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　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

アミカス・セラピューティクス株式会社

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

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。

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　臨床概要

2.7.2　臨床薬理試験

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
$AUC_{0\text{-}inf}$	0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity
AUC_{tau}	投与間隔での AUC	Area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval
BCRP	乳がん耐性タンパク	Breast cancer resistance protein
BSEP		Bile salt export pump
BW	体重	Body weight
CI	信頼区間	Confidence interval
CL/F	みかけの全身クリアランス	Apparent total clearance
CL_r	腎クリアランス	Renal clearance
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum observed plasma concentration
C_{min}	最低血漿中濃度	Minimum observed plasma concentration
CYP	シトクローム 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
GLA	α-Gal A をエンコードしている遺伝子（ヒト）	Gene encoding α-Gal A
MATE		Multidrug and toxin extrusion
MDR1		Multiple drug resistance 1
OAT	有機アニオントランスポーター	Organic anion transporter
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド	Organic anion transporting polypeptides
OCT	有機カチオントランスポーター	Organic cation transporter
PK	薬物動態	Pharmacokinetic
PPK	母集団薬物動態	Population pharmacokinetic
SGLT	ナトリウム・グルコース共役輸送体	Sodium glucose cotransporter
$t_{1/2}$	消失相の半減期	Terminal elimination half-life
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間	Observed time to reach C_{max}
VPC	視覚的事後予測性能評価	Visual predictive check

目次

略号及び用語の説明 2
目次 3
2.7.2 臨床薬理試験 4
1 背景及び概観 4
2 個々の試験結果の要約（AT1001-020 試験） 5
2.1 試験デザイン 5
2.2 目的及び評価項目 5
2.2.1 薬物動態の目的 5
2.2.2 薬物動態の評価項目 5
3 青少年被験者における PPK 解析 6
3.1 解析結果 6
3.2 日本人小児患者への外挿性 8
3.2.1 成人対象 PPK 解析 8
3.2.2 発達によるミガーラスタット薬物動態への影響 8
3.2.3 人種差 9
3.2.4 外挿性の結論 11
3.3 結論 11

2.7.2 臨床薬理試験

1 背景及び概観

本申請では、ミガーラスタット塩酸塩（本剤）の使用可能年齢を 12 歳以上に拡大することを支持するデータとして、AT1001-020 試験で本剤が投与された 12 歳以上 18 歳未満の小児ファブリー病被験者 21 例における薬物動態（PK）の検討結果を示す。

2 個々の試験結果の要約（AT1001-020 試験）

2.1 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 歳未満の小児患者を対象とし、ミガーラスタットの安全性、PK、薬力学及び有効性を評価する非盲検、非対照、多施設共同試験である。酵素補充療法（ERT）未治療患者又は 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。被験者には本剤 150 mg を含有するカプセル剤を 12 ヵ月間にわたり隔日経口投与した。

本試験は、約 1 ヵ月間（4 週間）の投与期間からなるステージ 1 と、約 11 ヵ月の投与期間及び 30 日間の（治験薬非投与の）安全性追跡期間からなるステージ 2 で構成されていた。ステージ 1 及び 2 の間に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、治験薬投与期間は 12 ヵ月間であった。AT1001-020 試験終了後、被験者は別途実施された長期投与試験（AT1001-036 試験）へ参加してもよいこととした。

中間母集団薬物動態（PPK）解析として、体重 45 kg 以上の 12 歳以上 16 歳未満の 9 例から得られた血漿中のミガーラスタット濃度推移データを用いて解析を実施した。また、本試験でミガーラスタットが少なくとも 1 回投与され少なくとも 1 つの定量可能な血中濃度データを有し、かつ体重及び推算糸球体濾過量（eGFR）の値が既知のすべての被験者を対象に、最終的な PPK 解析を実施した。本資料には最終的な PPK 解析結果を記載した。

2.2 目的及び評価項目

2.2.1 薬物動態の目的

AT1001-020 試験の薬物動態学的検討の主な目的は、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 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濃度を体重 45 kg 以上の青少年へ外挿することの妥当性を確認することであった。

2.2.2 薬物動態の評価項目

- 小児におけるミガーラスタットの PK と体重及び年齢の関連性を示す PPK モデル
- 反復投与後のミガーラスタットの推定血漿中濃度に基づく定常状態時の以下を含む PK パラメータ
  - C_{max}：最高血漿中濃度
  - C_{min}：最低血漿中濃度
  - AUC_{tau}：投与間隔（48 時間）での血漿中濃度－時間曲線下面積

3 青少年被験者における PPK 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。本剤が 1 回以上投与された 21 例のうち、血漿中ミガーラスタット濃度が測定されなかった 1 例（被験者 ID：[redacted]）は PK 解析対象集団から除外した。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。

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、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 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}、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。いずれの解析でもすべてのパラメータは良く一致していた（AT1001-020 試験 CSR 16.1.10, Population PK Report, Table 5）。

血漿中ミガーラスタット濃度は Celerion で測定し、Nuventra で解析した。分析法バリデーション及び分析方法の詳細を AT1001-020 試験 CSR 16.1.10 に添付した。また、Population PK Report も AT1001-020 試験 CSR 16.1.10 に添付した。

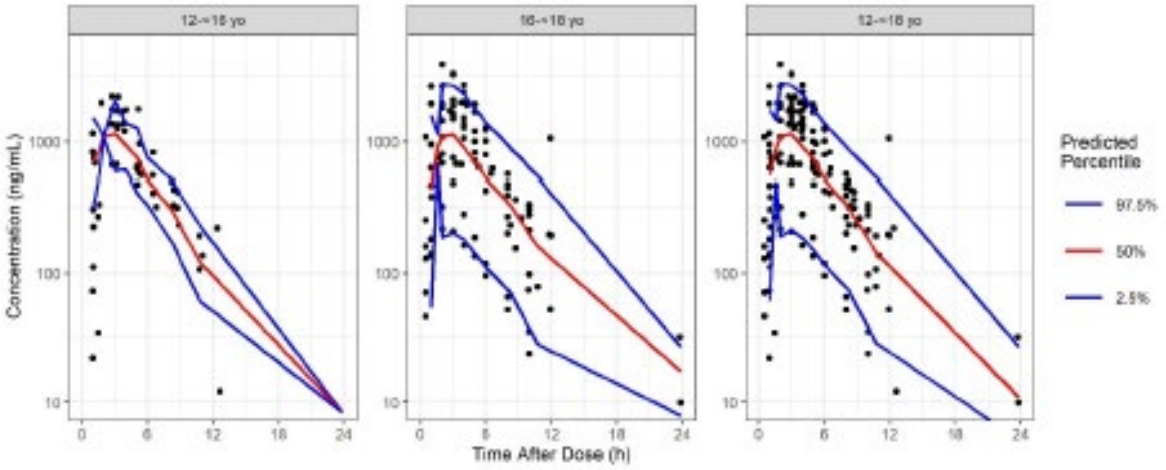
3.1 解析結果

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 試験の被験者）、12 歳以上 16 歳未満のファブリー病患者 13 例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 2.7.2.3.1-1 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 2.7.2.3.1-1 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 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 2.7.2.3.1−1 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 2.7.2.3.1−1 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 2.7.2.3.1−2 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、本剤 150 mg の隔日投与が至適な用法・用量と考えられた。

表 2.7.2.3.1-2 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 pediatric 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

3.2.1 成人対象 PPK 解析

初回申請時に、日本人健康成人、外国人健康成人及び外国人のファブリー病患者を対象とした試験のデータを用いて PPK 解析が実施されている（初回申請資料 CTD Module 2.7.2.3.7）。

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

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

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

3.2.2 発達によるミガーラスタット薬物動態への影響

薬物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 歳以上の児童の薬物吸収及び体内動態は成人の動態に近づくと考えられている（Kearns, Abdel-Rahman et al. 2003）。また、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、ミガーラスタットは直接的、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。実際に、ミガーラスタットは体内でほとんど代謝されず、主に未変化体として尿中に排泄されることが示されている（初回申請資料 CTD Module 2.7.2.3.2.1）。したがって、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。

3.2.3　人種差

臨床試験において日本人の 12 歳以上 16 歳未満の小児ファブリー病患者にミガーラスタットを投与した経験はないため、小児における人種差の検討はされていないが、初回申請時に、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が検討されている（初回申請資料 CTD Module 2.7.2.3.4.3）。

日本人健康被験者及び外国人健康被験者にミガーラスタットを単回経口投与したとき、日本人被験者では 50～450 mg、外国人被験者では 75～1250 mg の範囲でいずれも C_{max} 及び AUC に用量比例性が認められた。

日本人の健康成人被験者にミガーラスタットを単回経口投与したときの PK プロファイルは外国人の健康成人被験者でのプロファイルと類似していた（表 2.7.2.3.2.3−1）。両集団の類似性は、PK パラメータを体重で補正した場合には更に顕著であり、日本人と外国人での平均値の差は各人種内での PK の個体間差よりはるかに小さかった（表 2.7.2.3.2.3−2、図 2.7.2.3.2.3-1）。

また、日本人健康被験者を対象とした試験で臨床用量である 150 mg を投与したときの PK パラメータは、外国人健康被験者を対象とした試験における値の範囲内にあった。この傾向は体重補正時に更に顕著であった。

これらのことから、PK プロファイルに日本人と外国人で差は無く、これは体重を考慮した場合には特に明らかであった。人種間の PK パラメータ（AUC 及び C_{max}）の平均値の差は、各人種内での個体間差よりはるかに小さかった。

表 2.7.2.3.2.3−1　日本人と外国人健康被験者におけるミガーラスタット PK パラメータ

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

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CL/F = apparent total clearance; CLr = renal clearance; N = number; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = observed time to reach C_{max}

Note: Arithmetic mean (standard deviation) are presented.

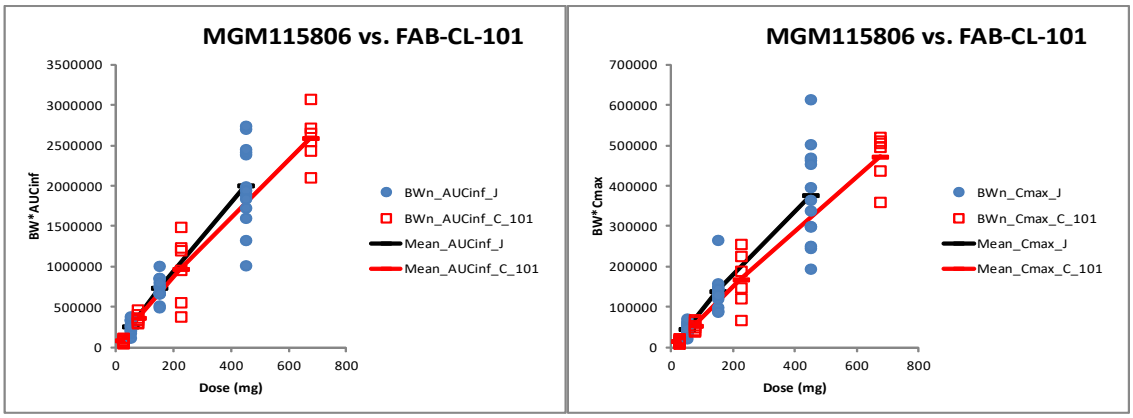
Source：初回申請資料 CTD Module 2.7.2 表 2.7.2-36

表 2.7.2.3.2.3−2 日本人及び外国人健康被験者における PK の試験間比較（150 mg：空腹時投与）

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

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed plasma concentration; N = number; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = observed time to reach C_{max}; BW = body weight
BW: Mean (standard deviation)
C_{max}, $AUC_{0\text{-}inf}$, $t_{1/2}$: Geometric mean (%CVb), %CVb=100*sqrt[exp(SD^2)-1]
t_{max}: Median (min - max)
[a] N=52
[b] Mean (standard deviation)
[c] Estimated BW is 70 kg
[d] Parameters in this study are calculated from migalastat.
Source: 初回申請資料 CTD Module 2.7.2 表 2.7.2-37

図 2.7.2.3.2.3-1 日本人と外国人の曝露量の比較（体重補正、左：AUC_{inf} [ng·h/mL]·kg、右：C_{max} [ng/mL]·kg）



