

## 審議結果報告書

令和7年3月7日  
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] リブマーリ内用液10mg/mL  
[一般名] マラリキシバット塩化物  
[申請者名] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 令和6年6月27日

### [審議結果]

令和7年3月6日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、原体は毒薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

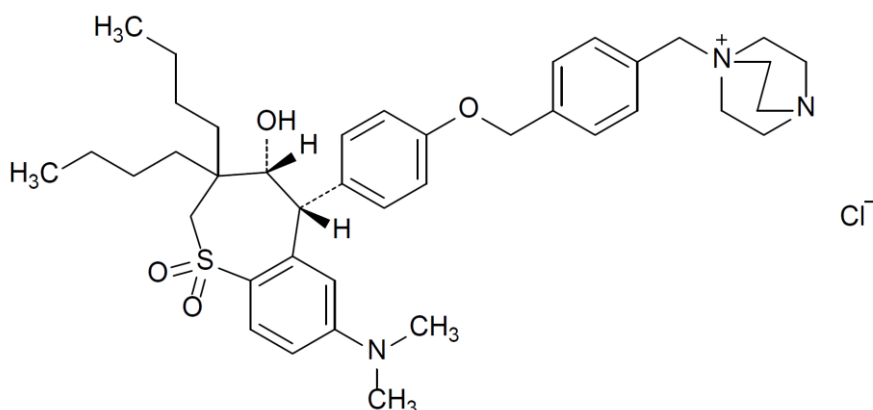
令和7年2月25日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販売名] リブマーリ内用液 10 mg/mL  
[一般名] マラリキシバット塩化物  
[申請者] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 令和6年6月27日  
[剤形・含量] 1 mL 中にマラリキシバット塩化物 10 mg (マラリキシバットとして 9.5 mg) を含有する経口液剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化学構造]



分子式 :  $C_{40}H_{56}ClN_3O_4S$

分子量 : 710.41

化学名 :

(日本名) 塩化 1-[[4-({4-[(4*R*,5*R*)-3,3-ジブチル-7-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシ-1,1-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1λ<sup>6</sup>-ベンゾチエピン-5-イル]フェノキシ}メチル)フェニル]メチル]-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イウム

(英名) 1-[[4-({4-[(4*R*,5*R*)-3,3-Dibutyl-7-(dimethylamino)-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1λ<sup>6</sup>-benzothiepin-5-yl]phenoxy)methyl]phenyl)methyl]-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan-1-ium chloride

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号 : (R4 薬) 第 550 号及び (R4 薬) 第 551 号、令和 4 年 12 月 16 日付け薬生薬審発 1216 第 1 号)

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のアラジール症候群及び進行性家族性肝内胆汁うっ滞症における胆汁うっ滞に伴うそう痒に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体は毒薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

次の疾患における胆汁うっ滞に伴うそう痒

○アラジール症候群

○進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

[用法及び用量]

〈アラジール症候群〉

通常、マラリキシバット塩化物として、200 µg/kg を 1 日 1 回食前に経口投与する。1 週間後、400 µg/kg 1 日 1 回に増量する。

〈進行性家族性肝内胆汁うっ滞症〉

通常、マラリキシバット塩化物として、300 µg/kg を 1 日 1 回食前に経口投与する。1 週間後、1 回 300 µg/kg 1 日 2 回に増量する。さらに、1 週間後、1 回 600 µg/kg 1 日 2 回に増量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和7年1月24日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] リブマーリ内用液 10 mg/mL

[一 般 名] マラリキシバット塩化物

[申 請 者] 武田薬品工業株式会社

[申請年月日] 令和6年6月27日

[剤形・含量] 1 mL 中にマラリキシバット塩化物 10 mg (マラリキシバットとして 9.5 mg) を含有する経口液剤

[申請時の効能・効果]

○アラジール症候群

○進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC)

[申請時の用法・用量]

〈アラジール症候群〉

通常、マラリキシバット塩化物として、200 µg/kg 1 日 1 回経口投与から開始する。1 週間後、400 µg/kg 1 日 1 回に増量する。

〈進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC) 〉

通常、マラリキシバット塩化物として、300 µg/kg 1 日 1 回経口投与から開始する。1 週間後、1 回 300 µg/kg 1 日 2 回に増量する。さらに、1 週間後、1 回 600 µg/kg 1 日 2 回まで増量する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	15
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	19
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	30
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	69
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	69

[略語等一覧]  
別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

アラジール症候群 (ALGS) は、*JAGGED1* 又は *NOTCH2* を責任遺伝子とする常染色体顕性遺伝形式をとる肝内胆汁うっ滞症であり、胆汁うっ滞に加え、心血管奇形、椎体異常、眼球異常、特徴的顔貌等が認められる。乳児期から始まる黄疸は主要症状の1つであり、症例の約 1/3 では高度の胆汁うっ滞により肝硬変に進行する。慢性の胆汁うっ滞に伴う激しい皮膚そう痒感や睡眠障害や QOL の低下に繋がっている (J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018; 67: 148-56、小児内科 2011; 43: 1073-6)。現在、本邦において ALGS に係る効能・効果で承認されている医薬品はなく、対症的に、薬物療法として、ウルソデオキシコール酸や胆汁酸吸着薬の内服、脂溶性ビタミンや必須脂肪酸の補充が行われている他、そう痒に対して抗ヒスタミン剤やフェノバルビタールの内服が行われているが、いずれも効果は限定的である (小児内科 2011; 43: 1073-6)。肝硬変には肝移植が行われ、肝移植を施行せずに成人に達する症例は、国内では 24% (難病情報センター : <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4845> (最終確認日 : 2025 年 1 月 24 日))、海外では 24~41% 程度と報告されており (Liver Int 2020; 40: 1812-22、J Hepatol 2020; 73: S554-5)、国内での肝移植後の 10 年生存率は 80% 以上と比較的良好であるものの (新薬と臨牀 2018; 67: 1572-6)、心血管奇形の合併により肝移植が困難な場合もあること等の課題がある。

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC) は、常染色体潜性遺伝形式の肝内胆汁うっ滞症であり、原因となる遺伝子変異により複数の型に分類され、症状や臨床経過がそれぞれ異なる。国内の報告はほとんどが *FIC1* 蛋白をコードする *ATP8B1* の遺伝子変異により発症する PFIC 1 型又は *BSEP* をコードする *ABCB11* の遺伝子変異により発症する PFIC 2 型であり、いずれも乳児期から発症し、胆汁うっ滞により強いそう痒感やそれに伴う睡眠障害や QOL の低下を呈し、肝不全に進行する。また、PFIC 1 型及び 2 型以外のサブタイプは本邦では極めて稀であるものの、1 型及び 2 型と同様に胆汁うっ滞をきたす (小児科臨床 2020; 73: 772-6)。現在、本邦において PFIC に係る効能・効果で承認されている医薬品はなく、対症的に、薬物療法として、通常、ウルソデオキシコール酸、胆汁酸吸着薬が使用される他、そう痒に対しては抗ヒスタミン薬やフェノバルビタール等が用いられているが、いずれも効果は限定的である。肝病変が進行性の場合には肝移植が考慮されるが、PFIC 1 型では肝移植後も難治性の下痢、膵炎等が生じることが知られている (小児内科 2011; 43: 1077-81)。PFIC 2 型では肝移植後の予後は概ね良好であるが、移植後の再発例が報告されており、免疫抑制剤の減量が困難であること等の課題がある (小児科臨床 2020; 73: 772-6)。

本剤の有効成分であるマラリキシバット塩化物 (本薬) は、米国 G.D. Seale & Co.社により創製された、膜貫通タンパク質である回腸胆汁酸トランスポーター (IBAT) の阻害薬であり、腸管からの胆汁酸吸収を阻害することで胆汁酸の腸肝循環を減らし、糞便中への胆汁酸排泄を増加させて、血清胆汁酸 (sBA) 濃度を低下させることから、ALGS 及び PFIC に対する治療薬となることが期待される。

申請者は、ALGS 患者及び PFIC 患者を対象とした国内外の臨床試験の成績から、本薬の有効性及び安全性が確認されたとして、今般、医薬品製造販売承認申請を行った。海外では、本薬は 2024 年 11 月現在、ALGS に係る効能・効果で欧米を含む 41 の国又は地域で承認されており、PFIC に係る効能・効果では欧米を含む 31 の国又は地域で承認されている。

なお、本薬は、「アラジール症候群」及び「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症」を予定される効能・効果として、令和 4 年 12 月 16 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号 (R4 薬) 第 550 号及び (R4 薬) 第 551 号)。



表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3ロット 実生産 2ロット	25℃	60%RH	直鎖状低密度ポリエチレン及び低密度ポリエチレンからなる袋（二重）又は低密度ポリエチレン袋（二重）+高密度ポリエチレン容器	36 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の直鎖状低密度ポリエチレン及び低密度ポリエチレンからなる袋又は二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレン容器に入れて遮光して室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 mL 中に原薬 10 mg (マラリキシバットとして 9.5 mg) を含有する経口液剤である。製剤には、プロピレングリコール、エドト酸ナトリウム水和物、スクラロース、香料及び精製水が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は薬液調製、充てん、閉栓、包装・表示・保管及び試験からなる工程により製造される。[ ] 及び [ ] 工程が重要工程とされ、[ ]、[ ] 及び [ ] 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の特定

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	[ ]
性状	[ ]、[ ]
確認試験	[ ]
純度試験（分解生成物）	[ ]
[ ]	[ ]
[ ]	[ ]
採取容量	[ ]、[ ]
微生物限度	[ ]

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 [HPLC（保持時間）、UV-VIS]、pH、純度試験 [分解生成物 (HPLC)]、プロピレングリコール含量 (HPLC)、エドト酸ナトリウム水和物含量 (HPLC)、採取容量、微生物限度及び定量法 (HPLC) が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、長期保存試験の結果、経時的な [ ]、複数の [ ] 及び [ ] の増加傾向並びに [ ] によると考えられる [ ] 傾向が認められ、[ ] の 3 ロットでは 36 カ月時点において安定性試験での規格値（ [ ] %）を超える [ ] が認められた。加速試験の結果、経時的な分解生成物（不純物 A\*）の増加傾向及び [ ] 傾向が認められた。光安定性試験の結果、透明なガラスバイアルに充てんされた製剤は光に不安定であったが、褐色ポリエチレンテレフタレートボトルに充てんされた製剤は光に安定であった。



表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	■ <sup>a)</sup> 3 ロット	25℃	60%RH	褐色ポリエチレンテレフタレートボトル+ 低密度ポリエチレンボトルアダプター+低密 度ポリエチレンライナー付きキャップ	36 カ月
加速試験	■ 1 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

a) ■での製造用の■変更を行う前の製法で製造されている。

以上より、製剤の有効期間は、低密度ポリエチレンボトルアダプター及び低密度ポリエチレンライナー付きキャップにより施栓された褐色ポリエチレンテレフタレートボトルに充てんして室温保存するとき 30 カ月と設定された。なお、使用時を想定した安定性試験<sup>1)</sup>の結果、130 日間まで安定であった。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

### 2.R.1 製剤の安定性について

■での製造用の■変更を行う前の製法で製造されたロット（安定性試験の基準ロット計 4 ロットのうち、■の 3 ロット）の安定性試験成績も含めて市販予定製剤の安定性を評価することの適切性について、申請者は以下のように説明している。

製剤開発を通じて■の測定結果が規格の範囲内ではあるものの高い傾向が認められていたことから、■での製造用に■を微調整した。原薬の■濃度は、変更前が■ w/w%、変更後が■ w/w%であり、■及び■の量の変更は軽微で■工程における■及び各■の■に影響を及ぼさず、■変更前後で製造工程及び容器施栓系は同一で■変更前後の製剤の■特性（■、■、■及び■）に大きな違いはなかった。また、■変更前の製剤（基準ロットのうち■の 3 ロット）と■変更後の製剤（■で製造された基準ロットの 1 ロット及び■用の ■ ロット）のロット分析結果及びこれまでに得られている安定性試験<sup>2)</sup>の結果は同様の傾向を示していた。以上より ■変更前後の製剤は製法上及び品質上同等であり、■の 3 ロットの安定性試験成績も含めて市販予定製剤の安定性を評価することは適切と判断した。

機構は、以下のように考える。

■での製造用の■変更を行う前の製法で製造された■の 3 ロットは、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603001 号）に基づく基準ロットには該当しない。しかしながら、以下の点を踏まえると、■の 3 ロットの安定性試験成績も含めて市販予定製剤の安定性を評価し、市販予定製剤の有効期間を室温保存するとき 30 カ月と設定することは可能である。

- 基準ロット以外に、■変更後の製剤として■用の ■ ロット<sup>2)</sup>の安定性試験成績が得られており、長期保存試験及び加速試験で、基準ロットとされた■の 1 ロット

<sup>1)</sup> 実生産スケールで製造された製剤 1 ロットを 30℃にて保存し、保存中に経口投与用ディスペンサーを用いて 1 日 2 回（各抜き取り間隔は ■ 時間以上）の頻度で 0.05 mL/回ずつ溶液を抜き取った。

<sup>2)</sup> ■用の ■ ロットの長期保存試験の保存期間は ■ カ月（■ ロット）、■ カ月（■ ロット）、■ カ月（■ ロット）及び ■ カ月（■ ロット）。

トと同様の結果が得られ、長期保存試験の保存期間 ■ カ月までの成績が得られている ■ ロットの ■ ■ ■ は安定性試験での規格値 (■ %) の範囲内であったこと。

- 現時点で得られている ■ ■ ■ 変更後の製剤の安定性試験成績はロット数及び保存期間が限られているものの、 ■ ■ ■ 変更における ■ ■ ■ 濃度の違いは ■ ■ ■ で ■ ■ ■ w/w%、 ■ ■ ■ で最大で ■ ■ ■ w/w%であり、 ■ ■ ■ 変更前後で製造工程や容器施栓系は同一で製剤の ■ ■ ■ 特性に大きな違いは認められておらず、 ■ ■ ■ 変更前後の製剤のロット分析でも、 ■ ■ ■ 変更前では ■ ■ ■ が規格の範囲内で高かったことを除き ■ ■ ■ 変更前後で同様の結果を示していたこと。

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、本薬の IBAT に対する作用並びに正常動物及びモデル動物における作用が検討された。副次的薬理試験として、本薬のオフターゲット作用及びコレスチラミンへの結合が検討された。安全性薬理試験として、心血管系、中枢神経系及び呼吸系に及ぼす影響が検討された。本薬の投与量及び濃度はマラリキシバット (本薬フリー体) としての量で示す。

#### 3.1 効力を裏付ける試験

##### 3.1.1 *In vitro* 試験

###### 3.1.1.1 本薬の IBAT に対する作用 (CTD 参考資料 4.2.1.1-2、3)

組換えヒト IBAT を安定発現させた BHK 細胞由来の H-14 細胞株<sup>3)</sup> を用いて、本薬の選択性及び阻害様式が検討された。本薬はタウロコール酸の細胞内取込みを濃度依存的に阻害し、その IC<sub>50</sub> 値は 0.28 nmol/L であった。また、IBAT と同様にナトリウム依存性共輸送システムであるアラニンの細胞内取込みへの影響を検討した結果、本薬のアラニン輸送に対する IC<sub>50</sub> 値は胆汁酸輸送に対する IC<sub>50</sub> 値の 127,500 倍であった。

種々の濃度の本薬及びタウロコール酸を用いた検討の結果、本薬はタウロコール酸の細胞内取込みを競合的かつ可逆的に阻害し、見かけの阻害定数は 0.13 nmol/L、IC<sub>50</sub> 値は 0.2 nmol/L と算出された。

##### 3.1.2 *In vivo* 試験

###### 3.1.2.1 正常ラットにおける本薬の作用 (CTD 参考資料 4.2.1.1-5)

ラット (雄、溶媒群 : 46 例、本薬各群 : 4~20 例) に、本薬 0 (溶媒<sup>4)</sup>)、0.0006、0.002、0.003、0.008、0.016、0.04、0.08、0.2、0.4 又は 2 mg/kg を 1 日 1 回 4 日間経口投与した際の投与 3~4 日目の fBA 量が評価された。本薬投与量毎のラットの fBA 量は表 5 のとおりであり、本薬群において溶媒群と比較して用量依存的に fBA 量が増加し、ED<sub>50</sub> 値は約 0.027 mg/kg/日と推定された。なお、いずれの用量群でも糞便重量に顕著な変化は認められなかった。

<sup>3)</sup> BHK/VP16 細胞株に組換えヒト IBAT を恒常的に発現するよう遺伝子操作し作製した。H-14 細胞株の IBAT 活性はナトリウム依存性及び基質特異性を示し、これらは予想される天然のヒト IBAT 活性と一致した。

<sup>4)</sup> 0.2% Tween 80 溶液

表5 正常ラットにおけるfBA量に対する本薬の作用

本薬投与量 (mg/kg/日)	例数 (例)	fBA ( $\mu\text{mol}/\text{日}$ )	本薬投与量 (mg/kg/日)	例数 (例)	fBA ( $\mu\text{mol}/\text{日}$ )
0	46	19.5	0.04	4	44.0
0.0006	4	34.0	0.08	20	55.6
0.002	4	26.6	0.2	4	62.7
0.003	8	31.3	0.4	20	62.3
0.008	4	25.8	2	16	71.6
0.016	20	41.6			

平均値

## 3.1.2.2 胆汁うっ滞性疾患モデルラットにおける本薬の作用 (CTD 参考資料 4.2.1.1-6)

pBDL 誘発性胆汁うっ滞性疾患モデルラット<sup>5)</sup> (雄各群 3~8 例) に、本薬 0 (溶媒<sup>6)</sup>)、0.3 又は 10 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間経口投与した際の、投与 10 日目の fBA 量並びに 3、7 及び 14 日目の sBA 濃度及び肝障害マーカー (AST、ALT、ALP、GGT、総ビリルビン) が評価された。各投与群の 10 日目の fBA 量並びに 14 日目の sBA 濃度及び肝障害マーカーは表 6 のとおりであり、本薬各群において、溶媒群と比較して fBA 量の増加、sBA 濃度の低下及び肝障害マーカーの減少が認められた。

表6 胆汁うっ滞性疾患モデルラットにおけるfBA、sBA及び肝障害マーカーに対する本薬の作用

投与群	fBA ( $\mu\text{mol}/\text{日}$ )	sBA ( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	GGT (IU/L)	総ビリルビン (mg/dL)
無処置	41.1 $\pm$ 7.6	26.0 $\pm$ 7.0	63.4 $\pm$ 4.7	57.4 $\pm$ 2.9	10.6 $\pm$ 0.6	1.0 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0
溶媒	11.8 $\pm$ 1.7	384.3 $\pm$ 97.8	251.5 $\pm$ 51.5	82.8 $\pm$ 6.9	51.3 $\pm$ 20.8	12.3 $\pm$ 3.6	6.3 $\pm$ 2.1
本薬 0.3 mg/kg/日	72.4 $\pm$ 4.7	114.4 $\pm$ 91.9	163.7 $\pm$ 97.2	68.7 $\pm$ 10.7	16.0 $\pm$ 6.0	4.7 $\pm$ 3.7	0.3 $\pm$ 0.2
本薬 10 mg/kg/日	72.8 $\pm$ 8.6	12.5 $\pm$ 3.7	76.7 $\pm$ 3.7	59.0 $\pm$ 3.8	10.0 $\pm$ 0.0	1.0 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0

平均値 $\pm$ 標準誤差

## 3.1.2.3 イヌにおける本薬の作用 (CTD 参考資料 4.2.1.1-10)

イヌ (雄各群 4~5 例) に、カプセルに本薬の 0.2% Tween 80 溶液を充てんした本薬溶液製剤又はカプセルに本薬の乾燥粉末を充てんした本薬固形製剤それぞれ 1 又は 4 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間、朝の摂食前に強制経口投与した際の、投与前、投与 6~7 日目及び投与 13~14 日目の fBA 量並びに投与前、投与 7 日目及び投与 14 日目の血清総コレステロール及び HDL コレステロールが評価された。各投与群における fBA 量、血清総コレステロール量及び HDL コレステロール量は表 7 のとおりであり、全ての投与群で fBA 量が投与前と比較して増加し、投与 14 日目では血清総コレステロール及び HDL コレステロールが減少した。その作用はいずれの製剤においても同程度であった。

表7 イヌにおけるfBA、総コレステロール及びHDLコレステロールに対する本薬の作用

製剤	本薬 投与量	例数	fBA ( $\mu\text{mol}/\text{日}$ ) <sup>a)</sup>			総コレステロール (mg/dL)			HDL コレステロール (mg/dL)		
			投与前	6~7 日目	13~14 日目	投与前	7 日目	14 日目	投与前	7 日目	14 日目
固形	1 mg/kg/日	4	22 $\pm$ 2	114 $\pm$ 17 (+418%)	114 $\pm$ 29 (+418%)	149 $\pm$ 7	130 $\pm$ 8 (-13%)	123 $\pm$ 7 (-17%)	129 $\pm$ 5	115 $\pm$ 8 (-11%)	109 $\pm$ 5 (-15%)
溶液		5	41 $\pm$ 10	127 $\pm$ 9 (+210%)	153 $\pm$ 26 (+273%)	149 $\pm$ 7	127 $\pm$ 5 (-15%)	125 $\pm$ 3 (-16%)	129 $\pm$ 7	116 $\pm$ 5 (-10%)	111 $\pm$ 4 (-14%)
固形	4 mg/kg/日	4	32 $\pm$ 5	142 $\pm$ 36 (+344%)	228 $\pm$ 13 (+612%)	147 $\pm$ 19	111 $\pm$ 12 (-24%)	109 $\pm$ 14 (-26%)	127 $\pm$ 11	102 $\pm$ 8 (-20%)	102 $\pm$ 11 (-20%)
溶液		5	33 $\pm$ 3	166 $\pm$ 14 (+403%)	209 $\pm$ 24 (+533%)	146 $\pm$ 17	124 $\pm$ 13 (-15%)	121 $\pm$ 13 (-17%)	125 $\pm$ 11	111 $\pm$ 11 (-11%)	113 $\pm$ 10 (-10%)

上段：平均値 $\pm$ 標準誤差、下段：投与前の値と比較した変化率 (%)

a) 体重 1 kg あたりの fBA 量

5) 総胆管を部分結紮することにより胆汁の流れを機械的に遮断し作製した。

6) 滅菌水

### 3.1.2.4 サルにおける本薬の作用 (CTD 参考資料 4.2.1.1-16)

サル (雌雄各群 3~5 例) に、本薬 1.0、2.5、5.0 又は 20.0 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間、胃内に強制経口投与し、本薬投与前、投与中及び投与終了後の fBA 量が評価された。本薬投与前、投与中及び投与終了後の fBA 量は表 8 のとおりであり、本薬 5.0 mg 群及び 20.0 mg 群では、本薬投与前と比較して、本薬投与中の fBA 量が用量依存的に増加し、本薬投与終了後に fBA 濃度は投与前の値に戻った。

表 8 サルにおける fBA 量に対する本薬の作用

本薬投与量 (mg/kg/日)	fBA (μmol/日) <sup>a)</sup>		
	投与前	投与中	投与後
1.0	9±0.8	10±1.2	7±1.0
2.5	8±1.0	9±2.5	8±1.4
5.0	7±0.7	17±2.0	8±1.8
20.0	7±1.4	38±3.9	8±2.9

平均値±標準誤差

a) 体重 1 kg あたりの fBA 量

## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 本薬のオフターゲット作用 (CTD 参考資料 4.2.1.2-1~3)

87 種類の非標的受容体、トランスポーター及びイオンチャネルへのリガンド結合に対する本薬の作用が検討された。

本薬は、検討されたいずれの標的とも相互作用を示さなかった。検討された本薬の最高濃度 (100 nmol/L) は、臨床用量での血漿中非結合型本薬濃度 (0.162 ng/mL<sup>7)</sup>) の約 415 倍超で、生理学的薬物速度論モデル解析より推定した小腸上皮細胞における総本薬濃度 (0.02 μmol/L) の約 5 倍であった。

### 3.2.2 本薬のコレスチラミンに対する結合作用 (CTD 参考資料 4.2.1.2-4)

胆汁うっ滞性疾患患者において胆汁排泄のために用いられる陰イオン交換樹脂であるコレスチラミンに対する本薬の結合作用が検討された。本薬 (0.3~30 mmol/L) のコレスチラミンへの結合率は 0.2~10.3% であり、線形モデルに適合しなかったことから、本薬とコレスチラミンの結合は非特異的かつ低親和性であることが示唆された。

## 3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略を表 9 に示す。

<sup>7)</sup> MRX-102 試験における本薬 45 mg 投与後の C<sub>max</sub> (1,658 ng/mL) 及び非結合型分率 (0.098) より算出。

表 9 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	被験薬、投与量、投与方法	所見	添付資料CTD
心血管系	HEK293 細胞 (各群 3 標本)	hERG 電流	本薬 0.3、1 $\mu\text{mol/L}$	IC <sub>50</sub> 値：>1 $\mu\text{mol/L}$	4.2.1.3-1
	イヌ (雄各群 4 例)	血圧、心拍数、心電図	本薬 0 <sup>a)</sup> 、2、6、20 mg/kg 単回経口投与	所見なし	4.2.1.3-2 (GLP 非適用)
	イヌ (雄各群 4 例)	血圧、心拍数、心電図	本薬群： 麻酔下、本薬 0.28 mg/kg 急速静脈内投与 +本薬 0.50 mg/kg/45 分持続静脈内投与 対照群： 麻酔下、本薬 0 <sup>b)</sup> mg/kg 急速静脈内投与 +本薬 0 <sup>b)</sup> mg/kg/45 分持続静脈内投与	所見なし	4.2.1.3-3 (GLP 非適用)
中枢神経系	ラット (雌雄各群 6 例)	第 I 期： FOB 法 第 II 期： FOB 法及び 自発運動量	第 I 期： 本薬 0 <sup>c)</sup> 、150 mg/kg 1 日 1 回 4 日間経口投与 第 II 期： 本薬 0 <sup>b)</sup> 、0.15、0.30 mg/kg 1 日 1 回 4 日間急速静脈内投与	150 mg/kg：流涎 FOB 及び自発運動量に 本薬に関連した所見なし	4.2.1.3-4 (GLP 非適用)
呼吸系	モルモット (雄各群 5 例)	プレチスモグラフィ法	本薬群： 麻酔下、本薬 0.39 mg/kg 急速静脈内投与 +本薬 1.9 mg/kg/45 分持続静脈内投与 対照群： 麻酔下、本薬 0 <sup>b)</sup> mg/kg 急速静脈内投与 +本薬 0 <sup>b)</sup> mg/kg/45 分持続静脈内投与	所見なし	4.2.1.3-5 (GLP 非適用)

a) 空ゼラチンカプセル、b) 50 mg/mL マンニトール+0.82 mg/mL 酢酸 Na 溶液 (pH 4.75)、c) 蒸留水

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 本薬の薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明している。

ALGS 及び PFIC は、いずれも過剰な毒性レベルの胆汁酸が全身及び肝内に貯留する胆汁うっ滞性疾患であり、sBA 濃度の上昇による肝細胞及び胆管細胞の障害及び壊死の誘発に伴う肝障害、難治性のそう痒、疲労、黄疸、発育不全等が認められる (新薬と臨床 2018; 67: 1572-6、小児科臨床 2020; 73: 772-6)。

IBAT は、回腸末端部の腸管上皮細胞の管腔表面に局在し、抱合型胆汁酸の取込みを媒介することで胆汁酸の腸肝循環において重要な役割を担っている。本薬は IBAT の選択的な阻害剤であり、IBAT 阻害により胆汁酸の再吸収を阻害し、sBA 濃度を低下させることで、ALGS 及び PFIC に対し効果を発揮すると考える。

効力を裏付ける試験において、本薬は IBAT を介した胆汁酸の取込みを阻害し、ラット、イヌ及びサルにおいて fBA 量を増加させ、ラットにおいて sBA 濃度を低下させたことから、本薬は ALGS 及び PFIC に対して効果を発揮することが期待される。

機構は、提出された効力を裏付ける試験成績及び申請者の説明から、本薬が ALGS 及び PFIC で胆汁うっ滞により生じる症状を軽減させることが期待されると考える。

#### 3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は、安全性薬理試験において認められた所見について、以下のように説明している。

安全性薬理試験において心血管系及び呼吸系に問題となる所見は認められなかった。中枢神経系については、本薬 150 mg/kg/日経口投与群のラットにおいて流涎が認められたが、本薬 2,000 mg/日を混餌経口投与したラット反復投与毒性試験 (5.2 参照) において流涎が認められていないことを踏まえると、当

該所見は強制経口投与に伴う局所刺激性と関連した所見であり、本薬の臨床使用時に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、提出された安全性薬理試験成績及び申請者の説明から、臨床使用時に本薬が心血管系、中枢神経系及び呼吸系に安全性上問題となる薬理作用を示す可能性は低いと考える。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

マウス、ラット及びイヌに本薬又は本薬の [<sup>3</sup>H] 若しくは [<sup>14</sup>C] 標識体を投与したときの薬物動態が検討された。血漿中本薬濃度の測定には LC-MS/MS 法が用いられ、定量下限は 0.25、1 又は 4.75 ng/mL であった。本薬の [<sup>3</sup>H] 及び [<sup>14</sup>C] 標識体の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター法が用いられた。本薬の投与量及び濃度はマラリキシバット（本薬フリー体）としての量で示す。

#### 4.1 吸収

##### 4.1.1 単回投与

##### 4.1.1.1 イヌにおける本薬の単回投与試験 (CTD 4.2.3.1-4)

雌雄イヌに本薬を単回経口投与したときのトキシコキネティクスが検討され、本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> は、本薬 50~600 mg/kg 群では用量の増加に伴い増加したが、本薬 600~1,000 mg/kg 群では用量の増加に伴う増加は認められなかった。

表 10 イヌに本薬を単回経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ<sup>a)</sup>

本薬投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	生物学的利用率 <sup>b)</sup> (%)
50 mg/kg	56.8	2.0	132	0.0833
200 mg/kg	130	2.0	244	0.0385
400 mg/kg	170	2.8	690	0.0544
600 mg/kg	237	2.3	908	0.0477
800 mg/kg	206	2.3	735	0.0290
1,000 mg/kg	205	1.5	637	0.0201

各測定時点の平均値から算出 (4 例/時点)

a) 性別により曝露量に明らかな差が認められなかったため、雌及び雄の結果を合算して算出

b) (本薬の単回経口投与時の本薬の AUC<sub>0-24h</sub>/経口投与量) / (本薬 3 mg/kg の単回静脈内投与時の本薬の AUC<sub>0-24h</sub> (9,510 ng·hr/mL) / 静脈内投与量 (3 mg/kg) ) × 100

##### 4.1.2 反復投与

##### 4.1.2.1 ラットにおける本薬の反復投与試験 (CTD 参考資料 4.2.3.2-12)

雌雄ラットに本薬を 1 日 1 回 2 週間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討され、本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 11 のとおりであった。本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> について、反復投与による明確な蓄積は認められず、明確な性差も認められなかった。

表 11 ラットに本薬を反復経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ<sup>a)</sup>

本薬投与量	性別	例数	測定日	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)
1 mg/kg	雌	9	1 日目	0	0	0
		9	14 日目	1.47	24.0	11.8
	雄	9	1 日目	0	0	0
		9	14 日目	0.793	0	0.397
5 mg/kg	雌	9	1 日目	1.68	2.0	3.37
		9	14 日目	0.817	24.0	6.53
	雄	9	1 日目	0	0	0
		9	14 日目	1.50	3.0	2.25
30 mg/kg	雌	9	1 日目	7.50	2.0	47.1
		9	14 日目	6.82	2.0	21.0
	雄	9	1 日目	15.8	1.0	31.6
		9	14 日目	3.38	3.0	7.64
150 mg/kg	雌	9	1 日目	4.08	2.0	52.3
		9	14 日目	23.7	3.0	193
	雄	9	1 日目	20.3	2.0	133
		9	14 日目	25.9	1.0	62.3

各測定時点の平均値から算出

a) 血漿中本薬濃度が定量下限未満であったラットの C<sub>max</sub>、t<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> は、それぞれ 0 ng/mL、0 h 及び 0 ng·h/mL として算出した。

#### 4.1.2.2 イヌにおける本薬の反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-23)

雌雄イヌに本薬を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討され、本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった。本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> について、反復投与による明確な蓄積は認められず、明確な性差も認められなかった。本薬 5 及び 15 mg/kg 群では血漿中本薬濃度の多くが定量下限未満であった。

表 12 イヌに本薬を反復経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ<sup>a)</sup>

本薬投与量	性別	例数	測定日	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)
5 mg/kg	雌	4	1 日目	1.60	0.50	3.14
		4	22 日目	1.20	0.25	1.20
	雄	4	1 日目	2.99	1.25	3.78
		4	22 日目	0	0	0
15 mg/kg	雌	4	1 日目	7.43	3.0	14.4
		4	22 日目	16.6	1.25	67.3
	雄	4	1 日目	4.03	0.50	19.0
		4	22 日目	5.35	1.25	16.5
50 mg/kg	雌	8	1 日目	51.1	1.63	145
		8	22 日目	62.3	2.38	256
	雄	8	1 日目	22.5	1.0	55.3
		8	22 日目	62.6	2.63	274

各測定時点の平均値から算出

a) 血漿中本薬濃度が定量下限未満であったイヌの C<sub>max</sub>、t<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> は、それぞれ 0 ng/mL、0 h 及び 0 ng·h/mL として算出した。

## 4.2 分布

### 4.2.1 ラットにおける組織分布 (CTD 4.2.2.2-7 及び 8)

雌雄アルビノラットに本薬の [<sup>3</sup>H] 標識体 5 mg/kg を単回経口投与し、投与 168 時間後における消化管組織 (胃、十二指腸、空腸、回腸及び結腸) 中の放射能濃度が検討された。雌雄ともに回腸で最も高い放射能濃度が認められたが、投与放射能に対する割合は 0.01% 以下であった。

