リブマーリ内用液 10 mg/mL

に関する資料

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

武田薬品工業株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1.5.1 起原又は発見の経緯 2
1.5.2 TAK-625 の開発の科学的背景・根拠 2
1.5.2.1 アラジール症候群の臨床的・病態生理学的側面 2
1.5.2.1.1 アラジール症候群の病態・疫学 2
1.5.2.1.2 アラジール症候群の治療 3
1.5.2.2 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の臨床的・病態生理学的側面 3
1.5.2.2.1 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の病態・疫学 3
1.5.2.2.2 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の治療 4
1.5.2.3 TAK-625 の開発意義 5
1.5.3 開発の経緯 6
1.5.3.1 品質 6
1.5.3.2 非臨床試験 6
1.5.3.2.1 薬理試験 6
1.5.3.2.2 薬物動態試験 6
1.5.3.2.3 毒性試験 7
1.5.3.3 臨床試験 7
1.5.3.3.1 臨床開発計画 7
1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量 18
1.5.5 治験相談等の経緯 18
1.5.6 本剤の特徴及び有用性 18
1.5.7 参考文献 19

表

表 1.5.3-1 開発の経緯 13
表 1.5.4-1 効能又は効果、用法及び用量 18

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

Maralixibat chloride（開発コード：TAK-625、以下、TAK-625）は、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）の阻害剤であり、米国の G.D. Seale & Co.社によって創製された。TAK-625 は、腸管からの胆汁酸吸収を阻害することで腸肝循環を軽減し、それにより糞便中胆汁酸（fBA）の排泄を増強し、血清胆汁酸（sBA）を低下させることから、希少な胆汁うっ滞性肝疾患であるアラジール症候群（ALGS）及び進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）に対する新規作用機序の治療薬として期待されている。

1.5.2 TAK-625 の開発の科学的背景・根拠

1.5.2.1 アラジール症候群の臨床的・病態生理学的側面

1.5.2.1.1 アラジール症候群の病態・疫学

ALGS は、JAG1 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、心血管奇形や椎体異常、眼球異常、特徴的顔貌などの肝外症状を伴うことも特徴的である[1]。国内では 2015 年 7 月に指定難病とされている。

ALGS は非常に希少な疾患であり、その発症頻度は、海外では出生 3 万から 7 万人に 1 人とされ[2]、日本の全国調査では国内患者数は 200～300 人程度と推測されている[1]。また、ALGS は小児慢性特定疾病の対象疾患となっているが、小児慢性特定疾患治療研究事業への新規登録症例数は年間 10 例前後のみである[3]。

詳細な病態はいまだ不明であり、症状も日常生活に支障のない軽症例から肝移植を必要とする重症例まで幅があるが、最も頻度が高い肝胆道系の異常は約 95%の患者に認められる[4]。乳児期早期の黄疸が診断の契機となる患者が多く、約 1/3 の患者は 1 歳を超えても胆汁うっ滞が持続し[1]、胆汁うっ滞に伴う激しい皮膚そう痒感は、患者及びその介護者ともに夜間の不眠や quality of life（QOL）の低下につながり、患者の成長障害の原因ともなる[2][5]。また、次項に示すように、有効な内科的治療は確立されておらず、肝移植を要する又は死亡する患者が多く、自己肝で成人に達する患者は 24%～41%程度とされる[6][7]。

診断基準について、国内では海外と同様に病理所見で肝内胆管の減少に加えて、5 つの主要な症候（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 項目以上で ALGS と診断されるが、近年、上記の臨床症状の基準を満たさない場合においては、遺伝子検査又は家族歴が診断の一助となっている[1]。

なお、ALGS 患者の自然歴については、33 ヵ国（うち、アジアからは日本、中国、韓国、インド、マレーシアが参加）が疾患のデータベース構築を目的とした The Global ALagille Alliance (GALA) Study に参加し、自然歴が収集されている[8]。国内では 2021 年 2 月より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：CIRCLe）[9]の運用が開始されており、2024 年 10 月時点で 250 例を超える胆汁うっ滞性肝疾患患者が登録され、ALGS 患者を含む胆汁うっ滞性肝疾患の実態把握が進められている。

1.5.2.1.2 アラジール症候群の治療

米国及び欧州では、ALGS に対する内科的治療として、ウルソデオキシコール酸、胆汁酸吸着剤、リファンピン、オピオイド拮抗薬、抗ヒスタミン剤の処方に加えて、高カロリー食及び脂溶性ビタミンの補充等が行われているが、いずれも適応外使用であり、十分な効果が確認されているわけではない[6]。米国及び欧州において、2021 年及び 2022 年に TAK-625 が ALGS の胆汁うっ滞性のそう痒に対する初の治療薬として承認され、米国では 2023 年に TAK-625 と同じ作用機序の IBAT 阻害剤である odevixibat も承認を取得している。外科的治療としては、部分的胆汁外瘻術（PEBD）のような胆汁分流術（SBD）と肝移植が挙げられる。PEBD は、胆汁の大半を外瘻から排泄させ、胆汁酸の腸肝循環を遮断することにより、胆汁酸による肝臓へのダメージや痒みを軽減させることが報告されているが[10]、周術期合併症のリスクに加え、永久ストーマが必要になるなどの問題がある[6]。TAK-625 は PEBD と同様に胆汁酸の体外への排泄を促して再吸収を抑制する機序により sBA が下がるため、そう痒の改善に加え、長期的には肝臓へのダメージの軽減が期待される。肝移植は、肝不全の進行や痒みによる QOL 低下等から 18 歳までには 60%の患者で要すると報告されている[6][7]。

国内でも、治療方針は欧米と同様で、通常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に加え、そう痒に対して抗ヒスタミン剤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[5]。肝移植後の 10 年生存率は国内では 80%以上と比較的良好であるものの[1]、生体肝移植が多いためドナーとなる両親が保因者である可能性や、心血管奇形の合併により移植禁忌となる患者も存在するといった理由から、その適応には慎重な判断が必要とされる[11]。また、SBD は術後の癒着等が肝移植時の合併症の原因になることや、永久ストーマによる QOL の低下等から国内ではあまり選択されていない実態がある。

1.5.2.2 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の臨床的・病態生理学的側面

1.5.2.2.1 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の病態・疫学

PFIC は、常染色体潜性遺伝形式をとる難治性の疾患であり、国内では 2021 年 10 月に指定難病とされている。

PFIC は非常に希少な疾患であり、その正確な発現頻度は不明であるが、海外では出生 5 万から 10 万人に 1 人と推定されている[12]。国内では、本疾患は小児慢性特定疾病の対象疾患となっているが、小児慢性特定疾患治療研究事業への新規登録症例数は年間 2～8 例のみである[3]。PFIC の分類として、難病情報センターでは PFIC1～5 型に加えて、その他の型（MYO5B）[1]が報告されている[13]。また、Online Mendelian Inheritance in Man®では、PFIC13 型までが報告されている[14]。国内では、1 型及び 2 型が多くを占め、3 型以降は 1 型や 2 型と比べて極めてまれであるが、以下に記載する PFIC1 及び PFIC2 と同様に胆汁うっ滞をきたし、sBA が高値となる。

[1] MYO5B遺伝子変異はTAK-625の国内外試験開始時にはPFIC6型とされていたが[12]、現在はPFIC10型とされている[14]。本CTDではMYO5B遺伝子変異によるPFIC型は「PFIC6」と記載する。

PFIC1 は、フリッパーゼ（FIC1）タンパクをコードする ATP8B1 の遺伝子変異によって発症する。FIC1 タンパクの異常により、肝細胞や小腸上皮細胞において胆汁酸代謝にかかわる核内受容体 farnesoid X receptor（FXR）の発現が低下し、肝での FXR の低下により、肝細胞の毛細胆管膜に発現する胆汁酸トランスポーターである胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）の発現低下が引き起こされるために、胆汁うっ滞を生じると考えられている。FIC1 タンパクが他臓器に発現していることから、胆汁うっ滞に加えて下痢、膵炎、難聴といった肝外症状をきたすこともある[12]。

PFIC2 は、BSEP をコードする ABCB11 の遺伝子変異によって発症する。BSEP の異常により、肝細胞から胆管内に胆汁酸を分泌できないために胆汁酸が蓄積し、巨細胞性肝炎や胆汁うっ滞をきたす。PFIC1 とは異なり、肝細胞のみに発現するため肝外症状をきたすことはないが、肝不全への進行が非常に早く、早期から肝硬変像を呈し[12]、海外では、PFIC2 の自己肝生存率は 18 歳までで 32%とされ[15]、若年のうちに肝細胞癌を発症する症例も報告されている[12]。また、BSEP の機能喪失の程度によって重症度に違いがあり、機能低下型の non-truncating PFIC2（nt-PFIC2：BSEP-1 及び BSEP-2）に比較し、機能喪失型の truncating PFIC2（t-PFIC2：BSEP-3）では更に予後が悪いことが海外で報告されている[15]。PFIC1 及び PFIC2 ともに乳児期から遷延性黄疸として発症し、激しいそう痒やそれに伴う睡眠障害、成長障害を呈し、いずれは肝不全へと進行する[5][12][16]。

本疾患の明確な診断基準は国内外のいずれにも存在しないが、肝臓超音波検査や胆道造影、肝生検、遺伝子検査等から総合的に判断される[16]。

なお、PFIC の自然歴は、海外では疾患のデータベースを構築することを目的として、48 の医療機関が PFIC のレジストリである NAtural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion（NAPPED）に参加し、自然歴が収集されている（本レジストリには、アジア人のデータも含まれるが、日本は不参加である）[15]。国内では現在、まとまった報告はないが、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（CIRCLe）[9]の運用が開始されており、ALGS 患者と同様、PFIC 患者についても実態把握が進められている。

1.5.2.2.2 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の治療

米国及び欧州では、PFIC に対する内科的治療として、ウルソデオキシコール酸、胆汁酸吸着剤、リファンピン、オピオイド拮抗薬、抗ヒスタミン剤の処方に加えて、高カロリー食や脂溶性ビタミンの補充等が行われているが、いずれも適応外使用であり、十分な効果が確認されているわけではない[6]。2021 年に米国及び欧州では TAK-625 と同じ作用機序の IBAT 阻害剤である odevixibat が PFIC に対する初の治療薬として承認されており、2024 年には TAK-625 も米国及び欧州で承認された。外科的治療としては、PEBD のような SBD と肝移植が挙げられる。PEBD は、胆汁の大半を外瘻から排泄させ、胆汁酸の腸肝循環を遮断することにより、胆汁酸による肝臓へのダメージや痒みを軽減させることが報告されているが[10]、周術期合併症のリスクに加え、永久ストーマが必要になるなどの問題がある[6]。

国内でも、治療方針は欧米と同様で、通常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に加え、そう痒に対して抗ヒスタミン剤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[5]。また、近年ではフェニル酪酸ナト

リウムが BSEP の発現を増強させることから PFIC 治療につながることが期待され、国内で PFIC2 患者を対象として医師主導治験が行われた。内科的治療でそう痒や成長障害が改善されない又は肝不全が進行する場合には、海外と同様に外科的治療が検討される[12]。肝硬変まで進行した場合には肝移植が適応となるが、PFIC1 では腸管にも FIC1 が発現していることから、移植後に胆汁酸が腸管へ排泄されるようになると、難治性の脂肪性下痢を認めて成長障害の原因ともなり得る。一方、PFIC2 では BSEP が肝細胞のみに発現していることから肝移植後の予後は概ね良好であるが、移植後に BSEP に対する自己抗体が出現して胆汁うっ滞が再燃する症例が報告されており、免疫抑制剤の減量が困難であるといった問題がある[11]。また、SBD は術後の癒着等が肝移植時の合併症の原因になることや、永久ストーマによる QOL の低下等から国内ではあまり選択されていない実態がある。海外のデータからは、SBD 後の sBA が自己肝生存率のバイオマーカーになり、SBD を受けた nt-PFIC2 患者のうち、術後に sBA が下がった患者では痒みの軽減に加え、有意に自己肝生存率が上がったとの報告がある[15]。TAK-625 は SBD と同様に胆汁酸の体外への排泄を促して再吸収を抑制する機序により sBA が下がるため、痒みの軽減に加え、長期的には自己肝生存率の上昇も期待される。

1.5.2.3 TAK-625 の開発意義

ALGS 及び PFIC に対して、国内では現時点で有効な内科的治療がなく、外科的治療は侵襲性が高い。そのため、侵襲性の低い薬物治療には高いアンメットニーズが存在する。IBAT は、回腸末端部の腸管上皮細胞の管腔側に発現して胆汁酸の腸肝循環（再吸収）に寄与する膜貫通型の胆汁酸トランスポーターであり、腸管腔内のみで作用する化合物は、全身曝露を伴わずにその胆汁酸輸送機能を薬理学的に遮断することができる。TAK-625 は IBAT の経口阻害剤であり、ALGS 及び PFIC を対象とした臨床試験が 2013 年から海外で実施されている。海外ピボタル試験である ALGS を対象とした LUM001-304 試験（以下、304 試験）及び PFIC を対象とした MRX-502 試験（以下、502 試験）等の臨床試験成績により、ALGS 及び PFIC の患者における TAK-625 の有効性及び安全性が示されており、既に米国では ALGS 及び PFIC に対する胆汁うっ滞性のそう痒の治療薬として、欧州では ALGS に対する胆汁うっ滞性のそう痒の治療薬、並びに PFIC の治療薬としてそれぞれ承認されている。また、長期的に TAK-625 を投与する意義として、ALGS では最長 6 年までのフォローアップで、国際共同レジストリ GALA に収集された自然歴と比較して、TAK-625 によりイベントフリーサバイバル（EFS）（イベントは肝移植、SBD、非代償性肝硬変又は死亡と設定）が有意に上昇したことが報告されている[17][18]。PFIC においても、LUM001-501 試験（以下、501 試験）に参加した PFIC2 患者の最長 5 年までの TAK-625 の投与により sBA が低下した患者は、sBA が低下しなかった患者に比べて自己肝生存率が有意に高かったことが報告されており[19]、ALGS 及び PFIC のいずれにおいても、長期的には肝不全への進行を妨げる効果が期待される。以上より、ALGS 及び PFIC を適応症として承認された薬剤がない国内において、TAK-625 は有効かつ安全な新たな治療薬として医療上のアンメットニーズを満たす有用な治療選択肢となることが期待される。

1.5.3 開発の経緯

1.5.3.1 品質

TAK-625 内用液（以下、本剤）の規格及び試験方法は、実測値、物理化学的性質、安定性試験の成績及びロット分析結果並びに「新医薬品の規格及び試験方法の設定」（平成 13 年 5 月 1 日付 医薬審発第 568 号）、「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインについて」（平成 9 年 6 月 23 日付　薬審第 539 号、平成 15 年 6 月 24 日付　医薬審発第 0624001 号　一部改定、平成 18 年 7 月 3 日付　薬食審査発第 0703004 号　一部改定）及び「医薬品の元素不純物ガイドラインについて」（平成 27 年 9 月 30 日付　薬食審査発 0930 第 4 号、令和 2 年 6 月 26 日付　薬生薬審発 0626 第 1 号　一部改正、令和 5 年 1 月 20 日付　薬生薬審発 0120 第 1 号　一部改正）に基づき設定した。なお、設定した試験方法については、分析バリデーションを実施し、採用した規格及び試験方法が妥当であることを確認した。また、試験方法は特に規定しない場合は日本薬局方の通則、製剤総則及び一般試験法に準拠した。

本剤の安定性試験は新有効成分含有医薬品の「安定性試験ガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」（平成 9 年 5 月 28 日付 薬審第 422 号）に基づき実施した。長期保存試験のデータを用いて、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号）に基づき、線形回帰分析を行った結果、少なくとも 30 箇月間、規格に適合すると推定された。

以上の結果より、本剤の有効期間は室温で 30 箇月とした。

1.5.3.2 非臨床試験

1.5.3.2.1 薬理試験

薬理試験の結果から、TAK-625 は非常に強力かつ選択的な IBAT 阻害剤であり、経口投与後に胆汁酸の腸肝循環を阻害することで fBA 排泄量を増加させ、sBA 濃度を低下させることが示された。また、安全性薬理試験の結果、安全性上の懸念は特定されなかった。

1.5.3.2.2 薬物動態試験

非臨床薬物動態試験において、TAK-625 は非常に低い膜透過性を有し、経口投与後の吸収が極めて少なく、かつ、in vivo で代謝的に安定であり、投与された TAK-625 のほとんどが未変化体として糞便中に排泄されることが示された。これらの薬物特性は、TAK-625 をヒトに経口投与後の血漿中濃度及びマスバランス試験でも確認されており、TAK-625 がヒトにおいても経口投与後の吸収が極めて少なく、代謝的に安定で、投与された TAK-625 のほとんどが糞便中に排泄されることと一致している。

TAK-625 の吸収が極めて低いことを考慮すると、併用される薬剤との全身循環を介した薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。また、TAK-625 により in vitro において阻害されたチトクローム P450（CYP）及び薬物トランスポーターのうち、消化管に発現することが知られている organic anion transporting polypeptide（OATP）2B1 と CYP3A4 についても、OATP2B1 については、IBAT に対する 50%阻害濃度（IC_{50}）よりもその阻害作用が非常に低いことから、また、CYP3A4 については、生理学的薬物速度論的モデル解析の結果から、いずれも相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。

1.5.3.2.3 毒性試験

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験における主な毒性所見は、凝固時間の延長（ラット）及び嘔吐（イヌ）であった。これらの毒性所見は、ヒトの治療用量を超えると予想される高用量で発現することから、ヒトに対する重大な有害事象を示唆する所見ではないと考えられる。臨床試験において嘔吐及び凝固時間の延長に関連する重大な事象は認められていない。凝固時間の延長は、ラットを用いた一部の試験のみで認められ、げっ歯類に特異的な作用である可能性が示唆された。また、イヌは特に嘔吐を起こしやすいことが知られており、嘔吐のヒトへの外挿性は低いと考えられる。

1.5.3.2.3.1 毒性試験で確立された安全域

反復投与毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及び幼若動物試験の結果から、体表面積換算に基づくヒト等価用量（HED）及び全身曝露を基に安全域（MOS）を算出したところ、十分な MOS が確保された（詳細は 2.4.5.1 参照）。

1.5.3.3 臨床試験

1.5.3.3.1 臨床開発計画

TAK-625 は米国の G.D. Seale & Co.社によって創製され、脂質低下薬として臨床開発が開始された。その後、Lumena Pharmaceuticals, Inc.及び Shire Human Genetic Therapies, Inc.により、胆汁うっ滞性疾患の治療薬としての開発が開始された。また、2018 年 12 月、TAK-625 の開発所有権が Mirum Pharmaceuticals, Inc.に譲渡され、ALGS 及び PFIC 並びに胆道閉鎖症を対象に TAK-625 の開発を継続した。

TAK-625 は、Mirum 社が米国において ALGS 及び PFIC に対する胆汁うっ滞性のそう痒の治療薬として承認を取得した。また、TAK-625 は、欧州においても ALGS に対する胆汁うっ滞性のそう痒の治療薬、並びに PFIC の治療薬として承認を取得した。