BWn_AUCinf_J = individual body weight normalized $AUC_{0\text{-}inf}$ in Japanese healthy subjects (blue closed circles in the left panel)
BWn_AUCinf_C_101 = individual body weight normalized $AUC_{0\text{-}inf}$ in non-Japanese (Caucasian) healthy subjects from Phase 1 clinical study, FAB-CL-101 (red open squares in the left panel)
Mean_AUCinf_J = mean body weight normalized $AUC_{0\text{-}inf}$ in Japanese healthy subjects (black line in the left panel)
Mean_AUCinf_C_101 = mean body weight normalized $AUC_{0\text{-}inf}$ in non-Japanese (Caucasian) healthy subjects from Phase 1 clinical study, FAB-CL-101 (red line in the left panel)
BWn_Cmax_J = individual body weight normalized C_{max} in Japanese healthy subjects (blue closed circles in the right panel)
Mean_Cmax_J = Mean body weight normalized C_{max} in Japanese healthy subjects (black line in the right panel)
BWn_Cmax_C_101 = individual body weight normalized C_{max} in non-Japanese (Caucasian) healthy subjects from Phase 1 clinical study, FAB-CL-101 (red open squares in the right panel)
Mean_Cmax_C_101 = Mean body weight normalized C_{max} in non-Japanese (Caucasian) healthy subjects from Phase 1 clinical study, FAB-CL-101 (red line in the right panel)
BW normalization: PK parameter X body weight
Source：初回申請資料 CTD Module 2.7.2 図 2.7.2-8

3.2.4 外挿性の結論

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。ミガーラスタットは、CYP の阻害又は誘導作用を示さず、ヒト排出トランスポーターの Breast cancer resistance protein（BCRP）、P-糖タンパク質（Multiple drug resistance 1；MDR1）、Bile salt export pump（BSEP）又はヒト取り込みトランスポーターの Organic anion transporting polypeptides（OATP）1B1、OATP1B3、Organic anion transporter（OAT）1、OAT3、Organic cation transporter（OCT）1、OCT2、Multidrug and toxin extrusion（MATE）1、MATE2-K に対しても阻害作用を示さない。また、BCRP、MDR1、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K の基質でもない。さらに、Sodium glucose cotransporter（SGLT）1 に対して低親和性で、SGLT2 に対しては活性を示さなかった。以上のことから、小児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。

成人対象の PPK 解析の結果、ミガーラスタットの曝露量のばらつきを決定付ける最も重要な要因は腎機能であり、eGFR が 30～120 mL/min/1.73 m^2 のときの曝露量の変化は平均で 3 倍程度であり、腎機能が低下している場合はミガーラスタットが体内に蓄積すると考えられる。腎機能は生後徐々に上昇し、2 歳までに成人と同程度に達することから（Rubin, Bruck et al. 1949）、2 歳以上の小児では eGFR は成人と違いはないと考えられる。また、薬物の吸収及び分布も 2 歳以上の小児と成人で類似している。なお、小児ファブリー病患者では通常腎機能が正常である又は腎の過剰濾過の経験がある場合がある（Hopkin, Bissler et al. 2008）。

青少年における検討は、体重 45 kg 以上の 12 歳以上 18 歳未満の被験者を対象としていたが、12 歳以上 16 歳未満及び 16 歳以上 18 歳未満の被験者を対象に年齢区分ごとの部分集団解析を実施した。その結果、12 歳以上 16 歳未満で体重 45 kg 以上の部分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ることが確認された（CTD Module 2.7.2.3.1）。したがって、12 歳以上 16 歳未満で体重が 45 kg 以上の患者に本剤 150 mg を隔日投与することで、成人と同様の臨床効果が期待できる。

また、成人及び青少年患者を含むシミュレーションの結果、ファブリー病患者に対し設定した体重に基づく投与量設定を変更する必要はなく、2 歳以上の小児を対象とした計画中の臨床試験の開始用量の妥当性が示された。

なお、日本人健康成人被験者と外国人の健康成人被験者の PK プロファイルの類似性の検討（MGM115806）において、ミガーラスタットの PK プロファイルは日本人と外国人で差は認められなかった。

以上の結果から、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 結論

- 本剤 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・用量であることが確認された。
- 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。

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　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

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
AT1001	ミガーラスタット塩酸塩の開発コード	Development code of migalastat hydrochloride
AUC_{tau}	投与間隔での AUC	Area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval
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
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
GL-3	グロボトリアオシルセラミド	Globotriaosylceramide
GLA	α-Gal A をコードする遺伝子（ヒト）	Gene encoding α-Gal A
ITT		Intent-to-treat
LVH	左室肥大	Left ventricular hypertrophy
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
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 outcomes

目次

略号及び用語の説明 2
目次 3
2.7.3 臨床的有効性 4
1 背景及び概観 4
2 個々の試験結果の要約（AT1001-020 試験） 6
2.1 試験デザイン 6
2.2 評価項目 6
2.3 解析対象集団 6
2.3.1 登録されたすべての被験者集団 6
2.3.2 Intent-to-treat 6
2.3.3 安全性解析対象集団 7
2.3.4 ベースラインの定義 7
3 試験対象集団 8
3.1 被験者の内訳 8
3.2 治験薬曝露状況 8
4 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性 9
5 有効性及び薬力学評価結果 11
5.1 eGFR 11
5.2 尿中タンパク 14
5.3 尿中アルブミン値 14
5.4 心エコーパラメータ 15
5.4.1 LVMi 15
5.5 薬力学 20
5.5.1 血漿中グロボトリアオシルスフィンゴシン（lyso-Gb_3） 20
5.6 患者報告アウトカム（PRO） 20
5.6.1 FABPRO-GI 及び疼痛 20
5.6.2 PGI-C 21
5.6.3 FPHPQ 22
5.6.4 PedsQL 23
6 薬物動態の評価 24
7 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 25
7.1 日本人成人ファブリー病患者における有効性 25
7.2 日本人小児ファブリー病患者における有効性 25
8 有効性の結論 27
9 付録 28

2.7.3 臨床的有効性

1 背景及び概観

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）。

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-ガラクトシダーゼ A（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、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。

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（LVH）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。

本邦では、ミガーラスタットカプセルは、「ミガーラスタットに反応性のある *GLA* 遺伝子変異を伴うファブリー病」を効能・効果とし、16 歳以上の患者への用法・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ミガーラスタットの使用経験はなかった。そこで、Amicus Therapeutics, Inc.は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 試験を実施した。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、欧州及び米国で実施した。

本項には、AT1001-020 試験に組み入れられたすべての被験者及び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 年間（12 ヵ月）の評価結果を記載した。

2 個々の試験結果の要約（AT1001-020 試験）

2.1 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、薬物動態（PK）、薬力学（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。酵素補充療法（ERT）未治療患者又は 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 12 ヵ月間隔日経口投与した。

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 の間に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。

外挿可能性を評価するために、成人と同様の用量（150 mg 隔日投与）が投与された 12 歳以上 16 歳未満かつ体重 45 kg 以上の被験者 9 例からステージ 1 中に得られた血漿中のミガーラスタット濃度推移データを用いて、中間母集団 PK（PPK）解析を実施した。最終 PPK 解析は、本試験でミガーラスタットが少なくとも 1 回投与され少なくとも 1 つの定量可能な血中濃度データを有する被験者のデータを対象に実施した。PPK 解析結果は CTD Module 2.7.2.3.1 に示した。

2.2 評価項目

本試験の主要目的は、ミガーラスタット反応性の *GLA* 変異を有する青少年ファブリー病患者におけるミガーラスタットの薬物動態及び安全性を評価することであった。有効性及び薬力学は副次目的として評価された。有効性の主な評価項目として以下を評価した。

- eGFR（Schwartz 推算式）の算出
- 尿中タンパク及び尿中アルブミン値
- 心エコー検査で算出した LVMi、駆出率、左室内径短縮率
- 患者報告アウトカム（PRO）による Fabry Disease Patient-reported Outcome－消化管徴候（FABPRO-GI）スコア及び疼痛スコア、患者による全般評価の変化（PGI-C）、Fabry-Specific Pediatric Health and Pain Questionnaire（FPHPQ）スコア、Pediatric Quality of Life Inventory™（PedsQL™）スコアの評価

2.3 解析対象集団

2.3.1 登録されたすべての被験者集団

登録されたすべての被験者集団には、本試験参加に対して同意を取得したすべての被験者を含めた。

2.3.2 Intent-to-treat

Intent-to-treat（ITT）には、登録されたすべての被験者を含めた。すべての有効性解析は ITT を対象に実施した。

2.3.3 安全性解析対象集団

安全性解析対象集団には、登録され、1 回以上治験薬を投与されたすべての被験者を含めた。すべての安全性解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。

2.3.4 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。

3 試験対象集団

3.1 被験者の内訳

AT1001-020 試験では、12 歳以上 18 歳未満の外国人ファブリー病患者 22 例が組み入れられ、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（1 例は治験薬投与前に被験者からの申し出により中止）、治験薬投与開始後、12 歳以上 16 歳未満の被験者 2 例が試験を中止した（中止理由：保護者又は法定代理人からの申し出、追跡調査不能）（AT1001-020 CSR Table 14.1.1）。16 歳以上 18 歳未満では試験を中止した被験者はいなかったため、19 例（12 歳以上 16 歳未満 12 例、16 歳以上 18 歳未満 7 例）がステージ 1 及び 2 を完了した（CTD Module 2.7.3.9 Appendix 1, Table 14.1.1 及び Appendix 2, Table 14.1.1）。

3.2 治験薬曝露状況

AT1001-020 試験では、組み入れられた 22 例中 21 例に治験薬が投与された。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）。

4 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

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表 2.7.3.4-2 に示した。

表 2.7.3.4-1 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性（ITT）

Parameter	Statistic	Migalastat
Number of subjects in the ITT population	N	22
Overall Age (years)	Mean (SD)	14.6 (1.62)
	Median	15.0
	Min, Max	12, 17
12 to < 16 years	n (%)	15 (68.2)
16 to < 18 years	n (%)	7 (31.8)
Gender		
Male	n (%)	10 (45.5)
Female	n (%)	12 (54.5)
Race		
White	n (%)	20 (90.9)
Black or African American	n (%)	0
Asian	n (%)	0
American Indian or Alaska Native	n (%)	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	n (%)	0
Other	n (%)	2 (9.1)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	n (%)	3 (13.6)
Not Hispanic or Latino	n (%)	19 (86.4)
Height (cm)	Mean (SD)	166.4 (7.88)
	Median	167.00
	Min, Max	146.5, 186.1
Weight (kg)	Mean (SD)	68.7 (20.80)
	Median	64.10
	Min, Max	45.0, 116.2
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	24.8 (7.08)
	Median	22.64
	Min, Max	15.6, 45.1
Number of years since diagnosis of Fabry disease[a]	Mean (SD)	9.6 (4.25)
	Median	10.70
	Min, Max	1.6, 16.9
Previous use of ERT n (%)		
Yes	n (%)	11 (50.0)[a]
No	n (%)	11 (50.0)

Abbreviations: ITT = intent-to-treat、 Max = maximum; Min = minimum; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; SD = standard deviation

[a] males = 4; females = 7

Source：AT1001-020 CSR Table 14.1.3.1.1

表 2.7.3.4-2 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（ITT）

Parameter	Statistic	Migalastat	
		12 to < 16 years (N = 15)	16 to < 18 years (N = 7)
Overall Age (years)	Mean (SD)	13.8 (1.21)	16.4 (0.53)
	Median	14.0	16.0
	Min, Max	12, 15	16, 17
Gender			
Male	n (%)	6 (40.0)	4 (57.1)
Female	n (%)	9 (60.0)	3 (42.9)
Race			
White	n (%)	14 (93.3)	6 (85.7)
Black or African American	n (%)	0	0
Asian	n (%)	0	0
American Indian or Alaska Native	n (%)	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	n (%)	0	0
Other	n (%)	1 (6.7)	1 (14.3)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	n (%)	2 (13.3)	1 (14.3)
Not Hispanic or Latino	n (%)	13 (86.7)	6 (85.7)
Height (cm)	Mean (SD)	164.27 (6.864)	170.91 (8.518)
	Median	164.00	169.70
	Min, Max	146.5, 175.3	158.1, 186.1
Weight (kg)	Mean (SD)	62.77 (14.894)	81.43 (26.824)
	Median	57.20	67.10
	Min, Max	45.0, 100.6	54.1, 116.2
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	23.23 (4.971)	28.03 (9.961)
	Median	22.01	23.63
	Min, Max	15.6, 33.5	18.3, 45.1
Number of years since diagnosis of Fabry disease	Mean (SD)	9.06 (4.413)	10.74 (3.942)
	Median	10.33	11.31
	Min, Max	1.6, 15.6	6.8, 16.9
Previous use of ERT n (%)			
Yes	n (%)	7 (46.7)	4 (57.1)
No	n (%)	8 (53.3)	3 (42.9)

Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; ITT = intent-to-treat, Max = maximum; Min = minimum; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; SD = standard deviation

Source：CTD Module 2.7.3.9 Appendix 1, Table 14.1.3.1.1 and Appendix 2, Table 14.1.3.1.1

5 有効性及び薬力学評価結果

5.1 eGFR

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 2.7.3.5.1−1 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 2.7.3.5.1−2 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/早期中止時（ET）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 2.7.3.5.1−1　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 2.7.3.5.1−2　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

5.2 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（平均値±SD）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。

5.3 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。

5.4 心エコーパラメータ

5.4.1 LVMi

LVMi（M モード）のベースラインからの変化を表 2.7.3.5.4.1−1 に、LVMi（2D モード）のベースラインからの変化を表 2.7.3.5.4.1−2 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）。

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 2.7.3.5.4.1−3 に、LVMi（2D モード）のベースラインからの変化を表 2.7.3.5.4.1−4 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）では、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 2.7.3.5.4.1−1 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 2.7.3.5.4.1−2 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 2.7.3.5.4.1−3 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 2.7.3.5.4.1−4 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

5.5 薬力学

5.5.1 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−0.06±32.89 ng/mL（n=19）であった（AT1001-020 CSR Table 14.2.3.1.1）。

ERT 治療歴有の被験者では、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）の稀な *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。

探索的に測定した血漿中 lyso-Gb_3 類縁体は、試験期間を通じて変動は認められず、男女別（AT1001-020 CSR Table 14.2.3.1.3）及び ERT 治療歴の有無別（AT1001-020 CSR Table 14.2.3.1.4）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）。

5.6 患者報告アウトカム（PRO）

5.6.1 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減少し、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）。

なお、最悪の腹部疼痛スコアは ERT 治療歴の有無別で同様であった（AT1001-020 CSR Table 14.2.2.1.2）。

年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）の 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。

5.6.2 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。

5.6.3 FPHPQ

本試験で使用した FPHPQ の版は 2 種類あり、8～12 歳用及び 13～18 歳用であったが、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 への回答結果はおおむね同様であった。

5.6.4 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。

PedsQL の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）。

PedsQL の身体的項目には、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。

PedsQL の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。

6 薬物動態の評価

AT1001-020 試験では、ステージ 1 において血漿中ミガーラスタット濃度を測定するため、治験薬投与後 24 時間以内に 4 回血液サンプルをした。PK 解析対象集団の 20 例における血漿中ミガーラスタット濃度を AT1001-020 CSR Listing 16.2.6.2.1 に示した。ステージ 1 の 12 歳以上 16 歳未満の被験者を対象とした中間 PPK 解析で、成人の血漿中ミガーラスタット曝露の青少年への外挿性を検討した。ミガーラスタットが 16 歳以上の患者に対して承認されている国（例：欧州連合）と承認されていない国（例：カナダ、米国）があるため、16 歳以上 18 歳未満の被験者についても解析を行い、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。

最終の PPK 解析は、データベースロック後にすべての PK 解析対象集団の 20 例を対象に実施し、パラメータ推定値を中間解析の 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}、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 Empiric Bayesian Estimates 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（AT1001-020 CSR Appendix 16.1.10, Population PK Report, Table 5）。

最終的な PK 結果については、CTD Module 2.7.2.3.2 に記載した。

7 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

7.1 日本人成人ファブリー病患者における有効性

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 試験に組み入れられた日本人被験者に対する本剤の有効性を全体集団と比較した結果、日本人でも外国人と同様に本剤の有効性が確認できた（初回申請資料 CTD Module 2.7.3.2.1.3）。

日本人集団では Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration 式に基づく eGFR（$eGFR_{CKD-EPI}$）の年間変化量の平均値は本剤群−1.8 mL/min/1.73 m^2、ERT 群 1.6 mL/min/1.73 m^2 であった（表 2.7.3.7.1−1）。AT1001-012 試験の全体集団における $eGFR_{CKD-EPI}$ の年間変化量（最小二乗平均±標準誤差）は本剤群 −0.40±0.93 mL/min/1.73 m^2（95%CI：−2.27, 1.48）、ERT 群 −1.03±1.29 mL/min/1.73 m^2（95%CI：−3.64, 1.58）であり（初回申請資料 CTD Module 2.7.3.2.1.1）、日本人集団での $eGFR_{CKD-EPI}$ の年間変化量の平均値は、両群とも全体集団の最小二乗平均の 95% CI に含まれていた。

表 2.7.3.7.1−1 $eGFR_{CKD-EPI}$ の年間変化量（日本人集団）（mITT 集団）

		Treatment Group	
Parameter	Statistic	AT1001	ERT
Number of Subjects in the Modified Intent-to-Treat Population	N	5	1
Annualized Rate of Change in $eGFR_{CKD--EPI}$ (mL/min/1.73m^2)			
Baseline - 18 Months	n	5	1
	Mean	-1.783	1.557
	SD	3.8864	--
	Median	-1.475	1.557
	Min, Max	-6.97, 2.25	1.56, 1.56
	95% CI[a]	(-6.608, 3.043)	--

[a] 95% CI based on the mean.

Note: CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) eGFR is calculated as GFR = 141 x min(Scr/κ, 1)$^{\alpha}$ x max(Scr/κ, 1)$^{-1.209}$ x 0.993^{Age} x 1.018 [if female] x 1.159 [if black], where Scr is serum creatinine, κ is 0.7 for females and 0.9 for males, α is -0.329 for females and -0.411 for males, min indicates the minimum of Scr/κ or 1, and max indicates the maximum of Scr/κ or 1.

Subject [redacted]-[redacted] has non-amenable *GLA* mutations based on GLP HEK assay.

Source: 初回申請資料 CTD Module 2.7.3 表 2.7.3-14

また、日本人集団では、全体集団と同様に本剤群で LVMi にベースラインから Month 18 までの減少が認められ、ベースライン時に左室肥大を有した被験者の LVMi はベースラインから Month 18 まで大きく減少した。ミガーラスタットに反応性のある *GLA* 変異型を有する日本人被験者では、全体集団と同様に投与期間を通じて本剤群において血漿中 lyso-Gb_3 値は低値で推移し、男性被験者ではベースラインから Month 18 までに白血球中の α-Gal A 活性の増大が認められた。

長期有効性についても全体集団と同様に、日本人集団では本剤を 30 ヵ月間投与したときに腎機能は安定し、特に左室肥大を有した被験者では LVMi が低下し、血漿中 lyso-Gb_3 値は低値で推移した。

7.2 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。本剤治療の対象となる患者も、年齢及び国内外問わず同一であり、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患者が対象となるが、12 歳未満の小児患者や 12 歳以上 16 歳未満で体重 45 kg 未満の患者を対象としたミガーラスタットの臨床試験は実施されていない。

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）。

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。

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 治療歴の有無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。

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。

8 有効性の結論

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。

9 付録

APPENDIX 1: SUPPLEMENTAL TABLES, FIGURES AND LISTINGS FOR SUBJECTS AGED 12 TO < 16 YEARS OLD

Demographic Data Summary Figures and Tables

Table 14.1.1 Subject Disposition (All Subjects)
Table 14.1.3.1.1 Demographic and Baseline Characteristics (Intent-to-Treat Population)
Table 14.1.5.1.1 Study Drug Exposure (Safety Population)

Efficacy Data Summary Figures and Tables

Table 14.2.1.1.1 Summary of Observed Values and Change from Baseline in eGFR Values (mL/min) by Sex and Overall (Intent-to-Treat Population)
Table 14.2.1.2.2 Summary of Observed Values and Change from Baseline Urine Protein (mg/L) Values by ERT Status and Overall (Intent-to-Treat Population)
Table 14.2.1.3.2 Summary of Observed Values and Change from Baseline Urine Albumin (mg/L) Values by ERT Status and Overall (Intent-to-Treat Population)
Table 14.2.1.4.1 Summary of Observed Values and Change from Baseline for Echocardiography by Visit and Sex and Overall (Intent-to-Treat Population)
Table 14.2.2.1.2 Summary of Observed FABPRO-GI and Pain Scores by ERT Status and Overall (Intent-to-Treat Population)
Table 14.2.2.2.2 Summary of Observed PGI-C Score by ERT Status and Overall (Intent-to-Treat Population)
Table 14.2.2.3.1 Summary of Observed and Change from Baseline FPHPQ Scores by Sex and Overall (Intent-to-Treat Population)
Table 14.2.2.3.2 Summary of Observed and Change from Baseline FPHPQ Scores by ERT Status and Overall (Intent-to-Treat Population)
Table 14.2.2.4.1 Summary of Observed and Change from Baseline PedsQL Score by Sex and Overall (Intent-to-Treat Population)
Table 14.2.2.4.2 Summary of Observed and Change from Baseline PedsQL Scores by ERT Status and Overall (Intent-to-Treat Population)
Table 14.2.3.1.1 Summary of Observed and Change from Baseline Lyso-Gb_3 (ng/mL) in Plasma by Sex and Overall (Safety Population)

APPENDIX 2: SUPPLEMENTAL TABLES, FIGURES AND LISTINGS FOR SUBJECTS AGED 16 TO < 18 YEARS OLD

Demographic Data Summary Figures and Tables

Table 14.1.1 Subject Disposition (All Subjects)
Table 14.1.3.1.1 Demographic and Baseline Characteristics (Intent-to-Treat Population)
Table 14.1.5.1.1 Study Drug Exposure (Safety Population)

Efficacy Data Summary Figures and Tables

Table 14.2.1.1.1 Summary of Observed Values and Change from Baseline in eGFR Values (mL/min) by Sex and Overall (Intent-to-Treat Population)
Table 14.2.1.2.2 Summary of Observed Values and Change from Baseline Urine Protein (mg/L) Values by ERT Status and Overall (Intent-to-Treat Population)
Table 14.2.1.3.2 Summary of Observed Values and Change from Baseline Urine Albumin (mg/L) Values by ERT Status and Overall (Intent-to-Treat Population)

Table 14.2.1.4.1 Summary of Observed Values and Change from Baseline for Echocardiography by Visit and Sex and Overall (Intent-to-Treat Population)
Table 14.2.2.1.2 Summary of Observed FABPRO-GI and Pain Scores by ERT Status and Overall (Intent-to-Treat Population)
Table 14.2.2.2.2 Summary of Observed PGI-C Score by ERT Status and Overall (Intent-to-Treat Population)
Table 14.2.2.3.1 Summary of Observed and Change from Baseline FPHPQ Scores by Sex and Overall (Intent-to-Treat Population)
Table 14.2.2.3.2 Summary of Observed and Change from Baseline FPHPQ Scores by ERT Status and Overall (Intent-to-Treat Population)
Table 14.2.2.4.1 Summary of Observed and Change from Baseline PedsQL Score by Sex and Overall (Intent-to-Treat Population)
Table 14.2.2.4.2 Summary of Observed and Change from Baseline PedsQL Scores by ERT Status and Overall (Intent-to-Treat Population)
Table 14.2.3.1.1 Summary of Observed and Change from Baseline Lyso-Gb_3 (ng/mL) in Plasma by Sex and Overall (Safety Population)

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　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性

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
AT1001	ミガーラスタット塩酸塩の開発コード	Development code of migalastat hydrochloride
CK	クレアチンキナーゼ	Creatine kinase
ERT	酵素補充療法	Enzyme replacement therapy
ET	早期中止時	Early termination
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ	Gamma glutamyl transferase
GLA	α-Gal A をエンコードしている遺伝子（ヒト）	Gene encoding α-Gal A
ITT		Intent-to-treat
LDH	乳酸脱水素酵素	Lactate dehydrogenase
MedDRA	国際医薬用語集	Medical Dictionary for Regulator Activities
PT	基本語	Preferred term
PTD	患者の治療日数	Patient treatment days
SOC	器官別大分類	System organ class
TEAE	被験薬投与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
2.7.4 臨床的安全性の概要 5
1 背景及び概観 5
2 データ収集と解析 6
2.1 データ収集方法 6
2.2 解析対象集団の定義 6
2.3 ベースラインの定義 6
3 被験者の内訳及び医薬品への曝露 7
3.1 被験者の内訳 7
3.2 治験薬の曝露状況 8
4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 9
4.1 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性 9
4.2 既往歴 9
4.3 過去に使用された薬剤及び併用薬 9
5 有害事象 10
5.1 有害事象の要約 10
5.1.1 有害事象の解析 11
5.1.1.1 比較的よく見られる有害事象 11
5.1.2 重症度別有害事象の発現状況 12
5.1.3 因果関係が否定できない有害事象の発現状況 12
5.2 死亡 13
5.3 その他の重篤な有害事象 13
5.4 治験薬投与中止に至った有害事象 14
6 臨床検査値の評価 15
6.1 血液学的検査 15
6.1.1 ベースラインからの変動 15
6.1.2 臨床的に意味を持つ可能性のある異常 15
6.2 血液生化学検査 15
6.2.1 ベースラインからの変動 15
6.2.2 臨床的に意味を持つ可能性のある異常 16
6.3 尿検査 16
6.3.1 ベースラインからの変動 17
6.3.2 臨床的に意味を持つ可能性のある異常 17
7 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の所見 18
7.1 バイタルサイン 18