雄性有色ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 5 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.5、1、4、8、12、24、48、72、96 及び 168 時間後における各組織中<sup>8)</sup> の放射能濃度が検討された。放射能濃度は全ての組織において投与 8 時間後までに最高値を示し、その後、経時的に減少した。投与 4 時間後に血漿よりも高い放射能濃度が認められた組織は、小腸、胃、盲腸、結腸、肝臓、腸管膜リンパ節、肺、腎臓、甲状腺、骨（大腿）及び脾臓であり、それぞれ血漿の 6,160、1,510、715、102、11.2、7.48、7.13、5.79、3.05、1.91 及び 1.50 倍であった。投与 168 時間後には、膀胱、骨髄（大腿骨）、眼（水晶体）、腎臓、肝臓、腸管膜リンパ節、筋肉（大腿）、脾臓及び消化管組織を除いた組織で放射能は定量下限（0.369～9.84 ng Eq./g）未満であった。申請者は、投与 168 時間後に放射能が検出された消化管以外の組織について、以下のように説明している。

- 骨髄（大腿）、眼（水晶体）、筋肉（大腿）及び脾臓では 3 例中 1 例で放射能が検出され、投与 168 時間後に認められた放射能は微量であり、投与 72 時間後及び 96 時間後ではいずれのラットにおいても検出されていないことから、投与 168 時間後では放射能がサンプルに混入した、又はノイズを検出した可能性がある。
- 腸管膜リンパ節は消化管近傍に存在する組織であることから、消化管に分布していた放射能の一部がリンパ吸収経路により腸間膜リンパ節へと分布した可能性が考えられる。しかしながら、投与 0.5～168 時間後における腸間膜リンパ節中の放射能濃度は投与放射能に対して 0.005% 未満であったこと、主な評価資料とされた臨床試験及び海外の製造販売後において腸間膜リンパ節に関連する有害事象<sup>9)</sup> は報告されていないことから、ヒトにおいて本薬の一部が腸間膜リンパ節へ分布し、本薬のヒトにおける安全性に影響を及ぼす可能性は極めて低いと考える。

#### 4.2.2 タンパク結合（CTD 参考資料 4.2.2.3-1）

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びサル<sup>10)</sup> の血漿を用いて、本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体（0.25～25 µg/mL）のタンパク結合が検討された。検討された濃度範囲でタンパク結合率に濃度依存性は認められず、タンパク結合率はそれぞれ 95.9～97.3%、86.8～90.4%、88.7～91.6%、84.2～91.6%、91.3～92.4% 及び 90.3～92.5% であった。

#### 4.2.3 血球移行性（CTD 4.2.2.3-2）

ラット及びイヌの血液を用いて、本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体（0.025～25 µg/mL）の血球移行性が検討された。血球移行率の平均値はそれぞれ 19.6～42.6% 及び 22.4～37.9% であったが、検討濃度の上昇に伴い、ラットでは 2.5 µg/mL 以上、イヌでは 25 µg/mL で血球移行率の減少がそれぞれ認められたことから、これらの濃度では本薬の血球移行が飽和することが示唆された。

#### 4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬を経口投与した際の生物学的利用率が極めて低いこと（4.1.1.1 参照）、また、ほぼ全ての本薬が代謝されることなく未変化体として糞便中に排泄されること（4.3.2 及び 6.2.4 参照）から、本薬の胎盤通過性及び胎児移行性に関する非臨床薬物動態試験は実施されていない。

<sup>8)</sup> 副腎、膀胱、血液、骨（大腿）、骨髄（大腿）、脳、盲腸、細胞分画、結腸、眼（水晶体）、眼（水晶体以外）、脂肪（褐色及び生殖）、ハーダー氏腺、心臓、腎臓、肝臓、肺、腸管膜リンパ節、筋肉（大腿）、脾臓、下垂体、血漿、前立腺、唾液腺、皮膚（無色素）、皮膚（有色素）、小腸、脊髄、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺

<sup>9)</sup> 「腸間膜」又は「リンパ」を名称に含む MedDRA PT に該当する事象



### 4.3 代謝

#### 4.3.1 *in vitro* における代謝物の検討 (CTD 参考資料 4.2.2.4-1)

ラット、イヌ及びサル肝ミクロソームを用いて、本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 (10 µg/mL) の代謝が検討された。主な代謝物として、ラットでは M1 (N-脱メチル化体)、M3 (水酸化体)、イヌ及びサルでは M1、M2 (N-脱メチル化体)、M3、M4 (N-脱メチル化及び水酸化体)、M5 (N-脱メチル化及び水酸化体) 及び M6 (水酸化体) が認められ、主要な代謝経路はいずれの種においても N-脱メチル化又は水酸化であることが示唆された。

#### 4.3.2 血漿中、尿中及び糞中の未変化体及び代謝物の割合 (CTD 参考資料 4.2.2.3-3、4.2.2.4-2 及び 3)

雌雄マウスに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中、尿中及び糞中における本薬の未変化体及び代謝物の割合が検討された。投与 1 及び 5 時間後の血漿中総放射能濃度に対する本薬未変化体の割合はそれぞれ 100 及び 99.7% であり、血漿中に代謝物は検出されなかった。投与 168 時間後までの尿中には、総投与放射能の 1.45% が検出された。投与 168 時間後までの糞中には、総投与放射能の 101% が検出され、未変化体 (糞中総放射能濃度の 97.9%) 及び M1 (糞中総放射能濃度の 1.98%) が認められた。

雌雄ラットに本薬の [<sup>3</sup>H] 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したときの尿中及び糞中における本薬の未変化体及び代謝物の割合が検討された。その結果、いずれの試料中においても本薬の未変化体のみが検出され、代謝物は検出されなかった。

雌性イヌに本薬の [<sup>3</sup>H] 標識体 7.5 mg/kg を単回経口投与したときの尿中及び糞中における本薬の未変化体及び代謝物の割合が検討された。その結果、糞中からは本薬の未変化体のみが検出され、代謝物は検出されなかった。なお、尿中総放射能濃度は低値であったため、尿中の未変化体及び代謝物を評価することができなかった。

### 4.4 排泄

#### 4.4.1 ラットにおける尿中及び糞中排泄 (CTD 4.2.2.2-7、参考資料 4.2.2.2-8~10)

雌雄ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 又は [<sup>3</sup>H] 標識体 (5~2,000 mg/kg) を単回経口投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は、雄ではそれぞれ投与量の 0.11~9.55% 及び 65.7~95.1% であり、雌ではそれぞれ投与量の 0.11~11.3% 及び 63.2~96.4% であった。

#### 4.4.2 イヌにおける尿中及び糞中排泄 (CTD 4.2.2.2-16、参考資料 4.2.2.2-17)

雌性イヌに本薬の [<sup>3</sup>H] 標識体 (7.5 mg/kg) を単回経口投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ投与量の 0.10% 及び 94.3% であった。

雌雄イヌに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 (50 mg/kg) を単回経口投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は、雄ではそれぞれ投与量の 0.93% 及び 51.5% であり、雌ではそれぞれ投与量の 0.40% 及び 22.2% であった。

#### 4.4.3 乳汁中排泄

本薬を経口投与した際の生物学的利用率が極めて低いこと (4.1.1.1 参照)、また、ほぼ全ての本薬が代謝されることなく未変化体として糞便中に排泄されること (4.3.2 及び 6.2.4 参照) から、本薬の乳汁中排泄に関する非臨床薬物動態試験は実施されていない。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績及び申請者の説明を踏まえると、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されており、非臨床薬物動態の観点からは、本薬の臨床使用における特段の懸念は示されていないと判断した。

### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、幼若動物試験及び局所刺激性試験が実施された。以下に、主な試験成績を記述する。本薬の投与量及び濃度はマラリキシバット (本薬フリー体) としての量で示す。

#### 5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験で急性毒性が評価された。その結果、本薬の概略の致死量は表 13 のとおりであった。

表 13 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	0 <sup>a)</sup> 、1,000、2,000	≥1,000：全身の汚れ、便の異常、流涎、体重増加量の低値 2000：体重の低値	>2,000	4.2.3.1-1
	静脈内	0 <sup>b)</sup> 、0.06、0.6、6	死亡：6 (雄 1/6 例) 6：振戦、活動性低下、散瞳	6	4.2.3.1-2
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	0 <sup>c)</sup> 、50、200、400、600、800、1,000	≥50：嘔吐 ≥200：便の異常	>1,000	4.2.3.1-4
	静脈内	0 <sup>b)</sup> 、1、2.5、5	5：振戦、活動亢進、嗜眠、筋硬直	>5	4.2.3.1-5

a) 蒸留水

b) 50 mg/mL マンニトールと 0.82 mg/mL 酢酸ナトリウム三水和物を含む注射用水

c) 空のゼラチンカプセル

#### 5.2 反復投与毒性試験

マウス (最長 13 週)、ラット (最長 26 週)、イヌ (最長 52 週) を用いた反復投与毒性試験が実施された (表 14)。主な毒性所見として、ラットでは出血病変、イヌでは嘔吐が認められた。

マウスに 13 週間、ラットに 26 週間、イヌに 52 週間反復投与したときの無毒性量 (マウス：150 mg/kg/日、ラット：150 mg/kg/日 (雄)、500 mg/kg/日 (雌)、イヌ：20 mg/kg/日) における本薬の AUC<sub>0-24h</sub> は、臨床最大用量投与時の推定 AUC<sub>inf</sub><sup>10)</sup> と比較して、それぞれ、44 倍、9 倍、20 倍、5 倍であった。

<sup>10)</sup> 外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (MRX-102 試験) における本薬 45 mg 単回経口投与時の AUC<sub>inf</sub> (5.73 ng·h/mL) を 2 倍して、ヒトにおける臨床最大用量投与時の推定 AUC<sub>inf</sub> を算出した。

表 14 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD	
雌雄マウス (CD-1)	経口	13週 (1回/日)	0 <sup>a)</sup> 、50、150、500、 1,000	死亡又は瀕死 <sup>b)</sup> ：500 (雄 3/15 例、雌 5/15 例)、1000 (雄 5/15 例、雌 8/15 例) ≥50：糞便中胆汁酸排泄量の高値 ≥500：摂餌量・体重の低値 1,000：胆汁酸の低値 (雄)	150	4.2.3.2-4	
雌雄ラット (SD)	経口	13週 (1回/日)	雄	0 <sup>a)</sup> 、5、30、 75、150	毒性変化なし	150	4.2.3.2-17
			雌	0 <sup>a)</sup> 、5、30、 150、500	毒性変化なし	500	
雌雄ラット (SD)	経口	13週 (1回/日) + 休薬4週	0 <sup>c)</sup> 、10、300、1,000	毒性変化なし	1,000	4.2.3.2-18	
雌雄ラット (SD)	経口 (混餌)	13週 (1回/日) + 休薬4週	0、150、750、 1,500 <sup>d)</sup>	死亡：750 (雄 1/25 例)、1,500 (雄 18/25 例) ≥750：体重増加量の低値、PT・APTT の 延長 (雄)、全身出血 (雄)  回復性：あり	150 (雄) 1,500 (雌)	4.2.3.2-20	
雌雄ラット (SD)	経口 (混餌)	26週 (1回/日) + 休薬4週	雄	0、30、150、 750/300 <sup>e)</sup>	死亡又は瀕死：750/300 (17/37 例) ≥30：体重増加量の低値、PT・APTT の延 長 750/300：皮膚・粘膜の蒼白、体腔・中空器 官における暗色の血液様物質の存在 <sup>f)</sup> 、組 織の暗色化及び蒼白化、腸管拡張、ヘモジ デリン沈着、組織中リンパ球壊死 <sup>g)</sup> 、胃粘 膜のびらん・潰瘍・壊死 <sup>h)</sup>  回復性：あり	150	4.2.3.2-21
			雌	0、30、500、 2,000/1,500 <sup>i)</sup>	瀕死：2,000 (7/37 例) ≥500：体重増加量の低値 2,000/1,500：四肢脱毛、PT・APTT の延長、 体腔・中空器官における暗色の血液様物質 の存在 <sup>f)</sup> 、組織の暗色化及び蒼白化、腸管拡 張、ヘモジデリン沈着、組織中リンパ球壊 死 <sup>g)</sup> 、胃粘膜のびらん・潰瘍・壊死 <sup>h)</sup>  回復性：あり	500	
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	4週 (1回/日) + 休薬4週	0 <sup>j)</sup> 、5、15、50	≥5：糞便中胆汁酸排泄量の高値	50	4.2.3.2-23	
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	4週 (1回/日)	0 <sup>j)</sup> 、100、300、 600 <sup>k)</sup>	≥100：嘔吐、体重増加量の低値	<100	4.2.3.2-24	
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	13週 (1回/日)	0 <sup>j)</sup> 、5、20、100	100：嘔吐、糞便中胆汁酸排泄量の高値	20	4.2.3.2-25	
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	26週 (1回/日) + 休薬4週 又は 52週 (1回/日) + 休薬8週	0 <sup>j)</sup> 、1、5、20、100	100：嘔吐  回復性：あり	20	4.2.3.2-26	

a) 蒸留水

b) 消化管のガス膨満及び投与中の投与液の誤嚥を示唆する所見を伴う死亡例が多く認められ、呼吸窮迫による死亡と考えられた。

c) 脱イオン水

d) 死亡例が多く認められたことから、Day 78 に 1,500 mg/kg/日群の全ての雄は安楽殺された。

e) Day 87 までに 15/37 例が死亡又は瀕死安楽殺されたため、Day 88 以降の目標用量を 300 mg/kg/日に減量した。

f) 血液様物質は胸腔、腹腔、頭蓋腔、心膜腔、膀胱及び胸腺に認められた。

g) 脾臓、リンパ節、胸腺、盲腸及び回腸で認められ、ストレスが原因と考えられた。

h) ストレスが原因と考えられた。

i) Day 95 までに 7/37 例が死亡又は瀕死安楽殺されたため、Day 102 以降の目標用量を 1,500 mg/kg/日に減量した。

j) 空のゼラチンカプセル

k) 600 mg/kg/日群では高頻度で嘔吐が認められたことから Day 11 以降の被験物質の投与及びデータ収集は中止し、安楽殺後の剖検は実施しなかった。

### 5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類細胞を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験が実施された（表 15）。いずれの試験でも陰性の結果となり、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと申請者は説明している。

表 15 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	S9 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA97a、TA98、 TA100、TA102、 TA1535	-/+	0 <sup>a)</sup> 、10、50、100、500、1000、 5000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-2
	哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験	CHO組織由来細胞	- (17.9 時間)	0 <sup>a)</sup> 、30、35、40、45 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1-4
			- (3 時間)	0 <sup>a)</sup> 、50、60、65、70 µg/mL		
			+ (3 時間)	0 <sup>a)</sup> 、80、90、100、110 µg/mL		
in vivo	小核試験	雌雄ラット (SD) 骨髓		0 <sup>b)</sup> 、500、1000、2000 mg/kg (単回 経口投与)	陰性	4.2.3.3.2-1

a) DMSO

b) 蒸留水

### 5.4 がん原性試験

ラット及びTg-ras H2 マウスを用いたがん原性試験が実施された（表 16）。いずれの試験でもがん原性は認められず、本薬ががん原性を示す可能性は低いと申請者は説明している。

表 16 がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	結果				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD		
			主な所見	匹	用量 (mg/kg/日)					
雌雄ラット (SD)	経口	104 週 <sup>a)</sup> (1 回/日)			腫瘍性病変	匹	用量 (mg/kg/日)			
			0 <sup>b)</sup>	10			30	100		
			腫瘍性病変	特記事項なし	雄 70	雄 70	雄 70	雄 70		
			非腫瘍性病変	特記事項なし	雌 70	雌 70	雌 70	雌 70		
腫瘍性病変	特記事項なし	≥10：好塩基性変異肝細胞巣				雄 25 雌 75	4.2.3.4.2-1			
非腫瘍性病変	特記事項なし	≥30：肺泡マクロファージの増加								
腫瘍性病変	特記事項なし	≥10：呼吸音、脱毛、頭部痂皮								
雌雄マウス (Tg-rasH2)	経口	26 週 (1 回/日)	腫瘍性病変	匹	用量 (mg/kg/日)				雄 25 雌 75	4.2.3.4.2-1
					0 <sup>b)</sup>	雄 2.5	雄 7.5	雄 25		
			腫瘍性病変	特記事項なし	雌 7.5	雌 25	雌 75			
			腫瘍性病変	特記事項なし	雄 25	雄 25	雄 25	雄 25		
腫瘍性病変	特記事項なし	雌 25	雌 25	雌 25	雌 25					
腫瘍性病変	特記事項なし	≥2.5 (雄) / ≥7.5 (雌)：立毛、削瘦、自発運動低下、円背位、異常呼吸								
腫瘍性病変	特記事項なし	≥7.5 (雄) / ≥25 (雌)：体重・体重増加量の低値								
腫瘍性病変	特記事項なし	25 (雄)：早期死亡率の高値								

a) 対照群を含めた全群で生存率の低下が認められたため、雄では 688 日、雌では 629 日で試験は終了した。

b) 脱イオン水

### 5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表 17）。

その結果、雌ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、摂餌量、体重増加量、卵巣重量、黄体数、平均着床数及び生存胎児数の低値（500 mg/kg/日以上）が認められた。

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生試験の雌ラットでの生殖機能及び初期胚発生に関する無毒性量 (30 mg/kg/日) における本薬の  $AUC_{0-24h}$  は、臨床最大用量投与時の推定  $AUC_{inf}^{10)}$  と比較して 2 倍であった。

表 17 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (SD)	経口 (混餌)	雄： 交配 28 日前～剖検前日	0、30、150、750	死亡：750 (1/25 例) ≥30：摂餌量・体重増加量の低値 750：PT・APTT の延長、ヘマトクリットの低値	一般毒性：150 生殖機能：750 初期胚発生：750	4.2.3.5.1-1
			雌： 交配 14 日前～妊娠 7 日	0、30、500、2,000	死亡：2,000 (1/25 例) ≥500：摂餌量・体重増加量の低値、卵巣重量の低値、黄体数・平均着床数・生存胎児数の低値		
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	経口 (混餌)	妊娠 6～17 日	0、50、250、1,000	毒性変化なし	母動物の一般毒性：1000 胚・胎児発生：1,000	4.2.3.5.2-2
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7～18 日 (1 回/日)	0 <sup>a)</sup> 、25、100、250	母動物： 100：体重増加量の低値 250：摂餌量・体重の低値、流産 胎児：毒性変化なし	母動物の一般毒性：25 胚・胎児発生：250	4.2.3.5.2-4
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	雌ラット (SD)	経口 (混餌)	妊娠 6～分娩後 21 日	0、50、250、750	毒性変化なし	母動物の一般毒性：750 F <sub>1</sub> 世代：750 F <sub>2</sub> 世代：750	4.2.3.5.3-2

a) 0.5%メチルセルロース及び0.1% Tween 80 を含む溶液

## 5.6 その他の試験

### 5.6.1 幼若動物を用いた試験

幼若ラットを用いた反復投与毒性試験が実施された (表 18)。その結果、毒性所見は認められなかった。幼若ラットに 43 日間反復投与したときの無毒性量 (雄：200 mg/kg/日、雌：1000 mg/kg/日) における本薬の  $AUC_{0-24h}$  は、臨床最大用量投与時の推定  $AUC_{inf}$  と比較して、それぞれ 11 倍、215 倍であった。

表 18 幼若動物試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD	
雌雄ラット (SD)	経口	14 日 (開始時 7 日齢、1 回/日) + 休薬 28 日	0 <sup>a)</sup> 、50、100、250	毒性変化なし	250	4.2.3.5.4-2	
雌雄ラット (SD)	経口	43 日 (開始時 21 日齢、1 回/日) + 休薬 35 日	雄	0 <sup>b)</sup> 、50、100、200	毒性変化なし	200	4.2.3.5.4-3
			雌	0 <sup>b)</sup> 、250、500、1000	毒性変化なし	1000	

a) 脱イオン水

b) 蒸留水

## 5.6.2 局所刺激性試験

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験及びウサギを用いた眼一次刺激性試験が実施された（表 19）。その結果、皮膚ではごく軽度の刺激性、点眼後の眼では軽度から中等度の刺激性が認められたものの、経口投与において刺激性が問題となる可能性は低いと申請者は説明している。

表 19 局所刺激性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄ウサギ (NZW)	本薬 0.5 g を蒸留水と混合して正常皮膚に 4 時間半閉鎖塗布し、30～60 分後、24、48、72 時間に皮膚反応を観察した。	ごく軽度の皮膚刺激性が認められた。	4.2.3.6-2
雌ウサギ (NZW)	本薬 19 mg を右眼の下眼瞼に点眼し、第 1 群では点眼直後に洗浄せず、第 2 群では点眼約 30 秒後から 1 分間洗浄した。点眼後 1、24、48、72、96 時間、7、14 日に刺激性を Draize 法にて評価した。	点眼後に洗浄しなかった第 1 群では中等度の刺激性、点眼後に洗浄した第 2 群では軽度の刺激性が認められた。	4.2.3.6-3

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料により本薬の毒性は適切に評価されており、毒性学的観点から本薬の臨床使用において問題となるような特段の懸念は示されていないと判断した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本薬の投与量はマラリキシバット塩化物（本薬）としての量、本薬の濃度はマラリキシバット（本薬フリー体）としての量で示す。

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し、主な評価資料とされた海外第 II 相試験（LUM001-304 試験）、海外第 III 相試験（MRX-502 試験）及び国内第 III 相試験（TAK-625-3001 試験及び TAK-625-3002 試験）では、表 20 に示す製剤が用いられた。製剤 B と申請製剤の違いについて、申請者は、両製剤間の粘度、浸透圧、pH 及び密度に大きな違いは認められなかったことから、この変更が製剤の薬物動態学的な特性に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

表 20 主な評価資料（第 II 相試験及び第 III 相試験）で使用された製剤

臨床試験	製剤
海外第 II 相試験（LUM001-304 試験）	製剤 A： 1 mL 中に本薬を 0.14～50 mg 含有する経口服液剤
海外第 III 相試験（MRX-502 試験）	製剤 B： 1 mL 中に本薬を 5、10、15 又は 20 mg 含有する経口服液剤
国内第 III 相試験（TAK-625-3001 試験）	製剤 C： 1 mL 中に本薬を 10 mg 含有する経口服液剤（申請製剤）
国内第 III 相試験（TAK-625-3002 試験）	製剤 C： 1 mL 中に本薬を 10 mg 含有する経口服液剤（申請製剤） 1 mL 中に本薬を 5、15 又は 20 mg 含有する経口服液剤

本薬の血漿中濃度は LC-MS/MS 法で測定され、定量下限は 0.25 ng/mL であった。血漿中、全血中、尿中及び糞中の放射能濃度の測定には液体シンチレーションカウンター法が用いられ、定量下限は 0.001 µg Eq./mL 又は 0.001 µg Eq./g であった。血清中及び糞便中胆汁酸濃度の測定には、それぞれ LC-MS 法及び酵素サイクリング法が用いられた。

### 6.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

#### 6.1.1.1 *in vitro* における膜透過性 (CTD 4.2.2.2-1)

Caco-2 細胞を用いて、本薬 (5、15、50 及び 150  $\mu\text{mol/L}$ ) の膜透過性が検討された。各化合物の頂端膜 (Apical : A) 側から基底膜 (Basolateral : B) 側の見かけの透過係数 ( $P_{\text{app}} \text{ A} \rightarrow \text{B}$ ) は表 21 のとおりであり、本薬の  $P_{\text{app}} \text{ A} \rightarrow \text{B}$  は、低膜透過性化合物として選択されたアテノロールの  $P_{\text{app}} \text{ A} \rightarrow \text{B}$  に比較して低値を示したことから、本薬の膜透過性は低いと申請者は説明している。

表 21 Caco-2 細胞単層膜における膜透過性

被験物質	濃度	$P_{\text{app}} \text{ A} \rightarrow \text{B}$ ( $\times 10^{-6} \text{ cm/s}$ )
本薬	5 $\mu\text{mol/L}$	0.01
	15 $\mu\text{mol/L}$	0.02
	50 $\mu\text{mol/L}$	1.07
	150 $\mu\text{mol/L}$	2.33
プロプラノロール <sup>a)</sup>	100 $\mu\text{mol/L}$	22.4
アテノロール <sup>b)</sup>	100 $\mu\text{mol/L}$	2.51

a) 高膜透過性化合物として選択

b) 低膜透過性化合物として選択

#### 6.1.1.2 タンパク結合 (CTD 参考資料 4.2.2.3-1)

ヒト血漿、ヒト血清アルブミン溶液及び  $\alpha_1$ -酸性糖タンパク溶液を用いて、本薬の [ $^{14}\text{C}$ ] 標識体 (0.25 ~ 25  $\mu\text{g/mL}$ ) のタンパク結合が検討された。タンパク結合率はそれぞれ 90.2~91.2%、97.8~98.5%及び 96.2~99.3%であり、検討した濃度範囲でタンパク結合率に濃度依存性は認められなかった。

#### 6.1.1.3 血球移行性 (CTD 参考資料 4.2.2.3-2)

ヒトの血液を用いて、本薬の [ $^{14}\text{C}$ ] 標識体 (0.025~25  $\mu\text{g/mL}$ ) の血球移行性が検討された。血球移行率の平均値は 33.2~44.5%であり、25  $\mu\text{g/mL}$  で血球移行率の減少が認められたことから、25  $\mu\text{g/mL}$  では本薬の血球移行が飽和することが示唆された。

#### 6.1.1.4 *in vitro* における代謝物の検討 (CTD 参考資料 4.2.2.4-1)

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬の [ $^{14}\text{C}$ ] 標識体 (10  $\mu\text{g/mL}$ ) の代謝が検討された。主な代謝物として、M3 (水酸化体)、M1 (N-脱メチル化体)、M2 (N-脱メチル化体)、M4 (N-脱メチル化及び水酸化体)、M5 (N-脱メチル化及び水酸化体) 及び M6 (水酸化体) が検出された。ヒト特異的な代謝物は認められなかった (4.3.1 参照)。

#### 6.1.1.5 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の誘導作用 (CTD 参考資料 4.2.2.6-1)

ヒト肝細胞を用いて、CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対する本薬 (0.01~10  $\mu\text{mol/L}$ ) の誘導作用が検討された。その結果、検討された濃度範囲ではいずれの CYP 分子種に対しても本薬は mRNA 発現量の増加作用及び酵素活性の誘導作用を示さなかった。

#### 6.1.1.6 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の阻害作用 (CTD 参考資料 4.2.2.6-2)

ヒト肝ミクロソームを用いて、各 CYP 分子種<sup>11)</sup> (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) に対する本薬 (0.0022~20 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP3A4 (IC<sub>50</sub> 値 : 3.00~7.43 <ミダゾラム>) 及び 3.19~10.9 µmol/L <テストステロン>)、2C9 (IC<sub>50</sub> 値 : 3.46~4.76 µmol/L) 及び 2C19 (IC<sub>50</sub> 値 : 6.95~9.16 µmol/L) に対して阻害作用を示した。その他の CYP 分子種に対しては、検討された濃度範囲において、本薬は阻害作用を示さなかった。また、プレインキュベーション又は NADPH の有無により、CYP3A4 に対する IC<sub>50</sub> 値が 1.60~2.47 倍 (ミダゾラム) 及び 2.61~3.41 倍 (テストステロン) に変化し、本薬は CYP3A4 に対して時間依存的阻害作用を示した。

#### 6.1.1.7 トランスポーターを介した輸送に関する検討 (CTD 4.2.2.6-4)

P-gp 又は BCRP を発現させた HEK293 細胞由来ベシクルを用いて、本薬 (0.1~150 µmol/L) の P-gp 及び BCRP を介した輸送が検討された。その結果、本薬は P-gp 及び BCRP の基質ではないことが示された。

OATP1B1、OATP1B3 及び OATP2B1 を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬 (0.1~10 µmol/L) の OATP1B1、OATP1B3 及び OATP2B1 を介した輸送が検討された。その結果、本薬は OATP1B1、OATP1B3 及び OATP2B1 の基質ではないことが示された。

#### 6.1.1.8 トランスポーター阻害作用の検討 (CTD 4.2.2.6-4、参考資料 4.2.2.6-5)

P-gp (MDCK 細胞)、BCRP (Caco-2 細胞)、OCT3、OATP1B1、OCTN1、OCTN2 及び PEPT1 (MDCKII 細胞)、OATP2B1 (CHO 細胞) を発現させた細胞系、並びに、MRP2 (Sf9 昆虫細胞) を発現させた細胞由来ベシクルを用いて、本薬 (10 µmol/L) が標準物質<sup>12)</sup> の輸送に与える影響が検討された。その結果、本薬は BCRP、OCT3、OATP1B1、OCTN1、OCTN2、OATP2B1 及び MRP2 の標準物質<sup>12)</sup> の輸送を、それぞれ 13.1%、16.3%、96.6%、27.3%、50.2%、95.3% 及び 65.8% 阻害した。本薬は P-gp 及び PEPT1 に対する明確な阻害作用を示さなかった。

MATE1 及び MATE2-K を発現させた MDCKII 細胞単層膜、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2 を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬 (0.014~10 µmol/L) が標準物質<sup>13)</sup> の輸送に与える影響が検討された。その結果、本薬 (10 µmol/L) は MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2 の標準物質<sup>13)</sup> の輸送を、それぞれ 95~96%、60%、25%、22%、94%、74%、94~97% 及び 75% 阻害した。また、本薬の MATE1、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1 及び OCT1 に対する IC<sub>50</sub> 値は、それぞれ 0.01、0.02、0.14、1.02 及び 0.06 µmol/L であった。本薬による強い阻害作用が示されたトランスポーターのうち、消化管に発現していることが知られている OATP2B1 を介した薬物相互作用については、6.R.3 で検討する。

<sup>11)</sup> 以下が基質として評価された。CYP1A2 : フェナセチン、CYP2B6 : ブプロピオン、CYP2C8 : アモジアキン、CYP2C9 : ジクロフェナク、CYP2C19 : メフェニトイン、CYP2D6 : デキストロメトルファン、CYP3A4 : ミダゾラム及びテストステロン

<sup>12)</sup> 以下が基質として評価された。P-gp : [<sup>3</sup>H] ジゴキシン、BCRP : [<sup>3</sup>H] ゲニステイン、OCT3 : [<sup>3</sup>H] 1-メチル-4-フェニルピリジニウム、OATP1B1 : [<sup>3</sup>H] エストラジオール-17β-D-グルクロニド、OCTN1 : [<sup>3</sup>H] エルゴチオネイン、OCTN2 : [<sup>3</sup>H] L-カルニチン、PEPT1 : [<sup>3</sup>H] グリシルサルコシン、OATP2B1 : [<sup>3</sup>H] エストロン-3-硫酸、MRP2 : [<sup>3</sup>H] エストラジオール-17β-D-グルクロニド

<sup>13)</sup> 以下が基質として評価された。MATE1 及び MATE2-K : [<sup>14</sup>C] メトホルミン塩酸塩、OAT1 : [<sup>3</sup>H] テノヒビル、OAT3 : [<sup>3</sup>H] エストロン-3-硫酸、OATP1B1 : [<sup>3</sup>H] エストラジオール-17β-D-グルクロニド、OATP1B3 : [<sup>3</sup>H] プロピオンル化コレシストキニンオクタペプチド、OCT1 及び OCT2 : [<sup>14</sup>C] メトホルミン塩酸塩



## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 第 I 相単回投与試験 (CTD 参考資料 5.3.3.1-1 : 試験番号 NB4-02-06-002 <19■■年■■月~20■■年■■月>)

外国人健康成人 (目標症例数 82 例 : プラセボ群 22 例及び本薬群 60 例) を対象に、本薬を単回経口投与したときの薬物動態、薬力学及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 1、2.5、5、10、20、50、100、300 若しくは 500 mg を朝食直前に単回経口投与、又はプラセボ若しくは本薬 10 mg を空腹時<sup>14)</sup> に単回経口投与することとされた。

治験薬が投与された 82 例全例が安全性解析対象集団とされ、本薬が投与された 60 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を単回経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 22 のとおりであった。検討された用量範囲において、本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  は、本薬 1~10 mg (朝食直前) 群では全例で定量下限未満であり、本薬 20~500 mg 群では概ね用量に比例して増加した。

表 22 外国人健康成人に本薬を単回経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

本薬	投与条件	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ <sup>a)</sup> (h)	$AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1 mg	朝食直前	6	NC	NC	NC	NC
2.5 mg	朝食直前	6	NC	NC	NC	NC
5 mg	朝食直前	6	NC	NC	NC	NC
10 mg	朝食直前	6	NC	NC	NC	NC
	空腹時	6	0.454±0.159	2.0 (1.5, 4.0)	0.946±0.431	NC
20 mg	朝食直前	6	0.081±0.197	6.0 <sup>b)</sup>	0.161±0.394	NC
50 mg	朝食直前	6	0.310±0.413	2.0 (1.5, 4.0) <sup>c)</sup>	0.600±0.852	NC
100 mg	朝食直前	6	0.727±0.385	2.5 (1.0, 4.0)	1.67±0.642	NC
300 mg	朝食直前	6	2.08±0.330	3.0 (1.5, 3.0)	7.51±1.98	1.69, 2.36 <sup>d)</sup>
500 mg	朝食直前	6	2.40±0.344	2.5 (2.0, 4.0)	14.2±7.60	3.79±3.37 <sup>e)</sup>

平均値±標準偏差、NC : 算出せず (1~10 mg 群では全例で定量下限未満)

a) 中央値 (最小値, 最大値)、b) 1 例の個別値、c) 3 例、d) 2 例の個別値、e) 5 例

薬力学について、プラセボ又は本薬を単回経口投与したときの fBA 排泄量は表 23 のとおりであり、Day 1 において、本薬群ではプラセボ群と比較して fBA 排泄量の増加が認められた。

表 23 fBA 排泄量 (μmol/day)

