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）

2.5　臨床に関する概括評価

アミカス・セラピューティクス株式会社

略号及び用語の説明

略号及び用語	日本語	英語
α-Gal A	α-ガラクトシダーゼ A	α-Galactosidase A
ANOVA	分散分析	Analysis of variance
AT1001	ミガーラスタット塩酸塩の開発コード	Development code of migalastat hydrochloride
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve
AUC_{tau}	投与間隔での AUC	Area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval
BMI		Body mass index
CI	信頼区間	Confidence interval
CK	クレアチンキナーゼ	Creatine kinase
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum observed plasma concentration
C_{min}	最低血漿中濃度	Minimum observed plasma concentration
CYP	チトクローム P450	Cytochrome P450
eGFR	推算糸球体濾過量	Estimated glomerular filtration rate
ERT	酵素補充療法	Enzyme replacement therapy
ET	早期中止時	Early termination
FABPRO-GI	Fabry Disease Patient-reported Outcome－消化管徴候	Fabry Disease Patient-reported Outcome - Gastrointestinal
FPHPQ		Fabry-Specific Pediatric Health and Pain Questionnaire
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ	Gamma glutamyl transferase
GL-3	グロボトリアオシルセラミド	Globotriaosylceramide
GLA	α-Gal A をエンコードする遺伝子（ヒト）	Gene encoding α-Gal A
ITT		Intent-to-treat
LDH	乳酸脱水素酵素	Lactate dehydrogenase
LVMi	左室重量係数	Left ventricular mass index
lyso-Gb_3	グロボトリアオシルスフィンゴシン	Globotriaosylsphingosine
MedDRA	国際医薬用語集	Medical Dictionary for Regulator Activities
PD	薬力学	Pharmacodynamic
PedsQL™		Pediatric Quality of Life Inventory™
PGI-C	患者による全般評価の変化	Patient Global Impression of Change
PK	薬物動態	Pharmacokinetic
PPK	母集団薬物動態	Population pharmacokinetic
PRO	患者報告アウトカム	Patient-reported outcome
PT	基本語	Preferred term
PTD	患者の治療日数	Patient treatment days
PTY	患者の治療年数	Patient treatment year(s)
SOC	器官別大分類	System organ class
VPC	視覚的事後予測性能評価	Visual predictive check
VUS	病的意義不明	Variant of unknown significance
TEAE	試験治療下で発現した有害事象	Treatment-emergent adverse event

目次

略号及び用語の説明 2
目次 3
2.5 臨床に関する概括評価 6
1 製品開発の根拠 6
1.1 ファブリー病の概要 6
1.2 ミガーラスタットの概要 7
1.3 規制当局によるガイダンス及び助言 8
1.4 臨床開発プログラムの概要 8
1.4.1 試験デザイン 10
1.4.2 目的 10
1.4.3 被験者の内訳 10
1.4.4 治験薬の曝露状況 11
1.4.5 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 12
1.4.5.1 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性 12
1.4.5.2 既往歴 12
1.4.5.3 過去に使用された薬剤及び併用薬 12
2 生物薬剤学に関する概括評価 13
3 臨床薬理に関する概括評価 14
3.1 青少年被験者での母集団薬物動態解析 14
3.1.1 解析結果 14
3.2 日本人小児患者への外挿性 16
3.3 薬物動態に関する結論 16
4 有効性の概括評価 17
4.1 AT1001-020 試験における有効性評価 17
4.1.1 eGFR 17
4.1.2 尿中タンパク 20
4.1.3 尿中アルブミン値 20
4.1.4 LVMi 21
4.1.5 薬力学 26
4.1.6 患者報告アウトカム（PRO） 26
4.2 日本人小児ファブリー病患者における有効性 29
4.3 有効性に関する結論 30
5 安全性の概括評価 31
5.1 データ収集と解析 31
5.2 有害事象 31
5.2.1 有害事象の要約 31
5.2.2 比較的よく見られる有害事象 32

5.2.3 重症度別有害事象の発現状況 34
5.2.4 因果関係が否定できない有害事象の発現状況 34
5.2.5 死亡、その他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象 35
5.2.5.1 死亡 35
5.2.5.2 その他の重篤な有害事象 35
5.2.5.3 中止に至った有害事象 35
5.3 臨床検査値の評価 36
5.3.1 血液学的検査 36
5.3.1.1 ベースラインからの変動 36
5.3.1.2 臨床的に意味を持つ可能性のある異常 36
5.3.2 血液生化学検査 36
5.3.2.1 ベースラインからの変動 36
5.3.2.2 臨床的に意味を持つ可能性のある異常 37
5.3.3 尿検査 37
5.3.3.1 ベースラインからの変動 38
5.3.3.2 臨床的に意味を持つ可能性のある異常 38
5.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 38
5.4.1 バイタルサイン 38
5.4.2 心電図 38
5.4.3 身体的所見 38
5.4.4 タナー段階 39
5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 39
5.5.1 内因性要因 39
5.5.1.1 年齢 39
5.5.1.2 人種 39
5.5.2 外因性要因 39
5.5.3 薬物相互作用 40
5.5.4 妊娠及び授乳時の使用 40
5.5.5 過量投与 40
5.5.6 薬物乱用 40
5.5.7 離脱症状及び反跳現象 40
5.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 40
5.6 市販後データ 40
5.6.1 承認状況 40
5.6.2 製造販売後使用経験における累積の患者曝露状況 40
5.6.3 製造販売後使用経験で報告された累積の重篤な副作用及び非重篤な副作用発生件数 41
5.7 安全性に関する結論 42
6 ベネフィットとリスクに関する結論 43
6.1 治療の背景 43
6.1.1 疾患又は症状 43

6.1.2 現行の治療 43
6.2 ベネフィット 43
6.3 リスク 44
6.4 ベネフィット・リスク評価 44
7 参考文献 46

2.5　臨床に関する概括評価

1　製品開発の根拠

ミガーラスタットの小児用量に関する臨床開発プログラムから得られた結果に基づき、用法及び用量を下記のように設定した。

用法・用量：通常、成人及び 12 歳以上の小児にはミガーラスタットとして 1 回 123 mg を隔日経口投与する。なお、食事の前後 2 時間を避けて投与すること。

1.1　ファブリー病の概要

ファブリー病は、その責任遺伝子である α-ガラクトシダーゼ A 遺伝子（*GLA*）の変異による単一遺伝子疾患であり、種々の細胞にスフィンゴ糖脂質（グロボトリアオシルセラミド［GL-3］及びグロボトリアオシルスフィンゴシン［lyso-Gb_3］）が蓄積することにより、多臓器に様々な症状がみられるという特徴がある（Germain 2010、Eikrem, Skrunes et al. 2017）。蓄積は性別や年齢を問わず起こり、人種や民族による特定の傾向はみられない（Laney, Bennett et al. 2013、Laney, White et al. 2015）。

ファブリー病では血漿 lyso-Gb_3 が臨床上重要なバイオマーカーであり、病態生理上でも重要な役割を持つとする文献報告がなされている（Rombach, Dekker et al. 2010、Rombach, Aerts et al. 2012、Niemann, Rolfs et al. 2014）。血漿 lyso-Gb_3 値は年齢、脳血管合併症リスク及び左室重量（LVM）と関連があり（Aerts, Kallemeijn et al. 2011、van Breemen, Rombach et al. 2011、Liao, Huang et al. 2013）、血漿 lyso-Gb_3 値の生涯曝露は男女ともにマインツ重症度スコア指数（Mainz Severity Score Index：MSSI）による疾患重症度の上昇と関係がある（Rombach, Dekker et al. 2010）。酵素補充療法（ERT）による血漿中 lyso-Gb_3 の減少は女性では LVM 減少と関係し、男女ともに白質病変のリスク減少及び脳血管発作のリスク減少と関係する（Rombach, van den Bogaard et al. 2012）。成人及び小児のファブリー病患者では尿中 lyso-Gb_3 値が上昇していることが示されているが、その上昇は性別の影響を受けており、男性が女性よりも高値である（Auray-Blais, Blais et al. 2015）。

2 つの最大レジストリ調査であるファブリー病の転帰に関する調査及びファブリー病レジストリ調査では、以前は小児患者の徴候及び症状発症の年齢の中央値は男児が 6 歳、女児が 8～9 歳とされていた（Ramaswami, Whybra et al. 2006、Hopkin, Bissler et al. 2008）。最近の調査では GL-3 の蓄積は胎児の段階で始まり、ファブリー病の表現型を示す徴候及び症状は、古典型及び非古典型ファブリー病の男児／女児ともに幼少期の早い段階で出現するとされる（Laney, White et al. 2015）。

成人及び小児のファブリー病の診断は α-ガラクトシダーゼ A（α-Gal A）活性値の測定、疾患の原因である *GLA* 変異型の確認、GL-3 値の測定及び生検による lyso-Gb_3 値の測定並びに臨床像の評価に基づいて行われる（Hopkin, Feldt-Rasmussen et al. 2016、Ortiz, Germain et al. 2018）。診断は症状の多様性、疾患の希少性及びファブリー病に関する臨床的知識の欠如のために遅れることが多い。

若年層での徴候及び症状の発現、診断並びにファブリー病の進行性を考慮すると、小児患者への適切な時期での治療介入が疾患進行の抑制上重要となる。

小児ファブリー病患者で最も一般的な初期臨床症状は腹痛及び下痢、一時的な疼痛発作を含む神経障害性疼痛、慢性痛、肢端異常感覚、被角血管腫、乏汗症及び腹部の温冷耐性である（Hopkin, Feldt-Rasmussen et al. 2016）。

小児患者の中には重大な腎及び心合併症を発現する場合もある。

GL-3 の蓄積はヒト胎児腎細胞の組織学的検査検体及び生検時の足細胞を含むすべての糸球体の構成細胞、並びに 4 歳という低年齢の患者でも認められた。男女患児いずれにおいても糸球体足細胞中の GL-3 蓄積は足細胞の突起の伸長と関連している。この蓄積は糸球体濾過量（GFR）が正常である患者及び病的なアルブミン尿が出現前の患者にも認められる（Laney, White et al. 2015、Hopkin, Feldt-Rasmussen et al. 2016）。小児患者は重大な腎合併症を起こす場合もある。例えば、352 例の小児患者が登録されたファブリー病レジストリ調査では、推算糸球体濾過量（eGFR）低値が 3 例に認められ（7 歳男児：89 mL/min/1.73 m^2、4 歳男児：56 mL/min/1.73 m^2 及び 13 歳女児：73 mL/min/1.73 m^2）、蛋白尿が 9 例に認められた（男児 4 例／女児 5 例、年齢：2～17 歳）（Hopkin, Bissler et al. 2008）。

ファブリー病小児患者における心合併症として、若年小児患者での胸痛、軽度の弁疾患、左室重量係数（LVMi）増加、PR 間隔の延長、心電図の側壁誘導で再分極を示唆する T 波の逆転を含む心臓の異常が報告されている。例えば、T 波の逆転は 4 歳男児 2 例に認められ、左室肥大が 6 歳男児及び 7 歳男児の各 1 例に認められ（Havranek, Linhart et al. 2013）、胸痛や三尖弁及び僧帽弁の逆流を含む三尖弁病変が 4 歳男児 1 例に認められた（Allen, Cosgrave et al. 2010）。

脳血管イベントの発現はファブリー病小児患者では稀であったが、14 歳以降に頻繁に発作を起こした患者が 1 例報告されている（Schiffmann and Ries 2016）。

以上のファブリー病の病態生理に基づくと、小児患者の臨床徴候や症状及び疾患の進行は成人と同様であると考えられる。

小児ファブリー病患者に対し利用可能な治療法は、現時点ではアガルシダーゼ アルファ及びアガルシダーゼ ベータによる酵素補充療法（ERT）のみである。ERT は隔週での点滴静脈内投与が必要となるため、特に学齢期の小児患者にとっては治療実施上の負担となり得る。

1.2　ミガーラスタットの概要

ミガーラスタットは薬理学的シャペロンとして知られる低分子量のイミノ糖であり、GL-3 の末端ガラクトースの類似体（アナログ）である。ミガーラスタットは α-Gal A の活性部位に選択的かつ可逆的に、高い親和性を持って結合する。ミガーラスタットは隔日投与の経口剤であり、単一遺伝子変異によりミガーラスタットに反応性のある α-Gal A 変異型を発現するファブリー病患者を対象としている。ミガーラスタットの作用機序は成人及び小児患者で同じである。

薬剤の吸収及び体内動態に影響を及ぼす可能性のある、年齢に伴う解剖学的及び生理学的変化は概して 1～2 歳より前に生じる。2 歳以上の児童の薬剤吸収及び体内動態は成人の動態に近づく（Kearns, Abdel-Rahman et al. 2003）。例えば、薬剤の吸収は主に胃内容排出能及び腸蠕動により決まる。しかしながら、多くの薬剤の吸収速度は 2 歳以上の小児に比べて、新生児及び乳幼児では遅い（Bai, Burckart et al. 2016）。さらに、児童に比べて新生児及び乳幼児では細胞外液及び体内総水分量が多いため、血漿及び細胞内の薬物濃度に影響を与える可能性がある。In vitro でのヒト肝ミクロソームを用いた主な P450（CYP）に対する阻害作用試験の結果、本薬は直接的、時間依存的又は代謝物依存的な阻害作用を示さなかった（初回申請資料 CTD Module 2.6.4.7.1.3）。したがって、小児の CYP の発達変化がミガーラスタットの薬物動態（PK）プロファイルに大きく影響することは考えにくい。

児童及び青少年の患者（2 歳以上 18 歳未満）と成人患者との間で PK パラメータの大きな違い（すなわち、クリアランス、バイオアベイラビリティ）があるとは考えにくい。成人患者及び小児患者の間での薬理作用や病態生理が同様であるという予想に基づくと、成人患者への本薬 150 mg を隔日投与した時の曝露量［すなわち最高血漿中濃度（C_{max}）：約 1700 ng/mL 及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）：約 10806 ng·h/mL］と同程度の曝露量によって小児患者での治療上のベネフィットが達成されると考えられる。

本剤は 2016 年 5 月 26 日に EU で初めてファブリー病を適応に Galafold®の商品名で承認されて以来、本邦を含む 43 ヵ国で承認され、33 ヵ国で販売されている。本邦では、本剤は、「ミガーラスタットに反応性のある *GLA* 遺伝子変異を有するファブリー病」を効能又は効果とし、16 歳以上の患者への用法及び用量が 2018 年 3 月に承認された。承認された時点で、16 歳未満の小児ファブリー病患者への本剤の使用経験はなかった。

1.3　規制当局によるガイダンス及び助言

本剤の小児用臨床試験計画（Paediatric Investigation Plans）に従って、12 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象とした AT1001-020 試験を実施するにあたり、当該試験は欧州での規制要件の一端として可能な限り早期に開始する必要があったため、AT1001-020 試験は欧州及び米国で実施した。

本邦では、[redacted] 試験等について[redacted]相談[redacted]を実施し、以下の助言を得た。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

当該相談の助言に基づき、AT1001-020 試験の 1 年間のデータを用いて本申請を行うこととした。

以上の相談記録を CTD Module 1.13 に含める。

1.4　臨床開発プログラムの概要

ミガーラスタットに反応性のある *GLA* 変異を有する 12 歳以上 18 歳未満の小児ファブリー病患者を対象とした臨床試験として、米国及び英国において AT1001-020 試験が実施された。当該試験の概略を表 2.5.1.4-1 に示した。本申請においては、AT1001-020 試験に組み入れられたすべての被験者での評価結果に加え、各年齢区分の部分集団（12 歳以上 16 歳未満及び 16 歳以上 18 歳未満）での 1 年（12 ヵ月）投与時の評価結果を示す。

表 2.5.1.4-1 臨床試験の概略

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 3b Pharmacokinetic/ Safety	AT1001-020	Pharmacokinetics, safety, pharmacodynamics, efficacy	Open-label	Migalastat HCl; 150 mg oral, every other day	22	Adolescent subjects 12 to < 18 years with Fabry disease	12 months	Completed; Full clinical study report	CTD Module 5.3.5.2-1 (Evaluation)

1.4.1 試験デザイン

AT1001-020 試験は、ミガーラスタットに反応性のある *GLA* 変異を有する体重 45 kg 以上の 12 歳以上 18 歳未満の小児患者でのミガーラスタットの安全性、PK、PD 及び有効性を評価する第 3b 相、2 ステージ、非盲検、非対照、多施設共同試験である。ERT 未治療又は ERT 既治療患者のいずれも対象としたが、ERT 既治療の場合はスクリーニングの 14 日前以降に ERT を受けていないこととした。被験者にはミガーラスタット塩酸塩（本剤）150 mg を含有するカプセル剤を隔日経口投与し、試験終了時に効果が認められた場合、長期継続試験（AT1001-036 試験、実施中）に登録することができた。