1.5.3.3.1.1 海外臨床開発

海外において、胆汁うっ滞を有する ALGS 患者を対象に、まず、プラセボ対照の無作為化二重盲検試験として LUM001-301 試験（以下、301 試験）及び LUM001-302 試験（以下、302 試験）を実施した。301 試験及び 302 試験では、1～18 歳の ALGS 患者に 70～280 µg/kg の用量範囲で 1 日 1 回（QD）TAK-625 を投与し、そう痒の改善、sBA の低下及び QOL の改善がみられたことから、これら試験の患者集団ではそう痒の改善が TAK-625 の臨床的に重要な治療上のベネフィットとなることが示唆された。次に、そう痒の更なる改善の評価を目的に、試験中の一部期間にプラセボ対照の無作為化治験薬休薬期を設定した二重盲検及び長期非盲検試験である 304 試験を実施し、より高用量の 400 µg/kg QD を検討した。その結果、高い有効性及び 5 年を超える治療効果の持続が認められた。

PFIC に対しては、まず、第 2 相非盲検非対照試験として 501 試験を実施した。501 試験の中間解析結果から、TAK-625 280 µg/kg QD 投与により、PFIC2 サブタイプの患者で臨床的に有意な改善が認められ、sBA の大きな低下、Itch Reported Outcome (Observer)〔ItchRO（Obs）〕スコアの減少、並びに総ビリルビン及び ALT のベースライン時高値の患者における正常化がみられた。また、1 日 2 回（BID）投与により更に高い反応が得られた患者もみられた。この

501 試験の結果に基づき 502 試験を実施し、より高用量の 600 μg/kg BID までの用量を検討した。その結果、PFIC 患者において臨床的に意味のある、かつ統計学的に有意なそう痒の改善と sBA の低下が認められ、502 試験からの長期継続投与試験として MRX-503 試験（以下、503 試験）を実施している。

ALGS 及び PFIC を対象とした複数の先行試験の被験者を登録する長期継続投与試験として MRX-800 試験が実施中であり、さらに、上記の海外試験はいずれも 1 歳以上の ALGS 及び PFIC 患者が対象となっていたことから、1 歳未満の ALGS 及び PFIC 患者を対象として MRX-801 試験（以下、801 試験）が開始され、実施中である。

以下に、本臨床データパッケージの評価資料である ALGS を対象とした 304 試験、並びに PFIC を対象とした 502 試験の結果の概要を記載した。

（1）ALGS を対象とした海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-304 試験）

304 試験は、ALGS 患者を対象とした、TAK-625 の安全性及び有効性を評価する多施設共同、プラセボ対照の無作為化治験薬休薬期二重盲検及び長期非盲検第 2 相試験である。本試験の対象は、1 歳から 18 歳の ALGS 患者で胆汁うっ滞を認める者とした。本試験は、18 週間の非盲検導入期（open-label phase：OL 期）、4 週間の二重盲検、プラセボ対照の無作為化治験薬休薬期（randomized withdrawal phase：RWD 期）、400 μg/kg/day までの用量での 26 週間の維持投与期（after randomized withdrawal phase：ARW 期）及び任意の長期追跡調査期（long-term extension phase : LTE 期）2 期で構成された。TAK-625 の用量は最大 400 μg/kg/day 又は最大 20 mg/day〔LTE 期の 2 期目は最大 800 μg/kg/day（400 μg/kg BID）〕であった。

主要評価項目は、modified intent-to-treat（MITT）Set（本試験に登録され、治験薬を 18 週間投与された、Week 12 又は Week 18 の時点で sBA がベースラインから 50%以上低下したすべての被験者）における RWD 期の Week 18 から Week 22 までの sBA の変化量であった。当該変化量を共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した結果、RWD プラセボ群では統計学的に有意な sBA の上昇（悪化）が示され〔最小二乗（LS）平均値（SE）:95.55（30.488）μmol/L、p=0.0086〕、一方、RWD TAK-625 群では顕著な変化は認められておらず〔LS 平均値（SE）：-21.73（43.125）μmol/L、p=0.6234〕、両群間に統計学的有意差が認められた〔-117.28（52.828）μmol/L、p=0.0464〕。また、intent-to-treat（ITT）Set（本試験に登録され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者）における sBA のベースラインから Week 18 までの変化量の平均値（SD）は-87.73（119.979）μmol/L であり、TAK-625 投与による統計学的有意な低下が示された（p=0.0005）。

そう痒に対する有効性の評価では、ITT Set における RWD 期の Week 18 から Week 22 までの ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの変化量（副次評価項目）を ANCOVA モデルを用いて解析した。その結果、RWD プラセボ群では統計学的に有意なスコアの増加（悪化）が示され〔LS 平均値（SE）：1.700（0.2031）、p<0.0001〕、一方、RWD TAK-625 群では顕著な変化は認められておらず〔LS 平均値（SE）：0.217（0.2345）、p=0.3639〕、両群間に統計学的有意差が認められた〔-1.483（0.3103）、p<0.0001〕。また、ITT Set 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 Week 18 までの変化量（副次評価項目）の平均値（SD）は-1.704（0.9114）であり、TAK-625 投与による統計学的有意な減少が示された（p<0.0001）。

安全性について、有害事象は試験期間全体（RWD プラセボ群のプラセボ投与期間は除く）で安全性データの解析対象集団全例〔31 例（100%）〕に認められ、発現頻度が 20%以上であった有害事象は、腹痛（58.1%）、下痢（54.8%）、嘔吐及び発熱（各 51.6%）、上咽頭炎及び咳嗽（各 41.9%）、上気道感染及び頭痛（各 29.0%）、耳感染及びウイルス感染（各 25.8%）、胃腸炎及び口腔咽頭痛（各 22.6%）であった。有害事象の程度は、ほとんどが Grade 1 又は 2 であった。重篤な有害事象は、試験期間全体（RWD プラセボ群のプラセボ投与期間は除く）で 13 例（41.9%）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た。なお、死亡に至った有害事象は、試験期間を通してみられなかった。

（2）PFIC を対象とした海外第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験（MRX-502 試験）

502 試験は、PFIC 患者を対象とした、TAK-625 の有効性及び安全性を評価する多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検第 3 相試験である。本試験の対象は、ベースライン時に 1 歳以上 18 歳未満の PFIC 患者で胆汁うっ滞を認める者とした。本試験は、スクリーニング期（最長 6 週間）、用量漸増期（4～6 週間）、維持投与期（20～22 週間）、及び安全性追跡調査期（7 日間。治験薬を投与中止した被験者及び継続投与試験である 503 試験に移行しない被験者を対象）で構成された。TAK-625 の用量は、最大 600 μg/kg BID であった。

主要評価項目は、ITT Set（治験薬に割付けられたすべての被験者）における主要コホート（nt-PFIC2 被験者 31 例：TAK-625 群 14 例、プラセボ群 17 例）のベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量であった。反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した当該変化量の LS 平均値（95% CI）は、プラセボ群〔-0.628（-1.136、-0.121）〕と比較して TAK-625 群〔-1.718（-2.272、-1.163）〕で低値（改善）であり、両群間に統計学的有意差が認められた〔-1.089（-1.845、-0.334）、p=0.0063〕。ITT Set における PFIC コホート（PFIC1、nt-PFIC2、PFIC3、PFIC4、PFIC6 被験者 64 例：TAK-625 群 33 例、プラセボ群 31 例）のベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量（副次評価項目）についても、主要評価項目と同様の解析を行った。その結果、当該変化量の LS 平均値（95% CI）は、プラセボ群〔-0.610（-1.000、-0.221）〕と比較して TAK-625 群〔-1.811（-2.178、-1.444）〕で低値（改善）であり、両群間に統計学的有意差が認められた〔-1.200（-1.727、-0.674）、p<0.0001〕。

sBA に対する有効性の評価では、ITT Set における主要コホートのベースラインから Week 26 までの sBA の変化量（探索的評価項目）を MMRM を用いて解析した。その結果、当該変化量の LS 平均値（95% CI）は、プラセボ群〔18.546（-53.219、90.312）μmol/L〕と比較して TAK-625 群〔-164.638（-248.894、-80.381）μmol/L〕低値（改善）であり、両群間に統計学的有意差が認められた〔-183.184（-293.902、-72.467）μmol/L、p=0.0022〕。PFIC コホートのベースラインから Week 26 までの sBA の変化量（探索的評価項目）についても同様の傾向が示され、当該変化量の LS 平均値（95% CI）は、プラセボ群〔5.802（-40.706、52.310）μmol/L〕と比較して TAK-625 群〔-149.678（-193.810、-105.546）μmol/L〕低値（改善）であり、両群間に統計学的有意差が認められた〔-155.480（-217.849、-93.110）μmol/L、p<0.0001）〕。

安全性について、有害事象は TAK-625 群 47 例（100%）及びプラセボ群 43 例（93.5%）に認められた。TAK-625 群で多く報告された有害事象は、下痢（57.4%）、発熱（36.2%）及び

腹痛（21.3%）であった。なお、下痢及び発熱については、プラセボ群でも 10%以上の被験者に認められた（19.6%及び 28.3%）。有害事象の程度は、ほとんどが軽度又は中等度と判定された。重篤な有害事象は TAK-625 群 5 例（10.6%）及びプラセボ群 3 例（6.5%）でみられ、発現頻度は同程度であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象は TAK-625 群の 1 例に認められた血中ビリルビン増加のみであり、また、この事象についても転帰は回復であった。死亡に至った有害事象は、試験期間を通してみられなかった。

1.5.3.3.1.2 国内臨床開発

国内では、ALGS 及び PFIC について、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）との治験相談（[redacted]相談：受付番号 [redacted]、[redacted]）を行い、2023 年 1 月からそれぞれ第 3 相非盲検非対照試験（ALGS：TAK-625-3001 試験、PFIC：TAK-625-3002 試験）を開始した。

TAK-625-3001 試験（以下、3001 試験）及び TAK-625-3002 試験（以下、3002 試験）において、日本人患者に対する TAK-625 の有効性は海外ピボタル試験（ALGS：304 試験、PFIC：502 試験）と類似していること、また、安全性上の大きな問題がみられなかったことから、本申請に至った。

以下に、ALGS を対象とした 3001 試験及び PFIC を対象とした 3002 試験の結果の概要を記載した。

（1）ALGS を対象とした国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3001 試験）

3001 試験は、日本人 ALGS 患者を対象とした、TAK-625 の有効性及び安全性を検討する多施設共同、非対照、非盲検第 3 相試験である。本試験の対象は、試験開始時は同意取得時に体重が 5.0 kg 以上、1 歳以上の日本人 ALGS 患者で胆汁うっ滞を認める者としたが、後に 801 試験の結果を踏まえて体重は 3.0 kg 以上、月齢は 1 ヵ月齢以上まで拡大した。本試験は、スクリーニング期（治験薬投与前 6 週間以内）、2 週間の用量漸増期、46 週間の維持投与期、及び追跡調査期で構成され、TAK-625 の用量は最大 400 μg/kg/day であった。

主要評価項目である ITT Set（治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者）における Week 18 から Week 22 までの sBA の変化量の平均値（95% CI）は、被験者全体（7 例）及び 1 歳以上の被験者（6 例）でそれぞれ 17.643（-31.6389、66.9246）μmol/L 及び-1.883（-16.8960、13.1293）μmol/L であった（以下同順）。また、ITT Set における sBA のベースラインから Week 18 までの変化量（重要な副次評価項目）の平均値（95% CI）は、8.300（-37.4110、54.0110）μmol/L 及び-8.950（-30.7605、12.8605）μmol/L であった。ITT Set における sBA のベースラインから各規定来院までの変化量（探索的評価項目）の平均値（95% CI）は、Week 22 で 25.943（-66.7639、118.6496）μmol/L 及び-10.833（-38.5359、16.8692）μmol/L、Week 48 で 2.643（-29.6655、34.9512）μmol/L 及び-5.233（-37.4658、26.9991）μmol/L であった。

そう痒に対する有効性について、ITT Set における Week 18 から Week 22 までの ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの変化量（重要な副次評価項目）の平均値（95% CI）は、-0.280（-0.6769、0.1163）及び-0.303（-0.7912、0.1848）であった。また、ITT Set 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 Week 18 までの変化量（重要な副次評価項目）の平

均値（95% CI）は、-1.327（-2.1071、-0.5460）及び-1.595（-2.1182、-1.0723）であった。ITT Set 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各規定来院までの変化量（探索的評価項目）の平均値（95% CI）は、Week 22 で-1.607（-2.4057、-0.8079）及び-1.898（-2.3450、-1.4518）、Week 48 で-1.539（-2.6715、-0.4061）及び-1.986（-2.3523、-1.6191）であった。

安全性（Week 48 までの中間解析時）について、有害事象は 7 例全例（100%）に認められ、多く報告された有害事象は、上気道感染 3 例（42.9%）、並びにインフルエンザ、上気道の炎症及びおむつ皮膚炎各 2 例（28.6%）であり、他の事象はそれぞれ 1 例（14.3%）でのみ発現した。有害事象の程度は、いずれも軽度又は中等度と判定され、高度の事象は認められなかった。重篤な有害事象は、1 例（14.3%）に体重増加不良 2 件及び栄養障害 2 件が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。なお、死亡に至った有害事象は、試験期間を通してみられなかった。

（2）PFIC を対象とした国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3002 試験）

3002 試験は、日本人 PFIC 患者を対象とした、TAK-625 の有効性及び安全性を検討する多施設共同、非対照、非盲検第 3 相試験である。本試験の対象は、試験開始時は同意取得時に体重が 5.0 kg 以上、1 歳以上の日本人 PFIC 患者で胆汁うっ滞を認める者としたが、後に 801 試験の結果を踏まえて体重は 3.0 kg 以上、月齢は 1 ヵ月齢以上まで拡大した。本試験は、スクリーニング期（治験薬投与前 6 週間以内）、4 週間（最長 6 週間）の用量漸増期、44 週間の維持投与期、及び追跡調査期で構成され、TAK-625 の用量は最大 600 μg/kg BID であった。

主要評価項目である ITT Set（治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者）におけるベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量の平均値（95% CI）は、主要コホート（nt-PFIC2 被験者 3 例）及び全コホート（nt-PFIC2 被験者 3 例、PFIC1 被験者 2 例）でそれぞれ-1.514（-3.6541、0.6255）及び-0.989（-2.1838、0.2048）であった（以下同順）。また、ITT Set 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各規定来院までの変化量（探索的評価項目）の平均値（95% CI）は、Week 26 で-1.485（-3.9435、0.9733）及び-0.851（-2.2376、0.5355）、Week 48 で-1.876（-4.5894、0.8373）及び-1.281（-2.7233、0.1614）であった。ITT Set におけるベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量（重要な副次評価項目）の平均値（95% CI）は、-0.740（-4.8063、3.3254）及び-0.738（-1.4256、-0.0503）であった。なお、本発現頻度スコアの評価においては、電子日誌の仕様により、ItchRO（Obs）の重症度スコアが 0 の場合は、発現頻度スコアが入力できなかった（欠測となった）ことがデータ固定後に判明した。

sBA に対する有効性について、ITT Set におけるベースラインから Week 26 までの変化量（重要な副次評価項目）の平均値（95% CI）は、-149.900（-561.4008、261.6008）μmol/L 及び-97.240（-268.3678、73.8878）μmol/L であった。ITT Set における sBA のベースラインから Week 48 までの変化量（探索的評価項目）の平均値（95% CI）は、-254.033（-909.1834、401.1167）μmol/L 及び-193.660（-448.9773、61.6573）μmol/L であった。

安全性（Week 48 までの中間解析時）について、有害事象は 5 例全例（100%）に認められ、多く報告された有害事象は上気道感染 4 例（80.0%）、COVID-19 3 例（60.0%）及び皮膚炎 2

例（40.0%）であり、他の事象はそれぞれ 1 例（20.0%）でのみ発現した。有害事象の程度は、いずれも軽度又は中等度と判定され、高度の事象は認められず、重篤な有害事象の発現もなかった。

開発の経緯を表 1.5.3-1 に示した。

表 1.5.3-1　開発の経緯

[redacted]

試験項目		実施時期
品質	管理（又は規格及び試験方法）　原薬	20■年■月～20■年■月
	管理（又は規格及び試験方法）　製剤	20■年■月～20■年■月
	安定性試験（現在実施中）　原薬	20■年■月～
	安定性試験（現在実施中）　製剤	20■年■月～
薬理	効力を裏付ける試験	19■年～20■年■月
	副次的薬理試験	20■年■月～20■年■月
	安全性薬理試験	19■年■月～20■年■月
動態	薬物動態試験	19■年■月～20■年■月

表 1.5.3-1　開発の経緯（続き）

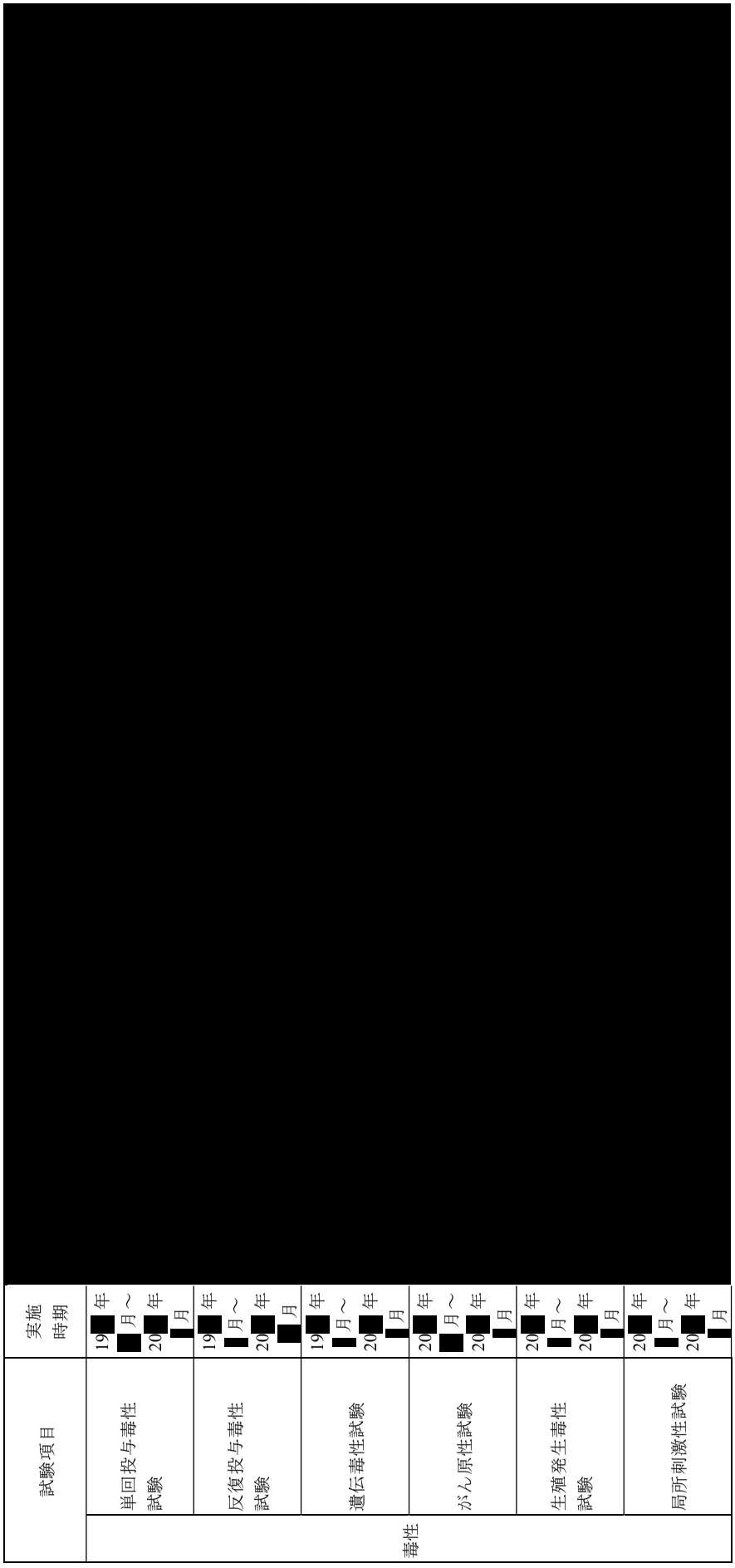


表 1.5.3-1　開発の経緯（続き）

治験相談又は臨床試験	資料区分	実施時期
[redacted]相談（ALGS、PFIC）	－	20[redacted]年[redacted]月
希少疾病用医薬品指定（ALGS、PFIC）	－	2022 年 12 月
健康成人		
海外第 1 相単回投与試験（NB4-02-06-002 試験）	参考	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
海外第 1 相マスバランス試験（NB4-02-06-004 試験）	参考	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
海外第 1 相反復投与試験（NB4-02-06-003 試験）	参考	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
海外第 1 相食事の影響試験（MRX-102 試験）	参考	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
海外第 1 相シンバスタチン、ロバスタチンとの薬物相互作用試験（NB4-01-06-019 試験）	参考	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
海外第 1 相アトルバスタチンとの薬物相互作用試験（NB4-02-06-020 試験）	参考	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
アラジール症候群（ALGS）		
国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3001 試験）	評価	2023 月 1 月～(2024 年 6 月時点で継続中)
海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-304 試験）	評価	2014 年 10 月～2020 年 5 月
海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-301 試験）	参考	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 1.5.3-1　開発の経緯（続き）