治験薬	投与条件	Day -1 <sup>a)</sup>	Day 1	Day 2	
プラセボ	朝食直前	132±125 (18)	79.1±134 (18)	155±218 (19)	
本薬	1 mg	朝食直前	172±292 (6)	355±474 (6)	6.70±16.4 (6)
	2.5 mg	朝食直前	241±94.9 (6)	620±511 (6)	110±125 (6)
	5 mg	朝食直前	454±254 (6)	1,704±1,118 (6)	34.3±53.1 (6)
	10 mg	朝食直前	208±381 (6)	1,177±1,500 (6)	51.4±97.8 (6)
		空腹時	110±143 (6)	363±373 (6)	40.2±69.3 (6)
	20 mg	朝食直前	198±193 (6)	2,440±1,179 (6)	37.1±91.0 (6)
	50 mg	朝食直前	114±64.3 (5)	1,482±588 (6)	38.1±55.3 (6)
	100 mg	朝食直前	118±154 (6)	1,469±1,140 (6)	402±395 (6)
	300 mg	朝食直前	168±148 (6)	1,830±1,101 (6)	564±632 (6)
500 mg	朝食直前	420±407 (5)	1,808±1,192 (6)	249±305 (6)	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 治験薬投与前

安全性について、有害事象はプラセボ群で 13.6% (3/22 例)、本薬 1 mg 群で 16.7% (1/6 例)、2.5 mg 群で 16.7% (1/6 例)、10 mg (朝食直前) 群で 33.3% (2/6 例)、20 mg 群で 33.3% (2/6 例)、50 mg 群

<sup>14)</sup> 一晩 (12 時間以上) 絶食後に本薬を投与し、投与 5 時間後まで絶食された。

で33.3% (2/6例)、100 mg群で50.0% (3/6例)、300 mg群で16.7% (1/6例)、500 mg群で33.3% (2/6例)に認められ、プラセボ群の1件及び本薬50 mg群の1件を除き副作用と判断された。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

## 6.2.2 第I相反復投与試験 (CTD 5.3.3.1-3 : 試験番号 NB4-02-06-003 <19■■年■月~20■■年■月>)

外国人健康成人 (目標症例数167例: プラセボ群20例及び本薬群147例)を対象に、本薬を反復経口投与したときの薬物動態、薬力学及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が海外1施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬0.5、1、2.5、5若しくは0.5~5 mg (用量漸増)<sup>15)</sup>を朝食直前に1日1回28日間反復経口投与、本薬10、20、60若しくは100 mgを朝食直前に1日1回28日間反復経口投与、又は本薬5 mgを夜に1日1回28日間反復経口投与することとされた<sup>16)</sup>。

治験薬が投与された167例全例が安全性解析対象集団とされ、本薬が投与された80例<sup>17)</sup>が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を反復経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータは表24のとおりであった。検討された用量範囲において、本薬のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24h</sub>は、本薬0.5~20 mg群の多くで定量下限未満であり、反復投与により増加する傾向は認められなかった。

表24 外国人健康成人に本薬を反復経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

本薬	測定時点	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	
0.5 mg	Day 1	16	0.036±0.10	7.5 (3.0, 12.0) <sup>b)</sup>	0.042±0.13 <sup>c)</sup>	NC	
	Day 14	16	NC	NC	NC	NC	
1 mg	Day 1	8	NC	NC	NC <sup>c)</sup>	NC	
	Day 14	8	NC	NC	NC	NC	
2.5 mg	Day 1	8	NC	NC	NC <sup>c)</sup>	NC	
	Day 14	8	NC	NC	NC	NC	
5 mg	Day 1	8	NC	NC	NC <sup>c)</sup>	NC	
	Day 14	8	0.032±0.091	3.0 <sup>d)</sup>	0.032±0.091	NC	
10 mg	Day 1	8	0.147±0.158	3.5 (2.0, 6.0) <sup>e)</sup>	0.118±0.167 <sup>c)</sup>	NC	
	Day 14	8	0.129±0.185	2.0 (1.0, 4.0) <sup>b)</sup>	0.248±0.417	NC	
20 mg	①	Day 1	8	0.437±0.167	4.0 (0.5, 12.0)	1.08±0.884 <sup>c)</sup>	1.10 <sup>d)</sup>
		Day 14	8	0.376±0.190	3.0 (0.5, 4.0) <sup>f)</sup>	1.15±0.779	1.28 <sup>d)</sup>
	②	Day 1	8	0.180±0.194	1.0 (0.5, 4.0) <sup>e)</sup>	0.262±0.349 <sup>c)</sup>	NC
		Day 14	8	0.310±0.342	1.0 (0.5, 3.0) <sup>g)</sup>	0.424±0.408	NC
60 mg	Day 1	8	0.641±0.219	3.0 (1.0, 4.0)	2.92±1.87 <sup>c)</sup>	4.36, 9.50 <sup>h)</sup>	
	Day 14	8	0.781±0.256	3.0 (0.5, 23.5)	5.00±2.20	4.17, 4.57 <sup>h)</sup>	
100 mg	Day 1	8	0.805±0.325	2.5 (1.0, 6.0)	3.23±2.16 <sup>c)</sup>	4.98, 5.63 <sup>h)</sup>	
	Day 14	8	1.15±0.327	2.5 (0.5, 4.0)	4.61±1.80	3.49, 5.07 <sup>h)</sup>	

平均値±標準偏差、NC: 算出せず (0.5~20 mg群の多くで定量下限未満)

a) 中央値 (最小値, 最大値)、b) 3例、c) AUC<sub>0-last</sub>として算出

d) 1例の個別値、e) 4例、f) 7例、g) 5例、h) 2例の個別値

薬力学について、プラセボ又は本薬を反復経口投与したときのfBA排泄量は表25のとおりであり、本薬群ではプラセボ群と比較してfBA排泄量の増加が認められた。

<sup>15)</sup> 1~7日目は本薬0.5 mg、8~14日目は本薬1 mg、15~21日目は本薬2.5 mg、22~28日目は本薬5 mgを朝食直前に投与することとされた。

<sup>16)</sup> 本薬2.5、5及び20 mg群については、同一の用法・用量で投与を行う群がそれぞれ2つずつ設定された (それぞれ①及び②と記す)。

<sup>17)</sup> 本薬2.5 mg群②、本薬5 mg群②、本薬0.5~5 mg (用量漸増)群及び本薬5 mg (夜)群では、本薬の血漿中濃度は測定されなかった。

表 25 fBA 排泄量 (μmol)

治験薬	投与条件	例数	Day 9~14	Day 23~28	
プラセボ	朝食直前	16	155±162	163±182	
本薬	0.5 mg	朝食直前	16	267±210	295±173
	1 mg	朝食直前	8	643±439	780±671
	2.5 mg	朝食直前	8	478±403	591±281
	5 mg	朝食直前	8	1,105±863	848±684
		夜	16	514±340	593±438 <sup>a)</sup>
	10 mg	朝食直前	8	1,237±685	1,126±434
	20 mg	① 朝食直前	8	1,140±541	1,031±371
		② 朝食直前	8	666±468	700±511
	60 mg	朝食直前	8	973±759	965±684
100 mg	朝食直前	8	2,406±843	1,718±889	

平均値±標準偏差

a) 15 例

安全性について、有害事象はプラセボ群で 50.0% (10/20 例)、本薬 0.5 mg 群で 50.0% (8/16 例)、1 mg 群で 100% (8/8 例)、2.5 mg 群①で 22.2% (2/9 例)、2.5 mg 群②で 81.3% (13/16 例)、5 mg 群①で 50.0% (4/8 例)、5 mg 群②で 88.9% (16/18 例)、5 mg (夜) 群で 62.5% (10/16 例)、0.5~5 mg (用量漸増) 群で 18.8% (3/16 例)、10 mg 群で 62.5% (5/8 例)、20 mg 群①で 75.0% (6/8 例)、20 mg 群②で 75.0% (6/8 例)、60 mg 群で 75.0% (6/8 例)、100 mg 群で 75.0% (6/8 例) に認められ、副作用はプラセボ群で 10.0% (2/20 例)、本薬 0.5 mg 群で 18.8% (3/16 例)、1 mg 群で 37.5% (3/8 例)、2.5 mg 群①で 11.1% (1/9 例)、2.5 mg 群②で 43.8% (7/16 例)、5 mg 群②で 33.3% (6/18 例)、5 mg (夜) 群で 12.5% (2/16 例)、100 mg 群で 62.5% (5/8 例) に認められた。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 6.2.3 第 I 相試験 (食事の影響及び QT/QTc への影響) (CTD 5.3.3.1-4 : 試験番号 MRX-102 <20 年 月~ 月>)

外国人健康成人 (目標症例数 36 例 : 3 コホート各 12 例) を対象に、本薬を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響及び QT/QTc に対する影響を検討する目的で、無作為化単盲検試験が海外 1 施設で実施された。

本試験は 3 つのコホートで構成され、コホート 1 及びコホート 2 は空腹時投与期及び食後投与期の 2 期 (各投与期の休薬期間は 3 日間以上)、コホート 3 は空腹時投与期の 1 期で構成された。

用法・用量について、コホート 1 の各投与期では、本薬投与前 (Day -1) にプラセボを空腹時に単回経口投与し、本薬 30 mg を空腹時又は食後に単回経口投与 (Day 1) することとされた。コホート 2 の各投与期では、本薬投与前 (Day -1) にプラセボを空腹時に単回経口投与し、本薬 45 mg を空腹時又は食後に単回経口投与 (Day 1) することとされた。コホート 3 では、本薬投与前 (Day -1) にプラセボを空腹時に単回経口投与し、本薬 100 mg を空腹時に単回経口投与 (Day 1) することとされた。

本薬が投与された 36 例<sup>18)</sup> 全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を空腹時又は食後に単回経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 26 のとおりであった。空腹時投与の食後投与に対する幾何平均値の比 [90%CI] は、本薬 30 mg 群で  $C_{max}$  : 26.8 [20.2, 35.6] 及び  $AUC_{0-last}$  : 14.2 [5.80, 34.7]、45 mg 群で  $C_{max}$  : 35.2 [27.8, 44.6] 及び  $AUC_{0-last}$  : 30.7 [18.2, 51.9] であり、食事による本薬の薬物動態への影響が認められた。

<sup>18)</sup> 本薬を食後投与した計 7 例 (本薬 30 mg 群で 4 例、本薬 45 mg 群で 3 例) では本薬の血漿中薬物動態パラメータが算出できなかった。

表 26 外国人健康成人被験者に本薬を空腹時又は食後に単回経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

本薬	投与条件	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>0-last</sub> (ng·h/mL)
30 mg	空腹時	12	1.65±1.10	0.75 (0.50, 2.0)	3.43±2.13
	食後	8	0.477±0.241	2.5 (0.50, 6.0)	0.788±0.613
45 mg	空腹時	12	1.66±0.630	0.50 (0.50, 2.6)	4.12±2.07
	食後	9	0.616±0.286	3.0 (0.50, 4.0)	1.92±1.81
100 mg	空腹時	12	3.39±1.60	0.75 (0.50, 3.0)	12.5±7.54

平均値±標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

QT/QTc について、本薬 30、45 及び 100 mg を空腹時投与したときの QTcF のベースラインからの変化量のプラセボ投与時 (Day -1) との差 ( $\Delta$ QTcF) の 95% 片側 CI の上限値は、最大でそれぞれ 5.63 ms、10.7 ms 及び 12.71 ms であった。本薬 45 及び 100 mg 群で 95% CI の上限値は最大で 10 ms を上回ったものの、申請者は、ALGS 及び PFIC 患者を対象とした臨床試験の結果、QT/QTc の延長及びそれに関連する安全性リスクは示唆されていないこと等から、本薬の QT/QTc の延長リスクは低いと考える旨を説明している。

安全性について、有害事象は本薬 30 mg の空腹時投与期で 58.3% (7/12 例) 及び食後投与期で 100% (12/12 例)、本薬 45 mg の空腹時投与期で 91.7% (11/12 例) 及び食後投与期で 100% (12/12 例)、並びに本薬 100 mg の空腹時投与期で 83.3% (10/12 例) に認められ、本薬 30 mg の空腹時投与期の 1 件を除き、全て副作用と判断された。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 6.2.4 第 I 相試験 (マスバランス試験) (CTD 5.3.3.1-2 : 試験番号 NB4-02-06-004 <2014 年 11 月>)

外国人健康成人 (目標症例数 8 例) を対象に、本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体を単回経口投与したときのマスバランス等を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 5 mg を単回経口投与することとされた。

治験薬が投与された 8 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体の投与 72 時間後までの血漿中及び全血中に検出された放射能は、定量下限未満であった。

投与 216 時間後までに投与放射能の 72.5% が糞中へ排泄され、投与 168 時間後までに投与放射能の 0.066% が尿中へ排泄された。投与 216 時間後までの糞中には、主に本薬の未変化体 (糞便中総放射能の 94.4%) が認められた。

#### 6.2.5 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 LUM001-304 <2014 年 10 月~2020 年 5 月>)

1 歳~18 歳の外国人 ALGS 患者に、本薬を反復経口投与したときの薬物動態が検討された (試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1.1 参照)。

用法・用量は、18 週間の非盲検導入期では本薬を 1 日 1 回、6 週間かけて最大 400 µg/kg/日又は 20 mg/日まで増量して投与し、その後 12 週間投与を継続することとされた。

薬物動態について、本薬を反復経口投与したときの血漿中本薬濃度が低値であったため、薬物動態解析は実施できなかった。血漿中本薬濃度の最大値は、12 週時の 400 µg/kg/日投与で 5.93 ng/mL であった。

### 6.2.6 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2-5 : 試験番号 TAK-625-3001 <2023 年 1 月～実施中 (データカットオフ : 20 年 月) >)

1 カ月齢以上の日本人 ALGS 患者に、本薬を反復経口投与したときの薬物動態が検討された (試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2.1 参照)。

用法・用量は、2 週間の用量漸増期では 1 週目に本薬 200 µg/kg/day を 1 日 1 回投与し、2 週目に本薬を 400 µg/kg/day まで増量して投与することとされた<sup>19)</sup>。46 週間の維持投与期では用量漸増期における本薬の最終用量を、長期追跡調査期では維持投与期の最終用量を継続投与することとされた。

薬物動態について、本薬を反復経口投与したときの血漿中本薬濃度は、12 週時の本薬投与前の全被験者 (6 例) 及び 12 週時の本薬投与 4 時間後の 7 例中 2 例で定量下限未満であった。12 週時の本薬投与 4 時間後の血漿中本薬濃度の最大値は、全体集団では 3.630 ng/mL、1 歳以上の集団では 1.140 ng/mL であった。12 週時の本薬投与 4 時間後の血漿中本薬濃度の平均値<sup>20)</sup> は、全体集団では 0.961 ng/mL、1 歳以上の集団では 0.516 ng/mL であった。日本人 ALGS 患者における血漿中本薬濃度は、外国人 ALGS 患者における血漿中本薬濃度 (6.2.5 参照) と比較して明らかな違いは認められなかった。

### 6.2.7 海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-4 : 試験番号 MRX-502 <2019 年 7 月～2022 年 9 月>)

1 歳以上の外国人 PFIC 患者に、本薬を反復経口投与したときの薬物動態が検討された (試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2.2 参照)。

用法・用量は、本薬を 150 µg/kg 1 日 2 回から開始し、4～6 週間かけて最大 600 µg/kg 1 日 2 回まで増量し、その後 20～22 週間以上投与を継続することとされた。

薬物動態について、本薬を反復経口投与したときの血漿中本薬濃度は 0～6.130 ng/mL であった。26 週時の本薬投与 2.5 時間後の血漿中本薬濃度の平均値は 0.520 ng/mL であり、35 例中 15 例の患者で本薬の血漿中濃度は定量下限未満であった。

### 6.2.8 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2-9 : 試験番号 TAK-625-3002 <2023 年 1 月～実施中 (データカットオフ : 20 年 月) >)

1 カ月齢以上の日本人 PFIC 患者に、本薬を反復経口投与したときの薬物動態が検討された (試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2.3 参照)。

用法・用量は、本薬を 150 µg/kg 1 日 2 回から開始し、4～6 週間かけて最大 600 µg/kg 1 日 2 回まで増量し、その後 42～44 週間以上投与を継続することとされた。

薬物動態について、本薬を反復経口投与したときの血漿中本薬濃度は、10 週時の本薬投与前では 5 例中 4 例、本薬投与 2.5 時間後では 5 例中 2 例で定量下限未満であった。本薬投与開始 10 週後の本薬投与 2.5 時間後の血漿中本薬濃度の最大値は 1.10 ng/mL であり、12 週後の本薬投与 2.5 時間後の血漿中本薬濃度の平均値<sup>20)</sup> は 0.386 ng/mL であった。日本人 PFIC 患者における血漿中本薬濃度は、外国人 PFIC 患者における血漿中本薬濃度 (6.2.7 参照) と比較して明らかな違いは認められなかった。

<sup>19)</sup> 被験者に治験薬投与下で発現した中等度又は重度の治験薬関連の消化管毒性が本薬 400 µg/kg/day で認められた場合、本薬の用量を 200 µg/kg/day に減量を可能とした。

<sup>20)</sup> 定量下限未満の血漿中本薬濃度は 0 ng/mL として算出した。

### 6.2.9 第 I 相試験 (シンバスタチン及びロバスタチンとの薬物相互作用試験) (CTD 5.3.3.4-1 : 試験番号 NB4-01-06-019 <20■■年■■月〜■■月>)

外国人健康成人 (目標症例数 24 例) を対象に、本薬がシンバスタチン及びロバスタチン (CYP3A の基質) の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、無作為化非盲検 2 群 4 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

本試験では、以下の 4 つの用法・用量が設定され、被験者は ABCD 又は CDAB の順で投与を受けた。なお、2 つめの投与期の後に 7 日間の休薬期間が設定された。

- A : シンバスタチン 20 mg を夕食時に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与
- B : 本薬 5 mg を朝食前及びシンバスタチン 20 mg を夕食時に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与
- C : ロバスタチン 20 mg を夕食時に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与
- D : 本薬 5 mg を朝食前及びロバスタチン 20 mg を夕食時に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与

シンバスタチン及び活性代謝物である  $\beta$ -ヒドロキシシンバスタチン、並びにロバスタチン及び活性代謝物である  $\beta$ -ヒドロキシロバスタチンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  について、本薬併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 27 のとおりであり、本薬の投与によりシンバスタチン及びロバスタチン、並びに活性代謝物の血漿中薬物動態パラメータに明らかな違いは認められなかった。

表 27 本薬併用時のシンバスタチン、 $\beta$ -ヒドロキシシンバスタチン、ロバスタチン及び  $\beta$ -ヒドロキシロバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値比

本薬	併用薬 (経口投与)	測定対象	例数	$C_{max}$	$AUC_{0-24h}$
5 mg	シンバスタチン	シンバスタチン	24	0.90 [0.77, 1.05]	0.83 [0.75, 0.91]
		$\beta$ -ヒドロキシシンバスタチン	24	0.95 [0.85, 1.07]	0.96 [0.83, 1.11] <sup>a)</sup>
	ロバスタチン	ロバスタチン	24	0.93 [0.78, 1.10]	0.97 [0.88, 1.08]
		$\beta$ -ヒドロキシロバスタチン	24	0.99 [0.86, 1.15]	1.11 [0.97, 1.26]

幾何平均値比 [90%CI]

a) 19 例

### 6.2.10 第 I 相試験 (アトルバスタチンとの薬物相互作用試験) (CTD 5.3.3.4-2 : 試験番号 NB4-02-06-020 <20■■年■■月〜■■月>)

外国人健康成人 (目標症例数 24 例) を対象に、本薬がアトルバスタチン (CYP3A の基質) の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、無作為化非盲検 2 群 4 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

本試験では、以下の 4 つの用法・用量が設定され、被験者は ABCD 又は CDAB の順で投与を受けた。なお、2 つめの投与期の後に 7 日間の休薬期間が設定された。

- A : アトルバスタチン 20 mg を朝食前に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与
- B : 本薬 5 mg 及びアトルバスタチン 20 mg を朝食前に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与
- C : アトルバスタチン 20 mg を夕食前に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与
- D : 本薬 5 mg を朝食前及びアトルバスタチン 20 mg を夕食前に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与

アトルバスタチン並びに活性代謝物である  $o$ -ヒドロキシアトルバスタチン及び  $p$ -ヒドロキシアトルバスタチンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  について、本薬併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 28 のとおりであった。CYP3A4 を介した薬物相互作用については、6.R.2 で検討する。

表 28 本薬併用時のアトルバスタチン、*o*-ヒドロキシアトルバスタチン及び *p*-ヒドロキシアトルバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値比

本薬	併用薬 (経口投与)	測定対象	例数	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-24h</sub>
5 mg	アトルバスタチン (朝食前投与)	アトルバスタチン	19	0.95 [0.81, 1.12]	0.83 [0.77, 0.89]
		<i>o</i> -ヒドロキシアトルバスタチン	19	0.88 [0.73, 1.07]	0.90 [0.81, 0.99]
		<i>p</i> -ヒドロキシアトルバスタチン	13	0.88 [0.76, 1.02]	0.89 [0.69, 1.16]
	アトルバスタチン (夕食前投与)	アトルバスタチン	20	0.86 [0.61, 1.23]	0.86 [0.66, 1.13]
		<i>o</i> -ヒドロキシアトルバスタチン	20	1.02 [0.82, 1.27]	1.08 [0.98, 1.19]
		<i>p</i> -ヒドロキシアトルバスタチン	16	1.13 [0.90, 1.42]	1.77 [1.22, 2.57]

幾何平均値比 [90%CI]

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、本薬の薬物動態は概ね適切に評価されていると考える。6.R.1～6.R.3の検討結果を踏まえると、本薬は食前に投与することとし、OATP2B1 基質となる薬剤との併用について添付文書に記載し情報提供することが適切と考える。

### 6.R.1 投与タイミングについて

申請者は、本薬の投与タイミングについて、以下のように説明した。

本薬 30 又は 45 mg を食後に単回経口投与したときの本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-last</sub> は、空腹時投与と比較して、それぞれ 64.8～73.2% 及び 69.3～85.8% 低くなり、食事による本薬の薬物動態への影響が認められた (6.2.3 参照)。また、主な評価資料とした LUM001-304 試験、TAK-625-3001 試験、MRX-502 試験及び TAK-625-3002 試験では、本薬の IBAT に対する阻害作用を踏まえ、食事により胆汁が放出される前に本薬を消化管腔内に存在させることでより明確な薬理作用を得ることを期待し、本薬の投与タイミングとして食事の 30 分以上前又は約 30 分前と設定した。

一方で、NB4-02-06-002 試験において、外国人健康成人に本薬を空腹時又は食直前に単回経口投与したとき、食直前投与であっても fBA 排泄量の増加が維持されていたことから (6.2.1 参照)、本薬と食事を同時に摂取しても有効性は低下しないと考えた。加えて、ALGS 及び PFIC の病態が年齢には依存しないこと、健康成人と ALGS 及び PFIC 患者で本薬の IBAT に対する阻害作用が異なる可能性は低いと考えたこと等から、小児及び成人の ALGS 及び PFIC 患者に対して、本薬を食前 30 分以内又は食事中に投与した場合でも、sBA 濃度の低下及びそう痒の改善等の有効性が期待できると考えた。

また、本薬の投与タイミング別の安全性について、消化器系の有害事象<sup>21)</sup> の発現割合は、NB4-02-06-002 試験の本薬 10 mg (朝食直前) 群で 33.3% (2/6 例) 及び本薬 10 mg (空腹時) 群で発現なし、並びに、MRX-102 試験の本薬 30 mg 群の空腹時投与期で 50.0% (6/12 例)、食後投与期で 100% (12/12 例) 及び本薬 45 mg 群の空腹時投与期で 91.7% (11/12 例)、食後投与期で 100% (12/12 例) であった。本薬を食直前又は食後に投与したとき、空腹時投与と比較して、消化器系の有害事象の発現頻度がわずかに高い傾向が認められたが、重篤な有害事象はなく、食直前及び食後のいずれにおいても本薬の安全性及び忍容性は良好であった。したがって、本薬を食前 30 分以内又は食事中に投与する場合、食前約 30 分以上前に投与した場合と比較して、本薬の安全性に大きな問題が生じる可能性は低いと考える。

以上より、本薬を食前 30 分以内及び食事中に投与する場合でも、食事の 30 分以上前又は約 30 分前に投与した場合と同様に有効性が期待でき、安全性が問題となる可能性は低いと考えることから、小児及び成人の ALGS 及び PFIC 患者における本薬の投与タイミングを食前 30 分以内又は食事中とすることが適切と考える。

<sup>21)</sup> MedDRA SOC で「胃腸障害」に該当する有害事象

機構は、以下のように考える。

ALGS 及び PFIC 患者を対象に実施した主な臨床試験では、食事により胆汁が放出される前に本薬を消化管腔内に存在させることでより明確な薬理作用を得ることを期待して本薬を食事の 30 分以上前又は約 30 分前に投与することが規定され、本薬の有効性及び安全性が示された (7.R.1 及び 7.R.2 参照)。胆汁うっ滞患者と健康成人では胆汁酸の体内動態が異なることを踏まえると、健康成人に本薬を投与した際の fBA 排泄量に基づき、ALGS 及び PFIC 患者に本薬を投与したときの有効性及び安全性を推定することは適切ではない。以上より、ALGS 及び PFIC 患者に対する本薬の投与タイミングについては、主な評価資料とされた臨床試験の規定に準じて食前とすることが適切である。

## 6.R.2 CYP3A4 を介した薬物相互作用について

申請者は、本薬と CYP3A 基質となる薬剤との薬物相互作用について、以下のように説明した。

*In vitro* 試験において、本薬は CYP3A4 阻害作用を示したことから (6.1.1.6 参照)、外国人健康成人を対象に本薬 5 mg の併用がシンバスタチン、ロバスタチン及びアトルバスタチン (いずれも CYP3A の基質) の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、本薬併用時にこれらの曝露量の増加は認められなかった (6.2.9 及び 6.2.10 参照)。しかしながら、当該試験における本薬の検討用量は 5 mg であり、本薬が臨床最高用量 (ALGS 及び PFIC 患者における本薬の 1 回あたりの推定臨床最高用量はそれぞれ 28 mg 及び 42 mg) で投与されたときの CYP3A 基質に与える影響を十分には説明できないと考えた。そこで、本薬を臨床最高用量で併用経口投与した場合のミダゾラム (CYP3A 基質) の薬物動態に及ぼす影響について、PBPK モデル解析<sup>22)</sup> を用いて検討した。本薬の物理学的特性や組織パラメータに基づき本薬の  $f_{u,gut}$  を 0.096<sup>23)</sup> とした場合、ミダゾラム 5 mg を経口投与したときの  $AUC_{inf}$  比及び  $C_{max}$  比は、本薬 600  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の 1 日 2 回投与によりそれぞれ 1.101 及び 1.098 倍になると推定された。また、本薬の  $f_{u,gut}$  を 1.0 とした場合、ミダゾラム 5 mg を経口投与したときの  $AUC_{inf}$  比及び  $C_{max}$  比は、本薬 600  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の 1 日 2 回投与によりそれぞれ 1.262 及び 1.266 倍になると推定された。なお、 $f_{u,gut}$  を測定する方法は確立していないものの、本薬の血漿中の非結合型分率 ( $f_{u,plasma} = 0.093$ ) 及びマイクロソーム反応液中の非結合型分率 ( $f_{u,mic}$  for  $K_i = 0.022$  及び  $f_{u,mic}$  for  $K_i = 0.005$ ) を踏まえると、臨床において  $f_{u,gut}$  が 1.0 となる可能性は低いと考える。

また、主な評価資料とした臨床試験のうち、LUM001-304 試験及び TAK-625-3001 試験では本薬と CYP3A 基質となる薬剤を併用した患者が組み入れられていたものの、非併用例と比較して安全性に問題となるような傾向は認められていない。

以上より、本薬を臨床用量で投与したときに臨床的に問題となるような CYP3A を介した薬物相互作用が生じる可能性は低く、CYP3A の基質となる薬剤との併用に関する注意喚起は不要と考える。

機構は、PBPK モデル解析の結果や申請者の説明等を踏まえると、本薬を臨床最高用量で CYP3A の基質となる薬剤と併用投与したときに CYP3A の基質となる薬剤の濃度上昇が臨床的に問題となる可能性は示されておらず、現時点では CYP3A の基質となる薬剤との併用に関する注意喚起は不要と考える。

## 6.R.3 OATP2B1 を介した薬物相互作用について

申請者は、本薬と OATP2B1 基質となる薬剤との併用について、以下のように説明した。

<sup>22)</sup> PBPK モデル解析には、Simcyp version 19 が使用された。本薬の分布モデル及び吸収モデルには、それぞれ Minimal PBPK モデル及び Advanced dissolution, absorption and metabolism (ADAM) モデルが選択された。

<sup>23)</sup> Rodgers らの報告 (J Pharm Sci 2006; 95: 1238-57) から予測された。



*In vitro* 試験において、本薬が強い阻害作用を示したトランスポーターのうち、OATP2B1 のみが消化管に発現していることが知られている (Biochem Pharmacol 2021; 188: 114534)。消化管内での OATP2B1 に対する阻害作用について、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」(平成 30 年 7 月 23 日付け 薬生薬審発 0723 第 4 号) を参考に、消化管に発現する P-gp 及び BCRP と同様に検討した結果、本薬を臨床推奨用量で投与したときに想定される消化管内の本薬の予想最高濃度 (236  $\mu\text{mol/L}$ ) は OATP2B1 に対する本薬の  $\text{IC}_{50}$  値 (1.02  $\mu\text{mol/L}$ ) の 10 倍を上回り、本薬が OATP2B1 の基質となる薬剤の吸収に影響を及ぼすことが示唆された。しかし、現時点で OATP2B1 に選択的な基質となる薬剤は知られていないことや、外国人健康成人を対象に本薬 5 mg を投与したとき、アトルバスタチン (OATP2B1 基質) の曝露量の明らかな増加は認められなかったこと (6.2.10 参照) 等を踏まえると、本薬と OATP2B1 基質となる薬剤との併用により臨床的に問題となる薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える。さらに、主な評価資料とした臨床試験のうち、LUM001-304 試験、TAK-625-3001 試験及び TAK-625-3002 試験において、OATP2B1 の基質となる薬剤<sup>24)</sup> が併用されていた 6 例の被験者では、投与期間中にそれら薬剤を増量せず、同一用量で継続投与が可能であった。

以上より、本薬が OATP2B1 基質となる薬剤の曝露量を低下させ有効性に明らかな影響を与える可能性は低く、本薬と OATP2B1 基質となる薬剤との併用に関する注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

アトルバスタチンの薬物動態に対する本薬の影響を評価した NB4-02-06-020 試験における本薬の検討用量は 5 mg であり、臨床推奨用量と比較して低用量であること等から、当該試験から本薬の OATP2B1 阻害作用を評価することは妥当とは言えない。また、本薬を臨床推奨用量で投与したときに想定される消化管内の予想最高濃度と OATP2B1 阻害作用の  $\text{IC}_{50}$  値を踏まえると、本薬を臨床推奨用量で投与したときに OATP2B1 の基質となる可能性がある薬剤の曝露量を低下させ、当該薬剤の有効性を減弱させる可能性は否定できない。一方、現時点で OATP2B1 を介して消化管から吸収されることが示された選択的な基質薬は明らかではなく、主な評価資料とした臨床試験により本薬が OATP2B1 基質となる薬剤の有効性に明らかな影響を与えている結果は示されていない。以上を踏まえると、現時点で本薬と OATP2B1 基質となる薬剤との併用に関する注意喚起は不要であるが、本薬が OATP2B1 を阻害する旨については添付文書に記載し情報提供することが適切と考える。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、表 29 に示す国内外臨床試験 4 試験の成績が提出された。

<sup>24)</sup> アテノロール、アトルバスタチン、フェキソフェナジン、モンテルカスト及びビタパスタチンが併用された。

表 29 有効性及び安全性に関する臨床試験の概略

実施地域	試験名	相	対象患者	症例数	用法・用量の概略	主な有効性評価項目
海外	LUM001-304	II	12カ月齢以上18歳以下の ALGS 患者	プラセボ群：16例 本薬群：13例	導入期：本薬 14 µg/kg を開始用量として 6 週間かけて最大 400 µg/kg まで漸増後、6 週目の用量を 12 週間 QD 経口投与 RWD 期：プラセボ又は本薬（導入期終了時の用量）を 4 週間 QD 経口投与 維持期： RWD 期のプラセボ群：導入期と同様の方法で漸増後に本薬最大 400 µg/kg を 26 週間 QD 経口投与 RWD 期の本薬群：RWD 期終了時と同じ用量で 26 週間 QD 経口投与 長期投与期（1 期目）：本薬 400 µg/kg QD（又はそれ以下の最大耐量）を経口投与 長期投与期（2 期目）：本薬 400 µg/kg QD（又はそれ以下の最大耐量）を経口投与（効果不十分の場合、400 µg/kg BID まで増量可）	22 週時における空腹時 sBA 濃度の 18 週時（RWD 期のベースライン）からの変化量
国内	TAK-625-3001	III	1カ月齢以上かつ体重 3.0 kg 以上の AGLS 患者	本薬群：7 例	用量漸増期：本薬 200 µg/kg を 1 週間 QD 経口投与後、本薬 400 µg/kg を 1 週間 QD 経口投与（医師判断により 2 週目も本薬 200 µg/kg QD 経口投与可） 維持投与期：本薬 200 又は 400 µg/kg（用量漸増期終了時の用量）を 46 週間 QD 経口投与 長期追跡調査期：本薬 200 又は 400 µg/kg（維持投与期終了時の用量）を QD 経口投与	22 週時における空腹時 sBA 濃度の 18 週時からの変化量
海外	MRX-502	III	12カ月齢以上18歳未満の PFIC 患者	プラセボ群：46例 本薬群 47 例	用量漸増期： プラセボ群：プラセボを 4～6 週間 BID 経口投与 本薬群：本薬 150 µg/kg を開始用量として 4～6 週間かけて最大 600 µg/kg まで漸増しながら最長 6 週間 BID 経口投与 維持投与期：プラセボ又は本薬（用量漸増期終了時の用量）を 20～22 週間 BID 経口投与	15～26 週における ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアのベースラインからの変化量
国内	TAK-625-3002	III	1カ月齢以上かつ体重 3.0 kg 以上の PFIC 患者	本薬群：5 例	用量漸増期：本薬 150 µg/kg を開始用量として 4～6 週間かけて最大 600 µg/kg まで漸増しながら最長 6 週間 BID 経口投与 維持投与期：本薬（用量漸増期終了時の用量）を 42～44 週間 BID 経口投与 長期追跡調査期：本薬（維持投与期と同一の用量）を BID 経口投与	15～26 週における ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアのベースラインからの変化量

