEK assay)	n (%)	31 (94)	15 (100)	46 (96)

Source: m5.3.5.1.1 30-month CSR Table 11.3

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin-receptor blocker; $eGFR_{CKD-EPI}$ = estimated glomerular filtration rate assessed by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; ERT = enzyme replacement therapy; GFR = glomerular filtration rate; *GLA* = gene encoding alpha-galactosidase A; GLP = Good Laboratory Practice; HEK = Human Embryonic Kidney; Max = maximum; $mGFR_{iohexol}$ = measured glomerular filtration rate as assessed by plasma clearance of iohexol; Min = minimum; OLE = open-label extension; RI = renin inhibitor.

The ERT at Baseline was not collected for 1 subject in the migalastat-migalastat group.

Amenable *GLA* mutations categorized by the GLP HEK assay, as indicated in Listing 16.2.8.6.

18.3 有効性の結果

18.3.1　主要有効性評価項目

18 ヵ月の投与期での $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ 及び $mGFR_{iohexol}$ の年間変化量は、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者において、本剤 150 mg QOD 投与と ERT 施行の間で事前に規定した同等性の基準を満たした。

18.3.1.1　$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$

mITT 集団における $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ の年間変化量は本剤群（最小二乗平均：−0.4 mL/min/1.73 m^2）と ERT 群（最小二乗平均：−1.0 mL/min/1.73 m^2）間で同様であり（表 2.7.6.18 - 8）、以下のとおり事前に解析計画書（SAP）で規定した 2 群間の同等性の基準を満たした。

1) 本剤群の 95% CI が信頼区間の下限まで（又は下限を含め）ERT 群の 95% CI 内に 100%含まれているため（図 2.7.6.18 - 2）、CI の 50%超の重複という基準に合致している。
2) 本剤群の年間変化量の最小二乗平均値が ERT 群の年間変化量の最小二乗平均値を上回ったため、本剤群の最小二乗平均値が ERT 群の最小二乗平均値を 2.2 mL/min/1.73 m^2 を超えて下回らないという基準に合致している（表 2.7.6.18 - 8）。

年間変化量の中央値は本剤群が−1.3 mL/min/1.73 m^2 で ERT 群が−0.9 mL/min/1.73 m^2 であった（表 2.7.6.18 - 8）。

表 2.7.6.18 - 8 AT1001-012 試験：$eGFR_{CKD-EPI}$：年間変化量− ANCOVA 解析（mITT 集団）

Parameter	Statistic	Treatment Group	
		Migalastat	ERT
Number of Subjects in the mITT Population	N	34	18
Annualized Rate of Change in $eGFR_{CKD-EPI}$ (mL/min/1.73 m^2)	LSMean[a]	-0.397	-1.031
Baseline - 18 Months	SE(LSMean)	0.9315	1.2943
	95% CI[a]	(-2.272, 1.478)	(-3.636, 1.575)
	Median	-1.289	-0.874
	Mean	-0.627	-1.493
	SD	4.3001	7.4257
	Min, Max	-6.97, 15.82	-15.58, 15.09

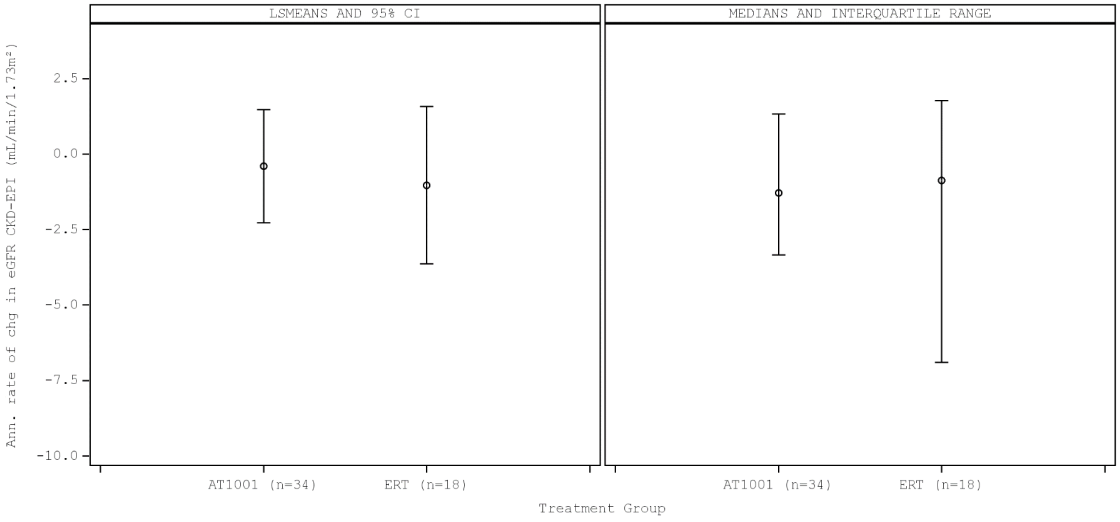
Source: m5.3.5.1.1 18-month CSR Table 11.5

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; $eGFR_{CKD-EPI}$ = estimated glomerular filtration rate assessed by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; ERT = enzyme replacement therapy; GFR = glomerular filtration rate; LS = least squares; mITT = modified Intent-to-Treat.

[a] LS means and CI based on the model that includes the treatment groups, baseline $eGFR_{CKD-EPI}$, sex, age, and baseline 24-hour urine protein stratification factor.

Note: $eGFR_{CKD-EPI}$ is calculated as GFR = 141 x $\min(Scr/\kappa, 1)^{\alpha}$ x $\max(Scr/\kappa, 1)^{-1.209}$ 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.

図 2.7.6.18 - 2 AT1001-012 試験：$eGFR_{CKD-EPI}$：年間変化量（mITT 集団）



Source: m5.3.5.1.1 18-month CSR Figure 11.1

AT1001 = migalastat; CI = confidence interval; $eGFR_{CKD-EPI}$ = estimated glomerular filtration rate assessed by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; ERT = enzyme replacement therapy; LS = least squares; mITT = modified Intent-to-Treat.

18.3.1.2　mGFR$_{iohexol}$

mITT 集団における mGFR$_{iohexol}$ の年間変化量は本剤群（最小二乗平均：−4.4 mL/min/1.73 m^2）と ERT 群（最小二乗平均：−3.2 mL/min/1.73 m^2）間で同様であり（表 2.7.6.18 - 9）、以下のとおり事前に SAP で規定した 2 群間の同等性の基準を満たした：

1) 本剤群の 95% CI が信頼区間の下限まで（又は下限を含め）ERT 群の 95% CI 内に 100%含まれているため（図 2.7.6.18 - 3）、CI の 50%超の重複という基準に合致している。

2) mGFR$_{iohexol}$ における本剤群の年間変化量の最小二乗平均値が ERT 群の最小二乗平均値を 2.2 mL/min/1.73 m^2 を超えて下回らないという基準に合致している（表 2.7.6.18 - 9）。

年間変化量の中央値は本剤群が−3.2 mL/min/1.73 m^2 で ERT 群が−3.6 mL/min/1.73 m^2 であった（表 2.7.6.18 - 9）。

表 2.7.6.18 - 9　AT1001-012 試験：mGFR$_{iohexol}$：年間変化量− ANCOVA 解析（mITT 集団）

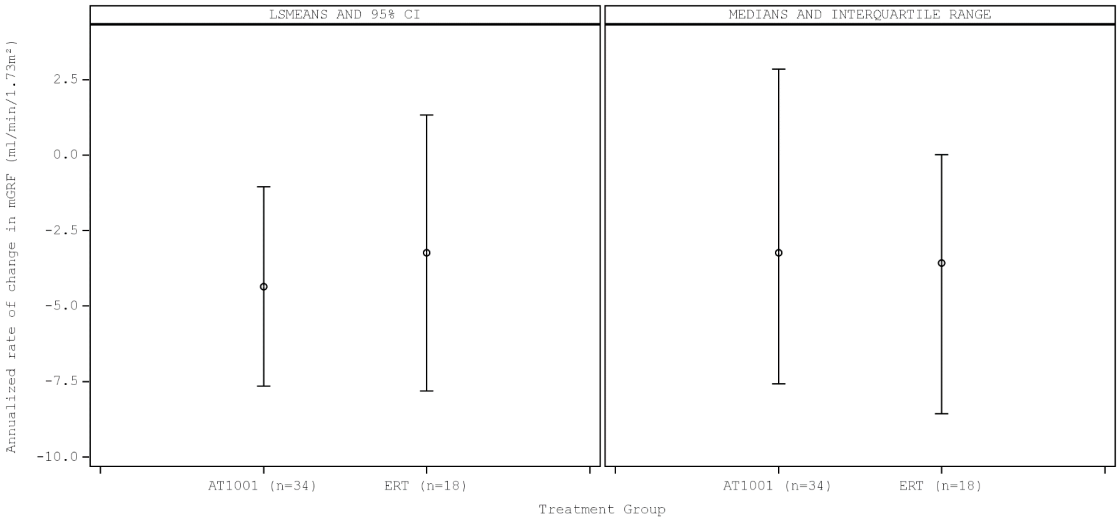
		Treatment Group	
Parameter	Statistic	Migalastat	ERT
Number of Subjects in the mITT Population	N	34	18
Annualized Rate of Change in mGFR$_{iohexol}$ (mL/min/1.73 m^2)	LSMean[a]	-4.354	-3.238
Baseline - 18 Months	SE(LSMean)	1.6381	2.2712
	95% CI[a]	(-7.651, -1.056)	(-7.809, 1.334)
	Median	-3.233	-3.569
	Mean	-4.472	-2.135
	SD	9.4187	9.1922
	Min, Max	-28.77, 9.45	-11.62, 21.68

Source: m5.3.5.1.1 18-month CSR Table 11.7

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; LS = least squares; mGFR$_{iohexol}$ = measured glomerular filtration rate as assessed by plasma clearance of iohexol; mITT = modified Intent-to-Treat.

[a] LS means and CI based on the model that includes the treatment groups, baseline mGFR$_{iohexol}$, sex, age, and baseline 24-hour urine protein stratification factor.

図 2.7.6.18 - 3　　AT1001-012 試験：$mGFR_{iohexol}$：年間変化量（mITT 集団）



Source: m5.3.5.1.1 18-month CSR Figure 11.2
AT1001 = migalastat; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; LS = least squares; $mGFR_{iohexol}$ = measured glomerular filtration rate as assessed by plasma clearance of iohexol; mITT = modified Intent-to-Treat.

18.3.2　副次有効性評価項目

18.3.2.1　$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$：ベースラインからの変化量

18.3.2.1.1　18-Month

mITT 集団を対象とした ANCOVA 解析の結果、$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ のベースラインから Month 18 までの変化量は本剤群（最小二乗平均：−3.2 mL/min/1.73 m^2）と ERT 群（最小二乗平均：−4.3 mL/min/1.73 m^2）で同程度であった。$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ のベースラインから Month 18 までの変化量の中央値は本剤群で−2.7 mL/min/1.73 m^2 であり、ERT 群で−4.2 mL/min/1.73 m^2 であった。Month 18 時点の変化量に基づき算出したベースラインからの年間変化量（annualized change from Baseline）の最小二乗平均（本剤群：−2.1 mL/min/1.73 m^2、ERT 群：−2.9 mL/min/1.73 m^2）は、表 2.7.6.18 - 8 に示した主要有効性評価項目の最小二乗平均の結果と一貫していた。$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ のベースラインからの変化量は、Month 18 よりも前の全ての測定時点においても投与群間で同程度であった。

18.3.2.2　$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$：年間変化量

18.3.2.2.1　30-Month

OLE 集団の本剤-本剤群で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者において、$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ のベースラインから Month 30 までの平均年間変化量は−1.7 mL/min/1.73 m^2（95% CI：−2.7～−0.8）であった（表 2.7.6.18 - 10）。

表 2.7.6.18 - 10　AT1001-012 試験：$eGFR_{CKD-EPI}$：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	Statistic	Treatment Group: Migalastat-Migalastat	Treatment Group: ERT-Migalastat
Number of Subjects in the OLE Population With Amenable Mutations	N	31	15
Annualized Rate of Change in $eGFR_{CKD-EPI}$ ($mL/min/1.73\ m^2$)			
Baseline – Month 30	n	31	-
	Mean	-1.718	-
	SD	2.5501	-
	95% CI	(-2.653, -0.782)	-
	Median	-1.934	-
	Min, Max	-6.26, 4.41	-

Source: m5.3.5.1.1 30-month CSR Table 11.4

CI = confidence interval; $eGFR_{CKD-EPI}$ = estimated glomerular filtration rate assessed by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; ERT = enzyme replacement therapy; Max = maximum; Min = minimum; OLE = open-label extension.

Notes:　Migalastat-migalastat group includes subjects who received migalastat during the 18-month randomized treatment period and continued on migalastat during the 12-month OLE period.

ERT-migalastat group includes subjects who received ERT during the 18-month randomized treatment period and switched to 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.

Annualized rate change was assessed for each subject by the slope of the simple linear regression between the observed values and the assessment times.

95% CI is based on the mean.

Baseline for the migalastat-migalastat group was defined as the last nonmissing measurement taken prior to the first migalastat dose date (including unscheduled assessments).　In the case where the last nonmissing measurement and the first dose date coincided, that measurement was considered pre-Baseline.　Baseline for the ERT-migalastat group during the 18-month randomized treatment period was defined as the last nonmissing assessment taken prior to the first dose of ERT.　Baseline for the ERT-migalastat group during the 12-month OLE period was defined as the last nonmissing assessment prior to the first migalastat dose in the OLE period.

18.3.2.3　$mGFR_{iohexol}$：ベースラインからの変化量

18.3.2.3.1　18-Month

mITT 集団を対象とした ANCOVA 解析の結果、$mGFR_{iohexol}$ のベースラインから Mohth 18 までの変化量は本剤群（最小二乗平均：−6.5 mL/min/1.73 m^2）と ERT 群（最小二乗平均：−3.2 mL/min/1.73 m^2）で同程度であった。$mGFR_{iohexol}$ のベースラインから Month 18 までの変化量の中央値は本剤群で−3.6 mL/min/1.73 m^2、ERT 群で−6.0 mL/min/1.73 m^2 であった。Month 18 時点の変化量に基づき算出したベースラインからの年間変化量の最小二乗平均（本剤群：−4.4 mL/min/1.73 m^2、ERT 群：−2.1 mL/min/1.73 m^2）は、表 2.7.6.18 - 9 に示した主要有効性評価

項目の最小二乗平均と一貫していた。$mGFR_{iohexol}$ のベースラインからの変化量は、Month 18 よりも前の全ての測定時点においても投与群間で同程度であった。

18.3.2.4　$mGFR_{iohexol}$：年間変化量

18.3.2.4.1　30-Month

OLE 集団の本剤-本剤群で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者において、$mGFR_{iohexol}$ のベースラインから Month 30 までの平均年間変化量は−2.7 mL/min/1.73 m^2（95% CI, −4.8～−0.7）であった（表 2.7.6.18 - 11）。

表 2.7.6.18 - 11　AT1001-012 試験：$mGFR_{iohexol}$：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	Statistic	Treatment Group: Migalastat-Migalastat	Treatment Group: ERT-Migalastat
Number of Subjects in the OLE Population With Amenable Mutations	N	31	15
Annualized Rate of Change in $mGFR_{iohexol}$ (mL/min/1.73 m^2)			
Baseline – Month 30	n	30	-
	Mean	-2.746	-
	SD	5.5318	-
	95% CI	(-4.812, -0.681)	-
	Median	-3.190	-
	Min, Max	-14.87, 12.97	-

Source: m5.3.5.1.1 30-month CSR Table 11.8

CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; Max = maximum; $mGFR_{iohexol}$ = measured glomerular filtration rate as assessed by plasma clearance of iohexol; Min = minimum; OLE = open-label extension.

Notes:　Migalastat-migalastat group includes subjects who received migalastat during the 0-18 months randomized treatment period and continued on migalastat during the 18-30 months OLE period.

ERT-migalastat group includes subjects who received ERT during the 18-month randomized treatment period and switched to 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 period.

Annualized rate change was assessed for each subject by the slope of the simple linear regression between the observed values and the assessment times.

95% CI is based on the mean.

Baseline for the migalastat-migalastat group was defined as the last nonmissing measurement taken prior to the first migalastat dose date (including unscheduled assessments).　In the case where the last nonmissing measurement and the first dose date coincided, that measurement was considered pre-Baseline.　Baseline for the ERT-migalastat group during the 18-month randomized treatment period was defined as the last nonmissing assessment taken prior to the first dose of ERT.　Baseline for the ERT-migalastat group during the 12-month OLE period was defined as the last nonmissing assessment prior to the first migalastat dose in the OLE period.

18.3.2.5　eGFR$_{MDRD}$：

18.3.2.5.1　年間変化量 18-Month

mITT 集団を対象とした ANCOVA 解析の結果、eGFR$_{MDRD}$ のベースラインから Month 18 までの年間変化量は本剤群（最小二乗平均：−1.51 mL/min/1.73 m^2）と ERT 群（最小二乗平均：−1.53 mL/min/1.73 m^2）で同程度であった（表 2.7.6.18 - 12）。本剤群の 95% CI が信頼区間の下限まで（又は下限を含め）ERT 群の 95% CI に完全に含まれており、本剤群の eGFR$_{MDRD}$ の年間変化量の最小二乗平均は ERT 群の年間変化量の最小二乗平均を上回った。eGFR$_{MDRD}$ の年間変化量の中央値は本剤群で−1.6 mL/min/1.73 m^2 であり、ERT 群でも−1.6 mL/min/1.73 m^2 であった。

表 2.7.6.18 - 12　AT1001-012 試験：eGFR$_{MDRD}$：年間変化量 - ANCOVA 解析（mITT 集団）

Parameter	Statistic	Treatment Group	
		Migalastat	ERT
Number of Subjects in the mITT Population	N	34	18
Annualized Rate of Change in eGFR$_{MDRD}$ (mL/min/1.73 m^2)			
Baseline - 18 Months	n	34	18
	LSMean[a]	-1.514	-1.532
	SE(LSMean)	0.9511	1.3230
	95% CI[a]	(-3.428, 0.401)	(-4.195, 1.131)
	Median	-1.614	-1.551
	Mean	-1.783	-1.992
	SD	5.0901	7.2235
	Min, Max	-13.08, 11.52	-14.67, 12.64

Source: m5.3.5.1.1 18-month CSR Table 11.9

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; eGFR$_{MDRD}$ = estimated glomerular filtration rate assessed by the Modification of Diet in Renal Disease equation; ERT = enzyme replacement therapy; LS = least squares; mITT = modified Intent-to-Treat.

[a] LS means and CI based on the model that includes the treatment groups, baseline eGFR$_{MDRD}$, sex, age, and baseline 24-hour urine protein stratification factor.

18.3.2.5.2　30-Month

試験全体（ベースラインから Month 30）での eGFR$_{MDRD}$ の平均年間変化量は、OLE 集団の本剤-本剤群で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者において、−2.3 mL/min/1.73 m^2（95% CI、−4.0, −0.6）であった。

18.3.2.6　eGFR$_{MDRD}$：ベースラインからの変化量

18.3.2.6.1　18-Month

mITT 集団を対象とした ANCOVA 解析の結果、eGFR$_{MDRD}$ のベースラインから Month 18 までの変化量は、本剤群（最小二乗平均：−4.8 mL/min/1.73 m^2）と ERT 群（最小二乗平均：−4.6 mL/min/1.73 m^2）で同程度であった。eGFR$_{MDRD}$ のベースラインから Month 18 までの変化量の中央値は、本剤群で−5.0 mL/min/1.73 m^2、ERT 群で−5.0 mL/min/1.73 m^2 であった。Month 18 時点の変化量に基づき算出したベースラインからの年間変化量の最小二乗平均は、本剤群（−3.2 mL/min/1.73 m^2）と ERT 群（−3.1 mL/min/1.73 m^2）で同程度であった。ベースラインからの変化量は、Month 18 よりも前の全ての測定時点においても投与群間で同程度であった。さらに、ベースライン及びスクリーニング時点での eGFR$_{MDRD}$ の平均値を共変量として用いた感度分析でも、全ての測定時点において投与群間で同程度であった。

18.3.2.7　24 時間尿中蛋白及びアルブミン／クレアチニン比：ベースラインからの変化量

18.3.2.7.1　18-Month

mITT 集団での 24 時間尿中蛋白のベースライン時の平均値は本剤群が 259.6 mg/日、ERT 群が 417.4 mg/日であった（表 2.7.6.18 - 13）。ベースラインから Month 18 までの平均変化量は、本剤群が 49.2 mg/日、ERT 群が 194.5 mg/日であり両群間で同程度であった。各投与群の平均に対するベースラインからの変化率（ベースラインからの平均変化量／ベースライン時の平均値×100%）は本剤群が 19%であり、ERT 群が 47%であった。

表 2.7.6.18 - 13　AT1001-012 試験：24 時間尿中蛋白：ベースラインから Month 18 までの変化量（mITT 集団）

Parameter	Statistic	Treatment Group	
		Migalastat	ERT
Number of Subjects in the mITT Population	N	34	18
24-Hour Urine:　Protein (mg/day)			
Baseline	n	34	18
	Median	123.5	171.5
	Mean	259.6	417.4
	SD	422.22	735.46
	Min, Max	0, 2282	0, 3154
Treatment Period Month 18			
Actual	n	34	16
	Median	107.0	143.5
	Mean	308.8	615.6
	SD	525.68	1412.66
	Min, Max	0, 2427	0, 5566
Change from Baseline	n	34	16
	Median	0.0	0.0
	Mean	49.2	194.5
	SD	199.53	690.77
	95% CI	(-20.412, 118.824)	(-173.583, 562.583)
	Min, Max	-213, 942	-576, 2412

Source: m5.3.5.1.1 18-month CSR Table 11.10
CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; mITT = modified Intent-to-Treat.
Note:　95% CI is based on the mean.

mITT 集団での 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が 5.8 mg/mmol、ERT 群が 14.3 mg/mmol であり、両群間で同程度であった（表 2.7.6.18 - 14）。各投与群の平均に対するベースラインからの変化率（ベースラインからの平均変化量／ベースライン時の平均値×100%）は本剤群が 43%であり、ERT 群が 65%であった。

表 2.7.6.18 - 14　AT1001-012 試験：24 時間尿中アルブミン／クレアチニン比：ベースラインから Month 18 までの変化量（mITT 集団）

		Treatment Group	
Parameter	Statistic	Migalastat	ERT
Number of Subjects in the mITT Population	N	34	18
24-Hour Urine-Albumin:Creatinine Ratio (mg/mmol)			
Baseline	n	33	17
	Median	2.5990	5.7630
	Mean	13.5497	21.8888
	SD	28.91233	47.07631
	Min, Max	0.339, 155.940	0.452, 196.959
Treatment Period Month 18			
Actual	n	33	16
	Median	2.3730	3.2205
	Mean	18.8333	34.9876
	SD	38.58475	86.34784
	Min, Max	0.226, 163.737	0.452, 336.514
Change from Baseline	n	32	15
	Median	0.5650	0.0000
	Mean	5.7771	14.3359
	SD	19.66486	40.20133
	95% CI	(-1.313, 12.867)	(-7.927, 36.599)
	Min, Max	-5.763, 109.271	-15.933, 139.555

Source: m5.3.5.1.1 18-month CSR Table 11.11
CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; mITT = modified Intent-to-Treat.
Notes:　95% CI is based on the mean.

18.3.2.7.2　30-Month

OLE 集団での 24 時間尿中蛋白のベースラインから Month 30 までの変化量の中央値は、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において僅かに増加した。

OLE 集団での Month 30 時点の 24 時間尿中アルブミン／クレアチニン比の平均値は、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 19.0 mg/mmol であった。ベースラインから Month 30 までの平均変化量は、本剤-本剤群が 4.7 mg/mmol であった。

18.3.2.8　　複合臨床的アウトカム

18.3.2.8.1　　18-Month

mITT 集団において 18 ヵ月の投与期に腎イベント、心イベント、脳血管イベント又は死亡（複合臨床的アウトカム）が発現した被験者の割合は本剤群で 29%、ERT 群で 44%であった（表 2.7.6.18 - 15）。腎イベントの発現率は本剤群 24%、ERT 群 33%、心イベントの発現率は本剤群 6%、ERT 群 17%であった。脳血管イベントは 1 例のみに発現し（ERT 群での一過性脳虚血発作）、18 ヵ月の投与期に死亡した被験者はいなかった。本剤群の被験者で 2 種類以上の異なる分類のイベントを発現した被験者はいなかった。ERT 群の被験者 2 例に 2 種類以上の分類の異なるイベントが発現した（両被験者共に心イベント及び腎イベントが発現した）。

表 2.7.6.18 - 15　　AT1001-012 試験：複合臨床的アウトカム（mITT 集団）

Parameter	Statistic	Treatment Group	
		Migalastat	ERT
Number of Subjects in the mITT Population	N	34	18
Renal Event in the First 18 Months of Study	n (%)	8 (24)	6 (33)
Cardiac Event in the First 18 Months of Study	n (%)	2 (6)	3 (17)
Cerebrovascular Event in the First 18 Months of Study	n (%)	0	1 (6)
Death in the First 18 Months of Study	n (%)	0	0
Composite Clinical Outcome	n (%)	10 (29)	8 (44)
	95 % CI	(14.1, 44.7)	(21.5, 67.4)

Source: m5.3.5.1.1 18-month CSR Table 11.12

ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; CI = confidence interval; $eGFR_{CKD-EPI}$ = estimated glomerular filtration rate assessed by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; ERT = enzyme replacement therapy; mITT = modified Intent-to-Treat; NYHA = New York Heart Association.

Notes:　The composite clinical outcome includes subjects that had either a renal, cardiac, cerebrovascular, or death event during the first 18 months of the study.

Renal events include a decrease in $eGFR_{CKD-EPI} \geq 15$ mL/min/1.73m^2, with a decrease $eGFR_{CKD-EPI}$ < 90 mL/min/1.73m^2 relative to Baseline, or an increase in 24-hour urine protein ≥ 33%, with the increased protein ≥ 300 mg/24 h relative to Baseline.

Cardiac event includes myocardial infarction; unstable cardiac angina, as defined by the ACC/AHA national practice guidelines; new symptomatic arrhythmia requiring anti-arrhythmic medication, direct current cardioversion, pacemaker, or defibrillator implantation; or congestive heart failure, NYHA Class III or IV.

Cerebrovascular event includes stroke or transient ischemic attack.

A subject may have appeared in more than 1 event category but was counted only once in the composite outcome. Two subjects in the ERT group had events in both the cardiac and renal categories.

Percentages are based on the number of subjects in the mITT Population.

18.3.2.8.2　　30-Month

試験全体（Month 0 から Month 30）の複合臨床的アウトカムの発現率は、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 32%であった。同期間で、本剤-本剤群の腎イベント、心イベント又は脳血管イベントの発現率はそれぞれ 29%、3%及び 0%であった。

18.3.2.9　左室重量係数（LVMi）：ベースラインからの変化量

18.3.2.9.1　18-Month

mITT 集団における心エコー検査の結果、ベースライン時の LVMi の平均値は本剤群で 95.3 g/m^2 であり、ERT 群は 92.9 g/m^2 であった（表 2.7.6.18 - 16）。LVMi はベースラインから Month 18 まで本剤群では減少し［平均変化量：−6.6 g/m^2（95% CI：−11.0～−2.1）］、ERT 群では顕著な差は見られなかった［平均変化量：−2.0 g/m^2（95% CI：−11.0～7.0）］（表 2.7.6.18 - 16、図 2.7.6.18 - 4）。ベースラインから Month 18 までの減少量の中央値は両投与群間で同程度であった。

本剤群では男性及び女性のいずれも LVMi がベースラインから Month 18 まで減少した（平均変化量：男性−9.4 g/m^2、女性−4.5 g/m^2）（表 2.7.6.18 - 17）。ANCOVA 解析の結果、ベースライン時に左室肥大を有していた被験者において、ベースラインから Month 18 までの減少量は、ERT 群と比較して、本剤群でより大きな減少傾向が認められた（最小二乗平均の差：−10.4 g/m^2）。

表 2.7.6.18 - 16　AT1001-012 試験：LVMi：ベースラインから Month 18 までの変化量（mITT 集団）

		Treatment Group	
Parameter	Statistic	Migalastat	ERT
Number of Subjects in the mITT Population	N	34	18
LVMi (g/m^2)			
Baseline	n	33	16
	Median	90.140	89.780
	Mean	95.296	92.900
	SD	22.7527	25.6694
	Min, Max	63.56, 165.73	53.30, 131.48
Treatment Period Month 18			
Actual	n	32	13
	Median	84.780	77.040
	Mean	89.434	90.611
	SD	22.7738	36.6584
	Min, Max	53.31, 139.50	41.03, 154.94
Change from Baseline	n	31	13
	Median	-7.740	-7.580
	Mean	-6.578	-2.015
	SD	12.0817	14.8569
	95% CI	(-11.010, -2.146)	(-10.993, 6.963)
	Min, Max	-40.72, 28.43	-17.18, 25.83

Source: m5.3.5.1.1 18-month CSR Table 11.13

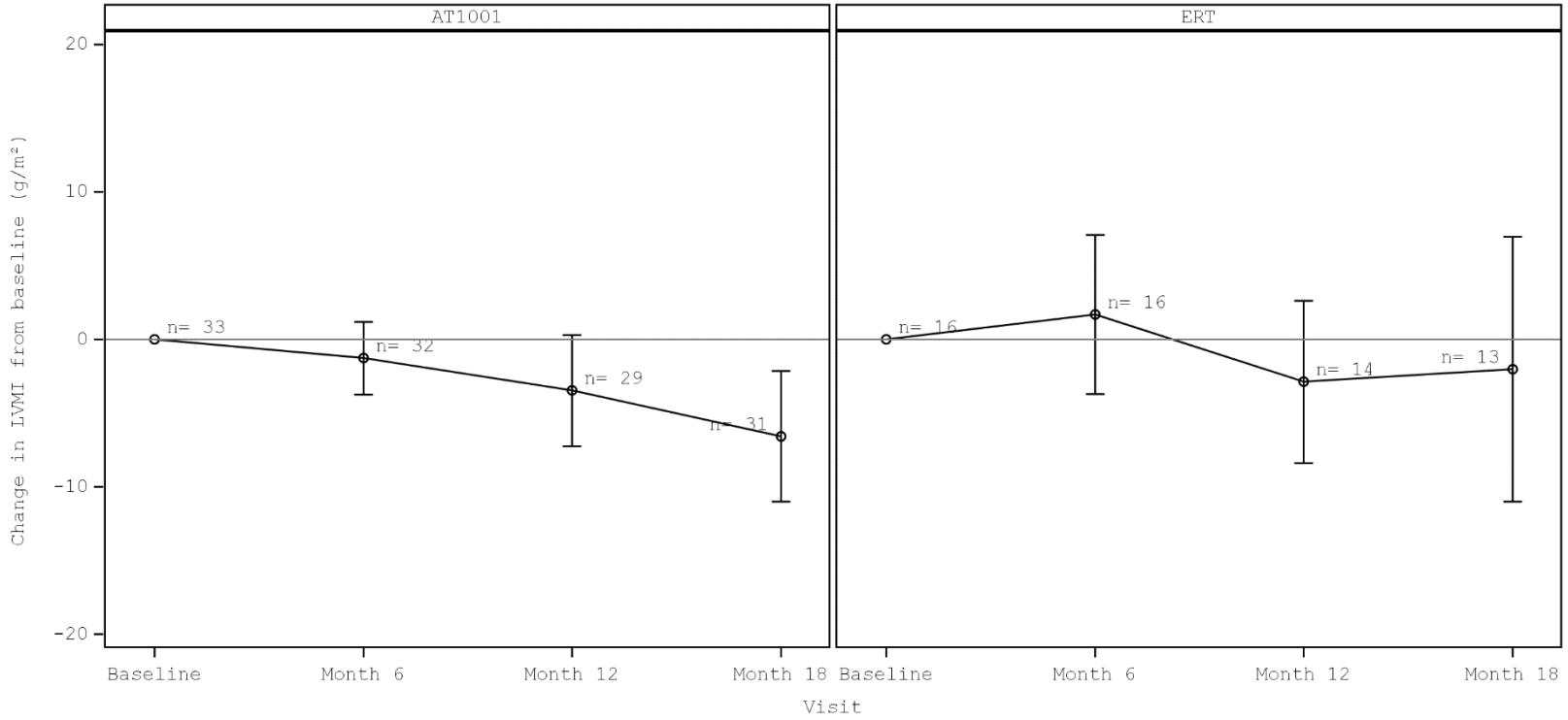
CI = confidence interval; ECHO = echocardiography; ERT = enzyme replacement therapy; LVMi = left ventricular mass index; mITT = modified Intent-to-Treat.

Note:　95% CI is based on the mean.

Ranges:　LVMi (g/m^2): Normal: 43-95 (female), 49-115 (male), mildly abnormal: 96-108 (female), 116-131 (male); 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, because the baseline visit could occur over multiple days, the ECHO assessment at Baseline sometimes occurred after first dose of study drug.　Therefore, for ECHO data, the baseline value was defined as the value obtained at the baseline visit.

図 2.7.6.18 - 4　　AT1001-012 試験：LVMi：ベースラインから来院ごとの変化量（mITT 集団）



Source: m5.3.5.1.1 18-month CSR Figure 11.3

AT1001 = migalastat; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; LVMi = left ventricular mass index; mITT = modified Intent-to-Treat.

Note:　Figure presents mean and 95% CI.

表 2.7.6.18 - 17 AT1001-012 試験：サブグループの LVMi：ベースラインからの変化量（mITT 集団）

Parameter	Statistic	Treatment Group	
		Migalastat	ERT
Male	n	13	6
Change From Baseline to Month 18 (g/m^2)	Mean	-9.415	4.050
	SD	12.6103	18.4977
	Median	-7.740	4.815
	95% CI[a]	(-17.036, -1.795)	(-15.362, 23.462)
Female	n	18	7
Change From Baseline to Month 18 (g/m^2)	Mean	-4.529	-7.213
	SD	11.6077	9.3814
	Median	-6.205	-7.720
	95% CI[a]	(-10.301, 1.244)	(-15.889, 1.463)
Subjects With Abnormal Baseline LVMi[b]	n	13	5
Change From Baseline to Month 18 (g/m^2)	Mean	-8.406	4.496
	SD	10.6704	20.4531
	Median	-7.970	6.980
	LSMean[c]	-6.563	3.862
	SE(LSMean)	4.1887	6.6877
	95% CI[c]	(-15.689, 2.564)	(-10.710, 18.433)
	Difference LSMeans (Migalastat minus ERT)	-10.425	
	95% CI[d]	(-28.864, 8.015)	
	p-value[d]	0.2416	

Source: m5.3.5.1.1 18-month CSR Table 11.14

CI = confidence interval; ECHO = echocardiography; ERT = enzyme replacement therapy; LS = least squares; LVMi = left ventricular mass index; mITT = modified Intent-to-Treat.

[a] 95% CI is based on the mean.

[b] Only subjects with both a Baseline and a Month 18 visit are presented.

[c] LS means and CI based on the model that includes the treatment groups, baseline LVMi, sex, age and baseline 24-hour urine protein stratification factor.

[d] p-value and 95% CI calculated on the difference from the LS Means.

Notes: Ranges: LVMi (g/m^2): Normal: 43-95 (female), 49-115 (male), mildly abnormal: 96-108 (female), 116-131 (male); 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, because the baseline visit could occur over multiple days, the ECHO assessment at Baseline sometimes occurred after first dose of study drug. Therefore, for ECHO data, the baseline value was defined as the value obtained at the baseline visit.

18.3.2.9.2　　30-Month

LVMi は心エコー検査結果に基づき、OLE 集団における本剤-本剤群で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する全被験者及びベースライン時に左室肥大を有していた被験者に対して算出された（表 2.7.6.18 - 18）。本剤-本剤群の全被験者及びベースライン時に左室肥大を有していた被験者では、LVMi はベースラインから Month 30 まで減少した［平均変化量：−3.8 g/m^2（95% CI：−8.9～1.3）及び−10.0 g/m^2（95% CI：−16.6～−3.3）］。この減少は、ベースライン時に左室肥大を有していた被験者では、95% CI から統計学的に有意であった。

表 2.7.6.18 - 18 AT1001-012 試験：LVMi：ベースラインからの変化（本剤-本剤群、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	Statistic	Migalastat-Migalastat Treatment Group	
		Overall	LVH at Baseline
Number of Subjects in the OLE Population With Amenable Mutations	N	31	--
LVMi (g/m^2)			
Baseline	n	30	11
	Median	89.780	109.780
	Mean	94.649	116.440
	SD	22.4222	20.9471
	Min, Max	63.56, 165.73	95.89, 165.73
OLE Period Month 30			
Actual	n	29	10
	Median	87.140	101.075
	Mean	89.266	105.583
	SD	20.2636	18.5857
	Min, Max	55.97, 141.27	83.94, 141.27
Change From Baseline	n	28	10
	Median	-4.580	-11.335
	Mean	-3.772	-9.959
	SD	13.1540	9.3260
	95% CI	(-8.873, 1.328)	(-16.630, -3.288)
	Min, Max	-24.46, 41.51	-24.46, 8.46

Source: m5.3.5.1.1 30-month CSR Table 11.17

CI = confidence interval; ECHO = echocardiography; LVH = left ventricular hypertrophy; LVMi = left ventricular mass index; Max = maximum; Min = minimum; OLE = open-label extension.

Notes: Migalastat-migalastat 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 period.

95% CI is based on the mean.

Ranges: LVMi (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).

LVH at Baseline was defined as baseline LVMi value > 95 g/m^2 for females and > 115 g/m^2 for males.

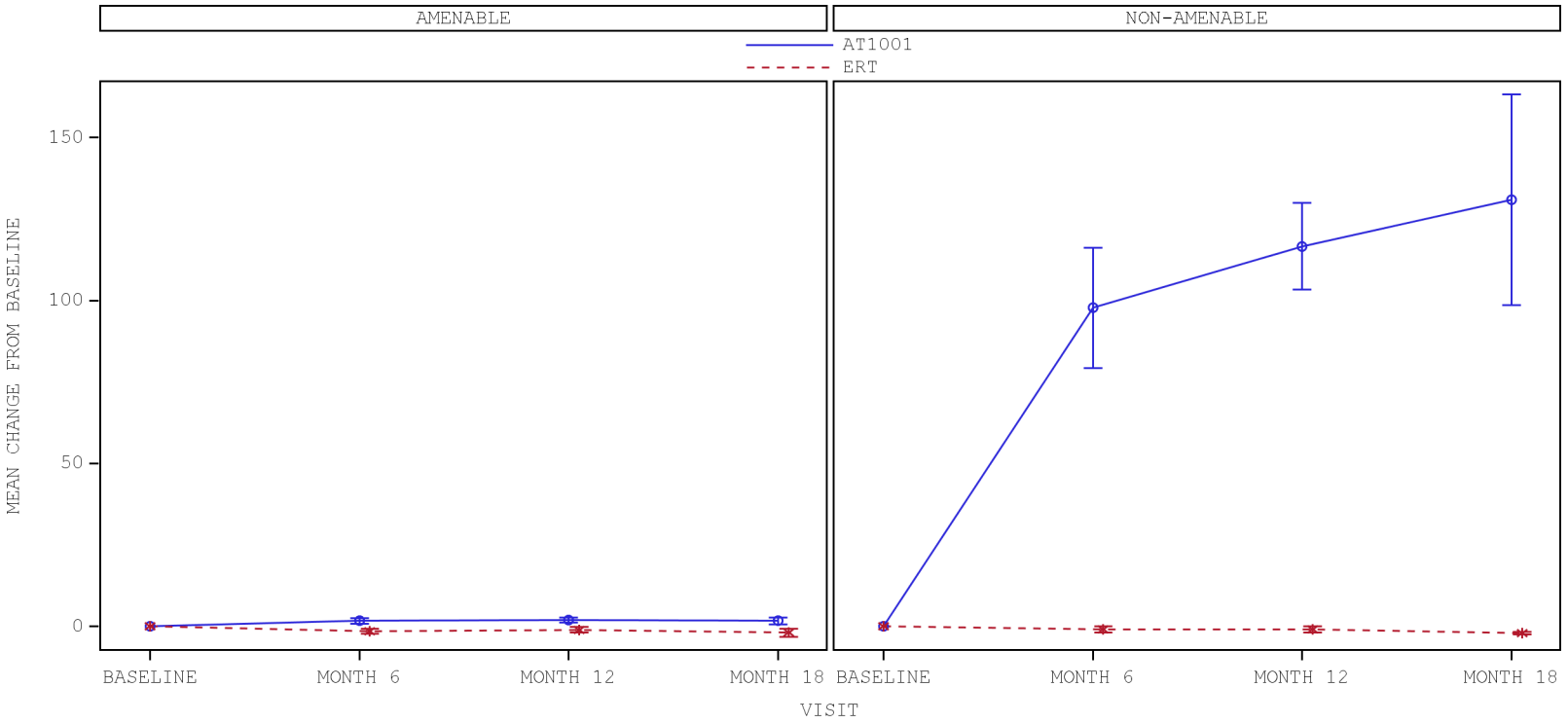
The baseline value had been modified as the value obtained at the last visit just prior to first dose of study drug. However, because the baseline visit could occur over multiple days, the ECHO assessment at Baseline sometimes occurred after first dose of study drug. Therefore, for ECHO data, the baseline value was defined as the value obtained at the baseline visit. For the changes from Month 18, the last nonmissing value on or prior to Month 18 was used.

18.3.2.10　血漿中 lyso-Gb_3：ベースラインからの変化量

18.3.2.10.1　18-Month

本剤に対して反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者において 18 ヵ月の投与期の血漿中 lyso-Gb_3 の値は低いまま安定しており、いずれの測定時点においても投与群間で顕著な差は見られなかった（図 2.7.6.18 - 5）。本剤群のうち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、血漿中 lyso-Gb_3 の値がベースライン以降に上昇した（図 2.7.6.18 - 5）。ERT 群では、予測されたとおり、本剤に反応のない被験者 2 例（男性及び女性、各 1 例）において、血漿中 lyso-Gb_3 の値は低いまま安定していた。

図 2.7.6.18 - 5　　AT1001-012 試験：血漿中 lyso-Gb_3：ベースラインから Month 18 までの変化量（nmol/L）（本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者を含む mITT 集団）



Source: m5.3.5.1.1 18-month CSR Figure 11.4

AT1001 = migalastat hydrochloride; ERT = enzyme replacement therapy; lyso-Gb_3 = globotriaosylsphingosine; mITT = modified Intent-to-Treat.

Note:　Data points represent the mean; error bars are SEM.　Based on subjects with available samples for this analysis.

Amenable mutations:　migalastat group - n = 31 (Month 6), 32 (Month 12), 31 (Month 18); ERT group - n = 17 (Month 6), 17 (Month 12), 15 (Month 18).

Non-amenable mutations:　migalastat group - n = 2 (all time points); ERT group - n = 2 (all time points).

18.3.2.10.2　30-Month

OLE 集団における本剤-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 の平均値はベースラインから Mouth 30 までわずかに増加したものの、低い値を維持した［平均変化量：3.6 nmol/L（95% CI：−1.5～8.7）］。

18.3.2.11　白血球中 α-Gal A 活性：ベースラインからの変化量

18.3.2.11.1　18-Month

mITT 集団における本剤群の男性被験者では、ベースラインから Month 18 までに白血球中 α-Gal A 活性の増大が認められた（表 2.7.6.18 - 19）。ベースラインからの変化量の中央値は本剤群では 6.6 nmol/h/mg であった。ERT 群ではベースラインからの変化は見られなかった。本剤群のベースラインからの変化量の中央値は 6.6 nmol/h/mg であった。ERT 群ではベースラインからの変化は見られなかった（平均変化量：−0.4 nmol/h/mg）。女性は *GLA* 変異型と野生型の両方から α-Gal A が発現しているモザイクであるため、白血球中 α-Gal A 活性の評価に臨床的意味はない。

表 2.7.6.18 - 19　AT1001-012 試験：男性被験者における白血球中 α-Gal A 活性：ベースラインから Month 18 までの変化量（mITT 集団）

Parameter	Statistic	Treatment Group	
		Migalastat	ERT
Number of Subjects in the mITT Population	N	34	18
WBC α-Gal A Activity (nmol/h/mg)			
Baseline	n	14	8
	Median	1.840	0.300
	Mean	2.856	1.139
	SD	3.3815	2.2681
	Min, Max	0.16, 11.20	0.10, 6.71
Treatment Period Month 18			
Actual	n	14	7
	Median	8.545	0.470
	Mean	8.249	0.796
	SD	7.3289	1.0331
	Min, Max	0.48, 22.86	0.10, 3.04
Change from Baseline	n	14	7
	Median	6.580	0.040
	Mean	5.393	-0.437
	SD	4.5975	1.4295
	95% CI	(2.738, 8.047)	(-1.759, 0.885)
	Min, Max	-0.04, 12.92	-3.67, 0.30

Source: m5.3.5.1.1 18-month CSR Table 11.15

α-Gal A = α-galactosidase A; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; mITT = modified Intent-to-Treat; WBC = white blood cell.

Notes: 95% CI is based on the mean.

18.3.2.11.2　30-Month

OLE 集団での本剤-本剤群の男性被験者では、ベースラインから Month 30 までに白血球中 α-Gal A 増大の上昇が認められた（変化量の中央値 3.5 nmol/h/mg）。

18.3.2.12　BPI-SF 及び SF-36 V2：ベースラインからの変化量

18.3.2.12.1　18-Month

BPI-SF 及び SF-36 v2 のスコアは、それぞれ 18 ヵ月の投与期をとおして両群ともに安定していた。

18.3.2.12.2　30-Month

BPI-SF 及び SF-36 v2 のスコアは、それぞれ 30 ヵ月の投与期をとおして本剤-本剤群では安定していた。

18.4 安全性の結果

18.4.1　曝露状況

18.4.1.1　18-Month

安全性解析対象集団での本剤への曝露期間の中央値は、本剤群の計 32 例では 540.00 日間であり、ERT 群の計 21 例では 524.00 日間であった（表 2.7.6.18 - 20）。

表 2.7.6.18 - 20　AT1001-012 試験：本剤への曝露期間（安全性解析対象集団）

		Treatment Group		
Parameter	**Statistic**	**Migalastat**	**ERT**	**Total**
Number of Subjects in the Safety Population	N	36	21	57
Extent of Exposure (days)				
Randomized Treatment Period[a]	n	32	21	53
	Mean	522.19	476.67	504.15
	SD	91.048	106.531	99.056
	Median	540.00	524.00	535.00
	Min, Max	106.0, 574.0	155.0, 540.0	106.0, 574.0

Source: m5.3.5.1.1 18-month CSR Table 12.1

ERT = enzyme replacement therapy.

[a] Randomized treatment period extent of exposure is defined as: (Last dose date during the randomized treatment period – first dose date) + 1.

18.4.1.2　30-Month

安全性解析対象集団での本剤への曝露期間の平均値は、全本剤群の計 51 例では試験期間全体で 756 日であった（表 2.7.6.18 - 21）。

表 2.7.6.18 - 21　AT1001-012 試験：試験期間全体での本剤への曝露状況（安全性解析対象集団）

		Treatment Group	
Parameter	**Statistic**	**All Migalastat**	**All Migalastat With Amenable Mutations**
Number of Subjects in the Safety Population	N	51	49
Extent of Exposure (days)			
Whole Study Period (0-30 Months)[a]	n	51	49
	Mean	755.94	760.18
	SD	287.952	292.502
	Median	896.00	897.00
	Min, Max	33.0, 1106.0	33.0, 1106.0
Duration of Exposure Across Whole Study Period (Categorical)			
≤ 3 Months	n (%)	1 (2)	1 (2)
> 3 - ≤ 6 Months	n (%)	1 (2)	1 (2)
> 6 - ≤ 12 Months	n (%)	4 (8)	4 (8)
> 12 - ≤ 18 Months	n (%)	11 (22)	11 (22)
> 18 - ≤ 24 Months	n (%)	2 (4)	1 (2)
> 24 - ≤ 30 Months	n (%)	18 (35)	17 (35)
> 30 Months	n (%)	14 (27)	14 (29)

Source: m5.3.5.1.1 30-month CSR Table 12.1

ITT = Intent-to-Treat; Max = maximum; Min = minimum; OLE = open-label extension.

[a] Whole study period exposure is defined as: (Last dose date during the study - First dose date of Migalastat during the study) + 1.

Notes:　Only exposure to migalastat is considered in this table.

All migalastat group includes all subjects who received at least 1 dose of migalastat during the study (0-30 months), regardless of whether or not the subject discontinued the study early.

The Safety Population includes all subjects in the ITT Population who received at least 1 dose of study drug during the 18-month randomized treatment period.

Percentages are based on the total number of subjects in each treatment group.

Some subjects waited in this study prior to enrolling in the follow-up study; thus, they stayed more than 30 months

18.4.2　有害事象

18.4.2.1　18-Month

18 ヵ月間の投与期に試験治療下で発現した有害事象（Treatment-emergent adverse event、以下、TEAE とする）を 1 件以上報告した被験者数は、両投与群間で同様であった（本剤群 94%、ERT

群 95%）（表 2.7.6.18 - 22）。重度の TEAE の発現はまれで、発現した被験者の割合も両群間で同様であった（本剤群 8%、ERT 群 10%）。治験薬との因果関係が否定できない TEAE（確実に関連あり、恐らく関連あり又は関連の可能性ありと判定された事象）を発現した被験者の割合は本剤群で 39%、ERT 群で 14%であった。大多数の事象は「関連の可能性あり」と評価されており、重症度は軽度で、回復に至った。試験治療下で重篤な有害事象を発現した本剤群での被験者の割合は、ERT 群と比較して少なかった（本剤群 19%、ERT 群 33%）。18 ヵ月の投与期に死亡例はなく、両群とも TEAE による試験中止は見られなかった。

表 2.7.6.18 - 22　　AT1001-012 試験：有害事象の要約（安全性解析対象集団）

		Treatment Group	
Parameter	Statistic	Migalastat	ERT
Number of Subjects in the Safety Population	N	36	21
Number of TEAEs	n	308	166
Number of Subjects with TEAEs	n (%)	34 (94)	20 (95)
Number of Subjects with Related TEAEs	n (%)	14 (39)	3 (14)
Number of Subjects with Severe TEAEs	n (%)	3 (8)	2 (10)
Number of Subjects with Treatment-Emergent SAEs	n (%)	7 (19)	7 (33)
Number of Subjects Discontinued due to TEAEs	n (%)	0	0
Number of Subjects with AEs Leading to Death	n (%)	0	0

Source: m5.3.5.1.1 18-month CSR Table 12.2

AE = adverse event; ERT = enzyme replacement therapy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Notes:　AEs were 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 open-label extension period first dose date.

Adverse events are considered treatment emergent if the event started on or after the first dose of study drug or had an unknown/not reported onset date until last dose date.

Related TEAEs include TEAEs assessed as definitely, probably, or possibly related to study drug.

Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population.

器官別大分類（SOC）別で最も発現頻度の高かった（25%以上）TEAE は本剤群では感染症および寄生虫症、胃腸障害、骨格筋系および結合組織障害、神経系障害、一般・全身障害および投与部位の状態及び臨床検査であった（表 2.7.6.18 - 26）。ERT 群と比較して本剤群で高頻度（10%以上の差）に発現した SOC 別の TEAE は胃腸障害（本剤群 58%、ERT 群 48%）、骨格筋系およ

び結合組織障害（本剤群 47%、ERT 群 29%）、臨床検査（本剤群 28%、ERT 群 14%）及び肝胆道系障害（本剤群 11%、ERT 群 0%）であった。ERT 群と比較して本剤群で低頻度（10%以上の差）に発現した SOC 別の TEAE は呼吸器、胸郭および縦隔障害（本剤群 22%、ERT 群 38%）、障害、中毒および処置合併症（本剤群 17%、ERT 群 33%）、生殖系および乳房障害（本剤群 0%、ERT 群 14%）であった。

基本語（PT）分類上で 10%以上の被験者に発現した TEAE は、本剤群が 10 事象で、ERT 群が 20 事象であった（表 2.7.6.18 - 23）。本剤群において最も高頻度（10%以上）で報告された事象は鼻咽頭炎、頭痛、浮動性めまい、インフルエンザ、腹痛、下痢、悪心、上気道感染、尿路感染及び背部痛であった。本剤群で 10%以上の頻度で見られた事象については、上気道感染と背部痛（ERT 群で各 5%）を除いて ERT 群でもすべて認められた。ERT 群と比較して、本剤群でより高頻度（10%以上の差）に発現した事象はなかった。

表 2.7.6.18 - 23　AT1001-012 試験：投与群のいずれかで 10%以上の被験者に発現した TEAE（安全性解析対象集団）

Preferred Term		Statistic	Treatment Group	
			Migalastat	ERT
Number of Subjects in the Safety Population		N	36	21
Number of TEAEs		n	308	166
Number of Subjects with TEAEs		n (%)	34 (94)	20 (95)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	n (%)	12 (33)	7 (33)
Headache	頭痛	n (%)	9 (25)	5 (24)
Dizziness	浮動性めまい	n (%)	6 (17)	2 (10)
Influenza	インフルエンザ	n (%)	5 (14)	4 (19)
Abdominal Pain	腹痛	n (%)	5 (14)	2 (10)
Diarrhoea	下痢	n (%)	5 (14)	2 (10)
Nausea	悪心	n (%)	5 (14)	2 (10)
Back Pain	背部痛	n (%)	4 (11)	3 (14)
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	n (%)	4 (11)	1 (5)
Urinary Tract Infection	尿路感染	n (%)	4 (11)	1 (5)
Cough	咳嗽	n (%)	3 (8)	5 (24)
Vomiting	嘔吐	n (%)	3 (8)	3 (14)
Sinusitis	副鼻腔炎	n (%)	3 (8)	3 (14)
Arthralgia	関節痛	n (%)	3 (8)	2 (10)
Bronchitis	気管支炎	n (%)	2 (6)	3 (14)
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	n (%)	2 (6)	2 (10)

Preferred Term		Statistic	Treatment Group	
			Migalastat	ERT
Vertigo	回転性めまい	n (%)	1 (　3)	2 (10)
Dry Mouth	口内乾燥	n (%)	1 (　3)	2 (10)
Gastritis	胃炎	n (%)	1 (　3)	2 (10)
Pain In Extremity	四肢痛	n (%)	1 (　3)	2 (10)
Dyspnoea	呼吸困難	n (%)	1 (　3)	2 (10)
Procedural Pain	処置による疼痛	n (%)	0	2 (10)

Source: m5.3.5.1.1 18-month CSR Table 12.3

AE = adverse event; ERT = enzyme replacement therapy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Notes:　AEs were coded using the MedDRA dictionary (Version 16.1).

Adverse events presented in this table are any AEs that started after first study drug administration (treatment emergent) and before the open-label extension period first dose date.

Subjects experiencing the same AE multiple times were counted only once for the corresponding preferred term. Similarly, subjects experiencing multiple AEs within the same system organ class were counted only once for that system organ class.

Adverse events are sorted by frequency in the migalastat group.

Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population.

治験薬との因果関係が否定できない TEAE（確実に関連あり、恐らく関連あり又は関連の可能性ありと判定された事象）を発現した被験者の割合は本剤群で 39%、ERT 群で 14%であった（表 2.7.6.18 - 28）。大多数の事象は「関連の可能性あり」と評価されており、重症度は軽度で、回復に至った。本剤群で最も高頻度（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（17%）であった。因果関係が否定できない頭痛を発現した被験者の割合は本剤群では ERT 群と比較してより高頻度であった（本剤群 17%、ERT 群 0%）。因果関係を問わない全ての頭痛の発現頻度は両群間で同様であった。

重度の TEAE を発現した被験者の割合は、両群間で同様であった（本剤群 8%、ERT 群 10%）。本剤群では 3 例（8%）に重度の TEAE が認められた（心室性頻脈、眼痛、悪心、胸痛、胆石症及び頭痛、各 1 件）。ERT 群では 2 例（10%）の被験者に重度の TEAE が認められた（慢性心不全、胃腸管閉塞、各 1 件）。中等度の TEAE を発現した被験者の割合は、両群間で同様であった（本剤群 56%、ERT 群 52%）。

18.4.2.2　30-Month

安全性解析対象集団では全本剤群の計 50 例（98%）が本剤の初回投与後の試験期間中に 1 件以上の TEAE を発現した（計 598 件）（表 2.7.6.18 - 24）。

大部分の TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、重度の TEAE は被験者の 18%で本剤投与後の試験期間中に発現した。治験薬との因果関係が否定できない TEAE（確実に関連あり、恐らく関連あり又は関連の可能性ありと判定された事象）を発現した被験者の割合は全体で 37%であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE のうち、大半の TEAE は「関連の可能性あり」

と判定され、重症度は軽度で、回復に至った。試験治療下で発現した重篤な有害事象は、被験者の 31%に 1 件以上発現した。TEAE による死亡及び試験中止は見られなかった。OLE 集団の本剤-本剤群でも同様の結果であった。

表 2.7.6.18 - 24　　AT1001-012 試験：TEAE の概要（安全性解析対象集団、全本剤群）

Parameter	Statistic	Treatment Group All Migalastat During 0-30 Months
Number of Subjects in the Safety Population	N	51
Number of TEAEs	n	598
Number of Subjects With at Least 1 TEAE	n (%)	50 (98)
Number of Subjects With at Least 1 Treatment-emergent SAE	n (%)	16 (31)
Number of Subjects Who Discontinued due to TEAEs	n (%)	0
Number of Subjects With AEs Leading to Death	n (%)	0
Maximum Severity of TEAEs[a]		
Mild	n (%)	15 (29)
Moderate	n (%)	26 (51)
Severe	n (%)	9 (18)
Maximum Relationship to TEAEs[b]		
Unrelated	n (%)	31 (61)
Potentially Related	n (%)	19 (37)

Source: m5.3.5.1.1 30-month CSR Table 12.2

AE = adverse event; ITT = Intent-to-Treat; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLE = open-label extension; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] A subject with multiple TEAEs is counted only once by maximum severity to the study drug.

[b] A subject with multiple TEAEs is counted only once by closest relationship to the study drug.

Notes:　All migalastat group includes all subjects who received at least 1 dose of migalastat during the study (0-30 months), regardless of whether or not the subject discontinued the study early.

The Safety Population includes all subjects in the ITT Population who received at least 1 dose of study drug during the 18-month randomized treatment period.

AEs were coded using the MedDRA dictionary (Version 16.1).

TEAEs presented in this table are any AEs that started after first dose of migalastat and up to 30 days after the OLE period last dose date.

Related TEAEs include TEAEs assessed as definitely, probably, or possibly related to study drug.

Percentages are based on the number of subjects in each treatment group.

試験期間中、本剤の初回投与後に全本剤群で最も高頻度（15%以上）に報告された TEAE は、鼻咽頭炎（41%）、頭痛（31%）、インフルエンザ（24%）、下痢（22%）、咳嗽（16%）、浮動性めまい（16%）、悪心（16%）、嘔吐（16%）であった（表 2.7.6.18 - 25）。

表 2.7.6.18 - 25 AT1001-012 試験：全本剤群で 10%以上の被験者に発現した TEAE（安全性解析対象集団）

Parameter		Statistic	Treatment Group All Migalastat During 0-30 Months
Number of Subjects in the Safety Population		N	51
Number of TEAEs		n	598
Number of Subjects With TEAEs		n (%)	50 (98)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	n (%)	21 (41)
Headache	頭痛	n (%)	16 (31)
Influenza	インフルエンザ	n (%)	12 (24)
Diarrhoea	下痢	n (%)	11 (22)
Cough	咳嗽	n (%)	8 (16)
Dizziness	浮動性めまい	n (%)	8 (16)
Nausea	悪心	n (%)	8 (16)
Vomiting	嘔吐	n (%)	8 (16)
Abdominal Pain	腹痛	n (%)	7 (14)
Blood Creatine Phosphokinase Increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	n (%)	7 (14)
Arthralgia	関節痛	n (%)	6 (12)
Myalgia	筋肉痛	n (%)	6 (12)
Pyrexia	発熱	n (%)	6 (12)
Urinary Tract Infection	尿路感染	n (%)	6 (12)
Back Pain	背部痛	n (%)	5 (10)
Bronchitis	気管支炎	n (%)	5 (10)
Insomnia	不眠症	n (%)	5 (10)
Pain	疼痛	n (%)	5 (10)
Palpitations	動悸	n (%)	5 (10)
Tinnitus	耳鳴	n (%)	5 (10)
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	n (%)	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.

Notes: TEAEs presented in this table are any AEs that started after first dose of migalastat and up to 30 days after the OLE period last dose date.

Subjects experiencing the same AE multiple times were counted only once for the corresponding preferred term. Similarly, subjects experiencing multiple AEs within the same system organ class were counted only once for that system organ class.

AEs are sorted by decreasing frequency.

Percentages are based on the number of subjects in each treatment group.

18-Month 及び 30-Month の因果関係を問わない TEAE を表 2.7.6.18 - 26 及び表 2.7.6.18 - 27 に、18-Month 及び 30-Month の因果関係が否定できない TEAE を表 2.7.6.18 - 28 及び表 2.7.6.18 - 29 にそれぞれ示した。

18.4.3　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

18.4.3.1　死亡

本試験期間中、死亡した被験者はいなかった（18-Month 及び 30-Month）。

18.4.3.2　その他の重篤な有害事象

18.4.3.2.1　18-Month

試験治療下で重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、本剤群では ERT 群と比較して少なかった（本剤群 19%、ERT 群 33%）。これら被験者の叙述は本項 18.6.2 に記載した。

18.4.3.2.2　30-Month

本剤の初回投与後に試験治療下で発現した重篤な有害事象は、全本剤群では被験者の 31%に発現した。ERT-本剤群では、試験治療下で重篤な有害事象を発現した被験者の割合は本剤を投与した OLE 期が 20%で、ERT を投与した 18 ヵ月間の非盲検投与期の 47%と比較して低かった。これら被験者の叙述は本項 18.6.2 に記載した。

18.4.3.3　その他の重要な有害事象

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（18-Month 及び 30-Month）。

18.4.4　臨床検査値

臨床検査結果において本剤による臨床的に重要な影響はなく、臨床的に重要な投与群間差も見られなかった（18-Month 及び 30-Month）。

18.4.5　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見

心電図パラメータ、バイタルサイン及び身体所見において本剤による臨床的に重要な影響はなく、臨床的に重要な投与群間差も見られなかった（18-Month 及び 30-Month）。

18.5 結論

18-Month

本剤 150 mg QOD 投与レジメンの有効性は ERT と同等であり、特に、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、本剤群と ERT 群間で、主要評価項目である $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ 及び $mGFR_{iohexol}$ の年間変化量に同等性が示された。本剤投与により、LVMi は減少し、白血球中の α-Gal A 活性は増大し、血漿中 lyso-Gb_3 の値は低く維持され、試験参加前の ERT 投与から本剤投与へ変更した被験者の QOL パラメータも維持された。本剤のファブリー病患者に対する投与は 18 ヵ月にわたり、おおむね安全で忍容性も良好であった。

30-Month

本剤 150 mg QOD 投与レジメンを 30 ヵ月間投与した被験者には長期有効性が示され、腎機能は安定し、LVMi は特に左室肥大を有する被験者で減少した。また、血漿中 lyso-Gb_3 値は 30 ヵ月の投与期をとおして低く維持された。本剤のファブリー病患者に対する投与は 30 ヵ月にわたり、おおむね安全で忍容性も良好であった。ベネフィットとリスクは 30 ヵ月の長期にわたる結果に基づき総合的に好ましい評価を維持した。

18.6 付録

18.6.1 TEAE

表 2.7.6.18 - 26 AT1001-012 試験：因果関係を問わない TEAE（安全性解析対象集団）（18-Month）

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001	 ERT
Number of Subjects in the Safety Population		N	36	21
Number of Treatment Emergent Adverse Events		n	308	166
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events		n (%)	34 (94)	20 (95)
Blood And Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	n (%)	0	1 (5)
Anaemia	貧血	n (%)	0	1 (5)
Cardiac Disorders	心臓障害	n (%)	5 (14)	3 (14)
Palpitations	動悸	n (%)	2 (6)	1 (5)
Arrhythmia	不整脈	n (%)	0	1 (5)
Bradycardia	徐脈	n (%)	1 (3)	0
Cardiac Failure Chronic	慢性心不全	n (%)	0	1 (5)
Cyanosis	チアノーゼ	n (%)	1 (3)	0
Ventricular Extrasystoles	心室性期外収縮	n (%)	1 (3)	0
Ventricular Tachycardia	心室性頻脈	n (%)	1 (3)	0
Congenital, Familial And Genetic Disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	n (%)	1 (3)	1 (5)
Fabry's Disease	ファブリ病	n (%)	1 (3)	1 (5)
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	n (%)	4 (11)	2 (10)
Tinnitus	耳鳴	n (%)	3 (8)	0
Vertigo	回転性めまい	n (%)	1 (3)	2 (10)
Cerumen Impaction	耳垢栓塞	n (%)	1 (3)	0
Hearing Impaired	聴覚障害	n (%)	1 (3)	0
Vestibular Disorder	前庭障害	n (%)	1 (3)	0
Eye Disorders	眼障害	n (%)	3 (8)	1 (5)
Conjunctivitis	結膜炎	n (%)	1 (3)	0
Dry Eye	眼乾燥	n (%)	0	1 (5)
Eye Pain	眼痛	n (%)	1 (3)	0
Eye Pruritus	眼そう痒症	n (%)	1 (3)	0
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	n (%)	21 (58)	10 (48)
Abdominal Pain	腹痛	n (%)	5 (14)	2 (10)
Diarrhoea	下痢	n (%)	5 (14)	2 (10)

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001	 ERT
Nausea	悪心	n (%)	5 (14)	2 (10)
Vomiting	嘔吐	n (%)	3 (8)	3 (14)
Constipation	便秘	n (%)	3 (8)	1 (5)
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	n (%)	2 (6)	1 (5)
Dry Mouth	口内乾燥	n (%)	1 (3)	2 (10)
Dyspepsia	消化不良	n (%)	2 (6)	1 (5)
Gastritis	胃炎	n (%)	1 (3)	2 (10)
Toothache	歯痛	n (%)	3 (8)	0
Flatulence	鼓腸	n (%)	2 (6)	0
Abdominal Discomfort	腹部不快感	n (%)	0	1 (5)
Change Of Bowel Habit	便習慣変化	n (%)	1 (3)	0
Diverticulum Intestinal	腸憩室	n (%)	1 (3)	0
Gastric Disorder	胃障害	n (%)	1 (3)	0
Gastrointestinal Obstruction	胃腸管閉塞	n (%)	0	1 (5)
Gastrooesophageal Reflux Disease	胃食道逆流性疾患	n (%)	1 (3)	0
Gingival Pain	歯肉痛	n (%)	1 (3)	0
Haemorrhoidal Haemorrhage	痔出血	n (%)	1 (3)	0
Haemorrhoids	痔核	n (%)	1 (3)	0
Hernial Eventration	内臓ヘルニア	n (%)	0	1 (5)
Irritable Bowel Syndrome	過敏性腸症候群	n (%)	1 (3)	0
Large Intestine Polyp	大腸ポリープ	n (%)	1 (3)	0
Oesophagitis	食道炎	n (%)	1 (3)	0
Tooth Loss	歯の脱落	n (%)	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	n (%)	13 (36)	7 (33)
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	n (%)	2 (6)	2 (10)
Pyrexia	発熱	n (%)	3 (8)	1 (5)
Chest Pain	胸痛	n (%)	3 (8)	0
Fatigue	疲労	n (%)	1 (3)	1 (5)
Influenza Like Illness	インフルエンザ様疾患	n (%)	2 (6)	0
Asthenia	無力症	n (%)	0	1 (5)
Cyst	嚢胞	n (%)	1 (3)	0
Device Malfunction	医療機器機能不良	n (%)	0	1 (5)
Feeling Hot	熱感	n (%)	1 (3)	0
Gait Disturbance	歩行障害	n (%)	1 (3)	0
Infusion Site Inflammation	注入部位炎症	n (%)	0	1 (5)
Infusion Site Pain	注入部位疼痛	n (%)	0	1 (5)
Local Swelling	局所腫脹	n (%)	1 (3)	0
Medical Device Pain	医療機器による疼痛	n (%)	1 (3)	0
Pain	疼痛	n (%)	1 (3)	0
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	n (%)	4 (11)	0
Bile Duct Stone	胆管結石	n (%)	1 (3)	0
Cholelithiasis	胆石症	n (%)	1 (3)	0
Gallbladder Disorder	胆嚢障害	n (%)	1 (3)	0

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001	 ERT
Gallbladder Polyp	胆嚢ポリープ	n (%)	1 (3)	0
Hepatic Steatosis	脂肪肝	n (%)	1 (3)	0
Immune System Disorders	免疫系障害	n (%)	1 (3)	0
Seasonal Allergy	季節性アレルギー	n (%)	1 (3)	0
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	n (%)	24 (67)	16 (76)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	n (%)	12 (33)	7 (33)
Influenza	インフルエンザ	n (%)	5 (14)	4 (19)
Sinusitis	副鼻腔炎	n (%)	3 (8)	3 (14)
Bronchitis	気管支炎	n (%)	2 (6)	3 (14)
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	n (%)	4 (11)	1 (5)
Urinary Tract Infection	尿路感染	n (%)	4 (11)	1 (5)
Gastroenteritis	胃腸炎	n (%)	2 (6)	1 (5)
Cystitis	膀胱炎	n (%)	1 (3)	1 (5)
Ear Infection	耳感染	n (%)	1 (3)	1 (5)
Gastrointestinal Infection	消化管感染	n (%)	1 (3)	1 (5)
Herpes Zoster	帯状疱疹	n (%)	2 (6)	0
Lower Respiratory Tract Infection	下気道感染	n (%)	2 (6)	0
Pharyngitis	咽頭炎	n (%)	2 (6)	0
Pneumonia	肺炎	n (%)	2 (6)	0
Rhinitis	鼻炎	n (%)	1 (3)	1 (5)
Catheter Site Infection	カテーテル留置部位感染	n (%)	0	1 (5)
Folliculitis	毛包炎	n (%)	0	1 (5)
Fungal Infection	真菌感染	n (%)	0	1 (5)
Gastroenteritis Viral	ウイルス性胃腸炎	n (%)	0	1 (5)
Gingival Infection	歯肉感染	n (%)	1 (3)	0
Otitis Externa	外耳炎	n (%)	1 (3)	0
Pharyngitis Streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	n (%)	0	1 (5)
Respiratory Tract Infection	気道感染	n (%)	0	1 (5)
Tonsillitis	扁桃炎	n (%)	0	1 (5)
Tooth Infection	歯感染	n (%)	0	1 (5)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	n (%)	6 (17)	7 (33)
Fall	転倒	n (%)	2 (6)	1 (5)
Procedural Pain	処置による疼痛	n (%)	0	2 (10)
Accidental Overdose	偶発的過量投与	n (%)	1 (3)	0
Contusion	挫傷	n (%)	0	1 (5)
Face Injury	顔面損傷	n (%)	0	1 (5)
Heat Exhaustion	熱疲労	n (%)	0	1 (5)
Infusion Related Reaction	注入に伴う反応	n (%)	0	1 (5)
Injury	損傷	n (%)	0	1 (5)
Ligament Sprain	靭帯捻挫	n (%)	1 (3)	0
Limb Injury	四肢損傷	n (%)	1 (3)	0
Meniscus Injury	半月板損傷	n (%)	1 (3)	0

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001	 ERT
Muscle Strain	肉離れ	n (%)	0	1 (5)
Procedural Hypertension	処置による高血圧	n (%)	0	1 (5)
Procedural Hypotension	処置による低血圧	n (%)	0	1 (5)
Procedural Nausea	処置による悪心	n (%)	0	1 (5)
Procedural Vomiting	処置による嘔吐	n (%)	0	1 (5)
Upper Limb Fracture	上肢骨折	n (%)	1 (3)	0
Investigations	臨床検査	n (%)	10 (28)	3 (14)
Blood Creatine Phosphokinase Increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	n (%)	3 (8)	1 (5)
Protein Urine Present	尿中蛋白陽性	n (%)	3 (8)	0
White Blood Cell Count Decreased	白血球数減少	n (%)	2 (6)	0
Alanine Aminotransferase Increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	n (%)	0	1 (5)
Albumin Urine Present	尿中アルブミン陽性	n (%)	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	n (%)	0	1 (5)
Blood Alkaline Phosphatase Increased	血中アルカリホスファターゼ増加	n (%)	1 (3)	0
Blood Bilirubin Increased	血中ビリルビン増加	n (%)	1 (3)	0
Blood Glucose Increased	血中ブドウ糖増加	n (%)	0	1 (5)
Blood Lactate Dehydrogenase Increased	血中乳酸脱水素酵素増加	n (%)	1 (3)	0
Blood Potassium Decreased	血中カリウム減少	n (%)	0	1 (5)
Body Temperature Increased	体温上昇	n (%)	1 (3)	0
Electrocardiogram T Wave Inversion	心電図Ｔ波逆転	n (%)	1 (3)	0
Gamma-Glutamyltransferase Increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	n (%)	0	1 (5)
Glucose Urine Present	尿中ブドウ糖陽性	n (%)	0	1 (5)
Haemoglobin Decreased	ヘモグロビン減少	n (%)	1 (3)	0
Heart Rate Irregular	心拍数不整	n (%)	1 (3)	0
Liver Function Test Abnormal	肝機能検査異常	n (%)	1 (3)	0
Platelet Count Decreased	血小板数減少	n (%)	1 (3)	0
Weight Decreased	体重減少	n (%)	1 (3)	0
Weight Increased	体重増加	n (%)	1 (3)	0
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	n (%)	4 (11)	1 (5)
Iron Deficiency	鉄欠乏	n (%)	1 (3)	1 (5)
Dehydration	脱水	n (%)	1 (3)	0
Folate Deficiency	葉酸欠乏	n (%)	1 (3)	0
Hypoglycaemia	低血糖症	n (%)	1 (3)	0
Obesity	肥満	n (%)	1 (3)	0
Vitamin B12 Deficiency	ビタミンＢ１２欠乏	n (%)	0	1 (5)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	n (%)	17 (47)	6 (29)
Back Pain	背部痛	n (%)	4 (11)	3 (14)

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001	 ERT
Arthralgia	関節痛	n (%)	3 (8)	2 (10)
Myalgia	筋肉痛	n (%)	3 (8)	1 (5)
Pain In Extremity	四肢痛	n (%)	1 (3)	2 (10)
Neck Pain	頚部痛	n (%)	2 (6)	0
Arthritis	関節炎	n (%)	1 (3)	0
Clubbing	ばち状指	n (%)	1 (3)	0
Flank Pain	側腹部痛	n (%)	1 (3)	0
Groin Pain	鼠径部痛	n (%)	1 (3)	0
Joint Laxity	関節弛緩	n (%)	1 (3)	0
Joint Range Of Motion Decreased	関節可動域低下	n (%)	1 (3)	0
Joint Stiffness	関節硬直	n (%)	1 (3)	0
Joint Swelling	関節腫脹	n (%)	1 (3)	0
Musculoskeletal Chest Pain	筋骨格系胸痛	n (%)	1 (3)	0
Musculoskeletal Pain	筋骨格痛	n (%)	0	1 (5)
Sjogren's Syndrome	シェーグレン症候群	n (%)	1 (3)	0
Tendonitis	腱炎	n (%)	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）	n (%)	3 (8)	1 (5)
Abdominal Neoplasm	腹部新生物	n (%)	1 (3)	0
Adenoma Benign	良性腺腫	n (%)	1 (3)	0
Basal Cell Carcinoma	基底細胞癌	n (%)	1 (3)	0
Neoplasm	新生物	n (%)	0	1 (5)
Phaeochromocytoma	褐色細胞腫	n (%)	1 (3)	0
Nervous System Disorders	神経系障害	n (%)	14 (39)	8 (38)
Headache	頭痛	n (%)	9 (25)	5 (24)
Dizziness	浮動性めまい	n (%)	6 (17)	2 (10)
Neuralgia	神経痛	n (%)	1 (3)	1 (5)
Presyncope	失神寸前の状態	n (%)	2 (6)	0
Aphonia	失声症	n (%)	0	1 (5)
Ataxia	運動失調	n (%)	1 (3)	0
Burning Feet Syndrome	灼熱足症候群	n (%)	1 (3)	0
Hyperaesthesia	知覚過敏	n (%)	0	1 (5)
Hyporeflexia	反射減弱	n (%)	1 (3)	0
Memory Impairment	記憶障害	n (%)	1 (3)	0
Paraesthesia	錯感覚	n (%)	1 (3)	0
Post Herpetic Neuralgia	ヘルペス後神経痛	n (%)	1 (3)	0
Restless Legs Syndrome	下肢静止不能症候群	n (%)	0	1 (5)
Speech Disorder	会話障害	n (%)	0	1 (5)
Transient Ischaemic Attack	一過性脳虚血発作	n (%)	0	1 (5)
Tremor	振戦	n (%)	1 (3)	0
Psychiatric Disorders	精神障害	n (%)	6 (17)	2 (10)
Depression	うつ病	n (%)	2 (6)	1 (5)
Insomnia	不眠症	n (%)	2 (6)	0

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001	 ERT
Libido Decreased	リビドー減退	n (%)	1 (3)	1 (5)
Anxiety	不安	n (%)	1 (3)	0
Mania	躁病	n (%)	1 (3)	0
Panic Attack	パニック発作	n (%)	1 (3)	0
Sleep Disorder	睡眠障害	n (%)	1 (3)	0
Stress	ストレス	n (%)	1 (3)	0
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	n (%)	2 (6)	2 (10)
Hypertonic Bladder	緊張性膀胱	n (%)	0	1 (5)
Microalbuminuria	ミクロアルブミン尿	n (%)	0	1 (5)
Proteinuria	蛋白尿	n (%)	1 (3)	0
Renal Impairment	腎機能障害	n (%)	1 (3)	0
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	n (%)	0	3 (14)
Cervical Dysplasia	子宮頚部上皮異形成	n (%)	0	1 (5)
Gynaecomastia	女性化乳房	n (%)	0	1 (5)
Menopausal Disorder	閉経期障害	n (%)	0	1 (5)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	n (%)	8 (22)	8 (38)
Cough	咳嗽	n (%)	3 (8)	5 (24)
Dyspnoea	呼吸困難	n (%)	1 (3)	2 (10)
Asthma	喘息	n (%)	1 (3)	1 (5)
Epistaxis	鼻出血	n (%)	2 (6)	0
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	慢性閉塞性肺疾患	n (%)	0	1 (5)
Nocturnal Dyspnoea	夜間呼吸困難	n (%)	0	1 (5)
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	n (%)	1 (3)	0
Productive Cough	湿性咳嗽	n (%)	1 (3)	0
Rhinorrhoea	鼻漏	n (%)	1 (3)	0
Sleep Apnoea Syndrome	睡眠時無呼吸症候群	n (%)	0	1 (5)
Tonsillar Hypertrophy	扁桃肥大	n (%)	0	1 (5)
Upper-Airway Cough Syndrome	上気道咳症候群	n (%)	1 (3)	0
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	n (%)	8 (22)	4 (19)
Hyperhidrosis	多汗症	n (%)	3 (8)	0
Rash	発疹	n (%)	2 (6)	1 (5)
Night Sweats	寝汗	n (%)	2 (6)	0
Psoriasis	乾癬	n (%)	1 (3)	1 (5)
Acne	ざ瘡	n (%)	0	1 (5)
Actinic Keratosis	日光性角化症	n (%)	1 (3)	0
Alopecia	脱毛症	n (%)	1 (3)	0
Blister	水疱	n (%)	0	1 (5)
Hyperkeratosis	過角化	n (%)	1 (3)	0
Pruritus	そう痒症	n (%)	1 (3)	0

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001	 ERT
Skin Discolouration	皮膚変色	n (%)	1 (3)	0
Skin Lesion	皮膚病変	n (%)	1 (3)	0
Surgical And Medical Procedures	外科および内科処置	n (%)	0	1 (5)
Rectal Polypectomy	直腸ポリープ切除	n (%)	0	1 (5)
Vascular Disorders	血管障害	n (%)	3 (8)	1 (5)
Aortic Arteriosclerosis	大動脈硬化症	n (%)	1 (3)	0
Hot Flush	ほてり	n (%)	1 (3)	0
Hypotension	低血圧	n (%)	0	1 (5)
Vascular Pain	血管痛	n (%)	1 (3)	0
Not Coded	コードせず（以下 MedDRA 日本語ではない）	n (%)	1 (3)	1 (5)
Altered Mental Status-Unknown Etiology	精神状態の変化、病因不明	n (%)	0	1 (5)
Bilaterally Blurred Vision-Unknown Etiology	両側性のかすみ、病因不明	n (%)	0	1 (5)
Irregular Menses	不規則な月経	n (%)	1 (3)	0
Left Facial Numbness	左顔面のしびれ	n (%)	0	1 (5)
Left Temporal Headache	一時的な左側頭部頭痛	n (%)	0	1 (5)

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 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.
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 14.3.1.2.1-1

表 2.7.6.18 - 27 AT1001-012 試験：因果関係を問わない TEAE 全本剤群（安全性解析対象集団）（30-Month）

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group All Migalastat During 0-30 Months
Number of Subjects in the Safety Population		N	51
Number of Treatment Emergent Adverse Events		n	598
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events		n (%)	50 (98)
Cardiac Disorders	心臓障害	n (%)	11 (22)
Palpitations	動悸	n (%)	5 (10)
Angina Pectoris	狭心症	n (%)	1 (2)
Atrial Fibrillation	心房細動	n (%)	1 (2)
Bradycardia	徐脈	n (%)	1 (2)
Cyanosis	チアノーゼ	n (%)	1 (2)
Extrasystoles	期外収縮	n (%)	1 (2)
Pericardial Effusion	心嚢液貯留	n (%)	1 (2)
Ventricular Extrasystoles	心室性期外収縮	n (%)	1 (2)
Ventricular Tachycardia	心室性頻脈	n (%)	1 (2)
Congenital, Familial And Genetic Disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	n (%)	1 (2)
Fabry's Disease	ファブリ病	n (%)	1 (2)
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	n (%)	9 (18)
Tinnitus	耳鳴	n (%)	5 (10)
Vertigo	回転性めまい	n (%)	3 (6)
Ear Pain	耳痛	n (%)	2 (4)
Cerumen Impaction	耳垢栓塞	n (%)	1 (2)
Ear Disorder	耳の障害	n (%)	1 (2)
Hearing Impaired	聴覚障害	n (%)	1 (2)
Hypoacusis	聴力低下	n (%)	1 (2)
Vestibular Disorder	前庭障害	n (%)	1 (2)
Endocrine Disorders	内分泌障害	n (%)	1 (2)
Empty Sella Syndrome	エンプティセラ症候群	n (%)	1 (2)
Eye Disorders	眼障害	n (%)	5 (10)
Cataract	白内障	n (%)	1 (2)
Conjunctivitis	結膜炎	n (%)	1 (2)
Eye Pain	眼痛	n (%)	1 (2)
Eye Pruritus	眼そう痒症	n (%)	1 (2)
Iritis	虹彩炎	n (%)	1 (2)
Uveitis	ブドウ膜炎	n (%)	1 (2)
Visual Impairment	視力障害	n (%)	1 (2)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	n (%)	34 (67)
Diarrhoea	下痢	n (%)	11 (22)

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group All Migalastat During 0-30 Months
Nausea	悪心	n (%)	8 (16)
Vomiting	嘔吐	n (%)	8 (16)
Abdominal Pain	腹痛	n (%)	7 (14)
Constipation	便秘	n (%)	4 (8)
Toothache	歯痛	n (%)	4 (8)
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	n (%)	3 (6)
Dyspepsia	消化不良	n (%)	3 (6)
Abdominal Discomfort	腹部不快感	n (%)	2 (4)
Flatulence	鼓腸	n (%)	2 (4)
Abdominal Tenderness	腹部圧痛	n (%)	1 (2)
Change Of Bowel Habit	便習慣変化	n (%)	1 (2)
Diverticulum Intestinal	腸憩室	n (%)	1 (2)
Dry Mouth	口内乾燥	n (%)	1 (2)
Dysphagia	嚥下障害	n (%)	1 (2)
Food Poisoning	食中毒	n (%)	1 (2)
Gastric Disorder	胃障害	n (%)	1 (2)
Gastritis	胃炎	n (%)	1 (2)
Gastrooesophageal Reflux Disease	胃食道逆流性疾患	n (%)	1 (2)
Gingival Pain	歯肉痛	n (%)	1 (2)
Haemorrhoidal Haemorrhage	痔出血	n (%)	1 (2)
Haemorrhoids	痔核	n (%)	1 (2)
Hernial Eventration	内臓ヘルニア	n (%)	1 (2)
Inguinal Hernia	鼠径ヘルニア	n (%)	1 (2)
Irritable Bowel Syndrome	過敏性腸症候群	n (%)	1 (2)
Large Intestine Polyp	大腸ポリープ	n (%)	1 (2)
Oesophagitis	食道炎	n (%)	1 (2)
Periproctitis	肛門周囲炎	n (%)	1 (2)
Tooth Loss	歯の脱落	n (%)	1 (2)
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	n (%)	24 (47)
Pyrexia	発熱	n (%)	6 (12)
Pain	疼痛	n (%)	5 (10)
Fatigue	疲労	n (%)	4 (8)
Chest Pain	胸痛	n (%)	3 (6)
Influenza Like Illness	インフルエンザ様疾患	n (%)	3 (6)
Feeling Hot	熱感	n (%)	2 (4)
Local Swelling	局所腫脹	n (%)	2 (4)
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	n (%)	2 (4)
Calcinosis	石灰沈着症	n (%)	1 (2)
Chills	悪寒	n (%)	1 (2)
Cyst	嚢胞	n (%)	1 (2)
Device Malfunction	医療機器機能不良	n (%)	1 (2)
Feeling Abnormal	異常感	n (%)	1 (2)
Gait Disturbance	歩行障害	n (%)	1 (2)
Hunger	空腹	n (%)	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group All Migalastat During 0-30 Months
Medical Device Pain	医療機器による疼痛	n (%)	1 (2)
Non-Cardiac Chest Pain	非心臓性胸痛	n (%)	1 (2)
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	n (%)	4 (8)
Bile Duct Stone	胆管結石	n (%)	1 (2)
Cholelithiasis	胆石症	n (%)	1 (2)
Gallbladder Disorder	胆嚢障害	n (%)	1 (2)
Gallbladder Polyp	胆嚢ポリープ	n (%)	1 (2)
Hepatic Function Abnormal	肝機能異常	n (%)	1 (2)
Hepatic Steatosis	脂肪肝	n (%)	1 (2)
Immune System Disorders	免疫系障害	n (%)	1 (2)
Seasonal Allergy	季節性アレルギー	n (%)	1 (2)
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	n (%)	43 (84)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	n (%)	21 (41)
Influenza	インフルエンザ	n (%)	12 (24)
Urinary Tract Infection	尿路感染	n (%)	6 (12)
Bronchitis	気管支炎	n (%)	5 (10)
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	n (%)	5 (10)
Cystitis	膀胱炎	n (%)	4 (8)
Sinusitis	副鼻腔炎	n (%)	4 (8)
Herpes Zoster	帯状疱疹	n (%)	3 (6)
Lower Respiratory Tract Infection	下気道感染	n (%)	3 (6)
Ear Infection	耳感染	n (%)	2 (4)
Gastroenteritis	胃腸炎	n (%)	2 (4)
Pharyngitis	咽頭炎	n (%)	2 (4)
Pneumonia	肺炎	n (%)	2 (4)
Clostridium Difficile Infection	クロストリジウム・ディフィシレ感染	n (%)	1 (2)
Endocarditis	心内膜炎	n (%)	1 (2)
Fungal Infection	真菌感染	n (%)	1 (2)
Gastrointestinal Infection	消化管感染	n (%)	1 (2)
Gingival Infection	歯肉感染	n (%)	1 (2)
Herpes Virus Infection	ヘルペスウイルス感染	n (%)	1 (2)
Oral Fungal Infection	口腔真菌感染	n (%)	1 (2)
Oral Herpes	口腔ヘルペス	n (%)	1 (2)
Otitis Externa	外耳炎	n (%)	1 (2)
Perineal Abscess	会陰膿瘍	n (%)	1 (2)
Pilonidal Cyst	毛巣嚢胞	n (%)	1 (2)
Rhinitis	鼻炎	n (%)	1 (2)
Tinea Pedis	足部白癬	n (%)	1 (2)
Tooth Infection	歯感染	n (%)	1 (2)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	n (%)	12 (24)
Fall	転倒	n (%)	4 (8)
Ligament Sprain	靭帯捻挫	n (%)	2 (4)

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group All Migalastat During 0-30 Months
Upper Limb Fracture	上肢骨折	n (%)	2 (4)
Accidental Overdose	偶発的過量投与	n (%)	1 (2)
Contusion	挫傷	n (%)	1 (2)
Limb Injury	四肢損傷	n (%)	1 (2)
Meniscus Injury	半月板損傷	n (%)	1 (2)
Muscle Strain	肉離れ	n (%)	1 (2)
Road Traffic Accident	交通事故	n (%)	1 (2)
Investigations	臨床検査	n (%)	16 (31)
Blood Creatine Phosphokinase Increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	n (%)	7 (14)
Protein Urine Present	尿中蛋白陽性	n (%)	4 (8)
Platelet Count Decreased	血小板数減少	n (%)	2 (4)
Weight Decreased	体重減少	n (%)	2 (4)
White Blood Cell Count Decreased	白血球数減少	n (%)	2 (4)
Albumin Urine Present	尿中アルブミン陽性	n (%)	1 (2)
Blood Alkaline Phosphatase Increased	血中アルカリホスファターゼ増加	n (%)	1 (2)
Blood Bicarbonate Decreased	血中重炭酸塩減少	n (%)	1 (2)
Blood Bilirubin Increased	血中ビリルビン増加	n (%)	1 (2)
Blood Cholesterol Increased	血中コレステロール増加	n (%)	1 (2)
Blood Creatinine Increased	血中クレアチニン増加	n (%)	1 (2)
Blood Lactate Dehydrogenase Increased	血中乳酸脱水素酵素増加	n (%)	1 (2)
Body Temperature Increased	体温上昇	n (%)	1 (2)
Electrocardiogram T Wave Inversion	心電図T波逆転	n (%)	1 (2)
Haemoglobin Decreased	ヘモグロビン減少	n (%)	1 (2)
Heart Rate Irregular	心拍数不整	n (%)	1 (2)
Heart Sounds Abnormal	心音異常	n (%)	1 (2)
Hepatic Enzyme Increased	肝酵素上昇	n (%)	1 (2)
Liver Function Test Abnormal	肝機能検査異常	n (%)	1 (2)
Weight Increased	体重増加	n (%)	1 (2)
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	n (%)	7 (14)
Diabetes Mellitus	糖尿病	n (%)	2 (4)
Obesity	肥満	n (%)	2 (4)
Dehydration	脱水	n (%)	1 (2)
Folate Deficiency	葉酸欠乏	n (%)	1 (2)
Hypoglycaemia	低血糖症	n (%)	1 (2)
Hypokalaemia	低カリウム血症	n (%)	1 (2)
Iron Deficiency	鉄欠乏	n (%)	1 (2)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	n (%)	27 (53)
Arthralgia	関節痛	n (%)	6 (12)
Myalgia	筋肉痛	n (%)	6 (12)
Back Pain	背部痛	n (%)	5 (10)
Muscle Spasms	筋痙縮	n (%)	4 (8)
Musculoskeletal Pain	筋骨格痛	n (%)	3 (6)
Neck Pain	頚部痛	n (%)	3 (6)

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group All Migalastat During 0-30 Months
Pain In Extremity	四肢痛	n (%)	3 (6)
Musculoskeletal Stiffness	筋骨格硬直	n (%)	2 (4)
Arthritis	関節炎	n (%)	1 (2)
Clubbing	ばち状指	n (%)	1 (2)
Flank Pain	側腹部痛	n (%)	1 (2)
Foot Deformity	足変形	n (%)	1 (2)
Groin Pain	鼠径部痛	n (%)	1 (2)
Joint Laxity	関節弛緩	n (%)	1 (2)
Joint Range Of Motion Decreased	関節可動域低下	n (%)	1 (2)
Joint Stiffness	関節硬直	n (%)	1 (2)
Joint Swelling	関節腫脹	n (%)	1 (2)
Muscle Fatigue	筋肉疲労	n (%)	1 (2)
Muscular Weakness	筋力低下	n (%)	1 (2)
Musculoskeletal Chest Pain	筋骨格系胸痛	n (%)	1 (2)
Sjogren's Syndrome	シェーグレン症候群	n (%)	1 (2)
Temporomandibular Joint Syndrome	顎関節症候群	n (%)	1 (2)
Tendonitis	腱炎	n (%)	1 (2)
Tenosynovitis	腱鞘炎	n (%)	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）	n (%)	4 (8)
Abdominal Neoplasm	腹部新生物	n (%)	1 (2)
Adenoma Benign	良性腺腫	n (%)	1 (2)
Basal Cell Carcinoma	基底細胞癌	n (%)	1 (2)
Lipoma	脂肪腫	n (%)	1 (2)
Phaeochromocytoma	褐色細胞腫	n (%)	1 (2)
Nervous System Disorders	神経系障害	n (%)	28 (55)
Headache	頭痛	n (%)	16 (31)
Dizziness	浮動性めまい	n (%)	8 (16)
Neuralgia	神経痛	n (%)	4 (8)
Paraesthesia	錯感覚	n (%)	3 (6)
Tremor	振戦	n (%)	3 (6)
Burning Feet Syndrome	灼熱足症候群	n (%)	2 (4)
Migraine	片頭痛	n (%)	2 (4)
Poor Quality Sleep	睡眠の質低下	n (%)	2 (4)
Presyncope	失神寸前の状態	n (%)	2 (4)
Transient Ischaemic Attack	一過性脳虚血発作	n (%)	2 (4)
Amnesia	健忘	n (%)	1 (2)
Ataxia	運動失調	n (%)	1 (2)
Carotid Artery Aneurysm	頚動脈瘤	n (%)	1 (2)
Cerebral Atrophy	大脳萎縮	n (%)	1 (2)
Disturbance In Attention	注意力障害	n (%)	1 (2)
Embolic Stroke	塞栓性脳卒中	n (%)	1 (2)
Hyporeflexia	反射減弱	n (%)	1 (2)
Loss Of Consciousness	意識消失	n (%)	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group All Migalastat During 0-30 Months
Memory Impairment	記憶障害	n (%)	1 (2)
Neuropathy Peripheral	末梢性ニューロパチー	n (%)	1 (2)
Post Herpetic Neuralgia	ヘルペス後神経痛	n (%)	1 (2)
Sensory Loss	感覚消失	n (%)	1 (2)
Vertebrobasilar Dolichoectasia	椎骨脳底動脈伸展拡張症	n (%)	1 (2)
White Matter Lesion	白質病変	n (%)	1 (2)
Psychiatric Disorders	精神障害	n (%)	11 (22)
Insomnia	不眠症	n (%)	5 (10)
Depression	うつ病	n (%)	4 (8)
Anxiety	不安	n (%)	1 (2)
Attention-Seeking Behaviour	注意喚起行動	n (%)	1 (2)
Bradyphrenia	精神緩慢	n (%)	1 (2)
Confusional State	錯乱状態	n (%)	1 (2)
Libido Decreased	リビドー減退	n (%)	1 (2)
Mania	躁病	n (%)	1 (2)
Panic Attack	パニック発作	n (%)	1 (2)
Sleep Disorder	睡眠障害	n (%)	1 (2)
Stress	ストレス	n (%)	1 (2)
Suicidal Ideation	自殺念慮	n (%)	1 (2)
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	n (%)	6 (12)
Proteinuria	蛋白尿	n (%)	2 (4)
Renal Impairment	腎機能障害	n (%)	2 (4)
Nephrolithiasis	腎結石症	n (%)	1 (2)
Strangury	有痛性排尿困難	n (%)	1 (2)
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	n (%)	7 (14)
Dysmenorrhoea	月経困難症	n (%)	2 (4)
Breast Calcifications	乳房石灰化	n (%)	1 (2)
Erectile Dysfunction	勃起不全	n (%)	1 (2)
Fibrocystic Breast Disease	線維嚢胞性乳腺疾患	n (%)	1 (2)
Genital Haemorrhage	性器出血	n (%)	1 (2)
Menorrhagia	月経過多	n (%)	1 (2)
Menstruation Irregular	不規則月経	n (%)	1 (2)
Pelvic Pain	骨盤痛	n (%)	1 (2)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	n (%)	14 (27)
Cough	咳嗽	n (%)	8 (16)
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	n (%)	4 (8)
Dyspnoea	呼吸困難	n (%)	3 (6)
Epistaxis	鼻出血	n (%)	2 (4)
Rhinorrhoea	鼻漏	n (%)	2 (4)
Asthma	喘息	n (%)	1 (2)
Atelectasis	無気肺	n (%)	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group All Migalastat During 0-30 Months
Haemoptysis	喀血	n (%)	1 (2)
Nasal Congestion	鼻閉	n (%)	1 (2)
Productive Cough	湿性咳嗽	n (%)	1 (2)
Tonsillar Hypertrophy	扁桃肥大	n (%)	1 (2)
Upper-Airway Cough Syndrome	上気道咳症候群	n (%)	1 (2)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	n (%)	11 (22)
Hyperhidrosis	多汗症	n (%)	3 (6)
Night Sweats	寝汗	n (%)	2 (4)
Rash	発疹	n (%)	2 (4)
Actinic Keratosis	日光性角化症	n (%)	1 (2)
Alopecia	脱毛症	n (%)	1 (2)
Hyperkeratosis	過角化	n (%)	1 (2)
Pigmentation Disorder	色素沈着障害	n (%)	1 (2)
Pruritus	そう痒症	n (%)	1 (2)
Psoriasis	乾癬	n (%)	1 (2)
Skin Discolouration	皮膚変色	n (%)	1 (2)
Skin Lesion	皮膚病変	n (%)	1 (2)
Skin Striae	皮膚線条	n (%)	1 (2)
Skin Ulcer	皮膚潰瘍	n (%)	1 (2)
Stasis Dermatitis	うっ滞性皮膚炎	n (%)	1 (2)
Vascular Disorders	血管障害	n (%)	4 (8)
Aortic Arteriosclerosis	大動脈硬化症	n (%)	1 (2)
Hot Flush	ほてり	n (%)	1 (2)
Raynaud's Phenomenon	レイノー現象	n (%)	1 (2)
Vascular Pain	血管痛	n (%)	1 (2)

Notes:
All Migalastat treatment group includes all subjects who received at least one dose of migalastat during the study period (0-30 months), regardless of whether or not they early-discontinued from the study, and regardless of whether they were previously randomized to migalastat or ERT during the 18-month randomized phase.
The Safety Population includes all subjects in the Intent-to-Treat population who have received at least one dose of study medication during the 18-month randomized treatment period.
Adverse Events are coded using the MedDRA dictionary (Version 16.1).
TEAEs presented in this table are any AEs that start on or after the first dose of Migalastat and 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: m5.3.5.1.1 30-month CSR Table 14.3.1.2.3-2

表 2.7.6.18 - 28 AT1001-012 試験：因果関係が否定できない TEAE（安全性解析対象集団）（18-Month）

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001 (N=36) Not Related	 Related	 ERT (N=21) Not Related	 Related
Number of Treatment Emergent Adverse Events		n	244	64	159	7
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events		n (%)	20 (56)	14 (39)	17 (81)	3 (14)
Blood And Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	n (%)	0	0	1 (5)	0
Anaemia	貧血	n (%)	0	0	1 (5)	0
Cardiac Disorders	心臓障害	n (%)	4 (11)	1 (3)	3 (14)	0
Palpitations	動悸	n (%)	1 (3)	1 (3)	1 (5)	0
Arrhythmia	不整脈	n (%)	0	0	1 (5)	0
Bradycardia	徐脈	n (%)	1 (3)	0	0	0
Cardiac Failure Chronic	慢性心不全	n (%)	0	0	1 (5)	0
Cyanosis	チアノーゼ	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 (%)	1 (3)	0	0	0
Congenital, Familial And Genetic Disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	n (%)	1 (3)	0	1 (5)	0
Fabry's Disease	ファブリ病	n (%)	1 (3)	0	1 (5)	0
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	n (%)	4 (11)	0	2 (10)	0
Tinnitus	耳鳴	n (%)	3 (8)	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	n (%)	1 (3)	0	2 (10)	0
Cerumen Impaction	耳垢栓塞	n (%)	1 (3)	0	0	0
Hearing Impaired	聴覚障害	n (%)	1 (3)	0	0	0
Vestibular Disorder	前庭障害	n (%)	1 (3)	0	0	0
Eye Disorders	眼障害	n (%)	2 (6)	1 (3)	1 (5)	0
Conjunctivitis	結膜炎	n (%)	1 (3)	0	0	0
Dry Eye	眼乾燥	n (%)	0	0	1 (5)	0
Eye Pain	眼痛	n (%)	1 (3)	0	0	0
Eye Pruritus	眼そう痒症	n (%)	0	1 (3)	0	0
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	n (%)	11 (31)	10 (28)	9 (43)	1 (5)
Abdominal Pain	腹痛	n (%)	3 (8)	2 (6)	2 (10)	0
Diarrhoea	下痢	n (%)	2 (6)	3 (8)	2 (10)	0
Nausea	悪心	n (%)	3 (8)	2 (6)	2 (10)	0
Vomiting	嘔吐	n (%)	3 (8)	0	3 (14)	0
Constipation	便秘	n (%)	3 (8)	0	1 (5)	0
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	n (%)	2 (6)	0	1 (5)	0
Dry Mouth	口内乾燥	n (%)	0	1 (3)	1 (5)	1 (5)

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001 (N=36) Not Related	 Related	 ERT (N=21) Not Related	 Related
Dyspepsia	消化不良	n (%)	0	2 (6)	1 (5)	0
Gastritis	胃炎	n (%)	1 (3)	0	2 (10)	0
Toothache	歯痛	n (%)	3 (8)	0	0	0
Flatulence	鼓腸	n (%)	2 (6)	0	0	0
Abdominal Discomfort	腹部不快感	n (%)	0	0	1 (5)	0
Change Of Bowel Habit	便習慣変化	n (%)	0	1 (3)	0	0
Diverticulum Intestinal	腸憩室	n (%)	1 (3)	0	0	0
Gastric Disorder	胃障害	n (%)	1 (3)	0	0	0
Gastrointestinal Obstruction	胃腸管閉塞	n (%)	0	0	1 (5)	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
Hernial Eventration	内臓ヘルニア	n (%)	0	0	1 (5)	0
Irritable Bowel Syndrome	過敏性腸症候群	n (%)	0	1 (3)	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 (%)	9 (25)	4 (11)	5 (24)	2 (10)
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	n (%)	1 (3)	1 (3)	2 (10)	0
Pyrexia	発熱	n (%)	2 (6)	1 (3)	1 (5)	0
Chest Pain	胸痛	n (%)	3 (8)	0	0	0
Fatigue	疲労	n (%)	0	1 (3)	0	1 (5)
Influenza Like Illness	インフルエンザ様疾患	n (%)	1 (3)	1 (3)	0	0
Asthenia	無力症	n (%)	0	0	1 (5)	0
Cyst	嚢胞	n (%)	1 (3)	0	0	0
Device Malfunction	医療機器機能不良	n (%)	0	0	1 (5)	0
Feeling Hot	熱感	n (%)	1 (3)	0	0	0
Gait Disturbance	歩行障害	n (%)	1 (3)	0	0	0
Infusion Site Inflammation	注入部位炎症	n (%)	0	0	0	1 (5)
Infusion Site Pain	注入部位疼痛	n (%)	0	0	1 (5)	0
Local Swelling	局所腫脹	n (%)	0	1 (3)	0	0
Medical Device Pain	医療機器による疼痛	n (%)	1 (3)	0	0	0
Pain	疼痛	n (%)	1 (3)	0	0	0
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	n (%)	4 (11)	0	0	0
Bile Duct Stone	胆管結石	n (%)	1 (3)	0	0	0
Cholelithiasis	胆石症	n (%)	1 (3)	0	0	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 Steatosis	脂肪肝	n (%)	1 (3)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001 (N=36) Not Related	Related	ERT (N=21) Not Related	Related
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 (%)	24 (67)	0	16 (76)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	n (%)	12 (33)	0	7 (33)	0
Influenza	インフルエンザ	n (%)	5 (14)	0	4 (19)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	n (%)	3 (8)	0	3 (14)	0
Bronchitis	気管支炎	n (%)	2 (6)	0	3 (14)	0
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	n (%)	4 (11)	0	1 (5)	0
Urinary Tract Infection	尿路感染	n (%)	4 (11)	0	1 (5)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	n (%)	2 (6)	0	1 (5)	0
Cystitis	膀胱炎	n (%)	1 (3)	0	1 (5)	0
Ear Infection	耳感染	n (%)	1 (3)	0	1 (5)	0
Gastrointestinal Infection	消化管感染	n (%)	1 (3)	0	1 (5)	0
Herpes Zoster	帯状疱疹	n (%)	2 (6)	0	0	0
Lower Respiratory Tract Infection	下気道感染	n (%)	2 (6)	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	n (%)	2 (6)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	n (%)	2 (6)	0	0	0
Rhinitis	鼻炎	n (%)	1 (3)	0	1 (5)	0
Catheter Site Infection	カテーテル留置部位感染	n (%)	0	0	1 (5)	0
Folliculitis	毛包炎	n (%)	0	0	1 (5)	0
Fungal Infection	真菌感染	n (%)	0	0	1 (5)	0
Gastroenteritis Viral	ウイルス性胃腸炎	n (%)	0	0	1 (5)	0
Gingival Infection	歯肉感染	n (%)	1 (3)	0	0	0
Otitis Externa	外耳炎	n (%)	1 (3)	0	0	0
Pharyngitis Streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	n (%)	0	0	1 (5)	0
Respiratory Tract Infection	気道感染	n (%)	0	0	1 (5)	0
Tonsillitis	扁桃炎	n (%)	0	0	1 (5)	0
Tooth Infection	歯感染	n (%)	0	0	1 (5)	0
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	n (%)	6 (17)	0	7 (33)	0
Fall	転倒	n (%)	2 (6)	0	1 (5)	0
Procedural Pain	処置による疼痛	n (%)	0	0	2 (10)	0
Accidental Overdose	偶発的過量投与	n (%)	1 (3)	0	0	0
Contusion	挫傷	n (%)	0	0	1 (5)	0
Face Injury	顔面損傷	n (%)	0	0	1 (5)	0
Heat Exhaustion	熱疲労	n (%)	0	0	1 (5)	0
Infusion Related Reaction	注入に伴う反応	n (%)	0	0	1 (5)	0
Injury	損傷	n (%)	0	0	1 (5)	0
Ligament Sprain	靱帯捻挫	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 (%)	0	0	1 (5)	0

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001 (N=36) Not Related	 Related	 ERT (N=21) Not Related	 Related
Procedural Hypertension	処置による高血圧	n (%)	0	0	1 (5)	0
Procedural Hypotension	処置による低血圧	n (%)	0	0	1 (5)	0
Procedural Nausea	処置による悪心	n (%)	0	0	1 (5)	0
Procedural Vomiting	処置による嘔吐	n (%)	0	0	1 (5)	0
Upper Limb Fracture	上肢骨折	n (%)	1 (3)	0	0	0
Investigations	臨床検査	n (%)	5 (14)	5 (14)	2 (10)	1 (5)
Blood Creatine Phosphokinase Increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	n (%)	1 (3)	2 (6)	1 (5)	0
Protein Urine Present	尿中蛋白陽性	n (%)	3 (8)	0	0	0
White Blood Cell Count Decreased	白血球数減少	n (%)	1 (3)	1 (3)	0	0
Alanine Aminotransferase Increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	n (%)	0	0	1 (5)	0
Albumin Urine Present	尿中アルブミン陽性	n (%)	1 (3)	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 (%)	0	0	1 (5)	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 Bilirubin Increased	血中ビリルビン増加	n (%)	0	1 (3)	0	0
Blood Glucose Increased	血中ブドウ糖増加	n (%)	0	0	0	1 (5)
Blood Lactate Dehydrogenase Increased	血中乳酸脱水素酵素増加	n (%)	1 (3)	0	0	0
Blood Potassium Decreased	血中カリウム減少	n (%)	0	0	1 (5)	0
Body Temperature Increased	体温上昇	n (%)	0	1 (3)	0	0
Electrocardiogram T Wave Inversion	心電図Ｔ波逆転	n (%)	1 (3)	0	0	0
Gamma-Glutamyltransferase Increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	n (%)	0	0	0	1 (5)
Glucose Urine Present	尿中ブドウ糖陽性	n (%)	0	0	0	1 (5)
Haemoglobin Decreased	ヘモグロビン減少	n (%)	1 (3)	0	0	0
Heart Rate Irregular	心拍数不整	n (%)	1 (3)	0	0	0
Liver Function Test Abnormal	肝機能検査異常	n (%)	0	1 (3)	0	0
Platelet Count Decreased	血小板数減少	n (%)	1 (3)	0	0	0
Weight Decreased	体重減少	n (%)	0	1 (3)	0	0
Weight Increased	体重増加	n (%)	0	1 (3)	0	0
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	n (%)	3 (8)	1 (3)	1 (5)	0
Iron Deficiency	鉄欠乏	n (%)	1 (3)	0	1 (5)	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
Obesity	肥満	n (%)	1 (3)	0	0	0
Vitamin B12 Deficiency	ビタミンＢ１２欠乏	n (%)	0	0	1 (5)	0
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	n (%)	14 (39)	3 (8)	6 (29)	0
Back Pain	背部痛	n (%)	4 (11)	0	3 (14)	0

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001 (N=36) Not Related	 Related	 ERT (N=21) Not Related	 Related
Arthralgia	関節痛	n (%)	3 (8)	0	2 (10)	0
Myalgia	筋肉痛	n (%)	2 (6)	1 (3)	1 (5)	0
Pain In Extremity	四肢痛	n (%)	0	1 (3)	2 (10)	0
Neck Pain	頚部痛	n (%)	2 (6)	0	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 (%)	0	1 (3)	0	0
Groin Pain	鼠径部痛	n (%)	1 (3)	0	0	0
Joint Laxity	関節弛緩	n (%)	1 (3)	0	0	0
Joint Range Of Motion Decreased	関節可動域低下	n (%)	1 (3)	0	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
Musculoskeletal Chest Pain	筋骨格系胸痛	n (%)	0	1 (3)	0	0
Musculoskeletal Pain	筋骨格痛	n (%)	0	0	1 (5)	0
Sjogren's Syndrome	シェーグレン症候群	n (%)	1 (3)	0	0	0
Tendonitis	腱炎	n (%)	1 (3)	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）	n (%)	3 (8)	0	1 (5)	0
Abdominal Neoplasm	腹部新生物	n (%)	1 (3)	0	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
Neoplasm	新生物	n (%)	0	0	1 (5)	0
Phaeochromocytoma	褐色細胞腫	n (%)	1 (3)	0	0	0
Nervous System Disorders	神経系障害	n (%)	6 (17)	8 (22)	8 (38)	0
Headache	頭痛	n (%)	3 (8)	6 (17)	5 (24)	0
Dizziness	浮動性めまい	n (%)	4 (11)	2 (6)	2 (10)	0
Neuralgia	神経痛	n (%)	1 (3)	0	1 (5)	0
Presyncope	失神寸前の状態	n (%)	2 (6)	0	0	0
Aphonia	失声症	n (%)	0	0	1 (5)	0
Ataxia	運動失調	n (%)	0	1 (3)	0	0
Burning Feet Syndrome	灼熱足症候群	n (%)	1 (3)	0	0	0
Hyperaesthesia	知覚過敏	n (%)	0	0	1 (5)	0
Hyporeflexia	反射減弱	n (%)	1 (3)	0	0	0
Memory Impairment	記憶障害	n (%)	1 (3)	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	n (%)	0	1 (3)	0	0
Post Herpetic Neuralgia	ヘルペス後神経痛	n (%)	1 (3)	0	0	0
Restless Legs Syndrome	下肢静止不能症候群	n (%)	0	0	1 (5)	0
Speech Disorder	会話障害	n (%)	0	0	1 (5)	0
Transient Ischaemic Attack	一過性脳虚血発作	n (%)	0	0	1 (5)	0
Tremor	振戦	n (%)	1 (3)	0	0	0
Psychiatric Disorders	精神障害	n (%)	5 (14)	1 (3)	2 (10)	0

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001 (N=36) Not Related	 Related	 ERT (N=21) Not Related	 Related
Depression	うつ病	n (%)	2 (6)	0	1 (5)	0
Insomnia	不眠症	n (%)	2 (6)	0	0	0
Libido Decreased	リビドー減退	n (%)	1 (3)	0	1 (5)	0
Anxiety	不安	n (%)	1 (3)	0	0	0
Mania	躁病	n (%)	1 (3)	0	0	0
Panic Attack	パニック発作	n (%)	1 (3)	0	0	0
Sleep Disorder	睡眠障害	n (%)	0	1 (3)	0	0
Stress	ストレス	n (%)	1 (3)	0	0	0
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	n (%)	2 (6)	0	2 (10)	0
Hypertonic Bladder	緊張性膀胱	n (%)	0	0	1 (5)	0
Microalbuminuria	ミクロアルブミン尿	n (%)	0	0	1 (5)	0
Proteinuria	蛋白尿	n (%)	1 (3)	0	0	0
Renal Impairment	腎機能障害	n (%)	1 (3)	0	0	0
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	n (%)	0	0	3 (14)	0
Cervical Dysplasia	子宮頚部上皮異形成	n (%)	0	0	1 (5)	0
Gynaecomastia	女性化乳房	n (%)	0	0	1 (5)	0
Menopausal Disorder	閉経期障害	n (%)	0	0	1 (5)	0
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	n (%)	6 (17)	2 (6)	7 (33)	1 (5)
Cough	咳嗽	n (%)	3 (8)	0	4 (19)	1 (5)
Dyspnoea	呼吸困難	n (%)	0	1 (3)	2 (10)	0
Asthma	喘息	n (%)	1 (3)	0	1 (5)	0
Epistaxis	鼻出血	n (%)	2 (6)	0	0	0
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	慢性閉塞性肺疾患	n (%)	0	0	1 (5)	0
Nocturnal Dyspnoea	夜間呼吸困難	n (%)	0	0	1 (5)	0
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	n (%)	1 (3)	0	0	0
Productive Cough	湿性咳嗽	n (%)	1 (3)	0	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	n (%)	0	1 (3)	0	0
Sleep Apnoea Syndrome	睡眠時無呼吸症候群	n (%)	0	0	1 (5)	0
Tonsillar Hypertrophy	扁桃肥大	n (%)	0	0	1 (5)	0
Upper-Airway Cough Syndrome	上気道咳症候群	n (%)	1 (3)	0	0	0
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	n (%)	5 (14)	3 (8)	4 (19)	0
Hyperhidrosis	多汗症	n (%)	2 (6)	1 (3)	0	0
Rash	発疹	n (%)	1 (3)	1 (3)	1 (5)	0
Night Sweats	寝汗	n (%)	1 (3)	1 (3)	0	0
Psoriasis	乾癬	n (%)	0	1 (3)	1 (5)	0
Acne	ざ瘡	n (%)	0	0	1 (5)	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
Blister	水疱	n (%)	0	0	1 (5)	0

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001 (N=36) Not Related	 Related	 ERT (N=21) Not Related	 Related
Hyperkeratosis	過角化	n (%)	1 (3)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	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
Surgical And Medical Procedures	外科および内科処置	n (%)	0	0	1 (5)	0
Rectal Polypectomy	直腸ポリープ切除	n (%)	0	0	1 (5)	0
Vascular Disorders	血管障害	n (%)	3 (8)	0	1 (5)	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
Hypotension	低血圧	n (%)	0	0	1 (5)	0
Vascular Pain	血管痛	n (%)	1 (3)	0	0	0
Not Coded	コードせず（以下 MedDRA 日本語ではない）	n (%)	1 (3)	0	1 (5)	0
Altered Mental Status-Unknown Etiology	精神状態の変化、病因不明	n (%)	0	0	1 (5)	0
Bilaterally Blurred Vision-Unknown Etiology	両側性のかすみ、病因不明	n (%)	0	0	1 (5)	0
Irregular Menses	不規則な月経	n (%)	1 (3)	0	0	0
Left Facial Numbness	左顔面のしびれ	n (%)	0	0	1 (5)	0
Left Temporal Headache	一時的な左側頭部頭痛	n (%)	0	0	1 (5)	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 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 total frequency.
Related AEs include definite, probable and possible. Unrelated AEs include unlikely and unrelated.
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 14.3.1.4.1-1

表 2.7.6.18 - 29　AT1001-012 試験：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）（30-Month）

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group All Migalastat 0-30 Months (N=51) Unrelated	Potentially Related
Number of Treatment Emergent Adverse Events		n	510	88
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events		n (%)	31 (61)	19 (37)
Cardiac Disorders	心臓障害	n (%)	10 (20)	1 (2)
Palpitations	動悸	n (%)	4 (8)	1 (2)
Angina Pectoris	狭心症	n (%)	1 (2)	0
Atrial Fibrillation	心房細動	n (%)	1 (2)	0
Bradycardia	徐脈	n (%)	1 (2)	0
Cyanosis	チアノーゼ	n (%)	1 (2)	0
Extrasystoles	期外収縮	n (%)	1 (2)	0
Pericardial Effusion	心嚢液貯留	n (%)	1 (2)	0
Ventricular Extrasystoles	心室性期外収縮	n (%)	1 (2)	0
Ventricular Tachycardia	心室性頻脈	n (%)	1 (2)	0
Congenital, Familial And Genetic Disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	n (%)	1 (2)	0
Fabry's Disease	ファブリ病	n (%)	1 (2)	0
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	n (%)	8 (16)	1 (2)
Tinnitus	耳鳴	n (%)	5 (10)	0
Vertigo	回転性めまい	n (%)	2 (4)	1 (2)
Ear Pain	耳痛	n (%)	2 (4)	0
Cerumen Impaction	耳垢栓塞	n (%)	1 (2)	0
Ear Disorder	耳の障害	n (%)	1 (2)	0
Hearing Impaired	聴覚障害	n (%)	1 (2)	0
Hypoacusis	聴力低下	n (%)	1 (2)	0
Vestibular Disorder	前庭障害	n (%)	1 (2)	0
Endocrine Disorders	内分泌障害	n (%)	1 (2)	0
Empty Sella Syndrome	エンプティセラ症候群	n (%)	1 (2)	0
Eye Disorders	眼障害	n (%)	4 (8)	1 (2)
Cataract	白内障	n (%)	1 (2)	0
Conjunctivitis	結膜炎	n (%)	1 (2)	0
Eye Pain	眼痛	n (%)	1 (2)	0
Eye Pruritus	眼そう痒症	n (%)	0	1 (2)
Iritis	虹彩炎	n (%)	1 (2)	0
Uveitis	ブドウ膜炎	n (%)	1 (2)	0
Visual Impairment	視力障害	n (%)	1 (2)	0

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group All Migalastat 0-30 Months (N=51) Unrelated	Potentially Related
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	n (%)	22 (43)	12 (24)
Diarrhoea	下痢	n (%)	7 (14)	4 (8)
Nausea	悪心	n (%)	6 (12)	2 (4)
Vomiting	嘔吐	n (%)	7 (14)	1 (2)
Abdominal Pain	腹痛	n (%)	5 (10)	2 (4)
Constipation	便秘	n (%)	4 (8)	0
Toothache	歯痛	n (%)	4 (8)	0
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	n (%)	3 (6)	0
Dyspepsia	消化不良	n (%)	1 (2)	2 (4)
Abdominal Discomfort	腹部不快感	n (%)	1 (2)	1 (2)
Flatulence	鼓腸	n (%)	2 (4)	0
Abdominal Tenderness	腹部圧痛	n (%)	1 (2)	0
Change Of Bowel Habit	便習慣変化	n (%)	0	1 (2)
Diverticulum Intestinal	腸憩室	n (%)	1 (2)	0
Dry Mouth	口内乾燥	n (%)	0	1 (2)
Dysphagia	嚥下障害	n (%)	1 (2)	0
Food Poisoning	食中毒	n (%)	1 (2)	0
Gastric Disorder	胃障害	n (%)	1 (2)	0
Gastritis	胃炎	n (%)	1 (2)	0
Gastrooesophageal Reflux Disease	胃食道逆流性疾患	n (%)	1 (2)	0
Gingival Pain	歯肉痛	n (%)	1 (2)	0
Haemorrhoidal Haemorrhage	痔出血	n (%)	1 (2)	0
Haemorrhoids	痔核	n (%)	1 (2)	0
Hernial Eventration	内臓ヘルニア	n (%)	1 (2)	0
Inguinal Hernia	鼠径ヘルニア	n (%)	1 (2)	0
Irritable Bowel Syndrome	過敏性腸症候群	n (%)	0	1 (2)
Large Intestine Polyp	大腸ポリープ	n (%)	1 (2)	0
Oesophagitis	食道炎	n (%)	1 (2)	0
Periproctitis	肛門周囲炎	n (%)	1 (2)	0
Tooth Loss	歯の脱落	n (%)	1 (2)	0
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	n (%)	18 (35)	6 (12)
Pyrexia	発熱	n (%)	5 (10)	1 (2)
Pain	疼痛	n (%)	4 (8)	1 (2)
Fatigue	疲労	n (%)	3 (6)	1 (2)
Chest Pain	胸痛	n (%)	3 (6)	0
Influenza Like Illness	インフルエンザ様疾患	n (%)	2 (4)	1 (2)
Feeling Hot	熱感	n (%)	1 (2)	1 (2)
Local Swelling	局所腫脹	n (%)	1 (2)	1 (2)
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	n (%)	1 (2)	1 (2)
Calcinosis	石灰沈着症	n (%)	1 (2)	0
Chills	悪寒	n (%)	1 (2)	0