治験相談又は臨床試験	資料区分	実施時期	[redacted]
海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-302 試験）	参考	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月	
海外第 2 相長期投与試験（LUM001-303 試験）	参考	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月	
海外第 2 相長期投与試験（LUM001-305 試験）	参考	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月	
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）			
国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3002 試験）	評価	2023 月 1 月～(2024 年 6 月時点で継続中)	
海外第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験（MRX-502 試験）	評価	2019 年 7 月～2022 年 9 月	
海外第 3 相長期投与試験（MRX-503 試験）	参考	20[redacted] 年 [redacted] 月～(20[redacted] 年 [redacted] 月時点で継続中)	
海外第 2 相非盲検非対照試験（LUM001-501 試験）	参考	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月	
ALGS／PFIC 共通			
海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）	参考	20[redacted] 年 [redacted] 月～(20[redacted] 年 [redacted] 月時点で継続中)	
海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）	参考	20[redacted] 年 [redacted] 月～(20[redacted] 年 [redacted] 月時点で継続中)	

表 1.5.3-1　開発の経緯（続き）

治験相談又は臨床試験	資料区分	実施時期	[redacted]
その他			
過体重及び肥満男性を対象とした海外第 1 相薬力学評価試験（SHP625-101 試験）	参考	20[redacted] 年 [redacted] 月～ 20[redacted] 年 [redacted] 月	
青年期原発性高コレステロール血症患者を対象とした海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（NB4-02-06-014 試験）	参考	20[redacted] 年 [redacted] 月～ 20[redacted] 年 [redacted] 月	
成人原発性胆汁性胆管炎患者を対象とした海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-201 試験）	参考	20[redacted] 年 [redacted] 月～ 20[redacted] 年 [redacted] 月	
成人原発性硬化性胆管炎患者を対象とした海外第 2 相非盲検非対照試験（LUM001-401 試験）	参考	20[redacted] 年 [redacted] 月～ 20[redacted] 年 [redacted] 月	

ALGS：アラジール症候群、PFIC：進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量

品質、非臨床試験及び臨床試験により、本剤の有効性・安全性が確認されたことから、表 1.5.4-1 に示す効能又は効果、用法及び用量にて医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5.4-1　効能又は効果、用法及び用量

販売名	リブマーリ内用液 10mg/mL
申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
適応症（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。

1.5.5 治験相談等の経緯

本剤の開発に際し、以下の治験相談を行った。

（1）[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号[redacted]、[redacted]）
[redacted]を確認し、総合機構の合意を得た。また、[redacted]との助言を得た。
[redacted]についても相談を実施した。

（2）[redacted]相談[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号：[redacted]）
[redacted]との助言を得た。

（3）[redacted]相談[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号：[redacted]）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号：[redacted]）
[redacted]との助言を得た。

1.5.6 本剤の特徴及び有用性

TAK-625 は、ALGS 患者及び PFIC 患者を対象にした 304 試験及び 502 試験において、プラセボ群と比較して sBA 及びそう痒を統計学的に有意に改善することが示されており、その有効性が長期にわたって持続することが示唆された。また、801 試験により、1 歳未満の ALGS

患者及び PFIC 患者においても、同様の有効性が確認された。日本人 ALGS 患者及び PFIC 患者を対象とした 3001 試験及び 3002 試験において、それぞれ 304 試験及び 502 試験と類似した有効性の結果が得られており、TAK-625 は日本人患者においても有効性が示された。一方、主なリスクとしては、下痢及び腹痛の発現が考えられるが、添付文書等での注意喚起によりこれらのリスクは許容可能と考えられた。以上から、TAK-625 のベネフィット・リスクバランスは良好であると考える。

長期的な有効性及び安全性については、ALGS では最長 6 年までのフォローアップで TAK-625 によりそう痒や sBA が改善した症例では EFS（イベントは肝移植、SBD、非代償性肝硬変又は死亡）が改善し[17]、また、GALA に収集された自然歴に比べ、TAK-625 群で EFS が延長した[18]。PFIC では PFIC2 患者の最長 5 年までのフォローアップで、TAK-625 により sBA が低下した患者で自己肝生存率が改善した[19]ことが報告されており、長期的には肝不全の進行の抑制効果が期待される。

ALGS 及び PFIC は、胆汁うっ滞性そう痒が患者及びその介護者の夜間の不眠や QOL の低下、患者の成長障害を引き起こし、重篤な症例では肝不全へと進行し得る難治性の疾患である。現在、国内には承認された薬物治療はなく、選択可能な内科的治療でそう痒症や成長障害等のコントロールが十分改善されない場合は外科的治療が選択肢となるが、外科的治療は侵襲性が高く、術後の合併症や QOL 低下から、患者及びその介護者にとっては慎重な判断が必要となる。TAK-625 による内科的治療は外科的治療に比べ侵襲性が低く、長期的な有効性と忍容性が期待できることから、ALGS 患者及び PFIC 患者にとって、有効かつ安全な新たな治療薬として医療上のアンメットニーズを満たす有用な治療選択肢となることが期待される。

1.5.7 参考文献

[1] 今川和生、和田宏来、田川学、須磨﨑亮．指定難病最前線（Volume 74）アラジール症候群．新薬と臨牀．2018;67(12):1572-6.

[2] Kamath BM, Baker A, Houwen R, Todorova L, Kerkar N. Systematic Review: The Epidemiology, Natural History, and Burden of Alagille Syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;67(2):148-56.

[3] 須磨﨑亮．小児慢性特定疾患治療研究事業の登録データを用いた小児慢性消化器疾患の症例数に関する比較検討－アラジール症候群に着目して．平成 22 年度 分担研究報告書. 2011;177-82.

[4] 和田宏来、田川学、須磨﨑亮．【肝胆膵の指定難病を整理する】平成 27 年 7 月 1 日施行の指定難病 アラジール症候群．肝胆膵．2016;72(4):721-6.

[5] 窪田満．【胆汁うっ滞－診療の最先端】皮膚瘙痒症の病態と内科的・外科的療法．小児内科．2011;43(6):1073-6.

[6] Kamath BM, Stein P, Houwen RHJ, Verkade HJ. Potential of ileal bile acid transporter inhibition as a therapeutic target in Alagille syndrome and progressive familial intrahepatic cholestasis. Liver Int. 2020;40:1812-22.

[7] Vandriel SM, Liting L, She H, Wang JS, Czubkowski P, Jankowska I, et al. Clinical features and natural history of 1154 Alagille syndrome patients: results from the international multicenter GALA study group. J Hepatol. 2020;73:S554-5.

[8] The Global ALagille Alliance Study (The GALA Study). https://www.galastudy.com/.（添付なし）

[9] 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 (CIRCLe). 2024年10月10日閲覧．Available from: https://www.circle-registry.org/.（添付なし）

[10] Lemoine C, Superina R. Surgical diversion of enterohepatic circulation in pediatric cholestasis. Semin Pediatr Surg. 2020;29(4):150946.

[11] 笠原群生、垣内俊彦、阪本清介、福田晃也、重田孝信、中澤温子、et al. 【胆汁うっ滞－診療の最先端】胆汁うっ滞症に対する肝移植の問題点．小児内科．2011;43(6):1077-81.

[12] 水谷歩、中野聡、林久允．【診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために】肝胆疾患　家族性肝内胆汁うっ滞症．小児科臨床．2020;73(5):772-6.

[13] 難病情報センター．進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（指定難病338）．2024年10月10日閲覧．https://www.nanbyou.or.jp/entry/22459.（添付なし）

[14] OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man®. 2024年10月10日閲覧. https://www.omim.org/.（添付なし）

[15] van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Sokal E, Grammatikopoulos T, et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. J Hepatol. 2020;73(1):84-93.

[16] Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Orphanet J Rare Dis. 2009;4:1.

[17] Sokol RJ, Gonzales EM, Kamath BM, Baker A, Vig P, Mogul DB, et al. Predictors of 6-year event-free survival in Alagille syndrome patients treated with maralixibat, an ileal bile acid transporter inhibitor. Hepatology. 2023;78: 1698-710.

[18] Hansen BE, Vandriel SM, Vig P, Garner W, Mogul DB, Loomes KM, et al. Event-free survival of maralixibat-treated patients with Alagille syndrome compared to a real-world cohort from GALA. Hepatology. 2023 Dec 25. doi: 10.1097/HEP.0000000000000727.（添付なし）

[19] Loomes KM, Squires RH, Kelly D, Rajwal S, Soufi N, Lachaux A, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: long-term, IBAT inhibition in an open-label, phase 2 study. Hepatol Commun. 2022;6:2379-90.

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 2

表

表 1.6-1　米国／欧州におけるマラリキシバット塩化物の承認取得状況.....3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

（1）外国での許可及び使用状況

マラリキシバット塩化物はアラジール症候群（ALGS）に対する治療薬として米国において 2021 年 9 月に初めて承認を取得し、その後、2023 年 3 月に対象年齢が拡大された。また、2022 年 12 月に欧州においても ALGS に対する承認を取得した。

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）の適応症については、米国において 2024 年 3 月に承認を取得し、その後、2024 年 7 月に高濃度製剤の承認及び対象年齢が拡大された。また、2024 年 6 月に欧州においても PFIC に対する承認を取得した。

なお、マラリキシバット塩化物は、米国及び欧州を含む世界 30 ヵ国以上で承認を取得している（2024 年 10 月現在）。

米国／欧州におけるマラリキシバット塩化物の承認取得状況を表 1.6-1 に示す。

また、米国／欧州の labeling 及び企業中核シートを添付する。

表 1.6-1　米国／欧州におけるマラリキシバット塩化物の承認取得状況

<table>
<tr><th>国名</th><th>販売名</th><th>承認
年月日</th><th>剤形・
含量</th><th>効能・効果</th><th>用法・用量</th></tr>
<tr><td>米国</td><td>LIVMARLI
(oral solution
9.5 mg/mL)</td><td>2021 年 9 月 29 日、
2023 年 3 月 13 日
（ALGS 年齢拡大）
2024 年 3 月 13 日
（PFIC 適応拡大）
2024 年 7 月 24 日
（高濃度製剤の承認により本
9.5 mg/mL 液剤は
ALGS の適応に限定）</td><td>経口液剤
マラリキシバットとして
9.5 mg/mL</td><td>3 ヵ月齢以上の
ALGS 患者における胆汁うっ滞性のそう痒の治療</td><td>ALGS の治療には、LIVMARLI 経口液剤 9.5 mg/mL を使用すること。
推奨用量はマラリキシバットとして 380 µg/kg の 1 日 1 回投与であり、朝、食事の 30 分前に服用する。開始用量は 190 µg/kg の 1 日 1 回経口投与とし、忍容性に応じて 1 週間後に 380 µg/kg の 1 日 1 回投与に増量する。最大 1 日量は 28.5 mg（3 mL）を超えてはならない。表 1 に示す体重別の投与ガイドラインを参照のこと。
表 1：ALGS 患者用 9.5 mg/mL 液剤：体重別の 1 回当たりの投与液量（mL）
<table>
<tr><th rowspan="2">患者の体重
（kg）</th><th>1～7 日目
（190 µg/kg の 1 日 1 回投与）</th><th>8 日目以降
（380 µg/kg の 1 日 1 回投与）</th></tr>
<tr><th colspan="2">9.5 mg/mL 液剤（ALGS 用）
1 回当たりの投与液量（mL）</th></tr>
<tr><td>5～6</td><td>0.1</td><td>0.2</td></tr>
<tr><td>7～9</td><td>0.15</td><td>0.3</td></tr>
<tr><td>10～12</td><td>0.2</td><td>0.45</td></tr>
<tr><td>13～15</td><td>0.3</td><td>0.6</td></tr>
<tr><td>16～19</td><td>0.35</td><td>0.7</td></tr>
<tr><td>20～24</td><td>0.45</td><td>0.9</td></tr>
<tr><td>25～29</td><td>0.5</td><td>1</td></tr>
<tr><td>30～34</td><td>0.6</td><td>1.25</td></tr>
<tr><td>35～39</td><td>0.7</td><td>1.5</td></tr>
<tr><td>40～49</td><td>0.9</td><td>1.75</td></tr>
<tr><td>50～59</td><td>1</td><td>2.25</td></tr>
<tr><td>60～69</td><td>1.25</td><td>2.5</td></tr>
<tr><td>70 以上</td><td>1.5</td><td>3</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

表 1.6-1　米国／欧州におけるマラリキシバット塩化物の承認取得状況（続き）

<table>
<tr><th>国名</th><th>販売名</th><th>承認
年月日</th><th>剤形・
含量</th><th>効能・効果</th><th>用法・用量</th></tr>
<tr><td>米国
（続き）</td><td>LIVMARLI
(oral solution
19 mg/mL)</td><td>2024 年 7 月 24 日
（高濃度製剤、
PFIC 年齢拡大）</td><td>経口液剤
マラリキシバットとして
19 mg/mL</td><td>12 ヵ月齢以上の PFIC 患者における胆汁うっ滞性のそう痒の治療
使用に関する制限：
本剤は、特定の ABCB11 変異を有し、BSEP タンパク質の機能がない又は完全欠損している PFIC2 患者には推奨されない。</td><td>PFIC の治療には、LIVMARLI 経口液剤 19 mg/mL を使用すること。
PFIC 患者の治療において、本剤の 2 つの濃度である 9.5 mg/mL と 19 mg/mL を互いに代用してはならない。本剤の用量を正確に計算するには特に注意が必要である。本剤は、添加剤としてプロピレングリコール（364.5 mg/mL）を含有しており、このことは 5 歳未満の小児患者においては特に重要である。
推奨用量はマラリキシバットとして 570 µg/kg の 1 日 2 回投与であり、食事の 30 分前に服用する。開始用量は 285 µg/kg の 1 日 1 回朝の経口投与とし、285 µg/kg の 1 日 2 回投与、428 µg/kg の 1 日 2 回投与、その後忍容性に応じて 570 µg/kg の 1 日 2 回投与に増量する。最大 1 日量は 38 mg（2 mL）を超えてはならない。表 2 に示す体重別の投与ガイドラインを参照のこと。
表 2：PFIC 患者用 19 mg/mL 液剤：体重別の 1 回当たりの投与液量（mL）
<table>
<tr><th rowspan="2">患者の体重
（kg）</th><th>285 µg/kg
（1 日 1 回～
1 日 2 回に漸増）</th><th>428 µg/kg
（1 日 2 回）</th><th>570 µg/kg
（1 日 2 回、忍容性に応じて）</th></tr>
<tr><td colspan="3">19 mg/mL 液剤（PFIC 用）
1 回当たりの投与液量（mL）</td></tr>
<tr><td>5</td><td>0.1</td><td>0.1</td><td>0.15</td></tr>
<tr><td>6～7</td><td>0.1</td><td>0.15</td><td>0.2</td></tr>
<tr><td>8</td><td>0.1</td><td>0.2</td><td>0.25</td></tr>
<tr><td>9</td><td>0.15</td><td>0.2</td><td>0.25</td></tr>
<tr><td>10～12</td><td>0.15</td><td>0.25</td><td>0.3</td></tr>
<tr><td>13～15</td><td>0.2</td><td>0.3</td><td>0.4</td></tr>
<tr><td>16～19</td><td>0.25</td><td>0.4</td><td>0.5</td></tr>
<tr><td>20～24</td><td>0.3</td><td>0.5</td><td>0.6</td></tr>
<tr><td>25～29</td><td>0.4</td><td>0.6</td><td>0.8</td></tr>
<tr><td>30～34</td><td>0.45</td><td>0.7</td><td>0.9</td></tr>
<tr><td>35～39</td><td>0.6</td><td>0.8</td><td>1</td></tr>
<tr><td>40～49</td><td>0.6</td><td>0.9</td><td>1</td></tr>
<tr><td>50～59</td><td>0.8</td><td>1</td><td>1</td></tr>
<tr><td>60 以上</td><td>0.9</td><td>1</td><td>1</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

表 1.6-1　米国／欧州におけるマラリキシバット塩化物の承認取得状況（続き）

<table>
<tr><th>国名</th><th>販売名</th><th>承認
年月日</th><th>剤形・
含量</th><th>効能・効果</th><th>用法・用量</th></tr>
<tr><td>欧州</td><td>Livmarli
9.5 mg/mL
oral solution</td><td>2022 年 12 月 9 日
（ALGS）
2024 年 6 月 28 日
（PFIC）</td><td>経口液剤
マラリキシバットとして 9.5 mg/mL</td><td>· 2 ヵ月齢以上の ALGS 患者における胆汁うっ滞性のそう痒の治療
· 3 ヵ月齢以上の PFIC 患者の治療</td><td>ALGS
推奨目標用量はマラリキシバットとして 380 µg/kg の 1 日 1 回投与である。開始用量は 190 µg/kg の 1 日 1 回投与とし、1 週間後に 380 µg/kg の 1 日 1 回投与に増量する。表 1 に体重範囲別の投与液量（mL）を示す。忍容性が不良な場合は、380 µg/kg/日から 190 µg/kg/日への減量又は投与中断を検討する。忍容性に応じて再度増量が可能である。体重が 70 kg 以上の患者に対する最大推奨 1 日用量は 3 mL（28.5 mg）である。
表 1：患者の体重別の投与液量：ALGS
<table>
<tr><th rowspan="2">患者の体重
（kg）</th><th colspan="2">1～7 日目
（190 µg/kg の 1 日 1 回投与）</th><th colspan="2">8 日目以降
（380 µg/kg の 1 日 1 回投与）</th></tr>
<tr><th>1 日 1 回投与時の投与液量（mL）</th><th>経口投与用シリンジのサイズ（mL）</th><th>1 日 1 回投与時の投与液量（mL）</th><th>経口投与用シリンジのサイズ（mL）</th></tr>
<tr><td>5～6</td><td>0.1</td><td rowspan="7">0.5</td><td>0.2</td><td rowspan="3">0.5</td></tr>
<tr><td>7～9</td><td>0.15</td><td>0.3</td></tr>
<tr><td>10～12</td><td>0.2</td><td>0.45</td></tr>
<tr><td>13～15</td><td>0.3</td><td>0.6</td><td rowspan="4">1</td></tr>
<tr><td>16～19</td><td>0.35</td><td>0.7</td></tr>
<tr><td>20～24</td><td>0.45</td><td>0.9</td></tr>
<tr><td>25～29</td><td>0.5</td><td>1</td></tr>
<tr><td>30～34</td><td>0.6</td><td rowspan="4">1</td><td>1.25</td><td rowspan="4">3</td></tr>
<tr><td>35～39</td><td>0.7</td><td>1.5</td></tr>
<tr><td>40～49</td><td>0.9</td><td>1.75</td></tr>
<tr><td>50～59</td><td>1</td><td>2.25</td></tr>
<tr><td>60～69</td><td>1.25</td><td rowspan="2">3</td><td>2.5</td></tr>
<tr><td>70 以上</td><td>1.5</td><td>3</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