本試験は 2 つのステージで構成されていた。ステージ 1 は約 1 ヵ月間（4 週間）の投与期間、ステージ 2 は 11 ヵ月の投与期間及び 30 日間の（治験薬非投与の）安全性追跡期間で構成される。ステージ 1 及び 2 との間で休薬期間は設けなかった。最短 14 日間から最長 30 日間（*GLA* 遺伝子の確認が必要な場合は、これ以上の期間を要す）のスクリーニング期間があり、ステージ 1 と 2 を合わせ、試験は 12 ヵ月間の投与期間及び 30 日間の安全性追跡調査期間で構成され、スクリーニング期間も含めると全試験期間は約 14 ヵ月であった。

1.4.2 目的

主要目的：

<u>ステージ 1</u>

- 青少年ファブリー病患者におけるミガーラスタットの PK の特性を評価し、本剤 150 mg カプセルの隔日投与について、成人における血漿中ミガーラスタットの曝露量を体重 45 kg 以上の青少年へ外挿することの妥当性を確認する。
- ファブリー病と診断され、ミガーラスタットに反応性のある *GLA* 変異を有する小児患者へ本剤を投与したときの安全性を評価する。

<u>ステージ 2</u>

- ファブリー病と診断され、ミガーラスタットに反応性のある *GLA* 変異を有する小児患者へ本剤を投与したときの安全性を評価する。

副次目的：

<u>ステージ 1</u>

なし

<u>ステージ 2</u>

- ファブリー病と診断され、ミガーラスタットに反応性のある *GLA* 変異を有する小児患者での本剤の PD 特性を評価する。
- ファブリー病と診断され、ミガーラスタットに反応性のある *GLA* 変異を有する小児患者における本剤の有効性を評価する。
- ミガーラスタットの曝露－反応関係を評価する。

1.4.3 被験者の内訳

AT1001-020 試験の被験者の内訳を表 2.5.1.4.3-1 に示し、年齢部分集団別の被験者の内訳を表 2.5.1.4.3-2 に示した。

本試験では、12 歳以上 18 歳未満の被験者 22 例が組み入れられ、組み入れられた被験者のうち 15 例が 12 歳以上 16 歳未満、7 例が 16 歳以上 18 歳未満であった。少なくとも 1 回以上治験薬を投与された被験者は 21 例で、19 例が本試験を完了した。

表 2.5.1.4.3-1 被験者の内訳

Parameter	Statistic	Overall
Number of subjects in the ITT population[a]	N	22
Number of subjects not dosed	N	1
Number of subjects in the safety population[b]	N	21
Number of subjects in the PK population[c]	N	20
Completed subjects (Stages 1 and 2)	n (%)	19 (86.4)
Discontinued the study	n (%)	3 (13.6)
Reasons for discontinuation during treatment		
Withdrawal by subject	n (%)	1 (4.5)
Withdrawal by parent or legally-authorized representative	n (%)	1 (4.5)
Lost to follow-up	n (%)	1 (4.5)

Abbreviations: N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; PK = pharmacokinetic; ITT = intent-to-treat
[a] Intent-to-treat included all enrolled subjects.
[b] Safety population included all subjects who received at least 1 dose or partial dose of study drug.
[c] The PK population included all subjects with at least 1 quantifiable concentration and a known weight and eGFR.
Source：AT1001-020 CSR Table 14.1.1; Listing16.2.6.2.1

表 2.5.1.4.3-2 年齢部分集団別被験者の内訳

Parameter	Statistic	12 - < 16 years (N = 15)	16 - < 18 years (N = 7)
Number of subjects in the ITT population[a]	N	15	7
Number of subjects not dosed	N	1	0
Number of subjects in the safety population[b]	N	14	7
Number of subjects in the PK population[c]	N	13	7
Completed subjects (Stages 1 and 2)	n (%)	12 (80.0)	7 (100)
Discontinued the study	n (%)	3 (20.0)	0
Reasons for discontinuation during treatment			
Withdrawal by subject	n (%)	1 (6.7)	0
Withdrawal by parent or legally-authorized representative	n (%)	1 (6.7)	0
Lost to follow-up	n (%)	1 (6.7)	0

Abbreviations: N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; PK = pharmacokinetic; ITT = intent-to-treat
[a] Intent-to-treat included all enrolled subjects
[b] Safety population included all subjects who received at least 1 dose or partial dose of study drug.
[c] The PK population included all subjects with at least 1 quantifiable concentration and a known weight and eGFR
Source：CTD Module 2.7.4.10 Appendix 1, Table 14.1.1; Listing 16.2.6.2.1 and Appendix 2, Table 14.1.1; Listing 16.2.6.2.1

1.4.4 治験薬の曝露状況

曝露期間（平均値±標準偏差、以下同様）は 342.5±80.84 日、11.4±2.70 ヵ月であり、最大は 380 日（12.7 ヵ月）であった（AT1001-020 CSR Table 14.1.5.1.1）。12 歳以上 16 歳未満の被験者では、曝露期間は 333.2±98.85 日、11.1±3.30 ヵ月であり、最大は 380 日（12.7 ヵ月）であった。16 歳以上 18 歳未満の被験者では、曝露期間は 361.0±3.0 日、12.0±0.1 ヵ月であり、最大は 366 日（12.2 ヵ月）であった（CTD Module 2.7.3.9 Appendix 1, Table 14.1.5.1.1 及び Appendix 2, Table 14.1.5.1.1）。

1.4.5 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.4.5.1 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

同意取得時の年齢は 14.6±1.62 歳（平均値±標準偏差、以下同様）で、性別は男性 10 例（45.5%）及び女性 12 例（54.5%）であった。人種は白人が最も多く 20 例（90.9%）であり、その他が 2 例（9.1%）であった。Body mass index（BMI）は 24.8±7.08 kg/m^2 であった（AT1001-020 CSR Table14.1.3.1.1）。

ファブリー病罹患期間は 9.6±4.25 年であり、11 例（50.0%）は ERT 治療歴を有していた。

なお、Intent-to-treat（ITT）を対象とした人口統計学的特性及びベースライン疾患特性を CTD Module 2.7.3 表 2.7.3.4-1 に示し、年齢部分集団別の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性を CTD Module 2.7.3 表 2.7.3.4-2 に示した。

1.4.5.2 既往歴

安全性解析対象集団 21 例における既往歴は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）別では、「神経系障害」に属する疾患が最も多く 81.0%、次いで、「胃腸障害」に属する疾患が 76.2%、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する疾患が 71.4%、「皮膚および皮下組織障害」に属する疾患が 66.7%、「耳および迷路障害」に属する疾患が 57.1%、「臨床検査」に属する疾患が 57.1%、「精神障害」に属する疾患が 52.4%であった。また、多く認められた既往歴（50%以上）は、基本語（PT）別では、下痢、腹痛、耳鳴、頭痛、錯感覚、乏汗症であり、いずれもファブリー病患者では一般的なものであった（AT1001-020 CSR Table 14.1.3.2）。

年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）の既往歴を CTD Module 2.7.4.10 Appendix 1, Table 14.1.3.2 及び Appendix 2, Table 14.1.3.2 に添付した。

1.4.5.3 過去に使用された薬剤及び併用薬

安全性解析対象集団 21 例のうち 20 例では過去に薬剤が使用されていた。薬剤別では、アセトアミノフェンが最も多く 11 例（52.4%）に使用され、次いでイブプロフェンが 8 例（38.1%）に使用されていた（AT1001-020 CSR Table 14.1.4.1.1）。

また、併用薬としてアセトアミノフェンが最も多く 15 例（71.4%）で併用されていた（AT1001-020 CSR Table 14.1.4.1.2）。

年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）の過去に使用された薬剤及び併用薬を CTD Module 2.7.4.10 Appendix 1, Table 14.1.4.1.1, Table 14.1.4.1.2 及び Appendix 2, Table 14.1.4.1.1, Table 14.1.4.1.2 に添付した。

2　生物薬剤学に関する概括評価

本申請は、本剤の使用可能年齢下限を 16 歳から 12 歳とする製造販売承認事項一部変更承認申請である。本申請では新たな製剤の承認申請は行わないことから、新たに生物薬剤学試験に該当する試験は実施していない。

血漿中のミガーラスタット定量のため、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）を用いた分析法を開発した。抗凝固剤としてエチレンジアミン四酢酸三カリウム（K_3EDTA）を使用した。本法では、内標準物質として同位体標識体（^{13}C-d_2-AT1001）を用い、固相抽出後に LC-MS/MS 分析を行った。本分析法の定量下限（LLOQ）は、0.150 mL の血漿を用いて 5.88 ng/mL であった。この LLOQ は、臨床試験においてミガーラスタットの薬物動態（PK）的特徴を評価するのに十分な定量感度であった。血漿中ミガーラスタットは、−20℃で少なくとも 728 日間、室温で 27 時間まで安定であった。

詳細は初回承認申請時 CTD5.3.1.4 バリデーション報告書 AA05326-01 に記載されている。

3　臨床薬理に関する概括評価

3.1　青少年被験者での母集団薬物動態解析

血漿中ミガーラスタット濃度を測定するため、ステージ 1 において治験薬投与後 24 時間以内に 4 回血液サンプルを採取した。PK 解析対象集団（20 例）の各被験者における血漿中ミガーラスタット濃度を AT1001-020 試験 CSR 16.2.6.2.1 に示す。年齢区分ごとの解析を行い、12 歳以上 16 歳未満及び 16 歳以上 18 歳未満の部分集団、12 歳以上 18 歳未満の全体集団という 3 つのグループで血漿中のミガーラスタットの曝露量を比較した。

Population pharmacokinetic（PPK）解析は中間解析 1、2 及び最終解析の計 3 段階で実施した。

- 中間解析 1 では、12 歳以上 16 歳未満の被験者 7 例以上の血漿中ミガーラスタット濃度データ及び 16 歳以上 18 歳未満の被験者の追加データが得られた時点で、視覚的事後予測性能評価（VPC）を実施した。VPC では、得られたデータと成人 PPK モデルによるシミュレーションデータを重ね合わせた。計 10 例の被験者を対象とした当該解析では、12 歳以上 16 歳未満及び 16 歳以上 18 歳未満の部分集団におけるミガーラスタットの曝露量は成人と同程度であることが示された。すなわち、VPC は、得られた青少年における血漿中ミガーラスタット濃度が、成人の中央値の予測区間の 95%以内に収まることを示した。
- 中間解析 2 では、ステージ 1 における計 15 例のデータを成人 PPK モデルに追加して解析した。当該モデルでは、共変量として、年齢及び体重（アロメトリー・スケール）を設定し、適合度検定、ブートストラップ解析、VPC を用いて評価した。中間解析 2 の結果、16 歳以上 18 歳未満の部分集団と 12 歳以上 18 歳未満の全体集団、12 歳以上 18 歳未満の全体集団と成人において、C_{max} 及び投与間隔での AUC（AUC_{tau}）の生物学的同等性が示された。また、12 歳以上 16 歳未満の部分集団では、AUC_{tau} について成人との生物学的同等性が確認された。一方、12 歳以上 16 歳未満の部分集団の C_{max} は成人と類似していたものの、90%信頼区間（CI）の上限は 127%と生物学的同等性の基準を超えており、幾何平均値は成人より 16%高かった。
- 最終の PPK 解析は、データベースロック後に 5 例を追加し、計 20 例を対象に実施した。モデルの開発及び評価は、基本的に中間解析 2 と同じプロセスで行われ、パラメータ推定値を中間解析 2 の PPK モデルのパラメータ推定値と比較した。最終的なノンコンパートメント解析により、各被験者の定常状態の AUC_{tau}（tau：0 時間から 48 時間）、C_{max}、最低血漿中濃度（C_{min}）を算出した。各被験者の血漿中ミガーラスタット濃度の予測には経験的ベイズ推定を用いた。ノンコンパートメント PK パラメータは、各年齢部分集団及び全体集団別に算出した。最終解析では、成人の PPK 解析と同じモデルを使用した。

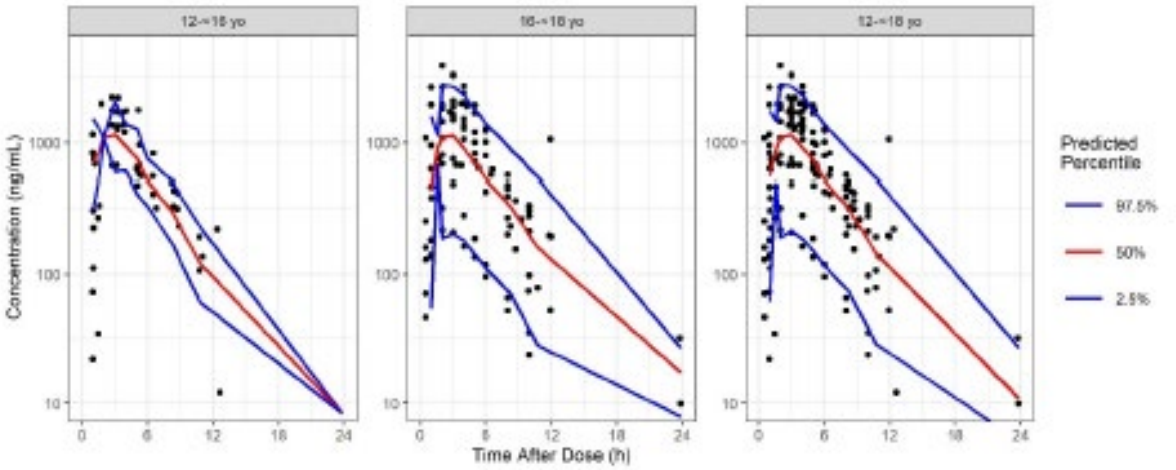
3.1.1　解析結果

最終 PPK 解析を実施するため、成人の PPK 解析データセットに本試験における体重 45 kg 以上の青少年 20 例のデータを追加した。当該データセットには、健康成人被験者 155 例、腎機能障害を有する成人被験者 24 例、成人ファブリー病患者 78 例、16 歳以上 18 歳未満のファブリー病患者 10 例（うち 2 例は AT1001-011 試験、1 例は FAB-CL-201 試験、7 例は AT1001-020 試験）、12 歳以上 16 歳未満のファブリー病患者 13 例（AT1001-020 試験）のデータが含まれている。

12 歳以上 16 歳未満及び 16 歳以上 18 歳未満の各部分集団並びに 12 歳以上 18 歳未満の全体集団の PPK 解析における VPC を図 2.5.3.1.1-1 に示した。

いずれの集団においても、ほとんどの血漿中ミガーラスタット濃度は、成人の血漿中ミガーラスタット濃度の中央値の予測パーセンタイル 2.5%～97.5%内であった。

図 2.5.3.1.1-1　各年齢の部分集団及び全体集団における青少年データの VPC



Note: The figure depicts the median (red line)、 2.5th and 97.5th percentiles of the median (upper and lower blue lines)、 and individual observed plasma migalastat concentrations in all adolescents aged 12 to < 18 years (black closed circles)
Source：AT1001-020 CSR Appendix16.1.10, Population PK Report, Figure 3

体重 45 kg 以上の各年齢の部分集団及び 12 歳以上 18 歳未満の全体集団並びに成人被験者における PK パラメータの要約を表 2.5.3.1.1−1 に示した。各部分集団及び 12 歳以上 18 歳未満の全体集団における血漿中ミガーラスタットの曝露量は成人と同様であった。

表 2.5.3.1.1−1　各年齢の部分集団、体重 45 kg 以上の全体集団、成人における PK パラメータ（幾何平均値［CV%］）の要約

Age Group	n	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)[a]	C_{min} (ng/mL)[b]	AUC_{tau} (h*ng/mL)[c]
12 to < 16	13	1220 (60.9%)	6.64 (101%)	11.1 (64.3%)	8920 (47.2%)
16 to < 18	7	1160 (39.2%)	6.28 (91.3%)	13.2 (39.4%)	8430 (41.7%)
12 to < 18	20	1200 (52.7%)	6.51 (94.3%)	11.6 (56.6%)	8740 (44.2%)
Adults	100	1140 (40.4%)	**5.70** (77.6%)	9.87 (46.4%)	7980 (37.5%)