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group All Migalastat 0-30 Months (N=51) Unrelated	Potentially Related
Cyst	嚢胞	n (%)	1 (2)	0
Device Malfunction	医療機器機能不良	n (%)	1 (2)	0
Feeling Abnormal	異常感	n (%)	1 (2)	0
Gait Disturbance	歩行障害	n (%)	1 (2)	0
Hunger	空腹	n (%)	0	1 (2)
Medical Device Pain	医療機器による疼痛	n (%)	1 (2)	0
Non-Cardiac Chest Pain	非心臓性胸痛	n (%)	1 (2)	0
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	n (%)	4 (8)	0
Bile Duct Stone	胆管結石	n (%)	1 (2)	0
Cholelithiasis	胆石症	n (%)	1 (2)	0
Gallbladder Disorder	胆嚢障害	n (%)	1 (2)	0
Gallbladder Polyp	胆嚢ポリープ	n (%)	1 (2)	0
Hepatic Function Abnormal	肝機能異常	n (%)	1 (2)	0
Hepatic Steatosis	脂肪肝	n (%)	1 (2)	0
Immune System Disorders	免疫系障害	n (%)	1 (2)	0
Seasonal Allergy	季節性アレルギー	n (%)	1 (2)	0
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	n (%)	43 (84)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	n (%)	21 (41)	0
Influenza	インフルエンザ	n (%)	12 (24)	0
Urinary Tract Infection	尿路感染	n (%)	6 (12)	0
Bronchitis	気管支炎	n (%)	5 (10)	0
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	n (%)	5 (10)	0
Cystitis	膀胱炎	n (%)	4 (8)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	n (%)	4 (8)	0
Herpes Zoster	帯状疱疹	n (%)	3 (6)	0
Lower Respiratory Tract Infection	下気道感染	n (%)	3 (6)	0
Ear Infection	耳感染	n (%)	2 (4)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	n (%)	2 (4)	0
Pharyngitis	咽頭炎	n (%)	2 (4)	0
Pneumonia	肺炎	n (%)	2 (4)	0
Clostridium Difficile Infection	クロストリジウム・ディフィシレ感染	n (%)	1 (2)	0
Endocarditis	心内膜炎	n (%)	1 (2)	0
Fungal Infection	真菌感染	n (%)	1 (2)	0
Gastrointestinal Infection	消化管感染	n (%)	1 (2)	0
Gingival Infection	歯肉感染	n (%)	1 (2)	0
Herpes Virus Infection	ヘルペスウイルス感染	n (%)	1 (2)	0
Oral Fungal Infection	口腔真菌感染	n (%)	1 (2)	0
Oral Herpes	口腔ヘルペス	n (%)	1 (2)	0
Otitis Externa	外耳炎	n (%)	1 (2)	0

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group All Migalastat 0-30 Months (N=51) Unrelated	Potentially Related
Perineal Abscess	会陰膿瘍	n (%)	1 (2)	0
Pilonidal Cyst	毛巣嚢胞	n (%)	1 (2)	0
Rhinitis	鼻炎	n (%)	1 (2)	0
Tinea Pedis	足部白癬	n (%)	1 (2)	0
Tooth Infection	歯感染	n (%)	1 (2)	0
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	n (%)	12 (24)	0
Fall	転倒	n (%)	4 (8)	0
Ligament Sprain	靭帯捻挫	n (%)	2 (4)	0
Upper Limb Fracture	上肢骨折	n (%)	2 (4)	0
Accidental Overdose	偶発的過量投与	n (%)	1 (2)	0
Contusion	挫傷	n (%)	1 (2)	0
Limb Injury	四肢損傷	n (%)	1 (2)	0
Meniscus Injury	半月板損傷	n (%)	1 (2)	0
Muscle Strain	肉離れ	n (%)	1 (2)	0
Road Traffic Accident	交通事故	n (%)	1 (2)	0
Investigations	臨床検査	n (%)	10 (20)	6 (12)
Blood Creatine Phosphokinase Increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	n (%)	4 (8)	3 (6)
Protein Urine Present	尿中蛋白陽性	n (%)	4 (8)	0
Platelet Count Decreased	血小板数減少	n (%)	2 (4)	0
Weight Decreased	体重減少	n (%)	1 (2)	1 (2)
White Blood Cell Count Decreased	白血球数減少	n (%)	1 (2)	1 (2)
Albumin Urine Present	尿中アルブミン陽性	n (%)	1 (2)	0
Blood Alkaline Phosphatase Increased	血中アルカリホスファターゼ増加	n (%)	1 (2)	0
Blood Bicarbonate Decreased	血中重炭酸塩減少	n (%)	1 (2)	0
Blood Bilirubin Increased	血中ビリルビン増加	n (%)	0	1 (2)
Blood Cholesterol Increased	血中コレステロール増加	n (%)	1 (2)	0
Blood Creatinine Increased	血中クレアチニン増加	n (%)	1 (2)	0
Blood Lactate Dehydrogenase Increased	血中乳酸脱水素酵素増加	n (%)	1 (2)	0
Body Temperature Increased	体温上昇	n (%)	0	1 (2)
Electrocardiogram T Wave Inversion	心電図Ｔ波逆転	n (%)	1 (2)	0
Haemoglobin Decreased	ヘモグロビン減少	n (%)	1 (2)	0
Heart Rate Irregular	心拍数不整	n (%)	1 (2)	0
Heart Sounds Abnormal	心音異常	n (%)	1 (2)	0
Hepatic Enzyme Increased	肝酵素上昇	n (%)	1 (2)	0
Liver Function Test Abnormal	肝機能検査異常	n (%)	0	1 (2)
Weight Increased	体重増加	n (%)	0	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group All Migalastat 0-30 Months (N=51) Unrelated	Potentially Related
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	n (%)	6 (12)	1 (2)
Diabetes Mellitus	糖尿病	n (%)	2 (4)	0
Obesity	肥満	n (%)	2 (4)	0
Dehydration	脱水	n (%)	1 (2)	0
Folate Deficiency	葉酸欠乏	n (%)	1 (2)	0
Hypoglycaemia	低血糖症	n (%)	0	1 (2)
Hypokalaemia	低カリウム血症	n (%)	1 (2)	0
Iron Deficiency	鉄欠乏	n (%)	1 (2)	0
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	n (%)	23 (45)	4 (8)
Arthralgia	関節痛	n (%)	6 (12)	0
Myalgia	筋肉痛	n (%)	5 (10)	1 (2)
Back Pain	背部痛	n (%)	5 (10)	0
Muscle Spasms	筋痙縮	n (%)	2 (4)	2 (4)
Musculoskeletal Pain	筋骨格痛	n (%)	3 (6)	0
Neck Pain	頚部痛	n (%)	3 (6)	0
Pain In Extremity	四肢痛	n (%)	1 (2)	2 (4)
Musculoskeletal Stiffness	筋骨格硬直	n (%)	2 (4)	0
Arthritis	関節炎	n (%)	1 (2)	0
Clubbing	ばち状指	n (%)	1 (2)	0
Flank Pain	側腹部痛	n (%)	0	1 (2)
Foot Deformity	足変形	n (%)	1 (2)	0
Groin Pain	鼠径部痛	n (%)	1 (2)	0
Joint Laxity	関節弛緩	n (%)	1 (2)	0
Joint Range Of Motion Decreased	関節可動域低下	n (%)	1 (2)	0
Joint Stiffness	関節硬直	n (%)	1 (2)	0
Joint Swelling	関節腫脹	n (%)	1 (2)	0
Muscle Fatigue	筋肉疲労	n (%)	1 (2)	0
Muscular Weakness	筋力低下	n (%)	1 (2)	0
Musculoskeletal Chest Pain	筋骨格系胸痛	n (%)	0	1 (2)
Sjogren's Syndrome	シェーグレン症候群	n (%)	1 (2)	0
Temporomandibular Joint Syndrome	顎関節症候群	n (%)	1 (2)	0
Tendonitis	腱炎	n (%)	1 (2)	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	n (%)	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）	n (%)	4 (8)	0
Abdominal Neoplasm	腹部新生物	n (%)	1 (2)	0
Adenoma Benign	良性腺腫	n (%)	1 (2)	0
Basal Cell Carcinoma	基底細胞癌	n (%)	1 (2)	0
Lipoma	脂肪腫	n (%)	1 (2)	0

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group All Migalastat 0-30 Months (N=51) Unrelated	Potentially Related
Phaeochromocytoma	褐色細胞腫	n (%)	1 (2)	0
Nervous System Disorders	神経系障害	n (%)	17 (33)	11 (22)
Headache	頭痛	n (%)	9 (18)	7 (14)
Dizziness	浮動性めまい	n (%)	5 (10)	3 (6)
Neuralgia	神経痛	n (%)	3 (6)	1 (2)
Paraesthesia	錯感覚	n (%)	1 (2)	2 (4)
Tremor	振戦	n (%)	2 (4)	1 (2)
Burning Feet Syndrome	灼熱足症候群	n (%)	2 (4)	0
Migraine	片頭痛	n (%)	1 (2)	1 (2)
Poor Quality Sleep	睡眠の質低下	n (%)	2 (4)	0
Presyncope	失神寸前の状態	n (%)	2 (4)	0
Transient Ischaemic Attack	一過性脳虚血発作	n (%)	2 (4)	0
Amnesia	健忘	n (%)	1 (2)	0
Ataxia	運動失調	n (%)	0	1 (2)
Carotid Artery Aneurysm	頚動脈瘤	n (%)	1 (2)	0
Cerebral Atrophy	大脳萎縮	n (%)	1 (2)	0
Disturbance In Attention	注意力障害	n (%)	1 (2)	0
Embolic Stroke	塞栓性脳卒中	n (%)	1 (2)	0
Hyporeflexia	反射減弱	n (%)	1 (2)	0
Loss Of Consciousness	意識消失	n (%)	1 (2)	0
Memory Impairment	記憶障害	n (%)	1 (2)	0
Neuropathy Peripheral	末梢性ニューロパチー	n (%)	1 (2)	0
Post Herpetic Neuralgia	ヘルペス後神経痛	n (%)	1 (2)	0
Sensory Loss	感覚消失	n (%)	1 (2)	0
Vertebrobasilar Dolichoectasia	椎骨脳底動脈伸展拡張症	n (%)	1 (2)	0
White Matter Lesion	白質病変	n (%)	1 (2)	0
Psychiatric Disorders	精神障害	n (%)	10 (20)	1 (2)
Insomnia	不眠症	n (%)	5 (10)	0
Depression	うつ病	n (%)	4 (8)	0
Anxiety	不安	n (%)	1 (2)	0
Attention-Seeking Behaviour	注意喚起行動	n (%)	1 (2)	0
Bradyphrenia	精神緩慢	n (%)	1 (2)	0
Confusional State	錯乱状態	n (%)	1 (2)	0
Libido Decreased	リビドー減退	n (%)	1 (2)	0
Mania	躁病	n (%)	1 (2)	0
Panic Attack	パニック発作	n (%)	1 (2)	0
Sleep Disorder	睡眠障害	n (%)	0	1 (2)
Stress	ストレス	n (%)	1 (2)	0
Suicidal Ideation	自殺念慮	n (%)	1 (2)	0
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	n (%)	5 (10)	1 (2)
Proteinuria	蛋白尿	n (%)	1 (2)	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group All Migalastat 0-30 Months (N=51) Unrelated	Potentially Related
Renal Impairment	腎機能障害	n (%)	2 (4)	0
Nephrolithiasis	腎結石症	n (%)	1 (2)	0
Strangury	有痛性排尿困難	n (%)	1 (2)	0
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	n (%)	7 (14)	0
Dysmenorrhoea	月経困難症	n (%)	2 (4)	0
Breast Calcifications	乳房石灰化	n (%)	1 (2)	0
Erectile Dysfunction	勃起不全	n (%)	1 (2)	0
Fibrocystic Breast Disease	線維嚢胞性乳腺疾患	n (%)	1 (2)	0
Genital Haemorrhage	性器出血	n (%)	1 (2)	0
Menorrhagia	月経過多	n (%)	1 (2)	0
Menstruation Irregular	不規則月経	n (%)	1 (2)	0
Pelvic Pain	骨盤痛	n (%)	1 (2)	0
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	n (%)	12 (24)	2 (4)
Cough	咳嗽	n (%)	8 (16)	0
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	n (%)	4 (8)	0
Dyspnoea	呼吸困難	n (%)	2 (4)	1 (2)
Epistaxis	鼻出血	n (%)	2 (4)	0
Rhinorrhoea	鼻漏	n (%)	1 (2)	1 (2)
Asthma	喘息	n (%)	1 (2)	0
Atelectasis	無気肺	n (%)	1 (2)	0
Haemoptysis	喀血	n (%)	1 (2)	0
Nasal Congestion	鼻閉	n (%)	1 (2)	0
Productive Cough	湿性咳嗽	n (%)	1 (2)	0
Tonsillar Hypertrophy	扁桃肥大	n (%)	1 (2)	0
Upper-Airway Cough Syndrome	上気道咳症候群	n (%)	1 (2)	0
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	n (%)	8 (16)	3 (6)
Hyperhidrosis	多汗症	n (%)	2 (4)	1 (2)
Night Sweats	寝汗	n (%)	1 (2)	1 (2)
Rash	発疹	n (%)	1 (2)	1 (2)
Actinic Keratosis	日光性角化症	n (%)	1 (2)	0
Alopecia	脱毛症	n (%)	1 (2)	0
Hyperkeratosis	過角化	n (%)	1 (2)	0
Pigmentation Disorder	色素沈着障害	n (%)	1 (2)	0
Pruritus	そう痒症	n (%)	0	1 (2)
Psoriasis	乾癬	n (%)	0	1 (2)
Skin Discolouration	皮膚変色	n (%)	1 (2)	0
Skin Lesion	皮膚病変	n (%)	1 (2)	0
Skin Striae	皮膚線条	n (%)	1 (2)	0

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group All Migalastat 0-30 Months (N=51) Unrelated	Potentially Related
Skin Ulcer	皮膚潰瘍	n (%)	1 (2)	0
Stasis Dermatitis	うっ滞性皮膚炎	n (%)	1 (2)	0
Vascular Disorders	血管障害	n (%)	4 (8)	0
Aortic Arteriosclerosis	大動脈硬化症	n (%)	1 (2)	0
Hot Flush	ほてり	n (%)	1 (2)	0
Raynaud's Phenomenon	レイノー現象	n (%)	1 (2)	0
Vascular Pain	血管痛	n (%)	1 (2)	0

Notes:
All Migalastat treatment group includes all subjects who received at least one dose of migalastat during the study period (0-30 months), regardless of whether or not they early-discontinued from the study, and regardless of whether they were previously randomized to migalastat or ERT during the 18-month randomized phase.
The Safety Population includes all subjects in the Intent-to-Treat population who have received at least one dose of study medication during the 18-month randomized treatment period.
Adverse Events are coded using the MedDRA dictionary (Version 16.1).
TEAEs presented in this table are any AEs that start on or after the first dose of Migalastat and up to 30 days after the Optional Extension Period last dose date.
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 orgran class and within each system organ class the preferred term is presented in decreasing order of frequency.
Potentially related AEs include definite, probable and possible. Unrelated AEs include unlikely and unrelated.
Percentages are based on the total number of subjects in each treatment group.
Source: m5.3.5.1.1 30-month CSR Table 14.3.1.8.3-2

18.6.2　死亡及び重篤な有害事象発現例の叙述

被験者番号：1102-1952

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 1102	SUBJECT: 1952/L-N
SAE Case ID: AMI_55	Event Term: ベル麻痺（Bell's Palsy）
SAE Start Date: 22 March 2012	SAE Stop Date: 06 April 2012

ファブリー病歴を有する 4[redacted] 歳の白人女性は、ERT による治療歴及び本剤に反応性のある *GLA* 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。

本事象はランダム化前に発現した。

2012 年 3 月 22 日、被験者は左頬部に腫れを感じた。2012 年 3 月 23 日、被験者の左眼は流涙を伴い閉じにくく、口は味覚異常を伴って右側へ歪み、感覚遮断を伴う左耳内の一過性疼痛を生じた。被験者には直前に発熱や感染はみられなかった。被験者は 2012 年 3 月 23 日に[redacted] の救急室を訪れた。同日の脳 MRI 検査の結果、直近の虚血や出血性病変は認められず、後頭蓋窩や天幕上やウィリス動脈輪に異常はなかった。更なる検査は行われず、ベル麻痺（Bell's Palsy）と診断された（救急室では顔面神経麻痺という類似用語が使用された）。治療には副腎皮質ホルモン、acyclovir、人工涙液及びビタミン A が含まれた。被験者はまた耳鼻咽喉科の受診するよう指導を受け、血液検査が行われた。

被験者は治験薬投与開始前であり、治験薬に関する処置はなかった。

ベル麻痺の事象は 2012 年 4 月 6 日に回復した。

関連する既往歴として薬剤アレルギー（Bactrim、pump antibiotics）、退行性椎間板障害（degenerative disc disease）、胃逆流症、高コレステロール血症及び関節症を有していた。

本事象発現時の併用薬には tetrazepam（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、omeprazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）及び fenofibrate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）が含まれた。

治験担当医師は、本事象は医学的に重要な事象であり重篤であると判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定したが、既に述べたとおり、本事象は治験薬投与前に発現した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書、脳 MRI 検査報告書（フランス語）及び救急部専門医によるレター（フランス語）。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の完了クエリー報告書の 1 ページ目、既往歴及び併用薬 CRF ページ。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の完了クエリー報告書の 2 ページ目（治験責任医師署名日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した資料の英訳。

追加情報受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りの完了クエリー報告書。

被験者番号：9001-1901

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 9001	SUBJECT: 1901/ALB
SAE Case ID: AMI_56	Event Term: 徐脈
SAE Start Date: 27 March April 2012	SAE Stop Date: 06 April 2012

ファブリー病歴を有する 6[redacted] 歳の白人女性は、ERT による治療歴及び本剤に反応性のある *GLA* 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。

本事象はランダム化前に発現した。

2012 年 4 月 3 日に被験者は内分泌科クリニックの外来へ電話をかけ、8 日間続く機能性呼吸困難（functional dyspnea）の増悪及び動悸を訴えた。2012 年 4 月 4 日、被験者は Replagal 点滴のためクリニックを訪れて胸部圧迫感及び呼吸困難を報告した。被験者は治験担当医師の診察を受けた。脈拍は少なく 30 bpm と記録された。被験者は定期的に循環器科医によるフォローを受けている心臓病歴について記載した。治験担当医師は、記録された脈拍数及び既往歴に基づき被験者を病院へ入院させた。入院時血圧は 114/55 mmHg、脈拍は 38 bpm であった。理学的所見は問題なし。心電図が 4 度実施された結果、心拍数は 57 – 72 bpm で心室性期外収縮を伴う右脚ブロックが認められた。被験者はホルター心電図を装着し、カルシウム拮抗薬（verapamil、120 mg、OD 錠）は中止した。2012 年 4 月 4～6 日に実施された連続臨床検査の結果には正常範囲内のトロポニン T（22、23 及び 24 ng/L）（正常範囲：< 50 ng/L）、正常範囲内の CK（70、61 及び 57 U/L）（正常範囲：35–210 U/L）及びわずかに上昇した CK–MB（6.0、5.2 及び 4.8 µg/L）（正常範囲< 4.0 µg/L）が含まれた。2012 年 4 月 5 日には被験者の胸痛は静まり、血圧は 144/81 mmHg で脈拍数は 59 bpm であった。2012 年 4 月 6 日、テレメトリー検査は問題なかった。被験者の血圧は 117/68 mmHg で脈拍数は 65 bpm、酸素飽和度は室内気で 98%であった。テレメトリー検査は中止し、被験者は 2012 年 4 月 6 日に退院した。

被験者は治験薬投与開始前であり、治験薬に関する処置はなかった。

徐脈の事象は 2012 年 4 月 6 日に回復した。

関連する既往歴として、頻脈性不整脈、植込み型除細動器（implantable cardioverter defibrillator）、脳血栓症、左腕の血栓症、左室肥大、右脚ブロック、被角血管腫（angiokeratomas）、ニューロパチー、渦巻き状角膜（cornea verticillate）、喘息、蛋白尿、右足首関節及び足根の逸脱（prolapse）、両側性下肢浮腫、指の関節症（arthrosis in fingers）、医原性（iatrogenetic）の副腎機能不全及び関節リウマチの疑い（suspected rheumatoid arthritis）を有していた。

本事象発現時の併用薬には paracetamol（開始日：19[redacted] 年）、bendroflumethiazide with potassium chloride（開始日：20[redacted] 年）、lansoprazole（開始日：20[redacted] 年）、hydrocortisone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、verapamil（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、clopidogrel（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、simvastatin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、アガルシダーゼ アルファ（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び losartan 及び hydrochlorothiazide（開始日 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象は結果的に入院となったため重篤であると判定した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連性はなく、被験者が投与を受けていたカルシウム拮抗薬によるものと判定した。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定したが、既に述べたとおり、本事象は治験薬投与前に発現した。

初回報告受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：施設モニターからの電子メール通知。

追加調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：初回 SAE 報告書、既往歴及び併用薬 CRF ページ；退院時要約（デンマーク語）、経過報告書（デンマーク語）；臨床検査結果（デンマーク語）及び心電図記録。

追加調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受領した資料の英訳

追加調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付の治験責任医師署名入りの完了クエリー報告書；AE 及び併用薬 CRF ページ（更新）。

追加調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付の治験責任医師署名入りの完了クエリー報告書。

被験者番号：2301-1151

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 2301	SUBJECT: 1151/C-P
SAE Case ID: AMI_57	Event Term: 胸痛
SAE Start Date: 17 April 2012	SAE Stop Date: 19 April 2012

胸痛、植込み型除細動器（ICD）を伴う心筋症、高血圧を伴うファブリー病（遺伝子型 R301G）及び、ファブリー病による四肢激痛発作（Fabry acroparesthesia）、ファブリー病による蛋白尿、うつ病、高コレステロール血症、間欠性の上部消化管疼痛（intermittent upper gastrointestinal tract pain）、悪心、前額部のしみ（spots on the forehead）のある 5[redacted] 歳の白人女性は、ERT による治療歴及び本剤反応性のある *GLA* 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。被験者は 2012 年 2 月 6 日に本剤の初回投与を行った。

被験者には 2 型糖尿病（type 2 diabetes）の既往歴もあった。

重篤な有害事象発現時の投与レジメンは 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与は 2012 年 4 月 16 日に実施されており、事象発現の前日であった。

2012 年 4 月 17 日（治験薬投与 Day 72）、被験者は呼吸困難と浮動性めまいを伴う胸痛のために近所の[redacted]の救急室を訪れた。被験者は治験薬の投与開始以降に胸痛の発現頻度が増加したと訴えた。被験者は植込み型除細動器（ICD）を使用していた。12 時時間のトロポニン I レベルは 0.01 ng/mL（正常範囲：<0.10 ng/mL）であった。実施された心エコーの結果、左室機能は全体的に良好であり、左室流出路への血流速度に異変はなかった。ICD リードは高輝度であったが疣贅はみられなかった。被験者は verapamil の投与を受け、疼痛なく安定した容体で 2012 年 4 月 19 日（治験薬投与 Day 74）に退院した。

治験薬に関する処置はなかった。被験者は結果的に治験参加の同意を撤回し、被験者の本剤の最終投与は 2012 年 5 月 21 日に実施された（治験薬投与 Day 106）。

2012 年 8 月 9 日に冠動脈造影検査が行われ（治験薬投与終了後 Day 79）、異常はなかった。

本事象発現時の併用薬には metformin（開始日：20[redacted] 年）、Lantus insulin（開始日：20[redacted] 年）、Victoza insulin（開始日：20[redacted] 年）、aspirin（開始日：20[redacted] 年）、bisoprolol（開始日：20[redacted] 年）、gabapentin（開始日：20[redacted] 年）、paroxetine（開始日：20[redacted] 年）、ondansetron（開始日：20[redacted] 年）及び rosuvastatin（開始日：20[redacted] 年）が含まれた。

治験担当医師は、本事象は結果的に入院となったため重篤であると判定した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連性はなく、被験者の既往歴である胸痛に由来すると判定した。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定したが、ファブリー病の患者においては予測可能な事象である。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追加 SAE 報告書。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りの完了クエリー報告書。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：AE と併用薬の元資料ページ、既往歴 CRF ページ。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：退院時要約。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りの完了クエリー報告書。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りの完了クエリー報告書、冠動脈造影検査報告書、退院時レター。

被験者番号：4104-2801

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 4104	SUBJECT: 2801/T-F
SAE Case ID: AMI_ 62	Event Term: 心房細動
SAE Start Date: 21 June 2012	SAE Stop Date: 13 July 2012

洞不全症候群（sick sinus syndrome）、発作性心房細動（paroxysmal atrial fibrillation）及び 2007 年 11 月 5 日の徐脈の憎悪によるペースメーカー挿入を伴うファブリー病（遺伝子型 G260A）を有する 7[redacted] 歳のアジア人女性は、ERT による治療歴及び本剤に反応性のある *GLA* 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。

被験者にはまた甲状腺機能低下症及び不眠症の既往があった。

本事象はランダム化前に発現した。

被験者は 2012 年 6 月 14 日から呼吸困難、全身倦怠感及び動悸が発現したと報告した。2012 年 6 月 19 日に呼吸困難が悪化し、被験者は評価のために循環器科を訪れた。同日実施された心電図検査で心房細動が認められた。被験者は治療のために 2012 年 6 月 21 日に入院となった。入院時の血中甲状腺刺激ホルモン 5.06 μU/mL（正常範囲：0.4–3.8 μU/mL）で脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）928.3 pg/mL（正常範囲：0–40 pg/mL）。クレアチンホスホキナーゼ 107 U/L（正常範囲：54–286 U/L）。2012 年 6 月 25 日に除細動が予定されたが、2012 年 6 月 24 日に自発的洞調律が認められ、症状も顕著に改善した。被験者は amiodarone hydrochloride（7 日間は 200 mg/日、その後 100 mg/日で継続）による治療を受けた。2012 年 6 月 29 日の BNP 452 pg/mL であった。被験者は 2012 年 7 月 4 日に退院可能なほど十分回復したと判定された。2012 年 7 月 13 日、被験者の心電図検査で再び洞調律がみられた。

被験者は治験薬投与開始前であり、治験薬に関する処置はなかった。

心房細動の事象は 2012 年 7 月 13 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、事象発現直前の最終投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であったアガルシダーゼ ベータ（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、distilled water（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、zolpidem tartrate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、carvedilol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、furosemide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、sodium chloride（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、losartan potassium（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、spironolactone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び levothyroxine sodium（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。治験担当医師は、本事象は結果的に入院となったため重篤であると判定した。治験担当医師は、本事象は被験者の基礎疾患であるファブリー病（心伝導障害）と関連性ありと判定した。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書に基づき、本事象を治験薬に関する予測可能な事象と判定したが、既に述べたとおり、本事象は治験薬投与前に発現した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書。臨床検査結果、併用薬ページ（日本語）。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書の英訳（複数の読みにくい入力）。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りの完了クエリー報告書、心電図記録（日本語コメント付）。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告：日本語タイプ版の完成英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追加 SAE 報告書；併用薬情報、心電図記録（日本語、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日受領済の資料）、臨床検査結果（日本語）。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：SAE に関する病院側報告書（日本語）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加 SAE 報告書の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した病院側報告書の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：併用薬、臨床検査結果及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した心電図記録の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りの完了クエリー報告書、追加 SAE 報告書、病院報告書、心電図記録及び併用薬一覧（日本語）。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加 SAE 報告書の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追加 SAE 報告書の訂正英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した報告書の英訳；AE、既往歴及び併用薬 CRF ページ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りの完了クエリー報告書。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追加 SAE 報告書、病院報告書、臨床検査正常範囲、併用薬一覧（日本語）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りの完了クエリー報告書。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した SAE 報告書の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した他資料の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りの完了クエリー報告書、既往歴 CRF ページ；心電図記録。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り資料（事象発現日の修正）。

被験者番号：1701-2652

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 1701	SUBJECT: 2652
SAE Case ID: AMI_ 63	Event Term: 一過性脳虚血発作（Transient Ischemic Attack）
SAE Start Date: 04 July 2012	SAE Stop Date: 11 July 2012

左室肥大、右脚ブロック、ICD 挿入後、僧帽弁閉鎖不全症（mitral valve regurgitation）、喚語困難（word-finding difficulty）、集中力低下及び下痢を伴うファブリー病（遺伝子型 G35R）を有する 5[redacted] 歳の白人男性は、ERT による治療歴及び本剤に反応性のある *GLA* 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。

被験者にはまた肥大型心筋症（徐脈の症状、慢性的なトロポニン T 上昇を伴う）、脳病変（cerebral lesions）、異常感覚（dysesthesia）、再発性失神（recurring syncope）、被角血管腫、浮動性めまい、ラクトース不耐症、COPD 及び呼吸困難の既往歴があった。

2006 年 11 月 9 日以降、Replagal®（アガルシダーゼ アルファ）による治療を受けていた被験者は、本試験で ERT 群にランダム化され、2012 年 4 月 11 日から Replagal®（0.2 mg/kg）の投与を開始した。重篤な有害事象発現直前の治験薬としての Replagal®最終投与は 2012 年 6 月 18 日であり、事象発現の 16 日前であった。

2012 年 5 月、被験者に 10 分間継続する事象が発現し、その間被験者は会話が困難であった。被験者は神経科医の診察を受け、経頭蓋ドップラー検査が実施された（2012 年 6 月 26 日）。所見に異変はみられなかった。

2012 年 7 月 4 日（治験薬投与 Day 85）、被験者は左上腕及び前腕の感覚鈍麻（hypoesthesia）があり、力を入れても動かせない感じがすると報告した。被験者にはまた発語困難がみられた。被験者は同日入院となったが、その間に全ての症状は実質的には回復した。入院時の神経学的検査では、わずかな構語障害、左手の運動能低下、拮抗運動反復不全（bilateral dysdiadochokinesia）、単発性の感覚鈍麻が認められた。同日に実施した頭部 CT 検査の結果は、2011 年 6 月 28 日の画像と比較して異常はなく、出血の徴候や実質の変化はみられなかった。頭部 MRI は ICD のため実施できなかった。治療は特になく、神経科病棟で経過観察となった。

2012 年 7 月 6 日（治験薬投与 Day 87）、ICD に異変はみられなかった。2012 年 7 月 9 日（治験薬投与 Day 90）、経食道心エコー検査の結果、卵円孔開存（persistent foramen ovale）、心内膜炎や左心耳に血栓はみられなかった。

2012 年 7 月 10 日（治験薬投与 Day 91）に脳波検査が実施され、局所変化や脳神経の興奮はみられず問題なかった。

被験者の症状は回復し、2012 年 7 月 11 日（治験薬投与 Day 92）に全身状態良好で退院した。

治験薬に関する処置は特になかった。

一過性脳虚血発作の事象は 2012 年 7 月 11 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、clopidogrel（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、beclometasone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び spironolactone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象は結果的に初回の入院となり、また医学的に重要な事象であるため重篤と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なし、被験者の基礎疾患であるファブリー病に由来する可能性が最も高いと判定した。治験依頼者は、最新の Replagal®添付文書の情報に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書；CRF の AE、既往歴及び併用薬ページ。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りの完了クエリー報告書。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：退院時要約及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した病院側報告書の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りの完了クエリー報告書。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りの完了クエリー報告書、CRF の更新済併用薬ページ。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：既往歴の確定（AMI_66 から）20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：社内レビュー（治験依頼者評価、形式）。

被験者番号：1701-2652

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 1701	SUBJECT: 2652
SAE Case ID: AMI_ 66	Event Term: 腹痛
SAE Start Date: 17 September 2012	SAE Stop Date: 18 September 2012

左室肥大（left ventricular hypertrophy）、右脚ブロック、ICD 挿入後、僧帽弁閉鎖不全症（mitral valve regurgitation）、喚語困難（word-finding difficulty）、集中力低下及び下痢を伴うファブリー病（遺伝子型 G35R）を有する 5[redacted] 歳の白人男性は、ERT による治療歴及び本剤に反応性のある *GLA* 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。

被験者にはまた肥大型心筋症（徐脈の症状、慢性的なトロポニン T 上昇を伴う）、脳病変（cerebral lesions）、異常感覚（dysesthesia）、再発性失神（recurring syncope）、被角血管腫、浮動性めまい、ラクトース不耐症、COPD 及び呼吸困難の既往歴があった。

本試験期間中に、被験者は一過性脳虚血発作（AMI_63）の重篤な有害事象を発現した。本事象は治験薬との関連性なしと判定され、本事象は 2012 年 7 月 11 日に回復した。

2006 年 11 月 9 日以降、Replagal®（アガルシダーゼ アルファ）による治療を受けていた被験者は、本試験で ERT 群にランダム化され、2012 年 4 月 11 日から Replagal®（0.2 mg/kg）の投与を開始した。重篤な有害事象発現直前の治験薬としての Replagal®最終投与は 2012 年 9 月 14 日であり、事象発現の 3 日前であった。

被験者には 2012 年 8 月 6 日（治験薬投与 Day 116）頃から左上腹部にわずかな腹痛がみられた。2012 年 9 月 17 日（治験薬投与 Day 160）には疼痛が悪化し、救急室を訪れたところ、左肋骨弓から心窩部に体動に伴う疼痛がみられており、被験者は入院となった。呼吸困難はなかった。入院時の血圧 120/85 mmHg、心拍数は 57 bpm で酸素飽和度は 100%であった。同日に実施された心電図及び腹部エコー検査の結果は異状なしであった。入院時及び翌日に測定された CK は正常範囲内（各 42 U/L と 30 U/L；正常範囲<90 U/L）。上述のとおり、本被験者には慢性的なトロポニン T 値の上昇がみられていた。入院中のトロポニン T は 0.05 ng/mL 及び 0.04 ng/mL（正常範囲：0–0.03 ng/mL）であった。他に重要な又は関連する臨床検査結果はみられなかった。被験者は pantoprazole sodium 投与を受け、腹痛は回復した。被験者は 2012 年 9 月 18 日に退院した（治験薬投与 Day 161）。

治験薬に関する処置は特になかった。

腹痛の事象は 2012 年 9 月 18 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、clopidogrel（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、beclometasone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び spironolactone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、結果的に初回の入院となったため本事象を重篤と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なし、被験者の基礎疾患であるファブリー病に由来する可能性が最も高いと判定した。治験依頼者は、最新の Replagal®添付文書の情報に基づき、本事象を治験薬に関する予測可能な事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書；AE 及び既往歴 CRF ページ、臨床検査結果及び退院時要約（ドイツ語）。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した臨床検査結果及び退院時要約の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の完了クエリー報告書（それぞれ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：社内レビュー（治験依頼者評価、形式）。

被験者番号：1102-1952

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 1102	SUBJECT: 1952/N-L
SAE Case ID: AMI_ 67	Event Term: 内臓ヘルニア
SAE Start Date: UNK July 2012	SAE Stop Date: 14 September 2012

被角血管腫を伴う 4[redacted] 歳の白人女性のファブリー病（遺伝子型 A143T）患者は、ERT による治療歴及び本剤に反応性のある *GLA* 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。

被験者の既往歴にはまた肥満、椎間板の退行性変性（degenerative disc disease）、鉄欠乏（iron insufficiency）、憩室炎、高コレステロール血症、喘息様気管支炎（asthmatic bronchitis）、抗生物質アレルギー（antibiotics allergy：Bactrim 及び Tazocilline）が含まれた。

被験者は本試験のランダム化前の 2012 年 3 月 22 日にベル麻痺（Bell's palsy）の重篤な有害事象（AMI_55）を発現していた。本事象は 2012 年 4 月 6 日に回復した。

被験者は 2012 年 4 月 7 日に治験薬投与を開始した。

2012 年 9 月 14 日（治験薬投与 Day 161）、被験者は腹腔内において人工臓器を用いた腹部前壁創傷の脱出臓器の待機的修復術を行った（被験者は 2011 年 5 月に憩室炎のため S 状結腸切除術を行い、2011 年 9 月に連続性が回復した）。被験者は 2012 年 9 月 17 日に退院した（治験薬投与 Day 164）。

治験薬に関する処置は特になかった。

内臓ヘルニアの事象は 2012 年 9 月 14 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には tetrazepam（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、omeprazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）及び fenofibrate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）が含まれた。

治験担当医師は、本事象は結果的に入院となったため重篤と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、最新の本剤の治験薬概要書／Fabrazyme®添付文書／Replagal®添付文書の情報に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：SAE 報告書（治験責任医師の署名なし、署名入り資料の写しは 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に入手）；AE、併用薬及び既往歴 CRF ページ；退院時要約及び手術経過報告（フランス語）。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した報告書の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りの完了クエリー報告書；既往歴、AE 及び併用薬 CRF ページ（更新）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：社内レビュー（治験依頼者評価、形式）。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：SAE 報告書（更新）、AE、併用薬及び既往歴 CRF ページ。

被験者番号：9001-1906

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 9001	SUBJECT: 1906/BMS
SAE Case ID: AMI_ 69	Event Term: 総胆管結石疑い（Suspicion of Choledocholithiasis）
SAE Start Date: 23 November 2012	SAE Stop Date: 04 December 2012

耳鳴、渦巻き状角膜（cornea verticillata）、網膜血管の蛇行（conjunctival vessel tortuosity）、換気容量の低下、一酸化炭素拡散能の低下（decreased carbon monoxide diffusing capacity）、心房細動、左室肥大、ICD 挿入、被角血管腫、腹部の疝痛、便秘、先端感覚異常症（acroparesthesia）及び無汗症を伴うファブリー病（遺伝子型 A156T）を有する 7[redacted] 歳の白人女性は、ERT による治療歴及び本剤に反応性のある *GLA* 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。

被験者は 2012 年 5 月 8 日（試験 Day 1）に治験薬投与を開始した。

被験者の既往歴には、絆創膏や香水に対するアレルギー、振戦、肝酵素の上昇、閉経、顕微鏡的血尿（microscopic hematuria）及び明るい/やや白色がかった便も含まれた。

2012 年の春の間、被験者には白色便排泄がみられた。同時期、被験者の肝機能検査では散発的に数値が上昇していた。

2012 年 11 月 1 日（試験 Day 178）、被験者の総ビリルビン 30 µmol/L（正常範囲：5–25 µmol/L）及び AST 36 U/L（正常範囲：15–35 U/L）であった。

2012 年 11 月 23 日から 11 月 25 日まで（試験 Days 200–202）、被験者は上腹部に緊張を感じ、同時に熱感も感じたと報告した。

2012 年 11 月 27 日（試験 Day 204）に被験者は治験担当医師に電話して、白色便があり、発熱がみられていて上腹部に緊張が感じられると報告した。被験者は同日検査のため入院となった。入院時の体温は 36.9ºC で腹部に圧痛なく腸雑音清明。臨床検査の結果、ビリルビン値やアラニン/アスパラギン酸トランスアミナーゼ及びアミラーゼ値は正常範囲内であった。急性 B 型肝炎検査は陰性。治療は行われなかった。被験者の症状は回復し、同日退院となった。

2012 年 12 月 3 日（試験 Day 210）の肝及び胆嚢の超音波検査の結果、低グレードの脂肪肝の所見、総胆管のわずかな拡張及び小さな腎嚢胞が認められた。治験担当医師は、被験者の胆石が自然排泄されたため肝機能検査の数値と臨床状態の観察を除けば、特段更なる治療は不要という見解を述べた。

治験薬に関する処置は特になかった。

総胆管結石疑いの事象は 2012 年 12 月 4 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には paracetamol（開始日：19[redacted] 年）、trandolapril（開始日：20[redacted] 年）、digoxin（開始日：20[redacted] 年）、warfarin（開始日：20[redacted] 年）、metoprolol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、pantoprazole（開始日：20[redacted] 年）、potassium chloride（開始日：20[redacted] 年）、furosemide（開始 20[redacted] 年）及び vitamin D（開始 20[redacted] 年）が含まれた。

治験担当医師は、本事象は結果的に入院となったため重篤と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、最新の本剤の治験薬概要書／Fabrazyme®添付文書／Replagal®添付文書の情報に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：初回 SAE 報告書；既往歴、併用薬及び AE CRF ページ。

追加調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：経過報告、臨床検査結果、腹部超音波検査結果（デンマーク語）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付の治験責任医師署名入りの完了クエリー報告書。

追加調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受領した 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付の治験責任医師署名入りの完了クエリー報告書（クエリー10 完了）。

追加調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受領した資料の英訳。

追加調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付の治験責任医師署名入りの退院時要約及び臨床検査結果（デンマーク語）。

追加調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受領した資料の英訳。

追加調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付の治験責任医師署名入りの既往歴、併用薬及び AE CRF ページ。

追加調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：施設モニターからの電子メール返信。

被験者番号：4104-2801

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 4104	SUBJECT: 2801 / T-F
SAE Case ID: AMI_70	Event Term: 心不全の再燃（Exacerbation of Chronic Heart Failure）
SAE Start Date: 15 January 2013	SAE Stop Date: 11 June 2013

洞不全症候群、発作性心房細動（paroxysmal atrial fibrillation）、徐脈の悪化による 2007 年 11 月 5 日のペースメーカー挿入及び慢性心不全を伴うファブリー病（遺伝子型 G260A）を有する 7[redacted]歳アジア人女性は、ERT による治療歴及び本剤に反応性のある *GLA* 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。

本試験のランダム化前の 2012 年 6 月 14 日、被験者は心房細動の重篤な有害事象（AMI_62）を発現していた。治験担当医師は、本事象を被験者の基礎疾患であるファブリー病と関連性ありと判定した。本事象は 2012 年 7 月 13 日に回復した。

被験者にはまた甲状腺機能低下症及び不眠症の既往があった。

被験者は 2012 年 10 月 18 日から治験薬投与を開始した。

被験者は 2013 年 1 月 4 日から続く悪心及び 2013 年 1 月 7 日から悪化していた呼吸困難のために 2013 年 1 月 15 日（試験 Day 90）に外来で検査を受けた。被験者の BNP 1057.9 pg/mL であり同日入院となった。入院時には労作時呼吸困難があり、嘔気がみられた。浮腫も認められた。その日の心エコー検査の結果、駆出率 24%で全体的な運動低下がみられた。慢性心不全の増悪と診断された。被験者は 2013 年 1 月 17 日に dobutamine の持続点滴静注にてすぐ改善がみられた。しかし、労作時呼吸困難と悪心は次第に悪化して被験者は 2013 年 1 月 23 日（試験 Day 97）に CCU へ転床となった。Dobutamine の投与量は増量となり、milrinone が追加された。Spironolactone、potassium chloride、furosemide 及び tolvaptan での治療も行われた。静脈内投与による治療は減量となり、pimobendan 及び docarpamine の開始後に中止となった。被験者の BNP 推移は以下のとおり：2013 年 1 月 23 日 974.8 pg/mL（治験薬投与 Day 98）、2013 年 1 月 30 日 853 pg/mL（治験薬投与 Day 105）、2013 年 2 月 6 日 601.4 pg/mL（治験薬投与 Day 112）、2013 年 2 月 12 日 853.4pg/mL（治験薬投与 Day 118）、2013 年 2 月 20 日 601.2 pg/mL（治験薬投与 Day 126）。2013 年 3 月 19 日（治験薬投与 Day 153）、被験者は夜間を自宅で過ごし、全身状態に特別変化はなかった。2013 年 3 月 21 日に右心カテーテル留置を行い、CI 1.3 – 1.4 であり PAWP は 22 を示した。継続的な心臓リハビリテーションにも関わらず、被験者の運動耐容能は低いままであった。2013 年 4 月 1 日（治験薬投与 Day 166）の退院時処方には以下が含まれた：Warfarin、furosemide、losartan postassium、teprenone、spironolactone、carvedilol、pimobendan、docarpamine、tolvaptan、levothyroxine sodium、lansoprazole、clonazepman 及び brotizolam。2013 年 4 月 23 日（治験薬投与 Day 188）に実施された心エコー検査の結果、駆出率は 47%であった。被験者の容体は試験参加時の基準まで戻らなかったが、緊急な介入はこれ以上不要であった。

治験薬に関する処置は特になかった。

慢性心不全の再燃の事象は 2013 年 6 月 11 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には zolpidem tartrate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、levothyroxine sodium（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、carvedilol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、furosemide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、losartan potassium（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、warfarin（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、amiodarone hydrochloride（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、spironolactone（20[redacted] 年[redacted] 月 4 日）、biofermin（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び teprenone（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象は結果的に入院となったため重篤と判定した。治験担当医師は、本事象は治験薬との関連性なし、被験者の基礎疾患であるファブリー病の進行と関連性ありと判定した。治験依頼者は、最新の本剤の治験薬概要書／Fabrazyme®添付文書／Replagal®添付文書の情報に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書、臨床検査結果、併用薬ページの原資料（日本語及び英語）、胸部 X 線画像、心エコー報告書（日本語）、既往歴 CRF ページ。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した他の報告書の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追加 SAE 報告書、[redacted] SAE 報告書、併用薬リストの原資料、臨床検査結果、胸部 X 線画像、心エコー検査結果（日本語）。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した SAE 報告書の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した他の報告書の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りの完了クエリー報告書、併用薬及び AE CRF ページ、退院時要約、心エコー検査結果、BNP 値（日本語）。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した資料の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追加 SAE 報告書（日本語及び英語）、併用薬ページの原資料、臨床検査結果（日本語）、既往歴 CRF ページ。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した併用薬ページの原資料及び臨床検査結果の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りの完了クエリー報告書、心エコー検査結果（日本語）、併用薬 CRF ページ（新規更新なし）。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した心エコー検査結果の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領したクエリー報告書のクエリー2への回答更新（治験責任医師署名日；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

被験者番号：2026-3102

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 2026	SUBJECT: 3102/VAD
SAE Case ID: AMI_71	Event Term: 病的肥満（Morbid Obesity）
SAE Start Date: 29 January 2013	SAE Stop Date: 30 April 2013

先端感覚異常症（acroparaesthesia）及び蛋白尿を伴う4[redacted]歳白人女性ファブリー病患者（遺伝子型 D322E）は、ERT による治療歴及び本剤に反応性のある *GLA* 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。

被験者の既往歴には肥満、古典型片頭痛、慢性緊張性頭痛（chronic tension headache）、動悸、高血圧、grade 1 の拡張機能障害、軽度の僧帽弁閉鎖不全症（mitral valve regurgitation）、軽度の心房拡張（atrium enlargement）、胃食道逆流症（gastroesophageal reflux disease）、食道裂孔ヘルニア及び臍ヘルニア、慢性的な便秘、腎結石症、高脂血症、うつ病、不安障害、全身疼痛（general aches）及び疲労も含まれた。

被験者は 2012 年 10 月 15 日に治験薬投与を開始した。

スクリーニング来院時の被験者の体重は 247 lbs（身長は 66.5 inches）であったが、肥満は被験者の既往歴に記載されていなかった。さらに、原資料に肥満治療の外科手術に言及した記載は含まれていなかった。従って、2013 年 1 月 29 日（治験薬投与 Day 107）の腹腔鏡下垂直スリーブ状胃切除術のための入院は重篤な有害事象として報告された。術中に小さな横隔膜裂孔ヘルニア及び小さな臍ヘルニアがみつかり、修復された。被験者は合併症なく経過は順調で、2013 年 1 月 31 日（治験薬投与 Day 109）に退院となった。

治験薬に対する処置は特になかった。

病的肥満の事象は 2013 年 4 月 30 日に回復した（治験薬投与 Day 198）。

本事象発現時の併用薬には bupropion（開始日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ibuprofen（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、omeprazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、lisinopril（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、metoprolol succinate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、tramadol（開始日：20[redacted] 年）、paracetamol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ondansetron（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び promethazine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象は結果的に入院となったため重篤と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、最新の本剤の治験薬概要書／Fabrazyme®添付文書／Replagal®添付文書の情報に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書、術経過報告、既往歴、併用薬及び AE CRF ページ。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：2013 年 3 月 6 日付の治験責任医師署名入りの完了クエリー報告書、被験者情報の要約

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：完了クエリー報告書。

被験者番号：2001-1002

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 2001	SUBJECT: 1002/JAB
SAE Case ID: AMI_72	Event Term: ラップバンド機能不全（Malfunctioning lap band）
SAE Start Date: 17 February 2013	SAE Stop Date: 18 March 2013

難聴、非特異的 T 波異常、わずかな僧帽弁閉鎖不全症（trivial mitral regurgitation）洞性徐脈、間欠的低血圧（intermittent hypotension）、軽度の三尖弁閉鎖不全症（tricuspid valve regurgitation）、軽度の大動脈弁閉鎖不全症（aortic regurgitation）、上室性期外収縮（isolated supraventricular ectopy）、徐脈、狭心症、胸痛、被角血管腫、蛋白尿、うつ病、間欠的頭痛（intermittent headaches）、温/寒不耐症（heat and cold intolerance）、低体温（通常 97ºF）、無汗症、先端感覚異常症（acroparesthesias）、回転性めまい、つま先及び手の間欠的な筋痙縮（intermittent muscle cramps toes and hands）、不安、記憶障害（memory loss）、線維筋痛、慢性疲労を伴うファブリー病患者（遺伝子型 D55V/Q57L）である 59 歳の白人女性は、ERT による治療歴及び本剤に反応性のある *GLA* 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。

被験者の既往歴にはまた、病的肥満、間欠的な副鼻腔感染（intermittent sinus infections）、睡眠時無呼吸症候群、呼吸困難、高血圧、浮腫、ビタミン D 欠乏、胃食道逆流症、間欠的な悪心、間欠的な浮動性めまい、胆石、慢性的な尿路感染症、不眠症、関節痛、変形性関節症、背部痛、頚椎椎間板ヘルニア、腰椎椎間関節の変性（arthritic degeneration of the spine）、中等度の椎間狭窄（disc narrowing）、椎間板の脱水（dehydration）、腰椎のびまん性の脱灰（diffuse demineralization）、左膝の半月板断裂も含まれた。

被験者は 2012 年 3 月 1 日に治験薬投与を開始した。

上述の既往歴に加え、被験者は 20[redacted] 年にラップバンド装着、19[redacted] 年に胆嚢摘出術そして 20[redacted] 年に臍ヘルニア修復を行っていた。

被験者の併用薬には TUMS（開始日：20[redacted] 年）、Mylanta（開始 20[redacted] 年）、sucralfate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び omeprazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。被験者は 2013 年 2 月 17 日（治験薬投与 Day 354）に救急室を訪れ、1 週間の胸部へ放散する心窩部痛の悪化を訴えた。被験者はまた 2013 年 2 月 16 日（治験薬投与 Day 353）には症状は嘔吐を伴う悪心にまで至っていたとも伝えた。被験者は発熱なく、悪寒もなく、下痢や便秘もみられなかった。被験者は最小限の緩和をもたらす ondansetron、liquid antacid、viscous lidocaine 及び抗コリン作用薬での治療を受け、更なる評価のために入院した。当時使用していた併用薬は全て中断した。被験者は輸液及び 12 時間毎の pantoprazole 静脈内投与を受け、lansoprazole 及び hydromorphone の投与も受けた。2013 年 2 月 18 日（治験薬投与 Day 355）にはバリウム検査が行われ、10 分後の食道から胃にかけてのバリウム通過に問題はなく、被験者のラップバンドの位置でのみ閉塞が示唆された。ラップバンドから生理食塩水が除去され、被験者は清澄飲料から開始した。被験者は 2013 年 2 月 19 日（治験薬投与 Day 356）に清澄飲料から次第に進めて、薬剤は全て変更せずに継続するよう指示を受けて退院した。2013 年 4 月 3 日（治験薬投与 Day 397）、被験者は Surgical

Associates of South Georgia でのフォローアップ来院を完了した。その時には、消化器症状はなく、腹部検査の結果も問題なかった。

治験薬に関する処置は特になかった。

ラップバンド機能不全の事象は 2013 年 3 月 18 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には acetaminophen（開始日：20[redacted] 年）、Cosamin DS（開始日：20[redacted] 年）、furosemide sodium（開始日：20[redacted] 年）、tramadol hydrochloride（開始日：20[redacted] 年）、colecalciferol（開始日：20[redacted] 年）、zolpidem tartrate（開始日：20[redacted] 年）、esomeprazole magnesium（開始日：20[redacted] 年）、benzonatate（開始日：20[redacted] 年）、mupirocin（開始日：20[redacted] 年）、oxygen（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、lisinopril（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、multivitamins（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、alprazolam（開始日：20[redacted] 年）、pregabalin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び acetylsalicylicacid（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象は結果的に入院となったため重篤と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、最新の本剤の治験薬概要書／Fabrazyme®添付文書／Replagal®添付文書の情報に基づき、本事象は治験薬に関する予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：治験責任医師署名入りの（日付記載なし）完了クエリー報告書、AE 及び併用薬 CRF ページ、入院時記録、退院時要約、バリウム検査結果。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追加 SAE 報告書（治験責任医師署名なし）；2013 年 4 月 5 日付の治験責任医師署名入りの完了クエリー報告書（1、3、4 頁）：臨床検査結果；AE、既往歴及び併用薬 CRF ページ。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りの完了クエリー報告書、経過報告、フォローアップ来院時記録。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領したクエリー報告書の 2 頁目。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りの完了クエリー報告書。

被験者番号：4104-2801

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 4104	SUBJECT: 2801 / T-F
SAE Case ID: AMI_74	Event Term 1: 慢性心不全の悪化（Deterioration of Chronic Heart Failure） Event Term 2: 慢性心不全の悪化（Deterioration of Chronic Heart Failure）
SAE 1 Start Date: 11 June 2013 SAE 2 Start Date: 05 July 2013	SAE 1 Stop Date: 26 June 2013 SAE 2 Stop Date: 31 July 2013

洞不全症候群（sick sinus syndrome）、発作性心房細動（paroxysmal atrial fibrillation）及び 2007 年 11 月 5 日のペースメーカー挿入を伴うファブリー病（遺伝子型 G260A）を有する 7[redacted] 歳のアジア人女性は、ERT による治療歴及び本剤に反応性のある *GLA* 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。

本試験のランダム化前の 2012 年 6 月 14 日に、本被験者は重篤な有害事象の心房細動（AMI_62）を発現していた。治験担当医師は、本事象は被験者のファブリー病と関連性ありと判定した。本事象は 2012 年 7 月 13 日に回復した。

試験期間中に、本被験者は再び重篤な有害事象の慢性心不全の悪化（AMI_70）を発現した。治験担当医師は、本事象は被験者のファブリー病と関連性ありと判定した。本事象は 2013 年 6 月 11 日に症状を残して回復した。

被験者はまた、甲状腺機能低下症及び不眠症の既往歴を有していた。

被験者は 2012 年 10 月 18 日に治験薬投与を開始した。

2013 年 6 月 11 日（治験薬投与 Day 237）、被験者は慢性心不全の悪化の疑いで治療のため入院した。体重増加がみられ、入院時の被験者の BNP 1093.6 pg/mL（正常範囲＜40 pg/mL）であった。同日に心エコー検査が実施され、駆出率 34%で全体的な運動低下がみられた。酸素投与が行われ、furosemide 投与量が増量となった。2013 年 6 月 20 日（治験薬投与 Day 244）及び 2013 年 6 月 25 日（治験薬投与 Day 249）に行われた心エコー検査の結果、駆出率はそれぞれ 31%及び 26%であった。被験者の疲労の症状は改善した。2013 年 6 月 26 日、被験者の BNP 902.7 pg/mL で被験者は退院した。

退院後に被験者に再び体重増加がみられ、起坐呼吸及び安静時呼吸困難が見られたため、2013 年 7 月 5 日に再入院となった（治験薬投与 Day 261）。2013 年 7 月 10 日（治験薬投与 Day 266）及び 2013 年 7 月 17 日（治験薬投与 Day 273）に再度心エコー検査が実施され、駆出率はそれぞれ 24%及び 30%であり、全体的な運動低下が認められた。被験者には digitalis の経口投与、dobutamine hydrochloride の静脈内投与が行われ、非侵襲的陽圧換気（NIPPV）が実施された。2013 年 7 月 11 日、2013 年 7 月 19 日及び 2013 年 7 月 23 日の BNP はそれぞれ 1013.5 pg/mL、818.6 pg/mL 及び 672.0 pg/mL であった。被験者の心不全の徴候は次第に改善し、被験者は 2013 年 7 月 31 日に自宅での NIPPV 管理を含めた退院後計画を受けて、退院した。

治験薬に関する処置は特になかった。

初回の慢性心不全の悪化（開始日：2013 年 6 月 11 日）の事象は、2013 年 6 月 26 日に症状を残して回復した。二回目の慢性心不全の悪化（開始日：2013 年 7 月 5 日）の事象は、2013 年 7 月 31 日に症状を残して回復した。

本事象発現時の併用薬には、levothyroxine sodium（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、carvedilol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、furosemide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、losartan potassium（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、warfarin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、teprenone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、spironolactone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、heparinoid（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、lansoprazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、tolvaptan（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、clonazepam（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、magnesium oxide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、pimobendan（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、docarpamine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、brotizolam（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、zolpidem tartrate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び biofermin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象は結果的に入院となったため重篤と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性はなく、被験者の基礎疾患であるファブリー病の進行に関連していると判定した。治験依頼者は、最新の本剤の治験薬概要書／Fabrazyme®添付文書／Replagal®添付文書の情報に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書（日本語及び英語）、臨床検査結果、原資料の併用薬ページ（日本語及び英語）、心エコー検査結果報告（日本語）、既往歴 CRF ページ。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した原資料の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追加 SAE 報告書、臨床検査結果、心エコー検査報告（日本語）；併用薬及び AE CRF ページ。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した SAE 報告書の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した他資料の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追加 SAE 報告書、退院時要約（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日－[redacted] 月[redacted] 日入院分）、臨床検査結果、原資料の併用薬ページ（日本語）；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りの完了クエリー報告書、AE CRF ページ（慢性心不全の悪化）。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した SAE 報告書の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した他資料の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追加 SAE 報告書、臨床検査結果、心エコー検査結果報告書、心電図結果、胸部 X 線検査結果、原資料の併用薬ページ（日本語）。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した資料の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りの完了クエリー報告書、退院時要約（日本語）。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した退院時要約の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りの完了クエリー報告書。

被験者番号：2305-2301

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 2305	SUBJECT: 2301/N-C
SAE Case ID: AMI_77	Event Term: 運動中の症候性持続性心室性頻脈（Symptomatic sustained ventricular tachycardia during exercise）
SAE Start Date: 29 July 2013	SAE Stop Date: 29 July 2013

左室肥大、心筋症、胸痛（詳細不明）、錯覚感（手足）、過敏性腸症候群及び意識朦朧（lightheadedness）を伴うファブリー病（遺伝子型 N215S）を有する 6[redacted] 歳の白人男性は、ERT による治療歴及び本剤に反応性のある *GLA* 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。

試験期間中、被験者は左室肥大及び再分極変化（repolarization changes）のために 2013 年 6 月 25 日に植込み型心電図記録計（Reveal® cardiac monitor）を挿入した。

被験者の既往歴にはまた、両眼の白内障置換（cataract replacement）、皮膚の基底細胞癌（最近）、脂漏性皮膚炎（胸部）、憩室炎、前立腺特異抗原値の上昇（elevated prostate-specific antigen Levels）、前立腺肥大（enlarged prostate）、左の精索静脈瘤（left testicular varicocele）、下肢の筋痙縮（muscular cramps）、右前頭葉海綿状血管腫（small right frontal cavernous angioma）及び失神性障害（lypothymic disorder）が含まれた。

被験者は 2012 年 9 月 14 日に治験薬投与を開始した。

2013 年 7 月 29 日（治験薬投与 Day 319）、被験者はランニング中の朝 7 時 10 分にフランスで卒倒した。被験者は 30 秒後に意識を取り戻し、休暇中でベルギーとの国境付近にいたため、最寄りのベルギーの病院へ搬送された。The Reveal 装置記録によると発作発現は 2013 年 7 月 29 日の朝 6 時 45 分を示しており、心室性頻脈発作間の最大拍数は 375 bpm を示し、平均拍数は 333 bpm を示していた。頻脈は自然に解消した。臨床検査結果はトロポニン値の上昇（0.11 ng/mL：正常範囲< 0.04 ng/mL）以外は正常範囲内であった。心電図上で狭心症発作の所見はなく、被験者に痛みはなかった。被験者には体内式除細動器の挿入が必要と判断され、2013 年 7 月 31 日に実施された。同日実施した胸部 X 線検査では特筆すべき所見なし。被験者は 2013 年 8 月 1 日に退院し、2013 年 8 月 3 日に英国（居住地）へ帰国した。被験者はかかりつけの循環器科を受診するよう指示を受けた。

治験薬に関する処置は特になかった。

運動中の症候性持続性心室性頻脈の事象は 2013 年 7 月 29 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、clotrimazole cream（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月 7 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象は生命を脅かす事象であり、結果的に入院となったため重篤と判定した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連性なし、被験者の基礎疾患であるファブリー病との関連性ありと判定した。治験依頼者は、最新の本剤の治験薬概要書／Fabrazyme®添付文書／Replagal®添付文書の情報に基づき、本事象は治験薬に関する予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書、併用薬 CRF ページ、治療した内科医からの返信。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追加 SAE 報告書（治験責任医師の署名なし）、退院時要約（フランス語）、治療報告書（フランス語）、併用薬及び既往歴 CRF ページ、REVEAL 結果。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追加 SAE 報告書（治験責任医師の署名入り）、経過報告（フランス語）、電子メール確認：入院時併用薬；退院時要約（フランス語）、治療報告書（フランス語）、併用薬及び既往歴 CRF ページ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した REVEAL 結果。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：退院時要約の英訳及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び[redacted] 月[redacted] 日の治療報告書。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追加 SAE 報告書；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りの完了クエリー報告書、心電図記録、胸部 X 線結果（フランス語）、臨床検査結果（フランス語）；既往歴、併用薬及び AE CRF ページ、循環器科医からのレター；2013 年 8 月 1 日に受領した REVEAL 結果。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した経過報告の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した胸部 X 線及び臨床検査結果の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りの完了クエリー報告書、AE 及び併用薬の改訂 CRF ページ。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領したクエリー報告書のクエリー2 への回答更新（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師再署名入り）。

被験者番号：2305-2301

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 2305	SUBJECT: 2301/N-C
SAE Case ID: AMI_78	Event Term: 胸痛
SAE Start Date: 04 August 2013	SAE Stop Date: 06 August 2013

左室肥大、心筋症、胸痛（詳細不明）、錯覚感（手足）、過敏性腸症候群及び意識朦朧（lightheadedness）を伴うファブリー病（遺伝子型 N215S）を有する 6[redacted] 歳の白人男性は、ERT による治療歴及び本剤に反応性のある *GLA* 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。

試験期間中、被験者は及び再分極変化（repolarization changes）のために 2013 年 6 月 25 日に植込み型心電図記録計（Reveal® cardiac monitor）を挿入した。

被験者の既往歴にはまた、両眼の白内障置換（cataract replacement）、皮膚の基底細胞癌（最近）、脂漏性皮膚炎（胸部）、憩室炎、前立腺特異抗原値の上昇（elevated prostate-specific antigen Levels）、前立腺肥大（enlarged prostate）、左の精索静脈瘤（testicular varicocele）、下肢の筋痙縮（muscular cramps）、右前頭葉海綿状血管腫（small right frontal cavernous angioma）及び失神性障害（lypothymic disorder）が含まれた。

試験期間中の 2013 年 7 月 29 日、被験者は重篤な有害事象である運動中の症候性持続性心室性頻脈（AMI_77）も発現していた。治験担当医師は、本事象は治験薬との関連性なし、被験者のファブリー病と関連性ありと判定した。本事象は 2013 年 7 月 29 日に自然に回復した。2013 年 7 月 31 日に植込み式除細動器（ICD）が挿入された。

被験者は 2012 年 9 月 14 日に治験薬投与を開始した。

2013 年 8 月 4 日（治験薬投与 Day 325）に、被験者は治験スタッフに対し、ほぼその日中頭部がふらふらすると伝えた。被験者の血圧は 159/95 mmHg から 135/99 mmHg（被験者所有の自動血圧測定器にて測定）の間であり、脈拍数は 70 台であるとも伝えた。被験者は、自身の血圧は不規則ではないと思った。治験スタッフは、被験者に病院へ行くよう指示し、その日被験者は入院した。入院時に被験者は胸痛、胸骨下の灼熱感及び安静時不調感を訴えた。血圧 98/60 mmHg で呼吸数 12 bpm であった。心電図の結果は心房ペーシング（64 bpm）がみられ、側方再分極と巨大陰性 T 波を伴う左室肥大（LVH with lateral repolarisation deep T wave inversion）の所見であった。午後 11 時 00 分時点のトロポニン T 26 ng/L（正常範囲：0–14 ng/L）であり、C 反応性蛋白 4.2 mg/L（正常範囲：<5.0 mg/L）であった。2013 年 8 月 5 日の午前 5 時 52 分のトロポニン T は 25 ng/L であった。2013 年 7 月 31 日に挿入した ICD のデータ照合の結果は問題なかった。病院にいる間は被験者の容体は安定しており、疼痛はみられなかった。被験者の心臓医師チームは本事象における決定的な診断はなく、ICD の挿入や ICD の機能不全とは無関係であると結論した。2013 年 7 月 29 日に被験者が卒倒した際の外傷の可能性を排除するために、2013 年 8 月 6 日に脳 CT 検査が実施された。その結果、右前頭葉海綿状血管腫（被験者の既往歴に含まれる）の所見であり、2009 年時のスキャン画像との比較し、急性の頭蓋内の異常は認められなかった。被験者は 2013 年 8 月 6 日に退院した。

治験薬に関する処置は特になかった。

胸痛の事象は 2013 年 8 月 6 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には clotrimazole cream（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象は結果的に入院となったため重篤と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、最新の本剤の治験薬概要書／Fabrazyme®添付文書／Replagal®添付文書の情報に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書；既往歴及び併用薬 CRF ページ；心電図結果；臨床検査結果；臨床記録。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追加 SAE 報告書。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付治験分担医師署名入りの完了クエリー報告書、看護記録、脳 CT 検査結果、退院時要約。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：AMI_77 の更新クエリー報告書（初回受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：治験実施施設でクエリー2 回答更新、AMI_78 へも適用）。

被験者番号：4001-1056

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 4001	SUBJECT: 1056/ M-M
SAE Case ID: AMI_79	Event Term: 回転性めまい
SAE Start Date: 10 August 2013	SAE Stop Date: 16 August 2013

ファブリー病関連病態であるファブリー腎症（20[redacted] 年以降）、数個の陰嚢被角血管腫（20[redacted] 年以降）、間欠的な回転性めまい（20[redacted] 年以降）、間欠的な（intermittent）動悸（20[redacted] 年以降）、食後の腹部膨満（bloating）（20[redacted] 年以降）、ファブリー病心筋症（Fabry cardiomyopathy）（20[redacted] 年以降）、軽度の微小血管病変（20[redacted] 年以降）及びファブリー病ニューロパチー（Fabry neuropathy）（20[redacted] 年以降）を伴うファブリー病（遺伝子型 R112G）を有する 4[redacted] 歳白人男性は、ERT による治療歴及び本剤に反応性のある *GLA* 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。

被験者の既往歴にはまた、腎結石（renal calculi）（発現時期不明）、不安（発現：19[redacted] 年）、疲労（発現：19[redacted] 年）、クラミジア感染（19[redacted] 年－19[redacted] 年）、再発性尿路感染症（19[redacted] 年－19[redacted] 年）及び右眼白内障手術（20[redacted] 年－20[redacted] 年）が含まれた。

試験期間中、断続的に眼乾燥が発現し、本事象発現時にも継続していた。

被験者は 2012 年 4 月 18 日に治験薬投与を開始した。

2013 年 8 月 13 日（治験薬投与 Day 483）、被験者は 2013 年 8 月 10 日（治験薬投与 Day 480）から継続していた浮動性めまい、羞明、悪心及び嘔吐のため救急車にて救急部へ搬送された（到着時刻午後 8 時 11 分）。被験者は右側の頭痛も訴えていた。視力や聴力の喪失はなく、筋力低下や錯覚感、言語不明瞭や頸部硬直もみられなかった。救急車で搬送中に救急隊員により prochlorperazine maleate の筋注が行われた。臨床検査の結果は以下を除き、正常範囲内であった；白血球 14.5×10^9/L（正常範囲：4.0–11.0×10^9/L）、好中球数 13.04×10^9/L（正常範囲：2.0–8.0×10^9/L）及び eGFR 76 mL/min（正常範囲：>90 mL/min）。被験者は 2014 年 8 月 14 日に入院し、経口 prochlorperazine maleate、diazepam、paracetamol 及び enoxoparin の皮下投与を受けた。同日実施された脳 CT 検査（造影なし）の結果、急性虚血発作（acute ischemia）や梗塞はみられなかった。特に後方循環に小血管虚血（small vessel ischemia）が認められた（ファブリー病患者ではよくみられる）。脳脊髄液は問題なかった。左上顎洞に軽度の粘膜肥厚及びポリープ化（mild polypoid mucosal thickening）がみられ、脳血管は年齢の割に蛇行していたが、ファブリー病患者では予測しえた。神経学的及び脊柱の評価では眼振が認められ、被験者の回転性めまいの訴えと一致していた。他の結果は問題なかった。2013 年 8 月 15 日の脳 MRI 検査の結果は脳室、脳溝（sulci）及び脳槽（cisterns）は正常であった。脳実質のシグナル及び構造は被験者の年齢相応であった。頭蓋内血管は被験者の年齢の割にはわずかに蛇行していたが、ファブリー病患者ではよくみられる状態であった。表出された頭蓋内血管に動脈瘤の所見はなく、急性虚血発作や後方循環脳卒中（posterior circulation infarction）の所見もなかった。2013 年 8 月 16 日（治験薬投与 Day 486）、被験者の症状はベースライン（上述：20[redacted] 年以降の間欠的な回転性めまいを伴う既往歴）まで回復し、退院した。

治験薬に関する処置は特になかった。

回転性めまいの事象は 2013 年 8 月 16 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には enalapril（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、candesartan cilexetil（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び cholecalciferol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象は結果的に入院となったため重篤と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、最新の本剤の治験薬概要書／Replagal®添付文書の情報に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定した。Fabrazyme®の添付文書情報からは予測可能な事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書；併用薬、既往歴及び AE CRF ページ。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追加 SAE 報告書：既往歴及び AE CRF ページ、臨床検査結果；救急室記録及び経過記録；脳 CT スキャン検査及び頭部 MRI 検査結果；治療薬リスト。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書。

被験者番号：4001-1053

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 4001	SUBJECT: 1053/R-B
SAE Case ID: AMI_80	Event Term: 会陰膿瘍
SAE Start Date: 25 July 2013	SAE Stop Date: 02 August 2013

ファブリー病関連病態である反復性腹痛（発現：不明）、下痢及び嘔吐（発現：不明）、乳酸脱水素酵素の上昇（発現：不明）、間欠的な神経因性疼痛（発現：不明）、無汗症（発現：19[redacted]年）、熱不耐症（heat intolerance）（発現：19[redacted]年）、ファブリー病ニューロパチー（Fabry neuropathy）（発現：19[redacted]年）、被角血管腫（発現：19[redacted]年）、疲労（発現：20[redacted]年）、洞性徐脈（発現：20[redacted]年）、悪心（発現：20[redacted]年）、軽度の聴力喪失（mild hearing loss）（発現：20[redacted]年）、早期満腹（発現：20[redacted]年）、軽度の左室肥大（発現：20[redacted]年）、軽度の大腿骨頸部骨減少症（mild focal femoral neck osteopenia）（発現：20[redacted]年）、腹部膨満（bloating）（発現：20[redacted]年）、いびき（発現：20[redacted]年）、ファブリー病ニューロパチー（Fabry nephropathy）（発現：20[redacted]年）、反復性の足首の腫脹（occasional ankle swelling）（発現：20[redacted]年）及び PR 間隔の短縮（発現：20[redacted]年）を伴うファブリー病（遺伝子型 M284T）を有する 3[redacted]歳の白人男性は、ERT による治療歴及び本剤に反応性のある *GLA* 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。

被験者の既往歴にはまた、間欠性頭痛（intermittent headaches）（発現：不明）、フェリチン高値（発現：不明）、多発性脂肪腫（大腿部、発現：不明）、アレルギー性鼻炎（発現：1990 年）、肋骨骨折（発現：20[redacted]年－20[redacted]年）、不機嫌（moody）（発現：20[redacted]年）、間欠的な左下肢の痙攣（intermittent left foot cramping）（発現：20[redacted]年－20[redacted]年）、鼻出血（発現：20[redacted]年－20[redacted]年）、高コレステロール血症（発現：20[redacted]年）、副鼻腔炎（発現：20[redacted]年）、精管切除（発現：20[redacted]年－20[redacted]年）、憩室炎（発現：20[redacted]年）、間欠的な肝酵素の上昇（intermittent elevated liver enzymes）（発現：20[redacted]年）及びクローン病（発現：20[redacted]年）が含まれた。

被験者は 2011 年 11 月 29 日に治験薬投与を開始した。

2013 年 7 月 30 日（治験薬投与 Day 603）に、被験者の一般開業医は超音波検査の結果、会陰膿瘍の診断をした（被験者は一般開業医を受診した際、5 日間症状が継続していたと訴えた）。被験者は metronidazole 及び cephalexin の経口投与を受けた。2013 年 8 月 1 日、被験者の容体は改善せず、膿瘍が破れ出血したため、一般開業医により病院へ搬出された。被験者は外科病棟へ入院し、cephazolin 及び metronidazole の静脈内投与を受けた。被験者はまた疼痛緩和のために paracetamol、endone 及び ibuprofen を投与された。肛門周囲のスワブ検体の顕微鏡検査の結果、数種の異型が判明した（a few polymorphs）。バクテリアは検出されなかった。培養の結果、大腸菌群の軽度の増殖（light growth of coliform）がみられた（細菌叢の可能性）。臨床検査の結果は問題なかった。全身麻酔下で膿瘍は排膿された（陰茎体前面；右大腿部の抜糸も実施）。直腸検査（腺粘膜は除く）の結果、肛門周囲の上皮細胞の上皮下間質に中等度の炎症がみられ、内皮細胞間隙の拡張（dilated endothelium lined spaces）が示唆された。悪性所見はなく、瘻孔もなかった。炎症性腸疾患を想起させる徴候はなかった。創部は alginate calcium sodium ドレッシング材

で覆われた。合併症はなく経過し、被験者は 2013 年 8 月 2 日に ceplalexin 及び metronidazole の経口投与の処方を受け、創部ケアの指導受けて退院した。

治験薬に関する処置は特になかった。

会陰膿瘍の事象は 2013 年 8 月 2 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には ibuprofen（開始日：19[redacted] 年）、paracetamol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、carbamazepine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、calcium（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び hyoscine butylbromide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象は結果的に入院となったため重篤と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、最新の本剤の治験薬概要書／Fabrazyme®添付文書／Replagal®添付文書の情報に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書；AE、併用薬及び既往歴 CRF ページ。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追加 SAE 報告書；AE、併用薬及び既往歴 CRF 更新ページ；退院時要約、肛門周囲のスワブ検査及び直腸検査結果；臨床検査結果；救急室の診療録及び経過報告書；手術記録；治療薬リスト。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書。

被験者番号：1102-1952

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 1102	SUBJECT: 1952 / N-L
SAE Case ID: AMI_81	Event Term: 内臓ヘルニア
SAE Start Date: Unk December 2012	SAE Stop Date: 14 August 2013

被角血管腫を伴うファブリー病（遺伝子型 A143T）を有する 4[redacted] 歳白人女性は、ERT による治療歴及び本剤に反応性のある *GLA* 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。

被験者の既往歴にはまた、肥満、椎間板の退行性変性、鉄欠乏、憩室炎、高コレステロール血症、喘息性気管支炎及び抗生物質アレルギー（Bactrim 及び Tazocilline）が含まれた。

本試験のランダム化前の 2012 年 3 月 22 日（AMI_55）に重篤な有害事象であるベル麻痺（Bell's palsy）を発現していた。事象は 2012 年 4 月 6 日に回復した。

試験期間中、被験者は以前に重篤な有害事象である内臓ヘルニアの事象（AMI_67）も発現していた：2012 年 9 月 14 日（治験薬投与 Day 161）、被験者は腹腔内において人工臓器を用いた腹部前壁創傷の脱出臓器の待機的修復術を行った（被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月に憩室炎のため S 状結腸切除術を行い、20[redacted] 年[redacted] 月に連続性が回復した）。

被験者は 2012 年 4 月 7 日に治験薬投与を開始した。

2012 年 12 月、正中創上部及びかつてのストーマ開口部位において内臓ヘルニアが再発した。被験者は外科手術のために 2013 年 8 月 8 日に入院した（治験薬投与 Day 489）。2013 年 8 月 9 日、被験者は全身麻酔下で、SEPRAMESH 30×35 cm 2 個を留置するヘルニア修復術を行った。被験者は 2013 年 8 月 14 日に退院した（治験薬投与 Day 495）。

治験薬に関する処置は特になかった。

内臓ヘルニアの事象は 2013 年 8 月 14 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には tetrazepam（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、ezomeprazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）及び fenofibrate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、solifenacine succinate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象は結果的に入院となったため重篤と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、最新の本剤の治験薬概要書／Fabrazyme®添付文書／Replagal®添付文書の情報に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書；AE 及び既往歴 CRF ページ、術前診察（フランス語）資料。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した術前診察資料の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書（確認を要する対応。更新なし）。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：CTL からの電子メール返信。

被験者番号：2306-2951

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 2306	SUBJECT: 2951/J-S
SAE Case ID: AMI_82	Event Term: 胸痛
SAE Start Date: 01 October 2013	SAE Stop Date: 02 October 2013

左室肥大、慢性的な胸痛、トロポニン上昇、疲労、高血圧、呼吸困難、うつ病及び慢性的な筋肉痛（chronic muscle pain）を伴うファブリー病（遺伝子型 R301P）を有する 5[redacted] 歳の白人女性は、ERT による治療歴及び本剤に反応性のある *GLA* 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。

被験者の既往歴にはまた、上顎洞炎（maxillary sinusitis）、心電図上の側方 T 波逆転（lateral T-wave inversion）、頸部の軟性繊維腫（skin tags）、消化不良、回転性めまい、頭痛、片頭痛、先端感覚異常症（acroparesthesia）及び非閉塞性冠動脈疾患（20[redacted] 年[redacted] 月）が含まれた。

被験者は 2012 年 11 月 12 日から治験薬投与を開始した。

2013 年 10 月 1 日（治験薬投与 Day 324）、被験者は左腕に放散する胸痛のために病院へ入院した。被験者は本治験参加前にも何度も胸痛で同様の入院をしていたが、病因は確定しなかった。被験者が 2012 年 6 月に冠動脈造影を実施した結果、軽度のびまん性冠動脈疾患が認められ、心外膜血管には血流制限（flow limiting）を伴う病変はみられなかった。2013 年 10 月 1 日実施の心電図では前回の心電図所見と同様の広範囲な T 波逆転の所見であった。同日実施された心エコー検査の結果、心収縮機能は問題なく、構造異常なく、僧帽弁及び三尖弁の閉鎖不全に関してトレース法で評価された（治験実施施設から心電図の写し及び心エコー検査結果の提供なし）。トロポニンはまた 0.41 µg/L（正常範囲：0-0.1 µg/L）まで上昇していた。被験者は 2013 年 6 月 4 日にトロポニン 1.69 µg/L まで上昇したことがあると既往を記載していた。被験者は fondaparinux sodium、aspirin、morphine、sulphate 及び metoclopramide による治療を受けた（治験実施施設より、本事象に対して他の薬剤は投与していないことを確認した）。疼痛は回復し、医療チームは、本事象は心血管イベントではないとの結論に至った。胸痛の病因は確定されなかった。被験者は症状を注意深く観察して必要時は循環器科医に相談するよう指示を受け、2013 年 10 月 2 日（治験薬投与 Day 325）退院した。現時点までに疼痛の再発に関する報告はない。

治験薬に対する処置は特になかった。

胸痛の事象は 2013 年 10 月 2 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には clopidogrel besylate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、isosorbide mononitrate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、losartan（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、citalopram（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、rosuvastatin（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、diltiazem（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び temazepam（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象は結果的に入院となったため重篤と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、最新の本剤の治験薬概要書／Fabrazyme®

添付文書／Replagal®添付文書の情報に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追加 SAE 報告書、退院時要約、併用薬及び既往歴 CRF ページ。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、AE 及び既往歴 CRF ページ、過去のトロポニン値、過去の心電図記録。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの退院時要約（試験参加前）。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書。

被験者番号：4001-1055

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 4001	SUBJECT: 1055 / D-B
SAE Case ID: AMI_83	Event Term: 喀血（Hemoptysis）
SAE Start Date: 08 October 2013	SAE Stop Date: 13 October 2013

ファブリー腎症（Fabry nephropathy）、ファブリー病ニューロパチー（Fabry neuropathy）、ファブリー病心筋症、乳酸脱水素酵素の軽度の上昇（治験実施施設より更なる詳細情報はないことを確認した）、軽度の足首の浮腫（治験実施施設より更なる詳細情報はないことを確認した）、聴力低下（両耳）を伴うファブリー病（遺伝子型 N215S）を有する 6[redacted] 歳の白人女性は、ERT による治療歴及び本剤に反応性のある *GLA* 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。

本試験参加中、被験者は 2012 年 8 月 1 日に気管支拡張症の有害事象を発現した。2012 年 9 月 20 日実施の気管支鏡検査の結果、両側性の気管支拡張症の所見であり、事象は本報告時点まで続いた。

関連する既往歴には 2 型糖尿病、甲状腺機能低下症及び高血圧が含まれた。被験者の既往歴にはまた、間欠的な頭痛、老視、非定型胸痛（骨格筋系のような）、高コレステロール血症、ramipril アレルギー疑い、ヘリコバクターピロリ陽性（治験実施施設より更なる詳細情報はないことを確認した）、痔核（hemorrhoids）及び胃炎が含まれた。

被験者は 2012 年 3 月 15 日に治験薬投与を開始した。

2013 年 10 月 8 日（治験薬投与 Day 573）に、被験者は咳嗽があり、組織中の明白な血痰のしみに気付いた。被験者は 2013 年 10 月 9 日に一般開業医を受診した。血液培養が行われ、肺感染症に対して amoxicillin が処方された。2013 年 10 月 10 日に被験者は再び一般開業医を受診し、胸部 X 線検査を受けた。胸部 X 線検査の結果は 2013 年 10 月 9 日実施の血液検査所見と同様に問題なかった。受診後に血痰が増悪し、咳嗽が続き、息切れがみられたため、被験者は近所の病院の救急部を訪れた。2013 年 10 月 11 日、被験者は ceftriaxone、azithromycin 及び tranexamic acid での治療を受けた。喀痰培養検査の結果、多形核白血球はみられず、通常の呼吸器細菌叢の所見であった。微生物スメア法では抗酸菌は検出されず、培養結果は陰性であった。同日に CT 肺血管造影検査で、右中葉に気管支内の感染拡大と一致する分枝状影が認められた。右中葉と下葉気管支及び中間気管支幹に粘液又は血液と一致する非閉塞性の陰影欠損が認められた。肺動脈陰影欠損はみられなかった。被験者は 2013 年 10 月 12 日に該病院の呼吸器科へ入院し、amoxicillin／clavulanic acid 及び doxycycline での治療を開始し、2013 年 10 月 13 日に退院した。2013 年 10 月 15 日に被験者は呼吸器科専門医を受診し、医師より amoxicillin／clavulanic acid レジメン終了まで doxycycline を止め、レジメン終了後に再開するよう助言を受けた。また、1 日 3 回の鎮咳シロップを開始し、1 日 3 回 salbutamol inhaler の噴霧を継続するよう指導を受けた。被験者は tranexamic acid を継続していて計 10 日間継続予定であることを伝えた。報告時点で、咳嗽は続いていたが、喀血は回復した。

治験薬に関する処置は特になかった。

喀血の事象は 2013 年 10 月 13 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には levothyroxine sodium（開始日：19[redacted] 年）、rabeprazole sodium（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、amlodipine maleate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、atorvastation calcium（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、candesartan cilexetil（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び salbutamol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象は結果的に入院となったため重篤と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、最新の本剤の治験薬概要書／Fabrazyme®添付文書／Replagal®添付文書の情報に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書；既往歴、AE 及び併用薬 CRF ページ。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：入院時記録、経過記録、退院時要約、治療薬一覧、臨床検査結果、肺動脈造影検査結果、喀痰及び血液培養結果。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、微生物培養結果（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、気管支鏡検査（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書。

被験者番号：1701-2652

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 1701	SUBJECT: 2652/XXX
SAE Case ID: AMI_84	Event Term: 一過性脳虚血発作（Transient Ischemic Attack）
SAE Start Date: 31 October 2013	SAE Stop Date: 06 November 2013

ファブリー病関連病態であるファブリー病肥大型心筋症（洞性徐脈及び慢性的なトロポニン T 上昇の症状がある：発現：20[redacted] 年）、脳病変（cerebral lesions）（発現：20[redacted] 年）、異常感覚（dysesthesia）（発現：20[redacted] 年）、再発性失神（recurring syncope）（発現：20[redacted] 年）、浮動性めまい（発現：20[redacted] 年）、COPD（発現：20[redacted] 年）、呼吸困難（発現：20[redacted] 年）、被角血管腫（発現：20[redacted] 年）及びラクトース不耐症（発現：20[redacted] 年）を伴うファブリー病（遺伝子型 G35R）を有する 5[redacted] 歳の白人男性は、ERT による治療歴及び本剤に反応性のある *GLA* 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。

被験者の既往歴にはまた、右鼡径ヘルニア（19[redacted] 年－19[redacted] 年）及び左側の女性化乳房（19[redacted] 年－19[redacted] 年）が含まれた。

被験者は本試験中の 2012 年 7 月 4 日に、一過性脳虚血発作（AMI_63）の重篤な有害事象を発現した。事象は治験薬との関連性なしと判定され、2012 年 7 月 11 日に回復した。

被験者は本試験中の 2012 年 9 月 17 日に、腹痛（AMI_66）の重篤な有害事象を発現した。事象は治験薬との関連性なしと判定され、2012 年 9 月 18 日に回復した。

被験者は 2012 年 4 月 11 日に治験薬投与を開始した。

2013 年 10 月 31 日（治験薬投与 Day 569）、被験者は口周囲の左側に無感覚を生じ、左口角が下がっているのを見つけた。症状は 15 分後には回復し、他に異常な神経症状はみられず、疼痛もなかった。同日被験者は救急室を訪れた。神経学的検査の結果は問題なかった。脳 CT 検査の結果、出血や最近の虚血の徴候はみられなかった。2013 年 5 月 14 日の画像と比較して、顕著な変化はみられなかった。臨床検査結果は問題なかった。被験者は更なる検査のために入院した。2013 年 11 月 2 日（治験薬投与 Day 571）、中大脳動脈の経頭蓋ドップラー検査を用いて、卵円孔開存［patent foramen ovale（PFO）］のスクリーニングを実施した。結果は、基本的に心臓における軽度右―左シャントの所見と一致しており、誘発条件の可能性はほぼ否定され、小さな卵円孔開存（PFO）の所見と一致していた。2013 年 11 月 2 日にもまた経眼窩的、経時的及び眼動脈の大後頭孔全体、頸動脈サイホンの内頚動脈、中大脳動脈の前後側、椎骨動脈の頭蓋内部及び脳底動脈（全て両側）の経頭蓋ドップラー検査の結果、画像上では評価血管の血流速度及びプロファイルは両側とも問題なく、投射（at corresponding depths）も問題なかった（正常所見）。被験者は 2013 年 11 月 6 日に退院した。

治験薬に関する処置は特になかった。

一過性脳虚血発作の事象は 2013 年 11 月 6 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、clopidogrel（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Foster DA（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、pantoprazole sodium sesquihydrate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、montelukast

sodium（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、candesartan cilexetil（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び furosemide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象は結果的に入院となったため重篤と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性は低く、被験者のファブリー病に由来すると判定した。治験依頼者は、最新の本剤の治験薬概要書／Fabrazyme®添付文書／Replagal®添付文書の情報に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書；AE、既往歴及び併用薬 CRF ページ；救急室記録、CT スキャン検査結果報告及び臨床検査結果（ドイツ語）。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した原資料の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した退院時要約及び超音波ドップラー検査結果の英訳。

被験者番号：2301-1152

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 2301	SUBJECT: 1152/R-K
SAE Case ID: AMI_86	Event Term 1: 感染性心内膜炎（Infective Endocarditis） Event Term 2: 塞栓性脳卒中
SAE Start Date Event 1: 08 November 2013 SAE Start Date Event 2: 08 November 2013	SAE 1 Stop Date: 27 November 2013 SAE 2 Stop Date: 27 November 2013

僧帽弁疾患（mitral valve disease）（左室肥大及び重度の僧帽弁閉鎖不全、発現：20[redacted] 年）、胸部腫瘤の既往（発現：不明－不明）、ステージ 2 の慢性腎疾患（発現：不明）及び蛋白尿（発現：不明）を伴うファブリー病（遺伝子型 R342Q）を有する 5[redacted] 歳白人男性は、ERT による治療歴及び本剤に反応性のある *GLA* 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。

被験者の既往歴にはまた、僧帽弁修復（20[redacted] 年－20[redacted] 年）、回転性めまい（発現：19[redacted] 年）、断続的な下痢（intermittent diarrhea）（発現：20[redacted] 年）及び右足の疼痛（発現：20[redacted] 年）が含まれた。

被験者は 2012 年 2 月 1 日に治験薬投与を開始した。

2013 年 11 月 7 日（治験薬投与 Day 646）、被験者は感染症を発現したようだと電話で治験実施施設へ連絡した。治験実施施設のスタッフが一般開業医を通して抗生剤をもらうよう勧めたところ、被験者は既に一般開業医を受診したと述べた。2013 年 11 月 8 日、被験者は急性の錯乱（confusion）及び発熱（38.5 ºC）を伴い病院を訪れた。同日実施された CT 検査の結果、2 か所の左側の急性皮質梗塞［1 箇所は前頭葉、1 箇所は正中に近接するローランド裂周囲の脳回部（perirolandic gyri adjacent to the midline)］が見られた。2013 年 11 月 9 日、被験者には依然として錯乱がみられており、高度ケア病棟へ転床した。同日の血液培養の結果は好気性菌及び嫌気性の β 溶血性連鎖球菌（anaerobic B-hemolytic streptococcus bacteria）が陽性であった。最終診断は感染性心内膜炎（infective endocarditis）及び脳卒中（stroke）［感染性塞栓症（infective emboli)］であった。被験者は僧帽弁修復の既往に対して 2013 年 11 月 9 日から 2013 年 11 月 23 日まで amoxicillin（1000 mg／4 時間毎）及び gentamicin（200 mg／2 回／日）での治療を受けていた。また 2013 年 11 月 9 日から 2013 年 11 月 12 日まで paracetamol（必要に応じて 1000 mg）の投与を受け、2013 年 11 月 10 日から 2013 年 11 月 12 日まで lorazepam（必要に応じて 1 mg）及び potassium bicarbonate 並びに potassium chloride（用量確認できず）の投与を受けた。2013 年 11 月 18 日の頭部 MRI 検査の結果、左大脳半球の 2 か所に新しい出血性梗塞がみられ、おそらく前大脳動脈領域の梗塞と思われた。2013 年 11 月 26 日に実施した心エコー検査の結果、以前修復した僧帽弁に中等度の閉鎖不全が判明した。疣贅は報告されなかった。2013 年 11 月 27 日、被験者の右下腿に感覚低下を伴う残存性脱力感（residual weakness）がみられた。被験者は同日、ceftriaxaone 200 mg1 日 1 回 4 週間の静脈内投与の処方を受け、地域の理学療法を受けることで自宅へ退院した。被験者は 2013 年 12 月 12 日に左上臼歯の永久充填を行った。

治験薬の投与は 2013 年 11 月 8 日に中断され、2013 年 11 月 21 日に再開された。

感染性心内膜炎の事象及び塞栓性脳卒中の事象は 2013 年 11 月 27 日に回復した。

本事象発現時に併用していた薬剤はなかった。

治験担当医師は、本事象は結果的に入院となったため重篤と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なし、おそらく被験者の基礎疾患である心臓弁膜疾患との関連性ありと判定した。治験依頼者は、最新の本剤の治験薬概要書／Fabrazyme®添付文書／Replagal®添付文書の情報に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、退院時要約、臨床検査結果、血液培養結果、既往歴 CRF ページ。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、MRI 報告書、心エコー検査報告書、臨床検査値の施設正常範囲、併用薬及び AE の原資料、被験者のファブリー病に関する既往歴の確認資料。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、CT 検査結果。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書。

被験者番号：4104-2801

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 4104	SUBJECT: 2801/T-F
SAE Case ID: AMI_88	Event Term 1: 慢性心不全の悪化 （Deterioration of Chronic Heart Failure）
SAE Start Date: 28 December 2013	SAE Stop Date: Ongoing

洞不全症候群、発作性心房細動（paroxysmal atrial fibrillation）並びに 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の徐脈及び慢性心不全の憎悪によるペースメーカー挿入を伴うファブリー病（遺伝子型 G260A）を有する 7[redacted] 歳のアジア人女性は、ERT による治療歴及び本剤に反応性のある *GLA* 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。

本試験のランダム化前の 2012 年 6 月 14 日に、本被験者は重篤な有害事象である心房細動の事象（AMI_62）を発現した。治験担当医師は、本事象は被験者の基礎疾患であるファブリー病と関連性ありと判定した。事象は 2012 年 7 月 13 日に回復した。

本試験中の 2013 年 1 月 15 日に、被験者は重篤な有害事象である慢性心不全の再燃の事象（AMI_70）を発現した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性はなく、被験者のファブリー病に由来すると判定した。事象は 2013 年 6 月 11 日に症状を残して回復した。

本被験者は試験中に更に重篤な有害事象を 2 事象発現した。慢性心不全の悪化の事象は 2013 年 6 月 11 日に報告され、2013 年 6 月 26 日に症状を残して回復した。別事象である、慢性心不全の悪化は 2013 年 7 月 5 日に報告され、2013 年 7 月 31 日に症状を残して回復した（両事象とも AMI_74 で記載）。治験担当医師によりいずれの事象も治験薬との関連性なしと判定された。

被験者にはまた甲状腺機能低下症及び不眠症の既往歴がある。

本試験実施中に、被験者は倦怠感、味覚異常、不安、立位時の浮動性めまい、皮膚乾燥、便秘、慢性胃炎（chronic gastritis）及び下肢静止不能症候群の非重篤な有害事象を発現しており、本事象発現時も継続中であった。

被験者は ERT 群にランダム化され、2012 年 10 月 18 日に ERT の治験薬投与を開始した。

2013 年 12 月 28 日（治験薬投与 Day 437）に被験者は来院し、1 週間続く呼吸困難を報告した。検査で軽度の圧痕性浮腫（pretibial edema）が判明した。2014 年 1 月 4 日の胸部 X 線検査の結果、被験者の心胸比は 67%でうっ血はみられなかった。2014 年 1 月 4 日に超音波心エコー検査もまた実施され、駆出率は 30%であった。被験者は更なる管理のため入院となった。2014 年 1 月 6 日に慢性心不全の悪化と診断され、被験者は dobutamine HCl 注射を受けた。2014 年 1 月 9 日、被験者に既往である心房細動の増悪が認められた。除細動は成功し、正常洞調律へ回復した。2014 年 1 月 4 日、2014 年 1 月 9 日及び 2014 年 1 月 11 日の QTc 値はそれぞれ 525 ms、501 ms 及び 553 ms であった。被験者はまた入院中に貧血と診断され、2014 年 1 月 27 日に一度 Fesin の静脈内投与を受けた。皮下出血の所見はなかった。2014 年 1 月 27 日、被検者の脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）1900.1 pg/mL（正常範囲：40 pg/mL 未満、2013 年 9 月 10 日の BNP 669.3 pg/mL）であった。2014 年 1 月 29 日に Milrila の静脈注射が行われた。2014 年 1 月 31 日に

は Slow-K を開始し、furosemide 注射が 2014 年 2 月 21 日から継続された。Spironolactone は 2014 年 1 月 23 日に中断され、2014 年 3 月 29 日に再開された。

被験者は入院を継続していた。治験担当医師は被験者の容体を注意深くモニタリングし、被検者の全身状態は、本試験の治験薬投与期間終了に基づき ERT 群から任意の延長投与期間（本剤）へ十分に変更可能であると 2014 年 4 月 16 日に判断した。治験担当医師は毎週モニタリングを継続し、治験薬の投与に耐えうるかを評価するため eGFR（施設内検査）も測定した。値は平均 35 mL/min./1.73m²であったが、2014 年 9 月には平均 30 mL/min./1.73m²へと低下傾向にあった。被験者は 2014 年 8 月 8 日から 2014 年 11 月 17 日まで morphine 投与を受けた。2014 年 12 月に薬物動態評価が予定され、本剤濃度の上昇がみられた。2014 年 12 月 22 日の被験者の BNP は 921.1 pg/mL であった。

2014 年 12 月 29 日の被験者の白血球は 1.99×10^3 μL（正常範囲：3.3–9.4×10^3 μL）、赤血球数 3.38×10^6 μL（正常範囲：3.9–5.1×10^3 μL）、ヘモグロビン 7.4 g/dL（正常範囲：12–15 g/dL）ヘマトクリット 23.9%、血小板数 132×10^3 μL （正常範囲：130–320×10^3 μL）、尿素窒素 39 mg/dL（正常範囲：7–22 mg/dL）、クレアチン 1.30 mg/dL（正常範囲：0.4–0.8 mg/dL）及び eGFR 31.4 であった。

被験者の eGFR は 2015 年を通して悪化した。2015 年 1 月 5 日、白血球 1.59×10^3 μL、赤血球 3.16×10^6 μL、ヘモグロビン 6.8 g/dL、ヘマトクリット 22.0%、血小板数 126×10^3 μL、尿素窒素 51 mg/dL、クレアチン 1.70 mg/dL、eGFR 23.4 及び BNP 1757.5 pg/mL であった。被験者のペースメーカーは 2015 年 1 月 8 日に交換された。

2015 年 3 月 9 日、白血球 2.04×10^3 μL、赤血球 2.96×10^6 μL、ヘモグロビン 6.6 g/dL、ヘマトクリット 21.4%、血小板数 120×10^3 μL、尿素窒素 48 mg/dL、クレアチン 1.64 mg/dL 及び eGFR 24.4 であった。

2015 年 3 月 11 日の心電図検査では、44 bpm、QRS 間隔は 146 ms、QT/QTc（E）間隔は 488/440 ms 及び P／QRS／T 電気軸は（報告なし）/266/104（自動解析結果）であった。被験者の容体は安定していたが、治験担当医師は被験者の心不全は回復の見込みなく、治験は中止すべきと判断した。被験者の最終来院日は 2015 年 3 月 13 日であった。

被験者は 2015 年 2 月 13 日に治験薬投与を中止した。

本報告時点で、慢性心不全の悪化の事象は継続中であった。

本事象発現時の併用薬には zolpidem tartrate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、levothyroxine sodium（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、carvedilol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、furosemide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、losartan potassium（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、warfarin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、teprenone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、spironolactone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、heparinoid（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、lansoprazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、tolvaptan（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、clonazepam（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、magnesium oxide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、pimobendan（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、docarpamine（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、brotizolam（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、digoxin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び cercine tab（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象は結果的に入院となったため重篤と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、最新の本剤の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定した。

初回報告受領日（QLS）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、初回報告受領日（Amicus）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：初回 SAE 報告書。

追加調査受領日（QLS）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、追加調査受領日（Amicus）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：追加 SAE 報告書、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、心電図結果、胸部X線結果、臨床検査結果（日本語）；併用薬及び AE CRF ページ。

追加調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受領した資料の英訳。

追加調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書。

追加調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：追加 SAE 報告書、AE 及び併用薬 CRF ページ；臨床検査結果、心電図結果、胸部 X 線結果（日本語）。

追加調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受領した資料の英訳。

被験者番号：9001-1901

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 9001	SUBJECT: 1901/ALB
SAE Case ID: AMI _101	Event Term : 心房細動による呼吸困難（Dyspnea caused by atrial fibrillation）
SAE Start Date: 24 July 2013	SAE Stop Date: 13 September 2013

ファブリー病に関連した被角血管腫（発現：19[redacted] 年）、ニューロパチー（発現：19[redacted] 年）、頻脈性不整脈（発現：19[redacted] 年）、渦巻き状角膜（cornea verticillata）（発現：20[redacted] 年）、左室肥大（left ventricular hypertrophy）（発現：20[redacted] 年）、蛋白尿（発現：20[redacted] 年）、右脚ブロック（発現：20[redacted] 年）、脳血栓症（20[redacted] 年－20[redacted] 年）、植込み型除細動器（ICD）挿入（開始：20[redacted] 年）、左上肢の血栓症（20[redacted] 年－20[redacted] 年、20[redacted] 年－20[redacted] 年）、右第 2、3 指の関節症（arthrosis right 2nd & 3rd fingers）（発現：20[redacted] 年）を伴うファブリー病（遺伝子型 A156T）を有する 6[redacted] 歳の白人女性は、ERT による治療歴及び本剤に反応性のある *GLA* 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。

本試験のスクリーニング段階であった 2012 年 3 月 27 日、被験者は徐脈の重篤な有害事象（AMI_56）を発現した。治験担当医師は、本事象は被験者に対するカルシウム拮抗薬による治療との関連性ありと判定した。事象は 2012 年 4 月 6 日に回復した。

被験者は 2012 年 3 月 14 日に治験薬の投与を開始した。

被検者の既往歴にはまた、関節リウマチ（19[redacted] 年－20[redacted] 年）、肥満（発現：20[redacted] 年）、喘息（発現：20[redacted] 年）、医原性（iatrogenetic）の副腎機能不全（発現：20[redacted] 年）、全身痛（general pain）（発現：20[redacted] 年）、冠動脈造影（20[redacted] 年－20[redacted] 年）、右足首関節及び足根の逸脱（prolapse）（発現：20[redacted] 年）、尿失禁（urine incontinence）（発現：20[redacted] 年）、両側下肢の浮腫（被験者は外科用の弾性ストッキングを着用：発現：20[redacted] 年）、両側第 1 趾の足根関節の関節症（arthrosis）（発現：20[redacted] 年）及び左脱臼趾（dislocated left toe）（20[redacted] 年－20[redacted] 年）が含まれた。被験者の母親及び母方の祖父はいずれも 70 歳で心疾患により死亡していた。本被験者の診療録には被験者は 20 年前に禁煙したとあるが、治験担当医師は、その情報の正否は確認不能であったと述べた。

本試験の参加中に、血漿カリウムの減少（decreased plasma potassium）及び睡眠時無呼吸症候群（sleep apnea）が発現し、本事象発現時にも継続していた。

2013 年 7 月 31 日（治験薬投与 Day 505）、被験者は治験実施施設に電話をかけ、呼吸困難があることを伝えた。被験者は休暇中であり、治療を求めていた。心電図及び血圧検査の結果から、被検者の状態は緊急を要するものではないが、ファブリー病の治療を受けている内分泌科クリニックの外来に連絡するよう助言を受けた。被験者の次回のクリニック来院日は 2013 年 8 月 6 日に予定された。

予定来院日に、被験者は 2013 年 7 月 24 日から呼吸困難があり、最初は身体的活動後、その後は安静時に発現し、次第にわずかな動作もひどく制限するまで悪化していると訴えた。被検者によると熱、咳嗽、喀痰又は明らかな胸痛はないが、胸部絞扼感があった。浮腫はみられず、体重

は安定していた。心臓聴診では緩徐で不規則なリズムであった。その他の理学的所見は問題なかった。被験者は精密検査のため入院となった。2 面の胸部 X 線検査の結果、肺野に浸潤やうっ血、胸水貯留はなく、肺野の体液循環（drainage）は安定していた。心肥大はみられていたが、2009 年 7 月 3 日の X 線画像と比較して変化はなかった。被験者の ICD（リード先端は右心室にあり）に変化はなく、気胸の所見もなかった。2013 年 8 月 6 日実施の心電図では右脚ブロック及び胸部誘導での陰性 T 波（negative precordial T waves）（被験者の既往歴に記載あり）の所見であった。臨床検査の結果、D ダイマー0.9 mg/L（正常範囲：<0.5 mg/L）、トロポニン T 26 mcg/L（正常範囲：<14 mcg/L）及び CK–MB7.7 mcg/L（正常範囲：<4.0 mcg/L）であった。腎感染（renal infection）の所見はなかった。動脈血液ガス分析では低酸素症や低炭酸症もなく正常であった。

2013 年 8 月 7 日、心臓専門医は被験者の呼吸困難が不整脈に由来するものかどうかは不明であると結論した。症状の期間により、当時心臓除細動は推奨されなかった。抗凝固療法として dabigantran 150 mg 1 日 2 回投与の 1 か月分の処方を受け、心臓除細動のフォローを受ける予定となった。心臓専門医はまた、被検者に対して入院中に心拍数を増加させて変事性不全を判定するための自転車による運動負荷試験を行うよう勧めた（自転車走行中に心拍数の増加がみられたため、変事性不全にはあたらないと判断された）。2013 年 8 月 7 日の反復臨床検査の結果、トロポニン T 上昇（34 mcg/L 及び 33 mcg/L）及び CK–MB の低下（5.1 mcg/L 及び 5.6 mcg/L）がみられた（それぞれ午前 2:00 及び午前 8:49 の値）。テレメトリーのペーシングレートは 40～100 であった。診察した医師によると呼吸困難と不整脈は同時に発生していた。被験者の既往や 2013 年 8 月 21 日に予定された心エコー検査及び既に予定されていた 2013 年 8 月 23 日の呼吸器科医の受診予定に基づき、被験者の症状は重要ではない心機能欠損であり、2013 年 8 月 8 日に退院できるだろうと結論づけられた。

2013 年 8 月 16 日、被験者は Visit 8 治験来院で施設を訪れた。被験者は、呼吸困難に変化はないと伝えた。被験者の右第 1 趾の先端に軽度の腫脹がみられ、硬化して痛みを伴っていた。被験者は dabigatran を処方通りに服用した。血漿カリウム値はやや低下したまま推移した（3.2 mmol/L；正常範囲：3.5–4.6 mmol/L）。

2013 年 8 月 21 日の心エコー検査の結果、軽度から中等度の求心性左室肥大（concentric left ventricle）、左室駆出率 50%（心房細動）及び両心房の重度の拡張（bi-atrial severe dilatation）が判明した。心膜弁に顕著な変化はみられなかった。被験者は階段の半分までしか歩いて上れず、そこで息を整えなくてはならないと伝えた。被験者は夜間の胸痛や動悸、浮動性めまいや失神（fainting）の問題はないと伝えた。理学的所見は特に問題なかった。心電図の結果、心房細動（レート 78）で、心肥大を伴わない右脚ブロックの所見であった。potassium chloride 併用での Bendroflumethiazide 投与は中止となり、furosemide 40 mg の 1 日 2 回投与が処方された。被験者は身体的活動の継続と減量に努めるよう指導を受けた。

2013 年 9 月 13 日、被験者は除細動のため循環器科へ入院した。前回の検査以降、dabigatran による胸やけの他に訴えはなかった。全身麻酔下で、除細動が実施された（心尖部の除細動パッドに 110 mg propofol を使用し、150 ジュールの同期ショック）。その結果、PQ 短縮を伴うレート 50 の洞調律となった。

2013 年 9 月 17 日の循環器科のフォロー診察時に、被験者は気分が良くなったと伝えた。

治験薬に対する処置は特になかった。

心房細動による呼吸困難は 2013 年 9 月 13 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には paracetamol（開始日：19[redacted] 年）、codeine（開始日：19[redacted] 年）、acetylsalicylic acid／codeine／magnesiumoxide（開始日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ibuprofen（(開始日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、bendroflumethiazide with potassium chloride（開始日：20[redacted] 年）、lansoprazole（開始日：20[redacted] 年）、hydrocortisone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、clopidogrel（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、estradiol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、losartan 及び hydrochlorothiazide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、budesonide／formoterol（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、terbutalin（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、potassium chloride（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び mometasonfuroat（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象は結果的に入院となったため重篤と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なし、被験者の基礎疾患である心房細動との関連性ありと判定した。治験依頼者は、最新の本剤の治験薬概要書／Fabrazyme®添付文書／Replagal®添付文書の情報に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告；CRF の併用薬、既往歴及び AE ページ、経過報告書、臨床検査結果、胸部 X 線結果、心エコー検査結果、心電図結果（デンマーク語）。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日入手済資料の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、更新された CRF の既往歴、併用薬及び AE ページ、MRI 検査報告書（デンマーク語）。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した MRI 検査報告書の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び[redacted] 月[redacted] 日：AMI_103 にも適用される既往歴に関するクエリー対応完了。

被験者番号：1101-2401

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 1101	SUBJECT: 2401/FMA
SAE Case ID: AMI_102	Event Term: 肺炎
SAE Start Date: UNK December 2013	SAE Stop Date: 09 March 2014

ファブリー病関連の被角血管腫（発現：不明）、聴力低下（発現：不明）、蛋白尿（発現：不明）及びリンパ浮腫（発現：20[redacted] 年）を伴うファブリー病（遺伝子型 R363H）を有する 6[redacted] 歳の白人男性は、ERT による治療歴及び本剤に反応性のある *GLA* 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。

被験者の既往歴にはまた、過敏性腸症候群（発現：不明）、変形性関節症（発現：不明）、マルファン症候群（発現：不明）、家塵アレルギー（発現：不明）、前立腺腺腫（発現：不明）、黄斑変性（発現：不明）、精巣炎（19[redacted] 年―19[redacted] 年）、うっ滞性皮膚炎（発現：19[redacted] 年）、網膜剥離（発現：19[redacted] 年）、肺塞栓症（19[redacted] 年―19[redacted] 年）、水晶体脱臼（発現：19[redacted] 年）、異常感覚（発現：19[redacted] 年）、静脈切除術（19[redacted] 年―19[redacted] 年）、末梢性虚血（20[redacted] 年―20[redacted] 年、20[redacted] 年―20[redacted] 年）、激越（発現：20[redacted] 年）、骨減少症（発現：20[redacted] 年）及び腎嚢胞（発現：20[redacted] 年）が含まれた。

本試験参加中に、被験者は大動脈硬化症を発現し、当該事象は本報告時点で継続中であった。

被験者は 2012 年 11 月 9 日に治験薬投与を開始した。

2013 年 12 月に被験者に頭痛（発現日は確定できず）がみられた。2014 年 1 月 23 日実施の副鼻腔 X 線検査の結果、左上顎洞底粘膜の軽度の肥厚が認められた。副鼻腔の換気は正常で鼻中隔の湾曲もみられなかった。2014 年 1 月に咳嗽が発現（発現日は確定できず）した。咳嗽は回復せず、次の予定来院日であった 2014 年 2 月 4 日に、治験分担医師は継続する咳嗽のため胸部 X 線検査を受けるよう勧めた。

2014 年 2 月 7 日、肋骨横隔膜角後方に薄い充満を伴う右肺底部の疾患を示す所見であった。被験者は 2014 年 2 月 7 日から 2014 年 2 月 17 日まで amoxicillin 500 mg 1 日 3 回、saccharomyces boulardii 1 カプセル／日による治療を受けた。

治験実施施設に肺炎の発現日を複数回確認し、2014 年 2 月 7 日と確定した。治験分担医師によると本事象発現の日付は 2013 年 12 月頃であり不明のままとなると判定した。

新たな広域スペクトル抗生剤治療後、一定時間経過後のフォロー検査が必要と判断された。2014 年 2 月 27 日の胸部単純 CT スキャン検査の結果、右肺底部後方に広範な肺胞浸潤を伴う病巣が認められた。気管支含気像は胸膜下腔まで至り、横隔胸膜頂のわずかな挙上は無気肺を示唆していた。粘液貯留及び気管支壁の肥厚並びに中葉の関連所見もまた伴う気管支喘息がみられた。疑わしいしこりや縦郭リンパ節腫脹、心嚢液や胸膜浸潤はなかった。被験者は 2014 年 2 月 27 日から 2014 年 3 月 9 日まで 1 日 2 回の levoflaxacin 500 mg による治療を受けた。

治験薬に対する処置は特になかった。

肺炎の事象は 2014 年 3 月 9 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には mometasone furoate（開始時期：不明）、salbutamol sulfate（開始時期：不明）、azelastine hydrochloride（開始時期：不明）、diosmine（開始時期：不明）、macrogol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、pentoxifylline（開始日：20[redacted] 年）、ginkgo biloba extract（開始日：20[redacted] 年）、pentoxifylline（開始日：20[redacted] 年）、propafenone（開始日：20[redacted] 年）、atorvastatin calcium（開始日：20[redacted] 年）、pregabalin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、colecalciferol （開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び paracetamol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象は医学的に重要な事象であるため重篤と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、最新の本剤の治験薬概要書／Fabrazyme®添付文書／Replagal®添付文書の情報に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告、胸部 X 線検査及び副鼻腔 X 線検査（フランス語）。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：Amicus 患者プロファイル

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した資料の英訳（Amicus のメディカルモニターは、入手済みの情報は更新も新規情報も含んでいないことを確認した）。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験分担医師署名入り完了クエリー報告書、胸部 CT スキャン（フランス語）。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した CT スキャン資料の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験分担医師署名入り完了クエリー報告書、AE CRF ページ。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：肺炎の発現は 20[redacted] 年[redacted] 月（日付不明）のままとする旨の治験分担医師からの電子メール返信受領。

被験者番号：9001-1901

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 9001	SUBJECT: 1901/ALB
SAE Case ID: AMI_103	Event Term: 呼吸困難（Dyspnea）
SAE Start Date: 11 February 2014	SAE Stop Date: 17 February 2014

ファブリー関連疾患の被角血管腫（発現：19[redacted] 年）、ニューロパチー（発現：19[redacted] 年）、頻脈性不整脈（発現：19[redacted] 年）、渦巻き状角膜（corneal verticillata）（発現：20[redacted] 年）、左室肥大（発現：20[redacted] 年）、蛋白尿（発現：20[redacted] 年）、右脚ブロック（発現：20[redacted] 年）、脳血栓症（20[redacted] 年－20[redacted] 年）、植込み型除細動器（ICD）挿入（発現：20[redacted] 年）、左上肢の血栓症（20[redacted] 年－20[redacted] 年、20[redacted] 年－20[redacted] 年）及び右第 2、3 指の関節症（発現：20[redacted] 年）を伴うファブリー病（遺伝子型 A156T）を有する 6[redacted] 歳の白人女性は、ERT による治療歴及び本剤（ミガーラスタット塩酸塩）に反応性のある *GLA* 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。

スクリーニング期間中の 2012 年 3 月 27 日、被験者に徐脈の重篤な有害事象（AMI_56）が発現した。本事象は、治験担当医師により、カルシウム拮抗薬の治療と関連性ありと判定された。本事象は 2012 年 4 月 6 日に回復した。

また、本試験期間中の 2013 年 7 月 24 日、心房細動に起因する呼吸困難の重篤な有害事象（AMI_101）も発現した。本事象は、治験担当医師により、治験薬と関連性なしと判定された。本事象は 2013 年 9 月 13 日に回復した。

被験者は 2012 年 3 月 14 日に治験薬の投与を開始した。

また、被験者の既往歴にはまた、関節リウマチ（19[redacted] 年－20[redacted] 年）、肥満（発現：20[redacted] 年）、喘息（発現：20[redacted] 年）、医原性副腎不全（iatrogenetic adrenal insufficiency）（発現：20[redacted] 年）、全身痛（general pain）（発現：20[redacted] 年）、冠動脈造影（coronary angiography）（20[redacted] 年－20[redacted] 年）、右足首関節及び足根の逸脱（prolapse）（発現：20[redacted] 年）、尿失禁（urine incontinence）（発現：20[redacted] 年）、両下肢の浮腫（被験者は外科用の弾性ストッキングを着用、発現：20[redacted] 年）、両側第 1 趾足根関節の関節症（arthrosis）（発現：20[redacted] 年）及び左脱臼趾（dislocated left toe）（20[redacted] 年－20[redacted] 年）が含まれた。被験者の母親及び母方の祖父はいずれも 70 歳のときに心疾患で死亡していた。本事象の入院記録には被験者は 20 年前に禁煙したとあるが、治験担当医師は、その情報の正否は確認不能であったと述べた。

本試験に参加中、血漿カリウム減少（decreased plasma potassium）、睡眠時無呼吸（sleep apnea）、腰痛（low back pain）、時おり生じる手の痙攣（occasional cramping in hands）及び COPD が発現し、本事象発現時にも継続していた。

2014 年 2 月 11 日（治験薬投与 Day 700）、被験者は自宅において活動時に、進行性の呼吸困難（dyspnea）と胸部圧迫（pressure in her chest）を経験した。2014 年 2 月 14 日、被験者は救急医療サービスに連絡し、救急部が紹介された。同日、被験者は、非持続性上昇型急性心筋梗塞（non-sustained elevation acute myocardial infarction）の観察を目的として救急病棟に入院した。被

験者は、放散痛や呼吸に同調した疼痛の発現はないと述べた。咳嗽や脚の腫脹は見られなかった。2006 年に行われた冠動脈造影検査によると血管は正常であった。

2014 年 2 月 14 日に行った臨床検査の結果は、C 反応性蛋白 13 mg/L（正常範囲：<10 mg/L）、トロポニン I 61 ng/L（正常範囲：<40 ng/L）、LDH 214 U/L（正常範囲：105–205 U/L）及びフィブリン D ダイマー0.8 mg/L（正常範囲：<0.5 mg/L）であった。

2014 年 2 月 15 日に行った理学的検査の結果は、血圧 140/80 mmHg、体温 36.6°C 及び酸素飽和度 96%であった。頸静脈にうっ血は見られなかった。心臓の聴診によると、律動は正常で末梢血管の脈拍に等しく、心雑音もなかった。肺の聴診では肺胞呼吸音が聞こえ、雑音はなかった。腹部は軟らかで圧痛はなく、臓器に肥大は見られなかった。下肢に洞性浮腫はみられず、ふくらはぎ深部に圧痛はなかった。心電図により、右脚ブロックを伴う QRS 波形、左軸偏位、前壁と下方に陰性 T 波が検出された。テレメトリーでは洞調律が示され、心房細動は見られなかった。同日、午前 2 時 00 分及び午前 8 時 57 分に測定したトロポニン I はそれぞれ 92 ng/L 及び 125 ng/L であり、フィブリン D ダイマーは 0.8 mg/L であった。経胸壁エコー検査により求心性左室肥大が検出され、駆出率は 50～55%であった。心臓の聴診では、収縮期性心雑音が聞こえ、肺の聴診によるとうっ血はなかった。心筋梗塞に対し enoxaparin の静脈内投与が行われた。

2014 年 2 月 16 日、右大腿動脈を介して冠動脈造影検査を行った結果、静脈は正常であり、急性冠疾患や虚血性心疾患を示す徴候は見られなかった。トロポニン I は 119 ng/L であった。

2014 年 2 月 17 日、経胸壁エコー検査を再び実施した結果、左室にわずかな肥大がみられたが左室駆出率は正常であった。また、肺シンチグラフィ検査も行われた（報告書は入手できないが、異常所見があれば記録が提供される旨、治験担当医師が確認した）。入院期間中、acetylsalicylic acid 250/300 mg の投与と clexane 100 mg 1 日 2 回皮下投与が行われた。被験者は 2014 年 2 月 17 日に退院した。

治験薬に関する処置は特になかった。

呼吸困難（dyspnea）の事象は 2014 年 2 月 17 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、paracetamol（開始日：19[redacted] 年）、codeine（開始日：19[redacted] 年）、acetylsalicylic acid/codeine/magnesiumoxide（開始日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ibuprofen（開始日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、lansoprazole（開始日：20[redacted] 年）、hydrocortisone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、clopidogrel（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、estradiol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、potassium chloride（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、budesonide/formoterol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、terbutalin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、mometasonfuroat（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び furosemid（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、結果的に入院となったため本事象を重篤と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性は低く、ファブリー病の心肺合併症との関連性が高いと判断した。治験依頼者は、本剤の治験薬概要書最新版の情報に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定した。治験依頼者は、Fabrazyme®及び Replagal®の添付文書に基づき、本事象を予測可能な事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書；併用薬、既往歴及び AE CRF ページ；経過記録（デンマーク語）。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した文書の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験コーディネーター署名入りクエリー報告書、併用薬 CRF ページ、臨床検査結果（デンマーク語）。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した文書の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りの 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領したクエリー報告書。

被験者番号：9001-1903

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 9001	SUBJECT: 1903/M-P
SAE Case ID: AMI_104	Event Term: 肩骨折（Shoulder fracture）
SAE Start Date: 02 February 2013	SAE Stop Date: 11 February 2013

ファブリー病関連疾患の被角血管腫（発現：不明）、先端異常感覚（acroparaesthesia）（発現：19[redacted] 年）、下痢（発現：19[redacted] 年）、呼吸困難（dyspnea）（発現：19[redacted] 年）、蛋白尿（発現：19[redacted] 年）、頻脈性不整脈（発現：19[redacted] 年）、渦巻き状角膜（cornea verticillata）（発現：20[redacted] 年）、結膜血管蛇行（conjunctival vessel tortuosity）（発現：20[redacted] 年）、乏汗症（発現：20[redacted] 年）、消化器痛（発現：20[redacted] 年）、嘔吐（発現：20[redacted] 年）、左房拡張（発現：20[redacted] 年）、脳血栓症（20[redacted] 年－20[redacted] 年）及び心電図 T 波逆転（ECG T-wave inversion）（発現：20[redacted] 年）を伴うファブリー病（遺伝子型 G85D）を有する 4[redacted] 歳の白人女性は、ERT による治療歴及び本剤（ミガーラスタット塩酸塩）に反応性のある *GLA* 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。

被験者は 2012 年 4 月 28 日に治験薬投与を開始した。

また、被験者は既往歴として手の振戦（tremor hands）（発現：19[redacted] 年）、不妊手術（19[redacted] 年－19[redacted] 年）、合成副腎皮質刺激ホルモンアレルギー（発現：20[redacted] 年）、皮膚萎縮（発現：20[redacted] 年）、左脚の部分不全麻痺（partial paresis）及び左脚の筋力低下（decreased muscular power）（発現：20[redacted] 年）並びに Reveal® Cardiac Monitor System の植え込み（20[redacted] 年）も有していた。

本試験期間中の 2012 年 10 月 12 日、被験者に褐色細胞腫（pheochromocytoma）の重篤な有害事象（AMI_105）が発現した。事象は 2013 年 1 月 22 日に回復し、治験担当医師により治験薬と関連性なしと判定された。

2013 年 2 月 2 日（治験薬投与 Day 281）、被験者はバースツールから転落して右肩を床にぶつけ、入院した。右肩の X 線検査では、近位上腕骨頭の粉砕骨折（comminute fracture）の所見であった。2014 年 2 月 3 日に右肩の CT スキャンが施行され、X 線検査の結果が確認された。2013 年 2 月 8 日（治験薬投与 Day 287）、Philos 副木を用い、全身麻酔下で骨接合が行われた。2013 年 2 月 9 日に行われたフォローアップの X 線検査によると、右肩は許容し得る位置にあった。手術後、被験者は著しい疼痛［視覚アナログ尺度（VAS）スコア 10］を経験し、緩和効果があったのは斜角筋ブロックのみであった（何種類かの鎮痛薬では緩和されなかった）。2013 年 2 月 10 日、被験者の疼痛に改善がみられた（VAS スコア 5）。被験者は気分が良好で、リハビリテーションのスケジュールが組まれ、2013 年 2 月 11 日に退院した。2013 年 4 月 8 日に行われたフォローアップの X 線によると、骨折は両面とも良好な位置にあった。

治験薬に関する処置は特になかった。

症状が残るものの肩骨折（shoulder fracture）の事象は 2013 年 2 月 11 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、paracetamol（開始日：19[redacted]）、enalapril（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び clopidogrel（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、結果的に入院となったため本事象を重篤と判断した。治験担当医師は事象と治験薬との関連性なしと判断した。治験依頼者は、本剤／Fabrazyme®の治験薬概要書最新版の情報／Replagal®の添付文書に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書；併用薬、既往歴及び AE CRF ページ；経過記録（デンマーク語）

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した文書の英訳

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験コーディネーター署名入り完了クエリー報告書、併用薬 CRF ページ、CT スキャン報告書（デンマーク語）

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した CT スキャン報告書の英訳

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りの 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領したクエリー報告書

被験者番号：9001-1903

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 9001	SUBJECT: 1903/M-P
SAE Case ID: AMI_105	Event Term: 褐色細胞腫（pheochromocytoma）
SAE Start Date: 12 October 2012	SAE Stop Date:　22 January 2013

ファブリー関連疾患の被角血管腫（発現：不明）、先端異常感覚（acroparaesthesia）（発現：19[redacted] 年）、下痢（発現：19[redacted] 年）、呼吸困難（dyspnea）（発現：19[redacted] 年）、蛋白尿（発現：19[redacted] 年）、頻脈性不整脈（発現：19[redacted] 年）、渦巻き状角膜（cornea verticillata）（発現：20[redacted] 年）、結膜血管蛇行（conjunctival vessel tortuosity）（発現：20[redacted] 年）、乏汗症（発現：20[redacted] 年）、消化器痛（発現：20[redacted] 年）、嘔吐（発現：20[redacted] 年）、左房拡張（発現：20[redacted] 年）、脳血栓症（20[redacted] 年－20[redacted] 年）及び心電図 T 波逆転（発現：20[redacted] 年）を伴うファブリー病（遺伝子型 G85D）を有する 4[redacted] 歳の白人女性は、ERT による治療歴及び本剤（ミガーラスタット塩酸塩）に反応性のある *GLA* 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。

被験者は 2012 年 4 月 28 日に治験薬投与を開始した。

また、被験者は既往歴として手の振戦（tremor hands）（発現：19[redacted] 年）、不妊手術（19[redacted] 年－19[redacted] 年）、合成副腎皮質刺激ホルモンアレルギー（発現：20[redacted] 年）、皮膚萎縮（発現：20[redacted] 年）、左脚の部分不全麻痺（partial paresis）及び左脚の筋力低下（decreased muscular power）（発現：20[redacted] 年）並びに Reveal® Cardiac Monitor System の植え込み（20[redacted] 年）も有していた。

2012 年 9 月 11 日（治験薬投与 Day 137）、被験者に、嘔吐、下痢、食後胃痛（postprandial stomach pains）及び意図しない体重減少（unintentional weight loss）（過去 6 ヵ月間で 10 kg）の症状が持続したため腹部超音波検査が施行された。これらの症状は過去 20 年間続いているが、この 2 年間で状態に増悪が認められた。被験者は、腹部全体に疼痛があり、便秘に続いて水様・薄い非出血性下痢（non-bloody diarrhea）が毎日 6～8 回、高頻度に生じていたと報告した。被験者は、下痢又は嘔吐が食後 15～20 分以内に生じ、その結果、食欲不振に陥ったと報告した。また、被験者は、疲労（tiredness）、浮動性めまい、頭痛及び悪心についても報告した。超音波検査によると、腹部左側に脾臓から始まる大嚢胞性の隆起がみられた。この隆起は膵尾と密接していたが、脾臓の嚢胞の可能性が高いと判断された。この検査結果からは症状の原因はわからず、更なる検討（脂肪吸収検査、胃内視鏡検査、大腸内視鏡検査及び CT スキャン）のため、2012 年 10 月 25 日に入院することが決定した。

2012 年 10 月 25 日（治験薬投与 Day 181）、被験者は予定どおり入院した。症状に変化は見られなかった。理学的検査の結果に特に問題はなかった。被験者は、この日、喫煙していないと報告した。臨床検査の結果は、白血球数 11.9×10^9/L（正常範囲：3.5–8.8$\times10^9$/L）、ビリルビン 3 mmol/L（正常範囲：5–25 mmol/L）及び magnesium0.57（正常範囲：0.71–0.94 mmol/L）であった。2012 年 10 月 27 日から 2012 年 10 月 29 日までの間、脂肪吸収検査によると便量は 40 g であり、脂肪便は認められなかった。

2012 年 10 月 29 日（治験薬投与 Day 185）、被験者は鎮痛剤により沈静化され、生検を伴う胃内視鏡検査が施行された。検査によると、食道粘膜は正常で、食道－胃粘膜接合部に問題は見られなかった。胃の粘膜は全体的に正常で潰瘍や炎症は見られなかった。十二指腸も正常な絨毛粘膜を呈し、炎症や潰瘍は見られなかった。腹部 CT スキャンでは、見たところ良性で、隔壁と石灰化した内容物（感染の続発症を伴う腸間膜嚢胞と考えられた）を伴う嚢胞性隆起が検出された。更に精査した結果、膵尾に密接した左腹部に大嚢胞が観察された。見たところ、所定の位置の嚢は、よりびまん性で輪郭が不明瞭であったことから、ここが起始部と考えられた。過去に生じた膵炎後の仮性嚢胞と考えられたが、見たところ膵臓に問題はなく、慢性膵炎による変化の徴候は見られなかった。そのため、粘液性嚢胞腺腫と考えられた。同日測定したヘモグロビンは 6.5 mmol/L であった（正常範囲：7.3–9 mmol/L、2012 年 7 月 13 日の値は 7.8 mmol/L であった）。胃腸出血が疑われ、MRI が手配された。

2012 年 10 月 31 日（治験薬投与 Day 187）、被験者は鎮痛剤により沈静化され、盲腸までの大腸内視鏡検査が施行された。検査手順の前、被験者に Phosphoral 及び Moviprep が投与された。解剖学的状態に問題があり、回腸終末部までは挿管できなかった。結腸全体の粘膜と血管パターンは正常であり、炎症や新生物の徴候は見られなかった。検査手順終了後、悪心のため metoclopramide が投与された。同日、被験者は退院した。

2012 年 12 月 3 日（治験薬投与 Day 220）、上腹部 MRI が施行され、2012 年 10 月 29 日に撮影された CT スキャンとの比較が行われた。膵尾と密接した大嚢胞性の隆起に変化はみられなかった。直径は最大 14 cm で、嚢に囲まれ、膵尾に近い部位は見えなかった。この所見から、ここが隆起の起点であることが示された。隆起には、壁に沿って（嚢胞の下縁沿いは特に）、固形内容物が含まれた。固形内容物は拡散が弱かったが、造影剤静脈内投与後には増強された。嚢胞内壁に石灰化が認められた。外観は粘液性嚢胞腺腫に完全に一致した。悪性腫瘍や転移を示す明らかな徴候は見られなかった。膵管は正常で、嚢胞との連絡はなかった。細長い肝内胆管が見られ、総胆管は見たところ正常で、直径は 8 mm であった。また、胆嚢内に多数の結石も検出された。放射線学的診断は、膵尾の大嚢胞性／固形隆起であった。この結果から、粘液性嚢胞腺腫及び胆汁結石が示唆された。CT スキャン及び MRI の結果に基づき、遠位膵切除術が計画された。

2012 年 12 月 18 日、術前処置が問題なく行われた。被験者の症状に変化は見られなかった。2013 年 1 月 7 日（治験薬投与 Day 255）、予定した手術のため被験者は入院した。Enoxaparin の投与が開始された。2013 年 1 月 8 日、propofol、remifentanil 及び sevofluran による全身麻酔下で左側副腎摘除及び後腹膜病理組織の切除が行われた。以前から確認されており、膵臓由来と考えられていた大嚢胞性腫瘍隆起（30×25 cm）は、実際には左副腎由来であった。血管は損なわれておらず、後腹膜腔へと広がっていた。腫瘍周囲にスペースと裂け目があり、摘出術が可能であった。手術開始時、高血圧クリーゼ（血圧 250/140 mmHg）が見られたが、これはコントロールされた。手術中に嚢胞ではないことが明らかになり、副腎腫瘍が疑われた。手術中、予防として sandostatin、adenosine 及び magnesium が投与された。手術 24 時間後の尿中カテコールアミンは正常であった。入院中、術後疼痛（post-surgery pain）に対し、gabapentin の経口投与及び morphine の経口投与と静脈内投与が行われた。入院中の睡眠困難（difficulty sleeping）に対し、zopiclone も投与された。術後の経過中、合併症は見られなかった。被験者の報告によると、気分

は良好で胃の調子も良かった。2013 年 1 月 14 日（治験薬投与 Day 262）、enoxaparin の投与が完了し、被験者は退院した。

2013 年 1 月 22 日（治験薬投与 Day 270）、2013 年 1 月 8 日に行われた手術の病理結果から、褐色細胞腫（pheochromocytoma）であることが確認された。免疫組織化学的プロファイルから、クロモグラニン A 陽性細胞が検出された。腫瘍周囲に平滑筋の皮膜及び繊維組織が見られたが、腫瘍による浸潤性の増殖は見られなかった。

治験薬に関する処置は特になかった。

褐色細胞腫（pheochromocytoma）の事象は 2013 年 1 月 22 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、paracetamol（開始日：19[redacted] 年）、enalapril（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び clopidogrel（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた.