表 1.6-1　米国／欧州におけるマラリキシバット塩化物の承認取得状況（続き）

<table>
<tr><th>国名</th><th>販売名</th><th>承認
年月日</th><th>剤形・
含量</th><th>効能・効果</th><th>用法・用量</th></tr>
<tr><td>欧州
（続き）</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>PFIC
開始用量はマラリキシバットとして 285 µg/kg の 1 日 1 回（QD）投与とし、1～2 週間後に 285 µg/kg の 1 日 2 回（BID、朝及び晩）投与に増量できる。臨床的に適応がある場合、1～2 週間後、忍容性に応じて、用量を 570 µg/kg の 1 日 2 回投与に増量できる。表 2 に体重範囲別の投与液量（mL）を示す。忍容性が不良な場合は、減量又は投与中断を検討する。忍容性に応じて再度増量が可能である。体重が 50 kg 以上の患者に対する最大 1 日用量は 6 mL（57 mg）である。
表 2：患者の体重別の投与液量：PFIC
<table>
<tr><th rowspan="2">患者の体重
（kg）</th><th colspan="2">285 µg/kg</th><th colspan="2">570 µg/kg</th></tr>
<tr><th>QD 又は
BID 投与時の
投与液量
（mL）</th><th>投与用
ディスペンサーのサイズ
（mL）</th><th>BID 投与時の
投与液量
（mL）</th><th>投与用
ディスペンサーのサイズ
（mL）</th></tr>
<tr><td>3</td><td>0.1</td><td rowspan="10">0.5</td><td>0.2</td><td rowspan="5">0.5</td></tr>
<tr><td>4</td><td>0.1</td><td>0.25</td></tr>
<tr><td>5</td><td>0.15</td><td>0.3</td></tr>
<tr><td>6～7</td><td>0.2</td><td>0.4</td></tr>
<tr><td>8～9</td><td>0.25</td><td>0.5</td></tr>
<tr><td>10～12</td><td>0.35</td><td>0.6</td><td rowspan="3">1</td></tr>
<tr><td>13～15</td><td>0.4</td><td>0.8</td></tr>
<tr><td>16～19</td><td>0.5</td><td>1</td></tr>
<tr><td>20～24</td><td>0.6</td><td rowspan="3">1</td><td>1.25</td><td rowspan="9">3</td></tr>
<tr><td>25～29</td><td>0.8</td><td>1.5</td></tr>
<tr><td>30～34</td><td>0.9</td><td>2</td></tr>
<tr><td>35～39</td><td>1.25</td><td rowspan="6">3</td><td>2.25</td></tr>
<tr><td>40～49</td><td>1.25</td><td>2.75</td></tr>
<tr><td>50～59</td><td>1.5</td><td>3</td></tr>
<tr><td>60～69</td><td>2</td><td>3</td></tr>
<tr><td>70～79</td><td>2.25</td><td>3</td></tr>
<tr><td>80 以上</td><td>2.5</td><td>3</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

ALGS=アラジール症候群、BSEP=胆汁酸塩排出ポンプ、PFIC=進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use LIVMARLI safely and effectively. See full prescribing information for LIVMARLI.

LIVMARLI® (maralixibat) oral solution
Initial U.S. Approval: 2021

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage (1)	3/2024
Dosage and Administration (2)	3/2024
Dosage and Administration (2)	7/2024
Contraindications (4)	3/2024
Warnings and Precautions (5.1)	3/2024
Warnings and Precautions (5.2)	3/2024
Warnings and Precautions (5.3)	3/2024
Warnings and Precautions (5.4)	7/2024

----------INDICATIONS AND USAGE----------
LIVMARLI is an ileal bile acid transporter (IBAT) inhibitor indicated for:
- the treatment of cholestatic pruritus in patients 3 months of age and older with Alagille syndrome (ALGS). (1.1)
- the treatment of cholestatic pruritus in patients 12 months of age and older with progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC). (1.2)
  - Limitations of Use:
    LIVMARLI is not recommended in a subgroup of PFIC type 2 patients with specific ABCB11 variants resulting in non-functional or complete absence of bile salt export pump (BSEP) protein. (14.2)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Treatment of ALGS: Use LIVMARLI Oral Solution 9.5 mg/mL. The recommended dosage is 380 mcg/kg once daily, taken 30 minutes before a meal in the morning. (2.1)
  Starting dose is 190 mcg/kg orally once daily, and should be increased to 380 mcg/kg once daily after one week, as tolerated and not to exceed a maximum daily dose of 28.5 mg. (2.1)
- Treatment of PFIC: Use LIVMARLI Oral Solution 19 mg/mL. The recommended dosage is 570 mcg/kg twice daily. (2.2)
  Starting dose is 285 mcg/kg orally once daily in the morning and should be increased to 285 mcg/kg twice daily, 428 mcg/kg twice daily, and then to 570 mcg/kg twice daily, as tolerated and not to exceed a maximum daily dose of 38 mg. (2.2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Oral solution:
- 9.5 mg of maralixibat per mL: treatment of ALGS. (3)
- 19 mg of maralixibat per mL: treatment of PFIC. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
Patients with prior or active hepatic decompensation events (e.g., variceal hemorrhage, ascites, hepatic encephalopathy). (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Hepatotoxicity: Obtain baseline liver tests and monitor patients frequently for the first 6 to 8 months after starting therapy, and as clinically indicated thereafter during treatment. If liver test abnormalities or signs of clinical hepatitis occur, consider dose reduction or treatment interruption. For persistent or recurrent liver test abnormalities relative to baseline, discontinue LIVMARLI. Monitor patients with compensated cirrhosis frequently. Permanently discontinue LIVMARLI if hepatic decompensation event occurs. (5.1)
- Gastrointestinal Adverse Reactions: Consider reducing the dosage or interrupting LIVMARLI treatment if a patient experiences persistent diarrhea or abdominal pain, or has diarrhea with bloody stool, vomiting, dehydration requiring treatment, or fever. Consider stopping LIVMARLI treatment if diarrhea or abdominal pain persists and no alternate etiology is identified. (5.2)
- Fat-Soluble Vitamin (FSV) Deficiency: Obtain baseline levels and monitor during treatment. Supplement if deficiency is observed. If FSV deficiency persists or worsens despite FSV supplementation, consider discontinuing LIVMARLI treatment. (5.3)
  - Fracture: Consider interrupting LIVMARLI treatment and supplement with FSV. LIVMARLI can be restarted once FSV deficiency is corrected and maintained at corrected levels.
  - Bleeding: Interrupt treatment with LIVMARLI. Treatment can be restarted if the FSV deficiency is corrected and bleeding has resolved.
- Risk of Propylene Glycol Toxicity (Pediatric Patients Less Than 5 years of Age): Total daily intake of propylene glycol should be considered for managing the risk of propylene glycol toxicity. Monitor patients for signs of propylene glycol toxicity. Discontinue if toxicity is suspected. (5.4)

----------ADVERSE REACTIONS----------
Most common adverse reactions (≥5%) are:
- ALGS: diarrhea, abdominal pain, vomiting, fat-soluble vitamin deficiency, liver test abnormalities, and bone fractures. (6.1)
- PFIC: diarrhea, fat soluble vitamin deficiency, abdominal pain, liver test abnormalities, hematochezia, and bone fractures. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Mirum Pharmaceuticals at 1-855-MRM-4YOU or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------
- Bile Acid Sequestrants: Modify LIVMARLI administration schedule. (7.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 7/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Treatment of Cholestatic Pruritus in Patients with Alagille Syndrome
- 1.2 Treatment of Cholestatic Pruritus in Patients with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Recommended Dosage for Alagille Syndrome
- 2.2 Recommended Dosage for Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis
- 2.3 Missed Dose
- 2.4 Important Administration Instructions
- 2.5 Dosage Modification for Management of Adverse Events
- 2.6 Administration Modification for Drug Interaction

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Hepatotoxicity
- 5.2 Gastrointestinal Adverse Reactions
- 5.3 Fat-Soluble Vitamin (FSV) Deficiency
- 5.4 Risk of Propylene Glycol Toxicity (Pediatric Patients Less Than 5 Years of Age)

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 Effects of Other Drugs on LIVMARLI
- 7.2 Effects of LIVMARLI on Other Drugs

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.5 Pharmacogenomics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 Alagille Syndrome
- 14.2 Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Treatment of Cholestatic Pruritus in Patients with Alagille Syndrome

LIVMARLI® is indicated for the treatment of cholestatic pruritus in patients 3 months of age and older with Alagille syndrome (ALGS).

1.2 Treatment of Cholestatic Pruritus in Patients with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis

LIVMARLI is indicated for the treatment of cholestatic pruritus in patients 12 months of age and older with progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC).

Limitations of Use:

LIVMARLI is not recommended in a subgroup of PFIC type 2 patients with specific ABCB11 variants resulting in non-functional or complete absence of bile salt export pump (BSEP) protein *[see Clinical Studies (14.2)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage for Alagille Syndrome

Use LIVMARLI Oral Solution **9.5 mg/mL** for the treatment of **ALGS**.

The recommended dosage is 380 mcg/kg once daily, taken 30 minutes before a meal in the morning. Start dosing at 190 mcg/kg administered orally once daily; after one week, increase to 380 mcg/kg once daily, as tolerated. The maximum daily dose should not exceed 28.5 mg (3 mL) per day. Refer to the dosing by weight guidelines presented in Table 1.

Table 1: 9.5 mg/mL Solution for Patients with ALGS: Volume per Dose (mL) by Weight

Patient Weight (kg)	Days 1-7 (190 mcg/kg once daily)	Beginning Day 8 (380 mcg/kg once daily)
	9.5 mg/mL Solution (for ALGS) Volume per Dose (mL)	
5 to 6	0.1	0.2
7 to 9	0.15	0.3
10 to 12	0.2	0.45
13 to 15	0.3	0.6
16 to 19	0.35	0.7
20 to 24	0.45	0.9
25 to 29	0.5	1
30 to 34	0.6	1.25
35 to 39	0.7	1.5
40 to 49	0.9	1.75
50 to 59	1	2.25
60 to 69	1.25	2.5
70 or higher	1.5	3

2.2 Recommended Dosage for Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis

Use LIVMARLI Oral Solution **19 mg/mL** for the treatment of **PFIC**.

The two strengths of LIVMARLI, 9.5 mg/mL and 19 mg/mL, should not be substituted for one another when treating PFIC patients. Special attention should be given to the accurate calculation of the dose volume of LIVMARLI. This is especially important for pediatric patients less than 5 years old as LIVMARLI oral solution contains the excipient propylene glycol (364.5 mg/mL) *[see Warnings and Precautions (5.4) and Overdosage (10)].*

The recommended dosage is 570 mcg/kg twice daily 30 minutes before a meal. The starting dose is 285 mcg/kg orally once daily in the morning, and should be increased to 285 mcg/kg twice daily, 428 mcg/kg twice daily, and then to 570 mcg/kg twice daily, as tolerated. The maximum daily dose should not exceed 38 mg (2 mL) per day. Refer to the dosing by weight guidelines presented in Table 2.

Table 2: 19 mg/mL Solution for Patients with PFIC: Volume per Dose (mL) by Weight

Patient Weight (kg)	285 mcg/kg (once daily titrated to twice daily)	428 mcg/kg (twice daily)	570 mcg/kg (twice daily as tolerated)
	19 mg/mL Solution (for PFIC) Volume per Dose (mL)		
5	0.1	0.1	0.15
6 to 7	0.1	0.15	0.2
8	0.1	0.2	0.25
9	0.15	0.2	0.25
10 to 12	0.15	0.25	0.3
13 to 15	0.2	0.3	0.4
16 to 19	0.25	0.4	0.5
20 to 24	0.3	0.5	0.6
25 to 29	0.4	0.6	0.8
30 to 34	0.45	0.7	0.9
35 to 39	0.6	0.8	1
40 to 49	0.6	0.9	1
50 to 59	0.8	1	1
60 or higher	0.9	1	1

2.3 Missed Dose

For once daily dosing: If a dose is missed, it should be taken as soon as possible within 12 hours of the time it is usually taken, and the original dosing schedule should be resumed. If a dose is missed by more than 12 hours, the dose can be omitted and the original dosing schedule resumed.

For twice daily dosing: If a dose is missed, it should be taken as soon as possible within 6 hours of the time it is usually taken, and the original dosing schedule should be resumed. If a dose is missed by more than 6 hours, the dose can be omitted and the original dosing schedule resumed.

2.4 Important Administration Instructions

Administer LIVMARLI 30 minutes before a meal *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

A calibrated measuring device (0.5 mL, 1 mL or 3 mL oral dosing dispenser) will be provided by the pharmacy to measure and deliver the prescribed dose accurately.

After opening the LIVMARLI bottle, store below 30°C (86°F) and discard any remaining LIVMARLI after 100 days.

2.5 Dosage Modification for Management of Adverse Events

Establish the baseline pattern of variability of liver tests prior to starting LIVMARLI, so that potential signs of liver injury can be identified. Monitor liver tests (e.g., ALT [alanine aminotransferase], AST [aspartate aminotransferase], TB [total bilirubin]), DB [direct bilirubin], and International Normalized Ratio [INR]) during treatment with LIVMARLI. Reduce the dosage or interrupt LIVMARLI if new onset liver test abnormalities occur. Once the liver test abnormalities either return back to baseline values or stabilize at a new baseline value, consider restarting LIVMARLI at the last tolerated dose, and increase the dose as tolerated. Consider discontinuing LIVMARLI permanently if liver test

abnormalities recur or symptoms consistent with clinical hepatitis are observed *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

LIVMARLI has not been studied in patients with hepatic decompensation. Discontinue LIVMARLI permanently if a patient experiences a hepatic decompensation event (e.g., variceal hemorrhage, ascites, hepatic encephalopathy).

2.6 Administration Modification for Drug Interaction

Bile Acid Binding Resins

Administer LIVMARLI at least 4 hours before or 4 hours after administering the bile acid binding resins *[see Drug Interactions (7.1)]* when used concomitantly**.**

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Oral solution:

- 9.5 mg of maralixibat per mL (for treatment of ALGS) as a clear, colorless to yellow solution.
- 19 mg of maralixibat per mL (for treatment of PFIC) as a clear, colorless to yellow solution.

4 CONTRAINDICATIONS

LIVMARLI is contraindicated in patients with prior or active hepatic decompensation events (e.g., variceal hemorrhage, ascites, hepatic encephalopathy) *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hepatotoxicity

LIVMARLI treatment is associated with a potential for drug-induced liver injury.

In the PFIC trial, treatment-emergent hepatic decompensation events and elevations of liver tests or worsening of liver tests occurred. Two patients experienced drug-induced liver injury (DILI) attributable to LIVMARLI. Two additional patients experienced DILI in the open-label extension portion of the trial. Of these four patients, one patient required liver transplant and another patient died.

In the ALGS trial, treatment-emergent elevations of liver tests or worsening of liver tests occurred. Most abnormalities included elevations in ALT, AST, and/or TB/DB. One patient whose TB was elevated at baseline discontinued LIVMARLI after 28 weeks due to increased TB above baseline. Four patients had ALT increases that led to dose modification (n=1), dose interruption (n=2), or permanent discontinuation (n=2) of LIVMARLI during the long-term, open-label extension period *[see Adverse Reactions (6.1)].*

Obtain baseline liver tests because some ALGS and PFIC patients have abnormal liver tests at baseline. Monitor patients frequently for the first 6 to 8 months after starting therapy and as clinically indicated thereafter during treatment with LIVMARLI. Monitor for elevations in liver tests, for the development of liver-related adverse reactions, and for physical signs of hepatic decompensation. If liver test abnormalities or signs of clinical hepatitis occur in the absence of other causes, consider dose reduction or treatment interruption.

Permanently discontinue LIVMARLI if a patient experiences the following:

- persistent or recurrent liver test abnormalities, or

- upon rechallenge, signs and symptoms consistent with clinical hepatitis, or
- a hepatic decompensation event.

The safety and effectiveness of LIVMARLI have not been established in patients with decompensated cirrhosis. Monitor patients with compensated cirrhosis frequently and discontinue LIVMARLI if hepatic decompensation occurs. LIVMARLI is contraindicated in patients with prior or active hepatic decompensation events *[see Contraindications (4)]*.

5.2 Gastrointestinal Adverse Reactions

Diarrhea and abdominal pain were reported as the most common adverse reactions in patients treated with LIVMARLI *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Consider reducing the dosage or interrupting LIVMARLI treatment if a patient experiences persistent diarrhea or abdominal pain, or has diarrhea with bloody stool, vomiting, dehydration requiring treatment, or fever. Consider stopping LIVMARLI treatment if diarrhea or abdominal pain persists and no alternate etiology is identified. Monitor for dehydration due to diarrhea and treat promptly. LIVMARLI was not evaluated in PFIC patients with chronic diarrhea requiring intravenous fluids.

When diarrhea or abdominal pain resolves, restart LIVMARLI at the last tolerated dose and increase the dose as tolerated. Consider stopping LIVMARLI treatment if they recur upon re-challenge with LIVMARLI.

5.3 Fat Soluble Vitamin (FSV) Deficiency

LIVMARLI may adversely affect absorption of fat-soluble vitamins (FSV). FSV include vitamins A, D, E, and K (measured using INR levels). ALGS and PFIC patients can have FSV deficiency at baseline and are frequently supplemented with FSV.

In ALGS patients in Trial 1, treatment-emergent FSV deficiency was reported in 3 (10%) patients during 48 weeks of treatment.

In PFIC patients in Trial 2, treatment-emergent FSV deficiency (assessed biochemically) was reported in 13 (28%) of LIVMARLI-treated patients versus 16 (35%) of placebo-treated patients during 26 weeks of treatment.

Bone Fracture

Treatment-emergent bone fracture events have been observed more frequently with LIVMARLI-treated patients compared to placebo-treated patients *[see Adverse Reactions (6.1)]*. If fracture occurs, consider interrupting LIVMARLI treatment and supplement with FSV. LIVMARLI can be restarted once FSV deficiency is corrected and maintained at corrected levels.

Bleeding

If bleeding occurs, interrupt treatment with LIVMARLI. LIVMARLI can be restarted if FSV deficiency is corrected and bleeding has resolved.

Obtain serum FSV levels prior to initiation of LIVMARLI and monitor the levels periodically during treatment, along with any clinical manifestations of FSV deficiency. Supplement with FSV if FSV deficiency is diagnosed. Consider discontinuing LIVMARLI if FSV deficiency persists or worsens despite adequate FSV supplementation.

If complications of FSV deficiency occur, such as fracture or bleeding, consider interrupting LIVMARLI treatment and supplement with FSV. LIVMARLI can be restarted once FSV deficiency is corrected and maintained at corrected levels.