提出された臨床試験の有効性の評価項目に用いられた ItchRO スコア（Patient 2018; 11: 69-82、表 30）は、本薬の開発プログラムにおいて、小児胆汁うっ滞性肝疾患患者のそう痒を評価するために開発された評価スケールであり、ItchRO スコアの評価方法は表 31 のとおりとされた。

表 30 ItchRO スコア (日本語版)

ItchRO (Obs) の質問票 <sup>a)</sup>		回答とスコア
朝	(そう痒の重症度) お子さんのかゆみに関する様子やあなたに話した内容から、昨夜お子さんが寝てから今朝起きるまでのお子さんのかゆみに関する症状(こする、ひっかく、皮膚を傷つける、睡眠障害やいらいらすること)はどの程度ありましたか?	症状は見られず、子どもから訴えもなかった: 0点 軽度: 1点 中等度: 2点 重度: 3点 非常に重度: 4点 わからない <sup>c)</sup> : 欠測扱い
	(そう痒の発現頻度) 昨夜お子さんが寝てから今朝起きるまでのお子さんの様子から、お子さんはどの程度こすったり、ひっかいたりしていましたか?	まったく見られなかった: 0点 まれに: 1点 ときどき: 2点 かなりの時間: 3点 ほぼ常に/ずっと: 4点 わからない <sup>c)</sup> : 欠測扱い
夜	(そう痒の重症度) お子さんのかゆみの様子やあなたが聞く内容から、今朝起きてから寝るまでのかゆみに関する症状(こする、ひっかく、皮膚を傷つける、睡眠障害やいらいらすること)はどの程度ありましたか?	症状は見られず、子どもから訴えもなかった: 0点 軽度: 1点 中等度: 2点 重度: 3点 非常に重度: 4点 わからない <sup>c)</sup> : 欠測扱い
	(そう痒の発現頻度) 今朝起きてから寝るまでのお子さんの様子から、お子さんはどの程度こすったり、ひっかいたりしていましたか?	まったく見られなかった: 0点 まれに: 1点 ときどき: 2点 かなりの時間: 3点 ほぼ常に/ずっと: 4点 わからない <sup>c)</sup> : 欠測扱い
ItchRO (Pt) の質問票 <sup>b)</sup>		回答とスコア
朝	(そう痒の重症度) きのう夜に布団に入ってから今日の朝起きるまで、どのくらいかゆみを感じましたか?	かゆみを感じなかった: 0点 少しかゆみを感じた: 1点 けっこうかゆみを感じた: 2点 とてもかゆみを感じた: 3点 とてもひどいかゆみを感じた: 4点
	(そう痒の発現頻度) ※PFIC 患者のみ実施 夜の間、かゆみのせいでどのくらいこすったり、ひっかいたりしましたか?	まったくなかった: 0点 夜の間たまに: 1点 夜の半分くらい: 2点 夜の間ほとんど: 3点 夜の間ずっと: 4点
夜	(そう痒の重症度) 今日一日、起きてから今まで、どのくらい痒みを感じましたか?	かゆみを感じなかった: 0点 少しかゆみを感じた: 1点 けっこうかゆみを感じた: 2点 とてもかゆみを感じた: 3点 とてもひどいかゆみを感じた: 4点
	(そう痒の発現頻度) ※PFIC 患者のみ実施 今日、かゆみのせいでどのくらいこすったり、ひっかいたりしましたか?	まったくなかった: 0点 一日の間たまに: 1点 一日の半分くらい: 2点 一日の間ほとんど: 3点 一日中: 4点

a) 保護者又は介護者が評価する質問票

b) 患者自身が評価する質問票

c) LUM001-304 試験では本回答選択肢が追加される前の版が用いられ、TAK-625-3001 試験でも当該試験との比較のため同じ版が用いられた

表 31 ItchRO スコアを用いた評価方法

朝の週平均重症度スコア	来院前 1 週間の朝のそう痒の重症度のスコアの 7 日間の平均値
夜の週平均重症度スコア	来院前 1 週間の夜のそう痒の重症度のスコアの 7 日間の平均値
週平均 (1 日最大値) 重症度スコア	来院前 1 週間の 1 日のそう痒の重症度の最大スコア (朝と夜のスコアの最大値) の 7 日間の平均値
4 週間平均重症度スコア	来院前 28 日間のそう痒の重症度のスコアの平均値 (上記の定義を使用)

平均値は、1 日のスコアの合計 (7 日間又は 28 日間) を ItchRO による痒みの評価が完了できた日数で除して算出。

## 7.1 第II相試験

### 7.1.1 ALGS 海外第II相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 LUM001-304 <2014年10月~2020年5月>)

ALGS 患者 (表 32) (目標症例数 : 30 例<sup>25)</sup>) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化治療中止 (RWD) 試験が海外 6 カ国 9 施設で実施された。

表 32 主な選択基準・除外基準

<主な選択基準>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>12 カ月齢以上 18 歳以下</li> <li>以下の診断基準 1~7 のいずれかにより ALGS と診断</li> </ul>				
	ALGS の家族歴 <sup>1)</sup>	肝病理所見における小葉間胆管減少	JAGGED1 又は NOTCH2 遺伝子の変異	主な臨床基準又は特徴 <sup>2)</sup>
1	あり又はなし	あり	同定 <sup>3)</sup>	特徴の有無を問わない
2	なし (発端者)	なし又は不明	同定	1 つ以上の特徴
3	なし (発端者)	あり	非同定	3 つ以上の特徴
4	なし (発端者)	なし又は不明	非同定	4 つ以上の特徴
5	あり	なし又は不明	同定	特徴の有無を問わない
6	あり	あり	非同定	1 つ以上の特徴
7	あり	なし又は不明	非同定	2 つ以上の特徴
<ul style="list-style-type: none"> <li>1) 一等親血縁者に ALGS を認めた場合、家族歴ありとされた</li> <li>2) 胆汁うっ滞、ALGS に合致する心臓、腎臓、血管、眼球、骨格奇形、又は特徴的顔貌</li> <li>3) 遺伝子検査による JAGGED1 又は NOTCH2 変異の同定</li> </ul>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>以下の胆汁うっ滞の所見が 1 つ以上認められる               <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 総 sBA 濃度が年齢ごとの基準値上限の 3 倍超</li> <li>b) 直接ビリルビンが 1 mg/dL 超</li> <li>c) 胆汁うっ滞以外の原因が説明できない脂溶性ビタミン欠乏症</li> <li>d) GGT が年齢ごとの基準値上限の 3 倍超</li> <li>e) 肝疾患のみによって説明できる難治性そう痒</li> </ul> </li> <li>組入れ前 2 週間における ItchRO の平均デイリースコア<sup>a)</sup> が 2 点超</li> </ul>				
<主な除外基準>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>持続的な静脈内輸液又は栄養療法が必要な慢性下痢症状を有する</li> <li>腸肝循環を遮断する外科手術の既往がある</li> <li>肝移植の既往がある</li> <li>非代償性肝硬変 (ALT が基準値上限の 15 倍超、プロトロンビン時間国際標準比が 1.5 超 (ビタミン K 補充療法で改善しないもの)、アルブミンが 3.0 g/dL 未満、臨床的に重要な腹水、静脈瘤出血又は肝性脳症の既往又は合併) を有する</li> <li>その他の肝疾患の既往歴又は合併を有する</li> <li>腸管での胆汁酸塩の代謝を含む薬剤の吸収、分布、代謝又は排泄を阻害することが知られている他の疾患又は病態 (炎症性腸疾患等) の既往又は合併を有する</li> <li>胆石又は腎結石の既往又は合併がある</li> </ul>				

a) 朝及び夜の ItchRO スコアの高い方をデイリースコアとし、全てのデイリースコアの合計を ItchRO 記録日数で除して求めた。

本試験は、導入期 (18 週間)、RWD 期 (4 週間) 及び維持期 (26 週間) から構成され、維持期完了後は、長期投与期 (1 期目 : 52 週間、2 期目 : 被験者が本薬の別の試験へ登録されるまで、本薬が市販されるまで、又は本薬の開発が終了するまで) へ移行可能とされた。

用法・用量は、導入期では非盲検下で本薬 14 µg/kg を開始用量として QD 経口投与し、忍容性に問題がない場合は 35 µg/kg QD、70 µg/kg QD、140 µg/kg QD、280 µg/kg QD、400 µg/kg QD の順に 1 週ごとに漸増し、7 週目以降は、6 週目に投与された用量 (400 µg/kg 又はそれ以下の最大耐量) を 12 週間 QD 経口投与することとされた。RWD 期では、プラセボ群と本薬群に 1 : 1 で無作為化割付けされ、二重盲検下でプラセボ又は導入期終了時の本薬の用量を 4 週間 QD 経口投与することとされた。維持期では、RWD 期にプラセボ群だった被験者は、非盲検下で本薬を導入期と同様の方法で用量漸増投与、RWD 期に本薬群だった被験者は、非盲検下で本薬を RWD 期終了時と同じ用量で 26 週間継続投与することとされた。

<sup>25)</sup> 目標症例数は仮説検定に基づく設定ではなく、実施可能性から設定された。

長期投与期の1期目では非盲検下で本薬 400 µg/kg 又はそれ以下の最大耐量<sup>26)</sup> を継続投与することとされ、2期目では、効果不十分かつ安全性が許容される場合には本薬を最大 800 µg/kg/日 (400 µg/kg BID)<sup>27)</sup> まで増量可能とされた。

登録症例 31 例全例が治験薬の投与を受け、ITT 集団及び安全性解析対象集団とされた。導入期を完了し無作為化された 29 例 (プラセボ群 16 例、本薬群 13 例) のうち、投与開始後 12 週時又は 18 週時の sBA 濃度が導入期のベースラインから 50%以上低下した 15 例 (プラセボ群 10 例、本薬群 5 例) が MITT 集団とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。RWD 期へ移行した 29 例全例が維持期へ移行し、このうち 23 例が長期投与期へ移行した。中止例 (中止理由の内訳) は、導入期 2 例 (有害事象 2 例)、維持期 6 例 (同意撤回 5 例、有害事象 1 例)、長期投与期 9 例 (同意撤回 4 例、有害事象 3 例、医師の判断 1 例、保護者の申し出 1 例) であり、RWD 期には認められなかった。

有効性について、主要評価項目である 22 週時における空腹時 sBA 濃度の 18 週時 (RWD 期のベースライン) からの変化量は表 33 のとおりであった。

表 33 22 週時における空腹時 sBA 濃度 (µmol/L) の 18 週時からの変化量 (MITT 集団、OC)

	プラセボ群 (10 例)	本薬群 (5 例)	群間差 (本薬群-プラセボ群)
18 週時 (RWD 期のベースライン)	123.68±89.54 (10)	117.12±102.97 (5)	
22 週時	219.97±180.82 (10)	93.90±76.51 (5)	
22 週時における 18 週時からの 変化量 <sup>a)</sup>	95.55 [29.12, 161.97]	-21.73 [-115.69, 72.23]	-117.28 [-232.38, -2.18]

平均値±標準偏差 (例数)、変化量は最小二乗平均値 [95%CI]

a) 投与群及び 18 週時の空腹時 sBA 濃度を説明変数とした共分散分析

安全性について、有害事象の発現状況の概要は表 34 のとおりであった。いずれの期間においても死亡は認められなかった。

導入期において、2 例以上に認められた副作用は腹痛 (9 例)、下痢 (6 例) 及び嘔吐 (3 例) であった。重篤な有害事象は 4 例 (腹痛、ロタウイルス感染、ウイルス性咽頭炎、硬膜外血腫、硬膜下血腫及び痙攣発作各 1 例 (重複あり)) に認められたが、重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、2 例 (硬膜外血腫、硬膜下血腫及びブドウ球菌感染各 1 例 (重複あり)) に認められたが、投与中止に至った副作用は認められなかった。

RWD 期において、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、そう痒症 (プラセボ群 3 例、本薬群 1 例) であった。重篤な有害事象はプラセボ群 1 例 (胸痛、発熱、多発性外傷、脾破裂及び出血性ショック)、本薬群 1 例 (ウイルス感染) に認められたが、重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

維持期において、2 例以上に認められた副作用はなかった。重篤な有害事象は 5 例 (下痢、嘔吐、エプスタイン・バーウイルス感染、胃腸炎、各種物質毒性、血中ビリルビン増加、急性腎障害及び高血圧各 1 例 (重複あり)) に認められたが、重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、2

<sup>26)</sup> 維持期終了時から長期投与期への移行までに本薬投与の中断がない又は 7 日未満の中断であった場合には、維持期終了時と同じ用量で継続投与し、本薬の中断が 7 日以上あった場合には、35 µg/kg QD を開始用量として最大 400 µg/kg QD まで漸増し、最大耐量で継続投与することとされた。

<sup>27)</sup> 増量前の用量 (400 µg/kg 又はそれ以下の最大耐量) は朝の投与として継続投与し、午後の投与を追加した。午後の用量として 140 µg/kg を開始用量として 4 週間投与し、忍容性が認められた場合には 400 µg/kg (最大 800 µg/kg/日) に増量した。

例（急性腎障害及び血中ビリルビン増加各1例）に認められたが、投与中止に至った副作用は認められなかった。

長期投与期（1期目）において、2例以上に認められた副作用は腹痛（4例）、ALT増加（4例）及びAST増加（2例）であった。重篤な有害事象は6例（赤芽球瘍、心機能障害、インフルエンザ様疾患、発熱、カンピロバクター胃腸炎、扁桃炎、前腕骨折、各種物質毒性及び骨髓過形成各1例〈重複あり〉）に認められたが、重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、2例（ALT増加2例）に認められ、いずれも副作用とされたが非重篤であった。

表 34 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	導入期 18週間 (31例)	RWD期 4週間		維持期 26週間 (29例)	長期投与期 1期目52週間 (23例)	全期間 (31例)
		プラセボ群 (16例)	本薬群 (13例)			
全有害事象	96.8 (30)	75.0 (12)	53.8 (7)	86.2 (25)	100.0 (23)	100 (31)
全副作用	38.7 (12)	18.8 (3)	7.7 (1)	3.4 (1)	34.8 (8)	51.6 (16)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	12.9 (4)	6.3 (1)	7.7 (1)	17.2 (5)	26.1 (6)	41.9 (13)
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	6.5 (2)	0	0	6.9 (2)	8.7 (2)	19.4 (6)
いずれかの評価期又は群で3例以上認められた有害事象						
腹痛	38.7 (12)	6.3 (1)	7.7 (1)	20.7 (6)	52.2 (12)	58.1 (18)
下痢	41.9 (13)	6.3 (1)	7.7 (1)	17.2 (5)	30.4 (7)	54.8 (17)
嘔吐	35.5 (11)	6.3 (1)	7.7 (1)	10.3 (3)	34.8 (8)	51.6 (16)
発熱	19.4 (6)	12.5 (2)	0	24.1 (7)	43.5 (10)	51.6 (16)
上咽頭炎	12.9 (4)	6.3 (1)	7.7 (1)	27.6 (8)	39.1 (9)	41.9 (13)
咳嗽	9.7 (3)	0	0	10.3 (3)	34.8 (8)	41.9 (13)
上気道感染	19.4 (6)	0	15.4 (2)	10.3 (3)	17.4 (4)	29.0 (9)
頭痛	16.1 (5)	0	0	6.9 (2)	17.4 (4)	29.0 (9)
耳感染	9.7 (3)	0	0	13.8 (4)	21.7 (5)	25.8 (8)
ウイルス感染	3.2 (1)	0	7.7 (1)	3.4 (1)	17.4 (4)	25.8 (8)
胃腸炎	0	6.3 (1)	0	6.9 (2)	21.7 (5)	22.6 (7)
口腔咽頭痛	3.2 (1)	0	0	10.3 (3)	13.0 (3)	22.6 (7)
転倒	12.9 (4)	0	0	10.3 (3)	0	19.4 (6)
そう痒症	9.7 (3)	31.3 (5)	7.7 (1)	6.9 (2)	0	16.1 (5)
ALT増加	0	0	0	0	17.4 (4)	12.9 (4)
四肢痛	0	0	0	0	17.4 (4)	12.9 (4)
挫傷	3.2 (1)	0	0	0	13.0 (3)	12.9 (4)
咽頭炎	0	6.3 (1)	0	0	13.0 (3)	9.7 (3)
耳痛	3.2 (1)	0	0	10.3 (3)	4.3 (1)	9.7 (3)

発現割合%（発現例数）、MedDRA ver. 22.1

## 7.2 第III相試験

### 7.2.1 ALGS 国内第III相試験（CTD 5.3.5.2-5：試験番号 TAK-625-3001 <2023年1月～実施中（データカットオフ：2023年11月）>）

ALGS患者（表35）（目標症例数5名<sup>28)</sup>）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内4施設で実施された。

<sup>28)</sup> 目標症例数は仮説検定に基づく設定ではなく、実施可能性から設定された。

表 35 主な選択基準・除外基準

<主な選択基準>

- 体重 3.0 kg 以上かつ 1 カ月齢以上
- 以下のいずれかの診断基準により ALGS と診断

ALGS の家族歴 <sup>1)</sup>	肝病理所見における小葉間胆管減少	JAGGED1 又は NOTCH2 遺伝子の変異	主な臨床基準又は特徴 <sup>2)</sup>
あり又はなし	あり	同定 <sup>3)</sup>	特徴の有無を問わない
なし(発端者)	なし又は不明	同定	1 つ以上の特徴
なし(発端者)	あり	非同定	3 つ以上の特徴
なし(発端者)	なし又は不明	非同定	4 つ以上の特徴
あり	なし又は不明	同定	特徴の有無を問わない
あり	あり	非同定	1 つ以上の特徴
あり	なし又は不明	非同定	2 つ以上の特徴

1) 一等親血縁者に ALGS を認めた場合、家族歴ありとされた  
 2) 胆汁うっ滞、ALGS に合致する心臓、腎臓、血管、眼球、骨格奇形、又は特徴的顔貌  
 3) 臨床検査による JAGGED1 又は NOTCH2 変異の同定

- 以下の胆汁うっ滞の所見(以下のうち 1 つ以上)
  - a) 総 sBA 濃度が年齢ごとの基準値上限の 3 倍超
  - b) 直接ビリルビンが 1 mg/dL 超
  - c) 胆汁うっ滞以外の原因が説明できない脂溶性ビタミン欠乏症
  - d) GGT が年齢ごとの基準値上限の 3 倍超
  - e) 肝疾患のみによって説明できる難治性そう痒
- 組入れ前 2 週間における ItchRO の平均デイリースコア<sup>a)</sup> が 2 点超であること

<主な除外基準>

- 持続的な静脈内輸液又は栄養療法が必要な慢性下痢症状を有する
- 腸肝循環を遮断する外科手術の既往がある
- 肝移植の既往がある
- 非代償性肝硬変 (ALT が基準値上限の 15 倍超、プロトロンビン時間国際標準比が 1.5 超 (ビタミン K 補充療法で改善しないもの)、アルブミンが 3.0 g/dL 未満、臨床的に重要な腹水、静脈瘤出血又は肝性脳症の既往又は合併) を有する
- その他の肝疾患の既往歴又は合併を有する
- 腸管での胆汁酸塩の代謝を含む薬剤の吸収、分布、代謝又は排泄を阻害することが知られている他の疾患又は病態 (炎症性腸疾患等) の既往又は合併を有する
- 胆石又は腎結石の既往又は合併がある

a) 朝及び夜の ItchRO スコアの高い方をデイリースコアとし、全てのデイリースコアの合計を ItchRO 記録日数で除して求めた。

本試験は、用量漸増期 (2 週間)、維持投与期 (46 週間) 及び長期追跡調査期<sup>29)</sup> から構成された。

用法・用量は、用量漸増期では、投与開始から 1 週間は本薬 200 µg/kg QD、2 週目以降は本薬 400 µg/kg QD 経口投与することとされた。また、本薬 400 µg/kg QD 投与中に中等度又は重度の消化管副作用が発現した場合には、治験担当医師の判断で 200 µg/kg QD へ減量し、被験者の状態により 400 µg/kg QD へ再増量することが可能とされた。維持投与期では、用量漸増期における本薬の最終用量 (200 又は 400 µg/kg) を QD 経口投与することとされた。長期追跡調査期では、維持投与期における本薬の最終用量 (200 又は 400 µg/kg) を QD 経口投与することとされた。

登録症例 7 例全例が治験薬の投与を受け、ITT 集団とされ、主たる有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。このうち、12 週時又は 18 週時の sBA 濃度がベースラインから 50% 以上低下した 3 例が MITT 集団とされた。全期間において中止例は認められなかった。

有効性について、主要評価項目である 22 週時における空腹時 sBA 濃度の 18 週時からの変化量は表 36 のとおりであった。

<sup>29)</sup> 本邦で本薬が市販されるまで、被験者による申出若しくは治験担当医師の判断で試験を中止するまで、又は本薬の開発が終了するまで継続することとされた。

表 36 22 週時における空腹時 sBA 濃度 (μmol/L) の 18 週時からの変化量 (ITT 集団、OC)

	本薬群 (7 例)
18 週時 <sup>a)</sup>	96.03±169.75 (7)
22 週時	113.67±221.16 (7)
22 週時における 18 週時からの変化量 <sup>b)</sup>	17.64 [-31.64, 66.92]

平均値±標準偏差 (例数)、変化量は平均値 [95%CI]

a) 18 週時に欠測の場合は LOCF による代入が計画されたが

欠測例はなし

b) 95%CI は t 分布に基づいて算出

安全性について、用量漸増期及び維持投与期 (48 週時まで) に、有害事象は 100% (7/7 例) に認められた。内訳は、上気道感染 3 例、インフルエンザ、上気道の炎症及びおむつ皮膚炎各 2 例、貧血、眼充血、口唇のひび割れ、便秘切迫、下痢、嘔吐、投与部位溢出、COVID-19、上咽頭炎、中耳炎、節足動物咬傷、眼瞼損傷、皮膚擦過傷、ALT 増加、高コレステロール血症、栄養障害、体重増加不良、慢性気管支炎、アトピー性皮膚炎、皮膚乾燥及びそう痒症各 1 例 (重複あり) であり、便秘切迫 1 例は副作用とされた。死亡は認められず、重篤な有害事象は 1 例 (体重増加不良及び栄養障害) に認められたが、重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

## 7.2.2 PFIC 海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-4 : 試験番号 MRX-502 <2019 年 7 月~2022 年 9 月>)

PFIC 患者 (表 37) (目標症例数 : 90 例<sup>30)</sup> <sup>31)</sup>) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 16 カ国 29 施設で実施された。

表 37 主な選択基準・除外基準

<p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 体重 5.0 kg 以上かつ 12 カ月齢以上 18 歳未満</li> <li>• 胆汁うっ滞 (総 sBA 濃度が基準値の上限の 3 倍以上)</li> <li>• 組入れ前 4 週間における ItchRO (Obs) 朝の平均スコアが 1.5 以上</li> <li>• 以下に基づき PFIC と診断 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 慢性の胆汁うっ滞の所見 (6 ヶ月超のそう痒、及び生化学的検査での異常又は進行性肝疾患の病理学的所見)</li> </ul> </li> </ul> <p>主要コホートのみ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 遺伝子検査による <i>ABCB11</i> の両アレル変異の同定 (PFIC2)、かつ BSEP 機能が残存していると予測される (nt-PFIC2)<sup>a)</sup></li> </ul> <p>追加コホートのみ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 遺伝子検査による <i>ATP8B1</i> (PFIC1)、<i>ABCB4</i> (PFIC3) 又は <i>TJP2</i> (PFIC4) の両アレル変異の同定</li> <li>• PFIC 表現型を有し、既知の変異を伴わない、上記以外の既知の変異がある、又は sBA 濃度の変動を認める間欠的な胆汁うっ滞を伴う</li> <li>• 胆汁内瘻術若しくは外瘻術の術後、又はそれらの再建術後である</li> </ul> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sBA 濃度が基準値の上限の 3 倍未満であること又はそう痒が間欠的であることから反復性肝内胆汁うっ滞症と考えられる者 (主要コホートのみ)</li> <li>• そう痒を伴う非胆汁性うっ滞性疾患の合併又は 1 年未満の罹患既往</li> <li>• 腸肝循環の外科的遮断の既往がある (主要コホートのみ)</li> <li>• スクリーニング 6 カ月前までに静脈内輸液又は栄養介入が必要な慢性下痢又はその後遺症を有する</li> <li>• 肝移植歴を有する又は緊急な肝移植を要する</li> <li>• 非代償性肝硬変 (プロトロンビン時間国際標準比 1.5 超、アルブミン 3.0 g/dL 未満、臨床的に問題となる腹水、静脈瘤出血又は脳症の既往又は合併) を有する</li> <li>• ALT 又は血清総ビリルビンが基準値上限の 15 倍超</li> <li>• その他の肝疾患を有する</li> </ul>
--

a) 遺伝子判定に基づき、BSEP 機能の完全欠損が予測される *ABCB11* 変異による PFIC2 (t-PFIC2) は追加コホートに登録可

本試験は、用量漸増期 (4~6 週間) 及び維持投与期 (20~22 週間) から構成された。

<sup>30)</sup> 主要コホート (PFIC 2 型の患者) 30 例、追加コホート (PFIC 2 型以外のサブタイプの患者) 60 例とされた。

<sup>31)</sup> PFIC 患者を対象とした海外第 II 相試験 (LUM001-501 試験) 及び ALGS 患者を対象とした海外第 II 相試験 (LUM001-301 試験及び LUM001-302 試験) の結果を踏まえ、主要評価項目に関する群間差を 0.663、標準偏差を 0.563 と仮定し、有意水準両側 5% の 2 標本 t 検定を適用する際に、検出力 80% を確保するために必要な症例数は 26 例 (各群 13 例) と算出された。過去の PFIC 患者を対象とした臨床試験では脱落率は 10% 程度であったことを踏まえ、主要コホートの目標症例数は 30 例 (各群 15 例) とされた。



用法・用量は、用量漸増期には、プラセボ群ではプラセボを BID 経口投与し、本薬群では本薬 150 µg/kg を開始用量として BID 経口投与し、忍容性に問題がない場合は 300 µg/kg BID、450 µg/kg BID、600 µg/kg BID の順に 1 週間ごとに漸増し、忍容性に懸念がある場合は減量<sup>32)</sup> も可能とされ、4～6 週間かけて最大耐量を決定することとされた<sup>33)</sup>。維持投与期では、プラセボ又は本薬の用量漸増期に決定した最大耐量を 20～22 週間（用量漸増期と合計で 26 週間）投与することとされた。

無作為化された 93 例（プラセボ群 46 例、本薬群 47 例）全例が ITT 集団とされ、全例に治験薬が投与され安全性解析対象集団とされた。ITT 集団のうち、主要コホート（表 37）に該当する 31 例（プラセボ群 14 例、本薬群 17 例）が主たる有効性解析対象集団（主要コホート ITT 集団）とされた。中止例は 7 例（プラセボ群 4 例、本薬群 3 例）認められ、中止理由の内訳は同意撤回 4 例（プラセボ群 3 例、本薬群 1 例）、有害事象及び肝移植各 1 例（本薬群）、疾患進行 1 例（プラセボ群）であった。

有効性について、主要評価項目である 15～26 週における ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアのベースラインからの変化量は表 38 のとおりであり、本薬群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差が認められた。

表 38 15～26 週における ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアのベースラインからの変化量  
(主要コホート ITT 集団、OC)

	プラセボ群 (17 例)	本薬群 (14 例)	群間差 (本薬群－プラセボ群)
ベースライン <sup>a)</sup>	2.611±0.893 (17)	2.876±0.912 (14)	
15～18 週の平均値	2.092±1.192 (15)	1.032±0.933 (14)	
19～22 週の平均値	2.078±1.186 (15)	1.036±0.889 (13)	
23～26 週の平均値	2.082±1.229 (15)	1.141±1.106 (13)	
15～26 週におけるベースラインからの変化量 <sup>b)</sup>	-0.628 [-1.136, -0.121]	-1.718 [-2.272, -1.163]	-1.089 [-1.845, -0.334]
p 値 <sup>b)c)</sup>			0.0063

平均値±標準偏差（例数）、変化量は最小二乗平均値 [95%CI]

a) ベースラインの来院前 4 週間の平均値

b) 投与群、期間、投与群と期間の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と期間の交互作用を説明変数とし、被験者内誤差の分散共分散構造に無構造を仮定した MMRM による推定を行った後、3 期間（15～18 週、19～22 週、23～26 週）の各推定値を平均することにより算出

c) 有意水準両側 5%

安全性について、有害事象の発現状況の概要は表 39 のとおりであった。いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、下痢（プラセボ群 1 例、本薬群 13 例）、腹痛及び血中ビリルビン増加（本薬群各 3 例）であった。死亡は認められず、重篤な有害事象は、プラセボ群 3 例（凝血異常、ウイルス性胃腸炎、偶発的製品曝露、ビタミン K 欠乏及びけいれん発作各 1 例〈重複あり〉）、本薬群 5 例（尿路感染 2 例、便秘、胆汁うっ滞、血中ビリルビン増加及び特発性肺炎症候群各 1 例〈重複あり〉）に認められた。重篤な副作用は、本薬群 1 例（血中ビリルビン増加）に認められ、転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は、本薬群 1 例（下痢）に認められ、副作用とされたが転帰は回復であった。

<sup>32)</sup> 以前に忍容性が確認された用量に減量することとされ、最低用量（本薬 150 µg/kg BID）で忍容性がない場合は試験中止とされた。

<sup>33)</sup> 本薬 600 µg/kg BID まで増量できた被験者は本薬 600 µg/kg BID を最大耐量として維持投与期に移行し、6 週時までに本薬 600 µg/kg BID まで増量できなかった被験者は 6 週時の用量を最大耐量として維持投与期に移行した。

表 39 有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (46 例)	本薬群 (47 例)
全有害事象	93.5 (43)	100 (47)
全副作用	4.3 (2)	38.3 (18)
死亡	0	0
重篤な有害事象	6.5 (3)	10.6 (5)
重篤な副作用	0	2.1 (1)
投与中止に至った有害事象	0	2.1 (1)
いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象		
下痢	19.6 (9)	57.4 (27)
発熱	28.3 (13)	36.2 (17)
腹痛	6.5 (3)	21.3 (10)
鼻漏	10.9 (5)	17.0 (8)
咳嗽	10.9 (5)	14.9 (7)
血中ビリルビン増加	8.7 (4)	14.9 (7)
ALT 増加	6.5 (3)	12.8 (6)
インフルエンザ	4.3 (2)	12.8 (6)
そう痒症	17.4 (8)	10.6 (5)
上咽頭炎	4.3 (2)	10.6 (5)
ビタミン D 欠乏	8.7 (4)	8.5 (4)
ビタミン E 減少	6.5 (3)	8.5 (4)
便秘	4.3 (2)	8.5 (4)
ビタミン D 減少	4.3 (2)	8.5 (4)
ビタミン E 欠乏	8.7 (4)	6.4 (3)
嘔吐	10.9 (5)	6.4 (3)
コロナウイルス感染	8.7 (4)	6.4 (3)
上気道感染	13.0 (6)	6.4 (3)
胃腸炎	4.3 (2)	6.4 (3)
尿路感染	2.2 (1)	6.4 (3)
ウイルス性上気道感染	2.2 (1)	6.4 (3)
血便排泄	2.2 (1)	6.4 (3)
頭痛	0	6.4 (3)

発現割合% (例数)、MedDRA ver. 22.1

### 7.2.3 PFIC 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2-9 : 試験番号 TAK-625-3002 <2023 年 1 月～実施中 (データカットオフ : 20██ 年 █ 月) >)

PFIC 患者 (表 40) (目標症例数 9 例<sup>34)</sup> <sup>35)</sup>) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 4 施設で実施された。

<sup>34)</sup> 主要コホート (PFIC 2 型の患者) 3 例、追加コホート (PFIC 2 型以外のサブタイプの患者) 6 例とされた。

<sup>35)</sup> 目標症例数は仮説検定に基づく設定ではなく、実施可能性から設定された。

表 40 主な選択基準・除外基準

<p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <p>主要コホート及び追加コホート共通項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 体重 3.0 kg 以上かつ 1 カ月齢以上</li> <li>• 組入れ前 4 週間における ItchRO (Obs) 朝の平均スコアが 1.5 以上</li> <li>• 慢性の胆汁うっ滞 (6 ヶ月超のそう痒、及び生化学的検査での異常又は進行性肝疾患の病理学的所見)</li> </ul> <p>主要コホートのみ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 胆汁うっ滞 (総 sBA 濃度が基準値の上限の 3 倍以上)</li> <li>• 遺伝子検査による <i>ABCB11</i> の両アレル変異の同定 (PFIC2)、かつ BSEP 機能が残存していると予測される (nt-PFIC2)<sup>a)</sup></li> </ul> <p>追加コホートのみ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 遺伝子検査による <i>ATP8B1</i> (PFIC1)、<i>ABCB4</i> (PFIC3) 又は <i>TJP2</i> (PFIC4) の両アレル変異の同定</li> <li>• 既知の変異を伴わない若しくは上記以外の既知の変異がある PFIC 表現型を有する</li> <li>• 胆汁内瘻術若しくは外瘻術の術後、又はそれらの再建術後である</li> </ul> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 進行疾患を伴わない間欠性の胆汁うっ滞の既往歴に基づき、良性反復性肝内胆汁うっ滞症と診断されている</li> <li>• そう痒を伴う非胆汁性うっ滞性疾患の合併又は 1 年未満の罹患既往</li> <li>• 腸肝循環の外科的遮断の既往がある (主要コホートのみ)</li> <li>• スクリーニング 6 カ月前までに静脈内輸液又は栄養注入が必要な慢性下痢又はその後遺症を有する</li> <li>• 肝移植歴を有する又は緊急肝移植を要する</li> <li>• 非代償性肝硬変 (プロトロンビン時間国際標準比 1.5 超、アルブミン 3.0 g/dL 未満、臨床的に問題となる腹水、静脈瘤出血又は脳症の既往又は合併) を有する</li> <li>• ALT 又は血清総ビリルビンが基準値上限の 15 倍超</li> <li>• その他の肝疾患を有する</li> </ul>
--

a) 遺伝子判定に基づき、BSEP 機能の完全欠損が予測される *ABCB11* 変異による PFIC2 (t-PFIC2) は追加コホートに登録可

本試験は、用量漸増期 (4~6 週間)、維持投与期 (42~44 週間) 及び長期追跡調査期<sup>29)</sup> から構成された。

用法・用量は、用量漸増期では本薬 150 µg/kg を開始用量として BID 経口投与し、忍容性に問題がない場合には 300 µg/kg BID、450 µg/kg BID、600 µg/kg BID の順に 1 週間ごとに漸増し、忍容性に懸念がある場合には減量<sup>36)</sup> も可能とされ、4~6 週間かけて最大耐量を決定することとされた。維持投与期では、本薬の用量漸増期に決定した最大耐量を 42~44 週間 (用量漸増期と合計で 48 週間) 投与することとされ、長期追跡調査期も同一の用量で継続投与することとされた。