7.2 心電図 18
7.3 身体的所見 18
7.4 タナー段階 18
8 特別な患者集団及び状況下における安全性 19
8.1 内因性要因 19
8.1.1 年齢 19
8.1.2 人種 19
8.2 外因性要因 19
8.3 薬物相互作用 19
8.4 妊娠及び授乳時の使用 20
8.5 過量投与 20
8.6 薬物乱用 20
8.7 離脱症状及び反跳現象 20
8.8 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 20
9 市販後データ 21
9.1 製造販売後における推定使用患者数 21
9.2 海外における安全性に関する措置 21
9.3 製造販売後で報告された副作用 21
9.4 本邦における製造販売後使用経験で報告された副作用 24
10 付録 25

2.7.4 臨床的安全性の概要

AT1001-020 試験では死亡及び治験薬投与中止に至った被験薬投与下で発現した有害事象（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 TEAE 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 TEAE 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、これらの事象による治験薬の休薬はなかった。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。得られた安全性データは、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。

1 背景及び概観

AT1001-020 試験でミガーラスタット塩酸塩（本剤）を投与された 12 歳以上 18 歳未満の小児ファブリー病被験者 21 例の安全性評価を本項に示す。

2 データ収集と解析

2.1 データ収集方法

ミガーラスタットの安全性は、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 ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 21.0 で読み替え、器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に集計した。

2.2 解析対象集団の定義

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、安全性の解析は当該対象集団で実施した。

2.3 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。

3 被験者の内訳及び医薬品への曝露

3.1 被験者の内訳

AT1001-020 試験の被験者の内訳を表 2.7.4.3.1-1 に示し、年齢部分集団別の被験者の内訳を表 2.7.4.3.1-2 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、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。21 例に治験薬が投与されたが、12 歳以上 16 歳未満の被験者 2 例が治験薬投与開始後に試験を中止した。16 歳以上 18 歳未満では試験を中止した被験者はいなかったため、19 例（12 歳以上 16 歳未満 12 例、16 歳以上 18 歳未満 7 例）がステージ 1 及び 2 を完了した。

組み入れられた 22 例を ITT 集団、治験薬が投与された 21 例を安全性解析対象集団とした。

表 2.7.4.3.1-1 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

表 2.7.4.3.1-2 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: CSR = clinical study report; 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

3.2 治験薬の曝露状況

本試験では、組み入れられた 22 例中 21 例（12 歳以上 16 歳未満 14 例、16 歳以上 18 歳未満 7 例）に治験薬が投与された。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）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±3.00 日（12.0±0.10 ヵ月）であり、最大は 366 日（12.2 ヵ月）であった（CTD Module 2.7.4.10 Appendix 1, Table 14.1.5.1.1 及び Appendix 2, Table 14.1.5.1.1）。

4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

4.1 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、12 歳以上 16 歳未満が 15 例（68.2%）、16 歳以上 18 歳未満が 7 例（31.8%）であった。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。体重は 68.7±20.80 kg、BMI は 24.8±7.08 kg/m^2 であった（AT1001-020 CSR Table 14.1.3.1.1）。

ファブリー病罹患期間は 9.6±4.25 年であり、11 例（50.0%）は酵素補充療法（ERT）治療歴を有していた（AT1001-020 CSR Table 14.1.3.1.1）。

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 2.7.4.10 Appendix 1, Table 14.1.3.1.1 及び Appendix 2, Table 14.1.3.1.1 に添付した。

4.2 既往歴

安全性解析対象集団 21 例における既往歴は、MedDRA の 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、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。

4.3 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%）で使用され、次いで、イブプロフェンが 8 例（38.1%）で使用されていた（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。

5 有害事象

5.1 有害事象の要約

AT1001-020 試験における有害事象の要約を表 2.7.4.5.1−1 に示し、年齢部分集団別の有害事象の要約を表 2.7.4.5.1−2 に示した。

本試験では、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を TEAE とした。21 例中 20 例（95.2%）に 89 件の TEAE が発現し、5 例（23.8%）に因果関係が否定できない TEAE が発現した。重症度別では重度の TEAE が 2 例（9.5%）に発現し、最も高い重症度が中等度の TEAE であった被験者が 5 例（23.8%）であった。また、死亡及び治験薬投与中止に至った TEAE は発現しなかったが、その他の重篤な TEAE が 1 例（4.8%）に発現した。

表 2.7.4.5.1−1 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 have an investigator-defined relationship to study drug of “Definite,” “Probable,” or “Possible.”

[a] Percentages were based on the number of subjects in the safety population.

Source：AT1001-020 CSR Table 19

表 2.7.4.5.1−2 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 have an investigator-defined relationship to study drug of “Definite,” “Probable,” or “Possible.”

[a] Percentages were based on the number of subjects in the safety population.

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

5.1.1 有害事象の解析

5.1.1.1 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 2.7.4.5.1.1.1−1 に示した。なお、発現したすべての TEAE を CTD Module 2.7.4.10 の表 2.7.4.10−1 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 16 例（76.2%）に 32 件発現した。その他、「胃腸障害」に属する事象が 5 例（23.8%）に 7 件、「神経系障害」に属する事象が 5 例（23.8%）に 9 件、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 4 例（19.0%）に 6 件発現した。

PT 別では上気道感染が最も多く 6 例（28.6%）に 8 件発現した。その他、インフルエンザ、上咽頭炎、背部痛及び頭痛が各 3 例（14.3%）に 4 件発現した。

表 2.7.4.5.1.1.1−1 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: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events are coded using MedDRA version 21.0.
Note: Treatment-emergent adverse events include adverse events that begin after the first dose of study drug until 30 days after the last dose. Subjects are counted only once within each system organ class (SOC) and preferred term (PT). TEAEs are presented alphabetically by SOC and PT.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
Source：AT1001-020 CSR Table 14.3.1.2

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 2.7.4.5.1.1.1−2 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 9 例（64.3%）に 16 件発現した。その他、「神経系障害」に属する事象が 4 例（28.6%）に 7 件、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 3 例（21.4%）に 5 件、「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」に属する事象が各 3 例（21.4%）に 4 件発現した。PT 別では、上気道感染が最も多く 5 例（35.7%）に 6 件発現した。その他、インフルエンザ、頭痛、背部痛が各 2 例（14.3%）に 3 件、上咽頭炎及び発疹が各 2 例（14.3%）に 2 件発現した。

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 7 例（100%）に 16 件発現した。その他、「胃腸障害」に属する事象が 3 例（42.9%）に 4

件発現した。PT 別では、レンサ球菌性咽頭炎が最も多く 2 例（28.6%）に 2 件発現し、その他の事象はいずれも 1 例（14.3%）に発現した。

表 2.7.4.5.1.1.1−2 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

5.1.2 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。

5.1.3 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 2.7.4.5.1.3−1 に示した。

本試験では 5 例（23.8%）に 11 件の因果関係が否定できない TEAE が発現した（AT1001-020 CSR Table 22）。

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 2.7.4.5.1.3−1 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 have 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 死亡

本試験では、死亡した被験者は認められなかった（AT1001-020 CSR Table 14.3.1.6）。

5.3 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（AT1001-020 CSR Table 14.3.1.3）。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）。

5.4 治験薬投与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（AT1001-020 CSR Table 14.3.1.5）。

6 臨床検査値の評価

6.1 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。

6.1.1 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/早期中止時（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）。

6.1.2 臨床的に意味を持つ可能性のある異常

Month 12 に 2 例（被験者 ID：[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（被験者 ID：[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（被験者 ID：[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）。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。

6.2 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。

6.2.1 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 に高値逸脱が延べ 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 に正常値回復が延べ 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）。

6.2.2 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 2.7.4.6.2.2−1 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 2.7.4.6.2.2−1 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

6.3 尿検査

Month 1 及び 3 における男性被験者の尿中タンパク及び尿中アルブミン値の平均値の上昇は、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（[redacted]）に起因したものであった（AT1001-020 CSR Listing 16.2.4.2）。当該被験者は、主な排泄経路が腎排泄であるプレガバリンを試験参加の 2 ヵ月前まで投与されていた（AT1001-020 CSR Listing 16.2.4.4）。また、当該被験者では Month 1 及び 3 に上気道感染症と下気道感染症に罹患していた（AT1001-020 CSR Listing 16.2.7.1）。

被験者全体では、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。また、Month 6 及び 12/ET における尿中タンパクのベースラインからの変化の中央値は小さく、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。

尿中タンパクと同様に、男性被験者における Month 3 における尿中アルブミンの上昇は、Month 1 及び 3 に尿中アルブミンが上昇した 1 例（[redacted]）に起因したものであった。Month

12 において、1 例（[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 に上気道感染症と下気道感染症に罹患していた（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、被験者全体の 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 14.3.4.1.3.1.1）。

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 14.3.4.1.3.1.1、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 Table 14.3.4.1.3.1.1、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。

6.3.1 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。

6.3.2 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。

7 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の所見

7.1 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）。

7.2 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。

7.3 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）。

7.4 タナー段階

試験期間中に顕著な性成熟の変化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。

8 特別な患者集団及び状況下における安全性

8.1 内因性要因

8.1.1 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。

8.1.2 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 試験では日本人被験者 7 例が組み入れられ、そのうち 6 例に本剤が投与された。そのうち、5 例が AT1001-042 試験に移行して本剤が長期間投与された。AT1001-042 試験では日本人被験者 5 例中 4 例（80%）に TEAE が発現した。重度の TEAE は発現しなかった。2 例以上の日本人被験者に発現した TEAE は鼻咽頭炎（2 例、40%）であった。AT1001-012 試験及び AT1001-042 試験の日本人被験者数は限られているため解釈には限界があるが、TEAE の発現頻度は外国人の集団と比較して大きく異なることはなく、日本人集団と非日本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。

8.2 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、安全性プロファイルに明らかな差異は認めなかった。

8.3 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）。

8.4 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。

8.5 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）。

8.6 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。

8.7 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。

8.8 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。

9　市販後データ

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、2021 年 5 月 25 日時点で日本を含む 43 ヵ国で承認され、33 ヵ国で販売されている。

海外における製造販売後使用経験について、表 2.7.4.9-1 のとおり合計 9 報の定期的安全性最新報告が作成され、臨床試験から報告された有害事象は前項までに記載していることから、本項では患者や規制当局からの報告及び文献での報告を含む自発報告（Unsolicited source）について主に記載する。

表 2.7.4.9-1　定期的安全性最新報告の一覧

No.	調査単位期間	備考
1	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	成人を対象とした申請時に提出済み
2	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	CTD Module 5.3.6.1
3	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	CTD Module 5.3.6.2
4	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	CTD Module 5.3.6.3
5	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	CTD Module 5.3.6.4
6	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	CTD Module 5.3.6.5
7	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	CTD Module 5.3.6.6
8	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	CTD Module 5.3.6.7
9	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	CTD Module 5.3.6.8

9.1　製造販売後における推定使用患者数

製造販売後における推定使用患者数を表 2.7.4.9.1-1 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 2.7.4.9.1-1　製造販売後における推定使用

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

9.2　海外における安全性に関する措置

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの期間に製造販売後に世界各国の規制当局が講じた重要な安全性に関する措置はなかった（CTD Module 5.3.6.1）。

9.3　製造販売後で報告された副作用

製造販売後で報告された累積（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の重篤な副作用及び非重篤な副作用発生件数を CTD Module 2.7.4.10 の表 2.7.4.10-2 に示した。なお、当該データカットオフ時点において、海外においても 16 歳未満の患者に対する適応はない。

報告された製造販売後の自発報告の副作用の累積（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。

報告された副作用の SOC 別の一覧を表 2.7.4.9.3-1 に示した。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。