Abbreviations: AUC_{tau} = steady state area under the concentration-time curve over the dosing interval; BLQ = below limit of quantification; C_{max} = maximum observed plasma concentration, C_{min} = minimum observed plasma concentration; n = number of subjects
Bolded: Below the lower limit of quantification (LLOQ; ≤5.88 ng/mL)
[a] Summarized from all predicted Cmin's regardless of whether the concentration was below LLOQ
[b] Summarized from predicted Cmin's that were above the LLOQ
[c] Individual AUCtau was evaluated as dose divided by CL/F
Source：Erratum to POPULATION PHARMACOKINETIC REPORT Table 6

分散分析法（ANOVA）で算出した各年齢の部分集団（試験集団）及び全体集団（試験集団）と成人（対照集団）における AUC_{tau} 及び C_{max} の比の点推定値及び 90% CI を表 2.5.3.1.1−2 に示した。

いずれの年齢の部分集団（試験集団）及び全体集団（試験集団）においても、AUC_{tau} は成人での値との生物学的同等性の基準を満たしていた。C_{max} については、16 歳以上 18 歳未満の部分集団、12 歳以上 18 歳未満の全体集団における C_{max} は成人での値との生物学的同等性の基準を満たしていたが、12 歳以上 16 歳未満の部分集団では 90% CI の上限が 128%であり、当該集団では成人と比較して C_{max} は有意に高かった。しかし、当該部分集団の C_{max} と成人の C_{max} の差異はわずか 17%であり、安全域の範囲内であったことから、臨床的に重要ではないと考えられた。実際に、体重 45 kg 以上の青少年に本剤 150 mg を投与した場合、同量を投与した成人と比較し

てリスクが高まることを示唆する安全性データは存在しない。したがって、体重 45 kg 以上の 12 歳以上 18 歳未満の患者に対し、ミガーラスタット塩酸塩 150 mg の隔日投与が至適な用法・用量と考えられた。

表 2.5.3.1.1−2　各年齢の部分集団及び全体集団と成人の PK パラメータの比の分散分析

PK Parameter	Age Group	Geometric Mean Ratio (90% CI)	Equivalent
AUC_{tau}	12 to < 16 years old	112 (103, 121)	Yes
	16 to < 18 years old	102 (94.2, 111)	Yes
	12 to < 18 years old	106 (99.0, 114)	Yes
C_{max}	12 to < 16 years old	117 (107, 128)	No
	16 to < 18 years old	107 (97.5, 117)	Yes
	12 to < 18 years old	111 (103, 120)	Yes

Abbreviations: AUC_{tau} = steady state area under the concentration-time curve over the dosing interval; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; PK = pharmacokinetic
Note: AUC_{tau} and C_{max} in each adolescent age group were compared to the values in adults (≥45 kg) with equivalent renal function using analysis of variance (ANOVA).
Source：Erratum to POPULATION PHARMACOKINETIC REPORT Table 8

3.2　日本人小児患者への外挿性

日本人及び外国人の成人におけるミガーラスタットの PK プロファイルの類似性は本剤の初回承認申請時に検討された（初回申請資料 CTD Module 2.7.2.3.4.3）。その結果、日本人と外国人では PK プロファイルに差異はないことが示された。

また、ミガーラスタットは、投与量の 77%が尿中に未変化体で排泄され、13%がグルクロン酸抱合を受ける。そのため、小児の CYP の発達変化がミガーラスタットの PK プロファイルに大きく影響することは考えにくい。実際に、12 歳以上 16 歳未満且つ体重 45 kg 以上の青少年被験者での血漿中ミガーラスタット曝露量は成人での曝露量と同程度であった（CTD Module 2.7.2）。

以上より、日本人の 12 歳以上 16 歳未満で体重 45 kg 以上の小児ファブリー病患者における PK プロファイルは、成人及び外国人小児患者における PK プロファイルと大きな差異はないものと考えられた。

3.3　薬物動態に関する結論

- ミガーラスタット塩酸塩 150 mg の隔日経口投与は、体重 45 kg 以上の 12 歳以上 16 歳未満のファブリー病患者に適切な用法・用量である。
- 12 歳以上 16 歳未満及び 16 歳以上 18 歳未満の各部分集団並びに体重 45 kg 以上の 12 歳以上 18 歳未満の全体集団における血漿中ミガーラスタットの曝露量は成人と同様であった。
  - 体重 45 kg 以上の 12 歳以上 16 歳未満及び 16 歳以上 18 歳未満の各部分集団並びに 12 歳以上 18 歳未満の全体集団におけるミガーラスタットの AUC_{tau} 及び C_{max} は、12 歳以上 16 歳未満の部分集団で C_{max} がわずかに（17%）高いことを除いて、成人と比較して生物学的に同等であった。なお、12 歳以上 16 歳未満の部分集団における C_{max} の差は臨床的には重要ではないと考えられた。

4 有効性の概括評価

4.1 AT1001-020 試験における有効性評価

AT1001-020 試験の試験デザイン及び被験者の人口統計学的特性等を CTD Module 2.5.1.4.5 に示す。AT1001-020 試験における有効性及び薬力学的評価は副次評価項目であった。主な有効性評価項目は以下の通りである。

- eGFR
- 尿中タンパク及び尿中アルブミン値
- LVMi 及び他のエコーパラメータ
- Lyso-Gb_3
- 患者報告アウトカム

4.1.1 eGFR

推算糸球体濾過量（eGFR）のベースラインからの変化及びベースラインからの年間変化量を表 2.5.4.1.1−1 に示し、年齢部分集団別の eGFR のベースラインからの変化及びベースラインからの年間変化量を表 2.5.4.1.1−2 に示した。

eGFR は血清クレアチニン値より Schwartz 推算式（Schwartz, Munoz et al. 2009）を用いて算出した。全体集団では、ベースライン時の eGFR は 117.0±19.93 mL/min × 1.73 m^2 であった。Month 12/ET（早期中止時）における eGFR のベースラインからの変化は−1.6±15.40 mL/min × 1.73 m^2（n=19）、ベースラインからの年間変化量は−1.5±15.11 mL/min × 1.73 m^2（n=20）であり、1 年の試験期間を通じて安定した腎機能を維持していた。なお、eGFR のベースラインからの変化は男女別及び ERT 治療歴の有無別で同様であった（AT1001-020 CSR Table 14.2.1.1.2）。

年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）の eGFR のベースラインからの変化は同様であった。一部の測定時点において、ベースラインからの変化の中央値又は平均値に変動（ばらつき）が認められたものの、各部分集団の被験者数が少なかったこと、測定値が正常範囲内であることを考慮すると、これらの数値の変動は臨床上懸念されるものではないと考えられた。

表 2.5.4.1.1−1 eGFR（mL/min × 1.73 m^2）のベースラインからの変化及びベースラインからの年間変化量（ITT）

Visit	Statistic	Males		Females		Overall	
		Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline
Baseline[a]	n	10		11		21[b]	
	Mean (SD)	113.5 (15.85)		120.3 (23.32)		117.0 (19.93)	
	Median	110.5		114.0		114.0	
	Min, Max	95, 144		77, 164		77, 164	
Month 3	n	9	9	9	9	18	18
	Mean (SD)	111.4 (15.08)	−4.1 (17.97)	121.7 (25.59)	−4.6 (18.26)	116.6 (21.05)	−4.3 (17.58)
	Median	116.0	−9.0	113.0	0.0	114.5	−4.5
	Min, Max	86, 136	−27, 18	97, 166	−24, 34	86, 166	−27, 34
Month 6	n	7	7	9	9	16	16
	Mean (SD)	115.4 (21.86)	4.4 (18.14)	115.1 (21.75)	−7.9 (10.56)	115.3 (21.06)	−2.5 (15.20)
	Median	104.0	1.0	110.0	0.0	109.0	0.5
	Min, Max	95, 146	−16, 43	95, 164	−22, 1	95, 164	−22, 45
Month 12/ET	n	10	10	9	9	19	19
	Mean (SD)	110.7 (17.19)	−2.8 (18.69)	119.9 (14.97)	−0.3 (11.70)	115.1 (16.42)	−1.6 (15.40)
	Median	110.0	−3.5	122.0	1.0	115.0	0.0
	Min, Max	86, 148	−21, 45	97, 137	−17, 24	86, 148	−21, 45
Last Observation	n	10	10	10	10	20	20
	Mean (SD)	110.7 (17.19)	−2.8 (18.69)	124.3 (19.84)	−0.3 (11.04)	117.5 (19.37)	−1.6 (14.99)
	Median	110.0	−3.5	126.0	0.5	115.0	0.0
	Min, Max	86, 148	−21, 45	97, 164	−17, 24	86, 164	−21, 45
Annualized rate of change from baseline							
	n		10		10		20
	Mean (SD)		−2.8 (18.91)		−0.3 (11.01)		−1.5 (15.11)
	Median		−3.5		0.5		0.0
	Min, Max		−21, 46		−17, 24		−21, 46

Abbreviations: eGFR = estimated glomerular filtration rate; ET = early termination; Max = maximum; Min = minimum; n = number of subjects in category indicated; SD = standard deviation

[a] Baseline was defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study drug.

[b] One enrolled subject did not receive study drug.

Note: eGFR was calculated using the 2009 modified Schwartz formula for creatinine clearance.

Note: Annualized rate of change from baseline of eGFR was defined as change from baseline to last visit divided by the duration from baseline to the last visit (Last assessment date – First dose date + 1) and multiplied by 365.25.

Source：AT1001-020 CSR Table 14.2.1.1.1

表 2.5.4.1.1−2　年齢部分集団別 eGFR（mL/min × 1.73 m²）のベースラインからの変化及びベースラインからの年間変化量（ITT）

Visit	Statistic	Males				Females				Overall			
		12 to < 16 years		16 to < 18 years		12 to < 16 years		16 to < 18 years		12 to < 16 years		16 to < 18 years	
		Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline
Baseline[a]	n	6		4		8		3		14		7	
	Mean (SD)	122.8 (13.56)		99.5 (3.42)		119.6 (25.66)		122.0 (20.22)		121.0 (20.69)		109.1 (16.94)	
	Median	119.5		100		113.0		130.0		117.0		101.0	
	Min, Max	106, 144		95, 103		77, 164		99, 137		77, 164		95, 137	
Month 3	n	6	6	3	3	6	6	3	3	12	12	6	6
	Mean (SD)	113.0 (14.34)	-9.8 (16.57)	108.3 (19.35)	7.3 (17.62)	129.0 (28.93)	0.7 (18.93)	107.0 (6.56)	-15.0 (13.89)	121.0 (23.32)	-4.6 (17.82)	107.7 (12.94)	-3.8 (18.73)
	Median	111.0	-13.5	119.0	17.0	118.0	1.0	108.0	-22.0	116.5	-4.5	110.5	-6.0
	Min, Max	97, 136	-27, 17	86, 120	-13, 18	97, 166	-20, 34	100, 113	-24, 1	97, 166	-27, 34	86, 120	-24, 18
Month 6	n	3	3	4	4	6	6	3	3	9	9	7	7
	Mean (SD)	122.0 (21.63)	-4.3 (10.12)	110.5 (23.84)	11.0 (21.34)	118.8 (26.16)	-4.7 (8.41)	107.7 (7.51)	-14.3 (13.28)	119.9 (23.40)	-4.6 (8.35)	109.3 (17.47)	0.1 (21.68)
	Median	116.0	1.0	100.5	0.5	112.5	0.5	108.0	-22.0	115.0	1.0	102.0	0.0
	Min, Max	104, 146	-16, 2	95, 146	0, 43	95, 164	-16, 1	100, 115	-22, 1	95, 164	-16, 2	95, 146	-22, 43
Month 12/ET	n	6	6	4	4	6	6	3	3	12	12	7	7
	Mean (SD)	112.7 (7.92)	-10.2 (9.02)	107.8 (27.62)	8.3 (25.32)	118.7 (14.09)	-0.7 (14.79)	122.3 (19.66)	0.3 (0.58)	115.7 (11.34)	-5.4 (12.69)	114.0 (23.90)	4.9 (18.40)
	Median	114.5	-9.5	98.5	0.5	118.5	1.0	130.0	0.0	115.0	-3.5	102.0	0.0
	Min, Max	101, 123	-21, 0	86, 148	-13, 45	97, 134	-17, 24	100, 137	0, 1	97, 134	-21, 24	86, 148	-13, 45
Last Observation	n	6	6	4	4	7	7	3	3	13	13	7	7
	Mean (SD)	112.7 (7.92)	-10.2 (9.02)	107.8 (27.62)	8.3 (25.32)	125.1 (21.43)	-0.6 (13.50)	122.3 (19.66)	0.3 (0.58)	119.4 (17.25)	-5.0 (12.24)	114.0 (23.90)	4.9 (18.40)
	Median	114.5	-9.5	98.5	0.5	122.0	1.0	130.0	0.0	115.0	-2.0	102.0	0.0
	Min, Max	101, 123	-21, 0	86, 148	-13, 45	97, 164	-17, 24	100, 137	0, 1	97, 164	-21, 24	86, 148	-13, 45
Annualized rate of change from baseline													
	n		6		4		7		3		13		7
	Mean (SD)		-10.3 (9.16)		8.4 (25.61)		-0.5 (13.47)		0.3 (0.58)		-5.0 (12.29)		4.9 (18.61)
	Median		-9.5		0.5		1.0		0.0		-2.0		0.0
	Min, Max		-21, 0		-13, 46		-17, 24		0, 1		-21, 24		-13, 46

Abbreviations: eGFR = estimated glomerular filtration rate; ET = early termination; Max = maximum; Min = minimum; n = number of subjects in category indicated; SD = standard deviation

[a] Baseline was defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study drug.Note: eGFR was calculated using the 2009 modified Schwartz formula for creatinine clearance.

Note: Annualized rate of change from baseline of eGFR was defined as change from baseline to last visit divided by the duration from baseline to the last visit (Last assessment date – First dose date + 1) and multiplied by 365.25.

Source：CTD Module 2.7.3.9 Appendix 1, Table 14.2.1.1.1 and Appendix 2, Table 14.2.1.1.1

4.1.2 尿中タンパク

腎機能は尿中タンパク及び尿中アルブミンによっても評価された。男性被験者集団では、Month 3 において尿中タンパクの平均値の上昇が認められたが、これは 2019 年よりファブリー関連微量アルブミン尿及びファブリー関連タンパク尿の病歴を有する 1 例（被験者 ID：[redacted]）における Month 1 及び 3 の尿中タンパクの一過性の急上昇によるものであった（AT1001-020 CSR Listing 16.2.4.2）。当該被験者は、試験参加の 2 ヵ月前までプレガバリンを投与されていた。プレガバリンの主な排泄経路は腎排泄である（AT1001-020 CSR Listing 16.2.4.4）。また、当該被験者では Month 1 及び 3 に有害事象として上気道感染と下気道感染を発現した（AT1001-020 CSR Listing 16.2.7.1）。

全体集団では、Month 6 及び 12/ET における尿中タンパクはベースラインから上昇し、ベースラインからの変化はそれぞれ 5.6±86.25 mg/L（n=16）及び 36.0±111.61 mg/L（n=19）であった。一方、Month 6 及び 12/ET における変化量の中央値は低下しており、平均値の上昇は 1～2 個の外れ値によるものであることが示唆された。なお、1 年の試験期間を通じて尿タンパクはおおむね変動は認められなかった（AT1001-020 CSR Table 14.2.1.2.1）。

尿中タンパクのベースラインからの変化は ERT 治療歴の有無別で同様であった（AT1001-020 CSR Table 14.2.1.2.2）。

年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）の尿中タンパクのベースラインからの変化を CTD Module 2.7.3.9 Appendix 1, Table 14.2.1.2.2 及び Appendix 2, Table 14.2.1.2.2 に添付した。各部分集団の被験者数が少ないためばらつきが大きいものの、年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）の尿中タンパクのベースラインからの変化に明らかな差は認められなかった。

4.1.3 尿中アルブミン値

尿中タンパクと同様に、Month 3 において男性被験者集団の尿中アルブミン値の平均値の上昇が認められたが、これは 2019 年よりファブリー関連微量アルブミン尿及びファブリー関連タンパク尿の病歴を有する 1 例（被験者 ID：[redacted]）における Month 1 及び 3 のアルブミン値の急上昇によるものであった（AT1001-020 CSR Listing 16.2.4.2）。