治験薬の投与を受けた 5 例が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされた。ITT 集団のうち、主要コホート (表 36) に該当する 3 例が主たる有効性解析対象集団 (主要コホート ITT 集団) とされた。全期間において中止例は認められなかった。

有効性について、主要評価項目である 15~26 週時における ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアのベースラインからの変化量は表 41 のとおりであった。

表 41 15~26 週における ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアのベースラインからの変化量 (主要コホート ITT 集団、OC)

	本薬群 (3 例)
ベースライン <sup>a)</sup>	2.618±0.216 (3)
15~18 週の平均値	1.615±0.544 (2)
19~22 週の平均値	1.088±1.052 (3)
23~26 週の平均値	1.133±1.206 (3)
15~26 週の平均値に対するベースラインからの変化量 <sup>b)</sup>	-1.514 [-3.654, 0.626]

平均値±標準偏差 (例数)、変化量は平均値 [95% CI]

a) ベースラインの来院前 4 週間の平均値

b) 95%CI は t 分布に基づいて算出

<sup>36)</sup> 以前に忍容性が確認された用量への減量が許容された。試験継続するための最低用量は本薬 150 µg/kg BID であり、この用量に忍容性がない場合は試験中止とされた。

安全性について、48 週時まで（用量漸増期及び維持投与期）に、有害事象は 100%（5/5 例）に認められた。内訳は、上気道感染 4 例、COVID-19 3 例、皮膚炎 2 例、下痢、胃腸炎、インフルエンザ、上咽頭炎、耳介血腫、転倒、皮膚擦過傷、サンバーン、ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加、腱炎、喘息及び鼻出血各 1 例（重複あり）であり、下痢及び皮膚炎（重複）1 例は副作用とされた。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

機構は、提出された資料並びに 7.R.1.1 及び 7.R.1.2 の検討より、ALGS 及び PFIC に対する本薬の臨床的に意義のある有効性は期待できると考える。

#### 7.R.1.1 ALGS に対する本薬の有効性について

##### 7.R.1.1.1 本薬の開発計画について

申請者は、ALGS に対する本薬の開発計画について、以下のように説明している。

本邦における ALGS の診断基準について、病理所見での肝内胆管の減少に加え、5 つの主要な症状・所見（胆汁うっ滞、心血管奇形、椎体異常、眼球異常、特徴的顔貌）のうち 3 項目以上が認められれば典型例と診断され、主要な症状・所見の基準を満たさない場合でも、その他の症状（腎臓、血管、膵機能不全等の特徴的異常）、家族歴、遺伝子検査（*JAGGED1* 又は *NOTCH2* の遺伝子変異）も踏まえて ALGS（非典型例）と診断される。この診断基準に、大きな国内外差はない。ALGS の薬物治療については、胆汁うっ滞に対してはウルソデオキシコール酸や胆汁酸吸着薬の内服、脂溶性ビタミンや必須脂肪酸の補充が行われ、そう痒に対しては抗ヒスタミン剤やフェノバルビタールの内服が行われており、ALGS の治療体系にも大きな国内外差はない。内因性民族的要因については、本薬はほとんど吸収されず、消化管内でほとんど代謝されないこと、本薬は消化管内腔に存在する IBAT に作用する薬剤であること等から、本薬は内因性民族的要因の影響を受ける可能性は低いと考える。また、国内での開発を開始した時点で、海外第 II 相試験（LUM001-304 試験（304 試験））は終了し、欧米では ALGS に関する効能で承認されていたが、本邦における ALGS 患者数は極めて限られるため、本薬の有効性及び安全性を評価するための十分な症例数を組み入れたプラセボ対照比較試験を本邦単独で実施することは困難である。以上より、国内第 III 相試験については、非盲検非対照試験とし、304 試験の成績と比較可能な試験デザインとして計画・実施し、外国人の ALGS 患者を対象とした海外試験成績も活用して臨床データパッケージを構築し、日本人の ALGS 患者における本薬の有効性及び安全性を評価することとした。

304 試験の試験デザインについて、激しい皮膚そう痒感を有する ALGS 患者に対して長期のプラセボ投与を行わずに治療効果の持続性の評価が可能であること、プラセボ効果を軽減し治療効果を検出する可能性を高めることが期待できることから、プラセボ対照 RWD デザインを採用した。対象患者は ALGS と診断された 12 カ月齢以上 18 歳未満の患者、かつ、胆汁うっ滞の所見が認められ、一定以上のそう痒の症状が認められる患者とした（表 32）。有効性の評価については、胆汁うっ滞性疾患における sBA 濃度の上昇は、そう痒を引き起こし、肝硬変の進行に影響を及ぼすと報告されていること（Arch Intern Med 1972; 130: 632-7、World J Gastroenterol 2009; 15: 804-16）、及び sBA 濃度は IBAT 阻害剤である本薬の薬力学的指標であることから、304 試験は第 II 相試験であることも踏まえ、空腹時 sBA 濃度を主な有効性の評価指標とした。また、夜間のそう痒は睡眠障害及びそれに起因する成長障害に繋がるとの報告があることから（J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018; 67: 148-56、小児内科 2011; 43: 1073-6）、夜間のそう痒を評価

するため、副次評価項目に ItchRO (Obs) 朝の週平均重症度スコア (表 30 及び表 31) を設定した。有効性の評価時期について、304 試験に先行して実施した海外第 II 相試験 (LUM001-301 試験及び LUM001-302 試験) の試験デザインも参考に、6 週時までに被験者毎に決定した投与量 (本薬 400 µg/kg 又はそれ以下の最大耐量) を少なくとも 12 週間投与された時期である、18 週時を RWD 期のベースラインとした。また、RWD 期にプラセボ群ではそう痒の再燃が予測されることから、長期間の RWD 期を設定することは望ましくないと考え RWD 期は 4 週間とし、有効性を評価することとした。以上を踏まえ、主要評価項目は 22 週時における空腹時 sBA 濃度の 18 週時からの変化量と設定した。なお、導入期の本薬投与により効果が認められた集団では本薬の投与継続で有効性が維持され、プラセボに切り替えた場合は胆汁酸濃度が増加することが想定されることから、主要な有効性解析対象集団は、12 週時又は 18 週時で sBA 濃度がベースラインから 50% 以上低下した集団 (MITT 集団) とした。

ALGS 対象の国内第 III 相試験 (TAK-625-3001 試験 (3001 試験)) は 304 試験と同様の対象患者 (表 35)<sup>37)</sup>、有効性評価項目を設定した非盲検非対照とし、3001 試験の主要評価項目の結果は、以下 2 つの観点から 304 試験との結果の類似性を検討することとした。

- 本薬群の「22 週時における空腹時 sBA 濃度の 18 週時からの変化量」の点推定値が試験間で大きな差がなく、両試験の 95%CI が概ね重なっていること。
- 3001 試験の「22 週時における空腹時 sBA 濃度の 18 週時からの変化量」の点推定値が 304 試験のプラセボ群の点推定値よりも小さいこと。

また、解析対象集団については、本薬投与により効果が認められた集団に限定せず、本薬が投与された全例での結果がより重要と考え、ITT 集団を主要な解析対象集団とし、補足的に MITT 集団についても同様に検討することとした。重要な副次評価項目であるそう痒についても主要評価項目と同様の検討を行うとともに、3001 試験の症例数は非常に限られていることから、個々の被験者のデータについても詳細に検討し、本薬の有効性を総合的に評価することとした。

機構は、以下のように考える。

国内開発を開始した時点で 304 試験は終了していたこと、国内の ALGS 患者は極めて限られていることを踏まえると、3001 試験を非盲検非対照試験として実施したことはやむを得ない。その上で、ALGS の診断基準や治療法に国内外で大きな差はないことや本薬の薬理作用を踏まえると、3001 試験と 304 試験の結果の類似性を検討した上で、民族的要因の影響も考慮して 304 試験の成績をできる限り利用して日本人の ALGS 患者における有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

その上で、3001 試験の主要評価項目とされた空腹時 sBA 濃度について、304 試験の成績との比較の観点からは、3001 試験においても 304 試験と同じく主要評価項目に空腹時 sBA 濃度を用いたことは妥当である。ただし、空腹時 sBA 濃度は ALGS 患者のそう痒症及び肝予後に影響を与える因子である可能性はあるものの、それらの代替指標として確立しているとは言い難いことから、本薬の有効性評価にあたっては、空腹時 sBA 濃度だけでなく、ItchRO (Obs) スコアを用いたそう痒の評価等、臨床症状に対する効果も踏まえて、本薬の有効性を総合的に判断する必要がある。

<sup>37)</sup> 304 試験では 1 歳以上 18 歳以下の患者を対象としたが、国内において 1 歳未満及び 18 歳超の患者においてもアンメット・メディカル・ニューズは高いと考えられたこと、海外において 1 歳未満の ALGS 患者及び PFIC 患者を対象とした非盲検非対照試験 (MRX-801 試験) を実施中であったこと及び当該試験における 1 歳未満の患者に対する安全性の情報も踏まえ、3001 試験の対象年齢は年齢の上限は設けず、下限についても 1 カ月齢まで拡大した。また、304 試験では対象患者の体重の下限を設けなかったが、PFIC 患者を対象とした 502 試験では 5.0 kg 以上の患者を対象としたこと (7.R.1.2.1 参照) を参考に、3001 試験では当初対象患者の体重の下限を 5.0 kg と設定した後に、1 カ月齢の ALGS 患者で想定される体重、MRX-801 試験では体重 2.5 kg 以上の患者を対象として実施中であったこと等を踏まえ、対象患者の体重の下限を 3.0 kg まで拡大した。

### 7.R.1.1.2 304 試験及び 3001 試験の結果について

申請者は、304 試験及び 3001 試験の有効性の結果について、以下のように説明している。

#### ① 304 試験の結果について

304 試験における主要評価項目の結果は表 42 のとおりであり、主たる有効性解析対象集団とされた MITT 集団（12 週時又は 18 週時の sBA 濃度がベースラインから 50%以上低下した集団）において、プラセボ群では RWD 期に空腹時 sBA 濃度の増加が認められた一方で、本薬群では空腹時 sBA 濃度の増加は認められなかった。また、ITT 集団においても結果は同様であった（表 42）。

表 42 RWD 期における空腹時 sBA 濃度 ( $\mu\text{mol/L}$ ) の変化量 (304 試験、OC)

	MITT 集団		ITT 集団	
	プラセボ群 (10 例)	本薬群 (5 例)	プラセボ群 (16 例)	本薬群 (13 例)
18 週時 (RWD 期のベースライン)	123.68 $\pm$ 89.54 (10)	117.12 $\pm$ 102.97 (5)	159.62 $\pm$ 129.69 (16)	232.96 $\pm$ 190.92 (13)
22 週時	219.97 $\pm$ 180.82 (10)	93.90 $\pm$ 76.51 (5)	253.19 $\pm$ 208.38 (16)	216.23 $\pm$ 207.33 (13)
22 週時における 18 週時からの変化量 <sup>a)</sup>	95.55 [29.12, 161.97]	-21.73 [-115.69, 72.23]	95.21 [30.08, 160.34]	-18.74 [-91.20, 53.72]
群間差 (本薬群－プラセボ群) <sup>a)</sup>	-117.28 [-232.38, -2.18]		-113.95 [-212.68, -15.21]	

平均値 $\pm$ 標準偏差 (例数)、変化量は最小二乗平均値 [95% CI]

a) 投与群及び 18 週時の空腹時 sBA 濃度を説明変数とした共分散分析

導入期（非盲検）における主な副次評価項目の結果は表 43 のとおりであり、空腹時 sBA 濃度について、本薬投与 18 週時にベースラインからの減少傾向が認められた。また、ItchRO (Obs) を用いたそう痒の各重症度スコアについても、ベースラインから本薬投与 18 週時までに、臨床的に意義のある変化量である 1 点<sup>38)</sup> を超えるスコアの減少が認められた。

表 43 導入期における主な副次評価項目の結果 (304 試験、ITT 集団、OC)

	ベースライン (31 例)	18 週時 (29 例)	18 週時におけるベース ラインからの変化量
空腹時 sBA ( $\mu\text{mol/L}$ )	283.43 $\pm$ 210.57 (31)	192.50 $\pm$ 161.28 (29)	-87.73 [-133.37, -42.09]
ItchRO (Obs) 朝の週平均重症度スコア	2.909 $\pm$ 0.548 (31)	1.203 $\pm$ 0.845 (29)	-1.704 [-2.051, -1.357]
ItchRO (Obs) 週平均 (1 日最大値) 重症度スコア	3.129 $\pm$ 0.466 (31)	1.382 $\pm$ 0.894 (29)	-1.736 [-2.100, -1.373]

平均値 $\pm$ 標準偏差 (例数)、変化量は平均値 [95% CI]

RWD 期における主な副次評価項目の結果は表 44 のとおりであり、主要評価項目（表 42）と同様に、ItchRO (Obs) を用いたそう痒症状の評価についても、プラセボ群では RWD 期に症状悪化が認められた一方で、本薬群では 18 週時から 22 週時まで症状は概ね維持されていた。

<sup>38)</sup> ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアの尺度特性の評価を目的とした定量的研究の結果、スコアのばらつきの評価から、ItchRO (Obs) スコアで 1.0 点以上の変化に臨床的意義があることが示された。

表 44 RWD 期における主な副次評価項目の結果 (304 試験、ITT 集団、OC)

		プラセボ群 (16 例)	本薬群 (13 例)	群間差 (本薬群-プラセボ群)
ItchRO (Obs) 朝の 週平均重症度スコア	18 週時	1.127±0.849 (16)	1.297±0.864 (13)	
	22 週時	2.839±0.851 (16)	1.380±0.930 (12)	
	22 週時における 18 週時からの変化量	1.700 [1.282, 2.119]	0.217 [-0.266, 0.700]	-1.483 [-2.122, -0.844]
ItchRO (Obs) 週平均 (1 日最大値) 重症度 スコア	18 週時	1.281±0.925 (16)	1.505±0.874 (13)	
	22 週時	3.063±0.810 (16)	1.659±1.067 (13)	
	22 週時における 18 週時からの変化量	1.732 [1.305, 2.159]	0.215 [-0.259, 0.688]	-1.517 [-2.157, -0.877]

平均値±標準偏差 (例数)、変化量は最小二乗平均値 [95% CI]

以上より、304 試験において、ALGS 患者における本薬の sBA 減少効果は示され、主要な解析対象集団である MITT 集団と ITT 集団の結果は同様であった。また、そう痒症状についても改善効果が示唆された。これらの結果から、外国人 ALGS 患者における胆汁うっ滞及びそう痒に対する本薬の有効性は示されたと考える。

## ② 3001 試験の結果について

3001 試験では、304 試験と異なり 1 歳未満の ALGS 患者も組み入れたことから、304 試験との結果比較のために全体集団に加えて 1 歳以上の集団についても補足的に解析することを事前に規定しており、各集団における主要評価項目及び主な副次評価項目の結果は表 45、表 46 及び表 47 のとおりであった。

3001 試験の主要評価項目である「22 週時における空腹時 sBA 濃度の 18 週時からの変化量」は、主要な解析対象集団である ITT 集団及び 304 試験の主要な解析対象集団と同様の MITT 集団のいずれにおいても大きな変動は認められなかった。また、ItchRO (Obs) を用いたそう痒症状の評価については、ベースラインから 18 週にかけて改善が認められ、18 週から 22 週にかけて改善が維持された。

表 45 22 週時における空腹時 sBA 濃度 (µmol/L) の 18 週時からの変化量 (3001 試験、OC)

	MITT 集団		ITT 集団	
	全体集団 (3 例)	1 歳以上の集団 (3 例)	全体集団 (7 例)	1 歳以上の集団 ■
18 週時	29.93±20.48	29.93±20.48	96.03±169.75	32.22±19.34
22 週時	19.23±8.54	19.23±8.54	113.67±221.16	30.33±18.85
22 週時における 18 週時からの変化量	-10.70 [-41.02, 19.62]	-10.70 [-41.02, 19.62]	17.64 [-31.64, 66.92]	-1.88 [-16.90, 13.13]

平均値±標準偏差、変化量は平均値 [95% CI]、各時点において欠測例なし

表 46 18 週時における主な副次評価項目の結果 (3001 試験、ITT 集団、OC)

	全体集団 (7 例)			1 歳以上の集団 ■		
	ベースライン	18 週時	ベースラインから の変化量	ベースライン	18 週時	ベースラインから の変化量
空腹時 sBA (µmol/L)	87.73±124.68	96.03±169.75	8.30 [-37.41, 54.01]	41.17±21.06	32.22±19.34	-8.95 [-30.76, 12.86]
ItchRO (Obs) 朝の 週平均重症度スコア	2.580±0.451	1.253±0.470	-1.327 [-2.107, -0.546]	2.676±0.407	1.081±0.128	-1.595 [-2.118, -1.072]
ItchRO (Obs) 週平均 (1 日最大値) 重 症度スコア	2.857±0.429	1.327±0.493	-1.531 [-2.340, -0.721]	3.000±0.221	1.167±0.277	-1.833 [-2.240, -1.426]

平均値±標準偏差、変化量は平均値 [95% CI]、各時点において欠測例なし

表 47 22 週時における主な副次評価項目の結果 (3001 試験、ITT 集団、OC)

	全体集団 (7 例)			1 歳以上の集団		
	18 週時	22 週時	18 週時からの変化量	18 週時	22 週時	18 週時からの変化量
ItchRO (Obs) 朝の週平均重症度スコア	1.253±0.470	0.973±0.634	-0.280 [-0.677, 0.116]	1.081±0.128	0.778±0.404	-0.303 [-0.791, 0.185]
ItchRO (Obs) 週平均 (1 日最大値) 重症度スコア	1.327±0.493	1.041±0.582	-0.286 [-0.659, 0.088]	1.167±0.277	0.857±0.350	-0.310 [-0.768, 0.149]

平均値±標準偏差、変化量は平均値 [95% CI]、各時点において欠測例なし

304 試験と 3001 試験の ITT 集団における結果の比較について、3001 試験 (全体集団) の「22 週時における空腹時 sBA 濃度の 18 週時からの変化量」の点推定値 (17.64  $\mu\text{mol/L}$ ) は、304 試験のプラセボ群の点推定値 (95.21  $\mu\text{mol/L}$ ) よりも小さかった。また、304 試験の本薬群及び 3001 試験 (全体集団) の「22 週時における空腹時 sBA 濃度の 18 週時からの変化量」を比較すると、両試験で 95%CI は概ね重なっており (304 試験: [-91.20, 53.72]  $\mu\text{mol/L}$ 、3001 試験: [-31.64, 66.92]  $\mu\text{mol/L}$ )、3001 試験の点推定値 (17.64  $\mu\text{mol/L}$ ) は 304 試験のプラセボ群 (95.21  $\mu\text{mol/L}$ ) よりも本薬群の点推定値 (-18.74  $\mu\text{mol/L}$ ) に近く、両試験の点推定値に大きな差はないと考える。したがって、304 試験と 3001 試験の類似性について事前に規定した基準 (7.R.1.1.1 参照) を満たしたと考える。ただし、304 試験の本薬群及び 3001 試験 (全体集団) の「22 週時における空腹時 sBA 濃度の 18 週時からの変化量」の点推定値は正負が逆方向を示した (304 試験: -18.74  $\mu\text{mol/L}$ 、3001 試験: 17.64  $\mu\text{mol/L}$ )。この要因としては、3001 試験に組み入れられた被験者のうち 1 例 (表 48、被験者 5) において、18 週時から 22 週時にかけて空腹時 sBA 濃度の明らかな上昇 (134.8  $\mu\text{mol/L}$ ) が認められており、304 試験の本薬群でも明らかな上昇 (288.4  $\mu\text{mol/L}$ ) が認められた被験者が 1 例いるが、3001 試験は症例数が極めて限られているため、当該 1 例の影響を大きく受けた可能性があると考え。実際に、当該 1 例 ( ) が除外された集団 ( ) における 3001 試験の結果を 304 試験の本薬群の結果と比較すると、当該変化量の点推定値について試験間で大きな差はなく、両試験の 95%CI は概ね重なっていた (304 試験: -18.74 [-91.20, 53.72]  $\mu\text{mol/L}$ 、3001 試験: -1.88 [-16.90, 13.13]  $\mu\text{mol/L}$ )。

また、3001 試験で副次評価項目に設定した「18 週時における空腹時 sBA 濃度のベースラインからの変化量」(ITT 集団) では、304 試験と 3001 試験の本薬群 (全体集団) で点推定値は正負が逆方向を示し、95%CI にも重なりは認められなかった (304 試験: -87.73 [-133.37, -42.09]  $\mu\text{mol/L}$ 、3001 試験: 8.30 [-37.41, 54.01]  $\mu\text{mol/L}$ )。この要因としては、ベースラインから 18 週時にかけて空腹時 sBA 濃度の明らかな上昇 (111.8  $\mu\text{mol/L}$ ) が認められた 1 例 (表 48、被験者 5)、及び 3001 試験の空腹時 sBA 濃度のベースライン (87.73  $\mu\text{mol/L}$ ) が 304 試験 (283.43  $\mu\text{mol/L}$ ) と比較して低値であったことが影響した可能性があると考え。実際に、304 試験のベースラインの空腹時 sBA 濃度が低値 (102  $\mu\text{mol/L}$  未満)<sup>39)</sup> であった集団 (9 例) での「18 週時における空腹時 sBA 濃度のベースラインからの変化量」の点推定値 [95%CI] は -13.30 [-28.46, 1.86]  $\mu\text{mol/L}$  であり、3001 試験の 1 歳以上の集団 (ベースラインの空腹時 sBA 濃度は全例で 102  $\mu\text{mol/L}$  未満) における変化量の点推定値に大きな差はなく、95%CI も重なっていた (-8.95 [-30.76, 12.86]  $\mu\text{mol/L}$ )。なお、3001 試験のベースラインの空腹時 sBA 濃度が低値の集団 (1 歳以上の集団) では、304 試験の全体集団に比べて「18 週時における空腹時 sBA 濃度のベースラインからの変化量」が小さいが (304 試験: -87.73  $\mu\text{mol/L}$ 、3001 試験: -8.95  $\mu\text{mol/L}$ )、「18 週時における ItchRO (Obs) 朝の週平均重症度スコアのベースラインからの変化量」の点推定値 [95%CI] は、304

<sup>39)</sup> PFIC における部分的胆汁外瘻術等の胆汁ドレナージ術後に空腹時血清胆汁酸濃度が 102  $\mu\text{mol/L}$  未満の症例では自己肝生存率が高いとの報告 (J Hepatol 2020; 73: 84-93) を踏まえ、空腹時血清胆汁酸濃度が 102  $\mu\text{mol/L}$  未満である場合を低値とした。



試験の当該集団で $-1.874$  [ $-2.769, -0.978$ ]、3001 試験の 1 歳以上の集団で $-1.595$  [ $-2.118, -1.072$ ] であり、両試験ともにそう痒の改善傾向が認められ、また、そう痒の改善の程度に大きな差は認められなかった。

さらに、3001 試験における本薬の有効性について、症例数が非常に限られることから個別の被験者毎にも検討した。3001 試験の各被験者の sBA 濃度及び ItchRO (Obs) 朝の週平均重症度スコアの推移は表 48 のとおりであり、被験者 4、6 及び 7 では、18 週時でベースラインに比べ空腹時 sBA 濃度の減少が認められ、ItchRO (Obs) 朝の週平均重症度スコアについても 1 点以上の改善が認められた。被験者 1、2 及び 3 では、18 週時でベースラインに比べ空腹時 sBA 濃度の上昇傾向が認められたものの、空腹時 sBA がばらつきの大い指標であることを踏まえると変動の範囲内であり、ItchRO (Obs) 朝の週平均重症度スコアについては 1 点以上の改善が認められ、体内の胆汁酸総量の間接的な指標である血中  $7\alpha C4$  濃度<sup>40)</sup>についても本薬投与後に概ね上昇傾向が認められた。被験者 5 については、本薬投与後に、空腹時 sBA 濃度についてはベースラインからの上昇が認められ、ItchRO (Obs) 朝の週平均重症度スコアについてはベースラインからの 1 点以上の悪化は認められないものの改善も認められなかった。被験者 5 はベースラインの総ビリルビンが  $10.50$  mg/dL と著明に高く、生後 6 カ月から 12 カ月までに総ビリルビンが  $10.0$  mg/mL 以上の患者での肝移植のリスクは  $5.0$  mg/mL 未満の患者に比べハザード比が  $15.6$  となるとの報告 (Hepatology 2023; 77: 512-29) も踏まえると、ALGS に伴う肝症状が進行していた重症例であることから、有効性が認められなかった可能性がある。

表 48 各被験者の sBA 濃度及び ItchRO (Obs) 朝の週平均重症度スコアの推移 (3001 試験、ITT 集団)

	年齢	sBA 濃度 ( $\mu\text{mol/L}$ )			ItchRO (Obs) 朝の週平均重症度スコア		
		ベースライン	18 週時	22 週時	ベースライン	18 週時	22 週時
被験者 1		32.7	43.2	37.0	3.00	1.00	0.67
被験者 2		48.0	51.2	64.4	2.43	1.00	1.00
被験者 3		43.6	48.2	25.5	2.20	1.20	0.00
被験者 4		76.0	33.8	22.7	3.29	1.00	1.00
被験者 5		367.1	478.9	613.7	2.00	2.29	2.14
被験者 6		34.4	7.8	9.5	2.71	1.00	1.00
被験者 7		12.3	9.1	22.9	2.43	1.29	1.00

以上より、本薬の有効性を総合的に評価した結果、3001 試験と 304 試験の空腹時 sBA 濃度のベースライン値の違いや、3001 試験は症例数が少なく、ALGS に伴う肝症状が進行していた重症例 (被験者 5) の結果等の影響を受けたと考えられるものの、その他の被験者毎の成績では有効性が示唆されていることも踏まえると、3001 試験において、304 試験での有効性との類似性を支持する結果が得られており、日本人の ALGS 患者において本薬の有効性は期待できると考える。

### ③ 患者背景別の有効性について

304 試験の患者背景別の「22 週時における空腹時 sBA 濃度の 18 週時からの変化量」及び「22 週時における ItchRO (Obs) 朝の週平均重症度スコアの 18 週時からの変化量」は、それぞれ表 49 及び表 50 のとおりであった。各部分集団の例数が非常に限られているが、いずれの部分集団においてもプラセボ群と比較し本薬群で小さい傾向が認められ、本薬の有効性が示唆された。なお、遺伝子変異別の有効性について、304 試験には *NOTCH2* 変異を有する ALGS 患者は組み入れられなかったが、小葉間胆管の減少から胆汁うっ滞を生じる発症機序は *JAGGED1* 変異を有する ALGS 患者と共通していること、3001 試験では

<sup>40)</sup>  $7\alpha C4$  はコレステロールから胆汁酸が合成される生合成経路の中間体であり、体内の胆汁酸総量が減少すると代償性に胆汁酸合成が促進され、血中  $7\alpha C4$  濃度は上昇すると考えられる。

NOTCH2 変異を有する被験者 (表 48、被験者 1) においても本薬投与後にそう痒症状の改善が認められたこと等を踏まえ、遺伝子変異にかかわらず本薬の有効性は期待できると考える。

表 49 患者背景別の 22 週時における空腹時 sBA 濃度 ( $\mu\text{mol/L}$ ) の 18 週時からの変化量 (304 試験、ITT 集団、OC)

患者背景		プラセボ群 (16 例)	本薬群 (13 例)
年齢	7 歳未満	89.10 $\pm$ 108.21 (11)	-5.01 $\pm$ 130.66 (9)
	7 歳以上	103.43 $\pm$ 191.74 (5)	-43.11 $\pm$ 35.05 (4)
性	男性	106.85 $\pm$ 114.33 (10)	-41.06 $\pm$ 47.99 (9)
	女性	71.46 $\pm$ 168.83 (6)	38.01 $\pm$ 190.22 (4)
罹病期間	60 カ月未満	83.11 $\pm$ 72.34 (6)	6.74 $\pm$ 134.51 (8)
	60 カ月以上	99.86 $\pm$ 162.49 (10)	-54.29 $\pm$ 39.32 (5)
小葉間胆管の減少	なし	36.92 (1)	-33.64 $\pm$ 73.73 (3)
	あり	116.58 $\pm$ 147.20 (12)	18.65 $\pm$ 199.07 (4)
ベースラインの ALT	171 U/L 未満	75.18 $\pm$ 113.09 (10)	-20.37 $\pm$ 51.13 (5)
	171 U/L 以上	124.25 $\pm$ 167.76 (6)	-14.46 $\pm$ 138.21 (8)
ベースラインの総ビリルビン	4.6 mg/dL 未満	34.96 $\pm$ 34.60 (9)	-27.39 $\pm$ 53.02 (6)
	4.6 mg/dL 以上	168.95 $\pm$ 175.40 (7)	-7.60 $\pm$ 146.61 (7)
ベースラインの空腹時 sBA 濃度	275 $\mu\text{mol/L}$ 未満	29.26 $\pm$ 26.78 (9)	-46.56 $\pm$ 72.23 (5)
	275 $\mu\text{mol/L}$ 以上	176.27 $\pm$ 170.30 (7)	1.91 $\pm$ 128.83 (8)
ベースラインの ItchRO (Obs) 朝の週平均重症度スコア	3 未満	149.81 $\pm$ 161.42 (7)	21.22 $\pm$ 129.06 (7)
	3 以上	49.84 $\pm$ 92.98 (9)	-61.01 $\pm$ 67.10 (6)
遺伝子変異	JAGGED1	93.58 $\pm$ 132.88 (16)	-16.73 $\pm$ 109.65 (13)
	NOTCH2	- (0)	- (0)

平均値 $\pm$ 標準偏差 (例数)、2 例以下の場合は個別値 (例数)、- : 該当なし

表 50 患者背景別の 22 週時における ItchRO (Obs) 朝の週平均重症度スコアの 18 週時からの変化量 (304 試験、ITT 集団、OC)

患者背景		プラセボ群 (16 例)	本薬群 (13 例)
年齢	7 歳未満	1.745 $\pm$ 0.833 (11)	0.454 $\pm$ 0.401 (8)
	7 歳以上	1.638 $\pm$ 1.430 (5)	-0.304 $\pm$ 1.098 (4)
性	男性	1.674 $\pm$ 0.842 (10)	0.213 $\pm$ 0.878 (9)
	女性	1.775 $\pm$ 1.322 (6)	0.167 $\pm$ 0.230 (3)
罹病期間	60 カ月未満	1.529 $\pm$ 0.973 (6)	0.519 $\pm$ 0.385 (7)
	60 カ月以上	1.822 $\pm$ 1.060 (10)	-0.243 $\pm$ 0.960 (5)
小葉間胆管の減少	なし	1.571 (1)	0.393 $\pm$ 0.376 (3)
	あり	1.568 $\pm$ 0.920 (12)	-0.476 $\pm$ 1.215 (3)
ベースラインの ALT	171 U/L 未満	1.765 $\pm$ 1.131 (10)	0.512 $\pm$ 0.440 (5)
	171 U/L 以上	1.624 $\pm$ 0.847 (6)	-0.020 $\pm$ 0.882 (7)
ベースラインの総ビリルビン	4.6 mg/dL 未満	1.929 $\pm$ 1.065 (9)	0.355 $\pm$ 0.326 (6)
	4.6 mg/dL 以上	1.433 $\pm$ 0.924 (7)	0.048 $\pm$ 1.045 (6)
ベースラインの空腹時 sBA 濃度	275 $\mu\text{mol/L}$ 未満	1.901 $\pm$ 1.045 (9)	0.211 $\pm$ 0.382 (4)
	275 $\mu\text{mol/L}$ 以上	1.469 $\pm$ 0.975 (7)	0.196 $\pm$ 0.913 (8)
ベースラインの ItchRO (Obs) 朝の週平均重症度スコア	3 未満	1.722 $\pm$ 0.858 (7)	0.311 $\pm$ 0.361 (7)
	3 以上	1.704 $\pm$ 1.159 (9)	0.048 $\pm$ 1.150 (5)
遺伝子変異	JAGGED1	1.712 $\pm$ 1.005 (16)	0.201 $\pm$ 0.755 (12)
	NOTCH2	- (0)	- (0)

平均値 $\pm$ 標準偏差 (例数)、2 例以下の場合は個別値 (例数)、- : 該当なし

#### ④ 長期投与時の有効性について

304 試験の全期間における sBA 濃度及び ItchRO (Obs) 朝の週平均重症度スコアの推移は表 51 のとおりであり、1 年を超える評価時点では例数が限られるが、いずれの評価項目においても、導入期の終了時点である 18 週時に認められた本薬投与による改善傾向が投与期間を通じて維持された。

表 51 sBA 濃度及び ItchRO (Obs) 朝の週平均重症度スコアの推移 (304 試験、ITT 集団、OC)