治験担当医師は、結果的に入院となったため本事象を重篤と判断した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性は低いと判断した。治験依頼者は、本剤／Fabrazyme®の治験薬概要書最新版の情報／Replagal®の添付文書に基づき、本事象を治験薬に関する予測可能な事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書；併用薬、既往歴及び AE CRF ページ；腹部超音波検査、CT スキャン及び MRI の結果、術後報告書、経過記録（デンマーク語）。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した文書の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、併用薬 CRF ページ。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領したクエリー報告書の日付を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に修正。

被験者番号：2001-1004

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 2001	Subject: 1004/MKW
SAE Case ID: AMI_106	Event Term: 両側性霧視（blurred vision）及び顔面しびれ感（facial numbness）
SAE Start Dates: 18 January 2014	SAE Stop Dates: 19 January 2014

ファブリー関連疾患の間欠性悪心（初発時期不明）、耳鳴（初発時期不明）、間欠性心雑音（初発時期不明）、間欠性嘔吐（初発時期不明）、間欠性下痢（intermittent diarrhea）（初発時期不明）、先端異常感覚（acroparesthesias）（初発時期不明）、ニューロパチー（初発時期不明）、うつ病（19[redacted]年以降）、熱不耐性（heat intolerance）（19[redacted]年以降）、一過性脳虚血発作（transient ischemic attack）（19[redacted]年－20[redacted]年）、間欠性便秘（19[redacted]年以降）、間欠性腹痛（19[redacted]年以降）、下肢浮腫（edema of legs）（19[redacted]年以降）、間欠性胸痛（20[redacted]年以降）、不整脈（irregular heart beat）（20[redacted]年以降）、しびれ感（numbness）（20[redacted]年以降）、疲労（20[redacted]年以降）及び間欠性血便（intermittent blood in stools）（20[redacted]年以降）を伴うファブリー病（遺伝子型 L32P）を有する3[redacted]歳の白人女性は、ERT による治療歴及び本剤（ミガーラスタット塩酸塩）に反応性のある *GLA* 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。

また、被験者は既往歴として、季節性アレルギー（発現：不明）、コレステロール高値（high cholesterol）（発現：不明）、皮膚そう痒（itchy skin）（発現：不明）、リビドー減退（decreased libido）（発現：不明）、間欠性ほてり（intermittent hot flashes）（発現：不明）、皮膚乾燥（発現：不明）、片頭痛（発現：不明）、鼻閉（発現：不明）、慢性後鼻漏（post nasal drip）（発現：不明）、空洞（cavities）（発現：19[redacted]年）、高頻度の咽喉痛（発現 19[redacted]年）、間欠性頭痛（intermittent headaches）（発現：19[redacted]年）、歯肉（bleeding gum）（発現：19[redacted]年）、不安（発現：19[redacted]年）、有痛関節（painful joints）（発現：19[redacted]年）、関節腫脹（swollen joints）（発現：19[redacted]年）、関節硬直（stiff joint）（発現：19[redacted]年）、筋肉痛（発現：19[redacted]年）、背部痛（発現：19[redacted]年）、間欠性浮動性めまい発作（dizzy spells）（発現：19[redacted]年）、高頻度の尿路感染（発現：19[redacted]年）、脱毛症（発現：19[redacted]年）、霧視（blurred vision）／視力低下（decreased ability to see）（発現：19[redacted]年）、認知思い出し困難（cognitive recall difficulties）（発現：19[redacted]年）、胃食道逆流（発現：19[redacted]年）、不眠症（発現：19[redacted]年）、間欠性ブラックアウト（発現：19[redacted]年）、間欠性夜間多尿（nighttime polyuria）（発現：19[redacted]年）、下肢痛（leg pain）（発現：19[redacted]年）、喘鳴（発現：19[redacted]年）、息切れ（発現：19[redacted]年）、痔核（hemorrhoids）（発現：19[redacted]年）、喘息（発現：19[redacted]年）、境界型糖尿病（発現：19[redacted]年）、卵管結紮（tubal ligation）（20[redacted]年－20[redacted]年）、手の振戦（発現：20[redacted]年）、平衡保持困難（difficulty balancing）（発現：20[redacted]年）、協調運動喪失（loss of coordination）（発現：20[redacted]年）、四肢の脱力（limb weakness）（発現：20[redacted]年）、身体右側の感覚の軽度低下（right side of the body mildly 感覚低下（decreased sensation）（発現：20[redacted]年）、身体右側の不全片麻痺（20[redacted]年－20[redacted]年）、運動性低下（decreased mobility）（20[redacted]年－20[redacted]年）、間欠性頭部ふらふら感（light headedness）（20[redacted]年－20[redacted]年）、硬直による手の全開不能（inability to fully open hand）（20[redacted]年－20[redacted]年）、足外面の疼痛（発現：20[redacted]年）、顔面右側のしびれ感

（right side of face numb）（20[redacted] 年－20[redacted] 年）、両側性の脚運動切迫（bilateral urgency to move legs）（20[redacted] 年－20[redacted] 年）及び両手の振戦（発現：20[redacted] 年）も有していた。家族歴としては、被験者の父親が 40 歳、被験者の祖父及び叔父が若いときに心筋梗塞を発症し、母親が 40 歳の時に脳卒中を発症していた。

被験者は 2012 年 6 月 29 日に治験薬投与を開始した。

2014 年 1 月 18 日（午後 8 時 00 分頃）、自宅において、被験者に左側頭部の頭痛、左顔面しびれ感（facial numbness）、下肢のしびれ感（numbness in lower extremities）、ピリピリ感（tingling）、錯乱（confusion）及び両側の霧視（blurring of vision）を含むはっきりしない症状が多数発現した。被験者には類似した症状を伴う TIA の既往歴があったが、両側性霧視（blurred vision）は初めての事象であった。被験者は 2～3 週間前にニューヨークからモンタナに引っ越しており、まだかかりつけの神経科医がいなかったため、夫が被験者を緊急治療室に連れて行った。霧視（blurry vision）は到着時に回復したが、場所と時間に対する見当識を喪失していた（被験者は自分がニューヨークにいると思った）。被験者は、脱力、発語又は嚥下の障害、呼吸困難（dyspnea）、視覚障害、胸痛、最近の上気道感染（URIs）、腹痛、悪心、頭部損傷あるいは最近の転倒はないと伝えた。発熱、咳嗽、喀痰産生、発疹又は嘔吐はみられなかった。歩行困難もなかった。理学的検査ではいずれの臓器系も正常であった。更に検査を受けるため被験者は入院した。

心電図検査によると洞調律は正常であったが、PR 間隔の短縮並びに ST 及び T 波に非特異的異常がみられた（治験担当医師は、所見に臨床的意義はないことを確認した）。同日施行された脳 CT スキャン及び胸部 X 線では、急性所見は検出されなかった。2014 年 1 月 18 日に行った一般生化学検査の結果は、ブドウ糖 126 mg/dL（正常範囲：74–106 mg/dL）、LDL コレステロール 101 mg/dL（正常範囲：0–99 mg/dL）及びアルカリホスファターゼ 45 IU/L（正常範囲：50–136 IU/L）以外、正常であった。トロポニン I は 0.015 ng/mL（正常範囲：0–0.1 ng/mL）であった。血液学的検査の結果は、白血球数 16.5×10^3/μL（正常範囲：3.8–11.8×10^3/μL）、好中球 79%（正常範囲：43–77%）、リンパ球 14%（正常範囲：16–46%）、好酸球 0%（正常範囲：1–7%）、絶対好中球数 13.0×10^3/μL（正常範囲：1.9–8.2×10^3/μL）及び絶対単球数 1.2×10^3/μL（正常範囲：0.2–0.9×10^3/μL）以外、正常であった。尿検査の結果は、微量血液（正常範囲：陰性）以外、正常であった。微量血液の原因は不明であった。

2014 年 1 月 19 日、脳 MRI（造影剤あり及びなし）及び脳 MRI 血管造影検査（造影剤なし）の各所見は正常範囲内であった。TSH は 5.41 mIU/mL（正常範囲：0.34–5.00 mIU/mL、治験担当医師は、臨床的意義はないことを確認した）であった。白血球数は 14.8×10^3/μL であり、絶対好中球数、絶対リンパ球数及び絶対単球数に増加が見られた（それぞれ、9.8×10^3/μL、3.8×10^3/μL［正常範囲：1.1–3.1］及び 1.1×10^3/μL）。

2014 年 1 月 19 日に行われた神経科医の診察中、被験者は両眼の霧視（blurry vision）を訴えた。被験者には、時間、場所及び人に対する見当識があった。記憶に障害はなかった。注意持続時間、集中力及び言語、上肢と下肢の筋緊張及び筋力は正常であった。深部腱反射は対称性であり、バビンスキー徴候はなく、指鼻試験は正常であった。触診による感覚検査はいずれの四肢についても正常であった。被験者の歩行速度は多少遅かったが、比較的安定した歩行であった。神

経科医は急性脳卒中の可能性を否定し、一過性脳虚血発作のエビデンスも検出されなかった。これ以上の検査は不要と感じたため、神経科医は、オーダーしていた心エコー検査及び頸動脈ドップラー検査をキャンセルした。被験者の病状は基礎疾患であるファブリー病の症状と考えられた。

2014 年 1 月 19 日、被験者は霧視（blurred vision）がほぼ回復したと報告し、帰宅を望んだ。同日、被験者は退院し、かかりつけ医のフォローアップを 1 週間後に受け、必要に応じ神経科医を受診するよう助言が与えられた。

治験薬に関する処置は特になかった。

両側性霧視（blurred vision）及び顔面しびれ感（facial numbness）は 2014 年 1 月 19 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、oxycodone（開始日：20[redacted]）、epinephrine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、acetylsalicylic acid（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、loratadine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ergocalciferol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ibuprofen（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、pantoprazole sodium sesquihydrate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、duloxetine hydrochloride（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び prednisone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

結果的に入院となったため治験担当医師は本事象を重篤と判定した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連性なし、基礎疾患であるファブリー病の進行と関連性ありと判定した。治験依頼者は、本剤／Fabrazyme®の治験薬概要書最新版の情報／Replagal®の添付文書に基づき、本事象を治験薬に関する予測可能な事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書；併用薬、既往歴及び AE CRF ページ；退院時要約、緊急治療室報告書；理学的検査結果；既往歴及び身体報告書；受診報告書；心電図、脳 CT スキャン、脳 MRI、脳 MRA、胸部 X 線及び臨床検査の結果。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り追跡調査 SAE 報告書。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：治験責任医師による既往歴の確認。

被験者番号：9001-2653

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 9001	SUBJECT: 2653
SAE Case ID: AMI_108	Event Term: 蛋白尿（Proteinuria）
SAE Start Date: 12 May 2014	SAE Stop Date: Ongoing

ファブリー病（遺伝子型 R112H）を有する 3[redacted] 歳の白人女性は、ERT による治療歴及び本剤（ミガーラスタット塩酸塩）に反応性のある *GLA* 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。

被験者は既往歴として、IgA 腎症（発現：不明）、頭痛（発現：1990 年）、乾癬（発現：19[redacted] 年）、交通事故（20[redacted] 年－20[redacted] 年）、左大腿の疼痛（発現：20[redacted] 年）、子癇前症（20[redacted] 年－20[redacted] 年）、妊娠蛋白尿（gestational proteinuria）（20[redacted] 年－20[redacted] 年）、分娩後蛋白尿（post-partum proteinuria）（20[redacted] 年－20[redacted] 年）、帝王切開（20[redacted] 年－20[redacted] 年）、顔面及び下肢の浮腫（発現：20[redacted] 年）、高血圧（20[redacted] 年－20[redacted] 年）、うつ病（発現：20[redacted] 年）、咽頭炎（発現：20[redacted] 年）、ラノリン及びニッケルに対するアレルギー（発現：20[redacted] 年）、甲状腺腫（goiter）（発現：20[redacted] 年）及び接触性皮膚炎（contact dermatitis）（発現：20[redacted] 年）を有していた。被験者は 1 日 20 本のたばこを 22 年間吸ってきた。

被験者は 2012 年 5 月 22 日治験薬投与を開始した。

2014 年 5 月 12 日（治験薬投与 Day 721）、被験者は予定された Visit 12（Month 24 の試験来院）のため来院した。治験実施計画書で必要とされた臨床検査の結果、蛋白尿が検出された。2014 年 6 月 16 日（治験薬投与 Day 756）、被験者は、フォローアップ臨床検査のため実施医療機関を受診した（予定外試験来院）。尿蛋白は 788 mg/日（正常範囲：0–150 mg/日）であった。また、被験者には以前、妊娠中に蛋白尿が発現しており、妊娠が疑われたため、β ヒト絨毛性ゴナドトロピン（β-hCG）の測定も行った。β-hCG は 14,150.0 mU/mL であった。臨床検査の結果に基づき、腎生検の予定が組まれた。また、被験者に婦人科外来が紹介され、妊娠の可能性があるため治験薬の服用を中止するよう指示が与えられた。

2014 年 6 月 18 日（治験薬投与 Day 758）、被験者は、左腎（生来の）生検のため入院した。理学的検査に特に問題は見られなかった。腎生検の間に 2 検体が採取された。第 1 の検体は長さが 0.3 cm であり、C3 及び IgA の沈着並びに泡沫細胞様のポドサイトを伴う、わずかに巣状分節性管内増殖性で巣状・分節性硬化性の免疫複合体糸球体腎炎が検出された。このパターンは、被験者のファブリー病及び付加的に少し赤みがかった免疫複合体糸球体腎炎に一致した。第 2 の検体は長さが 0.6 cm であり、層状の（lamellar layering）（ミエロイド小体）隣接するわずかな、免疫複合体様物質のメサンギウム沈着物を伴う、多巣性でポドサイト性の封入体が検出され、こちらも被験者のファブリー病及び免疫複合体糸球体腎炎の併発に一致した。免疫組織化学パターンは、IgA 腎症及び超微細構造（Oxford 分類：M0、S1、E1、T0）に大部分一致した。生検から 4 時間後に施行したフォローアップ超音波検査に特に問題は見られず、被験者の血球数は安定していた。

2014 年 6 月 19 日、超音波検査により妊娠 18+0 週と確認された。計算による分娩日は 2014 年 11 月 20 日であった。同日、被験者は良好な全身状態で退院・帰宅した。

臨床検査結果が妊娠を示したため治験薬投与を 2014 年 6 月 16 日に中止した。本報告時点では蛋白尿の事象は継続していた。

本事象発現時の併用薬には、bethethasone dipropionate（開始日：19[redacted] 年）、ethinylestradiol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、trazodone hydrochloride（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、sertralin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、heparin sodium（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、desloratadine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、diclofenac sodium（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、diclofenac misoprostol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、semeticone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、pantoprazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び zolpidem tartrate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、結果的に入院となったため本事象を重篤と判断した。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連の可能性ありと判定した。治験依頼者は、本剤の治験薬概要書最新版の情報に基づき、本事象を治験薬に関する予測可能な事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に Amicus から受領した患者プロファイル。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、生検結果及び退院時要約（ドイツ語、翻訳まで更新しない）。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り追跡調査 SAE 報告書、臨床検査結果（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した文書の翻訳まで更新しない）。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した生検結果及び退院時要約の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、生検結果（ドイツ語）。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した生検結果の英訳。

被験者番号：9001-1905

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 9001	Subject: 1905/H-V
SAE Case ID: AMI_111	Event Term:胃切除術に至った肥満（Obesity leading to gastric sleeve）
SAE Start Date: 24 September 2013	SAE Stop Date: 26 September 2013

ファブリー関連疾患の末梢性先端異常感覚（acroparesthesias）（主に温度に関係、発現：19[redacted]年）、網膜血管蛇行（retinal vessel tortuosity）（発現：20[redacted] 年）、軽微から中等度の換気能低下（slight to moderate reduction in ventilatory capacity）（発現：20[redacted] 年）、結膜血管蛇行（conjunctival vessel tortuosity）（発現：20[redacted] 年）、ミクロアルブミン尿（発現：20[redacted] 年）、渦巻き状角膜（cornea verticillata）（発現：20[redacted] 年）及び疲労（発現：20[redacted] 年）を伴うファブリー病（遺伝子型 G85D）を有する 4[redacted] 歳の白人女性は、ERT による治療歴及び本剤（ミガーラスタット塩酸塩）に反応性のある *GLA* 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。

また、被験者は既往歴として肥満（発現：幼年期）、わずかな拡張機能障害（発現：2008 年）、左膝痛（pain in left knee）（発現：20[redacted] 年）、閉経（発現：20[redacted] 年）、下肢の浮腫（edema lower extremity）（発現：20[redacted] 年）及び半月板の手術（meniscus surgery）（20[redacted] 年）も有していた。

試験期間中、被験者に鉄欠乏及び葉酸欠乏（folic acid deficiency）が発現し、これらは本事象の発現時にも継続していた。

被験者は 2012 年 5 月 25 日治験薬投与を開始した。

被験者は幼年期から太っていた。20 歳の頃、体重は 100 kg であった。体重は増え続け、2013 年 4 月には 148 kg に達した。被験者の肥満に伴う問題には、左膝痛の増大（increasing left knee pain）、運動性低下（reduced mobility）、低い自尊心（low self-esteem）及びわずかな血圧上昇が含まれた。被験者は過去に様々な減量計画を試みたが、いずれも成功しなかった。2013 年 4 月 8 日、被験者は、スリーブ状胃切除術の可能性を評価するため地域の病院で予備的な診察を受けた。被験者は、手術に適格になるには体重を 148 kg から 135 kg に減量する必要があると説明を受けた。手術は 2013 年 9 月 25 日に予定された。

2013 年 9 月 24 日、被験者は計画されたスリーブ状胃切除術のため予定どおり病院を訪れ、被験者が減量要件（体重：135 kg）を満たしたことが確認された。入院時の臨床検査は、C 反応性蛋白 16 mg/L（正常範囲：<8 mg/L）及びアルブミン 34 g/L（正常範囲：36–45 g/L）以外、正常範囲内であった。理学的検査は、いくつかの依存性両側性浮腫（dependent bilateral edema）以外、総じて問題は特になかった。腹部は柔らかくて痛みはなく、腸音は正常であった。血圧測定や足の脈の触知はできなかった。

2013 年 9 月 25 日、手術が予定どおり行われ、合併症は見られなかった。手術後、被験者に対し pantoprazole sodium sesquihydrate 80 mg の投与が行われた。

2013 年 9 月 26 日、手術から 2 ヵ月後及び 6 ヵ月後にフォローアップの予約を入れ、被験者は退院した。被験者に対し pantoprazole sodium sesquihydrate 40 mg の 1 日 1 回 1 ヵ月間投与が処方された。

2013 年 12 月 16 日、被験者は 2 ヵ月目のフォローアップ来院のため受診し、体重は 122.3 kg であった（術前の減量要件を含む総体重減少は 25.6 kg）。

2014 年 5 月 6 日、被験者は 6 ヵ月目のフォローアップ来院のため受診し、体重は 108 kg であった（術前の減量要件を含む総体重減少は 40 kg）。1 年後にフォローアップ来院の予定が組まれた。

治験薬に関する処置は特になかった

胃切除術に至った肥満の事象は 2013 年 9 月 26 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、paracetamol（開始日：1975）、ergocalciferol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、enalapril（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、acetylsalicylic acid（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ibuprofen（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、bundesonide formoterol fumarate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び bendroflumethiazide potassium chloride（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、結果的に入院となったため本事象を重篤と判断した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連性なしと判断した。治験依頼者は、本剤の治験薬概要書最新版の情報／Fabrazyme®／Replagal®の添付文書に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書（治験責任医師の署名なし）；既往歴、AE 及び併用薬 CRF ページ；入院及び経過記録、臨床検査報告書（デンマーク語）。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：治験責任医師の署名入りの 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した初回 SAE 報告書。

追加調査受領日（QLS）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、追加調査受領日（Amicus）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した原資料の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験コーディネーター署名入り完了クエリー報告書。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書。

被験者番号：1102-1952

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 1102	SUBJECT: 1952 / N-L
SAE Case ID: AMI_118	Event Term 1: 内臓ヘルニア（Hernial Eventration） Event Term 2： 両肺底部の無気肺（Atelectasis of Both Lung Bases）
SAE 1 Start Date: UNK April 2014 SAE 2 Start Date: 07 February 2015	SAE 1 Stop Date: 06 February 2015 SAE 2 Stop Date: 24 February 2015

被角血管腫（発現：20[redacted] 年）を伴うファブリー病（遺伝子型 A143T）を有する 4[redacted] 歳の白人女性は、ERT による治療歴及び本剤（ミガーラスタット塩酸塩）に反応性のある *GLA* 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。

また、被験者は既往歴として、抗生物質アレルギー（antibiotics allergy）（Bactrim 及び Tazocilline、発現：不明）、喘息様気管支炎（asthmatic bronchitis）（発現：不明）、肥満（発現：不明）、椎間板変性疾患（degenerative disc disease）（発現：20[redacted] 年）、鉄欠乏（発現：20[redacted] 年）、S 状結腸切除（20[redacted] 年－20[redacted] 年）、結腸直腸の吻合（colorectal anastomosis）を伴う憩室炎（発現：20[redacted] 年）及び高コレステロール血症（hypercholesterolemia）（発現：20[redacted] 年）も有していた。

ランダム化前の 2012 年 3 月 22 日、被験者にベル麻痺（Bell's palsy）の重篤な有害事象（AMI_55）が発現した。事象は 2012 年 4 月 6 日に回復した。

試験期間中の 2012 年 7 月、被験者に内臓ヘルニアの重篤な有害事象（AMI_67）が発現し、これは 2012 年 9 月 14 日に回復した。事象と治験薬との関連性なしと判定された。

2012 年 12 月、被験者に別の内臓ヘルニアの重篤な有害事象（AMI_81）が発現し、これは 2013 年 8 月 14 日に回復した。事象と治験薬との関連性なしと判定された。

また、試験期間中、被験者に非重篤な有害事象として過活動性膀胱（hyperactive bladder）、口内乾燥、糖尿病及び腹痛（2013 年 8 月の手術と関連）が発現し、これらは本事象発現時にも継続していた。

被験者は ERT 群にランダム化され、2012 年 2 月 24 日に ERT の治験薬投与を開始した。被験者は 18 ヵ月間の投与期間を完了し、2013 年 11 月 14 日、本試験の任意の延長投与期間において本剤の初回投与が行われた。

2014 年 4 月、左結腸瘻造設瘢痕部に新たな腫脹が発現した。2014 年 7 月に実施した CT スキャンにより、結腸人工肛門瘢痕に隣接した左結腸及び小腸からの消化管物質から成る大きな内臓転位が検出された。臨床的には、この内臓転位は完全に触知可能であり、整復可能で、無症候性及び無併発性であった。再発内臓転位に対し外科処置の予定が 2015 年 2 月に組まれた。

2015 年 2 月 5 日、予定どおり被験者は入院した。2015 年 2 月 6 日、全身麻酔下で、直接、左結腸瘻造設瘢痕の隣に腹腔内プロステーシスが植え込まれた。手術後、合併症は特になく、手術部位に外科的な問題は見られなかった。

2015 年 2 月 7 日、非侵襲的換気を要する急性呼吸窮迫が発現し、被験者は術後集中治療部門に移送された。胸部 CT 血管造影検査が行われ、右肺前上葉区の完全無気肺（complete atelectasis）及び下葉の準完全無気肺（quasi-complete atelectasis）が検出された。肺塞栓症、胸水又は心嚢液貯留のエビデンスは見られなかった。呼吸理学療法と ceftriaxone による抗生物質療法が 7 日間行われた。2015 年 2 月 11 日、被験者を換気から漸次離脱させた。消化管通過及び食物摂取を漸次回復させ、忍容性及び腹痛コントロールは良好であった。2015 年 2 月 11 日、被験者は集中治療室を退室し、2015 年 2 月 14 日、症状を残すことなく退院した。薬物療法には、paracetemol 1 g 必要に応じ 1 日 4 回；tramadol ER 50 mg 必要に応じ 1 日 4 回；いずれも 10 日間投与及び生物学的血小板検査を毎週行いながら dalteparin sodium 5,000 皮下注の連日 22 日間投与が含まれた。また、連日 10 日間の呼吸理学療法も推奨された。

治験薬に関する処置は特になかった。

内臓ヘルニアの事象は 2015 年 2 月 6 日に回復し、両肺底部の無気肺の事象は 2015 年 2 月 24 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、tetrazepam（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、levonorgestrel（20[redacted] 年月日不明－20[redacted] 年年[redacted] 月[redacted] 日）、ezomeprazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、fenofibrate（20[redacted] 年[redacted] 月－20[redacted] 年[redacted] 月）、solifenacine 琥珀酸塩（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、tramadol（20[redacted] 年[redacted] 月－20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、dafalgan codeine（20[redacted] 年[redacted] 月－20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ibuprofen（20[redacted] 年[redacted] 月－20[redacted] 年[redacted] 月）、metformin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、beta alanine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）及び atorvastatine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、結果的に入院となったためこれらの事象を重篤と判断した。治験担当医師はこれらの事象と治験薬との関連性なしと判断した。治験依頼者は、本剤の治験薬概要書最新版の情報に基づき、これらの事象を治験薬に関する予測できない事象と判定した。

初回報告受領日（QLS）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書；併用薬及び AE CRF ページ。

初回報告受領日（Amicus）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書；併用薬及び AE CRF ページ。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：治験コーディネーターが完了したクエリー報告書；AE、既往歴及び併用薬 CRF ページ；退院時要約、手術報告書、胸部 CT 血管造影検査報告書（フランス語）。

注：更新なし―クエリー報告書に治験責任医師の署名及び英訳が必要。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した文書の英訳。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りの 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領したクエリー報告書。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：治験コーディネーターが完了したクエリー報告書、AE 及び併用薬 CRF ページ。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りの 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領したクエリー報告書。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：治験コーディネーターが完了したクエリー報告書―部分転送。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：治験コーディネーターが完了したクエリー報告書、AE CRF ページの更新。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りの 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領したクエリー報告書。

被験者番号：2001-1005

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 2001	SUBJECT ID: 1005/KJM
SAE Case ID: AMI_120	Event Term: Suicidal Ideation（自殺念慮）
SAE Start Date: UNK January 2015	SAE Stop Date: 11 April 2015

ファブリー病を有する 4[redacted] 歳の白人女性は、ERT による治療歴及び本剤（ミガーラスタット塩酸塩）に反応性のある *GLA* 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。

被験者の既往歴には、細菌恐怖症（germ phobia）（発現：不明）、腹痛（発現：不明）、僧帽弁疾患（発現：不明）、心雑音（heart murmur）（発現：19[redacted] 年）、心房中隔欠損症（19[redacted] 年－20[redacted] 年）、眼前スポット（spots before eyes）（発現：19[redacted] 年）、熱不耐性（heat intolerance）（発現：19[redacted] 年）、寒冷不耐症（cold intolerance）（発現：19[redacted] 年）、間欠熱（intermittent fever）（発現：19[redacted] 年）、霧視（blurred vision）（発現：19[redacted] 年）、耳鳴（発現：19[redacted] 年）、背部痛（発現：19[redacted] 年）、筋肉痛（発現：19[redacted] 年）、手足の有痛関節（painful joints hands and feet）（発現：19[redacted] 年）、関節硬直（stiff joint）（発現：19[redacted] 年）、関節腫脹（swollen joints）（発現：19[redacted] 年）、高血圧（発現：19[redacted] 年）、頸部痛（発現：19[redacted] 年）、感覚低下（decreased sensation）（発現：19[redacted] 年）、発語困難（difficulty speaking）（発現：19[redacted] 年）、浮動性めまい（発現：19[redacted] 年）、胃食道逆流（gastrooesophageal reflux）（発現：19[redacted] 年）、痔核（hemorrhoids）（発現：19[redacted] 年）、間欠性下痢（intermittent diarrhoea）（発現：19[redacted] 年）、間欠性頭痛（intermittent headaches）（発現：19[redacted] 年）、片頭痛（発現：19[redacted] 年）、左足のバニオン（bunion left foot）（19[redacted] 年－19[redacted] 年）、子宮頸癌（19[redacted] 年－19[redacted] 年）、子宮摘出（19[redacted] 年－19[redacted] 年）、両脚の間欠性浮腫（intermittent edema bilateral in legs）（発現：19[redacted] 年）、両側性先端異常感覚（acroparesthesias）（発現：19[redacted] 年）、頻尿（frequent urination）（発現：19[redacted] 年）、動悸（heart palpitations）（発現：19[redacted] 年）、蛋白尿（発現：19[redacted] 年）、腎疾患（renal disease）（発現：19[redacted] 年）、静脈瘤（varicose veins）（発現：19[redacted] 年）、両下肢痛（leg pain）（発現：19[redacted] 年）、ニューロパチー（19[redacted] 年）、不眠症（発現：19[redacted] 年）、心房中隔欠損症修復のための直視下心臓手術（open heart surgery）（20[redacted] 年－20[redacted] 年）、不安（発現：20[redacted] 年）、胸痛（発現：20[redacted] 年）、うつ病（発現：20[redacted] 年）、間欠性息切れ（shortness of breath）（発現：20[redacted] 年）、記憶喪失（memory loss）（発現：20[redacted] 年）、白質変化（white matter changes）（発現：20[redacted] 年）、慢性疲労（発現：20[redacted] 年）、間欠性悪寒（発現：20[redacted] 年）、間欠性脱力（intermittent weakness）（発現：20[redacted] 年）、寝汗（発現：20[redacted] 年）、コレステロール高値（発現：20[redacted] 年）、脳卒中（20[redacted] 年－20[redacted] 年）、耳痛（発現：20[redacted] 年）、難聴（hearing loss）（発現：20[redacted] 年）、ビタミン B12 欠乏（発現：20[redacted] 年）、間欠性乾性咳嗽（intermittent dry cough）（発現：20[redacted] 年）、間欠性悪心（発現：20[redacted] 年）、右腎の萎縮（atrophy of right kidney）（発現：20[redacted] 年）、徐脈（発現：20[redacted] 年）、食欲減退（発現：20[redacted] 年）、間欠性ファブリー痛クリーゼ（ntermittent Fabry pain crisis）（20[redacted] 年－20[redacted] 年）、間欠性嘔吐（発現：20[redacted] 年）、鼻閉（発現：20[redacted] 年）、ペースメーカー設置（発現：20[redacted] 年）、発作性心房細動（paroxysmal atrial fibrillation）（発現：20[redacted] 年）、間欠性咽喉痛（発現：20[redacted] 年）、洞不全症候群（sick sinus syndrome）（発現：20[redacted] 年）、洞

の問題（sinus issues）（発現：20[redacted] 年）、頻脈（発現：20[redacted] 年）、手足のピリピリ感（tingling sensation）（発現：20[redacted] 年）、一過性脳虚血発作（transient ischemic attack）（20[redacted] 年－20[redacted] 年）、身体左側の筋力低下（muscle weakness left side of the body）（20[redacted] 年－20[redacted] 年）、一過性の左側麻痺（transient left sided paralysis）（20[redacted] 年－20[redacted] 年）、喘鳴（発現：20[redacted] 年）、後鼻漏（postnasal drip）（発現：20[redacted] 年）、全身のピリピリ感（tingling）（発現：20[redacted] 年）、中等度の求心性左室肥大（concentric left ventricular hypertrophy）（発現：20[redacted] 年）、中等度の拡張機能障害（発現：20[redacted] 年）及びすりガラス心筋（ground glass myocardium）（発現：20[redacted] 年）が含まれた。

本被験者は本剤群にランダム化された。被験者は 2012 年 9 月 28 日に治験薬投与を開始した。

試験期間中、被験者に非重篤な有害事象として、うつ病の増悪（worsening depression）、頭痛、短期記憶（short-term memory）及び疲労；非特異的びまん性脳容積喪失（diffuse brain volume loss non-specific）；椎骨脳底動脈伸展拡張症；右頭蓋内内頸動脈伸展拡張症（right intracranial internal carotid artery dolichoectasia）；部分的エンプティセラ（partially empty sella）及び中等度非特異的白質病変変化（white matter lesion changes）が発現し、これらは本事象発現時にも継続していた。

2015 年 3 月 13 日、被験者は予定試験来院のため受診した。被験者が目に見えて落ち込んでいるのに治験コーディネーターが気付いた。質問をしたところ、被験者が述べるには、その義姉が 2 月に自殺し、それ以後、被験者はより一層落ち込んだとのこと。治験担当医師が被験者と面会し、被験者が治験担当医師に対し、自分に自殺念慮があり、それを実行する予定だと述べた。直ちに[redacted] の心理学者が診察に招かれ、被験者は心理学者に対し、自分には自殺の計画があり、しばらく計画を検討していたと述べた。評価と入院診療のため、心理学者は精神科に連絡した。被験者は[redacted] ER に連れて行かれ、続いて、モニタリングと治療のため、2015 年 3 月 13 日、[redacted] の入院患者精神医学センターに入院した。臨床検査結果は、クレアチニン 1.13 mg/dL（正常範囲：0.40–1.00 mg/dL）、eGFR 58（正常範囲：>60）、ヘマトクリット 42.8%（正常範囲：33.3–41.4%）、絶対未熟好中球数 0.02× 10^3/mcL（正常範囲：<0.00 10^3/mcL）及び尿中白血球 100/HPF（正常範囲：<5）であった。薬剤検査の結果は、被験者が処方されていたベンゾジアゼピン系以外、陰性であった。2015 年 3 月 14 日、不安に対し olanzapine の経口投与が開始された。被験者は、中等度の再発大うつ病性障害と診断され、地域のメンタルヘルスセンターでフォローアップ治療を受けるよう指示を受け、2015 年 3 月 15 日に退院した。被験者は、自分が指示を守ることの重要性を理解しており、フォローアップ治療を受けるよう務め、フォローアップ治療は 2015 年 3 月 18 日から始まると述べた。本情報は、治験依頼者のメディカルモニター、CMO、実施医療機関の治験担当医師、治験コーディネーター及び病院の心理学者との間で 2015 年 3 月 16 日に開催された電話会議において確認された。

2015 年 4 月 12 日、実施医療機関から、[redacted] 退院時要約を含む、本事象のフォローアップ情報が提供された。退院時要約には、被験者の自殺の引き金、過去の自殺念慮及び企図のレベルに関し、矛盾した情報が含まれていた。これらはいずれも既に治験スタッフから提供され本文書にも記載があった。現病歴欄には、被験者のうつ病増悪は、姪のおば（被験者の親戚ではない）の自殺及び被験者の 30 歳の双子の子供との疎遠な関係（被験者は 3 週間前に申し出を行ったが拒否された）により誘発されたとあった。被験者は、元ボーイフレンドの銃（治療の

要約欄には、被験者はボーイフレンドと 18 ヵ月間会っていないとあった）やインスリンの使用といった様々な自殺計画について報告した。また、被験者は、姉妹（被験者と同居）や姪を傷つけたくないため、現在は自殺の計画はないとも報告した。被験者は、過去の自殺企図と自傷行動を否定した。被験者は、自然関連の活動を楽しみ、これらをもっと行っており、これがうつ病の助けになっていると述べた。また、被験者は、文学士号に取り組むため、秋には学校に復帰する計画を立てているとも述べた。退院時の医師は、被験者が直ちに自分に危険を及ぼすわけではなく、何週間も自殺念慮は感じておらず、入院日以降は気分に多少の改善が見られたと述べた。被験者から得た矛盾した情報について質問すると、治験担当医師は食違いを認めたが、被験者の評価の中で、試験参加継続に引き続き適格であることを確認した。

2015 年 4 月 27 日、治験担当医師は、被験者がフォローアップの約束をすべて守り、地域の心理学者の治療下にあることを確認した。被験者の薬剤に変更は加えられなかった。

2015 年 6 月 2 日、治験担当医師は、被験者が長期治療のため別の心理学者に面会しており、いつもこの心理学者の診察を受け、自殺念慮はもはや感じないと報告があったことを確認した。

治験薬に関する処置は特になかった。

自殺念慮の事象は 2015 年 4 月 11 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、acetaminophen（開始日：19[redacted] 年）、ibuprofen（開始日：19[redacted] 年）、zolpidem tartrate（開始日：20[redacted] 年月日不明）、citalopram hydrobromide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、lisinopril（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、acetylsalicylic acid（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、cyclobenzaprine hydrochloride（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、gabapentin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、carbamazepine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、loperamide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、alprazolam（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、trazodone（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日－20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び bupropion hydrochloride（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日－20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、結果的に入院となったため本事象を重篤と判断した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連性なしと判断した。治験依頼者は、本剤の治験薬概要書最新版の情報に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：電話連絡：Amicus のメディカルモニター、CMO 及び実施医療機関の治験責任医師、治験コーディネーター、心理学者。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書；AE、既往歴及び併用薬 CRF ページ；退院時要約。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書（クエリー6 に対しては対応不完全）；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の臨床検査結果と基準範囲

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した完了クエリー報告書：クエリー6 に対する回答を修正（報告書には治験責任医師の再署名／日付なし）。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：電話連絡：Amicus のメディカルモニターと実施医療機関の治験責任医師、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日／[redacted] 日に受領した完了クエリー報告書：クエリー6 の補遺、報告書には治験責任医師が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付で再署名／日付記入。

追加調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書。

被験者番号：9001-1901（※Erratum_AT1001-012_12Dec2016 により追加）

PROTOCOL: AT1001-012　　SITE: 9001	SUBJECT: 1901/ALB
SAE Case ID: AMI_158	Event Term: 心房細動
SAE Start Date: 16 June 2014	SAE Stop Date: 24 July 2014

ファブリー病関連病態である被角血管腫（発現：19[redacted] 年）、ニューロパチー（発現：19[redacted] 年）、頻脈性不整脈（発現：19[redacted] 年）、渦巻き状角膜（cornea verticillata）（発現：20[redacted] 年）、左室肥大（発現：20[redacted] 年）、蛋白尿（発現：20[redacted] 年）、右脚ブロック（発現：20[redacted] 年）、脳血栓症（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、左腕の血栓症（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、植込み型除細動器挿入（20[redacted] 年～20[redacted] 年）並びに右第 2、3 指中手指節関節及び両母指付け根の関節の関節症（arthrosis right 2nd and 3rd fingers metacarpophalangeal joint and bilateral thumb root joint）（発現：20[redacted] 年）を伴うファブリー病歴を有する 6[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型 A156T）は、ERT による治療歴及び本剤（ミガーラスタット塩酸塩）に反応性のある GLA 変異を有す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（AT1001-012）に参加した。

被験者は ERT 群にランダム化され、2012 年 3 月 14 日に治験薬（ERT）投与を開始した。被験者は本試験の 18 ヵ月間の投与期間を完了し、ERT から本剤（150 mg QOD）での治療に切り替える任意の継続投与期間に入ることとなった。被験者は 2013 年 11 月 9 日に本剤の投与を開始した。

本試験終了後、被験者は本剤 150 mg QOD 投与の長期非盲検継続試験 2 件（AT1001-041 及び AT1001-042）に参加した。本重篤な有害事象は、AT1001-042 試験で報告された重篤な有害事象が記載された AMI_148 及び AMI_149 に関連する補足文書に記載された。治験担当医師は、本事象が重篤な有害事象の定義を満たすと考えていなかったため、本事象を過去に報告していなかった。

被験者の既往歴にはまた、prednisolone 投与を行った関節リウマチ（19[redacted] 年～20[redacted] 年）、肥満（発現：20[redacted] 年）、喘息（発現：20[redacted] 年）、医原性副腎機能不全（発現：20[redacted] 年）、右側大部分の全身痛（全筋骨格、発現：20[redacted] 年）、右足首関節及び足根の脱出（prolapsed right ankle joint and tarsus）（発現：20[redacted] 年）、閉経（発現：20[redacted] 年）、高コレステロール血症（発現：20[redacted] 年）、尿失禁（発現：20[redacted] 年）、両下肢の浮腫（発現：20[redacted]）、左腕の血栓症（20[redacted] 年～20[redacted] 年）及び左脱臼趾（20[redacted] 年～20[redacted] 年）が含まれた。家族歴には、父親及び娘のファブリー病、母親の心疾患も含まれた。被験者は元喫煙者であった（25 年、0.5 箱/日、終了日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

本試験のスクリーニング期間中の 2012 年 3 月 27 日、被験者に徐脈の重篤な有害事象（AMI_56）が発現した。治験担当医師は、本事象はカルシウム拮抗薬による治療と関連性ありと判定した。本事象は 2012 年 4 月 6 日に回復した。

本試験期間中の 2013 年 7 月 24 日～2013 年 9 月 13 日に呼吸困難及び心房細動の重篤な有害事象（AMI_101）、2014 年 2 月 11 日～2014 年 2 月 17 日に呼吸困難の重篤な有害事象（AMI_103）が発現した。治験担当医師は、いずれの事象も治験薬との関連性なしと判定した。

本試験期間中、被験者に非重篤な有害事象として、血漿カリウム低値（発現：2012 年 8 月 28 日）、持続的気道陽圧療法を施した睡眠時無呼吸症候群（発現：2013 年 5 月 7 日）、慢性閉塞性肺疾患（発現：2013 年 9 月 5 日）、右第 1 趾の疼痛（発現：2013 年 10 月）、時おり生じる手の痙攣（発現：2014 年 1 月 2 日）及び冠動脈造影後の右足の錯感覚（発現：2014 年 2 月 16 日）が発現し、本事象発現時にも継続していた。

2014 年 6 月 16 日（本試験 Day 825、非盲検本剤投与 Day 220）、被験者は最小限の活動（着衣及び 20 歩の歩行）で激しい息切れを経験した。当時、被験者は海外渡航中で帰国後の受診を勧められた。

被験者は 2014 年 6 月 17 日に入院した。臨床検査の結果は、トロポニン I 99 ng/L（正常範囲：<40 ng/L）、フィブリン D ダイマー1.6 mgFEU/L（正常範囲：<0.5 mgFEU/L）、コレステロール 5.9 mmol/dL（正常範囲：<5.0 mmol/L）、LDL コレステロール 3.2 mmol/L（正常範囲：<3.0 mmol/L）、トリグリセリド 2.48 mmol/L（正常範囲：<2.00 mmol/L）、乳酸 2.4 mmol/L（正常範囲：0.7～2.1 mmol/L）、炭酸ガス分圧 6.0 kPa（正常範囲：4.3～5.7 kPa）、酸素分圧（pO2）4.5 kPa（正常範囲：9.4～14.4 kPa）ヘモグロビン酸素飽和度 0.60（正常範囲：0.92～0.99）、Ecv ベースエクセス 4.0 mmol/L（正常範囲：-3.0～3.0 mmol/L）、オキシヘモグロビン 0.59（正常範囲：0.92～0.99）及びデオキシヘモグロビン 0.40（正常範囲：0.01～0.05）であった。

2014 年 6 月 18 日、被験者は覚醒しており、意識清明で見当識が保たれていた。呼吸数 20 回/分、酸素飽和度 99%（午前 2 時 24 分の経過報告書）及び 100%（午前 10 時 12 分の経過報告書）、血圧 170/98 mmHg、脈拍 57 bpm 及び体温 36.2°C であった。頚静脈にうっ血はみられなかった。肺の聴診では、肺胞呼吸音が聞こえ、ラ音はなかった。心臓の聴診では、律動は正常で末梢血管の脈拍に等しく、心雑音はなかった。腹部は平坦かつ軟らかで圧痛はなく、触知可能な腫瘤もなかった。四肢の検査では、両下肢は細く、深部静脈血栓症の徴候はなかった。胸痛はなかったが、わずかな胸骨後部不快感が報告された。心電図では、正常な脈拍（70～80 bpm）での心房細動、右脚ブロック及び V1-V3 での陰性 T 波（過去に記載あり）がみられた。動脈穿刺では、pH は正常で、実際の臨床上の肺塞栓症の疑いはなかった。胸部 X 線を行った結果、心肥大がみられたが代償不全及び浸潤はみられなかった。臨床検査の結果は、eGFR 58 mL/min/1.73m^2（正常範囲：>60 mL/min/1.73m^2）、トロポニン I 98 ng/L 及びフィブリン D ダイマー1.3 mgFEU/L であった。被験者は退院となり、dabigatran etexilate 150 mg BID を 3 週間分処方された。Dabigatran etexilate の投与中は clopidogrel を用いた。

2014 年 6 月 19 日、被験者は緩徐な歩行時でさえ相当な機能的呼吸困難が持続したことを除けば、比較的良好であった。

2014 年 7 月 24 日、被験者は直流除細動のため再入院した。ニューヨーク心臓協会の機能分類 III に該当した。安静時には症状はなく、頚静脈のうっ血及び四肢の浮腫もみられなかった。胸痛はなかった。心臓の聴診では、わずかに不規則な律動が認められたが心雑音はなかった。肺の聴診では、肺胞呼吸音が聞こえ、ラ音はなかった。テレメトリーでは心房細動がみられた。臨床検査の結果は、eGFR 54 mL/min/1.73m^2、INR 1.4（正常範囲：<1.2）及び T3 1.0 nmol/L（正常範囲：1.0～2.6 nmol/L）であった。合併症はなく、全身麻酔下で直流除細動を行ったところ、洞調律に戻った（50 bpm）。本処置後、被験者は良好な健康状態と判定され、2 時間の観察後、同日

退院となった。治験担当医師は、臨床検査の結果以外の評価報告書の写しは入手できないことを確認した。

治験薬に対する処置はなかった。

心房細動の事象は 2014 年 7 月 24 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、paracetamol（開始日：19[redacted] 年）、codeine（開始日：19[redacted] 年）、hydrocortisone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、estradiol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、terbutaline（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、budosemide、formoterol fumarate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、potassium chloride（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、mometasone furoate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、pantoprazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、furosemide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、tiotropium（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び losartan（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象は結果的に入院となったため重篤と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、最新の本剤の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書（署名なし）、経過報告書及び臨床検査結果（デンマーク語）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した治験責任医師署名入りの SAE 報告書、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した併用薬、既往歴及び AE CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領したデンマーク語の文書の英訳。

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りの完了クエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験コーディネーター署名入りの更新クエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りのクエリー報告書

19　AT1001-011 試験（評価資料、5.3.5.1.2 項）

試験の概要を表 2.7.6.19 - 1 に示す。

表 2.7.6.19 - 1　　AT1001-011 試験：試験の概要

試験番号	AT1001-011
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
開発の相	第 3 相
目的	**目的（ステージ 1）：** 主要目的： 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）封入体数の組織学的スコアにより AT1001（ミガーラスタット塩酸塩、本剤）とプラセボの有効性を比較すること 副次目的： • 液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析計（LC-MS/MS）によって測定された尿中 GL-3 濃度により本剤とプラセボの有効性を比較すること • イオヘキソールの血漿クリアランスで評価した糸球体濾過量（$mGFR_{iohexol}$）、推算糸球体濾過量（eGFR）及び 24 時間尿中蛋白にて評価した腎機能における本剤とプラセボの有効性を比較すること • 本剤とプラセボの安全性及び忍容性を比較すること その他の目的： • 以下の項目について本剤とプラセボの有効性を比較すること – 心エコー検査（可能な場合は組織ドプラ法併用）評価による心機能［左室重量（LVM）、中隔壁厚、左室内径短縮率及び駆出率］ – 健康調査［Short Form Health Survey with 36 questions, version 2（SF-36 v2）、Brief Pain Inventory（BPI）short form（BPI-SF）及び Gastrointestinal Symptoms Rating Scale（GSRS）］にて評価した患者報告アウトカム – 白血球中の α–ガラクトシダーゼ A（α-Gal A）活性 – 探索的な腎臓の組織学的評価 • ファブリー病患者での本剤の薬物動態（PK）を評価すること **目的（ステージ 2）：** • 本剤の腎臓組織中 GL-3 に関する有効性を評価すること（IC の組織学的評価、他の探索的な腎組織学的評価等） • 本剤の尿中 GL-3 濃度（LC-MS/MS にて測定）に関する有効性を評価すること • 以下の項目について本剤の有効性を評価すること – 腎機能（$mGFR_{iohexol}$、eGFR、24 時間尿中蛋白） ✧ 24 時間尿中蛋白に代わり、尿中アルブミン／クレアチニン比及び尿中蛋白／クレアチニン比を算出し、腎機能の評価項目として用いた – 心エコー検査（可能な場合は組織ドプラ法併用）評価による心機能（LVM、中隔壁厚、左室内径短縮率及び駆出率）

	– SF-36 v2 調査票、BPI-SF 及び GSRS による患者報告アウトカム – 白血球中の α-Gal A 活性 • 本剤の安全性及び忍容性を評価すること • ファブリー病患者での本剤の PK を評価すること **目的［非盲検継続投与期間（OLE 期）］:** 本治験実施計画書では OLE 期の目的が明記されていなかったため、ステージ 2 の評価項目のうち、腎 IC の GL-3 封入体数及び心エコー検査を除いた項目について評価した。腎生検及び心エコーの最終検査はステージ 2 終了時に実施した。 **探索的評価項目（ステージ 1 及び 2）:** ステージ 1（事後解析）、ステージ 2 及び OLE 期の統計解析計画書［ステージ 2 の統計解析計画書（ステージ 2 の SAP）］を最終化した後、血漿中 lyso-Gb_3 のベースライン（Visit 1）から 6 ヵ月（Visit 4）までの変化及び 6 ヵ月（Visit 4）から 12 ヵ月（Visit 7）までの変化の評価を血漿中 lyso-Gb_3 の探索的評価の SAP の解析に追加した。
試験デザイン	本試験は 2 つのステージ及び任意の OLE 期から構成された。ステージ 1 はスクリーニング期（最大 2 ヵ月）及び 6 ヵ月の二重盲検、ランダム化、プラセボ対照投与期から構成された。6 ヵ月の投与期では、ファブリー病患者での本剤とプラセボの有効性、安全性及び薬力学的特性を比較した。 酵素補充療法（ERT）による治療歴のない被験者又はスクリーニング前 6 ヵ月以上 ERT を受けておらず他のすべての適格性基準（*in vitro* で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有している等）に合致した被験者は、ステージ 1 で本剤［150 mg 隔日（QOD）投与］又はプラセボ（QOD 投与）のいずれかに 1：1 の割合でランダム化された。性別を層別化因子とした。 被験者は 6 ヵ月の二重盲検投与期のステージ 1 を終了後、ステージ 2 へと移行した。ステージ 2 へ組み入れられた被験者は、全例が非盲検下で本剤投与を受けた。すなわち、ステージ 1 でプラセボ投与を受けていた被験者は本剤投与へ切り替え（プラセボ-本剤群）、ステージ 1 で本剤投与を受けていた被験者は継続して本剤投与を受けた（本剤-本剤群）。ステージ 2 の投与は 6 ヵ月間であった。 ステージ 1 とステージ 2 のいずれも完了した被験者は 12 ヵ月の非盲検継続投与期への参加が可能であった。非盲検継続投与期に参加しなかった被験者はステージ 2 での治験薬の最終投与 1 ヵ月後に追跡調査来院を実施した。非盲検継続投与期に参加した被験者は本剤 150 mg QOD 投与を最長 12 ヵ月間継続し、別の非盲検継続試験（AT1001-041）に参加しない限り、治験薬の最終投与 1 ヵ月後に追跡調査来院を実施した。 ステージ 1 の開鍵後、ステージ 2 のすべての生検結果がスコア化され、データベースが固定されるまでの間、外部に割付け情報が流出しないよう被験者レベルのデータ（表、リスト及び図）を厳重に保護した。
診断及び主な選択基準	1. ファブリー病と診断された 16 歳以上 74 歳以下の男女。 注意：18 歳未満の被験者は、未成年者の組入れに必要な全ての法規制に準拠し、倫理的に妥当であると判定された実施医療機関でのみ参加可能とする。 2. *in vitro* で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する。 3. 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。 4. スクリーニング時の尿中 GL-3 が基準範囲上限の 4 倍以上である。

被験者数（計画時及び解析時）	合計 60 例の被験者のランダム化を計画し、180 例が試験参加に同意し、67 例の被験者がステージ 1 にランダム化された。34 例が本剤群（ステージ 2 及び非盲検継続投与期では本剤-本剤群とする）へ割り付けられ、33 例がプラセボ群（ステージ 2 及び非盲検継続投与期ではプラセボ-本剤群とする）へ割り付けられた。計 63 例の被験者がステージ 2 へ、57 例が非盲検継続投与期へそれぞれ継続参加した。ステージ 1 ではランダム化された計 67 例、ステージ 2 では計 63 例及び非盲検継続投与期では 57 例が有効性及び安全性の解析対象であった。
被験薬、用量、用法及びロット番号	ミガーラスタット塩酸塩 150 mg を含むカプセル剤（本剤 150 mg）を QOD 経口投与した。ロット番号は m5.3.5.1.2 CSR Appendix 16.1.6 に記載した。
対照治療、用量、用法及びロット番号	本剤のプラセボを QOD 経口投与した。ロット番号は m5.3.5.1.2 CSR Appendix 16.1.6 に記載した。
投与期間	ステージ 1：6 ヵ月 ステージ 2：6 ヵ月 非盲検継続投与期：12 ヵ月
評価基準	**有効性：** ステージ 1 有効性に含めた評価は、IC GL-3 封入体を確認する腎生検、腎機能、心エコー、SF-36 v2、BPI-SF 及び GSRS であった。 主要評価項目： • レスポンダー率［Month 6 時点（Visit 4）の平均 IC GL-3 封入体数がベースライン（Visit 1）から 50%以上減少した被験者の割合］（ステージ 1） 副次的評価項目： • IC GL-3 封入体数のベースライン（Visit 1）からの変化率、尿中 GL-3、$mGFR_{iohexol}$、eGFR 並びに 24 時間の尿中蛋白、アルブミン及びクレアチニン その他の評価項目： • GL-3 封入体数がゼロである腎 IC の割合、心エコー、SF-36 v2、BPI-SF、GSRS、白血球中の α-Gal A 活性及び PK 評価 探索的な有効性評価項目： • 血漿中 lyso-Gb_3 • 糸球体上皮細胞、メサンギウム細胞及び内皮細胞中の GL-3、間質性線維症及び尿細管萎縮、糸球体硬化症 ステージ 2 本試験のステージ 2 ではステージ 2 の SAP で規定した主要な有効性評価項目を次のとおりとした。 • 本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有し、ステージ 1 で本剤投与を受けた被験者（本剤-本剤群）におけるステージ 2 での IC GL-3 封入体数への有効性の持続（平均変化量で評価） • 本剤に対して反応性のある *GLA* 変異型を有し、ステージ 1 でプラセボ投与を受けた被験者（プラセボ-本剤群）におけるステージ 2 での IC GL-3 封入体数の平均変化量 • 腎機能（eGFR）の年間変化量 • 他の探索的な腎組織学的評価（糸球体上皮細胞、メサンギウム細胞及び内皮細胞中の GL-3）

	• 探索的評価項目である血漿中 lyso-Gb_3 は本試験のステージ 2 でも評価した。 **安全性：** 安全性は有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身長、体重、理学的検査及び心電図所見にて評価した。
解析方法	統計解析はステージ 1 の SAP、ステージ 2 の SAP 及び血漿中 lyso-Gb_3 の探索的評価の SAP に基づき実施した。ステージ 2 の SAP はステージ 2 及び非盲検継続投与期データセットの入手前に最終化した。ステージ 2 の SAP にはステージ 1 の事後解析及びステージ 2 及び非盲検継続投与期のデータに関する事前に規定した解析を含めた。 解析対象集団–ステージ 1 の SAP Intent-to-Treat（ITT）集団には、ランダム化されたすべての被験者を含めた。Modified Intent-to-Treat（mITT）集団にはランダム化された後に治験薬投与を 1 回以上受け、ベースライン時（Visit 1）及び Month 6 時点（Visit 4）の両時点で腎生検を実施した被験者を含めた。Per Protocol（PP）集団にはランダム化された後に治験薬投与を 1 回以上受け、ベースライン時（Visit 1）及び Month 6 時点（Visit 4）の両時点で腎生検を実施し、かつ重大な治験実施計画書違反がない被験者を含めた。安全性解析対象集団にはランダム化された後に治験薬投与を 1 回以上受けた被験者を含めた。 解析対象集団–ステージ 2 の SAP ステージ 2 の SAP に規定した解析対象集団には、mITT、ITT 及び安全性解析対象集団に加えて、ステージ 2 の集団及び非盲検継続投与期の集団を含めた。ステージ 2 の集団には、ランダム化され、ステージ 1 を完了してステージ 2 へ進んだすべての被験者を含めた。非盲検継続投与期の集団には、ランダム化され、ステージ 2 を完了して非盲検継続投与期へ進んだすべての被験者を含めた。 変異型ステータス スクリーニングでは、臨床試験用ヒト胎児腎（HEK）アッセイに基づき、被験者を本剤に反応性のある *GLA* 変異型の有無別（responsive or nonresponsive）に分類した。その後、臨床試験用 HEK アッセイは認定を受けた第三者機関により、現行の規制ガイダンス及び Good Laboratory Practice（GLP）に準拠した生物学的分析によってバリデートされた。バリデートされたアッセイを GLP-HEK アッセイとした。GLP-HEK アッセイに基づき、被験者を本剤に反応性のある *GLA* 変異型の有無別（amenable or non-amenable）に分類した。ステージ 2 の SAP では、最大の解析対象集団の解析に加え、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する（amenable）被験者を中心に解析した。 ステージ 1 の SAP 治験実施計画書にて規定したとおり、ステージ 1 の主要評価項目では性別により層別化を行い、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた各投与群でのレスポンダー率［すなわち 6 ヵ月時点（Visit 4）での平均 IC GL-3 封入体数がベースライン（Visit 1）から 50%以上減少している被験者の割合］を比較した。 治験薬投与効果の統計学的な有意水準を $p < 0.05$（両側）とした。各群のレスポンダー数及びレスポンダー率を算出して示した。2 群間のレスポンダー率の差及びその 95%信頼区間を算出して示した。主要評価項目の解析は ITT 集団で実施した。Supportive analysis は mITT 及び PP 集団で同様の手法にて実施した。副次的評価項目［平均 IC GL-3 封入体数のベースライン（Visit 1）からの変化率等］及びその他の評価項目（GL-3 封入体数がゼロの IC の割合等）は ITT 集団で要約した。

	ステージ 2 の SAP ステージ 2 の SAP では IC GL-3 封入体数を連続変数としてステージ 1（事後解析）及びステージ 2（事前に規定した解析）の統計解析で解析した。解析には以下を含めた。 • 平均 IC GL-3 封入体数を連続変数とし、ベースラインからの変化について共分散分析（ANCOVA）モデルを用いた解析（ステージ 1 及びステージ 2 についてそれぞれ解析）。モデルにはベースライン若しくは Month 6 時点（Visit 4）の値、投与群、性別又は変異型ステータスを含めた。 • 平均 IC GL-3 封入体数を連続変数とし、混合効果モデルによる反復測定データ解析法（MMRM）を用いた解析（ステージ 1 及びステージ 2 の統合解析）。モデルにはベースライン値、Visit、投与群又は変異型ステータスを含めた。 • 封入体数がゼロの IC の割合を連続変数とし、ANCOVA モデルを用いた解析（ステージ 1 及びステージ 2 についてそれぞれ解析）。モデルにはベースライン若しくは 6 ヵ月時（Visit 4）の値、投与群又は変異型ステータスを含めた。 ステージ 2 の解析では、IC GL-3 封入体数に関する評価項目について、ステージ 1 でプラセボ群へランダム化された被験者で変異型（反応性あり／なし）を因子とした ANCOVA モデルを用いて解析した。さらに、ステージ 1 でプラセボ群へランダム化された被験者において一標本 t 検定及び ANCOVA モデルを用いて、Month 6（Visit 4）から Month 12（Visit 7）までの変化をベースライン（Visit 1）から Month 6（Visit 4）までの変化と比較した。ステージ 1 及びステージ 2 のデータを統合した特定の解析は mITT 集団で実施した。有害事象は MedDRA Version 15.0 を用いて読み替えた。
実施医療機関	16 ヵ国 36 施設（アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、デンマーク、エジプト、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、ポーランド、スペイン、トルコ、英国及び米国）
試験実施期間	最初の被験者のランダム割付け日：2009 年 10 月 23 日 最後の被験者の試験完了日：2014 年 1 月 29 日

19.1 被験者の内訳

19.1.1　ステージ 1

合計 180 例の被験者が本試験参加へ同意し、67 例がランダム化された。ステージ 1 で被験者 34 例が本剤群へランダム化され、33 例がプラセボ群へランダム化された。被験者の大部分は、米国（20 例）、オーストラリア（13 例）、フランス（6 例）及びイタリア（5 例）でランダム化された。

ステージ 1 を完了した被験者は計 64 例であった［本剤群 34 例（100%）、プラセボ群 30 例（91%）］（表 2.7.6.19 - 2）。ステージ 1 期間中にプラセボ群で試験を中止した 3 例のうち、2 例は同意撤回、残り 1 例は妊娠のための中止した。

19.1.2　ステージ 2

計 63 例（本剤-本剤群 33 例、プラセボ-本剤群 30 例）がステージ 2 へ進んだ。計 60 例［本剤-本剤群 31 例（94%）、プラセボ-本剤群 29 例（97%）］がステージ 2 を完了した（表 2.7.6.19 - 2）。ステージ 2 期間中に本剤-本剤群で試験を中止した 2 例のうち、1 例は同意撤回、もう 1 例は重篤な有害事象（筋委縮性側索硬化症）のため中止した。ステージ 2 期間中にプラセボ-本剤群で試験を中止した 1 例は、ステージ 1 期間中のプラセボ投与中に発現した重篤な有害事象（未分化大細胞型リンパ腫）のため中止した。

19.1.3　OLE 期

ステージ 2 を完了した計 57 例（本剤-本剤群 29 例及びプラセボ-本剤群 28 例）が OLE 期へ進んだ。そのうち計 54 例［本剤-本剤群 27 例（93%）及びプラセボ-本剤群 27 例（96%）］が OLE 期を完了した（表 2.7.6.19 - 2）。OLE 期に本剤-本剤群で試験を中止した 2 例のうち、1 例は妊娠、もう 1 例は追跡不能のため中止した。OLE 期にプラセボ-本剤群で試験を中止した 1 例は同意撤回のため中止した。
試験期間中、投与群間における中止理由に差は見られなかった（表 2.7.6.19 - 3）。

表 2.7.6.19 - 2 AT1001-011 試験：被験者の内訳

Parameter	Statistic	Treatment Group: Migalastat-Migalastat	Treatment Group: Placebo-Migalastat	Total
Number of Subjects in the Safety Population	N	34	33	67
Number of Subjects who Completed Month 6 (Safety Population)				
Yes	n (%)	34 (100)	30 (91)	64 (96)
No	n (%)	0	3 (9)	3 (4)
Number of Subjects in the Stage 2 Population	N	33	30	63
Number of Subjects who Completed Month 12 (Stage 2 Population)				
Yes	n (%)	31 (94)	29 (97)	60 (95)
No	n (%)	2 (6)	1 (3)	3 (5)
Number of Subjects in the Open-Label Extension Population	N	29	28	57
Number of Subjects who Completed Month 24 (Open-Label Extension Population)				
Yes	n (%)	27 (93)	27 (96)	54 (95)
No	n (%)	2 (7)	1 (4)	3 (5)

Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 10.1

Note: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population, Stage 2 Population, or Open-Label Extension Population, as indicated.

Subject 1902-001 completed Month 6 (Visit 4) but discontinued just prior to Stage 2, so the subject is indicated as having completed Month 6 (Visit 4) but has a discontinuation reason.

表 2.7.6.19 - 3　　AT1001-011 試験：試験中止の理由（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	Treatment Group: Migalastat-Migalastat	Treatment Group: Placebo-Migalastat	Total
Number of Subjects in the Safety Population	N	34	33	67
Reasons for Discontinuation at Any Time During the Study (as per eCRF)				
AEs	n (%)	1 (3)	1 (3)	2 (3)
30% increase in serum creatinine from Baseline	n (%)	0	0	0
25% decrease from Baseline in cardiac ejection fraction by ECHO	n (%)	0	0	0
Cerebrovascular event with significant sequelae, including stroke	n (%)	0	0	0
Other	n (%)	1 (100)	1 (100)	2 (100)
Physician Decision	n (%)	0	0	0
Lost to Follow-up	n (%)	1 (3)	0	1 (1)
Noncompliance with Study Drug	n (%)	0	0	0
Pregnancy	n (%)	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Protocol Violation	n (%)	0	0	0
Lack of Efficacy	n (%)	0	0	0
Withdrawal by Subject	n (%)	2 (6)	3 (9)	5 (7)
Study Terminated by Sponsor	n (%)	0	0	0
Death	n (%)	0	0	0
Other	n (%)	0	0	0

Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 10.2

AE = adverse event; ECHO = echocardiography; eCRF = electronic case report form.

Note:　Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population.

19.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

安全性解析対象集団において、両投与群とも人口統計学的特性は類似していた（表 2.7.6.19 - 4）。年齢の中央値は 45.0 歳で、1 例のみが 65 歳超であった。男性被験者（36%）より女性被験者（64%）の方が多く割り付けられた。最も多い人種は白人（97%）であった。

表 2.7.6.19 - 4　　AT1001-011 試験：人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	Treatment Group: Migalastat-Migalastat	Treatment Group: Placebo-Migalastat	Total
Number of Subjects in the Safety Population	N	34	33	67
Age (years)	Mean	40.0	44.5	42.2
	SD	13.29	10.18	11.99
	Median	37.0	46.0	45.0
	Min, Max	16, 68	24, 64	16, 68
Sex				
Male	n (%)	12 (35)	12 (36)	24 (36)
Female	n (%)	22 (65)	21 (64)	43 (64)
Ethnicity (US Sites Only)[a]				
Hispanic or Latino	n (%)	1 (10)	1 (10)	2 (10)
Not Hispanic or Latino	n (%)	9 (90)	9 (90)	18 (90)
Missing	n (%)	0	0	0
Race				
American Indian or Alaska Native	n (%)	0	0	0
Asian	n (%)	0	0	0
Black or African American	n (%)	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (%)	0	0	0
White	n (%)	32 (94)	33 (100)	65 (97)
Other	n (%)	2 (6)	0	2 (3)

Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 11.2
US = United States.
[a] Percentages are based on US sites.
Note:　Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population.

安全性解析対象集団のベースライン疾患特性は投与群間で類似していた（表 2.7.6.19 - 5）。診断からの平均経過期間は 6.3 年であった。25%の被験者に ERT 投与経験があった。28%の被験者がベースライン時（Visit 1）に ACEI、ARB、又は RI を投与中であった。

24 時間蓄尿検体中に被験者の約 66%から 150 mg 超、33%から 300 mg 超の尿中蛋白がそれぞれ認められた。ベースライン時に計 13%の被験者は中等度の腎機能障害（$eGFR_{MDRD}$ による解析、60 mL/min/1.73 m^2 未満）を有していた。ベースライン時（Visit 1）の尿中アルブミン／クレアチニン比、尿中蛋白／クレアチニン比、$mGFR_{iohexol}$、$eGFR_{CKD-EPI}$ 及び $eGFR_{MDRD}$ に投与群間の差は見られなかった。

表 2.7.6.19 - 5　　AT1001-011 試験：ベースライン特性（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	Treatment Group: Migalastat-Migalastat	Treatment Group: Placebo-Migalastat	Total
Number of Subjects in the Safety Population	N	34	33	67
Number of Years Since Diagnosis of Fabry Disease	n	34	32	66
	Mean	5.7	7.1	6.3
	SD	6.76	7.84	7.28
Proteinuria > 150 mg/24 h	n (%)	20 (59)	24 (73)	44 (66)
Proteinuria > 300 mg/24 h	n (%)	9 (26)	13 (39)	22 (33)
Proteinuria > 1000 mg/24 h	n (%)	3 (9)	3 (9)	6 (9)
Urine albumin:creatinine ratio (mg/mmol)	n	33	33	66
	Mean	18.83	26.71	22.77
	SD	36.404	47.259	42.044
$eGFR_{CKD-EPI}$ (mL/min/1.73 m^2)	n	34	33	67
	Mean	95.4	93.8	94.6
	SD	28.51	20.64	24.77
	Median	97.4	98.1	98.1
	Min, Max	41, 164	45, 127	41, 164
Use of ACEI/ARB/RI at Baseline	n (%)	6 (18)	13 (39)	19 (28)
Number of subjects who were previously on ERT	n (%)	5 (15)	12 (36)	17 (25)

Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 11.4

ACEI = angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; $eGFR_{MDRD}$ = estimated glomerular filtration rate assessed by the Modification of Diet in Renal Disease equation; ERT = enzyme replacement therapy; GFR = glomerular filtration rate; RI = renin inhibitor; SAP = statistical analysis plan.

Notes:　The $eGFR_{MDRD}$ is calculated as GFR = 175 x (1/Serum Creatinine in $mg/dL^{1.154}$) x (1/Age in $years^{0.203}$) x 0.742 [if female] x 1.212 [if black].

24-hour urine collection start and stop times were recorded.　If collection times were less than or greater than 24 hours, urine parameters were standardized to a 24-hour collection period as per the SAP.

Urine albumin:creatinine ratio is calculated as mg of albumin per 24-hour urine collection/mmol creatinine per 24-hour urine collection.

19.3 有効性の結果

19.3.1　主要有効性評価項目

主要有効性評価項目である、平均 IC GL-3 数がベースラインと比較して Month 6 で 50%以上減少した被験者の割合（レスポンダー解析）は本剤群で 40.6%及びプラセボ群で 28.1%であった

（表 2.7.6.19 - 6）。投与群間の差は統計学的に有意ではなかった（p = 0.300）。男性のみ及び女性のみでの解析結果も同様であった。

表 2.7.6.19 - 6　AT1001-011 試験：IC 当たりの平均 GL-3 封入体数のベースラインからの変化（ステージ 1、ITT 集団）

Parameter	Statistic	Treatment Group	
		Migalastat	Placebo
Number of Subjects in the ITT Population	N	34	33
IC GL-3 Inclusions			
Month 6			
Responder[a]	n (%)	13 (40.6)	9 (28.1)
Non-Responder	n (%)	19 (59.4)	23 (71.9)
	Difference migalastat minus placebo	12.5	
	95% CI on the difference	(-13.4, 37.3)	
	p-value[b]	0.2996	
Baseline	n	30	30
	Mean	0.922	0.645
	SD	1.6364	0.7965
	Median	0.180	0.230
	Min, Max	0.02, 5.96	0.03, 2.77
Stage 1 Month 6			
Actual	n	30	30
	Mean	0.698	0.707
	SD	1.5284	1.0317
	Median	0.124	0.236
	Min, Max	0.00, 6.01	0.01, 4.32
Percent Change from Baseline (%)	n	30	30
	Mean	-7.948	12.985
	SD	105.2736	90.5131
	Median	-40.810	-5.594
	Min, Max	-90.41, 433.82	-94.38, 285.08
	p-value[c]	0.0974	

Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 11.7

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; GL-3 = globotriaosylceramide; IC GL-3 inclusions = globotriaosylceramide inclusions per kidney interstitial capillary; ITT = Intent-to-Treat; LS = least squares.

[a] Responder was defined as a ≥ 50% reduction from Baseline (Visit 1) to Month 6 (Visit 4) in the average number of IC GL-3 inclusions.

[b] p-value from Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by sex.

Parameter	Statistic	Treatment Group	
		Migalastat	Placebo

[c] The percent change from Baseline (Visit 1) in the average number of IC GL-3 inclusions was analyzed using an ANCOVA model based on ranked observations with covariate adjustment for the baseline value and factors for treatment group and the treatment by baseline interaction. The p-value corresponding to the LS mean difference between migalastat and placebo is displayed.

Notes: Percentages for the responder analysis are based on the number of nonmissing subjects in the ITT Population.

Percent changes from Baseline (Visit 1) are based on summary of individual percent change from Baseline (Visit 1) in GL-3 inclusions.

Subjects who were missing the baseline kidney biopsy results were excluded from the responder analysis.

Subjects with a baseline biopsy result but without the Month 6 (Visit 4) biopsy result were counted as failures in the responder analysis.

The difference and the CI in the responder analysis were based on the proportion of responders calculated on nonmissing data.

19.3.2　副次有効性評価項目

19.3.2.1　GL-3 封入体数

19.3.2.1.1　ステージ 1

ベースライン（Visit 1）からの IC GL-3 封入体数変化率（ITT 集団）

IC GL-3 封入体数（± 標準偏差）は、ベースライン時点で大きなばらつきが見られ、本剤群とプラセボ群でそれぞれ 0.922 ± 1.636 及び 0.645 ± 0.797 であった（それぞれ n = 30）（表 2.7.6.19 - 6）。ベースライン（Visit 1）から Month 6（Visit 4）までの変化率では、IC GL-3 封入体数は本剤群で減少傾向が見られたが、プラセボ群では見られなかった。変化率の中央値は、本剤群、プラセボ群でそれぞれ、−40.8%及び−5.6%であった。群間差はノンパラメトリック手法を用いた場合に p = 0.097 であった（表 2.7.6.19 - 6）。ベースライン（Visit 1）から Month 6（Visit 4）までの変化率は supportive analyses でも、同様の傾向であった。

事後解析：ベースラインからの IC GL-3 封入体数変化量

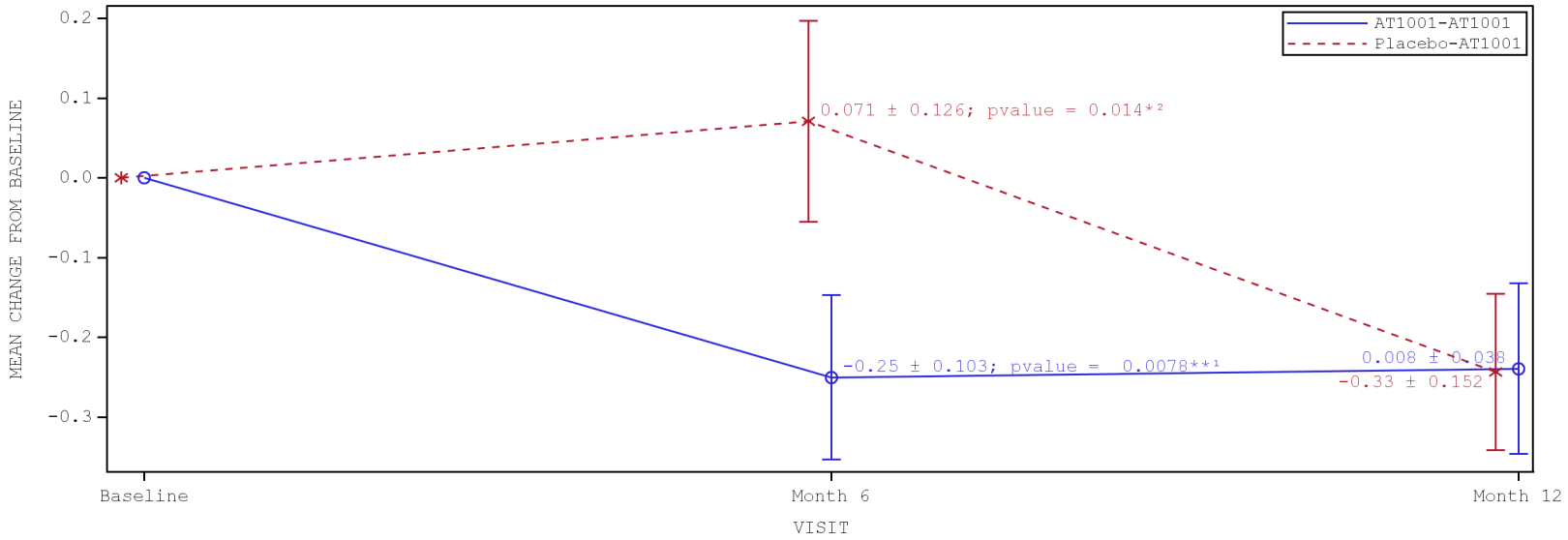
ITT 集団の本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者において、ステージ 1 での IC GL-3 封入体数の平均値のベースラインからの変化量は、ANCOVA モデルを用いて解析され、本剤群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した。本剤群では GL-3 封入体数の平均値はベースラインから Month 6 まで減少し（平均変化量：−0.250）、プラセボ群では安定していた（平均変化量：0.071）。ベースラインから Month 6 までの、本剤群及びプラセボ群間の最小二乗平均の差（本剤プラセボ、以下同じ）は−0.3（p = 0.008）であり、IC GL-3 封入体数は本剤群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した。

19.3.2.1.2　ステージ 2

事前に規定した解析：Month 6（Visit 4）からの IC GL-3 封入体数変化量

mITT 集団のうちステージ 2 で本剤に切り替えた、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者（プラセボ-本剤群）では、IC GL-3 封入体数の平均値は Month 6（Visit 4）から Month 12（Visit 7）まで統計学的に有意に減少した（最小二乗平均の差：−0.3、p = 0.014）。プラセボ-本剤群の本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者では、Month 6（Visit 4）から Month 12（Visit 7）まで統計学的に有意に増加した（最小二乗平均の差：0.4、p = 0.025）。本剤-本剤群の本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者では、GL-3 封入体数は減少したレベルをステージ 2 でも維持していた［ベースライン（Visit 1）から Month 12（Visit 7）までの平均変化量：−0.239］。本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する ITT 集団でのベースラインからステージ 1 及びステージ 2 までの平均変化量を図 2.7.6.19 - 1 に示した。

図 2.7.6.19 - 1　　AT1001-011 試験：IC GL-3 封入体数のベースラインからの平均変化量（本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する ITT 集団）



Source: m5.3.5.1.2 CSR Figure 11.1

ANCOVA = analysis of covariance; AT1001 = migalastat; GL-3 = globotriaosylceramide; IC GL-3 inclusions = globotriaosylceramide inclusions per kidney interstitial capillary; ITT = Intent-to-Treat; LS = least squares; MMRM = mixed effects model for repeated measures; SAP = statistical analysis plan.

* Significant at the 0.050 level; ** significant at the 0.010 level.

[1] ANCOVA model with covariate adjustment for baseline value and factors for treatment group and treatment by baseline interaction.　p-value corresponding to LS mean difference between migalastat-migalastat and placebo-migalastat is displayed.

[2] MMRM:　placebo-migalastat group change from Month 6 (Visit 4) to Month 12 (Visit 7).

Notes:　All subjects with evaluable paired biopsies and amenable mutations.　Analysis of Month 6 (Visit 4) was *post hoc*, and analysis of Month 12 (Visit 7) was prespecified in the SAP.

Data points are baseline corrected; represent mean ± SEM change from Baseline (Visit 1) in the mean number of GL-3 inclusions per capillary.

The numeric values indicated for Month 12 (Visit 7)—0.008 ± 0.038 [migalastat-migalastat] and -0.33 ± 0.152 [placebo-migalastat]—represent the mean ± SEM change from Month 6 (Visit 4) to Month 12 (Visit 7).

19.3.2.2　尿中 GL-3

19.3.2.2.1　ステージ 1

事後解析

ITT 集団及び安全性解析対象集団で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者に限定した尿中 GL-3 の解析は実施しなかった。本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有するステージ 2 の集団では、本剤群のベースライン（Visit 1）から Month 6（Visit 4）までの尿中 GL-3 量に、プラセボ群と比較して、より顕著な減少傾向が認められた（本剤群：−361 ± 878 ng/mg Cre、プラセボ群： −147 ± 969 ng/mg Cre）。

19.3.2.2.2　ステージ 2 及び OLE 期

事前に規定した解析

ステージ 2 終了時点で、Month 6（Visit 4）から Month 12（Visit 7）までの尿中 GL-3 の平均変化量は、プラセボ-本剤群の本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者では−469 ng/mg Cre であった。12 ヵ月投与後、ベースライン（Visit 1）から Month 12（Visit 7）までの平均変化量は、本剤-本剤群の本剤に反応性のある被験者では−304 ng/mg Cre であった。OLE 期終了時点で、ベースライン（Visit 1）からの平均変化量は、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する OLE 集団では−166 ng/mg Cre であった。

19.3.2.3　$mGFR_{iohexol}$

19.3.2.3.1　ステージ 1

事前に規定した解析

ステージ 1 の期間中、$mGFR_{iohexol}$ にはベースライン（Visit 1）から顕著な変化は見られず、投与群間にも顕著な差は見られなかった。

事後解析

ステージ 1 の期間中、$mGFR_{iohexol}$ にはベースライン（Visit 1）から顕著な変化は見られず、投与群間にも顕著な差は見られなかった。

19.3.2.3.2　ステージ 2

ステージ 2 の期間中、$mGFR_{iohexol}$ には Month 6（Visit 4）から顕著な変化は見られず、投与群間にも顕著な差は見られなかった。

19.3.2.3.3　　OLE 期

事前に規定した解析

全体的に $mGFR_{iohexol}$ は、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者では、最長 18 ヵ月の（プラセボ-本剤群）及び最長 24 ヵ月（本剤-本剤群）の投与期間をとおして安定しており、平均年間変化量は−1.51 mL/min/1.73 m^2 であった（表 2.7.6.19 - 7）。

表 2.7.6.19 - 7　　AT1001-011 試験：Month 24 時点の $eGFR_{CKD-EPI}$、$eGFR_{MDRD}$ 及び $mGFR_{iohexol}$ 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）

Annualized Change	Statistic	Total
$eGFR_{CKD-EPI}$ (mL/min/1.73 m^2)	n	41
	Mean (SEM)	-0.30 (0.663)
$eGFR_{MDRD}$ (mL/min/1.73 m^2)	n	41
	Mean (SEM)	0.79 (1.027)
$mGFR_{iohexol}$ (mL/min/1.73 m^2)	n	37
	Mean (SEM)	-1.51 (1.327)

Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 11.24

$eGFR_{CKD-EPI}$ = estimated glomerular filtration rate assessed by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; $eGFR_{MDRD}$ = estimated glomerular filtration rate assessed by the Modification of Diet in Renal Disease equation; GFR = glomerular filtration rate; $mGFR_{iohexol}$ = measured glomerular filtration rate as assessed by plasma clearance of iohexol.

Notes:　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.

The $eGFR_{MDRD}$ is calculated as GFR = 175 x (1/Serum Creatinine in mg/dL$^{1.154}$) x(1/Age in years$^{0.203}$) x(1.212 if Black) x (0.742 if Female).

Based on the documented excessive iohexol dosing at study center 1601, during review of Stage 2 iohexol data, for 3 subjects at study center 1601, $mGFR_{iohexol}$ calculations were not performed.　A fourth subject at study center 1601 discontinued the study prior to completion of Stage 2.　For a fifth subject at study center 1601, $mGFR_{iohexol}$ was not performed due to subject's allergy to iohexol.　All 5 subjects in study center 1601 were excluded in the analysis for this table.　All other subjects with missing $mGFR_{iohexol}$ data, either due to allergy to iohexol or discontinuation of the study prior to completion of Stage 2, were not included in the analysis for this table.

19.3.2.4　　eGFR

19.3.2.4.1　　ステージ 1

事前に規定した解析

ステージ 1 の期間中、ITT 集団では $eGFR_{CKD-EPI}$ 及び $eGFR_{MDRD}$ にベースライン（Visit 1）から Month 6（Visit 4）まで顕著な変化は見られず、投与群間でも顕著な差は見られなかった。

Month 6（Visit 4）時点で、いずれかのパラメータがベースラインから 30%以上減少した被験者はいなかった。

事後解析

ステージ 1 の期間中、ITT 集団では $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ 及び $eGFR_{MDRD}$ にベースライン（Visit 1）から Month 6（Visit 4）まで顕著な変化は見られず、投与群間でも顕著な差は見られなかった。Month 6（Visit 4）時点で、いずれかのパラメータがベースラインから 30%以上減少した被験者はいなかった。

19.3.2.4.2　　ステージ 2

事前に規定した解析

ステージ 2 の期間中、ステージ 2 の集団では $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ 及び $eGFR_{MDRD}$ に Month 6（Visit 4）から Month 12（Visit 7）まで顕著な変化は見られず、投与群間でも顕著な差は見られなかった。Month 12（Visit 7）時点で、いずれかのパラメータがベースラインから 30%以上減少した被験者はいなかった。

19.3.2.4.3　　OLE 期

事前に規定した解析

全体的に $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ 及び $eGFR_{MDRD}$ は、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者では最長 18 ヵ月（プラセボ-本剤群）及び最長 24 ヵ月（本剤-本剤群）の試験期間をとおして安定しており、平均年間変化量はそれぞれ $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ が 0.30 mL/min/1.73 m^2 及び $eGFR_{MDRD}$ が 0.79 mL/min/1.73 m^2 であった（表 2.7.6.19 - 7）。

19.3.2.5　　24 時間尿中蛋白

19.3.2.5.1　　ステージ 1

事前に規定した解析

本剤群では、尿中蛋白及びアルブミンはベースライン（Visit 1）から Month 6（Visit 4）まで増加した（最小二乗平均はそれぞれ 53.9 mg/24 h 及び 72.6 mg/24 h）。クレアチニンはステージ 1 の期間をとおして安定していた。24 時間尿中蛋白、アルブミン及びクレアチニンには、ベースライン（Visit 1）からの変化量に投与群間での統計学的な有意差は見られなかったが、被験者間で大きなばらつきが見られた。

事後解析

本剤群の本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者では、尿中蛋白及びアルブミンはベースライン（Visit 1）から Month 6（Visit 4）まで増加した（最小二乗平均はそれぞれ 69.3 mg/24 h 及び 90.2 mg/24 h）。クレアチニンはステージ 1 の期間をとおして安定していた。24

時間尿中蛋白、アルブミン及びクレアチニンには、ベースライン（Visit 1）からの変化量に投与群間での統計学的な有意差は見られなかったが、被験者間で大きなばらつきが見られた。

本剤群の本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者では、24 時間尿中アルブミン／クレアチニン比及び尿中蛋白／クレアチニン比はベースライン（Visit 1）から Month 6（Visit 4）まで増加した（平均変化量はそれぞれ 4.0 mg/mmol 及び 1.5 mg/mmol）。投与群間に顕著な差は見られず、被験者間で大きなばらつきが見られた。

19.3.2.5.2　ステージ 2

事前に規定した解析

尿中蛋白及びクレアチニンは、プラセボ-本剤群の本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者では Month 6（Visit 4）から Month 12（Visit 7）まで安定していた。尿中アルブミンは、プラセボ-本剤群の本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者では Month 6（Visit 4）から Month 12（Visit 7）まで増加した（平均変化量：28.8 mg/24 h）。

24 時間尿中アルブミン／クレアチニン比は、プラセボ-本剤群の本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者では Month 6（Visit 4）から Month 12（Visit 7）まで増加した（平均変化量：3.2 mg/mmol）。一方で、尿中蛋白／クレアチニン比には顕著な変化は見られなかった（平均変化量：0.9 mg/mmol）。

19.3.2.5.3　OLE 期

事前に規定した解析

尿中蛋白及びアルブミンは、本剤-本剤群の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（Visit 1）から Month 24（Visit 10）まで増加した（それぞれ 139.3 mg/24 h 及び 106.6 mg/24 h）。プラセボ-本剤群でも Month 6（Visit 4）から Month 24（Visit 10）まで増加した（それぞれ 257.4 mg/24 h 及び 225.3 mg/24 h）。クレアチニンは試験期間をとおして安定していた。

24 時間尿中アルブミン／クレアチニン比及び尿中蛋白／クレアチニン比は、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（Visit 1）から Month 24（Visit 10）まで増加した（それぞれ 11.2 mg/mmol 及び 15.5 mg/mmol）。

19.3.3　その他の有効性評価項目

19.3.3.1　GL-3 封入体数

19.3.3.1.1　ステージ 1

GL-3 封入体数がゼロの IC の割合（ITT 集団）

GL-3 封入体数がゼロの IC の割合のベースライン（Visit 1）から Month 6（Visit 6）までの変化は、本剤群ではプラセボ群と比べて大きかった。ITT 集団でのベースライン時の GL-3 封入体数がゼロの IC の割合は高く、本剤群では 78.4%、プラセボ群では 77.3%であった。治療及び性別を要因として ANCOVA モデルに含めた場合、GL-3 封入体数がゼロの IC の割合のベースライン（Visit 1）から Month 6（Visit 4）までの変化は、本剤群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に増加した（最小二乗平均：本剤群 7.3%、プラセボ群 1.3%、p = 0.042）。これは順位付けされた測定値を用いたノンパラメトリック分析の結果からも支持された（p = 0.032）。他の全ての解析においてもステージ 1 では ITT 集団に同様の傾向が見られた。

19.3.3.2　心エコー検査

19.3.3.2.1　ステージ 1

事前に規定した解析

ステージ 1 の期間中、両群ともに心エコーの全パラメータにはベースライン（Visit 1）から顕著な変化は見られなかった。

事後解析

ステージ 1 の期間中、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者では両群ともに、心エコーの全パラメータにベースライン（Visit 1）からの顕著な変化は見られなかった。また、両群ともに左室重量係数（LVMi）、LVM、内径短縮率、左室駆出率及び左室後壁厚にはベースライン時の重症度分類からの顕著なシフトは見られなかった。ベースライン及び Month 6（Visit 4）時点での内径短縮率は本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する全ての被験者で正常であった。ベースライン（Visit 1）及び Month 6（Visit 4）時点での左室駆出率は両群ともに本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者の 90%超で正常であった。

19.3.3.2.2　ステージ 2

事前に規定した解析

ステージ 2 の期間中、両群とも心エコーの全パラメータに Month 6（Visit 4）からの顕著な変化は見られなかった。Month 12（Visit 7）時点で、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者のうち内径短縮率は全ての被験者で、左室駆出率は 97%の被験者でそれぞれ正常であった。

19.3.3.3　SF-36 v2 及び BPI-SF

SF-36 v2*の米国の国民標準値に基づいたスコアリングの結果、下位尺度の「活力」及び「全体的健康感」では、スコアのベースライン値が低値でかつ本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者に、試験期間（本剤-本剤群では 24 ヵ月及びプラセボ-本剤群では 18 ヵ月の投与期間）をとおしてスコアの改善が見られた（平均増加量：4.0 及び 4.5）。その他の SF-36 v2 の下位

尺度、標準値に基づいた下位尺度並びに身体的及び精神的側面の生活の質では、ベースライン（Visit 1）又は Month 6（Visit 4）から全ての測定時点まで顕著な変化は見られなかった。

BPI-SF には、両群ともベースライン（Visit 1）又は Month 6（Visit 4）から全ての測定時点まで顕著な変化は見られなかった。

*低いスコアほど高い重症度の症状を示す。

19.3.3.4　GSRS

19.3.3.4.1　ステージ 1

事前に規定した解析

ステージ 1 の期間中、本剤群では GSRS の下位尺度「下痢」にプラセボ群と比較して、より多くの被験者で改善が認められた（本剤群：38%、プラセボ群：9%）。最大の ITT 集団では、他の下位尺度にベースライン（Visit 1）から Month 6（Visit 4）まで顕著な変化は見られなかった。

事後解析

ITT 集団の本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者においてステージ 1 の期間中、GSRS の下位尺度「下痢」に本剤群では改善が見られたが、プラセボ群では見られなかった（それぞれ変化量の最小二乗平均：本剤群−0.3、プラセボ群 0.2）。ベースライン（Visit 1）からの変化量の最小二乗平均の投与群間の差は、統計学的に有意であった（p = 0.026）（表 2.7.6.19 - 8）。下位尺度「酸逆流」では、スコアのベースライン値が低値でかつ本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する本剤群の被験者にステージ 1 の期間中、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きな改善が見られた（最小二乗平均：本剤群−0.6、プラセボ群 0.6、p = 0.047）。下位尺度「消化不良」（表 2.7.6.19 - 9）、「便秘」及び「腹痛」では、ベースライン（Visit 1）から Month 6（Visit 4）まで顕著な変化は見られなかった。

表 2.7.6.19 - 8　　AT1001-011 試験：GSRS：下位尺度「下痢」のベースラインからの変化量（ステージ１、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する ITT 集団）

		Treatment Group	
Parameter	Statistic	Migalastat	Placebo
Diarrhea Subscale			
Baseline	n	28	22
	Mean	2.3	2.1
	SD	1.61	1.47
	Median	1.3	1.2
	Min, Max	1, 6	1, 6
Stage 1 Month 6			
Actual	n	28	19
	Mean	2.0	2.4
	SD	1.40	1.71
	Median	1.3	1.7
	Min, Max	1, 6	1, 6
Change from Baseline	n	28	19
	Mean	-0.3	0.2
	LSMean[a]	-0.3	0.2
	SD	0.86	0.75
	Median	0.0	0.0
	Min, Max	-2, 1	-2, 2
	95% CI	(-1.0, -0.1)	
	p-value[a]	0.0264*	

Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 11.32

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; GSRS = Gastrointestinal Symptoms Rating Scale; ITT = Intent-to-Treat; LS = least squares.

[a] p-value/LS mean from ANCOVA, comparing the difference in LS means.　The model includes treatment, baseline, and treatment by baseline interaction.

Note:　Higher scores indicate greater severity of symptoms.

表 2.7.6.19 - 9 AT1001-011 試験：GSRS：下位尺度のステージ 1 及び OLE 投与期のベースラインからの平均変化量（本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する ITT 集団及び OLE 集団）

Parameter	Statistic	Diarrhea		Reflux		Indigestion	
Stage 1		Migalastat	Placebo	Migalastat	Placebo	Migalastat	Placebo
	N	28	22	28	22	28	22
Mean Change From Baseline (Visit 1)							
All Subjects	n	28	19	28	19	28	19
	Mean	-0.3[a]	0.2	0.0	0.2	-0.1	-0.1
Subjects With Baseline Symptoms	n	17	10	10	6	23	18
	Mean	-0.6	0.2	-0.5[a]	0.3	-0.2	-0.1
Open-Label Extension		Combined group[b]		Combined group[b]		Combined group[b]	
	N	42		42		42	
Combined Change From Baseline (Visit 1)[b]							
All Subjects	n	40		40		40	
	Mean (CI)[c]	-0.5 (-0.908, -0.125)[d]		-0.2 (-0.492, 0.192)		-0.4 (-0.747, -0.040)[d]	
Subjects With Baseline Symptoms	n	24		15		36	
	Mean (CI)[c]	-1.0 (-1.519, -0.424)[d]		-0.6 (-1.480, 0.213)		-0.5 (-0.840, -0.063)[d]	

Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 11.33

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; GSRS = Gastrointestinal Symptoms Rating Scale; ITT = Intent-to-Treat; LS = least squares.

[a] p-value < 0.05 from ANCOVA, comparing the difference in LS Means. The model includes treatment, baseline, and treatment by baseline interaction.

[b] Combined change: for migalastat-migalastat group, change from Baseline (Visit 1) to Month 24 (Visit 10). For placebo-migalastat, change from Month 6 (Visit 4) to Month 24 (Visit 10).

[c] 95% CI is based on the mean.

[d] Statistically significantly different from Baseline (Visit 1) based on 95% CIs not overlapping with zero.

Note: Higher scores indicate greater severity of symptoms.

19.3.3.4.2　　ステージ 2

プラセボ-本剤群の本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者では、下位尺度「下痢」に Month 6（Visit 4）から Month 12（Visit 7）まで改善が見られた（平均変化量：−0.5）。他の下位尺度では顕著な変化は見られなかった。プラセボ-本剤群では、下位尺度「下痢」のベースラインから Month 12（Visit 7）までに、ベースラインから Month 6（Visit 4）までと比較して改善が見られた被験者が多かった（それぞれ 27%及び 10%）。

19.3.3.4.3　　OLE 期

Month 24 時点で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者では、GSRS の 5 つの下位尺度のうち 4 つに平均スコアの改善が見られた。下位尺度「下痢」及び「消化不良」に、本剤-本剤群ではベースラインから、プラセボ-本剤群では Month 6 から統計学的に有意な（95% CI が 0 を含まない）平均スコアの改善が見られた（ベースライン時に正常であった被験者を除いて併合した変化量：「下痢」−1.0、「消化不良」−0.5）。

19.3.3.5　白血球中 α-Gal A

19.3.3.5.1　　ステージ 1

事前に規定した解析

ITT 集団で本剤群の男性被験者では、ベースライン（Visit 1）から Month 1（Visit 2）まで白血球中 α-Gal A 活性の中央値に増大する傾向が見られた（変化量の中央値：0.37 nmol/h/mg）。白血球中 α-Gal A 活性の中央値のベースラインからの増大は Month 6（Visit 4）時点では維持されなかった（変化量の中央値：0.06 nmol/h/mg）。

事後解析

ITT 集団の本剤群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、ベースライン（Visit 1）から Month 1（Visit 2）まで白血球中 α-Gal A 活性の中央値に増大が見られた（変化量の中央値：1.1 nmol/h/mg）。白血球中 α-Gal A 活性の中央値のベースラインからの増大は Month 6（Visit 4）時点でも維持された（変化量の中央値：1.1 nmol/h/mg）。

19.3.3.5.2　　ステージ 2

事前に規定した解析

感度分析の結果、プラセボ-本剤群の本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する男性被験者では、本剤に切り替え後の Month 6（Visit 4）から Month 7（Visit 5）まで白血球中 α-Gal A 活性の中央値に増大が見られた（変化量の中央値：2.7 nmol/h/mg）。プラセボ-本剤群での白血球中 α-

Gal A 活性の中央値の Month 6（Visit 4）から増大は、Month 12（Visit 7）時点でも維持された（変化量の中央値：2.2 nmol/h/mg）。

19.3.3.5.3　　OLE 期

事前に規定した解析

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、ベースライン（Visit 1）から Month 24（Visit 10）まで白血球中 α-Gal A 活性の中央値に増大が見られた（変化量の中央値：2.6 nmol/h/mg）。

19.3.3.6　　血漿中 lyso-Gb_3（探索的有効性評価項目）

19.3.3.6.1　　ステージ 1

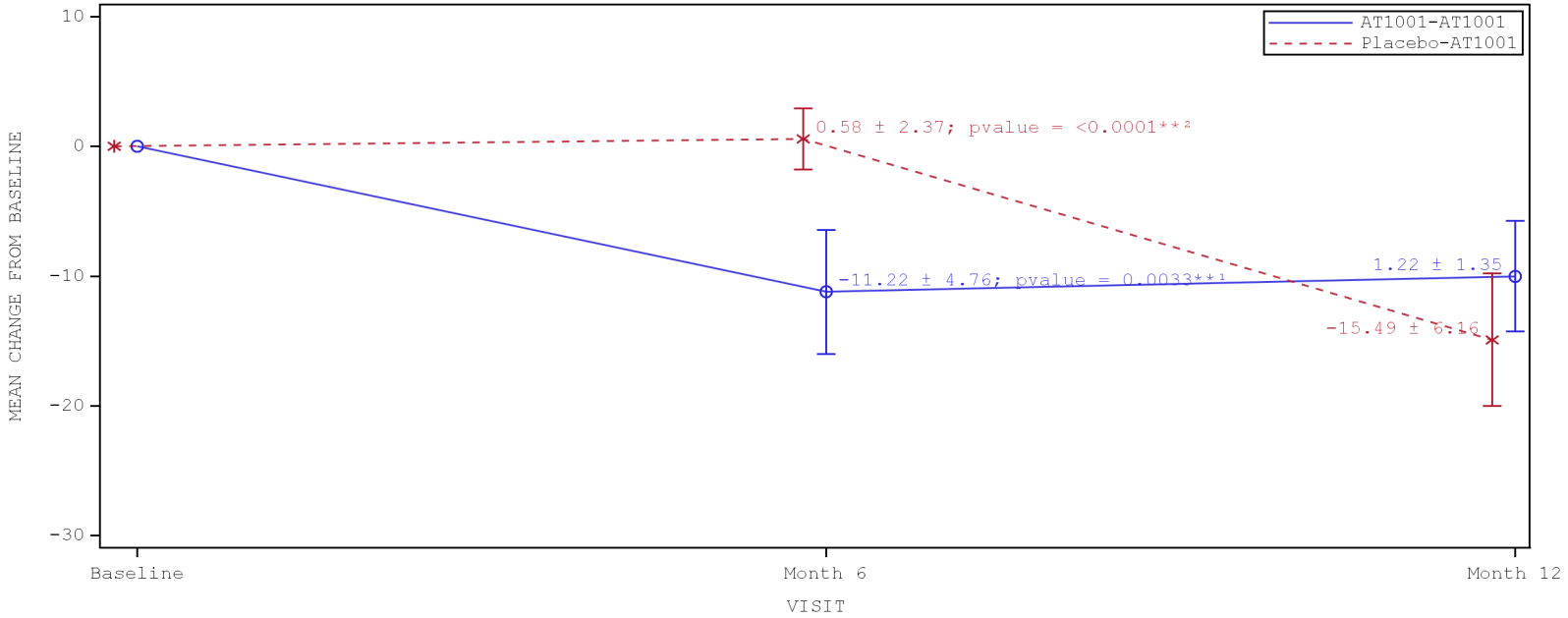
ITT 集団で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有し、検体が測定可能であった被験者において、本剤群ではプラセボと比較して血漿中 lyso-Gb_3 にベースライン（Visit 1）から Month 6（Visit 4）まで統計学的に有意に大きな減少が認められた（最小二乗平均の差：−11.4 nmol/L、$p = 0.003$）（図 2.7.6.19 - 2）。血漿中 lyso-Gb_3 はベースライン（Visit 1）から Month 6（Visit 4）まで本剤群では減少したが、プラセボ群では減少しなかった（それぞれ変化量の最小二乗平均：本剤群−10.58 nmol/L、プラセボ群 0.83 nmol/L）。

19.3.3.6.2　　ステージ 2

ITT 集団で本剤に反応性がある *GLA* 変異型を有し、検体が測定可能であったプラセボ-本剤群の被験者において、Month 6（Visit 4）から Month 12（Visit 7）まで血漿中 lyso-Gb_3 は減少した（平均変化量：−15.5 nmol/L）（図 2.7.6.19 - 2）。ANCOVA モデルを用いた場合、ステージ 2 ではステージ 1 と比較して血漿中 lyso-Gb_3 に統計学的に有意に大きな減少が認められた（ステージ 2 での変化量とステージ 1 での変化量の平均値の差：−16.1 nmol/L、$p < 0.0001$）。

ステージ 2 の期間中、本剤-本剤群の本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者では、ステージ 1 終了時点に測定された血漿中 lyso-Gb_3 の値が低いまま維持された（図 2.7.6.19 - 2）。

図 2.7.6.19 - 2　　AT1001-011 試験：ベースライン（Visit 1）から Month 6（Visit 4）及び Month 6（Visit 4）から Month 12（Visit 7）までの血漿中 lyso-Gb_3 の変化量（本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する ITT 集団）



Source: m5.3.5.1.2 CSR Figure 11.2

ANCOVA = analysis of covariance; AT1001 = migalastat; ITT = Intent-to-Treat; lyso-Gb_3 = globotriaosylsphingosine.

* Significant at the 0.050 level; ** significant at the 0.010 level.

[1]ANCOVA comparing migalastat with placebo in Stage 1.

[2]ANCOVA comparing the change from Month 6 (Visit 4) to Month 12 (Visit 7) with the change from Baseline (Visit 1) to Month 6 (Visit 4) in subjects switching from placebo to migalastat (placebo-migalastat group).

Notes:　Plasma lyso-Gb_3 was assessed in only subjects with available samples.　Subjects 1101-008 and 4001-010 are excluded from this figure.　Subject 1101-008 was excluded because the subject's baseline value was biologically implausible for a female subject.　Subject 4001-010 was excluded because the subject had a non-amenable mutation.

Error bars are SEM.　Subjects in placebo-migalastat group switched to migalastat at Month 6 (Visit 4).

19.4 安全性の結果

19.4.1　曝露状況

試験全体では、安全性解析対象集団の計 66 例での治験薬への曝露期間の中央値は 23.72 ヵ月であった（表 2.7.6.19 - 10）。治験薬への曝露期間は、投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.19 - 10　　AT1001-011 試験：全曝露期間（安全性解析対象集団）

		Treatment Group		
Parameter	Statistic	Migalastat-Migalastat	Placebo-Migalastat	Total
Number of Subjects in the Safety Population	N	34	33	67
Total Exposure (Months)	n	34	32	66
Overall Study[a]	Mean	21.67	22.56	22.10
	SD	5.284	6.630	5.945
	Median	23.70	23.74	23.72
	Min, Max	5.7, 25.6	1.2, 34.6	1.2, 34.6

Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 12.1.

[a] Overall study total exposure is defined as: ((Last study dose date – first study dose date) + 1) * 12 / 365.25.

19.4.1.1　　ステージ 1

ステージ 1 では、安全性解析対象集団の計 66 例での治験薬への曝露期間の中央値は 5.96 ヵ月であった（表 2.7.6.19 - 11）。治験薬への曝露期間は、投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.19 - 11　　AT1001-011 試験：曝露期間（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	Treatment Group		Total
		Migalastat	Placebo	
Number of Subjects in the Safety Population	N	34	33	67
Extent of Exposure (Months)	n	34	32	66
Stage 1[a]	Mean	5.91	6.11	6.01
	SD	0.214	1.455	1.021
	Median	5.95	6.01	5.96
	Min, Max	5.3, 6.3	1.2, 11.0	1.2, 11.0

Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 12.2

[a] Stage 1 extent of exposure is defined as: ((Last stage 1 dose date – first stage 1 dose date) + 1) * 12 / 365.25.

19.4.1.2　　ステージ 2

ステージ 2 では、安全性解析対象集団の計 63 例での治験薬への曝露期間の中央値は 5.95 ヵ月であった（表 2.7.6.19 - 12）。治験薬への曝露期間は、投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.19 - 12　　AT1001-011 試験：曝露期間（ステージ 2 の集団）

Parameter	Statistic	Treatment Group		Total
		Migalastat-Migalastat	Placebo-Migalastat	
Number of Subjects in the Stage 2 Population	N	33	30	63
Extent of Exposure (Months)	n	33	30	63
Stage 2[a]	Mean	5.83	5.80	5.82
	SD	0.587	1.032	0.822
	Median	5.95	5.90	5.95
	Min, Max	3.2, 6.5	1.1, 7.5	1.1, 7.5

Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 12.3

[a] Stage 2 extent of exposure is defined as: ((Last stage 2 open-label dose date – first stage 2 open-label dose date) + 1) * 12 / 365.25.

19.4.1.3　　OLE 期

OLE 期では、OLE 集団の計 57 例での治験薬への曝露期間の中央値は 11.93 ヵ月であった（表 2.7.6.19 - 13）。治験薬への曝露期間は、投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.19 - 13　　AT1001-011 試験：曝露期間（OLE 集団）

Parameter	Statistic	Treatment Group: Migalastat-Migalastat	Treatment Group: Placebo-Migalastat	Total
Number of Subjects in the Open-Label Extension Population	N	29	28	57
Extent of Exposure (Months)	n	29	28	57
Open-Label Extension [a]	Mean	11.75	12.46	12.10
	SD	1.878	2.201	2.056
	Median	11.93	11.91	11.93
	Min, Max	2.4, 13.6	10.1, 22.6	2.4, 22.6

Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 12.4
[a] Open-Label Extension extent of exposure is defined as: ((Last Open-Label Extension dose date – first Open-Label Extension dose date) + 1) * 12 / 365.25.

19.4.2　有害事象

ステージ 1、ステージ 2、OLE 期における試験治療下で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.19 - 14、表 2.7.6.19 - 15 及び表 2.7.6.19 - 16 にそれぞれ示した。

本剤 150 mg QOD 投与はステージ 1（6 ヵ月）、ステージ 2（6 ヵ月）及び OLE 期（12 ヵ月）をとおして、おおむね安全で忍容性も良好であった。

ステージ 1 の期間中、試験治療下で発現した有害事象（Treatment-emergent adverse event、以下、TEAE とする）は全体的に本剤群とプラセボ群間で類似していた。本剤群ではプラセボ群と比較して発現頻度が高かった TEAE のうち、最も高頻度に報告された TEAE は、頭痛（本剤群 35%、ERT 群 21%）及び鼻咽頭炎（本剤群 18%、ERT 群 6%）であった（表 2.7.6.19 - 17）。ステージ 2 の期間中、全体で最も高頻度に報告された TEAE は頭痛（14%）及び処置による疼痛（11%）であった（表 2.7.6.19 - 18）。OLE 期では全体で最も高頻度に発現した TEAE は蛋白尿（16%）、頭痛（11%）及び気管支炎（11%）であった（表 2.7.6.19 - 19）。大部分の TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。

ステージ 1 の期間中、本剤群ではプラセボ群と比較して発現が高く、治験薬と関連ありと判定された TEAE は悪心、下痢、体重増加、斜頸及び錯感覚（いずれも本剤群 6%、プラセボ群 0%）であった。ステージ 2 の期間中、プラセボから本剤に切り替えた被験者（10%）では、ステージ 1 から本剤を投与された被験者と比較して発現頻度が高く、治験薬と関連ありと判定された TEAE は頭痛のみであった（プラセボ-本剤群：10%、本剤-本剤：0%）。OLE 期では 5%を超えて報告された治験薬と関連ありと判定された TEAE はなかった。

因果関係を問わない TEAE をステージ 1、2 及び OLE 期は表 2.7.6.19 - 20、表 2.7.6.19 - 21 及び表 2.7.6.19 - 22 に、因果関係が否定できない TEAE をステージ 1、2 及び OLE 期は表 2.7.6.19 - 23、表 2.7.6.19 - 24 及び表 2.7.6.19 - 25 にそれぞれに示した。

19.4.3　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

19.4.3.1　　死亡

本試験中に死亡した被験者はいなかった。

19.4.3.2　　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象はステージ 1 の期間中に計 6 例、ステージ 2 期間中に計 5 例及び OLE 期に計 11 例の被験者に発現した。疲労及び錯覚感の 2 つの重篤な有害事象のみが治験薬と関連の可能性ありと判定された。両事象は OLE 期に同一被験者に発現し、いずれも回復に至った。ステージ 1 の期間中、本剤群で重篤な有害事象を発現した被験者の割合はプラセボ群と比較してより少なかった（本剤群 6%、プラセボ群 12%）。重篤な有害事象に顕著な投与群間差は認められず、2 例以上の被験者から報告された事象はなかった。ステージ 2 及び OLE 期では重篤な有害事象の発現割合は低かった。これら被験者の叙述は本項 19.6.2 に記載した。

19.4.3.3　　その他の重要な有害事象

TEAE により試験を中止した被験者は 2 例のみであり、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された重篤な有害事象による中止であった。中止基準（血清クレアチニンの 30%増加、心駆出率の 25%減少又は後遺症を伴う脳血管イベント）に該当した被験者はいなかった。

- プラセボ-本剤群の被験者番号 2002-002 は、ステージ 1 の期間中の 2011 年 7 月（Day 232）に発現した「未分化大細胞型リンパ腫（T 細胞およびヌル細胞型）」により試験を中止した。本事象は軽度と報告され、治験薬と関連の可能性は低いと判定された。治験薬の投与はステージ 2 の期間中、本事象のため中止された。本事象は 2012 年 6 月 12 日に回復したが後遺症が残った。
- 本剤-本剤群の被験者番号 1601-009 は、ステージ 2 の期間中に、「筋萎縮性側索硬化症」により試験を中止した。

19.4.4　臨床検査値

臨床検査において関連のある投与群間差は見られなかった。

19.4.5　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見

心電図の全パラメータにおいて関連のある投与群間差は見られなかった。解析の結果、バイタルサイン及び身体所見において本剤による臨床的に重要な影響はなかった。

19.5 結論

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、最長 24 ヵ月にわたり本剤を投与した結果、2 つの疾患性基質である IC GL-3 及び血漿中 lyso-Gb_3 に統計学的に有意な減少と効果の持続がみられ、腎機能の安定化及び消化管症状の改善も見られた。本剤 150 mg QOD 投与はおおむね安全で忍容性も良好であった。

19.6 付録

19.6.1　TEAE

表 2.7.6.19 - 14　　AT1001-011 試験：ステージ 1：有害事象の要約（安全性解析対象集団）

		Treatment Group	
Parameter	Statistic	Migalastat	Placebo
Number of Subjects in the Safety Population	N	34	33
Number of TEAEs	n	204	142
Number of Subjects with TEAEs	n (%)	31 (91)	30 (91)
Number of Subjects with Related TEAEs	n (%)	15 (44)	9 (27)
Number of Subjects with Severe TEAEs	n (%)	3 (9)	2 (6)
Number of Subjects with Treatment-Emergent SAEs	n (%)	2 (6)	4 (12)
Number of Subjects Discontinued due to TEAEs	n (%)	0	1 (3)
Number of Subjects with AEs Leading to Death	n (%)	0	0

Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 12.5

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE = serious adverse event; 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.

Adverse events were considered treatment emergent if the event started on or after the first dose of study drug or had an unknown/not reported onset date until last dose date.

Related AEs included AEs assessed as definitely, probably, or possibly related to study drug.

Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population.

表 2.7.6.19 - 15 AT1001-011 試験：ステージ 2：有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	Treatment Group: Migalastat-Migalastat	Treatment Group: Placebo-Migalastat	Total
Number of Subjects in the Stage 2 Population	N	33	30	63
Number of TEAEs	n	132	108	240
Number of Subjects with TEAEs	n (%)	26 (79)	24 (80)	50 (79)
Number of Subjects with Related TEAEs	n (%)	4 (12)	8 (27)	12 (19)
Number of Subjects with Severe TEAEs	n (%)	4 (12)	2 (7)	6 (10)
Number of Subjects with Treatment Emergent SAEs	n (%)	3 (9)	2 (7)	5 (8)
Number of Subjects Discontinued due to TEAEs	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Number of Subjects with AEs Leading to Death	n (%)	0	0	0

Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 12.6

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE = serious adverse event; 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 2 study drug administration (treatment emergent) and before the first open-label extension dose date.