Month 12 において、1 例（被験者 ID：[redacted]）で尿中アルブミン値が 141 mg/L に上昇した（AT1001-020 CSR Listing 16.2.6.1.3）。当該被験者では Month 12 に有害事象として軽度の上気道感染が発現した（AT1001-020 CSR Listing 16.2.7.1）。その他の被験者では、1 年の試験期間を通じて尿中アルブミン値はおおむね変動せず、全体集団の Month 12/ET における尿中アルブミン値のベースラインからの変化は 16.2±28.27 mg/L（n=19）であった。（AT1001-020 CSR Table 14.2.1.3.1）。

尿中アルブミン値のベースラインからの変化量は ERT 治療歴の有無別で同様であった（AT1001-020 CSR Table 14.2.1.3.2）。

年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）の尿中アルブミン値のベースラインからの変化を CTD Module 2.7.3.9 Appendix 1, Table 14.2.1.3.2 及び Appendix 2, Table 14.2.1.3.2 に添付した。年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）の尿中アルブミン値のベースラインからの変化は同様であった。

4.1.4 LVMi

左室重量係数（LVMi）（M モード）のベースラインからの変化を表 2.5.4.1.4−1 に、LVMi（2D モード）のベースラインからの変化を表 2.5.4.1.4−2 に示した。

被験者の心機能障害の尺度として LVMi を測定した。ベースライン及び試験期間中の LVMi は M モード及び 2D モードで測定し、すべての被験者においていずれの測定方法でも正常範囲内であり、おおむね安定していた（AT1001-020 CSR Listing 16.2.6.3）。これまでのミガーラスタットの成人対象試験では M モードで測定されており、本試験の M モードの結果で成人と比較可能である。

全体集団では、Month 12/ET における LVMi のベースラインからの変化は、M モードで −3.9±13.53 g/m^2（n=18）、2D モードで 4.9±9.12 g/m^2（n=19）であった。また、Month 12/ET における LVMi のベースラインからの変化は、M モードでは男性で−0.2±8.43 g/m^2（n=9）、女性で −7.6±16.94 g/m^2（n=9）、2D モードでは男性で 1.9±6.92 g/m^2（n=10）、女性で 8.3±10.43 g/m^2（n=9）であった。なお、M モードでは 10 例で減少、8 例で増加していたが、いずれの被験者でも LVMi は正常範囲内であった。

Month 12/ET における LVMi（M モード）のベースラインからの変化は、ERT 治療歴有（n=10）で−6.8±14.87 g/m^2、ERT 治療歴無（n=8）で−0.3±11.53 g/m^2 であった。また、2D モードでは、変化は 9.8±9.27 g/m^2 及び−0.5±5.28 g/m^2 であった（AT1001-020 CSR Table 14.2.1.4.2）。

また、年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）の LVMi（M モード）のベースラインからの変化を表 2.5.4.1.4−3 に、LVMi（2D モード）のベースラインからの変化を表 2.5.4.1.4−4 に示した。年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）の LVMi（M モード）及び LVMi（2D モード）のベースラインからの変化に明確な差異は認められなかった。

表 2.5.4.1.4−1　LVMi（M モード）（g/m²）のベースラインからの変化（ITT）

Visit	Statistic	Males		Females		Overall	
		Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline
Baseline[a]	n	9		11		20	
	Mean (SD)	73.5 (11.03)		74.4 (15.84)		74.0 (13.54)	
	Median	69.63		77.21		72.81	
	Min, Max	62.0, 95.4		51.9, 99.8		51.9, 99.8	
Month 6	n	7	6	9	9	16	15
	Mean (SD)	79.3 (19.74)	1.1 (10.51)	67.4 (12.88)	−7.3 (7.79)	72.6 (16.77)	−3.9 (9.60)
	Median	79.57	0.71	65.42	−10.97	73.55	−8.09
	Min, Max	56.3, 112.1	−10.8, 16.8	51.1, 88.4	−15.1, 7.1	51.1, 112.1	−15.1, 16.8
Month 12/ET	n	10	9	9	9	19	18
	Mean (SD)	73.1 (14.60)	−0.2 (8.43)	67.6 (3.71)	−7.6 (16.94)	70.5 (10.99)	−3.9 (13.53)
	Median	69.50	2.58	67.52	−11.76	68.32	−4.28
	Min, Max	53.4, 105.0	−13.8, 9.6	62.3, 73.2	−29.9, 15.3	53.4, 105.0	−29.9, 15.3
Last Observation	n	10	9	10	10	20	19
	Mean (SD)	73.1 (14.60)	−0.2 (8.43)	65.9 (6.27)	−8.2 (16.06)	69.5 (11.54)	−4.4 (13.31)
	Median	69.50	2.58	67.31	−12.40	68.18	−5.96
	Min, Max	53.4, 105.0	−13.8, 9.6	51.1, 73.2	−29.9, 15.3	51.1, 105.0	−29.9, 15.3

Abbreviations: ET = early termination; Max = maximum; Min = minimum; n = number of subjects in category indicated; SD = standard deviation

[a] Baseline was defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study drug.

Source：AT1001-020 CSR Table 14.2.1.4.1

表 2.5.4.1.4−2 LVMi（2D モード）（g/m²）のベースラインからの変化（ITT）

Visit	Statistic	Males		Females		Overall	
		Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline
Baseline[a]	n	10		11		21	
	Mean (SD)	66.8 (12.73)		61.1 (11.14)		63.8 (11.97)	
	Median	63.21		63.85		63.85	
	Min, Max	50.1, 94.9		35.7, 73.9		35.7, 94.9	
Month 6	n	7	7	9	9	16	16
	Mean (SD)	70.3 (12.31)	1.2 (14.85)	59.9 (13.13)	0.5 (9.40)	64.4 (13.46)	0.8 (11.64)
	Median	70.98	2.02	60.01	0.47	66.55	0.95
	Min, Max	52.6, 89.5	−23.9, 27.1	42.0, 79.3	−11.3, 18.0	42.0, 89.5	−23.9, 27.1
Month 12/ET	n	10	10	9	9	19	19
	Mean (SD)	68.7 (13.42)	1.9 (6.92)	68.6 (7.56)	8.3 (10.43)	68.7 (10.75)	4.9 (9.12)
	Median	68.24	1.56	65.40	7.75	65.51	2.16
	Min, Max	50.2, 100.1	−9.0, 14.8	61.3, 80.1	−1.9, 25.7	50.2, 100.1	−9.0, 25.7
Last Observation	n	10	10	10	10	20	20
	Mean (SD)	68.7 (13.42)	1.9 (6.92)	66.5 (9.72)	6.7 (11.11)	67.62 (11.46)	4.3 (9.34)
	Median	68.24	1.56	64.76	4.70	65.46	1.91
	Min, Max	50.2, 100.1	−9.0, 14.8	47.7, 80.1	−8.0, 25.7	47.7, 100.1	−9.0, 25.7

Abbreviations: ET = early termination; Max = maximum; Min = minimum; n = number of subjects in category indicated; SD = standard deviation

[a] Baseline was defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study drug.

Source：AT1001-020 CSR Table 14.2.1.4.1

表 2.5.4.1.4−3　年齢部分集団別 LVMi（M モード）（g/m²）のベースラインからの変化（ITT）

Visit	Statistic	Males				Females				Overall			
		12 to < 16 years		16 to < 18 years		12 to < 16 years		16 to < 18 years		12 to < 16 years		16 to < 18 years	
		Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline
Baseline[a]	n	5		4		8		3		13		7	
	Mean (SD)	68.5396 (6.80255)		79.7875 (13.00013)		77.9889 (15.77968)		64.6807 (13.75891)		74.3545 (13.54874)		73.3131 (14.58797)	
	Median	67.1890		79.7040		80.1890		57.8190		69.6300		75.9810	
	Min, Max	61.975, 79.558		64.391, 95.351		51.863, 99.801		55.702, 80.521		51.863, 99.801		55.702, 95.351	
Month 6	n	3	2	4	4	6	6	3	3	9	8	7	7
	Mean (SD)	74.5600 (17.97544)	-2.7505 (11.34553)	82.8193 (22.90655)	3.0318 (11.23568)	71.3265 (14.04128)	-8.3852 (7.78271)	59.6563 (5.84162)	-5.0243 (8.95110)	72.4043 (14.37416)	-6.9765 (8.27387)	72.8923 (20.66450)	-0.4209 (10.41012)
	Median	74.9020	-2.7505	81.4125	1.7085	73.7505	-11.1800	59.8150	-1.9650	74.9020	-10.8730	65.4170	-1.9650
	Min, Max	56.416, 92.362	-10.773, 5.272	56.303, 112.149	-8.088, 16.798	51.086, 88.414	-13.512, 7.081	53.737, 65.417	-15.104, 1.996	51.086, 92.362	-13.512, 7.081	53.737, 112.149	-15.104, 16.798
Month 12/ET	n	6	5	4	4	6	6	3	3	12	11	7	7
	Mean (SD)	66.6865 (7.43661)	-2.7316 (8.84615)	82.7180 (18.49249)	2.9305 (7.82615)	68.3597 (2.01954)	-12.0702 (16.36455)	65.9517 (6.24160)	1.2710 (17.32242)	67.5231 (5.26832)	-7.8254 (13.74719)	75.5324 (16.25697)	2.2193 (11.46443)
	Median	69.5040	-5.9600	79.4640	5.0190	67.9670	-16.5265	62.4440	6.5510	68.3690	-6.5490	68.0380	6.5510
	Min, Max	53.353, 73.598	-13.836, 6.347	66.966, 104.978	-7.943, 9.627	65.825, 71.415	-29.915, 15.235	62.253, 73.158	-18.077, 15.339	53.353, 73.598	-29.915, 15.235	62.253, 104.978	-18.077, 15.339
Last Observation	n	6	5	4	4	7	7	3	3	13	12	7	7
	Mean (SD)	66.6865 (7.43661)	-2.7316 (8.84615)	82.7180 (18.49249)	2.9305 (7.82615)	65.8920 (6.78413)	-12.2084 (14.94320)	65.9517 (6.24160)	1.2710 (17.32242)	66.2587 (6.79891)	-8.2598 (13.19352)	75.5324 (16.25697)	2.2193 (11.46443)
	Median	69.5040	-5.9600	79.4640	5.0190	67.5180	-13.0380	62.4440	6.5510	68.3220	-9.1520	68.0380	6.5510
	Min, Max	53.353, 73.598	-13.836, 6.347	66.966, 104.978	-7.943, 9.627	51.086, 71.415	-29.915, 15.235	62.253, 73.158	-18.077, 15.339	51.086, 73.598	-29.915, 15.235	62.253, 104.978	-18.077, 15.339

Abbreviations: ET = early termination; Max = maximum; Min = minimum; n = number of subjects in category indicated; SD = standard deviation

[a] Baseline was defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study drug.

Source：CTD Module 2.7.3.9 Appendix 1, Table 14.2.1.4.1 and Appendix 2, Table 14.2.1.4.1

表 2.5.4.1.4−4　　年齢部分集団別 LVMi（2D モード）（g/m²）のベースラインからの変化（ITT）

Visit	Statistic	Males				Females				Overall			
		12 to < 16 years		16 to < 18 years		12 to < 16 years		16 to < 18 years		12 to < 16 years		16 to < 18 years	
		Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline
Baseline[a]	n	6		4		8		3		14		7	
	Mean (SD)	63.4497 (7.28349)		71.8320 (18.47992)		60.8386 (12.91809)		61.9490 (5.93203)		61.9576 (10.58577)		67.5964 (14.50483)	
	Median	61.6320		71.1870		64.1225		63.8520		63.0645		66.6960	
	Min, Max	56.828, 77.401		50.071, 94.883		35.681, 73.939		55.299, 66.696		35.681, 77.401		50.071, 94.883	
Month 6	n	3	3	4	4	6	6	3	3	9	9	7	7
	Mean (SD)	76.0817 (15.67251)	10.5610 (14.36180)	65.9735 (8.99192)	-5.8585 (12.23387)	62.5817 (14.70846)	4.5282 (8.87425)	54.4620 (9.07696)	-7.4870 (3.49373)	67.0817 (15.56217)	6.5391 (10.48257)	61.0400 (10.28360)	-6.5564 (8.92526)
	Median	79.9250	2.5240	69.9200	-1.0235	66.5475	3.7455	59.3880	-6.6850	68.8270	2.5240	60.0110	-4.4640
	Min, Max	58.845, 89.475	2.017, 27.142	52.592, 71.462	-23.908, 2.521	42.011, 79.301	-8.045, 18.048	43.987, 60.011	-11.312, -4.464	42.011, 89.475	-8.045, 27.142	43.987, 71.462	-23.908, 2.521
Month 12/ET	n	6	6	4	4	6	6	3	3	12	12	7	7
	Mean (SD)	63.7893 (9.75060)	0.3397 (6.16638)	76.0850 (16.15190)	4.2530 (8.25995)	70.4363 (8.91102)	10.9353 (11.76885)	65.0097 (0.77302)	3.0607 (5.20069)	67.1128 (9.55820)	5.6375 (10.52899)	71.3384 (12.87197)	3.7420 (6.59813)
	Median	63.3580	-0.0440	69.7010	3.6690	69.3080	8.8990	65.4040	1.6540	65.4810	3.6870	65.5060	2.1600
	Min, Max	50.151, 76.359	-8.967, 7.641	64.877, 100.061	-5.132, 14.806	61.342, 80.148	-1.888, 25.661	64.119, 65.506	-1.292, 8.820	50.151, 80.148	-8.967, 25.661	64.119, 100.061	-5.132, 14.806
Last Observation	n	6	6	4	4	7	7	3	3	13	13	7	7
	Mean (SD)	63.7893 (9.75060)	0.3397 (6.16638)	76.0850 (16.15190)	4.2530 (8.25995)	67.1910 (11.82781)	8.2239 (12.91845)	65.0097 (0.77302)	3.0607 (5.20069)	65.6210 (10.61500)	4.5850 (10.77136)	71.3384 (12.87197)	3.7420 (6.59813)
	Median	63.3580	-0.0440	69.7010	3.6690	63.6110	7.7480	65.4040	1.6540	63.6110	0.9540	65.5060	2.1600
	Min, Max	50.151, 76.359	-8.967, 7.641	64.877, 100.061	-5.132, 14.806	47.719, 80.148	-8.045, 25.661	64.119, 65.506	-1.292, 8.820	47.719, 80.148	-8.967, 25.661	64.119, 100.061	-5.132, 14.806

Abbreviations: ET = early termination; Max = maximum; Min = minimum; n = number of subjects in category indicated; SD = standard deviation

[a] Baseline was defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study drug.