表 2.7.4.9.3-1　製造販売後使用経験で報告された副作用の器官別大分類一覧

器官別大分類	自発報告の副作用の報告件数			非介入製造販売後試験及び他の Solicited 報告
	重篤	非重篤	合計	重篤
血液およびリンパ系障害	1	0	1	0
心臓障害	34	25	59	14
先天性、家族性および遺伝性障害	1	0	1	0
耳および迷路障害	2	7	9	4
内分泌障害	2	1	3	0
眼障害	6	20	26	2
胃腸障害	21	136	157	6
一般・全身障害および投与部位の状態	23	209	232	5
肝胆道系障害	1	0	1	0
免疫系障害	3	9	12	1
感染症および寄生虫症	27	65	92	8
傷害、中毒および処置合併症	8	183	191	4
臨床検査	4	76	80	3
代謝および栄養障害	0	12	12	4
筋骨格系および結合組織障害	1	60	61	2
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	0	8	2
神経系障害	36	118	154	18
妊娠、産褥および周産期の状態	1	3	4	0
製品の問題	0	15	15	0
精神障害	1	56	57	6
腎および尿路障害	21	17	38	5
生殖系および乳房障害	0	5	5	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	54	63	3
皮膚および皮下組織障害	3	43	46	0
社会環境	1	4	5	1
外科および内科処置	25	9	34	12
血管障害	6	13	19	1

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 86 件、頭痛 60 件、疲労 44 件、適応外使用 33 件等であった。

また、報告件数が多かった重篤な副作用は、脳血管発作 8 件、腎機能障害 7 件、肺炎及び腎結石症の各 6 件、呼吸困難、有害事象、心房細動、死亡の各 5 件等であった（表 2.7.4.9.3-2）。

表 2.7.4.9.3-2　製造販売後使用経験で 3 件以上報告された重篤な副作用一覧

器官別大分類 基本語	自発報告の副作用の報告件数			非介入製造販売後試験及び他の Solicited 報告
	重篤	非重篤	合計	重篤
心臓障害	34	25	59	14
心房細動	5	0	5	2
心筋梗塞	3	0	3	0
眼障害	6	20	26	2
白内障	3	0	3	0
一般・全身障害および投与部位の状態	23	209	232	5
有害事象	5	5	10	0
胸痛	4	4	8	2
死亡	5	0	5	0
感染症および寄生虫症	27	65	92	8
COVID-19	4	2	6	0
肺炎	6	0	6	2
ブドウ球菌感染	3	0	3	0
神経系障害	36	118	154	18
脳血管発作	8	0	8	2
意識消失	4	0	4	0
末梢性ニューロパチー	4	0	4	3
失神	3	0	3	1
一過性脳虚血発作	4	0	4	3
腎および尿路障害	21	17	38	5
急性腎障害	3	0	3	0
腎結石症	6	0	6	1
腎機能障害	7	0	7	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	54	63	3
呼吸困難	5	8	13	1
外科および内科処置	25	9	34	12
入院	3	0	3	1
外科手術	3	1	4	0

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。

9.4　本邦における製造販売後使用経験で報告された副作用

本邦において、本剤の販売開始から使用成績調査を開始し、承認条件に基づき全例調査として実施しているが、16 歳未満の患者に対する使用経験はない。

使用成績調査において報告された副作用（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を表 2.7.4.9.4-1 に示した。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。

表 2.7.4.9.4-1　本邦の使用成績調査における副作用一覧

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	[redacted]
副作用等の発現症例数	
副作用等の発現割合	41.46%
器官別大分類 基本語	**副作用等の種類別発現症例数（発現割合）**
代謝および栄養障害	(2.44%)
高尿酸血症	(2.44%)
神経系障害	(24.39%)
頭痛	(24.39%)
顔面痙攣	(2.44%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	(2.44%)
労作性呼吸困難	(2.44%)
胃腸障害	(9.76%)
便秘	(2.44%)
下痢	(2.44%)
消化不良	(2.44%)
悪心	(4.88%)
嘔吐	(2.44%)
皮膚および皮下組織障害	(4.88%)
そう痒症	(2.44%)
発疹	(2.44%)
筋骨格系および結合組織障害	(2.44%)
四肢痛	(2.44%)
一般・全身障害および投与部位の状態	(7.32%)
疲労	(2.44%)
倦怠感	(2.44%)
発熱	(2.44%)

MedDRA/J version (24.0)

10 付録

表 2.7.4.10−1 AT1001-020 試験：TEAE の発現状況（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Male N=10		Female N=11		Overall N=21	
	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
Number of subjects with TEAEs	10 (100)	44	10 (90.9)	45	20 (95.2)	89
心臓障害	0	0	2 (18.2)	2	2 (9.5)	2
徐脈	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1
三尖弁閉鎖不全症	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1
耳および迷路障害	2 (20.0)	2	0	0	2 (9.5)	2
耳垢栓塞	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.8)	1
鼓膜穿孔	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.8)	1
内分泌障害	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.8)	1
自己免疫性甲状腺炎	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.8)	1
眼障害	1 (10.0)	2	0	0	1 (4.8)	2
光視症	1 (10.0)	2	0	0	1 (4.8)	2
胃腸障害	2 (20.0)	3	3 (27.3)	4	5 (23.8)	7
上腹部痛	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.8)	1
下痢	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1
消化不良	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1
埋伏歯	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1
歯痛	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1
嘔吐	2 (20.0)	2	0	0	2 (9.5)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (10.0)	1	1 (9.1)	2	2 (9.5)	3
医療機器関連合併症	1 (10.0)	1	1 (9.1)	1	2 (9.5)	2
医療機器挿入合併症	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1
感染症および寄生虫症	9 (90.0)	17	7 (63.6)	15	16 (76.2)	32
結膜炎	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1
耳感染	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1
皮膚真菌感染	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1
胃腸炎	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1
ノロウイルス性胃腸炎	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.8)	1
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1
H1N1 インフルエンザ	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1
伝染性単核症	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1
インフルエンザ	0	0	3 (27.3)	4	3 (14.3)	4
下気道感染	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.8)	1
上咽頭炎	2 (20.0)	3	1 (9.1)	1	3 (14.3)	4
中耳炎	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.8)	1
咽頭炎	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1
レンサ球菌性咽頭炎	2 (20.0)	2	0	0	2 (9.5)	2
ウイルス性気道感染	1 (10.0)	2	0	0	1 (4.8)	2
上気道感染	5 (50.0)	7	1 (9.1)	1	6 (28.6)	8
尿路感染	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1
傷害、中毒および処置合併症	2 (20.0)	2	1 (9.1)	1	3 (14.3)	3
脳振盪	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.8)	1
足骨折	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.8)	1
過量投与	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1
臨床検査	1 (10.0)	4	2 (18.2)	2	3 (14.3)	6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	1	0	0	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 (10.0)	1	0	0	1 (4.8)	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.8)	1
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.8)	1
尿中血陽性	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1

表 2.7.4.10−1 AT1001-020 試験：TEAE の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Male N=10		Female N=11		Overall N=21	
	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
筋骨格系および結合組織障害	2 (20.0)	2	2 (18.2)	4	4 (19.0)	6
背部痛	1 (10.0)	1	2 (18.2)	3	3 (14.3)	4
脊柱後弯症	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.8)	1
四肢痛	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1
神経系障害	3 (30.0)	5	2 (18.2)	4	5 (23.8)	9
体位性めまい	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1
頭痛	2 (20.0)	3	1 (9.1)	1	3 (14.3)	4
錯感覚	1 (10.0)	1	1 (9.1)	2	2 (9.5)	3
睡眠の質低下	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.8)	1
精神障害	1 (10.0)	2	2 (18.2)	4	3 (14.3)	6
不安	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.8)	1
抑うつ気分	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1
うつ病	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1
不眠症	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.8)	1
自己誘発性嘔吐	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1
自殺念慮	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1
腎および尿路障害	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1
腎結石症	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (10.0)	2	2 (18.2)	2	3 (14.3)	4
咳嗽	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.8)	1
鼻閉	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.8)	1
肺高血圧症	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1
皮膚および皮下組織障害	1 (10.0)	1	2 (18.2)	3	3 (14.3)	4
薬疹	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1
丘疹	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1
発疹	1 (10.0)	1	1 (9.1)	1	2 (9.5)	2
血管障害	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1
レイノー現象	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1

TEAE = Treatment-emergent adverse events.

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 21.0.

Note: Treatment-emergent adverse events include adverse events that begin after the first dose of study drug until 30 days after the last dose. Subjects are counted only once within each system organ class (SOC) and preferred term (PT). TEAEs are presented alphabetically by SOC and PT.

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

Source：AT1001-020 CSR Table 14.3.1.2

表 2.7.4.10-2 製造販売後使用経験で報告された重篤な副作用及び非重篤な副作用発生件数

SOC PT	Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature		Total Spontaneous	Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources
	Serious	Non-Serious	Cumulative All	Serious
	Cumulative	Cumulative		Cumulative
血液およびリンパ系障害	1	0	1	0
肥満細胞症	1	0	1	0
心臓障害	34	25	59	14
後天性心中隔欠損症	0	0	0	1
急性左室不全	1	0	1	0
急性心筋梗塞	1	0	1	0
心房細動	5	0	5	2
心房粗動	0	1	1	0
徐脈	0	0	0	1
心障害	2	3	5	0
心機能障害	1	0	1	0
心不全	1	0	1	0
うっ血性心不全	0	0	0	1
心粗動	1	0	1	0
心肥大	1	1	2	0
心臓弁肥厚	1	0	1	0
心筋症	2	0	2	2
左室機能不全	1	0	1	0
左室肥大	1	3	4	0
僧帽弁閉鎖不全症	2	0	2	2
僧帽弁逸脱	0	1	1	0
心筋線維症	0	2	2	0
心筋梗塞	3	0	3	0
心筋壊死	1	0	1	0
心筋炎	0	0	0	1
動悸	0	5	5	1
心嚢液貯留	2	0	2	0
肺動脈弁閉鎖不全症	2	0	2	0
右房拡大	0	1	1	0
右室拡大	0	1	1	0

表 2.7.4.10-2 製造販売後使用経験で報告された重篤な副作用及び非重篤な副作用発生件数（続き）

SOC PT	Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature		Total Spontaneous	Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources
	Serious	Non-Serious	Cumulative All	Serious
	Cumulative	Cumulative		Cumulative
洞性徐脈	1	1	2	0
上室性期外収縮	0	0	0	1
上室性頻脈	1	1	2	0
頻脈	0	1	1	0
三尖弁閉鎖不全症	2	0	2	1
心室奇異性壁運動	0	1	1	0
心室性期外収縮	0	1	1	1
心室肥大	1	2	3	0
心室壁運動低下	1	0	1	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1	0	1	0
肥大型心筋症	1	0	1	0
耳および迷路障害	2	7	9	4
難聴	1	0	1	2
耳痛	0	1	1	0
耳鳴	0	2	2	1
回転性めまい	1	4	5	1
内分泌障害	2	1	3	0
副腎機能不全	1	0	1	0
甲状腺腫	0	1	1	0
甲状腺機能亢進症	1	0	1	0
眼障害	6	20	26	2
失明	0	0	0	1
白内障	3	0	3	0
角膜障害	0	1	1	0
後天性涙道狭窄	0	1	1	0
複視	1	1	2	0
眼脂	0	1	1	0
眼の障害	0	1	1	0
眼球浮腫	0	1	1	0
眼そう痒症	0	2	2	0

表 2.7.4.10-2 製造販売後使用経験で報告された重篤な副作用及び非重篤な副作用発生件数（続き）

SOC PT	Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature		Total Spontaneous	Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources
	Serious	Non-Serious	Cumulative All	Serious
	Cumulative	Cumulative		Cumulative
眼部腫脹	0	3	3	0
緑内障	2	0	2	0
流涙増加	0	3	3	0
眼充血	0	1	1	0
眼瞼腫脹	0	1	1	0
霧視	0	1	1	0
一過性視力低下	0	1	1	0
視力障害	0	1	1	1
硝子体浮遊物	0	1	1	0
胃腸障害	21	136	157	6
腹部不快感	0	8	8	0
腹部膨満	1	3	4	0
腹痛	1	8	9	0
下腹部痛	0	2	2	0
上腹部痛	1	9	10	1
アフタ性潰瘍	0	1	1	0
バレット食道	1	0	1	0
大腸炎	2	0	2	0
便秘	0	4	4	0
クローン病	1	0	1	0
便意切迫	0	2	2	0
齲歯	0	2	2	0
下痢	1	23	24	1
口内乾燥	0	2	2	0
消化不良	1	5	6	0
嚥下障害	0	1	1	0
おくび	0	1	1	0
軟便	0	1	1	0
鼓腸	0	1	1	0
胃障害	1	0	1	1