Adverse events were considered treatment emergent if the event started on or after the first dose of study drug or had an unknown/not reported onset date until last dose date.

Related AEs included AEs assessed as definitely, probably, or possibly related to study drug.

Percentages are based on the number of subjects in the Stage 2 Population.

表 2.7.6.19 - 16　　AT1001-011 試験：OLE 期：有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	Treatment Group: Migalastat-Migalastat	Treatment Group: Placebo-Migalastat	Total
Number of Subjects in the Open-Label Extension Population	N	29	28	57
Number of TEAEs	n	99	143	242
Number of Subjects with TEAEs	n (%)	24 (83)	24 (86)	48 (84)
Number of Subjects with Related TEAEs	n (%)	5 (17)	7 (25)	12 (21)
Number of Subjects with Severe TEAEs	n (%)	3 (10)	4 (14)	7 (12)
Number of Subjects with Treatment Emergent SAEs	n (%)	5 (17)	6 (21)	11 (19)
Number of Subjects Discontinued due to TEAEs	n (%)	0	0	0
Number of Subjects with AEs Leading to Death	n (%)	0	0	0

Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 12.7

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE = serious adverse event; 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 open-label extension study drug administration (treatment emergent).

Adverse events were considered treatment emergent if the event started on or after the first dose of study drug or had an unknown/not reported onset date until last dose date.

Related AEs included AEs assessed as definitely, probably, or possibly related to study drug.

Percentages are based on the number of subjects in the Open-Label Extension Population.

表 2.7.6.19 - 17 AT1001-011 試験：ステージ 1：いずれかの投与群に 10%以上発現した TEAE の発現割合（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group Migalastat	 Placebo
Number of Subjects in the Safety Population		N	34	33
Number of TEAEs		n	204	142
Number of Subjects with TEAEs		n (%)	31 (91)	30 (91)
Headache	頭痛	n (%)	12 (35)	7 (21)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	n (%)	6 (18)	2 (6)
Fatigue	疲労	n (%)	4 (12)	4 (12)
Paraesthesia	錯感覚	n (%)	4 (12)	4 (12)
Nausea	悪心	n (%)	4 (12)	2 (6)
Pyrexia	発熱	n (%)	4 (12)	1 (3)
Pain in Extremity	四肢痛	n (%)	0	4 (12)

Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 12.8

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.

表 2.7.6.19 - 18　AT1001-011 試験：ステージ 2：いずれかの投与群に 10%以上発現した TEAE の発現割合（ステージ 2 の集団）

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group Migalastat-Migalastat	 Placebo-Migalastat	 Total
Number of Subjects in the Stage 2 Population		N	33	30	63
Number of TEAEs		n	132	108	240
Number of Subjects with TEAEs		n (%)	26 (79)	24 (80)	50 (79)
Headache	頭痛	n (%)	4 (12)	5 (17)	9 (14)
Procedural Pain	処置による疼痛	n (%)	4 (12)	3 (10)	7 (11)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	n (%)	2 (6)	3 (10)	5 (8)
Arthralgia	関節痛	n (%)	1 (3)	3 (10)	4 (6)
Tachycardia	頻脈	n (%)	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.

表 2.7.6.19 - 19 AT1001-011 試験：OLE 期：いずれかの投与群に 10%以上発現した TEAE の発現割合（OLE 集団）

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group Migalastat-Migalastat	 Placebo-Migalastat	 Total
Number of Subjects in the Open-Label Extension Population		N	29	28	57
Number of TEAEs		n	99	143	242
Number of Subjects with TEAEs		n (%)	24 (83)	24 (86)	48 (84)
Proteinuria	蛋白尿	n (%)	4 (14)	5 (18)	9 (16)
Bronchitis	気管支炎	n (%)	3 (10)	3 (11)	6 (11)
Headache	頭痛	n (%)	3 (10)	3 (11)	6 (11)

Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 12.10

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.

表 2.7.6.19 - 20　AT1001-011 試験：ステージ 1：試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001	 Placebo-AT1001
Number of Subjects in the Safety Population		N	34	33
Number of Treatment Emergent Adverse Events		n	204	142
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events		n (%)	31 (91)	30 (91)
Blood And Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	n (%)	1 (3)	0
Increased Tendency To Bruise	内出血発生の増加傾向	n (%)	1 (3)	0
Cardiac Disorders	心臓障害	n (%)	5 (15)	4 (12)
Atrial Fibrillation	心房細動	n (%)	2 (6)	0
Tachycardia	頻脈	n (%)	1 (3)	1 (3)
Atrioventricular Block First Degree	第一度房室ブロック	n (%)	0	1 (3)
Bundle Branch Block Right	右脚ブロック	n (%)	1 (3)	0
Cardiomyopathy	心筋症	n (%)	1 (3)	0
Dilatation Atrial	心房拡張	n (%)	0	1 (3)
Mitral Valve Incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	n (%)	1 (3)	0
Palpitations	動悸	n (%)	0	1 (3)
Sinus Arrhythmia	洞性不整脈	n (%)	1 (3)	0
Ventricular Hypokinesia	心室壁運動低下	n (%)	1 (3)	0
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	n (%)	6 (18)	5 (15)
Vertigo	回転性めまい	n (%)	2 (6)	3 (9)
Auricular Perichondritis	耳介軟骨膜炎	n (%)	1 (3)	0
Deafness Bilateral	両耳難聴	n (%)	0	1 (3)
Deafness Neurosensory	感音性難聴	n (%)	1 (3)	0
Ear Discomfort	耳不快感	n (%)	1 (3)	0
Ear Pain	耳痛	n (%)	0	1 (3)

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001	 Placebo-AT1001
Hypoacusis	聴力低下	n (%)	1 (3)	0
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	n (%)	13 (38)	13 (39)
Nausea	悪心	n (%)	4 (12)	2 (6)
Constipation	便秘	n (%)	2 (6)	2 (6)
Diarrhoea	下痢	n (%)	3 (9)	1 (3)
Dry Mouth	口内乾燥	n (%)	2 (6)	2 (6)
Abdominal Distension	腹部膨満	n (%)	2 (6)	1 (3)
Vomiting	嘔吐	n (%)	1 (3)	2 (6)
Abdominal Discomfort	腹部不快感	n (%)	1 (3)	1 (3)
Abdominal Pain	腹痛	n (%)	1 (3)	1 (3)
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	n (%)	2 (6)	0
Dental Caries	齲歯	n (%)	1 (3)	1 (3)
Dyspepsia	消化不良	n (%)	1 (3)	1 (3)
Abdominal Tenderness	腹部圧痛	n (%)	1 (3)	0
Defaecation Urgency	便意切迫	n (%)	1 (3)	0
Epigastric Discomfort	心窩部不快感	n (%)	0	1 (3)
Gastrointestinal Motility Disorder	消化管運動障害	n (%)	0	1 (3)
Gastrooesophageal Reflux Disease	胃食道逆流性疾患	n (%)	0	1 (3)
Haemorrhoids	痔核	n (%)	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	n (%)	14 (41)	10 (30)
Fatigue	疲労	n (%)	4 (12)	4 (12)
Pyrexia	発熱	n (%)	4 (12)	1 (3)
Asthenia	無力症	n (%)	2 (6)	1 (3)
Chest Pain	胸痛	n (%)	1 (3)	1 (3)
Pain	疼痛	n (%)	1 (3)	1 (3)
Catheter Site Pain	カテーテル留置部位疼痛	n (%)	1 (3)	0
Chest Discomfort	胸部不快感	n (%)	1 (3)	0

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001	 Placebo-AT1001
Cyst	嚢胞	n (%)	0	1 (3)
Feeling Hot	熱感	n (%)	1 (3)	0
Hyperthermia	高熱	n (%)	1 (3)	0
Inflammation	炎症	n (%)	1 (3)	0
Influenza Like Illness	インフルエンザ様疾患	n (%)	0	1 (3)
Irritability	易刺激性	n (%)	1 (3)	0
Local Swelling	局所腫脹	n (%)	0	1 (3)
Temperature Intolerance	温度変化不耐症	n (%)	0	1 (3)
Tenderness	圧痛	n (%)	1 (3)	0
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	n (%)	19 (56)	13 (39)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	n (%)	6 (18)	2 (6)
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	n (%)	2 (6)	3 (9)
Influenza	インフルエンザ	n (%)	0	3 (9)
Cystitis	膀胱炎	n (%)	2 (6)	0
Urinary Tract Infection	尿路感染	n (%)	2 (6)	0
Abscess Limb	四肢膿瘍	n (%)	0	1 (3)
Bacterial Infection	細菌感染	n (%)	0	1 (3)
Bacteriuria	細菌尿	n (%)	1 (3)	0
Blister Infected	感染性水疱	n (%)	0	1 (3)
Bronchitis	気管支炎	n (%)	1 (3)	0
Cellulitis	蜂巣炎	n (%)	0	1 (3)
Fungal Infection	真菌感染	n (%)	1 (3)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	n (%)	0	1 (3)
Herpes Simplex	単純ヘルペス	n (%)	1 (3)	0
Infected Cyst	感染性嚢腫	n (%)	0	1 (3)
Kidney Infection	腎感染	n (%)	1 (3)	0
Meningitis Viral	ウイルス性髄膜炎	n (%)	0	1 (3)
Oral Fungal Infection	口腔真菌感染	n (%)	1 (3)	0

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001	 Placebo-AT1001
Pilonidal Cyst	毛巣嚢胞	n (%)	1 (3)	0
Post Procedural Infection	処置後感染	n (%)	1 (3)	0
Pyelonephritis	腎盂腎炎	n (%)	1 (3)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	n (%)	1 (3)	0
Tooth Abscess	歯膿瘍	n (%)	1 (3)	0
Tooth Infection	歯感染	n (%)	1 (3)	0
Urinary Tract Infection Fungal	真菌性尿路感染	n (%)	1 (3)	0
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	n (%)	7 (21)	6 (18)
Overdose	過量投与	n (%)	2 (6)	1 (3)
Procedural Pain	処置による疼痛	n (%)	2 (6)	1 (3)
Post Procedural Complication	処置後合併症	n (%)	2 (6)	0
Foot Fracture	足骨折	n (%)	0	1 (3)
Incorrect Dose Administered	誤用量投与	n (%)	0	1 (3)
Injury	損傷	n (%)	0	1 (3)
Limb Injury	四肢損傷	n (%)	0	1 (3)
Post Procedural Haematoma	処置後血腫	n (%)	1 (3)	0
Post Procedural Haemorrhage	処置後出血	n (%)	0	1 (3)
Post-Traumatic Pain	外傷後疼痛	n (%)	0	1 (3)
Stress Fracture	ストレス骨折	n (%)	0	1 (3)
Investigations	臨床検査	n (%)	9 (26)	7 (21)
Weight Increased	体重増加	n (%)	2 (6)	1 (3)
Bacterial Test	細菌検査	n (%)	1 (3)	0
Blood Creatinine Increased	血中クレアチニン増加	n (%)	0	1 (3)
Blood Glucose Increased	血中ブドウ糖増加	n (%)	0	1 (3)
Blood Pressure Increased	血圧上昇	n (%)	1 (3)	0
Blood Urine Present	尿中血陽性	n (%)	0	1 (3)
Body Temperature Increased	体温上昇	n (%)	0	1 (3)

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001	 Placebo-AT1001
Crystal Urine Present	尿中結晶陽性	n (%)	1 (3)	0
Ecg Signs Of Ventricular Hypertrophy	心室肥大の心電図所見	n (%)	0	1 (3)
Electrocardiogram Abnormal	心電図異常	n (%)	0	1 (3)
Electrocardiogram Pr Shortened	心電図ＰＲ短縮	n (%)	1 (3)	0
Electrocardiogram T Wave Inversion	心電図Ｔ波逆転	n (%)	1 (3)	0
Glucose Urine Present	尿中ブドウ糖陽性	n (%)	1 (3)	0
Haemoglobin Decreased	ヘモグロビン減少	n (%)	0	1 (3)
Neutrophil Count Decreased	好中球数減少	n (%)	0	1 (3)
Qrs Axis Abnormal	ＱＲＳ軸異常	n (%)	0	1 (3)
Red Blood Cells Urine	尿中赤血球	n (%)	1 (3)	0
Urine Leukocyte Esterase	尿中白血球エステラーゼ	n (%)	1 (3)	0
White Blood Cell Count Decreased	白血球数減少	n (%)	1 (3)	0
Wound Healing Normal	創傷治癒正常	n (%)	1 (3)	0
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	n (%)	2 (6)	4 (12)
Iron Deficiency	鉄欠乏	n (%)	1 (3)	1 (3)
Vitamin D Deficiency	ビタミンＤ欠乏	n (%)	1 (3)	1 (3)
Dehydration	脱水	n (%)	0	1 (3)
Increased Appetite	食欲亢進	n (%)	0	1 (3)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	n (%)	7 (21)	7 (21)
Muscle Spasms	筋痙縮	n (%)	1 (3)	3 (9)
Pain In Extremity	四肢痛	n (%)	0	4 (12)
Back Pain	背部痛	n (%)	3 (9)	0
Myalgia	筋肉痛	n (%)	2 (6)	1 (3)
Arthralgia	関節痛	n (%)	0	2 (6)
Neck Pain	頚部痛	n (%)	1 (3)	1 (3)
Torticollis	斜頚	n (%)	2 (6)	0
Musculoskeletal Discomfort	筋骨格不快感	n (%)	0	1 (3)

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001	 Placebo-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）	n (%)	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	n (%)	0	1 (3)
Fibrous Histiocytoma	線維性組織球腫	n (%)	1 (3)	0
Lipoma	脂肪腫	n (%)	1 (3)	0
Nervous System Disorders	神経系障害	n (%)	17 (50)	11 (33)
Headache	頭痛	n (%)	12 (35)	7 (21)
Paraesthesia	錯感覚	n (%)	4 (12)	4 (12)
Dizziness	浮動性めまい	n (%)	2 (6)	1 (3)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	n (%)	2 (6)	0
Clumsiness	不器用	n (%)	0	1 (3)
Disturbance In Attention	注意力障害	n (%)	1 (3)	0
Hyperaesthesia	知覚過敏	n (%)	1 (3)	0
Lethargy	嗜眠	n (%)	1 (3)	0
Migraine	片頭痛	n (%)	0	1 (3)
Migraine With Aura	前兆を伴う片頭痛	n (%)	1 (3)	0
Poor Quality Sleep	睡眠の質低下	n (%)	0	1 (3)
Syncope	失神	n (%)	0	1 (3)
Upper Motor Neurone Lesion	上位運動ニューロンの病変	n (%)	0	1 (3)
Psychiatric Disorders	精神障害	n (%)	4 (12)	5 (15)
Insomnia	不眠症	n (%)	3 (9)	2 (6)
Anxiety	不安	n (%)	1 (3)	1 (3)
Depression	うつ病	n (%)	1 (3)	0
Mood Altered	気分変化	n (%)	0	1 (3)
Sleep Disorder	睡眠障害	n (%)	0	1 (3)

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001	 Placebo-AT1001
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	n (%)	4 (12)	4 (12)
Haematuria	血尿	n (%)	3 (9)	0
Hydronephrosis	水腎症	n (%)	1 (3)	0
Hypertonic Bladder	緊張性膀胱	n (%)	0	1 (3)
Leukocyturia	白血球尿	n (%)	1 (3)	0
Nephrolithiasis	腎結石症	n (%)	0	1 (3)
Nephropathy	腎症	n (%)	0	1 (3)
Pyuria	膿尿	n (%)	0	1 (3)
Renal Impairment	腎機能障害	n (%)	1 (3)	0
Urine Abnormality	尿異常	n (%)	0	1 (3)
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	n (%)	2 (6)	2 (6)
Menorrhagia	月経過多	n (%)	1 (3)	1 (3)
Amenorrhoea	無月経	n (%)	0	1 (3)
Dysmenorrhoea	月経困難症	n (%)	1 (3)	0
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	n (%)	10 (29)	4 (12)
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	n (%)	3 (9)	2 (6)
Epistaxis	鼻出血	n (%)	3 (9)	1 (3)
Cough	咳嗽	n (%)	3 (9)	0
Dyspnoea	呼吸困難	n (%)	1 (3)	1 (3)
Nasal Congestion	鼻閉	n (%)	1 (3)	0
Rhinorrhoea	鼻漏	n (%)	1 (3)	0
Sneezing	くしゃみ	n (%)	1 (3)	0
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	n (%)	2 (6)	5 (15)
Dry Skin	皮膚乾燥	n (%)	1 (3)	1 (3)
Rash	発疹	n (%)	1 (3)	1 (3)
Angiokeratoma	被角血管腫	n (%)	0	1 (3)

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001	 Placebo-AT1001
Erythema	紅斑	n (%)	0	1 (3)
Rash Macular	斑状皮疹	n (%)	0	1 (3)
Skin Burning Sensation	皮膚灼熱感	n (%)	0	1 (3)
Vascular Disorders	血管障害	n (%)	0	3 (9)
Haematoma	血腫	n (%)	0	1 (3)
Hypotension	低血圧	n (%)	0	1 (3)
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	n (%)	0	1 (3)
Varicose Vein	静脈瘤	n (%)	0	1 (3)

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.
Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 14.3.1.2.1-1

表 2.7.6.19 - 21　AT1001-011 試験：ステージ 2 非盲検下：試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象（ステージ 2 の非盲検集団）

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001	 Placebo-AT1001	 Total
Number of Subjects in the Stage 2 Open-Label Population		N	33	30	63
Number of Treatment Emergent Adverse Events		n	132	108	240
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events		n (%)	26 (79)	24 (80)	50 (79)
Blood And Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Anaemia	貧血	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Cardiac Disorders	心臓障害	n (%)	4 (12)	3 (10)	7 (11)
Tachycardia	頻脈	n (%)	0	3 (10)	3 (5)
Atrial Fibrillation	心房細動	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Bradycardia	徐脈	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Palpitations	動悸	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Ventricular Tachycardia	心室性頻脈	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	n (%)	1 (3)	2 (7)	3 (5)
Vertigo	回転性めまい	n (%)	1 (3)	2 (7)	3 (5)
Eye Disorders	眼障害	n (%)	2 (6)	0	2 (3)
Cataract	白内障	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Presbyopia	老視	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	n (%)	7 (21)	7 (23)	14 (22)
Diarrhoea	下痢	n (%)	3 (9)	2 (7)	5 (8)
Abdominal Pain	腹痛	n (%)	2 (6)	1 (3)	3 (5)
Abdominal Discomfort	腹部不快感	n (%)	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Abdominal Distension	腹部膨満	n (%)	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	n (%)	0	2 (7)	2 (3)
Faecal Incontinence	便失禁	n (%)	0	2 (7)	2 (3)
Nausea	悪心	n (%)	0	2 (7)	2 (3)

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001	 Placebo-AT1001	 Total
Abdominal Pain Lower	下腹部痛	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Constipation	便秘	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Defaecation Urgency	便意切迫	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Flatulence	鼓腸	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Gingival Bleeding	歯肉出血	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Toothache	歯痛	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Vomiting	嘔吐	n (%)	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	n (%)	5 (15)	5 (17)	10 (16)
Fatigue	疲労	n (%)	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Non-Cardiac Chest Pain	非心臓性胸痛	n (%)	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Chest Discomfort	胸部不快感	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Face Oedema	顔面浮腫	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Malaise	倦怠感	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Pain	疼痛	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Pyrexia	発熱	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Sense Of Oppression	苦悶感	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Temperature Intolerance	温度変化不耐症	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Immune System Disorders	免疫系障害	n (%)	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Drug Hypersensitivity	薬物過敏症	n (%)	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	n (%)	13 (39)	9 (30)	22 (35)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	n (%)	2 (6)	3 (10)	5 (8)
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	n (%)	3 (9)	2 (7)	5 (8)
Urinary Tract Infection	尿路感染	n (%)	2 (6)	1 (3)	3 (5)
Sinusitis	副鼻腔炎	n (%)	2 (6)	0	2 (3)
Asymptomatic Bacteriuria	無症候性細菌尿	n (%)	1 (3)	0	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001	 Placebo-AT1001	 Total
Bronchitis	気管支炎	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Ear Infection	耳感染	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Ear Infection Staphylococcal	ブドウ球菌性耳感染	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Labyrinthitis	迷路炎	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Oral Fungal Infection	口腔真菌感染	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Otitis Media	中耳炎	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Tonsillitis	扁桃炎	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Vulvovaginal Mycotic Infection	外陰腟真菌感染	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	n (%)	10 (30)	7 (23)	17 (27)
Procedural Pain	処置による疼痛	n (%)	4 (12)	3 (10)	7 (11)
Incorrect Dose Administered	誤用量投与	n (%)	2 (6)	1 (3)	3 (5)
Ligament Injury	靱帯損傷	n (%)	2 (6)	0	2 (3)
Contusion	挫傷	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Heat Oedema	熱性浮腫	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Injury	損傷	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Joint Dislocation	関節脱臼	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Laceration	裂傷	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Limb Injury	四肢損傷	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Muscle Strain	肉離れ	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Post Procedural Complication	処置後合併症	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Post Procedural Haematuria	処置後血尿	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Procedural Nausea	処置による悪心	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Radiation Skin Injury	放射線皮膚損傷	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Investigations	臨床検査	n (%)	3 (9)	6 (20)	9 (14)
Bacterial Test	細菌検査	n (%)	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Blood Glucose Increased	血中ブドウ糖増加	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Blood Pressure Increased	血圧上昇	n (%)	0	1 (3)	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001	 Placebo-AT1001	 Total
Blood Urine Present	尿中血陽性	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Coagulation Time Prolonged	凝固時間延長	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Creatinine Urine Decreased	尿中クレアチニン減少	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Crystal Urine Present	尿中結晶陽性	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Electrocardiogram Abnormal	心電図異常	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Electrocardiogram Qt Prolonged	心電図ＱＴ延長	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Electrocardiogram T Wave Amplitude Decreased	心電図Ｔ波振幅減少	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Hepatic Enzyme Increased	肝酵素上昇	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
International Normalised Ratio Decreased	ＩＮＲ減少	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Lymph Node Palpable	リンパ節触知	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Monocyte Count Decreased	単球数減少	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Neutrophil Count Decreased	好中球数減少	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
White Blood Cell Count Decreased	白血球数減少	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	n (%)	2 (6)	1 (3)	3 (5)
Decreased Appetite	食欲減退	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Folate Deficiency	葉酸欠乏	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Vitamin D Deficiency	ビタミンＤ欠乏	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	n (%)	10 (30)	6 (20)	16 (25)
Arthralgia	関節痛	n (%)	1 (3)	3 (10)	4 (6)
Neck Pain	頚部痛	n (%)	2 (6)	1 (3)	3 (5)
Back Pain	背部痛	n (%)	2 (6)	0	2 (3)
Muscle Spasms	筋痙縮	n (%)	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Musculoskeletal Pain	筋骨格痛	n (%)	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Pain In Extremity	四肢痛	n (%)	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Arthritis	関節炎	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Bone Cyst	骨嚢腫	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Musculoskeletal Discomfort	筋骨格不快感	n (%)	1 (3)	0	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001	 Placebo-AT1001	 Total
Myalgia	筋肉痛	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Osteoarthritis	変形性関節症	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Soft Tissue Disorder	軟部組織障害	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Synovial Cyst	滑液嚢腫	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Nervous System Disorders	神経系障害	n (%)	12 (36)	7 (23)	19 (30)
Headache	頭痛	n (%)	4 (12)	5 (17)	9 (14)
Paraesthesia	錯感覚	n (%)	3 (9)	1 (3)	4 (6)
Dizziness	浮動性めまい	n (%)	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	n (%)	2 (6)	0	2 (3)
Amyotrophic Lateral Sclerosis	筋萎縮性側索硬化症	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Balance Disorder	平衡障害	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Cerebral Haemorrhage	脳出血	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Dizziness Postural	体位性めまい	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Migraine	片頭痛	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Restless Legs Syndrome	下肢静止不能症候群	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Somnolence	傾眠	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Psychiatric Disorders	精神障害	n (%)	4 (12)	0	4 (6)
Depression	うつ病	n (%)	3 (9)	0	3 (5)
Anxiety	不安	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Bulimia Nervosa	神経性過食症	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	n (%)	2 (6)	3 (10)	5 (8)
Dysuria	排尿困難	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Haematuria	血尿	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Pollakiuria	頻尿	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Proteinuria	蛋白尿	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Urine Abnormality	尿異常	n (%)	0	1 (3)	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001	 Placebo-AT1001	 Total
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	n (%)	0	2 (7)	2 (3)
Menorrhagia	月経過多	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Penile Oedema	陰茎浮腫	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Scrotal Oedema	陰嚢浮腫	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	n (%)	7 (21)	5 (17)	12 (19)
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	n (%)	1 (3)	2 (7)	3 (5)
Dyspnoea	呼吸困難	n (%)	0	2 (7)	2 (3)
Productive Cough	湿性咳嗽	n (%)	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Pulmonary Embolism	肺塞栓症	n (%)	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Bronchiectasis	気管支拡張症	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Cough	咳嗽	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Dyspnoea Exertional	労作性呼吸困難	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Epistaxis	鼻出血	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Pleural Effusion	胸水	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Rhinorrhoea	鼻漏	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Wheezing	喘鳴	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	n (%)	5 (15)	3 (10)	8 (13)
Angiokeratoma	被角血管腫	n (%)	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Alopecia	脱毛症	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Eczema	湿疹	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Erythema	紅斑	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Hyperhidrosis	多汗症	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Hypohidrosis	乏汗症	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Pityriasis	粃糠疹	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Rash Pruritic	そう痒性皮疹	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Skin Lesion	皮膚病変	n (%)	1 (3)	0	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001	 Placebo-AT1001	 Total
Vascular Disorders	血管障害	n (%)	2 (6)	3 (10)	5 (8)
Hypertension	高血圧	n (%)	1 (3)	2 (7)	3 (5)
Deep Vein Thrombosis	深部静脈血栓症	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Hot Flush	ほてり	n (%)	1 (3)	0	1 (2)

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 2 open-label study drug administration (treatment emergent) and before open-label extension 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 Stage 2 Open-Label Population.
Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 14.3.1.2.1-2

表 2.7.6.19 - 22　AT1001-011 試験：OLE 期：試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象（OLE 集団）

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001	 Placebo-AT1001	 Total
Number of Subjects in the Open-Label Extension Population		N	29	28	57
Number of Treatment Emergent Adverse Events		n	99	143	242
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events		n (%)	24 (83)	24 (86)	48 (84)
Blood And Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Anaemia	貧血	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Cardiac Disorders	心臓障害	n (%)	4 (14)	4 (14)	8 (14)
Atrial Fibrillation	心房細動	n (%)	3 (10)	0	3 (5)
Palpitations	動悸	n (%)	2 (7)	1 (4)	3 (5)
Sinus Bradycardia	洞性徐脈	n (%)	0	2 (7)	2 (4)
Bundle Branch Block Left	左脚ブロック	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Cyanosis	チアノーゼ	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Ventricular Extrasystoles	心室性期外収縮	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	n (%)	1 (3)	1 (4)	2 (4)
Ear Pain	耳痛	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
External Ear Pain	外耳痛	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Eye Disorders	眼障害	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Visual Acuity Reduced	視力低下	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	n (%)	5 (17)	7 (25)	12 (21)
Constipation	便秘	n (%)	3 (10)	0	3 (5)
Nausea	悪心	n (%)	0	3 (11)	3 (5)
Vomiting	嘔吐	n (%)	0	3 (11)	3 (5)
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	n (%)	1 (3)	1 (4)	2 (4)
Diarrhoea	下痢	n (%)	1 (3)	1 (4)	2 (4)

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001	 Placebo-AT1001	 Total
Abdominal Discomfort	腹部不快感	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Abdominal Pain	腹痛	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Abdominal Pain Lower	下腹部痛	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Gastritis	胃炎	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Hiatus Hernia	裂孔ヘルニア	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Large Intestine Polyp	大腸ポリープ	n (%)	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	n (%)	4 (14)	5 (18)	9 (16)
Fatigue	疲労	n (%)	1 (3)	3 (11)	4 (7)
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	n (%)	0	2 (7)	2 (4)
Asthenia	無力症	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Chest Pain	胸痛	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Malaise	倦怠感	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Non-Cardiac Chest Pain	非心臓性胸痛	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Pain	疼痛	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Hepatocellular Injury	肝細胞損傷	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	n (%)	13 (45)	14 (50)	27 (47)
Bronchitis	気管支炎	n (%)	3 (10)	3 (11)	6 (11)
Urinary Tract Infection	尿路感染	n (%)	3 (10)	2 (7)	5 (9)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	n (%)	2 (7)	1 (4)	3 (5)
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	n (%)	1 (3)	2 (7)	3 (5)
Influenza	インフルエンザ	n (%)	1 (3)	1 (4)	2 (4)
Oral Candidiasis	口腔カンジダ症	n (%)	1 (3)	1 (4)	2 (4)
Pneumonia	肺炎	n (%)	2 (7)	0	2 (4)
Sinusitis	副鼻腔炎	n (%)	1 (3)	1 (4)	2 (4)
Vaginal Infection	腟感染	n (%)	2 (7)	0	2 (4)

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001	 Placebo-AT1001	 Total
Ear Infection	耳感染	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Fungal Infection	真菌感染	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Gastroenteritis	胃腸炎	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Gingival Infection	歯肉感染	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Helicobacter Gastritis	ヘリコバクター性胃炎	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Hookworm Infection	鉤虫感染	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Nocardiosis	ノカルジア症	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Pharyngitis	咽頭炎	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Rhinitis	鼻炎	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Vulvovaginal Candidiasis	外陰部腟カンジダ症	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Vulvovaginal Mycotic Infection	外陰腟真菌感染	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	n (%)	2 (7)	5 (18)	7 (12)
Chest Injury	胸部損傷	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Contusion	挫傷	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Facial Bones Fracture	顔面骨骨折	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Foot Fracture	足骨折	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Incorrect Dose Administered	誤用量投与	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Multiple Fractures	多発骨折	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Post-Traumatic Neck Syndrome	外傷後頚部症候群	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Rib Fracture	肋骨骨折	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Tendon Rupture	腱断裂	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Investigations	臨床検査	n (%)	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	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Bacterial Test	細菌検査	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Biopsy Thyroid Gland	甲状腺生検	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Blood Bicarbonate Decreased	血中重炭酸塩減少	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Blood Calcium Decreased	血中カルシウム減少	n (%)	0	1 (4)	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001	 Placebo-AT1001	 Total
Blood Cholesterol Increased	血中コレステロール増加	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Blood Urea Increased	血中尿素増加	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Cardiac Imaging Procedure Abnormal	心臓画像検査異常	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Creatinine Urine Increased	尿中クレアチニン増加	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Electrocardiogram Qrs Complex Prolonged	心電図ＱＲＳ群延長	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Electrocardiogram Qt Interval Abnormal	心電図ＱＴ間隔異常	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Electrocardiogram Qt Prolonged	心電図ＱＴ延長	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Electrocardiogram St Segment Elevation	心電図ＳＴ部分上昇	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Neutrophil Count Decreased	好中球数減少	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Protein Urine Present	尿中蛋白陽性	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Urine Analysis Abnormal	尿検査異常	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Urine Leukocyte Esterase	尿中白血球エステラーゼ	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
White Blood Cell Count Decreased	白血球数減少	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
White Blood Cells Urine Positive	尿中白血球陽性	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	n (%)	2 (7)	2 (7)	4 (7)
Vitamin D Deficiency	ビタミンＤ欠乏	n (%)	2 (7)	1 (4)	3 (5)
Decreased Appetite	食欲減退	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	n (%)	8 (28)	9 (32)	17 (30)
Arthralgia	関節痛	n (%)	3 (10)	2 (7)	5 (9)
Back Pain	背部痛	n (%)	0	3 (11)	3 (5)
Myalgia	筋肉痛	n (%)	2 (7)	0	2 (4)
Pain In Extremity	四肢痛	n (%)	1 (3)	1 (4)	2 (4)
Bursitis	滑液包炎	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Foot Deformity	足変形	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Groin Pain	鼠径部痛	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Joint Range Of Motion Decreased	関節可動域低下	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Joint Swelling	関節腫脹	n (%)	0	1 (4)	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001	 Placebo-AT1001	 Total
Metatarsalgia	中足骨痛	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Muscle Spasms	筋痙縮	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Muscle Twitching	筋攣縮	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Musculoskeletal Chest Pain	筋骨格系胸痛	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Osteoarthritis	変形性関節症	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Plantar Fasciitis	足底筋膜炎	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Rotator Cuff Syndrome	肩回旋筋腱板症候群	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Tendonitis	腱炎	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Tenosynovitis	腱鞘炎	n (%)	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）	n (%)	1 (3)	3 (11)	4 (7)
Thyroid Neoplasm	甲状腺新生物	n (%)	0	2 (7)	2 (4)
Haemangioma	血管腫	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Skin Papilloma	皮膚乳頭腫	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Nervous System Disorders	神経系障害	n (%)	8 (28)	7 (25)	15 (26)
Headache	頭痛	n (%)	3 (10)	3 (11)	6 (11)
Paraesthesia	錯感覚	n (%)	1 (3)	2 (7)	3 (5)
Disturbance In Attention	注意力障害	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Dizziness	浮動性めまい	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Dizziness Postural	体位性めまい	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Intercostal Neuralgia	肋間神経痛	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Memory Impairment	記憶障害	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Migraine With Aura	前兆を伴う片頭痛	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Somnolence	傾眠	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Syncope	失神	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Tarsal Tunnel Syndrome	足根管症候群	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Transient Ischaemic Attack	一過性脳虚血発作	n (%)	1 (3)	0	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001	 Placebo-AT1001	 Total
Psychiatric Disorders	精神障害	n (%)	2 (7)	2 (7)	4 (7)
Depression	うつ病	n (%)	2 (7)	2 (7)	4 (7)
Anxiety	不安	n (%)	1 (3)	1 (4)	2 (4)
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	n (%)	8 (28)	6 (21)	14 (25)
Proteinuria	蛋白尿	n (%)	4 (14)	5 (18)	9 (16)
Microalbuminuria	ミクロアルブミン尿	n (%)	0	3 (11)	3 (5)
Dysuria	排尿困難	n (%)	2 (7)	0	2 (4)
Costovertebral Angle Tenderness	肋骨脊柱角圧痛	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Nephrolithiasis	腎結石症	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Urinary Retention	尿閉	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	n (%)	1 (3)	1 (4)	2 (4)
Menorrhagia	月経過多	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Uterine Haemorrhage	子宮出血	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	n (%)	4 (14)	2 (7)	6 (11)
Cough	咳嗽	n (%)	2 (7)	0	2 (4)
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	n (%)	1 (3)	1 (4)	2 (4)
Bronchiectasis	気管支拡張症	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Nasal Congestion	鼻閉	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Pneumothorax	気胸	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Rhinitis Allergic	アレルギー性鼻炎	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	n (%)	1 (3)	4 (14)	5 (9)
Angiokeratoma	被角血管腫	n (%)	0	2 (7)	2 (4)
Erythema	紅斑	n (%)	0	2 (7)	2 (4)
Pruritus	そう痒症	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Rash	発疹	n (%)	0	1 (4)	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001	 Placebo-AT1001	 Total
Skin Lesion	皮膚病変	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Skin Ulcer	皮膚潰瘍	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Vascular Disorders	血管障害	n (%)	3 (10)	2 (7)	5 (9)
Hypotension	低血圧	n (%)	0	2 (7)	2 (4)
Haematoma	血腫	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Hypertension	高血圧	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Systolic Hypertension	収縮期高血圧	n (%)	1 (3)	0	1 (2)

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 open-label extension study drug administration (treatment emergent).
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 Open-Label Extension Population.
Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 14.3.1.2.1-3

表 2.7.6.19 - 23　AT1001-011 試験：ステージ 1：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（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001 (N=34) Not Related	 Related	Placebo-AT1001 (N=33) Not Related	 Related
Number of Treatment Emergent Adverse Events		n	174	30	120	22
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events		n (%)	16 (47)	15 (44)	21 (64)	9 (27)
Blood And Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	n (%)	1 (3)	0	0	0
Increased Tendency To Bruise	内出血発生の増加傾向	n (%)	1 (3)	0	0	0
Cardiac Disorders	心臓障害	n (%)	5 (15)	0	4 (12)	0
Atrial Fibrillation	心房細動	n (%)	2 (6)	0	0	0
Tachycardia	頻脈	n (%)	1 (3)	0	1 (3)	0
Atrioventricular Block First Degree	第一度房室ブロック	n (%)	0	0	1 (3)	0
Bundle Branch Block Right	右脚ブロック	n (%)	1 (3)	0	0	0
Cardiomyopathy	心筋症	n (%)	1 (3)	0	0	0
Dilatation Atrial	心房拡張	n (%)	0	0	1 (3)	0
Mitral Valve Incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	n (%)	1 (3)	0	0	0
Palpitations	動悸	n (%)	0	0	1 (3)	0
Sinus Arrhythmia	洞性不整脈	n (%)	1 (3)	0	0	0
Ventricular Hypokinesia	心室壁運動低下	n (%)	1 (3)	0	0	0
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	n (%)	5 (15)	1 (3)	4 (12)	1 (3)
Vertigo	回転性めまい	n (%)	1 (3)	1 (3)	2 (6)	1 (3)
Auricular Perichondritis	耳介軟骨膜炎	n (%)	1 (3)	0	0	0
Deafness Bilateral	両耳難聴	n (%)	0	0	1 (3)	0
Deafness Neurosensory	感音性難聴	n (%)	1 (3)	0	0	0
Ear Discomfort	耳不快感	n (%)	1 (3)	0	0	0
Ear Pain	耳痛	n (%)	0	0	1 (3)	0
Hypoacusis	聴力低下	n (%)	1 (3)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001 (N=34) Not Related	 Related	 Placebo-AT1001 (N=33) Not Related	 Related
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	n (%)	7 (21)	6 (18)	9 (27)	4 (12)
Nausea	悪心	n (%)	2 (6)	2 (6)	2 (6)	0
Constipation	便秘	n (%)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	1 (3)
Diarrhoea	下痢	n (%)	1 (3)	2 (6)	1 (3)	0
Dry Mouth	口内乾燥	n (%)	0	2 (6)	1 (3)	1 (3)
Abdominal Distension	腹部膨満	n (%)	2 (6)	0	1 (3)	0
Vomiting	嘔吐	n (%)	1 (3)	0	2 (6)	0
Abdominal Discomfort	腹部不快感	n (%)	1 (3)	0	0	1 (3)
Abdominal Pain	腹痛	n (%)	1 (3)	0	1 (3)	0
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	n (%)	2 (6)	0	0	0
Dental Caries	齲歯	n (%)	1 (3)	0	1 (3)	0
Dyspepsia	消化不良	n (%)	1 (3)	0	0	1 (3)
Abdominal Tenderness	腹部圧痛	n (%)	1 (3)	0	0	0
Defaecation Urgency	便意切迫	n (%)	0	1 (3)	0	0
Epigastric Discomfort	心窩部不快感	n (%)	0	0	1 (3)	0
Gastrointestinal Motility Disorder	消化管運動障害	n (%)	0	0	0	1 (3)
Gastrooesophageal Reflux Disease	胃食道逆流性疾患	n (%)	0	0	1 (3)	0
Haemorrhoids	痔核	n (%)	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	n (%)	13 (38)	1 (3)	6 (18)	4 (12)
Fatigue	疲労	n (%)	4 (12)	0	2 (6)	2 (6)
Pyrexia	発熱	n (%)	4 (12)	0	1 (3)	0
Asthenia	無力症	n (%)	2 (6)	0	0	1 (3)
Chest Pain	胸痛	n (%)	1 (3)	0	1 (3)	0
Pain	疼痛	n (%)	1 (3)	0	1 (3)	0
Catheter Site Pain	カテーテル留置部位疼痛	n (%)	1 (3)	0	0	0
Chest Discomfort	胸部不快感	n (%)	1 (3)	0	0	0
Cyst	嚢胞	n (%)	0	0	1 (3)	0

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001 (N=34) Not Related	 Related	Placebo-AT1001 (N=33) Not Related	 Related
Feeling Hot	熱感	n (%)	1 (3)	0	0	0
Hyperthermia	高熱	n (%)	1 (3)	0	0	0
Inflammation	炎症	n (%)	0	1 (3)	0	0
Influenza Like Illness	インフルエンザ様疾患	n (%)	0	0	1 (3)	0
Irritability	易刺激性	n (%)	1 (3)	0	0	0
Local Swelling	局所腫脹	n (%)	0	0	0	1 (3)
Temperature Intolerance	温度変化不耐症	n (%)	0	0	0	1 (3)
Tenderness	圧痛	n (%)	1 (3)	0	0	0
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	n (%)	19 (56)	0	13 (39)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	n (%)	6 (18)	0	2 (6)	0
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	n (%)	2 (6)	0	3 (9)	0
Influenza	インフルエンザ	n (%)	0	0	3 (9)	0
Cystitis	膀胱炎	n (%)	2 (6)	0	0	0
Urinary Tract Infection	尿路感染	n (%)	2 (6)	0	0	0
Abscess Limb	四肢膿瘍	n (%)	0	0	1 (3)	0
Bacterial Infection	細菌感染	n (%)	0	0	1 (3)	0
Bacteriuria	細菌尿	n (%)	1 (3)	0	0	0
Blister Infected	感染性水疱	n (%)	0	0	1 (3)	0
Bronchitis	気管支炎	n (%)	1 (3)	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	n (%)	0	0	1 (3)	0
Fungal Infection	真菌感染	n (%)	1 (3)	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	n (%)	0	0	1 (3)	0
Herpes Simplex	単純ヘルペス	n (%)	1 (3)	0	0	0
Infected Cyst	感染性嚢腫	n (%)	0	0	1 (3)	0
Kidney Infection	腎感染	n (%)	1 (3)	0	0	0
Meningitis Viral	ウイルス性髄膜炎	n (%)	0	0	1 (3)	0
Oral Fungal Infection	口腔真菌感染	n (%)	1 (3)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001 (N=34) Not Related	 Related	 Placebo-AT1001 (N=33) Not Related	 Related
Pilonidal Cyst	毛巣嚢胞	n (%)	1 (3)	0	0	0
Post Procedural Infection	処置後感染	n (%)	1 (3)	0	0	0
Pyelonephritis	腎盂腎炎	n (%)	1 (3)	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	n (%)	1 (3)	0	0	0
Tooth Abscess	歯膿瘍	n (%)	1 (3)	0	0	0
Tooth Infection	歯感染	n (%)	1 (3)	0	0	0
Urinary Tract Infection Fungal	真菌性尿路感染	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)	1 (3)	5 (15)	1 (3)
Overdose	過量投与	n (%)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	0
Procedural Pain	処置による疼痛	n (%)	2 (6)	0	1 (3)	0
Post Procedural Complication	処置後合併症	n (%)	2 (6)	0	0	0
Foot Fracture	足骨折	n (%)	0	0	1 (3)	0
Incorrect Dose Administered	誤用量投与	n (%)	0	0	0	1 (3)
Injury	損傷	n (%)	0	0	1 (3)	0
Limb Injury	四肢損傷	n (%)	0	0	1 (3)	0
Post Procedural Haematoma	処置後血腫	n (%)	1 (3)	0	0	0
Post Procedural Haemorrhage	処置後出血	n (%)	0	0	1 (3)	0
Post-Traumatic Pain	外傷後疼痛	n (%)	0	0	1 (3)	0
Stress Fracture	ストレス骨折	n (%)	0	0	1 (3)	0
Investigations	臨床検査	n (%)	6 (18)	3 (9)	7 (21)	0
Weight Increased	体重増加	n (%)	0	2 (6)	1 (3)	0
Bacterial Test	細菌検査	n (%)	1 (3)	0	0	0
Blood Creatinine Increased	血中クレアチニン増加	n (%)	0	0	1 (3)	0
Blood Glucose Increased	血中ブドウ糖増加	n (%)	0	0	1 (3)	0
Blood Pressure Increased	血圧上昇	n (%)	0	1 (3)	0	0
Blood Urine Present	尿中血陽性	n (%)	0	0	1 (3)	0

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001 (N=34) Not Related	 Related	 Placebo-AT1001 (N=33) Not Related	 Related
Body Temperature Increased	体温上昇	n (%)	0	0	1 (3)	0
Crystal Urine Present	尿中結晶陽性	n (%)	1 (3)	0	0	0
Ecg Signs Of Ventricular Hypertrophy	心室肥大の心電図所見	n (%)	0	0	1 (3)	0
Electrocardiogram Abnormal	心電図異常	n (%)	0	0	1 (3)	0
Electrocardiogram Pr Shortened	心電図ＰＲ短縮	n (%)	1 (3)	0	0	0
Electrocardiogram T Wave Inversion	心電図Ｔ波逆転	n (%)	1 (3)	0	0	0
Glucose Urine Present	尿中ブドウ糖陽性	n (%)	1 (3)	0	0	0
Haemoglobin Decreased	ヘモグロビン減少	n (%)	0	0	1 (3)	0
Neutrophil Count Decreased	好中球数減少	n (%)	0	0	1 (3)	0
Qrs Axis Abnormal	ＱＲＳ軸異常	n (%)	0	0	1 (3)	0
Red Blood Cells Urine	尿中赤血球	n (%)	1 (3)	0	0	0
Urine Leukocyte Esterase	尿中白血球エステラーゼ	n (%)	1 (3)	0	0	0
White Blood Cell Count Decreased	白血球数減少	n (%)	1 (3)	0	0	0
Wound Healing Normal	創傷治癒正常	n (%)	1 (3)	0	0	0
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	n (%)	2 (6)	0	4 (12)	0
Iron Deficiency	鉄欠乏	n (%)	1 (3)	0	1 (3)	0
Vitamin D Deficiency	ビタミンＤ欠乏	n (%)	1 (3)	0	1 (3)	0
Dehydration	脱水	n (%)	0	0	1 (3)	0
Increased Appetite	食欲亢進	n (%)	0	0	1 (3)	0
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	n (%)	4 (12)	3 (9)	6 (18)	1 (3)
Muscle Spasms	筋痙縮	n (%)	0	1 (3)	2 (6)	1 (3)
Pain In Extremity	四肢痛	n (%)	0	0	3 (9)	1 (3)
Back Pain	背部痛	n (%)	3 (9)	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	n (%)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	0
Arthralgia	関節痛	n (%)	0	0	2 (6)	0
Neck Pain	頚部痛	n (%)	1 (3)	0	1 (3)	0

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001 (N=34) Not Related	 Related	 Placebo-AT1001 (N=33) Not Related	 Related
Torticollis	斜頸	n (%)	0	2 (6)	0	0
Musculoskeletal Discomfort	筋骨格不快感	n (%)	0	0	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）	n (%)	1 (3)	0	1 (3)	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	n (%)	0	0	1 (3)	0
Fibrous Histiocytoma	線維性組織球腫	n (%)	1 (3)	0	0	0
Lipoma	脂肪腫	n (%)	1 (3)	0	0	0
Nervous System Disorders	神経系障害	n (%)	13 (38)	4 (12)	8 (24)	3 (9)
Headache	頭痛	n (%)	11 (32)	1 (3)	4 (12)	3 (9)
Paraesthesia	錯感覚	n (%)	2 (6)	2 (6)	4 (12)	0
Dizziness	浮動性めまい	n (%)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	n (%)	1 (3)	1 (3)	0	0
Clumsiness	不器用	n (%)	0	0	1 (3)	0
Disturbance In Attention	注意力障害	n (%)	1 (3)	0	0	0
Hyperaesthesia	知覚過敏	n (%)	0	1 (3)	0	0
Lethargy	嗜眠	n (%)	1 (3)	0	0	0
Migraine	片頭痛	n (%)	0	0	1 (3)	0
Migraine With Aura	前兆を伴う片頭痛	n (%)	1 (3)	0	0	0
Poor Quality Sleep	睡眠の質低下	n (%)	0	0	1 (3)	0
Syncope	失神	n (%)	0	0	1 (3)	0
Upper Motor Neurone Lesion	上位運動ニューロンの病変	n (%)	0	0	1 (3)	0
Psychiatric Disorders	精神障害	n (%)	2 (6)	2 (6)	4 (12)	1 (3)
Insomnia	不眠症	n (%)	2 (6)	1 (3)	1 (3)	1 (3)
Anxiety	不安	n (%)	1 (3)	0	1 (3)	0

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001 (N=34) Not Related	 Related	Placebo-AT1001 (N=33) Not Related	 Related
Depression	うつ病	n (%)	0	1 (3)	0	0
Mood Altered	気分変化	n (%)	0	0	1 (3)	0
Sleep Disorder	睡眠障害	n (%)	0	0	1 (3)	0
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	n (%)	4 (12)	0	4 (12)	0
Haematuria	血尿	n (%)	3 (9)	0	0	0
Hydronephrosis	水腎症	n (%)	1 (3)	0	0	0
Hypertonic Bladder	緊張性膀胱	n (%)	0	0	1 (3)	0
Leukocyturia	白血球尿	n (%)	1 (3)	0	0	0
Nephrolithiasis	腎結石症	n (%)	0	0	1 (3)	0
Nephropathy	腎症	n (%)	0	0	1 (3)	0
Pyuria	膿尿	n (%)	0	0	1 (3)	0
Renal Impairment	腎機能障害	n (%)	1 (3)	0	0	0
Urine Abnormality	尿異常	n (%)	0	0	1 (3)	0
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	n (%)	2 (6)	0	2 (6)	0
Menorrhagia	月経過多	n (%)	1 (3)	0	1 (3)	0
Amenorrhoea	無月経	n (%)	0	0	1 (3)	0
Dysmenorrhoea	月経困難症	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 (6)	2 (6)	2 (6)
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	n (%)	3 (9)	0	2 (6)	0
Epistaxis	鼻出血	n (%)	1 (3)	2 (6)	0	1 (3)
Cough	咳嗽	n (%)	3 (9)	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	n (%)	1 (3)	0	0	1 (3)
Nasal Congestion	鼻閉	n (%)	1 (3)	0	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	n (%)	1 (3)	0	0	0
Sneezing	くしゃみ	n (%)	1 (3)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001 (N=34) Not Related	 Related	 Placebo-AT1001 (N=33) Not Related	 Related
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	n (%)	1 (3)	1 (3)	5 (15)	0
Dry Skin	皮膚乾燥	n (%)	1 (3)	0	1 (3)	0
Rash	発疹	n (%)	0	1 (3)	1 (3)	0
Angiokeratoma	被角血管腫	n (%)	0	0	1 (3)	0
Erythema	紅斑	n (%)	0	0	1 (3)	0
Rash Macular	斑状皮疹	n (%)	0	0	1 (3)	0
Skin Burning Sensation	皮膚灼熱感	n (%)	0	0	1 (3)	0
Vascular Disorders	血管障害	n (%)	0	0	2 (6)	1 (3)
Haematoma	血腫	n (%)	0	0	1 (3)	0
Hypotension	低血圧	n (%)	0	0	0	1 (3)
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	n (%)	0	0	1 (3)	0
Varicose Vein	静脈瘤	n (%)	0	0	1 (3)	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 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 total frequency.
Related AEs include definite, probable and possible. Unrelated AEs include unlikely and unrelated.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population.
Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 14.3.1.4.1-1

表 2.7.6.19 - 24　AT1001-011 試験：ステージ 2 非盲検下：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（ステージ 2 の非盲検集団）

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001 (N=33) Not Related	 Related	 Placebo-AT1001 (N=30) Not Related	 Related	 Total (N=63) Not Related	 Related
Number of Treatment Emergent Adverse Events		n	123	9	94	14	217	23
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events		n (%)	22 (67)	4 (12)	16 (53)	8 (27)	38 (60)	12 (19)
Blood And Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Anaemia	貧血	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Cardiac Disorders	心臓障害	n (%)	4 (12)	0	3 (10)	0	7 (11)	0
Tachycardia	頻脈	n (%)	0	0	3 (10)	0	3 (5)	0
Atrial Fibrillation	心房細動	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Bradycardia	徐脈	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Palpitations	動悸	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Ventricular Tachycardia	心室性頻脈	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	n (%)	1 (3)	0	1 (3)	1 (3)	2 (3)	1 (2)
Vertigo	回転性めまい	n (%)	1 (3)	0	1 (3)	1 (3)	2 (3)	1 (2)
Eye Disorders	眼障害	n (%)	2 (6)	0	0	0	2 (3)	0
Cataract	白内障	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Presbyopia	老視	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	n (%)	6 (18)	1 (3)	4 (13)	3 (10)	10 (16)	4 (6)
Diarrhoea	下痢	n (%)	2 (6)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	3 (5)	2 (3)
Abdominal Pain	腹痛	n (%)	2 (6)	0	1 (3)	0	3 (5)	0
Abdominal Discomfort	腹部不快感	n (%)	1 (3)	0	1 (3)	0	2 (3)	0
Abdominal Distension	腹部膨満	n (%)	1 (3)	0	1 (3)	0	2 (3)	0

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001 (N=33) Not Related	 Related	 Placebo-AT1001 (N=30) Not Related	 Related	Total (N=63) Not Related	 Related
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	n (%)	0	0	2 (7)	0	2 (3)	0
Faecal Incontinence	便失禁	n (%)	0	0	1 (3)	1 (3)	1 (2)	1 (2)
Nausea	悪心	n (%)	0	0	2 (7)	0	2 (3)	0
Abdominal Pain Lower	下腹部痛	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Constipation	便秘	n (%)	0	0	0	1 (3)	0	1 (2)
Defaecation Urgency	便意切迫	n (%)	0	0	0	1 (3)	0	1 (2)
Flatulence	鼓腸	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Gingival Bleeding	歯肉出血	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Toothache	歯痛	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Vomiting	嘔吐	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	n (%)	3 (9)	2 (6)	5 (17)	0	8 (13)	2 (3)
Fatigue	疲労	n (%)	0	1 (3)	1 (3)	0	1 (2)	1 (2)
Non-Cardiac Chest Pain	非心臓性胸痛	n (%)	1 (3)	0	1 (3)	0	2 (3)	0
Chest Discomfort	胸部不快感	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Face Oedema	顔面浮腫	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Malaise	倦怠感	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Pain	疼痛	n (%)	0	1 (3)	0	0	0	1 (2)
Pyrexia	発熱	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Sense Of Oppression	苦悶感	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Temperature Intolerance	温度変化不耐症	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Immune System Disorders	免疫系障害	n (%)	1 (3)	0	1 (3)	0	2 (3)	0
Drug Hypersensitivity	薬物過敏症	n (%)	1 (3)	0	1 (3)	0	2 (3)	0
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	n (%)	13 (39)	0	9 (30)	0	22 (35)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	n (%)	2 (6)	0	3 (10)	0	5 (8)	0

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001 (N=33) Not Related	 Related	 Placebo-AT1001 (N=30) Not Related	 Related	Total (N=63) Not Related	 Related
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	n (%)	3 (9)	0	2 (7)	0	5 (8)	0
Urinary Tract Infection	尿路感染	n (%)	2 (6)	0	1 (3)	0	3 (5)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	n (%)	2 (6)	0	0	0	2 (3)	0
Asymptomatic Bacteriuria	無症候性細菌尿	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Bronchitis	気管支炎	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Ear Infection	耳感染	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Ear Infection Staphylococcal	ブドウ球菌性耳感染	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Labyrinthitis	迷路炎	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Oral Fungal Infection	口腔真菌感染	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Otitis Media	中耳炎	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Tonsillitis	扁桃炎	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Vulvovaginal Mycotic Infection	外陰腟真菌感染	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	n (%)	8 (24)	2 (6)	5 (17)	2 (7)	13 (21)	4 (6)
Procedural Pain	処置による疼痛	n (%)	4 (12)	0	3 (10)	0	7 (11)	0
Incorrect Dose Administered	誤用量投与	n (%)	0	2 (6)	0	1 (3)	0	3 (5)
Ligament Injury	靭帯損傷	n (%)	2 (6)	0	0	0	2 (3)	0
Contusion	挫傷	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Heat Oedema	熱性浮腫	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Injury	損傷	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Joint Dislocation	関節脱臼	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Laceration	裂傷	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Limb Injury	四肢損傷	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Muscle Strain	肉離れ	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Post Procedural Complication	処置後合併症	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Post Procedural Haematuria	処置後血尿	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Procedural Nausea	処置による悪心	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Radiation Skin Injury	放射線皮膚損傷	n (%)	0	0	0	1 (3)	0	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001 (N=33) Not Related	 Related	 Placebo-AT1001 (N=30) Not Related	 Related	Total (N=63) Not Related	 Related
Investigations	臨床検査	n (%)	3 (9)	0	6 (20)	0	9 (14)	0
Bacterial Test	細菌検査	n (%)	1 (3)	0	1 (3)	0	2 (3)	0
Blood Glucose Increased	血中ブドウ糖増加	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Blood Pressure Increased	血圧上昇	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Blood Urine Present	尿中血陽性	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Coagulation Time Prolonged	凝固時間延長	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Creatinine Urine Decreased	尿中クレアチニン減少	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Crystal Urine Present	尿中結晶陽性	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Electrocardiogram Abnormal	心電図異常	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Electrocardiogram Qt Prolonged	心電図ＱＴ延長	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Electrocardiogram T Wave Amplitude Decreased	心電図Ｔ波振幅減少	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Hepatic Enzyme Increased	肝酵素上昇	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
International Normalised Ratio Decreased	ＩＮＲ減少	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Lymph Node Palpable	リンパ節触知	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Monocyte Count Decreased	単球数減少	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Neutrophil Count Decreased	好中球数減少	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
White Blood Cell Count Decreased	白血球数減少	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	n (%)	2 (6)	0	1 (3)	0	3 (5)	0
Decreased Appetite	食欲減退	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Folate Deficiency	葉酸欠乏	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Vitamin D Deficiency	ビタミンＤ欠乏	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	n (%)	10 (30)	0	5 (17)	1 (3)	15 (24)	1 (2)
Arthralgia	関節痛	n (%)	1 (3)	0	3 (10)	0	4 (6)	0
Neck Pain	頚部痛	n (%)	2 (6)	0	1 (3)	0	3 (5)	0

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001 (N=33) Not Related	 Related	 Placebo-AT1001 (N=30) Not Related	 Related	Total (N=63) Not Related	 Related
Back Pain	背部痛	n (%)	2 (6)	0	0	0	2 (3)	0
Muscle Spasms	筋痙縮	n (%)	1 (3)	0	0	1 (3)	1 (2)	1 (2)
Musculoskeletal Pain	筋骨格痛	n (%)	1 (3)	0	1 (3)	0	2 (3)	0
Pain In Extremity	四肢痛	n (%)	1 (3)	0	1 (3)	0	2 (3)	0
Arthritis	関節炎	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Bone Cyst	骨嚢腫	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Musculoskeletal Discomfort	筋骨格不快感	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Myalgia	筋肉痛	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Osteoarthritis	変形性関節症	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Soft Tissue Disorder	軟部組織障害	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Synovial Cyst	滑液嚢腫	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Nervous System Disorders	神経系障害	n (%)	10 (30)	2 (6)	4 (13)	3 (10)	14 (22)	5 (8)
Headache	頭痛	n (%)	4 (12)	0	2 (7)	3 (10)	6 (10)	3 (5)
Paraesthesia	錯感覚	n (%)	3 (9)	0	1 (3)	0	4 (6)	0
Dizziness	浮動性めまい	n (%)	1 (3)	0	0	1 (3)	1 (2)	1 (2)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	n (%)	1 (3)	1 (3)	0	0	1 (2)	1 (2)
Amyotrophic Lateral Sclerosis	筋萎縮性側索硬化症	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Balance Disorder	平衡障害	n (%)	0	1 (3)	0	0	0	1 (2)
Cerebral Haemorrhage	脳出血	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Dizziness Postural	体位性めまい	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Migraine	片頭痛	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Restless Legs Syndrome	下肢静止不能症候群	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Somnolence	傾眠	n (%)	0	1 (3)	0	0	0	1 (2)
Psychiatric Disorders	精神障害	n (%)	4 (12)	0	0	0	4 (6)	0
Depression	うつ病	n (%)	3 (9)	0	0	0	3 (5)	0
Anxiety	不安	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001 (N=33) Not Related	 Related	 Placebo-AT1001 (N=30) Not Related	 Related	Total (N=63) Not Related	 Related
Bulimia Nervosa	神経性過食症	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	n (%)	2 (6)	0	2 (7)	1 (3)	4 (6)	1 (2)
Dysuria	排尿困難	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Haematuria	血尿	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Pollakiuria	頻尿	n (%)	0	0	0	1 (3)	0	1 (2)
Proteinuria	蛋白尿	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Urine Abnormality	尿異常	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	n (%)	0	0	2 (7)	0	2 (3)	0
Menorrhagia	月経過多	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Penile Oedema	陰茎浮腫	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Scrotal Oedema	陰嚢浮腫	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	n (%)	7 (21)	0	4 (13)	1 (3)	11 (17)	1 (2)
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	n (%)	1 (3)	0	2 (7)	0	3 (5)	0
Dyspnoea	呼吸困難	n (%)	0	0	1 (3)	1 (3)	1 (2)	1 (2)
Productive Cough	湿性咳嗽	n (%)	1 (3)	0	1 (3)	0	2 (3)	0
Pulmonary Embolism	肺塞栓症	n (%)	1 (3)	0	1 (3)	0	2 (3)	0
Bronchiectasis	気管支拡張症	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Cough	咳嗽	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Dyspnoea Exertional	労作性呼吸困難	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Epistaxis	鼻出血	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Pleural Effusion	胸水	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Rhinorrhoea	鼻漏	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Wheezing	喘鳴	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	n (%)	5 (15)	0	3 (10)	0	8 (13)	0

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001 (N=33) Not Related	 Related	 Placebo-AT1001 (N=30) Not Related	 Related	Total (N=63) Not Related	 Related
Angiokeratoma	被角血管腫	n (%)	1 (3)	0	1 (3)	0	2 (3)	0
Alopecia	脱毛症	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Eczema	湿疹	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Erythema	紅斑	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Hyperhidrosis	多汗症	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Hypohidrosis	乏汗症	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Pityriasis	粃糠疹	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Rash Pruritic	そう痒性皮疹	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Skin Lesion	皮膚病変	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Vascular Disorders	血管障害	n (%)	2 (6)	0	3 (10)	0	5 (8)	0
Hypertension	高血圧	n (%)	1 (3)	0	2 (7)	0	3 (5)	0
Deep Vein Thrombosis	深部静脈血栓症	n (%)	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
Hot Flush	ほてり	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	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 2 open-label study drug administration (treatment emergent) and before open-label extension first dose date.
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 total frequency.
Related AEs include definite, probable and possible. Unrelated AEs include unlikely and unrelated.
Percentages are based on the number of subjects in the Stage 2 Open-Label Population.
Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 14.3.1.4.1-2

表 2.7.6.19 - 25　　AT1001-011 試験：OLE 期：試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象（OLE 集団）

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001 (N=29) Not Related	 Related	 Placebo-AT1001 (N=28) Not Related	 Related	 Total (N=57) Not Related	 Related
Number of Treatment Emergent Adverse Events		n	91	8	123	20	214	28
Number of Subjects with Treatment Emergent Adverse Events		n (%)	19 (66)	5 (17)	17 (61)	7 (25)	36 (63)	12 (21)
Blood And Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Anaemia	貧血	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Cardiac Disorders	心臓障害	n (%)	4 (14)	0	3 (11)	1 (4)	7 (12)	1 (2)
Atrial Fibrillation	心房細動	n (%)	3 (10)	0	0	0	3 (5)	0
Palpitations	動悸	n (%)	2 (7)	0	0	1 (4)	2 (4)	1 (2)
Sinus Bradycardia	洞性徐脈	n (%)	0	0	2 (7)	0	2 (4)	0
Bundle Branch Block Left	左脚ブロック	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Cyanosis	チアノーゼ	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Ventricular Extrasystoles	心室性期外収縮	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	n (%)	1 (3)	0	1 (4)	0	2 (4)	0
Ear Pain	耳痛	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
External Ear Pain	外耳痛	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Eye Disorders	眼障害	n (%)	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
Visual Acuity Reduced	視力低下	n (%)	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	n (%)	3 (10)	2 (7)	4 (14)	3 (11)	7 (12)	5 (9)
Constipation	便秘	n (%)	1 (3)	2 (7)	0	0	1 (2)	2 (4)
Nausea	悪心	n (%)	0	0	1 (4)	2 (7)	1 (2)	2 (4)
Vomiting	嘔吐	n (%)	0	0	3 (11)	0	3 (5)	0
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	n (%)	1 (3)	0	0	1 (4)	1 (2)	1 (2)
Diarrhoea	下痢	n (%)	0	1 (3)	1 (4)	0	1 (2)	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001 (N=29) Not Related	 Related	 Placebo-AT1001 (N=28) Not Related	 Related	Total (N=57) Not Related	 Related
Abdominal Discomfort	腹部不快感	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Abdominal Pain	腹痛	n (%)	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
Abdominal Pain Lower	下腹部痛	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Gastritis	胃炎	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Hiatus Hernia	裂孔ヘルニア	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Large Intestine Polyp	大腸ポリープ	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	n (%)	4 (14)	0	4 (14)	1 (4)	8 (14)	1 (2)
Fatigue	疲労	n (%)	1 (3)	0	2 (7)	1 (4)	3 (5)	1 (2)
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	n (%)	0	0	2 (7)	0	2 (4)	0
Asthenia	無力症	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Chest Pain	胸痛	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Malaise	倦怠感	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Non-Cardiac Chest Pain	非心臓性胸痛	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Pain	疼痛	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	n (%)	0	1 (3)	0	0	0	1 (2)
Hepatocellular Injury	肝細胞損傷	n (%)	0	1 (3)	0	0	0	1 (2)
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	n (%)	13 (45)	0	14 (50)	0	27 (47)	0
Bronchitis	気管支炎	n (%)	3 (10)	0	3 (11)	0	6 (11)	0
Urinary Tract Infection	尿路感染	n (%)	3 (10)	0	2 (7)	0	5 (9)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	n (%)	2 (7)	0	1 (4)	0	3 (5)	0
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	n (%)	1 (3)	0	2 (7)	0	3 (5)	0
Influenza	インフルエンザ	n (%)	1 (3)	0	1 (4)	0	2 (4)	0
Oral Candidiasis	口腔カンジダ症	n (%)	1 (3)	0	1 (4)	0	2 (4)	0
Pneumonia	肺炎	n (%)	2 (7)	0	0	0	2 (4)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	n (%)	1 (3)	0	1 (4)	0	2 (4)	0

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001 (N=29) Not Related	 Related	 Placebo-AT1001 (N=28) Not Related	 Related	Total (N=57) Not Related	 Related
Vaginal Infection	腟感染	n (%)	2 (7)	0	0	0	2 (4)	0
Ear Infection	耳感染	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Fungal Infection	真菌感染	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Gingival Infection	歯肉感染	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Helicobacter Gastritis	ヘリコバクター性胃炎	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Hookworm Infection	鉤虫感染	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Nocardiosis	ノカルジア症	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Pharyngitis	咽頭炎	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Rhinitis	鼻炎	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Vulvovaginal Candidiasis	外陰部腟カンジダ症	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Vulvovaginal Mycotic Infection	外陰腟真菌感染	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	n (%)	2 (7)	0	5 (18)	0	7 (12)	0
Chest Injury	胸部損傷	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Contusion	挫傷	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Facial Bones Fracture	顔面骨骨折	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Foot Fracture	足骨折	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Incorrect Dose Administered	誤用量投与	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Multiple Fractures	多発骨折	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Post-Traumatic Neck Syndrome	外傷後頚部症候群	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Rib Fracture	肋骨骨折	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Tendon Rupture	腱断裂	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Investigations	臨床検査	n (%)	1 (3)	1 (3)	6 (21)	1 (4)	7 (12)	2 (4)
Alanine Aminotransferase Increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Bacterial Test	細菌検査	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001 (N=29) Not Related	 Related	 Placebo-AT1001 (N=28) Not Related	 Related	Total (N=57) Not Related	 Related
Biopsy Thyroid Gland	甲状腺生検	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Blood Bicarbonate Decreased	血中重炭酸塩減少	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Blood Calcium Decreased	血中カルシウム減少	n (%)	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
Blood Cholesterol Increased	血中コレステロール増加	n (%)	0	1 (3)	0	0	0	1 (2)
Blood Urea Increased	血中尿素増加	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Cardiac Imaging Procedure Abnormal	心臓画像検査異常	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Creatinine Urine Increased	尿中クレアチニン増加	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Electrocardiogram Qrs Complex Prolonged	心電図ＱＲＳ群延長	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Electrocardiogram Qt Interval Abnormal	心電図ＱＴ間隔異常	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Electrocardiogram Qt Prolonged	心電図ＱＴ延長	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Electrocardiogram St Segment Elevation	心電図ＳＴ部分上昇	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Neutrophil Count Decreased	好中球数減少	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Protein Urine Present	尿中蛋白陽性	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Urine Analysis Abnormal	尿検査異常	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Urine Leukocyte Esterase	尿中白血球エステラーゼ	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
White Blood Cell Count Decreased	白血球数減少	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
White Blood Cells Urine Positive	尿中白血球陽性	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	n (%)	2 (7)	0	1 (4)	1 (4)	3 (5)	1 (2)
Vitamin D Deficiency	ビタミンＤ欠乏	n (%)	2 (7)	0	1 (4)	0	3 (5)	0
Decreased Appetite	食欲減退	n (%)	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	n (%)	8 (28)	0	8 (29)	1 (4)	16 (28)	1 (2)
Arthralgia	関節痛	n (%)	3 (10)	0	2 (7)	0	5 (9)	0
Back Pain	背部痛	n (%)	0	0	3 (11)	0	3 (5)	0
Myalgia	筋肉痛	n (%)	2 (7)	0	0	0	2 (4)	0
Pain In Extremity	四肢痛	n (%)	1 (3)	0	1 (4)	0	2 (4)	0
Bursitis	滑液包炎	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001 (N=29) Not Related	 Related	 Placebo-AT1001 (N=28) Not Related	 Related	Total (N=57) Not Related	 Related
Foot Deformity	足変形	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Groin Pain	鼠径部痛	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Joint Range Of Motion Decreased	関節可動域低下	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Joint Swelling	関節腫脹	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Metatarsalgia	中足骨痛	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Muscle Spasms	筋痙縮	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Muscle Twitching	筋攣縮	n (%)	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
Musculoskeletal Chest Pain	筋骨格系胸痛	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Osteoarthritis	変形性関節症	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Plantar Fasciitis	足底筋膜炎	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Rotator Cuff Syndrome	肩回旋筋腱板症候群	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Tendonitis	腱炎	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	n (%)	1 (3)	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）	n (%)	1 (3)	0	3 (11)	0	4 (7)	0
Thyroid Neoplasm	甲状腺新生物	n (%)	0	0	2 (7)	0	2 (4)	0
Haemangioma	血管腫	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Skin Papilloma	皮膚乳頭腫	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Nervous System Disorders	神経系障害	n (%)	7 (24)	1 (3)	5 (18)	2 (7)	12 (21)	3 (5)
Headache	頭痛	n (%)	3 (10)	0	2 (7)	1 (4)	5 (9)	1 (2)
Paraesthesia	錯感覚	n (%)	0	1 (3)	1 (4)	1 (4)	1 (2)	2 (4)
Disturbance In Attention	注意力障害	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Dizziness	浮動性めまい	n (%)	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
Dizziness Postural	体位性めまい	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Intercostal Neuralgia	肋間神経痛	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Memory Impairment	記憶障害	n (%)	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001 (N=29) Not Related	 Related	 Placebo-AT1001 (N=28) Not Related	 Related	Total (N=57) Not Related	 Related
Migraine With Aura	前兆を伴う片頭痛	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Somnolence	傾眠	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Syncope	失神	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Tarsal Tunnel Syndrome	足根管症候群	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Transient Ischaemic Attack	一過性脳虚血発作	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Psychiatric Disorders	精神障害	n (%)	2 (7)	0	1 (4)	1 (4)	3 (5)	1 (2)
Depression	うつ病	n (%)	2 (7)	0	1 (4)	1 (4)	3 (5)	1 (2)
Anxiety	不安	n (%)	1 (3)	0	1 (4)	0	2 (4)	0
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	n (%)	7 (24)	1 (3)	6 (21)	0	13 (23)	1 (2)
Proteinuria	蛋白尿	n (%)	3 (10)	1 (3)	5 (18)	0	8 (14)	1 (2)
Microalbuminuria	ミクロアルブミン尿	n (%)	0	0	3 (11)	0	3 (5)	0
Dysuria	排尿困難	n (%)	2 (7)	0	0	0	2 (4)	0
Costovertebral Angle Tenderness	肋骨脊柱角圧痛	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Nephrolithiasis	腎結石症	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Urinary Retention	尿閉	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	n (%)	1 (3)	0	1 (4)	0	2 (4)	0
Menorrhagia	月経過多	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Uterine Haemorrhage	子宮出血	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	n (%)	4 (14)	0	2 (7)	0	6 (11)	0
Cough	咳嗽	n (%)	2 (7)	0	0	0	2 (4)	0
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	n (%)	1 (3)	0	1 (4)	0	2 (4)	0
Bronchiectasis	気管支拡張症	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Nasal Congestion	鼻閉	n (%)	0	0	1 (4)	0	1 (2)	0
Pneumothorax	気胸	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0

System Organ Class Preferred Term		Statistic	Treatment Group AT1001-AT1001 (N=29) Not Related	 Related	 Placebo-AT1001 (N=28) Not Related	 Related	 Total (N=57) Not Related	 Related
Rhinitis Allergic	アレルギー性鼻炎	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	n (%)	1 (3)	0	2 (7)	2 (7)	3 (5)	2 (4)
Angiokeratoma	被角血管腫	n (%)	0	0	2 (7)	0	2 (4)	0
Erythema	紅斑	n (%)	0	0	1 (4)	1 (4)	1 (2)	1 (2)
Pruritus	そう痒症	n (%)	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
Rash	発疹	n (%)	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
Skin Lesion	皮膚病変	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Skin Ulcer	皮膚潰瘍	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Vascular Disorders	血管障害	n (%)	2 (7)	1 (3)	2 (7)	0	4 (7)	1 (2)
Hypotension	低血圧	n (%)	0	0	2 (7)	0	2 (4)	0
Haematoma	血腫	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Hypertension	高血圧	n (%)	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0
Systolic Hypertension	収縮期高血圧	n (%)	0	1 (3)	0	0	0	1 (2)

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 open-label extension study drug administration (treatment emergent).
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 total frequency.
Related AEs include definite, probable and possible. Unrelated AEs include unlikely and unrelated.
Percentages are based on the number of subjects in the Open-Label Extension Population.
Source: m5.3.5.1.2 CSR Table 14.3.1.4.1-3

19.6.2　**死亡及び重篤な有害事象発現例の叙述**

被験者番号：4001-005

PROTOCOL: AT1001-011　　SITE: 4001	SUBJECT: 4001-005
SAE Case ID: AMI_28	Event Term: 腎生検後の血餅を伴う肉眼的血尿（Macroscopic Haematuria With Clots Post Kidney Biopsy）
SAE Start Date: 24 June 2010	SAE Stop Date: 25 June 2010

ファブリー病歴を有する2[redacted]歳の白人女性が、本剤に対して反応性のある *GLA* 変異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、プラセボ対照試験に参加した。

報告時点で、被験者は治験薬の投与を開始していなかった。

2010 年 6 月 24 日、被験者は初回試験来院のため来院し、治験実施計画書関連の腎生検を受けた。肉眼で、腎生検後の最初の排尿に血液と血餅が確認された。被験者は入院した。生検の前、2010 年 6 月 23 日に行った血液検査の結果は、血中血球容積減少 0.34 L/L（正常範囲：0.34～0.45 L/L）、ヘモグロビン 119 g/L（正常範囲：115～150 g/L）、平均赤血球容積 90.7（正常範囲：80.0～96.0 fL）、白血球数 7.3×10^9/L（正常範囲：4～11×10^9/L）、赤血球数 3.80×10^{12}/L（正常範囲：3.80～5.10×10^{12}/L）、INR 1.0（正常範囲：0.8～1.3）及びクレアチニン 45 µmol/L（正常範囲：49～90 µmol/L）であった。

2010 年 6 月 24 日に行った血液検査の結果は、血中血球容積 0.34 L/L、ヘモグロビン 114 g/L、平均赤血球容積 92.7、白血球 9.0×10^9/L、赤血球 3.66×10^{12}/L、INR 1.0 及びクレアチニン 35 µmol/L であった。2010 年 6 月 24 日から 2010 年 6 月 25 日まで輸液（生理食塩水 0.9%）が投与された。2010 年 6 月 25 日、澄んだ尿を 2 回排尿後、被験者は退院した。

ランダム化前であったことから治験薬に関する処置はなかった。

腎生検後の血餅を伴う肉眼的血尿（macroscopic haematuria with clots post kidney biopsy）の事象は 2010 年 6 月 25 日に回復した。

関連する既往歴としてファブリー腎症（Fabry nephropathy）及び鉄欠乏を有していた。

本事象発現時の併用薬には temazepam（開始日：19[redacted]年）、citalopram hydrobromide（開始日：20[redacted]年）、carbamazepine（開始日：20[redacted]年）、Yasmin contraception（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象の結果、最初の入院に至ったことから重篤な事象と判定した。

治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なし、腎生検との関連性ありと判定した。治験依頼者は治験担当医師の評価に同意する。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定し、また、公表文献に基づき治験実施計画書の手順に関し予測される事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：SAE 報告書、臨床検査結果。

追跡調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：退院時要約、臨床検査結果、腎超音波検査報告書、血圧及び脈拍測定値、完了クエリー報告書（治験責任医師署名日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：既往歴、併用薬及び AE CRF ページ。

被験者番号：9001-003

PROTOCOL: AT1001-011　　SITE: 9001	SUBJECT: 9001-003/CWD
SAE Case ID: AMI_32	Event Term: 腎生検後間欠性側腹部痛（Intermittent Flank Pain Post-Kidney Biopsy）
SAE Start Date: 17 November 2010	SAE Stop Date: 02 December 2010

ファブリー病歴を有する3[redacted]歳の白人女性が、本剤に対して反応性のある *GLA* 変異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（AT1001-011）に参加した。

本事象はランダム化前に発現した。

2010 年 11 月 16 日、被験者は、翌日に治験実施計画書関連腎生検を受けるため[redacted]の[redacted]に入院した。ヘモグロビンは 7.5 mmol/L（121 g/L）、尿検査の結果は、混濁尿、3+上皮細胞（正常範囲：陰性又は 1+）、アモルファス結晶 2+（正常範囲：陰性又は 1+）及びシュウ酸カルシウム結晶 2+（正常範囲：陰性又は 1+）であった。

2010 年 11 月 17 日、生検が行われ、施行後に側腹部痛が発現した。バイタルサインはいずれも正常であった。生検後のヘモグロビンは 7.0 mmol/L（113 g/L）（正常範囲：7.3～9.5 mmol/L、116～162 g/L）で、前日の生検前値から 0.5 mmol/L の減少であった。被験者は 2010 年 11 月 18 日に退院した。

2010 年 11 月 22 日、咳嗽及び下方に放射状に拡がり運動や深吸気により悪化をみる持続性の左側疼痛を呈し被験者は再入院した。疼痛の原因としては脇腹筋の可能性が最も高いと思われた。一度、疼痛が左脚まで放散したが、歩行には問題がなかった。また、被験者の報告によると、入院前日に疲労と発熱が感じられた。入院時、血圧は 116/69 mmHg、脈拍は 57 bpm、体温は 36.6°C であった。腹部は柔らかく、軽度の圧痛があった。腎臓上部に圧痛はなかった。

APTT 及び INR は正常範囲内であった［aPTT は 30 秒（正常範囲：23～35 秒）及び INR は 1.1（正常範囲：<1.2)］。ヘモグロビンは 7.6 mmol/L であった。

胸部検査で、左側打診に対する鈍重（dullness）及び呼吸低下が認められた。胸膜摩擦音は検出されなかった。2010 年 11 月 22 日に胸部 X 線検査を行ったが、気胸の徴候や横隔膜下の遊離気は見られなかった。胸部には急性又は慢性の病態は見られなかった。

2010 年 11 月 23 日、被験者は腎臓専門医の診察を受けた。同日に行われた腎超音波検査の結果は正常であった。血圧は 101/54 mmHg、脈拍は 61 bpm であった。被験者は安定した状態で退院・帰宅した。

本事象に行われた治療は paracetamol（Panodil）の経口投与のみであった。

治験薬の投与は開始されていなかったことから治験薬に関する処置はなかった。

被験者は安定した状態で 2010 年 11 月 23 日に退院した。腎生検後間欠性側腹部痛（intermittent flank pain post-kidney biopsy）の事象は 2010 年 12 月 2 日に回復した。

被験者には、先端異常感覚（acroparesthesia）、蛋白尿、疲労、末梢神経病変及び時々の刺すような左側胸痛の既往歴があった。刺すような左側胸痛が他の部位に放散することはなく、安静にすると和らいだ。2010 年 1 月 22 日に行った神経生理学的検査では、2002 年の検査結果に比べ腓腹神経に知覚反応の低下が検出され、末梢神経障害（peripheral neuropathy）と判明した。

本事象発現時の併用薬には enalapril（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び acetylsalicylic acid（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象の結果、最初の入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連性なし、腎生検との関連性ありと判定した。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定したが、既に述べたとおり、本事象は治験薬投与前に発現した。本事象は公表文献に基づき治験実施計画書の手順に関し予測される事象である。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書、既往歴及び併用薬の CRF ページ、臨床検査結果、腎超音波検査報告書、胸部 X 線報告書［臨床検査結果、診断報告書（デンマーク語）］

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した臨床検査結果、診断報告書の英訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、神経生理学的評価、退院時要約

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、腎臓専門医の報告書（デンマーク語）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した腎臓専門医の報告書の英訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

被験者番号：1101-003

PROTOCOL: AT1001-011　　SITE: 1101	SUBJECT: 1101-003/IDB
SAE Case ID: AMI_33	Event Term: 腎生検後の腎周囲血腫（Hematoma Around Kidney After Kidney Biopsy）
SAE Start Date: 02 December 2010	SAE Stop Date: 27 April 2011

ファブリー病歴を有する 3[redacted] 歳の白人女性が、本剤に対して反応性のある *GLA* 変異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、プラセボ対照試験に参加した。2010 年 6 月 5 日、治験薬の投与が開始された。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は 2010 年 12 月 1 日（事象発現の 1 日前）であった。

2010 年 12 月 1 日（治験薬投与 Day 180）、被験者は、病院の標準生検手順に従い、翌日の治験実施計画書関連腎生検に備えて来院した。抗凝固療法は 2010 年 11 月 17 日に中止していた。入院時、出血時間は 5 分（正常範囲：2～8 分）、INR は 1（正常範囲：<1）であった。生検手順直前と最中に行った腎超音波検査の結果はいずれも正常であった。

2010 年 12 月 2 日午後 2 時 30 分、上席腎臓専門医が 14 ゲージの針を用い、局所麻酔下（xylocaine）で左腎にコア針生検を実施した。腎検体の採取に困難はなく、生検中及び生検直後に疼痛の訴えはなかった。しかし、30 分後、被験者は突然、急性の左腰痛（穿刺部位）を訴え、血圧低下（falling blood pressure）、徐脈、発汗及び嘔吐（1 回）がこれに随伴した。2010 年 12 月 1 日の入院時血圧 104/73 mmHg に比べ、午後 3 時 55 分には血圧が 94/56 mmHg まで低下したが、その後午後 4 時 30 分には 115/71 mmHg と正常化した。ヘモグロビンは 2010 年 12 月 1 日の 14.3 g/dL（正常範囲：12～16 g/dL）から生検後には 10.3 g/dL に減少した。ヘマトクリットは 32.8%（正常範囲：35～47）、白血球数は 11.6×10^9/L（正常範囲：$4\sim10\times10^9$/L）であった。

腎 CT スキャン及び動脈造影検査を午後 5 時 00 分に行い、左腎周囲に中程度の血腫が検出されたが、アクティブな出血は認められなかった。塞栓術（embolisation）及び輸血は実施されなかった。本事象を受けて行われた治療には、2010 年 12 月 2 日に投与された paracetamol 1 g 静注及び acupan 静注が含まれた。被験者の全般的な病状は安定と説明された。

モニタリングのため、被験者の腎臓ユニットへの入院期間が延長された。血腫に対し特別な治療は行われなかった。予後は良好と説明され、血腫は自然回復するものと予想された。被験者は午後 7 時 00 分に特に困難もなく排尿し、血尿は見られなかった。この夜、バイタルサインはいずれも安定しており、更なる症状の報告はなかった。被験者は退院まで更に 2 日間観察下に置かれる予定であった。

2010 年 12 月 3 日、ヘモグロビンは 11.4 g/dL、ヘマトクリットは 33.7%、白血球数は 10.7×10^9/L であった。

2010 年 12 月 4 日、ヘモグロビンは 10.1 g/dL、ヘマトクリットは 29.8%、白血球数は 8.3×10^9/L であった。

2010 年 12 月 5 日、C 反応性タンパクは 17.7 mg/L（正常範囲：<10 mg/L）、ヘモグロビンは 10.3 g/dL、ヘマトクリットは 30.3%、白血球数は 7.5×10^9/L であった。被験者は、疼痛に対する Tardyferon、Doliprane 及び Spasfon の投与に加えて通常の治療を受けながら退院した。

2010 年 12 月 8 日、ヘマトクリットは 33.8%（正常範囲：37.0～47.0%）、ヘモグロビンは 11.5 g/dL（正常範囲：12.0～16.0 g/dL）、白血球数は 11.2×10^3（正常範囲：$4.0\sim9.0\times10^3$）、リンパ球数は 1.1×10^3（正常範囲：$1.5\sim4.0\times10^3$）、血小板数は 431×10^3（正常範囲：$150\sim450\times10^3$）であった。

追跡調査の超音波検査が 2011 年 4 月 27 日に行われ、本事象の回復が確認された。周囲に体液の貯留はみられず、両腎の大きさと見た目は正常であった。

事象に伴う治験薬に関する処置はなかった。

腎生検後の腎周囲血腫（hematoma around kidney after kidney biopsy）の事象は 2011 年 4 月 27 日に回復した。

関連する既往歴として、摂食障害（19[redacted] 年発現、持続中）、気分変調性障害（19[redacted]～20[redacted] 年）、無力症（20[redacted] 年発現、持続中）、食後腹痛（postprandial abdominal pain）（20[redacted] 年発現、持続中）、下痢（20[redacted] 年発現、持続中）、中等度の日常性先端異常感覚（daily acroparesthesia）（20[redacted] 年発現、持続中）、2 回の自然流産（miscarriage）（19[redacted]、20[redacted] 年）及び 1 回の「てんかん発作（epileptic crisis）」（20[redacted] 年）を有していた。また、喘息（20[redacted] 年発現、持続中）、週 1 回の耳鳴（weekly tinnitus）、聴力低下（hypoacusia）、初期心疾患（incipient cardiopathy）、被角血管腫、先端チアノーゼ（acrocyanosis）、無汗症、蛋白尿及び軸性骨減少症も有していた。被験者はこの時点で喫煙習慣を有していた（年間 18 パック）。

本事象発現時の併用薬には Spasfon（開始日：20[redacted]）、Effexor（開始日：20[redacted] 年）、Tegretol（開始日：20[redacted] 年）、Triatec（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び paracetamol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象の結果、入院の延長に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連性なし、むしろ腎生検の合併症と判定した。治験依頼者は治験担当医師の評価に同意する。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定し、また、公表文献に基づき治験実施計画書の手順に関し予測される事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、臨床検査結果、原資料 AE 及び併用薬ページ、退院時要約、腎動脈造影検査報告書、生検報告書及びフローチャート（いずれもフランス語）。

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した文書の英訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、AE 及び併用薬 CRF ページ。

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書、腎超音波検査報告書（フランス語）、併用薬 CRF ページ。

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した腎超音波検査報告書の英訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、併用薬 CRF ページ。

被験者番号：2004-001

PROTOCOL: AT1001-011　　SITE: 2004	SUBJECT: 2004-001/J-R
SAE Case ID: AMI_34	Event Term: 初回生検手順中の随伴意識消失を伴う血管迷走神経性反応（Vasovagal Response With Associated LOC During Initial Biopsy）
SAE Start Date: 19 August 2010	SAE Stop Date: 19 August 2010

ファブリー病歴を有する 5[redacted] 歳のヒスパニック男性が、本剤に対して反応性のある *GLA* 変異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、プラセボ対照試験に参加した。

事象発現時、本被験者は治験薬の投与を開始していなかった。

2010 年 8 月 19 日、被験者は治験実施計画書関連腎生検のため[redacted]を訪れた。同日 8 時 30 分に測定した生検前バイタルサインは、血圧は 121/68 mmHg、心拍数は 70 bpm、呼吸数は 18 回/分であった。右側腹部に生検の準備を行い、リドカイン 2%を皮膚内に 8 mL 滴下注入した。生検実施前、8 時 36 分に被験者は約 1 分間意識を喪失した。心拍数は 30 秒間に 39～30 拍であった。8 時 40 分、血圧は 123/69 mmHg、心拍数は 46 bpm、呼吸数は 14 回/分であった。8 時 45 分、血圧は 116/58 mmHg、心拍数は 54 bpm、呼吸数は 18 回/分であった。8 時 50 分、血圧は 112/59 mmHg、心拍数は 57 bpm、呼吸数は 16 回/分であった。9 時 00 分、血圧は 114/67 mmHg、心拍数は 61 bpm、呼吸数は 18 回/分であった。最終的に心拍数は増加し正常範囲内（70 台）を保った。意識回復時点で症状や愁訴の訴えはなかった。生検は翌日の 2010 年 8 月 20 日に延期された。生検の 2 回目の試み前、長時間作用型 atropine アナログと Xanax が予防投与された。局所麻酔下（約 8 mL のリドカイン 2%）で、放射線科の支援のもと、自然腎に対し生検を行った。手順の忍容性は良好であった。合併症は見られなかった。処置中のバイタルサインは安定しており止血が得られた。

治験担当医師は、事象は血管迷走神経性反応（vasovagal response）であると判定した。被験者は医療処置以前に血管迷走神経性反応（vasovagal response）の既往歴を有していた。

治験薬の投与は開始されていなかったことから治験薬に関する処置はなかった。

初回生検手順中の随伴意識消失を伴う血管迷走神経性反応（vasovagal response）の事象は 2010 年 8 月 19 日に回復した。同日、被験者は退院した。

既往歴には、ファブリー病及び医療処置中の血管迷走神経性反応（vasovagal response）以外に、ペニシリンアレルギー、左室肥大、経口造影剤に対する反応（oral contrast material reaction）、腹痛、時々の右脚錯感覚（occasional paraesthesia in right leg）、蛋白尿及び PSA 増加が含まれた。

本事象発現時の併用薬には folic acid（開始日：20[redacted] 年）、vitamin B6（開始日：20[redacted] 年）、perindopril（開始日：20[redacted] 年）、Vytorin（開始日：20[redacted] 年）、Norvasc（開始日：20[redacted] 年）、omega 3（開始日：20[redacted] 年）、aspirin（開始日：20[redacted] 年）、hydrochlorothiazide（開始日：20[redacted] 年）及び potassium（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）が含まれた。

治験担当医師は、本事象は医学的に重大な事象であることから重篤と判定した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連性なし、非特異的な血管迷走神経性反応（vasovagal response）によると判定した。治験依頼者は治験担当医師の評価に同意する。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定したが、既に述べたとおり、本事象は治験薬投与前に発現した。本事象は、公表文献に基づき治験実施計画書の手順に関し予測される事象である。

初回報告受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：初回 SAE 報告書、腎生検手順報告書、薬剤照合報告書

追跡調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：完了クエリー報告書（治験責任医師署名日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

追跡調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：完了クエリー報告書（治験責任医師署名日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、既往歴及び併用薬の CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：完了クエリー報告書（治験責任医師署名日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

追跡調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：完了クエリー報告書（治験責任医師署名日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

被験者番号：4001-003

PROTOCOL: AT1001-011　　SITE: 4001	SUBJECT: 4001-003/D-K
SAE Case ID: AMI_35	Event Term: 生検後出血、左腎生検後感染性血腫（Post-Biopsy Bleed, Infected Hematoma Post Left Kidney Biopsy）
SAE Start Date: 16 Dec 2010	SAE Stop Date: 11 Mar 2011

ファブリー病歴を有する 4[redacted] 歳の白人女性が、本剤に対して反応性のある *GLA* 変異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（AT1001-011）に参加した。治験薬の初回投与が 2010 年 6 月 18 日に開始された。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は 2010 年 12 月 15 日（事象発現の 1 日前）であった。

2010 年 12 月 16 日 11 時 30 分、治験実施計画書で必須とされた腎生検が行われた。生検後、被験者は多少の不快感を経験し、Panadeine Forte が経口投与された。13 時 00 分、被験者は腹痛を訴え、顔色は青ざめ発汗が認められた。血圧は 97/63 mmHg であった。なお、これより早い 11 時 20 分の測定値は 130/86 mmHg であった。ヘモグロビンは 138 g/L（正常範囲：115～150 g/L）、血小板数は 221×10^9/L（正常範囲：140～400×10^9/L）、白血球数は高値の 12.2×10^9/L（正常範囲：4.0～11.0×10^9/L）であった。好中球数は 7.7×10^9/L（正常範囲：2.0～8.0×10^9/L）であった。13 時 35 分、腎超音波検査の結果、アクティブな出血と 7×5 cm の血腫が検出された。2010 年 12 月 15 日、生検の 1 日前、aPTT は 29 秒（正常範囲：23～36 秒）、INR は 1.2（正常範囲：0.8～1.3）、血小板数は 232×10^9/L であった。輸液、morphine 静注及び metoclopropamide の投与が行われた。14 時 40 分、血管造影像によると出血は停止していた。15 時 50 分、血管造影部位（右鼠径部）に血腫が見られた。被験者は観察のため病棟に入院した。16 時 50 分、ヘモグロビンは 119 g/L、血小板数は 192×10^9/L、白血球数は 12.7×10^9/L、好中球数は 11.0×10^9/L であった。翌 2010 年 12 月 17 日、ヘモグロビンは 118 g/L、白血球数は 8.3×10^9/L、好中球数は 5.7×10^9/L であり、被験者は退院した。

2010 年 12 月 20 日、被験者は、体調が優れないと訴え[redacted]（被験者の母国）、[redacted]の[redacted]を受診し看護を受けたが入院はしなかった。腹部不快感を伴う悪心、動悸（心拍数は 112 bpm）、発熱・悪寒、左側胸痛、息切れが、また、立っていると頭部ふらふら感（light-headed）が見られた。同日行った心電図検査では、PR 短縮を伴う洞調律が検出されたが、これ以外は正常であった。被験者の既往歴には PR 間隔短縮があった。生検以後、側腹部に疼痛があったが、その夜、疼痛に変化が生じた（痛みの程度：1～10 のスケールで 1～3）。ヘモグロビンは 127 g/L（正常範囲：115～154 g/L）、白血球数は 12.06×10^9/L（正常範囲：$4.10\sim11.70\times10^9$/L）、好中球数は 9.05 x 10^9/L（正常範囲：$1.9\sim7.9\times10^9$/L）であった。熱はなく、尿は澄んでいたが、腹部の左腎周囲に圧痛が見られた。被験者は気分が良くなったと報告し、被験者は退院・帰宅した。

しかし、翌 2010 年 12 月 21 日、左側腹部痛（痛みの程度：1～10 のスケールで 7～10）、発熱及び悪寒（rigors）を呈し、被験者は同じ病院に入院した。疼痛は運動により悪化した。心拍数は 90 bpm、血圧は 125/80 mmHg、呼吸数は 16 回であった。C 反応性タンパクは 27 mg/L（正常範囲：0～5 mg/L）と高く、白血球数は 12.09×10^9/L、好中球数は 9.67×10^9/L であった。腹部は柔らかく左側腹部に圧痛；右鼠径部に圧痛と内出血が見られた（血管造影検査の穿刺部位）。同日に行った腹部及び骨盤 CT スキャンにより、左後腹膜の広域に、密度が顕著に高い部分を有する密度が不均一な物質（mixed density material）が検出され、これは後腹膜及び腎周囲の血腫（hematoma）と一致していた。アクティブな出血は見られず、膿瘍の合併を示唆する特徴も見られなかった。Augmentin 静注、輸液及び paracetamol の投与が行われた。白血球数は、2010 年 12 月 21 日が 12.09×10^9/L、2010 年 12 月 22 日が 9.81×10^9/L、2010 年 12 月 23 日が 8.30×10^9/L であった。好中球数は 2010 年 12 月 21 日が 9.67×10^9/L、2010 年 12 月 22 日が 7.26×10^9/L、2010 年 12 月 23 日が 6.56×10^9/L であった。

2010 年 12 月 22 日、被験者は気分が良くなり、鼠径部及び左側腹部の血腫（hematoma）は改善した。C 反応性タンパクは 65 mg/L であった。被験者は 2010 年 12 月 23 日、Augmentin、paracetamol 及び codeine の経口投与下で退院・帰宅した。

治験薬に関する処置はなかった。

生検後出血（post-biopsy bleed）及び左腎生検後感染性血腫（infected hematoma post left kidney biopsy）の事象は 2011 年 3 月 11 日に回復した。

既往歴として、軽度の間欠型喘息（episodic asthma）、PR 間隔短縮（decreased PR interval）、足の痙攣（cramping in the feet）、骨粗鬆症、外側脛骨プラトー骨折（lateral tibial plateau fracture）、左足首骨折、肩痛、並びに tramadol hydrochloride 及び erythromycin に対するアレルギーを有していた。

本事象発現時の併用薬には、fluticasone propionate（開始日：20[redacted]）、salbutamol（開始日：20[redacted]）、salmeterol xinafoate（開始日：2000）、vitamin C（開始日：20[redacted] 年）、cholecalciferol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、temazepam（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び lignocaine 1%（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象の結果、最初の入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なし、生検手順と関連性ありと判定した。治験依頼者は治験担当医師の評価に同意する。本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき本事象は治験薬に関する予測できない事象と判定され、また、公表文献に基づき治験実施計画書の手順に関し予測される事象と判定された。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書、既往歴及び併用薬の CRF ページ、臨床検査結果、病院記録

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書、臨床検査結果、腎超音波検査報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：緊急治療室臨床記録、入院記録、退院時要約、臨床検査結果、心電図、CT スキャン報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書

被験者番号：4002-001

PROTOCOL: AT1001-011　　SITE: 4002	SUBJECT: 4002-001/D-H
SAE Case ID: AMI_37	Event Term: 肝機能検査値上昇を伴うウイルス疾患（Viral Illness with Raised LFTs）
SAE Start Date: 06 Jan 2011	SAE Stop Date: 16 Feb 2011

ファブリー病歴を有する5[redacted]歳の白人女性が、本剤に対して反応性のある *GLA* 変異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（AT1001-011）に参加した。

事象発現時、本被験者は治験薬の投与を開始していなかった。

2011 年 1 月 10 日、筋肉痛、発熱、排尿困難を伴わない頻回で切迫した少量の排尿（frequent urgent small voids with no dysuria）及び悪心を呈し被験者は[redacted]を訪れた。被験者は、2011 年 1 月 6 日以降、頭痛及び嗜眠があり気分が優れないと訴えた。入院時、体温は 38.2ºC、脈拍は 110 bpm、血圧は 98/70 mmHg、呼吸数は 20 bpm であった。貧血性又は中心性チアノーゼ（anaemic or centrally cyanosed）は見られなかった。暫定的に熱性疾患（febrile illness）、ウイルス性の可能性、と診断された。同日行った胸部 X 線検査では、肺に軽度の過膨張（hyperexpansion）が見られたが、これ以外は正常であった。C 反応性タンパクは 69（正常範囲：<8.0）と高値であった。2011 年 1 月 11、12、13、17 日、2 月 03、16 日に追加検査が行われた。結果を以下の表に示す。

採取日（正常範囲）	C 反応性タンパク (<8.0)	AST (<45 U/L)	ALT (<55 U/L)	Alk Phos (30-110 U/L)	LDH (110-230 IU/L)	GGT (<60 U/L)	総ビリルビン (2-24 μmol/L)	アルブミン (34-48 g/L)	リンパ球 (1-3.5×10^9/L)
2011 年 1 月 10 日	69								
2011 年 1 月 11 日	100	131	161	312		335	14	23	0.40
2011 年 1 月 12 日					238				
2011 年 1 月 13 日	92	60	118	520	241	509	17	28	0.72
2011 年 1 月 17 日	24	52	87	660	238		13	31	1.15
2011 年 2 月 3 日		29	35	189	220	192	10	33	1.98
2011 年 2 月 16 日		24	16	192		76	7	26	2.33

2011 年 1 月 11 日に行った尿検査の結果は、血尿+++、蛋白尿++であった。同日行った尿培養の結果は No Growth であった。ヘモグロビンは 114 g/L（正常範囲：115～155 g/L）、血小板数は 121×10^9/L（正常範囲：150～400×10^9/L）であった。2011 年 1 月 13 日、空腹時血中ブドウ糖は 5.7 mmol/L（正常範囲：3.2～5.5 mmol/L）、ナトリウムは 136 mmol/L（正常範囲：137～145 mmol/L）、カリウムは 3.0 mmol/L（正常範囲：3.5～4.9 mmol/L）、グロブリンは 42 g/L（正常範囲：21～41 g/L）であり、2011 年 1 月 14 日に行った B 型肝炎表面抗原及び C 型肝炎の血清検

査結果はいずれも陰性であった。2011 年 1 月 12 日に測定したアミラーゼは 15 U/L（正常範囲：20～100 U/L）であった。

2011 年 1 月 12 日に行った腹部 CT 検査では、門脈周囲の線維症、わずかな肝脾腫大、腹水及び右腎の小嚢胞（推定）が検出された。

2011 年 1 月 17 日に行った心電図検査では、PR 短縮を伴う洞調律及び心房性期外収縮（atrial premature beat）が検出された。

輸液（生理食塩水及び 4% dextrose）、ceftriaxone、panadeine forte、paracetamol、maxalon 及び creon を含む保存療法により被験者の症状は改善した。

2011 年 2 月 16 日、再び行った尿検査の結果は、血尿+++及び蛋白尿+であった。

治験薬の投与開始前であり、治験薬に関する処置はなかった。

肝機能検査値上昇を伴うウイルス疾患（viral illness with raised LFTs）の事象は 2011 年 2 月 16 日に回復した。

関連する消化器系の既往歴として、膵炎、胃食道逆流性疾患（gastroesophageal reflux disease）、胆石（gall stones）、便秘及び下痢（diarrhea）を有していた。また、両側性声帯白斑症、錯感覚（paresthesia）、鉄欠乏、全身性の疲労（general tiredness）、頭痛、軽度の喘息（運動誘発性）、高血圧、陰部ヘルペス、肩峰下滑液包炎（subacromial bursitis）、類線維腫（fibroids）、卵巣嚢胞、蛋白尿及び尿路感染の既往歴も有していた。

本事象発現時の併用薬には valtrex（開始日：2007 年）、ramipril（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）及び Tegretol CR（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象の結果、最初の入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、治験薬投与開始前であることから本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は治験担当医師の評価に同意する。治験依頼者は、最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定したが、既に述べたとおり、本事象は治験薬投与前に発現した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書、既往歴及び併用薬の CRF ページ、臨床検査、胸部 X 線、心電図及び腹部 CT 検査の結果

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、AE CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書、経過記録、臨床検査結果、AE CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

被験者番号：1101-003

PROTOCOL: AT1001-011　　SITE: 1101	SUBJECT: 1101-003/IDB
SAE Case ID: AMI_38	Event Term: 過食離脱（Bulimia Withdrawal）
SAE Start Date: 31 January 2011	SAE Stop Date: 23 March 2011

ファブリー病歴を有する3[redacted]歳の白人女性が、本剤に対して反応性のある *GLA* 変異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（AT1001-011）に参加した。2010 年 6 月 5 日、盲検治験薬（本剤／プラセボ）の初回投与が開始され、2010 年 12 月 5 日、非盲検治験薬に切り替えられた。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は 2011 年 1 月 30 日（事象発現の 1 日前）であった。

2011 年 1 月 31 日（治験薬投与 Day 241）、被験者は、父親死亡後のうつ病に続発した軽度の無力症を懸念して[redacted]を訪れた。入院時、入院理由は過食型摂食障害（bulimia-type eating disorder）と記録されており、これは 16 歳のときに発症していた。入院時、理学的検査により、足裏の乱刺及び便秘の徴候を伴う過敏性の腹部（全体）が検出された。これ以外の検査結果は正常であった。臨床検査結果は正常範囲内であった。体重は 59 kg であった。

直ちに排他的経腸栄養法が開始され、その忍容性は良好であった。本療法が 4 週間継続され、嘔吐及び過食衝動（bulimic urges）は完全に消失した。その後、食事盆による摂食が増量しながら再開され、その忍容性は良好であった。また、入院中、被験者は精神治療法を完了した。被験者は、1900 kcal/日のカロリーを摂取し、食事療法に関する助言を得て 2011 年 3 月 23 日に退院した。退院時の体重は 59.6 kg であった。退院時の薬剤には Xanax も含まれていた。

事象に関連した治験薬に関する処置はなかった。

過食離脱（bulimia withdrawal）の事象は 2011 年 3 月 23 日に回復した。

関連する既往歴として摂食障害（1988 年発現、持続中）、気分変調性障害（19[redacted]～20[redacted] 年）、無力症（20[redacted] 年発現、持続中）、食後腹痛（postprandial abdominal pain）（20[redacted] 年発現、持続中）、下痢（20[redacted] 年発現、持続中）、中等度の日常性先端異常感覚（daily acroparesthesia）（20[redacted] 年発現、持続中）、2 回の自然流産（miscarriage）（19[redacted]、20[redacted] 年）及び 1 回の「てんかん発作（epileptic crisis）」（20[redacted] 年）を有していた。また、喘息（20[redacted] 年発現、持続中）、週 1 回の耳鳴（weekly tinnitus）、聴力低下（hypoacusia）、被角血管腫、蛋白尿及び軸性骨減少症（axial osteopenia）の既往歴も有していた。被験者はこの時点で喫煙習慣を有していた（年間 18 パック）。

試験参加中に被験者に発現した関連する有害事象には、不安［2010 年 10 月 23 日～2010 年（日付不明）、Lysanxia（prazepam）が 2010 年 11 月 23 日～2010 年 11 月不明日まで投与された］、不眠症（2010 年 11 月 23 日～2010 年 11 月 29 日、Stinlox が 2010 年 11 月 23 日～2010 年 11 月 29 日まで投与された）及び何度もの頭痛（lamaline、doliprane 及び paracetamol が投与された）が含まれた。

本事象発現時の併用薬には phloroglucinol（開始日：20[redacted] 年）、venlafaxine hydrochloride（開始日：20[redacted] 年）、carbamazepine（開始日：20[redacted] 年）、ramipril（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び paracetamol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象の結果、最初の入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は治験担当医師の評価に同意する。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付けの試験コーディネーター署名入り完了クエリー報告書（治験責任医師の署名日：2011 年 3 月 7 日）、AE 及び併用薬 CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書、併用薬 CRF ページ、退院時要約（フランス語）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した退院時要約の英訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、併用薬 CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付けの試験コーディネーター署名入り完了クエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付けの治験分担医師署名入り完了クエリー報告書

被験者番号：9001-003

PROTOCOL: AT1001-011	SITE: 9001	SUBJECT: 9001-003/CWD
SAE Case ID: AMI_39		Event Term: 細菌感染
SAE Start Date: [redacted] 20[redacted]		SAE Stop Date: 14 May 2011

ファブリー病歴を有する 3[redacted] 歳の白人女性が、本剤に対して反応性のある *GLA* 変異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（AT1001-011）に参加した。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は 2011 年 5 月 11 日（事象発現の 1 日前）であった。

2011 年 5 月 11 日（治験薬投与 Day 175）、被験者は翌日に予定された治験実施計画書関連腎生検のため[redacted]に入院した。処置は問題なく終了し、被験者は 2011 年 5 月 12 日に退院した。胸やけ（heartburn）、咽喉乾燥、発汗及び疲労を呈し、被験者はその夕方病院に戻った。38ºC の発熱が見られ、診察のため入院した。また、被験者は、軽度の浮動性めまい、生検部位の背部痛、咳嗽及び鼻閉を訴えた。血液学的検査の結果は、白血球増加症 15.1×10^9/L（正常範囲：3.5～8.8×10^9/L）及び好中球増加症 13.4×10^9/L（正常範囲：1.80～7.40×10^9/L）であった。ヘモグロビンは 7.6 mmol/L（正常範囲：7.3～9.5 mmol/L）、リンパ球数は 0.53×10^9/L（正常範囲：0.7～4.8×10^9/L）、C 反応性タンパクは 15 mg/L（正常範囲：<10 mg/L）であった。

Zinacef 静注の投与が開始された。この時点で血液及び尿の培養が行われたがいずれも陰性であった。胸部の聴診により、肺胞呼吸及び肺に「粘度の低い粘液」のエビデンスが検出されたがラ音は聞き取れなかった。X 線検査の結果は正常であった。培養結果と胸部検査の結果が陰性であったことに基づき尿路感染及び気道感染（airway infections）の可能性は排除された（注：培養は Zinacef 開始後に行われた）。カニューレ挿入部位に静脈炎のエビデンスが見られた。

2011 年 5 月 13 日、被験者の血圧は 124/80 mmHg であった。頻脈 94 bpm 及び発熱 38.1ºC が見られた。同日の血液学的検査では白血球増加症がなおも見られたが、白血球数は 9.9×10^9/L に減少していた。また、好中球数も 7.87×10^9/L に減少していた。ヘモグロビンは 7.5 mmol/L（正常範囲：7.3～9.5 mmol/L）、リンパ球数は 1.14×10^9/L、C 反応性タンパクは 58 mg/L（正常範囲：<10 mg/L）であった。悪心、嘔吐、胃痛（stomach pain）又は排尿困難は見られなかった。

2011 年 5 月 14 日、被験者の状態は改善したが、C 反応性タンパクは 48 mg/L となおも高値であった。感染に関わる血球数は減少しており、白血球数は 6.2×10^9/L 及びリンパ球数は 0.88×10^9/L であった。投与後に浮動性めまいと悪心の訴えがあったため Zinacef の投与は中止された。代わりに Bioclavid が処方され、1 週間服用することになった。

2011 年 5 月 15 日、C 反応性タンパクは 24 mg/L であり、白血球数及び好中球数は正常範囲内に保たれた。感染の徴候は咽喉のみとなり被験者は退院・帰宅した。最終診断は細菌感染とされた。内分泌科の診察による追跡調査が翌月に予定された。

事象関連の治験薬に関する処置はなかった。

細菌感染の事象は 2011 年 5 月 14 日に回復した。

既往歴として、先端異常感覚（acroparaesthesia）、時々の刺すような胸痛（occasional stabbing pains in the chest）、蛋白尿、疲労及び末梢神経病変（腓腹神経の知覚反応低下）を有していた。

本事象発現時の併用薬には enalapril（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象の結果、最初の入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は治験担当医師の評価に同意する。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書、既往歴、有害事象及び併用薬 CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書（1 ページ目のみ）、血液及び尿培養結果、臨床検査結果、胸部 X 線、退院時要約（デンマーク語）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付けの治験責任医師署名入り完了クエリー報告書（1 及び 2 ページ目）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日送付文書と同じ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した診断検査及び手順の英訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、以前受領した退院時要約：被験者に Fabrazyme が投与されていないことを確認するため修正

被験者番号：2101-001

PROTOCOL: AT1001-011　　SITE: 2101	SUBJECT: 2101-001/MLM
SAE Case ID: AMI_40	Event Term: 限局性心室性頻脈（Limited Ventricular Tachycardia）
SAE Start Date: 13 July 2011	SAE Stop Date: 19 July 2011

ファブリー病歴を有する 5[redacted] 歳の白人女性が、本剤に対して反応性のある *GLA* 変異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（AT1001-011）に参加した。盲検治験薬（本剤／プラセボ）の初回投与が 2010 年 10 月 6 日に開始され、2011 年 4 月 12 日、非盲検本剤に切り替えられた。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は 2011 年 7 月 11 日（事象発現の 2 日前）であった。

2011 年 7 月 13 日（治験薬投与 Day 281）、被験者は、数日間（詳細不明）にわたる浮動性めまいと動悸の訴えの後、心臓検査のため入院した。心電図検査により、左室肥大を伴う PR 短縮（short PR interval）及び詳細不明の続発性再分極異常（secondary repolarization abnormalities）が検出された。負荷心エコーが行われ、肥大型心筋症が確認されたが、3 分後、進行性呼吸困難（progressive dyspnea）（機能分類 III 度）のため中止された。

2011 年 7 月 14 日及び 15 日に行ったホルターモニタリングにより、心房頻拍及び心室性頻脈のエピソードを伴う洞調律が検出された。自然消失性の心室性頻脈（self-limiting ventricular tachycardia）と診断され flecainide（以前投与を受けていた）及び ivabradine の投与が再開された。

治験薬に関する処置はなかった。

限局性心室性頻脈（limited ventricular tachycardia）の事象は症状を残して 2011 年 7 月 19 日に回復した。

関連する既往歴として、重度のファブリー関連心筋肥大（Fabry-related myocardial hypertrophy）、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群、（動悸及び心室性頻脈を伴う）、内因性喘息（intrinsic asthma）、sulphonamides 及び codeine に対するアレルギー（allergy to sulphonamides and codeine）、卵巣嚢胞、疲労、時々の浮動性めまい（occasional dizziness）、渦巻き状角膜（cornea verticillata）、ヘリコバクター・ピロリ（helicobacter pylori）及び低血圧を有していた。

本事象発現時の併用薬には apocard［flecainide（開始日：19[redacted] 年）］が含まれた。

治験担当医師は、本事象の結果、最初の入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なし、被験者のファブリー病と関連性ありと判定した。治験依頼者は治験担当医師の評価に同意する。治験依頼者は、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書

追跡調査報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書；AE、既往歴及び併用薬 CRF ページ；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書；退院時要約（スペイ

ン語）；負荷心電図報告書（スペイン語）；ホルターモニタリング報告書（スペイン語）及び心電図測定値

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領したスペイン語の文書の英訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書；AE、既往歴及び併用薬 CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書；既往歴及び併用薬の CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書；AE、併用薬及び既往歴 CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書；既往歴及び AE CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

被験者番号：2004-001

PROTOCOL: AT1001-011　　SITE: 2004	SUBJECT: 2004-001/J-R
SAE Case ID: AMI_41	Event Term: 随伴意識消失を伴う血管迷走神経性反応（Vasovagal Response with associated Loss of Consciousness）
SAE Start Date: 23 August 2011	SAE Stop Date: 23 August 2011

ファブリー病歴を有する 5[redacted] 歳のヒスパニック男性が、本剤に対して反応性のある *GLA* 変異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（AT1001-011）に参加した。盲検治験薬の初回投与が 2010 年 8 月 21 日に開始され、2011 年 2 月 25 日、非盲検本剤に切り替えられた。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は 2011 年 8 月 21 日（事象発現の 2 日前）であった。

2011 年 8 月 23 日（治験薬投与 Day 367）、被験者は、治験実施計画書関連腎生検のため[redacted]の[redacted]に入院した。午前 7 時 40 分に測定した生検前のバイタルサインは、血圧は 109/77 mmHg、心拍数は 55 bpm、呼吸数は 18 回/分であった。生検は午前 8 時 39 分に行われ、被験者はその終了直後に反応しなくなった。心拍数は 30 台に低下し血圧は測定不能であった。手順関連の出血は見られなかった。生理食塩水 500 cc の投与と鼻カニューレ経由の酸素吸入から 2 分後、被験者は回復した。生理食塩水が 1500 cc 追加投与された。

治験薬に関する処置はなかった。

随伴意識消失を伴う血管迷走神経性反応（vasovagal response with associated loss of consciousness）の事象は 2011 年 8 月 23 日に回復した。

関連する既往歴として医療処置中の血管迷走神経性反応（vasovagal response）を有し、本試験のベースライン生検手順中に類似事象が見られた。また、ペニシリンと経口造影剤に対するアレルギー（allergy to penicillin and oral contrast media）、蛋白尿、時々の右脚錯感覚（paresthesia in the right leg）、左室肥大、腹痛、PSA 増加（elevated PSA）（前立腺特異抗原）及び心雑音（heart murmur）の既往歴も有していた。

本事象発現時の併用薬には、folic acid（開始日：20[redacted] 年）、Vytorin（開始日：20[redacted] 年）、Norvasc（開始日：20[redacted] 年）、perindopril（開始日：20[redacted] 年）、hydrochlorothiazide（開始日：20[redacted] 年）及び potassium chloride（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）が含まれた。

治験担当医師は、重大な医学的事象と考えられることから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なし、生検手順との関連性ありと判定した。治験依頼者は治験担当医師の因果関係に関する評価に同意する。治験依頼者は、最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書、併用薬、既往歴及び AE CRF ページ、手術前チェックリスト、バイタルサインフローシート

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

被験者番号：4001-004

PROTOCOL: AT1001-011　　SITE: 4001	SUBJECT: 4001-004/C-W
SAE Case ID: AMI_42	Event Term: 便秘（Constipation）
SAE Start Date: 06 September 2011	SAE Stop Date: 07 September 2011

ファブリー病歴を有する4[redacted]歳の白人男性が、本剤に対して反応性のある *GLA* 変異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（AT1001-011）に参加した。盲検治験薬（本剤／プラセボ）の初回投与が 2010 年 6 月 24 日に開始され、2010 年 12 月 31 日、非盲検本剤に切り替えられた。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は 2011 年 9 月 4 日（事象発現の 2 日前）であった。

2011 年 9 月 6 日（治験薬投与 Day 439）、被験者は、便秘及び尿閉を呈し[redacted]の緊急治療室を訪れた。また、被験者は悪心及び嘔吐（1 回）を訴えた。この日、lactulose を服用したが症状の緩和には効果がなかった。被験者は、痙攣する下腹部痛（cramping lower abdominal pains）、腹部膨満感（bloatedness）及び排尿困難（difficulty voiding）が 1 日あったと訴え当日の早い時間に一般開業医を受診し、一般開業医から緊急治療室が紹介された。その後、被験者は[redacted]に入院した。

腹部検査により、広範性の圧痛を伴う腹部膨満（distended abdomen）が検出された。同日、腹部 X 線検査を仰臥位で行い、大腸ループの拡張が検出され、脾弯曲部には明らかな転移点、上行結腸壁には軽度の肥厚、下降結腸には少量のガスが見られたが、直腸又は S 状結腸にはガスが確認されなかった。鏡面像は認められなかった。同日、2 回目の腹部 X 線を行った結果、便と遊離ガス（疑い）の存在（特に腹部右側）を伴う上行結腸と横行結腸の軽度の拡張が検出された。

血液学的検査の結果は正常であった：白血球数は 7.2×10^9/L（正常範囲：4～11×10^9/L）、好中球数は 6.10×10^9/L（正常範囲：2～8×10^9/L）、リンパ球数は 0.80×10^9/L（正常範囲：1～4×10^9/L）、好酸球数は 0.00×10^9/L（正常範囲：0.00～0.09×10^9/L）であった。ヘモグロビンは 132 g/L（正常範囲：130～180 g/L）、血小板数は 203×10^9/L（正常範囲：150～450×10^9/L）、ヘマトクリットは 0.39 L/L（正常範囲：0.38～0.54 L/L）であった。尿素は 6.1 mmol/L（正常範囲：2.5～9.6 mmol/L）、血清クレアチニンは 106 µmol/L（正常範囲：55～105 µmol/L）、C 反応性タンパクは<10 mg/L（正常範囲：<10 mg/L）、INR は 3（正常範囲：0.8～1.2）であった。

被験者に生理食塩水静注、ondansetron 静注及び 2 本の fleet enemas（sodium phosphate）が投与され、軟便（soft stools）が 2 回排泄された。2011 年 9 月 7 日、腹部及び骨盤の造影 CT 検査が行われ、腸閉塞（bowel obstruction）の可能性は排除された。同日の臨床検査結果は、ヘモグロビン 121 g/L、白血球数 3.7×10^9/L、血小板数 129×10^9/L、ヘマトクリット 0.34 L/L、リンパ球数 1.11×10^9/L、尿素 4.2 mmol/L 及び血清クレアチニン 89 µmol/L であった。最終診断は便秘とされ、2011 年 9 月 7 日、INR 再検と warfarin 調整のため 2 日後に一般開業医を受診するよう指示を受け、疼痛に対し paracetamol 投与下で、被験者は退院・帰宅した。便秘の治療後、尿閉は自然に解消した。

2011 年 12 月 21 日に実施した尿管超音波検査により、前立腺肥大（prostatic hypertrophy）及び膀胱出口部閉塞の可能性は排除された。

治験薬に関する処置はなかった。

便秘の事象は 2011 年 9 月 7 日に回復した。

関連する既往歴としてファブリーニューロパチー（Fabry neuropathy）、ファブリー腎症（Fabry nephropathy）、排尿性失神（micturition syncope）、下痢（diarrhea）、腹部膨満感（bloating）、悪心、嘔吐、胃痛（stomach ache）、熱不耐（heat intolerance）、発汗減少（decreased sweating）、被角血管腫、嗜眠、不安、うつ病、不眠症、心房細動、軽度の両心房拡張（biatrial enlargement）、僧帽弁逸脱及び軽度の三尖弁逆流（tricuspid valve regurgitation）を有していた。

本事象発現時の併用薬には zolpidem tartrate（開始日：20[redacted] 年）、venlafaxine hydrochloride（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、antazoline sulphate-naphazoline nitrate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、warfarin sodium（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び metoprolol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象の結果、最初の入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性は低く、これまで類似事象の発現がなかったとしてもファブリー自律神経ニューロパチー（Fabry autonomic neurophathy）と関連の可能性があると判定した。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書に基づき、治験薬に関する予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書、AE、併用薬及び既往歴 CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書；緊急治療室経過記録、退院時要約、腹部 X 線報告書、腹部及び骨盤の造影 CT 報告書、臨床検査結果、薬剤チャート、AE 及び併用薬 CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、尿管超音波検査結果

被験者番号：2002-002

PROTOCOL: AT1001-011　　SITE: 2002	SUBJECT: 002/KMS
SAE Case ID: AMI_44	Event Term: 原発性皮膚 CD30+ T 細胞性リンパ増殖性障害（Primary Cutaneous CD30+ T-Cell Lymphoproliferative Disorder）
SAE Start Date: UNK July 2011	SAE Stop Date: 12 June 2012

ファブリー病（遺伝子型 I317T）及び末梢性感覚鈍麻（peripheral hypoesthesia）［右向こうずねのしびれ感（right-shin numbness)］を有する 5[redacted] 歳の白人女性が、本剤に対して反応性のある *GLA* 変異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（AT1001-011）に参加した。盲検治験薬（本剤／プラセボ）の初回投与が 2010 年 11 月 12 日に開始された。

IRB 年次更新遅延のため、治験実施計画書に従い、被験者は、プラセボ対照盲検投与ステージにおいて 6 ヵ月ではなく 9 ヵ月間、投与を受けた。被験者によると、事象は 2011 年の 6 月末／7 月初め頃（盲検治験薬投与のおよそ Day 215、Month 7）に発現した。事象発現時、被験者は、左膝上に隆起し痂皮化した皮膚病変がいくつかあることに気付いた。被験者はすぐには受診しなかった。約 1 ヵ月後、病変に痛みが生じた。理学的検査による病変の最初の記録は 2011 年 8 月 16 日であり、この日、被験者は予定された試験来院のために受診し治験担当医師の診察を受けた。これ以前に試験の理学的検査が全て実施されたのは 2010 年 11 月 10 日のベースライン来院中であった。この時点では病変の報告はなかった。治験担当医師によると、2011 年 8 月 16 日の理学的検査により、左膝上に 3 cm×3 cm の隆起した痂皮化した病変 4 個と、これらを囲む様々な大きさの衛星病変 17 個が検出された。既往歴、外観、痂皮化及び病変の広がりから、第一所見は膿痂疹とされ、Keflex が 150 mg QID で 1 日、続いて 150 mg TID で 6 日間投与された。状態に改善が見られず、2011 年 8 月 24 日、Bactrim DS 160 mg BID の 10 日間コース及び Bacitracin Ointment の 7 日間コースが処方された。また、居住地の医師の診察を受けるよう被験者に助言が与えられた。事象は発現していたものの治験実施計画書に従い 2011 年 8 月 16 日の試験来院中、非盲検本剤投与への切替えが行われた。

2011 年 9 月 2 日、皮膚生検が行われ、顕著な表皮肥厚、顕著な活動性慢性炎症（active chronic inflammation)、有糸分裂領域、顕著な異型リンパ球増殖（atypical lymphoid proliferation）（細胞は CD4、CD8、LCA、CD10 及び MUM-1 陽性、CD30 強陽性）が検出された。CD30+リンパ増殖性障害［リンパ腫様丘疹症及び原発性皮膚 T 細胞性リンパ腫（cutaneous T-cell lymphoma）（CTCL)］と診断された。

2011 年 11 月 28 日から 2011 年 12 月 28 日まで放射線療法が施行された（線量：180 cGy/日)。治療コースの忍容性は極めて良好であった。

2011 年 9 月 22 日、本剤の投与が中止され、2012 年 1 月 10 日、被験者は試験を早期に中止した。

2012 年 3 月 8 日、被験者は、予定された追跡調査来院のため担当の放射線腫瘍医を訪れた。理学的検査によると、左膝窩領域外側面に約 2.5×3.0 cm の痂皮がなおも残存した。以前の湿性

落屑（moist desquamation）領域はきれいに治癒していた。左脚外側面に軽度の色素脱失（hypopigmentation）が見られた。残りの加療領域には疾患のエビデンスは見られず、治癒の状態は基本的にベースラインに回復した。Aquaphor、生理食塩水による浸漬、生理食塩水による wet-to-dry ドレッシング法を用い、当該領域の治療が行われた。

2012 年 3 月 29 日、被験者は、別の予定追跡調査のため担当の放射線腫瘍医を訪れた。被験者の脚は腫大し、脛骨結節下面の長さは 33 cm であった。これに対し、右側の長さは 30.8 cm であった。治療領域の外側面下部に 1+の圧痕浮腫が 1 個見られ、大腿下部の顆状領域外側面に、より張りの強い浮腫が 1 個認められた。皮膚は温かいが、発赤（redness）や明らかなリンパ管炎は見られなかった。ホーマンズ徴候は認められなかった。外観が斑点状丘疹で中心に毛の生えた約 5×6 mm の新病変が認められた。毛包炎が疑われた。小さな痂皮（以前の追跡調査来院時のサイズの 50%）が膝窩領域に残存した。Keflex 500 mg QID の 10 日間コースが処方された。

2012 年 4 月 10 日、[redacted] で、2012 年 3 月 29 日の追跡調査来院時に検出された病変にパンチ生検が行われた。生検により、濾胞状の炎症性感染反応（inflammatory infectious reaction）が確認された。リンパ腫再発なしとの結論が下された。

2012 年 4 月 17 日、被験者は担当の放射線腫瘍医を再び受診した。診察では、当該領域の浮腫は軽くなっていた。膝窩領域の痂皮はまだ存在し、放射線腫瘍医は水治療法が有効かもしれないと感じた。放射線腫瘍医は、地域のクリニックで更に理学療法のフォローアップを受けるよう勧めた。

上述した追加追跡調査情報のレビューに基づき、治験担当医師は、原発性皮膚 CD30+ T 細胞性リンパ増殖性障害（primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorder）の事象が症状を残して 2012 年 6 月 12 日に回復したと判定した。

既往歴として、季節性アレルギー、左親指の腱炎（tendinitis in the left thumb）、右向こうずねのしびれ感（right shin numbness）、椎間板ヘルニア（herniated disc）及び過活動性膀胱を有していた。放射線、免疫調節薬、石油化学製品又は溶剤に対する曝露歴もなかった。悪性腫瘍、異常皮膚病変（abnomal skin lesion）又は原因不明の死亡の家族歴もなかった。また、反復性感染（recurrent infections）、リンパ節症又は帯状疱疹（shingles）の既往歴もなかった。治験担当医師は、被験者はその他の点では健康であり、免疫抑制の徴候はないと確認したが、レトロウイルスの状態については未確認であった。HTLV-1 の状態も不明である。被験者は専業主婦である。被験者は以前、あるオフィスで管理補佐として勤務していた。

本事象発現時の併用薬には、皮膚乾燥に対する局所用ローション（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）及び過活動性膀胱に対する oxybutynin（開始日：20[redacted] 年）が含まれた。

治験担当医師は、本事象が医学的に重大な事象であることに基づき重篤と判定した。治験担当医師は本事象と治験薬に関連のある可能性は低いと判定した。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書（第 7 版、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

この時点では、治験依頼者と治験担当医師は、本事象発現時の投与について盲検下であった。治験依頼者は、試験開始後に被験者に生じる事象としてはまれな疾患であると述べた。この時点で因果関係をはっきり評価することはできないが、治験依頼者は、以下に示す本剤の動物実験と臨床試験の情報に関する現状の重みに基づき、本事象と本剤との関連性は低いと確信している。

ファブリー病に発癌傾向はあるか？

ファブリー病と癌とのつながりを検討した対照比較試験はなく、逸話的な文献報告が少数あるのみである。Cybulla, Klebber et al（2006）は、ファブリー病患者の急性白血病 2 例（急性骨髄性白血病及び急性リンパ性白血病）について報告している。ファブリー病患者では、Kusama et al（1993）が結腸癌 1 例、Vidmar et al（1977）が母斑癌（nevocarcinomas）2 例、Blanco et al（2005）が両側性腎細胞癌 1 例、Macdermot, Holmes & Miners（J Med Genet 2001; 38:769–807; J Med Genet 2001; 38:750–760）が腎移植後リンパ腫 3 例など、固形癌も少数例報告されている。当該治験担当医師が最近、Fabry Registry を検索したが、該当したのは詳細不明のリンパ腫を有する 53 歳の男性患者 1 例のみであった。

まとめると、ファブリー病では悪性腫瘍の発生率が通常より高いことを示す臨床エビデンスはない。

本剤の主要毒性所見のまとめ

CTCL は CD4+リンパ球の突然変異に起因すると考えられるため、本剤の変異原性の可能性がレビューされた。細菌と哺乳類の両細胞を用いる in vitro 変異原性試験及び in vivo ラット小核試験で本剤の変異原性が検討されている。これらの試験の結果から本剤は、細菌又は哺乳類の細胞を用いる in vitro 試験でもラットを用いる in vivo 試験でも突然変異を誘発しないことが示され、これらの結果に基づき、変異原性又は遺伝毒性はないと考えられている。

本剤の慢性毒性については、ラットの 6 ヵ月毒性試験及びカニクイザルの 9 ヵ月毒性試験において、その特性が検討された。0、100、500 及び 1500 mg/kg/日の用量段階を用いたラット試験では、意義のある可能性がある唯一の所見は高用量群での脾臓重量の増加であった。対照群と比較したとき、この器官重量増加は、各投与群において脾臓のリンパ濾胞（lymphoid follicles）の組織学的なわずかな増大を伴った。しかしながら、脾臓のリンパ濾胞（lymphoid follicles）の大きさと数の変動が正常であること及びその他のリンパ組織に何ら所見が見られなかったことから、この所見の意義は不明だった。そこで、脾臓所見の再現性を検討するため、進行中のラット癌原性試験で早期に死亡した全動物の脾臓について、最近検討が行われた。

ラット癌原性試験の用量は 0、50、200 及び 1200 mg/kg/日であり 6 ヵ月毒性試験の用量とオーバーラップしている。癌原性試験の動物に対する投与期間は約 10 ヵ月～21 ヵ月で、6 ヵ月慢性ラット試験より大幅に長いことから、本所見の再現性に関する検討は可能であった。早期死亡動物の脾臓について組織学的にレビューしたが（n=118）、治験薬と関連性のある変化は見られなかった。検討動物数は約 15 匹/性/群であり、最初の所見の再現性を検討するには十分な数であった。この結果を確認するため、認定獣医病理学者が脾臓切片をピアレビューしたが、獣医病理学者は、脾臓に治験薬と関連する変化は見られないことに同意している。

サルの慢性試験では、本剤 50、200 及び 500 mg/kg/日が 9 ヵ月間経口投与された。本試験において、脾臓を含む広範な組織リストについて臨床的検査、臨床病理学的検査又は組織学的検査を

行ったが、投与関連の作用は認められなかった。免疫系やリンパ組織に本剤が作用することを示すエビデンスは見られなかった。

上記の非臨床安全性情報に基づき、本剤には遺伝毒性又は変異原性はなく、したがって、癌原性を示す可能性は低いと結論付けられる。本剤を用いた進行中のラット癌原性試験の最終結果が明らかになるのは 2012 年の第 3 四半期以降である。

また、本剤の作用機序から、発癌経路との直接的な関連はないことが判明している。

本化合物の構造に基づくと、本剤には紫外線の吸収傾向はなく、本剤の投与と光毒性に関連性がある、あるいは投与により光毒性が生じる可能性を示す徴候は見られていない。

本剤の臨床試験

本剤は、2004 年から健康被験者及びファブリー病患者を対象として最高 2000 mg までの単回投与及び最高 500 mg までの反復投与（3 日投与、4 日休薬）により検討されてきた。一部のファブリー病患者は本剤を 5 年以上投与されている。これまでに行われた臨床試験では、治験薬投与下で、悪性腫瘍（malignancies）や自己免疫障害は見られず、白血球又はリンパ球の絶対数にも顕著な変化は見られていない。本剤臨床試験データベースを検索したが、このリンパ増殖性障害（lymphoproliferative disorder）患者（KMS）以外、関連性のある皮膚病変が治験薬投与下で発現した被験者はいなかった。

AT1001-011 試験ではデータ安全性モニタリング委員会（DSMB）が設置され、四半期ごとに会合を持ち、全ての安全性データをレビューし被験者の安全性について決定と勧告を行っている。初回 SAE 報告書と皮膚生検報告書は、2011 年 9 月 23 日に DSMB の各委員に送られた。本事象のレビューは 2011 年 9 月 26 日の DSMB 会議で行われた。両投与群と個別被験者の治療内容について DSMB は盲検下にない。DSMB レビューには本被験者及び他の AT1001-011 試験被験者のデータが含まれ、このレビュー後、DSMB は、安全性シグナルを認めず、これに基づき、変更を行うことなく試験を継続するよう勧告した。

上記に基づき、リンパ増殖性障害（lymphoproliferative disorder）の事象と治験薬との関連性は低いというのが治験依頼者の意見である。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書、皮膚生検結果

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：完了クエリー報告書（試験コーディネーターが署名）；既往歴、併用薬及び AE CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りクエリー報告書、AE CRF ページ、皮膚生検結果（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領したものと同じ報告書）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：改訂クエリー報告書を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、完了放射線療法記録、既往歴及び AE CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日追跡調査記録

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、追跡調査記録及び経過記録

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り改訂完了クエリー報告書

被験者番号：4002-005

PROTOCOL: AT1001-011　　SITE: 4002	SUBJECT: 4002-005/TMM
SAE Case ID: AMI_45	Event Term: ウイルス性髄膜炎（Viral Meningitis）
SAE Start Date: 08 October 2011	SAE Stop Date: 28 October 2011

ファブリー病歴を有する 4[redacted] 歳の白人女性が、本剤に対して反応性のある *GLA* 変異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（AT1001-011）に参加した。治験薬の初回投与が 2011 年 9 月 28 日に開始された。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は 2011 年 10 月 6 日（事象発現の 2 日前）であった。

2011 年 10 月 8 日（治験薬投与 Day 11）、発熱、頭痛、筋肉痛、嗜眠及び軽度の上気道感染（インフルエンザ菌感染）が 2 日間発現し、被験者は[redacted] を訪れ、更なる検査のため入院した。入院時の臨床検査結果は、ヘモグロビン 112 g/L（正常範囲：115～155 g/L）、赤血球数 3.8×10^{12}/L、血小板数 347×10^{9}/L（正常範囲：150～400×10^{9}/L）、白血球数 9.4×10^{9}/L（正常範囲：4～11×10^{9}/L）、好中球数 7.6×10^{9}/L（正常範囲：1.8～7.5×10^{9}/L）、リンパ球数 1.3×10^{9}/L（正常範囲：1.0～4.0×10^{9}/L）であった。C 反応性タンパクに問題はなかった。同日行った胸部 X 線検査の結果は正常であった。2011 年 10 月 9 日に実施した血液培養の 2 日後の結果は No Growth であった。

2011 年 10 月 10 日、顕著な頭痛と錯乱を呈し、被験者の状態は悪化した。血液学的検査の結果はヘモグロビン 91 g/L、赤血球数 3.10×10^{12}/L、血小板数 226×10^{9}/L、白血球数 5.3×10^{9}/L、好中球数 3.6×10^{9}/L、リンパ球数 1.3×10^{9}/L であり、特に問題はなかった。赤血球沈降速度（ESR）は 55 mm/H（正常範囲：1～20 mm/H）であった。C 反応性タンパクにも問題はなかった。同日行われた CT スキャンの結果は正常であった。腰椎穿刺（LP）では脳脊髄液中のリンパ球が 98%、白血球数 214/uL、赤血球数 5/uL、タンパク質 2.08 g/L（正常範囲：0.15～0.45 g/L）であった。脳脊髄液の培養結果は No Growth であった。Ceftriaxone 静注、amoxicillin 静注及び azithromycin の経口投与が開始された。また、頭痛に対し oxycodone、tramadol 及び naproxen、悪心及び嘔吐に対し metoclopramide 及び ondansetron が投与された。

2011 年 10 月 12 日、脳脊髄液の PCR 検査結果は単純ヘルペスウイルス 2 型であった。ウイルス性髄膜炎の診断が下された。抗生物質の投与は中止され、acyclovir 静注が 5 日間、続いて経口 valaciclovir が 10 日間投与された。被験者は改善した。他に合併症はなかった。2011 年 10 月 18 日、被験者は退院した。

治験薬は 2011 年 10 月 8 日に中断され、2011 年 10 月 18 日に再開された。

ウイルス性髄膜炎の事象は 2011 年 10 月 28 日に回復した。

既往歴として、aspirin、pethidine、morphine 及び codeine に対するアレルギー（allergy to aspirin, pethidine, morphine and codeine）、喘息、睡眠時無呼吸（sleep apnea）、心電図変化（ECG changes）（再分極異常を伴う左室肥大）、蛋白尿、圧痕性浮腫（pitting edema）、胃食道逆流

（gastroesophageal reflux）、便秘、脳 MRI スキャン上の白質変化（white matter changes on cerebral MRI scan）、集中力低下（decreased ability to concentrate）、記憶低下（decreased memory）、浮動性めまい、先端異常感覚（acroparesthesia）、うつ病、高コレステロール血症、変形性関節症、疲労、腹痛、腕力及び脚力の低下（decreased strength in arms and legs）、並びに肩と腰背部の疼痛（pain in shoulders and lower back）を有していた。再発性単純ヘルペスウイルス 2 型感染の既往歴はなく、治験責任医師によると免疫不全状態でもなかった。

本事象発現時の併用薬には、salbutamol（開始日：19[redacted] 年）、seretide 250/25（開始日：20[redacted] 年）、caltrate（開始日：20[redacted] 年）、Blackmores bio magnesium（開始日：20[redacted] 年）、Nature’s own fish oil（開始日：20[redacted] 年）、atorvastatin（開始日：20[redacted] 年）、pregabalin（開始日：20[redacted] 年）、amitriptyline（開始日：20[redacted] 年）、Biosource vitamin D（開始日：20[redacted] 年）、paracetamol（開始日：20[redacted] 年）、movicol（開始日：20[redacted] 年）、Eno powder（citric acid、sodium bicarbonate、sodium carbonate）（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Nutralife musseltone green lipped mussel extract（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、telmisartan（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び sertraline（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象の結果、最初の入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性は低いと判定した。治験依頼者は治験担当医師の評価に同意する。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書；AE、既往歴及び併用薬の CRF ページ；退院時要約；胸部 X 線報告書；脳 CT スキャン報告書；喀痰培養及び血液培養結果；PCR 結果；脳脊髄液検査報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書；臨床検査結果；AE CRF ページ.