Source：CTD Module 2.7.3.9 Appendix 1, Table 14.2.1.4.1 and Appendix 2, Table 14.2.1.4.1

4.1.5 薬力学

血漿中グロボトリアオシルスフィンゴシン（lyso-Gb_3）

本試験では、PD パラメータとして血漿中 lyso-Gb_3 濃度を測定した。Month 6 において、男性被験者で血漿中 lyso-Gb_3 濃度が上昇したため、ベースラインからの変化は 5.7±30.72 ng/mL（n=14）であった。その他の時点ではほとんど変動は認められず、Month 12/ET におけるベースラインからの変化は−0.1±32.89 ng/mL（n=19）であった（AT1001-020 CSR Table 14.2.3.1.1）。

ERT 治療歴のある被験者では、すべての時点で血漿中 lyso-Gb_3 濃度は上昇した（AT1001-020 CSR Table 14.2.3.1.2）。ERT 治療歴のある男性被験者の血漿中 lyso-Gb_3 濃度の平均値の上昇は、1[redacted] 歳の被験者 1 例（被験者 ID：[redacted]）に起因したものであった。この被験者は病的意義不明（VUS）の *GLA* 変異を持っており、この変異は以前の本剤の治験では認められていない。当該変異は、ミガーラスタット反応性確認試験によりミガーラスタットへの反応性が確認できた。治験責任医師は、当該被験者は臨床的には反応を示していると考えたことから、血漿中 lyso-Gb_3 濃度の結果は重要ではないと考え、当該被験者にミガーラスタットを継続投与した。

Month 12/ET における血漿中 lyso-Gb_3 濃度のベースラインからの変化は、ERT 治療歴有（n=10）で 12.5±36.34 ng/mL、ERT 治療歴無（n=9）で−14.0±23.13 ng/mL であった（AT1001-020 CSR Table 14.2.3.1.2）。一方、男女別で差はなく、男性（n=10）で−0.1±46.51 ng/mL、女性（n=9）で 0.0±0.62 ng/mL であった（AT1001-020 CSR Table 14.2.3.1.1）。

血漿中 lyso-Gb_3 濃度のベースラインからの変化量の中央値は、全体集団のすべての検査時点、男女別及び ERT 治療歴の有無別で同様であった。Month 12/ET における血漿中 lyso-Gb_3 濃度のベースラインからの変化量の中央値は、全体（n=19）で 0.18 ng/mL、男性（n=10）で−1.08 ng/mL、女性（n=9）で 0.26 ng/mL、ERT 治療歴無（n=9）で−2.23 ng/mL、ERT 治療歴有（n=10）で 0.54 ng/mL であった。

Month 12/ET における血漿中 lyso-Gb_3 濃度のベースラインからの変化量の平均値は、12 歳以上 16 歳未満の被験者（n=12）で−5.32±19.01 ng/mL、16 歳以上 18 歳未満の被験者（n=7）で 9.00±49.32 ng/mL であった。16 歳以上 18 歳未満の被験者における血漿中 lyso-Gb_3 濃度の平均値の上昇は、上述した被験者（被験者 ID：[redacted]）に起因したものであった。Month 12/ET における血漿中 lyso-Gb_3 濃度のベースラインからの変化量の中央値は、12 歳以上 16 歳未満の被験者で 0.19 ng/mL、16 歳以上 18 歳未満の被験者で 0.18 ng/mL であり、年齢部分集団で同様であった（CTD Module 2.7.3.9 Appendix 1, Table 14.2.3.1.1 及び Appendix 2, Table 14.2.3.1.1）。

4.1.6 患者報告アウトカム（PRO）

PRO は、Fabry Disease Patient-reported Outcome－消化管徴候（FABPRO-GI）及び疼痛、患者による全般評価の変化（PGI-C）、Fabry-Specific Pediatric Health and Pain Questionnaire（FPHPQ）、Pediatric Quality of Life Inventory™（PedsQL™）を用いて、被験者の回答に基づいて評価した。

1）FABPRO-GI 及び疼痛

便秘と下痢の重症度

便秘及び下痢は、被験者に広く発現するものではなく、試験期間中、発現頻度は低かった。Month 12/ET における便秘の重症度スコア（0～10）は 0.9±1.91（n=5）であり、最終観察時点で

0.4±1.00（n=18）であった。また、Month 12/ET における下痢の重症度スコアは 0.9±1.65（n=5）であり、最終観察時点で 0.4±0.91（n=18）であった（AT1001-020 CSR Table 14.2.2.1.1）。

なお、便秘と下痢の重症度スコアは男女別及び ERT 治療歴の有無別で同様であった（AT1001-020 CSR Table 14.2.2.1.2）。

全般的な疼痛

Month 1 における全般的な疼痛スコアは 2.0±1.79（n=12）であった。試験期間を通じて全般的な疼痛スコアはわずかに減少し、Month 12/ET におけるスコアは 0.6±0.71（n=5）であり、最終観察時点で 1.2±1.50（n=18）であった（AT1001-020 CSR Table 14.2.2.1.1）。

なお、全般的な疼痛スコアは男女別及び ERT 治療歴の有無別で同様であった（AT1001-020 CSR Table 14.2.2.1.2）。

腹部の疼痛

腹部の疼痛スコアも同様の推移を示した。Month 1 における最悪の腹部疼痛スコアは 1.4±1.65（n=12）であった。試験期間を通じて最悪の腹部疼痛スコアはわずかに低下し、Month 12/ET におけるスコアは 0.3±0.38（n=5）であり、最終観察時点で 0.9±1.52（n=18）であった（AT1001-020 CSR Table 14.2.2.1.1）。

Month 12/ET における最悪の腹部疼痛スコアは、女性で 0.4±0.54（n=2）、男性で 0.3±0.36（n=3）であり、最終観察時点では女性で 1.2±1.63（n=10）、男性で 0.7±1.41（n=8）であった。いずれにおいても男性と比較して女性で疼痛スコアはわずかに高かった（AT1001-020 CSR Table 14.2.2.1.1）。

年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）の FABPRO-GI 及び疼痛について CTD Module 2.7.3.9 Appendix 1, Table 14.2.2.1.2 及び Appendix 2, Table 14.2.2.1.2 に添付した。年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）の便秘と下痢の重症度スコア及び疼痛スコアは概して同様であった。

2）PGI-C

下痢

全体集団では、Month 12/ET において下痢の改善の認識は良好であり、12 例（54.5%）で下痢が改善し、7 例（31.8%）で変化なし、悪化は 0 例であった。男女で下痢の改善傾向は同様であった（AT1001-020 CSR Table 14.2.2.2.1）。

下痢改善のスコア（1：much better～7：much worse）で評価したところ、Month 12/ET では 2.7±1.19（n=19）であった（AT1001-020 CSR Table 14.2.2.2.1）。

なお、上記の結果は ERT 治療歴の有無別で同様であった（AT1001-020 CSR Table 14.2.2.2.2）。

全般的な疼痛

Month 12/ET において 10 例（45.5%）で全般的な疼痛が改善し、8 例（36.4%）で変化なし、1 例（4.5%）で悪化した。Month 12/ET における全般的な疼痛改善のスコアは 2.9±1.29（n=19）であり、女性では 3.3±1.00（n=9）、男性では 2.5±1.43（n=10）と男性でわずかだがより改善した（AT1001-020 CSR Table 14.2.2.2.1）。

なお、上記の結果は ERT 治療歴の有無別で同様であった（AT1001-020 CSR Table 14.2.2.2.2）。

腹部の疼痛

Month 12/ET において 10 例（45.5%）で腹部の疼痛が改善し、8 例（36.4%）で変化なし、1 例（4.5%）で悪化した。Month 12/ET における腹部の疼痛改善のスコアは 3.0±1.25（n=19）であった（AT1001-020 CSR Table 14.2.2.2.1）。FABPRO-GI と同様に、腹部の疼痛悪化と回答したのは女性であった。

Month 12/ET における腹部の疼痛改善スコアは、ERT 治療歴有では 3.4±1.07（n=10）、ERT 治療歴無では 2.6±1.33（n=9）と ERT 治療歴無でより改善した（AT1001-020 CSR Table 14.2.2.2.2）。

日常生活

Month 12/ET において 10 例（45.5%）で全般的な日常生活（例、食事、睡眠、通学、運動）が改善し、8 例（36.4%）で変化なし、1 例（4.5%）で悪化した。Month 12/ET における日常生活改善のスコアは 3.0±1.20（n=19）であり、女性では 3.3±1.00（n=9）、男性では 2.7±1.34（n=10）と男性でわずかだがより改善した（AT1001-020 CSR Table 14.2.2.2.1）。

なお、上記の結果は ERT 治療歴の有無別で同様であった（AT1001-020 CSR Table 14.2.2.2.2）。

年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）の PGI-C を CTD Module 2.7.3.9 Appendix 1, Table 14.2.2.2.2 及び Appendix 2, Table 14.2.2.2.2 に添付した。PGI-C のいずれの調査項目についても、年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）で大きな差は認められなかった。

3）FPHPQ

本試験で使用した FPHPQ の版は 2 種類あり、8～12 歳用の版及び 13～18 歳用の版であったが、結果は年齢カテゴリー別に集計した。ただし、8～12 歳の被験者が 3 例のみであったため、本項では 13～18 歳の被験者を対象とした結果を記載する（8～12 歳の被験者の結果は、AT1001-020 CSR Table 14.2.2.3.1 に記載した）。

FPHPQ は、ファブリー病に関連する徴候と症状の有無及びその頻度に関する 40 の質問及び副質問で構成されている。ベースライン時では、各被験者（n=18）のほとんどの質問に対する回答によると、ファブリー病の症状は「sometimes」、「seldom」、「never」であり、スコア（1：always～5：never］は 3.1～4.6 であった。ベースライン時にスコアが 2.1～2.9 であった 10 の質問として、運動時又は暑い日に汗をかく、めまいがする及び疲れる、おなかが痛い、食後の膨満感・満腹感がある、スポーツが好きである、スポーツをすると疲れる、友達より疲れる、暑いときや運動すると指・足指が熱くなるが含まれていた（AT1001-020 CSR Table 14.2.2.3.1）。

疼痛は、ファブリー病の最も深刻な症状の 1 つである。FPHPQ において、ベースライン時に「過去 3 ヵ月間に、何回突然の疼痛を経験しましたか」という質問に対し、14 例が過去 3 ヵ月間に少なくとも 1 回、最大で 6 回超の突然の疼痛を経験したと回答した。Month 12/ET において 12 例が突然の疼痛を経験したと回答した。

関連の「本日の疼痛はどの程度ですか」に対し、0（no pain）～10（pain as bad as you can imagine）で回答する質問に対し、ベースライン時のスコアは 1.2±1.50（n=18）であった。Month 12/ET におけるスコアのベースラインからの変化は 0.4±1.82 であり、ベースラインからの変化の範囲は −2～6 であった。

なお、上記の結果は男女別及び ERT 治療歴の有無別で同様であった（AT1001-020 CSR Table 14.2.2.3.2）。

年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）の FPHPQ を CTD Module 2.7.3.9 Appendix 1, Table 14.2.2.3.1, Table 14.2.2.3.2 及び Appendix 2, Table 14.2.2.3.1, Table 14.2.2.3.2 に添付した。年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）の FPHPQ への回答結果は概ね同様であった。

4）PedsQL

FPHPQ と同様に、本試験では 8～12 歳用の PedsQL 及び 13～18 歳用の PedsQL を使用し、年齢カテゴリー別に集計した。ただし、8～12 歳の被験者が 3 例のみであったため、本項では 13～18 歳の被験者を対象とした結果を記載する（8～12 歳の被験者の結果は、AT1001-020 CSR Table 14.2.2.4.1 に記載した）。なお、質問票は被験者の保護者又は法定後見人によっても回答された。

PedsQL のすべての質問に対し、0（全然）～4（ほとんどいつも）で回答し、0＝100、1＝75、2＝50、3＝25、4＝0 に換算して 0～100 のスケールで線形変換した。

心理社会的項目には、被験者の感情、他者との社会的相互作用、学校に関連する 15 の質問が含まれていた。被験者の回答に基づいた Month 12/ET におけるスコアのベースラインからの変化は 1.2±7.83（n=15）であった（AT1001-020 CSR Table 14.2.2.4.1）。

身体的項目には、被験者の体調に関する 8 の質問が含まれていた。被験者の回答に基づいた Month 12/ET におけるスコアのベースラインからの変化は 4.2±10.74（n=15）であった。

被験者の回答に基づいたすべての質問項目を対象とした Month 12/ET における総スコアのベースラインからの変化は 2.2±6.13（n=15）であった。

心理社会的項目に対する保護者の回答に基づいた Month 12/ET におけるスコアのベースラインからの変化は被験者の回答と同様で、1.6±12.38（n=15）であった。一方、身体的項目に対する保護者の回答では改善効果は弱く、Month 12/ET におけるスコアのベースラインからの変化は 6.0±11.54（n=15）であった。また、保護者の回答に基づいたすべての質問項目を対象とした Month 12/ET における総スコアのベースラインからの変化は 3.1±10.29（n=15）であった。

なお、上記の結果は男女別及び ERT 治療歴の有無別で同様であった（AT1001-020 CSR Table 14.2.2.4.2）。

年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）の PedsQL を CTD Module 2.7.3.9 Appendix 1, Table 14.2.2.4.1, Table 14.2.2.4.2 及び Appendix 2, Table 14.2.2.4.1, Table 14.2.2.4.2 に添付した。年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）の PedsQL への回答結果は同様であった。

4.2　日本人小児ファブリー病患者における有効性

ファブリー病は、年齢及び人種を問わず、*GLA* 遺伝子の変異による単一遺伝子疾患であり、a-Gal A 活性欠損により本来分解されるスフィンゴ糖脂質が蓄積することにより全身に種々の臨床症状が現れる疾患である。本剤の作用機序は年齢を問わず一貫している。

ERT 治療歴がない成人ファブリー病患者を対象とした AT1001-011 試験の結果、本剤 150 mg 隔日投与により、腎間質毛細血管 GL-3 封入体数及び血漿中 lyso-Gb_3 値が有意に減少し、いずれも低値で推移した。eGFR の検討結果より腎機能も安定的に推移した。

また、ERT 施行中の成人ファブリー病患者を対象とした国際共同第 3 相試験である AT1001-012 試験の結果、腎機能、心機能、PD に安定した有効性が確認され、本剤が投与された日本人

被験者でも全体集団と同様の結果が得られた（初回申請資料 CTD Module 2.7.3.2.1）。このように、本剤 150 mg 隔日投与により ERT 治療歴の有無に関わらず有効性が確認されている（初回申請資料 CTD Module 2.7.3.2.2）。

外国人の小児ファブリー病患者を対象とした AT1001-020 試験の結果、本剤 150 mg が隔日投与された被験者では、腎機能、心機能、PD に安定した有効性が確認され、PRO において、疼痛スコアに軽度の改善が認められた。さらに、成人と同様に、ERT 治療歴に関わらず有効性が確認された。また、年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）で同様の有効性が確認された。

加えて、CTD Module 2.5.3.2 及び CTD Module 2.7.2.3.2 に述べた通り、12 歳以上 16 歳未満の日本人小児ファブリー病患者での PK プロファイルは、成人患者及び外国人小児患者と同様になると考えられる。

以上のことから、本剤 150 mg 隔日投与は ERT 治療歴の有無を問わず、12 歳以上の日本人小児ファブリー病患者に対しても腎機能、心機能、PD に安定した有効性が期待できる。

4.3　有効性に関する結論

AT1001-020 試験に登録された被験者では、腎機能、心機能、PD に安定した有効性が確認された。また、PRO において、疼痛スコアに軽度の改善が認められた。Month 12 に以下の結果が得られた。

- eGFR のベースラインからの変化は−1.6±15.40 mL/min × 1.73 m^2（n=19）
- eGFR のベースラインからの年間変化量は−1.5±15.11 mL/min × 1.73 m^2（n=20）
- 尿中タンパクのベースラインからの変化は 36.0±111.61 mg/L（n=19）
- 尿中アルブミン値のベースラインからの変化は 16.2±28.27 mg/L（n=19）
- LVMi のベースラインからの変化は、M モードで−3.9±13.53 g/m^2（n=18）、2D モードで 4.9±9.12 g/m^2（n=19）
- 血漿中 lyso-Gb_3 濃度のベースラインからの変化は−0.1±32.89 ng/mL（n=19）
  - 血漿中 lyso-Gb_3 濃度のベースラインからの変化の中央値は、全体集団のすべての検査時点及びすべての部分集団で同様であった。Month 12/ET における血漿中 lyso-Gb_3 濃度のベースラインからの変化の中央値は、全体（n=19）で 0.18 ng/mL、男性（n=10）で−1.08 ng/mL、女性（n=9）で 0.26 ng/mL、ERT 治療歴無（n=9）で−2.23 ng/mL、ERT 治療歴有（n=10）で 0.54 ng/mL であった。
- 試験期間を通じて FABPRO-GI 及び疼痛スコア、FPHPQ、PGI-C、PedsQL に大きな変動は認められなかった。
  - 試験期間を通じて FABPRO-GI による全般的な疼痛にわずかな改善が認められた。ベースラインにおける全般的な疼痛スコア（0～10）は 2.0±1.79（n=12）であり、Month 12/ET におけるスコアは 0.6±0.71（n=5）であり、最終観察時点で 1.2±1.50（n=18）であった。
  - PGI-C では、Month 12/ET（n=19）において全体集団で下痢の改善の認識は良好であり、12 例（54.5%）で下痢が改善し、7 例（31.8%）で変化は認められなかった。
  - PGI-C では、Month 12/ET（n=19）において 10 例（45.5%）で全般的な疼痛が改善し、8 例（36.4%）で変化は認められなかった。
- いずれの評価項目についても、年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）の解析結果は概して同様であった。

5　安全性の概括評価

5.1　データ収集と解析

データ収集方法

ミガーラスタットの安全性は、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の種類、発現頻度、発現割合、重症度、及び臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見をもとに評価した。TEAE は MedDRA Version 21.0 で読み替え、SOC 別及び PT 別に集計した。

解析対象集団

安全性解析対象集団には治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を含め、安全性解析対象集団を対象に安全性を解析した。

ベースラインの定義

治験薬の初回投与時又はそれ以前に得られた最後の測定値をベースラインと定義した。

5.2　有害事象

5.2.1　有害事象の要約

AT1001-020 試験の概要及び曝露量を CTD Module 2.5.1.4.4 及び CTD Module 2.7.4.3.2 に示す。TEAE は、治験薬初回投与時以降、最終投与後 30 日後までに発現した有害事象と定義した。AT1001-020 試験における有害事象の要約を表 2.5.5.2.1−1 に示し、年齢部分集団別の有害事象の要約を表 2.5.5.2.1−2 に示した。

表 2.5.5.2.1−1　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	Migalastat (N = 21)
Number of subjects with TEAEs	n (%)	20 (95.2)
Number of TEAEs	n	89
Number of subjects with[a]:		
Mild TEAEs	n (%)	13 (61.9)
Moderate TEAEs	n (%)	5 (23.8)
Severe TEAEs	n (%)	2 (9.5)
Number of subjects with related TEAEs	n (%)	5 (23.8)
Number of subjects with treatment-emergent SAEs	n (%)	1 (4.8)
Number of subjects discontinued due to TEAEs	n (%)	0
Number of subjects with AEs leading to death	n (%)	0

Abbreviations: N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

Note: Treatment-emergent adverse events included adverse events that began after the first dose of study drug until 30 days after the last dose.