表 2.7.4.10-2 製造販売後使用経験で報告された重篤な副作用及び非重篤な副作用発生件数（続き）

SOC PT	Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature		Total Spontaneous	Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources
	Serious	Non-Serious	Cumulative All	Serious
	Cumulative	Cumulative		Cumulative
胃炎	0	1	1	0
胃腸障害	1	9	10	0
消化管運動過剰	0	1	1	0
胃腸音異常	0	1	1	0
血便排泄	0	0	0	2
胃排出不全	0	0	0	1
腸上皮化生	0	1	1	0
腸閉塞	2	0	2	0
過敏性腸症候群	0	1	1	0
口唇浮腫	0	2	2	0
口唇腫脹	0	1	1	0
悪心	1	27	28	0
食道拡張	1	0	1	0
食道食物嵌入	1	0	1	0
食道刺激症状	0	1	1	0
食道潰瘍	1	0	1	0
口腔障害	1	0	1	0
膵炎	2	0	2	0
舌腫脹	0	2	2	0
歯の障害	0	1	1	0
嘔吐	1	15	16	0
一般・全身障害および投与部位の状態	23	209	232	5
医薬品副作用	0	1	1	0
有害事象	5	5	10	0
無力症	2	12	14	1
脳死	1	0	1	0
胸部不快感	1	4	5	0
胸痛	4	4	8	2
悪寒	0	1	1	0
状態悪化	1	6	7	0

表 2.7.4.10-2 製造販売後使用経験で報告された重篤な副作用及び非重篤な副作用発生件数（続き）

SOC PT	Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature		Total Spontaneous	Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources
	Serious	Non-Serious	Cumulative All	Serious
	Cumulative	Cumulative		Cumulative
死亡	5	0	5	0
活動性低下	0	1	1	0
不快感	0	3	3	0
薬効欠如	0	18	18	0
薬物相互作用	0	2	2	0
治療的薬物配合禁忌	0	1	1	0
薬剤離脱症候群	0	1	1	0
活力増進	0	1	1	0
疲労	0	44	44	1
異常感	0	7	7	0
体温変動感	0	1	1	0
歩行障害	0	2	2	0
歩行不能	1	1	2	1
全身健康状態悪化	0	2	2	0
全身症状	0	1	1	0
宿酔	0	1	1	0
不明確な障害	0	1	1	0
疾患	0	8	8	0
インフルエンザ様疾患	0	2	2	0
倦怠感	1	12	13	0
疼痛	2	21	23	0
薬剤逆説反応	0	1	1	0
末梢腫脹	0	5	5	0
先行疾患の改善	0	15	15	0
発熱	0	6	6	0
腫脹	0	4	4	0
顔面腫脹	0	2	2	0
温度変化不耐症	0	5	5	0
治療用製品効果減弱	0	1	1	0
治療用製品効果不十分	0	3	3	0

表 2.7.4.10-2 製造販売後使用経験で報告された重篤な副作用及び非重篤な副作用発生件数（続き）

SOC PT	Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature		Total Spontaneous	Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources
	Serious	Non-Serious	Cumulative All	Serious
	Cumulative	Cumulative		Cumulative
治療用製品無効	0	1	1	0
予想外の治療反応	0	1	1	0
治療非遵守	0	2	2	0
肝胆道系障害	1	0	1	0
胆道障害	1	0	1	0
免疫系障害	3	9	12	1
節足動物咬傷アレルギー	0	1	1	0
アナフィラキシー反応	1	0	1	0
自己免疫障害	1	0	1	1
薬物過敏症	1	0	1	0
食物アレルギー	0	1	1	0
過敏症	0	3	3	0
多種化学物質過敏症	0	1	1	0
季節性アレルギー	0	3	3	0
感染症および寄生虫症	27	65	92	8
異型肺炎	1	0	1	0
COVID-19	4	2	6	0
蜂巣炎	0	0	0	1
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	0	1	0
結膜炎	1	0	1	0
膀胱炎	0	2	2	0
医療機器関連感染	1	0	1	0
憩室炎	2	0	2	1
耳感染	0	3	3	0
眼感染	0	1	1	0
真菌感染	0	1	1	0
ウイルス性胃腸炎	0	1	1	0
ウイルス性消化管感染	0	1	1	0
帯状疱疹	0	3	3	0
麦粒腫	0	1	1	0

表 2.7.4.10-2 製造販売後使用経験で報告された重篤な副作用及び非重篤な副作用発生件数（続き）

SOC PT	Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature		Total Spontaneous	Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources
	Serious	Non-Serious	Cumulative All	Serious
	Cumulative	Cumulative		Cumulative
感染	0	3	3	1
インフルエンザ	0	9	9	0
腎感染	2	0	2	1
下気道感染	1	0	1	0
ライム病	1	0	1	1
上咽頭炎	0	9	9	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	2	2	0
肺炎	6	0	6	2
真菌性肺炎	1	0	1	0
術後創感染	1	0	1	0
歯髄炎	0	1	1	0
気道感染	0	0	0	1
鼻炎	0	3	3	0
副鼻腔炎	1	9	10	0
ブドウ球菌感染	3	0	3	0
レンサ球菌感染	0	1	1	0
歯膿瘍	0	2	2	0
上気道感染	0	1	1	0
尿路感染	0	10	10	0
ウエストナイルウイルス感染	1	0	1	0
傷害、中毒および処置合併症	8	183	191	4
偶発的過量投与	0	2	2	0
偶発的過少量投与	0	7	7	0
動物咬傷	0	1	1	0
足関節部骨折	1	0	1	1
節足動物咬傷	0	2	2	0
節足動物刺傷	0	1	1	0
骨亀裂	0	1	1	0
圧迫骨折	1	0	1	0
挫傷	0	1	1	0

表 2.7.4.10-2 製造販売後使用経験で報告された重篤な副作用及び非重篤な副作用発生件数（続き）

SOC PT	Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature		Total Spontaneous	Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources
	Serious	Non-Serious	Cumulative All	Serious
	Cumulative	Cumulative		Cumulative
規定量以上の投与	0	1	1	0
顔面骨骨折	1	0	1	0
転倒	1	1	2	2
不適切な製品適用計画	0	17	17	0
企図的過少量投与	0	2	2	0
靭帯捻挫	0	2	2	0
四肢損傷	0	1	1	0
下肢骨折	1	0	1	0
筋損傷	0	0	0	1
神経損傷	0	1	1	0
適応外使用	0	33	33	0
過量投与	0	6	6	0
膝蓋骨骨折	0	1	1	0
製品適用中断	0	3	3	0
過誤による製品投与欠落	0	7	7	0
製品投与の欠落の問題	0	86	86	0
製品保管過誤	0	1	1	0
製品使用の苦情	0	1	1	0
製品使用の問題	0	1	1	0
交通事故	2	0	2	0
皮膚裂傷	1	0	1	0
サンバーン	0	1	1	0
各種物質毒性	0	1	1	0
過少量投与	0	1	1	0
製品使用過程における誤った技法	0	1	1	0

表 2.7.4.10-2 製造販売後使用経験で報告された重篤な副作用及び非重篤な副作用発生件数（続き）

SOC PT	Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature		Total Spontaneous	Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources
	Serious	Non-Serious	Cumulative All	Serious
	Cumulative	Cumulative		Cumulative
臨床検査	4	76	80	3
自己抗体検査	0	1	1	0
腎生検	0	1	1	0
血中ビリルビン増加	0	1	1	0
血中コレステロール増加	0	1	1	0
血中クレアチニン増加	0	3	3	0
血中ブドウ糖増加	0	1	1	0
血中鉄減少	0	1	1	0
血中乳酸増加	0	1	1	0
血中カリウム減少	0	1	1	0
血圧低下	0	2	2	0
血圧上昇	0	2	2	1
血中ナトリウム減少	0	1	1	0
血中テストステロン減少	0	1	1	0
心雑音	0	1	1	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	2	2	0
腎クレアチニン・クリアランス増加	0	1	1	0
尿中クレアチニン増加	0	1	1	0
酵素活性低下	0	2	2	0
酵素濃度減少	0	2	2	0
グロボトリアオシルセラミド	0	1	1	0
グロボトリアオシルセラミド増加	0	11	11	0
グロボトリアオシルスフィンゴシン増加	0	2	2	0
糸球体濾過率減少	0	6	6	0
心拍数減少	1	0	1	0
心拍数増加	1	1	2	0
免疫抑制剤濃度増加	1	0	1	0
眼圧検査異常	0	1	1	0
肝機能検査異常	0	1	1	0
頭部磁気共鳴画像異常	0	1	1	0

表 2.7.4.10-2 製造販売後使用経験で報告された重篤な副作用及び非重篤な副作用発生件数（続き）

SOC PT	Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature		Total Spontaneous	Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources
	Serious	Non-Serious	Cumulative All	Serious
	Cumulative	Cumulative		Cumulative
心筋壊死マーカー上昇	1	0	1	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	0	1	1	0
酸素飽和度低下	0	0	0	1
血小板数減少	0	0	0	1
尿中蛋白陽性	0	1	1	0
血清フェリチン増加	0	1	1	0
トロポニンT増加	0	2	2	0
トロポニン増加	0	1	1	0
尿中アルブミン／クレアチニン比減少	0	1	1	0
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	3	3	0
循環血液量低下	0	1	1	0
体重減少	0	2	2	0
体重増加	0	12	12	0
白血球数増加	0	1	1	0
代謝および栄養障害	0	12	12	4
アルコール不耐性	0	1	1	0
乳製品不耐症	0	1	1	0
食欲減退	0	3	3	0
脱水	0	2	2	1
コントロール不良の糖尿病	0	0	0	1
食物不耐性	0	1	1	0
痛風	0	1	1	0
高血糖	0	1	1	0
低カリウム血症	0	0	0	1
食欲亢進	0	1	1	0
2型糖尿病	0	0	0	1
ビタミンB群欠乏	0	1	1	0

表 2.7.4.10-2 製造販売後使用経験で報告された重篤な副作用及び非重篤な副作用発生件数（続き）

SOC PT	Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature		Total Spontaneous	Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources
	Serious	Non-Serious	Cumulative All	Serious
	Cumulative	Cumulative		Cumulative
筋骨格系および結合組織障害	1	60	61	2
関節痛	0	6	6	0
関節炎	0	1	1	0
関節障害	0	1	1	0
背部痛	0	10	10	0
側腹部痛	0	1	1	0
四肢不快感	0	1	1	0
筋萎縮	0	1	1	0
筋痙縮	0	4	4	0
筋力低下	0	1	1	0
筋骨格系胸痛	0	1	1	0
筋骨格硬直	0	2	2	0
筋肉痛	0	5	5	0
頚部痛	0	3	3	0
変形性関節症	0	1	1	0
骨粗鬆症	0	2	2	0
四肢痛	0	18	18	0
リウマチ性多発筋痛	1	0	1	0
リウマチ性障害	0	1	1	0
側弯症	0	1	1	0
血清反応陰性関節炎	0	0	0	1
全身性エリテマトーデス	0	0	0	1
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	0	8	2
基底細胞癌	0	0	0	1
乳癌	2	0	2	0
消化器新生物	1	0	1	0
肝転移	1	0	1	0
悪性新生物	0	0	0	1
膵新生物	1	0	1	0
前立腺癌	1	0	1	0
皮膚癌	2	0	2	0

表 2.7.4.10-2 製造販売後使用経験で報告された重篤な副作用及び非重篤な副作用発生件数（続き）

SOC PT	Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature		Total Spontaneous	Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources
	Serious	Non-Serious	Cumulative All	Serious
	Cumulative	Cumulative		Cumulative
神経系障害	36	118	154	18
健忘	0	1	1	0
失語症	0	1	1	0
平衡障害	0	1	1	2
脳浮腫	1	0	1	0
灼熱感	0	6	6	0
手根管症候群	0	1	1	0
中枢神経系血管炎	1	0	1	0
脳梗塞	2	0	2	0
髄液貯留	1	0	1	0
脳血管発作	8	0	8	2
認知障害	0	1	1	0
昏睡	0	0	0	1
痙攣閾値低下	1	0	1	0
認知症	1	0	1	0
浮動性めまい	2	10	12	1
味覚不全	0	1	1	0
全身性強直性間代性発作	1	0	1	0
頭部不快感	0	2	2	0
頭痛	1	59	60	3
頭蓋内腫瘤	1	0	1	0
嗜眠	0	5	5	0
意識消失	4	0	4	0
記憶障害	0	5	5	0
片頭痛	0	6	6	0
不全単麻痺	0	1	1	0
神経痛	0	3	3	0
末梢性ニューロパチー	4	0	4	3
錯感覚	0	5	5	0
下肢静止不能症候群	0	1	1	0