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

被験者番号：1101-008

PROTOCOL: AT1001-011　　SITE: 1101	SUBJECT: 008/VCL
SAE Case ID: AMI_46	Event Term: 皮質破壊による疼痛を伴う舟状骨内嚢胞（Intra-scaphoid cyst with pain due to a cortical break）
SAE Start Date: 06 July 2011	SAE Stop Date: 19 March 2012

ファブリー病歴を有する 5[redacted] 歳の白人女性が、本剤に対して反応性のある *GLA* 変異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（AT1001-011）に参加した。盲検治験薬（本剤／プラセボ）の初回投与が 2010 年 10 月 20 日に開始され、2011 年 4 月 30 日、非盲検本剤に切り替えられた。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の本剤投与日は、被験者が矯正手術のために入院した 2010 年 10 月 19 日であった。

2011 年 4 月 26 日、被験者は、予定試験来院（Visit 4、治験薬投与 Day 189）のため実施医療機関を訪れ、外傷を伴わない左手首痛を訴えた。2011 年 7 月 6 日に行われた X 線検査で、関連する皮質破壊を伴う左舟状骨嚢胞が検出された。被験者は、2011 年 10 月 19 日、左腸骨稜からの海綿骨移植を伴う舟状骨嚢胞切除のため入院した。術後、ギブス副子を用いて 48 時間の固定が行われた。このギブス副子は AB-Scaphoid Resin Cuff に交換され 2 ヵ月間継続されることになった。2011 年 10 月 20 日に採取した検体の病理報告書によると、線維性結締組織と接する仮性嚢胞形成が検出され、これは滑液嚢腫の診断に一致する可能性があった。2011 年 11 月 2 日に実施した X 線による追跡調査で改善が認められた。左手首の外観は正常であり、舟状骨は十分な密度の均質な外観で、病的奇形は見られなかった。2011 年 12 月 8 日に実施した X 線による別の追跡調査でも改善が見られた。

2011 年 12 月 19 日、舟状骨嚢胞切除から 2 ヵ月後、被験者はギブス除去のため受診し、リハビリテーションのセッションが開始されることになった。この時点で治療の予定はなかった。被験者は移植片融合の評価のため 2012 年 1 月に再度受診する予定であったが、来院したのは 2012 年 3 月 19 日であった。舟状骨を動かすと瘢痕部にわずかな持続性の疼痛が残るものの、この時点で関節の可動範囲は完全に回復したと判定され、X 線検査では移植片の融合は良好であった。

Morphine 及び paracetamol を含む様々な鎮痛薬が投与された。

治験薬に関する処置はなかった。

皮質破壊による疼痛を伴う舟状骨内嚢胞（intra-scaphoid cyst with pain due to a cortical break）の事象は 2012 年 3 月 19 日に回復した。

既往歴として、手根管症候群、右肩の腱の石灰化（calcification of the right shoulder tendon）、過体重及び腰痛症（lumbago）を有していた。その他の既往歴として、回転性めまい、渦巻き状角膜（corneal verticillata）、耳鳴、聴力低下、左室肥大、高血圧、頻脈、被角血管腫、先端異常感覚（acroparesthesia）、白質希薄化（leukoaraiosis）、蛋白尿、ミクロアルブミン尿症、腎嚢胞、不安抑うつ症候群（depressive syndrome）、多汗症（hyperhydrosis）、脂質異常症（dyslipidemia）及び無力症も有していた。

本事象発現時の併用薬には telmisartan（開始日：20[redacted] 年）、sotalol（開始日：20[redacted] 年）、carbamazepine（開始日：20[redacted] 年）、Kardegic（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、pravastatin sodium（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、venlafaxine hydrochloride（開始日：20[redacted] 年）、Ixprim（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、Imodium（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象の結果入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性は低いと判定した。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の X 線報告書（フランス語）、診察に関する往復書簡（フランス語）、既往歴及び併用薬の CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領したフランス語の文書の英訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書；AE 及び併用薬 CRF ページ；20[redacted] 年[redacted] 月 2 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の X 線報告書（フランス語）；診察に関する往復書簡（フランス語）；外科医の要約（フランス語）：処方リスト（フランス語）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領したフランス語の文書の英訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付けクエリー報告書の 2 ページ中 1 ページ目

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付けの治験分担医師署名入り完了クエリー報告書、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付けクエリー報告書の 2 ページ中 2 ページ目：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付け治験分担医師の署名

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付けの CRA 署名入り完了クエリー報告書、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の受診要約（フランス語）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の病理報告書（フランス語）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した文書の英訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、追跡調査 SAE 報告書、更新 AE CRF ページ

被験者番号：1601-009

PROTOCOL: AT1001-011　　SITE: 1601	SUBJECT: 1601-009
SAE Case ID: AMI_48	Event Term: ALS 疑い、脳出血、肺塞栓症（Suspected ALS, Cerebral Hemorrhage, Pulmonary Embolism）
SAE Start Date: • Suspected ALS: 14 January 2012 • Cerebral Hemorrhage: 26 January 2012 • Pulmonary Embolism: 02 February 2012	SAE Stop Date: • Suspected ALS: Ongoing • Cerebral Hemorrhage: Ongoing • Pulmonary Embolism: Ongoing

巨大蛇行脳底動脈水頭症（状態－シャント設置後）及び歩行障害を含むファブリー病歴を有する 6[redacted] 歳の白人男性（遺伝子型 I253T）が、本剤に対して反応性のある *GLA* 変異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（AT1001-011）に参加した。また、治験分担医師の報告によると、試験参加前の 2010 年 12 月、神経症状の増加が見られた。この時点で被験者の状態は悪化していたが、これがファブリー病の進行によるものか別の要因によるものかは不明であった。そのため、本施設の治験担当医師は、症状改善を試みるため AT1001-011 試験に被験者を組み入れることを決定した。

また、既往歴として、前立腺肥大（prostatic hypertrophy）、耳鳴及び小気道及び中気道の軽度の閉塞（obstruction of small and medium airways）も有していた。

盲検治験薬（本剤又はプラセボ）の初回投与が 2011 年 4 月 1 日（試験 Day 1）に開始され、2011 年 10 月 13 日（試験 Day 196）、非盲検本剤に切り替えられた。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は 2012 年 1 月 14 日（非盲検本剤投与 Day 94、試験 Day 289）であった。この日、被験者は偶発的に転倒した。被験者は頭を打ち、その後、頭痛と嘔吐が急に発現し、緊急治療室（[redacted]）に搬送された。意識喪失はなかった。神経学的検査では、意識は明瞭で、指示に対する応答性があり、座ることができ、体幹コントロールを維持できたが、立つことと歩くことができなかった。右向きの視線を伴う眼球振盪が見られた。また、線維束性収縮が四肢全てと背中に広く見られた。深部腱反射は四肢全てで明確であり、上肢では対称的であったが下肢では非対称（右＞左）であった。バビンスキー反射は左側が陽性、チャドック反射は右側で確認され、ホフマン徴候は両側で確認された。感覚（温度触覚）及び位置覚に問題はなかった。脳 CT スキャンが施行され、最近の挫傷に一致する高密度の半卵形領域が左側頭頂に検出された。また、CT スキャンから、以前特定された、椎骨動脈、脳底動脈及び後大脳動脈の伸展拡張症が確認された。

治験薬の投与が 2012 年 1 月 17 日（非盲検本剤投与 Day 97、試験 Day 292）に中止された。

脳の MRI 及び血管造影検査（造影剤使用）を 2012 年 1 月 26 日（治験薬投与 Day 10）に実施し、左小脳半球、脳橋左半分、左頭頂皮質、右視床皮質及び右後頭皮質に多数のヘモジデリン沈着が検出され、これは過去の微小出血に一致した。また、MRI で、左前頭皮質下領域に小さな亜急性の出血が検出され、広範な頭蓋内動脈拡張症が確認され、被験者の基礎疾患（ファブリー）

関連と報告された。脳室腹腔シャント（アクセス部は右前頭、遠位端は第三脳室）が見られ、第四脳室の大きさは正常範囲内であった。

頸部、胸部、腹部及び骨盤の造影 CT スキャンが 2012 年 2 月 2 日（投与終了後 Day 17）に施行され、椎骨動脈拡張症（左右）も検出され、また、下葉肺動脈のサブセグメント分枝が関与する肺塞栓症の徴候が見られた。同じく 2012 年 2 月 2 日に実施した下肢の静脈ドップラー検査では深部静脈血栓を示す所見は見られなかった。呼吸器科医（[redacted]）がこれらの結果をレビューし、被験者に抗凝固剤処置を施行するよう勧めた。

2012 年 1 月 24 日（投与終了後 Day 8）に実施した筋電計（EMG）で、大腿直筋及び前脛骨筋の両側性の動員障害に伴う脱神経の徴候が検出されたが、広範な線維束性収縮により十分な評価が妨げられた。2 日後に実施した神経伝導速度検査（NCV）で、腓骨神経及び尺骨神経に両側性の伝導障害が検出された。

その他の検査には、血液学的検査、血清生化学検査、凝固プロファイル及び尿検査が含まれた。いずれの値も基本的に正常であった。

全体的にみると、被験者の臨床経過と神経生理学データのレビューから、進行の速い運動ニューロン疾患が強く示唆された。筋萎縮性側索硬化症（ALS）疑いと診断された。被験者を診た神経科医は、診断を確定するため 2 回目の筋電計（EGM）が必要と指摘した。被験者は再検査を受けなかった。既に述べたとおり、被験者は試験を中止したものの、実施医療機関は、本事象に伴う徴候と症状が治験薬中止後も軽減せず、状態は悪化し続けたとの連絡を受けた。

本事象発現時、併用薬の使用はなかった。

治験担当医師は、本事象が医学的に重大で（ALS 疑い）生命を脅かす（脳出血、肺塞栓症）ことから重篤と判定した。治験担当医師は、ALS 疑いの事象と治験薬との関連性は低く、遺伝的病因又は孤発性病因と判定した。治験担当医師は、脳出血及び肺塞栓症の事象と治験薬との関連性なし、ファブリー病と関連ありと判定した。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書、既往歴及び併用薬 CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：治験分担医師からの電子メール

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付けの治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、AE CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：以前 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した完了クエリー報告書が更新され治験責任医師が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に署名、医療記録（イタリア語）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した医療記録の英訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付けの神経科医のレター

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書 2 通

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書 3 通；既往歴、AE 及び併用薬 CRF ページの更新

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：臨床試験リードからの電子メール

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、既往歴 CRF ページ

被験者番号：2006-001

PROTOCOL: AT1001-011　　SITE: 2006	SUBJECT: 001/MAM
SAE Case ID: AMI_49	Event Term: 気胸（Pneumothorax）
SAE Start Date: 07 February 2012	SAE Stop Date: 14 February 2012

ファブリー病歴を有する7[redacted]歳の白人女性被験者が、本剤に対して反応性のある *GLA* 変異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（AT1001-011）に参加した。盲検治験薬（本剤／プラセボ）の初回投与が 2011 年 8 月 20 日に開始され、2012 年 2 月 18 日、非盲検本剤に切り替えられた。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は 2012 年 2 月 5 日であった。

2012 年 2 月 7 日、原因不明の両側性肺結節のため、事前に予定した試験外の探索的気管支鏡検査が施行された。悪性腫瘍の可能性は排除されたが、小結節の明確な病因は確認されなかった。回復中に胸部 X 線検査が行われ、50%の左側気胸が検出された。軽度の心拡大も見られた。右肺はクリアーで、縦隔及び肺門部に問題は特になかった。8.3 フレンチのピッグテール胸腔チューブを挿入した。処置の忍容性は良好であり、被験者は入院した。2012 年 2 月 7 日の胸腔チューブ留置後に行われた 2 回目の胸部 X 線検査で、左気胸に改善が多少見られ、肺はクリアーであった。2012 年 2 月 8 日に実施された胸部 X 線検査では気胸は見られなかったが、左胸壁に沿って皮下気腫の発現が認められた。肺はなおもクリアーであった。2012 年 2 月 9 日午前 4 時 56 分実施された胸部 X 線検査では、左側気胸の回復（約 40～50%）と左皮下気腫の進行が検出された。胸部カテーテルはなおも所定の位置にあり、肺はこれ以外クリアーであったが、過膨張が見られた。2012 年 2 月 9 日 11 時 44 分、別の胸部 X 線検査でも、左肺の圧迫性無気肺に加え、類似所見が認められた。2012 年 2 月 10 日、胸部 X 線検査で、気胸、皮下気腫及び無気肺に著しい改善が認められた。胸腔チューブの位置が修正された。2012 年 2 月 11 日、胸部 X 線検査で、左心尖部に小さな気胸が検出され、翌日の胸部 X 線検査で増大が認められた。2012 年 2 月 13 日、気胸は約 10～15%であった。これに対し前回の検査時は 20%であった。2012 年 2 月 14 日及び 15 日、胸部 X 線検査で気胸の回復が示されたが、皮下気腫は残存したままであった。2012 年 2 月 15 日、被験者は左側に胸腔チューブを留置した状態で退院・帰宅した。2012 年 2 月 24 日、胸部 X 線で気胸のエビデンスがないことを確認後、ピッグテールカテーテルが除去された。

治験薬に関する処置はなかった。

気胸の事象は 2012 年 2 月 14 日に回復した。

被験者は極度に痩せており（BMI：16.6）、関連する既往歴として、原因不明の両側性肺結節（bilateral pulmonary nodules of unknown etiology）、COPD、左右の人差し指の小結節（nodules in the right and left index fingers）、直腸ポリープ、大腸腺腫（adenomas of the colon）、気管支炎（bronchitis）、喘息、気管支拡張症（bronchiectasis）、非定型マイコバクテリア感染（atypical mycobacterial infection）、セラチア感染及び帯状疱疹感染、扁平上皮癌（20[redacted]及び 20[redacted]年に切

除)、20[redacted] 及び 20[redacted] 年のヘルニア縫合を伴う鼠径ヘルニア（inguinal hernias with herniorapies)、並びに直腸瘤（rectocele）及び膀胱瘤（cystocele）を有していた。また、甲状腺機能低下症、vitamin D 欠乏、高カルシウム血症、低リン酸血症（hypophosphatemia）及び多量の喫煙（heavy cigarette smoking）の既往歴も有していた。さらに、20[redacted] 年には多発性関節炎（polyarthritis）及びリウマチ性多発筋痛（polymyalgia rheumatica）とも診断されていた。

PTH を 20[redacted] 年に測定し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にも再度測定したが、結果はどちらも正常であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に測定した vitamin D は 26 ng/mL（正常範囲：30～100 ng/mL）であった。

本事象発現時の併用薬には、fexofenadine hydrochloride（開始日：19[redacted] 年)、mometasone furoate（開始日：19[redacted] 年)、azelastine hydrochloride（開始日：19[redacted] 年)、Advair diskus 500/50（開始日：20[redacted] 年)、omalizumab（開始日：20[redacted] 年)、sodium bicarbonate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月)、montelukast sodium（開始日：20[redacted] 年)、doxepin（開始日：20[redacted] 年)、potassium chloride（開始日：20[redacted] 年)、nystatin（開始日：20[redacted] 年)、acetaminophen（開始日：20[redacted] 年)、hydroxychloroquine sulfate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、folic acid（開始日：20[redacted] 年)、levalbuterol hydrochloride（開始日：20[redacted] 年)、mometasone furoate（開始日：20[redacted] 年)、guaifenesin（開始日：20[redacted] 年)、levothyroxine（開始日：20[redacted] 年)、lisinopril dihydrate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月)、phenothiazine（開始日：20[redacted] 年)、モノクローナル抗体 17-1A（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、gentamicin nebulizer（開始日：20[redacted] 年)、mupirocin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月)、epoetin alfa（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月)、終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び prednisone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象のために入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は治験担当医師の評価に同意する。臨床的に意義のある影響が被験者に長期にわたり及ぶことは予想されない。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書、病理報告書（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、手術報告書（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、放射線検査報告書（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[redacted] 日)、既往歴 CRF ページ、有害事象ログ及び併用薬原資料ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り SAE 報告書の 5 ページ目

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、退院時要約

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、PTH 及び vitamin D に関する医療記録

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：SAE 報告書更新（2 回受領）

被験者番号：1101-002

PROTOCOL: AT1001-011　　SITE: 1101	SUBJECT: 002/ADM
SAE Case ID: AMI_52	Event Term: 倦怠感（Malaise）
SAE Start Date: 24 February 2012	SAE Stop Date: 07 March 2012

ファブリー病歴を有する6[redacted]歳の白人女性被験者が、本剤に対して反応性のある *GLA* 変異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（AT1001-011）に参加した。盲検治験薬（本剤／プラセボ）の初回投与が 2010 年 6 月 4 日に開始され、2010 年 12 月 5 日、非盲検本剤に切り替えられた。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は 2012 年 2 月 22 日（事象発現の 2 日前）であった。

2012 年 2 月 28 日、倦怠感を 1 回感じた後、評価のため被験者は入院した。4 日前の 2012 年 2 月 24 日（治験薬投与 Day 631）、運転中に霧視が生じ、続いて鉛直線が現れた。意識消失はなかった。症状は自然に解消した。しかしながら、被験者は軽い交通事故（バンパーとバンパーの衝突）を起こし、被験者の報告によると、数秒間失神したが衝撃で意識が戻ったのかもしれないとのことであった。運転中に居眠りをしたかどうかは不明。被験者に追跡調査として評価を受けるよう助言が与えられた。被験者は数年前、意識消失を伴わない倦怠感を 2 度経験したことがあり、いずれも血管迷走神経性倦怠感と診断された。2012 年 2 月 27 日に行われた脳 CT スキャンの結果は正常であった。2012 年 2 月 28 日、被験者は[redacted]の緊急治療室を訪れ、心機能評価を受けるため入院した。入院時、血圧は 150/80 mmHg、心拍数は 58 bpm であった。臨床検査の結果は、ブドウ糖が 5.2 mmol/L、C 反応性タンパクが 0、トロポニン I が 1、BNP が 292 pg/mL であった。安静時心電図により、第一度房室ブロック、右脚ブロック及び左室肥大が検出された。2012 年 3 月 1 日に行われた安静時心エコー検査によると、駆出率は 76%であり、閉塞を伴わない、非拡張型左室の主に下外側と外側の求心性 LVH が検出された。予測最大心拍数の 75%までの亜最大負荷試験が行われたが、下肢疲労のため中止された。しかしながら、運動誘発性の律動障害又は伝導障害は認められなかった。2012 年 3 月 1 日に行われた電気生理学的刺激検査では伝導障害や病変は見られなかった。2012 年 3 月 2 日に行われた大動脈上血管（supra-aortic vessels）のドップラー超音波検査結果は正常であった。ティルト試験の結果は陰性（低血圧なし、浮動性めまい感なし）であった。入院期間を通じて行った連続心電図モニタリングでは、心室性又は上室性の律動障害あるいは発作性伝導異常は見られなかった。2012 年 3 月 6 日に行われた EEG の結果は正常であった。長期ホルターモニターが挿入され、退院から約 6 ヵ月後に追跡調査の診察を受けるスケジュールが組まれ、被験者は 2012 年 3 月 6 日に来院した。

倦怠感の事象は 2012 年 3 月 7 日に回復した。

治験薬に関する処置はなかった。

実施医療機関から報告された既往歴には、巨大蛇行脳底動脈（megadolicho basilar artery）、先端異常感覚（acroparesthesia）、肥大型心筋症、レイノー症候群、甲状腺機能低下症、甲状腺結節、

腎障害（CKD ステージ 2）、被角血管腫、骨減少症、良性単クローン性免疫グロブリン血症（benign monoclonal gammopathy）、渦巻き状角膜（corneal verticillata）及びペニシリンアレルギーが含まれた。20[redacted] 年には視覚障害（visual disturbance）及び構語障害（dysarthria）を伴う一過性脳虚血発作が発現した。実施医療機関は、試験ベースライン来院時に、房室ブロック、右脚ブロック及び左室肥大の存在を確認した。

本事象発現時の併用薬には levothyroxine（開始日：19[redacted] 年）、estradiol（開始日：19[redacted] 年）、Kardegic（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）及び ramipril（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）が含まれた。

治験担当医師は、本事象のために入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は本事象と治験薬の関連性は低く、ファブリー病の進行によるものと判定した。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：電子メールによる通知

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書

追跡調査受領日：[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書、退院時要約（フランス語）、既往歴及び有害事象 CRF ページ（一部）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した退院時要約の英訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の CRA 署名入り完了クエリー報告書、ベースライン心電図検査結果及び退院時要約（フランス語）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した退院時要約の英訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験分担医師署名入り完了クエリー報告書、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験分担医師署名入り完了クエリー報告書（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日受領分）及び既往歴 CRF ページ更新

被験者番号：4001-007

PROTOCOL: AT1001-011　　SITE: 4001	SUBJECT: 007/L-V
SAE Case ID: AMI_54	Event Term: 眼部 TIA（右眼）の疑い（Probable Ocular TIA（Right Eye］）
SAE Start Date: 06 April 2012	SAE Stop Date: 08 April 201[redacted]

ファブリー病歴を有する 3[redacted] 歳の白人女性被験者が、本剤に対して反応性のある *GLA* 変異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（AT1001-011）に参加した。盲検治験薬（本剤／プラセボ）の初回投与が 2010 年 8 月 27 日に開始され、2011 年 2 月 24 日、非盲検本剤に切り替えられた。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は 2012 年 4 月 4 日（事象発現の 2 日前）であった。

2012 年 4 月 6 日（治験薬投与 Day 588）、右眼に霧視が間欠的に 4 回（持続時間は最長 2 分）生じた。2012 年 4 月 7 日、再び、類似エピソードが 4 回発現し、[redacted] の緊急治療室を受診した。被験者の報告によると、エピソードの間、右眼視力は低下し無色になった。眼に痛みはなく、他に神経症状はなかった。被験者は入院し、clopidogrel、prednisolone 及び生理食塩水の投与が行なわれた。同日行われた頸部血管の CT 血管造影検査により、頸動脈と椎骨動脈いずれも開存していることが判明し、頸部腫瘤は見られなかった。2012 年 4 月 8 日、担当の眼科医と一般開業医の追跡調査を受けるため、被験者は退院・帰宅した。

2012 年 4 月 11 日、眼科医がレビューした結果、本事象は、右眼への血液供給の一過性閉塞によるものと判定された。2012 年 5 月 11 日に行われた CT 及び CT 血管造影では頭蓋内に何ら所見は認められなかった。

治験薬に関する処置はなかった。

眼部 TIA（右眼）疑いの事象は 2012 年 4 月 8 日に回復した。

関連する既往歴として近視、被角血管腫、時々の重い月経（occasional heavy periods）、時々の頭痛（occasional headaches）、鉄欠乏、ファブリーニューロパチー、ファブリー腎症、正色素性正球性貧血（normocytic, normochromic anemia）、脳血管発作、回転性めまい及びスタチン投与時のふくらはぎ痛（calf pain on statin medication）を有していた。

本事象発現時の併用薬には paracetamol（開始日：20[redacted] 年）、aspirin（開始日：2009 年）、atorvastatin calcium（開始日：20[redacted] 年）、estradiol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）及び ferrous sulphate-sodium ascorbate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象のために入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連性なし、ファブリー病の進行に起因すると判定した。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できる事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：SAE 報告書；併用薬、既往歴及び AE CRF ページ；入院及び退院予定；薬剤退院シート

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書、併用薬及び AE CRF ページ更新、入院記録、CT 血管造影像（頸部血管）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書（AU）、CT 及び CT 血管造影報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

被験者番号：2101-001

PROTOCOL: AT1001-011　　SITE: 2101	SUBJECT: 2101-001/MLM
SAE Case ID: AMI_59	Event Term: 動悸（Palpitations）
SAE Start Date: 08 May 2012	SAE Stop Date: 11 May 2012

ファブリー病歴を有する5[redacted]歳の白人女性が、本剤に対して反応性のある *GLA* 変異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（AT1001-011）に参加した。盲検治験薬（本剤／プラセボ）の初回投与が 2010 年 10 月 6 日に開始され、2011 年 4 月 12 日、非盲検本剤に切り替えられた。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は 2012 年 5 月 7 日（事象発現の 1 日前）であった。

2012 年 5 月 8 日（治験薬投与 Day 581）、被験者は、心臓電気生理学的検査（EPS）／アブレーション（発症中の動悸に基づき予定が組まれた）の準備のため入院した。心血管系の薬剤として ivabradine HCl と flecainide acetate が投与されていたが、これは入院時に中断された。被験者には頻脈の既往歴があり、動悸を初めて経験したのは 20 歳のときで、動悸の持続時間は一回当たり数分間であった。2011 年と 2012 年全体で、失神寸前の臨床像（うち 1 回は失神の可能性あり、約 1 分後に自然解消）に続いて速い動悸が突然、2～3 回発現した。これまでのところ動悸の機序について診断はついていない。被験者はこれまで、この病状で入院したことはなかった。EPS 検査と同日に行われた心電図検査で、PR 短縮、前胸部電位上昇、右脚ブロック及びびまん性 ST-T 波変化が検出された。2012 年 5 月 10 日に行われた EPS では誘導型頻脈性不整脈は見られなかった。心カテーテル検査により、左前下行枝に再狭窄が検出された。狭窄は右冠動脈にも存在した。近位左前下行枝のステント内再狭窄に対し血管形成術が施行された。挿入可能なホルターモニターが植込まれた。Flecainide acetate の投与は恒久的に中止された。Heparin が退院後の 2 日分処方され、2012 年 5 月 11 日に退院した。また、omeprazole、aldactone 及び procoralan の処方も行われた。ホルターデバイスの評価を含む定期的な追跡調査のスケジュールが組まれた。

治験薬に関する処置はなかった。

動悸の事象は 2012 年 5 月 11 日に回復した。

関連する既往歴として重度のファブリー関連心筋肥大（Fabry-related myocardial hypertrophy）、右脚ブロック、低血圧、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群（動悸及び心室性頻脈を伴う）、内因性喘息（intrinsic asthma）、sulphonamides 及び codeine に対するアレルギー、ヘリコバクター・ピロリ感染、卵巣嚢胞、先天性角膜混濁（congenital corneal opacity）、疲労及び浮動性めまいを有していた。

本事象発現時の併用薬には flecainide acetate（開始日：不明）、ivabradine HCl（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び spironolactone（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）が含まれた。

試験コース参加中に発現した関連する有害事象には限局性心室性頻脈（AMI_40）が含まれた。

治験担当医師は、本事象のために入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性は低いと判定した。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できる事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書、既往歴及び併用薬の CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、退院時要約及び EPS／アブレーション報告書（スペイン語）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した文書の英訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、既往歴 CRF ページ更新

被験者番号：2026-906

PROTOCOL: AT1001-011　　SITE: 2026	SUBJECT: 906
SAE Case ID: AMI_60	Event Term: 左側水腎症（Left-sided hydronephrosis）
SAE Start Date: 08 June 2012	SAE Stop Date: 29 June 2012

一過性脳虚血発作、体幹の被角血管腫、血中尿素窒素増加、クレアチニン増加、推算糸球体濾過量減少、蛋白尿及びミクロアルブミン尿症を含むファブリー病歴を有する 6[redacted] 歳の白人男性（遺伝子型 D322E）が、本剤に対して反応性のある *GLA* 変異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（AT1001-011）に参加した。また、被験者はファブリー病と関連の可能性があると考えられる難聴、高血圧、冠動脈疾患及び心筋梗塞（20[redacted] 年）の既往歴を有していた。盲検治験薬（本剤又はプラセボ）の初回投与が 2011 年 12 月 15 日（試験 Day 1）に開始され、2012 年 6 月 8 日（試験 Day 177）、非盲検本剤に切り替えられた。

また、既往歴には、閉塞性睡眠時無呼吸（obstructive sleep apnea）、2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus）、コレステロール血症、心臓ステント装着、胃食道逆流性疾患（GERD）、心臓ペースメーカー挿入、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群、上胸部及び咽頭の灼熱痛（burning pain in upper chest and throat）及び環境アレルギー（environmental allergies）が含まれた。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は 2012 年 6 月 6 日（事象発現の 2 日前）であった。

2012 年 6 月 7 日（二重盲検治験薬投与 Day 176）、治験実施計画書で必要とされた腎生検が実施された。2012 年 5 月 31 日（二重盲検治験薬投与 Day 169）、clopidogrel and acetylsalicylic acid の投与が保留された。同日行われた限定的腹部 CT スキャンにより、経腎生検管に Gelfoam 貼付に関連した気体の存在が検出された。腎周囲血腫や水腎症あるいは液貯留を示すエビデンスは見られなかった。

2012 年 6 月 8 日（非盲検本剤投与 Day 1、Day 177）、左側側腹部痛及び血尿が発現し、被験者は病院を受診し、入院した。同日行われた後腹膜超音波検査では血腫（hematoma）又は水腎症を示すエビデンスは検出されなかった。2012 年 6 月 9 日（非盲検本剤投与 Day 2、試験 Day 178）に行われた更なる腎臓及び膀胱の超音波検査により、軽度の左側水腎症が検出され、これは生検後の血栓に続発した可能性が高かった。

2012 年 6 月 10 日（非盲検本剤投与 Day 3、試験 Day 179）、膀胱鏡検査が施行され、膀胱から Toomey シリンジを用いて大きな血餅の評価が行われた。同日行われた逆行性腎盂造影検査により、左腎盂尿管移行領域に血餅が強く疑われ、左 24 cm に 6 フレンチのダブル J ステントが留置された。本手順の忍容性は良好であり、被験者は 2012 年 6 月 11 日（非盲検本剤投与 Day 4、試験 Day 180）に退院した。

2012 年 6 月 29 日（非盲検本剤投与 Day 22、試験 Day 198）、被験者は膀胱鏡検査のために来院し、左ステントが除去された。被験者の報告によると、側腹部痛と血尿は回復した。

治験薬に関する処置はなかった。

左側水腎症の事象は 2012 年 6 月 29 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、loratadine（開始日：20[redacted] 年）、sitagliptin phosphate（開始日：20[redacted] 年）、clopidogrel（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、rosuvastatin calcium（開始日：20[redacted] 年）、fenofibrate（開始日：20[redacted] 年）、glyceryl trinitrate（開始日：20[redacted] 年）、multivitamin（開始日：20[redacted] 年）、metoprololtartrate（開始日：20[redacted] 年）、ranitidine（開始日：（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、omeprazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、acetylsalicylic acid（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び insulin glargine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象のために入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連性なし、治験実施計画書の腎生検に続発した可能性が高いと判定した。本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象は治験薬に関する予測できない事象と判定され、また、公表文献に基づき治験実施計画書の手順に関し予測される事象と判定された。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書、AE 及び併用薬 CRF ページ、腎超音波検査結果

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、更新された SAE 報告書の 1 ページ目、既往歴及び併用薬の CRF ページ、生検報告書及び CT 報告書（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、腎超音波検査報告書（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、手術／処置報告書（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、退院要約（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書；AE、併用薬及び既往歴 CRF ページ更新

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、既往歴 CRF ページ更新

被験者番号：1101-005

PROTOCOL: AT1001-011　　SITE: 1101	SUBJECT: 005/B-R
SAE Case ID: AMI_64	Event Term: 錯感覚（Paresthesia）及び疲労（Fatigue）
SAE Start Date: 22 June 2012	SAE Stop Date: 18 July 2012

徐脈、先端異常感覚、被角血管腫、聴力低下、蛋白尿、浮動性めまい、乏汗症、腎不全及び耳鳴を含むファブリー病歴を有する 3[redacted] 歳の白人男性（遺伝子型 G183D）が、本剤に対して反応性のある *GLA* 変異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（AT1001-011）に参加した。盲検治験薬（本剤／プラセボ）の初回投与が 2010 年 10 月 20 日（試験 Day 1）に開始され、2011 年 4 月 30 日（試験 Day 193）、非盲検本剤に切り替えられた。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は 2012 年 7 月 4 日（事象発現の 5 日前）であった。

実施医療機関の報告によると、2012 年 7 月 9 日（非盲検本剤投与 Day 438、試験 Day 630）、記憶障害、浮動性めまい、疲労、並びに右手の甲、右足及び右頬のしびれ感を伴う錯感覚が発現したため、被験者は救急処置を求めた。また、被験者の報告によると、右ほうれい線のレベルに線維束攣縮が見られたが、入院時には観察されなかった。被験者は、頭と身体全体にほてりを感じ、倦怠感を全身に感じたと述べた。意識消失や神経局在を示す徴候の報告はなかった。検査の結果は血圧は 110/64 mmHg、脈拍は 48 bpm であった。神経学的検査では限局性感覚運動欠陥は認められなかった。同日行われた脳 MRI では異常所見は見られず、2011 年 10 月 11 日（本剤投与 Day 165、試験 Day 357）の検査結果と比べ大きな違いはなかった。さらに、2012 年 7 月 12 日（本剤投与 Day 441、試験 Day 633）に撮影したアキシャル T2 連続画像では、左視床レベルに異常シグナルは検出されなかった。被験者に対し Seroplex（escitalopram oxalate）及び Ixprim（tramadol hydrochloride paracetamol）が投与された。

2012 年 7 月 18 日（非盲検本剤投与 Day 200、試験 Day 639）、被験者を神経科医が診察し、2012 年 5 月 19 日頃（非盲検本剤投与 Day 387、試験 Day 578）に被験者がカート事故にあい、その結果頸椎偏位を伴うむち打ちが生じたと報告した。被験者は 2012 年 6 月 15 日（非盲検本剤投与 Day 414、試験 605 日目）に別のカート事故にあい、左肋骨に激しい痛みが生じた。2012 年 6 月 22 日（非盲検本剤投与 Day 421、試験 Day 613）、被験者は右手及び右足の甲に感覚消失感を覚えた。症状は悪化しているもようで、疲労も覚えた。2012 年 7 月 7 日（非盲検本剤投与 Day 436、試験 Day 628）、右顎にピリピリ感を覚えた。2012 年 7 月 10 日（非盲検本剤投与 Day 439、試験 Day 631）、右第 6-7-8 肋骨間の裂傷と診断された。

2012 年 7 月 18 日に行われた神経科医の診察中、歩行テストと強度テストは正常であった。深部腱反射はいずれも存在し、足底反射に問題はなかった。触覚感度テスト、プリックテスト、関節位置覚テスト及び音叉テストはいずれも正常であった。右手を刺したとき、その部位が手の甲、手の平、指先、あるいは右足であっても顕著な感覚鈍麻は見られなかった。

これまでに終えた診察とテストのレビューに基づき、神経科医の見解から脳卒中の可能性が排除された。神経科医は、階段状の椎間板症の存在を確認するため頸椎 MRI を施行するよう求めた。2012 年 11 月 12 日（非盲検本剤投与 Day 574、試験 Day 766）、頸椎 MRI では、髄質や椎間板に異常は検出されなかった。

本事象のため被験者は治験薬の投与を 2012 年 7 月 4 日に中断した。2012 年 7 月 10 日、被験者は、処方どおり、治験薬の服用を再開した。

錯感覚（paresthesia）及び疲労の事象は 2012 年 7 月 18 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には carbamazepine（開始日：20[redacted] 年）、verapamil（開始日：20[redacted] 年）、pravastatine（開始日：20[redacted] 年）、irbesartan（開始日：20[redacted] 年）、aspirin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び paracetemol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）が含まれた。

治験担当医師は、本事象が医学的に重大な事象であることから重篤であると判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬に関連の可能性ありと判定した。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測される事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書；筋電図結果、MRI 結果、臨床検査結果（フランス語）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した文書の英訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書；神経科医の報告書、MRI 結果（フランス語）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：AE、既往歴及び併用薬 CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した神経科医の報告書の英訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：AE、既往歴及び併用薬 CRF ページ； 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の完了クエリー報告書（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の完了クエリー報告書（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り）；1 日入院報告書、頸部 MRI、AT1001-011 試験 Visit 10 報告書（フランス語）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した文書の英訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付治験分担医師署名入り完了クエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付 SAE 報告書（重篤の理由を改訂）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領したクエリー報告書の改訂報告書

被験者番号：2009-001

PROTOCOL: AT1001-011　　SITE: 2009	SUBJECT: 001/JRP
SAE Case ID: AMI_65	Event Term: 深部静脈血栓（Deep Vein Thrombosis）、肺塞栓症（Pulmonary Embolism）
SAE Start Date DVT: 30 July 2012 SAE Start Date PE: 31 July 2012	SAE Stop Date DVT: 02 August 2012 SAE Stop Date PE: 02 August 2012

肥大型心筋症、発作性心房細動、慢性腎臓病、蛋白尿、冠動脈疾患、失神寸前の状態、失神、心室性頻脈、胸部圧迫感、被角血管腫、軟便、高血圧、筋痙攣及び錯感覚を含むファブリー病歴を有する 4[redacted] 歳の白人男性（遺伝子型 G373S）が、本剤に対して反応性のある *GLA* 変異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（AT1001-011）に参加した。盲検治験薬（本剤又はプラセボ）の初回投与が 2011 年 6 月 24 日（試験 Day 1）に開始され、2012 年 1 月 12 日（試験 203 日目）、非盲検本剤に切り替えられた。

被験者は既往歴として、皮膚描記症（dermatographism）、閉塞性睡眠時無呼吸症候群（obstructive sleep apnea syndrome）、肥満（obesity）、脂肪肝（fatty liver）、高コレステロール血症（hypercholesterolemia）、異形成色素性母斑（dysplastic moles）及び腎嚢胞を有していた。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は 2012 年 7 月 28 日（事象発現の 2 日前）であった。

2012 年 7 月 21 日（非盲検本剤投与 Day 192、試験 Day 376）、右上腹部痛、呼吸困難及び発熱が発現した。2012 年 7 月 22 日（非盲検本剤投与 Day 193、試験 Day 377）被験者は救急処置部門を訪れ、この時点で腹部超音波検査の申し込みが行われ、被験者は帰宅した。2012 年 7 月 24 日（非盲検本剤投与 Day 195、試験 Day 380）、腹部超音波検査で右胸水が検出され、2012 年 7 月 25 日に行われた胸部 X 線（コピー未入手）に基づき続発性肺臓炎と推定された。Levofloxacin の投与が行われた。2012 年 7 月 30 日（非盲検本剤投与 201 日目、試験 Day 386）、下肢腫脹、持続性右上腹部痛及び呼吸困難を呈し、被験者は緊急治療室を訪れた。下肢超音波検査により、左浅大腿静脈遠位部に及ぶ左膝窩静脈血栓症が確認された。被験者は入院し、enoxaparin sodium が投与された。2012 年 7 月 31 日（非盲検本剤投与 202 日目、試験 Day 387）、CT 血管造影検査により、多数の拡張した右肺動脈分枝から続く大きな右側肺塞栓症及び少量の右胸水が検出された。同日、経胸壁心エコーにより、左室肥大、軽度の右室肥大及び中等度の肺高血圧症が検出された。

2012 年 8 月 2 日（非盲検本剤投与 204 日目、試験 Day 389）、被験者は問題なく歩行し、安定しており、Vicodin、Coumadin 及び enoxoparin sodium の投与下で退院した。

治験薬に関する処置はなかった。

肺塞栓症及び深部静脈血栓の事象は症状を残して 2012 年 8 月 2 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には loratadine（開始日：19[redacted] 年）、atenolol（開始日：20[redacted] 年）、aspirin（開始日：20[redacted] 年）、lipitor（開始日：20[redacted] 年）losartan（開始日：20[redacted] 年）及び cephalexine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象が生命を脅かし、医学的に重大で、持続性又は重大な障害又は無能力を伴い、入院に至ったことから、重篤な事象と判定した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連性はないと判定した。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測されない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書；AE、併用薬及び既往歴 CRF ページ；腹部超音波検査結果

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付腹部超音波検査、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付下肢超音波検査、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付経胸壁心エコー、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付 CT 血管造影検査、退院時要約

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付胸部 X 線検査

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：SAE 報告書（深部静脈血栓）

被験者番号：2009-001

PROTOCOL: AT1001-011　　SITE: 2009	SUBJECT: 001/JRP
SAE Case ID: AMI_73	Event Term: 左下腹部痛（Left lower quadrant pain）
SAE Start Date: 12 May 2013	SAE Stop Date: 15 May 2013

肥大型心筋症、発作性心房細動、慢性腎臓病、蛋白尿、冠動脈疾患、失神寸前の状態、失神、心室性頻脈、胸部圧迫感、被角血管腫、軟便、高血圧、筋痙攣及び錯感覚を含むファブリー病歴を有する 5[redacted] 歳の白人男性（遺伝子型 G373S）が、本剤に対して反応性のある *GLA* 変異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（AT1001-011）に参加した。盲検治験薬（本剤又はプラセボ）の初回投与が 2011 年 6 月 24 日（試験 Day 1）に開始され、2012 年 1 月 12 日（試験 203 日目）、非盲検本剤に切り替えられた。

また既往歴には、皮膚描記症（dermatographism）、閉塞性睡眠時無呼吸症候群（obstructive sleep apnea syndrome）、霧視（blurred vision）のエピソード、肥満、高コレステロール血症、異形成色素性母斑（dysplastic mole）及び腎嚢胞も含まれた。

試験期間中、重篤な有害事象として、2012 年 7 月 30 日に深部静脈血栓が、2012 年 7 月 31 日に肺塞栓症が（AMI_65）発現した。本事象と治験薬との関連性なしと判定され、本事象は 2012 年 8 月 2 日に回復した。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は 2013 年 5 月 12 日（事象発現日）であった。

2013 年 5 月 12 日の夕方（非盲検本剤投与 Day 487、試験 Day 689）、顕著な左下腹部痛が発現した。被験者は 2013 年 5 月 13 日に緊急治療室を受診した。疼痛の原因が判明しなかったため、同日被験者は入院した。2013 年 5 月 13 日に行われた腹部及び骨盤の非造影 CT スキャンにより、軽度の S 状結腸憩室症及び 1 cm 未満の大動静脈性及び両側性の腸骨リンパ節が検出された。腎結石又は憩室炎を示すエビデンスはなかった。2013 年 5 月 14 日に行われた腹部及び骨盤の造影 CT スキャンにより直腸 S 状結腸憩室が検出されたが、結腸周囲に炎症性の変化は認められなかった。限局性皮質喪失及び腎周囲の撚糸化を伴う左下極腎嚢胞の間欠的な腫大が見られ、これは部分的な嚢胞破裂、嚢胞出血又は感染に一致し得る所見であった（以前の 2010 年 9 月 27 日に行った CT スキャンと比較、このとき左腎嚢胞は安定していた）。2013 年 5 月 16 日に行われた腎超音波検査では、左腎嚢胞内に血管分布やエコー輝度は検出されなかった。2013 年 5 月 16 日に行われた大腸内視鏡検査により、S 状結腸に、S 状結腸憩室及びまばらなびらんを伴う短い炎症部が見られ、この炎症部に生検を行った。生検結果から出血性の結腸粘膜と判明した。びらん、壊死又は顕著な炎症は確認されなかった。憩室炎や虚血を示すエビデンスは見られなかった。大腸内視鏡検査の前に ciprofloxacin 及び metronidazole が投与され、この時点で虚血性大腸炎の可能性は排除された。本手順中、warfarin sodium の投与は保留された。Enoxaparin sodium が所定の部位に投与された。鏡検で血尿が確認されたが、尿培養の結果は陰性であった。疼痛の原因

は不明のままであったが、腎嚢胞破裂に起因する可能性が最も高かった。疼痛は 2013 年 5 月 15 日に回復し、被験者は、追加投薬を受けることなく 2013 年 5 月 17 日に退院した。

治験薬に関する処置はなかった。

左下腹部痛の事象は 2013 年 5 月 15 日（非盲検本剤投与 Day 490、試験 Day 692）に回復した。

本事象発現時の併用薬には loratadine（開始日：19[redacted] 年）、atenolol（開始日：20[redacted] 年）、acetylsalicylic acid（開始日：20[redacted] 年）、atorvastatin calcium（開始日：20[redacted] 年）、losartan（開始日：20[redacted] 年）及び warfarin sodium（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象のために入院に至り、持続性又は重大な障害又は無能力が生じたことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書；既往歴、併用薬及び AE CRF ページ；退院時要約及び経過記録；手順記録；CT スキャン結果（造影剤あり及びなし）；超音波検査報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書；CT 報告書、生検報告書

被験者番号：5001-003

PROTOCOL: AT1001-011　　SITE: 5001	SUBJECT: 5001-003/CSG
SAE Case ID: AMI_75	Event Term: 左中指第 2 及び第 3 指節骨の開放骨折（Open fracture of the second and third phalanges of the left middle finger）
SAE Start Date: 26 June 2013	SAE Stop Date: 01 July 2013

頻脈、被角血管腫、発熱、手足の疼痛、難聴、脳卒中、嘔吐及び蛋白尿を含むファブリー病歴を有する 4[redacted] 歳の白人男性（遺伝子型 P259R）が、本剤に対して反応性のある *GLA* 変異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（AT1001-011）に参加した。盲検治験薬（本剤又はプラセボ）の初回投与が 2011 年 12 月 6 日（試験 Day 1）開始され、2012 年 6 月 4 日（試験 Day 182）、非盲検本剤に切り替えられた。

また、被験者の既往歴には、桃アレルギー、左室重量係数の軽度な異常（abnormal left ventricular mass index）、耳鳴、下痢、排尿困難及び多尿（polyuria）も含まれた。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は 2013 年 6 月 25 日（事象発現の 1 日前）であった。

2013 年 6 月 26 日（非盲検本剤投与 Day 387、試験 Day 569）、被験者（建設作業員）は仕事中の事故により入院した。関節損傷と骨喪失を伴う左中指第 2 及び第 3 指節骨の骨折と診断された。入院中、骨折箇所の骨が接合され、抗生剤の予防投与が行われた。2013 年 7 月 1 日（非盲検本剤投与 Day 392、試験 Day 574）、血行動態は安定し発熱も見られず、被験者は退院した。退院時の使用薬剤には、paracetamol 及び ciprofloxacin が含まれた。被験者に対し、退院 10 日後に整形外科でフォローアップを受けるよう助言が与えられた。

本事象による入院のため、治験薬が 2013 年 6 月 27 日に中断され、2013 年 7 月 1 日に再開された。

左中指第 2 及び第 3 指節骨の開放骨折の事象は 2013 年 7 月 1 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には enalapril（開始日：2012 年 1 月 16 日）及び paracetamol（開始日：2013）が含まれた。

治験担当医師は、本事象のために入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験分担医師署名入り完了クエリー報告書；既往歴、併用薬及び AE CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：退院時要約（スペイン語）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した退院時要約の英訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験分担医師署名入り完了クエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験分担医師署名入り完了クエリー報告書

被験者番号：4001-015

PROTOCOL: AT1001-011　　SITE: 4001	SUBJECT: 015/JAT
SAE Case ID: AMI_76	Event Term: 間欠性左側胸痛（intermittent left-sided chest pain）
SAE Start Date: 02 July 2013	SAE Stop Date: 10 July 2013

ファブリー心筋症、ファブリーニューロパチー、失神寸前のエピソード、左室肥大に一致する心電図の変化、回転性めまい、片頭痛、時々の頭痛、耳鳴、被角血管腫、間欠性下痢、脳幹梗塞の疑い及び間欠性血管迷走神経性失神（以前の不明瞭発語、両側性感覚神経及び口周囲の感覚神経症状）を含むファブリー病歴を有する 5[redacted] 歳の白人男性（遺伝子型 D33G）が、本剤に対して反応性のある *GLA* 変異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（AT1001-011）に参加した。盲検治験薬（本剤又はプラセボ）の初回投与が 2011 年 10 月 21 日（試験 Day 1）に開始され、2012 年 4 月 12 日（試験 Day 175）、非盲検本剤に切り替えられた。

また、被験者の既往歴には、トロポニン増加（elevated troponin levels）、皮膚炎（dermatitis）、高コレステロール血症（hypercholesterolemia）、胃食道逆流性疾患（GERD）、精管切除（vasectomy）、軽度の不安（mild anxiety）、間欠性両側性下肢痙攣（intermittent bilateral leg cramps）、痔核（hemorrhoids）、右鼠径ヘルニア（right inguinal hernia）、不眠症、間欠性悪心（intermittent nausea）及び左親指真菌感染（great left toe fungal infection）も含まれた。被験者は元喫煙者であった。REVEAL デバイスの植込みが 20[redacted] 年に行われた。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は 2013 年 6 月 30 日（事象発現の 2 日前）であった。

2013 年 7 月 8 日（試験 Day 453）、被験者はかかりつけの一般開業医を受診し、息切れ（shortness of breath）を伴う胸痛の 1 週間の既往があったと報告した。息切れ（shortness of breath）はだいたい 1 日 2 回発現し、持続期間は数秒から数分であり、安静にすると解消した。また、湿性咳嗽の 10 日間の既往についても報告があった。来院時に行われた血液検査によりトロポニン増加（220 ng/L（正常範囲：<40 ng/L）が検出され、病院が紹介された。入院時、労作時胸痛又は胸膜炎による胸痛の訴えはなく、動悸や失神も見られなかった。トロポニン I は 79 ng/L（正常範囲：0～25 ng/L）であった。血圧は 147/83 mmHg、心拍数は 50 bpm、呼吸数は 15 bpm であった。胸部 X 線検査によると、心臓縦隔の輪郭は、心拡大を伴うが安定的であった。肺及び肋膜腔はクリアーであった。同日及び 2013 年 7 月 9 日に行われた心電図検査では急性の変化は見られなかった。2013 年 7 月 9 日、トロポニン I は 78 ng/L であった。2013 年 7 月 8 日及び 2013 年 7 月 9 日、CK を含む血液生化学検査の結果は、これ以外正常であった。

トロポニン増加の原因は肥大性閉塞性心筋症と考えられ、肥大性閉塞性心筋症はファブリー病と関連する。上気道感染により、息切れ（shortness of breath）は通常よりわずかに悪かった。2013 年 7 月 10 日（試験 Day 455）、疼痛はなく観察では安定しており、被験者は退院した。被験者に対し、退院 2 週間後にトロポニンの検査を再度受けるよう助言が与えられた。

治験薬に関する処置はなかった。

間欠性左側胸痛（非心臓性の可能性が高い）の事象は 2013 年 7 月 10 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、paracetamol（開始日：19[redacted] 年）、prochlorperazine（開始日：20[redacted] 年）、fish oil（開始日：20[redacted] 年）、Nutrimeal（開始日：20[redacted] 年）、Fibergy（開始日：20[redacted] 年）、Soyamax（開始日：20[redacted] 年）、ubidecarenone（開始日：20[redacted] 年）、glyceryl trinitrate（開始日：20[redacted] 年）、Prostate Manager（開始日：20[redacted] 年）、metoprolol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、simvastatin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、lorazepam（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、paracetamol codeine phosphate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、dipyridamole（開始日 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び aspirin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象のために入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連性なし、ファブリー病に起因すると判定した。治験依頼者は、本剤の最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書；既往歴、AE 及び併用薬 CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書、退院時要約、胸部 X 線結果、心電図打ち出し、臨床検査結果、薬剤記録、遠隔測定記録、救急処置評価報告書、臨床記録、AE 及び併用薬 CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、臨床検査結果

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

被験者番号：4001-014（※Erratum_AT1001-011_12Dec2016 により追加）

PROTOCOL: AT1001-041 (previously GSK-sponsored study MGM116041)	SITE: 98132 SUBJECT: 98132008/B-J
Feeder Study: AT1001-011 Feeder Study Site: 4001 Feeder Study Subject: 4001-014	
SAE Case ID: AMI_122	Event Term: 髄膜腫の悪化（Worsening Meningioma）
SAE Start Date: 07 August 2013	SAE Stop Date: 14 July 2014

ファブリー病ニューロパチー（発現：不明）、耳鳴（発現：19[redacted] 年）、排便習慣の障害（bowel habit disturbance）（発現：19[redacted] 年）、回転性めまい（発現：20[redacted] 年）、PR 間隔短縮（発現：20[redacted] 年）、右耳の軽度難聴（発現：20[redacted] 年）及び軽度の蛋白尿（発現：20[redacted] 年）を含むファブリー病歴を有する 64 歳の白人女性（遺伝子型 I117S）が、ファブリー病患者を対象とした本剤（ミガーラスタット塩酸塩）の単独療法の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続試験（AT1001-041：以前 GSK が治験依頼者であった MGM116041 試験：本試験は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付で治験依頼者が GSK から Amicus に変更された）に参加した。

被験者の既往歴にはまた、amoxicillin アレルギー（発現：不明）、不眠症（発現：不明）、子宮内膜症（不明～19[redacted] 年）、急性腰部挫傷（19[redacted] 年～不明）、子宮摘出（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、胸部組織のムコイド嚢胞（mucoid cysts in breast tissue）（発現：20[redacted] 年）、乳腺線維腺腫（発現：20[redacted] 年）、不安（発現：20[redacted] 年）、右後頭蓋窩髄膜腫（right posterior fossa meningioma）（発現：20[redacted] 年）、間欠的高血圧（発現：20[redacted] 年）、乳酸脱水素酵素の上昇（発現：20[redacted] 年）、高コレステロール血症（発現：20[redacted] 年）及び軽度の頚椎椎間板膨隆（minor disc bulges in the cervical spine）（発現：20[redacted] 年）も含まれた。被験者は元喫煙者（6 箱/日、19[redacted] 年～19[redacted] 年）であった。母方のおばは 60 代で乳癌を発症し、母方のいとこは 4[redacted] 歳で乳腺腫瘍の可能性が認められた。

被験者は、本試験参加前に Amicus のファブリー病を対象とした第 3 相二重盲検プラセボ対照試験（AT1001-011）に参加した。被験者はプラセボ群にランダム化され、2011 年 10 月 21 日から盲検治験薬（プラセボ）投与を開始し、2012 年 4 月 10 日からは非盲検本剤の投与を開始した。被験者は当該試験（AT1001-011）を完了し、治験薬最終投与は 2013 年 10 月 8 日であった。本試験では、2013 年 10 月 10 日に投与を開始した。

本事象は、治験依頼者が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した重篤な有害事象（AMI_112）に関連する補足文書に記載された。実施医療機関は、本事象が重篤な有害事象の定義を満たすと考えていなかったため、本事象を過去に報告していなかった（既往歴に記載はあったが、本試験の初回来院時の文書に悪化や摘出の記録はなかった）。よって、本事象は継続試験（AT1001-011）中に発現したが、治験依頼者が本事象の発現の報告を受けた時点では被験者が AT1001-011 試験の参加を完了していたため、本試験の重篤な有害事象として記録される。

AT1001-011 試験中、被験者は非重篤な有害事象の間欠的な頭痛も発現し、本事象発現時にも継続していた。

被験者には、右後頭蓋窩髄膜腫（right-sided posterior fossa meningioma）の既往があった。治療計画には、腫瘍に変化がない場合 2 年ごとに経過観察を行う保存的治療が含まれた（被験者は、

腫瘍サイズが増大した場合は手術の選択肢を考慮することに同意した)。2013 年 6 月 25 日に脳神経外科医が行った状態レビューでは、被験者の状態は良好で神経症状や徴候はなかった。被験者は、頭痛はないと述べ、検査でも一側性の神経障害（lateralizing neurological deficit）や小脳徴候（cerebellar signs）はみられなかった。2013 年 8 月 7 日に行った MRI 検査では、右後頭蓋窩に軸外腫瘤病変（extra-axial mass lesion）がみられ、これは隣接する小脳半球への圧排効果（mass effect）を伴っており、右側頭骨錐体部の後面に沿って広い硬膜底部にみられた。小血管虚血（small vessel ischemia）を示す可能性のある、小さな dural tail 及び白質変化（white matter change）が認められた。所見は、後頭蓋窩髄膜腫（posterior fossa meningioma）と一致しており、2011 年 5 月 5 日に行った前回の MRI 検査と比較して、腫瘍サイズは少し増大していた。報告には、摘出や 2 年間の経過観察計画の見直しの推奨は含まれていなかった。

2014 年 7 月 14 日、被験者は、右後頭蓋窩開頭術（right retrosigmoid craniotomy）及び髄膜腫に対する Simpson Grade II の摘出を受けた。術後合併症はなかった。治験担当医師は、2013 年 8 月 7 日の MRI 検査後に示された予定された 2 年の経過観察を待たずに、2014 年 7 月 14 日の髄膜腫摘出を決定したことを裏付ける追加文書はなかったことを確認した。

2014 年 7 月 24 日に完了した追跡調査来院時のグラスゴー昏睡尺度のスコアは 15 で、4+/5 の左下肢の軽度脱力（left lower limb weakness）以外に、一側性の神経障害（lateralizing neurological deficit）はなかった。わずかな振戦が右側よりも左側に多く認められた。被験者は完全に覚醒しており、見当識が保たれていた。耳鳴及び聴力低下（decreased hearing）が認められたが、これらはいずれも被験者の既往歴である。

治験薬に対する処置はなかった。

髄膜腫の悪化の事象は 2014 年 7 月 14 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には ibuprofen（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び zopiclone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれた。

治験担当医師は、本事象は結果的に入院となったため重篤と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、最新の本剤の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を治験薬に関する予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：AMI_112 文書に記載された SAE、組織検査報告書、乳腺外科医からのレター、腹部 CT 検査結果、乳房切除結果、腫瘍内科医からのレター、経過報告書、腹部/肝臓 MRI 検査結果、脳神経外科医からのレター：髄膜腫、髄膜腫摘出報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：SAE 報告書（初回)、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りの完了クエリー報告書、既往歴、併用薬及び AE CRF ページ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の脳 MRI 検査結果、退院時要約（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日入院)、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した補足文書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りの完了クエリー報告書

20　AT1001-041 試験（評価資料、5.3.5.2.1 項）

AT1001-041 試験の概要を表 2.7.6.20 - 1 に示す。

表 2.7.6.20 - 1　　AT1001-041 試験：試験の概要

試験番号	AT1001-041
試験の標題	ファブリー病患者を対象としたミガーラスタット塩酸塩単独療法の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験
開発の相	第 3 相
目的	本試験の主要目的は、先行試験で投与を完了したファブリー病患者を対象とし、ミガーラスタット塩酸塩カプセル（本剤）を長期投与したときの安全性を評価することとした。 副次的目的は、先行試験で投与を完了したファブリー病患者を対象とし、本剤を長期投与したときの有効性／薬力学を探索的に検討することとした。
試験デザイン	本試験はファブリー病患者を対象とした多施設共同、非盲検継続投与試験であった。先行試験（先行試験は AT1001-011、AT1001-012 及び FAB-CL-205 試験であった）において本剤単独療法を完了し、治験担当医師により本剤投与継続からベネフィットを享受し得ると判断された全ての被験者について、本試験への組み入れを検討した。 被験者は、先行試験の最終来院時に行われたベースライン来院（Visit 1）及びその後の試験中、6 ヵ月ごとに来院した。投与期間は被験者ごとに異なった。 治験依頼者（Amicus Therapeutics）は AT1001-041 試験を中止したが、物流上の理由による中止であり、安全上の懸念や有効性の欠如が理由ではなかった。この時点で被験者が AT1001-041 試験で投与を受けていた場合、治験責任医師は、類似した本剤の非盲検長期投与試験（AT1001-042）への参加について、被験者と協議した。
診断及び主な選択基準	1. 先行試験で単独療法を完了したファブリー病患者。 2. 16 歳以上の男性又は女性被験者。 18 歳未満の被験者は、未成年者の組入れに必要な全ての法規制に準拠し、倫理的に妥当であると判定された実施医療機関でのみ参加可能とする。 3. 女性被験者は、以下を満たす場合を適格とした。 a. 妊娠の可能性がない又は b. 妊娠の可能性はあるが、妊娠中又は授乳中ではなく、ベースライン来院（Visit 1）時の尿妊娠検査が陰性を示し、治験実施計画書の付録 1 に示す避妊法（m5.3.5.2.1 CSR Appendix 16.1.1）の一つを治験薬初回投与時から試験終了の 30 日後まで実行することに同意している。 4. 男性被験者は、治験実施計画書の付録 1 に示す避妊法（m5.3.5.2.1 CSR Appendix 16.1.1）の一つを治験薬初回投与時から試験終了の 30 日後まで実行することに同意している。
被験者数（計画時及び解析時）	本試験では、先行試験で投与を完了したファブリー病患者全員が対象であったため、予定症例数を定めなかった。本非盲検継続投与試験に参加した被験者数は 85 例であり、本試験組入れ後、85 例全例に対し、治験薬の投与が 1 回以上行われた（ITT 集団、安全性解析対象集団）。

被験薬、用量、用法及びロット番号	ミガーラスタット塩酸塩カプセル（本剤）150 mg を隔日（QOD）投与した。バッチ番号は W020985（Almac Pharma）及び E117849-0001L003（Almac Clinical UK）であった。
対照治療、用量、用法及びロット番号	なし
投与期間	本試験への組入れは、先行試験の終了時に応じて、様々な時点で行われることから、投与期間は被験者ごとに異なるものと考えられた。そのため最長投与期間の設定は行われなかった。
評価基準	有効性： 有効性評価は以下のとおりとした。 ・ 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 ・ $eGFR_{MDRD}$ のベースラインからの変化量 ・ Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（CKD-EPI）式を用いた推算糸球体濾過量（$eGFR_{CKD-EPI}$）に基づく年間変化量 ・ $eGFR_{CKD-EPI}$ のベースラインからの変化量 ・ 24 時間尿中蛋白、24 時間尿中アルブミン、24 時間尿中クレアチニン、24 時間尿中アルブミン／クレアチニン比及び尿中蛋白／クレアチニン比 ・ 心エコー検査：左室重量係数（LVMi）、短縮率、拡張期心室中隔壁厚、拡張期左室後壁厚、左室重量、左室駆出率、拡張終末期の左室内径、収縮終末期の左室内径、平均壁厚、左室の拡張終末期容積、左室の収縮期容積、拡張能／収縮能グレード分類 ・ 白血球中 α-ガラクトシダーゼ（α-Gal A）活性 ・ Brief Pain Inventory short form（BPI-SF）により評価した患者報告による疼痛 ・ Short Form Health Survey with 36 questions, version 2（SF-36 v2）により評価した患者報告による生活の質（QOL） 安全性： 安全性評価は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、理学的検査、心電図及び肝イベントとした。試験治療下で発現した有害事象（TEAE）は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 16.1 を用いて読み替え、器官別大分類（SOC）及び基本語別に要約した。
解析方法	解析対象集団 安全性の解析は、いずれも安全性解析対象集団を対象とし、有効性の解析は、Intent to Treat（ITT）集団で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た。一覧表には組入れ集団を用いた。 ・ 組入れ集団：同意書に署名した全被験者の集団。 ・ 安全性解析対象集団及び ITT 集団：本非盲検継続投与試験に組入れ後、治験薬の投与が 1 回以上行われた全被験者の集団。 統計解析 統計学的仮説検定を行わず、記述統計のみを用いた。必要に応じて、データを要約するために両側 95%信頼区間（CI）を算出した。解析には SAS version 9.2 を用いた。
実施医療機関	13 ヵ国 28 施設（アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、デンマーク、エジプト、フランス、イタリア、スペイン、トルコ、英国、米国）

試験実施期間	最初の被験者の組入れ日：2011 年 10 月 14 日 最後の被験者の完了日：2016 年 2 月 17 日

20.1 被験者の内訳及び被験者背景

本非盲検継続投与試験には計 85 例を組み入れ、85 例に対して治験薬が 1 回以上投与された（ITT 集団、安全性解析対象集団）。計 65 例が試験を完了した（表 2.7.6.20 - 2）。試験を中止した被験者は 20 例（24%）であった。中止理由の内訳は、被験者による同意撤回［8 例（40%）］、医師の判断［4 例（20%）］、治験薬の服薬不遵守［3 例（15%）］、死亡［2 例（10%）］、その他の理由［2 例（10%）］及び有害事象［1 例（5%）］であった。「その他」により中止した 2 例の内訳は、妊娠及び「本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有するための中止」であった。試験期間中に中止した 20 例のうち 14 例は本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者であった。

表 2.7.6.20 - 2　　AT1001-041 試験：試験終了時における被験者の内訳（ITT 集団）

		Previous Study			
Parameter	Statistic	Previous Study:205	Previous Study:011	Previous Study:012	Total
Number of Subjects in the ITT Population	N	16	48	21	85
Completed the Study	n (%)	11 (12.9)	33 (38.8)	21 (24.7)	65 (76.5)
Discontinued the Study	n (%)	5 (5.9)	15 (17.6)	0	20 (23.5)
Reasons for Discontinuation During Treatment[a]					
Adverse Event	n (%)	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)
Death	n (%)	0	2 (10.0)	0	2 (10.0)
Lost to Follow-up	n (%)	0	0	0	0
Non-Compliance With Study Drug	n (%)	0	3 (15.0)	0	3 (15.0)
Other	n (%)	1 (5.0)	1 (5.0)	0	2 (10.0)
Physician Decision	n (%)	2 (10.0)	2 (10.0)	0	4 (20.0)
Pregnancy and/or Breast Feeding	n (%)	0	0	0	0
Protocol Violation	n (%)	0	0	0	0
Study Terminated by Sponsor	n (%)	0	0	0	0
Withdrawal by Subject	n (%)	1 (5.0)	7 (35.0)	0	8 (40.0)

Source: m5.3.5.2.1 CSR Table 14.1.2.1.
ITT = Intent-to-Treat.
[a] Percentages are based on the number of subjects who discontinued during the study.
Notes:
Percentages are based on the total number of subjects in the treatment group.
The ITT Population includes all subjects who took at least 1 dose of study drug after they enrolled into this open-label extension study.
Subjects who came back for a follow-up visit also filled out the follow-up completion status page.　Subjects who filled out the follow-up completions status page are a subset of subjects who filled out the early discontinuation page.

ITT 集団におけるベースラインの人口統計学的特性を表 2.7.6.20 - 3 に示す。年齢の中央値は 49.0 歳であり、説明文書の同意時に被験者の 91%が 65 歳以下であった。被験者数は女性

（61%）の方が男性（39%）より多かった。人種で最も高い割合を占めたのは白人であった（97%）。

表 2.7.6.20 - 3　　AT1001-041 試験：人口統計学的特性（ITT 集団）

Parameter	Statistic	Treatment Group Migalastat
Number of Subjects in the ITT Population	N	85
Age at Diagnosis of Fabry Disease (years)	Mean	37.2
	SD	16.16
	Median	40.0
	Min, Max	0, 65
Age at Informed Consent (years)	Mean	48.8
	SD	12.25
	Median	49.0
	Min, Max	18, 73
Age at Informed Consent (years)		
≤ 65 years old	n (%)	77 (90.6)
> 65 years old	n (%)	8 (9.4)
Sex		
Male	n (%)	33 (38.8)
Female	n (%)	52 (61.2)
Race		
American Indian or Alaska Native	n (%)	0
Asian	n (%)	0
Black or African American	n (%)	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (%)	0
White	n (%)	82 (96.5)
Multiple	n (%)	0
Other	n (%)	1 (1.2)
Missing	n (%)	2 (2.4)
Ethnicity (US and Japan Sites Only) [a]		
Number of Subjects in US and Japan Sites Reporting Ethnicity	N	35
Hispanic or Latino	n (%)	5 (14.3)
Not Hispanic or Latino	n (%)	30 (85.7)
Japanese	n (%)	0

Source: m5.3.5.2.1 CSR Table 14.1.4.1.1.
ITT = Intent-to-Treat; Max = maximum; Min = minimum.
[a] Percentages are based on United States and Japan sites.
Notes:
Percentages are based on the total number of subjects in the treatment group.
The ITT Population includes all subjects who took at least 1 dose of study drug after they enrolled into this open-label extension study.

20.2 有効性の結果

20.2.1　$eGFR_{CKD-EPI}$ 及び $eGFR_{MDRD}$

本長期継続投与試験において、本剤を平均 2 年間投与したとき、ITT 集団で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者において、$eGFR_{CKD-EPI}$ 及び $eGFR_{MDRD}$ に基づく腎機能は、表 2.7.6.20 - 4 及び表 2.7.6.20 - 5 に示すとおり、いずれも安定的に推移した。

- 平均 2 年間にわたる $eGFR_{CKD-EPI}$ 年間変化量の中央値及び平均値（95% CI）はそれぞれ −0.6 及び 1.5 mL/min/1.73 m^2（−1.6～4.7）であった。
- 平均 2 年間にわたる $eGFR_{MDRD}$ 年間変化量の中央値及び平均値（95% CI）はそれぞれ −1.5 及び 1.4 mL/min/1.73 m^2（−3.1～5.9）であった。

表 2.7.6.20 - 4　AT1001-041 試験：$eGFR_{CKD-EPI}$ の年間変化量（ITT 集団で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者）

Parameter	Statistic	Treatment Group Migalastat
Number of Subjects in the ITT-Amenable Population	N	68
$eGFR_{CKD-EPI}$ (mL/min/1.73 m^2)		
Baseline – End of Study		
Duration (years)[a]		
	n	47
	Mean	2.03
	SD	0.691
	Median	2.05
	Min, Max	0.5, 3.1
	95% CI	(1.83, 2.24)
Annualized Rate of Change		
	n	47
	Mean	1.54
	SD	10.786
	Median	-0.61
	Min, Max	-8.6, 67.7
	95% CI	(-1.63, 4.71)

Source: m5.3.5.2.1 CSR Table 14.2.2.1.
CI = confidence interval; $eGFR_{CKD-EPI}$ = estimated glomerular filtration rate assessed by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; ITT = Intent-to-Treat; ITT-Amenable = ITT (Population) excluding subjects with non-amenable mutations; Max = maximum; Min = minimum.
[a] Time is from Baseline to the last observation within the specified treatment period.
Notes:
Annualized rate change is assessed for each subject by the slope of the simple linear regression between the observed values and the assessment times.
The “n” represents the number of subjects with at least a baseline and a post-baseline value.
95% CI is based on the mean.
Amenable subjects are defined as subjects with mutations amenable to migalastat in the migalastat amenability assay.
The ITT Population includes all subjects who took at least 1 dose of study drug after they enrolled into this open-label extension study.

表 2.7.6.20 - 5　AT1001-041 試験：$eGFR_{MDRD}$ の年間変化量（ITT 集団で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者）

Parameter	Statistic	Treatment Group Migalastat
Number of Subjects in the ITT-Amenable Population	N	68
$eGFR_{MDRD}$	n	47
Baseline – End of Study Duration (years)[a]	Mean	2.03
	SD	0.691
	95% CI	(1.83, 2.24)
	Median	2.05
	Min, Max	0.5, 3.1
Annualized Rate of Change (mL/min/1.73 m²)	Mean	1.40
	SD	15.460
	95% CI	(-3.14, 5.94)
	Median	-1.49
	Min, Max	-9.1, 98.0

Source: m5.3.5.2.1 CSR Table 14.2.1.1.
CI = confidence interval; $eGFR_{MDRD}$ = estimated glomerular filtration rate assessed by the Modification of Diet in Renal Disease equation; ITT = Intent-to-Treat; ITT-Amenable = ITT (Population) excluding subjects with non-amenable mutations; Max = maximum; Min = minimum.
[a] Time is from Baseline to the last observation within the specified treatment period.
Notes:
Annualized rate change is assessed for each subject by the slope of the simple linear regression between the observed values and the assessment times.
The "n" represents the number of subjects with at least a baseline and a post-baseline value.
95% CI is based on the mean.
Amenable subjects are defined as subjects with mutations amenable to migalastat in the migalastat amenability assay.
The ITT Population includes all subjects who took at least 1 dose of study drug after they enrolled into this open-label extension study.

20.2.2　その他の評価項目

• 24 時間尿中蛋白及びアルブミン／クレアチニン比は試験期間を通じ、総じて安定に推移した。

• 心エコー検査に基づき評価した LVMi は、ベースライン時に基準範囲内を示し、試験期間を通じ、正常に推移した。短縮率、拡張期左室後壁厚、心室中隔壁厚及び左室駆出率を含む、他の心エコー検査パラメータも試験期間を通じ、総じて正常に推移した。

• 男性においては、白血球中 α-Gal A 活性は試験期間を通じ安定に推移した。女性はモザイク現象のため（変異型と野生型による α-Gal A の両方が発現）、女性を対象として α-Gal A 活性を評価することは適切ではない。

• 試験期間を通じ、SF-36 v2 は安定に推移した。ベースライン時に疼痛が高かった被験者では、いずれの時点においても、BPI-SF の複合スコアの低下が見られた。

20.3 安全性の結果

20.3.1　曝露状況

本試験の ITT 集団では計 85 例の本剤曝露期間の中央値は 23 ヵ月であった（表 2.7.6.20 - 6）。曝露期間が 6 ヵ月以下の被験者は 22 例（26%）であり、別の長期投与試験（AT1001-042）への移行によるものであった。およそ半数の被験者は、曝露期間が 24 ヵ月を上回った。ITT 集団で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者（68 例）における本剤曝露期間の中央値は 25 ヵ月であった。

表 2.7.6.20 - 6　　AT1001-041 試験：試験期間中の本剤に対する曝露状況（ITT 集団）

Parameter	Statistic	Treatment Group Migalastat
Number of Subjects in the ITT Population	N	85
Extent of Exposure (months)[a]	n	83
	Mean	20.518
	SD	13.7747
	Median	23.491
	Min, Max	0.69, 42.38
Duration of Exposure (Categorical)		
0 - ≤ 6 Months	n (%)	22 (25.9)
> 6 - ≤ 12 Months	n (%)	8 (9.4)
> 12 - ≤ 18 Months	n (%)	9 (10.6)
> 18 - ≤ 24 Months	n (%)	3 (3.5)
> 24 - ≤ 30 Months	n (%)	15 (17.6)
> 30 - ≤ 36 Months	n (%)	11 (12.9)
> 36 - ≤ 42 Months	n (%)	13 (15.3)
> 42 Months	n (%)	2 (2.4)

Source: m5.3.5.2.1 CSR Table 14.1.3.1.1.
ITT = Intent-to-Treat; Max = maximum; Min = minimum.
[a] Exposure is defined as: [(Last dose date – First dose date) + 1]/30.4375.
Notes:
Percentages are based on the total number of subjects in the treatment group.
The ITT Population includes all subjects who took at least 1 dose of study drug after they enrolled into this open-label extension study.
Two subjects have partial last dose dates, no exposure could be derived, 203078001 (last dose: 2014-12), 203078002 (last dose: 2014-12).

20.3.2　有害事象

本非盲検継続投与試験においては、ファブリー病患者に対する本剤 150 mg の QOD 投与は、概して安全であり、忍容性も良好であった。

本試験期間中、安全性解析対象集団において、最も頻度が高かった TEAE（10.0%以上）は、下痢（15%）、関節痛（13%）、四肢痛（13%）、頭痛（13%）、悪心（12%）、疲労（11%）、インフルエンザ（11%）、鼻咽頭炎（11%）及び浮動性めまい（11%）であった。大部分の TEAE は軽度又は中等度であった。

安全性解析対象集団において、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった TEAE が発現した被験者の割合は 17%であった。治験薬との関連が否定されなかった TEAE の大部分は軽度であり大部分は回復した。試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象を表 2.7.6.20 - 7 に、また、試験治療下で発現した治験薬との関連が否定できない有害事象を表 2.7.6.20 - 8 に示す。

20.3.3　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

20.3.3.1　死亡

試験治療下で発現した重篤な有害事象により 2 例が死亡した。重篤な有害事象よる 1 例の死亡では治験薬との因果関係は否定された。正確な死因は特定できなかったが、死亡診断書の死因には冠動脈疾患と糖尿病が記載された。また、重篤な有害事象とされた遠隔転移を伴う乳癌により 1 例が死亡したが、治験薬との因果関係は否定された。

20.3.3.2　その他の重篤な有害事象

本試験期間中、試験治療下で重篤な有害事象が発現した被験者の割合は 26%であった。3 例以上に発現した基本語はなかった。試験治療下で発現した重篤な有害事象は全て本剤との因果関係が否定された。これらの被験者の叙述は本項 20.5.2 に記載した。

20.3.3.3　その他の重要な有害事象

TEAE の遠隔転移を伴う扁平上皮癌により被験者 1 例が試験を中止したが、この事象は、重篤な有害事象及び治験薬との因果関係が否定された。この重篤な有害事象は、報告時点では未回復であった。

20.3.4　臨床検査値

臨床検査値に、臨床的に意味のある本剤の影響は見られなかった。

20.3.5　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見

心電図パラメータ、バイタルサイン又は理学的検査の各所見に、臨床的に意味のある本剤の影響は見られなかった。

20.4 結論

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、本剤 150 mg を平均 2 年間 QOD 投与したとき、腎機能、心臓パラメータ（LVMi のわずかな低下あり）及び患者報告アウトカムは長期間安定に推移した。ファブリー病の治療において、本剤は総じて安全であり、忍容性も良好であった。本継続投与試験の長期データに基づくと、ベネフィット・リスクの総合評価は良好と考えられる。

20.5 付録

20.5.1 TEAE

表 2.7.6.20 - 7 AT1001-041 試験：試験治療下で発現した因果関係を問わない有害事象（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)

System Organ Class Preferred Term		Migalastat
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)
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)

System Organ Class Preferred Term		Migalastat
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)
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)

System Organ Class Preferred Term		Migalastat
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)
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)

System Organ Class Preferred Term		Migalastat
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)
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)

System Organ Class Preferred Term		Migalastat
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)
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)

System Organ Class Preferred Term		Migalastat
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)
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)

System Organ Class Preferred Term		Migalastat
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	膣出血	1 (1.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (22.4)
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)

System Organ Class Preferred Term		Migalastat
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)
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 2.7.6.20 - 8　AT1001-041 試験：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（安全性解析対象集団）

System Organ Class **Preferred Term**		N (%) Subjects AT1001-041
Number of Subjects with at Least one Treatment Emergent Adverse Event		14 (16.5)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (5.9)
Diarrhoea	下痢	3 (3.5)
Nausea	悪心	1 (1.2)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (1.2)
Dyspepsia	消化不良	1 (1.2)
Change of bowel habit	便習慣変化	1 (1.2)
Haematochezia	血便排泄	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	4 (4.7)
Fatigue	疲労	1 (1.2)
Chest discomfort	胸部不快感	1 (1.2)
Chest pain	胸痛	1 (1.2)
Mucosal dryness	粘膜乾燥	1 (1.2)
Investigations	臨床検査	3 (3.5)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	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)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (2.4)
Urinary tract infection	尿路感染	2 (2.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (3.5)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (1.2)
Alopecia	脱毛症	1 (1.2)
Vitiligo	尋常性白斑	1 (1.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (2.4)
Back pain	背部痛	1 (1.2)
Flank pain	側腹部痛	1 (1.2)
Muscular weakness	筋力低下	1 (1.2)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (2.4)
Dizziness	浮動性めまい	1 (1.2)
Paraesthesia	錯感覚	1 (1.2)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (1.2)
Aggression	攻撃性	1 (1.2)
Impatience	せっかち	1 (1.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2)
Sneezing	くしゃみ	1 (1.2)
Vascular disorders	血管障害	1 (1.2)

System Organ Class **Preferred Term**		N (%) Subjects AT1001-041
Hot flush	ほてり	1 (1.2)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (1.2)
Palpitations	動悸	1 (1.2)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (1.2)
Goitre	甲状腺腫	1 (1.2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (1.2)
Biliary dilatation	胆管拡張	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 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

20.5.2　死亡及び重篤な有害事象発現例の叙述

被験者番号：98444003

PROTOCOL: AT1001-041 (previously GSK-sponsored study MGM116041)	SITE NUMBER: 98444 SUBJECT ID: 98444003/I-B
Feeder Study: AT1001-011　　Feeder Study Site: 1101　　Feeder Study Subject: 1101-001	
SAE Case ID: AMI_89	Event Term: 子宮ポリープ（Uterine Polyp）
SAE Start Date: 22 May 2012	SAE Stop Date: 10 December 2012

ファブリー病歴を有する 4[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型：R342Q）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した［AT1001-041（以前 GSK 社が治験依頼者を務めた MGM116041 試験：2014 年[redacted] 月[redacted] 日、治験依頼者が GSK 社から Amicus 社に変更された）］。

被験者の既往歴には、耳鳴（発現：不明）、回転性めまい（発現：不明～20[redacted] 年）、難聴（hypoacousia）（発現：20[redacted] 年）、突発難聴（sudden deafness）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、乳房ジストロフィー（mammary dystrophy）（発現：20[redacted] 年）、月次の腹痛（発現：19[redacted] 年）、片頭痛による悪心（発現：19[redacted] 年）、片頭痛（発現：19[redacted] 年）、先端異常感覚（acroparesthesia）（発現：20[redacted] 年）、自然流産（miscarriage）（19[redacted] 年）、腎仙痛（nephretic colic）（腎臓痛、20[redacted] 年～20[redacted] 年）、Grade 1 の腎疾患（kidney disease）（Kidney Disease Improving Global Outcomes 2005 の分類、発現：20[redacted] 年）、蛋白尿（発現：20[redacted] 年）、右手首及び脊椎の骨減少症（発現：20[redacted] 年）、人工妊娠中絶（elective abortion）（19[redacted] 年）、左卵巣嚢腫摘出術（left cystectomy ovary）（19[redacted] 年）及び帝王切開（cesarean section）（19[redacted] 年）が含まれていた。

重篤な有害事象発現時点ではこの他に健康上の問題はなかった。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相二重盲検プラセボ対照試験（AT1001-011）に参加していた。この先行試験における盲検治験薬（本剤又はプラセボ）の初回投与日は 2010 年 6 月 4 日、非盲検での本剤の初回投与日は 2010 年 12 月 5 日であった。被験者は先行試験を完了し、治験薬の最終投与日は 2012 年 5 月 20 日であった。現試験における初回投与日は 2012 年 5 月 22 日であった。

先行試験（AT1001-011）に参加中、蛋白尿の増加と片頭痛の頻度上昇が見られ、これらが試験終了時まで継続した。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は確認不能である。

2012 年 5 月 22 日（現試験の Day 1、非盲検での本剤の投与 Day 535、治験薬投与通算 Day 719）、被験者に腟出血（vaginal bleeding）が発現した。出血は 2012 年 5 月 26 日に悪化した。産婦人科検査により、子宮ポリープが検出され、切除が 2012 年 7 月 4 日に予定された。2012 年 7 月 3 日に子宮鏡検査が問題なく行われ、その病理検査結果は正常であった。しかしながら、処置後に出血が止まらず、2012 年 12 月 3 日、子宮付属器切除（adnexectomy）を伴う子宮摘出が行わ

れた。被験者は 2012 年 12 月 10 日に退院した。実施医療機関は、退院時要約の写しを入手しようと何度も試みたが入手できなかったことを確認した。

治験薬に関する処置はなかった。

子宮ポリープの事象は 2012 年 12 月 10 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には betahistine HCl（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、acetylleucine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び Spasfon（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

GSK-[redacted] SAE Processing を介して

初回報告日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：eCRF 入力、[redacted] 事象通知報告書

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：実施医療機関との[redacted] ファーマコビジランスグループ通信記録（クエリーの完了要請）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：実施医療機関との[redacted] ファーマコビジランスグループ通信記録（クエリーの完了要請）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：実施医療機関との[redacted] ファーマコビジランスグループ通信記録（クエリーの完了要請）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書（クエリーへの回答を含む）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：治験責任医師との[redacted] メディカルモニター電子メール通信記録（クエリーの完了要請）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の治験責任医師との[redacted] メディカルモニター電子メール通信記録を再送

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：実施医療機関との[redacted] ファーマコビジランスグループ通信記録（クエリーの完了要請）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書、クエリーへの回答を含む

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：実施医療機関との[redacted] ファーマコビジランスグループ通信記録（クエリーの完了要請）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：実施医療機関との[redacted] ファーマコビジランスグループ通信記録（2013 年 2 月 11 日に送付したクエリーの完了要請）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書（クエリーへの回答及び退院時要約が利用できないことの確認を含む）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：実施医療機関との[redacted] ファーマコビジランスグループ通信記録（クエリーの完了要請）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書（最終クエリーが完了及び実施医療機関が退院時要約を入手できないことの再確認）、[redacted] メディカルモニターにより追跡調査打ち切りと判断された。

被験者番号：98240001

PROTOCOL: AT1001-041 (previously GSK-sponsored study MGM116041)	SITE NUMBER: 98240 SUBJECT ID: 98240001/MAM
Feeder Study: AT1001-011　　Feeder Study Site: 2006　　Feeder Study Subject: 2006-001	
SAE Case ID: AMI_90	Event Term: 右下葉肺炎（Right Lower Lobe Pneumonia）
SAE Start Date: 30 March 2013	SAE Stop Date: 08 April 2013

ファブリー病歴を有する 7[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型：R112H）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した［AT1001-041（以前 GSK 社が治験依頼者を務めた MGM116041 試験：2014 年 2 月 19 日、治験依頼者が GSK 社から Amicus 社に変更された）］。

被験者の既往歴には、耳鳴（発現：20[redacted] 年）、両側白内障（bilateral cataracts）（発現：19[redacted] 年～20[redacted] 年）、喘息（発現：不明）、喘息様気管支炎（asthmatic bronchitis）（発現：19[redacted] 年）、COPD（COPD）（発現：20[redacted] 年）、非定型マイコバクテリア肺疾患（atypical mycobacterial lung disease）（発現：20[redacted] 年）、肺結節（pulmonary nodule）（発現：20[redacted] 年）、慢性咳嗽（chronic cough）（発現：20[redacted] 年）、気管支拡張症（20[redacted] 年～2008 年、20[redacted] 年～20[redacted] 年）、高血圧（発現：19[redacted] 年～20[redacted] 年）、レイノー現象（発現：19[redacted] 年）、皮膚炎（発現：20[redacted] 年）、（発現：19[redacted] 年）、血小板増加症（発現：20[redacted] 年）、家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症（familial hypocalciuric hypercalcemia）（発現：20[redacted] 年）、環境アレルギー（environmental allergy）（発現：不明）、副鼻腔感染（sinus infection）（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、カンジダ症（thrush）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、気道のセラチア感染（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、肺炎（20[redacted] 年～20[redacted] 年、20[redacted] 年～20[redacted] 年）、帯状疱疹（20[redacted] 年～20[redacted] 年、20[redacted] 年～20[redacted] 年）、嚥下障害（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、胃食道逆流性疾患（GERD）（19[redacted] 年～20[redacted] 年）、鼡径ヘルニア（右：20[redacted] 年～20[redacted] 年、左：20[redacted] 年～20[redacted] 年）、直腸出血（rectal bleeding）（20[redacted] 年～20[redacted] 年、20[redacted] 年～20[redacted] 年）、直腸ポリープ（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、先端異常感覚（acroparesthesia）（発現：19[redacted] 年）、片頭痛（発現：19[redacted] 年）、右声帯不全麻痺（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、不安（発現：19[redacted] 年）、甲状腺機能低下症（発現：19[redacted] 年）、腱炎（発現：19[redacted] 年）、筋線維萎縮（muscle fiber atrophy）（発現：19[redacted] 年）、腰痛（low back pain）（発現：19[redacted] 年）、炎症性多発性関節炎（inflammatory polyarthritis）（発現：20[redacted] 年）、膝痛（knee pain）（発現：20[redacted] 年～20[redacted] 年）、リウマチ性多発筋痛（polymyalgia rheumatica）（発現：20[redacted] 年）、両側足首痛（bilateral ankle pain）（発現：20[redacted] 年）、左足首腫脹（left ankle swelling）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、左慢性中足骨痛（left chronic metatarsalgia）（発現：20[redacted] 年～20[redacted] 年）、虚血性壊死（avascular necrosis）（発現：20[redacted] 年～20[redacted] 年）、変形性関節症（発現：20[redacted] 年）、骨粗鬆症（発現：20[redacted] 年）、右人さし指遠位指節間関節炎（right index finger distal interphalangeal joint arthritis）（不明～20[redacted] 年）、右人さし指中手指節関節滑膜炎（synovitie）（発現：不明～20[redacted] 年）、大腸腺腫（adenoma of colon）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、扁平上皮癌（左脛骨：20[redacted] 年～20[redacted] 年、右脛骨：20[redacted] 年～20[redacted] 年）、左腎の腎嚢胞（発現：20[redacted] 年）、右人さし指の小結節（19[redacted] 年～19[redacted] 年）及び左人さし指の小結節（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、ポリープ（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、顔面

痛（20[redacted]年～20[redacted]年）、疲労（発現：20[redacted]年）、肋骨骨折（発現：19[redacted]年～19[redacted]年）、第 3 中足骨のストレス骨折（発現：20[redacted]年～20[redacted]年）、膀胱瘤及び直腸瘤による子宮摘出（19[redacted]年～19[redacted]年）、右人さし指遠位指節間関節癒着（right index finger distal interphalangeal joint fusion）（発現：20[redacted]年）、右中手指節関節の滑膜切除（20[redacted]年～20[redacted]年）、鼡径部ヘルニア縫合（inguinal herniorrhaphy）（右：20[redacted]年、左：20[redacted]年）、左足全中足骨の骨頭部以下の切除（excision of all less metatarsal heads left foot）（20[redacted]年～20[redacted]年）、左脛骨扁平上皮癌の切除（excision squamous cell carcinoma left tibia）（20[redacted]年～20[redacted]年）、左バニオン切除術（left bunionectomy）（20[redacted]年～20[redacted]年）、Nissen 噴門形成術（nissen fundoplication）（20[redacted]年～20[redacted]年）、左中鼻甲介の切除（resection left middle turbinate）（20[redacted]年～20[redacted]年）、右股関節形成（20[redacted]年～20[redacted]年）、右ふくらはぎ扁平上皮癌の切除（excision squamous cell carcinoma right calf）（20[redacted]年～20[redacted]年）、右第 4 近位指節間関節置換（right 4th pip joint replacement）（20[redacted]年～20[redacted]年）が含まれていた。被験者は元喫煙者である（1.5 箱/日を 20 年超）。

本試験の参加期間中、疲労の増悪、皮膚病変、間欠的な便秘及び気管気管支炎が発現し、これらは事象発現時に継続していた。

現試験（AT1001-041）参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相二重盲検プラセボ対照試験（AT1001-011）に参加していた。この先行試験における盲検治験薬（本剤又はプラセボ）の初回投与日は 2010 年 8 月 20 日、非盲検での本剤の初回投与日は 2011 年 2 月 18 日であった。被験者は先行試験を完了し、治験薬の最終投与日は 2012 年 8 月 9 日であった。現試験における初回投与日は 2012 年 8 月 11 日であった。

AT1001-011 試験の試験期間中、2012 年 2 月 7 日に重篤な有害事象の気胸（Case ID AMI_49）が発現した。この事象は 2012 年 2 月 14 日に回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なしと判定した。

また、AT1001-011 の試験期間中、非重篤な有害事象として、右耳輪病変（right helix lesion）、鵞口瘡（oral thrush）、肺ノカルジア症（pulmonary nocardiosis）、気管支拡張症、右上腹部痛（right upper quadrant pain）、右膝上部皮膚病変（right upper knee skin lesion）、足の先端異常感覚の増悪（exacerbation of acroparesthesia of feet）及び疲労の増悪（exacerbation of fatigue）が発現し、試験終了時まで継続した。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。

2013 年 4 月 2 日（現試験の Day 235、非盲検での本剤の投与 Day 775、治験薬投与通算 Day 956）、被験者はかかりつけ医を訪れ、過去 4 日間にわたり黄色の粘液を伴う湿性咳嗽が悪化し、発熱及び悪寒も見られたと訴え、これらについて、被験者は、自らの環境アレルギーに起因すると考えた。呼吸困難の増強を訴え、その重症度は安静時が中等度で、労作時にはより重症化した。また、前胸部不快感及び前頭部痛を訴え、軽度の錯乱も見られた。被験者の体温は 101°F であり、酸素飽和度は 86%であった。かかりつけ医は緊急治療室への搬送をアレンジした。到着時に行われた理学的検査の結果は、肺（右下葉にラ音が認められたが、両側底部では低下し、尖部［aspices］では呼気終末喘鳴が時おり見られる）を除き、特に問題はなかった。体重は 90.2 ポンド（身長は 61.8 インチ）であった。心電図検査により、左室肥大（主治医の判定）を伴う洞調律（96 bpm）が検出された。心電図打ち出しは技術的に不十分であり、心筋梗塞の可能性は排除

できなかった（2012 年 5 月 10 日に測定した心電図との比較）。胸部 X 線検査により、肺炎に関する右下葉気腔に進行性の陰影が検出された。左底部に無気肺が見られた。心臓縦隔部の輪郭は安定しており、気胸又は胸水は確認されず、骨構造に問題は見られなかった。Moxifloxacin 400 mg 静注、methylpredisolone 125 mg 静注、経口 acetaminophen 1000 mg 及び albuterol-ipratropium エアロゾル 3 mL が投与された。治療の後、状態は改善したが、同日、被験者は、心モニタリング、抗生物質静脈内投与の継続及び更なる評価と管理のため入院した。

2013 年 4 月 4 日、心電図検査を再度行い、頻回心室応答を併う心房細動が検出され、これは 2014 年 4 月 2 日の心電図との比較によると新規であった（実施医療機関は、重篤な有害事象ではないと確認した）。心臓科が心房細動を評価し、急性肺炎に続発したものと判定した。発現から 24 時間以内に正常洞調律に変化した。同日行われた心エコー検査では、左室の大きさ及び収縮機能は正常であり、軽度の逆流を伴う肥厚性大動脈弁、僧帽弁輪石灰化、軽度の三尖弁逆流及び肺動脈弁逆流並びに軽度の左及び右心房拡張が見られた。また、わずかな心嚢液貯留も見られた。駆出率は 60～65%（正常範囲：55～75%）であった。血圧は 102/59 mmHg であった。

2013 年 4 月 5 日に再度行われた胸部 X 線検査により、胸部の前面及び側面の画像で再び、両肺底部に気腔疾患が検出され、左下葉の方がわずかに進行していると思われた。滲出液は見られなかった。心臓縦隔部の輪郭は安定しており、心拡大が見られた。同日行われた下肢の静脈複式スキャンではいずれの脚にも静脈血栓症を示すエビデンスは検出されなかった。

入院中、静注 moxifloxacin 400 mg1 日 1 回投与が 2013 年 4 月 2 日から 4 月 7 日まで、経口 moxifloxacin 400 mg 1 日 2 回投与が 2013 年 4 月 7 日から 4 月 8 日まで、静注 methylprednisone 125 mg が 2013 年 4 月 2 日、皮下 heparin sulfate 5000 単位 1 日 2 回投与が 2013 年 4 月 3 日及び経口 oseltamivir 75 mg 1 日 2 回投与が 2013 年 4 月 3 日から 4 月 4 日まで行われた。また、静注 diltiazem HCl 125 mg が 2013 年 4 月 4 日から 4 月 5 日まで、静注 metropolol 5 mg 1 日 1 回投与が 2012 年 4 月 4 日に及び経口 metropolol 25 mg 1 日 2 回投与が 2013 年 4 月 5 日から 4 月 7 日まで行われ、経口 metropolol については 2013 年 4 月 7 日に 12.5 mg に減量された（継続中）。さらに、入院中、便秘の治療も行われた。

2013 年 4 月 8 日、被験者の体温は 99.32°F であり、酸素飽和度は 98%であった。血圧は 128/69 mmHg であった。被験者は同日退院した。

治験薬に関する処置はなかった。

右下葉肺炎の事象は 2013 年 4 月 8 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には mometasone furoate（開始日：19[redacted] 年）、azelastine HCl（開始日：19[redacted] 年）、Advair Diskus（開始日：20[redacted] 年）、doxepin（開始日：20[redacted] 年）、montelukast sodium（開始日：20[redacted] 年）、paracetamol（開始日：20[redacted] 年）、nystatin（開始日：20[redacted] 年）、hydroxychloroquine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、folic acid（開始日：20[redacted] 年）、guiafenesin（開始日：20[redacted] 年）、levothyroxine（開始日：20[redacted] 年）、bepotastine besilate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、denosumab（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、levocetirizine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、darbepoetin alfa（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、clotrimazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、fluconazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、omalizumab（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、sodium bicarbonate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、

salbutamol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、pantoprazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び levofloxacin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

GSK-[redacted] SAE Processing を介して

初回報告日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：eCRF 入力、[redacted] 事象通知報告書

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：実施医療機関との[redacted] ファーマコビジランスグループ通信記録（クエリーの完了要請）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書、GSK-[redacted] ファーマコビジランスグループ電子メール通信記録

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書、AE/SAE CRF ページ（心房細動）、[redacted] メディカルモニターにより追跡調査打ち切りと判断された。

Amicus SAE Processing を介して

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、かかりつけ医による経過記録、緊急治療室報告書、退院時要約、静脈複式スキャン報告書、胸部 X 線検査結果（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ECG 検査結果（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、心エコー報告書（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

被験者番号：98274002

PROTOCOL: AT1001-041 (previously GSK-sponsored study MGM116041)	SITE NUMBER: 98274 SUBJECT ID: 98274002/SLB
Feeder Study: FAB-CL-205　Feeder Study Site: 06　Feeder Study Subject: 1-0103 *(From Study FAB-CL-201,　Study Sites　01-NIH & 03-NYU, Study Subject 0103)*	
SAE Case ID: AMI_91	Event Term: 転移を伴う扁平上皮癌 （Metastatic Squamous Cell Carcinoma）
SAE Start Date: 09 July 2013	SAE Stop Date: Ongoing

ファブリー病歴を有する 4[redacted] 歳の白人男性（遺伝子型：T41I）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した［AT1001-041（以前 GSK 社が治験依頼者を務めた MGM116041 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験依頼者が GSK 社から Amicus 社に変更された）］。

被験者の既往歴には、乏汗症（発現：不明）、心房性期外収縮（premature atrial complex）（発現：20[redacted] 年）、高トリグリセリド血症（hypertriglyceridemia）（発現：20[redacted] 年）、蛋白尿（発現：20[redacted] 年）、双極性障害（発現：20[redacted] 年）及び注意欠陥障害（attention deficit disorder）（発現：20[redacted] 年）が含まれていた。被験者は 25 年間にわたり 1 日に 1～2 箱を喫煙していた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に禁煙した。被験者はアルコール飲料を 1 日当たり平均 2 杯摂取していた。エプスタイン・バーウイルスの既往はなかった（検査は未実施）。被験者は建築事務所で IT 専門家として勤務していた。被験者の放射線被爆歴は医療用 X 線検査時のみであった。他に環境リスクファクターは認められなかった。被験者は、米国生まれであり、ロンドンに 5 ヵ月住んだ以外は米国に居住していた。その他の米国外旅行は長期休暇時のみであった。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社の二つの先行する本剤の第 2 相非盲検臨床試験（FAB-CL-201 及び FAB-CL-205）に参加していた。FAB-CL-201 試験における本剤の初回投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。FAB-CL-205 試験における初回投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。現試験における本剤の初回投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。

FAB-CL-205 試験の期間中、被験者にうつ病が発現し、試験終了時まで継続した。

事象発現時に被験者に見られた健康上の問題については本事象の説明を参照のこと。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（現試験 Day 380、非盲検での本剤試験参加 Day 2736）、5 ヵ月間の咽頭痛及びリンパ節腫大を呈し、被験者は自分のかかりつけ医を受診した。*Streptococcus* の咽頭培養及び単核細胞症検査の結果は陰性であった。扁桃炎と診断され、Augmentin が処方され、CT 検査を受けることとなった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、造影剤なしで頸部 CT スキャンが行われ、右顎下腺真後ろ、右胸鎖乳突筋前縁のちょうど深部及び右舌骨真横の右頸部中央低部に減衰を伴う直径 2.2 cm の軟部組織腫瘤が検出された。所見は病的リンパ節に最も高く符合し、被験者の年齢の場合、転移性悪性新生物の二次性、可能性感染又は結核に続発した病的リンパ節腫大、あるいは感染性左鰓裂嚢腫の可能

性があった。リンパ節表面の組織面に、関連する右広頸筋の軽度肥厚の附随が見られ、この結果から、軟部組織に隣接する病変の原因である病態の拡張が示唆された。また、右頸部に多数見られる病的腫瘤に加え、頸部両側全体に Shotty リンパ節腫脹も見られた。右口蓋扁桃及び右扁桃柱は左側に比べ肥大しており、この所見から、右扁桃柱の感染又は新生物による病態が示唆された。耳下腺及び顎下腺についてはいずれも両側共に問題は見られなかった。気道消化管は開存性であり、甲状腺に問題はみられず、肺尖はクリアーであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は Month 6 の試験来院を行った。被験者は治験担当医師に、発現している症状と CT スキャンを受けたことを伝えた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、超音波検査を利用する穿刺吸引が行われた。予備的な画像から、右頸部レベル II（わずかにレベル III への伸長あり）に不均一で低エコー性の小葉軟部組織腫瘤が確認され、この所見は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に触診及び頸部 CT スキャンで確認された異常に符合した。顕微鏡検査により、扁平上皮の特徴を備えた異型上皮細胞の集団が検出された。CK 5/6 及び p63 の免疫染色は陽性であり、扁平上皮癌の診断が支持された。p16 の免疫染色で陽性細胞が見られたことからヒトパピローマウイルス（HPV）の関与が示唆された。

これらの結果に基づき、治験担当医師、試験メディカルモニター及び GSK 社の医師が本被験者の試験中止に合意した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験担当医師は被験者と話をし、本剤を中止するよう指示した。今後の管理のため被験者は放射線腫瘍医を紹介され、6 週間サイクルの化学療法と放射線療法を施行するスケジュールが組まれた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、ポジトロン断層撮影検査により、右側の F-18 フルオロデオキシグルコース（FDG）取込みが顕著な口蓋扁桃の腫大が検出され、これは原発腫瘍に最も高く符合し、また、顕著な FDG 取込みを伴う頸部レベル II/III の肥大軟部組織腫瘤が検出され、これは転移性リンパ節に最も高く符合した。頸部、胸部、腹部又は骨盤全体で、他に FDG 異常取込みを示す病巣は見られなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は実施医療機関に電話をかけ、当日行われた HPV 検査の結果が陽性であったと伝えた。以後、被験者は追跡不能であった。これ以上利用可能な情報はない。

治験薬の投与は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中止された（被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中止の指示を受けた；しかし、被験者は実施中の他の週 1 回薬物療法を既に追加しており、治験薬を取り除くことができなかった)。

追跡不能となった時点で転移を伴う扁平上皮癌の事象は進行中であった。

本事象発現時の併用薬には multivitamin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、lithium（開始日：20[redacted] 年)、irbesartan（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、fenofibrate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び methylphenidate HCl（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象は重大な医学的事象であることから、重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

GSK-PPD Processing を介して

初回報告日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：GSK SAE 報告書

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted]－実施医療機関 治験責任医師との電子メール通信記録（SAE 基準を確認）、PPD 事象通知報告書、Note to File

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted]－実施医療機関 治験責任医師との電子メール通信記録（SAE 基準と事象を確認）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] メディカルモニターから GSK への電子メール（事象と治験薬との関係）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の頸部 CT スキャン結果、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の穿刺吸引結果、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の PET CT スキャン結果

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書：[redacted] メディカルモニターにより追跡調査打ち切りと判断された。

被験者番号：95975004

PROTOCOL: AT1001-041 (previously GSK-sponsored study MGM116041)	SITE NUMBER: 95975 SUBJECT ID: 95975004/SAK
Feeder Study: FAB-CL-205　　Feeder Study Site: 01　　Feeder Study Subject: 4-0302 *(From Study FAB-CL-204,　Study Site　01, Study Subject 0302)*	
SAE Case ID: AMI_92	Event Term: 片麻痺性片頭痛 （Hemiplegic Migraine）
SAE Start Date: 20 August 2013	SAE Stop Date: 21 August 2013

ファブリー関連疾患の片頭痛（migraine headache）（発現：19[redacted] 年）、被角血管腫（発現：不明）、僧帽弁逸脱（mitral valve prolapse）（発現：20[redacted] 年）、胸痛及び胸部絞扼感（chest tightness）（発現：20[redacted] 年）、動悸（発現：20[redacted] 年）、下痢（発現：19[redacted] 年）、腹痛（発現：19[redacted] 年）、失神／ブラックアウト（black outs）（発現：19[redacted] 年）、回転性めまい（発現：19[redacted] 年）、記憶力と集中力の欠如（memory and concentration problems）（発現：20[redacted] 年）、手の感覚消失（loss of sensation in hands）（発現：20[redacted] 年）、腎結石症（発現：19[redacted] 年）、不安（発現：20[redacted] 年）、うつ病（発現：20[redacted] 年）、手足の灼熱感（20[redacted] 年～不明）、脚の疼痛（発現：20[redacted] 年）及び疲労（発現：不明）を含むファブリー病歴を有する 4[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型：R112H）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した［AT1001-041（以前 GSK 社が治験依頼者を務めた MGM116041 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験依頼者が GSK 社から Amicus 社に変更された）］。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社の二つの先行する本剤の第 2 相非盲検臨床試験（FAB-CL-204 及び FAB-CL-205）に参加していた。FAB-CL-204 試験における本剤の初回投与日は 2007 年 2 月 21 日であり、FAB-CL-205 試験における初回投与日は 2008 年 3 月 8 日であった。現試験における本剤の初回投与日は 2012 年 5 月 2 日であった。3 試験間の移行時に投与が中断された期間はなかった。