5.4 Risk of Propylene Glycol Toxicity (Pediatric Patients Less Than 5 Years of Age)

LIVMARLI contains propylene glycol. Patients less than 5 years of age are at highest risk for propylene glycol toxicity, and a safe level for propylene glycol exposure with repeated administration has not been established for pediatric patients less than 5 years of age. When LIVMARLI is administered at the dose (380 mcg/kg once daily) for treatment of cholestatic pruritus in patients with ALGS, the exposure to propylene glycol will be 14.6 mg/kg/day. When LIVMARLI is administered at the dose (570 mcg/kg twice daily) for treatment of cholestatic pruritus in patients with PFIC, the exposure to propylene glycol will be 21.9 mg/kg/day. The total daily intake of propylene glycol from all sources should be considered for managing the risk of propylene glycol toxicity.

Monitor patients for signs of potential propylene glycol toxicity, including hemolysis, hyperosmolarity with anion gap metabolic acidosis, acute kidney injury, and CNS toxicity. Discontinue LIVMARLI if propylene glycol toxicity is suspected *[see Overdosage (10)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in labeling:

- Hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Gastrointestinal Adverse Reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Fat Soluble Vitamin (FSV) Deficiency *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

ALGS:

In the Alagille syndrome clinical development program, which includes five clinical studies comprising 86 patients, patients received doses of LIVMARLI up to 760 mcg/kg per day with a median duration of exposure of 32.3 months (range: 0.03 – 60.9 months). In Trial 1, the 4-week placebo control period occurred after 18 weeks of LIVMARLI treatment. In two supportive studies that included long-term open-label extensions, only 13 weeks of placebo-controlled treatment occurred which evaluated doses lower than 380 mcg/kg/day. The majority of LIVMARLI exposure in the development program occurred without a placebo control in open-label trial extensions.

The most common adverse reactions (≥5%) for ALGS patients treated with LIVMARLI are presented in Table 3 below. Treatment interruptions or dose reductions occurred in 5 (6%) patients due to diarrhea, abdominal pain, or vomiting.

Table 3: Adverse Reactions Occurring in ≥ 5% of Patients Treated with LIVMARLI in the ALGS Clinical Development Program

LIVMARLI (n=86)		
Adverse Reaction	**Any Grade n (%)**	**Number of events per 100 person-years[1]**
Diarrhea	48 (55.8%)	41.6
Abdominal pain*	46 (53.5%)	38.6
Vomiting	35 (40.7%)	19.8

Nausea	7 (8.1%)	2.9
Fat-Soluble Vitamin deficiency*	22 (25.6%)	11.1
Transaminases increased (ALT, AST)*	16 (18.6%)	6.9
Bone Fractures*	8 (9.3%)	3.3

*Terms were defined as:
Fat-Soluble Vitamin deficiency includes: A, D, E, or K deficiency, or INR increase
Abdominal Pain includes: abdominal discomfort, abdominal distension, abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper
Transaminases increased includes: ALT abnormal, ALT increased, AST abnormal, AST increased
Bone Fracture includes: tibia fracture, rib fracture, hand fracture, humerus fracture, pathological fracture, forearm fracture, clavicle fracture
[1] Exposure adjusted incidence rate for each adverse reaction type was calculated using the first occurrence of this adverse reaction per patient

Liver Test Abnormalities

Increase in Transaminases

In a pooled analysis of patients with ALGS (N=86) administered LIVMARLI, increases in hepatic transaminases (ALT) were observed. Seven (8.1%) patients discontinued LIVMARLI due to ALT increases. Three (3.5%) patients had a decrease in dose or interruption of LIVMARLI in response to ALT increases. In the majority of cases, the elevations resolved or improved after discontinuation or dose modification of LIVMARLI. In some cases, the elevations resolved or improved without change in LIVMARLI dosing. Increases to more than three times baseline in ALT occurred in 26% of patients treated with LIVMARLI and increases to more than five times baseline occurred in 3%. AST increases to more than three times baseline occurred in 16% of patients treated with LIVMARLI, and an increase to more than five times baseline occurred in one patient. Elevations in transaminases were asymptomatic and not associated with bilirubin elevations or other laboratory abnormalities.

Increases in Bilirubin

Four (4.6%) patients in the pooled analysis experienced bilirubin increases above baseline, and LIVMARLI was subsequently withdrawn in two of these patients, who had elevated bilirubin at baseline.

PFIC:

In Trial 2, which enrolled 93 patients, 47 patients received doses of LIVMARLI up to 570 mcg/kg BID, with a median duration of exposure of 6 months (range: 0.3-6.7 months).

The most common adverse reactions (≥5%) for PFIC patients treated with LIVMARLI at a rate greater than placebo are presented in Table 4 below. Diarrhea was the most frequent adverse reaction; the majority of episodes were mild and transient with a median duration of 5.5 days. Nineteen (40.4%) LIVMARLI-treated subjects had diarrhea greater than or equal to 7 days. Placebo-treated subjects had a median duration of 3 days of diarrhea and two subjects (4.3%) experienced diarrhea with a duration greater than or equal to 7 days. There were no severe events reported. The majority of abdominal pain events were mild based on AE grading, and associated with concurrent diarrhea.

One LIVMARLI-treated patient with an event of mild diarrhea discontinued treatment. Treatment interruptions or dose reductions occurred in 3 (6.4%) LIVMARLI-treated patients due to diarrhea or abdominal pain. No placebo-treated subjects discontinued treatment or had dose reductions or interruptions due to diarrhea.

Table 4: Adverse Reactions (any grade) Occurring in ≥5% and at a Rate Greater Than Placebo in Patients Treated with LIVMARLI in the PFIC Trial

Adverse Reaction (Any Grade)	Placebo n=46	LIVMARLI n=47
Diarrhea	9 (19.6%)	27 (57.4%)
Abdominal pain†	7 (15.2%)	13 (27.7%)
Transaminases increased (ALT or AST) †	3 (6.5%)	8 (17%)
Hematochezia or rectal hemorrhage	1 (2.2%)	4 (8.5%)
Bone Fractures†	0	3 (6.4%)

†Terms were defined as:
Abdominal Pain includes: abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal distension
Transaminases increased includes: Hypertransaminasaemia, ALT abnormal, ALT increased, AST abnormal, AST increased, Transaminases increased, Hepatic enzyme increased.
Bone Fracture includes: upper limb fracture, lower limb fracture, radius fracture, ulna fracture, femur fracture, foot fracture

Hepatotoxicity

LIVMARLI treatment is associated with a potential for drug-induced liver injury. In PFIC patients in Trial 2, treatment-emergent elevations of liver tests or worsening of liver tests, relative to baseline values, and hepatic decompensation events were observed. Two patients experienced drug-induced liver injury (DILI) attributable to LIVMARLI; one patient received 570 mcg/kg twice daily and the second patient required dose interruption and reduction. Two additional patients experienced DILI in the open-label extension portion of the trial. Of these four patients, one patient required liver transplant and another patient died.

Biliary Complications

In the placebo-controlled portion of Trial 2, two LIVMARLI-treated patients developed cholangitis or cholecystitis within 3-weeks of drug discontinuation (after 84 days and 130 days after initiating LIVMARLI treatment, respectively). Four LIVMARLI-treated patients developed cholecystitis or cholangitis in the open-label extension portion of Trial 2; the average time to onset was 281 days.

Bone Fracture

In PFIC patients in Trial 2, treatment-emergent bone fracture events were observed. Three receiving LIVMARLI experienced bone fractures relative to none in placebo-treated patients. The median time to onset of fractures was 73 days. Two LIVMARLI-treated patients developed bone fractures in the open-label portion of Trial 2, with average time to onset of fracture was 204 days.

Bleeding

In PFIC patients in Trial 2, treatment-emergent events of hematochezia (4 [8.5%] versus 1 [2.2%]), decrease in hemoglobin greater than or equal to 2 grams/dL from baseline (8 [17%] versus 1 [2.2%]), were reported more frequently in LIVMARLI-treated patients relative to placebo-treated patients.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post approval use of LIVMARLI. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Gastrointestinal disorders: hematemesis, liver transplant, post-endoscopy hemorrhage, post-liver biopsy hemorrhage

General disorders and administration site conditions: drug ineffective

Injury, poisoning and procedural complications: off label use

Investigations: gamma-glutamyltransferase increased

Nervous system disorders: intracranial hemorrhage

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effects of Other Drugs on LIVMARLI

Bile Acid Binding Resins

Bile acid binding resins may bind to maralixibat in the gut. Administer LIVMARLI at least 4 hours before or 4 hours after administration of bile acid binding resins (e.g., cholestyramine, colesevelam, or colestipol).

7.2 Effects of LIVMARLI on Other Drugs

OATP2B1 substrates

Maralixibat is an OATP2B1 inhibitor based on in vitro studies. A decrease in the oral absorption of OATP2B1 substrates (e.g., statins) due to OATP2B1 inhibition in the GI tract cannot be ruled out. Consider monitoring the drug effects of OATP2B1 substrates (e.g. statins) as needed *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Maternal use at the recommended clinical dose of LIVMARLI is not expected to result in measurable fetal exposure because systemic absorption following oral administration is low *[see Clinical Pharmacology (12.3)].* Maralixibat may inhibit the absorption of fat-soluble vitamins *[see Warnings and Precautions (5.3) and Clinical Considerations]*. In animal reproduction studies, no developmental effects were observed *(see Data)*.

The estimated background risk of major birth defects for ALGS is higher than the general population because ALGS is an autosomal dominant condition. The background risk of miscarriage for ALGS is unknown. The background risk of birth defects and miscarriage for PFIC is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Maralixibat may inhibit the absorption of fat-soluble vitamins (FSV). Monitor for FSV deficiency and supplement as needed. Increased supplementation of FSVs may be needed during pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Data

Animal Data

No effects on embryo-fetal development were observed in pregnant rats treated orally with up to 1000 mg/kg/day (approximately 3300 to 12000 times the maximum recommended dose based on AUC [area under the plasma concentration-time curve]) or in pregnant rabbits treated orally with up to

250 mg/kg/day (approximately 1200 to 4700 times the maximum recommended dose based on AUC) during the period of organogenesis. No effects on postnatal development were observed in a pre- and postnatal development study, in which female rats were treated orally with up to 750 mg/kg/day during organogenesis through lactation. Maternal systemic exposure to maralixibat at the maximum dose tested was approximately 2500 to 9400 times the maximum recommended dose based on AUC.

8.2 Lactation

Risk Summary

LIVMARLI has low absorption following oral administration, and breastfeeding is not expected to result in exposure of the infant to LIVMARLI at the recommended dose *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. There are no data on the presence of LIVMARLI in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Patients with ALGS or PFIC can have FSV deficiency as part of their disease. Maralixibat may reduce absorption of fat-soluble vitamins *[see Warnings and Precautions (5.3)]*. Monitor FSV levels and supplement FSV intake, if FSV deficiency is observed during lactation. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's need for LIVMARLI and any potential adverse effects on the breastfed child from LIVMARLI or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

ALGS

The safety and effectiveness of LIVMARLI for the treatment of cholestatic pruritus in Alagille syndrome have been established in pediatric patients aged 3 months of age and older. Use of LIVMARLI in this population is supported by evidence from a study of patients 1 to 15 years of age (N=31) that included 18 weeks of open-label treatment followed by a 4 week placebo-controlled randomized withdrawal period and a subsequent 26-week open-label treatment period. Additional safety information was obtained from four studies in patients up to 21 years of age (N=55) *[see Adverse Reactions (6) and Clinical Studies (14.1)]*. Use of LIVMARLI in patients 3 to <12 months of age is supported by an open-label, multicenter study of LIVMARLI which showed a similar safety, tolerability and pharmacokinetic profile to patients with ALGS ≥12 months of age.

The safety and effectiveness of LIVMARLI have not been established in patients with ALGS less than 3 months of age.

PFIC

The safety and effectiveness of LIVMARLI for the treatment of cholestatic pruritus in PFIC have been established in pediatric patients aged 12 months of age and older. Use of LIVMARLI in this population is supported by evidence from Trial 2 in patients 1 to <18 years of age that included 26 weeks of placebo-controlled safety and efficacy data *[see Adverse Reactions (6) and Clinical Studies (14.2)]*.

The 19 mg/mL formulation of LIVMARLI should be used in patients with PFIC in order to minimize exposure to excipients, including propylene glycol. Patients less than 5 years of age are at highest risk for propylene glycol toxicity. The total daily intake of propylene glycol from all sources should be considered for managing the risk of propylene glycol toxicity *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

The safety and effectiveness of LIVMARLI have not been established in patients with PFIC younger than 12 months of age.

8.5 Geriatric Use

The safety and effectiveness of LIVMARLI for the treatment of pruritus in ALGS or PFIC in adult patients, 65 years of age and older, have not been established.

8.6 Hepatic impairment

Clinical studies of LIVMARLI included ALGS or PFIC patients with impaired hepatic function at baseline. The efficacy and safety in ALGS or PFIC patients with clinically significant portal hypertension and in patients with decompensated cirrhosis have not been established. LIVMARLI is contraindicated in patients with prior or active hepatic decompensation events *[see Dosage and Administration (2.5), Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1), and Clinical Studies (14)]*.

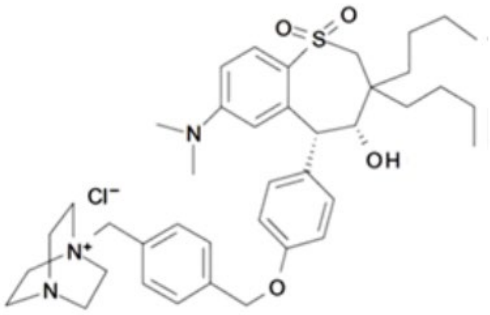
10 OVERDOSAGE

Single doses of maralixibat up to 500 mg, approximately 18-fold higher than the recommended dose, have been administered in healthy adults and were tolerated without a meaningful increase in adverse effects when compared to lower doses. If an overdose occurs, discontinue LIVMARLI, monitor the patient for any signs and symptoms and institute general supportive measures if needed.

LIVMARLI contains propylene glycol as an excipient. In cases of suspected overdose, monitor for signs of propylene glycol toxicity, including hemolysis, hyperosmolarity with anion gap metabolic acidosis, acute kidney injury, and CNS toxicity. Discontinue LIVMARLI if propylene glycol toxicity is suspected.

11 DESCRIPTION

LIVMARLI (maralixibat) oral solution is an ileal bile acid transporter (IBAT) inhibitor. Maralixibat is present as a chloride salt with the chemical name 1-[[4-[[4-[(4*R*,5*R*)-3,3-dibutyl-7-(dimethylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-4-hydroxy-1,1-dioxido-1-benzothiepin-5-yl]phenoxy]methyl]phenyl]methyl]-4-aza-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane chloride. The molecular formula of maralixibat chloride is $C_{40}H_{56}ClN_3O_4S$ with a molecular weight of 710.42. It has the following chemical structure:



LIVMARLI is supplied in a multiple-dose bottle containing 9.5 mg of maralixibat per mL (equivalent to 10 mg of maralixibat chloride per mL), or containing 19 mg of maralixibat per mL (equivalent to 20 mg of maralixibat chloride per mL). The oral solution contains the following inactive ingredients: edetate disodium, grape flavor, propylene glycol, purified water, and sucralose. The pH of the oral solution is 3.8 – 4.8.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Maralixibat is a reversible inhibitor of the ileal bile acid transporter (IBAT). It decreases the reabsorption of bile acids (primarily the salt forms) from the terminal ileum.

Pruritus is a common symptom in patients with ALGS or PFIC and the pathophysiology of pruritus in patients with ALGS or PFIC is not completely understood. Although the complete mechanism by which maralixibat improves pruritus in ALGS or PFIC patients is unknown, it may involve inhibition of the IBAT, which results in decreased reuptake of bile salts, as observed by a decrease in serum bile acids *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*.

12.2 Pharmacodynamics

ALGS

In Trial 1, pediatric patients with ALGS were administered open-label treatment with LIVMARLI 380 mcg/kg once daily for 13 weeks after an initial 5-week dose-escalation period *[see Clinical Studies (14.1)]*. At baseline, serum bile acids were highly variable among patients ranging from 20 to 749 µmol/L and mean (SD) serum bile acid level was 283 (210.6) µmol/L. Serum bile acid levels decreased from baseline in the majority of patients as early as at Week 12 and the reduction in serum bile acids was generally maintained for the treatment period.

PFIC

In Trial 2, pediatric patients with PFIC were administered LIVMARLI 570 mcg/kg or placebo twice daily for up to 22 weeks after an initial 4–6-week dose escalation period *[see Clinical Studies (14.2)]*. At baseline, serum bile acids concentrations were highly variable among patients ranging from 4 to 504 µmol/L and mean (SD) serum bile acid level was 253 (136) µmol/L. Serum bile acid concentrations decreased from baseline in the majority of patients as early as at Week 2; while the concentrations fluctuated, the reduction in serum bile acids was generally maintained for the treatment period.

12.3 Pharmacokinetics

Because of the low systemic absorption of maralixibat, pharmacokinetic parameters cannot be reliably calculated at the recommended dose. Concentrations of maralixibat in the pediatric ALGS and PFIC patients were below the limit of quantification (0.25 ng/mL) in the majority of plasma samples.

Following single oral administration of maralixibat in healthy adults at doses ranging from 1 mg to 500 mg, plasma concentrations of maralixibat were below the limit of quantification (0.25 ng/mL) at doses less than 20 mg and PK parameters could not be reliably estimated.

Following a single dose administration of 30 mg under fasted condition, median Tmax was 0.75 and mean (SD) Cmax and AUClast were 1.65 (1.10) ng/ml and 3.43 (2.13) ng·h/mL, respectively.

Absorption

Maralixibat is minimally absorbed and plasma concentrations are often below the limit of quantification (0.25 ng/mL) after single or multiple doses at recommended doses. Following a single oral administration of maralixibat 30, 45, and 100 mg liquid formulation under fasted condition, AUClast and Cmax increased in a dose-dependent manner with increase of 4.6-and 2.4-fold, respectively, following a 3.3-fold dose increase from 30 to 100 mg.

No accumulation of maralixibat was observed following repeated oral administration of maralixibat in healthy adults at doses up to 100 mg once-daily.

Effect of Food

Concomitant administration of a high-fat meal with a single oral dose of maralixibat decreased both the rate and extent of absorption. AUC and Cmax of maralixibat values in the fed state were 64.8% to 85.8% lower relative to oral administration of 30 mg in fasted conditions. The effect of food on the

changes of systemic exposures to maralixibat is not clinically significant *[see Dosage and Administration (2.1, 2.3)]*.

Distribution

Maralixibat shows high binding (91%) to human plasma proteins in vitro.

Elimination

Following a single oral dose of 30 mg maralixibat in healthy adults, the mean half-life ($t_{1/2}$) was 1.6 hours.

Metabolism

No maralixibat metabolites have been detected in plasma. Three minor metabolites, accounting for <3% of maralixibat-associated fecal radioactivity in total, were identified following oral administration of [^{14}C]maralixibat.

Excretion

Fecal excretion was found to be the major route of elimination. Following a single oral dose of 5 mg ^{14}C-maralixibat, 73% of the dose was excreted in the feces with 0.066% excreted in the urine. 94% of the fecal excretion was as unchanged maralixibat.

Specific Populations

Patients with Renal Impairment

The pharmacokinetics of maralixibat were not studied in patients with impaired renal function, including those with end-stage renal disease (ESRD) or those on hemodialysis.