表 2.7.4.10-2 製造販売後使用経験で報告された重篤な副作用及び非重篤な副作用発生件数（続き）

SOC PT	Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature		Total Spontaneous	Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources
	Serious	Non-Serious	Cumulative All	Serious
	Cumulative	Cumulative		Cumulative
坐骨神経痛	0	1	1	0
痙攣発作	0	0	0	1
傾眠	0	3	3	0
脊髄梗塞	1	0	1	0
失神	3	0	3	1
味覚障害	0	1	1	0
一過性脳虚血発作	4	0	4	3
振戦	0	4	4	0
トンネル状視野	0	0	0	1
妊娠、産褥および周産期の状態	1	3	4	0
妊娠	1	3	4	0
製品の問題	0	15	15	0
製品ブリスター包装の問題	0	1	1	0
製品流通時の問題	0	5	5	0
製品包装の問題	0	1	1	0
製品物性の問題	0	6	6	0
製品代替の問題	0	1	1	0
製品供給の問題	0	1	1	0
精神障害	1	56	57	6
異常行動	0	0	0	1
異常な夢	0	1	1	0
攻撃性	0	1	1	0
不安	0	6	6	1
錯乱状態	0	0	0	1
抑うつ気分	0	7	7	0
うつ病	0	8	8	0
抑うつ症状	0	1	1	0
失見当識	0	1	1	0
摂食障害	0	1	1	0
絶望感	0	1	1	0

表 2.7.4.10-2 製造販売後使用経験で報告された重篤な副作用及び非重篤な副作用発生件数（続き）

SOC PT	Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature		Total Spontaneous	Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources
	Serious	Non-Serious	Cumulative All	Serious
	Cumulative	Cumulative		Cumulative
幻覚	1	0	1	1
触覚性幻覚	0	0	0	1
初期不眠症	0	1	1	0
不眠症	0	9	9	0
精神障害	0	0	0	1
精神状態変化	0	1	1	0
気分変化	0	1	1	0
気分動揺	0	2	2	0
神経過敏	0	3	3	0
パニック発作	0	1	1	0
睡眠の質低下	0	2	2	0
思考内容の貧困さ	0	1	1	0
睡眠障害	0	2	2	0
ストレス	0	3	3	0
涙ぐむ	0	2	2	0
緊張	0	1	1	0
腎および尿路障害	21	17	38	5
急性腎障害	3	0	3	0
アルブミン尿	0	3	3	0
慢性腎臓病	1	0	1	2
血尿	0	1	1	0
ミクロアルブミン尿	0	1	1	0
腎結石症	6	0	6	1
頻尿	0	2	2	0
蛋白尿	0	8	8	0
腎仙痛	2	0	2	0
腎障害	1	2	3	0
腎不全	1	0	1	0
腎機能障害	7	0	7	2

表 2.7.4.10-2 製造販売後使用経験で報告された重篤な副作用及び非重篤な副作用発生件数（続き）

SOC PT	Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature		Total Spontaneous	Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources
	Serious	Non-Serious	Cumulative All	Serious
	Cumulative	Cumulative		Cumulative
生殖系および乳房障害	0	5	5	2
乳房炎症	0	1	1	0
子宮内膜症	0	1	1	0
勃起不全	0	1	1	2
卵巣障害	0	1	1	0
性機能不全	0	1	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	54	63	3
喘息	0	3	3	0
咳嗽	0	5	5	0
咽喉乾燥	0	2	2	0
呼吸困難	5	8	13	1
労作性呼吸困難	0	1	1	0
鼻出血	0	3	3	0
喀血	1	1	2	0
鼻閉	0	6	6	0
鼻中隔障害	0	1	1	0
口腔咽頭痛	0	6	6	0
副鼻腔嚢胞	0	1	1	0
副鼻腔不快感	0	1	1	0
胸水	1	0	1	0
湿性咳嗽	0	2	2	0
肺うっ血	0	0	0	2
呼吸障害	1	0	1	0
呼吸器症状	1	0	1	0
気道うっ血	0	1	1	0
鼻漏	0	8	8	0
睡眠時無呼吸症候群	0	1	1	0
咽喉刺激感	0	2	2	0
咽喉病変	0	1	1	0
声帯ポリープ	0	1	1	0

表 2.7.4.10-2 製造販売後使用経験で報告された重篤な副作用及び非重篤な副作用発生件数（続き）

SOC PT	Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature		Total Spontaneous	Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources
	Serious	Non-Serious	Cumulative All	Serious
	Cumulative	Cumulative		Cumulative
皮膚および皮下組織障害	3	43	46	0
脱毛症	0	3	3	0
円形脱毛症	0	1	1	0
被角血管腫	0	1	1	0
水疱	0	2	2	0
アレルギー性皮膚炎	0	1	1	0
薬疹	0	1	1	0
異汗性湿疹	0	1	1	0
湿疹	0	2	2	0
紅斑	0	2	2	0
毛髪変色	0	1	1	0
多汗症	0	7	7	0
多毛症	0	1	1	0
乏汗症	0	2	2	0
類天疱瘡	1	0	1	0
そう痒症	0	4	4	0
乾癬	0	2	2	0
発疹	0	6	6	0
そう痒性皮疹	1	1	2	0
皮膚障害	0	1	1	0
日光蕁麻疹	0	1	1	0
蕁麻疹	1	3	4	0
社会環境	1	4	5	1
障害者	0	0	0	1
補聴器使用者	0	1	1	0
就労能力障害者	0	1	1	0
入獄	0	1	1	0
閉経	0	1	1	0
車椅子使用者	1	0	1	0

表 2.7.4.10-2 製造販売後使用経験で報告された重篤な副作用及び非重篤な副作用発生件数（続き）

SOC PT	Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature		Total Spontaneous	Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources
	Serious	Non-Serious	Cumulative All	Serious
	Cumulative	Cumulative		Cumulative
外科および内科処置	25	9	34	12
アデノイド切除	0	0	0	1
虫垂切除	1	0	1	0
関節鏡下手術	1	0	1	0
心臓アブレーション	1	0	1	1
心臓ペースメーカー挿入	1	0	1	2
心臓ペースメーカー置換	0	0	0	1
白内障手術	0	0	0	1
中心静脈カテーテル除去	0	2	2	0
胆嚢切除	1	0	1	0
開頭	1	0	1	0
歯科手術	0	1	1	0
眼部手術	1	0	1	0
補液	1	1	2	0
心臓移植	0	0	0	1
ヘルニア修復	1	0	1	0
股関節手術	1	0	1	0
入院	3	0	3	1
子宮摘出	1	0	1	0
植込み型心臓モニター挿入	0	1	1	0
植込み型除細動器挿入	1	0	1	0
角膜切削形成術	0	0	0	1
膝関節形成	1	0	1	0
口腔咽頭手術	1	0	1	0
ポリープ切除	0	0	0	1
腎結石除去	1	1	2	0
肩関節手術	1	0	1	1
外科的脊椎固定	1	0	1	0
脊椎手術	1	0	1	0
外科手術	3	1	4	0

表 2.7.4.10-2 製造販売後使用経験で報告された重篤な副作用及び非重篤な副作用発生件数（続き）

SOC PT	Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature		Total Spontaneous	Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources
	Serious	Non-Serious	Cumulative All	Serious
	Cumulative	Cumulative		Cumulative
治療中断	0	1	1	0
扁桃摘出	0	0	0	1
抜歯	1	0	1	0
精管切除	0	1	1	0
血管障害	6	13	19	1
血管障害	0	1	1	0
大動脈瘤	1	0	1	0
大動脈硬化症	0	1	1	0
大動脈狭窄	0	0	0	1
ほてり	0	1	1	0
高血圧	1	1	2	0
低潅流	0	1	1	0
低血圧	2	4	6	0
下大静脈拡張	0	1	1	0
内出血	1	0	1	0
蒼白	0	2	2	0
末梢循環不良	0	1	1	0
四肢静脈血栓症	1	0	1	0
Total	245	1140	1385	103

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 24.0.
Source：Migalastat 8th Periodic Safety Update Report Appendix 4

APPENDIX 1: SUPPLEMENTAL TABLES, FIGURES AND LISTINGS FOR SUBJECTS AGED 12 TO < 16 YEARS OLD

Demographic Data Summary Figures and Tables

Table 14.1.1	Subject Disposition (All Subjects)
Table 14.1.3.1.1	Demographic and Baseline Characteristics (Intent-to-Treat Population)
Table 14.1.3.2	Medical History and Medical Conditions Present at Entry (Safety Population)
Table 14.1.4.1.1	Prior Medications by Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Level 4 and Preferred Drug Name (Safety Population)
Table 14.1.4.1.2	Concomitant Medications by Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Level 4 and Preferred Drug Name (Safety Population)
Table 14.1.5.1.1	Study Drug Exposure (Safety Population)

Safety Data Summary Tables

Displays of Adverse Events

Table 14.3.1.1	Treatment-Emergent Adverse Events – Overall Summary by Sex (Safety Population)
Table 14.3.1.2	Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Sex and Overall (Safety Population)
Table 14.3.1.4	Treatment-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Sex and Overall (Safety Population)
Table 14.3.1.9	Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Intensity by Sex and Overall (Safety Population)

Abnormal Laboratory Value Listing

Table 14.3.4.1.1.1.1	Hematology: Summary of Observed Values and Change from Baseline by Visit and Sex and Overall (Safety Population)
Table 14.3.4.1.1.2.1	Hematology: Shift from Baseline by Visit and Sex and Overall (Safety Population)
Table 14.3.4.1.1.3.1	Hematology: Potentially Clinically Significant Results by Visit and Sex and Overall (Safety Population)
Table 14.3.4.1.2.1.1	Serum Chemistry: Summary of Observed Values and Change from Baseline by Visit and Sex and Overall (Safety Population)
Table 14.3.4.1.2.2.1	Serum Chemistry: Shift from Baseline by Visit and Sex and Overall (Safety Population)
Table 14.3.4.1.2.3.1	Serum Chemistry: Potentially Clinically Significant Results by Visit and Sex and Overall (Safety Population)
Table 14.3.4.1.3.1.1	Urinalysis: Summary of Observed Values and Change from Baseline by Visit and Sex and Overall (Safety Population)
Table 14.3.4.1.3.2.1	Urinalysis: Categorized Results by Visit and Sex and Overall (Safety Population)
Table 14.3.4.1.3.3.1	Urinalysis: Shift from Baseline by Visit and Sex and Overall (Safety Population)
Table 14.3.4.2.1.1	Vital Signs: Summary of Observed Values and Change from Baseline by Visit and Sex and Overall (Safety Population)
Table 14.3.4.2.2.1	Vital Signs: Potentially Clinically Significant Results by Visit and Sex and Overall (Safety Population)
Table 14.3.4.4.1.1	ECG: Summary of Observed Values and Change from Baseline by Visit and Sex and Overall (Safety Population)
Table 14.3.4.5.1.1	Complete Physical Examination Results by Visit and Sex and Overall (Safety Population)
Table 14.3.4.5.2.1	Brief Physical Examination Results by Visit and Sex and Overall (Safety Population)
Table 14.3.4.6.1	Tanner Stage Results by Visit and Sex and Overall (Safety Population)

APPENDIX 2: SUPPLEMENTAL TABLES, FIGURES AND LISTINGS FOR SUBJECTS AGED 16 TO < 18 YEARS OLD

Demographic Data Summary Figures and Tables

Table 14.1.1	Subject Disposition (All Subjects)
Table 14.1.3.1.1	Demographic and Baseline Characteristics (Intent-to-Treat Population)
Table 14.1.3.2	Medical History and Medical Conditions Present at Entry (Safety Population)
Table 14.1.4.1.1	Prior Medications by Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Level 4 and Preferred Drug Name (Safety Population)
Table 14.1.4.1.2	Concomitant Medications by Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Level 4 and Preferred Drug Name (Safety Population)
Table 14.1.5.1.1	Study Drug Exposure (Safety Population)

Safety Data Summary Tables

Displays of Adverse Events

Table 14.3.1.1	Treatment-Emergent Adverse Events – Overall Summary by Sex (Safety Population)
Table 14.3.1.2	Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Sex and Overall (Safety Population)
Table 14.3.1.4	Treatment-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Sex and Overall (Safety Population)
Table 14.3.1.9	Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Intensity by Sex and Overall (Safety Population)