FAB-CL-205 試験の期間中、被験者に以下の重篤な有害事象が発現したが、治験薬と関連性ありと判定されたものはなかった。

- 一過性脳虚血発作（TIA）（Case ID AMI_11）、2008 年 11 月 16 日
- 一過性脳虚血発作の可能性（possible TIA）（Case ID AMI_27）、2010 年 5 月 23 日
- 左側脱力（left sided weakness）（Case ID AMI_51）2012 年 2 月 27 日～2012 年 2 月 28 日

2010 年 5 月の一過性脳虚血発作の可能性（possible TIA）発現後、FAB-CL-204（被験者の最初の非盲検試験）の参加前に、一過性脳虚血発作（TIA）様の経験が少なくとも 3 回あったが、正確な回数は覚えておらず、全ての事象について診察を受けたわけではないことを被験者は確認した。

また、被験者は背部痛（発現：20[redacted] 年）、気管支炎（発現：不明）、挫傷ができやすいこと（easy bruising）（発現：不明）、脱毛症（発現：20[redacted] 年）、栓友病（thrombophilia）（プロトロンビン及びプロテイン S 欠乏症、発現：20[redacted] 年）、高脂血症（hyperlipidemia）（発現：20[redacted] 年）、鼻咽頭炎（19[redacted] 年）、季節性アレルギー（発現：不明）、ラクトース不耐性（発現：19[redacted] 年）、間欠

的な尿路感染症（intermittent UTI）（発現：19[redacted] 年）、間欠的な膀胱炎（intermittent cystitis）（発現：19[redacted] 年）、陰部ヘルペス（発現：19[redacted] 年）、不正子宮出血（発現：20[redacted] 年）、性交疼痛（発現：20[redacted] 年）、リビドー減退（decreased libido）（発現：20[redacted] 年）、不眠症（発現：20[redacted] 年）、寝汗（発現：20[redacted] 年）及び食欲亢進及び体重増加（increased appetite and weight）（発現：20[redacted] 年）の既往歴も有していた。

FAB-CL-204 試験の期間中、甲状腺機能低下症、小結節を伴う甲状腺腫大（enlarged thyroid）及び高コレステロール血症が発現し、試験終了まで継続した。FAB-CL-205 試験の期間中、発作性上室性頻脈（paroxysmal supraventricular tachycardia）及び徐脈が発現し、試験終了まで継続した。

現試験（AT1001-041）の期間中、以前報告された片頭痛の発現頻度と重症度に悪化がみられ、子宮類線維症（uterine fibroids）が発現した。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は事象発現の前日、2013 年 8 月 19 日であった。

2013 年 8 月 20 日（現試験 Day 476、非盲検での本剤の投与 Day 2373）、被験者が自宅で虚脱状態に陥り、左手足を持ち上げることができなかった。発語も不明瞭であった。約 30 分後に被験者の夫が仕事から帰宅し、被験者の左側脱力に気付いた。既に述べたとおり、被験者には過去に類似の経験が何回かあり、そのため、被験者の夫は脳卒中診察のため緊急治療室に搬送する目的で救急隊を呼んだ。報告によると、搬送中、被験者は左側を使えなかった。病院での検査時、身体構造以外に起因すると思われる発語困難及び左側に give-way weakness が見られた。脳磁気共鳴画像検査（MRI）では、急性梗塞や灌流異常は検出されなかった。造影後の横断面上、右後部前頭葉白質に T1 シグナル強度の増強した 5 mm の病巣が検出されたが、これはアーチファクトと考えられた。解明のため MRI による追跡調査が推奨された（2013 年 10 月 29 日に完了、結果は、拡散強調画像検査陰性、フレアー法陰性及び異常コントラスト強調なし）。頭部磁気共鳴血管造影検査（MRA）では重大な分枝閉塞は見られなかった。頸部 MRA 検査では血行動態的に重要な狭窄は検出されなかった。発作を示唆する随伴症状は認められなかった。胸部 X 線検査では、実質性の硬化、肺血管のうっ血又は胸水は見られなかった。心臓心膜の輪郭に拡張は見られず、縦隔の拡大もなかった。肺炎又はうっ血性心不全を示すエビデンスはなく、2012 年 2 月 27 日に行われた胸部 X 線画像との比較では、変化は見られなかった。上記所見と被験者の既往歴に基づき、片麻痺性片頭痛と診断された。2013 年 8 月 21 日、症状は改善し、頭痛日誌をつけ、就寝時に zonisamide 25 mg を 1 週間服用、その後 50 mg に増量するよう指示を受けて、被験者は退院した。また、被験者に対し、重度の頭痛には Excedrin 又は ibuprofen を使用し、今後は triptan を使用しないよう助言が与えられた。

治験薬に関する処置はなかった。

片麻痺性片頭痛の事象は 2013 年 8 月 21 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には tylenol with codeine（開始日：19[redacted] 年）、Sudafed Cold and Cough（開始日：19[redacted] 年）、acetaminophen（開始日：19[redacted] 年）、ibuprofen（開始日：19[redacted] 年）、loperamide HCl（開始日：19[redacted] 年）、dimeticone（開始日：19[redacted] 年）、Dramamine（開始日：19[redacted] 年）、multivitamin（開始日：19[redacted] 年）、vitamin C（開始日：19[redacted] 年）、promethazine HCl（開始

日：19[redacted]年)、levothyroxine（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、fioricet（開始日：20[redacted]年[redacted]月)、Excedrin（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、acetylsalicylic acid（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、phenylephrine HCl（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、Vicodin（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、ondansetron（開始日：20[redacted]年[redacted]月）及び zonisamide（開始日：20[redacted]年[redacted]月）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

GSK-[redacted] SAE Processing を介して

初回報告日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：GSK SAE 報告書

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：実施医療機関との[redacted] ファーマコビジランスグループ通信記録（臨床データベースに SAE の入力を行うよう要請）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受領した GSK SAE 報告書の被験者番号修正

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：[redacted]事象通知報告書

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：実施医療機関との[redacted] ファーマコビジランスグループ通信記録（クエリーの完了要請）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：[redacted]事象通知報告書、被験者背景及び初回・最終投与 CRF ページ：[redacted] ファーマコビジランスグループメディカルモニターにより追跡調査打ち切りと判断された

Amicus SAE Processing を介して

追跡調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、退院時要約、胸部 X 線検査結果、頭部 MRA、頸部 MRA、脳 MRI（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、神経学的検査報告書

被験者番号：95975004

PROTOCOL: AT1001-041 (previously GSK-sponsored study MGM116041)	SITE NUMBER: 95975 SUBJECT ID: 95975004/SAK
Feeder Study: FAB-CL-205　Feeder Study Site: 01　Feeder Study Subject: 4-0302 *(From Study FAB-CL-204,　Study Site　01, Study Subject 0302)*	
SAE Case ID: AMI_93	Event Term: 背筋攣縮（Back Muscle Spasm）
SAE Start Date: 18 October 2013	SAE Stop Date: 20 October 2013

ファブリー関連疾患の片頭痛（migraine headache）（発現：19[redacted] 年）、被角血管腫（発現：不明）、僧帽弁逸脱（mitral valve prolapse）（発現：20[redacted] 年）、胸痛及び胸部絞扼感（chest tightness）（発現：20[redacted] 年）、動悸（発現：20[redacted] 年）、下痢（発現：19[redacted] 年）、腹痛（発現：19[redacted] 年）、失神／ブラックアウト（black outs）（発現：19[redacted] 年）、回転性めまい（発現：19[redacted] 年）、記憶力と集中力の欠如（memory and concentration problems）（発現：20[redacted] 年）、手の感覚消失（loss of sensation in hands）（発現：20[redacted] 年）、腎結石症（発現：19[redacted] 年）、不安（発現：20[redacted] 年）、うつ病（発現：20[redacted] 年）、手足の灼熱感（20[redacted] 年～不明）、脚の疼痛（発現：20[redacted] 年）及び疲労（発現：不明）を含むファブリー病歴を有する 4[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型：R112H）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した［AT1001-041（以前 GSK 社が治験依頼者を務めた MGM116041 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験依頼者が GSK 社から Amicus 社に変更された）］。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社の二つの先行する本剤の第 2 相非盲検臨床試験（FAB-CL-204 及び FAB-CL-205）に参加していた。FAB-CL-204 試験における本剤の初回投与日は 2007 年 2 月 21 日、FAB-CL-205 試験における初回投与日は 2008 年 3 月 8 日であった。現試験における本剤の初回投与日は 2012 年 5 月 2 日であった。3 試験間の移行期に投与の空白期間はなかった。

FAB-CL-205 試験の期間中、被験者に以下の重篤な有害事象が発現したが、治験薬と関連性ありと判定されたものはなかった

- 一過性脳虚血発作（TIA）（Case ID AMI_11）、2008 年 11 月 16 日
- 一過性脳虚血発作の可能性（possible TIA）（Case ID AMI_27）、2010 年 5 月 23 日
- 左側脱力（left sided weakness）（Case ID AMI_51）2012 年 2 月 27 日～2012 年 2 月 28 日

2010 年 5 月の一過性脳虚血発作の可能性（possible TIA）発現後、FAB-CL-204（被験者の最初の非盲検試験）の参加前に、一過性脳虚血発作（TIA）様の経験が少なくとも 3 回あったが、正確な回数は覚えておらず、全ての事象について診察を受けたわけではないことを被験者は確認した。

また、被験者は背部痛（発現：20[redacted] 年）、気管支炎（発現：不明）、挫傷ができやすいこと（easy bruising）（発現：不明）、脱毛症（発現：20[redacted] 年）、栓友病（thrombophilia）（プロトロンビン及びプロテイン S 欠乏症、発現：20[redacted] 年）、高脂血症（hyperlipidemia）（発現：20[redacted] 年）、鼻咽頭炎（19[redacted] 年）、季節性アレルギー（発現：不明）、ラクトース不耐性（発現：19[redacted] 年）、間欠的な尿路感染症（intermittent UTI）（発現：19[redacted] 年）、間欠的な膀胱炎（intermittent cystitis）（発

現：19[redacted] 年)、陰部ヘルペス（発現：19[redacted] 年)、不正子宮出血（発現：20[redacted] 年)、性交疼痛（発現：20[redacted] 年)、リビドー減退（decreased libido）（発現：20[redacted] 年)、不眠症（発現：20[redacted] 年)、寝汗（発現：20[redacted] 年）及び食欲亢進及び体重増加（increased appetite and weight）（発現：20[redacted] 年）の既往歴も有していた。

FAB-CL-204 試験の期間中、甲状腺機能低下症、小結節を伴う甲状腺腫大（enlarged thyroid）及び高コレステロール血症が発現し、試験終了まで継続した。FAB-CL-205 試験の期間中、発作性上室性頻脈（paroxysmal supraventricular tachycardia）及び徐脈が発現し、試験終了まで継続した。

現試験（AT1001-041）の期間中、以前報告された片頭痛の発現頻度と重症度に悪化がみられた。2013 年 8 月 20 日、重篤な有害事象の片麻痺性片頭痛（Case ID AMI_92）が発現した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連性なしと判定し、事象は 2013 年 8 月 21 日に回復した。また、現試験の期間中、子宮類線維症（uterine fibroids）も見られた。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。事象発現直前の治験薬最終投与日は確認不能である。

2013 年 10 月 18 日（現試験 Day 535、非盲検での本剤の投与 Day 2432)、被験者に、背中に向かって放散する右下腹部痛が発現した。被験者はかかりつけ医を受診し、かかりつけ医は地域の救急処置室を紹介した。腹部及び骨盤の CT 検査により、非閉塞性腎臓内結石（尿管には結石なし)、右肝葉後部に 10 mm の病変（外観は血管腫）及び右卵巣に小嚢胞（黄体の可能性が最も高い）が検出された。下胸部、胆嚢／胆道、膵臓、脾臓、副腎、消化管、虫垂及び腹膜／リンパ節はいずれも正常であった。臨床検査結果に問題は見られなかった。腎仙痛と診断され、Percocet（1 錠）が投与され、被験者は帰宅した。翌日、被験者は、左仙骨関節領域に位置する非放散性で中等度の鈍痛を訴え、再び救急処置室を訪れた。膀胱や腸に機能障害はなく、感覚や運動の消失も見られなかった。被験者は損傷も否定した。腎臓・尿管・膀胱 X 線検査により左腎内結石が検出された（実施医療機関は、写しが利用できないことを確認した)。Toradol、Valium 及び Fentanyl が投与されたが、痛みは治まらず、顕著な疼痛が持続し、疼痛管理のため被験者は入院した。診察の結果は、左下部腰椎領域の軟部組織に中等度の圧痛が見られたこと及びその疼痛により腰椎領域の可動域に制限が見られたことを除き特に問題はなかった。2013 年 10 月 19 日に行われた腰椎の MRI により、L2～L3 で椎間孔狭窄及び複数レベルで軽度椎間疾患が検出された。規模の大きい椎間板ヘルニア、重症脊椎狭窄又は椎間孔狭窄は見られなかった。静注 Robaxin 500 mg（6 時間ごと)、静注 Toradol 30 mg（6 時間ごと)、oxycodone 及び Dilauded（必要に応じ）が投与された。2014 年 10 月 20 日、疼痛は改善した。被験者の状態は安定と判断され、必要に応じ温め、状態が再度悪化した場合、あるいは予想どおり改善しない場合はかかりつけ医に連絡するよう指示が与えられ、被験者は退院・帰宅した。Anaprox DS 550 mg 1 日 2 回 5 日間（必要に応じ)、Robaxin 750 mg（2）1 日 4 回 5 日間（必要に応じ）及び理学療法が処方された。

治験薬に関する処置はなかった。

背筋攣縮（back muscle spasms）の事象は 2013 年 10 月 20 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には tylenol with codeine（開始日：19[redacted] 年）、Sudafed Cold and Cough（開始日：19[redacted] 年）、acetaminophen（開始日：19[redacted] 年）、ibuprofen（開始日：19[redacted] 年）、loperamide HCl（開始日：19[redacted] 年）、dimeticone（開始日：19[redacted] 年）、Dramamine（開始日：19[redacted] 年）、multivitamin（開始日：19[redacted] 年）、vitamin C（開始日：19[redacted] 年）、promethazine HCl（開始日：19[redacted] 年）、levothyroxine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、fioricet（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、Excedrin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、acetylsalicylic acid（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、phenylephrine HCl（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Vicodin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ondansetron（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）及び zonisamide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測可能な事象と判定した。

GSK-[redacted] SAE Processing を介して

初回報告日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：AE/SAE CRF ページ

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書；被験者背景及び初回・最終投与 CRF ページ

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：実施医療機関との[redacted] ファーマコビジランスグループ通信記録（クエリーの完了要請）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：医師臨床報告書、退院時要約、腰椎 MRI、腹部及び骨盤 CT

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted]-GSK 電子メール通信記録

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted]ー実施医療機関電子メール通信記録

Amicus SAE Processing

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、臨床検査結果、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の緊急治療室受診の追加記録

被験者番号：98132001

PROTOCOL: AT1001-041 (previously GSK-sponsored study MGM116041)	SITE NUMBER: 98132 SUBJECT ID: 98132001/C-S
Feeder Study: FAB-CL-205　Feeder Study Site: 05　Feeder Study Subject: 4-0603 *(From Study: FAB-CL-204,　Study Site: 05,　Study Subject: 0603)*	
SAE Case ID: AMI_94	Event Term: 速い心房細動（Rapid Atrial Fibrillation）
SAE Start Date: 01 November 2013	SAE Stop Date: 13 November 2013

ファブリー関連疾患の顕微鏡的血尿（microscopic hematuria）（発現：不明）、心筋症（発現：20[redacted] 年）、白質の虚血性変化（発現：20[redacted] 年）、アルブミン尿（発現：20[redacted] 年）を含むファブリー病歴を有する 5[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型：M1I）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した［AT1001-041（以前 GSK 社が治験依頼者を務めた MGM116041 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験依頼者が GSK 社から Amicus 社に変更された）］。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社の二つの先行する本剤の第 2 相非盲検臨床試験（FAB-CL-204 及び FAB-CL-205）に参加していた。FAB-CL-204 試験における本剤の初回投与日は 2007 年 5 月 15 日、FAB-CL-205 試験における初回投与日は 2008 年 5 月 9 日であった。現試験における本剤の初回投与日は 2012 年 4 月 30 日であった。3 試験間の移行期に投与の空白期間はなかった。

FAB-CL-205 試験の期間中、被験者に以下の 2 件の重篤な有害事象が発現したが、治験薬と関連性ありと判定されたものはなかった。

- 血管迷走神経性失神（vasovagal syncope）（Case ID AMI_26）：2010 年 4 月 8 日
- 右足首骨折（fracture right ankle）（Case ID AMI_26）：2010 年 4 月 8 日～2010 年 5 月 31 日

また、被験者は、肥満（発現：不明）、高血圧（発現：不明）、腎疾患（kidney disease）（発現：不明）、逆流（reflux）（発現：不明）、卵円孔開存の可能性（possible patent foramen ovale）（発現：不明）、うつ病（発現：20[redacted] 年）、不安（発現：20[redacted] 年）、子宮類筋腫摘出（uterine fibroid removal）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、起立性低血圧（発現：20[redacted] 年）、軽度僧帽弁輪石灰化（mitral annular calcification）（発現：20[redacted] 年）、高脂血症（hyperlipidemia）（発現：20[redacted] 年）、胃緊縛術（gastric banding procedure）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）及びトランスポアテープアレルギー（transpore tape allergy）（発現：20[redacted] 年）の既往歴も有していた。

FAB-CL-204 試験の期間中、被験者に軽度の鉄欠乏性が発現し、試験終了まで継続した。FAB-CL-205 試験の期間中、トロポニン増化、間欠的な乳酸脱水素酵素増加、両手の感覚の低下及び両側性足関節浮腫が発現し、これらは被験者のファブリー病と関連性ありと判定され、試験終了まで継続した。FAB-CL-205 試験の期間中、ビタミン B12 欠乏と中等度の Vitamin D 欠乏、胃食道逆流性疾患（GERD）及び不眠症も発現し、これらは試験終了まで継続した。

さらに FAB-CL-205 試験の期間中、被験者は、ファブリー病関連症状として早期満腹及び疲労を訴えた。

現試験（AT1001-041）の期間中、被験者に疲労が発現し（発現：2013 年 10 月 8 日）、これは事象発現時にも継続していた。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。事象発現直前の治験薬最終投与日は 2013 年 10 月 31 日であった。

2013 年 11 月 1 日（現試験 Day 551、非盲検での本剤の投与 Day 2380）、被験者は予定試験来院（Visit 4）で実施医療機関を訪れ、疲労の悪化を訴えた。本来院時に行われた治験実施計画書で求められる心電図検査により、速い心房細動が検出された。同日、被験者は入院した。血圧は 121/77 mmHg であり、心拍数は不規則で 77～124 bpm であった。治療介入には、2013 年 11 月 1 日の持続的抗不整脈療法及び 2013 年 11 月 1 日～2013 年 11 月 3 日の ST 部分モニタリングが含まれた。2013 年 11 月 1 日の好中球数 8.7×10^9/L（基準範囲：2.0～8.0×10^9/L）及びトロポニン I 0.10 ug/L（正常範囲：<0.04 ug/L）、2013 年 11 月 2 日のマグネシウム 1.06 mmol/L（基準範囲：0.8～1.0 mmol/L）及びトロポニン I 0.09 ug/L を除き、臨床検査結果は正常範囲内であった。2013 年 11 月 4 日、INR は 1.2（正常範囲：0.8～1.3）であった。被験者は退院し、INR が 2 に達するまで enoxaparin sodium 80 mg 1 日 2 回投与が処方された。

2013 年 11 月 7 日、予定の同期下電気的カルディオバージョンのため被験者は病院を再訪したが、経食道エコーにより左心房に凝血が検出されたため電気的カルディオバージョンは行えなかった。臨床検査値異常には、赤血球数 3.78×10^{12}/L（基準範囲：3.80～5.10×10^{12}/L）及びリンパ球数 0.8×10^9/L（基準範囲：1.2～4.0×10^9/L）が含まれた。2013 年 11 月 8 日に測定された INR は 1.8 であった。微生物検査結果は陰性であった。Metoprolol、enoxaparin sodium、digoxin、magnesium、warfarin、amiodarone、ceftriaxone sodium 及び vancomycin が投与された。Amiodarone の投与により徐脈が発現し、その投与が中止された。2007 年から sertraline HCl の投与が行われていたが、入院の 2 週間前に中止された。この投与は入院中に再開された。

2013 年 11 月 12 日、デュアルペースメーカーが挿入された。2013 年 11 月 13 日、被験者は覚醒し、見当識があり、安定した状態にあった。ペースメーカー挿入部位に感染の徴候は見られなかった。被験者の疼痛管理は acetaminophen で行われた。被験者は、フォローアップのため、かかりつけ医を 1 週間後に、病院の医師を 2 週間後に受診するよう勧めを受け、2013 年 11 月 13 日に退院した。

治験薬に関する処置はなかった。

報告によると速い心房細動の事象は 2013 年 11 月 13 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には sertraline HCl（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、irbesartan（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、simvastatin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、colecalciferol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、acetylsalicylic acid（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Sennosides B（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Swisse Ultiboost Sleep（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び ferrous sulphate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測可能な事象と判定した。

GSK-[redacted] SAE Processing を介して

初回報告日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：SAE／事象ファックス通知：初回（表紙のみ）、先行試験 CRF ページ、[redacted] 事象通知報告書、[redacted]-実施医療機関電子メール通信記録（クエリーの完了要請）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted]-実施医療機関電子メール通信記録（クエリーの完了要請）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書、[redacted] メディカルモニターにより追跡調査打ち切りと判断された

Amicus SAE Processing を介して

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、看護退院時要約（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ECG 報告書、冠動脈疾患ケア証明書、薬剤シート、観察シート、臨床検査結果、病理報告書、経食道心エコー検査結果及びペースメーカー挿入手順

被験者番号：95975002

PROTOCOL: AT1001-041 (previously GSK-sponsored study MGM116041)	SITE NUMBER: 95975 SUBJECT ID: 95975002/MCB
Feeder Study: AT1001-011　　Feeder Study Site: 2001　　Feeder Study Subject: 2001-003	
SAE Case ID: AMI_95	Event Term: 持続勃起症悪化 （Worsening Priapism）
SAE Start Date: 09 November 2013	SAE Stop Date: 14 November 2013

ファブリー関連疾患の不完全右脚ブロック（incomplete right bundle branch block）（発現：不明）、被角血管腫（発現：19[redacted] 年）、乏汗症（発現：19[redacted] 年）、耳鳴（発現：19[redacted] 年）、労作性呼吸困難（dyspnea on exertion）（発現：19[redacted] 年）、疲労（発現：19[redacted] 年）、慢性持続勃起症（chronic priapism）（発現：20[redacted] 年）、間欠性の食欲減退及び食欲亢進（発現：20[redacted] 年）、悪心及び嘔吐（20[redacted] 年～20[redacted] 年）並びに蛋白尿（発現：20[redacted] 年）を含むファブリー病歴を有する 2[redacted] 歳の白人男性（遺伝子型：D55V/Q57L）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した［AT1001-041（以前 GSK 社が治験依頼者を務めた MGM116041 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験依頼者が GSK 社から Amicus 社に変更された）］。既往歴として前述した慢性持続勃起症（chronic priapism）が最初に発現したのは 20[redacted] 年の Trazodone 投与時であった。その後の発現エピソードは軽度で消失している。

被験者の既往歴には、齲歯（dental carries）（発現：不明）、湿性咳嗽（発現：19[redacted] 年）、鼻閉（発現：19[redacted] 年）、慢性口渇感増強（発現：19[redacted] 年）、喘鳴（発現：19[redacted] 年）、うつ病（発現：19[redacted] 年）、不眠症（発現：20[redacted] 年）、体重増加（発現：20[redacted] 年）、数本の折れた歯（several broken teeth）（発現：20[redacted] 年）、気分変調性障害（発現：20[redacted] 年）、ADHD（発現：20[redacted] 年）及び下肢静止不能症候群（発現：20[redacted] 年）も含まれていた。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相二重盲検プラセボ対照試験（AT1001-011）に参加していた。この先行試験における盲検治験薬（本剤又はプラセボ）の初回投与日は 2010 年 3 月 19 日、非盲検での本剤の初回投与日は 2010 年 9 月 19 日であった。被験者は先行試験を完了し、治験薬の最終投与日は 2012 年 3 月 20 日であった。現試験における初回投与日は 2012 年 3 月 22 日であった。

先行試験に参加中、下大静脈拡張（dilated inferior vena cava）、軽度の左室及び右室肥大（left and right ventricular hypertrophy）、左心房及び右心房の軽度拡張（dilated left and right atriums）、僧帽弁逆流（mitral valve regurgitation）、三尖弁逆流（tricuspid regurgitation）、僧帽弁尖逸脱（mitral leaflet prolapse）、高血圧、足の浮腫（edema in the feet）及び ALT 増加（elevated ALT values）が発現し、試験終了まで継続した。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は確認できなかった。

2013 年 11 月 9 日（現試験 Day 599、非盲検での本剤の投与 Day 1148、治験薬投与通算 Day 1332）、被験者に持続勃起症のエピソードが 1 回発現した。勃起を解消する通常の方法は効果が

なく、被験者は地域の救急処置室を受診した。水分が与えられ、pseudoephedrine HCl 及び diazepam が投与された。勃起は回復傾向と判断され、被験者は帰宅した。翌朝、勃起は解消せず、被験者は救急処置室を再訪した。Pseudoephedrine が投与され、phenylephedrine を用いて海綿体にインジェクション吸引が施行され、同日、被験者は帰宅した。2013 年 11 月 11 日の朝、勃起は増強し、被験者は救急処置室を再び訪れた。ウィンターシャントが施行されたが、結果は不成功であった。両側海綿体シャントが設置され、多少の改善が見られた。担当泌尿器科医は、海綿体の線維化が著しく、これが勃起の解消を妨げていると判断した。この時点で、被験者は Al-Ghorab シャント処置のため [redacted] に移送され入院した。手術に問題はなく、完全萎縮が達成された。入院中、heparin 5000 単位、経口 amlodipine 2.5 mg、静注 pantoprazole 40 mg、経口 valsartan 40 mg、macrogol 17g 及び経口 Percocet 5/325 が投与された。また、便秘に対し ducosate も投与された。被験者は 2013 年 11 月 14 日に退院した。

治験薬に関する処置はなかった。

持続勃起症悪化の事象は 2013 年 11 月 14 日に続発症を残して回復した。続発症は勃起不全であった。

本事象発現時の併用薬には venlafaxine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、multivitamin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Adderall（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、acetylsalicylic acid、（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、clonidine HCl（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、quetiapine fumarate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、buspirone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、lamotrigine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、losartan potassium（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び alprozolam（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

GSK-[redacted] SAE Processing を介して

初回報告日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：eCRF 入力、被験者背景及び初回・最終投与 CRF ページ、PPD 事象通知報告書

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書、[redacted] メディカルモニターにより追跡調査打ち切りと判断された

Amicus SAE Processing を介して

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、退院時要約、併用薬 CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、併用薬 CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領したクエリー報告書（修正され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付で治験責任医師が再署名）、併用薬 CRF ページ

被験者番号：98444006

PROTOCOL: AT1001-041 (previously GSK-sponsored study MGM116041)	SITE NUMBER: 98444 SUBJECT ID: 98444006/GJL
Feeder Study: AT1001-011　　Feeder Study Site: 1101　　Feeder Study Subject: 1101-007	
SAE Case ID: AMI_96	Event Term: クインケ浮腫（Quincke's edema）
SAE Start Date: 22 November 2013	SAE Stop Date: 23 November 2013

ファブリー関連疾患の被角血管腫（発現：19[redacted] 年）、先端異常感覚（acroparesthesia）（発現：19[redacted] 年）、両側性聴力低下（発現：20[redacted] 年）、左室肥大（発現：20[redacted] 年）、骨粗鬆症（発現：20[redacted] 年）、輸液ポンプ植え込み（infusion pump implantation）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、手根管症候群（発現：20[redacted] 年）及び渦巻き状角膜（cornea verticillata）（発現：20[redacted] 年）を含むファブリー病歴を有する 4[redacted] 歳の白人男性（遺伝子型：L243F）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した［AT1001-041（以前 GSK 社が治験依頼者を務めた MGM116041 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験依頼者が GSK 社から Amicus 社に変更された）］。

被験者の既往歴には、右腱板骨移植（right cuff bone graft）（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、静脈瘤抜去（stripping of varicose veins）（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、喘息（発現：2002 年）、ラテックス、ピーナツ及び花粉アレルギー（latex, peanut and pollen allergies）（発現：20[redacted] 年）、血管浮腫（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、高コレステロール血症（20[redacted] 年～20[redacted] 年）及びビタミン D 欠乏（発現：20[redacted] 年）も含まれていた。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相二重盲検プラセボ対照試験（AT1001-011）に参加していた。この先行試験における盲検治験薬（本剤又はプラセボ）の初回投与日は 2010 年 10 月 20 日、非盲検での本剤の初回投与日は 2011 年 4 月 30 日であった。被験者は先行試験を完了し、治験薬の最終投与日は 2012 年 10 月 9 日であった。現試験における初回投与日は 2012 年 10 月 11 日であった。

本事象発現時、被験者には他に進行中の疾患はなかった。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。事象発現直前の治験薬最終投与日は 2013 年 11 月 21 日であった。

2013 年 11 月 22 日（現試験 408 日目、非盲検での本剤の投与 Day 938、治験薬投与通算 Day 1129）、ピーナツを含有するクッキー摂取後、顔面と咽頭にクインケ浮腫の事象が発現した。被験者の妻が被験者を病院に搬送し、呼吸困難のため被験者は入院した。入院前には何も薬剤を使用していなかった。2013 年 11 月 23 日から 2013 年 11 月 28 日まで、desloratadine 1 錠及び omnacortil 60 mg が連日投与された。臨床検査や検査は行われなかった。

治験薬に関する処置はなかった。

クインケ浮腫の事象は 2013 年 11 月 23 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には pravastatin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、irbesartan（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、alendronate sodium（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、trandolapril（開始日：20[redacted] 年[redacted]

月 [redacted] 日）、Seretide（開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、salbutamol（開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）及び acetylsalicylate lysine（開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

GSK-[redacted] SAE Processing を介して

初回報告日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日：eCRF 入力、[redacted] 事象通知報告書、被験者背景 CRF ページ

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日：実施医療機関との [redacted] ファーマコビジランスグループ通信記録（クエリーの完了要請）

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日：実施医療機関との [redacted] ファーマコビジランスグループ通信記録（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施医療機関に送付されたクエリーの完了要請）

Amicus SAE Processing を介して

追跡調査受領日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付の治験分担医師署名入り完了クエリー報告書、病院記録（フランス語）

追跡調査受領日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受領した病院記録の英訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付の治験分担医師署名入り完了クエリー報告書

被験者番号：203080002

PROTOCOL: AT1001-041 (previously GSK-sponsored study MGM116041)	SITE NUMBER: 203080 SUBJECT ID: 203080002/DJD
Feeder Study: AT1001-011　Feeder Study Site Number: 2026	*Feeder Study Subject 2026-906*
SAE Case ID: AMI_97	Event Term: 死亡（Death）
SAE Start Date: 25 December 2013	SAE Stop Date: 25 December 2013

6[redacted] 歳の白人男性（遺伝子型：D322E）は、一過性脳虚血発作（20[redacted] 年）、体幹の被角血管腫（発現：不明）、血中尿素窒素及びクレアチニン増加（elevated blood urea nitrogen and creatinine）（発現：不明）、推算糸球体濾過量減少（decreased estimated glomerular filtration rate）（発現：不明）、蛋白尿及びミクロアルブミン尿（発現：不明）を含むファブリー病歴を有する 6[redacted] 歳の白人男性（遺伝子型：D322E）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した［AT1001-041（以前 GSK 社が治験依頼者を務めた MGM116041 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験依頼者が GSK 社から Amicus 社に変更された）］。さらに、被験者には、ファブリー病と関連の可能性があると考えられる、難聴（hearing loss）（発現：19[redacted] 年）、高血圧（発現：2008 年）、冠動脈疾患（発現：20[redacted] 年）及び心筋梗塞（20[redacted] 年）の既往歴があった。

被験者の既往歴には、肥満（発現：不明、約 224 ポンド）、閉塞性睡眠時無呼吸（obstructive sleep apnea）（発現：20[redacted] 年）、2 型糖尿病（発現：20[redacted] 年）、高コレステロール血症（発現：20[redacted] 年）、心臓ステント装着（cardiac stent placement）（20[redacted] 年）、トリプルバイパス手術（triple bypass surgery）（20[redacted] 年）、心臓ペースメーカー挿入（20[redacted] 年）、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群（発現：不明）、上胸部灼熱痛（burning pain in upper chest）（発現：20[redacted] 年、原因：不明）、咽頭灼熱痛（burning pain in throat）（発現：20[redacted] 年、原因：不明）、環境アレルギー（environmental allergy）（発現：不明）及び胃食道逆流性疾患（GERD）（発現：20[redacted] 年）も含まれていた。被験者はたばこ 1 日 3 箱を 10 年間喫煙した。

事象発現時に被験者に見られた健康上の問題には下痢と交互に発現する便秘（発現：2013 年 9 月）及び体重増加（発現：2013 年 7 月、10～12 ポンド）が含まれていた。また、2013 年 9 月から背部痛も発現していたが、被験者の報告によると、2013 年 11 月 21 日ころに消失した。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相二重盲検プラセボ対照試験（AT1001-011）に参加していた。この先行試験における盲検治験薬（本剤又はプラセボ）の初回投与日は 2011 年 12 月 15 日、非盲検での本剤の初回投与日は 2012 年 6 月 12 日であった。被験者は先行試験を完了し、治験薬の最終投与日は 2013 年 12 月 5 日であった。現試験における初回投与日は 2013 年 12 月 5 日であった。

AT1001-011 試験の試験期間中、2012 年 6 月 7 日に治験実施計画書で必要とされた腎生検実施後、2012 年 6 月 8 日に重篤な有害事象の左側水腎症が発現した。この事象は 2012 年 6 月 29 日に回復し、治験担当医師は事象と治験薬との関連性なし、腎生検に続発した可能性が高いと判定した。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は不明である。

2013 年 12 月 25 日（現試験 Day 21、非盲検での本剤投与 Day 561）、被験者が死亡しているのを被験者の家族が発見した。発見時、被験者の死亡時点から約 6 日間経過していると推定された。死亡診断書には、死因として冠動脈疾患及び糖尿病が記されていた。これらの疾患が死因である可能性は高いが、剖検なしでは正確な原因は確定不能である。しかし、死体が腐敗していたため剖検は行われなかった。これ以上の情報は得られていない。

本事象発現時の併用薬には sitagliptin（開始日：20[redacted] 年）、Tricor（開始日：20[redacted] 年）、multivitamins（開始日：20[redacted] 年）、nitroglycerine（開始日：20[redacted] 年）、omeprazole（開始日：2011 年[redacted] 月[redacted] 日）、metoprolol succinate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、rosuvastatin calcium（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、acetylsalicylic acid（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、insulin gargine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、fexofenadine HCl（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、clopidogrel（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び celecoxib（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれていた。

治験担当医師は、被験者が死亡したことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

GSK-[redacted] SAE Processing を介して

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 電子メール電話連絡報告書

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：BL（2013 年 12 月 5 日）既往歴及び PE 原資料ページ

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：既往歴 CRF ページ

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：完了[redacted] クエリー報告書

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した完了[redacted] クエリー報告書と死亡診断書、PPD 事象通知報告書

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：既往歴及び初回投与 CRF ページ、[redacted] 事象通知報告書

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書、[redacted]-Amicus 電子メール通信記録

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書

被験者番号：98165002

PROTOCOL: AT1001-041 (previously GSK-sponsored study MGM116041)	SITE NUMBER: 98165 SUBJECT ID: 98165002/M-R
Feeder Study: AT1001-011　　Feeder Study Site: 6001　　Feeder Study Subject: 6001-002	
SAE Case ID: AMI_99	Event Term 1: 甲状腺結節（Thyroid Nodules） Event Term 2: 甲状腺乳頭癌（Papillary Thyroid Carcinoma）
SAE 1 Start Date: 20 May 2013 SAE 2 Start Date: 29 January 2014	SAE 1 Stop Date: 29 January 2014 SAE 2 Stop Date: 19 February 2014

ファブリー関連疾患の渦巻き状角膜（corneal verticillata）（発現：20[redacted] 年）、耳鳴（発現：20[redacted] 年）、被角血管腫（発現：20[redacted] 年）、多汗症（hyperhydrosis）（発現：20[redacted] 年）、腹痛（発現：20[redacted] 年）、寒冷及び熱不耐（cold and heat intolerance）（発現：19[redacted] 年）、疲労（発現：19[redacted] 年）及び蛋白尿（20[redacted] 年～20[redacted] 年）を含むファブリー病歴を有する 4[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型：P293T）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した［AT1001-041（以前 GSK 社が治験依頼者を務めた MGM116041 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験依頼者が GSK 社から Amicus 社に変更された）］。

被験者の既往歴には、動悸（発現：20[redacted] 年）、右脚ブロック（発現：20[redacted] 年）、労作性呼吸困難（dyspnea on exertion）（発現：20[redacted] 年）、ブドウ糖不耐性（glucose intolerance）（発現：20[redacted] 年）、胸やけ（pyrosis）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、H1N1 インフルエンザ（H1N1 flu）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、サルファ剤アレルギー（sulfa allergy）（発現：19[redacted] 年）、手根管症候群（発現：20[redacted] 年）、左前靭帯裂傷（left anterior ligament tear）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、頭痛（発現：20[redacted] 年）、回転性めまい（発現：不明）、不安（20[redacted] 年～20[redacted] 年）及び朝の咳（morning cough）（発現：20[redacted] 年）も含まれていた。被験者は、20[redacted] 年に診断された線維腫のため、20[redacted] 年[redacted] 月に子宮摘出及び卵巣摘除を受けた。被験者自身には甲状腺癌の既往歴はないが、甲状腺癌の家族歴があった。

現試験（AT1001-041）参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相二重盲検プラセボ対照試験（AT1001-011）に参加していた。この先行試験における盲検治験薬（本剤又はプラセボ）の初回投与日は 2010 年 10 月 26 日、非盲検での本剤の初回投与日は 2011 年 4 月 18 日であった。被験者は先行試験を完了し、治験薬の最終投与日は 2012 年 10 月 29 日であった。現試験における初回投与日は 2012 年 10 月 31 日であった。

先行試験（AT1001-011）に参加中、うつ病、集中力欠如（loss of concentration）、間欠的なほてりの増強（increased intermittent hot flushes）及び右手の間欠的なしびれ感の増強（increased intermittent right hand numbness）が発現し、試験終了まで継続した。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は 2013 年 5 月 20 日であった。

2013 年 3 月（正確な日付は確認不能）、前頸部組織に腫大が見られ、被験者がかかりつけ医を受診した。触診で甲状腺腫大が検出された（被験者の AT1001-041 ベースライン来院時には腫大は見られなかった）。2013 年 5 月 20 日（現試験 202 日目、非盲検での本剤の投与 Day 764、治験

薬投与通算 Day 937）に行われた甲状腺超音波検査により、他より顕著に大きい右葉の結節 1 個（4×1.7×2.2 cm）を含むいくつかの甲状腺結節を伴う散在性に腫大した甲状腺が検出された。この結節は、主として等エコー源性であり、嚢胞状のコンポーネントがいくつか認められた。嚢胞は、甲状腺の左葉に見られ、その一つは 4 mm であった。同じく 2013 年 5 月 20 日に完了した腹骨盤超音波検査により、セグメント IV に 1.1 cm の肝嚢胞が検出された。残りの肝臓、膀胱、胆管、脾臓、腎臓、大動脈及び膵臓は正常であった。右甲状腺全摘除術、左甲状腺亜全摘除術及び頸部神経節切除が 2014 年 1 月 13 日に予定された。2014 年 1 月 29 日、被験者は手術のため入院した。手術は成功し、2014 年 1 月 30 日、被験者は退院した。解剖病理報告書（肉眼検査及び組織検査）によると甲状腺右葉に濾胞性腺腫が見られた。甲状腺左葉には、古典的な極めて小さい異型乳頭癌（病変は 2 個：0.2 cm 及び 0.3 cm、被包型ではない）が見られた。リンパ管病変又は神経周囲病変は見られず、外科切除端はインタクトで、結節性過形成を伴うリンパ球性甲状腺炎（lymphocytary thyroiditis）が見られた。Region 4 及び 6 に気管傍リンパ節転移は見られなかった。追跡調査来院は 2014 年 2 月 17 日に完了し、1 月の手術で得られた所見が被験者に知らされた。

2014 年 2 月 19 日、左甲状腺全摘除術のため被験者は再び入院した。解剖病理報告書によると、0.2 cm 及び 0.3 cm の極めて小さい乳頭癌が 2 個見られた。病変の一方は古典的な異型乳頭癌に相当し、他方は濾胞型異型乳頭癌に相当した。リンパ管浸潤、同定可能な被包、あるいは甲状腺組織浸潤は見られなかった。外科切除端はインタクトであった。瘢痕の硬化及び組織球反応が見られた。リンパ球性甲状腺炎も認められた。2014 年 2 月 20 日、levothyroxine sodium 100 µg の投与が開始された。追跡調査来院のスケジュールが組まれた。

2014 年 3 月 10 日、被験者は予定の追跡調査来院を行った。被験者の声は良好であったが、これ以外の情報は得られなかった。Levothyroxine sodium が 100 µg から 125 µg に増量された。

2014 年 3 月 19 日に行われた臨床検査の結果は、空腹時血糖 6.6 mmol/l（正常範囲：3.3～6.1 mmol/L）、総コレステロール 7.24 mmol/L（正常範囲：3.20～5.20 mmol/L）、トリグリセリド 2.21 mmol/L（正常範囲：0.45～1.80 mmol/L）、糖化ヘモグロビン 6.4%（正常範囲：4.0～6.0%）及び TSH 1.25 mU/L（正常範囲：0.35～5.70 mU/L）であった。

2014 年 3 月 27 日、被験者は 2 回目の追跡調査来院を行った。被験者は、呼吸困難、疲労及び運動能力の低下を訴えた（2014 年 3 月 17 日～3 月 30 日）。また、被験者は、手術実施施設において運動及び痛みに耐性がなかったとも報告した。末梢性浮腫は見られなかった。

治験薬に関する処置はなかった。

甲状腺結節の事象は 2014 年 1 月 29 日に回復し、甲状腺乳頭癌の事象は 2014 年 2 月 19 日に回復した。

甲状腺結節診断時、併用薬の使用はなかった。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから事象は重篤と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬の関連性は低いと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、事象を予測できない事象と判定した。

GSK-[redacted] SAE Processing を介して

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：GSK SAE 報告書

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：クエリー完了

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の甲状腺及び腹骨盤超音波検査結果の英訳

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：甲状腺乳頭癌の初回 GSK SAE 報告書

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：[redacted] 事象通知報告書、最初に 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付で完了したクエリーと 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の修正版

Amicus SAE Processing を介して

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の解剖病理報告書（フランス語）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の[redacted] メディカルモニターから Amicus メディカルモニターへの電子メール通信記録（[redacted] メディカルモニターの治験責任医師との電話連絡）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、入院要約シート（フランス語）、AE CRF ページ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した文書の英訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した文書の英訳（更新はされていない）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した解剖病理報告書、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の解剖病理報告書、救急部記録（フランス語、更新はされていない）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した文書の英訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、臨床検査結果、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した救急部記録（フランス語）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した文書の英訳

被験者番号：098167001

PROTOCOL: AT1001-041 (previously GSK-sponsored study MGM116041)	SITE NUMBER: 098167 SUBJECT ID: 098167001
Feeder Study: AT1001-011　Feeder Study Site Number: 1601	*Feeder Study Subject 1601-003*
SAE Case ID: AMI_100	Event Term: 左脳橋領域の虚血発作（Ischemic Attack in Left Pontine Region）
SAE Start Date: 06 April 2014	SAE Stop Date: 22 May 2014

ファブリー関連疾患の両側感音性聴力低下（bilateral neurosensorial hypoacusia）（発現：20[redacted]年）、重度の左室肥大（発現：20[redacted]年）、心電図異常（ECG abnormalities）［左室肥大を示す右脚ブロック及び左脚前枝ブロック（right bundle branch block and left anterior fascicular block of LVH）］、発現：20[redacted]年）尿中のミクロアルブミン、タンパク質及びクレアチニン増加（increased urine microalbumin, protein and creatinine）（発現：20[redacted]年）及び慢性脳血管性虚血（chronic cerebrovascular ischemia）（発現：20[redacted]年）を含むファブリー病歴を有する 6[redacted]歳の白人男性（遺伝子型：I253T）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した［AT1001-041（以前 GSK 社が治験依頼者を務めた MGM116041 試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、治験依頼者が GSK 社から Amicus 社に変更された）］。

被験者の既往歴には、造影剤による失神（contrast syncope）（20[redacted]年～20[redacted]年）、気分変調エピソード（dysthymic episode）（20[redacted]年～20[redacted]年）、物質アレルギー（substance allergy）（発現：20[redacted]年）、右小葉内部の小結節を伴う甲状腺腫大（enlarged thyroid）（発現：20[redacted]年）及び両側伏在静脈切除術（bilateral saphenectomy）（20[redacted]年～20[redacted]年）も含まれていた。被験者は 20[redacted]年までたばこを 1 日 30 本喫煙していた。

事象発現時に被験者に見られた健康上の問題には上腕肩甲骨関節周囲炎が含まれた。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相二重盲検プラセボ対照試験（AT1001-011）に参加していた。本被験者は本剤群にランダム化された。治験薬の初回投与日は 2010 年 5 月 26 日であった。被験者は先行試験を完了し、治験薬の最終投与日は 2012 年 6 月 14 日であった。現試験における初回投与日は 2012 年 6 月 16 日であった。

AT1001-011 試験の試験期間中、被験者に四肢の筋肉痛が発現し、試験終了まで継続した。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。重篤な有害事象発現直前の治験薬最終投与日は 2014 年 4 月 6 日であった。

2014 年 4 月 6 日（現試験 Day 660、治験薬投与通算 Day 1413）の朝、被験者に回転性めまい及び構音障害が急性発症した。また、被験者は右脚力の欠如を訴え、救急処置室に連れていかれたが、覚醒しており、協力的であった。初回の臨床評価により、中等度構音障害、第 VII 脳神経障害及び抗重力検査により右上肢の衰弱状態が示された。Mingazzini 試験で、下肢を持ち上げ、ベッド面から約 40 度の角度で伸ばしたとき、右下肢の落下が見られた。指鼻指試験の結果は良好であった。深部腱反射の誘起は正常で対称性であった。Babinsky 様反応は両側で見られた。被験

者の触覚－温度－疼痛感受性はインタクトであった。National Institutes of Health Stroke Scale による評価は 6 であった。胸部 X 線検査（前頭方向及び仰臥位で撮影）では活動性の実質浸潤影が検出された。気管支壁肥厚が見られ、胸膜腔に滲出液は見られず、心臓と縦隔は直線状であった。2014 年 4 月 6 日のトロポニン T は 0.037 ng/mL（正常範囲：0.000～0.014 ng/mL）であった。大脳半球の CT スキャン（造影剤なし）により、皮質下白質及び深部白質に散在性低濃度（1 ヵ所）を伴う陰影領域、放射冠及び半卵円中心の複数の低濃度領域を示すエビデンス（恐らくグリコール酸の意義、慢性虚血性血管病に一致）が検出された。また、次も見られた：橋に相当する脳軟化の小領域；及び脳核／基底部内の両側に、淡蒼球に相当する淡い石灰化；脳室系及び髄液腔の形態及び幅は正常範囲；頸動脈サイフォン及び脊椎－脳底、延長－拡張軸の頭頂石灰化；左上顎洞のわずかな肥厚及び同側性前頭陥凹の所見；両上顎洞に貯留を伴う小嚢胞及び乳突蜂巣、洞、洞口及び鼓室前庭を占める低濃度の物質。頭蓋内出血を示すエビデンスは見られなかった。同日行われた心電図の結果は、洞調律（74 bpm）、右脚ブロック、左脚前枝ブロック及び左室肥大を示す電圧（被験者の既往歴に記載）であった。更なる評価のため被験者は当該病院の脳卒中ユニットに入院した。2014 年 4 月 7 日、トロポニン T 値は 0.043 ng/mL であった。

2014 年 4 月 8 日、右頸部血管のエコードップラー超音波検査により、中等度の内中膜複合体厚（1.1 mm）、頸動脈軸方向に狭窄－閉塞性病変のエビデンスなし、正常血流を伴う椎骨動脈開存が検出された。左頸部血管に、中等度の内中膜複合体厚（1.0 mm）、分枝部石灰化の存在、血流低下を伴う椎骨動脈及び高い抵抗が認められた。同日行われた経頭蓋エコーカラードップラー超音波検査（前、中及び後大脳動脈に一時的に開けた窓及び両側内頸動脈の末端セグメントの一時的な窓を介して検査）では、血行動態所見は正常範囲であった；両側椎骨動脈の頭蓋内セグメントの後頭孔を介した検査及び脳底動脈の検査では、血行動態所見が正常範囲にあることを示すエビデンスが検出された（椎骨動脈の高抵抗を伴う血流低下所見）。2014 年 4 月 8 日に行われた凝固検査及び臨床検査は、トロポニン T 値 0.045 ng/mL、コレステロール 290 mg/dL（正常範囲：130～200 mg/dL）及び LDL コレステロール 206 mg/dL（正常範囲：0～130）を除き、特に問題はなかった。アルブミン 1.00 g/L（正常範囲：0.00～0.20 g/L）、ケトン微量（正常範囲：なし）、白血球エステラーゼ存在（正常範囲：なし）、タンパク質/クレアチニン比陽性（正常範囲：陰性）、良く保たれた白血球 26～50/視野（正常範囲：0～5/視野）、いくつかの細菌及び膿の粒子（両者の正常範囲：なし）及び粘液性フィラメントの存在（正常範囲：なし）以外、尿検査は正常範囲内であった。Bromazepam 5 滴の連日投与が開始された。

2014 年 4 月 9 日、頭部 MRI［脳底の動脈循環を評価するため、ベースライン条件下で複数面を介し、高速スピンエコー、グラディエントリコールドエコー（GRE）、フレアー（FLAIR）及び拡散強調画像（DWI）シーケンスを用いて］により、見かけの拡散係数マップにおけるプロトン拡散係数低値とともに、T2/FLAIR スキャン及び DWI スキャンにおいて高強度の異常シグナル領域、細胞障害性浮腫のようで、橋左半に位置し、初期急性／亜急性虚血領域に一致；並びに、左椎骨動脈の硬膜内血管に一致し、脳底動脈の中間部の血管に限局的に一致する血流シグナル低下が検出された。脳底動脈は、橋右半にすり込まれた延長・拡張性の外観を呈した。脳半球の皮質下及び深部白質に、多数の神経膠症領域が見られ、時に融合し、非特異的で、慢性血管病に起因する可能性があった。GRE T2 スキャンにより、右頭頂皮質下領域に微小出血の結果生じたい

くつかの明らかな低濃度領域が検出され、右中央部の細胞（right middle cell）隣の白質に別の微小出血領域が見られ、またレンズ核に強磁性物質の沈着が見られた。核－基底領域の両側に小さな軟化したラクナ領域が見られた。脳室拡張が主として側脳室及び第 3 脳室に見られた。また、弓隆部に傍矢状くも膜下腔の減少及び callous angle の減少も見られた。テント下大槽腔は消滅することなく、第 IV 脳室は規則的であった。経脳室上皮遊走の徴候は見られなかった。MRI 所見から、正常血圧性水頭症の初期状態が疑われ、臨床所見との関連を検討する必要がある。さらに、左上顎洞粘膜及び同側の前頭陥凹粘膜にわずかな肥厚が見られた。右乳突蜂巣、洞、洞口及び鼓室前庭に滲出液が見られた。2014 年 4 月 9 日のトロポニン T 値は 0.050 ng/mL であった。

2014 年 4 月 10 日、心エコー検査により、左室に顕著な求心性肥大が検出され、これは肥大性－浸潤性心筋症（被験者のファブリー病に一致）に一致した。左室の容積は正常で球状の収縮性機能、軽度拡張機能障害及び左心房拡張が見られた。右室は正常範囲内であった。また、わずかな僧帽弁不全及び三尖弁不全が見られ、大動脈弁の機能は正常であった。大動脈球及び上行大動脈も正常範囲内であった。心嚢液貯留は見られなかった。

2014 年 4 月 11 日、被験者は脳卒中ユニットから退院し、神経学的理学療法を専門とするリハビリテーションユニットに移送された。移送時、自立的な起立への移行の回復にわずかな改善が見られ、被験者は助けを借りて歩行していたが、軽度の右下肢運動障害及び発声困難は継続した。リハビリテーションユニット入院時、Functional Independence Measure（FIM）スコアは 70 であり（障害度を測定、最低：18、最高：126）、Barthel Index スコアは 43 であった［日常生活活動（ADL）を測定、0～100 possible score］。Cumulative Illness Rating Scale スコアは 27 であった（合併症を測定、最低：13、上昇：>25）。Motricity Index 値は、右上肢が 64、左上肢が 100；右下肢が 70、左下肢が 100 であった（運動技能を測定、最低：0、最高：100）。

リハビリテーションサイクルの完了時（2014 年 5 月 22 日に作成されたリハビリテーションユニット報告書）、右半身の活発な筋肉動員に良好な回復が見られた。起立移行に自立性が見られ、短～中距離は松葉杖を用いて、より長い距離はローリング歩行器を用いて歩行することができた。上肢については、掴むことに明瞭な改善が見られ、指を手動で動かす技能も優秀であった。顔面の対称性並びに一般的な舌、口及び顔の運動技能は完全に回復した。退院時、FIM スケールは 104、Barthel Index スコアは 91、Motricity Index スコアは、右上肢が 93、左上肢が 100、右下肢が 100、左下肢が 100 であった。被験者は、ADL の安全な実施に関する指示を全て受け、必要な在宅補助が処方された。また、リハビリテーション滞在中は、低血圧のため利尿薬療法が中止された。

2014 年 6 月 10 日、被験者は Visit 5、Month 24 の試験来院を行った。神経学的検査により、わずかにハクニー歩様が見られたが、他に力の不足は見られなかった。構音障害のため被験者は言語療法を継続中であった。

2015 年 6 月 24 日、治験担当医師は臨床データベースの事象名を虚血発作（ischemic attack）から左脳橋領域の虚血発作（ischemic attack in left pontine region）に修正した。Amicus データマネジメントは 2015 年 8 月 25 日に修正を確認した。

治験薬に関する処置はなかった。

左脳橋領域の虚血発作の事象は 2014 年 5 月 22 日に症状を残して回復した。

本事象発現時の併用薬には acetylsalicylic acid（開始日：2009 年 7 月 6 日）、Karvezide（開始日：2009 年 7 月 6 日）、lansoprazole（開始日：2009 年 7 月 6 日）及び paracetamol（開始日：2014 年 2 月 25 日）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったこと及び重大な医学的事象であることから、重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なし、基礎疾患のファブリー病の進行と関連性ありと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書；頭部 CT スキャン、エコードップラー超音波検査（上大動脈）結果、経頭蓋エコーカラードップラー超音波検査結果（イタリア語）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した文書の英訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書、CRF 併用薬ページ、退院時要約（イタリア語）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した文書の英訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書及びリハビリテーション報告書（イタリア語）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：リハビリテーション報告書の鮮明な写し（イタリア語）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した文書の英訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追跡調査 SAE 報告書（事象中止日を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に変更）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：Amicus データマネジメントが 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に臨床データベース事象名の修正を確認

被験者番号：104885003

PROTOCOL: AT1001-041 (previously GSK-sponsored study MGM116041)	SITE NUMBER: 104885 SUBJECT ID: 104885003/TMM
Feeder Study: AT1001-011　Feeder Study Site Number: 4002	*Feeder Study Subject 4002-005*
SAE Case ID: AMI_107	Event Term: 転換性障害（Conversion disorder）
SAE Start Date: 22 May 2014	SAE Stop Date: 03 July 2014

ファブリー関連疾患の便秘（発現：不明）、腹痛（発現：不明）、疲労（発現：不明）、無力症（腕及び脚）（発現：不明）、腰痛（lower back pain）（発現：不明）、肩痛（発現：不明）、集中力低下（decreased concentration）（発現：不明）、浮動性めまい（発現：不明）、記憶低下（decreased memory）（発現：不明）、神経学的画像異常（neurological imaging abnormality）（発現：不明）、うつ病（発現：不明）、先端異常感覚（acroparesthesia）（発現：19[redacted] 年）、蛋白尿（発現：19[redacted] 年）、浮腫（発現：20[redacted] 年）、心電図変化（ECG changes）（発現：20[redacted] 年）、胃食道逆流性疾患（GERD）（発現：20[redacted] 年）及び睡眠時無呼吸症候群（sleep apnea syndrome）（発現：2010 年）を含むファブリー病歴を有する 5[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型：G260A）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した［AT1001-041（以前 GSK 社が治験依頼者を務めた MGM116041 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験依頼者が GSK 社から Amicus 社に変更された）］。

被験者の既往歴には、閉経（menopause）（発現：不明）、鼻出血（発現：不明）、鎮痛剤喘息症候群（発現：不明）、pethdine、morphine 及び codeine アレルギー（発現：不明）、変形性関節症（発現：不明）、喘息（発現：不明）、扁桃摘出（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、軟骨除去（cartilage removal）（膝、19[redacted] 年～19[redacted] 年）、気胸（発現：19[redacted] 年～19[redacted] 年）、子宮内膜アブレーション（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、子宮摘出（20[redacted] 年～20[redacted] 年）並びに高コレステロール血症（発現：20[redacted] 年）も含まれていた。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相二重盲検プラセボ対照試験（AT1001-011）に参加していた。この先行試験における盲検治験薬（本剤又はプラセボ）の初回投与日は 2011 年 9 月 28 日、非盲検での本剤の初回投与日は 2012 年 3 月 24 日であった。被験者は先行試験を完了し、治験薬の最終投与日は 2013 年 9 月 23 日であった。現試験における初回投与日は 2013 年 9 月 25 日であったが、被験者は、治験薬に附属する「Wallet Blister Pack からのカプセル取り出しに関する患者への指示」の間違ったバージョンを受け取り、不注意で残りのカプセルを 6 ヵ月間服用していた。本剤の初回投与日は 2014 年 3 月 21 日であった。

AT1001-011 試験の試験期間中、2011 年 10 月 8 日に重篤な有害事象のウイルス性髄膜炎（viral meningitis）（Case ID AMI_45）が発現した。この事象は 2011 年 10 月 28 日に回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なしと判定した。

現試験（AT1001-041）に参加中、腰痛（lower back pain）の悪化、蛋白尿増強（increased proteinuria）、血尿（hematuria）、末梢性錯感覚及び疼痛の増強（increased peripheral paresthesia and pain）並びに股関節痛の増強（increased hip pain）が発現し、事象発現時も進行中であった。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。

2014 年 5 月 5 日、被験者に乾性咳嗽を伴う下気道感染が発現した。Amoxicillin が 2014 年 5 月 6 日から 2014 年 5 月 19 日まで投与された。2014 年 5 月 20 日から 5 月 21 日まで下気道感染の治療は行われなかった。咳嗽が継続し、2014 年 5 月 22 日、被験者は [redacted] を訪れ（被験者は休みであった）、熱っぽく、胸部にうっ血を感じると訴えた。被験者は霧状の salbutamol を吸引し、roxithromycin（150 mg）の経口投与が 1 回行われた。Roxithromycin 投与から約 2 分後、ミオクローヌス性単収縮と喉頭痙攣が始まった。Adrenaline、diazepam 及び midazolam が投与され、被験者は [redacted] へ空路搬送され、入院した。ミオクローヌス性単収縮は回復したが、重度のどもりと四肢麻痺が発現した。入院時の赤血球数は 3.63×10^{12}/L（正常範囲：3.80～4.80×10^{12}/L）、ヘマトクリット値は 0.33%（正常範囲：0.37～0.47%）であった。C 反応性タンパクは 18 mg/L（正常範囲：<10 mg/L）であった。2014 年 5 月 23 日に行われた頭部 CT スキャンでは異常や被験者の症状の原因は検出されなかった。総タンパクは 58 g/L（正常範囲：60～80 g/L）、グロブリンは 22 g/L（正常範囲：23～35 g/L）であった。トロポニン I は 2 時 17 分が 54 ng/L、4 時 46 分が 57 ng/L であった（正常範囲：<16 ng/L）。2014 年 5 月 24 日、C 反応性タンパクは 25 mg/L（正常範囲：<5 mg/L）であった。2014 年 5 月 25 日、血糖は 6.6 mmol/L（正常範囲：3.0～5.0 mmol/L）、尿素は 9.1 mmol/L（正常範囲：3.0～8.0 mmol/L）及び C 反応性タンパクは 16 mg/L（正常範囲：<5 mg/L）であった。

2014 年 5 月 26 日、被験者は神経科の診察を受けた。反射は存在し、四肢麻痺に緩徐な回復が見られた。入院中に低下した運動はリハビリテーションにより顕著な改善を見せており、被験者はジマーフレームなしで歩行していた。治験担当医師は、被験者の症状が当初 roxithromycin に対するアレルギー反応と判定された旨確認した。しかし、全症状（神経学的検査及び心理学的検査の結果を含む）及び入院中の進行のレビューに基づき、転換性障害と診断された。被験者は 2014 年 5 月 26 日に退院し、自宅でリハビリテーションを行うよう勧められた。使用中の薬剤に変更はなかった。退院から約 2 週間後に精神鑑定が予定された。

治験薬に関する処置はなかった。

転換性障害の事象は 2014 年 7 月 3 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には salbutamol（開始日：19[redacted] 年）、Blackmore's Bio magnesium（開始日：20[redacted] 年）、caltrate calcium carbonate（開始日：20[redacted] 年）、Nature's Own Fish Oil（開始日：20[redacted] 年）、atorvastatin（開始日：20[redacted] 年）、amitriptyline（開始日：20[redacted] 年）、Biosource Vitamin D（開始日：20[redacted] 年）、Eno Powder（citric acid、sodium bicarbonate 及び sodium carbonate、開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、telmisartan 及び hydrochlorothiazide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、calcium carbonate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、sertraline（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、tramadol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、omeprazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、gabapentin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、macrogol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、paracetamol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、clopidogrel（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、fluticasone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、seretide

inhaler（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び Nature's Way（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連性は低いと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書（治験責任医師の署名なし）、退院時のレター、血液学的検査報告書、有害事象、併用薬及び既往歴 CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：Amicus 患者プロファイル

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した初回 SAE 報告書（治験責任医師署名入り）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した初回 SAE 報告書の 1、3 及び 5 ページ、頭部 CT 報告書、神経学的評価

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、実施医療機関 CRA 電子メール：治験責任医師に代わり神経科診察結果の説明

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領したクエリーへの回答 No. 3、4、5 及び 8 の修正）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：　Amicus メディカルモニターー治験責任医師電話会議

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：Amoxicillin 投与日修正の実施医療機関 CRA による確認

被験者番号：98240001

PROTOCOL: AT1001-041 (previously GSK-sponsored study MGM116041)	SITE NUMBER: 98240 SUBJECT ID: 98240001/MAM
Feeder Study: AT1001-011　　Feeder Study Site: 2006　　Feeder Study Subject: 2006-001	
SAE Case ID: AMI_110	Event Term: 裂孔ヘルニア（Hiatal hernia）
SAE Start Date: 20 June 2014	SAE Stop Date: 27 June 2014

ファブリー病歴を有する7[redacted]歳の白人女性（遺伝子型：R112H）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した［AT1001-041（以前 GSK 社が治験依頼者を務めた MGM116041 試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、治験依頼者が GSK 社から Amicus 社に変更された）］。

被験者の既往歴には、耳鳴（発現：20[redacted]年）、両側白内障（bilateral cataracts）（発現：19[redacted]年～20[redacted]年）、喘息（発現：不明）、喘息様気管支炎（asthmatic bronchitis）（発現：19[redacted]年）、貧血（anemia）（発現：19[redacted]年）、COPD（COPD）（発現：20[redacted]年）、非定型マイコバクテリア肺疾患（atypical mycobacterial lung disease）（発現：20[redacted]年）、肺結節（pulmonary nodule）（発現：2[redacted]年）、慢性咳嗽（chronic cough）（発現：20[redacted]年）、気管支拡張症（20[redacted]年～20[redacted]年、20[redacted]年～20[redacted]年）、高血圧（19[redacted]年～20[redacted]年）、レイノー現象（発現：19[redacted]年）、境界部皮膚炎（interface dermatitis）（発現：20[redacted]年）、血小板増加症（発現：20[redacted]年）、家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症（familial hypocalciuric hypercalcemia）（発現：20[redacted]年）、環境アレルギー（environmental allergy）（発現：不明）、副鼻腔感染（sinus infection）（19[redacted]年～19[redacted]年）、カンジダ症（thrush）（20[redacted]年～20[redacted]年）、気道のセラチア感染（serratia infection of airways）（20[redacted]年～20[redacted]年）、肺炎（20[redacted]年～20[redacted]年、20[redacted]年～20[redacted]年）、帯状疱疹（20[redacted]年～20[redacted]年、20[redacted]年～20[redacted]年）、嚥下障害（20[redacted]年～20[redacted]年）、不応性胃食道逆流性疾患（recalcitrant gastroesophageal reflux disease）（19[redacted]年～20[redacted]年）、鼡径ヘルニア（右：20[redacted]年～20[redacted]年、左：20[redacted]年～20[redacted]年）、直腸出血（rectal bleeding）（20[redacted]年～20[redacted]年、20[redacted]年～20[redacted]年）、直腸ポリープ（20[redacted]年～20[redacted]年）、先端異常感覚（acroparesthesia）（発現：19[redacted]年）、片頭痛（migraine headache）（ホルモン性、発現：19[redacted]年）、右声帯不全麻痺（20[redacted]年～20[redacted]年）、不安（発現：19[redacted]年）、甲状腺機能低下症（発現：19[redacted]年）、腱炎（発現：19[redacted]年）、筋線維萎縮（muscle fiber atrophy）（発現：19[redacted]年）、腰痛（low back pain）（発現：19[redacted]年）、炎症性多発性関節炎（inflammatory polyarthritis）（発現：20[redacted]年）、膝痛（knee pain）（発現：20[redacted]年～20[redacted]年）、リウマチ性多発筋痛（polymyalgia rheumatica）（発現：20[redacted]年）、両側足首痛（ankle pain）（発現：20[redacted]年）、左足首腫脹（ankle swelling）（20[redacted]年～20[redacted]年）、左慢性中足骨痛（chronic metatarsalgia）（発現：20[redacted]年～20[redacted]年）、虚血性壊死（avascular necrosis）（発現：20[redacted]年～20[redacted]年）、変形性関節症（発現：20[redacted]年）、骨粗鬆症（発現：20[redacted]年）、右人さし指遠位指節間関節炎（right index finger distal interphalangeal joint arthritis）（不明～20[redacted]年）、右人さし指中手指節関節滑膜炎（right index finger metacarpophalangeal joint synovitie）（発現：不明～20[redacted]年）、大腸腺腫（adenoma of colon）（20[redacted]年～20[redacted]年）、扁平上皮癌（左脛骨：20[redacted]年～20[redacted]年、右脛骨：20[redacted]年～20[redacted]年）、左

腎の腎嚢胞（renal cyst left kidney）（発現：20[redacted] 年）、人さし指の小結節（19[redacted] 年～19[redacted] 年）及び左人さし指の小結節（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、ポリープ（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、顔面痛（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、疲労（発現：20[redacted] 年）、肋骨骨折（発現：19[redacted] 年～19[redacted] 年）、第 3 中足骨のストレス骨折（発現：20[redacted] 年～20[redacted] 年）、膀胱瘤及び直腸瘤による子宮摘出（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、右人さし指遠位指節間関節癒着（right index finger distal interphalangeal joint fusion）（発現：20[redacted] 年）、右中手指節関節の滑膜切除（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、鼠径部ヘルニア縫合（inguinal herniorrhaphy）（右：20[redacted] 年、左：20[redacted] 年）、左足全中足骨の骨頭部以下の切除（excision of all less metatarsal heads left foot）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、左脛骨扁平上皮癌の切除（excision squamous cell carcinoma left tibia）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、左バニオン切除術（bunionectomy）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、Nissen 噴門形成術（nissen fundoplication）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、左中鼻甲介の切除（resection left middle turbinate）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、右股関節形成（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、右ふくらはぎ扁平上皮癌の切除（excision squamous cell carcinoma right calf）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、右第 4 近位指節間関節置換（right 4th pip joint replacement）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、過敏性腸症候群（発現：不明）及び腎機能不全症候群（renal insufficiency syndrome）（発現：不明）が含まれていた。被験者は元喫煙者である（1.5 箱/日を 20 年超）。

AT1001-041 試験の期間中、2013 年 3 月 30 日に重篤な有害事象の下葉肺炎（lower lobe pneumonia）（Case ID AMI_90）が発現した。この事象は 2013 年 4 月 8 日に回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なしと判定した。

また、AT1001-041 の試験期間中、非重篤な有害事象として、疲労の増悪（exacerbation of fatigue）、皮膚病変、間欠性の便秘及び気管気管支炎が発現し、事象発現時これらは発現中であった。

現試験（AT1001-041）参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相二重盲検プラセボ対照試験（AT1001-011）に参加していた。この先行試験における盲検治験薬（本剤又はプラセボ）の初回投与日は 2010 年 8 月 20 日、非盲検での本剤の初回投与日は 2011 年 2 月 18 日であった。被験者は先行試験を完了し、治験薬の最終投与日は 2012 年 8 月 9 日であった。現試験における初回投与日は 2012 年 8 月 11 日であった。

AT1001-011 試験の試験期間中、2012 年 2 月 7 日に重篤な有害事象の気胸（Case ID AMI_49）が発現した。この事象は 2012 年 2 月 14 日に回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なしと判定した。

また、AT1001-011 の試験期間中、非重篤な有害事象として、右耳輪病変（right helix lesion）、鵞口瘡（oral thrush）、肺ノカルジア症（pulmonary nocardiosis）、気管支拡張症、右上腹部痛（right upper quadrant pain）、右膝上部皮膚病変（right upper knee skin lesion）、足の先端異常感覚の増悪（exacerbation of acroparesthesia of feet）及び疲労の増悪（exacerbation of fatigue）が発現し、試験終了時まで継続した。

重篤な有害事象発現時の用法・用量は 150 mg QOD 投与であった。

20[redacted] 年、腹腔鏡下で裂孔ヘルニア修復及び Nissen 噴門形成術が行われ、その後、被験者は回復し良好な状態が約 5 年間続いた。20[redacted] 年から嚥下困難の一症状を伴う逆流症状の悪化が発現した。プロトンポンプ阻害薬の 1 日 2 回への増加を伴う保存的管理が行われ、嚥下困難管理のた

め内視鏡による拡張も行われた。ベッド枕元を高くすることや少量でより頻繁な食事といったその他の方法も導入された。また、肺症状が悪化し、肺機能の低下が見られた。これには逆流が寄与しているものと考えられた。DeMeester スコアは陽性であり、圧測定では、振幅を保持し大部分（80～90%）はインタクトな蠕動が見られた。腹腔鏡下での裂孔ヘルニア修復の再手術及び噴門形成術の再手術を伴う既存の噴門形成術の取り外しについてスケジュールが組まれた。

2014 年 6 月 20 日、手術のため被験者は入院した。腹腔鏡下で裂孔ヘルニアの修復、食道鏡による食道の拡張及び両側性胸膜カテーテル留置が行われた。術前のヘモグロビンは 8 g/dL であった。バイタルサインは正常であった。導入前、深部静脈血栓症予防のため heparin 5000 単位が皮下投与された。皮膚切開から 1 時間以内に予防のため静注 vancomycin 1 g が投与された。手術が長時間にわたること及び化学療法希釈のため、術中、濃厚赤血球 2 単位も投与された。手術は、フレキシブル気管支鏡、フレキシブル食道胃内視鏡、腹腔鏡下の癒着溶解（2 時間超）、再発 I 型裂孔ヘルニアの腹腔鏡下修復、以前行われた Nissen 噴門形成術の腹腔鏡下取り外し、腹腔鏡下の Nissen 法に近い噴門形成術及び胃部分切除から構成された。切開中、右胸膜に小さな侵害が生じ、右側にピッグテールカテーテルの留置が必要になった。胸部 X 線検査では、胸膜ドレナージカテーテルが両側に見られた。気胸や排出されていない胸水は見られなかった。両肺底部にわずかな無気肺が見られた。これ以外、肺はクリアーであった。気管内チューブの位置に問題はなく、経鼻胃管チューブは腹部内に入り、右内頚カテーテルチップは下部の上大静脈内にあることが確認された。合併症はなく、手術の忍容性は良好であった。術後、深部静脈血栓症の予防、インセンティブスパイロメトリーを含む肺洗浄及び早期離床が 2014 年 6 月 27 日の退院日まで行われた。ステロイド剤の高用量投与中には insulin が投与された（治験担当医師は被験者が糖尿病ではないことを確認した）。

2014 年 6 月 21 日、診察が行われ、急性呼吸不全と診断された。抜管が行われ、持続的気道陽圧法が施行された。甲状腺の容積は 350 mL であった。ガス交換は適切な状態が維持された。呼吸性アシドーシスに改善が見られた。

2014 年 6 月 22 日、理学的検査に問題は見られなかった。バイタルサインは正常範囲であり、肺はクリアーで、喘鳴は認められなかった。出血の徴候・症状は見られなかった。左胸膜カテーテルは抜去された。胸部 X 線検査によると、肺の外観及び縦隔の外形に変化は見られなかった。血糖は 9 時 41 分が 162 mg/dL、21 時 00 分が 131 mg/dL であった。

2014 年 6 月 23 日、やはり理学的検査に問題はなく、バイタルサインは正常範囲内であった。再び行った胸部 X 線検査では、両側の気管支拡張症に変化はなく、少量の両側胸水及び両肺底部の無気肺が検出された。右胸部チューブの位置は適切で気胸は見られなかった。被験者の血糖は 2 時 40 分が 134 mg/dL、9 時 13 分が 136 mg/dL であった。

2014 年 6 月 24 日、再び行った胸部 X 線検査では、両側肺門周囲の浸潤影に 2014 年 6 月 23 日から悪化が見られた。一連の上部消化管画像によると、横隔下噴門形成術部はインタクトであった。Nissen 噴門形成術後の欠乏や閉塞を示すエビデンスは見られなかった。再び行った胸部 X 線検査では（放射線報告書の時刻：18 時 5 分）、右下部に小さな気胸、両肺底部に安定した顕著な陰影及び両側胸水が検出された。血糖は 2 時 48 分が 163 mg/dL、8 時 17 分が 160 mg/dL であった。バリウム検査が行われ、経口摂取が再開された。

2014 年 6 月 25 日、心房細動が発現した。Amiodarone の投与が行われ（開始日：2014 年 6 月 25 日、中止：2014 年 6 月 25 日）、心房細動は同日回復した。

2014 年 6 月 27 日、被験者は覚醒し、機敏で、見当識があり、神経学的にインタクトであった。補助なしの安定歩行、規則的な心拍数及び調律が見られた。聴診法では肺はクリアーであった。腹部は柔らかく、膨張は見られず腸音は正常であった。末梢血管脈拍は陽性で下肢に浮腫は見られなかった。運動負荷パルスオキシメトリーにより在宅酸素療法は必要ないことが確認され、同日、被験者は退院した。退院時、噴門形成術後用の食事を 2 日間、その後耐えられる限り Nissen 無刺激食を摂ること、インセンティブスパイロメトリー療法を 2 時間ごとに連日 1 週間行うことなどの指示が行われた。現在服用中の薬剤に colace sodium、famotidine、oxycodone、senna 及び simethicone が追加された。

治験薬に関する処置はなかった。

裂孔ヘルニアの事象は 2014 年 6 月 27 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には mometasone furoate（開始日：19[redacted] 年）、azelastine HCl（開始日：19[redacted] 年）、Advair Diskus（開始日：20[redacted] 年）、doxepin（開始日：20[redacted] 年）、montelukast sodium（開始日：20[redacted] 年）、paracetamol（開始日：20[redacted] 年）、nystatin（開始日：20[redacted] 年）、hydroxychloroquine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、folic acid（開始日：20[redacted] 年）、guiafenesin（開始日：20[redacted] 年）、levothyroxine（開始日：20[redacted] 年）、bepotastine besilate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、denosumab（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、levocetirizine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、darbepoetin alfa（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、clotrimazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、fluconazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、omalizumab（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、sodium bicarbonate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、salbutamol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、pantoprazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、levofloxacin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、macrogol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、metoprolol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び esomeprazole magnesium（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書（署名なし、因果関係の評価は終了していない）、経過記録、胸部 X 線報告書、併用薬及び既往歴 CRF ページ

追跡調査報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の初回 SAE 報告書を署名入りで受領、因果関係の評価完了

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：Amicus－実施医療機関治験分担医師電話会議：事象名及び治験薬との関連性に関する治験分担医師の確認

追跡調査報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験分担医師署名入り完了クエリー報告書、退院時要約、臨床検査値基準範囲

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、原資料併用薬ページ

被験者番号：98132008

PROTOCOL: AT1001-041 (previously GSK-sponsored study MGM116041)	SITE NUMBER: 98132 SUBJECT ID: 98132008/B-J
Feeder Study: AT1001-011　　Feeder Study Site: 4001　　Feeder Study Subject: 4001-014	
SAE Case ID: AMI_112	Event Term: 転移を伴う乳癌 （Metastatic Breast Cancer）
SAE Start Date: 08 August 2014	SAE Stop Date: Ongoing

ファブリーニューロパチー（Fabry neuropathy）（発現：不明）、耳鳴（発現：19[redacted] 年）、便習慣障害（bowel habit disturbance）（発現：19[redacted] 年）、回転性めまい（発現：20[redacted] 年）、PR 間隔短縮（short PR interval）（発現：20[redacted] 年）、右耳の軽度難聴（hearing loss）（発現：20[redacted] 年）及び軽度蛋白尿（発現：20[redacted] 年）を含むファブリー病歴を有する 6[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型：I117S）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した［AT1001-041（以前 GSK 社が治験依頼者を務めた MGM116041 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験依頼者が GSK 社から Amicus 社に変更された）］。

本試験の期間中、重篤な有害事象の髄膜腫悪化（worsening meningioma）（Case ID AMI_122）が発現した。右後 S 状静脈洞開頭（right retrosigmoid craniotomy）及び髄膜腫切除後、この事象は 2014 年 7 月 14 日に回復した；治験担当医師は事象と治験薬との関連性なしと判定した。

被験者の既往歴には、amoxicillin アレルギー（amoxicillin allergy）（発現：不明）、不眠症（発現：不明）、子宮内膜症（不明～19[redacted]）、急性腰部肉離れ（acute lumbar strain）（19[redacted] 年～不明）、子宮摘出（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、乳房組織の粘液嚢胞（mucoid cysts in breast tissue）（発現：20[redacted] 年）、乳腺線維腺腫（breast fibroadenoma）（発現：20[redacted] 年）、不安（発現：20[redacted] 年）、右後頭蓋窩髄膜腫（right posterior fossa meningioma）（発現：20[redacted] 年）、間欠的な高血圧（intermittent hypertension）（発現：20[redacted] 年）、乳酸脱水素酵素増加（elevated lactate dehydrogenase）（発現：20[redacted] 年）、高コレステロール血症（発現：20[redacted] 年）及び軽い頸椎の椎間板膨隆（minor disc bulges in the cervical spine）（発現：20[redacted] 年）も含まれていた。被験者は元喫煙者であった（たばこ 6 本/日、19[redacted] 年～19[redacted] 年）。母方のおばは 60 歳代で乳癌に罹患し、母方のいとこは 40 歳代で乳腺腫瘍（可能性）に罹患した。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相二重盲検プラセボ対照試験（AT1001-011）に参加していた。被験者はプラセボ群にランダム化された；初回投与日は 2011 年 10 月 21 日、非盲検での本剤の初回投与日は 2012 年 4 月 10 日であった。被験者は先行試験を完了し、治験薬の最終投与日は 2013 年 10 月 8 日であった。現試験における初回投与日は 2013 年 10 月 10 日であった。

AT1001-011 試験の試験期間中、非重篤な有害事象の間欠的な頭痛（intermittent headache）が発現し、これは試験終了時及び事象発現時に継続していた。

2014 年 8 月、被験者は右乳房に腫瘤を 1 個発見した。その後行われたマンモグラム（日付は確認できず）により、非対称の密度の確かな変化が検出され、これは 2012 年及びそれ以前のマ

ンモグラムの結果には存在しないものであった。2014 年 8 月 8 日（現試験 303 日目、非盲検での本剤の投与 Day 850、治験薬投与通算 Day 1022）に行われたコア生検により、Grade III の浸潤癌（型は不明）の存在が確認された。エストロゲン受容体及びプロゲステロン受容体、ER clone 6F11 novocastra 及び PR clone 16 novocastra 並びに HER2 の状態に関する予後マーカー試験から、エストロゲン、ER 及び HER2 について陽性の結果が得られた。乳管癌又はリンパ管浸潤は確認されなかった。

2014 年 8 月 15 日、被験者は乳腺外科医の診察を受けた。検査の結果、右乳房中央部、乳頭乳輪に近接するも浸潤していない少なくとも 3.5 cm の腫瘤 1 個が検出された。触診可能で、疑わしいリンパ節腫大 1 個が右腋窩レベル I の位置にあった。鎖骨上リンパ節で触診可能なものはなかった。左乳房検査の結果に問題は見られなかった。外科医は、補助化学療法、放射線療法及びホルモン療法を伴う右全乳房切除と腋窩リンパ節郭清を勧めた。手術が 2014 年 8 月 29 日頃に予定された。

2014 年 8 月 20 日、静注造影剤を用い胸部／腹部及び骨盤の病期分類のための CT が行われた。所見から、関連の右腋窩リンパ節腫脹を伴う原発性右乳癌が確認された。広範な右側腋窩リンパ節腫脹及び第 3 肋間腔に 8 mm の軟部組織小結節が見られ、恐らくは関連する内部リンパ節と思われた。転移疾患を示すエビデンスはなかった。肺、心臓、腹部／骨盤及び骨の結果に問題は見られなかった。

2014 年 8 月 28 日、全身麻酔下で、右全乳房切除術及びレベル III の腋窩リンパ節リンパ節郭清が行われ、結果は 30 mm の ER+、PR-、HER2+の腫瘍 1 個［Grade III の浸潤癌（型は不明）］が見つかった。大小のリンパ管に及ぶ広範なリンパ管浸潤のエビデンスが得られた。小さな腫瘍の沈着が深縁部に見られ、リンパ管浸潤又は別の悪性腫瘍の可能性があった。リンパ節転移は 10/17 であり、最も大きいリンパ節の沈着は 50 mm であった。退院日は確認できていない。

2014 年 10 月 9 日、補助化学療法について相談するため被験者は腫瘍内科医を受診した。検査によると、乳房切除部及び腋窩リンパ節郭清部の治癒状況は良好であり、局所再発を示すエビデンスは見られなかった。被験者は、右腕及び腋窩周囲の疼痛に加え、右上腹部側方に放散する新たな心窩部痛を訴えた。肝機能検査値に軽度の異常が見られた。被験者は、手術前後に体重が約 3.5 kg 減少したが、本来院時には安定化したとも報告した。HER2+乳癌に適応のある Taxane 含有療法を受けるよう助言が与えられ、被験者はこれに伴う末梢神経障害のリスクを受け入れた。腫瘍医は、腹部超音波検査と心エコーの結果を待って、TCH 化学療法（docetaxel、carboplatin、trastuzumab）6 サイクルを 2014 年 10 月 20 日の週に開始するよう勧めた。

腹痛を精査するため 2014 年 10 月 14 日から 10 月 20 日まで被験者は入院した。CT スキャンにより、不明瞭な肝病変が検出された。診断（転移又は虚血／梗塞）を確認するため腹部／肝臓 MRI が 2014 年 10 月 16 日に施行された。結果は、壊死領域と拡散の変化を伴う、多様な程度の混在する肝梗塞であった。根底にある腫瘤は確認されなかった。左門脈に、完全閉塞又はほぼ完全な閉塞が疑われる顕著な狭窄が見られた。肝機能検査は軽度異常のままであった。膵臓及び腎臓の見た目は正常であった。肝門部リンパ節腫脹（porta hepatitis lymphadenopathy）又は脾腫を示すエビデンスは得られなかった。

2014 年 10 月 24 日、錯乱及び激越を含む全身状態の悪化並びに鎮痛剤の必要性が上がったため被験者は再び入院した。被験者の状態は悪化し続け、2014 年 11 月 8 日、被験者は、緩和ケアのホスピスに移るため退院した。ホスピスに向けた退院時の投与薬剤には Laxsol、nortriptyline、Fortijuice、fondaparinoux、clonazepam、oxycodone、metoclopramide、Tazocin（静注）、生理食塩水、dexamethasone（静注）、pantrozole 及び methadone、gabapentin、morphine sulfate、omeprazole（静注）並びに diazepam が含まれていた。被験者は、併用薬として zoplicone 及び cilazapril の投与も継続する予定であった。被験者は、転移を伴う乳癌のため 2014 年 11 月 10 日に死亡した。

治験薬の最終投与日は確認できていないが、治験責任医師は 2014 年 10 月 20 日から 10 月 24 日の間と推定した。

本事象発現時の併用薬には ibuprofen（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、zopiclone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び cilazapril（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により死亡及び入院に至り、生命を脅かし重大な医学的事象であることから重篤な事象と判定した（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付 SAE 報告書により確認）。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書；AE、併用薬及び既往歴 CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：実施医療機関 SC 電子メール通信記録：被験者の状態の更新

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：治験担当医師－Amicus メディカルモニターの議論：被験者の状態の更新

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書（Amicus は 4 及び 5 ページのみ受領、報告書全体は QLS が受領）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：完了追跡調査 SAE 報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：組織検査報告書、乳腺外科医通信記録、腹部 CT 結果、乳房切除結果、腫瘍内科医通信記録、経過記録、腹部／肝臓 MRI 結果、脳神経外科医通信記録：髄膜腫、髄膜腫切除報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書；既往歴、併用薬及び AE CRF ページ；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の脳 MRI 結果、退院時要約（入院：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日）、サポート文書を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

被験者番号：98131003

PROTOCOL: AT1001-041 (previously GSK-sponsored study MGM116041)	SITE NUMBER: 98131 SUBJECT ID: 98131003/CSG
Feeder Study: AT1001-011　　Feeder Study Site: 5001　　Feeder Study Subject: 5001-003	
SAE Case ID: AMI_113	Event Term: 左足の骨折（Left Foot Fracture）
SAE Start Date: 30 August 2014	SAE Stop Date: 19 May 2015

頻脈（発現：不明）、被角血管腫（発現：不明）、発熱（発現：不明）、手足の疼痛（pain in hands and feet）（発現：19[redacted]）、難聴（hearing loss）（発現：19[redacted] 年）、脳卒中（stroke）（19[redacted] 年～1996 年）、嘔吐（発現：20[redacted] 年）及び蛋白尿（発現：20[redacted] 年）を含むファブリー病歴を有する4[redacted] 歳の白人男性（遺伝子型：P259R）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した［AT1001-041（以前 GSK 社が治験依頼者を務めた MGM116041 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験依頼者が GSK 社から Amicus 社に変更された）］。

被験者の既往歴には、桃アレルギー（allergy to peach）（発現：不明）、左室重量係数の軽度な異常（abnormal left ventricular mass index）（発現：不明）、耳鳴（発現：19[redacted] 年）、下痢（発現：20[redacted] 年）、排尿困難（発現：20[redacted] 年）及び多尿（発現：20[redacted] 年）も含まれていた。

本試験の参加期間中、有害事象の微量尿中血（urine blood traces）（尿検査結果）が発現し、これは事象発現時にも継続していた。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相二重盲検プラセボ対照試験（AT1001-011）に参加していた。この試験における盲検治験薬（本剤又はプラセボ：被験者はプラセボ群にランダム化された）の初回投与日は 2011 年 12 月 6 日であった。被験者の治験薬、非盲検での本剤の初回投与日は 2012 年 6 月 4 日であった。被験者は先行試験を完了し、治験薬の最終投与日は 2013 年 11 月 26 日であった。現試験における初回投与日は 2013 年 11 月 28 日であった。

被験者は建設労働者であり、AT1001-011 試験の試験期間中、仕事で事故に会い、左中指の第 2 及び第 3 指節骨の開放骨折が生じ（Case ID AMI_75）、重篤な有害事象（入院）とされた。発現日は 2013 年 6 月 26 日であり、事象は 2013 年 7 月 1 日に回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なしと判定した。

2014 年 8 月 30 日（現試験 Day 276、本剤投与 Day 1094）、午前 6 時 00 分、被験者は自宅で階段から落下した。痛みがあり、左足が腫れたため、被験者は午前 7 時 30 分ころ救急処置室を受診した。X 線検査が施行され、被験者は、足首の捻挫と説明された。Paracetamol と ketoprofen が処方され、2～3 日以内に整形外科医に診てもらうよう助言を受けた。

2014 年 9 月 3 日、被験者は整形外科医を受診し、整形外科医は 2014 年 8 月 30 日に撮影した X 線画像を読影し、左足首骨折と診断した。手術が勧められた。2014 年 9 月 4 日、硬膜外麻酔下で LuxoFx LisFranc 1ZQDO 手術が行われた。被験者は、休養し、paracetamol 500 mg 1 日 4 回投

与を 7 日間続けるよう指示を受け、2014 年 9 月 5 日に退院した。理学療法も処方され、その後、10 回のセッションを完了したと被験者が確認した。

2015 年 5 月 19 日、被験者は Visit 4 で来院し、評価を受けた。状態は良好で、問題なく歩行しており、本事象に対し薬剤は何も使用していなかった。まだ左足に浮腫が多少あったため、治験担当医師は、事象が 2015 年 5 月 19 日に症状を残して回復したと判定した。

治験薬に関する処置はなかった；しかしながら、被験者は入院中、服薬しなかった。

左足骨折の事象は 2015 年 5 月 19 日に症状を残して回復した。

本事象発現時の併用薬には enalapril（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び paracetamol（開始日：20[redacted]、必要に応じ投与）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書

Amicus 社からの提供日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：Case ID AMI_75 叙述最終版、併用薬及び有害事象

Amicus 社からの提供日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：AT1001-011 における患者プロファイル

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験分担医師署名入り完了クエリー報告書、有害事象及び併用薬 CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験分担医師署名入り完了クエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した初回 SAE 報告書の事象名を修正

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書；有害事象、既往歴及び併用薬 CRF ページの修正；X 線画像写し；退院時要約（ポルトガル語）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した SAE 報告書の治験薬期限切れ日修正

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した退院時要約の英訳（更新なし：受領した情報は現叙述に影響なしのため）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験分担医師署名入り完了クエリー報告書（更新なし：新規情報の受け取りなし、現叙述に影響なしのため）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書；現有害事象、既往歴及び併用薬 CRF ページ.

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験分担医師署名入り完了クエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追跡調査 SAE 報告書の事象発現日修正

被験者番号：98239002

PROTOCOL: AT1001-041 (previously GSK-sponsored study MGM116041)	SITE NUMBER: 98239 SUBJECT ID: 98239002/J-R
Feeder Study: AT1001-011　　Feeder Study Site: 2004　Feeder Study Subject: 2004-001	
SAE Case ID: AMI_114	Event Term: 血管迷走神経性事象に続発した失神寸前（Near Syncope Secondary to Vasovagal Event）
SAE Start Date: 14 November 2014	SAE Stop Date: 15 November 2014

ファブリー関連疾患の両足／下肢疼痛（発現：不明）：振動感覚及び温度感覚の低下（decreased vibration and temperature sensation）（発現：不明）；右下肢錯感覚（right lower extremity paresthesia）（発現：不明）；蛋白尿（発現：19[redacted] 年、増加 20[redacted] 年）及び左室肥大（LVH）（発現：20[redacted] 年）を含むファブリー病歴を有する 6[redacted] 歳のヒスパニック系男性（遺伝子型：R301Q）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した［AT1001-041（以前 GSK 社が治験依頼者を務めた MGM116041 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験依頼者が GSK 社から Amicus 社に変更された）］。

被験者の既往歴には、ペニシリンアレルギー（allergy to penicillin）（発現：不明）；経口造影剤に対するアレルギー（allergy to oral contrast media）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）；腹痛（発現：20[redacted] 年）；前立腺特異性抗原増加（elevated prostate-specific antigen）（発現：20[redacted] 年）；血管迷走神経性反応（vasovagal reaction）（発現：20[redacted] 年）及び心雑音（heart murmur）（発現：20[redacted] 年）も含まれていた。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相二重盲検プラセボ対照試験（AT1001-011）に参加していた。この試験における、盲検治験薬の初回投与は 2010 年 8 月 20 日、非盲検での本剤の初回投与日は 2011 年 2 月 25 日であった。AT1001-011 試験における治験薬の最終投与日は 2012 年 9 月 5 日であった。AT1001-041 試験における治験薬の初回投与日は 2012 年 9 月 7 日であった。

AT1001-011 試験の試験期間中、治験実施計画書で必要とされた腎生検の前に以下の重篤な有害事象が発現したが、治験薬と関連性ありと判定されたものはなかった。

- 意識消失を伴う血管迷走神経性反応（vasovagal reaction）（Case ID AMI_34）、2010 年 8 月 19 日
- 意識消失を伴う血管迷走神経性反応（vasovagal reaction）（Case ID AMI_41）、2011 年 8 月 23 日

現試験の期間中、被験者に有害事象の多汗症、疲労及び完全右脚ブロック（complete right bundle branch block）（CRBBB）が発現し、事象発現時にも継続していた。

2014 年 11 月 14 日（現試験 Day 731、非盲検での本剤の投与 Day 1291、治験薬投与通算 Day 1480）、被験者が自分の父親の転倒を目撃した後（被験者は介護施設の父親を訪問していた）、血管迷走神経性エピソードが発現した。意識は失わなかった。被験者には類似エピソードの既往歴があった。被験者は救急隊により地域の救急処置室に搬送された。搬送中、被験者は実施医療機

関に対し、血圧が 119/117 mmHg、心拍数が 30 bpm 未満であると告げられたことを口頭で報告した。到着時の血圧は 140/86 mmHg、心拍数は 67 bpm、呼吸数は 20 bpm、酸素飽和度は 96%であった。状態は安定しており、覚醒し、見当識はあり、協力的であった。心電図検査の結果は洞調律、完全右脚ブロック及び左室肥大であった。被験者は短期観察のため入院した。理学的検査及び胸部 X 線検査に特に問題はなかった。臨床検査結果は、カリウム 3.3 mEq/L（正常範囲：3.5～5.3 mEq/L）、クレアチニン 1.7 mg/dL（正常範囲：0.4～1.5 mg/dL）、アルブミン 3.2 g/dL（正常範囲：3.8～5.2 g/dL）、血糖 116 mg/d/L（正常範囲：70～110 mg/dL）、トロポニン I 0.27 ng/mL（正常範囲：0.01～0.02 ng/mL）、PTT 22 秒（正常範囲：24～37 秒）及び単球 $0.4\times10^3/\mu L$（正常範囲：$0.6\sim5.9\times10^3/\mu L$）であった。入院中、被験者に対し次の薬剤の投与が 1 回行われた：enoxoparin、acetylsalicylic acid、clopidogrel、potassium chloride 及び ondansetron。

2014 年 11 月 15 日、トロポニン I は 0.24 ng/mL、HDL は 31 mg/dL（正常範囲：>=39 mg/dL）及び LDL は 102 mg/dL（正常範囲：<=100 mg/dL）であった。同日、状態は臨床的に安定していると判断され、被験者は、血管迷走神経性事象に続発した失神寸前（near syncope secondary to vasovagal event）と診断されて、退院・帰宅した。

治験薬に関する処置はなかった。

血管迷走神経性事象に続発した失神寸前（near syncope secondary to vasovagal event）は 2014 年 11 月 15 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には amlopdipine besilate（開始日：20[redacted] 年）、simvastatin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、folic acid（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、vitamin D（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、perindopril（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、omega 3 fish oil（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、colecalciferol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、losartan（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、sildenafil citrate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、allopurinol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び gabapentin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：電子メールによる事象の通知（PPD MD から Amicus）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書、入院記録、腎臓専門医報告書、一次診療報告書、胸部 X 線、臨床検査結果、ECG 報告書、併用薬ページ、AE CRF ページ、AT1001-011 におけるスクリーニング及びベースライン情報（既往歴、診察及び神経学的検査）

Amicus 社からの提供日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：AT1001-011 における SAE（Case ID AMI_41）の叙述最終版

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書；ECG、AE 及び既往歴 CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書；有害事象及び併用薬 CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領したクエリー報告書の修正（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り）；併用薬及び AE CRF ページ；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した初回 SAE 報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書（明らかな誤り：AE CRF ページのデータ修正、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付で治験責任医師が署名し日付記入）

被験者番号：098132007

PROTOCOL: AT1001-041 (previously GSK-sponsored study MGM116041)	SITE NUMBER: 098132 SUBJECT ID: 098132007/JAT
Feeder Study AT1001-011　　*Feeder Study Site: 4001*　　*Feeder Study Subject: 4001-015*	
SAE C**ase** ID: AMI_115	Event Term: 心窩部痛（Epigastric Pain）
SAE Start Date: 11 December 2014	SAE Stop Date: 12 December 2014

ファブリー心筋症（Fabry cardiomyopathy）（発現：不明）、時々の頭痛（発現：不明）、ファブリーニューロパチー（Fabry neuropathy）（発現：19[redacted]）、失神寸前のエピソード（pre-syncopal episode）（発現：19[redacted] 年）、被角血管腫（発現：19[redacted] 年）、回転性めまい（発現：19[redacted] 年）、耳鳴（発現：19[redacted] 年）、脳幹梗塞の可能性（possible brain stem infarction）（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、片頭痛（発現：19[redacted]）、左室肥大に一致する心電図変化（ECG changes）（発現：20[redacted] 年）、間欠的な下痢（intermittent diarrhea）（発現：20[redacted] 年）及び間欠的な血管迷走神経性失神（vasovagal syncope）（発現：20[redacted] 年）を含むファブリー病歴を有する 5[redacted] 歳の白人男性（遺伝子型：D33G）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した［AT1001-041（以前 GSK 社が治験依頼者を務めた MGM116041 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験依頼者が GSK 社から Amicus 社に変更された）］。

被験者の既往歴には、軽い不安（発現：19[redacted] 年）、間欠的な両下肢痙攣（intermittent bilateral leg cramps）（発現：20[redacted] 年）、精管切除（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、痔核（hemorrhoids）（発現：20[redacted] 年）、左足親指の真菌感染（fungal infection great left toe）（発現：20[redacted] 年～20[redacted] 年）、右鼠径ヘルニア（発現：20[redacted] 年）、不眠症（発現：20[redacted] 年）、間欠的な悪心（intermittent nausea）（発現：20[redacted] 年）、皮膚炎（発現：20[redacted] 年～20[redacted] 年）、高コレステロール血症（発現：20[redacted] 年）、胃食道逆流性疾患（GERD）（発現：20[redacted] 年）及びトロポニン増加（elevated troponin）（発現：20[redacted] 年）も含まれていた。被験者は元喫煙者である。2014 年 11 月 25 日、2010 年 9 月に植え込まれた REVEAL デバイスが除去され、植込み型除細動器に交換された。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相二重盲検プラセボ対照試験（AT1001-011）に参加していた。被験者はプラセボ群にランダム化された。本被験者の初回投与日は 2011 年 10 月 21 日、非盲検での本剤の初回投与日は 2012 年 4 月 12 日であった。被験者は先行試験を完了し、治験薬の最終投与日は 2013 年 10 月 6 日であった。現試験における初回投与日は 2013 年 10 月 8 日であった。

AT1001-011 試験の試験期間中、2013 年 7 月 2 日に重篤な有害事象の間欠的な左側胸痛が発現した（Case ID AMI_76）。この事象は 2013 年 7 月 10 日に回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なしと判定した。

事象発現時、被験者には他に進行中の疾患はなかった。

2014 年 12 月 11 日（現試験 Day 430、治験薬投与通算 Day 1148）、心窩部／胸痛（非放散性）が突然発現し、20 分間続いたため被験者は病院を受診した。関連して悪心及び発汗も見られた。被験者は 2014 年 12 月 10 日に運動負荷試験を完了していたが、問題は見られなかった。以

前実施した追跡調査では、最近挿入された植込み型除細動器の機能は正常であった。検査時、駆出性収縮期雑音を伴う二重心音が聞こえた。胸部はクリアーであった。臨床検査の結果は、トロポニン増加（elevated troponin）121 ng/L、133 ng/L 及び 117 ng/L（正常範囲：<40 ng/L）、d GGT 175 U/L（正常範囲：0～60 U/L）、AST 269 U/L（正常範囲：<45）、ALT 204 U/L（正常範囲：<45 U/L）及びビリルビン 14 µmol/L（正常範囲：<25 µmol/L）であった。被験者は、非 ST 上昇型心筋梗塞（N-STEMI）の可能性を調べるため冠動脈疾患ケアユニットに入院し、入院中の状態は良好であった。心臓病専門医が評価した結果、被験者には心窩部痛（epigastric pain）が発現しており、胆石、胃炎又はファブリー病に続発した可能性があると判定された。腹部超音波検査により胆石症が検出されたが、続発性の閉塞は見られなかった。被験者は 2014 年 12 月 12 日に退院した。その他の退院時の薬剤には losartan potassium が含まれた。被験者に対し、1 ヵ月後にペースメーカーの追跡調査を受け、更なる肝機能検査のため 1 週間後にかかりつけ医を受診するよう助言が与えられた。

2014 年 12 月 19 日、フォローアップの肝機能検査は、GGT 81 U/L（正常範囲：< 60 U/L）以外正常範囲であった。

治験薬に関する処置はなかった。

心窩部痛の事象は 2014 年 12 月 12 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には paracetamol（開始日：19[redacted] 年）、prochlorperazine maleate（開始日：20[redacted] 年）、fish oil（開始日：20[redacted] 年）、glyceryl trinitate（開始日：20[redacted] 年）、ubidecarenone（coenzyme Q10、開始日：20[redacted] 年）、herbal supplement（前立腺管理薬、開始日：20[redacted] 年）、metoprolol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、simvastatin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、lorazepam（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、paracetamol 500 mg - codeine 8 mg（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、aspirin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び dipyridamole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書

Amicus からの提供：AT1001-011 における患者プロファイル、AT1001-011 における SAE（Case ID AMI_76）叙述最終版

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：退院時要約

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書（治験責任医師の署名なし）、心窩部痛及び胆石症 AE CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りの 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追跡調査 SAE 報告書；既往歴、併用薬及び AE CRF ページ；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日脳卒中クリニック記録；病院記録、臨床検査結果（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、心臓医報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

被験者番号：098132010

PROTOCOL: AT1001-041 (previously GSK-sponsored study MGM116041)	SITE NUMBER: 098132 SUBJECT ID: 098132010
Feeder Study AT1001-012　　*Feeder Study Site: 4001*　　*Feeder Study Subject: 1053*	
SAE C**ase** ID: AMI_116	Event Term: 右下葉肺炎（Right Lower Lobe Pneumonia）
SAE Start Date: 28 December 2014	SAE Stop Date: 08 January 2015

時おり生じる腹痛（発現：不明）、下痢及び嘔吐（発現：不明）、間欠的な神経障害性疼痛（intermittent neuropathic pain）（発現：不明）、無汗症（発現：19[redacted] 年）、熱不耐（heat intolerance）（発現：19[redacted] 年）、ファブリーニューロパチー（Fabry neuropathy）（発現：19[redacted] 年）、被角血管腫（発現：19[redacted] 年）、疲労（発現：20[redacted] 年）、洞性徐脈（発現：20[redacted] 年）、悪心（発現：20[redacted] 年）、軽度難聴（hearing loss）（発現：20[redacted] 年）、早期満腹（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、左室肥大（発現：20[redacted] 年）、軽度限局性大腿骨頸部骨減少症（focal femoral neck osteopenia）（発現：20[redacted] 年）、腹部膨満感（bloating）（発現：20[redacted] 年）、いびき（発現：20[redacted] 年）、ファブリー腎症（Fabry nephropathy）（発現：20[redacted] 年）、乳酸脱水素酵素増加（elevated lactate dehydrogenase）（発現：20[redacted] 年）、時おり生じる足首腫脹（ankle swelling）（発現：20[redacted] 年）及び PR 間隔短縮（decreased PR interval）（発現：20[redacted] 年）を含むファブリー病歴を有する 3[redacted] 歳の白人男性（遺伝子型：M284T）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した［AT1001-041（以前 GSK 社が治験依頼者を務めた MGM116041 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験依頼者が GSK 社から Amicus 社に変更された）］。

被験者の既往歴には、間欠的な頭痛（intermittent headache）（発現：不明）、多発性脂肪腫（multiple lipoma）（大腿部、発現：不明）、アレルギー性鼻炎（発現：19[redacted] 年）、肋骨骨折（fractured ribs）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、舌のピアス（tongue piercing）（20[redacted] 年～不明）、むら気（moody）（発現：20[redacted] 年）、左足の間欠的な痙攣（intermittent left foot cramping）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、鼻出血（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、フェリチン増加（elevated ferritin）（発現：20[redacted] 年）、高コレステロール血症（発現：20[redacted] 年）、副鼻腔炎（発現：20[redacted] 年）、精管切除（発現：20[redacted] 年～20[redacted] 年）、憩室炎（発現：20[redacted] 年）、間欠的な肝酵素増加（intermittent elevated liver enzymes）（発現：20[redacted] 年）及びクローン病（発現：20[redacted] 年）も含まれていた。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相試験（AT1001-012）に参加していた。この試験において、被験者は、本剤投与開始又は現行の ERT 継続（投与期間 18 ヵ月）にランダム化された。18 ヵ月後、全ての被験者に対し、更に 12 ヵ月間（任意の継続投与期間）、本剤を継続する選択肢又は本剤に切り替える選択肢が与えられた。本被験者は本剤群にランダム化された。治験薬の初回投与日は 2011 年 11 月 29 日であり、被験者は投与期間と任意の延長投与期間の両方を完了した。AT1001-041 試験における治験薬の初回投与日は 2014 年 5 月 17 日であった。

AT1001-012 試験の期間中、2013 年 7 月 25 日に重篤な有害事象の会陰膿瘍（perineal abscess）が発現した（Case ID AMI_80）。この事象は 2013 年 8 月 2 日に回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なしと判定した。

また、AT1001-012 試験の期間中、非重篤な有害事象のストレス増化（increased stress）、うつ病、左耳痛（left earache）及び回転性めまいが発現し、事象発現時にも継続していた。

2014 年 12 月 31 日（現試験 Day 229、治験薬投与通算 Day 1129）、被験者は、倦怠感、熱っぽい感じ及び全身の筋肉痛と咽頭痛を伴う手足の神経障害性疼痛の悪化に関する 3 日間の既往を訴え、地域の病院を訪問した。2 日前には乾性咳嗽が見られた。被験者は、入院の 4 週間前にマニラに 3 日間滞在し、その前は香港に 6 日間滞在していた。被験者の報告によると、嘔吐及び中等度の両側腹部痛のエピソードが 1 回あった。評価と治療のため被験者は入院した。胸部 X 線検査により、心拡大及び右下葉上区内に浸潤影並びに右側にわずかな胸水が検出された。右肺はクリアーであった。尿培養並びに好気性及び嫌気性血液培養の結果は陰性であった。静注 benzylpenicillin 1.2 g 1 日 4 回及び経口 doxycycline 100 mg（2015 年 1 月 2 日、経口 amoxicillin 975 mg/clavulanic acid 125 mg 1 日 2 回に切り替えられた）の投与が行われた。神経障害性疼痛の治療のため、carbamazepine が増量され、oxycodone/naloxone 5 mg 及び Fentanyl（必要に応じ）の投与が開始された。臨床検査結果は、赤血球数 4.45×10^{12}/L（正常範囲：4.50～5.70×10^{12}/L）、リンパ球数 0.9×10^{9}/L（正常範囲：1.2～4.0×10^{9}/L、リン酸塩 0.62 mmol/L（正常範囲：0.75～1.50 mmol/L）、アルブミン 34 g/L 及び 32 g/L（正常範囲：35～50 g/L）、C 反応性タンパク 87.6 mg/L 及び 104.8 mg/L（正常範囲：<5.0 mg/L）であった。

2015 年 1 月 1 日、赤血球数は 4.28×10^{12}/L、ヘマトクリットは 0.39 L/L（正常範囲：0.40～0.50 L/L）、リンパ球数は 0.7×10^{9}/L、重炭酸塩は 20 mmol/L（正常範囲：22～29 mmol/L）、C 反応性タンパクは 123.3 mg/L であった。

2015 年 1 月 3 日、C 反応性タンパクは 60.7 mg/L、白血球数は 3.8×10^{9}/L（正常範囲：4.0～11.0×10^{9}/L）、赤血球数は 4.22×10^{12}/L、ヘマトクリットは 0.38 L/L、好中球は 1.1×10^{9}/L（正常範囲：2.0～8.0×10^{9}/L）、リンパ球数は 1.1×10^{9}/L、桿状好中球数は 0.8×10^{9}/L（正常範囲：0.0～0.5×10^{9}/L）であった。同日、経口抗生物質及び経口鎮痛薬を継続するよう指示を受け、被験者は退院した。

2014 年 12 月 28 日、嚥下困難のため被験者は治験薬の服用を中止した。被験者は治験薬の服用を 2015 年 1 月 2 日に再開した。

右下葉肺炎の事象は 2015 年 1 月 8 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には ibuprofen（開始日：19[redacted] 年）、paracetamol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、calcium（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、hyoscine butylbromide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、pregabalin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び carbamazepine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書；既往歴、有害事象及び併用薬 CRF ページ

Amicus 提供：AT1001-012 における SAE （Case ID AMI_80）叙述最終版、AT1001-012 における患者プロファイル最終版

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書（治験責任医師の署名なし）；有害事象及び併用薬 CRF ページ、退院時要約、胸部 X 線検査結果、臨床検査結果

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追跡調査 SAE 報告書（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付クエリー報告書の 1 ページ、既往歴及び AE CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付、1 及び 2 ページ）

被験者番号：098165002

PROTOCOL: AT1001-041 (previously GSK-sponsored study MGM116041)	SITE NUMBER: 098165 SUBJECT ID: 098165002/M-R
Feeder Study: AT1001-011　　Feeder Study Site: 6001　　Feeder Study Subject: 6001-002	
SAE Case ID: AMI_119	Event Term: 尿管結石症（Ureteral Lithiasis）
SAE Start Date: 21 February 2015	SAE Stop Date: 21 February 2015

疲労（発現：19[redacted] 年）、寒冷及び熱不耐（cold and heat intolerance）（発現：19[redacted] 年）、蛋白尿（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、腹痛（発現：20[redacted] 年）、渦巻き状角膜（cornea verticillata）（発現：20[redacted] 年）、多汗症（hyperhydrosis）（発現：20[redacted] 年）、耳鳴（発現：20[redacted] 年）及び被角血管腫（発現：20[redacted] 年）を含むファブリー病歴を有する 5[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型：P293T）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した［AT1001-041（以前 GSK 社が治験依頼者を務めた MGM116041 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験依頼者が GSK 社から Amicus 社に変更された）］。

本試験の期間中、2013 年 5 月 20 日に重篤な有害事象の甲状腺結節が、2014 年 1 月 29 日に重篤な有害事象の甲状腺乳頭癌が発現した（Case ID AMI_99）。治験担当医師は、事象と治験薬の関連性は低いと判定した。甲状腺結節の事象は 2014 年 1 月 29 日に回復し、甲状腺乳頭癌 の事象は 2014 年 2 月 19 日に回復した。

被験者の既往歴には、回転性めまい（不明～20[redacted] 年）、サルファ剤アレルギー（sulfa allergy）（発現：19[redacted] 年）、動悸（発現：20[redacted] 年）、朝の咳（morning cough）（発現：20[redacted] 年）、ブドウ糖不耐性（glucose intolerance）（発現：20[redacted] 年）、左前十字靭帯損傷（left anterior cruciate ligament injury）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、間欠的な頭痛（intermittent headache）（発現：20[redacted] 年）、胸やけ（pyrosis）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、不完全右脚ブロック（incomplete right bundle branch block）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、H1N1 インフルエンザ（H1N1 flu）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、労作性呼吸困難（exertional dyspnea）（発現：20[redacted] 年）、右手の間欠的なしびれ感（intermittent right hand numbness）（発現：20[redacted] 年）、不安（20[redacted] 年～20[redacted] 年）及び第一度房室ブロック（first degree AV block）（発現：20[redacted] 年）も含まれていた。被験者は、20[redacted] 年に診断された線維腫のため、20[redacted] 年[redacted] 月に子宮摘出及び卵巣摘除を受けた。被験者には甲状腺癌の家族歴があった。

本試験の参加期間中、非重篤な有害事象のくしゃみ、咽喉乾燥、肝嚢胞、夜間の下肢痙攣（nocturnal leg cramps）、ブドウ糖不耐性の悪化（worsening glucose intolerance）（糖尿病）、左水腎症（left hydronephosis）、間欠的な高血圧（intermittent hypertension）及び血尿（hematuria）が発現し、これらは事象発現時も継続中であった。また、有害事象の尿管結石症（ureteral lithiasis）も発現した（2015 年 1 月 23 日～2015 年 2 月 20 日）。

現試験（AT1001-041）参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相二重盲検プラセボ対照試験（AT1001-011）に参加していた。被験者は本剤群にランダム化され、治験薬の初回投与日は 2010 年 10 月 26 日であった。被験者は先行試験を完了し、治験薬

の最終投与日は 2012 年 10 月 29 日であった。現試験における初回投与日は 2012 年 10 月 31 日であった。

先行試験（AT1001-011）に参加中、有害事象のうつ病、集中力欠如（loss of concentration）及び右手の間欠的なしびれ感（intermittent right hand numbness）が発現し、これらは試験終了まで継続した。

2015 年 1 月 23 日、腹部及び骨盤の超音波検査が施行された。先に 2013 年 5 月 20 日に行った超音波検査の結果と比較し、軽度の左水腎症（右腎の見かけは正常でった）及び良性の単純性嚢胞（11×13 mm、以前確認されている）が検出された。胆嚢に結石はなく、大動脈の大きさは正常であった。胆管に拡張は見られなかった。膵臓及び脾臓は正常であった。腎周囲に遊離体液は見られなかった。骨盤の検査では、膀胱のエコー像は正常であった。遠位尿管に拡張は見られなかった。子宮摘出が確認され、付属器に病変は見られなかった。

2015 年 2 月 4 日、腹部及び骨盤の CT スキャンが施行され、尿管膀胱移行部から約 1 cm の位置に結石 1 個が検出された。

2015 年 2 月 19 日、腹部及び骨盤の CT スキャンが再度実施された。2015 年 2 月 4 日のスキャンと比較し、尿管膀胱移行部から約 1 cm の位置に 2×3 mm の結石 1 個が検出された（位置に変化なし）。水腎症は中等度で、進行していた。左腎臓は浮腫状で、腎周囲脂肪の浸潤が見られた。他に視認できる結石はなかった。残りの検査は先に行った 2015 年 2 月 4 日のスキャンと同程度であった。

2015 年 2 月 20 日、被験者は、腹痛を呈して救急処置室を訪れた。2015 年 2 月 21 日（現試験 Day 844、本剤投与 Day 1580）、疼痛は継続しており、尿管結石症（ureteral lithiasis）と診断され、結石除去のため手術が行われた。気管挿管のため fentanyl、rocuronium bromide 及び lidocaine が投与され、全身麻酔導入のため propofol 及び succinylcholine が投与された。予防的に dexamethasone と cefazolin が投与された。悪心及び嘔吐予防のため ondansetron HCL dehydrate が投与され、術後疼痛のため hydromorphone が投与された。

治験薬の投与は、手術のため 2015 年 2 月 21 日に中断された。

尿管結石症の事象は 2015 年 2 月 21 日に回復した。

2015 年 2 月 22 日、被験者は退院した。2015 年 2 月 24 日、被験者は仕事に復帰した。2015 年 9 月 14 日、治験担当医師は、今回の入院に関する退院時要約は利用できないことを確認した。

本事象発現時の併用薬には clonidine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、levothyroxine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、atorvastatin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、lidocaine（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、triamcinolone（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、indomethacin（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、hydromorphone（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び diphenhydramine（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連性は低いと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書；試験コーディネーターの署名入り追跡調査 SAE 報告書；手術報告書、腹部－骨盤心エコー及び CT スキャン（フランス語）；既往歴、併用薬及び AE CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した手術報告書、腹部－骨盤心エコー及び CT スキャンの英訳

注：更新なし、更新には 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に発行されたクエリーの完了が必要

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した SAE 報告書の 5 ページ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り）、既往歴及び AE CRF ページ

注：更新は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した翻訳に組み込む

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：試験コーディネーターの署名入り完了クエリー報告書

注：更新なし、回答の確認と治験責任医師の署名が必要

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領したクエリー報告書（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り電子メール通信記録及び AE CRF ページの修正

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り電子メール通信記録

被験者番号：095975008

PROTOCOL: AT1001-041 (previously GSK-sponsored study MGM116041)	SITE NUMBER: 095975 SUBJECT ID: 095975008/JAB
Feeder Study: AT1001-012　　Feeder Study Site: 2001　　Feeder Study Subject: 2001-1002	
SAE Case ID: AMI_121	Event Term: ラップバンド機能不良（Malfunctioning Lap Band）
SAE Start Date: 09 March 2015	SAE Stop Date: 10 March 2015

難聴（hearing loss）（発現：不明）、軽い僧帽弁逆流（mitral regurgitation）（発現：不明）、洞性徐脈（発現：不明）、間欠的な胸痛（intermittent chest pain）（原因不明、発現：不明）、被角血管腫（発現：不明）、蛋白尿（発現：不明）、うつ病（発現：不明）、熱及び寒冷不耐症（heat and cold intolerance）（発現：不明）、低体温（low body temperature）（正常：97°F）（発現：不明）、間欠的な低血圧（intermittent hypotension）（発現：不明）、軽度三尖弁逆流（tricuspid valve regurgitation）（発現：不明）、軽度大動脈弁逆流症（aortic regurgitation）（発現：不明）、間欠的な狭心症（intermittent angina pectoris）（発現：不明）、無汗症（発現：不明）、間欠的な回転性めまい（intermittent vertigo）（発現：不明）、間欠的な筋痙攣（intermittent muscle cramps）（足指及び手、発現：不明）、不安（発現：不明）、記憶喪失（memory loss）（発現：不明）、線維筋痛（発現：不明）、慢性疲労（chronic fatigue）（発現：不明）、渦巻き状角膜（corneal whorls）（発現：不明）、腕の間欠的なピリピリ感（intermittent tingling in arms）（発現：不明）、血管痙攣（発現：不明）、内皮細胞機能不全（発現：不明）、駆出率を保った心不全（heart failure with preserved ejection fraction）（発現：不明）、先端異常感覚（acroparesthesia）（発現：19[redacted] 年）、孤立性異所性上室興奮（isolated supraventricularectopy）（発現：20[redacted] 年）及び非特異的 T 波異常（non-specific T-wave abnormality）（発現：20[redacted] 年）を含むファブリー病歴を有する 6[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型：D55V/Q57L）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した［AT1001-041（以前 GSK 社が治験依頼者を務めた MGM116041 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験依頼者が GSK 社から Amicus 社に変更された）］。

被験者の既往歴には、呼吸困難（斜面又は階段を歩く際、発現：不明）、高血圧（発現：不明）、浮腫（edema）（発現：不明）、慢性尿路感染（chronic UTI）（発現：不明）、不眠症（発現：不明）、関節痛（joint pain）（発現：不明）、背部痛（発現：不明）、頸椎椎間板ヘルニア（herniated neck discs）（C2-C3、C3-C4、C4-C5；発現：不明）、椎間板の脱水（dehydration）L5-S1（発現：不明）、胃食道逆流（gastroesophageal reflux）（発現：不明）、臍傍ヘルニア（paraumbilical hernia）（発現：不明）、耳鳴（発現：不明）、近視（near sighted）（発現：不明、Lasix 投与）、病的肥満（morbid obesity）（発現：19[redacted] 年）、虫垂炎（発現：19[redacted] 年）、胆石（gall stone）（発現：不明）、間欠的な副鼻腔感染（sinus infection）（発現：20[redacted] 年）、ingrown toenail（内反趾爪）（発現：20[redacted] 年）、左足指のつめ低形成（hypoplastic left toenail）（発現：20[redacted] 年）、間欠的な浮動性めまい発作（intermittent dizzy spells）（発現：20[redacted] 年）、間欠的な頭痛（intermittent headache）（発現：20[redacted] 年）、変形性関節症（発現：20[redacted] 年）、脊椎症

（spondylosis）（発現：20[redacted] 年）、脊椎のびまん性脱灰（diffuse demineralization of the spine）（発現：20[redacted] 年）、脊椎関節炎の変性（arthritic degeneration of spine）（L3-4、L4-5、L5-S1）（発現：20[redacted] 年）、中等度椎間板狭窄（disc narrowing）L5-S1（発現：20[redacted] 年）、睡眠時無呼吸（sleep apnea）（発現：20[redacted] 年）、白内障摘出術後の近視再発（near sighted reoccurrence following cataract removal surgery）（発現：20[redacted] 年）、ビタミン D 欠乏（発現：20[redacted] 年）、左膝半月板断裂（torn meniscus left knee）（発現：20[redacted] 年）、白内障（発現：不明、摘出 20[redacted] 年）、治癒した腹部術後瘢痕（healed abdominal scarring from surgery）（発現：20[redacted] 年）、閉経（発現：20[redacted] 年）、間欠的な低脈拍（intermittent low pulse）（発現：20[redacted] 年）、再発左耳痛（recurrent earaches in left ear）（発現：20[redacted] 年）、慢性頭痛（chronic headache）（発現：20[redacted] 年）及び間欠的な悪心（intermittent nausea）（発現：20[redacted] 年）も含まれていた。

また、19[redacted] 年に胆嚢切除、20[redacted] 年に臍傍ヘルニア修復（paraumbilical hernia repair）、20[redacted] 年に体重増加治療のためラップバンド挿入も行われていた。