Drug Interaction Studies

Effect of Other Drugs on Maralixibat

Maralixibat is not a substrate of the drug transporters MDR1 (P-gp), BCRP, OATP1B1, OATP1B3, or OATP2B2; therefore, concomitant drug products are not predicted to affect the disposition of maralixibat.

Effect of Maralixibat on Other Drugs

In vitro, maralixibat did not induce CYP isoforms 1A2, 2B6, or 3A4, nor inhibit CYP isoforms 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 or 2D6 at clinically relevant concentrations. Maralixibat inhibits CYP3A4 in vitro, however clinically relevant effects on the pharmacokinetics of CYP3A4 substrates are unlikely. In vitro, maralixibat did not inhibit the transporters MDR1 (P-gp), BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, PEPT1, OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1, OCTN2, MRP2, MATE1, or MATE2-K at clinically relevant concentrations.

Maralixibat inhibits the drug transporter OATP2B1 in vitro, which can potentially result in reduced absorption of drugs that rely on OATP2B1-mediated uptake in the GI tract. In clinical studies coadministration of 4.75 mg maralixibat (once daily in the morning) with daily doses of either simvastatin, or lovastatin in the evening, did not have a clinically relevant effect on the pharmacokinetics of these statins and their metabolites. Coadministration of 4.75 mg maralixibat did not affect pharmacokinetics of atorvastatin. However, the effect of maralixibat on the pharmacokinetics of OATP2B1 substrates at higher doses has not been evaluated in a clinical study.

12.5 Pharmacogenomics

PFIC is a heterogenous disease caused by homozygous or compound heterozygous variants, with different PFIC subtypes occurring in the general population. PFIC1 is caused by variants in the

aminophospholipid flippase (ATP8B1) gene, which encodes the Familial Intrahepatic Cholestasis 1 (FIC1) protein, while PFIC2 results from variants in the ABCB11 gene, which encodes the Bile Salt Export Pump (BSEP) protein. PFIC2 is further categorized into BSEP subgroups based on specific variants. The BSEP-1 subgroup includes patients with at least one p.D482G (c.1445A>G) or p.E297G (c.890A>G) variant, BSEP-2 includes patients with at least one missense variant other than p.D482G or p.E297G (non BSEP-1), and BSEP-3 includes patients with variants that are predicted to encode a non-functional protein. PFIC3 is caused by variants in the ABCB4 gene, which encodes multidrug resistance protein 3 (MDR3). PFIC4 is caused by variants in the tight junction protein 2 gene (TJP2), which encodes TJP2. PFIC6 is caused by variants in myosin 5B (MYO5B), which encodes MYO5B. Patients can be clinically diagnosed with PFIC without a known pathogenic variant.

PFIC2 is the most common subtype accounting for 37-90% of patients with PFIC. The prevalence of BSEP-1, BSEP-2, and BSEP-3 subgroups are approximately 27.3%, 51.5%, and 21.2%, respectively, based on data from a global consortium characterizing the natural history of severe BSEP deficiency.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

No drug-related tumors were observed following oral administration of maralixibat chloride to TgRasH2 mice at doses of up to 25 (males) or 75 (females) mg/kg/day for 26 weeks.

Mutagenesis

Maralixibat chloride was negative in *in vitro* (bacterial reverse mutation, chromosomal aberration in mammalian cells) and *in vivo* (rat bone marrow micronucleus) assays.

Impairment of Fertility

No effects on fertility were observed in female rats treated orally with up to 2000 mg/kg/day or in male rats treated orally with up to 750 mg/kg/day.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Alagille Syndrome

The efficacy of LIVMARLI was assessed in Trial 1 (NCT02160782), which consisted of an 18-week open-label treatment period; a 4-week randomized, double-blind, placebo-controlled drug-withdrawal period; a subsequent 26-week open-label treatment period; and a long-term open-label extension period.

Thirty-one pediatric ALGS patients with cholestasis and pruritus were enrolled, with 90.3% of patients receiving at least one medication to treat pruritus at study entry. All patients had JAGGED1 mutation. Patients were administered open-label treatment with LIVMARLI 380 mcg/kg once daily for 13 weeks after an initial 5-week dose-escalation period; two patients discontinued treatment during this first 18 weeks of open-label treatment. The 29 patients who completed the open-label treatment phase were then randomized to continue treatment with LIVMARLI or receive matching placebo during the 4-week drug withdrawal period at Weeks 19-22 (n=16 placebo, n=13 LIVMARLI). All 29 patients completed the randomized, blinded drug withdrawal period; subsequently, patients received open-label LIVMARLI at 380 mcg/kg once daily for an additional 26 weeks.

Randomized patients had a median age of 5 years (range: 1 to 15 years) and 66% were male. The baseline mean (standard deviation [SD]) of liver test parameters were as follows: serum bile acid

levels 280 (213) µmol/L, AST 158 (68) U/L, ALT 179 (112) U/L, Gamma Glutamyl Transferase (GGT) 498 (399) U/L, and TB 5.6 (5.4) mg/dL.

Given the patients' young age, a single-item observer-reported outcome was used to measure patients' pruritus symptoms as observed by their caregiver twice daily (once in the morning and once in the evening) on the Itch Reported Outcome Instrument (ItchRO[Obs]). Pruritus symptoms were assessed on a 5-point ordinal response scale, with scores ranging from 0 (none observed or reported) to 4 (very severe). Patients were included in Trial 1 if their average pruritus score was greater than 2.0 (moderate) in the 2 weeks prior to baseline.

The average of the worst daily ItchRO(Obs) pruritus scores was computed for each week. For randomized patients, the mean (SD) at baseline (pre-treatment) was 3.1 (0.5) and the mean (SD) at Week 18 (pre-randomized withdrawal period) was 1.4 (0.9). On average, patients administered LIVMARLI for 22 weeks maintained pruritus reduction whereas those in the placebo group who were withdrawn from LIVMARLI after Week 18 returned to baseline pruritus scores by Week 22. Results from the placebo-controlled period are presented in Table 5. After re-entering the open-label treatment phase, both randomized treatment groups had similar mean pruritus scores by Week 28, the first week placebo patients received the full dosage of LIVMARLI after withdrawal. These observer-rated pruritus results are supported by similar results on patient-rated pruritus in patients 5 years of age and older who were able to self-report their itching severity.

Table 5: Weekly Average of Worst Daily ItchRO(Obs) Pruritus Severity Scores in Trial 1

	Maralixibat (N=13)	**Placebo (N=16)**	**Mean Difference**
Week 22, Mean (95% CI)	1.6 (1.1, 2.1)	3.0 (2.6, 3.5)	
Change from Week 18 to Week 22, Mean (95% CI)	0.2 (-0.3, 0.7)	1.6 (1.2, 2.1)	-1.4 (-2.1, -0.8)

Results based on an analysis of covariance model with treatment group and Week 18 average worst daily pruritus score as covariates

14.2 Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis

The efficacy of LIVMARLI was assessed in Trial 2 (NCT03905330), a 26-week randomized, placebo-controlled trial.

Efficacy was evaluated in 64 patients with documented molecular diagnosis of PFIC with presence of biallelic known pathogenic variants; this included 31 non-truncated PFIC2 patients (i.e., excluding patients with BSEP3) and 33 patients with PFIC1 (n=13), PFIC3 (n=9), PFIC4 (n=7), or PFIC6 (n=4) *[see Clinical Pharmacology (12.5)]*. Additional patients with BSEP3 (n=9), prior surgical diversion (n=8), heterozygous subjects (n=2), or no variants associated with cholestasis (n=8) were included for evaluation in a supplemental cohort *[see Adverse Reactions (6.1)].*

Patients were randomized to receive maralixibat orally 570 mcg/kg (n=33) or placebo (n=31) twice daily. 53% of pediatric patients were females. Most patients were on stable ursodeoxycholic acid (89.1%) or rifampicin (51.6%) therapy at baseline. The baseline mean (standard deviation [SD]) of liver test parameters were as follows: serum bile acid levels 263 (143) µmol/L, AST 113 (82) U/L, ALT 107 (87) U/L, and TB 4.1 (4.1) mg/dL, DB 3.0 (3.1) mg/dL.

Given the patients' young age, a single-item observer-reported outcome was used to measure patients' pruritus symptoms as observed by their caregiver twice daily (once in the morning and once in the evening) on the Itch Reported Outcome Instrument (ItchRO[Obs]). Pruritus symptoms were assessed on a 5-point ordinal response scale, with scores ranging from 0 (none observed or

reported) to 4 (very severe). Patients were included in Trial 2 if their average pruritus score was greater than or equal to 1.5 in the 4 weeks prior to baseline.

Table 6 presents the results of the comparison between LIVMARLI and placebo on the mean change in the average morning ItchRO(Obs) severity score between baseline and Weeks 15–26. For the outcome summarized over Weeks 15-26, the average morning ItchRO(Obs) severity score for each patient was calculated by: (Step 1) averaging the morning scores within a week; (Step 2) averaging 4 weekly morning scores to yield a single 4-week score; and finally (Step 3) averaging the three 4-week average morning scores (Weeks 15-18, Weeks 19-22, Weeks 23-26). The baseline average itching scores for each patient was calculated by averaging the morning ItchRO(Obs) score obtained in Step 2 across the 4 weeks prior to the first dose of the study. Patients treated with LIVMARLI demonstrated greater improvement in pruritus compared with placebo.

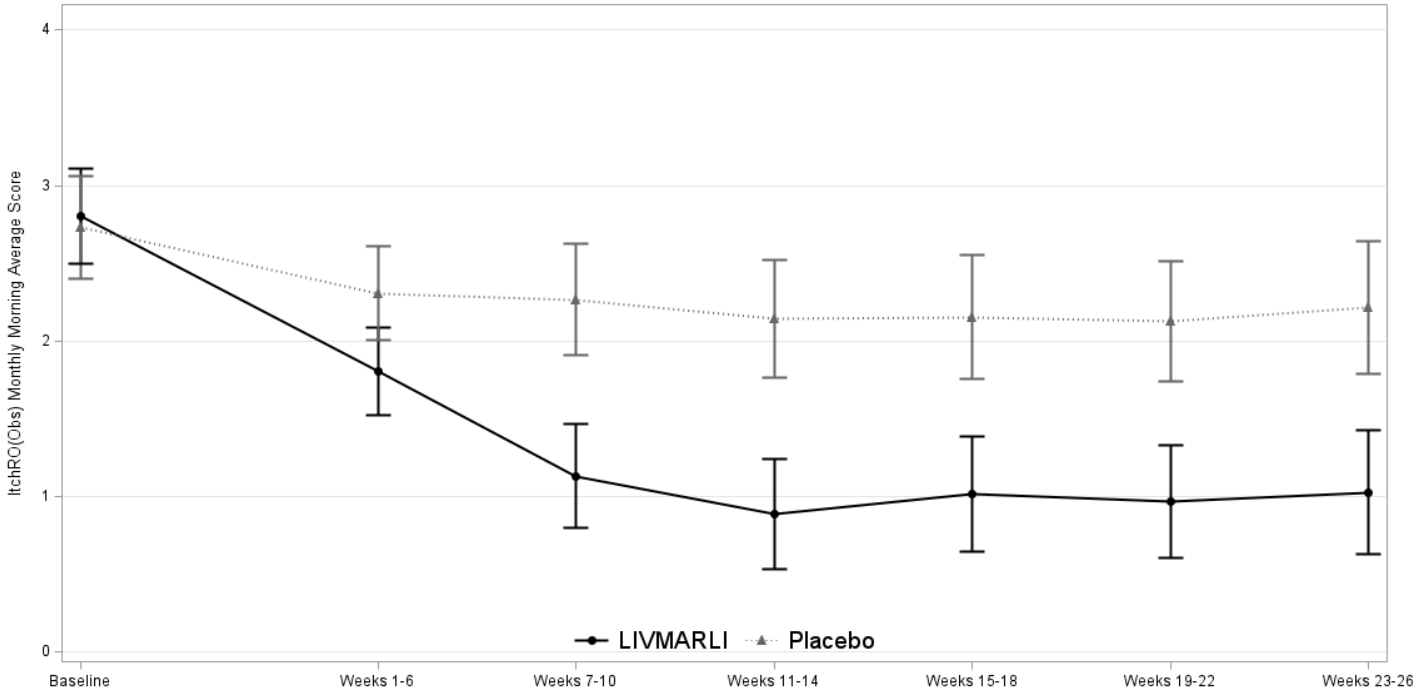
Table 6: Average Morning ItchRO(Obs) Pruritus Severity Scores in Trial 2

	Maralixibat (N=33)	**Placebo (N=31)**
Baseline Mean	2.9	2.7
Change from baseline to Weeks 15-26[a]		
Mean (95% CI)	-1.8 (-2.2, -1.4)	-0.6 (-1.0, -0.2)
Mean difference from Placebo (95% CI) p-value	-1.2 (-1.7, -0.7) <0.0001	

[a]Results based on least squares means from an analysis of a mixed-effect model for repeated measures (MMRM). Model adjusts for treatment group, visit, treatment group-by-visit interaction, baseline 4-week average morning ItchRO(Obs) severity score, baseline score-by-visit interaction, and PFIC type.

Figure 1 displays the means (95% confidence intervals) of patients' average morning ItchRO(Obs) severity scores in each treatment group for each 4-6 week time period.

Figure 1. **Mean of the Average Morning ItchRO(Obs) Pruritus Severity Scores Over Time in PFIC 1, 2, 3, 4, and 6**



Note: Figure 1 presents least squares mean (95% CI) estimates from a mixed model for repeated measures (MMRM) with observed value as the dependent variable and fixed categorical effects of treatment group, time period, treatment-by-time period interaction, and PFIC type.

Although the number of patients with BSEP3 in Trial 2 were limited, improvement in pruritus was not observed in 5 patients with BSEP3 who received LIVMARLI compared to 4 patients with BSEP3 who received placebo for 26 weeks.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Oral Solution

LIVMARLI is a clear, colorless to yellow oral solution.

ALGS: 9.5 mg per mL

- Each amber plastic bottle contains LIVMARLI oral solution at a concentration of 9.5 mg per mL.
- One 30 mL amber plastic bottle: NDC 79378-110-01

PFIC: 19 mg per mL

- Each amber plastic bottle contains LIVMARLI oral solution at a concentration of 19 mg per mL.
- One 30 mL amber plastic bottle: NDC 79378-111-01

Storage and Handling

Store unopened LIVMARLI between 20°C and 25°C (68°F and 77°F), excursion permitted between 15°C and 30°C (59°F and 86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. After opening the LIVMARLI bottle, store below 30°C (86°F) and discard any remaining LIVMARLI after 100 days *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient or their caregiver(s) to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).

Administration Instructions

Advise patients or their caregivers(s) to:

- Take LIVMARLI 30 minutes prior to a meal once or twice daily as prescribed using a calibrated measuring device (0.5 mL, 1 mL or 3 mL oral dispenser) provided by the pharmacist to measure and deliver the prescribed dose accurately *[see Dosage and Administration (2.1, 2.2 2.4)]*.
- Take LIVMARLI at least 4 hours before or 4 hours after taking a bile acid binding resin (e.g., cholestyramine, colesevelam, or colestipol) *[see Drug Interactions (7.1)].*
- Store the opened bottle below 30ºC (86ºF). Discard any unused LIVMARLI 100 days after opening the bottle *[see How Supplied/Storage and Handling (16)]*.

Hepatotoxicity

Advise patients or their caregiver(s) that liver tests should be obtained before starting LIVMARLI and periodically during LIVMARLI therapy. Inform patients or their caregiver(s) of the risk of hepatotoxicity that could be fatal and that they will need to undergo monitoring for liver injury. Instruct patients or their caregiver(s) to immediately report any signs or symptoms of severe liver injury to their healthcare provider *[see Warnings and Precautions (5.1)].*

Gastrointestinal Adverse Reactions

Advise patients or their caregiver(s) to notify their healthcare provider if they experience a new onset or worsening of gastrointestinal symptoms (abdominal pain, vomiting, bloody stool, and diarrhea) *[see Warnings and Precautions (5.2)].*

Fat Soluble Vitamin (FSV) Deficiency

Advise patients or their caregiver(s) that INR (for vitamin K) and serum levels of vitamins A, D, E will be obtained before starting treatment and periodically during treatment to assess for FSV deficiency *[see Warnings and Precautions (5.3)].* Inform patients or their caregiver(s) that they may bleed more easily, may bleed longer, or have a bone fracture. Advise patients or their caregiver(s) to call their healthcare provider for any signs or symptoms of bleeding or report any fractures.

Rx only

Manufactured for:
Mirum Pharmaceuticals, Inc.
989 E. Hillsdale Blvd., Suite 300
Foster City, CA 94404

© 2024 Mirum Pharmaceuticals, Inc.
LIVMARLI® is a trademark of Mirum Pharmaceuticals, Inc.

LB00155

PATIENT INFORMATION
LIVMARLI® (liv-MAR-lee)
(maralixibat)
oral solution

What is LIVMARLI?

- LIVMARLI is a prescription medicine used to treat:
  - cholestatic pruritus (itch) in patients 3 months of age and older with Alagille syndrome (ALGS).
  - cholestatic pruritus (itch) in patients 12 months of age and older with progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC).
- LIVMARLI is not for use in PFIC type 2 patients who have a severe defect in the bile salt export pump (BSEP) protein.
- It is not known if LIVMARLI is safe and effective in children with ALGS who are under 3 months of age.
- It is not known if LIVMARLI is safe and effective in children with PFIC who are under 12 months of age.
- It is not known if LIVMARLI is safe and effective in adults 65 years of age and older.

Before taking LIVMARLI, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if LIVMARLI will harm your unborn baby. Tell your healthcare provider right away if you think that you are pregnant.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if LIVMARLI passes into your breast milk. Talk with your healthcare provider about the best way to feed your baby if you take LIVMARLI.

Tell your healthcare provider about all medicines that you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine. LIVMARLI may affect the way some other medicines work, and some other medicines may affect the way LIVMARLI works.

How should you take LIVMARLI?

Read the Instructions for Use that comes with LIVMARLI for information about the right way to prepare and take LIVMARLI.

- LIVMARLI comes in 2 different strengths:
  - LIVMARLI 9.5 mg/mL for use in ALGS
  - LIVMARLI 19 mg/mL for use in PFIC
- Before you take LIVMARLI for the first time, talk to your healthcare provider or pharmacist about how to measure the prescribed dose.
- Take LIVMARLI exactly as your healthcare provider tells you to.
- Your healthcare provider may start you on a low dose of LIVMARLI and then increase the dose, especially if you have not taken LIVMARLI.
- Do not change your dose of LIVMARLI unless your healthcare provider tells you to.
- LIVMARLI is taken by mouth, 1 or 2 times each day (if 2 times per day, take in the morning and evening), 30 minutes before a meal.
- If you miss a dose of LIVMARLI and you take LIVMARLI 1-time a day:
  - If it is 12 hours or less from the time you usually take LIVMARLI, **take the missed dose as soon as possible**. Then take your next dose at the usual time.
  - If it is more than 12 hours from the time you usually take LIVMARLI, **do not take the missed dose**. Take your next dose at the usual time.
- If you miss a dose of LIVMARLI and you take LIVMARLI 2-times a day:
  - If it is 6 hours or less from the time you usually take LIVMARLI, **take the missed dose as soon as possible**. Then take your next dose at the usual time.
  - If it is more than 6 hours from the time you usually take LIVMARLI, **do not take the missed dose**. Take your next dose at the usual time.
- If you take a medicine that lowers cholesterol by binding bile acids, such as cholestyramine, colesevelam, or colestipol, take it at least 4 hours before or 4 hours after you take LIVMARLI. Ask your healthcare provider if you are not sure if you take these medicines.
- If you take too much LIVMARLI, call your healthcare provider or go to the nearest emergency room right away.
- Throw away any remaining LIVMARLI 100 days after first opening the bottle.