Abnormal Laboratory Value Listing

Table 14.3.4.1.1.1.1	Hematology: Summary of Observed Values and Change from Baseline by Visit and Sex and Overall (Safety Population)
Table 14.3.4.1.1.2.1	Hematology: Shift from Baseline by Visit and Sex and Overall (Safety Population)
Table 14.3.4.1.1.3.1	Hematology: Potentially Clinically Significant Results by Visit and Sex and Overall (Safety Population)
Table 14.3.4.1.2.1.1	Serum Chemistry: Summary of Observed Values and Change from Baseline by Visit and Sex and Overall (Safety Population)
Table 14.3.4.1.2.2.1	Serum Chemistry: Shift from Baseline by Visit and Sex and Overall (Safety Population)
Table 14.3.4.1.2.3.1	Serum Chemistry: Potentially Clinically Significant Results by Visit and Sex and Overall (Safety Population)
Table 14.3.4.1.3.1.1	Urinalysis: Summary of Observed Values and Change from Baseline by Visit and Sex and Overall (Safety Population)
Table 14.3.4.1.3.2.1	Urinalysis: Categorized Results by Visit and Sex and Overall (Safety Population)
Table 14.3.4.1.3.3.1	Urinalysis: Shift from Baseline by Visit and Sex and Overall (Safety Population)
Table 14.3.4.2.1.1	Vital Signs: Summary of Observed Values and Change from Baseline by Visit and Sex and Overall (Safety Population)
Table 14.3.4.2.2.1	Vital Signs: Potentially Clinically Significant Results by Visit and Sex and Overall (Safety Population)
Table 14.3.4.4.1.1	ECG: Summary of Observed Values and Change from Baseline by Visit and Sex and Overall (Safety Population)
Table 14.3.4.5.1.1	Complete Physical Examination Results by Visit and Sex and Overall (Safety Population)
Table 14.3.4.5.2.1	Brief Physical Examination Results by Visit and Sex and Overall (Safety Population)
Table 14.3.4.6.1	Tanner Stage Results by Visit and Sex and Overall (Safety Population)

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　臨床概要

2.7.5　参考文献

アミカス・セラピューティクス株式会社

2.7.5 参考文献

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.

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.

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.

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.

Rubin, Bruck et al. 1949

Rubin, M. I., E. Bruck, M. Rapoport, M. Snively, H. McKay and A. Baumler (1949). "Maturation of Renal Function in Childhood: Clearance Studies." J Clin Invest 28(5 Pt 2): 1144-1162.

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.

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　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

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
AT1001	ミガーラスタット塩酸塩の開発コード	Development code of migalastat hydrochloride
AUC_{tau}	投与間隔での AUC	Area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval
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
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
GLA	α-Gal A をエンコードする遺伝子（ヒト）	Gene encoding α-Gal A
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
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
TEAE	被験薬投与下で発現した有害事象	Treatment-emergent adverse event

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験の概略を表 2.7.6-1 に示した。

表 2.7.6-1　臨床試験の一覧表

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　AT1001-020 試験（評価資料、Module 5.3.5.2-1）

試験の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　AT1001-020 試験：試験の概要

治験依頼者名	Amicus Therapeutics
治験薬名	ミガーラスタット塩酸塩カプセル（AT1001）
有効成分名	ミガーラスタット塩酸塩
試験番号	AT1001-020
試験の標題	ミガーラスタットに反応性のある α-ガラクトシダーゼ A（α-Gal A）遺伝子（*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ミガーラスタット 12 ヵ月投与の安全性、薬物動態、薬力学及び有効性を評価する非盲検試験
治験責任医師	8 名。AT1001-020 試験 CSR Appendix 16.1.4 参照。
実施医療機関	2 ヵ国（英国及び米国）の 8 施設。AT1001-020 試験 CSR Appendix 16.1.4 参照。
公表文献	なし
試験実施期間	最初の被験者の登録日：2018 年 9 月 27 日 最後の被験者の試験終了日：2021 年 2 月 2 日
開発の相	第 3b 相
目的	ステージ 1 の主要目的は以下の通りである。 • 青少年ファブリー病患者におけるミガーラスタットの薬物動態（PK）特性を評価し、ミガーラスタット塩酸塩（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、本剤に反応性のある *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。 ステージ 2 の主要目的は以下の通りである。 • ファブリー病と診断され、本剤に反応性のある *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。
試験デザイン	本試験は、本剤に反応性のある *GLA* 変異を有する体重 45 kg（99 ポンド）以上の 12 歳以上 18 歳未満の小児患者での本剤の安全性、PK、薬力学（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。酵素補充療法（ERT）未治療患者又は 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。 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 の間に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。本試験終了後、被験者は別途実施された長期投与試験へ参加してもよいこととした。 スクリーニングでは、全ての被験者は *GLA* 変異を確認するための血液検査を受け、本剤に反応性のある *GLA* 変異を有することが文書（すなわち、遺伝子検査結果の報告書）により確認可能な被験者は、スクリーニングを継続した。

	本剤に反応性のある *GLA* 変異を有することが不明である被験者では、*GLA* 遺伝子検査を受け、本剤への反応性が確認された後にスクリーニングを再開した。本剤への反応性が検討されていない *GLA* 変異を有する被験者では、当該遺伝子変異の本剤への反応性が検討され、反応性が確認できた場合はスクリーニングを再開したが、反応性が確認できなかった場合はスクリーニングを中止した。
被験者数（計画時及び解析時）	12 歳以上 18 歳未満の被験者 22 例を組み入れ、21 例に本剤を投与
診断及び主な選択基準	• ベースライン時点で 12 歳以上 18 歳未満であり、ファブリー病と診断され、疾患症状に対する特定の治療でベネフィットを得る可能性があると治験責任医師が判断した男女。 • 本剤に反応性がある *GLA* 変異を有する患者。 注：本剤に反応性のある *GLA* 変異を有することが不明である患者は、Visit 2（治験薬の投与を開始するベースライン来院）時点までに *GLA* 遺伝子検査を実施することとした。 注：本剤への反応性が検討されていない *GLA* 変異を有する患者は、Visit 2 前に本剤への反応性確認試験を完了することとした。 • スクリーニング時の体重が 45 kg（99 ポンド）以上の患者。 • ERT 未治療の患者又は ERT 既治療である場合はスクリーニングの 14 日前以降は ERT を受けていないこと。 • 1 つ以上のファブリー病の合併症（すなわち、臨床検査値異常や徴候／症状の既往）を有する患者。 • 中等度又は重度の腎機能障害（推算糸球体濾過量[eGFR]が 60 mL/min/1.73 m^2 未満）、若しくはスクリーニング時に透析又は移植を必要とする腎障害を有さない患者。 すべての選択・除外基準は治験実施計画書の 8.2 項を参照のこと（AT1001-020 試験 CSR Appendix 16.1.1）。
被験薬、用量、用法及びロット番号	本剤 150 mg を含有するカプセル剤を隔日経口投与した。 ロット番号は [redacted] であった。
投与期間	本剤の投与期間は 12 ヵ月間であった。
評価基準	有効性： • Month 3、6 及び 12/早期中止時（ET）における eGFR のベースラインからの変化量及びベースラインからの年間変化量 • Month 3、6 及び 12/ET における尿中タンパク及び尿中アルブミン値のベースラインからの変化量 • Month 12/ET における左室重量係数（LVMi）及び他の心エコーパラメータのベースラインからの変化量 • e-diary の回答に基づき評価された消化管徴候スコア及び疼痛スコアの試験期間を通じた平均値 • Month 3、6 及び 12/ET における、患者による全般評価の変化（PGI-C）スコアの平均値 • Month 12/ET における Fabry-Specific Pediatric Health and Pain Questionnaire（FPHPQ）スコアのベースラインからの変化量 • Month 12/ET における Pediatric Quality of Life Inventory™（PedsQL™）スコアのベースラインからの変化量 安全性： • 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、重篤な有害事象及び治験薬の中止に至った有害事象の発現頻度 • 試験期間での臨床検査結果のベースラインからの変化

	• 試験期間でのバイタルサインのベースラインからの変化 • 試験期間での理学的検査結果のベースラインからの変化 • 試験期間での体重及び身長のベースラインからの変化 • 試験期間での心電図結果のベースラインからの変化 • Month 12/ET での心エコーパラメータのベースラインからの変化 • Month 12/ET でのタナー段階のベースラインからの変化 • 併用薬剤の使用状況 薬物動態： • 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 の特定の 1 回の来院時において、治験薬投与後 24 時間以内に血液サンプルを 4 回採取した。反復投与後のミガーラスタットの推定血漿中濃度に基づく定常状態時の PK パラメータ（以下を含む）を算出した。 – C_{max}：最高血漿中濃度 – C_{min}：最低血漿中濃度 – AUC_{tau}：投与間隔（48 時間）での血漿中濃度－時間曲線下面積
解析方法	データは、記述統計量及び/又は件数で要約した。連続変数は被験者数（n）、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値で要約した。カテゴリ変数は、件数及び割合（%）により要約した。「欠測」、「不明」又は「該当なし」の場合、件数は適切に算出したが、割合（%）は算出しなかった。 統計解析方法及び PK 解析方法の詳細は、それぞれ統計解析計画書及び薬物動態解析計画書（AT1001-020 試験 CSR Appendix 16.1.9）に記載されている。
試験結果	有効性： 本試験に組み入れられた被験者では、腎機能、心機能、薬力学、及び患者報告アウトカムの安定化が確認された。本試験の最終評価時点における結果を以下に示した。 • eGFR のベースラインからの変化量は−1.6±15.40 mL/min × 1.73 m^2（平均値±標準偏差、以下同様）（n=19）であった。 • 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）であった。 • 尿中タンパクのベースラインからの変化量は 36.0±111.61 mg/L（n=19）であった。 • 尿中アルブミン値のベースラインからの変化量は 16.2±28.27 mg/L（n=19）であった。 • LVMi のベースラインからの変化量は、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。 • 血漿中 lyso-Gb_3 濃度のベースラインからの変化量は−0.1±32.89 ng/mL（n=19）であった。 – 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、全ての測定時点において全体集団及びいずれの部分集団で同様であった。Month 12 における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 治療歴未治療（n=9）で−2.23 ng/mL、ERT 既治療（n=10）で 0.54 ng/mL であった。 • 試験期間（12 ヵ月間）を通じて、FABPRO-GI 及び疼痛スコア、及び患者報告アウトカム（FPHPQ、PGI-C、PedsQL）に大きな変動は認められなかった。 – 試験期間（12 ヵ月間）を通じて、FABPRO-GI の疼痛スコアの平均値に軽度の改善が認められた。ベースライン時のスコアは 0〜10 スケール

	で 2.0±1.79 であった。Month 12 におけるスコアは 0.6±0.71（n=5）であり、最終評価時点で 1.2±1.50（n=18）であった。 – PGI-C では、被験者全体では、Month 12 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%）では変化は認められなかった。 – PGI-C では、Month 12 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。 <u>安全性：</u> 試験期間中、死亡又は治験薬投与中止に至った TEAE は発現しなかった。その他の重篤な TEAE として、うつ病の既往を有する被験者 1 例に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 TEAE のほとんど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、これらの事象による治験薬の休薬・中止はなかった。また、試験期間を通じて、臨床検査値、バイタルサイン、臨床所見、及び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。 <u>薬物動態：</u> • 本剤 150 mg の隔日投与は、体重 45 kg 以上の 12 歳以上 18 歳未満のファブリー病患者に対し適切な用法・用量であることが確認された。 • 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。 – 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 AUC_{tau} 及び C_{max} において、12 歳以上 16 歳未満の部分集団の C_{max} がわずかに（17%）高いことを除いていずれも成人と生物学的に同等であった。当該部分集団の C_{max} の差は臨床的に重要ではないと考えられた。 • シミュレーションの結果、ファブリー病患者に対し設定した体重に基づく投与量設定を変更する必要はなく、2 歳以上の小児を対象とした計画中の臨床試験の開始用量の妥当性が示された。
結論	青少年のファブリー病患者に本剤 150 mg を隔日投与したとき、12 ヵ月間の試験期間中、腎機能、心機能、及び患者報告アウトカムの安定化が認められた。また、安全性の結果から、成人ファブリー病患者を対象とした第 3 相試験と同様に良好な安全性が確認され、安全性上の新たな懸念及び予期しない安全性の知見は認められなかった。さらに、薬物動態の結果から、12 歳以上 18 歳未満で体重 45 kg 以上のファブリー病患者に対し、成人患者と同じ本剤 150 mg の隔日投与が適切な用法・用量であることが確認された。 試験報告書完成日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日