本試験の参加期間中、間欠的で強力な／激しい心拍（intermittent strong/hard heart beats）、間欠的な酵母感染（intermittent yeast infection）、左季肋部圧痛（tenderness in left hypochondrial region）、腹部挫傷（abdominal bruising）及び裂孔ヘルニア（hiatal hernia）が発現し、これらは事象発現時も継続中であった。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相試験（AT1001-012）に参加していた。この試験において、被験者は、本剤投与開始又は現行の ERT 継続（投与期間 18 ヵ月）にランダム化された。18 ヵ月後、全ての被験者に対し、更に 12 ヵ月間（任意の継続投与期間）、本剤を継続する選択肢又は本剤に切り替える選択肢が与えられた。本被験者は ERT 群にランダム化された。試験における ERT の初回投与日は 2011 年 12 月 12 日であった。任意の継続投与における非盲検 migalastat の初回投与日は 2012 年 9 月 4 日であった。被験者は先行試験を完了し、治験薬の最終投与日は 2015 年 2 月 16 日であった。現試験における初回投与日は 2015 年 2 月 18 日であった。

AT1001-012 試験の期間中、2013 年 2 月 17 日に重篤な有害事象のラップバンドの動作不良（Malfunctioning Lap Band）が発現した（Case ID AMI_72）。この事象は 2013 年 3 月 18 日に回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なしと判定した。

2015 年 3 月（正確な日付の確認できず）、食事摂取量の制限がなくなっていたことから、装着中のラップバンドの交換が必要と思われた。動作不良のラップバンドを取り除くため外来腹腔鏡手術のスケジュールが組まれ、新品に交換された。被験者の保険の対象範囲に制限があるため、外来で腹腔鏡手術を行うことが決められた。

2015 年 3 月 9 日（現試験 Day 21、治験薬投与通算 Day 1184）、被験者は手術のため入院した。全身麻酔下で、古いラップバンドが取り除かれ、新しいリードとシステムに交換された。手術中、中規模の裂孔ヘルニアを露出させるため食道胃接合部を覆う腹膜が切開された。食道胃接合部の完全切開によりヘルニアが縮小された。後下腿修復は完了した。食道胃接合部は閉鎖され、これにより食道が引き下げられた。AP 標準バンドは食道胃接合部の高さで装着され、次いで前下腿が縫合されて、裂孔はうまく閉鎖された。腹腔内にはバンドが留置された。手術から 2～3 時間後に行ったバリウム検査では、バンド部を通過する良好な流れが確認され、血管外漏出は見

られなかった。バンドと胃の位置は見かけ上良好であり、これより裂孔ヘルニアの修復は良好であることが示された。手術の忍容性は良好で、合併症は認められなかった。2015 年 3 月 10 日、状態は良好で、被験者は退院した。退院時の処方薬には hydrocodone liquid 及び Zofran が含まれた。被験者は 2015 年 3 月 20 日に実施医療機関を受診し、切開について治験担当医師が診察した。

治験薬に関する処置はなかった。

ラップバンド動作不良の事象は 2015 年 3 月 10 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には amlodipine（開始日：不明）、cyclobenzaprine（開始日：不明）、hydrocodone（開始日：不明）、naproxen 及び esomeprazole（開始日：不明）、hydrocodone and acetaminophen（開始日：不明）、ondansetron（開始日：不明）、acetaminophen（開始日：20[redacted] 年）、Cosamin DS（開始日：20[redacted] 年）、furosemide sodium（開始日：20[redacted] 年）、calcium carbonate、炭酸 magnesium、magnesium trisilicate（開始日：20[redacted] 年）、aluminium hydroxide gel、magnesium hydroxide、simeticone（開始日：20[redacted] 年）、sucralfate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、tramadol hydrochloride（開始日：20[redacted] 年）、colecalciferol（開始日：20[redacted] 年）、zolpidem tartrate（開始日：20[redacted] 年）、esomeprazole magnesium（開始日：20[redacted] 年）、benzonatate（開始日：20[redacted] 年）、mupirocin（開始日：20[redacted] 年）、oxygen（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、lisinopril（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、multivitamins（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、alprazolam（開始日：20[redacted] 年）、pregabalin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び acetylsalicylic acid（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なし、基礎疾患の肥満に関連性ありと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書

追跡調査報告書受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、退院時要約

追跡調査報告書受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、既往歴、併用薬及び AE CRF ページ

注：更新なし：受領データは叙述に影響なし、既往歴の情報は不完全

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：既往歴 CRF ページ

注：更新内容には 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した併用薬及び AE 情報が含まれる

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

被験者番号：98240001

PROTOCOL: AT1001-041 (previously GSK-sponsored study MGM116041)	SITE NUMBER: 098240 SUBJECT ID: 98240001/MAM
Feeder Study: AT1001-011　　Feeder Study Site: 2006　　Feeder Study Subject: 2006-001	
SAE Case ID: AMI_124	Event Term: 両側性肺炎（Bilateral Pneumonia）
SAE Start Date: 03 April 2015	SAE Stop Date: 10 April 2015

ファブリー病歴を有する 7[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型：R112H）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した［AT1001-041（以前 GSK 社が治験依頼者を務めた MGM116041 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験依頼者が GSK 社から Amicus 社に変更された）］。

本試験の期間中、2013 年 3 月 30 日に重篤な有害事象の下葉肺炎（lower lobe pneumonia）が発現した（Case ID AMI_90）。この事象は 2013 年 4 月 8 日に回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なしと判定した。また、重篤な有害事象の裂孔ヘルニア（hiatal hernia）（Case ID AMI_110）も 2014 年 6 月 20 日に発現した。この事象は 2014 年 6 月 27 日に回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なしと判定した。

被験者はの既往歴には、右人さし指遠位指節間関節炎（right index finger distal interphalangeal joint arthritis）（不明～20[redacted] 年）、喘息（発現：不明）、右人さし指中手指節関節滑膜炎（synovitis）（不明～20[redacted] 年）、環境アレルギー（environmental allergy）（発現：不明）、筋線維萎縮（muscle fiber atrophy）（発現：不明）、喘息様気管支炎（asthmatic bronchitis）（19[redacted] 年～不明）、先端異常感覚（acroparesthesia）（発現：19[redacted] 年）、甲状腺機能低下症（発現：19[redacted] 年）、貧血（anemia）（発現：19[redacted] 年）、不応性胃食道逆流性疾患（recalcitrant gastroesophageal reflux disease）（19[redacted] 年～20[redacted] 年）、レイノー現象（発現：19[redacted] 年）、右人さし指の小結節（19[redacted] 年～19[redacted] 年）及び左人さし指の小結節（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、膀胱瘤及び直腸瘤による子宮摘出（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、腱炎（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、片頭痛（migraine headache）（ホルモン性、19[redacted] 年～不明）、副鼻腔感染（sinus infection）（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、両側白内障（bilateral cataracts）（19[redacted] 年～20[redacted] 年）、高血圧（19[redacted] 年～20[redacted] 年）、不安（発現：19[redacted] 年）、腰痛（low back pain）（発現：19[redacted] 年）、耳鳴（発現：20[redacted] 年）、COPD（COPD）（発現：20[redacted] 年）、非定型マイコバクテリア肺疾患（atypical mycobacterial lung disease）（発現：20[redacted] 年）、右中手指節関節の滑膜切除（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、ポリープ（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、肺結節（pulmonary nodule）（発現：20[redacted] 年）、右鼠径ヘルニア（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、直腸出血（rectal bleeding）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、右声帯不全麻痺（20[redacted] 年～不明）、顔面痛（2004- UNK）、境界部皮膚炎（interface dermatitis）（発現：20[redacted] 年）、炎症性多発性関節炎（inflammatory polyarthritis）（発現：20[redacted] 年）、左鼠径ヘルニア（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、帯状疱疹（20[redacted] 年～20[redacted] 年、20[redacted] 年～20[redacted] 年）、血小板増加症（発現：20[redacted] 年）、膝痛（knee pain）（発現：20[redacted] 年）、カンジダ症（thrush）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、リウマチ性多発筋痛（polymyalgia rheumatica）（発現：20[redacted] 年）、慢性咳嗽（chronic cough）（発現：20[redacted] 年）、左鼠径部ヘルニア縫合（inguinal herniorrhaphy）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、痔核か

らの直腸出血（rectal bleeding from hemorrhoids）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、直腸ポリープ（polyp of rectum）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、第 3 中足骨のストレス骨折（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、嚥下障害（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、左足全中足骨の骨頭部以下の切除（excision of all less metatarsal heads left foot）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、大腸腺腫（adenoma of colon）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、左脛骨扁平上皮癌の切除（excision squamous cell carcinoma left tibia）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、肺炎（20[redacted] 年～20[redacted] 年、20[redacted] 年～20[redacted] 年）、気道のセラチア感染（serratia infection of airways）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、両側足首痛（ankle pain）（発現：20[redacted] 年）、左慢性中足骨痛（chronic metatarsalgia）（発現：20[redacted] 年～20[redacted] 年）、扁平上皮癌（左脛骨：20[redacted] 年～20[redacted] 年、右脛骨：20[redacted] 年～20[redacted] 年）、左足首腫脹（swelling left ankle）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、気管支拡張症（20[redacted] 年～20[redacted] 年、20[redacted] 年～20[redacted] 年）、Nissen 噴門形成術（nissen fundoplication）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、左中鼻甲介の切除（resection left middle turbinate）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、左バニオン切除術（bunionectomy）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、左腎の腎嚢胞（renal cyst left kidney）（発現：20[redacted] 年）、虚血性壊死（avascular necrosis）（発現：20[redacted] 年～20[redacted] 年）、疲労（発現：20[redacted] 年）、骨粗鬆症（発現：20[redacted] 年）、変形性関節症（発現：20[redacted] 年）、右股関節形成（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、高カルシウム血症（発現：20[redacted] 年）、右第 4 近位指節間関節置換（right 4th pip joint replacement）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）及び右ふくらはぎ扁平上皮癌の切除（excision squamous cell carcinoma right calf）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）が含まれていた。被験者は元喫煙者であり、1.5 箱/日を 25 年間喫煙した（中止：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。注目すべき家族歴は結腸癌、肺癌、心疾患及び高血圧である。

また、AT1001-041 の試験期間中、非重篤な有害事象の疲労の増悪（exacerbation of fatigue）、皮膚病変、間欠的な便秘（intermittent constipation）及び気管気管支炎が発現し、これらは事象発現時にも継続していた。

現試験（AT1001-041）参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相二重盲検プラセボ対照試験（AT1001-011）に参加していた。本被験者は migalastat 群にランダム化された。治験薬の初回投与日は 2010 年 8 月 20 日であった。被験者は先行試験を完了し、治験薬の最終投与日は 2012 年 8 月 9 日であった。現試験における初回投与日は 2012 年 8 月 11 日であった。

AT1001-011 試験の試験期間中、2012 年 2 月 7 日に重篤な有害事象の気胸（Case ID AMI_49）が発現した。この事象は 2012 年 2 月 14 日に回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なしと判定した。

また、AT1001-011 の試験期間中、非重篤な有害事象の右耳輪病変（right helix lesion）、鵞口瘡（oral thrush）、肺ノカルジア症（pulmonary nocardiosis）、気管支拡張症、右上腹部痛（right upper quadrant pain）、右膝上部皮膚病変（right upper knee skin lesion）、足の先端異常感覚増悪（exacerbation of acroparesthesias of feet）及び疲労の増悪（exacerbation of fatigue）が発現し、これらは試験終了まで継続した。

2015 年 4 月 2 日、咳嗽、胸痛及び息切れを含むインフルエンザ様症状のため被験者は一時診療従事者を受診した。咳嗽増加と胸部うっ血（喀痰喀出なし）が見られた。被験者は、前の晩、心房細動の発現を感じたが、回復した（2015 年 4 月 2 日の既往歴及び医師評価／診察報告書に記述あり）と報告した。被験者は、過去 2 日間、あまり食事を摂っておらず、脱力とめまいを感

じたと報告した。また、被験者は、その週の初めに時おり主観的感覚として発熱、頭痛及び筋肉痛を覚えたが、これらの症状は改善したとも報告した。被験者は、寝汗、悪寒、体重減少、横臥位での逆流、腹痛又は悪心／嘔吐を否定した。時々、一貫性のない嚥下障害の症状が見られた。被験者はインフルエンザワクチンの接種を受けており、呼吸器ウイルスパネルスワブの培養結果は陰性であった。酸素負荷はわずかな低下が見られたのみであった。病院が紹介され、低酸素血症の検査、COPD の増悪及び症状治療のため入院した。

2015 年 4 月 3 日に行われた胸部 X 線検査（正面及び側面）により、左右の心縁を覆い隠す両側性気腔疾患が新規に検出され、2014 年 11 月 13 日に行った類似検査との比較により、側面画像では、後底部に浸潤性変化が見られた。結果は両肺底部の肺炎及び COPD と一致した。治験担当医師は、胸部 X 線検査結果には心拡大存在への言及が含まれるが、被験者の記録にはなにも記述がなく、最新の心エコー検査結果は正常であった（結果の写しは提供されず）。同日行われた CT スキャン（造影剤なし）と 2015 年 1 月 23 日の CT スキャンを比較した結果、顕著な両側下葉の粘液栓を含む、気腔陰影の広範な進行が検出され、下葉がより悪化しているが上葉にも病変が見られた。上葉に中等度で顕著な小葉中心性肺気腫が再び見られた。意義のある胸水、アデノパシー、あるいは肺門又は縦隔腫瘤のエビデンスは見られなかった。治験担当医師は、食道胃接合部に存在した術後変化が 2014 年 6 月に報告のあった重篤な有害事象の裂孔ヘルニアに起因することを確認した。2015 年 4 月 4 日に行われた心電図検査によると心拍数は 53 bpm であった。

2015 年 4 月 5 日、病院スタッフの報告によると、被験者の心拍数は一晩中 30 台であったが（打ち出しは未入手）、症状は認められなかった。被験者の報告によると、息切れは改善し、ここ数日間よりも深呼吸がうまくできると感じた。咳嗽は乾性のままであった。徐脈を除き理学的検査に問題は特になかった。

2015 年 4 月 6 日、9 時 31 分に行われた心電図検査により洞性徐脈の持続が検出されたが、心室レートは 56 bpm を示し、2015 年 4 月 5 日 8 時 28 分に行われた心電図検査との比較では 18 bpm の上昇を示した（四肢リードの逆装着が 2015 年 4 月 6 日に確認された）。胸部 X 線検査（正面及び側面）を再び行った結果、肺底部及び右肺上葉に気腔の斑状浸潤が検出されたが、これは過去 3 日間にわずかな改善が見られた。肺門周囲の気管支壁に軽度の肥厚が見られ、これは気管支炎と COPD の続発症に一致した。胸水、血管のうっ血又は気胸を示すエビデンスは見られなかった。同日行われたコップを用いた嚥下機能試験では、薄いとろみ水がわずかな分量で間欠的に透過したが、その後の複数回の嚥下中には認められなかった。誤嚥はなかった。被験者に熱はなく、息切れは軽減し、喀出は見られなかった。

2015 年 4 月 8 日、経口ステロイド剤（prednisolone 60 mg 連日）に切り替えられた。気管支鏡検査が問題なく実施された。気管支洗浄液の培養により、ciprofloxacin に中等度感受性の pseudomonas が検出された。マイコバクテリアスメア及び真菌スメアの培養結果は本報告時点では判明していないことが確認された。

2015 年 4 月 10 日、やはり熱はなく、酸素飽和度は 93%であった。軽度呼吸困難及び乾性咳嗽が見られた。理学的検査に問題は見られなかった。2015 年 4 月 2 日、静注 moxifloxacin 400 mg が投与され、2015 年 4 月 3 日、静注 cefepime 1 g の 1 日 2 回、7 日間投与に切り替えられた。ま

た、静注 methylprednisolone 及び気管支拡張噴霧薬（fluticasone/salmeterol、albuterol/ipratropium）も投与された。2015 年 4 月 10 日、ciprofloxacin を 14 日間投与し、prednisolone 60 mg を 5 mg まで徐々に減量するよう指示が与えられ、被験者は退院した。

2015 年 4 月 2 日に治験薬の投与が一時的に中断され、4 月 12 日に再開された。

両側性肺炎の事象は 2015 年 4 月 10 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には mometasone furoate（開始日：19[redacted] 年）、azelastine HCl（開始日：19[redacted] 年）、Advair Diskus（開始日：20[redacted] 年）、doxepin（開始日：20[redacted] 年）、montelukast sodium（開始日：20[redacted] 年）、paracetamol（開始日：20[redacted] 年）、nystatin（開始日：20[redacted] 年）、hydroxychloroquine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、folic acid（開始日：20[redacted] 年）、guiafenesin（開始日：20[redacted] 年）、Asmanex twist 吸入器（開始日：20[redacted] 年）、levothyroxine（開始日：20[redacted] 年）、magnesium oxide（開始日：20[redacted] 年）、bepotastine besilate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、denosumab（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、levocetirizine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、clotrimazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、omalizumab（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、sodium bicarbonate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、salbutamol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、urea ointment（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、darbepoetin alfa（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、macrogol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、metoprolol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び pantoprazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なし、基礎疾患の喘息、COPD 及び気管支拡張症と関連性ありと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：CPT 電子メール：事象の通知

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：SAE 報告書（治験責任医師の署名は提供されず）

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した SAE 報告書の 5 ページ及び治験責任医師の署名

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りクエリー完了、退院時要約、経過記録、既往歴、併用薬及び AE CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りクエリー完了；EKG、胸部 X 線、CT スキャン及び嚥下機能試験の結果；経過記録；既往歴及び医師評価／診察報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りクエリー完了

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に修正したクエリー報告書（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）を再び完了（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り）

被験者番号：98132008

PROTOCOL: AT1001-041 (previously GSK-sponsored study MGM116041)	SITE NUMBER: 098132 SUBJECT ID: 98132008/B-J
Feeder Study: AT1001-011　　Feeder Study Site: 4001　　Feeder Study Subject: 4001-014	
SAE Case ID: AMI_125	Event Term: 肝梗塞（Liver Infarction）
SAE Start Date: 09 October 2014	SAE Stop Date: Ongoing

ファブリーニューロパチー（Fabry neuropathy）（発現：不明）、耳鳴（発現：19[redacted] 年）、便習慣障害（bowel habit disturbance）（発現：19[redacted] 年）、回転性めまい（発現：20[redacted] 年）、PR 間隔短縮（short PR interval）（発現：20[redacted] 年）、右耳の軽度難聴（hearing loss）（発現：20[redacted] 年）及び軽度蛋白尿（発現：20[redacted] 年）を含むファブリー病歴を有する 6[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型：I117S）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した［AT1001-041（以前 GSK 社が治験依頼者を務めた MGM116041 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験依頼者が GSK 社から Amicus 社に変更された）］。

本試験の期間中、重篤な有害事象の髄膜腫悪化（worsening meningioma）（Case ID AMI_122）が発現した。右後 S 状静脈洞開頭（right retrosigmoid craniotomy）及び髄膜腫切除後、この事象は 2014 年 7 月 14 日に回復した；治験担当医師は事象と治験薬との関連性なしと判定した。また、重篤な有害事象の転移を伴う乳癌（Case ID AMI_112）も 2014 年 8 月に発現し、そのため被験者は 2014 年 11 月 10 日に死亡した。治験担当医師は事象と治験薬に関連性なしと判定した。

被験者の既往歴には、amoxicillin アレルギー（amoxicillin allergy）（発現：不明）、不眠症（発現：不明）、子宮内膜症（不明～19[redacted]）、急性腰部肉離れ（acute lumbar strain）（19[redacted] 年～不明）、子宮摘出（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、乳房組織の粘液嚢胞（mucoid cysts in breast tissue）（発現：20[redacted] 年）、乳腺線維腺腫（breast fibroadenoma）（発現：20[redacted] 年）、不安（発現：20[redacted] 年）、右後頭蓋窩髄膜腫（right posterior fossa meningioma）（発現：20[redacted] 年）、間欠的な高血圧（intermittent hypertension）（発現：20[redacted] 年）、乳酸脱水素酵素増加（elevated lactate dehydrogenase）（発現：20[redacted] 年）、高コレステロール血症（発現：20[redacted] 年）及び軽い頸椎の椎間板膨隆（minor disc bulges in the cervical spine）（発現：20[redacted] 年）も含まれていた。被験者は元喫煙者であった（たばこ 6 本/日、19[redacted] 年～19[redacted] 年）。母方のおばは 60 歳代で乳癌に罹患し、母方のいとこは 40 歳代で乳腺腫瘍（可能性）に罹患した。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相二重盲検プラセボ対照試験（AT1001-011）に参加していた。被験者はプラセボ群にランダム化された；初回投与日は 2011 年 10 月 21 日、非盲検での本剤の初回投与日は 2012 年 4 月 10 日であった。被験者は先行試験を完了し、治験薬の最終投与日は 2013 年 10 月 8 日であった。現試験における初回投与日は 2013 年 10 月 10 日であった。

AT1001-011 試験の試験期間中、非重篤な有害事象の間欠的な頭痛（intermittent headache）が発現し、これは試験終了時及び事象発現時に継続していた。

2014 年 10 月 9 日、担当腫瘍医による追跡調査来院において［乳房切除後、ER+、PR、HER2+ Grade III 浸潤癌（型は不明）と診断後の 2014 年 8 月 28 日に施行］、被験者は、右上腹部に向け側方性に放散する心窩部痛（epigastric pain）の新規発現を報告した。

腹痛の検討を行うため 2014 年 10 月 14 日から 10 月 20 日まで被験者は入院した。CT スキャンにより不明瞭な肝病変が検出された。診断（転移又は虚血／梗塞）を確認するため腹部／肝臓 MRI が 2014 年 10 月 16 日に施行された。結果は、壊死領域と拡散の変化を伴う多様な程度の混在する肝梗塞であった。根底にある腫瘤は確認されなかった。左門脈に、完全閉塞又はほぼ完全な閉塞が疑われる顕著な狭窄が見られた。肝機能検査は軽度異常のままであった。膵臓及び腎臓の見た目は正常であった。肝門部リンパ節腫脹（porta hepatitis lymphadenopathy）又は脾腫を示すエビデンスは得られなかった。

2014 年 10 月 24 日、錯乱及び激越を含む全身状態の悪化並びに鎮痛剤の必要性が上がったため被験者は再び入院した。被験者の状態は悪化し続け、2014 年 11 月 8 日、被験者は、緩和ケアでホスピスに移るため退院した。退院時要約には、右上腹部痛（right upper quadrant pain）の診断と肝梗塞（liver infarction）の印象が含まれた。ホスピスに向けた退院時の投与薬剤には Laxsol、nortriptyline、Fortijuice、fondaparinoux、clonazepam、oxycodone、metoclopramide、Tazocin（静注）、生理食塩水、dexamethasone（静注）、pantrozole 及び methadone、gabapentin、morphine sulfate、omeprazole（静注）並びに diazepam が含まれていた。被験者は、併用薬として zoplicone 及び cilazapril の投与も継続する予定であった。被験者は転移を伴う乳癌のため 2014 年 11 月 10 日に死亡した。

治験薬の最終投与日は確認できていないが、治験担当医師は 2014 年 10 月 20 日から 10 月 24 日の間と推定した。.

肝梗塞の事象は、死亡時にも継続していた。

本事象発現時の併用薬には ibuprofen（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月）、zopiclone（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月）、cilazapril（20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月）及び diazepam（20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：SAE 報告書；既往歴、併用薬及び AE CRF ページ；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の脳 MRI 結果、退院時要約（入院：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に Case ID AMI_112 について受領したサポート文書：組織検査報告書、乳腺外科医通信記録、腹部 CT 結果、乳房切除結果、腫瘍内科医通信記録、経過記録、腹部／肝臓 MRI 結果、脳神経外科医通信記録：髄膜腫、髄膜腫切除報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した初回 SAE 報告書、消失日と転帰の修正

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

被験者番号：098132004

PROTOCOL: AT1001-041 (previously GSK-sponsored study MGM116041)	SITE NUMBER: 098132 SUBJECT ID: 098132004
Feeder Study AT1001-011　　Feeder Study Site: 4001　Feeder Study Subject: 4001-004	
SAE Case ID: AMI_126	Event Term: 心房細動再発（Re-occurrence of Atrial Fibrillation）
SAE Start Date: 28 April 2015	SAE Stop Date: 01 May 2015

嗜眠（発現：不明）；悪心（発現：不明）；嘔吐（発現：不明）；胃痛（stomach aches）（発現：不明）；ファブリーニューロパチー（Fabry neuropathy）（発現：19[redacted] 年）；熱不耐（heat intolerance）（発現：19[redacted] 年）；下痢（発現：19[redacted] 年）；発汗減少（decreased sweating）（発現：19[redacted] 年）；腹部膨満感（bloating）（発現：19[redacted] 年）；被角血管腫（発現：19[redacted] 年）；うつ病（発現：20[redacted] 年）；不安（発現：20[redacted] 年）、心房細動（発現：20[redacted] 年）；僧帽弁逸脱（mitral valve prolapse）（発現：20[redacted] 年）；軽度僧帽弁逆流（mitral valve regurgitation）（発現：20[redacted] 年）；軽度両心房拡張（発現：20[redacted] 年）；ファブリー腎症（Fabry nephropathy）（発現：20[redacted] 年）及び軽度三尖弁逆流（tricuspid valve regurgitation）（発現：20[redacted] 年）を含むファブリー病歴を有する 5[redacted] 歳の白人男性（遺伝子型：A156T）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した［AT1001-041（以前 GSK 社が治験依頼者を務めた MGM116041 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験依頼者が GSK 社から Amicus 社に変更された）］。

被験者の既往歴には、枯草熱（hay fever）（季節性、発現：不明）；元喫煙者（former cigarette smoker）（発現：不明～19[redacted]）；時おりの喫煙（occasional cigar smoker）（2～4/週、発現：19[redacted] 年）；心房細動に対する電気的除細動による治療（DC reversion for atrial fibrillation）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）；排尿性失神（micturition syncope）［心房細動（AF）時に単回発現、20[redacted] 年～20[redacted] 年］；不眠症（発現：20[redacted] 年）；眼乾燥（発現：20[redacted] 年）及び心房細動のため DC reversion（DC reversion for atrial fibrillation）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）も含まれていた。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相二重盲検プラセボ対照試験（AT1001-011）に参加していた。本被験者は migalastat 群にランダム化され、初回投与日は 2010 年 6 月 24 日であった。被験者は先行試験を完了し、治験薬の最終投与日は 2012 年 6 月 6 日であった。現試験における初回投与日は 2012 年 6 月 12 日であった。

AT1001-011 試験の期間中、2011 年 9 月 6 日に重篤な有害事象の便秘（Case ID AMI_42）が発現した。この事象は 2011 年 9 月 7 日に回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なしと判定した。

2015 年 4 月 28 日（現試験 Day 1051、治験薬投与通算 Day 1770）、被験者は、実施医療機関に連絡を取り、気分が良くないので試験来院の前倒しを要請した。2015 年 5 月 1 日、心房細動が生じ、被験者は心臓除細動のため入院し、同日、処置成功後、退院した。治験責任医師は、退院時要約が未完成であることを確認した。これ以上の情報は得られていない。

治験薬に関する処置はなかった。

心房細動再発の事象は 2015 年 5 月 1 日に回復した。

本事象発現時に併用薬に関する情報の提供はなく、最終追跡調査情報でも提供されなかった。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なし、被験者のファブリー心筋症と関連性ありと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書；既往歴及び AE CRF ページ（心房細動）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

被験者番号：098132012

PROTOCOL: AT1001-041 (previously GSK-sponsored study MGM116041)	SITE NUMBER: 098132 SUBJECT ID: 098132012/D-B
Feeder Study AT1001-012　　*Feeder Study Site: 4001*　*Feeder Study Subject: 1055*	
SAE Case ID: AMI_127	Event Term: 筋骨格系胸痛 （Musculoskeletal Chest Pain）
SAE Start Date: 11 May 2015	SAE Stop Date: 12 May 2015

ファブリー腎症（Fabry nephropathy）（発現：20[redacted] 年）、軽い乳酸脱水素酵素増加（elevated lactate dehydrogenase）（発現：20[redacted] 年）、軽度の足関節浮腫（発現：20[redacted] 年）、ファブリー心筋症（Fabry cardiomyopathy）（発現：20[redacted] 年）、ファブリーニューロパチー（Fabry neuropathy）（発現：20[redacted] 年）及び聴力低下（decreased hearing）（両耳、発現：20[redacted] 年）を含むファブリー病歴を有する 6[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型：N215S）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した［AT1001-041（以前 GSK 社が治験依頼者を務めた MGM116041 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験依頼者が GSK 社から Amicus 社に変更された）］。

被験者の既往歴には、間欠的な頭痛（intermittent headache）（発現：不明）、ヘリコバクター・ピロリ陽性（positive *heliobacter pylori*）（不明～不明）、二つの良性乳房腫瘤摘出（two benign breast lumps removed）（不明～不明）、子宮摘出（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、老視（発現：19[redacted]）、甲状腺機能低下症（発現：19[redacted]）、間欠的な胸痛（intermittent chest pain）（発現：2001 年）、冠血管造影（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、高血圧（発現：20[redacted] 年）、高コレステロール血症（発現：20[redacted] 年）、ramipril（アレルギー疑い、発現：20[redacted] 年）、血管造影図（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、胆嚢切除（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、痔核（hemorrhoids）（発現：20[redacted] 年）、2 型糖尿病（発現：20[redacted] 年）、気管支拡張症（発現：20[redacted] 年）、胃食道逆流性疾患（gastro-esophageal reflux disease）（発現：20[redacted] 年）及び軽度トロポニン増加（elevated troponin）（発現：20[redacted] 年）も含まれていた。

本試験の参加期間中、胃食道逆流性疾患の悪化（worsening gastro-esophageal reflux disease）が発現し、これは事象発現時にも継続していた。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相試験（AT1001-012）に参加していた。この試験において、被験者は、本剤投与開始又は現行の ERT 継続（投与期間 18 ヵ月）にランダム化された。18 ヵ月後、全ての被験者に対し、更に 12 ヵ月間（任意の継続投与期間）、本剤を継続する選択肢又は本剤に切り替える選択肢が与えられた。本被験者は migalastat 群にランダム化された。AT1001-012 試験における初回投与日は 2012 年 3 月 15 日であった。被験者は両試験期間を完了し、現試験における初回投与日は 2015 年 3 月 27 日であった。

AT1001-012 試験の期間中、2013 年 10 月 8 日に重篤な有害事象の喀血（Case ID AMI_83）が発現した。この事象は 2013 年 10 月 13 日に回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なしと判定した。

2015 年 5 月 11 日（現試験 Day 46、治験薬投与通算 Day 1153）、被験者は、間欠的な左肩痛及び左下部胸痛並びに胸やけ悪化の既往（1 週間）を呈し、かかりつけ開業医のクリニックを受診した。かかりつけ開業医は心電図検査を実施し、2008 年に当該クリニックで実施した心電図検査から変化が生じているのに気付いた。心筋酵素検査のため血液検体が採取され、トロポニン増加が認められた（報告時には値の提供なし）。被験者は地域病院の救急部に救急車で搬送された。救急部において、被験者は、疼痛がぶり返したとスタッフに訴え、glyceryl trinitrate が 1 錠投与された。Glyceryl trinitrate 錠に対する即時有害反応（低血圧、頻脈、浮動性めまい及び蒼白）が発現した。診察のため被験者は冠動脈疾患ケアユニットに入院した。2015 年 5 月 11 日 23 時 25 分、トロポニン I は 0.125 µg/L（基準範囲：0.00～0.05 µg/L）であった。

2015 年 5 月 12 日、トロポニン I は 3 時 30 分が 0.15 µg/L、5 時 50 分が 0.17 µg/L であった。胸部 X 線検査により、軽い底部の無気肺に加え、軽度の慢性気道疾患を示すエビデンスが検出された。肺実質性の腫瘤又は浸潤影は見られなかった。左肋骨横隔膜角の鈍化が見られた（軽度の胸膜肥厚と思われる）。多量の胸水は見られなかった。心臓及び縦隔の外観は正常であった。血清生化学及び脂質は正常範囲内であった。空腹時血糖は 6.2 mmol/L とわずかに高値であった（基準範囲：4.0～6.0 mmol/L）。被験者の状態は安定しており、心電図や血液検査の結果に急性の変化は見られなかった。心臓病チームは、疼痛は筋骨格に起因する化膿性が最も高く、更なる臨床検査の予定はキャンセルされた。また、enoxaparin 及び「血液希釈剤」（詳細不明）も投与された。疼痛がないことを考慮し、2015 年 5 月 12 日、被験者は退院した。治験担当医師は、これ以上の情報がないことを確認した。

治験薬に関する処置はなかったが、入院中、被験者は服薬を行わなかった。

筋骨格系胸痛の事象は 2015 年 5 月 12 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には levothyroxine sodium（開始日：19[redacted] 年）、rabeprazole sodium（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、amlodipine maleate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、aspirin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、atorvastatin calcium（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、candesartan（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、salbutamol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び cholecalciferol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測可能な事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書（治験責任医師の署名なし、因果関係及び重症度は空欄）；退院時要約；臨床検査結果（現在及び過去の結果）；既往歴、AE 及び併用薬 CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した初回 SAE 報告書（治験責任医師署名入り）、因果関係及び重症度完了；既往歴 CRF ページ及び事象 AE ページ更新

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

被験者番号：098132002

PROTOCOL: AT1001-041 (previously GSK-sponsored study MGM116041)		SITE NUMBER: 098132 SUBJECT ID: 098132002 (K-W)
Feeder Study FAB-CL-204 *Feeder Study FAB-CL-205*	*Feeder Study Site: 05* *Feeder Study Site: 05*	*Feeder Study Subject: 0201* *Feeder Study Subject: 4-0201*
SAE Case ID: AMI_128		Event Term: 二腔植込み型除細動器挿入（Insertion of Dual Chamber Implantable Cardioverter Defibrillator）
SAE Start Date: 12 May 2015		SAE Stop Date: 12 May 2015

ファブリー関連疾患の耳鳴（ringing in ears）（発現：不明）、胃痙攣（stomach cramping）及び腹部膨満感（bloating）（発現：不明）、左室肥大（発現：不明）、右脚ブロック（発現：不明）、温度変化不耐性（temperature intolerance）（発現：不明）、温度鎮痛療法（temperature analgesia）（発現：不明）、関節痛（joint pain）（発現：不明）、息切れ（shortness of breath）（発現：不明）、β遮断薬に対する耐性不良（poor tolerance to betablockers）（発現：不明）、蛋白尿（発現：不明）、右中大脳動脈領域の梗塞（right middle cerebral artery territory infarct）（発現：不明）、皮質下グリオーシス（subcortical gliosis）（発現：不明）、二束ブロック（発現：不明）、ファブリー腎症（Fabry nephropathy）（発現：不明）、ファブリーニューロパチー（Fabry neuropathy）（発現：19[redacted]）、一過性脳虚血発作（transient ischemic attack）（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、角膜ジストロフィー（発現：19[redacted] 年）、慢性疼痛症候群（chronic pain syndrome）（発現：19[redacted] 年）、トロポニン I 及び T 増加（elevated troponin I and T levels）（発現：20[redacted] 年）、ファブリー心筋症（Fabry cardiomyopathy）（発現：20[redacted] 年）、動悸（発現：20[redacted] 年）及び疲労（発現：20[redacted] 年）を含むファブリー病歴を有する 6[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型：P205T）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した［AT1001-041（以前 GSK 社が治験依頼者を務めた MGM116041 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験依頼者が GSK 社から Amicus 社に変更された）］。

被験者の既往歴には、咳嗽（coughing）（発現：不明）、喘鳴（発現：不明）、手のピリピリ感（tingling sensation in hands）（発現：不明）、うつ病（発現：不明）、不安（発現：不明）、神経周囲嚢胞（perineural cyst）（発現：不明）、四肢の重度の鈍い痛みと鋭い痛み（severe aches and pains in limbs）（発現：不明）、胸痛（発現：不明）、中等度の左内頸動脈狭窄（stenosis of the left internal carotid artery）（発現：不明）、中等度の右椎骨動脈狭窄（moderate stenosis right vertebral arter）（発現：不明）、消化障害（indigestion）（発現：不明）、心窩部痛（epigastric pain）（発現：不明）、間欠的な便秘（intermittent constipation）（発現：不明）、脳血管障害（cerebral angiopathy）（不明～20[redacted]）、ほてり（hot flushes）（発現：19[redacted] 年）、子宮摘出（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、右足のバニオン及び変形した足指（bunions and deformed toes on right foot）（発現：19[redacted] 年）、左足のバニオン及び変形した足指（bunions and deformed toes on left foot）（19[redacted] 年～20[redacted] 年）、神経周囲嚢胞摘出（perineural cyst removed）（T11、19[redacted] 年～19[redacted] 年）、膣脱修復（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、サイトメガロウイルス（cytomegalovirus）（発現：20[redacted] 年）、狭心症（angina）（発

現：20[redacted]年)、高脂血症（hyperlipidemia）（発現：20[redacted]年）及び変動発心（fluctuating rashes）（発現：20[redacted]年）も含まれていた。被験者は元喫煙者である（不明～19[redacted]年)。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社の二つの先行する本剤の第 2 相非盲検臨床試験（FAB-CL-204 及び FAB-CL-205）に参加していた。FAB-CL-204 試験における本剤の初回投与日は 2006 年 10 月 10 日、FAB-CL-205 試験における初回投与日は 2007 年 10 月 23 日であった。被験者は FAB-CL-205 試験を完了し、治験薬の最終投与日は 2012 年 5 月 14 日であった。現試験における初回投与日は 2012 年 5 月 16 日であった。本叙述に含まれる既往歴は、先行試験及び AT1001-041 試験で報告されたものである。

FAB-CL-205 試験の期間中、2009 年 3 月 13 日に重篤な有害事象の Celebrex®続発性消化障害（indigestion secondary to Celebrex®）（Case ID AMI_18）が発現した。この事象は 2009 年 3 月 15 日に回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なしと判定した。また、2010 年 7 月 22 日には重篤な有害事象の生検後出血（post-biopsy bleed）（Case ID AMI_29）も発現した。この事象は 2010 年 7 月 24 日に回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なし、治験実施計画書で必要とされた腎生検と関連性ありと判定した。

FAB-CL-204 試験の期間中、非重篤な有害事象の腹部膨満感（abdominal bloating）及び首基部右頸動脈の顕著な拍動（prominent right carotid pulsation at base of neck）が発現し、これらは試験終了時も継続中であり、AT1001-041 試験における事象発現時にも継続中であった。

FAB-CL-205 試験の期間中、被験者に非重篤な有害事象の疲労の悪化（worsening fatigue)、間欠的な頭痛（intermittent headache)、皮膚乾燥の増強（increased skin dryness)、時おりの下痢、軽度両側足首浮腫（bilateral ankle edema)、変形性関節症、軽い広範な底部椎間板膨隆（minor broad base disc bulging）L4/L5、時おりの左腕疼痛（left arm pain）及び左股関節変性（joint degeneration left hip）が発現し、これらは試験終了時も継続中であり、AT1001-041 試験における事象発現時にも継続中であった。

現試験に参加中、被験者に非重篤な有害事象の間欠的な心房細動（intermittent atrial fibrillation）及び胃食道逆流（gastroesophageal reflux）が発現し、これらは事象発現時も継続中であった。

2015 年 5 月 12 日（現試験 Day 1092、migalastat 投与通算 Day 3137)、被験者は、二腔植込み型除細動器挿入とループレコーダー除去のため入院した。治験担当医師は、ループレコーダーが無症候性心室性頻脈を示しており、事象は基礎疾患のファブリー心筋症進行であると報告した。主担当の心臓病専門医は、将来、悪性不整脈のリスクがあるため、予防的に植込み型除細動器を勧めた。手術中、心電図検査の結果は、洞調律並びに異所性上室興奮及び左室駆出率 75%であった。心室細動の誘発テストが成功し、植込み型除細動器で十分に検出／感知され、15J での除細動が成功したことが確認された。実施医療機関は、他に利用可能な情報はないことを確認した。

治験薬に関する処置はなかった。

二腔植込み型除細動器挿入の事象は 2015 年 5 月 12 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には paracetamol（開始日：20[redacted]年[redacted]月)、Coloxyl（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、candesartan（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、panadeine（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、magnesium sulfate（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、furosemide（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、

rivaroxaban（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、omeprazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、rosuvastatin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び Premarin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なし、基礎疾患のファブリー心筋症と関連性ありと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書；退院時要約；既往歴、AE 及び併用薬 CRF ページ（未完了）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：既往歴、AE 及び併用薬 CRF ページ（未完了）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：既往歴、AE 及び併用薬 CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

被験者番号：098132007

PROTOCOL:　AT1001-041 (previously GSK-sponsored study MGM116041)	SITE NUMBER: 098132 SUBJECT ID: 098132007/JAT
Feeder Study AT1001-011　　*Feeder Study Site: 4001 Feeder Study Subject: 4001015*	
SAE Case ID: AMI_129	Event Term: 植込み型除細動器挿入（Insertion of Implantable Cardioverter-Defibrillator）
SAE Start Date: 25 November 2014	SAE Stop Date: 26 November 2014

5[redacted] 歳の白人男性（遺伝子型：D33G）は、ファブリー心筋症（Fabry cardiomyopathy）（発現：不明）、時おりの頭痛（発現：不明）、ファブリーニューロパチー（Fabry neuropathy）（発現：19[redacted]）、失神寸前のエピソード（pre-syncopal episode）（発現：19[redacted] 年）、被角血管腫（発現：19[redacted] 年）、回転性めまい（発現：19[redacted] 年）、耳鳴（発現：19[redacted] 年）、脳幹梗塞の可能性（possible brain stem infarction）（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、片頭痛（発現：19[redacted]）、左室肥大に一致する心電図変化（ECG changes）（発現：20[redacted] 年）、間欠的な下痢（intermittent diarrhea）（発現：20[redacted] 年）及び間欠的な血管迷走神経性失神（vasovagal syncope）（発現：20[redacted] 年）を含むファブリー病歴を有しており、ファブリー病患者を対象とし本剤単独療法（AT1001）に関する長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した［AT1001-041（以前 GSK 社が治験依頼者を務めた MGM116041 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験依頼者が GSK 社から Amicus 社に変更された）］。

被験者の既往歴には乗物酔い（travel sickness）（発現：不明）、軽い不安（発現：19[redacted] 年）、間欠的な両下肢痙攣（intermittent bilateral leg cramps）（発現：20[redacted] 年）、精管切除（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、痔核（hemorrhoids）（発現：20[redacted] 年）、左足親指の真菌感染（fungal infection great left toe）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、右鼡径ヘルニア（発現：20[redacted] 年）、不眠症（発現：20[redacted] 年）、間欠的な悪心（intermittent nausea）（発現：20[redacted] 年）、皮膚炎（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、REVEAL デバイス植込み（REVEAL device implantation）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、高コレステロール血症（発現：20[redacted] 年）、胃食道逆流（gastro-esophageal reflux）（発現：20[redacted] 年）及びトロポニン増加（elevated troponin）（発現：20[redacted] 年）も含まれていた。被験者は元喫煙者であり、ラベンダーに対するアレルギーがあった。また、ファブリー病の強力な家族歴が存在した。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相二重盲検プラセボ対照試験（AT1001-011）に参加していた。被験者はプラセボ群にランダム化された。本被験者の初回投与日は 2011 年 10 月 21 日、非盲検での本剤の初回投与日は 2012 年 4 月 12 日であった。被験者は先行試験を完了し、治験薬の最終投与日は 2013 年 10 月 6 日であった。現試験における初回投与日は 2013 年 10 月 10 日であった。

AT1001-011 試験の試験期間中の 2013 年 7 月 2 日、被験者に重篤な有害事象の間欠的な左側胸痛（intermittent left-sided chest pain）（Case ID AMI_76）が発現した。この事象は 2013 年 7 月 10 日に回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なしと判定した。

また、AT1001-011 試験の試験期間中、被験者に非重篤な有害事象のむら気（moodiness）、右腰部肉離れ（lower back strain）、足首関節の間欠的な疼痛（intermittent pain in ankle joints）及び間欠

的な左側胸痛（intermittent left sided chest pain）が発現し、これらは本試験終了時及び現試験における事象発現時にも継続中であった。

2014 年 11 月 6 日（現試験 Day 393、治験薬投与通算 Day 1113）、被験者は心臓病専門医を受診した。被験者の REVEAL デバイスにより、非持続性心室性頻脈のエピソードが検出された（最速値：165 bpm）。被験者の報告によると、動悸を覚えたが、胸痛、失神寸前の状態又は失神は見られなかった。経胸壁心エコー検査を行い、直近の心エコー図（2013 年 11 月 21 日に実施）と比較したとき、乳頭筋に及ぶ左室壁の重度肥厚が検出された。この所見に基づき、将来の悪性不整脈のリスクが高いと判断されたため、心臓病専門医は、予防的に植込み型除細動器の挿入を勧めた。

2014 年 11 月 17 日、予定する手術の準備のため、被験者は別の心臓病専門医を受診した。心臓病専門医は、中隔の最大厚が 2.8 cm に及ぶ重度の求心性左室肥大及び軽度の流出路動態圧較差を伴う顕著な右室肥大に気付いた。被験者の報告によると、受診中、浮動性めまいと失神が別々に 2 回発現した。これらのエピソードの正確な日付は不明であるが、被験者には 2010 年から間欠的な血管迷走神経性失神の既往があった。心電図検査の結果は、洞調律 58 bpm、PR 間隔 156 ms、V1 における正常洞調律を伴う心室内伝導障害、QRS 時間 160 ms 及び左脚前枝ブロックであった。極度の左室電位差は再分極変化を伴う左室肥大に一致した。

2014 年 11 月 25 日、被験者は二腔植込み型除細動器挿入のため入院した。手術は局所麻酔下で行われた。2014 年 11 月 26 日、REVEAL ループレコーダーが全身麻酔下で除去された。術後胸部 X 線検査では気胸は見られず、リードの位置は良好であった。見たところ創傷に問題はなく、血腫は見られなかった。退院時、losartan 12.5 mg 1 日 1 回が処方された。実施医療機関は、利用可能な術後の情報又は 2014 年 12 月 2 日に予定されていた経胸壁心エコー検査に関する情報はないことを確認した。

治験薬に関する処置はなかった。

植込み型除細動器挿入の事象は 2014 年 11 月 26 日に回復した。

併用薬には、paracetamol（開始日：19[redacted] 年）、prochlorperazine maleate（開始日：20[redacted] 年）、fish oil（開始日：20[redacted] 年）、glyceryl trinitate（開始日：20[redacted] 年）、ubidecarenone（coenzyme Q10、開始日：20[redacted] 年）、herbal supplement（前立腺管理薬、開始日：20[redacted] 年）、metoprolol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、simvastatin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、lorazepam（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、paracetamol 500 mg - codeine 8 mg（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、aspirin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び dipyridamole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれていた。

治験担当医師は、事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、事象と治験薬との関連性なし、基礎疾患のファブリー心筋症と関連性ありと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書（Case ID AMI_115 サポート文書で確認された SAE）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、退院時要約、AE 及び併用薬 CRF ページ

被験者番号：098132007

PROTOCOL: AT1001-041 (previously GSK-sponsored study MGM116041)	SITE NUMBER: 098132 SUBJECT ID: 098132007/JAT
Feeder Study AT1001-011　　Feeder Study Site: 4001 Feeder Study Subject: 4001015	
SAE Case ID: AMI_129	Event Term: 植込み型除細動器挿入（Insertion of Implantable Cardioverter-Defibrillator）
SAE Start Date: 25 November 2014	SAE Stop Date: 26 November 2014

ファブリー心筋症（Fabry cardiomyopathy）（発現：不明）、時おりの頭痛（発現：不明）、ファブリーニューロパチー（Fabry neuropathy）（発現：19[redacted]）、失神寸前のエピソード（pre-syncopal episode）（発現：19[redacted] 年）、被角血管腫（発現：19[redacted] 年）、回転性めまい（発現：19[redacted] 年）、耳鳴（発現：19[redacted] 年）、脳幹梗塞の可能性（possible brain stem infarction）（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、片頭痛（発現：19[redacted]）、左室肥大に一致する心電図変化（ECG changes）（発現：20[redacted] 年）、間欠的な下痢（intermittent diarrhea）（発現：20[redacted] 年）及び間欠的な血管迷走神経性失神（vasovagal syncope）（発現：20[redacted] 年）を含むファブリー病歴を有する 5[redacted] 歳の白人男性（遺伝子型：D33G）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した［AT1001-041（以前 GSK 社が治験依頼者を務めた MGM116041 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験依頼者が GSK 社から Amicus 社に変更された）］。

被験者の既往歴には、乗物酔い（travel sickness）（発現：不明）、軽い不安（発現：19[redacted] 年）、間欠的な両下肢痙攣（intermittent bilateral leg cramps）（発現：20[redacted] 年）、精管切除（2003 年～2003 年）、痔核（hemorrhoids）（発現：20[redacted] 年）、左足親指の真菌感染（fungal infection great left toe）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、右鼡径ヘルニア（発現：20[redacted] 年）、不眠症（発現：20[redacted] 年）、間欠的な悪心（intermittent nausea）（発現：20[redacted] 年）、皮膚炎（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、REVEAL デバイス植込み（REVEAL device implantation）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、高コレステロール血症（発現：20[redacted] 年）、胃食道逆流（gastro-esophageal reflux）（発現：20[redacted] 年）及びトロポニン増加（elevated troponin）（発現：20[redacted] 年）も含まれていた。被験者は元喫煙者であり、ラベンダーに対するアレルギーがあった。また、ファブリー病の強力な家族歴が存在した。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相二重盲検プラセボ対照試験（AT1001-011）に参加していた。被験者はプラセボ群にランダム化された。本被験者の初回投与日は 2011 年 10 月 21 日、非盲検での本剤の初回投与日は 2012 年 4 月 12 日であった。被験者は先行試験を完了し、治験薬の最終投与日は 2013 年 10 月 6 日であった。現試験における初回投与日は 2013 年 10 月 10 日であった。

AT1001-011 試験の試験期間中、2013 年 7 月 2 日に重篤な有害事象の間欠的な左側胸痛（Case ID AMI_76）が発現した。この事象は 2013 年 7 月 10 日に回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なしと判定した。

また、AT1001-011 試験の試験期間中、被験者に非重篤な有害事象のむら気（moodiness）、右腰部肉離れ（lower back strain）、足首関節の間欠的な疼痛（intermittent pain in ankle joints）及び間欠的な左側胸痛（intermittent left sided chest pain）が発現し、これらは本試験終了時及び現試験における事象発現時にも継続中であった。

2014 年 11 月 6 日（現試験 Day 393、治験薬投与通算 Day 1113）、被験者は心臓病専門医を受診した。被験者の REVEAL デバイスにより、非持続性心室性頻脈のエピソードが検出された（最速値：165 bpm）。被験者の報告によると、動悸を覚えたが、胸痛、失神寸前の状態又は失神は見られなかった。経胸壁心エコー検査を行い、直近の心エコー図（2013 年 11 月 21 日に実施）と比較したとき、乳頭筋に及ぶ左室壁の重度肥厚が検出された。この所見に基づき、将来の悪性不整脈のリスクが高いと判断されたため、心臓病専門医は、予防的に植込み型除細動器の挿入を勧めた。

2014 年 11 月 17 日、予定された手術の準備のため、被験者は別の心臓病専門医を受診した。心臓病専門医は、中隔の最大厚が 2.8 cm に及ぶ重度の求心性左室肥大及び軽度の血行動態の流出路圧較差を伴う顕著な右室肥大に気付いた。被験者の報告によると、受診中、浮動性めまいと失神が別々に 2 回発現した。これらのエピソードの正確な日付は不明であるが、被験者には 20[redacted] 年から間欠的な血管迷走神経性失神の既往があった。心電図検査の結果は、洞調律 58 bpm、PR 間隔 156 ms、V1 における正常洞調律を伴う心室内伝導障害、QRS 時間 160 ms 及び左脚前枝ブロックであった。極度の左室電位差は再分極変化を伴う左室肥大に一致した。

2014 年 11 月 25 日、被験者は二腔植込み型除細動器挿入のため入院した。手術は局所麻酔下で行われた。2014 年 11 月 26 日、REVEAL ループレコーダーが全身麻酔下で除去された。術後胸部 X 線検査では気胸は見られず、リードの位置は良好であった。見たところ創傷に問題はなく、血腫は見られなかった。退院時、losartan 12.5 mg 1 日 1 回が処方された。実施医療機関は、利用可能な術後の情報又は 2014 年 12 月 2 日に予定されていた経胸壁心エコー検査に関する情報はないことを確認した。

治験薬に関する処置はなかった。

植込み型除細動器挿入の事象は 2014 年 11 月 26 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には paracetamol（開始日：19[redacted] 年）、prochlorperazine maleate（開始日：20[redacted] 年）、fish oil（開始日：20[redacted] 年）、glyceryl trinitate（開始日：20[redacted] 年）、ubidecarenone（coenzyme Q10、開始日：20[redacted] 年）、herbal supplement（前立腺管理薬、開始日：20[redacted] 年）、metoprolol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、simvastatin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、lorazepam（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、paracetamol 500 mg - codeine 8 mg（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、aspirin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び dipyridamole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なし、基礎疾患のファブリー心筋症と関連性ありと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書（Case ID AMI_115 サポート文書で確認された SAE）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月 3 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、退院時要約、AE 及び併用薬 CRF ページ

被験者番号：104885001

PROTOCOL: AT1001-041 (previously GSK-sponsored study MGM116041)	SITE NUMBER: 104885 SUBJECT ID: 104885001
Feeder Study AT1001-011　　Feeder Study Site:4002　　Feeder Study Subject: 4002-001	
SAE Case ID: AMI_132	Event Term: 膵炎（Pancreatitis）
SAE Start Date: 02 August 2015	SAE Stop Date: 14 August 2015

ファブリー病歴を有する 5[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型：P205T）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した［AT1001-041（以前 GSK 社が治験依頼者を務めた MGM116041 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験依頼者が GSK 社から Amicus 社に変更された)］。

被験者の既往歴には、非特異的 T 波異常（nonspecific T-wave abnormality）（発現：不明)、不眠症（発現：不明)、陰部ヘルペス（発現：不明)、サイトメガロウイルス（cytomegalovirus）（不明～不明)、エプスタイン・バーウイルス感染（不明～不明)、卵巣嚢胞（19[redacted] 年～19[redacted] 年)、胆石（gall stone）（19[redacted] 年～19[redacted] 年)、膵炎（19[redacted] 年～19[redacted] 年)、下痢（発現：19[redacted] 年)、頭痛（発現：19[redacted] 年)、便秘（発現：19[redacted] 年)、卵管結紮（tubal ligation）（19[redacted] 年～19[redacted] 年)、両側性声帯白斑症（発現：19[redacted])、軽度運動誘発性喘息（exercise induced asthma）（発現：20[redacted] 年)、鉄欠乏（iron deficiency）（20[redacted] 年～20[redacted] 年)、足の錯感覚（paraesthesia in feet）（発現：20[redacted] 年)、肩峰下滑液包炎（subacrimonial bursitis）（発現：20[redacted] 年)、全身疲労（general tiredness）（発現：20[redacted] 年)、胃食道逆流性疾患（発現：20[redacted] 年)、類線維腫（fibroid）（発現：20[redacted] 年)、蛋白尿（発現：20[redacted] 年)、手足の疼痛（pain in hands and feet）（発現：20[redacted] 年)、尿路感染（20[redacted] 年～20[redacted] 年）及び手の錯感覚（paraesthesia in hands）（発現：20[redacted] 年）が含まれていた。被験者は喫煙者であり大麻使用者である。

現試験（AT1001-041）参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相二重盲検プラセボ対照試験（AT1001-011）に参加していた。被験者はプラセボ群にランダム化された；初回投与日は 2011 年 3 月 1 日、非盲検での本剤の初回投与日は 2011 年 9 月 1 日であった。被験者は先行試験を完了し、AT1001-041 試験における初回投与日は 2013 年 2 月 22 日であった。

AT1001-011 試験のスクリーニングプロセス中、2011 年 1 月 6 日に重篤な有害事象の肝機能検査値上昇を伴うウイルス疾患（viral illness with raised liver function tests）（Case ID AMI_37）が発現した。この事象は 2011 年 2 月 16 日に回復した。

現試験（AT1001-041）の期間中、被験者に非重篤な有害事象のほてりの増強（increased hot flashes)、心窩部痛（epigastric pain）及び総胆管結石症（choledocholithiasis）が発現し、これらは事象発現時も継続中であった。

2015 年 8 月 1 日（現試験 Day 890、治験薬投与通算 Day 1615)、心窩部痛（epigastric pain）及び悪心が発現し、これらは徐々に悪化した。2015 年 8 月 2 日、被験者は病院を訪れた。被験者は、6 ヵ月間の悪心を伴う間欠性で鈍く痛む心窩部痛（epigastric pain）をを報告した。被験者は腸又は尿生殖器の症状はないと報告し、発熱は見られなかったが、過去に膵炎を経験したことが

あった。診察時、被験者の血行動態は安定しており、熱はなかったが、上胃部及び右上腹部の触診に対し圧痛が見られた。臨床検査の結果は、ビリルビン 77 µmol/L（基準範囲：2～24 µmol/L）、γグルタミルトランスフェラーゼ 527 U/L（基準範囲：<60 U/L）、アルカリホスファターゼ 419 U/L（基準範囲：30～110 U/L）、アラニンアミノトランスフェラーゼ 500 U/L（基準範囲：<55 U/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 444 U/L（基準範囲：<45 U/L）、乳酸脱水素酵素 448 U/L（基準範囲：110～230 U/L）、アミラーゼ 1050 U/L（基準範囲：20～100 U/L）、白血球数 12.5×10^9/L（基準範囲：4.00～11.0×10^9/L）及び好中球数 10.71×10^9/L（基準範囲：1.80～7.50×10^9/L）であった。治験担当医師は、結果が、恐らく胆石に続発した急性膵炎に一致すると感じた（既往歴に記録あり）。

2015 年 8 月 3 日、臨床検査の結果は、好中球数 7.91×10^9/L 及びリンパ球数 1.48×10^9/L（基準範囲：1.5～3.5×10^9/L）であった。2015 年 8 月 4 日、血中血球容積は 0.34L/L（基準範囲：0.35～0.45 L/L）、リンパ球数は 1.40×10^9/L であった。

2015 年 8 月 5 日、腹部超音波検査により、1.3 cm の管内結石が 1 個検出された。肝臓左葉から門脈左枝にかけて 3.5×2.8×2.4 cm の不均一な病巣が 1 個及び肝臓表面に向け伸びる脊髄中心様のエコー源性コンポーネント 1 個が見られた。門脈右枝に隣接して石灰化した 7 mm の肉芽腫も見られた。見る限り膵臓に問題はなかった。主胆管に石灰化又は拡張は見られず、PET では膵周囲貯留や水腎症は見られなかった。総胆管結石症が疑われた。砕石のスケジュールが組まれた。

2015 年 8 月 7 日、内視鏡的逆行性膵胆管造影（ERCP）が行われ、合併症なく胆管ステントが挿入された。膵炎が最近生じたとの既往歴を考慮し、より大きい結石の除去は行われなかった。2015 年 8 月 9 日、上腹部及び骨盤の CT スキャンにより、ステント挿入部位に胆道気腫（aerobilia）が検出された。肝硬変を示す形態学的徴候は見られなかった。2015 年 8 月 5 日に行われた超音波検査に対応して、かま状靭帯領域に異常な外観が認められ、これは斜頭尾方向の全長が約 3.5 cm 及び軸方向の最長が 3.5×1.9 cm に拡大していた。この病変には、体液濃度のカフ 1 個で囲まれたわずかに高濃度の索状の外観が 1 個認められた。最前端は、正中線で前腹壁に隣接していた。肝内門脈枝に開存が見られた。管の拡張や石灰化はみられず、膵周囲に仮性嚢胞や体液も見られなかった。脾臓、副腎及び腎臓に特に問題はなかった。腹水が少量見られた。腸閉塞や顕著な腹腔内リンパ節腫脹を示すエビデンスはなく、肺底部はクリアーであった。胆管閉塞から胆管炎に至ったものと疑われ、傍臍静脈の感染性血栓性静脈炎が、かま状靭帯に認められた。

2015 年 8 月 14 日、臨床検査結果は、リパーゼ 97 U/L（基準範囲：<60 U/L）、γグルタミルトランスフェラーゼ 156 U/L、アルカリホスファターゼ 179 U/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ 55 U/L 及び乳酸脱水素酵素 301 U/L であった。

2015 年 9 月 19 日、臨床検査結果は、カルシウムイオン 1.34 mmol/L（基準範囲：1.10～1.30 mmol/L）、アルカリホスファターゼ 128 U/L 及び乳酸脱水素酵素 249 U/L であった。

2015 年 11 月 4 日、臨床検査結果は、アルカリホスファターゼ 119 U/L 及び乳酸脱水素酵素 276 U/L であった。

被験者は 2015 年 8 月 10 日に退院した。結石摘出を完了するため、再度 ERCP のスケジュールが組まれた。

治験薬の投与は 2015 年 8 月 3 日に中断され、2015 年 9 月 18 日に再開された。

膵炎の事象は 2015 年 8 月 14 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には paracetamol ゲルカプセル（開始日：1990 年）、cannabis（開始日：20[redacted] 年）、valaciclovir（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ramipril（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、fish oil 錠（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、codeine-acetaminophen（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）及び esomeprazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書、臨床検査結果、既往歴及び併用薬 CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した SAE 報告書の 2 ページを修正

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：腹部超音波検査結果

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：腹部／骨盤 CT 及び臨床検査結果

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書、完了クエリー報告書、既往歴及び AE CRF ページ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した腹部／骨盤 CT 及び臨床検査結果

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書、臨床検査結果、退院時要約

被験者番号：104885002

PROTOCOL: AT1001-041 (previously GSK-sponsored study MGM116041)	SITE NUMBER: 104885 SUBJECT ID: 104885002/L-C
Feeder Study　AT1001-011　*Feeder Study Site: 4002*　*Feeder Study Subject: 4002-004*	
SAE Case ID: AMI_133	Event Term: 安定狭心症（Stable Angina）
SAE Start Date: 02 August 2015	SAE Stop Date: 15 August 2015

19[redacted] 年に確認されたファブリー病の既往歴を有する 5[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型：M187I）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した［AT1001-041（以前 GSK 社が治験依頼者を務めた MGM116041 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験依頼者が GSK 社から Amicus 社に変更された）］。

被験者の既往歴には、腹部のキャンベル・ドゥ・モルガン斑（発現：不明）、蜂、猫及びちりに対するアレルギー（allergy to bees, cats and dust）（発現：不明）、最長 4 日間の軟便（loose bowel actions）、及びそれに伴う時おりの疼痛（発現：不明）、尿路感染（発現：不明）、腰痛（low back pain）（発現：不明）、蛋白尿（発現：不明）、接触性皮膚炎（contact dermatitis）（宝石、発現：不明）、高頻度の右耳難聴（hearing loss）（発現：不明）、カラーフロードップラー上にシャントが検出されない移動性心房中隔（hypermobile inter-atrial septum）（発現：不明）、視覚障害（visual disturbance）（発現：不明）、湿疹（発現：不明）、左腹腔鏡下腎部分摘除（left laparoscopic partial nephrectomy）（発現：不明）、喘息（発現：1981）、耳鳴（発現：19[redacted] 年）、鼻中隔形成（nasal septoplasty）（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、副鼻腔炎（発現：1986 年）、虫垂炎（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、産後うつ病（postnatal depression）（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、卵管結紮（tubal ligation）（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、両膝軟骨の劣化（weak cartilage in both knees）－変形性関節症（発現：20[redacted] 年）、動悸（heart palpitations）（発現：20[redacted] 年）、手足の親指のしびれ感（numbness in thumb and big toe）（発現：20[redacted] 年）、胆石（gall stone）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、胆嚢切除（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、閉経周辺期（peri-menopause）（20[redacted] 年～20[redacted] 年[redacted] 月）、甲状腺嚢腫（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、甲状腺嚢腫のドレナージ（thyroid cyst drained）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、腎腫瘤（発現：20[redacted] 年）並びに閉経（発現：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）も含まれていた。

現試験（AT1001-041）参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相二重盲検プラセボ対照試験（AT1001-011）に参加していた。本被験者は本剤群にランダム化された。初回投与日は 2011 年 9 月 8 日であった。被験者は先行試験を完了し、治験薬の最終投与日は 2013 年 9 月 3 日であった。現試験における初回投与日は 2013 年 9 月 5 日であった。

AT1001-011 試験の試験期間中、有害事象の夜間の脚及び足痙攣（nocturnal leg and foot cramps）、左下腹部しびれ感（left lower quadrant numbness）並びに収縮期高血圧及び両側性腎腫瘤［筋脂肪腫の疑い（suspect myolidomas）］が発現し、これらは試験終了時にも継続していた。

AT1001-041 試験の期間中、有害事象の口角口唇炎（angular chelitis）、過度の疲労（excessive fatigue）及び右膝痛（knee pain）が発現し、これらは事象発現時にも継続していた。

2015 年 8 月 2 日（現試験 Day 697、migalastat 投与通算 Day 1425）、歩行中、両腕の重感を伴う中央部圧挫胸痛が発現した。30 分後、疼痛は自然に消失し、発汗、悪心又は切迫した破滅感の発現はなかった。2015 年 8 月 6 日、かかりつけ医受診時、二重心音が聞こえたが、雑音や頸動脈雑音は認められず、血圧は 151/84 mmHg、心拍数は 56 bpm であった。心電図検査により、下壁誘導 ST 下降が検出された。新規の心症状及び腎病変を伴うファブリー病歴に基づき、被験者は心臓病専門医に紹介された。

2015 年 8 月 11 日、被験者は心臓病専門医を受診した。被験者は、2～3 ヵ月前、それ程重くない不快感を覚え、そのため運動が制限されたが、それ以降は状態も良く活動的であると報告した。血圧は 140/80 mmHg、心拍数は 70 bpm であった。二重心音が認められ、胸部はクリアーであった。心電図検査により正常洞調律が確認された。心エコー検査によると、左室の大きさ及び収縮機能は正常であった。左室肥大や顕著な弁疾患は見られなかった。疲労及び胸部不快感のため Bruce Protocol Treadmill 試験は限界に至った（被験者は 7 分強完了した）。運動負荷ピーク時に 1 mm の ST 下降が見られ、回復期には T 波逆転も見られた。運動後、心エコー図上に左室局所壁運動異常をはっきり捉えることはできなかった。明らかな浸潤性心筋症は見られず、最近の腎機能は正常であった。被験者のファブリー病、最近の症状及びストレス検査結果の異常を考慮し、冠動脈疾患について血管造影検査により確実に排除することが適切と考えられた。冠血管造影検査が 2015 年 8 月 14 日に予約された。Acetalsalicylic acid 及び clopidogrel の投与が開始された。

2015 年 8 月 14 日、冠血管造影検査により、>70%の一枝疾患が検出された。左主幹部動脈は正常、左前下行枝及び左回旋枝は軽度不規則、近位右冠動脈は 95%であった。左室血管造影検査は行われなかった。大動脈圧は 159/73 mmHg であった。被験者に対し、ステント挿入を伴う経皮的冠動脈インターベンションの継続が勧められた。手術は合併症を見ることなく行われた。被験者は一晩入院し、2015 年 8 月 15 日、退院・帰宅した。Atorvastatin が投与され、clopidogrelfor の投与を 12 ヵ月以上続けるよう勧められた。

治験薬に関する処置はなかった。

安定狭心症の事象は 2015 年 8 月 15 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、paracetamol（開始日：不明）、ibuprofen（開始日：不明）、paracetamol with codeine phosphate（開始日：不明）、salbutamol（開始日：19[redacted] 年）、pseudoephedrine hydrochloride（開始日：1980 年代）、loratadine（開始日：20[redacted] 年）、mometasone furoate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、sterculia（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、fluticasone propionate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、estradiol、norethisterone 酢酸塩（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、methylprednisolone aceponate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、magnesium powder（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び Inflamzyme（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書；既往歴、併用薬及び AE CRF ページ；かかりつけ医の紹介状、心臓病専門医のレター、冠血管造影報告書、経皮的冠動脈形成術（PCI）手順報告書、退院時要約

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

被験者番号：098132002

PROTOCOL: AT1001-041 (previously GSK-sponsored study MGM116041)	SITE NUMBER: 098132 SUBJECT ID: 098132002/K-W
Feeder Study FAB-CL-204 *Feeder Study Site: 05* *Feeder Study Subject: 0201* *Feeder Study FAB-CL-205* *Feeder Study Site: 05* *Feeder Study Subject: 4-0201*	
SAE Case ID: AMI_137	Event Term: 黒色性皮膚病変 （Melanotic Skin Lesions）
SAE Start Date: 21 August 2015	SAE Stop Date: 22 August 2015

ファブリー関連疾患の耳鳴（ringing in ears）（発現：不明）、胃痙攣（stomach cramping）及び腹部膨満感（bloating）（発現：不明）、左室肥大（発現：不明）、右脚ブロック（発現：不明）、温度変化不耐性（temperature intolerance）（発現：不明）、温度鎮痛療法（temperature analgesia）（発現：不明）、関節痛（joint pain）（発現：不明）、息切れ（shortness of breath）（発現：不明）、β遮断薬に対する耐性不良（poor tolerance to betablockers）（発現：不明）、蛋白尿（発現：不明）、右中大脳動脈領域の梗塞（right middle cerebral artery territory infarct）（発現：不明）、皮質下グリオーシス（subcortical gliosis）（発現：不明）、二束ブロック（発現：不明）、ファブリー腎症（Fabry nephropathy）（発現：不明）、ファブリーニューロパチー（Fabry neuropathy）（発現：19[redacted]年）、一過性脳虚血発作（transient ischemic attack）（19[redacted]年～19[redacted]年）、角膜ジストロフィー（発現：19[redacted]年）、慢性疼痛症候群（chronic pain syndrome）（発現：19[redacted]年）、トロポニンI及びT増加（発現：20[redacted]年）、ファブリー心筋症（Fabry cardiomyopathy）（発現：20[redacted]年）、動悸（発現：20[redacted]年）及び疲労（発現：20[redacted]年）を含むファブリー病歴を有する6[redacted]歳の白人女性（遺伝子型：P205T）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した［AT1001-041（以前GSK社が治験依頼者を務めたMGM116041試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、治験依頼者がGSK社からAmicus社に変更された）］。

被験者の既往歴には、咳嗽（coughing）（発現：不明）、喘鳴（発現：不明）、手のピリピリ感（tingling sensation in hands）（発現：不明）、うつ病（発現：不明）、不安（発現：不明）、神経周囲嚢胞（perineural cyst）（発現：不明）、四肢の重度の鈍い痛みと鋭い痛み（severe aches and pains in limbs）（発現：不明）、胸痛（発現：不明）、中等度の左内頸動脈狭窄（stenosis of the left internal carotid artery）（発現：不明）、中等度の右椎骨動脈狭窄（moderate stenosis right vertebral arter）（発現：不明）、消化障害（indigestion）（発現：不明）、心窩部痛（epigastric pain）（発現：不明）、間欠的な便秘（intermittent constipation）（発現：不明）、脳血管障害（cerebral angiopathy）（不明～20[redacted]年）、ほてり（hot flushes）（発現：19[redacted]年）、子宮摘出（19[redacted]年～19[redacted]年）、右足のバニオン及び変形した足指（bunions and deformed toes on right foot）（発現：19[redacted]年）、左足のバニオン及び変形した足指（bunions and deformed toes on left foot）（19[redacted]年～20[redacted]年）、神経周囲嚢胞摘出（perineural cyst removed）（T11、19[redacted]年～19[redacted]年）、膣脱修復（20[redacted]年～20[redacted]年）、サイトメガロウイルス（cytomegalovirus）（発現：20[redacted]年）、狭心症（angina）（発現：20[redacted]年）、高脂血症（hyperlipidemia）（発現：20[redacted]年）及び変動発心（fluctuating rashes）（発現：20[redacted]年）も含まれていた。被験者は元喫煙者である（不明～19[redacted]年）。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社の二つの先行する本剤の第 2 相非盲検臨床試験（FAB-CL-204 及び FAB-CL-205）に参加していた。FAB-CL-204 試験における本剤の初回投与日は 2006 年 10 月 10 日、FAB-CL-205 試験における初回投与日は 2007 年 10 月 23 日であった。被験者は FAB-CL-205 試験を完了し、治験薬の最終投与日は 2012 年 5 月 14 日であった。現試験における初回投与日は 2012 年 5 月 16 日であった。本叙述に含まれる既往歴は、先行試験及び AT1001-041 試験で報告されたものである。

FAB-CL-205 試験の期間中、2009 年 3 月 13 日に重篤な有害事象の Celebrex®続発性消化障害（indigestion secondary to Celebrex®）（Case ID AMI_18）が発現した。この事象は 2009 年 3 月 15 日に回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なしと判定した。また、2010 年 7 月 22 日には重篤な有害事象の生検後出血（post-biopsy bleed）（Case ID AMI_29）も発現した。この事象は 2010 年 7 月 24 日に回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なし、治験実施計画書で必要とされた腎生検と関連性ありと判定した。

FAB-CL-204 試験の期間中、非重篤な有害事象の腹部膨満感（abdominal bloating）及び首基部右頸動脈の顕著な拍動（prominent right carotid pulsation at base of neck）が発現し、これらは試験終了時も継続中であり、AT1001-041 試験における事象発現時にも継続中であった。

FAB-CL-205 試験の期間中、被験者に非重篤な有害事象の疲労の悪化（worsening fatigue）、間欠的な頭痛（intermittent headache）、皮膚乾燥の増強（increased skin dryness）、時おりの下痢、軽度両側足首浮腫（bilateral ankle edema）、変形性関節症、軽い広範な底部椎間板膨隆（minor broad base disc bulging）L4/L5、時おりの左腕疼痛（left arm pain）及び左股関節変性（joint degeneration left hip）が発現し、これらは試験終了時も継続中であり、AT1001-041 試験における事象発現時にも継続中であった。

現試験の期間中、2015 年 5 月 12 日に重篤な有害事象の二腔植込み型除細動器挿入（Case ID AMI_128）が発現した。この事象は 2015 年 5 月 12 日に回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なしと判定した。

また、現試験の期間中、非重篤な有害事象の間欠的な心房細動（intermittent atrial fibrillation）、胃食道逆流（gastroesophageal reflux）及び軽度の閉塞性睡眠時無呼吸（obstructive sleep apnea）も発現し、これらは事象発現時も継続中であった。

2015 年 8 月 21 日（現試験 Day 1193、migalastat 投与通算 Day 3238）、予定していた左胸部黒色腫の広範囲局所切除術及び右上頸部の鎖骨黒色性皮膚病変の切除のため、被験者は入院した。手術中、ペースメーカーの位置も変更された。回復は順調であった。2015 年 8 月 21 日から 2015 年 8 月 27 日まで、経口抗生物質（詳細不明）1 カプセル及び chloramphenicol 塗布の 1 日 3 回連日投与が処方された。2015 年 8 月 22 日、被験者は退院・帰宅した。実施医療機関は、これ以上の情報提供はなく、検査や手術の詳細も得られなかったと報告した。

治験薬に関する処置はなかった。

黒色性皮膚病変の事象は 2015 年 8 月 22 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、paracetamol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、Coloxyl（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、candesartan（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、panadeine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、magnesium sulfate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、furosemide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、

rivaroxaban（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、omeprazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、rosuvastatin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び Premarin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なし、日光曝露と関連性ありと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書、退院時要約、併用薬及び AE CRF ページ（未完了）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：既往歴、AE 及び併用薬 CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：臨床データベース照合中に事象名修正

21 参考資料［AT1001-042 試験（カットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び AT1001-188 試験］

21.1 死亡及び重篤な有害事象発現例の叙述

21.1.1　AT1001-042 試験

被験者番号：2303-5101

PROTOCOL: AT1001-042　　SITE: 2303	SUBJECT ID: 2303-5101/MDC
Feeder Study AT1001-012　　*Feeder Study Site: 2303*　*Feeder Study Subject: 2303-1752*	
SAE Case ID: AMI_123	Event Term: 高血圧エピソード（Hypertensive episode）
SAE Start Date: 07 April 2015	SAE Stop Date: 08 April 2015

過敏性腸症状（irritable bowel symptoms）（発現：19[redacted] 年）、境界域甲状腺機能低下症（borderline hypothyroidism）（発現：20[redacted] 年）、動悸（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、軽度慢性腎機能障害（発現：2007 年）、左室肥大（発現：20[redacted] 年）及び心房細動（発現：20[redacted] 年）を含むファブリー病歴を有する 7[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型：N215S）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した（AT1001-042）。

被験者の既往歴には、子宮摘出（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、人工膝関節全置換（total knee replacement）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、高コレステロール血症（発現：20[redacted] 年）、数ヵ所の冠動脈プラーク（coronary artery plaque）（発現：20[redacted] 年）、重症度不明の単クローン性免疫グロブリン血症（monoclonal gammopathy of unknown significance）（発現：2008 年）、背部痛（発現：20[redacted] 年）、椎弓切除（laminectomy）（発現：20[redacted] 年～20[redacted] 年）及び両眼白内障（発現：20[redacted] 年）が含まれていた。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相試験（AT1001-012）に参加していた。この試験において、被験者は、本剤投与開始又は現行の ERT 継続（投与期間 18 ヵ月）にランダム化された。18 ヵ月後、全ての被験者に対し、更に 12 ヵ月間（任意の継続投与期間）、本剤を継続する選択肢又は本剤に切り替える選択肢が与えられた。本被験者は本剤群にランダム化された。AT1001-012 試験における初回投与日は 2012 年 10 月 19 日、最終投与日は 2015 年 4 月 5 日であった（被験者は両試験期間を完了した）。現試験における本剤の初回投与日は 2015 年 4 月 7 日であった。

先行試験の期間中、被験者に非重篤な有害事象の間欠性呼吸困難（intermittent dyspnea）、左脚部腫脹（swelling of left foot）、左膝痛（painful left knee）；反射減弱、徐脈及び顔面斑（facial spots）が発現し、これらは本事象発現時も継続中であった。

2015 年 4 月 7 日、被験者は AT1001-012 フィーダー試験の Visit 13 で来院したが、これは現試験（AT1001-042）のベースライン来院でもあった（同意取得完了）。Iohexol による eGFR 測定を

含む Visit 13 に関わる試験手順が行われた。治験実施計画書に従い 12 時 48 分に iohexol が投与された。17 時 15 分、被験者は、気分が悪いが、わずかに吐き気を感じるほかは具体的に説明できないと報告した。動悸又は頭痛の報告はなかった。血圧は 176/87 mmHg、酸素飽和度は 98%、心拍数は 57 bpm 及び血糖は 4.8 mmol であった。

18 時 5 分、血圧は 178/86 mmHg と高値のままであり、心拍数は 54 bpm、酸素飽和度は 98%であった。被験者の報告によると熱感と潮紅があったが熱はなかった。また、浮動性めまい及び頭部ふらふら感があるとも報告した。18 時 19 分に行われた心電図検査により、右脚ブロックと正常洞調律が検出された。胸痛、動悸又は視覚症状は見られなかった。腎、甲状腺及び全ての血球数のプロファイルが測定された。甲状腺刺激ホルモン（TSH）は 17.04 mIU/L（正常範囲：0.27～4.20 mIU/L）、ヘマトクリットは 0.46 L/L（正常範囲：0.33～0.45 L/L）及び平均赤血球容積は 99.6 fL（正常範囲：80～99 fL）であった。甲状腺機能は正常であった。眼底検査の結果は正常であった。経口 bisoprolol 5 mg（被験者の常用高血圧薬）が処方され、19 時 15 分に投与された。1 時間にわたり血圧は改善せず、一晩観察を行うため被験者は入院した。Bisoprolol 投与から 2 時間後に血圧は正常化した。

2015 年 4 月 8 日、血圧は 110/60 mmHg、心拍数は 50 bpm（洞調律）であり、被験者は、高血圧エピソード（常用薬で回復）と診断され、退院・帰宅した。TSH 値について一般開業医のフォローアップを受けるよう助言が与えられた。

治験薬に関する処置はなかった。

高血圧エピソードの事象は 2015 年 4 月 8 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には bisoprolol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、simvastatin（開始日：20[redacted] 年）、warfarin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び chloroxylenol 4.8%（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連性は低い、恐らく iohexol 投与と関連性ありと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書、ECG、臨床検査結果

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りクエリー完了；退院時要約；既往歴、有害事象及び併用薬 CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りクエリー完了

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りクエリー完了

被験者番号：2001-5036

PROTOCOL: AT1001-042　　SITE NUMBER: 2001	SUBJECT ID: 5036
Feeder Study AT1001-012　　*Feeder Study Site: 2001*　*Feeder Study Subject: 1003*	
SAE Case ID: AMI_131	Event Term: 一過性脳虚血発作（Transient Ischemic Attack）
SAE Start Date: 19 May 2015	SAE Stop Date: 23 May 2015

間欠性ファブリー疼痛クリーゼ（intermittent Fabry pain crises）（発現：不明）及びファブリー疼痛クリーゼ悪化（worsened Fabry pain crises）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）のファブリー病歴を有する 5[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型：L32P）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した（AT1001-042）。

被験者の既往歴には、不安（発現：不明）、心雑音（heart murmur）（発現：不明）、非特異的 ST/T 波異常（nonspecific ST/T wave abnormality）（発現：不明）、蛋白尿（発現：不明）、コレステロール上昇（発現：不明）、頭痛（発現：不明）、左心房拡張の可能性（possible left atrial enlargement）（発現：不明）、軽度の大動脈弁及び僧帽弁逆流（aortic and mitral valve regurgitation）（発現：不明）、頸動脈及び椎骨脳底系の両側性石灰化アテローム性プラーク（bilateral calcified atheromatous plaque in carotid arteries and vertebrobasilar system）（発現：不明）、虫垂切除（appendectomy）（不明）、dilantin アレルギー（発現：不明）、喘鳴（不明～20[redacted] 年）、視野の斑（spots in visual field）（発現：1963 年）、無汗症（発現：19[redacted] 年）、先端異常感覚（acroparesthesis）（発現：19[redacted] 年）、不眠症（発現：19[redacted] 年）、手足の両側性ニューロパチー（neuropathy bilateral in hands and feet）（発現：19[redacted] 年）、尿量過剰（excessive volume of urination）（発現：19[redacted] 年）、寒冷及び熱不耐（cold and heat intolerance）（発現：19[redacted] 年）、疲労（発現：19[redacted] 年）、悪寒（発現：19[redacted] 年）、間欠熱（intermittent fever）（発現：19[redacted] 年）、被角血管腫（発現：19[redacted] 年）、便秘（発現：19[redacted] 年）、全身筋力低下（generalized muscle weakness）（発現：19[redacted] 年）、足の青／紫色への変色（blue/purple discoloration of feet）（発現：19[redacted] 年）、手足の両側性しびれ感（bilateral numbness in hands and feet）（発現：1978 年）、回転性めまい（発現：19[redacted] 年）；難聴（hearing loss）（発現：19[redacted] 年）、heart racing（動悸）（発現：19[redacted] 年）、浮動性めまい（発現：19[redacted] 年）、動悸（発現：19[redacted] 年）、一過性脳虚血発作（発現：19[redacted] 年）、子宮摘出（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、耳鳴（発現：19[redacted] 年）、会話機能障害（speech impairment）（発現：19[redacted] 年）、記憶困難（memory difficulties）（発現：19[redacted] 年）、息切れ（発現：19[redacted] 年）、閉経（発現：20[redacted] 年）、努力肺活量低下（decreased forced vital capacity）（発現：20[redacted] 年）、血圧高値（発現：20[redacted] 年）、左足の筋肉捻挫（sprained muscles in left foot）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、呼吸困難（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、喘鳴エピソード（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、D ダイマー上昇（elevated d-dimer）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、胸痛（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、疥癬（scabies）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、食欲過多（excess appetite）（発現：20[redacted] 年）、体重増加（発現：20[redacted] 年）、注入中の重度の振戦（tremors during infusion）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、注入中の悪寒（chills during infusion）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、左乳腺石灰化（calcifications in left breast）（発現：20[redacted] 年）、失神（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、失見当識エピソード（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、右下肺野の斑状陰影（patchy opacity right lower lung field）（発現：20[redacted]

年)、腕及び脚の挫傷（bruising on arms and legs）（20[redacted] 年～20[redacted] 年)、脂肪肝（発現：20[redacted] 年)、肝機能検査値軽度上昇（mildly elevated liver functions）（発現：20[redacted] 年)、腹部線条（striae on abdomen）（発現：20[redacted] 年)、fibrocystic changes in left breast（左乳腺線維嚢胞性変化）（発現：20[redacted] 年)、間欠性胆嚢機能低下（intermittent sluggish gallbladder）（発現：20[redacted] 年)、ぼんやりした考えの増強（increased foggy thinking）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）及び感冒（発現：2015 年）が含まれていた。家族歴で目立つものは肺気腫である。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相試験（AT1001-012）に参加していた。この試験において、被験者は、本剤投与開始又は現行の ERT 継続（投与期間 18 ヵ月）にランダム化された。18 ヵ月後、全ての被験者に対し、更に 12 ヵ月間（任意の継続投与期間)、本剤を継続する選択肢又は本剤に切り替える選択肢が与えられた。本被験者は本剤群にランダム化された。治験薬の初回投与日は 2012 年 9 月 4 日であり、被験者は投与期間と任意の継続投与期間を両方とも完了した。AT1001-012 試験における治験薬最終投与日は 2015 年 2 月 23 日であった。AT1001-042 試験における治験薬の初回投与日は 2015 年 2 月 25 日であった。

2015 年 5 月 19 日（現試験 Day 84、治験薬投与通算 Day 988)、この日の午前 10 時 30 分以降、前頭部痛、「頭がぼんやり」、右顔面のしびれ感及び右上肢の脱力が生じたと訴え、被験者はかかりつけ医を受診した。被験者は救急処置室に紹介された。被験者の報告によると、「言葉を口に出すことがなかなかできず」、「身体中」が弱った感じがした。13 時 4 分、血圧は 146/95 mmHg、心拍数は 86 bpm、体温は 38.1°C であった。16 時 30 分、血圧は 112/52 mmHg であった。心電図検査により、洞調律及び非特異的 ST-T 波異常が検出された。臨床検査結果は、血糖 115 mg/dL（正常範囲：60～90 mg/dL）を除き正常であった。また、被験者の報告によると、軽度の頭痛（非限局性）が生じたが、視覚変化や、疼痛悪化、呼吸困難、胸痛又は絞扼感、悪心、嘔吐、浮動性めまいあるいは排尿困難は見られなかった。挫傷、出血、発心又は皮膚変化は見られなかった。急性頭蓋内出血を示すエビデンスもなかった。脳卒中スケールスコアは 7 と判定された。組織プラスミノーゲン活性化因子（tPA）が投与され、ファブリー病と一過性脳虚血発作の既往歴を考慮し、被験者は観察のため ICU に入院した。tPA 投与後の即時型合併症は見られなかった。併用薬の lisinopril、clopidogrel 及び acetylsalicylic acid は中止された。同日、担当医は、心房細動の存在を被験者に口頭で伝え、apixaban 10 mg の 1 日 2 回投与が開始された。

2015 年 5 月 20 日、頭部及び頸部の MRI 及び MRA により、先行試験の所見及び軽度の副鼻腔疾患に類似した軽度の小血管虚血性疾患が検出された。ウィリス動脈輪に限局性の血管異常は見られず、頸部にも顕著な動脈性の血管異常は見られなかった。同日行われた、攪拌生理食塩水を造影剤として用いる心エコー検査では、心臓内又は肺内シャントを見つけることはできなかった。左室の大きさ及び機能は正常であり、分節性の壁運動異常は見られなかった。見たところ左室収縮機能は正常で、駆出率は 60～65%であり、一方、左室拡張期充満パターンから軽度弛緩障害が示された。右室の大きさ及び機能は正常であった。大動脈弁硬化症と思われたが狭窄は見られなかった。僧帽弁尖先端にわずかな肥厚、またごくわずか～軽度の大動脈弁逆流及び僧帽弁逆流が見られた。肺高血圧症を示すエビデンスは見られなかった。2012 年 4 月 20 日の所見とこの日の結果を比較したが、顕著な変化は見られなかった。造影剤なしでの頭部 CT により脳実質を

検査したが問題は特に見られず、急性頭蓋内出血、頭蓋内腫瘤病変又は異常な硬膜下貯留を示すエビデンスも得られなかった。脳室系並びに副鼻腔、乳突蜂巣及び頭蓋冠の視覚化された部分に問題は見られなかった。トリグリセリドは 210 mg/dL（正常範囲：0～150 mg/dL）であった。

tPA 投与から 24 時間後に被験者は高機能の検査を受けたが、脳卒中の疑いは薄かった。

2015 年 5 月 22 日 12 時 2 分に行われた心電図検査により洞調律及び境界域 R 波増高が検出された。12 時 5 分に再び行われた心電図検査により、境界域下壁 Q 波及び非特異的 T 波異常が検出された。Metoprolol 25 mg の 1 日 1 回投与が開始された。2015 年 5 月 23 日、被験者は退院した。

2015 年 6 月 11 日、被験者は、当該病院でフォローアップ来院を完了した。血圧は 102/62 mmHg、心拍数は 65 bpm であった。被験者に対し acetylsalicylic acid の投与を再開するよう指示が与えられたが、治験担当医師は、2015 年 9 月 9 日時点でまだ開始されていないことを確認した。心臓病科のフォローアップが 2015 年 9 月 11 日に予定された。

治験薬に関する処置はなかった。

一過性脳虚血発作の事象は 2015 年 5 月 23 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、acetylsalicylic acid（20[redacted] 年～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、acetaminophen（開始日：20[redacted] 年）、gabapentin（開始日：20[redacted] 年）、simvastatin（開始日：20[redacted] 年）、multivitamin（開始日：20[redacted] 年）、lisinopril（20[redacted] 年～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、alprazolam（開始日：20[redacted] 年）、vitamin D（開始日：20[redacted] 年）、amitriptyline（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）及び clopidogrel（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれていた。また、被験者は estrogen、hydromorphone hydrochloride、morphine、macrogol 及び prednisone も服用していたが、正確な投与開始日は確認不能である。

治験担当医師は、本事象により入院／入院期間の延長に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書、AE CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入りクエリー完了、併用薬及び既往歴 CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した初回 SAE 報告書の 1 ページ及び報告順及び日付修正；退院時要約；救急処置室提供者の記録；薬剤一覧；既往歴及び診察記録；頭頸部 MRI/MRA、ECG、心エコー図、頭部 CT、臨床検査結果；追跡調査来院記録

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の試験コーディネーター署名入りクエリー完了、併用薬及び AE CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領したクエリー報告書（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り）、併用薬及び AE CRF ページの修正

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

注：更新は行われていない、回答の明確化が必要

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した完了クエリー報告書（修正され治験責任医師が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付で再署名）

被験者番号：2026-5001

PROTOCOL: AT1001-042　　SITE NUMBER: 2026	SUBJECT ID: 2026-5001
Feeder Study AT1001-012　　*Feeder Study Site: 2026*　*Feeder Study Subject: 3101*	
SAE C**ase** ID: AMI_134	Event Term: 痙攣発作エピソード（Paroxysmal Seizure Episodes）
SAE Start Date: 27 July 2015	SAE Stop Date: 31 July 2015

先端異常感覚（acroparesthesia）（発現：19[redacted] 年）、体幹、頭部、上腕の被角血管腫（発現：20[redacted] 年）、左室肥大（発現：20[redacted] 年）及び腎機能不全（発現：20[redacted] 年）を含むファブリー病歴を有する 4[redacted] 歳の白人男性（遺伝子型：D322E）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した（AT1001-042）。

被験者の既往歴には、喘息（発現：19[redacted] 年）、短期記憶喪失（short-term memory loss）（発現：20[redacted] 年）、神経因性膀胱（発現：20[redacted] 年）、肥満（発現：2002 年）、うつ病（発現：20[redacted] 年）、胃食道逆流性疾患（gastroesophageal reflux disease）（発現：20[redacted] 年）、季節性アレルギー（発現：20[redacted] 年）、閉塞性睡眠時無呼吸（obstructive sleep apnea）（発現：20[redacted] 年）、高血圧（発現：20[redacted] 年）、双極性障害（発現：20[redacted] 年）、腎嚢胞（発現：20[redacted] 年）、発作性エピソード（paroxysmal episodes）（発現：20[redacted] 年）、憩室炎（発現：20[redacted] 年）、注意欠陥障害（attention deficit disorder）（発現：20[redacted] 年）、大脳前両側萎縮（cerebral bifrontal atrophy）（発現：20[redacted] 年）及び右脚ブロック（発現：20[redacted] 年）も含まれていた。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相試験（AT1001-012）に参加していた。この試験において、被験者は、本剤投与開始又は現行の ERT 継続（投与期間 18 ヵ月）にランダム化された。18 ヵ月後、全ての被験者に対し、更に 12 ヵ月間（任意の継続投与期間）、本剤を継続する選択肢又は本剤に切り替える選択肢が与えられた。本被験者は本剤群にランダム化された。AT1001-012 試験における初回投与日は 2012 年 9 月 13 日であった。被験者は両試験期間を完了し、現試験における初回投与日は 2015 年 3 月 7 日であった。

AT1001-012 試験参加中、有害事象の耳垢による閉塞（ear wax blockage）が発現し、これは当該試験終了時及び本事象発現時に継続中であった。

2015 年 7 月 27 日（現試験 Day 142、治験薬投与通算 Day 1048）、被験者は発作エピソードの診断のためてんかんモニタリングユニットに入院した。なお、発作エピソードが最初に発現したのは 2010 年であった。被験者の妻によると、これらのエピソードの発現中、被験者は「停止して凝視」しており、妻の呼びかけにも応答しないとのこと。エピソードは、30 秒～最長 2 分間続き、1 日に 1～2 回発現することがあり、エピソード発現後、「夫はスイッチが切れて彼自身ではないように見えた」と妻は述べた。これらのエピソードの発現中、妻は、からだのゆれや、硬直、顔面運動あるいはぎこちない動きを見たことがなく、エピソードが発現しない期間が数週間から数ヶ月間続くこともある。被験者によると、エピソードの前に前兆や警告はなく、後で多少混乱は感じるものの、被験者はエピソードの発現に気が付かないとのこと。被験者に、全身性運

動発作、意識消失、中枢神経系感染、外傷又は熱性発作の既往歴はなかった。被験者によると、祖母は類似エピソードを経験しているが、発作やてんかんと診断されてはいない。2012 年 8 月 7 日に行われた長時間の心電図検査の結果は正常範囲内であった。てんかん様又は限局性の異常は認められなかった。

2014 年 11 月 11 日に造影剤を用いずに行われた脳 MRI では、正中線偏位や脳室拡張は見られなかった。灰白質－白質分化は正常範囲内であった。脳底槽に開存が見られた。テント下又はテント上内に著しい白質病変の所見は見られなかった。拡散強調シーケンスでは、急性梗塞を示唆する制限拡散所見は検出されなかった。視覚化された頭蓋底内には正常な信号の液流無信号化（flow void）が存在した。右乳突蜂巣の部分混濁が見られた。

被験者は 6～12 ヵ月ごとに神経科医の診察を受けており、直近の来院日は 2015 年 4 月 6 日であった。治験担当医師の報告によると、2015 年 7 月評価直前のエピソード発現時期は 2015 年 7 月 20 日の週のいつかであった。

ビデオ EEG が 2015 年 7 月 27 日から 2015 年 7 月 31 日まで行われ、これより、左側頭部にまれな鋭波が二つ検出されたがその臨床的意義は不明であった。評価の間、何らかのエピソードや発作は認められなかった。神経科医によると、非定型てんかん発作の臨床症状の可能性は排除できず、そのため levetiracetam 500 mg 1 日 2 回投与が開始された。

治験薬に関する処置はなかった。

痙攣発作エピソード（paroxysmal seizure episodes）の事象は 2015 年 7 月 31 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には acetylsalicylic acid（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、lisinopril（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、fluoxetine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、mometasone furoate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、zolpidem tartrate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、omeprazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、salbutamol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、gabapentin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、cetrizine hydrochloride（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、hydrocodone bitartrate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、paracetamol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、aripiprazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、tocopherol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、urea hydrogen peroxide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、vaccinium macrocarpon（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び sildenafil citrate（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は本事象と治験薬に関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書、EEG 報告書、既往歴、併用薬及び AE CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：2015 年 9 月 23 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の EEG 報告書、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の脳 MRI 報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：データベース照合中に事象名を修正［発作エピソード（paroxysmal episodes）から痙攣発作エピソード（paroxysmal seizure episodes）へ］

被験者番号：1603-5022

PROTOCOL: AT1001-042　　SITE NUMBER:1603	SUBJECT ID: 5022/XXX
Feeder Study AT101-012　　Study Site: 1603　　Study Subject: 2102	
SAE Case ID:　AMI_135	Event Term: 左乳腺浸潤性小葉癌（Invasive Lobular Carcinoma Left Breast）
SAE Start Date: 12 August 2015	SAE Stop Date: 05 February 2016

ファブリー関連疾患の間欠性複視（発現：19[redacted] 年）、白質脳症（発現：19[redacted] 年）、渦巻き状角膜（cornea verticillata）（発現：19[redacted] 年）、間欠性末梢性回転性めまい（intermittent peripheral vertigo）（発現：20[redacted] 年）、右室及び左室肥大（発現：20[redacted] 年）、末梢性多発ニューロパチー（peripheral polyneuropathy）（発現：20[redacted] 年）及び虚血性脳卒中（ischemic stroke）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）を含むファブリー病（19[redacted] 年から）歴を有する 6[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型：R301P）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した（AT1001-042）。

被験者の既往歴には、頭痛（発現：不明）、高ホモシステイン血症（hyperhomocysteinemia）（発現：20[redacted] 年）、重症度不明の単クローン性免疫グロブリン血症（monoclonal gammopathy of undetermined significance）（発現：20[redacted] 年）、慢性尿閉（chronic urinary retention）（発現：20[redacted] 年）、無症候性細菌尿（発現：20[redacted] 年）、心室性期外収縮（premature ventricular contractions）（発現：20[redacted] 年）及びうつ病（発現：20[redacted] 年）も含まれていた。癌の家族歴はなかった。

本試験の期間中、非重篤な有害事象の低血圧が発現し、これは事象発現時にも継続していた。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相試験（AT1001-012）に参加していた。この試験において、被験者は、本剤投与開始（150 mg QOD 投与）又は現行の ERT 継続（投与期間 18 ヵ月）にランダム化された（投与期間）。18 ヵ月後、全ての被験者に対し、更に 12 ヵ月間（任意の継続投与期間）、本剤を継続する選択肢又は本剤に切り替える選択肢が与えられた。本被験者は本剤群にランダム化された。本剤の初回投与日は 2012 年 7 月 9 日であった。被験者は投与期間と任意の継続投与の両方を完了した。次いで、被験者は現試験に参加し、AT1001-042 試験における初回投与日（150 mg QOD 投与）は 2015 年 3 月 27 日であった。

2015 年 8 月 6 日（現試験 Day 132、本剤／治験薬投与通算 Day 1123）、マンモグラフィーが施行され、乳房上外側左 4 分の 1 に実質性の歪んだ領域が検出され、悪性腫瘍が疑われた。同日行われた乳房超音波検査から、乳房上外側左 4 分の 1 に低エコー源性の領域が確認された。

2015 年 8 月 12 日、生検が行われ、左乳腺浸潤性小葉癌（CT1cN0）の初回診断が確定された。

2015 年 10 月 21 日、被験者は乳房四分円切除及び乳房成形術のため入院した［pT2（M）; pN0（i+）（sn）; G1］。切除したセンチネルリンパ節の術中検査の結果は陰性であった。組織学的検査により、多巣性の古典型浸潤性小葉癌 G1 が確認され、主病巣は直径が 25 mm を上回った。腫瘍周囲の血管／リンパ管に浸潤は認められなかった。癌との最短距離は、乳首の縁が 1 mm、皮膚の縁が 3 mm、外側縁が 5 mm であった。センチネルリンパ節に孤立した腫瘍細胞が見られ

た。C-erbB-2（HercepTest）では、10%を超える腫瘍細胞の膜が弱陽性又は不完全陽性を示した。術後、静脈血栓塞栓症予防のため 2015 年 10 月 21 日から 2015 年 10 月 28 日まで nadroparin 0.4 UI の 1 日 1 回皮下投与が、また感染予防のため 2015 年 10 月 21 日から 2015 年 10 月 26 日まで amoxicillin-clavulanic acid 1000 mg の 1 日 2 回経口投与が処方された。2015 年 10 月 23 日、必要に応じ鎮痛薬を使用するよう処方され、被験者は退院した。

2015 年 11 月 25 日、exemestane 25 mg 1 日 1 回経口投与によるホルモン療法が開始された。2016 年 1 月 8 日から 2016 年 2 月 5 日まで、左乳房を標的とし、放射線ビームの総線量 44 グレイ（Gy）を 16 分割して 2.75 Gy ずつ、続いて総分割線量 10 Gy を 5 分割して 2 Gy ずつ照射する原体照射法が行われた。放射線療法の忍容性は良好であった。現在行っているホルモン療法と heparin 皮下投与を 3 ヵ月間続けるよう助言が与えられた。3 ヵ月後に下肢静脈カラードップラー超音波検査が予約された。

2016 年 8 月 16 日、治験分担医師は、2016 年 5 月 31 日に予定された年 1 回のマンモグラフィーが行われず、まだ再スケジュールが組まれていないことを確認した。報告時点では、被験者の状態に変わりはなく、被験者は試験を継続している。

治験薬に関する処置はなかった。

左乳腺浸潤性小葉癌の事象は 2016 年 2 月 5 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、folic acid（開始日：20[redacted] 年）、ranitidine（開始日：20[redacted] 年）、cyanocobalamin（開始日：20[redacted] 年）、clopidogrel（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、losartan（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、bisoprolol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び fluoxetine hydrochloride（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったこと及び重大な医学的事象であることから、重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書（署名なし）、併用薬及び既往歴 CRF ページ、マンモグラフィー及び生検報告書（イタリア語）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した SAE 報告書の 5 ページ目（署名入り）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：マンモグラフィー及び生検報告書の翻訳（情報は現在の叙述に影響を及ぼさず、更新なし）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日日付の治験分担医師署名入り完了クエリー報告書、AE CRF ページ（事象のみ）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書；併用薬、AE（事象のみ）及び既往歴 CRF ページ；組織検査報告書（イタリア語）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：組織検査報告書の翻訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：退院時要約（イタリア語、更新なし）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：退院時要約の翻訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験分担医師署名入りの完了クエリー報告書（情報は現在の叙述に影響を及ぼさず、更新なし）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書、併用薬、AE（事象のみ）及び既往歴 CRF ページ、放射線療法報告書（イタリア語）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した SAE 報告書の 5 ページ目修正（日付）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：放射線療法報告書の翻訳（更新なし、オープンクエリー完了時に対応）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験分担医師署名入り完了クエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：CPT からの電子メール通信記録

被験者番号：4002-4018

PROTOCOL: AT1001-042　　SITE NUMBER: 4002	SUBJECT ID: 4018/TMM
Feeder Study AT1001-011　Feeder Study Site: 4002　Feeder Study Subject 4002-005 *Feeder Study AT1001-041　Feeder Study Site: 104885　Feeder Study Subject: 104885003*	
SAE Case ID: AMI_136	Event Term: Nitrofurantoin に対するアレルギー反応（Allergic Reaction to Nitrofurantoin）
SAE Start Date: 27 November 2015	SAE Stop Date: 03 December 2015

ファブリー関連疾患の便秘（発現：不明）、腹痛（発現：不明）、疲労（発現：不明）、腕力及び脚力の低下（decreased strength in arms and legs）（発現：不明）、腰痛（lower back pain）（発現：不明）、肩痛（発現：不明）、浮動性めまい（発現：不明）、集中力低下（decreased ability to concentrate）（発現：不明）、記憶低下（decreased memory）（発現：不明）、うつ病（発現：不明）、先端異常感覚（acroparesthesia）（発現：19[redacted] 年）、蛋白尿（発現：19[redacted] 年）、圧痕性浮腫（発現：20[redacted] 年）、心電図変化（ECG changes）（発現：20[redacted] 年）、MRI 画像上の T2 白質強度（T2 white matter intensities on MRI scan）（発現：20[redacted] 年）、胃食道逆流（gastroesophageal reflux）（発現：20[redacted] 年）及び睡眠時無呼吸（sleep apnea）（発現：20[redacted] 年）を含むファブリー病歴を有する 5[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型：G260A）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した（AT1001-042）。

被験者の既往歴には、鎮痛剤喘息症候群（発現：不明）、変形性関節症（発現：不明）、喘息（発現：不明）、pethdine、morphine、codeine アレルギー（発現：不明）、扁桃摘出（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、軟骨除去（cartilage removal）（膝、19[redacted] 年～19[redacted] 年）、鼻出血（発現：不明～19[redacted]）、気胸（発現：19[redacted] 年～19[redacted] 年）、子宮内膜アブレーション（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、月経過多（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、閉経（発現：不明）、子宮摘出（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、高コレステロール血症（発現：20[redacted] 年）及び口内乾燥（発現：20[redacted] 年）も含まれていた。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相二重盲検プラセボ対照試験（AT1001-011）に参加していた。被験者はプラセボ群にランダム化された。初回投与日は 2011 年 9 月 28 日、非盲検本剤の初回投与日は 2012 年 3 月 24 日であった。被験者はこの試験を完了し、治験薬の最終投与日は 2013 年 9 月 23 日であった。被験者は続いて非盲検継続投与試験（AT1001-041）に参加した。この試験における被験者の初回投与日は 2013 年 9 月 25 日であったが、被験者は、治験薬に附属する「Wallet Blister Pack からのカプセル取り出しに関する患者への指示」の間違ったバージョンを受け取り、不注意で残りのカプセルを 6 ヵ月間服用していた。本剤の初回投与日は 2014 年 3 月 21 日であった。被験者は現試験に参加するまで AT1001-041 試験への参加を継続した。AT1001-042 試験における初回投与日は 2015 年 9 月 18 日であった。

AT1001-011 試験の試験期間中、2011 年 10 月 8 日に重篤な有害事象の viral meningitis（Case ID AMI_45）が発現した。この事象は 2011 年 10 月 28 日に回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なしと判定した。

AT1001-041 試験の期間中、2014 年 5 月 22 日に重篤な有害事象の転換性障害（Case ID AMI_107）が発現した。この事象は 2014 年 7 月 3 日に回復し、治験担当医師は、治験薬との関連性は低いと判定した。

また、先行試験の期間中、被験者に非重篤な有害事象の左足先端異常感覚（acroparesthesia）、爪甲剥離／爪甲縦裂（peeling/splitting nails）、息切れ、容易な四肢の挫傷（easily bruised limbs）、四肢の疼痛増強（increased extremities pain）、熱過敏症の増強（increased heat sensitivity）、四肢痙攣（limb cramping）、後頭部痛（occipital headaches）、軽度のミオクローヌス性単収縮（myoclonic jerks）、甲状腺結節（thyroid nodule）、先端異常感覚悪化（worsening acroparesthesia）、両側性股関節痛悪化（worsening bilateral hip pain）、機能的運動障害（functional movement disorder）、両側性膝痛（bilateral knee pain）、虚血性心疾患（ischemic heart disease）及び動悸が発現し、これらは AT1001-042 試験参加時にも継続していた。

AT1001-042 試験の期間中、非重篤な有害事象の左室心筋重量が発現し、これは事象発現時にも継続していた。

2015 年 11 月 27 日、（現試験 Day 70、治験薬投与通算 Day 1522）、嗜眠、咳嗽及び悪寒を伴う不調感（5 日間）を呈し、被験者はかかりつけの一般開業医を受診した。血液検査の結果、急性の腎損傷及び肝損傷が検出され、被験者は救急部に紹介され、同日入院した。入院時、被験者の血圧は 80/40 mmHg、心拍数は 80 bpm、体温は 37.5°C 及び酸素飽和度は 93%であった。胸部検査により、びまん性喘鳴と低心音を伴う両肺底部の捻髪音が検出された。臨床検査の結果は、ヘマトクリット 0.30（基準範囲：0.37～0.47）、ヘモグロビン 106 g/L（基準範囲：115～160 g/L）、フィブリノゲン 7.4 g/L（基準範囲：2.0～4.0 g/L）、リンパ球数 0.5（基準範囲：1.20～4.00）及び赤血球数 3.34×10^{12}/L（基準範囲：$3.50\sim4.80\times10^{12}$/L）であった。尿中アルブミン/クレアチニンは 3.5 mg/mol（基準範囲：<3.5 mg/mol）、タンパク質/クレアチニンは 14 mg/mmol（基準範囲：<13 mg/mmol）であった。尿には濁りが見られた。血液培養は陰性であった。

先に行った 2014 年 5 月 23 日の検査と比較したとき、胸部 X 線検査により、心拡大が検出され、心胸郭比は約 0.57 であった（恐らくは心外膜脂肪パッドの存在による悪化）。先行試験以降、対称性で両側性のびまん性気管支周囲袖縁形成のわずかな増強が見られ、肺静脈うっ血の一つの徴候を示すものと思われた。真性肺水腫を示すエビデンスはなかった。片側横隔膜の輪郭は両方ともわずかに不明瞭であり（右より左の程度が大きい）、この結果は、両底部の胸膜反応（浸出液）を示している可能性があった（側面画像上での後部肋骨横隔膜角鈍化により裏付けられた）。同様に、軽度から中等度の複数レベル胸椎退行変化も存在した。気胸は見られず、横隔膜下に遊離気体は確認されなかった。腹部超音波検査によると、肝臓の大きさと形態は正常であった。肝臓に限局性病変はなく、肝内胆管の拡張も見られなかった。胆嚢に膨張が見られたが、胆石のエビデンスは認められなかった。両側腎臓、脾臓、腹部大動脈、膵臓及び膀胱に特に問題は見られなかった。腎尿路に顕著な異常は検出されなかった。

2015 年 11 月 28 日の肛門培養結果は陰性であった。主診断は nitrofurantoin（Macrodantin）に対するアレルギー反応とされ、この結果、急性腎障害、肺臓炎及び肝機能検査値異常に至った。Nitrofurantoin の投与が中止された。急性腎障害に対し、中心静脈栄養、正確な水分出納のモニタリング［排尿筋不随意収縮（IDC）による］、日々の体重及び腎臓病食による治療が行われた。

肺臓炎に対しては、吸入気管支拡張薬による治療が行われた。また、無症候性低血圧も見られ、中心静脈栄養による治療が行われた。

2015 年 11 月 29 日の臨床検査結果は、重炭酸塩 20 mmol/L（基準範囲：22～32 mmol/L）、クレアチニン 222 µmol/L（基準範囲：45～90 µmol/L）、鉄 4 µmol/L（基準範囲：9～30 µmol/L）、乳酸脱水素酵素 263 U/L（基準範囲：120～250 U/L）、尿素 20.2 mmol/L（基準範囲：3.0～8.0 mmol/L）、C 反応性タンパク 260 mg/L（基準範囲：<5.0 mg/L）、好酸球数 0.57（基準範囲：0.00～0.50）、eGFR 21 mL/分/1.73m^2（基準範囲：>60 mL/分/1.73m^2）、ヘマトクリット 0.30、ヘモグロビン 104 g/L、リンパ球数 0.79、赤血球数 3.28×10^{12}/L、トランスフェリン飽和率 11%（13～45%）及びトランスフェリン 19 µmol/L（基準範囲：23～46 µmol/L）であった。

2015 年 11 月 30 日の臨床検査結果は、アラニンアミノトランスフェラーゼ 75 U/L（基準範囲：<35 U/L）、アルカリホスファターゼ 214 U/L（基準範囲：30～110 U/L）、アルブミン 31 g/L（基準範囲：35～50 g/L）、クレアチニン 154 µmol/L、ナトリウム 147 mmol/L（基準範囲：135～145 mmol/L）、尿素 17.3 mmol/L（基準範囲：3.0～8.0 mmol/L）、好酸球数 0.93、γグルタミン酸転移酵素 231 U/L（基準範囲：<40 U/L）、eGFR 33 mL/分/1.73m^2、ヘマトクリット 0.31、ヘモグロビン 108 g/L、リンパ球数 1.06 及び赤血球数 3.44×10^{12}/L であった。

2015 年 12 月 1 日の臨床検査結果は、アラニンアミノトランスフェラーゼ 63 U/L、アルブミン 30 g/L（基準範囲：35～50 g/L）、アルカリホスファターゼ 184 U/L、クレアチニン 113 µmol/L、ナトリウム 147 mmol/L、尿素 14.4 mmol/L、好酸球数 1.03、γグルタミン酸転移酵素 202 U/L、eGFR 48 mL/分/1.73m^2、ヘマトクリット 0.31、ヘモグロビン 107 g/L、総タンパク 57 g/L 及び赤血球数 3.38×10^{12}/L であった。

2015 年 12 月 2 日の臨床検査結果は、ナトリウム 148 mmol/L、尿素 11.5 mmol/L、好酸球数 1.32、ヘマトクリット 0.31、ヘモグロビン 105 g/L、赤血球数 3.38×10^{12}/L であった。eGFR は正常範囲内であった（65 mL/分/1.73m^2）。2015 年 12 月 3 日、被験者は退院した。

事象に応じた治験薬に対する処置はなかった。

Nitrofurantoin に対するアレルギー反応の事象は 2015 年 12 月 3 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、bethamethasone dipropionate（開始日：不明）、salbutamol（開始日：19[redacted] 年）、calcium（開始日：20[redacted] 年）、Blackmore’s Bio magnesium（開始日：20[redacted] 年）、fish oil（開始日：20[redacted] 年）、colecalciferol（開始日：20[redacted] 年）、citric acid、sodium bicarbonate、sodium carbonate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、calcium carbonate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、sertraline（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、macrogol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、paracetamol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、clopidogrel（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、fluticasone、salmeterol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、atorvastatin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、temazepam（20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、diazepam（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、glyceryl trinitrate（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、gabapentin（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、telmisartan（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、amitriptyline（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、verapamil（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、silicon dioxide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、clonidine（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び nitrofurantoin（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連性は低いと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書、退院時要約、臨床検査結果

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、既往歴 CRF ページ、併用薬及び有害事象ログ

被験者番号：1603-5022

PROTOCOL: AT1001-042　　SITE NUMBER:1603	SUBJECT ID: 5022/XXX
Feeder Study AT1001-012　　*Feeder Study Site: 1603 Feeder Study Subject: 2102*	
SAE Case ID:　AMI_139	Event Term: Heparin 誘発性下腹部腹直筋鞘血腫（Heparin-Induced Rectus Sheath Hematoma of the Hypogastrium）
SAE Start Date: 26 February 2016	SAE Stop Date: Ongoing

ファブリー関連疾患の間欠性複視（intermittent diplopia）（発現：19[redacted] 年）、白質脳症（発現：19[redacted] 年）、渦巻き状角膜（cornea verticillata）（発現：19[redacted] 年）、間欠性末梢性回転性めまい（intermittent peripheral vertigo）（発現：20[redacted] 年）、右室及び左室肥大（発現：20[redacted] 年）、末梢性多発ニューロパチー（peripheral polyneuropathy）（発現：20[redacted] 年）及び虚血性脳卒中（ischemic stroke）（2011 年～2011 年）を含むファブリー病（19[redacted] 年から）歴を有する 6[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型：R301P）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した（AT1001-042）。

被験者の既往歴には、頭痛（発現：不明）、高ホモシステイン血症（hyperhomocysteinemia）（発現：20[redacted] 年）、重症度不明の単クローン性免疫グロブリン血症（monoclonal gammopathy of undetermined significance）（発現：20[redacted] 年）、慢性尿閉（chronic urinary retention）（発現：2010 年）、無症候性細菌尿（発現：20[redacted] 年）、心室性期外収縮（premature ventricular contractions）（発現：20[redacted] 年）及びうつ病（発現：20[redacted] 年）も含まれていた。

本試験の期間中、2015 年 8 月 12 日に重篤な有害事象の左乳腺浸潤性小葉癌（Case ID AMI_135）が発現した。この事象は 2016 年 2 月 5 日に回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なしと判定した。

本試験の期間中、非重篤な有害事象の深部静脈血栓症（発現：2016 年 2 月 1 日）も発現し、これは本事象発現時にも継続していた。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相試験（AT1001-012）に参加していた。この試験において、被験者は、本剤投与開始（150 mg QOD 投与）又は現行の ERT 継続（投与期間 18 ヵ月）にランダム化された。18 ヵ月後、全ての被験者に対し、更に 12 ヵ月間（任意の継続投与期間）、本剤を継続する選択肢又は本剤に切り替える選択肢が与えられた。本被験者は本剤群にランダム化された。本剤の初回投与日は 2012 年 7 月 9 日であった。被験者は投与期間と任意の継続投与の両方を完了した。次いで、被験者は現試験に参加し、AT1001-042 試験における初回投与日（150 mg QOD 投与）は 2015 年 3 月 27 日であった。

2016 年 2 月 26 日（現試験 Day 336、本剤／治験薬投与通算 Day 1327）、被験者は前腹壁に局在する激痛により入院した。全体的な状態は良好で、意識及び見当識はあり、協力的で、呼吸困難は見られなかった。腹部の診察により、堅く弾力性のある腫瘤が検出された。反跳痛の徴候は見られなかった。同日行われた腹部、皮膚及び皮下組織の超音波検査により、腹膜外筋膜上の腹直筋領域内深部に血腫に符合する 8×5×12 cm の領域が検出された。腹部腹膜の陥凹に体液貯留は検出されなかった。腹部右側の腹直筋が関与した少量の体液貯留が検出された（治験分担医師

は、少量の体液貯留に関しこれ以上の情報がないことを確認した)。また、肝臓領域に約 4.5 cm の嚢胞形成も見られた。尿路に拡張は見られなかった。膀胱、脾臓及び大動脈の大きさに特に問題はなかった。治験分担医師は、この日の臨床検査結果が利用できないことを確認した。

血腫は、深部静脈血栓症治療のため 2016 年 2 月 1 日に開始された低分子量 heparin の副作用と判定された。2016 年 2 月 26 日の入院後、直ちに heparin の注射が中止され、濃厚赤血球 2 単位が投与された。2016 年 2 月 29 日、尿培養の結果は *E. coli* 陽性（>100000 CFU/mL）であり、meropenem 静注 3000 mg の 1 日 3 回投与が行われた（2016 年 2 月 29 日～2016 年 3 月 7 日)。

2016 年 3 月 1 日、下肢のドップラー超音波検査では、いずれの下肢にも活動性の深部静脈血栓症を示す徴候は検出されなかった。2016 年 3 月 2 日の臨床検査結果は、赤血球数 2.48×10^6mm^3（基準範囲：3.90～4.90×10^6mm^3)、ヘモグロビン 7.6 g/dL（基準範囲：12.0～16.5 g/dL）及びヘマトクリット 23.4%（基準範囲：34.5～48.0%）であった。

2016 年 3 月 3 日、血清β2 ミクログロブリンは 2.8 mg/dL（正常範囲：1.1～2.5 mg/dL）であり、血清タンパク質キャピラリー電気泳動の結果は、アルブミン 47.0%（正常範囲：55.8～66.1%)、α1 グロブリン 8.5%（正常範囲：2.9～4.9%)、α2 グロブリン 14.7%（正常範囲：7.1～12.0%)、β2 グロブリン 6.7%（正常範囲：3.2～6.5%）及び A/G 比 0.89%（正常範囲：1.10～2.40%）であった。治験分担医師は、追跡調査検査結果が利用できないことを確認した。

2016 年 3 月 7 日、腹部 CT スキャン（造影剤あり及びなし）により、左前外側腹壁領域に大きな腫瘤が確認された。腫瘤の形態は不規則で（長円形)、主として同側性に腹直筋が関与しており、骨盤傾斜上でいくつかの腸係蹄及び膀胱を圧迫し、変位させていた。腫瘤領域において、同側性に外腸骨動脈由来の動脈網が確認され、これは腹壁動脈に符合した。造影剤の静注後、血管外漏出を示す徴候は見られなかった。反対側の静脈と比較したとき、造影剤静注後、左側の総腸骨静脈、外腸骨静脈及び内腸骨静脈にわずかな陰影がみられ、大きさが拡大し、また、造影相（contrast image phase）の間、左大腿静脈中心部に低濃度も見られた。脾臓及び腎臓に問題は特に見られなかった。膵臓又は副腎に腫瘤は見られなかった。所見が 2016 年 3 月 2 日の CT スキャンと比較されたが、治験分担医師は、この検査報告書の写しが利用できないことを確認した。同日行われた臨床検査結果は、赤血球数 3.64×10^6mm^3（基準範囲：4.20～5.40×10^6mm^3)、ヘモグロビン 10.9 g/dL（基準範囲：12.0～16.0 g/dL）及びヘマトクリット 33.0%（基準範囲：37.0～47.0%）であった。2016 年 3 月 8 日、被験者は退院した。

2016 年 3 月 30 日に行われた腹部超音波検査の結果を 2016 年 2 月 26 日に行われた先の超音波検査と比較したとき、既に述べた深部腹膜外筋膜上部の腹直筋が関わる貯留が 2 分割され、それぞれ、頭尾方向の長さが 4 cm と 6 cm、前後方向の長さが 4 cm と 3 cm で、見た目は低エコー性、内壁は蛇行状であった。その他の結果についてはいずれも 2016 年 2 月 26 日から変化はなかった。

2016 年 8 月 16 日、治験分担医師は、事象の状態に変化がないこと（血腫がなお存在）及び被験者が試験を継続していることを確認した。

治験薬に関する処置はなかった。

Heparin 誘発性下腹部腹直筋鞘血腫の事象は、本報告時点では継続していた。

本事象発現時の併用薬には、folic acid（開始日：20[redacted]年）、ranitidine（開始日：20[redacted]年）、cyanocobalamin（開始日：20[redacted]年）、losartan（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、bisoprolol（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、fluoxetine hydrochloride（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、exemestane（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び fondaparinux sodium（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：初回 SAE 報告書、併用薬、既往歴及び AE CRF ページ（事象のみ）

追跡調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受領した SAE 報告書の 5 ページを修正（日付）

追跡調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：追跡調査 SAE 報告書；20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付の治験分担医師署名入り完了クエリー報告書；併用薬、既往歴及び AE（事象のみ）CRF ページ；退院時要約、腹部超音波検査結果（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、腹部 CT スキャン結果、下肢のドップラー超音波検査、臨床検査結果（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［イタリア語］）

追跡調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：翻訳版退院時要約、腹部超音波検査結果（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、腹部 CT スキャン結果（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、下肢のドップラー超音波検査（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、臨床検査結果（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