Note: Treatment-related TEAEs were defined as TEAEs that had an investigator-defined relationship to study drug of “Definite,” “Probable,” or “Possible.”

Note: Percentages were based on the number of subjects in the safety population.

[a] Subjects were counted only once within each system organ class and preferred term at the maximum intensity

Source：AT1001-020 CSR Table14.1.1, Table14.3.1.1, Table14.3.1.9

表 2.5.5.2.1−2 年齢部分集団別の有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	Migalastat (N = 21)	
		12 - < 16 years (N = 14)	16 - < 18 years (N = 7)
Number of subjects with TEAEs	n (%)	13 (92.9)	7 (100)
Number of TEAEs	n	50	39
Number of subjects with[a]:			
Mild TEAEs	n (%)	8 (57.1)	5 (71.4)
Moderate TEAEs	n (%)	3 (21.4)	2 (28.6)
Severe TEAEs	n (%)	2 (14.3)	0
Number of subjects with related TEAEs	n (%)	3 (21.4)	2 (28.6)
Number of subjects with treatment-emergent SAEs	n (%)	1 (7.1)	0
Number of subjects discontinued due to TEAEs	n (%)	0	0
Number of subjects with AEs leading to death	n (%)	0	0

Abbreviations: N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

Note: Treatment-emergent adverse events included adverse events that began after the first dose of study drug until 30 days after the last dose.

Note: Treatment-related TEAEs were defined as TEAEs that had an investigator-defined relationship to study drug of “Definite,” “Probable,” or “Possible.”

Note: Percentages were based on the number of subjects in the safety population.

[a] Subjects were counted only once within each system organ class and preferred term at the maximum intensity

Source：CTD Module 2.7.4.10 Appendix 1, Table 14.1.1, Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.9 and Appendix 2, Table 14.1.1, Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.9

5.2.2 比較的よく見られる有害事象

全体で 10%以上の被験者に発現した TEAE を表 2.5.5.2.2−1 に示した。

SOC 別では「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く（76.2%）、ついで「胃腸障害」に属する事象（23.8%）、「神経系障害」に属する事象（23.8%）が多く発現した。

各年齢部分集団（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）で 2 例以上の被験者に発現した有害事象を表 2.5.5.2.2−2 に示した。

12 歳以上 16 歳未満の被験者では、SOC 別で「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く（64.3%）、ついで「神経系障害」に属する事象（28.6%）、「筋骨格系および結合組織障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「皮膚および皮下組織障害」に属する事象（各 21.4%）が多く発現した。PT 別では、上気道感染が最も多く（35.7%）、ついでインフルエンザ、頭痛、背部痛、上咽頭炎及び発疹（各 14.3%）が報告された。

16 歳以上 18 歳未満の被験者では、SOC 別で「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く（100%）、ついで「胃腸障害」に属する事象（42.9%）が報告された。PT 別では、レンサ球菌性咽頭炎が最も多く（28.6%）発現し、その他の事象はいずれも 1 例（14.3%）に発現した。

表 2.5.5.2.2−1　10%以上の被験者に発現した TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Subjects	Number of Events
Number of subjects with TEAEs	20 (95.2)	89
胃腸障害	5 (23.8)	7
感染症および寄生虫症	16 (76.2)	32
インフルエンザ	3 (14.3)	4
上咽頭炎	3 (14.3)	4
上気道感染	6 (28.6)	8
傷害、中毒および処置合併症	3 (14.3)	3
臨床検査	3 (14.3)	6
筋骨格系および結合組織障害	4 (19.0)	6
背部痛	3 (14.3)	4
神経系障害	5 (23.8)	9
頭痛	3 (14.3)	4
精神障害	3 (14.3)	6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (14.3)	4
皮膚および皮下組織障害	3 (14.3)	4

Abbreviations: N=total number of subjects; n=number of subjects in category indicated; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events were coded using MedDRA version 21.0.
Note: Treatment-emergent adverse events include adverse events that began after the first dose of study drug until 30 days after the last dose. Subjects were counted only once within each system organ class (SOC) and preferred term (PT). TEAEs are presented alphabetically by SOC and PT.
Note: Percentages were based on the number of subjects in the safety population.
Source：AT1001-020 CSR Table 14.3.1.2

表 2.5.5.2.2−2　各年齢部分集団で 2 例以上の被験者に発現した TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	12 - < 16 years		16 - < 18 years	
	Number of Subjects (N = 14) n (%)	Number of Events n	Number of Subjects (N = 7) n (%)	Number of Events n
Number of subjects with TEAEs	13 (92.9)	50	7 (100)	39
耳および迷路障害	0	0	2 (28.6)	2
胃腸障害	2 (14.3)	3	3 (42.9)	4
感染症および寄生虫症	9 (64.3)	16	7 (100)	16
インフルエンザ	2 (14.3)	3	1 (14.3)	1
上咽頭炎	2 (14.3)	2	1 (14.3)	2
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	2 (28.6)	2
上気道感染	5 (35.7)	6	1 (14.3)	2
傷害、中毒および処置合併症	2 (14.3)	2	1 (14.3)	1
臨床検査	2 (14.3)	2	1 (14.3)	4
筋骨格系および結合組織障害	3 (21.4)	5	1 (14.3)	1
背部痛	2 (14.3)	3	1 (14.3)	1
神経系障害	4 (28.6)	7	1 (14.3)	2
頭痛	2 (14.3)	3	1 (14.3)	1
精神障害	2 (14.3)	4	1 (14.3)	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (21.4)	4	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (21.4)	4	0	0
発疹	2 (14.3)	2	0	0

Abbreviations: N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events were coded using MedDRA version 21.0.
Note: Treatment-emergent adverse events included adverse events that began after the first dose of study drug until 30 days after the last dose. Subjects were counted only once within each system organ class (SOC) and preferred term (PT). TEAEs are presented alphabetically by SOC and PT.
Note: Percentages were based on the number of subjects in the safety population.
Source：CTD Module 2.7.4.10 Appendix 1, Table 14.3.1.2 and Appendix 2, Table 14.3.1.2

5.2.3　重症度別有害事象の発現状況

重症度別では、中等度の TEAE が 5 例に 13 件、重度の TEAE が 2 例に 3 件発現した（AT1001-020 CSR Table 14.3.1.9）。また、12 歳以上 16 歳未満の被験者では 3 例に 10 件、16 歳以上 18 歳未満の被験者では 2 例に 3 件の中等度の TEAE が発現した。重度の TEAE として、いずれも 12 歳以上 16 歳未満の被験者 1 例に H1N1 インフルエンザ及び錯感覚が各 1 件発現し、他の 1 例にうつ病が 1 件発現した。いずれの事象も治験責任医師により治験薬との因果関係は否定され、治験薬投与は継続された（AT1001-020 CSR Listing 16.2.7.1）。16 歳以上 18 歳未満の被験者には重度の TEAE は発現しなかった。

5.2.4　因果関係が否定できない有害事象の発現状況

因果関係が否定できない TEAE の発現状況を表 2.5.5.2.4−1 に示した。

本試験では 5 例に 11 件の因果関係が否定できない TEAE が発現した。

12 歳以上 16 歳未満の被験者では、因果関係が否定できない TEAE が 3 例に 3 件発現した。PT 別では、四肢痛、頭痛、薬疹が各 1 例に 1 件発現した。

16 歳以上 18 歳未満の被験者では、因果関係が否定できない TEAE が 2 例に 8 件発現した。1 例に上腹部痛、嘔吐、頭痛、錯感覚が各 1 件発現し、他の 1 例にアラニンアミノトランスフェ

ラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加が各 1 件発現した（CTD Module 2.7.4.10 Appendix 1, Table 14.3.1.4 及び Appendix 2, Table 14.3.1.4）。

表 2.5.5.2.4−1　因果関係が否定できない TEAE の発現状況（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Subjects	Number of Events
Number of subjects with related TEAEs	5 (23.8)	11
胃腸障害	1 (4.8)	2
上腹部痛	1 (4.8)	1
嘔吐	1 (4.8)	1
臨床検査	1 (4.8)	4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.8)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.8)	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (4.8)	1
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (4.8)	1
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.8)	1
四肢痛	1 (4.8)	1
神経系障害	2 (9.5)	3
頭痛	2 (9.5)	2
錯感覚	1 (4.8)	1
皮膚および皮下組織障害	1 (4.8)	1
薬疹	1 (4.8)	1

Abbreviations: N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events were coded using MedDRA version 21.0.
Note: Treatment-emergent adverse events included adverse events that began after the first dose of study drug until 30 days after the last dose. Subjects were counted only once within each system organ class (SOC) and preferred term (PT). TEAEs are presented alphabetically by SOC and PT.
Note: Treatment-related AEs were defined as TEAEs that had an investigator-defined relationship to study drug of “Definite,” “Probable,” or “Possible.”
Note: Percentages were based on the number of subjects in the safety population.
Source：AT1001-020 CSR Table 14.3.1.4

5.2.5　死亡、その他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象

5.2.5.1　死亡

本試験では、死亡した被験者は認められなかった。

5.2.5.2　その他の重篤な有害事象

本試験では、その他の重篤な TEAE として自殺念慮が 1[redacted] 歳の被験者 1 例（4.8%）に 1 件発現した。当該事象は、女性被験者（[redacted]）に Day 15 に非重篤のうつ病の悪化により発現した事象であり、入院及び治験薬の休薬により Day 83 に回復した。当該被験者は本試験に組み入れられる 2 年以上前よりうつ病の既往歴を有していた。なお、本事象は治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された（AT1001-020 CSR Listing 16.2.7.2）。

5.2.5.3　中止に至った有害事象

本試験では、治験薬投与中止に至った TEAE は発現しなかった。

5.3　臨床検査値の評価

5.3.1　血液学的検査

試験期間中、血液学的検査値の平均値の変動はいずれも基準値の範囲内であった（AT1001-020 CSR Table 14.3.4.1.1.1.1）。また、年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）の血液学的検査値を CTD Module 2.7.4.10 Appendix 1, Table 14.3.4.1.1.1.1 及び Appendix 2, Table 14.3.4.1.1.1.1 に添付した。

5.3.1.1　ベースラインからの変動

血液学的検査値はベースラインからほとんど変動しなかったが、好酸球（白血球分画）、赤血球数、単球（白血球分画）、好中球（白血球分画）がベースラインの正常値から Month 12/ET に高値逸脱が 6 例、白血球数及びリンパ球（白血球分画）がベースラインの正常値から Month 12/ET に低値逸脱が 2 例に認められた。一方、ベースラインの低値又は高値から Month 12/ET に正常値回復が 12 例に認められた（全体集団：AT1001-020 CSR Table 14.3.4.1.1.2.1、年齢部分集団別［12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満］：CTD Module 2.7.4.10 Appendix 1, Table 14.3.4.1.1.2.1 及び Appendix 2, Table 14.3.4.1.1.2.1）。

5.3.1.2　臨床的に意味を持つ可能性のある異常

Month 12 に 2 例（[redacted] 及び [redacted]）で白血球数が低値に逸脱し、臨床的に意味を持つ可能性のある異常とされた。1 例（[redacted]）ではベースライン時、1 例（[redacted]）では Month 6 においても白血球数が低値に逸脱していた。また、1 例（[redacted]）では Month 6、1 例（[redacted]）ではベースライン時に赤血球数に臨床的に意味を持つ可能性のある異常が認められた（AT1001-020 CSR Table 14.3.4.1.1.3.1、Listing 16.2.8.1.1）。また、年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）の血液学的検査値の臨床的に意味を持つ可能性のある異常を CTD Module 2.7.4.10 Appendix 1, Table 14.3.4.1.1.3.1 及び Appendix 2, Table 14.3.4.1.1.3.1 に添付した。

Month 6 に 1 例（[redacted]）で赤血球数がベースラインから増加したが基準値の範囲内であり、Month 12 には赤血球数は減少した。1 例（[redacted]）ではベースライン時に赤血球数が高値であったが、治験薬投与後に減少した。

以上の臨床的に意味を持つ可能性のある異常はベースライン時及び治験薬投与開始後に認められたものであり、いずれも問題となる事象が発現していないことから、臨床的に意味のある異常とは考えられなかった。

5.3.2　血液生化学検査

本試験期間中、いずれの血液生化学検査値の平均値に意味のある変動は認められなかった（AT1001-020 CSR Table 14.3.4.1.2.1.1）。また、年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）の血液生化学検査値を CTD Module 2.7.4.10 Appendix 1, Table 14.3.4.1.2.1.1 及び Appendix 2, Table 14.3.4.1.2.1.1 に添付した。

5.3.2.1　ベースラインからの変動

血液生化学検査値はベースラインからほとんど変動しなかったが、アラニンアミノトランスフェラーゼ、クレアチンキナーゼ（CK）、クレアチニン、乳酸脱水素酵素（LDH）、リン酸、

カリウム、ナトリウム、尿酸がベースラインの正常値から Month 12/ET に高値逸脱が 16 例、クレアチニンがベースラインの正常値から Month 12/ET に低値逸脱が 1 例に認められた。一方、ベースラインの低値又は高値から Month 12/ET に正常値回復が 21 例に認められた（全体集団：AT1001-020 CSR Table 14.3.4.1.2.2.1、年齢部分集団別［12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満］：CTD Module 2.7.4.10 Appendix 1, Table 14.3.4.1.2.2.1 及び Appendix 2, Table 14.3.4.1.2.2.1）。

5.3.2.2　臨床的に意味を持つ可能性のある異常

試験期間中に認められた血液生化学検査値の臨床的に意味を持つ可能性のある異常を表 2.5.5.3.2.2−1 に示した。

試験期間中、血液生化学検査値に臨床的に意味を持つ可能性のある異常が散見されたが、いずれもファブリー病及び他の既往歴、急性の疾患に起因するものであった。Month 12 を含め複数回 γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）が高値に逸脱した被験者が 2 例、Month 12 に LDH が高値に逸脱した被験者が 1 例、Month 12 にリン酸が高値に逸脱した被験者が 1 例認められ、いずれも臨床的に意味を持つ可能性のある異常とされた（AT1001-020 CSR Listing 16.2.8.1.2）。

これらの異常が、ベースラインを含み試験期間中に散見されていることから、ファブリー病及びベースライン時の病状との関連以外に臨床的に意味はないと考えられた。

年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）の血液生化学検査値の臨床的に意味を持つ可能性のある異常を CTD Module 2.7.4.10 Appendix 1, Table 14.3.4.1.2.3.1 及び Appendix 2, Table 14.3.4.1.2.3.1 に添付した。

表 2.5.5.3.2.2−1　試験期間中に認められた血液生化学検査値の臨床的に意味を持つ可能性のある異常（安全性解析対象集団）

Analyte	Baseline n (%)	Month 3 n (%)	Month 6 n (%)	Month 12/ET n (%)
AST	0	1 (5.6)	0	0
CK	0	1 (5.6)	0	0
GGT	1 (4.8)	2 (11.1)	2 (12.5)	2 (10.5)
LDH	0	1 (5.6)	0	1 (5.3)
Phosphate	0	0	0	1 (5.3)
Urea	0	1 (5.6)	2 (12.5)	0

Abbreviations: AST = aspartate aminotransferase; CK = creatine kinase; GGT = gamma glutamyl transferase; LDH = lactate dehydrogenase
Source：AT1001-020 CSR Table 14.3.4.1.2.3.1

5.3.3　尿検査

尿中タンパクは CTD Module 2.5.4.1.2、尿中アルブミン値は CTD Module 2.5.4.1.3 参照のこと。

試験期間中、尿 pH 及び尿比重にベースラインから意味のある変動は認められなかった（AT1001-020 CSR Table 14.3.4.1.3.1.1）。なお、尿 pH 及び尿比重のベースラインからの変動は男女別及び ERT 治療歴の有無別で同様であった（AT1001-020 CSR Table 14.3.4.1.3.1.2）。