What are the possible side effects of LIVMARLI?

LIVMARLI can cause serious side effects, including:

- **Liver injury.** Changes in certain liver tests are common in patients with ALGS and in patients with PFIC but may worsen during treatment with LIVMARLI. These changes may be a sign of liver injury and can be serious or may lead to liver transplant or death. Your healthcare provider should do blood tests and physical exams before starting and during treatment with LIVMARLI to check your liver function. Tell your healthcare provider right away if you get any signs or symptoms of liver problems, including:
  - nausea or vomiting
  - your skin or the white part of your eye turns yellow
  - dark or brown urine
  - pain on the right side of your stomach (abdomen)
  - fullness, bloating, or fluid in your stomach area (ascites)
  - loss of appetite
  - bleeding or bruising more easily than normal, including vomiting blood
- **Stomach and intestinal (gastrointestinal) problems.** LIVMARLI can cause stomach and intestinal problems, including diarrhea and stomach pain during treatment. Diarrhea can also cause the loss of too much body fluid (severe dehydration). Your healthcare provider should check your stool for blood and monitor you for too much body fluid loss.

  Tell your healthcare provider right away if you have any new or worsening signs or symptoms of stomach and intestinal problems including:
  - diarrhea
  - more frequent bowel movements than usual
  - stools that are black, tarry, sticky, or have blood or mucous
  - severe stomach-area pain or tenderness

  Tell your healthcare provider if you have any signs and symptoms of a loss of too much body fluid including:
  - vomiting
  - urinating less often than usual
  - dizziness
  - diarrhea
  - headache
- **A condition called Fat Soluble Vitamin (FSV) Deficiency caused by low levels of certain vitamins (vitamin A, D, E, and K) stored in body fat.** FSV deficiency is common in patients with ALGS and in patients with PFIC but may worsen during treatment with LIVMARLI. Your healthcare provider should do blood tests before starting and during treatment with LIVMARLI.

  Other common side effects of FSV deficiency reported during treatment with LIVMARLI were bone fractures and bleeding. Tell your healthcare provider if you have signs or symptoms of bleeding or any fractures.

Your healthcare provider may change your dose, or temporarily or permanently stop treatment with LIVMARLI if you have certain side effects.

These are not all of the possible side effects of LIVMARLI. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store LIVMARLI?

- Store unopened LIVMARLI at room temperature between 68ºF and 77ºF (20ºC and 25ºC).
- After opening the LIVMARLI bottle, store below 30ºC (86ºF).

Keep LIVMARLI and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of LIVMARLI.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use LIVMARLI for a condition for which it was not prescribed. Do not give LIVMARLI to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about LIVMARLI that is written for health professionals.

What are the ingredients in LIVMARLI?

Active ingredients: maralixibat chloride.

Inactive ingredients: edetate disodium, grape flavor, propylene glycol, purified water, and sucralose.

Manufactured for: Mirum Pharmaceuticals, Inc., 989 E. Hillsdale Blvd., Suite 300, Foster City, CA 94404
For more information, go to www.LIVMARLI.com or call 1-855-MRM-4YOU LB00159
This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration Revised: July 2024

INSTRUCTIONS FOR USE
LIVMARLI® [liv-MAR-lee]
(maralixibat)
oral solution

This Instructions for Use contains information on how to take LIVMARLI. Read this Instructions for Use before you start taking LIVMARLI for the first time and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or treatment.

LIVMARLI is available in two strengths:

- LIVMARLI 9.5 mg/mL is for the treatment of Alagille Syndrome.
- LIVMARLI 19 mg/mL is for the treatment of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis.

Follow your healthcare provider's instructions for the dose of LIVMARLI to give.

Ask your healthcare provider or pharmacist if you have questions about how to prepare or give the prescribed dose of LIVMARLI.

Important information about measuring LIVMARLI

- Before you give LIVMARLI for the first time, talk to your healthcare provider or pharmacist about how to correctly measure your prescribed dose.
- You may be given 1 or more dosing dispensers of different sizes as shown in Table 1 below. Always use the correct dosing dispenser size provided with LIVMARLI based on your current prescribed dose.

Table 1

Dose (mL)	Dosing dispenser size (mL)
0.1 to 0.5	0.5
0.6 to 1	1
1.25 to 3	3

- Your prescribed dose may change over time. Use the table above to choose the correct dosing dispenser size for your prescribed dose.
- If you do not have the correct dosing dispenser size for your prescribed dose, contact your healthcare provider or pharmacist.
- The dosing dispenser may be used for 100 days if cleaned correctly (see Section C). After 100 days, replace the dosing dispenser with a new one. A new replacement dosing dispenser may be used within the 100 days if necessary.
- **Do not** use a household teaspoon or any other dosing device to measure the dose.
- **Do not** open more than 1 bottle of LIVMARLI at a time.
- **Do not** give more than the prescribed dose.
- **Do not** use LIVMARLI after 100 days of first opening the bottle or after the throw away (discard) date listed on the pharmacy label (see Section D).
- When you start a new bottle of LIVMARLI, use a new dosing dispenser.

Storage information

- Store unopened LIVMARLI at room temperature, between 68°F and 77°F (20°C and 25°C).
- After opening the LIVMARLI bottle, store below 86°F (30°C) and throw away (discard) any remaining LIVMARLI after 100 days.
- Store the dosing dispenser in a clean, dry place when not in use.

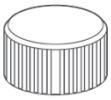
Keep LIVMARLI and all medicines out of the reach of children.

You will receive

LIVMARLI oral solution

Each package of LIVMARLI contains:

LIVMARLI (9.5 mg/mL or 19 mg/mL):



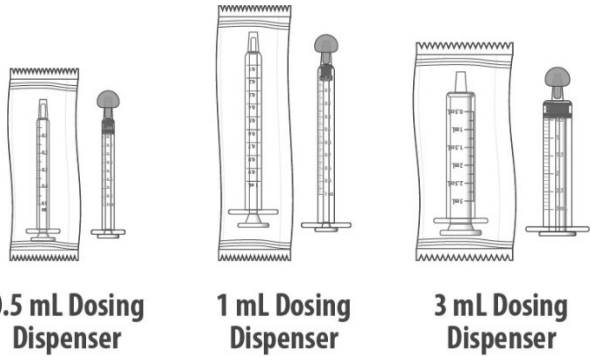
Child-resistant cap



Bottle adapter

Bottle

Dosing dispensers, provided separately by your pharmacist:



Note: Dosing dispenser sizes shown are for example only.

Section A: Prepare the bottle

1. Remove the LIVMARLI bottle from the box (See Figure A).

Note: The LIVMARLI bottle may not be in a box.

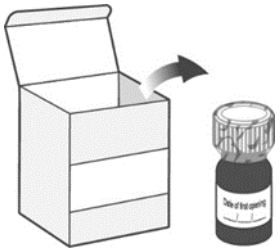


Figure A

2. Write the date (bottle open date) on the LIVMARLI bottle (See Figure B).

Note: The date of first opening or a throw away (discard) date may already be written on the bottle label by your pharmacist.



Figure B

3. Remove the plastic seal from the bottle (See Figure C).

Note: Your pharmacist may have already removed the plastic seal from the bottle.



Figure C

Section B: Prepare and give LIVMARLI

Step 1: Draw the dose

1.1: Open the bottle by pushing down firmly on the child-resistant cap and turning the cap to the left (counter-clockwise) (See Figure D).

Do not throw away the child-resistant cap.

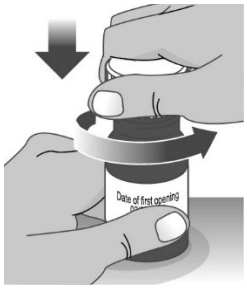


Figure D

1.2: If using a new dosing dispenser, remove the dosing dispenser from the wrapper (See Figure E). Throw away (dispose of) the wrapper in household trash.

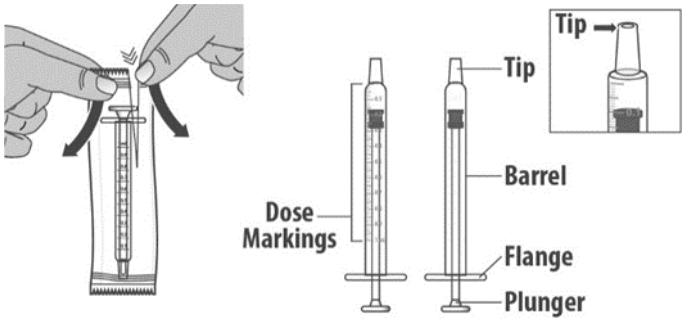


Figure E

If using a used dosing dispenser, make sure the dosing dispenser has been cleaned (See Section C).

If there is a cap on the dosing dispenser, remove it and throw away (dispose of) the cap into the household trash (See Figure F).

Important:

- Make sure you use the correct dosing dispenser size for your prescribed dose (See Table 1).
- After 100 days, replace with a new dosing dispenser provided. A new replacement dosing dispenser may be used within the 100 days if necessary.
- Check the dosing dispenser for any damage to the barrel, plunger or tip (See Figure G). If you cannot see the dosage marking or if it becomes hard to move the plunger, replace with a new dosing dispenser.

Note: You can mark the prescribed dose on the dosing dispenser with a thin permanent marker to draw up the prescribed dose more easily.

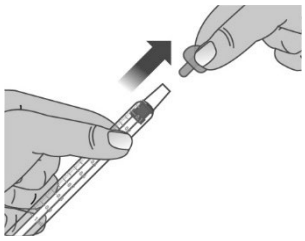


Figure F

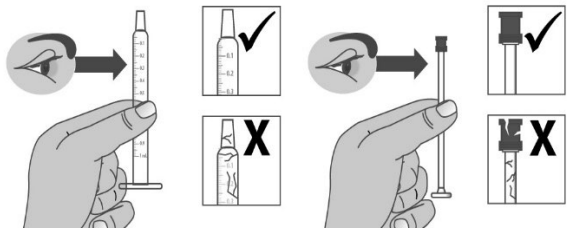


Figure G

1.3: Push the plunger down fully to remove air from the dosing dispenser (See Figure H).

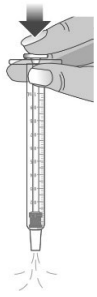


Figure H

1.4: Make sure the cap is removed from bottle and insert the tip of the dosing dispenser into the bottle. The tip of the dosing dispenser should fit securely into the hole of the bottle (See Figure I).

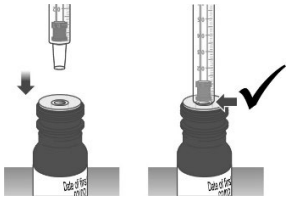


Figure I

1.5: Keep the dosing dispenser in place and turn the bottle upside down (See Figure J).

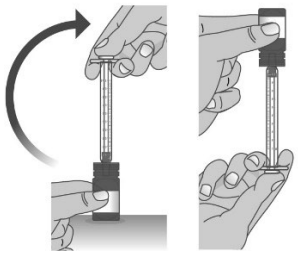


Figure J

1.6: Pull back the plunger slowly until the top of the plunger is even with the marking on the barrel of the dosing dispenser for your prescribed dose of LIVMARLI (See Figure K).

See Figure L on how to align the plunger with your prescribed dose.

Note: The medicine should appear colorless to light yellow and clear. If it is not, do not use the medicine and contact your pharmacist.

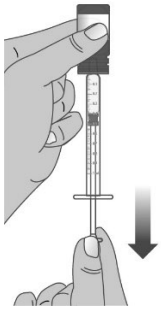


Figure K

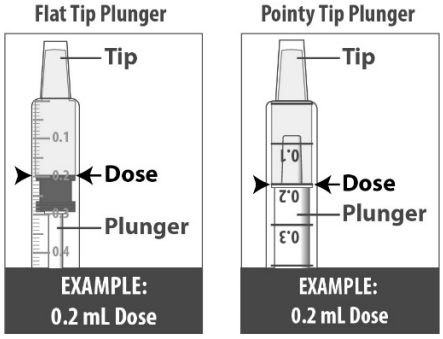


Figure L

Note: Your dose may be different than the dose shown in the figures.

1.7: Check the dosing dispenser for air bubbles. If you see any air bubbles, fully push the plunger so that the medicine flows back into the bottle and withdraw the prescribed dose (See Figure M).

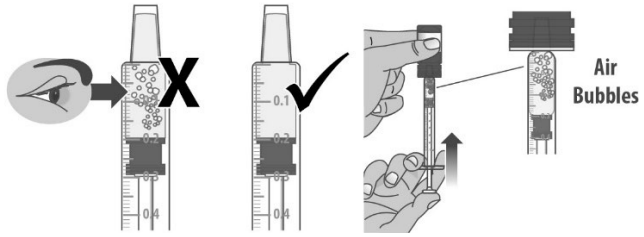


Figure M

1.8: When you have measured the correct dose, leave the dosing dispenser in the bottle, and turn the bottle right side up (See Figure N).

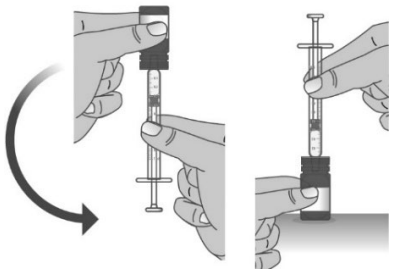


Figure N

1.9: Carefully remove the dosing dispenser from the bottle by pulling straight up on the barrel of the dosing dispenser (See Figure O).

Do not push the dosing dispenser plunger during this step.

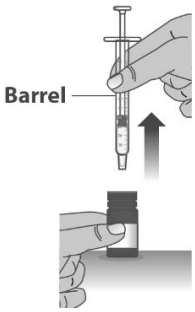


Figure O

Step 2: Give the dose

Note: LIVMARLI should be taken while sitting up or standing. After taking LIVMARLI wait a few minutes before lying down.

2.1: **Place** the tip of the dosing dispenser against the inside of the cheek (See Figure P) and slowly push the plunger all the way in to give the entire dose of LIVMARLI (See Figure Q).

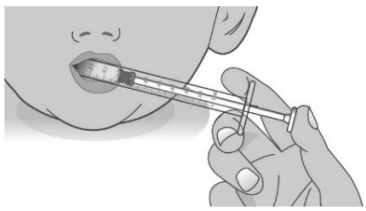


Figure P

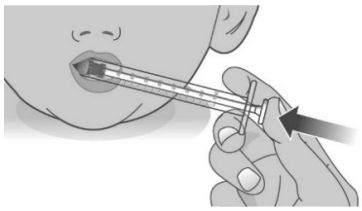


Figure Q

2.2: Swallow the dose.

If you are not sure the entire dose was swallowed, do not give another dose. Wait until the next scheduled dose.

2.3: **Place** the child-resistant cap back on the bottle and turn the cap to the right (clockwise) (See Figure R).

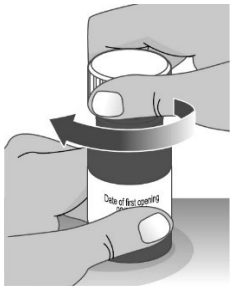


Figure R

Section C: Cleaning instructions for the dosing dispenser

Step 1: Rinse dosing dispenser

1.1: Fill a cup with water (See Figure S).



Figure S

1.2: Clean the dosing dispenser by pulling back on the plunger slowly to fill the dosing dispenser with water from the cup (See Figure T).

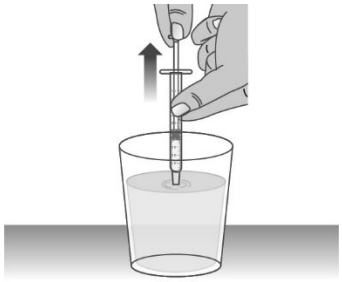


Figure T

1.3: Over a sink, push the water out of the dosing dispenser (See Figure U). Repeat several times to make sure that all of the LIVMARLI has been removed.

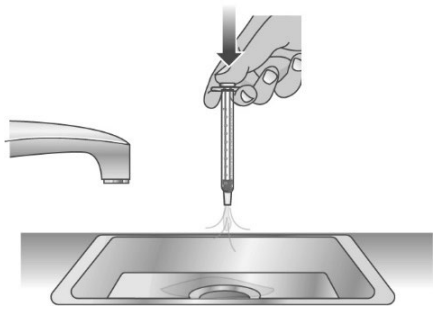


Figure U

Step 2: Dry the dosing dispenser

2.1: Remove the plunger from the barrel of the dosing dispenser by pulling the plunger and barrel away from each other (See Figure V).

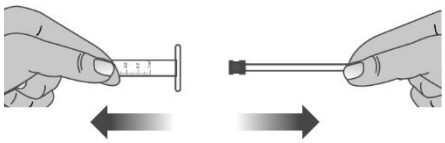


Figure V

2.2: Shake off excess water (See Figure W).

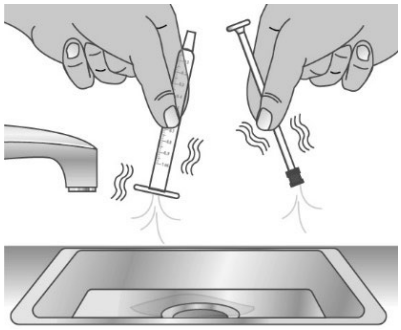


Figure W

2.3: Place the plunger and barrel on a clean, dry paper towel to air dry. Store the dosing dispenser in a clean, dry place until your next dose (See Figure X).

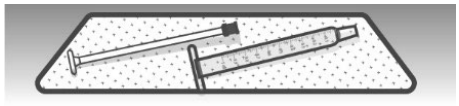


Figure X

Before you give the next dose, put the dosing dispenser back together by pushing the plunger into the barrel (See Figure Y).

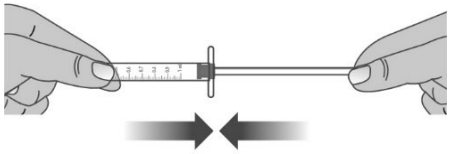


Figure Y

Section D: Disposal

- Throw away (dispose of) the bottle of LIVMARLI following the steps below 100 days after first opened or after the throw away (discard) date listed on the pharmacy label, even if there is still medicine in it.
  1. Mix medicine with a substance such as dirt, cat litter, or used coffee grounds.
  2. Place the mixture in a container such as a sealed plastic bag.

3. Delete all personal information on the prescription label of the empty medicine bottle, then throw away (dispose of) in the household trash or recycle the empty bottle.

- Throw away (dispose of) used dosing dispensers in the household trash.