評価時点	空腹時 sBA 濃度 (μmol/L)	ItchRO (Obs) 朝の週平均重症度スコア
ベースライン	283.43±210.57 (31)	2.909±0.548 (31)
12 週時	172.32±181.81 (29)	1.352±0.855 (29)
18 週時	192.50±161.28 (29)	1.203±0.845 (29)
22 週時 <sup>a)</sup>	216.23±207.34 (13)	1.380±0.930 (12)
48 週時	169.61±210.80 (27)	1.279±1.140 (28)
96 週時 <sup>b)</sup>	128.72±140.56 (19)	0.799±0.795 (13)
144 週時	110.64±119.04 (15)	0.500±0.767 (9)
192 週時	112.94±130.71 (15)	0.424±0.683 (12)
240 週時	90.06±89.84 (5)	0.694±0.782 (6)

平均値±標準偏差 (例数)

a) 18~22 週時は RWD 期であるため、22 週時のデータはプラセボ群を除外した

b) ItchRO (Obs) 朝の週平均重症度スコアは 98 週時のデータ

また、3001 試験の全期間での 1 歳以上の集団における sBA 濃度及び ItchRO (Obs) 朝の週平均重症度スコアの推移は 52 のとおりであり、いずれの評価項目についても用量漸増期の終了時点である 18 週時及び主要な評価時点である 22 週時に認められた本薬投与による改善傾向が 48 週時まで概ね維持された。

表 52 空腹時 sBA 濃度及び ItchRO (Obs) 朝の週平均重症度スコアの推移 (3001 試験、1 歳以上の集団、OC)

評価時点	空腹時 sBA 濃度 (μmol/L)	ItchRO (Obs) 朝の週平均重症度スコア
ベースライン	41.17±21.06	2.676±0.407
12 週時	30.18±18.23	1.028±0.600
18 週時	32.22±19.34	1.081±0.128
22 週時	30.33±18.85	0.778±0.404
28 週時	27.05±14.31	0.943±0.128
38 週時	23.32±15.79	0.774±0.560
48 週時	35.93±25.08	0.690±0.482

平均値±標準偏差 (例数)

以上より、日本人患者を含め、ALGS に対する本薬長期投与時の有効性は期待できると考える (1 歳未満の ALGS 患者における長期投与時の有効性については、⑤参照)。

#### ⑤ 1 歳未満の ALGS 患者での有効性について

しかしながら、海外で実施中の 1 歳未満の ALGS 患者及び PFIC 患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討した非盲検非対照試験 (MRX-801 試験 (801 試験)) の中間解析の結果、ALGS 患者における空腹時 sBA 濃度及び CSS<sup>41)</sup> の推移は表 53 のとおりであり、例数が限られているため空腹時 sBA 濃度及び CSS とともに時点によって変動が認められるものの、3 週又は 13 週時点から低下傾向が認められ、本薬長期投与時においても全体として空腹時 sBA 濃度及び CSS のいずれも低下傾向が維持された。

<sup>41)</sup> そう痒を評価するためのスケール。医師が掻破痕や掻破による皮膚損傷の程度に基づいてそう痒の重症度を、0 点 (なし)、1 点 (気を紛らわす事ができないときにこする又は軽く掻く)、2 点 (明らかな皮膚の擦過傷はないが盛んに掻く)、3 点 (明らかな擦過傷がある) 及び 4 点 (明らかな皮膚損傷、出血及び瘢痕がある) で評価した。

以上より、801 試験の 1 歳未満の ALGS 被験者における有効性の結果も踏まえると、長期投与時の有効性を含め、1 歳未満の ALGS 患者においても 1 歳以上の ALGS 患者と同様に本薬の有効性は期待できると考える。

表 53 空腹時 sBA 濃度及び CSS の推移 (801 試験、ALGS 患者、OC)

評価時点	空腹時 sBA 濃度 (μmol/L)	CSS
ベースライン	292.81±218.76 (17)	2.06±1.07 (17)
3 週時	143.80±136.22 (11)	— (0)
13 週時	167.72±112.45 (14)	1.69±1.20 (16)
29 週時	201.83±144.93 (12)	1.69±1.11 (13)
45 週時	152.79±141.54 (5)	1.60±0.97 (10)
61 週時	251.34±181.40 (5)	1.00±0.94 (10)
77 週時	134.47±161.67 (3)	1.75±1.50 (4)
93 週時	9.95 (1)	1.00, 1.00 (2)

平均値±標準偏差 (例数)、2 例以下の場合は個別値 (例数)、—: 該当なし

機構は、①～⑤を踏まえ、ALGS 患者に対する本薬の有効性について以下のように考える。

304 試験において、主要評価項目である「22 週時における空腹時 sBA 濃度の 18 週時からの変化量」及びそう痒の評価を含む各副次評価項目についても本薬の有効性を示唆する結果が得られていることから、少なくとも当該試験が実施された地域においては、本薬は ALGS の胆汁うっ滞及びそう痒に対して有効であることが示されている。

3001 試験 (全体集団) では、304 試験 (ITT 集団) の本薬群との比較において、「22 週時における空腹時 sBA 濃度の 18 週時からの変化量」の点推定値は逆方向を示した。しかしながら、これは症例数が極めて限られており 18 週時から 22 週時にかけて空腹時 sBA 濃度が明らかに上昇した 1 例 (被験者 5) の影響が 304 試験より大きかった可能性があり、XXXXXXXXXX 1 歳以上の集団での「22 週時における空腹時 sBA 濃度の 18 週時から変化量」は 304 試験と同じ方向を示したことを踏まえると、日本人の ALGS 患者においても外国人の ALGS 患者と同様の胆汁うっ滞に対する有効性を示すと推測できる。また、ItchRO を用いたそう痒の評価では 304 試験と同様の推移を示したことを踏まえると、日本人の ALGS 患者においても外国人の ALGS 患者と同様のそう痒の改善効果が期待できる。「18 週時における空腹時 sBA 濃度のベースラインからの変化量」については、304 試験と比較して 3001 試験で小さかったものの、空腹時 sBA 濃度が低値 (102 μmol/L 未満) の集団で比較すると、304 試験と 3001 試験で大きな差はなく、ItchRO を用いたそう痒の評価でも 304 試験と 3001 試験で大きな差はなかったことを踏まえると、空腹時 sBA が低値の集団でもそう痒の改善効果は期待でき、本薬に対する反応性に日本人と外国人の ALGS 患者で差はないと考えられる。個別の被験者毎の評価においても、重症例の 1 例 (被験者 5) を除き、ItchRO を用いたそう痒の評価において、臨床的に意義のあるとされる 1 点以上の改善が認められ、空腹時 sBA 濃度の減少又は血中 7αC4 濃度の上昇が認められ、本薬の有効性が示唆されている。

1 歳未満の ALGS 患者については、3001 試験に組み入れられた XXXXXXXXXX では本薬投与後に空腹時 sBA 濃度やそう痒症状が改善する傾向が認められなかったものの、当該被験者は肝症状が進行した重症例であり有効性が示されにくいと考えられること、801 試験の 1 歳未満の ALGS 患者では 304 試験の患者と同様に空腹時 sBA 濃度やそう痒症状の改善傾向が認められたこと、1 歳以上の ALGS 患者では日本人と外国人で同様の有効性が期待できること等を踏まえると、1 歳未満の日本人の ALGS 患者においても本薬の有効性は期待できる。

本薬長期投与時の有効性については、304 試験、3001 試験及び 801 試験において本薬長期投与下でも空腹時 sBA 濃度及び ItchRO (Obs) 朝の週平均重症度スコアが維持されていたことを踏まえると、本薬を長期投与した際にも有効性は期待できる。

以上より、3001 試験と 304 試験の結果は類似していると考えられ、801 試験の結果や各試験の長期投与時の有効性の結果に加えて、本薬はほとんど吸収されず、消化管内腔で作用する薬剤であり、ALGS の診断基準や治療法に国内外で大きな差はないこと (7.R.1.1.1 参照) も踏まえて総合的に判断すると、長期投与時や 1 歳未満も含め日本人 ALGS 患者における胆汁うっ滞及びそう痒に対する本薬の有効性は期待できる。

## 7.R.1.2 PFIC に対する本薬の有効性について

### 7.R.1.2.1 本薬の開発計画について

申請者は、PFIC に対する本薬の開発計画について、以下のように説明している。

本邦における PFIC の診断基準について、臨床症状・所見 (遷延する黄疸、白色便、脂肪便、肝脾腫、著明な搔痒感等)、血液検査所見 (直接ビリルビン、総胆汁酸、AST、ALT 等の高値)、肝生検、遺伝子検査 (*ATP8B1* (PFIC 1 型)、*ABCB11* (PFIC 2 型)、*ABCB4* (PFIC 3 型) 等の遺伝子変異) 等から PFIC と診断される。この診断基準に、大きな国内外差はない。PFIC の薬物治療については、胆汁うっ滞に対してはウルソデオキシコール酸、胆汁酸吸着薬が用いられ、そう痒に対しては抗ヒスタミン薬やフェノバルビタール等が用いられており、PFIC の治療体系についても大きな国内外差はない。内因性民族的要因については、本薬はほとんど吸収されず、消化管内でほとんど代謝されないこと、本薬は消化管内腔に存在する IBAT に作用する薬剤であること等から、内因性民族要因の影響を受ける可能性は低いと考える。また、国内での開発を開始した時点で、海外第 III 相試験 (MRX-502 試験 (502 試験) の組入れは終了していたが、本邦における PFIC 患者数は極めて限られるため、本薬の有効性及び安全性を評価するための十分な症例数を組み入れたプラセボ対照比較試験を本邦単独で実施することは困難である。以上より、国内第 III 相試験については、非盲検非対照試験とし、502 試験の成績と比較可能な試験デザインとして計画・実施し、外国人の PFIC 患者を対象とした海外試験成績も活用して臨床データパッケージを構築し、日本人の PFIC 患者における本薬の有効性及び安全性を評価することとした。

502 試験の対象患者は、12 カ月齢以上 18 歳未満の PFIC 患者で、一定以上の夜間のそう痒の症状が認められ、かつ、最も小さい 0.5 mL の経口投与用ディスペンサーで正確に計量できる最小投与量に基づき体重 5 kg 以上の患者とした (表 37)。有効性の評価については、PFIC 患者におけるそう痒は体力消耗や QOL 低下の要因であり、夜間のそう痒は睡眠障害及びそれに起因する成長障害に繋がると考え、ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアを主な有効性の評価指標とした。有効性の主要な評価時期については、502 試験に先行して実施した海外第 II 相試験 (LUM001-501 試験 (501 試験)) の結果から投与 13 週時以降に本薬の最大効果が得られると示唆されたこと等を踏まえ、また、外れ値や欠測値、気温の変化等によるばらつきの影響を減らすために、15~26 週とすることとした。これらの点を踏まえ、主要評価項目は「15~26 週における ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアのベースラインからの変化量」と設定した。胆汁うっ滞性疾患における sBA 濃度の上昇は、そう痒を引き起こし、肝硬変の進行に影響を及ぼすと報告されていること (Arch Intern Med 1972; 130: 632-7、World J Gastroenterol 2009; 15: 804-16)、及び sBA 濃度は IBAT 阻害剤である本薬の薬力学的指標であることから、副次評価項目に空腹時 sBA 濃度の変化量を設定した。なお、①501 試験における奏効例は全て PFIC 2 型の被験者であったこと、②一般的に PFIC 2 型の患者では肝外症状がないこと、③海外では PFIC 患者の中で PFIC 2 型が最も多いこと、及び④PFIC 2

型のうち BSEP 機能が完全に喪失する *ABCB11* の遺伝子変異により発症する t-PFIC2 の患者は胆汁酸の腸肝循環がほとんどなく本薬を投与しても効果が得にくいことが予想されることから、PFIC 2 型のうち BSEP 機能が残存していると予測される nt-PFIC2 患者（ヘテロ接合を有する nt-PFIC2 被験者、sBA 濃度が低値若しくは変動する被験者、又は PFIC 治療のための手術歴がある被験者を除く）を主要コホートとし、主要な有効性解析対象集団とした。一方で、同じ作用機序を有する類薬では PFIC 1 型及び PFIC 3 型にも奏効したと報告されていること（*Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021; 45: 101751）等を踏まえ、nt-PFIC2 以外の全ての PFIC 患者も追加コホートへ組入れ可能な計画とした。その上で、全被験者（主要コホート又は追加コホート）のうち、既知の確定遺伝子型（PFIC 1 型～6 型）の被験者であり、かつ、t-PFIC2 の被験者、ヘテロ接合を有する被験者、sBA 濃度が低値若しくは変動する被験者、PFIC 治療のための手術歴がある被験者、又は PFIC 疾患に関連する変異が確定していない被験者を除く集団を PFIC コホートとし、主要コホートに加えて有効性の評価を行うこととした。

PFIC 対象の国内第 III 相試験（TAK-625-3002 試験〈3002 試験〉）は、502 試験と同様の対象患者<sup>42)</sup> 及び主要コホート（表 37）、有効性評価項目を設定した非盲検非対照試験とし、3002 試験の主要評価項目の結果は、主要コホート ITT 集団を解析対象とし、以下の 2 つの観点から 502 試験と結果の類似性を検討することとした。

- 本薬群の「15～26 週における ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアのベースラインからの変化量」の点推定値に試験間で大きな差がなく、両試験の 95%CI が概ね重なっていること。
- 3002 試験の「15～26 週における ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアのベースラインからの変化量」の点推定値が 502 試験のプラセボ群の点推定値よりも小さいこと。

また、3002 試験の症例数は非常に限られていることから、502 試験の PFIC コホート ITT 集団及び 3002 試験の全体コホート ITT 集団等についても同様に検討し、さらに個々の被験者のデータについても詳細に検討し、本薬の有効性を総合的に評価することとした。

機構は、国内開発を開始した時点で 502 試験の組入れは終了していたこと、国内の PFIC 患者は極めて限られていることを踏まえると、3002 試験を 502 試験と同様の試験デザインとした非盲検非対照試験として実施したことはやむを得ず、その上で、PFIC の診断基準や治療法に国内外で大きな差はないことや本薬の薬理作用を踏まえると、3002 試験と 502 試験の結果の類似性を検討した上で、民族的要因の影響も考慮して 502 試験の成績をできる限り利用して日本人の PFIC 患者における有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

#### 7.R.1.2.2 502 試験及び 3002 試験の結果について

申請者は、502 試験及び 3002 試験の有効性の結果について、以下のように説明している。

##### ① 502 試験の結果について

502 試験における主要評価項目の結果は表 54 のとおりであり、主たる有効性解析対象集団とされた主要コホート ITT 集団において、「15～26 週における ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアのベースライ

<sup>42)</sup> 502 試験では体重 5 kg 以上かつ 1 歳以上 18 歳未満の患者を対象としたが、国内において 1 歳未満及び 18 歳超の患者においてもアンメット・メディカル・ニーズは高いと考えられたこと、海外において 1 歳未満の ALGS 患者及び PFIC 患者を対象とした 801 試験を実施中であったこと、当該試験における体重 5 kg 未満・1 歳未満の患者に対する安全性の情報及び 1 カ月齢の PFIC 患者で想定される体重も踏まえ、3002 試験の対象年齢は年齢の上限は設けず、下限についても 1 カ月齢まで拡大し、さらに体重 5 kg 未満の被験者に対しては治験薬を希釈する手順を採用することとした上で 3002 試験の対象患者の体重の下限は 3 kg まで拡大した。

ンからの変化量」について、本薬群において、プラセボ群に対する統計学的な優越性が検証され、ベースラインと比較して臨床的に意義のある変化量である 1 点を超えるスコアの減少が認められた。また、PFIC コホートにおいても結果は同様であった (表 54)。

表 54 15～26 週における ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアのベースラインからの変化量 (502 試験、ITT 集団、OC)

	主要コホート		PFIC コホート	
	プラセボ群 (17 例)	本薬群 (14 例)	プラセボ群 (31 例)	本薬群 (33 例)
ベースライン <sup>a)</sup>	2.611±0.893 (17)	2.876±0.912 (14)	2.732±0.881 (31)	2.850±0.876 (33)
15～18 週の平均値	2.092±1.192 (15)	1.032±0.933 (14)	2.098±1.220 (28)	1.065±1.094 (33)
19～22 週の平均値	2.078±1.186 (15)	1.036±0.889 (13)	2.075±1.175 (28)	1.013±1.049 (32)
23～26 週の平均値	2.082±1.229 (15)	1.141±1.106 (13)	2.171±1.235 (28)	1.073±1.164 (32)
15～26 週におけるベースラインからの変化量 <sup>b)</sup>	-0.628 [-1.136, -0.121]	-1.718 [-2.272, -1.163]	-0.610 [-1.000, -0.221]	-1.811 [-2.178, -1.444]
プラセボ群との差 p 値 <sup>b)</sup>	-1.089 [-1.845, -0.334] 0.0063 <sup>c)</sup>		-1.200 [-1.727, -0.674] —	

平均値±標準偏差 (例数)、変化量は最小二乗平均値 [95% CI]

a) ベースラインの来院前 4 週間の平均値

b) 投与群、期間、投与群と期間の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と期間の交互作用を説明変数とし、被験者内誤差の分散共分散構造に無構造を仮定した MMRM による推定を行った後、3 期間 (15～18 週、19～22 週、23～26 週) の各推定値を平均することにより算出 (PFIC コホートは PFIC タイプを説明変数に追加)

c) 有意水準両側 5%

また、502 試験における副次評価項目として設定された空腹時 sBA 濃度に関する評価結果は、表 55 のとおりであり、主要コホート及び PFIC コホートのいずれのコホートにおいても、本薬群では投与 18～26 週時にベースラインからの空腹時 sBA 濃度の減少傾向が認められた。

表 55 空腹時 sBA 濃度 (μmol/L) の推移及びベースラインからの変化量 (502 試験、ITT 集団、OC)

	主要コホート		PFIC コホート	
	プラセボ群 (17 例)	本薬群 (14 例)	プラセボ群 (31 例)	本薬群 (33 例)
ベースライン	312.28±151.99 (17)	311.88±157.60 (12)	272.30±147.40 (31)	254.33±139.52 (31)
18 週時	318.02±181.89 (13)	161.09±175.28 (12)	275.41±162.32 (25)	116.57±139.68 (29)
22 週時	281.46±171.24 (13)	111.89±138.48 (12)	247.78±150.99 (26)	91.82±109.19 (30)
26 週時	319.84±170.24 (15)	130.79±158.92 (12)	275.85±154.30 (28)	111.94±123.33 (30)
26 週時におけるベースラインからの変化量	18.55 [-53.22, 90.31]	-164.64 [-248.89, -80.38]	5.80 [-40.71, 52.31]	-149.68 [-193.81, -105.55]
18、22 及び 26 週時におけるベースラインからの変化量 <sup>a)</sup>	11.19 [-58.07, 80.45]	-175.54 [-256.72, -94.36]	2.91 [-42.32, 48.15]	-157.49 [-200.28, -114.70]
プラセボ群との差 <sup>a)</sup>	-186.72 [-293.45, -79.99]		-160.40 [-220.84, -99.97]	

平均値±標準偏差 (例数)、変化量は最小二乗平均値 [95%CI]

a) 投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と時点の交互作用を説明変数 (PFIC コホートは PFIC タイプを説明変数に追加) とし、被験者内誤差の分散共分散構造に無構造を仮定した MMRM による推定を行った後、3 時点 (18 週、22 週、26 週) の各推定値を平均することにより算出

以上より、502 試験において、PFIC のそう痒症状に対する本薬による改善効果は示され、主要な解析対象集団である主要コホートと PFIC 1 及び 3～6 型も含めた PFIC コホートとで結果は類似していた。また、空腹時 sBA に対しても減少効果が示唆された。これらの結果から、外国人の PFIC 患者におけるそう痒及び胆汁うっ滞に対する本薬の有効性は示されたと考える。

## ② 3002 試験の結果について

3002 試験の主要評価項目である「15～26 週における ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアのベースラインからの変化量」及び副次評価項目である空腹時 sBA 濃度に関する評価結果は、それぞれ表 56 及び表 57 のとおりであった。

表 56 15～26 週における ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアのベースラインからの変化量 (3002 試験、ITT 集団)

	主要コホート (3 例)	全体コホート (5 例)
ベースライン <sup>a)</sup>	2.618±0.216 (3)	2.557±0.349 (5)
15～18 週の平均値	1.615±0.544 (2)	1.891±0.454 (4)
19～22 週の平均値	1.088±1.052 (3)	1.476±0.914 (5)
23～26 週の平均値	1.133±1.206 (3)	1.706±1.184 (5)
15～26 週の平均値に対する ベースラインからの変化量 <sup>b)</sup>	-1.514 [-3.654, 0.626]	-0.989 [-2.184, 0.205]

平均値±標準偏差 (例数)、変化量は平均値 [95%CI]

a) ベースラインの来院前 4 週間の平均値

b) 95%CI は t 分布に基づいて算出

表 57 空腹時 sBA 濃度 (μmol/L) の推移及びベースラインからの変化量 (3002 試験、ITT 集団)

	主要コホート (3 例)	全体コホート (5 例)
ベースライン	296.33±252.01 (3)	289.04±178.76 (5)
18 週時	154.50±131.29 (3)	174.54±97.48 (5)
22 週時	166.90±146.84 (3)	222.76±129.24 (5)
26 週時	146.43±126.03 (3)	191.80±108.64 (5)
26 週時におけるベースラインか らの変化量 <sup>a)</sup>	-149.90 [-561.40, 261.60]	-97.24 [-268.37, 73.89]

平均値±標準偏差 (例数)、変化量は平均値 [95%CI]

a) 95%CI は t 分布に基づいて算出

502 試験と 3002 試験の主要コホート ITT 集団における結果の比較について、本薬群の「15～26 週における ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアのベースラインからの変化量」の点推定値について試験間で大きな差はなく、両試験の 95%CI は概ね重なっており (502 試験: -1.718 [-2.272, -1.163]、3002 試験: -1.514 [-3.654, 0.626])、また、3002 試験の本薬群の当該変化量の点推定値 (-1.514) は、502 試験のプラセボ群の点推定値 (-0.628) よりも小さかったことから、主要評価項目に関して 3002 試験と 502 試験の類似性について事前に規定した基準 (7.R.1.2.1 参照) を満たした。

副次評価項目の「26 週時における空腹時 sBA 濃度のベースラインからの変化量」についても、502 試験と 3002 試験の主要コホート ITT 集団において、本薬群の点推定値は試験間で大きな差はなく、両試験の 95%CI は概ね重なっており (502 試験: -164.64 [-248.89, -80.38] μmol/L、3002 試験: -149.90 [-561.40, 261.60] μmol/L)、また、3002 試験の本薬群の点推定値 (-149.90 μmol/L) は、502 試験のプラセボ群の点推定値 (18.55 μmol/L) よりも小さかった。以上の比較については、502 試験の PFIC コホート及び 3002 試験の全体コホートの比較においても同様の結果であった。

さらに、3002 試験における本薬の有効性について、症例数が非常に限られることから個別の被験者毎にも検討した。3002 試験の各被験者の ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコア及び sBA 濃度は表 58 のとおりであり、いずれの被験者についても 26 週時までにベースラインと比較し空腹時 sBA 濃度の減少傾向が認められ、ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアについても概ね全ての被験者で改善傾向が認められた。また、ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアについては、被験者 2 及び 3 では 28 週時までにベースラインと比較し 1 点を超える減少が認められた。

表 58 各被験者の sBA 濃度及び ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアの推移 (3002 試験、ITT 集団)

	年齢	ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコア				sBA 濃度 (μmol/L)			
		ベースライン	18 週時	22 週時	26 週時	ベースライン	18 週時	22 週時	26 週時
主要コホート	被験者 1 ■ 歳	2.85	2.00	2.18	2.40	255.4	229.4	285.6	212.6
	被験者 2 1■ 歳	2.42	—	0.08	0	67.3	2.9	2.7	1.1
	被験者 3 ■ 歳	2.59	1.23	1.00	1.00	566.3	231.2	212.4	225.6
追加コホート (PFIC 1)	被験者 4 1■ 歳	2.89	2.26	2.08	2.91	292.4	220.7	318.6	261.9
	被験者 5 ■ 歳	2.04	2.07	2.04	2.22	263.8	188.5	294.5	257.8

—: 該当なし



以上のように、3002 試験と 502 試験の結果は類似していること、3002 試験の被験者毎の成績においても有効性が示唆されていること等を踏まえると、日本人の PFIC 患者において本薬の有効性は期待できると考える。

### ③ 患者背景別の有効性について

502 試験の患者背景別の「15～26 週における ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアのベースラインからの変化量」及び「26 週時における空腹時 sBA 濃度のベースラインからの変化量」は、それぞれ表 59 及び表 60 のとおりであった。各部分集団の例数が非常に限られているが、主要コホートのいずれの部分集団においてもプラセボ群と比較し本薬群で小さい傾向が認められ、PFIC コホートにおいても概ね同様の傾向が認められ、本薬の有効性が示唆された。なお、PFIC コホートにおける遺伝子変異別の有効性について、*TJP2* 変異を伴う PFIC (PFIC 4 型) では sBA の変化について群間差は認められなかったが、当該部分集団ではプラセボ群は 1 例のみであり本薬群では他の PFIC サブタイプの本薬群と同様に sBA が低下していること、ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアについては PFIC 4 型でもプラセボ群と比較し本薬群でより大きな改善が認められていること、PFIC 4 型も肝細胞レベルで胆汁うっ滞を生じるという点で他の PFIC サブタイプと相違なく、回腸末端で IBAT を阻害する本薬の作用機序からも本薬の有効性が減弱する明らかな理由はないと考えること等から、遺伝子変異にかかわらず本薬の有効性は期待できると考える。

表 59 患者背景別の 15～26 週における ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアのベースラインからの変化量 (502 試験、ITT 集団、OC)

患者背景		主要コホート		PFIC コホート	
		プラセボ群 (17 例)	本薬群 (14 例)	プラセボ群 (31 例)	本薬群 (33 例)
年齢	7 歳未満	-0.713±0.818 (10)	-1.535±1.033 (9)	-0.751±0.817 (20)	-1.578±1.282 (24)
	7 歳以上	-0.370±1.327 (5)	-2.285±1.886 (5)	-0.288±1.020 (8)	-2.382±1.373 (9)
性	男性	0.215±0.606 (4)	-1.638±1.455 (7)	-0.410±0.954 (11)	-1.608±1.484 (17)
	女性	-0.895±0.935 (11)	-1.967±1.384 (7)	-0.754±0.840 (17)	-1.997±1.174 (16)
罹病期間	22 カ月未満	-0.991±0.986 (8)	-1.651±1.661 (4)	-0.959±0.913 (16)	-1.714±1.533 (14)
	22 カ月以上	-0.150±0.817 (7)	-1.863±1.340 (10)	-0.166±0.630 (12)	-1.858±1.211 (19)
ベースラインの ALT	82 U/L 未満	-0.245±0.916 (6)	-1.863±0.911 (7)	-0.494±0.961 (13)	-1.706±1.251 (19)
	82 U/L 以上	-0.835±1.000 (9)	-1.742±1.804 (7)	-0.727±0.834 (15)	-1.920±1.482 (14)
ベースラインの総ビリルビン	2.7 mg/dL 未満	-0.475±0.964 (10)	-1.851±1.256 (9)	-0.485±0.886 (15)	-2.201±1.196 (16)
	2.7 mg/dL 以上	-0.845±1.077 (5)	-1.716±1.724 (5)	-0.773±0.895 (13)	-1.417±1.383 (17)
ベースラインの空腹時 sBA 濃度	250 µmol/L 未満	-0.359±1.160 (6)	-0.843±0.940 (4)	-0.314±0.876 (14)	-1.590±1.414 (16)
	250 µmol/L 以上	-0.759±0.877 (9)	-2.075±1.484 (8)	-0.924±0.813 (14)	-1.906±1.310 (15)
ベースラインの ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコア	2.9 未満	-0.229±0.738 (8)	-0.667±0.675 (7)	-0.483±0.786 (15)	-0.982±0.946 (16)
	2.9 以上	-1.021±1.103 (7)	-2.938±0.793 (7)	-0.775±0.998 (13)	-2.564±1.200 (17)
遺伝子変異	<i>ATP8B1</i>	— (0)	— (0)	-0.347±0.714 (6)	-1.324±1.662 (7)
	<i>ABCB11</i>	-0.599±0.980 (15)	-1.803±1.375 (14)	-0.599±0.980 (15)	-1.803±1.375 (14)
	<i>ABCB4</i>	— (0)	— (0)	-1.255±0.693 (5)	-1.712±0.832 (4)
	<i>TJP2</i>	— (0)	— (0)	-0.062 (1)	-1.827±1.098 (6)
	<i>MYO5B</i>	— (0)	— (0)	0.071 (1)	-4.000, -2.986 (2)

平均値±標準偏差 (例数)、2 例以下の場合は個別値 (例数)、—: 該当なし

表 60 患者背景別の 26 週時における空腹時 sBA 濃度 ( $\mu\text{mol/L}$ ) のベースラインからの変化量  
(502 試験、ITT 集団、OC)

患者背景	主要コホート		PFIC コホート		
	プラセボ群 (17 例)	本薬群 (14 例)	プラセボ群 (31 例)	本薬群 (33 例)	
年齢	7 歳未満	-1.60 $\pm$ 80.14 (10)	-118.54 $\pm$ 117.98 (7)	11.59 $\pm$ 81.53 (20)	-95.17 $\pm$ 115.05 (21)
	7 歳以上	63.40 $\pm$ 223.96 (5)	-277.10 $\pm$ 215.33 (4)	-6.69 $\pm$ 203.23 (8)	-274.51 $\pm$ 155.49 (8)
性	男性	70.30 $\pm$ 258.67 (4)	-166.03 $\pm$ 171.75 (5)	33.18 $\pm$ 172.13 (11)	-144.97 $\pm$ 153.75 (15)
	女性	1.80 $\pm$ 76.17 (11)	-184.68 $\pm$ 183.12 (6)	-10.98 $\pm$ 82.16 (17)	-144.30 $\pm$ 149.19 (14)
罹病期間	22 カ月未満	-5.26 $\pm$ 49.40 (8)	-217.97 $\pm$ 132.44 (4)	2.83 $\pm$ 70.38 (16)	-160.33 $\pm$ 148.76 (14)
	22 カ月以上	49.01 $\pm$ 201.84 (7)	-152.33 $\pm$ 192.80 (7)	11.08 $\pm$ 176.47 (12)	-130.01 $\pm$ 152.59 (15)
ベースラインの ALT	82 U/L 未満	80.62 $\pm$ 203.19 (6)	-121.56 $\pm$ 140.24 (5)	51.04 $\pm$ 148.34 (13)	-124.44 $\pm$ 138.37 (16)
	82 U/L 以上	-20.30 $\pm$ 60.65 (9)	-221.74 $\pm$ 190.04 (6)	-32.35 $\pm$ 86.54 (15)	-169.51 $\pm$ 162.93 (13)
ベースラインの総ビリルビン	2.7 mg/dL 未満	35.91 $\pm$ 164.48 (10)	-119.64 $\pm$ 184.74 (6)	13.55 $\pm$ 149.99 (15)	-111.76 $\pm$ 136.35 (12)
	2.7 mg/dL 以上	-11.61 $\pm$ 73.32 (5)	-244.06 $\pm$ 135.79 (5)	-1.92 $\pm$ 91.61 (13)	-167.86 $\pm$ 156.86 (17)
ベースラインの空腹時 sBA 濃度	250 $\mu\text{mol/L}$ 未満	69.22 $\pm$ 187.96 (6)	-10.00 $\pm$ 49.51 (3)	38.00 $\pm$ 137.86 (14)	-58.08 $\pm$ 73.76 (14)
	250 $\mu\text{mol/L}$ 以上	-12.70 $\pm$ 94.67 (9)	-238.52 $\pm$ 154.81 (8)	-25.26 $\pm$ 104.60 (14)	-225.44 $\pm$ 157.38 (15)
ベースラインの ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコア	2.9 未満	43.35 $\pm$ 172.84 (8)	-90.49 $\pm$ 116.99 (5)	-2.16 $\pm$ 151.322 (15)	-101.65 $\pm$ 118.56 (14)
	2.9 以上	-6.54 $\pm$ 94.96 (7)	-247.62 $\pm$ 181.40 (6)	16.21 $\pm$ 88.69 (13)	-184.77 $\pm$ 166.38 (15)
遺伝子変異	<i>ATP8B1</i>	— (0)	— (0)	53.95 $\pm$ 63.51 (6)	-82.02 $\pm$ 126.71 (7)
	<i>ABCB11</i>	20.07 $\pm$ 139.52 (15)	-176.20 $\pm$ 169.30 (11)	20.07 $\pm$ 139.52 (15)	-176.20 $\pm$ 169.30 (11)
	<i>ABCB4</i>	— (0)	— (0)	-54.33 $\pm$ 119.45 (5)	-107.33 $\pm$ 114.72 (4)
	<i>TJP2</i>	— (0)	— (0)	-174.47 (1)	-150.42 $\pm$ 138.30 (5)
	<i>MYO5B</i>	— (0)	— (0)	-0.29 (1)	-416.03, -84.91 (2)

平均値 $\pm$ 標準偏差 (例数)、2 例以下の場合は個別値 (例数)、—: 該当なし

#### ④ 長期投与時の有効性について

502 試験の完了例を対象とした継続投与試験<sup>43)</sup>である MRX-503 試験 (503 試験) における ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコア及び空腹時 sBA 濃度の推移は表 61 及び表 62 のとおりであり、1 年を超える評価時点では例数が限られるが、いずれの評価項目についても本薬投与後に改善が認められ、その改善傾向は投与期間を通じて概ね維持された。

表 61 ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアの推移 (503 試験、ITT 集団、OC)