追跡調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付の治験分担医師署名入り完了クエリー報告書、AE CRF ページ、臨床検査結果［20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（イタリア語）］

追跡調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受領した臨床検査結果の翻訳版

追跡調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付の治験分担医師署名入り完了クエリー報告書、併用薬 CRF ページ、臨床検査結果［20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（イタリア語）］

追跡調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受領した臨床検査結果の翻訳版

追跡調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：CPT からの電子メール通信記録

被験者番号：2001-5037

PROTOCOL:　AT1001-042　　SITE NUMBER: 2001	SUBJECT ID: 5037/KJM
Feeder Study AT1001-012　　Study Site:2001　　Study Subject: 1005	
SAE Case ID: AMI_140	Event Term: うつ病の増悪（Worsening Depression） Event Term: 自殺念慮（Suicidal Ideation）
SAE Start Dates: 22 April 2016	SAE Stop Dates: 28 April 2016

ファブリー病歴を有する 5[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型：L32P）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した（AT1001-042）。

被験者の既往歴には、細菌恐怖症（germ phobia）（発現：不明）、腹痛（発現：不明）、僧帽弁疾患（発現：不明）、肥満（発現：不明）、心雑音（heart murmur）（発現：19[redacted] 年）、心房中隔欠損症（19[redacted] 年～20[redacted] 年）、眼前スポット（spots before eyes）（発現：19[redacted] 年）、熱不耐（heat intolerance）（発現：19[redacted] 年）、寒冷不耐症（cold intolerance）（発現：19[redacted] 年）、間欠熱（intermittent fever）（発現：19[redacted] 年）、霧視（発現：19[redacted] 年）、耳鳴（発現：19[redacted] 年）、背部痛（発現：19[redacted] 年）、筋肉痛（発現：19[redacted] 年）、全身組織の有痛関節（painful joints all body systems）（発現：19[redacted] 年）、関節硬直（stiff joints）（発現：19[redacted] 年）、関節腫脹（swollen joints）（発現：19[redacted] 年）、血圧高値／高血圧（発現：19[redacted] 年）、頚部痛（発現：19[redacted] 年）、胃食道逆流（gastroesophageal reflux）（発現：19[redacted] 年）、痔核（hemorrhoids）（発現：19[redacted] 年）、間欠性下痢（intermittent diarrhea）（発現：19[redacted] 年）、片頭痛（発現：19[redacted] 年）、回転性めまい（発現：19[redacted] 年）、触覚低下（decreased touch sensation）（発現：19[redacted] 年）、発声困難（difficulty speaking）（発現：19[redacted] 年）、間欠性頭痛（intermittent headaches）（発現：19[redacted] 年）、左足のバニオン（bunion left foot）（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、子宮頚部癌（cervical cancer）（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、子宮摘出（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、間欠性浮腫（intermittent edema）（両脚、発現：19[redacted] 年）、両側性先端異常感覚（bilateral acroparesthesias）（発現：19[redacted] 年）、頻尿（frequent urination）（発現：19[redacted] 年）、動悸（発現：19[redacted] 年）、蛋白尿（発現：19[redacted] 年）、腎疾患（発現：19[redacted] 年）、静脈瘤（発現：19[redacted] 年）、両側性下肢痛（bilateral leg pain）（発現：19[redacted] 年）、ニューロパチー（19[redacted] 年）、不眠症（発現：19[redacted] 年）、大うつ病（major depressive disorder）（うつ病、発現：20[redacted] 年）、不安（発現：20[redacted] 年）、胸痛（発現：20[redacted] 年）、記憶喪失（memory loss）（発現：20[redacted] 年）、間欠性息切れ（shortness of breath）（発現：20[redacted] 年）、白質高信号域（white matter hyperintensities）（発現：20[redacted] 年）、心房中隔欠損症修復のための直視下心臓手術（open heart surgery to repair atrial septal defect）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、僧帽弁修復（mitral valve repair）（発現：20[redacted] 年～20[redacted] 年）、慢性疲労（発現：20[redacted] 年）、間欠性悪寒（intermittent chill）（発現：20[redacted] 年）、間欠性全身脱力（intermittent full body weakness）（発現：20[redacted] 年）、寝汗（発現：20[redacted] 年）、コレステロール高値（発現：20[redacted] 年）、脳卒中（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、耳痛（発現：20[redacted] 年）、難聴（hearing loss）（発現：20[redacted] 年）、ビタミン B12 欠乏（発現：20[redacted] 年）、ビタミン D 欠乏（発現：20[redacted] 年）、間欠性乾性咳嗽（intermittent dry cough）（発現：20[redacted] 年）、間欠性悪心（intermittent nausea）（発現：20[redacted] 年）、右

腎の萎縮（atrophy of right kidney）（発現：20[redacted] 年）、徐脈（発現：20[redacted] 年）、間欠性ファブリー疼痛クリーゼ（intermittent Fabry pain crisis）（発現：20[redacted] 年）、間欠性嘔吐（intermittent vomiting）（発現：20[redacted] 年）、頻繁な鼻閉（frequent nasal congestion）（発現：20[redacted] 年）、発作性心房細動（paroxysmal atrial fibrillation）（発現：20[redacted] 年）、間欠性咽頭痛（intermittent sore throat）（発現：20[redacted] 年）、洞不全症候群（sick sinus syndrome）（発現：20[redacted] 年）、間欠性副鼻腔炎（intermittent sinusitis）（発現：20[redacted] 年）、頻脈（発現：20[redacted] 年）、食欲減退（発現：20[redacted] 年）、一過性の左側麻痺（transient left sided paralysis）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、一過性脳虚血発作（transient ischemic attack）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、身体左側の筋力低下（muscle weakness left side of the body）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、喘鳴（発現：20[redacted] 年）、後鼻漏（postnasal drip）（発現：20[redacted] 年）、手足のピリピリ感（tingling sensation in hands/feet）（発現：20[redacted] 年）、軽度エコー源性腎臓（echogenic kidney）（発現：20[redacted] 年）、ペースメーカー挿入（pacemaker insertion）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、間欠性全身ピリピリ感（intermittent full body tingling）（発現：20[redacted] 年）、インフルエンザ（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、中等度の求心性左室肥大（concentric left ventricular hypertrophy）（発現：20[redacted] 年）、中等度の拡張機能障害（発現：20[redacted] 年）、胸部 X 線すりガラス様陰影（ground glass opacity on chest X-ray）（発現：20[redacted] 年）、副鼻腔感染（sinus infection）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、頭皮の皮膚腫瘤（skin masses in scalp）（発現：20[redacted] 年）、血清クレアチニン増加（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、背部及び頚部の筋肉痛（muscular pain in back and neck）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）及び左腕骨折（20[redacted] 年～20[redacted] 年）も含まれていた。家族歴には、ファブリー病に加えてうつ病、双極性障害及び統合失調症があった。また、被験者から感情的虐待及び性的虐待を経験したとの報告もあった。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相試験（AT1001-012）に参加していた。この試験において、被験者は、本剤投与開始（150 mg QOD 投与）又は現行の ERT 継続（投与期間 18 ヵ月）にランダム化された。18 ヵ月後、全ての被験者に対し、更に 12 ヵ月間（任意の継続投与期間）、本剤を継続する選択肢又は本剤に切り替える選択肢が与えられた。本被験者は本剤群にランダム化された。本剤の初回投与日は 2012 年 9 月 28 日であり、被験者は投与期間と任意の継続投与期間を両方とも完了した。次いで、被験者は現試験に参加し、AT1001-042 試験における初回投与日（150 mg QOD 投与）は 2015 年 3 月 14 日であった。

AT1001-012 試験の期間中、2015 年 1 月（正確な日付不詳）に重篤な有害事象の自殺念慮（Case ID AMI_120）が発現した。この事象は 2015 年 4 月 11 日に回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なしと判定した。

また、AT1001-012 試験の期間中、被験者に非重篤な有害事象の間欠性尿路感染（intermittent urinary tract infections）（発現：2013 年 1 月 3 日）、心電図 T 波逆転（T-wave inversions on EKG）（発現：2013 年 12 月 27 日）、うつ病増悪（worsened depression）（発現：2014 年 3 月 20 日）、疲労増悪（worsened fatigue）（発現：2014 年 8 月 24 日）、短期記憶障害悪化（worsened short term memory impairment）（発現：2014 年 8 月 24 日）、頭痛悪化（worsened headaches）（発現：2014 年 9 月 6 日）、大脳萎縮（非特異性びまん性脳容積減少、発現：2014 年 9 月 24 日）、椎骨脳底動脈伸展拡張症（vertebrobasilar dolichoectasia）（発現：2014 年 9 月 24 日）、右頭蓋内内頸動脈伸展拡張症（right intracranial internal carotid artery dolichoectasia）（発現：2014 年 9 月 24 日）、頭皮の部

分石灰化腫瘤（partially calcified masses in scalp）（発現：2014 年 9 月 24 日）、非特異的白質病変（non-specific white matter lesions）（発現：2014 年 9 月 24 日）、部分的エンプティセラ（partially empty sella）（発現：2014 年 9 月 24 日）、両側性顎関節痛（bilateral temporomandibular joint pain）（発現：2014 年 9 月 24 日）及び大脳萎縮（発現：2014 年 9 月 24 日）が発現し、これらは試験終了時及び事象発現時にも継続していた。

現試験の期間中、非重篤な有害事象のわずかな心嚢液貯留（発現：2015 年 9 月 23 日）が発現し、これは本事象発現時にも継続していた。

2016 年 4 月 22 日（現試験 Day 404、非盲検本剤／治験薬投与通算 Day 1302）、被験者のかかりつけ医が、記録にあったうつ病（抑うつ気分、楽しむ能力の低下、活力／気力低下）及び慢性間欠性自殺念慮（薬物過量投与の計画を含む）が被験者に生じていると被験者の姉妹に報告した。かかりつけ医は、被験者の姉妹に、評価のため被験者を救急処置室（ER）に連れて行くよう依頼した。午後 7 時 40 分に救急処置室で見られた症状は、見たところ顕著な慢性性格機能障害の症状及び緊急の安全に関わる懸念を伴う、以前診断された慢性気分疾患の増悪に一致した。被験者は、観察のため精神科病棟（包括的精神医学緊急プログラム［CPEP］）に入院と判断された。

CPEP 評価は 2016 年 4 月 23 日午前 2 時 27 分に開始された。被験者は、自殺したいとは感じておらず、退院したいと述べたが、精神不安な状態にあり、泣いていた。被験者は、生活上の色々なストレスのため「かかりつけ医の診察室で自殺したいと感じた」が、今は帰宅したい、と述べた。被験者は、まだ自殺念慮があると報告した。また、被験者は、強い不眠症、日常活動における興味の欠如（四六時中、絶望、無力、無価値、疲労を感じる）、集中力欠如、食欲不振があり、易刺激性及び過去 4 年間の計画性のある自殺念慮（遺書を書いたことを含む）を経験していると報告した。被験者は、躁病又は双極性障害、統合失調症、幻聴又は幻視（AVH）の症状について否定した。また、被験者は、現在及び過去の飲酒や不法薬物使用を否定した。自発的に入院するよう提案されたが、被験者は断った。被験者は泣いて帰宅したがった。被験者自身に差し迫ったリスクがあると思われ、被験者は精神科措置入院基準を満たした。

精神状態の検査中、被験者は協力的であったが、視線を合わせることは少なかった。感情は消沈し、精神不安な状態で、被験者は、自分が大変意気消沈していると述べた。内容に、殺人念慮又は自殺念慮、強迫／強迫行為、妄想又は幻覚は含まれなかったが、判定及び洞察は不良（poor）と評価された。

Alprazolam と zolpidem の投与が中止された。Sertraline が 100 mg 1 日 1 回に増量された。うつ病増悪のため、開始用量を 37.5 mg として venlafaxine の投与が開始され、150 mg 1 日 1 回に増量された。睡眠困難が持続したため amitriptyline が開始され、100 mg（必要に応じ就寝前 1～2 錠）に増量された。また、不安に対し hydroxyzine HCl 50 mg（必要に応じ）も開始された。いずれの薬剤の忍容性も良好であり、副作用は見られなかった。

臨床検査結果は、アラニンアミノトランスフェラーゼ 46 U/L（基準範囲：0～35 U/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 52 U/L（基準範囲：0～35 U/L）、クレアチニン 1.16 mg/dL（基準範囲：0.51～0.95 mg/dL）、血糖 135 mg/dL（基準範囲：60～99 mg/dL）及び血中尿素窒素 24 mg/dL（基準範囲：6～20 mg/dL）であった。尿の薬物依存薬剤スクリーニングは陰性であった。

午後 12 時 27 分、被験者の姉妹が CPEP スタッフと話をした。姉妹が言うには、昨夜、被験者が姉妹に「彼らに私を解放させるには何を言えばいいかわかっている」と述べた。姉妹は、被験者が退去して自殺を試みるのではないかと、とても心配していた。

午後 2 時 58 分、血圧が 104/59 mmHg であったため、lisinopril の投与が保留された。

午後 7 時 48 分、報告によると被験者は意気消沈し、不安定で、感情の平板化が見られた。被験者は、殺人念慮／AVH を否定したが、自殺したいと感じていると報告した。15 分ごとに安全性の確認が行われた。

2016 年 4 月 24 日午前 8 時 41 分、被験者はスタッフに、電話コードを首の周りに巻いて自殺を試みたと報告した。被験者の首回りには赤い印が見られた。明かりをつけた状態で被験者は自分の部屋に残され（コードは取り外された）、15 分ごとに安全性確認が行われた。

2016 年 4 月 25 日に行われた診察では、亜急性の右肩痛及び慢性の四肢末端錯感覚を除き、何ら異常は検出されなかった。精神状態の検査でも、軽度～中等度の気分変調を除き、問題は特に見られなかった。被験者は、協力的で視線合せは良好、覚醒し、見当識もあった。内容に、自殺念慮やその他の暴力念慮、妄想、あるいは幻覚といった異常なテーマは含まれなかったが、判定及び衝動制御は良好（fair）、洞察は不良（poor）と評価された。

被験者の状態は、見たところ入院期間を通じ改善した。気分は明るくなり、睡眠と食事を適切に取り、もはや自殺念慮や自傷の考えを抱くことはなかった。これ以上、自傷行動に関するエピソードの報告はなく、精神医学的観点からは、被験者が自分や他人に差し迫ったリスクとなることはないと思われた。かかりつけ医のフォローアップを受けるよう指示を受け、[redacted]への参加を開始するよう紹介を得て、被験者は、2016 年 4 月 28 日に退院した。被験者は 2016 年 4 月 27 日から 2016 年 5 月 9 日まで PHP に出席した（治験担当医師は、退院前に参加し始めたことを確認した）。完了時、被験者は自殺的ではなく、うつ病の状態はベースラインに戻ったと判断された。弁証法的行動療法が 2016 年 6 月 2 日に開始された（継続中）。

治験薬に関する処置はなかった。

うつ病増悪及び自殺念慮の事象は 2016 年 4 月 28 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、paracetamol（開始日：19[redacted] 年）、ibuprofen（開始日：19[redacted] 年）、acetylsalicylic acid（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、cyclobenzaprine hydrochloride（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、loperamide hydrochloride（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、zolpidem（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、carbamazepine （開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、gabapentin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、atorvastatin calcium（開始日：20[redacted] 年）、alprazolam（20[redacted] 年～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、sertraline（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、lisinopril（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Greens alkalizing drink powder（dimagnesium malate、potassium citrate；開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Ultimate Thermofit（cyanocobalamin、chromium、capsicum fruit extract、raspberry ketones、acai；開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Advanced formula fat fighter（chromium、green tea extract、bitter principles、hydroxycitric；開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び fexofenadine hydrochloride（開始日：20[redacted] 年）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬に関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、うつ病増悪の事象を予測可能な事象、自殺念慮の事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：初回 SAE 報告書、併用薬、既往歴及び AE CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、退院時要約

追跡調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、AE 及び併用薬 CRF ページ、退院時要約、経過記録

追跡調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受領したクエリー報告書の修正（クエリー1）

被験者番号：2017-4061

PROTOCOL: AT1001-042　　SITE NUMBER: 2017	SUBJECT ID: 4061/PWS
Feeder Study AT1001-012 Feeder Study Site: 2017 Feeder Study Subject: 2017-1451	
SAE Case ID: AMI_141	Event Term: 原因不明の視覚障害（Visual Disturbance of Unknown Etiology） Event Term: 頭痛（Headache）
SAE Start Dates: 16 May 2016	SAE Stop Dates: 17 May 2016

心雑音（heart murmur）（発現：不明）、渦巻き状角膜（corneal whorls）（発現：不明）、慢性咳嗽（chronic cough）（発現：不明）、下痢（diarrhea）（発現：不明）、浮動性めまい（発現：不明）、疲労（発現：不明）、頭痛（発現：不明）、両側性難聴（bilateral hearing loss）（発現：不明）、先端異常感覚（acroparaesthesia）（発現：不明）、軽度耳鳴（発現：不明）及び右眼の急性視力喪失（acute loss of vision right eye）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）を含むファブリー病歴を有する 3[redacted] 歳の白人男性（遺伝子型：P205T）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した（AT1001-042）。

被験者の既往歴には、右肩骨折（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、右肘骨折（19[redacted] 年～1994 年）、左手首骨折（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、ざ瘡（発現：20[redacted] 年）、右手首骨折（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、左手首骨折（broken left wrist）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、右足首骨折（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、季節性アレルギー性鼻炎（発現：20[redacted] 年）、間欠性左赤目（intermittent left red eye）（発現：20[redacted] 年）及び帯状疱疹（20[redacted] 年～20[redacted] 年）も含まれていた。

AT1001-042 試験の期間中、被験者に非重篤な有害事象のクレアチンホスホキナーゼ増加（発現：2015 年 4 月 7 日）及び筋力低下（発現：2015 年 7 月 2 日）が発現し、これらは事象発現時も継続中であった。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相試験（AT1001-012）に参加していた。この試験において、被験者は、本剤投与開始又は現行の ERT 継続（投与期間 18 ヵ月）にランダム化された。18 ヵ月後、全ての被験者に対し、更に 12 ヵ月間（任意の継続投与期間）、本剤を継続する選択肢又は本剤に切り替える選択肢が与えられた。本被験者は本剤（150 mg QOD 投与）群にランダム化された。本剤の初回投与日は 2012 年 10 月 18 日であった。被験者は両試験期間を完了し（任意の継続投与期間における最終投与日は 2015 年 4 月 5 日であった）、AT1001-042 試験における治験薬の初回投与日は 2015 年 4 月 7 日であった。

AT1001-012 試験参加中、非重篤な有害事象の clubbing of fingers（ばち状手指）（発現：2013 年 10 月 15 日）が発現し、これは試験終了時及び事象発現時に継続していた。

2016 年 5 月 16 日（現試験 Day 406、非盲検本剤投与通算 Day 1307）午前 7 時 30 分、両眼の二重視又は三重視から成る視覚障害及び頭痛が発現した。症状は 2～3 分持続し、その後収まった。午前 8 時 30 分、症状が再発した（同じ持続時間）。被験者は病院を訪れ、完全な脳卒中プロトコール精密検査を含む検査のため入院した。造影剤なしでの脳 MRI では、急性脳梗塞や脳出血は検出されず、間隔の変化も見られなかった。経胸壁心エコー検査では、左室の大きさ、収縮

機能及び壁厚は正常であった。局所心壁運動に異常は見られなかった。駆出率は 60%～65%であった。攪拌生食注射を用いるバブル試験では、右左心内短絡を示すエビデンスは見られなかった。造影剤なしの頭部 CT 検査では、急性出血や腫瘤効果、正中線偏位あるいは脳実質外液貯留は見られなかった。脳 CT 灌流検査及び造影剤を用いた頭頸部 CT 血管造影検査の結果に特に問題は見られなかった。胸部 X 線検査結果は正常範囲内であった。臨床検査結果に問題は見られなかった。入院中、clopidogrel 75 mg の 1 日 1 回投与が行われた。

2016 年 5 月 17 日、被験者の状態はベースラインに戻っており、欠陥の残存は見られなかった。体温 98.2、心拍数 75 bpm、血圧 110/65 mmHg、呼吸回数 16 回/分及び酸素飽和度 99%であった。理学的検査に問題はなかった。被験者は、神経科医及びかかりつけ医かかりつけ医のフォローアップを 1 週間以内に受けるよう指示を受け、同日退院した。

治験薬に関する処置はなかった。

原因不明の視覚障害及び頭痛の事象は 2016 年 5 月 17 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、fluticasone（開始日：20[redacted] 年）、fluticasone propionate（開始日：20[redacted] 年）、fexofenadine hydrochloride、pseudoephedrine hydrochloride（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、loratadine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、gabapentin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、cetirizine hydrochloride（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、one a day men's multivitamins（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、ketotifen（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）及び acetylsalicylic acid（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測可能な事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書、AT1001-012 及び AT1001-042 における Amicus 患者プロファイル

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書、退院時要約、造影剤なしでの脳 MRI、造影剤なしでの CV バブル心エコー図、造影剤なしでの頭部 CT、造影剤を用いた頭頸部 CT 血管造影、造影剤を用いた脳 CT 灌流、臨床検査結果、既往歴 CRF ページ、AE CRF ページ（事象のみ）、併用薬ログ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書、AE CRF ページ（事象のみ）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書

被験者番号：9001-4039

PROTOCOL: AT1001-042　　SITE NUMBER: 9001	SUBJECT ID: 9001-4039/H-V
Feeder Study AT1001-012　Study Site: 9001　Study Subject: 1905 *AT1001-041　Study site: 098166　Study Subject: 008*	
SAE Case ID:　AMI_146	Event Term:　脂肪腫症（Lipomatosis）
SAE Start Date: 30 May 2016	SAE Stop Date: 31 May 2016

ファブリー関連疾患の末梢性先端異常感覚（acroparesthesia）（温度に関係、発現：19[redacted] 年）、網膜血管蛇行（retinal vessel tortuosity）（発現：20[redacted] 年）、わずか～中等度の換気能低下（reduction in ventilatory capacity）（発現：20[redacted] 年）、結膜血管蛇行（conjunctival vessel tortuosity）（発現：20[redacted] 年）、ミクロアルブミン尿（発現：20[redacted] 年）、渦巻き状角膜（cornea verticillata）（発現：20[redacted] 年）及び疲労（発現：20[redacted] 年）を含むファブリー病歴を有する 4[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型：G85D）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した（AT1001-042）。

被験者の既往歴には、肥満（発現：幼年期）、わずかな拡張機能障害（発現：2008 年）、左膝痛（pain in left knee）（発現：20[redacted] 年）、閉経（発現：20[redacted] 年）、下肢浮腫（edema lower extremity）（発現：20[redacted] 年）及び半月板手術（meniscus surgery）（20[redacted] 年）も含まれていた。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相試験（AT1001-012）に参加していた。この試験において、被験者は、本剤投与開始（150 mg QOD 投与）又は現行の ERT 継続（投与期間 18 ヵ月）にランダム化された。18 ヵ月後、全ての被験者に対し、更に 12 ヵ月間（任意の継続投与期間）、本剤を継続する選択肢又は本剤に切り替える選択肢が与えられた。本被験者は本剤群にランダム化された。本剤の初回投与日は 2012 年 5 月 25 日であった。被験者は投与期間と任意の継続投与期間の両方を完了した。次いで被験者は AT1001-041 試験、本剤の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験（150 mg QOD 投与、初回投与日：2015 年 5 月 5 日）に参加した。被験者は現試験に参加するまでこの試験への参加を継続した。AT1001-042 試験における初回投与日（150 mg QOD 投与）は 2015 年 8 月 11 日であった。

AT1001-012 試験の期間中、2013 年 9 月 24 日に、重篤な有害事象のスリーブ状胃切除（gastric sleeve）に至る肥満（Case ID：AMI_111）が発現した。この事象は 2013 年 9 月 26 日に回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なしと判定した。

また、AT1001-012 試験の期間中、非重篤な有害事象の喘息（発現：2012 年 11 月 28 日）、わずかな振戦（発現：2014 年 11 月）及び月経困難症（dysmenorrhea）（発現：2015 年 1 月）も発現し、これらは試験終了時にも発現しており、AT1001-041 試験の期間中及び AT1001-042 試験における事象発現時にも継続していた。

AT1001-041 試験の期間中、非重篤な有害事象の脚の脂肪腫症（lipomatosis in legs）（発現：2015 年 6 月 9 日）が発現し、これは試験終了時も継続し、AT1001-042 試験中には増悪し、本叙述中に記す重篤な有害事象に至った。

2016 年 5 月 30 日（現試験 Day 294、本剤／治験薬投与通算 Day 1467）、全身麻酔下で両側下腿の脂肪吸引に至ることになる脂肪腫症を呈し、被験者は入院した。両下腿から脂質 4 L が除去された。2016 年 5 月 31 日、被験者は退院した。

治験薬に関する処置はなかった。

脂肪腫症の事象は 2016 年 5 月 31 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、paracetamol（開始日：19[redacted] 年）、enalapril（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、calcium with vitamin D（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、acetylsalicylic acid（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ibuprofen（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、potassium chloride（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、symbicort forte（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、bendroflumethiazide/potassium chloride（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ferrous sulfate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）及び vitamin D3（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は本事象と治験薬に関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書；併用薬、既往歴及び AE CRF ページ；退院時要約及び形成外科外来クリニック記録（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）（デンマーク語）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領したデンマーク語の文書の英訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

被験者番号：9001-4040

PROTOCOL: AT1001-042　　SITE NUMBER: 9001	SUBJECT ID: 4040/ALB
Feeder Study AT1001-012　Study Site: 9001　Study Subject: 1901 *AT1001-041　Study Site: 098166　Study Subject: 011*	
SAE Case ID: AMI_147	Event Term: 心房細動（Atrial Fibrillation）
SAE Start Date: 18 June 2016	SAE Stop Date: 21 June 2016

ファブリー関連疾患の被角血管腫（発現：19[redacted] 年）、ニューロパチー（発現：1964 年）、頻脈性不整脈（発現：19[redacted] 年）、渦巻き状角膜（cornea verticillata）（発現：20[redacted] 年）、左室肥大（発現：20[redacted] 年）、蛋白尿（発現：20[redacted] 年）、右脚ブロック（発現：20[redacted] 年）、脳血栓症（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、左腕血栓症（thrombosis left arm）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、植込み型除細動器挿入（implantable cardioconverter-defibrillator insertion）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）並びに右第 2・第 3 指の中手指節関節及び両手親指根元関節の関節症（arthrosis in right 2nd and 3rd fingers metacarpophalangeal joint and bilateral thumb root joint）（発現：20[redacted] 年）を含むファブリー病歴を有する 7[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型：A156T）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した（AT1001-042）。

本重篤な有害事象については報告が遅延した。本事象の報告時、本試験中に発現した別の重篤な有害事象の心房細動 3 件についても報告書を受領した（Case ID：AMI_148、2015 年 8 月 20 日～2015 年 8 月 23 日；Case ID AMI_149、2015 年 9 月 12 日～2015 年 11 月 19 日；Case ID AMI_150、2015 年 12 月 8 日～2015 年 12 月 12 日）。治験担当医師はいずれの事象も治験薬との関連性なしと判定した。

本試験の期間中、被験者に非重篤な有害事象の腰部椎間板変性症（lumbar disc degeneration）（発現：2015 年 11 月 10 日）及び右腱の炎症（inflammation of right tendon）（発現：2015 年 12 月）が発現し、これらは事象発現時にも継続していた。

被験者の既往歴には、prednisolone で治療された関節リウマチ疑い（suspected rheumatoid arthritis）（19[redacted] 年～20[redacted] 年）、肥満（発現：20[redacted] 年）、喘息（発現：20[redacted] 年）、医原性副腎不全（iatrogenetic adreno insufficiency）（発現：20[redacted] 年）、右側の大部分で特にひどい全身痛（general pain specific in most of right side）（全ての筋骨格、発現：20[redacted] 年）、右足首関節と足根骨の逸脱（prolapsed right ankle joint and tarsus）（発現：20[redacted] 年）、閉経（post-menopausal）（20[redacted] 年）、高コレステロール血症（発現：20[redacted] 年）、尿失禁（urine incontinence）（発現：20[redacted] 年）、両側性下肢浮腫（edema bilateral lower extremity）（発現：20[redacted] 年）、左腕血栓症（thrombosis left arm）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）及び左足指脱臼（dislocated left toe）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）も含まれていた。入院時、morphine に対するアレルギー（むかつき、嘔吐及び悪心；日付の提供なし）が見られた。家族歴は、父親と娘がファブリー病、母親が心疾患であった。被験者は元喫煙者である（0.5 箱/日、終了日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相試験（AT1001-012）に参加していた。この試験において、被験者は、本剤投与開始（150 mg QOD 投与）又は現行の ERT 継続（投与期間 18 ヵ月）にランダム化された。18 ヵ月後、全ての被験者に

対し、更に 12 ヵ月間（任意の継続投与期間）、本剤を継続する選択肢又は本剤に切り替える選択肢が与えられた。本被験者は ERT 群にランダム化された。試験における ERT の初回投与日は 2012 年 3 月 14 日であり、本剤の初回投与日は 2013 年 11 月 9 日であった。被験者は投与期間と任意の継続投与期間の両方を完了した。次いで被験者は AT1001-041 試験、本剤の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した（150 mg QOD 投与、初回投与日：2015 年 5 月 13 日）。被験者は現試験に参加するまでこの試験への参加を継続した。AT1001-042 試験における初回投与日（150 mg QOD 投与）は 2015 年 8 月 13 日であった。

AT1001-012 試験の期間中、2013 年 7 月 24 日に、重篤な有害事象の呼吸困難（dyspnea）及び心房細動（Case ID：AMI_101）が発現した。事象は 2013 年 9 月 13 日に回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なしと判定した。2014 年 2 月 11 日、別の重篤な有害事象の呼吸困難（dyspnea）（Case ID：AMI_103）が発現した。この事象は 2014 年 2 月 17 日に回復し、治験担当医師は、治験薬との関連性は低いと判定した。試験スクリーニングプロセス中、2012 年 3 月 27 日に重篤な有害事象の徐脈（Case ID：AMI_56）が発現した。治験担当医師は、事象とカルシウム拮抗薬の投与に関連性ありと判定した。事象は 2012 年 4 月 6 日に回復した。

また、AT1001-012 試験の期間中、被験者に非重篤な有害事象の血漿カリウム低値（low plasma potassium）（発現：2012 年 8 月 28 日）、持続的気道陽圧法により治療された睡眠時無呼吸（sleep apnea）（発現：2013 年 5 月 7 日）、慢性閉塞性肺疾患（発現：2013 年 9 月 5 日）、右足第 1 指の疼痛（pain in first digit of right foot）（発現：2013 年 10 月）、時おりの手の痙攣（occasional cramps in hands）（発現：2014 年 1 月 2 日）、冠動脈血管造影後の右脚の錯感覚（paraesthesias in right leg after coronary angiography）（発現：2014 年 2 月 16 日）、時おりの指関節痛（occasional joint pain in fingers）（発現：2014 年 9 月 21 日）、レイノー症候群（Raynaud syndrome）（発現：2014 年 12 月）及び口の真菌感染（fungal infection in mouth）（発現：2015 年 3 月 2 日）が発現し、これらは試験終了時にも継続しており、さらに AT1001-041 試験期間全体及び AT1001-042 試験における事象発現時にも継続していた。

AT1001-041 試験の期間中、非重篤な有害事象の時おりの悪心（発現：2015 年 6 月 4 日）が発現し、これは試験終了時及び AT1001-042 試験における事象発現時にも継続していた。

2016 年 6 月 18 日（現試験 Day 311、本剤投与 Day 953、治験薬投与通算 Day 1558）、被験者が、身支度をし、トイレに行こうとしていたとき、息切れ（shortness of breath）が生じた。明確な動悸は見られなかった。被験者は、自宅で血圧測定器を用い脈拍数を測定した。発熱や咳嗽、喀出あるいは胸部圧迫感は見られなかった。

2016 年 6 月 21 日、既知の発作性心房細動再発により、かかりつけ医に入院した。血圧は 137/80 mmHg、脈拍数は 66 bpm、体温は 36°C 及び酸素飽和度は 99%であった。心臓の聴診により、不規則なリズムが確認されたが、雑音はなかった。被験者は、覚醒し、意識は明確、見当識は良好、会話時又は安静時に呼吸困難は見られず、疼痛が生じているようには見えなかった。これ以外、診察の結果に特に問題はなかった。心電図検査により、心房細動レート 56、右脚ブロック及び左脚前枝ヘミブロックが検出された。臨床検査結果は、平均赤血球ヘモグロビン濃度 19.4 mmol/L（低値）、平均赤血球ヘモグロビン 1.5 fmol（低値）、カリウム 3.4 mmol/L（低値）、コレステロール 6.4 mmol/L（高値）、クレアチニン 91 µmol/L（高値）、赤血球平均 76 fL（低値）

であった。eGFR は、午前 8 時 39 分が 55 mL/分、午後 12 時 30 分が 58 mL/分であった。INR は 3.2 であった（2016 年 4 月 14 日の値は 3.0）。メチシリン耐性 *S. aureus* のスクリーニング結果は陰性であった。

全身麻酔下で直流カルディオバージョンが行われた。心電図検査の結果は、洞調律、心拍数 50 及び QTc 497 ms（以前の検査結果から変化なし）であった。血圧は 136/72 mmHg 及び酸素飽和度は 99%で呼吸は十分であった。正常洞調律に回復し（洞性徐脈：40～45 bpm）、処置後の健康状態は良好と判定され、被験者は退院した。

治験薬に関する処置はなかった。

心房細動の事象は 2016 年 6 月 21 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、paracetamol（開始日：19[redacted] 年）、codeine phosphate（開始日：19[redacted] 年）、hydrocortisone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、estradiol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、terbutaline（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、potassium chloride（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、mometasone furoate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、pantoprazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、furosemide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、losartan（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、diclofenac（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、metoclopramide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、warfarin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、diazepam（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、amiodarone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、tramadol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ibuprofen（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）及び piroxicam olamine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、2013 年 7 月から続く心房細動及び 1999 年から続く不整脈の記録に基づき、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測可能な事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書；併用薬、既往歴及び AE CRF ページ；退院時要約、経過記録及び臨床検査結果（デンマーク語）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領したデンマーク語の文書の英訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

被験者番号：9001-4040

PROTOCOL: AT1001-042　　SITE NUMBER: 9001	SUBJECT ID: 4040/ALB
Feeder Study AT1001-012　Study Site: 9001　Study Subject: 1901 *AT1001-041　Study Site: 098166　Study Subject: 011*	
SAE Case ID: AMI_148	Event Term: 心房細動（Atrial Fibrillation）
SAE Start Date: 20 August 2015	SAE Stop Date: 23 August 2015

ファブリー関連疾患の被角血管腫（発現：19[redacted] 年）、ニューロパチー（発現：19[redacted] 年）、頻脈性不整脈（発現：19[redacted] 年）、渦巻き状角膜（cornea verticillata）（発現：20[redacted] 年）、左室肥大（発現：20[redacted] 年）、蛋白尿（発現：20[redacted] 年）、右脚ブロック（発現：20[redacted] 年）、脳血栓症（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、左腕血栓症（thrombosis left arm）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、植込み型除細動器挿入（implantable cardioconverter-defibrillator insertion）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）及び右第 2・第 3 指の中手指節関節及び両手親指根元関節の関節症（arthrosis in right 2nd and 3rd fingers metacarpophalangeal joint and bilateral thumb root joint）（発現：20[redacted] 年）を含むファブリー病歴を有する 6[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型：A156T）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した（AT1001-042）。

本重篤な有害事象については報告が遅延した。本事象の報告時、本試験中に発現した別の重篤な有害事象の心房細動 3 件についても報告書を受領した（Case ID AMI_149、2015 年 9 月 12 日～2015 年 11 月 19 日；Case ID AMI_150、2015 年 12 月 8 日～2015 年 12 月 12 日；Case ID AMI_147、2016 年 6 月 18 日～6 月 21 日）。治験担当医師はいずれの事象も治験薬との関連性なしと判定した。

被験者の既往歴には、prednisolone で治療された関節リウマチ疑い（suspected rheumatoid arthritis）（19[redacted] 年～20[redacted] 年）、肥満（発現：20[redacted] 年）、喘息（発現：20[redacted] 年）、医原性副腎不全（iatrogenetic adreno insufficiency）（発現：20[redacted] 年）、右側の大部分で特にひどい全身痛（general pain specific in most of right side）（全ての筋骨格、発現：20[redacted] 年）、右足首関節と足根骨の逸脱（prolapsed right ankle joint and tarsus）（発現：20[redacted] 年）、閉経（post-menopausal）（20[redacted] 年）、高コレステロール血症（発現：2008 年）、尿失禁（urine incontinence）（発現：20[redacted] 年）、両側性下肢浮腫（edema bilateral lower extremity）（発現：20[redacted] 年）、左腕血栓症（thrombosis left arm）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）及び左足指脱臼（dislocated left toe）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）も含まれていた。家族歴は、父親と娘がファブリー病、母親が心疾患であった。被験者は元喫煙者である（0.5 箱/日、終了日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病患者を対象とした第 3 相試験（AT1001-012）に参加していた。この試験において、被験者は、本剤投与開始（150 mg QOD 投与）又は現行の ERT 継続（投与期間 18 ヵ月）にランダム化された。18 ヵ月後、全ての被験者に対し、更に 12 ヵ月間（任意の継続投与期間）、本剤を継続する選択肢又は本剤に切り替える選択肢が与えられた。本被験者は ERT 群にランダム化された。試験における ERT の初回投与日は 2012 年 3 月 14 日であり、本剤の初回投与日は 2013 年 11 月 9 日であった。被験者は投与期間と任意の継続投与期間の両方を完了した。次いで被験者は AT1001-041 試験、本剤の長期安

全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した（150 mg QOD 投与、初回投与日：2015 年 5 月 13 日）。被験者は現試験に参加するまでこの試験への参加を継続した。AT1001-042 試験における初回投与日（150 mg QOD 投与）は 2015 年 8 月 13 日であった。

AT1001-012 試験の期間中、2013 年 7 月 24 日に、重篤な有害事象の呼吸困難（dyspnea）及び心房細動（Case ID：AMI_101）が発現した。事象は 2013 年 9 月 13 日に回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なしと判定した。2014 年 2 月 11 日、別の重篤な有害事象の呼吸困難（dyspnea）（Case ID：AMI_103）が発現した。この事象は 2014 年 2 月 17 日に回復し、治験担当医師は、治験薬との関連性は低いと判定した。試験スクリーニングプロセス中、2012 年 3 月 27 日に重篤な有害事象の徐脈（Case ID：AMI_56）が発現した。治験担当医師は、事象とカルシウム拮抗薬の投与に関連性ありと判定した。事象は 2012 年 4 月 6 日に回復した。

また、AT1001-012 試験の期間中、被験者に非重篤な有害事象の血漿カリウム低値（low plasma potassium）（発現：2012 年 8 月 28 日）、持続的気道陽圧法により治療された睡眠時無呼吸（sleep apnea）（発現：2013 年 5 月 7 日）、慢性閉塞性肺疾患（発現：2013 年 9 月 5 日）、右足第 1 指の疼痛（pain in first digit of right foot）（発現：2013 年 10 月）、時おりの手の痙攣（occasional cramps in hands）（発現：2014 年 1 月 2 日）、冠動脈血管造影後の右脚の錯感覚（paraesthesias in right leg after coronary angiography）（発現：2014 年 2 月 16 日）、時おりの指関節痛（occasional joint pain in fingers）（発現：2014 年 9 月 21 日）、レイノー症候群（Raynaud syndrome）（発現：2014 年 12 月）及び口の真菌感染（fungal infection in mouth）（発現：2015 年 3 月 2 日）が発現し、これらは試験終了時にも継続しており、更に AT1001-041 試験期間全体及び AT1001-042 試験における本事象発現時にも継続していた。

AT1001-041 試験の期間中、非重篤な有害事象の時おりの悪心（発現：2015 年 6 月 4 日）が発現し、これは試験終了時及び AT1001-042 試験における本事象発現時にも継続していた。

2015 年 8 月 20 日（現試験 Day 8、本剤投与 Day 650、治験薬投与通算 Day 1257）、軽い労作の後、ニューヨーク心臓協会（NYHA）機能分類 III に相当する機能的呼吸困難が発現した。通常、被験者のファブリー関連心疾患は NYHA 機能分類 II である［わずかな中隔肥大（隔壁 13 mm）、両側性の拡張及び HEF-PEF 50%、FEV 62%、インデックス 90%］。動悸、脚腫脹、起坐呼吸又は浮動性めまいは見られなかった。

2015 年 8 月 22 日、被験者は、自分で病院の心臓病病棟を受診した。発作性心房細動により、直流カルディオバージョンを受けるため、同日、被験者は入院した。診察の結果は、血圧 149/81 mmHg、脈拍数 70 bpm、呼吸数 24 回/分、酸素飽和度 98%及び Glasgow Coma Scale 15 であった。被験者は覚醒しており、意識は明瞭で、見当識は良好であった。心臓の聴診により、末梢血管脈拍を伴う不規則なリズムが確認されたが雑音はなかった。肺の聴診により、肺胞呼吸音が確認されたがラ音は認められなかった。足背動脈及び後脛骨動脈と橈骨動脈で同じ外側脈拍（equilateral pulse）が観察された。浮腫や腓腹深部の圧痛は見られなかった。その他の体組織に特に問題は見られなかった。

臨床検査結果は、C 反応性タンパク 14 mg/L（高値）、平均赤血球容積 75 fL（低値）、血糖 6.6 mmol/L（高値）、平均赤血球ヘモグロビン 1.5 fmol（低値）、国際標準比 1.3（高値）及びトロポニン I 68 ng/L（高値）を除き、正常範囲内であった。メチシリン耐性 *S. aureus* のスクリーニン

グ結果は陰性であった。心電図検査の結果は、心房細動レート 70 及び右脚ブロックであった。I 及び aVL に Q 波が見られた。V1～V4 は T 波陰性であり、他の胸部誘導では平低化が見られた。今回の所見を以前行った検査と比較したが変化は見られなかった（治験担当医師は、利用可能な写しがないことを確認した）。直流カルディオバージョンの適応であったが、被験者は絶食しておらず、rivaroxaban を 3 週間以上服用していた。被験者は帰宅を許され、翌日の午前 10 時 00 分に再来院するスケジュールが組まれた。

2015 年 8 月 23 日、被験者は再び来院し、全身麻酔下で直流カルディオバージョン（uncomplicated DC conversion）が行われ、合併症は見られなかった。血圧は 143/70 mmHg、酸素飽和度は 99%であった。正常洞調律に回復し、被験者は良好な健康状態で退院した。

治験薬に関する処置はなかった。

心房細動の事象は 2015 年 8 月 23 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、paracetamol（開始日：19[redacted] 年）、codeine phosphate（開始日：19[redacted] 年）、hydrocortisone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、estradiol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、terbutaline（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、budesonide、formoterol fumarate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、potassium chloride（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、mometasone furoate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、pantoprazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、furosemide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、tiotropium（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、losartan（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、diclofenac（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、rivaroxaban（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、metoclopramide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、rosuvastatin（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び nystatin（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれていた。

治験担当医師は、事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、2013 年 7 月から続く心房細動及び 1999 年から続く不整脈の記録に基づき、事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測可能な事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書；併用薬、既往歴及び AE CRF ページ；退院時要約、経過記録及び臨床検査結果（デンマーク語）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領したデンマーク語の文書の英訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

被験者番号：9001-4040

PROTOCOL: AT1001-042　　SITE NUMBER: 9001	SUBJECT ID: 4040/ALB
Feeder Study AT1001-012　Study Site: 9001　Study Subject: 1901 *AT1001-041　Study Site: 098166　Study Subject: 011*	
SAE Case ID: AMI_149	Event Term: 心房細動（Atrial Fibrillation）
SAE Start Date: 12 September 2015	SAE Stop Date: 19 November 2015

ファブリー関連疾患の被角血管腫（発現：19[redacted] 年）、ニューロパチー（発現：19[redacted] 年）、頻脈性不整脈（発現：19[redacted] 年）、渦巻き状角膜（cornea verticillata）（発現：20[redacted] 年）、左室肥大（発現：20[redacted] 年）、蛋白尿（発現：20[redacted] 年）、右脚ブロック（発現：20[redacted] 年）、脳血栓症（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、左腕血栓症（thrombosis left arm）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、植込み型除細動器挿入（implantable cardioconverter defibrillator insertion）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）及び右第 2・第 3 指の中手指節関節及び両手親指根元関節の関節症（arthrosis in right 2nd and 3rd fingers metacarpophalangeal joint and bilateral thumb root joint）（発現：20[redacted] 年）を含むファブリー病歴を有する 6[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型：A156T）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した（AT1001-042）。

本重篤な有害事象については報告が遅延した。本事象の報告時、本試験中に発現した別の重篤な有害事象の心房細動 3 件についても報告書を受領した（Case ID AMI_148、2015 年 8 月 20 日～2015 年 8 月 23 日；Case ID AMI_150、2015 年 12 月 8 日～2015 年 12 月 12 日；Case ID AMI_147、2016 年 6 月 18 日～6 月 21 日）。治験担当医師はいずれの事象も治験薬との関連性なしと判定した。

被験者の既往歴には、prednisolone で治療された関節リウマチ疑い（suspected rheumatoid arthritis）（19[redacted] 年～20[redacted] 年）、肥満（発現：20[redacted] 年）、喘息（発現：20[redacted] 年）、医原性副腎不全（iatrogenetic adreno insufficiency）（発現：20[redacted] 年）、右側の大部分で特にひどい全身痛（general pain specific in most of right side）（全ての筋骨格、発現：20[redacted] 年）、右足首関節と足根骨の逸脱（prolapsed right ankle joint and tarsus）（発現：20[redacted] 年）、閉経（post-menopausal）（20[redacted] 年）、高コレステロール血症（発現：20[redacted] 年）、尿失禁（urine incontinence）（発現：20[redacted] 年）、両側性下肢浮腫（edema bilateral lower extremity）（発現：20[redacted] 年）、左腕血栓症（thrombosis left arm）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）及び左足指脱臼（dislocated left toe）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）も含まれていた。家族歴は、父親と娘がファブリー病、母親が心疾患であった。被験者は元喫煙者である（0.5 箱/日、終了日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相試験（AT1001-012）に参加していた。この試験において、被験者は、本剤投与開始（150 mg QOD 投与）又は現行の ERT 継続（投与期間 18 ヵ月）にランダム化された。18 ヵ月後、全ての被験者に対し、更に 12 ヵ月間（任意の継続投与期間）、本剤を継続する選択肢又は本剤に切り替える選択肢が与えられた。本被験者は ERT 群にランダム化された。試験における ERT の初回投与日は 2012 年 3 月 14 日であり、本剤の初回投与日は 2013 年 11 月 9 日であった。被験者は投与期間と任意の継続投与期間の両方を完了した。次いで被験者は AT1001-041 試験、本剤の長期安全性及

び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した（150 mg QOD 投与、初回投与日：2015 年 5 月 13 日）。被験者は現試験に参加するまでこの試験への参加を継続した。AT1001-042 試験における初回投与日（150 mg QOD 投与）は 2015 年 8 月 13 日であった。

AT1001-012 試験の期間中、2013 年 7 月 24 日に、重篤な有害事象の呼吸困難（dyspnea）及び心房細動（Case ID：AMI_101）が発現した。事象は 2013 年 9 月 13 日に回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なしと判定した。2014 年 2 月 11 日、別の重篤な有害事象の呼吸困難（dyspnea）（Case ID：AMI_103）が発現した。この事象は 2014 年 2 月 17 日に回復し、治験担当医師は、治験薬との関連性は低いと判定した。試験スクリーニングプロセス中、2012 年 3 月 27 日に重篤な有害事象の徐脈（Case ID：AMI_56）が発現した。治験担当医師は、事象とカルシウム拮抗薬の投与に関連性ありと判定した。事象は 2012 年 4 月 6 日に回復した。

また、AT1001-012 試験の期間中、被験者に非重篤な有害事象の血漿カリウム低値（low plasma potassium）（発現：2012 年 8 月 28 日）、持続的気道陽圧法により治療された睡眠時無呼吸（sleep apnea）（発現：2013 年 5 月 7 日）、慢性閉塞性肺疾患（発現：2013 年 9 月 5 日）、右足第 1 指の疼痛（pain in first digit of right foot）（発現：2013 年 10 月）、時おりの手の痙攣（occasional cramps in hands）（発現：2014 年 1 月 2 日）、冠動脈血管造影後の右脚の錯感覚（paraesthesias in right leg after coronary angiography）（発現：2014 年 2 月 16 日）、時おりの指関節痛（occasional joint pain in fingers）（発現：2014 年 9 月 21 日）、レイノー症候群（Raynaud syndrome）（発現：2014 年 12 月）及び口の真菌感染（fungal infection in mouth）（発現：2015 年 3 月 2 日）が発現し、これらは試験終了時にも継続しており、更に AT1001-041 試験期間全体及び AT1001-042 試験における事象発現時にも継続していた。

AT1001-041 試験の期間中、非重篤な有害事象の時おりの悪心（発現：2015 年 6 月 4 日）が発現し、これは試験終了時及び AT1001-042 試験における事象発現時にも継続していた。

2015 年 9 月 12 日（現試験 Day 31、本剤投与 Day 673、治験薬投与通算 Day 1286）、息切れが発現した。測定器を用い被験者が自宅で血圧と脈拍数を測定した結果、血圧の上昇と不安定な脈拍数が検出された。被験者は、軽い労作後、NYHA 機能分類 III に相当する機能的呼吸困難の悪化に気付いた。心房細動が生じていない場合、通常、被験者のファブリー関連心疾患は NYHA 機能分類 II である［わずかな中隔肥大（隔壁 13 mm）、両側性の拡張及び HEF-PEF 50%、FEV 62%、インデックス 90%］。胸痛、動悸、浮動性めまい、失神あるいは脚腫脹は見られなかった。緊急医療電話回線を介して被験者に病院が紹介され、発作性心房細動再発により、被験者は 2015 年 9 月 13 日に入院した。

診察結果に問題は特になかったが、聴診では聴き取れない、軽い左側代償不全の存在が疑われた。胸痛はなく、以前行った冠動脈血管造影（約 1.5 年前）では壁変化は見られなかった。急性冠症候群の疑いはなかった。血圧は 150/68 mmHg、脈拍数は 100 bpm、酸素飽和度は 99%、呼吸数は 18 回/分であった。心電図検査の結果は、心房細動レート 61 及び右脚ブロックであった。以前の検査結果から変化は見られなかった（治験担当医師は利用可能な写しがないことを確認した）。午前 10 時 35 分の臨床検査結果は、赤血球数 5.24×10^{12}/L（低値）、平均赤血球容積 77 fL（低値）、平均赤血球血色素濃度 19.6 mmol/L（低値）、ヘモグロビン量 1.5 fmol（低値）、白血球数 10×10^{9}/L（高値）、単球数 0.83×10^{9}/L（高値）、eGFR 51 mL/分（低値）、クレアチニン

94 µmoll/L（高値）、第 II、VII 及び X 凝固因子（INR）1.8（高値）、トロポニン I 145 ng/L（高値）及びコレステロール 5.3 mmol/L（高値）であった。午後 5 時 24 分に再び測定したトロポニン I は 126 ng/L（高値）であった。被験者は絶食しておらず、2 日前まで rivaroxaban を服用していた（予定の歯科医受診のため中止した）。そのため、経食道的心エコーガイドによる直流カルディオバージョンが計画された。経食道的心エコーにより、左心耳に血栓の可能性がある隆起が検出された（治験担当医師は利用可能な報告書の写しがないことを確認した）。そのため、被験者は、coumadin を 3 週間投与した後で、経食道的心エコーガイドによる待機的直流カルディオバージョンを受けるよう勧められた。

2015 年 9 月 14 日、平均赤血球容積は 78 fL、平均赤血球血色素濃度は 19.5 mmol/L、ヘモグロビン量は 1.5 fmol、アルブミンは 33 g/L（低値）、eGFR は 56 mL/分、INR は 1.3、乳酸脱水素酵素は 211 U/L（高値）及び C 反応性タンパクは 11 mg/L（高値）であった。呼吸困難はかなり改善し、被験者は退院・帰宅した。

2015 年 11 月 19 日、経食道的心エコー再検のため被験者は再び入院した。経食道的心エコーでは血栓は検出されなかった（治験担当医師は利用可能な報告書の写しがないことを確認した）。心電図検査の結果、心房細動が検出され、心拍数は 66 であった（治験担当医師は利用可能な報告書の写しがないことを確認した）。理学的検査に問題は特になかった。臨床検査結果は、eGFR 58 mL/分及び INR 2.4 を除き、正常範囲内であった。全身麻酔下で直流カルディオバージョンが行われた。正常洞調律に回復し、処置後の健康状態は良好と判定され、被験者は退院した。

治験薬に関する処置はなかった。なお、次に示す日には服薬が行われなかった：2015 年 9 月 12 日、9 月 20 日、10 月 18 日及び 11 月 1 日。

心房細動の事象は 2015 年 11 月 19 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、paracetamol（開始日：19[redacted] 年）、codeine phosphate（開始日：19[redacted] 年）、hydrocortisone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、estradiol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、terbutaline（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、budesonide、formoterol fumarate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、potassium chloride（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、mometasone furoate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、pantoprazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、furosemide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、tiotropium（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、losartan（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、diclofenac（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、rivaroxaban（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、metoclopramide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び fluconazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、2013 年 7 月から続く心房細動及び 1999 年から続く不整脈の記録に基づき、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測可能な事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書；併用薬、既往歴及び AE CRF ページ；退院時要約、経過記録及び臨床検査結果（デンマーク語）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領したデンマーク語の文書の英訳

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

被験者番号：9001-4040

PROTOCOL:　AT1001-042　　SITE NUMBER: 9001	SUBJECT ID: 4040/ALB
Feeder Study AT1001-012　Study Site: 9001 Study Subject: 1901 *AT1001-041　Study Site: 098166　Study Subject: 002*	
SAE Case ID: AMI_150	Event Term: 心房細動（Atrial Fibrillation）
SAE Start Date: 08 December 2015	SAE Stop Date: 12 December 2015

ファブリー関連疾患の被角血管腫（発現：19[redacted] 年）、ニューロパチー（発現：19[redacted] 年）、頻脈性不整脈（発現：19[redacted] 年）、渦巻き状角膜（cornea verticillata）（発現：20[redacted] 年）、左室肥大（発現：20[redacted] 年）、蛋白尿（発現：20[redacted] 年）、右脚ブロック（発現：20[redacted] 年）、脳血栓症（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、左腕血栓症（thrombosis left arm）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、植込み型除細動器挿入（implantable cardioconverter-defibrillator insertion）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）及び右第 2・第 3 指の中手指節関節及び両手親指根元関節の関節症（arthrosis in right 2nd and 3rd fingers metacarpophalangeal joint and bilateral thumb root joint）（発現：20[redacted] 年）を含むファブリー病歴を有する 6[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型：A156T）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した（AT1001-042）。

本重篤な有害事象については報告が遅延した。本事象の報告時、本試験中に発現した別の重篤な有害事象の心房細動 3 件についても報告書を受領した（Case ID AMI_148、2015 年 8 月 20 日～2015 年 8 月 23 日；Case ID AMI_149、2015 年 9 月 12 日～2015 年 11 月 19 日；Case ID AMI_147、2016 年 6 月 18 日～6 月 21 日）。治験担当医師はいずれの事象も治験薬との関連性なしと判定した。

また、本試験の期間中、非重篤な有害事象の腰部椎間板変性症（lumbar disc degeneration）（発現：2015 年 11 月 20 日）及び右腱の炎症（inflammation of right tendon）（発現：2015 年 12 月）も発現し、これらは事象発現時にも継続していた。

被験者の既往歴には、prednisolone で治療された関節リウマチ疑い（suspected rheumatoid arthritis）（19[redacted] 年～20[redacted] 年）、肥満（発現：20[redacted] 年）、喘息（発現：20[redacted] 年）、医原性副腎不全（iatrogenetic adreno insufficiency）（発現：20[redacted] 年）、右側の大部分で特にひどい全身痛（general pain specific in most of right side）（全ての筋骨格、発現：20[redacted] 年）、右足首関節と足根骨の逸脱（prolapsed right ankle joint and tarsus）（発現：20[redacted] 年）、閉経（post-menopausal）（20[redacted] 年）、高コレステロール血症（発現：20[redacted] 年）、尿失禁（urine incontinence）（発現：20[redacted] 年）、両側性下肢浮腫（edema bilateral lower extremity）（発現：20[redacted] 年）、左腕血栓症（thrombosis left arm）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）及び左足指脱臼（dislocated left toe）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）も含まれていた。家族歴は、父親と娘がファブリー病、母親が心疾患であった。被験者は元喫煙者である（0.5 箱/日、終了日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相試験（AT1001-012）に参加していた。この試験において、被験者は、本剤投与開始（150 mg QOD 投与）又は現行の ERT 継続（投与期間 18 ヵ月）にランダム化された。18 ヵ月後、全ての被験者に対し、更に 12 ヵ月間（任意の継続投与期間）、本剤を継続する選択肢又は本剤に切り替える選択

肢が与えられた。本被験者は ERT 群にランダム化された。試験における ERT の初回投与日は 2012 年 3 月 14 日であり、本剤の初回投与日は 2013 年 11 月 9 日であった。被験者は投与期間と任意の継続投与期間の両方を完了した。次いで被験者は AT1001-041 試験、本剤の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した（150 mg QOD 投与、初回投与日：2015 年 5 月 13 日）。被験者は現試験に参加するまでこの試験への参加を継続した。AT1001-042 試験における初回投与日（150 mg QOD 投与）は 2015 年 8 月 13 日であった。

AT1001-012 試験の期間中、2013 年 7 月 24 日に、重篤な有害事象の呼吸困難（dyspnea）及び心房細動（Case ID：AMI_101）が発現した。事象は 2013 年 9 月 13 日に回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なしと判定した。2014 年 2 月 11 日、別の重篤な有害事象の呼吸困難（dyspnea）（Case ID：AMI_103）が発現した。この事象は 2014 年 2 月 17 日に回復し、治験担当医師は、治験薬との関連性は低いと判定した。試験スクリーニングプロセス中、2012 年 3 月 27 日に重篤な有害事象の徐脈（Case ID：AMI_56）が発現した。治験担当医師は、事象とカルシウム拮抗薬の投与に関連性ありと判定した。事象は 2012 年 4 月 6 日に回復した。

また、AT1001-012 試験の期間中、被験者に非重篤な有害事象の血漿カリウム低値（low plasma potassium）（発現：2012 年 8 月 28 日）、持続的気道陽圧法により治療された睡眠時無呼吸（sleep apnea）（発現：2013 年 5 月 7 日）、慢性閉塞性肺疾患（発現：2013 年 9 月 5 日）、右足第 1 指の疼痛（pain in first digit of right foot）（発現：2013 年 10 月）、時おりの手の痙攣（occasional cramps in hands）（発現：2014 年 1 月 2 日）、冠動脈血管造影後の右脚の錯感覚（paraesthesias in right leg after coronary angiography）（発現：2014 年 2 月 16 日）、時おりの指関節痛（occasional joint pain in fingers）（発現：2014 年 9 月 21 日）、レイノー症候群（Raynaud syndrome）（発現：2014 年 12 月）及び口の真菌感染（fungal infection in mouth）（発現：2015 年 3 月 2 日）が発現し、これらは試験終了時にも継続しており、更に AT1001-041 試験期間全体及び AT1001-042 試験における事象発現時にも継続していた。

AT1001-041 試験の期間中、非重篤な有害事象の時おりの悪心（発現：2015 年 6 月 4 日）が発現し、これは試験終了時及び AT1001-042 試験における事象発現時にも継続していた。

2015 年 12 月 8 日（現試験 Day 118、本剤投与 Day 760、治験薬投与通算 Day 1365）、活動時息切れ（shortness of breath upon activity）が発現した。被験者は、自宅用の機器で血圧測定中に心拍数が不規則であることに気が付いた。

2015 年 12 月 9 日、被験者は、発作性心房細動（paroxysmal atrial fibrillation）に対する直流（DC）心臓除細動及び NYHA 機能分類 III～IV に相当する機能的呼吸困難の悪化により入院した。心房細動が生じていない場合、通常、被験者のファブリー関連心疾患は NYHA 機能分類 II である［わずかな中隔肥大（隔壁 13 mm）、両側性の拡張及び HEF-PEF 50%、FEV 62%、インデックス 90%］。被験者は覚醒しており、意識は明瞭で、見当識も完全であった。動性浮腫又は深部静脈血栓症の徴候は見られなかった。安静時呼吸困難又は胸痛も見られなかった。被験者は、症状が 48 時間以内に発現したことに確信があった。これ以外、診察結果に問題は見られなかった。血圧 138/90 mmHg、脈拍数 80 bpm、酸素飽和度 97%、呼吸数 12 回/分、体温 36°C、Glasgow Come Scale 15 であった。心電図検査の結果は心房細動で心拍数 87 bpm であった。臨床検査結果は、赤血球数 5.58×10^{12}/L（高値）、平均赤血球容積 73 fL（低値）、ヘモグロビン量 1.4 fmol（低

値)、平均赤血球血色素濃度 19.3 mmol/L（低値)、eGFR 57 mL/分（低値)、INR 1.5（高値)、トロポニン I 88 ng/L（高値）及び C 反応性タンパク質 22 mg/L（高値）であった。経胸壁心エコー検査が翌日に予定された。

2015 年 12 月 10 日、臨床検査結果は、赤血球数 5.68×10^{12}/L、平均赤血球容積 74 fL、平均赤血球血色素濃度 19.5 mmol/L、ヘモグロビン量 1.4 fmol、eGFR 60 mL/分、INR 1.8、アスパラギン酸トランスアミナーゼ 41 U/L、乳酸脱水素酵素 273 U/L（高値）及び C 反応性タンパク 26 mg/L であった。TTE を行うには時間が足りなかったため被験者は帰宅が許され、翌朝、再来院するスケジュールが組まれた。

2015 年 12 月 11 日、被験者は予定どおり再来院した。経食道的心エコーが行われたが心房に血栓は見られず、全身麻酔下で同期直流カルディオバージョンが行われた。正常洞調律に回復した。経食道的心エコー中に lidocaine 及び diazepam が投与され、直流カルディオバージョン中には局所麻酔剤及び propofol が投与された。末梢静脈カテーテルは経皮であったことから初回の propofol は皮下投与された。

2015 年 12 月 12 日、なおも腕に多少の疼痛が見られた（発赤や腫脹はなし)。INR は 2.5 であった。Amiodarone 400 mg 1 日 2 回 12 日間投与が開始され、次いで 200 mg 1 日 1 回投与とされた。被験者は 2015 年 12 月 12 日に退院した。検査のスケジュールが既に 2016 年 3 月 8 日に組まれていた。

2016 年 3 月 8 日、予定来院で被験者が受診した。被験者の報告によると、なおも息切れがあったが、amiodarone の服用開始以降は悪化していなかった。平地を速く歩く場合、被験者の機能的呼吸困難は NYHA 機能分類 III に相当する。2016 年 3 月 7 日に行われた心電図検査によると、右脚ブロックであったにもかかわらず、洞調律を示し、QTc は 498 ms であった。左脚前枝ブロックが検出された。臨床検査結果に問題は特になかった。

治験薬に関する処置はなかった。

心房細動の事象は 2015 年 12 月 12 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、paracetamol（開始日：19[redacted] 年)、codeine phosphate（開始日：19[redacted] 年)、hydrocortisone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、estradiol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、terbutaline（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、budesonide、formoterol fumarate（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月)、potassium chloride（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、mometasone furoate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、pantoprazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、furosemide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、tiotropium（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、losartan（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、diclofenac（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月)、metoclopramide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、fluconazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、warfarin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び tramadol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、2013 年 7 月から続く心房細動及び 1999 年から続く不整脈の記録に基づき、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測可能な事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：初回 SAE 報告書；併用薬、既往歴及び AE CRF ページ；退院時要約、経過記録及び臨床検査結果（デンマーク語）

追跡調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受領したデンマーク語の文書の英訳

追跡調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

被験者番号：9001-4047

PROTOCOL: AT1001-042　　SITE NUMBER: 9001	SUBJECT ID: 4047/CWD
Feeder Study AT1001-011　Study Site: 9001　　Study Subject: 003 *AT1001-041　Study Site: 098166　Study Subject: 002*	
SAE Case ID: AMI_151	Event Term:　胃痛（Stomach Pain）
SAE Start Date: 25 June 2016	SAE Stop Date: 28 June 2016

ファブリー病歴を有する 4[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型：G85D）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した（AT1001-042）。

被験者の既往歴には、手足の先端異常感覚（acroparaesthesias in hands and feet）（発熱を伴う、発現：19[redacted] 年）、時おりの刺すような胸痛（occasional stabbing chest pain）（発現：19[redacted] 年）、蛋白尿（発現：20[redacted] 年）、疲労（発現：20[redacted] 年）、間欠性足の痙攣（intermittent feet cramps）（発現：20[redacted] 年）及び末梢神経病変（peripheral nerve lesion）（発現：20[redacted] 年）も含まれていた。被験者の喫煙量は毎日たばこ 3 本である。家族歴には子宮頚部癌（cervical cancer）があった。

本試験の期間中、非重篤な有害事象の口腔顔面ヘルペス（herpes orofacialis）（発現：2015 年 10 月 18 日）が発現し、これは事象発現時にも継続していた。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相二重盲検プラセボ対照試験（AT1001-011）に参加していた。本被験者はプラセボ群にランダム化された。初回投与日は 2010 年 11 月 18 日であり、非盲検本剤（150 mg QOD 投与）の初回投与日は 2011 年 5 月 13 日であった。被験者はこの試験を完了し、AT1001-041 試験、本剤の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した（150 mg QOD 投与、初回投与日：2012 年 11 月 13 日）。被験者は現試験に参加するまで AT1001-041 試験を継続し、AT1001-042 試験における初回投与日（150 mg QOD 投与）は 2015 年 8 月 28 日であった。

AT1001-011 試験の試験期間中、2011 年 5 月 12 日に重篤な有害事象の細菌感染（Case ID：AMI_39）が発現した。この事象は 2011 年 5 月 14 日に回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なしと判定した。試験スクリーニングプロセス中、2010 年 11 月 17 日に重篤な有害事象の腎生検後の間欠性側腹部痛（intermittent flank pain post kidney biopsy）（Case ID：AMI_32）が発現した。事象は生検と関連性ありと判断され、2010 年 12 月 2 日に回復した。

AT1001-041 試験の期間中、被験者に非重篤な有害事象の一時的右手神経筋脱力（temporary neuromuscular weakness in right hand）（発現：2013 年 3 月 17 日）、月経困難症（dysmenorrhea）（発現：2014 年 4 月 22 日）、間欠性頭痛（intermittent headaches）（発現：2014 年 8 月 20 日）及び左手外側損傷（lateral left hand injury）（発現：2015 年 7 月 15 日）が発現し、これらは試験終了時及び本事象発現時にも継続していた。

2016 年 6 月 25 日（現試験 Day 303、本剤投与 Day 1871、治験薬投与通算 Day 2047）、胃膨満感が発現し、被験者は便秘だと考えた。

2016 年 6 月 26 日、最高 40°C の発熱が生じ、高熱のため手足にいつもの疼痛（既往歴に記録あり）が発現した。発熱が収まったとき、腹部右側に重度の疼痛が生じた。かかりつけ医を受診

し、測定された C 反応性タンパクは 130 mg/L であった。かかりつけ医は被験者を病院に紹介し、虫垂炎と胆嚢炎の観察のため 2016 年 6 月 27 日に入院した。

腹部検査により、右窩に間接・直接的圧痛及び反跳痛が認められた。右側に限局した初期の反跳痛が見られたが、これ以外に腹膜炎の徴候は見られなかった。泌尿生殖器の検査により、陰門膣部右側に圧痛が見られ、動くとわずかな圧痛が感じられたが、帯下は正常であった。これ以外、診察の結果に問題は見られなかった。超音波検査が行われたが、胆嚢炎の所見は見られず胆嚢に結石は認められなかった。尿試験紙の結果は、ケトン 2+、血液 3+、タンパク質 1+であった。亜硝酸塩は陰性であった。白血球数は 9.39×10^9/L、C 反応性タンパクは 140 mg/L（正常範囲：<15 mg/L）、アルブミンは 34 g/L（低値）であった。血清生化学検査の結果に問題は特に見られなかった。Bupivacaine が投与され、この日遅く、全身麻酔下で診断腹腔鏡検査が行われた。腹腔鏡検査中、右卵巣に 3～4 cm の単純嚢胞 1 個が観察された。捻転を示す徴候はなく、直腸子宮窩に漿液が少量見られた。虫垂、胆嚢及び小腸に問題は特に見られなかった。見たところ両側卵管は正常であった。腹痛の原因は確認されなかった。血栓予防のため enoxaparin 20 mg が 1 回投与された。

2016 年 6 月 28 日、C 反応性タンパクは 77 mg/L、白血球数は 8.57×10^9/L（正常化）、アルブミンは 28 g/L、ヘモグロビンは 7.2 mmol/L（低値）、ナトリウムは 136 mmol/L（低値）、カリウムは 4.7 mmol/L（高値）、好酸球数は 0.00×10^9/L（低値）、リンパ球数は 0.47×10^9/L（低値）、単球数は 0.09×10^9/L（低値）及び好中球数は 7.96×10^9/L（高値）であった。被験者に熱はなく、飲食は可能で、胃及び腸は働いており、多尿の経験があった。婦人科医が紹介され、同日、診察を受けた。術後もなお疼痛が残った。被験者は覚醒しており、意識は明瞭で、健康な顔色であった。泌尿生殖器検査では、双手診により下腹部に圧痛が見られ、右側に圧痛が認められた。検査結果にこれ以外、特に問題はなかった。経膣超音波検査により 2.7×3.1 cm の単純嚢胞が検出されたが、異常な発達物や悪性腫瘍の徴候は見られなかった。左卵巣は正常であった。遊離体液は見られなかった。嚢胞と疼痛に関連性なしと判定され、追跡調査は不要と判断された。手術から 10 日後に抜糸のためかかりつけ医にかかるよう助言が与えられ、被験者は退院・帰宅した。

2016 年 7 月 1 日、予定の試験来院のため、被験者が内分泌外来クリニックを受診した。被験者は虚弱で疲労していたが、見たところ状態は比較的良好であった。被験者は、臨床検査値の再評価のため、かかりつけ医によるフォローアップを続けることになった。

治験薬に関する処置はなかった。なお、被験者は 2016 年 6 月 27 日に 1 回、服薬しなかった。

胃痛の事象は 2016 年 6 月 28 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、paracetamol（開始日：19[redacted]）、enalapril（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、calcium carbonate、vitamin D（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、acetylsalicylic acid（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ibuprofen（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び aciclovir（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測可能な事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：初回 SAE 報告書；併用薬、既往歴及び AE CRF ページ；退院時要約、経過記録及び臨床検査結果（デンマーク語）

追跡調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受領したデンマーク語の文書の英訳

追跡調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

被験者番号：4002-4017

PROTOCOL: AT1001-042　　SITE NUMBER: 4002	SUBJECT ID: 4017/DH
Feeder Study AT1001-011 Study Site:4002　　Study Subject: 4002-001 *AT1001-041 Study Site 104885　Study Subject 001*	
SAE Case ID: AMI_152	Event Term: 胆道性敗血症（Biliary Sepsis）
SAE Start Date: 24 July 2016	SAE Stop Date: 29 July 2016

ファブリー関連疾患の下痢（diarrhea）（発現：19[redacted] 年）、便秘（発現：19[redacted] 年）、足の錯感覚（paresthesia in feet）（発現：20[redacted] 年）、全身疲労（general tiredness）（発現：20[redacted] 年）、蛋白尿（発現：20[redacted] 年）、手足の疼痛（pain in hands and feet）（発現：20[redacted] 年）、手の錯感覚（paresthesia in hands）（発現：20[redacted] 年）及び非特異的 T 波異常（nonspecific T-wave abnormality）（発現：20[redacted] 年）を含むファブリー病歴を有する 5[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型：P205T）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した（AT1001-042）。

被験者の既往歴には、不眠症（発現：不明）、サイトメガロウイルス感染（不明～2010 年）、エプスタイン・バーウイルス感染（不明～20[redacted] 年）、卵巣嚢胞（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、胆石（gall stone）（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、頭痛（発現：19[redacted] 年）、胆嚢切除（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、卵管結紮（tubal ligation）（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、両側性声帯白斑症（発現：19[redacted] 年）、軽度運動誘発性喘息（exercise induced asthma）（発現：20[redacted] 年）、鉄欠乏（iron deficiency）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、陰部ヘルペス（発現：20[redacted] 年）、肩峰下滑液包炎（subacrimonial bursitis）（発現：20[redacted] 年）、胃食道逆流性疾患（gastro-esophageal reflux disease）（発現：20[redacted] 年）、類線維腫（fibroid）（発現：20[redacted] 年）及びビタミン D 欠乏（20[redacted] 年～20[redacted] 年）も含まれていた。被験者は喫煙者であり（10～14/日、発現：19[redacted] 年）、大麻使用者でもある（発現：20[redacted] 年）。

本試験の参加期間中、被験者に非重篤な有害事象のほてり（hot flushes）の再発（発現：2016 年 4 月）及び全身性そう痒症（general pruritus）の再発（発現：2016 年 4 月）が発現し、これらは事象発現時にも継続していた。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相二重盲検プラセボ対照試験（AT1001-011）に参加していた。被験者はプラセボ群にランダム化された。初回投与日は 2011 年 3 月 1 日、非盲検本剤の初回投与（150 mg QOD 投与）は 2011 年 9 月 1 日であった。被験者はこの試験を完了した。次いで被験者は AT1001-041 試験、本剤の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験（150 mg QOD 投与、初回投与日：2013 年 2 月 22 日）に参加した。被験者は現試験に参加するまでこの試験への参加を継続した。AT1001-042 試験における初回投与日（150 mg QOD 投与）は 2015 年 9 月 17 日であった。

AT1001-011 試験のスクリーニングプロセス中、2011 年 1 月 6 日に重篤な有害事象の肝機能検査値上昇を伴うウイルス疾患（viral illness with raised liver function tests）（Case ID AMI_37）が発現した。この事象は 2011 年 2 月 16 日に回復した。

また、AT1001-011 試験の試験期間中、非重篤な有害事象の残便感（incomplete bowel evacuation）（発現：2011 年 5 月）、全身疲労の増強（increase in general tiredness）（発現：2011 年

5 月）、低血圧（発現：2011 年 5 月 24 日）及び右肘滑液包炎（elbow bursitis）（発現：2013 年 1 月）も発現した。これらの事象は、試験終了時にも発現しており、AT1001-041 試験の期間中及び AT1001-042 試験における事象発現時にも継続していた。

AT1001-041 試験の期間中、2015 年 8 月 2 日に重篤な有害事象の膵炎（Case ID AMI_132）が発現した。この事象は 2015 年 8 月 14 日に回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なしと判定した。

また、AT1001-041 試験の期間中、非重篤な有害事象の 夜間全身性そう痒症（nocturnal generalized pruritus）（発現：2013 年 4 月）及び総胆管結石症（choledocholithiasis）（発現：2015 年 5 月 4 日）が発現し、これらは試験終了時及び AT1001-042 試験における事象発現時にも継続していた。

2016 年 7 月 24 日（現試験 Day 312、本剤投与 Day 1789、治験薬投与通算 Day 1973）、再発胆道仙痛及び胆嚢切除を背景として、右上腹部痛及び心窩部痛（3 日間）を呈し、被験者が来院した。被験者は 2015 年 8 月に内視鏡的逆行性胆道膵管撮影（ERCP）及び総胆管のステント挿入を受け、結石が不完全に除去された。2016 年 7 月 24 日に行われた腹部 X 線検査により、ステントが抜け、総胆管／十二指腸から移動したことが示唆された。滅菌クリップ 2 個は存在したが、いずれも左側であった。腸の拡張や明らかな遊離気は見られなかった。臨床検査結果は、ALT 147 U/L（正常範囲：< 55 U/L）、AST 170 U/L（正常範囲：< 45 U/L）、ALP 164 U/L（正常範囲：30～110 U/L）、乳酸脱水素酵素 382 U/L（正常範囲：110～230 U/L）、ナトリウム 134 mmol/L（正常範囲：137～145 mmol/L）、GGT 110 U/L（正常範囲：< 60 U/L）、トロポニン T 39 ng/L（正常範囲：< 30 ng/L）、好酸球数 0.00×10^9/L（正常範囲：$0.02\sim0.50\times10^9$/L）、リンパ球数 0.68×10^9/L（正常範囲：$1.5\sim3.5\times10^9$/L）、好中球数 15.38×10^9/L（正常範囲：$1.8\sim7.5\times10^9$/L）及び白血球数 16.7×10^9/L（正常範囲：$4.0\sim11\times10^9$/L）であった。血液培養の顕微鏡検査は、グラム陰性桿菌陽性（Enterobacter aerogenes）であった。

2016 年 7 月 25 日、ERCP が行われ、胆管炎を考慮して、古いステントが除去され、ストレートステントが胆管に挿入された。処置から 2 日後、低血圧のため、被験者は ICU に入院した。胸部 X 線検査により、右内頸静脈の中心静脈カテーテルが上大静脈上に観察された。処置後気胸は見られなかった。肺及び胸膜洞はクリアーであった。心臓、縦隔及び肺門部の輪郭は正常であった。骨に顕著な異常は見られなかった。Tazocin 静注が投与された。臨床検査結果は、ALT 124 U/L、AST 139 U/L、アルブミン 27 g/L（正常範囲：34～48 g/L）、ALP 160 U/L、重炭酸塩 20 mmol/L（正常範囲：22～32 mmol/L）、カルシウム 2.04 mmol/L（正常範囲：2.10～2.55 mmol/L）、血糖 6.6 mmol/L（正常範囲：3.2～5.5 mmol/L）、乳酸脱水素酵素 363 U/L、ナトリウム 133 mmol/L、GGT 95 U/L、C 反応性タンパク 170 mg/L（正常範囲：< 8.0 mg/L）及び総タンパク 57 g/L（正常範囲：65～85 g/L）であった。トロポニン T は、2 時 10 分が 49 ng/L、7 時 30 分が 46 ng/L、14 時 37 分が 43 ng/L であった。凝固試験の結果は、プロトロンビン時間 16.5 秒（正常範囲：12～16 秒）及びプロトロンビン INR 1.4（正常範囲：0.9～1.2）であった。5 時 45 分の尿検査結果は、白血球数 11×10^6/L（正常範囲：$0\sim10\times10^6$/L）及び赤血球数 70×10^6/L（正常範囲：$0\sim10\times10^6$/L）であった。血液培養は陰性、尿培養は No Growth、鼻スワブはメチシリン耐性 *S. aureus*（MRSA）陰性、直腸スワブはバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）No Growth で

あった。21 時 30 分の尿検査結果は、白血球数 30×10^6/L 及び赤血球数 120×10^6/L であった。4% Albumex 500 mL の注入が行われた。

2016 年 7 月 26 日 3 時 12 分の臨床検査結果は、ALT 73 U/L、AST 60 U/L、アルブミン 26 g/L、ALP 137 U/L、重炭酸塩 18 mmol/L、ビリルビン 27 µmol/L（正常範囲：2～24 µmol/L）、カルシウム 2.00 mmol/L、クロール 110 mmol/L（正常範囲：100～109 mmol/L）、血糖 6.0 mmol/L、ナトリウム 136 mmol/L、尿酸 0.14 mmol/L（正常範囲：0.15～0.45 mmol/L）、GGT 83 U/L、総タンパク 47 g/L、ヘモグロビン 94 g/L（正常範囲：115～155 g/L）、赤血球数 3.31×10^{12}/L、血中血球容積 0.27 L/L、血小板数 109×10^9/L 及びリンパ球数 0.67×10^9/L であった。

2016 年 7 月 26 日 20 時 30 分の臨床検査結果は、ALT 64 U/L、ALP 158 U/L、カルシウム 2.08 mmol/L、GGT 94 U/L、血糖 7.4 mmol/L、尿酸 0.12 mmol/L、リン酸塩 0.36 mmol/L（正常範囲：0.65～1.45 mmol/L）、心筋トロポニン T 44 ng/L、総タンパク 49 g/L 及び INR 1.3 であった。尿検査結果は白血球数 50×10^6/L 及び赤血球数 610×10^6/L であった。ヘモグロビンは 99 g/L、赤血球数は 3.43×10^{12}/L、血中血球容積は 0.28 L/L（0.35～0.45 L/L）、血小板数は 108×10^9/L（$150\sim450\times10^9$/L）、リンパ球数は 0.44×10^9/L であった。4% Albumex 500 mL の注入が行われた。血液培養は陰性、尿培養は No Growth、鼻スワブは MRSA 陰性、直腸スワブは VRE No Growth であった。Enteric Nucleic Acid Test（糞便）は、*salmonella*、*campylobacter*、*shigella*／腸管侵入性 *E. coli*、志賀毒素産生 *E. coli*、adenovirus、adenovirus type 40/41、norovirus（グループ 1 及び 2）、rotavirus、cryptosporidium sp、giardia intestinalis、entameba histolytica 及び *C. difficile* について陰性であった。

2016 年 7 月 25 日の胸部 X 線と比較すると、2016 年 7 月 27 日の胸部 X 線検査により、右中間帯及び右下葉に新たな気腔陰影が検出され、左中間帯にも存在する可能性があった。下葉が最も浸潤影が顕著で、これは感染性の可能性が高かった。誤嚥の可能性は完全には排除されなかった。空洞形成や胸水貯留、あるいは気胸は見られなかった。臨床検査結果は、ヘモグロビン 98 g/L、赤血球数 3.48×10^{12}/L、血中血球容積 0.28 L/L、血小板数 125×10^9/L、リンパ球数 0.82×10^9/L、アルブミン 23 g/L 及び総タンパク 49 g/L であった。

2016 年 7 月 28 日の臨床検査結果は、ヘモグロビン 111 g/L、血中血球容積 0.32 L/L、リンパ球数 1.13×10^9/L、アルブミン 25 g/L、ALP 210 U/L、GGT 129 U/L 及び総タンパク 55 g/L であった。

2016 年 7 月 29 日、被験者の状態は臨床的に改善し、安定しており、熱はなかった。入院中、diazepam、frusemide、Fentanyl、piperacillin、tazobactam、ondansetron、oxycodone 及び heparin が投与された。経口 cephalexin 500 mg 1 日 4 回、metronidazole 400 mg 1 日 3 回及び pantoprazole 40 mg 1 日 1 回の 5 日コース（進行中）を終えるよう指示を受け、被験者は退院した。今後の ERCP とステント除去のスケジュールが立てられる予定である。クリニックのフォローアップのスケジュールが 2016 年 9 月 1 日に組まれた。

治験薬の投与は、2016 年 7 月 21 日に中断され、2016 年 7 月 29 日に再開された。

胆道性敗血症の事象は 2016 年 7 月 29 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、paracetamol（開始日：19[redacted] 年）、cannabis（開始日：20[redacted] 年）、valaciclovir（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、codeine phosphate、paracetamol（開始日：20[redacted] 年[redacted]

月）、hydrochlorothiazide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び dyhydrogesterone、estradiol（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書；臨床検査結果；既往歴、AE 及び併用薬一覧（Amicus データマネジメント）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験分担医師署名入り完了クエリー報告書、退院時要約、経過記録、臨床検査結果、CRF 既往歴ページ、原資料 AE 及び併用薬ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験責任医師署名入り完了クエリー報告書

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した追跡調査 SAE 報告書、原資料併用薬ページの更新

被験者番号：2601-4026

PROTOCOL: AT1001-042　　SITE NUMBER: 2601	SUBJECT ID: 4026/DVS
Feeder Study AT1001-012　　*Study Site: 2601*　　*Study Subject:1101* *AT1001-041*　　*Study site: 100553*　　*Study subject: 001*	
SAE Case ID: AMI_153	Event Term: 上皮内食道癌（Esophagus Cancer In Situ）
SAE Start Date: 29 April 2016	SAE Stop Date: Ongoing

ファブリー病歴を有する 6[redacted] 歳の白人男性（遺伝子型：A143T）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した（AT1001-042）。

被験者の既往歴には、高血圧（発現：20[redacted] 年）及び左室肥大（発現：20[redacted] 年）が含まれていた。

本試験の参加期間中、非重篤な有害事象の食道炎（esophagitis）（発現：2016 年 4 月 11 日）が発現し、これは事象発現時にも継続していた。

現試験 AT1001-042 参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相試験（AT1001-012）に参加していた。この試験において、被験者は、本剤投与開始（150 mg QOD 投与）又は現行の ERT 継続（投与期間 18 ヵ月）にランダム化された。18 ヵ月後、全ての被験者に対し、更に 12 ヵ月間（任意の継続投与期間）、本剤を継続する選択肢又は本剤に切り替える選択肢が与えられた。本被験者は本剤群にランダム化された。本剤（150 mg QOD 投与）の初回投与日は 2011 年 9 月 9 日であり、被験者は投与期間と任意の継続投与期間の両方を完了した。次いで被験者は AT1001-041 試験、本剤の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験（150 mg QOD 投与、初回投与日：2014 年 2 月 27 日）に参加した。被験者は現試験に参加するまでこの試験への参加を継続した。AT1001-042 試験における初回投与日（150 mg QOD 投与）は 2015 年 2 月 27 日であった。

2016 年 4 月 29 日（現試験 Day 428、非盲検本剤／治験薬投与通算 Day 1695）、被験者は、上皮内食道癌の事象により入院した。内視鏡的粘膜切除が施行された。2016 年 4 月 30 日、被験者は退院した（治験担当医師に対し更に情報を提供するようクエリーが出されている）。

2016 年 8 月 11 日、被験者は入院した。胃内視鏡検査及びラジオ波焼灼療法が行われた。2016 年 8 月 12 日、被験者は退院し、2016 年 11 月 3 日に別の胃内視鏡検査を行うスケジュールが組まれた（治験担当医師に対し更に情報を提供するようクエリーが出されている）。

治験薬に関する処置はなかった。

本報告時点では、上皮内食道癌の事象は継続していた。

本事象発現時の併用薬には acetylsalicylic acid（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、captopril（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び nifedipine（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連性は低いと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書、Amicus データマネジメントから：AT1001-012 及び AT1001-042 における患者プロファイル；AT1001-041 既往歴、AE、併用薬 CRF 一覧

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：追跡調査 SAE 報告書

被験者番号：9001-4040

PROTOCOL: AT1001-042　　SITE NUMBER: 9001	SUBJECT ID: 4040/ALB
Feeder Study AT1001-012　Study Site: 9001　Study Subject: 1901 *Feeder Study AT1001-041　Study Site: 098166　Study Subject: 011*	
SAE Case ID: AMI_155	Event Term: 不整脈（Arrhythmia）
SAE Start Date: 02 August 2016	SAE Stop Date: 04 August 2016

ファブリー関連疾患の被角血管腫（発現：19[redacted] 年）、ニューロパチー（発現：19[redacted] 年）、頻脈性不整脈（発現：19[redacted] 年）、渦巻き状角膜（cornea verticillata）（発現：20[redacted] 年）、左室肥大（発現：20[redacted] 年）、蛋白尿（発現：20[redacted] 年）、右脚ブロック（発現：20[redacted] 年）、脳血栓症（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、左腕血栓症（thrombosis left arm）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、植込み型除細動器挿入（implantable cardioconverter-defibrillator insertion）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）及び右第 2・第 3 指の中手指節関節及び両手親指根元関節の関節症（arthrosis in right 2nd and 3rd fingers metacarpophalangeal joint and bilateral thumb root joint）（発現：20[redacted] 年）を含むファブリー病歴を有する 7[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型：A156T）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した（AT1001-042）。

本試験の期間中、重篤な有害事象の心房細動が 4 件（Case ID AMI_148、2015 年 8 月 20 日～2015 年 8 月 23 日；Case ID AMI_149、2015 年 9 月 12 日～2015 年 11 月 19 日；Case ID AMI_150、2015 年 12 月 8 日～2015 年 12 月 12 日；Case ID：AMI_147、2016 年 6 月 18 日～2016 年 6 月 21 日）発現した。治験担当医師はいずれの事象も治験薬との関連性なしと判定した。

また、本試験の期間中、非重篤な有害事象の腰部椎間板変性症（lumbar disc degeneration）（発現：2015 年 11 月 20 日）及び右足腱の炎症（inflammation of right foot tendon）（発現：2015 年 12 月）も発現し、これらは事象発現時にも継続していた。

被験者の既往歴には、prednisolone で治療された関節リウマチ疑い（suspected rheumatoid arthritis）（19[redacted] 年～20[redacted] 年）、肥満（発現：20[redacted] 年）、喘息（発現：20[redacted] 年）、医原性副腎不全（iatrogenetic adreno insufficiency）（発現：20[redacted] 年）、右側の大部分で特にひどい全身痛（general pain specific in most of right side）（全ての筋骨格、発現：20[redacted] 年）、右足首関節と足根骨の逸脱（prolapsed right ankle joint and tarsus）（発現：20[redacted] 年）、閉経（post-menopausal）（20[redacted] 年）、高コレステロール血症（発現：20[redacted] 年）、尿失禁（urine incontinence）（発現：20[redacted] 年）、両側性下肢浮腫（edema bilateral lower extremity）（発現：20[redacted] 年）、左腕血栓症（thrombosis left arm）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）及び左足指脱臼（dislocated left toe）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）も含まれていた。家族歴は、父親と娘がファブリー病、母親が心疾患であった。被験者は元喫煙者である（25 年間、0.5 箱/日、終了日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相試験（AT1001-012）に参加していた。この試験において、被験者は、本剤投与開始（150 mg QOD 投与）又は現行の ERT 継続（投与期間 18 ヵ月）にランダム化された。18 ヵ月後、全ての被験者に対し、更に 12 ヵ月間（任意の継続投与期間）、本剤を継続する選択肢又は本剤に切り替える選択肢が与えられた。本被験者は ERT 群にランダム化された。試験における ERT の初回投与日は

2012 年 3 月 14 日であり、本剤の初回投与日は 2013 年 11 月 9 日であった。被験者は投与期間と任意の継続投与期間の両方を完了した。次いで被験者は AT1001-041 試験、本剤の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した（150 mg QOD 投与、初回投与日：2015 年 5 月 13 日）。被験者は現試験に参加するまでこの試験への参加を継続した。AT1001-042 試験における初回投与日（150 mg QOD 投与）は 2015 年 8 月 13 日であった。

AT1001-012 試験の期間中、重篤な有害事象の呼吸困難及び心房細動（Case ID AMI_101）が 2013 年 7 月 24 日から 2013 年 9 月 13 日まで、呼吸困難（Case ID AMI_103）が 2014 年 2 月 11 日から 2014 年 2 月 17 日まで及び心房細動（Case ID AMI_158）が 2014 年 6 月 16 日から 2014 年 7 月 24 日まで発現した。治験担当医師はいずれの事象も治験薬との関連性なしと判定した。試験スクリーニングプロセス中、2012 年 3 月 27 日から 2012 年 4 月 6 日まで重篤な有害事象の徐脈（Case ID AMI_56）が発現した。治験担当医師は、事象とカルシウム拮抗薬の投与に関連性ありと判定した。

また、AT1001-012 試験の期間中、被験者に非重篤な有害事象の血漿カリウム低値（low plasma potassium）（発現：2012 年 8 月 28 日）、持続的気道陽圧法により治療された睡眠時無呼吸（sleep apnea）（発現：2013 年 5 月 7 日）、慢性閉塞性肺疾患（発現：2013 年 9 月 5 日）、右足第 1 指の疼痛（pain in first digit of right foot）（発現：2013 年 10 月）、時おりの手の痙攣（occasional cramps in hands）（発現：2014 年 1 月 2 日）、冠動脈血管造影後の右脚の錯感覚（paraesthesias in right leg after coronary angiography）（発現：2014 年 2 月 16 日）、時おりの指関節痛（occasional joint pain in fingers）（発現：2014 年 9 月 21 日）、レイノー症候群（Raynaud syndrome）（発現：2014 年 12 月）及び口の真菌感染（fungal infection in mouth）（発現：2015 年 3 月 2 日）が発現し、これらは試験終了時にも継続しており、更に AT1001-041 試験期間全体及び AT1001-042 試験における事象発現時にも継続していた。

AT1001-041 試験の期間中、非重篤な有害事象の時おりの悪心（発現：2015 年 6 月 4 日）が発現し、これは試験終了時及び AT1001-042 試験における事象発現時にも継続していた。

2016 年 8 月 2 日（現試験 Day 356、本剤投与 Day 998、治験薬投与通算 Day 1603）、不整脈の新たなエピソードが発現し、呼吸困難と歩行距離短縮も付随した。

2016 年 8 月 3 日、被験者は入院した。心電図検査により心房粗動が検出された。被験者は覚醒しており、意識は明瞭で、見当識も完全であった。血圧は 126/65 mmHg、脈拍数は 56 bpm、体温は 35.3°C、呼吸数は 16 回/分、酸素飽和度は 99%であった。肺の聴診では肺胞呼吸音が確認されたがラ音は認められなかった。心臓の聴診では、末梢血管脈拍を伴う不規則なリズムが確認されたが、雑音は認められなかった。臨床検査結果は、遊離カルシウムイオン（pH=7.4）1.07 mmol/L（低値）、eGFR 58 mL/分 1.73m^2（低値）、平均赤血球容積 75 fL（低値）、INR 2.8（高値）、リンパ球数 1.22×10^9/L（低値）、トロポニン I 56 ng/L（高値）及び尿 pH 7.0（高値）であった。他の臨床検査結果に問題は見られなかった。

2016 年 8 月 4 日、重度の呼吸困難は持続していた。全身麻酔下で直流カルディオバージョンが行われた。心電図検査の結果は、正常洞調律（50 bpm、本被験者にとっては正常）、右脚ブロック及び左脚前枝ヘミブロック（以前判明）、QTc 497 ms（前回の検査から変化なし）であった。被験者の健康状態は良好と判定され、被験者は、4 時間の観察後、同日、退院した。心臓病

外来クリニックの予約は既に 2016 年 9 月の第一週にスケジュール済みであった。治験担当医師は、臨床検査結果以外、利用可能な評価報告書の写しがないことを確認した。

治験薬に関する処置はなかった。

不整脈の事象は 2016 年 8 月 4 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、paracetamol（開始日：19[redacted] 年）、codeine（開始日：19[redacted] 年）、hydrocortisone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、estradiol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、terbutaline（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、potassium chloride（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、mometasone furoate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、pantoprazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、furosemide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、losartan（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、diclofenac gel（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、metoclopramide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、warfarin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、tramadol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、amiodarone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ibuprofen gel（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）及び piroxicam gel（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、2013 年 7 月から続く心房細動及び 1999 年から続く不整脈の記録に基づき、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。また、治験担当医師は、事象はファブリー病に頻繁に随伴するとも述べた。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測可能な事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書；併用薬、既往歴及び AE CRF ページ；退院時要約、経過記録及び臨床検査結果（デンマーク語）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領したデンマーク語の文書の英訳

被験者番号：9001-4040

PROTOCOL: AT1001-042　　SITE NUMBER: 9001	SUBJECT ID: 4040/ALB
Feeder Study AT1001-012　Study Site: 9001　Study Subject: 1901 *Feeder Study AT1001-041 Study Site: 098166　Study Subject: 011*	
SAE Case ID: AMI_156	Event Term: 不整脈（Arrhythmia）
SAE Start Date: 10 August 2016	SAE Stop Date: 15 August 2016

ファブリー関連疾患の被角血管腫（発現：19[redacted] 年）、ニューロパチー（発現：19[redacted] 年）、頻脈性不整脈（発現：19[redacted] 年）、渦巻き状角膜（cornea verticillata）（発現：20[redacted] 年）、左室肥大（発現：20[redacted] 年）、蛋白尿（発現：20[redacted] 年）、右脚ブロック（発現：20[redacted] 年）、脳血栓症（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、左腕血栓症（thrombosis left arm）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、植込み型除細動器挿入（implantable cardioconverter-defibrillator insertion）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）及び右第 2・第 3 指の中手指節関節及び両手親指根元関節の関節症（arthrosis in right 2nd and 3rd fingers metacarpophalangeal joint and bilateral thumb root joint）（発現：20[redacted] 年）を含むファブリー病歴を有する 7[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型：A156T）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した（AT1001-042）。

本試験の期間中、重篤な有害事象の心房細動が 4 件（Case ID AMI_148、2015 年 8 月 20 日～2015 年 8 月 23 日；Case ID AMI_149、2015 年 9 月 12 日～2015 年 11 月 19 日；Case ID AMI_150、2015 年 12 月 8 日～2015 年 12 月 12 日；Case ID：AMI_147、2016 年 6 月 18 日～2016 年 6 月 21 日）発現した。また、重篤な有害事象の不整脈（Case ID AMI_155、2016 年 8 月 2 日～2016 年 8 月 4 日）も発現した。治験担当医師はいずれの事象も治験薬との関連性なしと判定した。

また、本試験の期間中、非重篤な有害事象の腰部椎間板変性症（lumbar disc degeneration）（発現：2015 年 11 月 20 日）及び右足腱の炎症（inflammation of right foot tendon）（発現：2015 年 12 月）も発現し、これらは事象発現時にも継続していた。

被験者の既往歴には、prednisolone で治療された関節リウマチ疑い（suspected rheumatoid arthritis）（19[redacted] 年～20[redacted] 年）、肥満（発現：20[redacted] 年）、喘息（発現：20[redacted] 年）、医原性副腎不全（iatrogenetic adreno insufficiency）（発現：20[redacted] 年）、右側の大部分で特にひどい全身痛（general pain specific in most of right side）（全ての筋骨格、発現：20[redacted] 年）、右足首関節と足根骨の逸脱（prolapsed right ankle joint and tarsus）（発現：20[redacted] 年）、閉経（post-menopausal）（20[redacted] 年）、高コレステロール血症（発現：20[redacted] 年）、尿失禁（urine incontinence）（発現：20[redacted] 年）、両側性下肢浮腫（edema bilateral lower extremity）（発現：20[redacted] 年）、左腕血栓症（thrombosis left arm）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）及び左足指脱臼（dislocated left toe）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）も含まれていた。入院時、morphine に対するアレルギー（むかつき、嘔吐及び悪心；日付の提供なし）が見られた。家族歴は、父親と娘がファブリー病、母親が心疾患であった。被験者は元喫煙者である（25 年間、0.5 箱/日、終了日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相試験（AT1001-012）に参加していた。この試験において、被験者は、本剤投与開始（150 mg QOD 投

与）又は現行の ERT 継続（投与期間 18 ヵ月）にランダム化された。18 ヵ月後、全ての被験者に対し、更に 12 ヵ月間（任意の継続投与期間）、本剤を継続する選択肢又は本剤に切り替える選択肢が与えられた。本被験者は ERT 群にランダム化された。試験における ERT の初回投与日は 2012 年 3 月 14 日であり、本剤の初回投与日は 2013 年 11 月 9 日であった。被験者は投与期間と任意の継続投与期間の両方を完了した。次いで被験者は AT1001-041 試験、本剤の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した（150 mg QOD 投与、初回投与日：2015 年 5 月 13 日）。被験者は現試験に参加するまでこの試験への参加を継続した。AT1001-042 試験における初回投与日（150 mg QOD 投与）は 2015 年 8 月 13 日であった。

AT1001-012 試験の期間中、重篤な有害事象の呼吸困難及び心房細動（Case ID AMI_101）が 2013 年 7 月 24 日から 2013 年 9 月 13 日まで、呼吸困難（Case ID AMI_103）が 2014 年 2 月 11 日から 2014 年 2 月 17 日まで及び心房細動（Case ID AMI_158）が 2014 年 6 月 16 日から 2014 年 7 月 24 日まで発現した。治験担当医師はいずれの事象も治験薬との関連性なしと判定した。試験スクリーニングプロセス中、2012 年 3 月 27 日から 2012 年 4 月 6 日まで重篤な有害事象の徐脈（Case ID AMI_56）が発現した。治験担当医師は、事象とカルシウム拮抗薬の投与に関連性ありと判定した。

また、AT1001-012 試験の期間中、被験者に非重篤な有害事象の血漿カリウム低値（low plasma potassium）（発現：2012 年 8 月 28 日）、持続的気道陽圧法により治療された睡眠時無呼吸（sleep apnea）（発現：2013 年 5 月 7 日）、慢性閉塞性肺疾患（発現：2013 年 9 月 5 日）、右足第 1 指の疼痛（pain in first digit of right foot）（発現：2013 年 10 月）、時おりの手の痙攣（occasional cramps in hands）（発現：2014 年 1 月 2 日）、冠動脈血管造影後の右脚の錯感覚（paraesthesias in right leg after coronary angiography）（発現：2014 年 2 月 16 日）、時おりの指関節痛（occasional joint pain in fingers）（発現：2014 年 9 月 21 日）、レイノー症候群（Raynaud syndrome）（発現：2014 年 12 月）及び口の真菌感染（fungal infection in mouth）（発現：2015 年 3 月 2 日）が発現し、これらは試験終了時にも継続しており、更に AT1001-041 試験期間全体及び AT1001-042 試験における事象発現時にも継続していた。

AT1001-041 試験の期間中、非重篤な有害事象の時おりの悪心（発現：2015 年 6 月 4 日）が発現し、これは試験終了時及び AT1001-042 試験における事象発現時にも継続していた。

2016 年 8 月 10 日（現試験 Day 364、本剤投与 Day 1006、治験薬投与通算 Day 1611）、息切れが発現した。被験者は、自宅用の機器で血圧測定中に心拍数が不規則であることに気が付いた。被験者は、心房細動が生じていないときは NYHA 機能分類 II［わずかな中隔肥大（隔壁 13 mm）、両側性の拡張及び HEF-PEF 50%、FEV 62%、インデックス 90%］に相当し、エピソード発現中には NYHA 機能分類 III に相当する心房細動の既往歴を有している。

2016 年 8 月 11 日、被験者は心房細動再発のため入院した。血圧は 168/98 mmHg、脈拍数は 63 bpm、呼吸数は 18 回/分、体温は 36°C 及び酸素飽和度は 99%であった。被験者は覚醒しており、意識は明瞭で、見当識も完全であった。会話時呼吸困難がわずかに見られた。肺の聴診では、肺胞呼吸音が確認されたがラ音は認められなかった。心臓の聴診により、末梢血管脈拍を伴う不規則なリズムが確認されたが、雑音は認められなかった。診察結果に他に問題は見られなかった。心電図検査の結果は、心房細動、心拍数 59 bpm、右脚ブロックであった。臨床検査結果

は、平均赤血球容積 77 fL（低値）、erythrocyte rel. spread 17（高値）、平均赤血球血色素濃度 19.5 mmol/L（低値）、平均赤血球ヘモグロビン 1.5 fmol（低値）、カリウム 3.4 mmol/L（低値）、INR 4.1（高値）、トロポニン I 71 ng/L（高値）及び eGFR 57 mL/分（低値）であった。その他の全ての臨床検査結果及びテレメトリー測定結果は正常範囲内であった。メチシリン耐性 *S. aureus* のスクリーニング結果は陰性であった。全身麻酔下で直流カルディオバージョンが行われた。即時型の合併症もなく処置の忍容性は良好であり、正常洞調律に回復した。しかし、22 時 30 分、再び心房細動が発現した（42～60 bpm）。Amiodarone が 200 mg 1 日 3 回に増量され（2 日間）、続いて 2016 年 8 月 15 日に直流カルディオバージョンが再施行されることになった（カルディオバージョン成功後、amiodarone は 200 mg 1 日 1 回に減量される予定）。

2016 年 8 月 12 日、心エコーによると、左室の大きさは正常、中隔はわずかに肥大し、左室駆出分画（45～50%）にわずかな低下が見られた。弁の顕著な異常や肺高血圧症は確認されなかった。臨床検査結果は INR 3.2（高値）であった。

2016 年 8 月 15 日、再び直流カルディオバージョンが全身麻酔下で行われ、洞調律に回復した。即時型の合併症はなく、処置の認容性は良好であった。植え込み型除細動器のプログラムが 50 bpm に変更された。Amiodarone が 200 mg 1 日 1 回に減量された。処置後の健康状態は良好と判定され、被験者は退院した。治験担当医師は、臨床検査結果以外、利用可能な評価報告書の写しがないことを確認した。

治験薬に関する処置はなかった。

不整脈の事象は 2016 年 8 月 15 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、paracetamol（開始日：19[redacted] 年）、codeine（開始日：19[redacted] 年）、hydrocortisone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、estradiol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、terbutaline（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、potassium chloride（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、mometasone furoate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、pantoprazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、furosemide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、losartan（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、diclofenac gel（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、metoclopramide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、warfarin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、tramadol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、amiodarone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ibuprofen gel（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）及び piroxicam gel（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、20[redacted] 年[redacted] 月から続く心房細動及び 19[redacted] 年から続く不整脈の記録に基づき、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測可能な事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書；併用薬、既往歴及び AE CRF ページ；退院時要約、経過記録及び臨床検査結果（デンマーク語）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領したデンマーク語の文書の英訳

被験者番号：9001-4040

PROTOCOL:　AT1001-042　　SITE NUMBER: 9001	SUBJECT ID: 4040/ALB
Feeder Study AT1001-012　Study Site: 9001　Study Subject: 1901 *Feeder Study AT1001-041　Study Site: 098166　Study Subject: 011*	
SAE Case ID: AMI_157	Event Term: 呼吸困難（Dyspnea）
SAE Start Date: 20 August 2016	SAE Stop Date: 26 August 2016

ファブリー関連疾患の被角血管腫（発現：19[redacted] 年）、ニューロパチー（発現：19[redacted] 年）、頻脈性不整脈（発現：19[redacted] 年）、渦巻き状角膜（cornea verticillata）（発現：20[redacted] 年）、左室肥大（発現：20[redacted] 年）、蛋白尿（発現：20[redacted] 年）、右脚ブロック（発現：20[redacted] 年）、脳血栓症（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、左腕血栓症（thrombosis left arm）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、植込み型除細動器挿入（implantable cardioconverter-defibrillator insertion）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）及び右第 2・第 3 指の中手指節関節及び両手親指根元関節の関節症（arthrosis in right 2nd and 3rd fingers metacarpophalangeal joint and bilateral thumb root joint）（発現：20[redacted] 年）を含むファブリー病歴を有する 7[redacted] 歳の白人女性（遺伝子型：A156T）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した（AT1001-042）。

本試験の期間中、重篤な有害事象の心房細動が 4 件（Case ID AMI_148、2015 年 8 月 20 日～201[redacted] 年 8 月 23 日；Case ID AMI_149、2015 年 9 月 12 日～2015 年 11 月 19 日；Case ID AMI_150、2015 年 12 月 8 日～2015 年 12 月 12 日；Case ID：AMI_147、2016 年 6 月 18 日～2016 年 6 月 21 日）発現した。また、重篤な有害事象の不整脈も 2 件（Case ID AMI_155、2016 年 8 月 2 日～2016 年 8 月 4 日；Case ID AMI_156、2016 年 8 月 10 日～2016 年 8 月 15 日）発現した。治験担当医師はいずれの事象も治験薬との関連性なしと判定した。

本試験の期間中、被験者に非重篤な有害事象の腰部椎間板変性症（lumbar disc degeneration）（発現：2015 年 11 月 20 日）及び右足腱の炎症（inflammation of right foot tendon）（発現：2015 年 12 月）が発現し、これらは事象発現時にも継続していた。

被験者の既往歴には、prednisolone で治療された関節リウマチ疑い（suspected rheumatoid arthritis）（19[redacted] 年～20[redacted] 年）、肥満（発現：20[redacted] 年）、喘息（発現：20[redacted] 年）、医原性副腎不全（iatrogenetic adreno insufficiency）（発現：20[redacted] 年）、右側の大部分で特にひどい全身痛（general pain specific in most of right side）（全ての筋骨格、発現：20[redacted] 年）、右足首関節と足根骨の逸脱（prolapsed right ankle joint and tarsus）（発現：20[redacted] 年）、閉経（post-menopausal）（20[redacted] 年）、高コレステロール血症（発現：20[redacted] 年）、尿失禁（urine incontinence）（発現：20[redacted] 年）、両側性下肢浮腫（edema bilateral lower extremity）（発現：20[redacted] 年）、左腕血栓症（thrombosis left arm）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）及び左足指脱臼（dislocated left toe）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）も含まれていた。入院時、morphine に対するアレルギー（むかつき、嘔吐及び悪心；日付の提供なし）が見られた。家族歴は、父親と娘がファブリー病、母親が心疾患であった。被験者は元喫煙者である（25 年間、0.5 箱/日、終了日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相試験（AT1001-012）に参加していた。この試験において、被験者は、本剤投与開始（150 mg QOD 投

与）又は現行の ERT 継続（投与期間 18 ヵ月）にランダム化された。18 ヵ月後、全ての被験者に対し、更に 12 ヵ月間（任意の継続投与期間）、本剤を継続する選択肢又は本剤に切り替える選択肢が与えられた。本被験者は ERT 群にランダム化された。試験における ERT の初回投与日は 2012 年 3 月 14 日であり、本剤の初回投与日は 2013 年 11 月 9 日であった。被験者は投与期間と任意の継続投与期間の両方を完了した。次いで被験者は AT1001-041 試験、本剤の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した（150 mg QOD 投与、初回投与日：2015 年 5 月 13 日）。被験者は現試験に参加するまでこの試験への参加を継続した。AT1001-042 試験における初回投与（150 mg QOD 投与）は 2015 年 8 月 13 日であった。

AT1001-012 試験の期間中、重篤な有害事象の呼吸困難及び心房細動（Case ID AMI_101）が 2013 年 7 月 24 日から 2013 年 9 月 13 日まで、呼吸困難（Case ID AMI_103）が 2014 年 2 月 11 日から 2014 年 2 月 17 日まで及び心房細動（Case ID AMI_158）が 2014 年 6 月 16 日から 2014 年 7 月 24 日まで発現した。治験担当医師はいずれの事象も治験薬との関連性なしと判定した。試験スクリーニングプロセス中、2012 年 3 月 27 日から 2012 年 4 月 6 日まで重篤な有害事象の徐脈（Case ID AMI_56）が発現した。治験担当医師は、事象とカルシウム拮抗薬の投与に関連性ありと判定した。

また、AT1001-012 試験の期間中、被験者に非重篤な有害事象の血漿カリウム低値（low plasma potassium）（発現：2012 年 8 月 28 日）、持続的気道陽圧法により治療された睡眠時無呼吸（sleep apnea）（発現：2013 年 5 月 7 日）、慢性閉塞性肺疾患（発現：2013 年 9 月 5 日）、右足第 1 指の疼痛（pain in first digit of right foot）（発現：2013 年 10 月）、時おりの手の痙攣（occasional cramps in hands）（発現：2014 年 1 月 2 日）、冠動脈血管造影後の右脚の錯感覚（paraesthesias in right leg after coronary angiography）（発現：2014 年 2 月 16 日）、時おりの指関節痛（occasional joint pain in fingers）（発現：2014 年 9 月 21 日）、レイノー症候群（Raynaud syndrome）（発現：2014 年 12 月）及び口の真菌感染（fungal infection in mouth）（発現：2015 年 3 月 2 日）が発現し、これらは試験終了時にも継続しており、更に AT1001-041 試験期間全体及び AT1001-042 試験における事象発現時にも継続していた。

AT1001-041 試験の期間中、非重篤な有害事象の時おりの悪心（発現：2015 年 6 月 4 日）が発現し、これは試験終了時及び AT1001-042 試験における事象発現時にも継続していた。

2016 年 8 月 20 日（現試験 Day 374、本剤投与 Day 1016、治験薬投与通算 Day 1621）、被験者に再び息切れが発現し、平らな場所でも 3 歩歩行後に機能的呼吸困難の悪化が、また、仰臥位で呼吸困難が見られた。被験者は、以前のエピソードより悪化したと感じ、2016 年 8 月 23 日、診察のためかかりつけ医を受診した。かかりつけ医は胸部 X 線検査及び血液検査を行った。肥大心以外、X 線検査結果に問題は特になかった。うっ血や浸潤は見られなかったが、呼吸困難が持続した。血液検査により、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加（BNP、測定値の提供なし）が見られた。かかりつけ医は入院のため被験者に病院を紹介した。

2016 年 8 月 25 日、被験者は入院した。被験者は覚醒しており、意識は明瞭で、見当識も十分であった。会話時又は安静時に呼吸困難は見られなかった。被験者は、座位から立位への変更時に浮動性めまいを訴えた。血圧は 142/80 mmHg、脈拍数は 50 bpm、呼吸数は 20 回/分、酸素飽和度は 96%であった。肺の聴診により、肺胞呼吸音が確認されたがラ音は認められなかった。心臓

の聴診によると、心拍は規則的で末梢血管脈拍が見られ、雑音は検出されなかった。これ以外、診察の結果に特に問題はなかった。NYHA 機能分類 IV に相当した（被験者の分類は、心房細動が無い場合は一般に NYHA 機能分類 II、エピソード発現中は NYHA 機能分類 III）。心電図検査の結果は心拍数 50 bpm 及び逆行性 P 波であった。テレメトリーではほとんど平坦な波形を示した。臨床検査結果は、eGFR 49 mL/分（低値）、好酸球数 0.03×10^9/L（低値）、平均赤血球容積 77 fL（低値）、erythrocytes rel. spread 17（高値）、血糖 7.1 mmol/L（高値）、平均赤血球血色素濃度 19.3 mmol/L（低値）、ヘモグロビン量 1.5 fmol（低値）、尿素 8.3 mmol/L（高値）、INR 4.5（高値）、クレアチニン 101 µmol/L（高値）、好中球数 6.06×10^9（高値）、トロポニン I 54 ng/L（高値）及び BNP 329.8 pg/mL（高値）であった。

2016 年 8 月 26 日、経胸壁心エコーの結果は、左室駆出率が 45～50%（不変）で、肺高血圧症は見られなかった。臨床検査結果は、eGFR 43 mL/分（低値）、INR 4.6（高値）及びクレアチニン 111 µmol/L（高値）であった。被験者の植込み型除細動器は 70 bpm に調整された。呼吸困難は改善し、被験者は良好な健康状態で退院した。Amiodarone が 100 mg 1 日 1 回に減量された。被験者は外来クリニックでフォローを受け、かかりつけ医に対し、INR のモニタリングを行い、必要に応じて抗凝固療法を調節するよう要請が行われた。治験担当医師は、ここに示す臨床検査結果以外、利用可能な評価報告書の写しがないことを確認した。

治験薬に関する処置はなかった。

呼吸困難の事象は 2016 年 8 月 26 日に回復した。

本事象発現時の併用薬には、paracetamol（開始日：19[redacted] 年）、codeine（開始日：19[redacted] 年）、hydrocortisone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、estradiol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、terbutaline（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、potassium chloride（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、mometasone furoate（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、pantoprazole（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、furosemide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、losartan（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、diclofenac gel（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）、metoclopramide（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、warfarin（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、tramadol（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、amiodarone（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ibuprofen gel（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月）及び piroxicam gel（開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、2013 年 7 月から続く心房細動及び 1999 年から続く不整脈の記録に基づき、本事象と治験薬との関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書（署名なし）；併用薬、既往歴及び AE CRF ページ；退院時要約、経過記録及び臨床検査結果（デンマーク語）

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した SAE 報告書（治験責任医師署名入り）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領した併用薬、既往歴及び AE CRF ページ

追跡調査受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に受領したデンマーク語の文書の英訳

被験者番号：1701-5056

PROTOCOL:　AT1001-042　　SITE NUMBER: 1701	SUBJECT ID: 5056
Feeder Study AT1001-012　　*Feeder Study Site: 1701*　*Feeder Study Subject: 2652*	
SAE Case ID: AMI_159	Event Term: NYHA 機能分類 II～III の左室肥大増強（NYHA II-III, LVH increased）
SAE Start Date: 13 September 2016	SAE Stop Date: Ongoing

ファブリー関連疾患の陰嚢被角血管腫（scrotal angiokeratomas）（発現：20[redacted] 年）、肥大型心筋症（発現：20[redacted] 年）、ラクトース不耐性（発現：20[redacted] 年）、浮動性めまい（発現：20[redacted] 年）、COPD（COPD）（発現：20[redacted] 年）、脳病変（cerebral lesion）（発現：20[redacted] 年）、異常感覚（dysesthesia）（発現：20[redacted] 年）、呼吸困難（発現：20[redacted] 年）を含むファブリー病歴を有する 6[redacted] 歳の白人男性（遺伝子型：G35R）が、ファブリー病患者を対象とした本剤単独療法（AT1001）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験に参加した（AT1001-042）。

被験者の既往歴には一過性脳虚血発作（TIA）（発現：20[redacted] 年）も含まれていた。

現試験参加前、被験者は、Amicus 社が先行して実施したファブリー病対象の第 3 相試験（AT1001-012）に参加していた。この試験において、被験者は、本剤投与開始又は現行の ERT 継続（投与期間 18 ヵ月）にランダム化された。18 ヵ月後、全ての被験者に対し、更に 12 ヵ月間（任意の継続投与期間）、本剤を継続する選択肢又は本剤に切り替える選択肢が与えられた。本被験者は ERT 群にランダム化された。試験における ERT の初回投与日は 2012 年 4 月 11 日であり、本剤の初回投与日は 2013 年 10 月 8 日であった。被験者は投与期間と任意の継続投与期間の両方を完了した。AT1001-042 試験における治験薬の初回投与日は 2015 年 3 月 17 日であった。

AT1001-012 試験の期間中、2012 年 7 月 4 日に重篤な有害事象の一過性脳虚血発作（transient ischemic attack）（Case ID：AMI_63）が発現した。この事象は 2012 年 7 月 11 日に回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なしと判定した。また、2012 年 9 月 17 日に別の重篤な有害事象の腹痛（Case ID：AMI_66）も発現した。この事象は 2012 年 9 月 18 日に回復し、治験担当医師は治験薬との関連性なしと判定した。さらに、2013 年 10 月 31 日には別の重篤な有害事象の一過性脳虚血発作（transient ischemic attack）（Case ID：AMI_84）が発現した。この事象は 2013 年 11 月 6 日に回復し、治験担当医師は、治験薬との関連性は低いと判定した。

また、AT1001-012 試験の期間中、被験者に非重篤な有害事象の皮膚の新生物（発現：2012 年 9 月 20 日）、頭痛（発現：2013 年 2 月 1 日）及び浮動性めまい（発現：2013 年 5 月 14 日）が発現し、これらは事象発現時にも継続していた。

2016 年 9 月 13 日（現試験 Day 547、非盲検本剤投与通算 Day 1072）、被験者は、左室肥大増強（NYHA 機能分類 II～III）による植込み型電気除細動器交換のため入院した。報告書とともにドイツ語で追加情報を受領した。英訳のレビュー時に追跡調査を行う予定。

治験薬に関する処置はなかった。

本報告時、左室肥大増強（NYHA 機能分類 II～III）の事象は継続していた。

本事象発現時の併用薬には、clopidogrel bisulfate（開始日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、piroxicam（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、pantoprazole sodium sesquihydrate（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、eplerenone（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、VitroCap（開始日：20[redacted]年[redacted]月）及び candesartan cilexetil（開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）が含まれていた。

治験担当医師は、本事象により入院に至ったことから重篤な事象と判定した。治験担当医師は、本事象と治験薬とに関連性なしと判定した。治験依頼者は、本剤に関する最新の治験薬概要書の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判定した。

初回報告受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：初回 SAE 報告書、併用薬ログ、AT1001-012 及び AT1001-042 における Amicus 患者プロファイル

追跡調査受領日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付の治験分担医師署名入り完了クエリー報告書、併用薬、既往歴及び AE CRF ページ及び退院時要約（デンマーク語）

21.1.2　AT1001-188 試験

被験者番号：2

PROTOCOL:　AT1001-188　SITE: NA	SUBJECT:　2/ M-T
SAE Case ID:　AMI_138	Event Term: 心停止（Cardiac Arrest）
SAE Start Date: 24 January 2016	SAE Stop Date: 24 January 2016

5[redacted] 歳の白人男性。本被験者はファブリー病（遺伝子型 98A>G、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）を有し、医師の要請により本剤（AT1001）を投与する、ファブリー病患者を対象とする研究治療（AT1001-188）に参加した。

被験者は既往歴として、喘息（初発時期不明）、脳血管疾患（cerebrovascular disease）（初発時期不明）、上肢の骨折（fracture of upper limb）（初発時期不明）、蛋白尿（初発時期不明）、閉塞性睡眠時無呼吸（obstructive sleep apnea）（初発時期不明）、耳鳴（初発時期不明）、難聴（hearing loss）（初発時期不明）、被角血管腫（初発時期不明）、乏汗症（hypohydrosis）（初発時期不明）、高コレステロール血症（初発時期不明）、亜急性細菌性心内膜炎（subacute bacterial endocarditis）の疑い（19[redacted] 年以降）、サルコイドーシス（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、心筋症（20[redacted] 年以降）、左室肥大（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、徐脈（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～日付不明）、一過性脳虚血発作（TIA）（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、冠動脈疾患（2012 年以降）及び高血圧（20[redacted] 年以降）を有していた。また、被験者は中等度に飲酒し、元喫煙者（開始時期不明～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）であった。

本剤の初回投与日（150 mg QOD 投与）は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。

2016 年 1 月 24 日、被験者は午睡のため寝床につき、その後 19 時 30 分頃、ベッドで死亡しているのが発見された。治験担当医師の報告によると被験者の死因は心停止であった。2015 年 11 月 13 日に実施した臨床検査の結果は、トロポニン I 52 ng/L（正常範囲：<26 ng/L）及び乳酸脱水素酵素 334 IU/I（正常範囲：120～250 IU/I）であった。尿検査の結果は、タンパク質 0.55 g/D（正常範囲：<0.15 g/D）、アルブミン 100.0 mg/L（正常範囲：<15 mg/L）及びクレアチニンクリアランス 251 mL/分（正常範囲：90～150 mL/分）であった。治験担当医師は、剖検が行われず、これ以上の情報はないことを確認した。

本事象発現時の併用薬は、terbutaline（20[redacted] 年）、atorvastatin（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、losartan（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び furosemide（20[redacted] 年）であった。

治験担当医師は、死亡に至ったことから本事象を重篤と判断した。治験担当医師は、本事象と治験薬との間に関連はなく、被験者のファブリー心筋症（Fabry cardiomyopathy）と関連があると判断した。治験依頼者は、本剤の治験薬概要書最新版の情報に基づき、本事象を予測できない事象と判断した。

初回報告受領日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：初回 SAE 報告書、患者移送要約、臨床検査結果、試験申請書

追加情報入手日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付治験責任医師署名入りの完了クエリー報告書、CRF SAE モジュール