試験期間中のいずれの時点においても、顕微鏡検査を含むその他の尿検査パラメータに臨床的に意味のある所見は認められなかった（AT1001-020 CSR Table14.3.4.1.3.1.1 及び Table14.3.4.1.3.2.1）。

年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）の尿検査値を CTD Module 2.7.4.10 Appendix 1, Table 14.3.4.1.3.1.1、Table 14.3.4.1.3.2.1 及び Appendix 2, Table 14.3.4.1.3.1.1、Table 14.3.4.1.3.2.1 に添付した。

5.3.3.1 ベースラインからの変動

Month 12/ET において、尿検査値はベースラインからほとんど変動しなかったが、尿 pH、尿タンパク、尿比重パラメータの高値逸脱が、それぞれ 1 例、3 例、3 例に認められた。一方、ベースラインの高値から Month 12/ET に正常値回復が、尿潜血が 2 例、尿 pH が 1 例、尿比重が 1 例に認められた（AT1001-020 CSR Table 14.3.4.1.3.3.1）。また、年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）の尿検査値のベースラインからの変動を CTD Module 2.7.4.10 Appendix 1, Table 14.3.4.1.3.3.1 及び Appendix 2, Table 14.3.4.1.3.3.1 に添付した。

5.3.3.2 臨床的に意味を持つ可能性のある異常

尿検査値に臨床的に意味を持つ可能性のある異常は認められなかった。

5.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

5.4.1 バイタルサイン

試験期間中、バイタルサインはいずれも基準値の範囲内での変動であった（AT1001-020 CSR Table 14.3.4.2.1.1）。なお、バイタルサインの変動は男女別及び ERT 治療歴の有無別で同様であった（AT1001-020 CSR Table 14.3.4.2.1.2）。また、年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）のバイタルサインを CTD Module 2.7.4.10 Appendix 1, Table 14.3.4.2.1.1 及び Appendix 2, Table 14.3.4.2.1.1 に添付した。

拡張期血圧、収縮期血圧、心拍数、体重に臨床的に意味を持つ可能性のある異常が散見された（全体集団：AT1001-020 CSR Table 14.3.4.2.2.1、年齢部分集団別［12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満］：CTD Module 2.7.4.10 Appendix 1, Table 14.3.4.2.2.1 及び Appendix 2, Table 14.3.4.2.2.1）。Month 12/ET に認められた臨床的に意味を持つ可能性のある体重の変動は、いずれも青少年で一般的にみられる体重増加によるものと考えられた。1 例（[redacted]）で、治験薬投与開始後に臨床的に意味を持つ可能性のある体重の減少が認められたが、Month 12 には認められなかった（AT1001-020 CSR Listing 16.2.8.2.1）。

5.4.2 心電図

試験期間中、心電図に意味のある変化は認められず（AT1001-020 CSR Table 14.3.4.4.1.1）、男女別及び ERT 治療歴の有無別で同様であった（AT1001-020 CSR Table 14.3.4.4.1.2）。また、被験者全体、男女別及び ERT 治療歴の有無別において臨床的に意味を持つ可能性のある異常は認められなかった（AT1001-020 CSR Table 14.3.4.4.2.1、Table 14.3.4.4.2.2）。また、年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）の心電図を CTD Module 2.7.4.10 Appendix 1, Table 14.3.4.4.1.1 及び Appendix 2, Table 14.3.4.4.1.1 に添付した。

5.4.3 身体的所見

全般的に身体的所見は少なく、特記すべきものはなかった（AT1001-020 CSR Table 14.3.4.5.1.1、Table 14.3.4.5.2.1）。また、年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）の身体的所見を CTD Module 2.7.4.10 Appendix 1, Table 14.3.4.5.1.1, Table 14.3.4.5.2.1 及び Appendix 2, Table 14.3.4.5.1.1, Table 14.3.4.5.2.1 に添付した。

試験期間中に散発的に認められた臨床的に意味のある所見は、主に急性疾患に関連するものであった（喘鳴、咽頭紅斑、鼻炎等）。その他、1 例で Month 9 及び 12 に胸椎後彎症、1 例で

Month 12 に変色を伴う足部腫脹、1 例で Month 1 に体位性めまい、1 例で Month 6 に陰部に嚢胞性丘疹及び Month 12 に手の変色が認められた（AT1001-020 CSR Listing 16.2.8.2.3.1、16.2.8.2.3.2）。

5.4.4　タナー段階

試験期間中に顕著な性成熟は認められなかった（AT1001-020 CSR Table 14.3.4.6.1、Listing 16.2.8.2.4）。また、年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）のタナー段階を CTD Module 2.7.4.10 Appendix 1, Table 14.3.4.6.1 及び Appendix 2, Table 14.3.4.6.1 に添付した。

5.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.5.1　内因性要因

5.5.1.1　年齢

AT1001-020 試験の結果、小児ファブリー病患者に本剤 150 mg を隔日投与したときの年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）で有害事象の発現状況、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見等は同様であり、12 歳以上 16 歳未満の被験者及び 16 歳以上 18 歳未満の被験者で安全性プロファイルに差は認められなかった。

また、AT1001-020 試験における安全性プロファイルと成人ファブリー病患者に本剤 150 mg を隔日投与したときの安全性プロファイル（初回申請資料 CTD Module 2.7.4）に明らかな違いは認められなかった。また、小児ファブリー病患者に本剤を投与したときに、新たな又は予期しない安全性の知見は認められなかった。

以上の結果から、小児ファブリー病患者に本剤 150 mg を隔日投与したとき、12 歳以上 16 歳未満及び 16 歳以上 18 歳未満のいずれにおいても成人と同様の安全性が確認された。

5.5.1.2　人種

AT1001-020 試験には日本人の小児ファブリー病患者は組み入れられなかった。

成人ファブリー病患者を対象とした AT1001-012 試験では、TEAE の発現頻度は日本人被験者と外国人の集団と比較して大きく異なることはなく、日本人集団と外国人集団との間になんらかの傾向は認められなかった（初回申請資料 CTD Module 2.7.4.5.1.3）。

以上の結果から、本剤 150 mg を隔日投与したときの安全性プロファイルに明らかな人種差は認められず、日本人の小児ファブリー病患者に対しても同様と考えられる。

5.5.2　外因性要因

ERT による治療歴を有する成人ファブリー病患者を対象とした AT1001-012 試験及び ERT による治療歴のない成人ファブリー病患者を対象とした AT1001-011 試験における安全性プロファイルを比較したところ、ERT による治療歴の有無により被験者間で TEAE 発現状況に明らかな安全性上の傾向は認められなかった（初回申請資料 CTD Module 2.7.4.5.2）。

AT1001-020 試験には ERT による治療歴を有する小児ファブリー病患者及び ERT による治療歴のない小児ファブリー病患者が組み入れられ、いずれの小児ファブリー病患者においても安全性が確認された。

5.5.3　薬物相互作用

ミガーラスタットは他の薬剤との薬物相互作用が起こりにくいことが明らかになっている（初回申請資料 CTD Module 2.7.4.5.3）。

5.5.4　妊娠及び授乳時の使用

成人を対象とした試験で、本剤が妊娠例及びパートナーの妊娠例 6 例に投与されたが、申請時に胎児及び被験者への影響は認められなかった（初回申請資料 CTD Module 2.7.4.5.4）。動物実験の結果では直接又は間接的な影響を示さなかった。動物試験では発生毒性（ウサギ）は母体毒性用量でのみ認められた。

ミガーラスタットの乳汁移行については不明であるが、授乳ラットでの試験では乳汁中にミガーラスタットが検出された。したがって、授乳児に対する本剤曝露のリスクは否定できない。

5.5.5　過量投与

過量投与の場合、一般的な支持療法を行うべきである。成人に 1250 mg 又は 2000 mg までの用量を投与したとき、最も頻繁に報告された TEAE はそれぞれ頭痛及び浮動性めまいであった（初回申請資料 CTD Module 2.7.4.5.5）。

5.5.6　薬物乱用

これまでに収集した臨床データに、本剤の薬物乱用に関する利用可能な情報はない。

5.5.7　離脱症状及び反跳現象

これまでに収集した臨床データに、本剤の離脱症状や反跳現象に関する利用可能な情報はない。

5.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤は自動車運転及び機械操作に関する能力に影響せず、精神機能の障害作用も示さなかった。

5.6　市販後データ

5.6.1　承認状況

本剤は 2016 年 5 月 26 日に EU で初めてファブリー病を適応に Galafold®の商品名で承認されて以来、日本を含む 43 ヵ国で承認され、33 ヵ国で販売されている。

5.6.2　製造販売後使用経験における累積の患者曝露状況

製造販売後使用経験における累積の患者曝露状況を表 2.5.5.6.2-1 に示した。

患者の曝露量を推定するために、期間中の本剤の販売カプセル数からミリグラム（mg）に換算した。販売された本剤の mg 数を合計して総 mg 数とし、これを 1 日平均投与量で除して患者の治療日数（PTD）を算出し、PTD の合計数を 365.25 で除して患者年の合計数を算出した。

本剤の全世界における製造販売後の曝露量は、累積（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で [redacted] 患者年と推定された。

表 2.5.5.6.2-1　製造販売後使用経験における累積の患者曝露状況

Country	Cumulative Exposure		
	No. of units Sold	Patient Treatment Days	Patient Treatment Years
USA	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Europe			
Asia			
ROW			
Total			

Abbreviations: ROW = rest of the world
Source：Migalastat [redacted]th Periodic Safety Update Report Table 5

5.6.3　製造販売後使用経験で報告された累積の重篤な副作用及び非重篤な副作用発生件数

製造販売後の重篤及び非重篤な副作用の累積（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を CTD Module 2.7.4.10 の表 2.7.4.10-2 に示す。

本項に示す重篤及び非重篤な副作用の情報は様々な自発報告（医療従事者、患者、文献、規制当局より提供）に加え、非介入試験、患者支援プログラム、市場調査プログラムから得られたものである。

Amicus Therapeutics 社が自発報告された製造販売後の副作用の累積（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）は 1385 件で、そのうち重篤な副作用が 245 件、非重篤な副作用が 1140 件であった。

累積で 100 件以上報告された副作用の SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」が最も多く 232 件であり、次いで、「傷害、中毒および処置合併症」が 191 件、「胃腸障害」が 157 件、「神経系障害」が 154 件であった。PT 別で 30 件以上報告された副作用は、製品投与の欠落の問題が最も多く 86 件、次いで、頭痛が 60 件、疲労が 44 件、適応外使用が 33 件であった。

脳血管発作の 8 件中 6 件では、脳卒中の既往歴、ファブリー病関連の心血管系の基礎疾患、他の併用薬等の交絡因子が認められた。他の 2 件については、包括的な医学的評価を行うための情報が非常に限られていた。全体として、事象発現と本剤投与との間に明確な時間的な関連性は認められなかった。ファブリー病は多臓器に影響を及ぼし、特に後期では心臓、腎臓、神経系の障害が亢進するため、罹患率及び死亡率が高いことに注意する必要がある。

同様に、死亡の 5 件についても包括的な医学的評価を行うための情報が非常に限られていた。これらの患者では明確な死因は報告されていない。ただし、3 件では「前立腺癌」、「本剤治療開始前のファブリー関連の重大な疾病」、「進行性腎疾患（透析が必要）及び心疾患の既往歴」等、交絡・寄与する併存因子の存在が認められた。

このように、これらの事象には交絡因子が認められるため、本剤との因果関係を立証することはできなかった。

非介入製造販売後試験、患者支援プログラム及び市場調査からの報告（Solicited source）から得られた重篤な副作用は累積（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で 103 件であった。10 件以上報告された重篤な副作用の SOC は、「神経系障害」が最も多く 18 件、次いで、「心臓障害」が 14 件、「外科および内科処置」が 12 件であった。PT 別では、末梢性ニューロパチー、一過性脳虚血発作、頭痛が最も多く各 3 件報告された。

本邦で実施中の使用成績調査（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）において、安全性解析対象症例[redacted] 例での副作用発現割合は 41.46%（[redacted] 例）であった。複数例に発現した副作用は頭痛 24.39%（[redacted] 例）及び悪心 4.88%（[redacted] 例）であり、その他の副作用は、[redacted]発現した。なお、重篤な副作用の報告はなかった。

5.7　安全性に関する結論

AT1001-020 試験では死亡及び治験薬投与中止に至った TEAE は発現しなかった。一方、うつ病の既往歴を有する 1 例にその他の重篤な有害事象として自殺念慮が発現したが、治験薬との因果関係は否定された。発現した有害事象の多くは重症度が軽度であり、因果関係が否定できない重度の TEAE は発現しなかった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE が 5 例に 11 件発現したが、これらの事象により治験薬投与は変更されなかった。試験期間を通じて、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体的所見、タナーステージに臨床的に意味のある変動は認められなかった。

以上のことから、12 歳以上 18 歳未満のファブリー病患者に本剤 150 mg の隔日投与で 1 年間（12 ヵ月）投与したときの、安全性及び忍容性が確認された。これらの結果は、成人における本剤の安全性プロファイルと一致しており、小児において新たな又は予期しない安全性の知見は認められなかった。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　治療の背景

6.1.1　疾患又は症状

ファブリー病は、男女共に発症する進行性の X 染色体連鎖のライソゾーム病で、その有病率は全世界で 40000～117000 人に 1 人と推定される希少疾患である。ファブリー病の原因は α-Gal A の欠損である。体内の α-Gal A の活性が *GLA* の変異により全くない又は不十分になると、スフィンゴ糖脂質である GL-3 及び lyso-Gb_3 が蓄積する。これらの疾患性基質が蓄積すると、腎不全、心筋症、消化器症状、脳血管イベント及び早期死亡を含む、ファブリー病の症状や致死的な続発症を呈する。ファブリー病の定義は国内外で整合している。国内での推定患者数は 1,658（±264.8）例と報告されている（Koto, Sakai et al. 2021）。ファブリー病の詳細は CTD Module 2.5.1.1 に示す。

6.1.2　現行の治療

2001 年以降、成人及び小児ファブリー病は ERT（アガルシダーゼ ベータ、アガルシダーゼ アルファ）による治療を受けており、基質の減少が認められる。アガルシダーゼ ベータは臨床上のベネフィットのサロゲートマーカーである血漿及び様々な細胞中の GL-3 減少を示した（Eng, Banikazemi et al. 2001、Eng, Guffon 2001、Desnick, Brady et al. 2003 and Banikazemi, Bultas et al. 2007）。ERT を受けた小児患者で GL-3 減少及び腎病変の改善が認められ、その改善は用量との関連性が示された（Tondel, Bostad et al. 2008、Tondel, Kanai et al. 2015）。また、投与量の減少に伴う再蓄積が認められた（Skrunes, Tondel et al. 2017）。ERT 開始後 3 ヵ月では、男性患者では血漿中 lyso-Gb_3 値は低下し、女性患者では血漿中 lyso-Gb_3 値は低下又は安定的に推移した（van Breemen, Rombach et al. 2011）。

ERT は、酵素製剤を点滴で補充することにより、蓄積した GL-3 を分解させる治療法である。すべてのファブリー病患者に対して有効であるが、隔週投与が必要なこと、酵素製剤に対する抗体が産生された場合はアレルギー症状を発症し、中和抗体により ERT の効果が減弱する。また、多くの患者で疼痛、消化器症状（悪心、嘔吐、下痢、腹部痛）、発熱／紅潮、倦怠感等の症状が発現することがある。このような ERT の欠点を補う新たな治療法として、薬理学的シャペロン療法として本剤が開発され、本邦では、ミガーラスタットに反応性のある *GLA* 変異を有する 16 歳以上のファブリー病に対して 2018 年 3 月に承認された。

一方、16 歳未満のファブリー病患者にとっては生涯にわたる ERT の施行が唯一の治療選択肢であり、前述のとおり ERT による治療に限界があることから、新たな治療オプションが必要とされている。

6.2　ベネフィット

日本人を含む ERT 施行中の成人ファブリー病患者を対象とした AT1001-012 試験の結果、本剤 150 mg 隔日投与により、腎機能に関しては ERT と同様の効果が認められ、心機能に関しては LVMi が有意に減少し、血漿中 lyso-Gb_3 値は低値で推移した（初回申請資料 CTD Module 2.7.3.2.1）。また、ERT 治療歴がない成人ファブリー病患者を対象とした AT1001-011 試験の結果、本剤 150 mg 隔日投与により、腎間質毛細血管 GL-3 封入体数及び血漿中 lyso-Gb_3 値が有意