評価時点	主要コホート		PFIC コホート	
	プラセボ-本薬群 <sup>a)</sup>	本薬-本薬群 <sup>b)</sup>	プラセボ-本薬群 <sup>a)</sup>	本薬-本薬群 <sup>b)</sup>
ベースライン	2.083 $\pm$ 1.289 (13)	2.876 $\pm$ 0.912 (14)	2.204 $\pm$ 1.321 (24)	2.850 $\pm$ 0.876 (33)
15~18 週	0.820 $\pm$ 1.290 (10)	1.032 $\pm$ 0.933 (14)	1.219 $\pm$ 1.438 (19)	1.065 $\pm$ 1.094 (33)
19~22 週	0.281 $\pm$ 0.502 (8)	1.036 $\pm$ 0.889 (13)	1.107 $\pm$ 1.289 (15)	1.013 $\pm$ 1.049 (32)
23~26 週	0.949 $\pm$ 1.362 (8)	1.141 $\pm$ 1.106 (13)	1.508 $\pm$ 1.480 (15)	1.073 $\pm$ 1.164 (32)
51~54 週	1.104 $\pm$ 1.350 (4)	0.532 $\pm$ 0.650 (8)	1.276 $\pm$ 1.487 (6)	0.723 $\pm$ 0.918 (19)
75~78 週	1.29 (1)	0.277 $\pm$ 0.463 (4)	1.286 (1)	0.900 $\pm$ 1.096 (8)
87~90 週	— (0)	0.00, 1.08 (2)	— (0)	0.573 $\pm$ 0.664 (4)

平均値 $\pm$ 標準偏差 (例数)、2 例以下の場合は個別値 (例数)、—: 該当なし

a) 502 試験ではプラセボ群で、503 試験で初めて本薬が投与された投与群

b) 502 試験では本薬群で、503 試験でも本薬が継続投与された投与群

<sup>43)</sup> 502 試験の盲検性を維持するため、502 試験の投与群に関係なく全被験者において本薬を 502 試験と同様の方法で 4~6 週間かけて漸増した後、被験者毎の最大耐量 (範囲: 150~600  $\mu\text{g/kg}$  BID) で継続投与することとされた。

表 62 空腹時 sBA 濃度 (μmol/L) の推移 (503 試験、ITT 集団、OC)

評価時点	主要コホート		PFIC コホート	
	プラセボ-本薬群 <sup>a)</sup>	本薬-本薬群 <sup>b)</sup>	プラセボ-本薬群 <sup>a)</sup>	本薬-本薬群 <sup>b)</sup>
ベースライン	303.01±177.22 (13)	311.88±157.60 (12)	285.10±140.27 (24)	254.33±139.52 (31)
18 週時	156.37±177.02 (10)	161.09±175.28 (12)	173.93±150.66 (17)	116.57±139.68 (29)
22 週時	163.98±159.80 (8)	111.89±138.48 (12)	183.26±127.85 (15)	91.82±109.19 (30)
26 週時	113.66±105.18 (8)	121.60±155.71 (13)	129.83±92.52 (14)	108.70±122.59 (31)
58 週時	147.91±101.10 (5)	32.53±69.96 (8)	142.09±81.04 (8)	51.51±75.00 (17)
82 週時	— (0)	3.77±1.33 (4)	— (0)	34.57±53.56 (7)
94 週時	— (0)	5.03, 5.76 (2)	— (0)	32.69±56.01 (4)

平均値±標準偏差 (例数)、2 例以下の場合は個別値 (例数)、—: 該当なし

a) 502 試験ではプラセボ群で、503 試験で初めて本薬が投与された投与群

b) 502 試験では本薬群で、503 試験でも本薬が継続投与された投与群

また、3002 試験の全期間における ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコア及び空腹時 sBA 濃度の推移は、表 63 及び表 64 のとおりであり、いずれの評価項目についても有効性の主要な評価時点である 26 週時までに認められた本薬投与による改善傾向が 48 週時まで維持された。

表 63 ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアの推移 (3002 試験、ITT 集団、OC)

評価時点	主要コホート	全体コホート
ベースライン	2.618±0.216 (3)	2.557±0.349 (5)
14 週時	1.363±0.663 (3)	1.704±0.680 (5)
18 週時	1.615±0.544 (2)	1.891±0.454 (4)
22 週時	1.088±1.052 (3)	1.476±0.914 (5)
26 週時	1.133±1.206 (3)	1.706±1.184 (5)
36 週時	1.091±1.139 (3)	1.543±1.025 (5)
48 週時	0.742±1.286 (3)	1.276±1.167 (5)

平均値±標準偏差 (例数)

表 64 空腹時 sBA 濃度 (μmol/L) の推移 (3002 試験、ITT 集団、OC)

評価時点	主要コホート	全体コホート
ベースライン	296.33±252.01 (3)	289.04±178.76 (5)
14 週時	153.90±138.13 (3)	171.42±100.58 (5)
18 週時	154.50±131.29 (3)	174.54±97.48 (5)
22 週時	166.90±146.84 (3)	222.76±129.24 (5)
26 週時	146.43±126.03 (3)	191.80±108.64 (5)
36 週時	60.10±99.95 (3)	145.00±136.53 (5)
48 週時	42.30±64.12 (3)	95.38±87.11 (5)

平均値±標準偏差 (例数)

以上より、日本人患者においても、PFIC に対する本薬長期投与時の有効性は期待できると考える。

### ⑤ 1 歳未満の PFIC 患者に対する有効性について

3002 試験では 1 カ月齢以上の PFIC 患者を対象としたものの、1 歳未満の PFIC 患者は登録されなかった。1 歳未満の ALGS 患者及び PFIC 患者を対象とした 801 試験に組み入れられた PFIC 患者における空腹時 sBA 濃度、CSS 及び ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアの推移は表 65 のとおりであり、本薬投与後に空腹時 sBA 濃度の減少傾向が認められた一方で、そう痒の評価では本薬投与後に明確な改善傾向が認められなかった。この要因として、乳児は運動機能が未発達であるため観察者によるそう痒の評価が十分にできなかった被験者の影響が大きかった可能性があると考えた。実際に、ベースラインの ItchRO (Obs) スコアが得られている被験者 7 例について、5 カ月齢<sup>44)</sup> 未満の被験者と 5 カ月齢以上の被験者でベースラインの sBA 濃度や総ビリルビンに大きな違いはなかったものの (sBA : 5 カ月齢未満 289.33 μmol/L/

<sup>44)</sup> 乳児では運動能力が発達段階にあるためそう痒に関する観察可能な徴候は限定的であることが多く、特に掻破に必要な手の運動機能は 5~6 カ月齢頃に発達し、それ以前の乳児では一般的に掻破は観察されないとの報告 (Cells 2021; 10: 2788) を踏まえ、5 カ月齢未満/5 カ月齢以上の月齢区分別のベースラインの ItchRO (Obs) スコアを用いて考察を行った。

5カ月齢以上 179.51  $\mu\text{mol/L}$ 、総ビリルビン：5カ月齢未満 49.77  $\mu\text{mol/L}$  / 5カ月齢以上 35.19  $\mu\text{mol/L}$ ）、ベースラインの ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアは5カ月齢未満の被験者4例全例で2未満であったのに対し、5カ月齢以上の被験者では3例中2例で2以上であり、5カ月齢未満の被験者でベースラインのスコアが低い傾向が認められた。また、5カ月齢以上でベースラインの ItchRO (Obs) スコアが得られている被験者3例における6週時及び10週時における ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアのベースラインからの変化量（個別値又は平均値）は、それぞれ-1.85（1例）及び-1.71（2例）であり、その他の概ね全ての評価時点においてもベースラインからの低下傾向が認められた。これらの点から、5カ月齢未満の被験者では観察者によるそう痒の評価が十分にできなかった可能性が裏付けられ、5カ月齢以上の被験者における結果を踏まると、1歳未満の PFIC 患者においても本薬のそう痒症状に対する改善効果は期待できると考える。さらに、空腹時 sBA 濃度については5カ月齢未満の被験者を含めた1歳未満の PFIC 患者においても本薬投与後に減少傾向が認められていることから本薬の薬理作用は示されており、当該作用は29週時まで維持されていた（表65）。801試験での本薬長期投与時の有効性評価について、PFIC 患者での61週時における空腹時 sBA 濃度（平均値±標準偏差）は  $90.44 \pm 136.70 \mu\text{mol/L}$ （3例）、CSS（平均値±標準偏差）は  $1.33 \pm 1.16$ （3例）であり、症例数は限られているものの、そう痒については29週時までの結果（表65）と大きな違いはなく、空腹時 sBA 濃度の減少傾向についても61週時まで維持されていた。

以上より、801試験の1歳未満の PFIC 被験者における有効性の結果も踏まえると、長期投与時の有効性を含め、1歳未満の PFIC 患者においても1歳以上の PFIC 患者と同様に本薬の有効性は期待できると考える。

表65 空腹時 sBA 濃度、CSS 及び ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアの推移 (801試験、PFIC患者、OC)

	ベースライン	6週時 <sup>a)</sup>	10週時	13週時	29週時 <sup>b)</sup>
空腹時 sBA 濃度 ( $\mu\text{mol/L}$ )	$228.32 \pm 107.53$ (9)	$179.24 \pm 137.14$ (8)	$196.58 \pm 145.21$ (9)	$130.33 \pm 88.20$ (8)	$170.43 \pm 109.39$ (8)
CSS	$1.55 \pm 1.21$ (10)	$1.40 \pm 1.35$ (10)	—	$1.70 \pm 1.57$ (10)	$1.56 \pm 1.42$ (9)
ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコア	$1.010 \pm 0.908$ (7)	$0.217 \pm 0.349$ (5)	$0.200 \pm 0.313$ (5)	$1.600 \pm 1.287$ (5)	$1.027 \pm 1.061$ (4)

平均値±標準偏差（例数）、—：該当なし

a) 空腹時 sBA 濃度は3週時

b) ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアは21週時

機構は、①～⑤を踏まえ、PFIC 患者に対する本薬の有効性について以下のように考える。

502試験において、主要評価項目である15～26週における ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアのベースラインからの変化量について本薬群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差が認められ、空腹時 sBA 濃度についても本薬の有効性を示唆する結果が得られていることから、少なくとも当該試験が実施された地域においては、本薬は PFIC のそう痒及び胆汁うっ滞に対して有効であることが示されている。

3002試験と502試験との結果の比較について、ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコア及び空腹時 sBA 濃度の変化に関して両試験の成績は類似していること、本薬の薬物動態や作用機序等を踏まえると民族的要因を受ける可能性は低いこと、PFIC の病態等を考慮すれば日本人 PFIC 患者においても本薬の有効性は期待でき、3002試験の個々の被験者において有効性が示唆されていることから日本人 PFIC 患者における有効性を支持する結果が得られていると考える。

1歳未満の PFIC 患者に対する有効性については、3002試験では1歳未満の PFIC 患者は組み入れられなかったものの、801試験で組み入れられた1歳未満の PFIC 患者において、本薬投与により空腹時 sBA

濃度の減少傾向が認められた。CSS 及び ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアにおいて改善傾向は認められなかったものの、5 カ月齢未満の被験者ではそう痒の評価を十分に行えなかった可能性が考えられ、5 カ月齢以上でベースラインの ItchRO (Obs) スコアが得られている被験者 3 例では本薬投与後に当該スコアの改善傾向が認められた。これらの点に加えて、1 歳以上の PFIC 患者では日本人と外国人で同様の有効性が期待できること等も踏まえると、1 歳未満の日本人の PFIC 患者においても本薬の有効性は期待できる。

本薬長期投与時の有効性については、503 試験及び 3002 試験において本薬長期投与下でも空腹時 sBA 濃度及び ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアが維持されていたことを踏まえると、本薬を長期投与した際も有効性は期待できる。

以上より、そう痒症状及び空腹時 sBA 濃度の推移について 3002 試験と 502 試験の結果が類似していたこと、民族的要因の影響、本薬の作用機序、PFIC の病態等に加えて、3002 試験における個別の被験者毎の評価の結果、801 試験の結果、各試験の長期投与時の有効性の結果も踏まえて総合的に判断すると、長期投与時や 1 歳未満を含めて、日本人 PFIC 患者においてもそう痒及び胆汁うっ滞に対する本薬の有効性は期待できる。

## 7.R.2 安全性について

機構は、以下の 7.R.2.1～7.R.2.3 の検討結果から、注意喚起を順守すれば ALGS 及び PFIC の患者における本薬の安全性は管理可能であり、認められた有効性を踏まえると、臨床的に許容可能と考える。ただし、本薬のリスクベネフィットバランスに影響する可能性がある肝毒性については、臨床試験における検討が十分とは言えないことから、その発現状況等を製造販売後も検討する必要がある。

### 7.R.2.1 国内外の臨床試験における安全性の概要について

申請者は、ALGS 患者及び PFIC 患者における本薬の安全性の概要について、以下のように説明している。

ALGS 患者対象の海外第 II 相試験 (304 試験) 及び国内第 III 相試験 (3001 試験) における時期別の有害事象の発現状況の概要は表 66 のとおりであり、いずれの試験においても本薬が投与された全例で有害事象が認められた (7.1.1 及び 7.2.1 参照)。

304 試験について、導入期では、副作用の発現割合が RWD 期や維持期と比較して高い傾向が認められ、主な事象は腹痛、下痢及び嘔吐であったが、ほとんどが軽度又は中等度であった。RWD 期では、本薬群の有害事象、副作用及び重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群を明らかに上回るものではなく、全期間を通して死亡及び重篤な副作用は認められなかった。維持期では、副作用の発現割合は他の投与期と比較して低い傾向であった。長期投与期では、副作用の発現割合が維持期と比較して高い傾向であったが、主な副作用は腹痛、下痢及び嘔吐であり、ほとんどが軽度又は中等度であり治験薬の投与継続が可能であった。

3001 試験については、検討例数が非常に限られているため比較には限界があるが、304 試験と明らかに異なる傾向は認められなかった。

以上を踏まえ、長期投与時や日本人患者における安全性も含め、ALGS 患者に対する本薬の安全性に大きな問題はないと考える。

表 66 ALGS 患者対象の臨床試験における時期別の有害事象の発現状況の概要  
(304 試験及び 3001 試験、安全性解析対象集団)

	304 試験					3001 試験		
	導入期 1~18 週 (31 例)	RWD 期 19~22 週		維持期 23~48 週 (29 例)	長期投与期 49~100 週 <sup>a)</sup> (23 例)	用量漸増期 1~2 週 (7 例)	維持投与期 3~24 週 (7 例)	維持投与期 25~48 週 (7 例)
		プラセボ群 (16 例)	本薬群 (13 例)					
全有害事象	96.8 (30)	75.0 (12)	53.8 (7)	86.2 (25)	100.0 (23)	0	71.4 (5)	71.4 (5)
全副作用	38.7 (12)	18.8 (3)	7.7 (1)	3.4 (1)	34.8 (8)	0	14.3 (1)	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	12.9 (4)	6.3 (1)	7.7 (1)	17.2 (5)	26.1 (6)	0	14.3 (1)	14.3 (1)
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	6.5 (2)	0	0	6.9 (2)	8.7 (2)	0	0	0

発現割合% (発現例数)

a) 本薬の投与期間が 100 週を超える症例も含む

PFIC 患者対象の海外第 III 相試験 (502 試験、503 試験) 及び国内第 III 相試験 (3002 試験) における時期別の有害事象の発現状況の概要は、それぞれ表 67 及び表 68 のとおりであり、いずれの試験においても本薬投与例の大多数 (96.5<sup>45)</sup> ~100%) で有害事象が認められた (7.2.2 及び 7.2.3 参照)。

502 試験について、いずれの時期 (1~12 週、13~22 週) においても本薬群の有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度であった。副作用については、プラセボ群と比較し本薬群で発現割合が高い傾向が認められた主な事象は下痢であったが、いずれも軽度又は中等度であり、ほとんどが治験薬の投与継続が可能であった。また、維持投与期では重篤な有害事象がプラセボ群と比較し本薬群で発現割合が高い傾向が認められたものの、2 例以上に認められた事象はなく、全投与期間を通して重篤な副作用は 1 例 (血中ビリルビン増加) のみで重症度は軽度であり、治験薬投与を中断したものの、転帰は回復であった。また、時期別の安全性について、502 試験及び 503 試験において長期投与に伴い投与期間当たりの有害事象の発現割合が明らかに上昇する傾向は認められなかった。

3002 試験については、検討例数が非常に限られているため比較には限界があるが、502 試験及び 503 試験と明らかに異なる傾向は認められなかった。

以上を踏まえ、長期投与時や日本人患者における安全性も含め、PFIC 患者に対する本薬の安全性に大きな問題はないと考える。

表 67 PFIC 患者対象の臨床試験における時期別の有害事象の発現状況の概要  
(502 試験及び 3002 試験、安全性解析対象集団)

	502 試験				3002 試験		
	用量漸増期・維持投与期 1~12 週		維持投与期 13 週~26 週		用量漸増期 1~4 週 (5 例)	維持投与期 5~28 週 (5 例)	維持投与期 29~48 週 (5 例)
	プラセボ群 (46 例)	本薬群 (47 例)	プラセボ群 (45 例)	本薬群 (45 例)			
全有害事象	76.1 (35)	89.4 (42)	84.4 (38)	75.6 (34)	60.0 (3)	80.0 (4)	100 (5)
全副作用	4.3 (2)	34.0 (16)	0	6.7 (3)	20.0 (1)	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	6.5 (3)	6.4 (3)	0	6.7 (3)	0	0	0
重篤な副作用	0	2.1 (1)	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	2.1 (1)	0	0	0	0	0

発現割合% (発現例数)

<sup>45)</sup> 503 試験の本薬投与例における有害事象の発現割合は 96.5% (82/85 例) であった。

表 68 PFIC 患者対象の臨床試験における時期別の有害事象の発現状況の概要 (503 試験、安全性解析対象集団)

	0~12 週 (85 例)	13~24 週 (77 例)	25~36 週 (68 例)	37~48 週 (51 例)	49~72 週 (41 例)	73~96 週 (17 例)	97~120 週 (8 例)
全有害事象	89.4 (76)	71.4 (55)	72.1 (49)	68.6 (35)	63.4 (26)	58.8 (10)	50.0 (4)
全副作用	27.1 (23)	6.5 (5)	8.8 (6)	5.9 (3)	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	4.7 (4)	7.8 (6)	1.5 (1)	5.9 (3)	2.4 (1)	11.8 (2)	0
重篤な副作用	1.2 (1)	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1.2 (1)	0	0	3.9 (2)	0	0	0

発現割合% (発現例数)

機構は、以下のように考える。

ALGS 及び PFIC を対象とした臨床試験では、ともに本薬投与により主に下痢や腹痛が認められたが、重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、本薬による治療継続は可能であった。また、502 試験の維持投与期では、プラセボ群と比較して本薬群で重篤な有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、全投与期間において重篤な副作用は 1 例のみに認められ、重症度は軽度であり治験薬投与中断後の転帰は回復であった。

時期別の有害事象の発現状況については、304 試験では導入期だけでなく長期投与期でも下痢や腹痛の発現割合が高い傾向が認められたことから、これらの事象には投与期間を通して注意が必要である。その他の有害事象については、ALGS 患者及び PFIC 患者を対象としたいずれの臨床試験においても、時期別の有害事象の発現状況から、本薬の投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められていないことから、現時点で長期間の投与に関する特段の注意喚起は不要である。

さらに、国内第 III 相試験における検討例数は非常に限られているものの、ALGS 患者及び PFIC 患者を対象としたいずれの臨床試験においても国内外で安全性成績が明らかに異なる傾向は現時点で認められていない。

以上より、ALGS 患者及び PFIC 患者に対する本薬の安全性に大きな問題は認められていないと考える。なお、臨床試験で主に認められた下痢関連事象を含む注目すべき有害事象については 7.R.2.2 で別途検討する。

### 7.R.2.2 注目すべき有害事象について

申請者は、本薬の作用機序等を踏まえ、本薬の注目すべき有害事象として、下痢関連事象、脂溶性ビタミン欠乏症及び肝毒性について、304 試験、3001 試験、502 試験、503 試験、3002 試験等の結果に基づき、以下のとおり説明している。

#### 7.R.2.2.1 下痢関連事象について

申請者は、下痢関連事象について、以下のように説明している。

304 試験、3001 試験、502 試験、503 試験及び 3002 試験における下痢関連事象<sup>46)</sup>の発現状況は、それぞれ表 69 及び表 70 のとおりであり、いずれの試験においても認められた下痢関連事象のほとんどが下痢であった。

ALGS 患者を対象とした 304 試験において、RWD 期の本薬群における下痢関連事象の発現割合はプラセボ群を下回っており、また、全期間で下痢関連事象が認められた 17 例のうち 10 例は治験薬との因果

<sup>46)</sup> 304 試験、3001 試験及び 3002 試験における定義：MedDRA PT で、下痢及び胃腸炎に該当する事象

502 試験及び 503 試験における定義：MedDRA PT で、下痢、間欠性下痢、排便回数増加及び胃腸炎に該当する事象

関係は否定されており、副作用とされた下痢関連事象 7 例はいずれも軽度又は中等度であった。重篤な下痢関連事象は 2 例（下痢及び胃腸炎各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、本薬の用量を変更せずに回復した。3001 試験においては、下痢関連事象として下痢 1 例が認められたが、軽度であり治験薬との因果関係も否定された。

PFIC 患者を対象とした 502 試験において、本薬群における下痢関連事象の発現割合はプラセボ群を上回ったものの、重篤な事象はなく、中等度の 1 件を除いて全て軽度であり、ほとんどの事象で治験薬との因果関係が否定された。中止に至った下痢関連事象が 1 例に認められ、副作用とされたが、加療は要さず治験薬投与中止後に回復した。502 試験の本薬群及び 503 試験の併合データでは、下痢関連事象 47 例のうち 3 例（胃腸炎 3 例）が重篤な事象であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った下痢関連事象は 503 試験では認められなかった。3002 試験においては、下痢関連事象が 2 例（下痢及び胃腸炎各 1 例）に認められ、下痢は副作用とされたが、下痢及び胃腸炎のいずれも軽度であった。

表 69 ALGS 患者対象の臨床試験における下痢関連事象の発現状況（304 試験及び 3001 試験、安全性解析対象集団）

	304 試験				3001 試験	
	導入期 18 週間 (31 例)	RWD 期 4 週間		維持期 26 週間 (29 例)	全期間 <sup>a)</sup> (31 例)	全期間 (7 例)
		プラセボ群 (16 例)	本薬群 (13 例)			
下痢関連事象	41.9 (13)	12.5 (2)	7.7 (1)	24.1 (7)	71.0 (22)	14.3 (1)
下痢	41.9 (13)	6.3 (1)	7.7 (1)	17.2 (5)	54.8 (17)	14.3 (1)
胃腸炎	0	6.3 (1)	0	6.9 (2)	22.6 (7)	0

発現割合%（発現例数）、MedDRA ver.26.0（304 試験）及び ver.27.0（3001 試験）

a) RWD 期のプラセボ群においてプラセボ投与期間中に発現した事象は除外した

表 70 PFIC 患者対象の臨床試験における下痢関連事象の発現状況  
（502 試験、503 試験及び 3002 試験、安全性解析対象集団）

	502 試験 22 週		502 試験及び 503 試験併合 <sup>a)</sup> 全期間 (85 例)	3002 試験 全期間 (5 例)
	プラセボ群 (46 例)	本薬群 (47 例)		
下痢関連事象	19.6 (9)	61.7 (29)	55.3 (47)	40.0 (2)
下痢	19.6 (9)	57.4 (27)	50.6 (43)	20.0 (1)
胃腸炎	4.3 (2)	6.4 (3)	8.2 (7)	20.0 (1)

発現割合%（発現例数）、MedDRA ver.26.0（502 試験、503 試験）及び ver.26.1（3002 試験）

a) 502 試験の本薬群と 503 試験の併合データ

以上より、重篤な副作用としての下痢関連事象は認められていないものの、本薬投与後に下痢が一定の割合で発現していること等を踏まえると、下痢については注意が必要と考えることから、本薬投与中に腹痛や下痢が持続し、他の原因が認められない場合は、減量又は休薬を検討すること、下痢による脱水をモニタリングし、異常が認められた場合には速やかに適切な処置を行うことを添付文書において注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

下痢関連事象について、得られた臨床試験成績及び申請者の説明を踏まえると、現時点で本薬のベネフィットを大きく損なうほどの安全性上の懸念は認められていないものの、本薬投与後に下痢が一定の割合で発現していること、投与中止に至った下痢も副作用として認められていること等を踏まえると、本薬投与下では下痢の発現について十分注意する必要があると、添付文書で注意喚起するとの申請者の方針は適切である。



### 7.R.2.2.2 脂溶性ビタミン欠乏症について

申請者は、脂溶性ビタミン欠乏症について、以下のように説明している。

本薬は回腸における胆汁酸の再吸収を阻害することから、長期投与時には循環する胆汁酸量の減少等により脂溶性ビタミンの吸収に影響を与える可能性がある。また、ALGS 又は PFIC の患者では、本薬投与前から脂溶性ビタミンの血中濃度が低下している可能性があり、本薬投与により、脂溶性ビタミン欠乏症及びそれに随伴する症状が発現又は増悪する可能性がある。

304 試験、3001 試験、502 試験、503 試験及び 3002 試験における脂溶性ビタミン欠乏症<sup>47)</sup> の発現状況は、それぞれ表 71 及び表 72 のとおりであった。

ALGS 患者を対象とした 304 試験において、RWD 期に脂溶性ビタミン欠乏症は認められず、全期間で認められた脂溶性ビタミン欠乏症 11 例のうち、治験薬との因果関係が否定されなかった脂溶性ビタミン欠乏症は 1 例のみであり、当該症例に認められた脂溶性ビタミン欠乏症 2 件（鼻出血及び視力低下）はそれぞれ中等度及び軽度であった。重篤な脂溶性ビタミン欠乏症は 1 例（痙攣発作）に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、本薬の用量を変更せずに回復した。3001 試験においては、脂溶性ビタミン欠乏症は認められなかった。

PFIC 患者を対象とした 502 試験において、本薬群における脂溶性ビタミン欠乏症の発現割合はプラセボ群を下回った。本薬群で認められた脂溶性ビタミン欠乏症 12 例のうち、因果関係が否定されなかった脂溶性ビタミン欠乏症は 1 例（ビタミン E 欠乏）のみであり、軽度であった。重篤な脂溶性ビタミン欠乏症はプラセボ群の 1 例（ビタミン K 欠乏）に認められたのみであり、投与中止に至った脂溶性ビタミン欠乏症は認められなかった。502 試験の本薬群と 503 試験の併合データでは、脂溶性ビタミン欠乏症が 23 例に認められたが、重篤又は投与中止に至った脂溶性ビタミン欠乏症は認められなかった。3002 試験においては、脂溶性ビタミン欠乏症は認められなかった。

<sup>47)</sup> 304 試験における定義：MedDRA PT で、ビタミン A 欠乏、ビタミン A 異常、ビタミン A 減少、ビタミン A 欠乏性角膜障害、夜盲、角膜軟化症、新生児出血性疾患、眼球乾燥症、成長遅延、爪の障害、皮膚乾燥、眼の障害、眼刺激、眼そう痒症、ビタミン D 欠乏、ビタミン D 異常、ビタミン D 減少、くる病、骨軟化症、骨粗鬆症、骨減少症、心拍数異常、心拍数増加、心拍数不整、頻脈、不整脈、低カルシウム血症、テタニー、振戦、易刺激性、空腹、痙攣発作、錯乱状態、不安、疲労、カルシウム欠乏、蒼白、動悸、多汗症、口の錯感覚、歯の脱灰、骨変形、骨密度異常、骨密度減少、骨折、ビタミン E 欠乏、ビタミン E 減少、反射減弱、運動失調、眼振、反射消失、眼筋麻痺、視力低下、視力障害、異常行動、パーソナリティ障害、人格変化、筋肉の消耗、筋障害、筋痙縮、毛髪障害、脱毛症、円形脱毛症、ビタミン K 欠乏、ビタミン K 減少、平均血小板容積異常、平均血小板容積減少、血小板数異常、血小板数減少、足の冷感、手の冷感、手足の冷感、四肢冷感、下肢冷感、血中ブドウ糖増加、出血時間異常、出血時間延長、凝固時間異常、凝固時間延長、国際標準比増加、国際標準比異常、出血、メレナ、鼻出血、血便排泄及び咯血に該当する事象

502 試験における定義：MedDRA PT で、ビタミン A 欠乏、ビタミン A 異常、ビタミン A 減少、ビタミン D 欠乏、ビタミン D 異常、ビタミン D 減少、ビタミン E 欠乏、ビタミン E 異常、ビタミン E 減少、ビタミン K 欠乏、ビタミン K 異常、ビタミン K 減少、国際標準比増加及び国際標準比異常に該当する事象

503 試験における定義：MedDRA PT で、ビタミン A 欠乏、ビタミン A 異常、ビタミン A 減少、ビタミン D 欠乏、ビタミン D 異常、ビタミン D 減少、ビタミン E 欠乏、ビタミン E 減少、ビタミン K 欠乏、ビタミン K 異常、ビタミン K 減少、国際標準比増加、国際標準比異常、血中 1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール減少及び血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少に該当する事象

3001 試験及び 3002 試験における定義：治験担当医師が脂溶性ビタミン欠乏症と判断した事象

表 71 ALGS 患者対象の臨床試験における脂溶性ビタミン欠乏症の発現状況  
(304 試験及び 3001 試験、安全性解析対象集団)

	304 試験				3001 試験	
	導入期 18 週間 (31 例)	RWD 期 4 週間		維持期 26 週間 (29 例)	全期間 <sup>a)</sup> (31 例)	全期間 (7 例)
		プラセボ群 (16 例)	本薬群 (13 例)			
脂溶性ビタミン欠乏症	22.6 (7)	0	0	3.4 (1)	35.5 (11)	0
視力低下	0	0	0	0	3.2 (1)	0
血便排泄	3.2 (1)	0	0	0	6.5 (2)	0
疲労	3.2 (1)	0	0	3.4 (1)	9.7 (3)	0
国際標準比増加	3.2 (1)	0	0	0	3.2 (1)	0
ビタミン D 減少	3.2 (1)	0	0	0	3.2 (1)	0
ビタミン A 欠乏	3.2 (1)	0	0	0	3.2 (1)	0
成長遅延	0	0	0	0	3.2 (1)	0
痙攣発作	3.2 (1)	0	0	0	3.2 (1)	0
鼻出血	3.2 (1)	0	0	0	6.5 (2)	0
脱毛症	3.2 (1)	0	0	0	3.2 (1)	0

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.26.0 (304 試験) 及び ver.27.0 (3001 試験)

a) RWD 期のプラセボ群においてプラセボ投与期間中に発現した事象は除外した

表 72 PFIC 患者対象の臨床試験における脂溶性ビタミン欠乏症の発現状況  
(502 試験、503 試験及び 3002 試験、安全性解析対象集団)

	502 試験 22 週		502 試験及び 503 試験併合 <sup>a)</sup> 全期間 (85 例)	3002 試験 全期間 (5 例)
	プラセボ群 (46 例)	本薬群 (47 例)		
脂溶性ビタミン欠乏症	32.6 (15)	25.5 (12)	27.1 (23)	0
ビタミン E 減少	6.5 (3)	8.5 (4)	7.1 (6)	0
ビタミン D 減少	4.3 (2)	8.5 (4)	8.2 (7)	0
国際標準比増加	8.7 (4)	2.1 (1)	5.9 (5)	0
ビタミン A 減少	2.2 (1)	0	0	0
ビタミン D 欠乏	8.7 (4)	8.5 (4)	9.4 (8)	0
ビタミン E 欠乏	8.7 (4)	6.4 (3)	4.7 (4)	0
ビタミン A 欠乏	4.3 (2)	4.3 (2)	5.9 (5)	0
ビタミン K 欠乏	2.2 (1)	0	2.4 (2)	0

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.26.0 (502 試験、503 試験) 及び ver.26.1 (3002 試験)

a) 502 試験の本薬群と 503 試験の併合データ

以上より、臨床試験で認められた脂溶性ビタミン欠乏症のほとんどは非重篤であり治験薬との関連が否定されていること、本薬群においてプラセボ群を明らかに上回る脂溶性ビタミン欠乏症の発現は認められていないことから、現時点において本薬と脂溶性ビタミン欠乏症との関連性は低いと考える。ただし、ALGS 又は PFIC の患者では、疾患背景として本薬投与前から脂溶性ビタミンが低下している可能性があることから、本薬の投与開始前及び投与中は、脂溶性ビタミン及びプロトロンビン時間国際標準比を測定して患者の状態について十分に観察を行い、必要に応じて脂溶性ビタミンの補給を考慮することを添付文書において注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

脂溶性ビタミン欠乏症について、得られた臨床試験成績及び申請者の説明を踏まえると、臨床試験で検討した範囲では、臨床的に問題となるほどの安全性上の懸念は認められていないと判断できる。一方で、本薬の薬理作用を踏まえると脂溶性ビタミンの吸収に影響を与える可能性は否定できないこと、実臨床では ALGS 患者及び PFIC 患者では本薬投与前から脂溶性ビタミンが低下している場合があること等を踏まえると、脂溶性ビタミン欠乏症について添付文書で注意喚起を行うとの申請者の方針は妥当である。

### 7.R.2.2.3 肝毒性について

申請者は、肝毒性について、以下のように説明している。

304 試験、3001 試験、502 試験、503 試験及び 3002 試験における肝機能検査値異常（トランスアミナーゼ増加<sup>48)</sup> 及びビリルビン増加<sup>49)</sup>）の発現状況は、それぞれ表 73 及び表 74 のとおりであった。

ALGS 患者を対象とした 304 試験において、トランスアミナーゼ増加は、維持期の終了時点である 48 週時まで認められなかったが、48 週時以降に認められたトランスアミナーゼ増加 4 例（ALT 増加 4 例、AST 増加 2 例）についてはいずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。これら 4 例はいずれも非重篤であったが、このうち 2 例（ALT 増加 2 例）は重症度が高度及び命を脅かす又は活動不能／動作不能であり、重症度が高度の 1 例は投与中止に至った。ビリルビン増加は、RWD 期の終了時点である 22 週時まで認められず、維持期に認められたビリルビン増加 1 例（血中ビリルビン増加）は重篤であり、投与中止に至ったが、治験薬との因果関係は否定された。3001 試験においては、トランスアミナーゼ増加が 1 例（ALT 増加）に認められたが、軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