に減少し、いずれも低値で推移した。eGFR の検討結果より腎機能も安定的に推移した。このように、本剤 150 mg 隔日投与により ERT 治療歴の有無にかかわらず有効性が確認されている（初回申請資料 CTD Module 2.7.3.2.2）。

AT1001-012 試験の結果、本剤が投与された日本人被験者では、全体集団と同様に腎機能、心機能、PD に安定した有効性が確認された。

PK 解析の結果、青少年患者における曝露量は成人と類似していることが示された。また、外国人の小児ファブリー病患者を対象とした AT1001-020 試験の結果、本剤 150 mg を隔日投与された被験者では、腎機能、心機能、PD に安定した有効性が確認され、PRO において、疼痛スコアに軽度の改善が認められた。さらに、成人と同様に、ERT 治療歴にかかわらず有効性が確認され、年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）でも同様の有効性が確認された。

以上のことから、本剤 150 mg 隔日投与は、ERT 治療歴の有無にかかわらず、12 歳以上の日本人小児ファブリー病患者に対しても腎機能、心機能、PD に安定した有効性が期待できる。

現在、小児ファブリー病患者に対し利用可能な治療法は、アガルシダーゼ アルファ及びアガルシダーゼ ベータによる ERT のみである。ERT は有効な治療法である一方、隔週での点滴静脈内投与が必要となるため、特に学齢期の小児患者にとっては治療実施上の負担となり得る。また、ERT に対するアレルギー反応により治療継続に支障を来たす場合もある。本剤は経口で投与可能な薬剤であり、小児患者における治療負担を軽減しうる治療オプションである。さらに、本剤は低分子薬であることから ERT で認められるようなアレルギー反応を惹起しにくく、そのため ERT に対しアレルギー反応を示した患者においても使用可能である。したがって、本剤は日本人小児ファブリー病患者に対する有効で有益な治療オプションであると考えられる。

6.3　リスク

AT1001-020 試験では死亡及び治験薬投与中止に至った TEAE は発現しなかった。うつ病の既往歴を有する 1 例にその他の重篤な有害事象として自殺念慮が発現したが、治験薬との因果関係は否定された。発現した有害事象の多くは重症度が軽度であり、因果関係が否定できない重度の TEAE は発現しなかった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE が 5 例に 11 件発現したが、これらの事象により治験薬投与の休薬・中止はなかった。試験期間を通じて、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体的所見、タナー段階に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

以上のことから、12 歳以上 18 歳未満のファブリー病患者に本剤 150 mg の隔日投与で 1 年間（12 ヵ月）投与したときの、安全性及び忍容性が確認された。これらの結果は、成人における本剤の安全性プロファイルと一致しており、小児において新たな又は予期しない安全性の知見は認められなかった。

6.4　ベネフィット・リスク評価

AT1001-020 試験では、ミガーラスタットに反応性のある *GLA* 変異を有する 19 例の被験者が本剤の 1 年間投与を完了した。

有効性評価項目のベースラインからの変化より、腎機能、心機能、PD の安定化が確認された。また、PRO においては疼痛スコアに軽度の改善が認められた。

本剤を 1 年間（12 ヵ月）投与したときの安全性及び忍容性が確認され、成人における本剤の安全性プロファイルと一致していた。AT1001-020 試験では、19 例の被験者が試験を完了し、そのうち 16 例が長期投与試験に移行した。うつ病の既往歴を有する 1 例で重篤な有害事象として自殺念慮が報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。発現した有害事象の多くは重症度が軽度であり、治験責任医師により因果関係が否定された。試験期間を通じて、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体的所見、タナー段階に臨床的に意味のある変動は認められなかった。また、新たな又は予期しない安全性の知見は認められなかった。

12 歳以上 16 歳未満で体重 45 kg 以上のファブリー病患者 20 例の PK データを用いたモデリングシミュレーション結果から、本剤 150 mg を隔日経口投与したときの曝露量は成人と同様であることが示唆された。また、シミュレーションの結果、当初提案された体重に基づく投与方法が小児患者に適切であり、体重を考慮する限り、年齢に基づいて用量を調節する理由はないことが示唆された。

12 歳以上 16 歳未満で体重 45 kg 未満の小児ファブリー病患者に本剤 150 mg を隔日投与した場合の曝露量をシミュレートした結果、定常状態での C_{max} の予測値中央値は 1900 ng/mL であった。これは 12 歳以上 16 歳未満で体重 45 kg 以上の小児ファブリー病患者における C_{max} の予測値中央値（1430 ng/mL）を上回っているものの、良好な臨床反応と有効性の改善との関連が確認されている成人ファブリー病患者で報告された C_{max} の範囲（503～2538 ng/mL）に十分収まっており、臨床的に重要な差ではないと考えられる。また、FAB-CL-205 試験において成人患者に本剤 500 mg を投与した際の C_{max}（中央値 : 3900 ng/mL）と比較すると十分に低い。FAB-CL-205 試験で認められた安全性プロファイルは、既承認の投与レジメンで成人に投与したものと類似していたことから、体重 45 kg 未満の青年患者における曝露量の増加が安全性上の懸念をもたらす可能性は低いと考えられる。なお、C_{min} についても 12 歳以上 16 歳未満かつ体重 45 kg 以上の患者と大きな差は認められていない。

また、データは限られるものの第 III 相試験及び製造販売後調査等に登録された 16 歳以上かつ体重 45 kg 未満の患者において得られた eGFR 及び lyso-Gb_3 データからも、本剤の有効性は示唆されている。したがって、12 歳以上 16 歳未満かつ体重 45 kg 未満の患者と体重 45 kg 以上の成人及び青少年では、本剤の安全性及び有効性に差異はないと考えられる。

以上のことから、成人及び 12 歳以上の小児ファブリー病患者に対する本剤 150 mg の隔日経口投与は、全般的に良好なベネフィット - リスクプロファイルを有するものと考えられる。

7 参考文献

Aerts, Kallemeijn et al. 2011

Aerts, J., W. Kallemeijn, W. Wegdam, M. Joao Ferraz, M. van Breemen, N. Dekker, G. Kramer, B. Poorthuis, J. Groener, J. Cox-Brinkman, S. Rombach, C. Hollak, G. Linthorst, M. Witte, H. Gold, G. van der Marel, H. Overkleeft and R. Boot (2011). "Biomarkers in the diagnosis of lysosomal storage disorders: proteins, lipids, and inhibodies." Journal of Inherited Metabolic Disease 34(3): 605-619.

Allen, Cosgrave et al. 2010

Allen, L. E., E. M. Cosgrave, J. P. Kersey and U. Ramaswami (2010). "Fabry disease in children: correlation between ocular manifestations, genotype and systemic clinical severity." Br J Ophthalmol 94(12): 1602-1605.

Auray-Blais, Blais et al. 2015

Auray-Blais, C., C. M. Blais, U. Ramaswami, M. Boutin, D. P. Germain, S. Dyack, O. Bodamer, G. Pintos-Morell, J. T. Clarke, D. G. Bichet, D. G. Warnock, L. Echevarria, M. L. West and P. Lavoie (2015). "Urinary biomarker investigation in children with Fabry disease using tandem mass spectrometry." Clin Chim Acta 438: 195-204.

Bai, Burckart et al. 2016

Bai, J. P. F., G. J. Burckart and A. E. Mulberg (2016). "Literature Review of Gastrointestinal Physiology in the Elderly, in Paediatric Patients, and in Patients with Gastrointestinal Diseases." J Pharm Sci 105(2): 476-483.

Banikazemi, Bultas et al. 2007

Banikazemi, M., J. Bultas, S. Waldek, W. R. Wilcox, C. B. Whitley, M. McDonald, R. Finkel, S. Packman, D. G. Bichet, D. G. Warnock and R. J. Desnick (2007). "Agalsidase-β therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial." Ann Intern Med. 146(2): 77-86. Epub 2006 Dec 2018.

Desnick, Brady et al. 2003

Desnick, R. J., R. Brady, J. Barranger, A. J. Collins, D. P. Germain, M. Goldman, G. Grabowski, S. Packman and W. R. Wilcox (2003). "Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy." Ann Intern Med. 138(4): 338-346.

Eikrem, Skrunes et al. 2017

Eikrem, O., R. Skrunes, C. Tondel, S. Leh, G. Houge, E. Svarstad and H. P. Marti (2017). "Pathomechanisms of renal Fabry disease." Cell Tissue Res 369(1): 53-62.

Eng, Banikazemi et al. 2001

Eng, C. M., M. Banikazemi, R. E. Gordon, M. Goldman, R. Phelps, L. Kim, A. Gass, J. Winston, S. Dikman, J. T. Fallon, S. Brodie, C. B. Stacy, D. Mehta, R. Parsons, K. Norton, M. O'Callaghan and R. J. Desnick (2001). "A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies." Am. J. Hum. Genet. 68(3): 711-722.

Eng Guffon et al. 2001

Eng, C. M., N. Guffon, W. R. Wilcox, D. P. Germain, P. Lee, S. Waldek, L. Caplan, G. E. Linthorst and R. J. Desnick (2001). "Safety and efficacy of recombinant human α-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease." N Engl J Med 345(1): 9-16.

Germain 2010

Germain, D. (2010). "Fabry disease." Orphanet Journal of Rare Diseases 5(1): 30.

Havranek, Linhart et al. 2013

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

Hopkin, Bissler et al. 2008

Hopkin, R. J., J. Bissler, M. Banikazemi, L. Clarke, C. M. Eng, D. P. Germain, R. Lemay, A. Tylki-Szymanska and W. R. Wilcox (2008). "Characterization of Fabry Disease in 352 Paediatric Patients in the Fabry Registry." Pediatr Res 64(5): 550-555.

Hopkin, Feldt-Rasmussen et al. 2016

Hopkin, R., U. Feldt-Rasmussen, A. M. Martins, A. Ortiz, F. Weidemann, R. Lemay and W. R. Wilcox (2016). "Improvement of Fabry disease related gastrointestinal symptoms in a significant proportion of female patients treated with agalsidase beta." Molecular Genetics and Metabolism 117(2): S57-S58.

Kearns, Abdel-Rahman et al. 2003

Kearns, G. L., S. M. Abdel-Rahman, S. W. Alander, D. L. Blowey, J. S. Leeder and R. E. Kauffman (2003). "Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children." New England Journal of Medicine 349(12): 1157-1167.

Koto, Sakai et al. 2021

Koto Y, Sakai N, Lee Y, Kakee N, Matsuda J, Tsuboi K, Shimozawa N, Okuyama T, Nakamura K, Narita A, Kobayashi H, Uehara R, Nakamura Y, Kato K and Eto Y (2021). "Prevalence of patients with lysosomal storage disorders and peroxisomal disorders: A nationwide survey in Japan." Mol Genet Metab 133(3): 277-288.

Laney, Bennett et al. 2013

Laney, D., R. Bennett, V. Clarke, A. Fox, R. Hopkin, J. Johnson, E. O'Rourke, K. Sims and G. Walter (2013). "Fabry Disease Practice Guidelines: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors." Journal of Genetic Counseling 22(5): 555-564.

Laney, White et al. 2015

Laney, D. A., A. L. White, M. Holida, V. Clarke, S. Lipinski, L. Berry, K. May and K. Long (2015). "Comparison of clinical practice guidelines and actual clinical practice in Fabry disease diagnosis." Molecular Genetics and Metabolism 114(2): S68.

Liao, Huang et al. 2013

Liao, H.-C., Y.-H. Huang, Y.-J. Chen, S.-M. Kao, H.-Y. Lin, C.-K. Huang, H.-C. Liu, T.-R. Hsu, S.-P. Lin, C.-F. Yang, C. S. J. Fann, P.-C. Chiu, K.-S. Hsieh, Y.-C. Fu, Y.-Y. Ke, C.-Y. Lin, F.-J. Tsai, C.-H. Wang, M.-C. Chao, W.-C. Yu, C.-C. Chiang and D.-M. Niu (2013). "Plasma globotriaosylsphingosine (lysoGb$_3$)

could be a biomarker for Fabry disease with a Chinese hotspot late-onset mutation (IVS4 + 919G>A)." Clinica Chimica Acta 426(0): 114-120.

Niemann, Rolfs et al. 2014

Niemann, M., A. Rolfs, S. Störk, B. Bijnens, F. Breunig, M. Beer, G. Ertl, C. Wanner and F. Weidemann (2014). "Gene Mutations Versus Clinically Relevant Phenotypes-Lyso-Gb_3 Defines Fabry Disease." Circulation: Cardiovascular Genetics 7(1): 8-16.

Ortiz, Germain et al. 2018

Ortiz, A., D. P. Germain, R. J. Desnick, J. Politei, M. Mauer, A. Burlina, C. Eng, R. J. Hopkin, D. Laney, A. Linhart, S. Waldek, E. Wallace, F. Weidemann and W. R. Wilcox (2018). "Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients." Molecular Genetics and Metabolism 123(4): 416-427.

Ramaswami, Whybra et al. 2006

Ramaswami, U., C. Whybra, R. Parini, G. Pintos-Morell, A. Mehta, G. Sunder-Plassmann, U. Widmer, M. Beck and I. On Behalf Of The Fos European (2006). "Clinical manifestations of Fabry disease in children: Data from the Fabry Outcome Survey." Acta Pædiatrica 95(1): 86-92.

Rombach, Dekker et al. 2010

Rombach, S. M., N. Dekker, M. G. Bouwman, G. E. Linthorst, A. H. Zwinderman, F. A. Wijburg, S. Kuiper, M. A. vd Bergh Weerman, J. E. M. Groener, B. J. Poorthuis, C. E. M. Hollak and J. M. F. G. Aerts (2010). "Plasma globotriaosylsphingosine: Diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease." Biochimica et Biophysica Acta 1802(9): 741-748.

Rombach, Aerts et al. 2012

Rombach, S. M., J. M. F. G. Aerts, B. J. H. M. Poorthuis, J. E. M. Groener, W. Donker-Koopman, E. Hendriks, M. Mirzaian, S. Kuiper, F. A. Wijburg, C. E. M. Hollak and G. E. Linthorst (2012). "Long-Term Effect of Antibodies against Infused Alpha-Galactosidase A in Fabry Disease on Plasma and Urinary (lyso)Gb_3 Reduction and Treatment Outcome." PLoS ONE 7(10): e47805.

Rombach, van den Bogaard et al. 2012

Rombach, S. M., B. van den Bogaard, E. de Groot, J. E. M. Groener, B. J. Poorthuis, G. E. Linthorst, B.-J. H. van den Born, C. E. M. Hollak and J. M. F. G. Aerts (2012). "Vascular Aspects of Fabry Disease in Relation to Clinical Manifestations and Elevations in Plasma Globotriaosylsphingosine." Hypertension 60(4): 998-1005.

Schiffmann and Ries 2016

Schiffmann, R. and M. Ries (2016). "Fabry Disease: A Disorder of Childhood Onset." Paediatric Neurol 64: 10-20.

Schwartz, Munoz et al. 2009

Schwartz G. J., Munoz A., Schneider M. F., Mak R.H., Kaskel F., Warady B. A. and Furth S. L. (2009). "New Equations to Estimate GFR in Children with CKD" J Am Soc Nephrol 20: 629-637.

Skrunes, Tondel et al. 2017

Skrunes, R., C. Tondel, S. Leh, K. K. Larsen, G. Houge, E. S. Davidsen, C. Hollak, A. B. P. van

Kuilenburg, F. M. Vaz and E. Svarstad (2017). "Long-Term Dose-Dependent Agalsidase Effects on Kidney Histology in Fabry Disease." Clin J Am Soc Nephrol.

Tondel, Bostad et al. 2008

Tondel, C., L. Bostad, A. Hirth and E. Svarstad (2008). "Renal Biopsy Findings in Children and Adolescents With Fabry Disease and Minimal Albuminuria." American Journal of Kidney Diseases 51(5): 767-776.

Tondel, Kanai et al. 2015

Tondel, C., T. Kanai, K. K. Larsen, S. Ito, J. M. Politei, D. G. Warnock and E. Svarstad (2015). "Foot process effacement is an early marker of nephropathy in young classic Fabry patients without albuminuria." Nephron 129(1): 16-21.

van Breemen, Rombach et al. 2011

van Breemen, M. J., S. M. Rombach, N. Dekker, B. J. Poorthuis, G. E. Linthorst, A. H. Zwinderman, F. Breunig, C. Wanner, J. M. Aerts and C. E. Hollak (2011). "Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy." Biochimica et Biophysica Acta 1812(1): 70-76.