PFIC 患者を対象とした 502 試験において、本薬群におけるトランスアミナーゼ増加の発現割合はプラセボ群を上回ったものの、いずれも軽度又は中等度であり、重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定されなかったトランスアミナーゼ増加は 2 例（ALT 増加及びトランスアミナーゼ上昇）であり、いずれも軽度又は中等度であった。ビリルビン増加は、本薬群での発現割合はプラセボ群を上回るものではなかったものの、重篤なビリルビン増加が本薬群 1 例（血中ビリルビン増加）に認められ、副作用とされ投与中止に至ったが、軽度であった。502 試験の本薬群と 503 試験の併合データにおいては、トランスアミナーゼ増加が 13 例及びビリルビン増加が 11 例に認められ、このうち 1 例（ALT 増加及び血中ビリルビン増加〈重複〉）が副作用とされ投与中止に至り、当該症例の ALT 増加は非重篤、血中ビリルビン増加は重篤とされたが、いずれも中等度であった。3002 試験においては、トランスアミナーゼ増加が 1 例（ALT 増加及び AST 増加〈重複〉）及びビリルビン増加が 1 例（血中ビリルビン増加）に認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は否定された。

表 73 ALGS 患者対象の臨床試験における肝機能検査値異常の発現状況  
(304 試験及び 3001 試験、安全性解析対象集団)

	304 試験				全期間 <sup>a)</sup> (31 例)	3001 試験 全期間 (7 例)
	導入期 18 週間 (31 例)	RWD 期 4 週間		維持期 26 週間 (29 例)		
		プラセボ群 (16 例)	本薬群 (13 例)			
トランスアミナーゼ増加	0	0	0	0	12.9 (4)	14.3 (1)
ALT 増加	0	0	0	0	12.9 (4)	14.3 (1)
AST 増加	0	0	0	0	6.5 (2)	0
ビリルビン増加	0	0	0	3.4 (1)	3.2 (1)	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	3.4 (1)	3.2 (1)	0

発現割合%（発現例数）、MedDRA ver.26.0（304 試験）及び ver.27.0（3001 試験）

a) RWD 期のプラセボ群においてプラセボ投与期間中に発現した事象は除外した

<sup>48)</sup> 304 試験における定義：MedDRA PT で ALT 増加及び AST 増加に該当する事象

502 試験及び 503 試験における定義：MedDRA PT で肝酵素増加、トランスアミナーゼ異常、トランスアミナーゼ上昇、ALT 増加、AST 増加、AST 異常及び ALT 異常に該当する事象

3001 試験及び 3002 試験における定義：治験担当医師が肝機能パラメータの異常と判断した事象

<sup>49)</sup> 304 試験における定義：MedDRA PT で血中ビリルビン増加に該当する事象

502 試験及び 503 試験における定義：MedDRA PT で血中ビリルビン増加、血中ビリルビン異常及び高ビリルビン血症に該当する事象

3001 試験及び 3002 試験における定義：治験担当医師が肝機能パラメータの異常と判断した事象

表 74 PFIC 患者対象の臨床試験における肝機能検査値異常の発現状況  
(502 試験、503 試験及び 3002 試験、安全性解析対象集団)

	502 試験 22 週		503 試験 全期間 (85 例)	3002 試験 全期間 (5 例)
	プラセボ群 (46 例)	本薬群 (47 例)		
トランスアミナーゼ増加	6.5 (3)	14.9 (7)	15.3 (13)	20.0 (1)
ALT 増加	6.5 (3)	12.8 (6)	11.8 (10)	20.0 (1)
AST 増加	2.2 (1)	4.3 (2)	2.4 (2)	20.0 (1)
トランスアミナーゼ上昇	0	2.1 (1)	3.5 (3)	0
ビリルビン増加	19.6 (9)	14.9 (7)	12.9 (11)	20.0 (1)
高ビリルビン血症	10.9 (5)	0	0	0
血中ビリルビン増加	8.7 (4)	14.9 (7)	12.9 (11)	20.0 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.26.0 (502 試験) 及び ver.26.1 (3002 試験)

以上のように、ほとんどが非重篤であるものの、本薬の臨床試験で肝機能検査値に変動は認められ、投与中止に至った重篤な血中ビリルビン増加や投与中止に至ったトランスアミナーゼ増加が副作用として認められていること等を踏まえると、肝毒性は本薬の重要な潜在的リスクであると考えられる。また、添付文書においては、本薬の投与開始前及び投与中は、肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること等を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

肝毒性について、304 試験においてトランスアミナーゼ増加が一定割合認められ、502 試験においてもトランスアミナーゼ増加の発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で高い傾向が認められること、重症度が高度以上の事象や投与中止に至った重篤な事象も限定的ながら認められていることを踏まえると、肝毒性は本薬の重要な潜在的リスクであり、肝機能検査の実施について、添付文書において注意喚起を行うとの申請者の方針は適切である。また、本薬の肝毒性の程度は ALGS 及び PFIC の治療におけるリスクベネフィットバランスに影響を及ぼす可能性があると考えられるが、臨床試験における検討が十分とは言えないことから、肝毒性の発現状況については製造販売後も検討する必要がある。

### 7.R.2.3 海外製造販売後の安全性情報について

申請者は、海外における本薬の製造販売後の安全性情報について、以下のように説明している。

本薬は、2021 年 9 月 29 日に米国で ALGS に係る効能・効果で初めて承認され、2024 年 11 月現在、ALGS 又は PFIC に係る効能・効果で 41 の国又は地域で承認されている。最新の定期的安全性報告 (調査期間：2023 年 9 月 29 日から 2024 年 3 月 28 日、推定累積曝露数：618 人) のデータロック日までの海外における安全性情報について、臨床試験における有害事象の発現状況と大きく異なる傾向は認められず、本薬の安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

機構は、海外における本薬の製造販売後の安全性情報において、現時点では、臨床試験と異なる新たな安全性の懸念を示唆するような事象等は認められていないとした申請者の説明は妥当と判断した。

### 7.R.3 効能・効果及び臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の効能・効果及び臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

ALGS 及び PFIC はいずれも非常に希少な胆汁性うっ滞性肝疾患であり、本邦においては指定難病とされている。ALGS 及び PFIC の効能・効果で本邦で承認されている治療薬はなく、ウルソデオキシコール

酸や胆汁酸吸着剤の内服、脂溶性ビタミンや必須脂肪酸の補充が行われ、主要な症状であるそう痒に対しては抗ヒスタミン薬やフェノバルビタールが用いられるが、いずれも効果は限定的である。いずれの疾患においても、内科的治療でそう痒や成長障害が改善されない場合は胆汁分流術が行われ、肝硬変まで進行した場合には肝移植が適応となる。

本薬は IBAT の阻害薬であり、腸管からの胆汁酸吸収を阻害することで胆汁酸の腸肝循環を軽減し、糞便中への胆汁酸排泄を増加させ、sBA 濃度を低下させることから、ALGS 及び PFIC の胆汁うっ滞に対する治療薬となることが期待される。

ALGS 患者を対象とした 304 試験及び 3001 試験の成績から、本薬の ALGS の胆汁うっ滞及びそう痒に対する有効性が期待でき (7.R.1.1.2 参照)、安全性についても臨床的に大きな問題は認められなかった (7.R.2 参照)。また、PFIC 患者を対象とした 502 試験及び 3002 試験の成績から、本薬の PFIC の胆汁うっ滞及びそう痒に対する有効性が期待でき (7.R.1.2.2 参照)、安全性についても臨床的に大きな問題は認められなかった (7.R.2 参照)。ALGS 及び PFIC の長期的な予後に対する本薬の有効性について比較対照試験では検討されていないものの、ALGS では、304 試験に組み入れられた ALGS 患者 84 例を最長 6 年まで観察したコホートを外部対照コホート (The Global ALagille Alliance Study で収集された ALGS 患者 1438 例の自然歴) と比較した結果、コホート間でベースラインの空腹時 sBA 濃度の不均衡が認められたこと及び対照コホートではベースラインの空腹時 sBA 濃度の欠測が多く本背景因子での調整ができないこと等から、結果解釈には注意を要するものの、本薬投与コホートでは対照コホートと比較しイベント発生<sup>50)</sup>までの期間が長かったことが報告されている (Hepatology 2024; 79: 1279-92)。また、PFIC では、501 試験において空腹時 sBA 濃度が改善しなかった 18 例では 260 週までに 15 例で肝移植が実施されたものの、空腹時 sBA 濃度が試験期間中に改善 (102 µmol/L 未満への低下又はベースラインから 75% 超低下) した 7 例全例で 312 週まで本薬の投与が継続され、分流手術なしで自己肝生存した。

以上より、本薬は、ALGS 及び PFIC に対して新たな治療法として期待され、空腹時 sBA 濃度の減少及びそう痒の改善に加え、sBA 濃度が改善した場合には長期的な予後の改善も期待できることから、本薬の効能・効果は、「アラジール症候群」及び「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC)」とすることが適切であると考えられる。

機構は、以下のように考える。

ALGS 患者を対象とした 304 試験では空腹時 sBA 濃度の変化量及び ItchRO を用いたそう痒の評価において本薬の有効性が示唆された (7.R.1.1.2 参照)。また、PFIC 患者を対象とした 502 試験では、ItchRO を用いたそう痒の評価において本薬の有効性が示され、空腹時 sBA 濃度についても本薬の有効性が示唆された (7.R.1.2.2 参照)。日本人の ALGS 患者及び PFIC 患者を対象とした 3001 試験及び 3002 試験の成績から、日本人の ALGS 及び PFIC 患者においても、そう痒及び胆汁うっ滞に対する本薬の有効性は期待できる。また、安全性については、いずれの試験においても、認められた有効性を踏まえると、本薬の安全性は許容可能と考える (7.R.2 参照)。一方で、ALGS 及び PFIC の長期的な予後については、それらを検討可能な比較対照試験が実施されていないことから、現時点では本薬により長期予後の改善が期待できるかは不明である。以上より、本薬は ALGS 及び PFIC の胆汁うっ滞とそれに伴うそう痒の治療における新たな選択肢となり、効能・効果には「アラジール症候群における胆汁うっ滞に伴うそう痒」及び「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症における胆汁うっ滞に伴うそう痒」とすることが適切である。

<sup>50)</sup> 肝移植、胆汁分流術、非代償性肝硬変又は死亡をイベントとした。

効能・効果の詳細な記載については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

## 7.R.4 用法・用量について

### 7.R.4.1 ALGS に対する用法・用量について

申請者は、ALGS に対する本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

開始用量及び漸増方法について、304 試験では、試験計画時に高用量での安全性データが十分に集積されていなかったため、14 µg/kg QD から投与を開始し、1 週毎に 35、70、140、280 及び 400 µg/kg QD と 6 段階で漸増する方法を採用し、導入期において安全上の懸念は認められなかった。また、304 試験では、400 µg/kg QD でも良好な安全性プロファイルが得られ、長期投与期(2 期目)に 400 µg/kg QD から 400 µg/kg BID に 2 段階で漸増<sup>27)</sup> した際に良好な忍容性が確認できた。さらに、米国中心に行われていた 1 歳以上の ALGS 患者を対象とした Expanded Access Program では、上記のとおり 304 試験において本薬 14 µg/kg QD～400 µg/kg BID 投与の良好な安全性が確認されていたこと、実臨床においては 6 段階の用量漸増は投薬過誤のリスクが高くなる可能性を踏まえ、本薬 200 µg/kg QD から開始し、1 週間後に 400 µg/kg QD に増量する方法を採用し、20■年■月■日データカットオフ時点で、24 例に本薬が投与され、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。そこで、3001 試験では、以上のデータ及び患者の利便性を考慮した簡潔な投与方法として、本薬 200 µg/kg QD から開始し、1 週間後に 400 µg/kg QD に増量する方法を採用した。その結果、3001 試験において、全例で 400 µg/kg QD までの増量及びその後の継続投与が可能であり、用量漸増期の安全性についても問題は認められなかった。なお、1 歳未満の患者を対象とした 801 試験においても、3001 試験と同じ 2 段階の漸増方法が採用され、全例が 400 µg/kg QD まで増量でき、用量漸増期の安全性についても問題は認められなかった。

また、維持用量について、304 試験に先行して実施した海外第 I 相試験 (SHP625-101 試験<sup>51)</sup> (101 試験) 及び海外第 II 相試験 (301 試験、302 試験) の結果を踏まえ、101 試験で評価した用量域 (本薬 10 mg、20 mg、50 mg 若しくは 100 mg QD 又は 50 mg BID) において認められた fBA 排泄量の用量反応関係から 400 µg/kg QD (体重 70 kg の場合、約 30 mg/日相当) は 301 及び 302 試験の本薬維持用量である 70～280 µg/kg QD (体重 70 kg の場合、約 5～20 mg/日に相当) より有効性が高い可能性が考えられたことから、304 試験では維持用量を 400 µg/kg QD とし、3001 試験でも同じ設定とした。その結果、いずれの試験においても本薬 400 µg/kg QD の有効性が確認され (7.R.1.1.2 参照)、維持投与期の安全性についても問題は認められなかった (7.R.2 参照)。

以上より、ALGS に対する本薬の用法・用量は、200 µg/kg QD の経口投与から開始し、1 週間後に 400 µg/kg QD に増量すると設定することが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。

304 試験では 6 段階の漸増方法が採用されていたものの、3001 試験及び 801 試験では 2 段階の漸増方法により、用量漸増期の安全性に問題は認められなかったこと、304 試験及び 3001 試験から 400 µg/kg QD の有効性は期待でき、維持投与期の安全性に特段の問題は認められなかったことを踏まえると、本薬の ALGS に対する用法・用量について、3001 試験に準じ、200 µg/kg QD の経口投与から開始し、1 週間後に 400 µg/kg QD に増量するとの申請者の案は妥当である。また、6.R.1 の検討結果を踏まえ、用法・用量において食前投与を規定することが適切である。

<sup>51)</sup> 外国人の過体重及び肥満の成人を対象に本薬 (10 mg、20 mg、50 mg 若しくは 100 mg QD 又は 50 mg BID) 又は Volixibat (10 mg 又は 20 mg QD) 7 日間投与の相対効果を fBA 排泄量により評価したプラセボ対照無作為化単盲検並行群間比較試験。

用法・用量の詳細な記載については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.4.2 PFIC に対する用法・用量について

申請者は、PFIC に対する本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

開始用量及び漸増方法について、502 試験では、疾患は異なるものの 304 試験の長期投与期（2 期目）に 400 µg/kg QD から 400 µg/kg BID に漸増する際に最大 260 µg/kg/日の幅で増量しても忍容性に問題がなかったことを踏まえ、同程度の漸増幅として、本薬 150 µg/kg BID から開始し、1 週毎に 300、450 及び 600 µg/kg BID（漸増幅 300 µg/kg/日）と 4 段階で漸増する方法を採用した。また、3002 試験でも、502 試験と同じ漸増方法を採用した。その結果、502 試験及び 3002 試験のいずれにおいても、用量漸増期の安全性に大きな問題は認められなかった。一方で、801 試験では、先行して実施中であった 502 試験においてほとんどの被験者が 600 µg/kg BID に到達しており、その時点で得られていた安全性情報から緩やかな多段階の用量漸増は不要と考えられたこと、緩やかな多段階の用量漸増は投薬過誤が生じる可能性が否定できないこと等から、本薬 300 µg/kg QD から開始し、1 週毎に 300 µg/kg BID 及び 600 µg/kg BID と 3 段階で漸増する方法を採用した。その結果、全例が 600 µg/kg BID まで増量し、漸増期間中に有害事象が 4 例中 3 例に認められたが、いずれも軽度又は中等度であった。重篤な有害事象は 1 例（アデノウィルス性胃腸炎）に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。以上のデータ及び患者の利便性を踏まえた簡便かつ実用的な投与方法として、本薬の開始用量及び漸増方法は、801 試験と同様の 300 µg/kg QD で開始する 3 段階の漸増方法を設定することは可能と考えた。

また、維持用量について、502 試験では、海外第 II 相である 501 試験で維持用量である 280 µg/kg QD から 280 µg/kg BID への増量で空腹時 sBA 濃度が減少した被験者がいたこと、過体重及び肥満の成人を対象とした海外第 I 相試験（101 試験）で 100 mg/日（体重 70 kg で約 1,400 µg/kg/日）の忍容性が確認されていることを踏まえ、維持用量を 600 µg/kg BID とした。3002 試験でも、502 試験と同じ維持用量を採用した。その結果、502 試験で本薬 600 µg/kg BID の有効性が示され、3002 試験においても類似した結果が得られ（7.R.1.2.2 参照）、いずれの試験においても安全性に大きな問題は認められなかった。

以上より、PFIC に対する本薬の用法・用量は、300 µg/kg QD の経口投与から開始し、1 週間後に 300 µg/kg BID に増量し、さらに 1 週間後に 600 µg/kg BID に増量すると設定することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

開始用量及び漸増方法について、502 試験及び 3002 試験では開始用量を 150 µg/kg BID とする 4 段階の漸増方法が採用され、本薬の有効性及び安全性が確認されたものの、502 試験と 3002 試験で安全性に異なる傾向は認められなかったこと、801 試験で開始用量を 300 µg/kg QD とする 3 段階の漸増方法で安全性に関する特段の懸念は認められていないことを踏まえると、3 段階の漸増方法を設定することは可能である。また、維持用量について、502 試験及び 3002 試験で本薬 600 µg/kg BID で有効性が認められ、安全性にも大きな問題はなかったことを踏まえると、臨床試験に準じて設定することは妥当である。以上より、本薬の PFIC に対する用法・用量について、開始用量を 300 µg/kg QD とし、1 週間後に 300 µg/kg BID に、さらに 1 週間後に 600 µg/kg BID に増量し、維持するとの申請者の案は妥当である。また、6.R.1 の検討結果を踏まえ、用法・用量において食前投与を規定することが適切である。

用法・用量の詳細な記載については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬投与時の「肝毒性」の発現状況を安全性検討事項として、製造販売後調査等を実施することを計画しており、その方法として、一般社団法人 Delta Compass が運営する、小児期発症の胆汁うっ滞性肝疾患を対象とした多施設前向きレジストリ研究（Comprehensive and Informative Registry system for Childhood Liver disease）で構築されたレジストリを用いた製造販売後データベース調査の実施を計画していると説明した。

機構は、以下のように考える。

製造販売後調査において、データベースを用いて申請者が提示した事象について検討する方針は妥当と考えるが、調査計画の詳細については今後検討が必要である。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-5、CTD 5.3.5.2-9）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のアラジール症候群及び進行性家族性肝内胆汁うっ滞症における胆汁うっ滞に伴うそう痒に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体は毒薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。本品目は、アラジール症候群及び進行性家族性肝内胆汁うっ滞症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、効能・効果及び用法・用量については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上



## 審査報告 (2)

令和7年2月20日

### 申請品目

[販売名]                   リブマーリ内用液 10 mg/mL  
[一般名]                   マラリキシバット塩化物  
[申請者]                   武田薬品工業株式会社  
[申請年月日]               令和6年6月27日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け20達第8号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」に記載した機構の判断は、いずれも専門委員から支持された。

#### 1.2 効能・効果について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.3 効能・効果及び臨床的位置付けについて」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、効能・効果を以下のとおりとするとともに、本薬の作用機序を踏まえ、効能・効果に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[効能・効果]

次の疾患における胆汁うっ滞に伴うそう痒

○アラジール症候群

○進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

[効能・効果に関連する注意]

〈進行性家族性肝内胆汁うっ滞症〉

- *ABCB11* 遺伝子変異を有する患者のうち、胆汁酸塩排出ポンプ蛋白質 (BSEP) の機能を完全に喪失する変異を有する患者では、本剤の効果は期待できない。

### 1.3 用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.4 用法・用量について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、用法・用量を以下のとおりとするとともに、用法・用量に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

#### [用法及び用量]

##### 〈アラジール症候群〉

通常、マラリキシバット塩化物として、200 µg/kg を 1 日 1 回食前に経口投与する。1 週間後、400 µg/kg 1 日 1 回に増量する。

##### 〈進行性家族性肝内胆汁うっ滞症〉

通常、マラリキシバット塩化物として、300 µg/kg を 1 日 1 回食前に経口投与する。1 週間後、1 回 300 µg/kg 1 日 2 回に増量する。さらに、1 週間後、1 回 600 µg/kg 1 日 2 回に増量する。

#### [用法・用量に関連する注意]

##### 〈効能共通〉

- 本剤を 3 カ月間投与しても効果が認められない場合には、投与継続の是非を検討すること。

##### 〈アラジール症候群〉

- 本剤投与に際しては、下記の体重別投与量表を参考にする。

体重	200 µg/kg	400 µg/kg
	1 回投与量	1 回投与量
4 kg	0.1 mL	0.15 mL
5～6 kg	0.1 mL	0.2 mL
7～9 kg	0.15 mL	0.3 mL
10～12 kg	0.2 mL	0.45 mL
13～15 kg	0.3 mL	0.6 mL
16～19 kg	0.35 mL	0.7 mL
20～24 kg	0.45 mL	0.9 mL
25～29 kg	0.5 mL	1 mL
30～34 kg	0.6 mL	1.25 mL
35～39 kg	0.7 mL	1.5 mL
40～49 kg	0.9 mL	1.75 mL
50～59 kg	1 mL	2.25 mL
60～69 kg	1.25 mL	2.5 mL
70 kg 以上	1.5 mL	3 mL

##### 〈進行性家族性肝内胆汁うっ滞症〉

- 本剤投与に際しては、下記の体重別投与量表を参考にする。

体重	300 µg/kg	600 µg/kg
	1 回投与量	1 回投与量
3 kg	0.1 mL	0.2 mL
4 kg	0.1 mL	0.25 mL
5 kg	0.15 mL	0.3 mL
6～7 kg	0.2 mL	0.4 mL
8～9 kg	0.25 mL	0.5 mL
10～12 kg	0.35 mL	0.6 mL
13～15 kg	0.4 mL	0.8 mL
16～19 kg	0.5 mL	1 mL
20～24 kg	0.6 mL	1.25 mL
25～29 kg	0.8 mL	1.5 mL
30～34 kg	0.9 mL	2 mL
35～39 kg	1.25 mL	2.25 mL
40～49 kg	1.25 mL	2.75 mL
50～59 kg	1.5 mL	3 mL
60～69 kg	2 mL	3 mL
70～79 kg	2.25 mL	3 mL
80 kg 以上	2.5 mL	3 mL

#### 1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 75 に示す安全性検討事項を設定すること、表 76 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。なお、製造販売後データベース調査については、引き続き実施計画の詳細を検討し、適切な計画に基づいて実施する必要があると考える。

表 75 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・なし	・肝障害	・なし
有効性に関する検討事項		
・なし		

表 76 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・製造販売後データベース調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供</li> </ul>

## 2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
24	6	2.5 mg 群①で 81.3% (12/16 例)	2.5 mg 群②で 81.3% (13/16 例)
30	7	しかし、本薬をヒトに投与した際の血漿中本薬濃度は低値であったこと等から、本薬が臨床推奨用量において OATP2B1 の基質となる薬剤の薬物動態に及ぼす影響は小さいと考える。また、現時点で OATP2B1 に選択的な基質となる薬剤は知られていないことや、外国人健康成人を対象に本薬 5 mg を投与したとき、アトルバスタチン (OATP2B1 基質) の曝露量の明らかな増加は認められなかったこと (6.2.10 参照) も踏まえると、	しかし、現時点で OATP2B1 に選択的な基質となる薬剤は知られていないことや、外国人健康成人を対象に本薬 5 mg を投与したとき、アトルバスタチン (OATP2B1 基質) の曝露量の明らかな増加は認められなかったこと (6.2.10 参照) 等を踏まえると、
33	表 32	プロトロンビン時間国際標準比が 1.5 以上	プロトロンビン時間国際標準比が 1.5 超
42	1	ItchRO (Obs) 朝の週平均重症度スコア (表 26)	ItchRO (Obs) 朝の週平均重症度スコア (表 30 及び表 31)
44	表 45	1 歳以上の集団 (MITT 集団) の 22 週時における 18 週時からの変化量 -10.70 [-41.02, 19.6]	1 歳以上の集団 (MITT 集団) の 22 週時における 18 週時からの変化量 -10.70 [-41.02, 19.62]
45	4	3001 試験 (全体集団) の「22 週時における空腹時 sBA 濃度の 18 週時からの変化量」の点推定値は、304 試験のプラセボ群の点推定値よりも小さかった。また、304 試験の本薬群及び 3001 試験 (全体集団) の「22 週時における空腹時 sBA 濃度の 18 週時からの変化量」を比較すると、両試験で 95%CI は概ね重なっており、3001 試験の点推定値は 304 試験のプラセボ群よりも本薬群の点推定値に近く、両試験の点推定値に大きな差はないと考える。	3001 試験 (全体集団) の「22 週時における空腹時 sBA 濃度の 18 週時からの変化量」の点推定値 (17.64 $\mu\text{mol/L}$ ) は、304 試験のプラセボ群の点推定値 (95.21 $\mu\text{mol/L}$ ) よりも小さかった。また、304 試験の本薬群及び 3001 試験 (全体集団) の「22 週時における空腹時 sBA 濃度の 18 週時からの変化量」を比較すると、両試験で 95%CI は概ね重なっており (304 試験: [-91.20, 53.72] $\mu\text{mol/L}$ 、3001 試験: [-31.64, 66.92] $\mu\text{mol/L}$ )、3001 試験の点推定値 (17.64 $\mu\text{mol/L}$ ) は 304 試験のプラセボ群 (95.21 $\mu\text{mol/L}$ ) よりも本薬群の点推定値 (-18.74 $\mu\text{mol/L}$ ) に近く、両試験の点推定値に大きな差はないと考える。
45	14	空腹時 sBA 濃度の明らかな上昇が認められており、304 試験の本薬群でも明らかな上昇 (288.3 $\mu\text{mol/L}$ ) が認められた被験者が 1 例いるが、	空腹時 sBA 濃度の明らかな上昇 (134.8 $\mu\text{mol/L}$ ) が認められており、304 試験の本薬群でも明らかな上昇 (288.4 $\mu\text{mol/L}$ ) が認められた被験者が 1 例いるが、
45	18	当該変化量の点推定値について試験間で大きな差はなく、両試験の 95%CI は概ね重なっていた。	当該変化量の点推定値について試験間で大きな差はなく、両試験の 95%CI は概ね重なっていた (304 試験: -18.74 [-91.20, 53.72] $\mu\text{mol/L}$ 、3001 試験: -1.88 [-16.90, 13.13] $\mu\text{mol/L}$ )。
45	22	304 試験と 3001 試験の本薬群 (全体集団) で点推定値は正負が逆方向を示し、95%CI にも重なりは認められなかった。	304 試験と 3001 試験の本薬群 (全体集団) で点推定値は正負が逆方向を示し、95%CI にも重なりは認められなかった (304 試験: -87.73 [-133.37, -42.09] $\mu\text{mol/L}$ 、3001 試験: 8.30 [-37.41, 54.01] $\mu\text{mol/L}$ )。
45	24	空腹時 sBA 濃度の明らかな上昇	空腹時 sBA 濃度の明らかな上昇 (111.8 $\mu\text{mol/L}$ )
45	30	点推定値に大きな差はなく、95%CI も重なっていた。	点推定値に大きな差はなく、95%CI も重なっていた (-8.95 [-30.76, 12.86] $\mu\text{mol/L}$ )。
45	31	3001 試験のベースラインの空腹時 sBA 濃度が低値の集団 (1 歳以上の集団) では、304 試験の全体集団に比べて「18 週時における空腹時 sBA 濃度のベースラインからの変化量」が小さいが	3001 試験のベースラインの空腹時 sBA 濃度が低値の集団 (1 歳以上の集団) では、304 試験の全体集団に比べて「18 週時における空腹時 sBA 濃度のベースラインからの変化量」が小さいが (304 試験: -87.73 $\mu\text{mol/L}$ 、3001 試験: -8.95 $\mu\text{mol/L}$ )

53	11	本薬群の「15～26 週における ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアのベースラインからの変化量」の点推定値について試験間で大きな差はなく、両試験の 95%CI は概ね重なっており、また、3002 試験の本薬群の当該変化量の点推定値は、502 試験のプラセボ群の点推定値よりも小さかったことから	本薬群の「15～26 週における ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアのベースラインからの変化量」の点推定値について試験間で大きな差はなく、両試験の 95%CI は概ね重なっており (502 試験: $-1.718$ [ $-2.272, -1.163$ ]、3002 試験: $-1.514$ [ $-3.654, 0.626$ ])、また、3002 試験の本薬群の当該変化量の点推定値 ( $-1.514$ ) は、502 試験のプラセボ群の点推定値 ( $-0.628$ ) よりも小さかったことから
53	18	本薬群の点推定値は試験間で大きな差はなく、両試験の 95%CI は概ね重なっており、また、3002 試験の本薬群の点推定値は、502 試験のプラセボ群の点推定値よりも小さかった。	本薬群の点推定値は試験間で大きな差はなく、両試験の 95%CI は概ね重なっており (502 試験: $-164.64$ [ $-248.89, -80.38$ ] $\mu\text{mol/L}$ 、3002 試験: $-149.90$ [ $-561.40, 261.60$ ] $\mu\text{mol/L}$ )、また、3002 試験の本薬群の点推定値 ( $-149.90$ $\mu\text{mol/L}$ ) は、502 試験のプラセボ群の点推定値 ( $18.55$ $\mu\text{mol/L}$ ) よりも小さかった。
62	脚注 47)	502 試験における定義: MedDRA PT で、ビタミン A 欠乏、ビタミン A 異常、ビタミン A 減少、ビタミン D 欠乏、ビタミン D 異常、ビタミン D 減少、ビタミン E 欠乏、ビタミン E 異常、ビタミン E 減少、ビタミン K 欠乏、ビタミン K 減少、国際標準比増加、国際標準比異常、血中 1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール減少及び血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少に該当する事象	502 試験における定義: MedDRA PT で、ビタミン A 欠乏、ビタミン A 異常、ビタミン A 減少、ビタミン D 欠乏、ビタミン D 異常、ビタミン D 減少、ビタミン E 欠乏、ビタミン E 異常、ビタミン E 減少、ビタミン K 欠乏、ビタミン K 異常、ビタミン K 減少、国際標準比増加及び国際標準比異常に該当する事象

### 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとし、承認して差し支えないと判断する。また、本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は 10 年と判断する。

#### [効能又は効果]

次の疾患における胆汁うっ滞に伴うそう痒

○アラジール症候群

○進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

#### [用法及び用量]

〈アラジール症候群〉

通常、マラリキシバット塩化物として、 $200 \mu\text{g/kg}$  を 1 日 1 回食前に経口投与する。1 週間後、 $400 \mu\text{g/kg}$  1 日 1 回に増量する。

〈進行性家族性肝内胆汁うっ滞症〉

通常、マラリキシバット塩化物として、 $300 \mu\text{g/kg}$  を 1 日 1 回食前に経口投与する。1 週間後、1 回  $300 \mu\text{g/kg}$  1 日 2 回に増量する。さらに、1 週間後、1 回  $600 \mu\text{g/kg}$  1 日 2 回に増量する。

#### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALGS	Alagille syndrome	アラジール症候群
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration versus time curve	血中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-last</sub>	AUC from time zero to the last measurable time	投与開始時から最終測定可能時点までの AUC
AUC <sub>0-t</sub>	AUC from time zero to 't' (where t = the time of detection)	投与開始時から測定時点 (t) までの AUC
AUC <sub>inf</sub>	AUC from time zero to infinity	投与開始時から投与後無限大時間までの AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BID	bis in die	1 日 2 回
BHK 細胞	Baby hamster kidney cell	ベビーハムスター腎臓線維芽細胞
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
7 $\alpha$ C4	7alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one	7 $\alpha$ -ヒドロキシ-4-コレステレン-3-オン
Caco-2 細胞	—	ヒト結腸がん由来細胞
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
C <sub>max</sub>	Maximum concentration	最高全血中濃度
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
ED <sub>50</sub>	Effective dose for 50% of the animals	50% 有効量
fBA	Fecal bile acid	糞便中胆汁酸
FIC1 蛋白	Familial intrahepatic cholestasis 1 protein	—
FOB	Functional observational battery	機能観察総合評価法
f <sub>u,gut</sub>	Fraction unbound in gut	消化管上皮細胞における非結合型分率
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GGT	Gamma-glutamyl transpeptidase	$\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cell line 293	ヒト胎児腎細胞由来細胞株 293
hERG	Human ether-à-go-go-related gene	ヒト急速活性型遅延整流性カリウムイオンチャンネル遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IBAT	Ileal bile acid transporter	回腸胆汁酸トランスポーター
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration	50% 阻害濃度
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ItchRO	Itch reported outcome	—
ITT	Intent-to-treat	—
K <sub>I</sub>	Inhibitor concentration at 50% of maximum inhibition rate	最大不活性化速度の 50% の速度をもたらす阻害剤の濃度

$K_i$	Inhibition constant	阻害定数
LC-MS	Liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
LOCF	Last observation carried forward	最終観測値による補完法
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MDCK 細胞	Mardin-Darby canine kidney cells	イヌ腎臓尿管上皮由来細胞
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA PT	MedDRA preferred term	MedDRA 基本語
MITT	Modified intent-to-treat	—
MRP2	Multidrug resistance protein 2	—
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures	—
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト種
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OC	Observed cases	実観測値による解析
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OCTN	Organic cation/carnitine transporter	有機カチオン/カルニチントランスポーター
$P_{app}$	Apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
pBDL	Partial bile duct ligation	胆管部分結紮
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PEPT1	Peptide transporter 1	ペプチドトランスポーター1
PFIC	Progressive familial intrahepatic cholestasis	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
pKa	Acid dissociation constant	酸解離定数
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
QD	quaque die	1日1回
QOL	Quality of life	生活の質
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法による補正 QT 間隔
RH	Relative humidity	相対湿度
RWD	Randomized withdrawal	無作為化治療中止
sBA	Serum bile acid	血清胆汁酸
SD	Sprague dawley	—
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
$t_{max}$	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
UV-VIS	Ultraviolet-visible	紫外可視吸光光度計
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬	—	マラリキシバット塩化物