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: July 2024

LB00160

添付文書概要
本概要は、LIVMARLI を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報を含むものではない。本剤の添付文書全文を参照すること。

LIVMARLI® （マラリキシバット）経口液剤
米国での初回承認：2021 年

最近の主な改訂

効能・効果（1）	2024/3
用法・用量（2）	2024/3
用法・用量（2）	2024/7
禁忌（4）	2024/3
警告及び使用上の注意（5.1）	2024/3
警告及び使用上の注意（5.2）	2024/3
警告及び使用上の注意（5.3）	2024/3
警告及び使用上の注意（5.4）	2024/7

効能・効果

本剤は、回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害薬であり、以下の治療に使用する。
- 3 ヵ月齢以上のアラジール症候群（ALGS）患者における胆汁うっ滞性のそう痒（1.1）
- 12 ヵ月齢以上の進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）患者における胆汁うっ滞性のそう痒（1.2）
  - 使用に関する制限：
    本剤は、特定の ABCB11 変異を有し、胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）タンパク質の機能がない又は完全欠損している PFIC2 患者には推奨されない。（14.2）

用法・用量

- ALGS の治療：LIVMARLI 経口液剤 9.5 mg/mL を使用すること。推奨用量は 380 µg/kg の 1 日 1 回投与であり、朝、食事の 30 分前に服用する。（2.1）
  開始用量は 190 µg/kg の 1 日 1 回経口投与とし、忍容性に応じて 1 週間後に 380 µg/kg の 1 日 1 回投与に増量する。最大 1 日量の 28.5 mg を超えないこと。（2.1）
- PFIC の治療：LIVMARLI 経口液剤 19 mg/mL を使用すること。推奨用量は 570 µg/kg の 1 日 2 回投与である。（2.2）
  開始用量は 285 µg/kg の 1 日 1 回朝の経口投与とし、忍容性に応じて 285 µg/kg の 1 日 2 回投与、428 µg/kg の 1 日 2 回投与、その後 570 µg/kg の 1 日 2 回投与に増量する。最大 1 日量の 38 mg を超えないこと。（2.2）

剤形・含量

経口液剤：
- マラリキシバットとして 9.5 mg/mL：ALGS の治療（3）
- マラリキシバットとして 19 mg/mL：PFIC の治療（3）

禁忌

非代償性の肝不全イベント（例：静脈瘤出血、腹水、肝性脳症）の既往歴又は現病歴を有する患者（4）

警告及び使用上の注意

- 肝毒性：ベースラインの肝機能検査値を測定し、投与開始後最初の 6～8 ヵ月間は頻回に、以降は投与中に臨床上必要であれば、患者をモニタリングする。肝機能検査異常又は臨床的肝炎の徴候が認められた場合は、減量又は投与中断を検討すること。ベースラインと比較して肝機能検査異常が持続又は再発する場合は、本剤の投与を中止すること。代償性肝硬変患者を頻回にモニタリングすること。非代償性の肝不全イベントが発現した場合は本剤の投与を永久的に中止すること。（5.1）
- 胃腸の副作用：持続性の下痢若しくは腹痛、又は血便、嘔吐、治療が必要な脱水若しくは発熱を伴う下痢が認められた場合は、本剤の減量又は投与中断を検討すること。下痢又は腹痛が持続し、他の原因が特定されない場合は、本剤の投与中止を検討すること。（5.2）
- 脂溶性ビタミン（FSV）欠乏症：ベースライン値を測定し、投与中モニタリングする。欠乏が認められた場合は補充すること。FSV 補充にもかかわらず FSV 欠乏症が持続又は悪化した場合は、本剤の投与中止を検討すること。（5.3）
  - 骨折：本剤の投与中断を検討し、FSV を補充すること。FSV 欠乏が補正され、補正値で維持されたら、本剤投与を再開することができる。
  - 出血：本剤の投与を中断する。FSV 欠乏が補正され、出血が回復したら、本剤投与を再開できる。
- プロピレングリコールによる毒性のリスク（5 歳未満の小児患者）：プロピレングリコールによる毒性のリスクを管理するために、プロピレングリコールの 1 日の総摂取量を考慮する必要がある。プロピレングリコールによる毒性の徴候について患者をモニタリングすること。毒性が疑われる場合は中止すること。（5.4）

副作用

主な副作用（5%以上）：
- ALGS：下痢、腹痛、嘔吐、脂溶性ビタミン欠乏症、肝機能検査異常及び骨折（6.1）
- PFIC：下痢、脂溶性ビタミン欠乏症、腹痛、肝機能検査異常、血便排泄及び骨折（6.1）

副作用の疑いの報告は、Mirum Pharmaceuticals（1-855-MRM-4YOU）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

薬物相互作用

- 胆汁酸吸着樹脂：本剤の投与スケジュールを変更すること。（7.1）

患者への説明及び FDA 承認されている患者向け情報については、17 項を参照のこと。

改訂：2024 年 7 月

添付文書全文：目次*

1 効能・効果
1.1 アラジール症候群患者における胆汁うっ滞性のそう痒の治療
1.2 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者における胆汁うっ滞性のそう痒の治療
2 用法・用量
2.1 アラジール症候群の推奨用量
2.2 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の推奨用量
2.3 服用忘れ
2.4 投与に関する重要な指示
2.5 有害事象管理のための用量調節
2.6 薬物相互作用のための投与調節
3 剤形・含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 肝毒性
5.2 胃腸の副作用
5.3 脂溶性ビタミン（FSV）欠乏症
5.4 プロピレングリコールによる毒性のリスク（5 歳未満の小児患者）
6 副作用
6.1 臨床試験での使用経験
6.2 市販後経験
7 薬物相互作用
7.1 本剤に対する他の薬剤の影響
7.2 他の薬剤に対する本剤の影響
8 特別な患者集団における仕様
8.1 妊婦
8.2 授乳婦
8.4 小児への投与
8.5 高齢者への投与
8.6 肝機能障害患者
10 過量投与
11 性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
12.5 ゲノム薬理学
13 非臨床毒性
13.1 がん原性、変異原性、生殖発生毒性
14 臨床試験
14.1 アラジール症候群
14.2 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
16 包装／保管及び取扱い上の注意
17 患者への説明

*添付文書全文から省略された項又は小項目は示していない。

添付文書全文

1　効能・効果

1.1　アラジール症候群患者における胆汁うっ滞性のそう痒の治療

LIVMARLI® は、3 ヵ月齢以上のアラジール症候群（ALGS）患者における胆汁うっ滞性のそう痒の治療に使用する。

1.2　進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者における胆汁うっ滞性のそう痒の治療

LIVMARLI は、12 ヵ月齢以上の進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）患者における胆汁うっ滞性のそう痒の治療に使用する。

使用に関する制限：

本剤は、特定の ABCB11 変異を有し、胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）タンパク質の機能がない又は完全欠損している PFIC2 患者には推奨されない*［臨床試験（14.2）参照］*。

2　用法・用量

2.1　アラジール症候群の推奨用量

ALGS の治療には、LIVMARLI 経口液剤 9.5 mg/mL を使用すること。
推奨用量は 380 µg/kg の 1 日 1 回投与であり、朝、食事の 30 分前に服用する。開始用量は 190 µg/kg の 1 日 1 回経口投与とし、忍容性に応じて 1 週間後に 380 µg/kg の 1 日 1 回投与に増量する。最大 1 日量は 28.5 mg（3 mL）を超えてはならない。表 1 に示す体重別の投与ガイドラインを参照のこと。

表 1：ALGS 患者用 9.5 mg/mL 液剤：体重別の 1 回当たりの投与液量（mL）

患者の体重（kg）	1～7 日目 （190 µg/kg の 1 日 1 回投与）	8 日目以降 （380 µg/kg の 1 日 1 回投与）
	9.5 mg/mL 液剤（ALGS 用） 1 回当たりの投与液量（mL）	
5～6	0.1	0.2
7～9	0.15	0.3
10～12	0.2	0.45
13～15	0.3	0.6
16～19	0.35	0.7
20～24	0.45	0.9
25～29	0.5	1
30～34	0.6	1.25
35～39	0.7	1.5
40～49	0.9	1.75
50～59	1	2.25
60～69	1.25	2.5
70 以上	1.5	3

2.2　進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の推奨用量

PFIC の治療には、LIVMARLI 経口液剤 19 mg/mL を使用すること。
PFIC 患者の治療において、本剤の 2 つの濃度である 9.5 mg/mL と 19 mg/mL を互いに代用してはならない。本剤の用量を正確に計算するには特に注意が必要である。本剤は、添加剤としてプロピレングリコール（364.5 mg/mL）を含有しており、このことは 5 歳未満の小児患者においては特に重要である*［警告及び使用上の注意（5.4）及び過量投与（10）参照］*。
推奨用量は 570 µg/kg の 1 日 2 回投与であり、食事の 30 分前に服用する。開始用量は 285 µg/kg の 1 日 1 回朝の経口投与とし、285 µg/kg の 1 日 2 回投与、428 µg/kg の 1 日 2 回投与、その後忍容性に応じて 570 µg/kg の 1 日 2 回投与に増量する。最大 1 日量は 38 mg（2 mL）を超えてはならない。表 2 に示す体重別の投与ガイドラインを参照のこと。

表 2：PFIC 患者用 19 mg/mL 液剤：体重別の 1 回当たりの投与液量（mL）

患者の体重（kg）	285 µg/kg（1 日 1 回～1 日 2 回に漸増）	428 µg/kg（1 日 2 回）	570 µg/kg（1 日 2 回、忍容性に応じて）
	19 mg/mL 液剤（PFIC 用） 1 回当たりの投与液量（mL）		
5	0.1	0.1	0.15
6～7	0.1	0.15	0.2
8	0.1	0.2	0.25
9	0.15	0.2	0.25
10～12	0.15	0.25	0.3
13～15	0.2	0.3	0.4
16～19	0.25	0.4	0.5
20～24	0.3	0.5	0.6
25～29	0.4	0.6	0.8
30～34	0.45	0.7	0.9
35～39	0.6	0.8	1
40～49	0.6	0.9	1
50～59	0.8	1	1
60 以上	0.9	1	1

2.3　服用忘れ

1 日 1 回投与：服用を忘れた場合は、通常の服用時刻から 12 時間以内であれば、可能な限り速やかに服用し、その後は元の服用スケジュールで服用を再開すること。服用から 12 時間を超えた場合は服用せず、元の服用スケジュールで服用を再開する。

1 日 2 回投与：服用を忘れた場合は、通常の服用時刻から 6 時間以内であれば、可能な限り速やかに服用し、その後は元の服用スケジュールで服用を再開すること。服用から 6 時間を超えた場合は服用せず、元の服用スケジュールで服用を再開する。

2.4　投与に関する重要な指示

本剤は食事の 30 分前に服用する*［臨床薬理（12.3）参照］*。

処方量を正確に測って服用するため、適切な投与器具（0.5 mL、1 mL 又は 3 mL の経口投与用ディスペンサー）が薬局から提供される。

本剤のボトルを開封した後は、30°C（86°F）未満で保管し、100 日経過後は残った薬剤を廃棄すること。

2.5　有害事象管理のための用量調節

肝機能障害の徴候を検出できるよう、本剤の投与開始前に、ベースラインの肝機能検査値の変動パターンを確認すること。本剤投与中は、肝機能検査値〔例：ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）、AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）、TB（総ビリルビン）〕、DB（直接ビリルビン）及び国際標準比（INR）をモニタリングすること。肝機能検査異常が新たに

発現した場合は、本剤を減量する又は本剤の投与を中断すること。肝機能検査異常がベースライン値まで回復したか、新たなベースライン値で安定したら、最後に忍容性が認められた用量で本剤投与を再開することを検討し、忍容性に応じて増量する。肝機能検査異常が再発したか、又は臨床的肝炎と一致する症状が認められた場合は、本剤の永久的な中止を検討すること*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

非代償性肝硬変患者を対象とした本剤の試験は行われていない。非代償性の肝不全イベント（例：静脈瘤出血、腹水、肝性脳症）が発現した場合は、本剤の投与を永久的に中止する。

2.6 薬物相互作用のための投与調節

胆汁酸吸着樹脂

胆汁酸吸着樹脂を併用する場合、胆汁酸吸着樹脂投与の 4 時間以上前又は 4 時間以上後に本剤を投与する*［薬物相互作用（7.1）参照］*。

3 剤形・含量

経口液剤：

- 1 mL 当たりマラリキシバットを 9.5 mg（ALGS の治療用）含有する無色～黄色澄明の液
- 1 mL 当たりマラリキシバットを 19 mg（PFIC の治療用）含有する無色～黄色澄明の液

4 禁忌

本剤は、非代償性の肝不全イベント（例：静脈瘤出血、腹水、肝性脳症）の既往歴又は現病歴を有する患者には投与してはならない*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

5 警告及び使用上の注意

5.1 肝毒性

本剤の投与には薬物性肝障害が伴う可能性がある。

PFIC 試験では、治験治療下で発現した非代償性の肝不全イベント及び肝機能検査値の上昇又は悪化が認められた。本剤に起因する薬物性肝障害（DILI）が患者 2 例に認められた。同試験の非盲検継続投与期では、別の 2 例に DILI が認められた。この 4 例のうち、1 例は肝移植を要し、別の 1 例は死亡した。

ALGS 試験では、治験治療下で発現した肝機能検査値の上昇又は悪化が認められた。ほとんどの異常には ALT、AST 及び／又は TB/DB の増加が含まれた。ベースライン時に TB が高値であった患者 1 例が、ベースラインを超える TB 増加が認められたため 28 週後に本剤の投与を中止した。長期の非盲検継続投与期中、患者 4 例に ALT 増加が認められ、本剤の用量変更（1 例）、投与中断（2 例）又は投与中止（2 例）に至った*［副作用（6.1）参照］*。

一部の ALGS 患者及び PFIC 患者はベースラインで肝機能検査異常を有しているため、ベースラインの肝機能検査値を測定すること。本剤の投与開始後最初の 6～8 ヵ月間は頻回に、以降は投与中に臨床上必要であれば、患者をモニタリングすること。肝機能検査値の上昇、肝関連の副作用の発現、及び非代償性肝硬変の身体的徴候についてモニタリングすること。他の原因がなく、肝機能検査異常又は臨床的肝炎の徴候が認められた場合は、減量又は投与中断を検討すること。

以下のいずれかが認められた場合、本剤の投与を永久的に中止する。

- 肝機能検査異常が持続又は再発する場合
- 再投与により臨床的肝炎と一致する徴候及び症状が認められた場合
- 非代償性の肝不全イベント

非代償性肝硬変患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。代償性肝硬変患者を頻回にモニタリングし、非代償性の肝不全が発現した場合は本剤の投与を中止すること。非代償性の肝不全イベントの既往歴又は現病歴を有する患者には、本剤を投与してはならない*［禁忌（4）参照］*。

5.2　胃腸の副作用

本剤を投与した患者における主な副作用は、下痢及び腹痛であった*［副作用（6.1）参照］*。

下痢若しくは腹痛が持続する、又は血便、嘔吐、治療が必要な脱水若しくは発熱を伴う下痢が認められた場合は、本剤の減量又は投与中断を検討すること。下痢又は腹痛が持続し、他の原因が特定されない場合は、本剤の投与中止を検討すること。下痢による脱水をモニタリングし、速やかに治療すること。

静脈内輸液が必要な慢性下痢を伴う PFIC 患者を対象とした本剤の評価は行われていない。

下痢又は腹痛が回復したら、最後に忍容性が認められた用量で本剤投与を再開し、忍容性に応じて増量する。本剤の再投与により再発した場合は、投与中止を検討すること。

5.3　脂溶性ビタミン（FSV）欠乏症

本剤は脂溶性ビタミン（FSV）の吸収に悪影響を及ぼす可能性がある。FSV には、ビタミン A、D、E、K（INR 値で測定）が含まれる。ALGS 患者及び PFIC 患者はベースラインで FSV 欠乏症を有している可能性があり、頻回に FSV 補充を受けている。

試験 1 の ALGS 患者では、48 週間の投与中、3 例（10%）に治験治療下で発現した FSV 欠乏症が報告された。

試験 2 の PFIC 患者では、26 週間の投与中、本剤を投与した患者 13 例（28%）及びプラセボを投与した患者 16 例（35%）に治験治療下で発現した FSV 欠乏症が報告された（生化学的に評価）。

<u>骨折</u>

治験治療下で発現した骨折イベントは、本剤を投与した患者の方がプラセボを投与した患者よりも多く認められた*［副作用（6.1）参照］*。骨折が認められた場合、本剤の投与中断を検討し、FSV を補充する。FSV 欠乏が補正され、補正値で維持されたら、本剤投与を再開することができる。

<u>出血</u>

出血が認められた場合、本剤の投与を中断する。FSV 欠乏が補正され、出血が回復したら、本剤投与を再開できる。

本剤投与を開始する前に血清 FSV 値を測定し、投与中は FSV 欠乏症の臨床症状と合わせて定期的に値をモニタリングすること。FSV 欠乏症と診断された場合は、FSV を補充する。FSV を十分に補充しても FSV 欠乏症が持続又は悪化する場合は、本剤の投与中止を検討する。

FSV 欠乏症の合併症（骨折、出血など）が認められた場合、本剤の投与中断を検討し、FSV を補

充する。FSV 欠乏が補正され、補正値で維持されたら、本剤投与を再開することができる。

5.4　プロピレングリコールによる毒性のリスク（5 歳未満の小児患者）

本剤はプロピレングリコールを含有する。5 歳未満の患者はプロピレングリコールによる毒性のリスクが最も高く、5 歳未満の小児患者での反復投与によるプロピレングリコール曝露の安全なレベルは確立されていない。ALGS 患者における胆汁うっ滞性のそう痒の治療として本剤の用量（380 μg/kg、1 日 1 回）を投与した場合、プロピレングリコールへの曝露は 14.6 mg/kg/日となる。PFIC 患者における胆汁うっ滞性のそう痒の治療として本剤の用量（570 μg/kg、1 日 2 回）を投与した場合、プロピレングリコールへの曝露は 21.9 mg/kg/日となる。プロピレングリコールによる毒性のリスクを管理するために、すべての摂取物からプロピレングリコールの 1 日の総摂取量を考慮する必要がある。

溶血、アニオンギャップ性代謝性アシドーシスを伴う高浸透圧、急性腎障害及び CNS 毒性などのプロピレングリコールによる毒性の徴候について患者をモニタリングすること。プロピレングリコールによる毒性が疑われる場合は本剤の投与を中止すること*［過量投与（10）参照］*。

6　副作用

以下の臨床的に重大な副作用については、添付文書の別項に記載する。

- 肝毒性*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*
- 胃腸の副作用*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*
- 脂溶性ビタミン（FSV）欠乏症*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*

6.1　臨床試験での使用経験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現頻度を別の薬剤の臨床試験での発現頻度と直接比較することは適切でなく、実臨床で認められる発現頻度を反映していないことがある。

ALGS：

患者 86 例を対象とした臨床試験 5 試験からなるアラジール症候群の臨床開発プログラムでは、本剤を 760 μg/kg/日まで投与し、曝露期間の中央値は 32.3 ヵ月（範囲：0.03～60.9 ヵ月）であった。試験 1 では、本剤を 18 週間投与した後、4 週間のプラセボ対照期を設けた。長期の非盲検維持投与期を含む補助的試験 2 試験では、380 μg/kg/日未満の用量を評価する 13 週間のプラセボ対照投与のみを実施した。開発プログラムにおける本剤曝露の大半は、プラセボ対照を置かずに非盲検試験の維持投与として実施されたものである。

本剤を投与した ALGS 患者における主な副作用（5%以上）を以下の表 3 に示す。下痢、腹痛又は嘔吐により投与を中断又は減量した患者は 5 例（6%）であった。

表 3：ALGS 臨床開発プログラムで本剤を投与した患者の 5%以上に発現した副作用

本剤（86 例）		
副作用	全グレード 例数（%）	100 人年当たりの 事象数 [1]
下痢	48 (55.8%)	41.6
腹痛*	46 (53.5%)	38.6
嘔吐	35 (40.7%)	19.8
悪心	7 (8.1%)	2.9
脂溶性ビタミン欠乏症*	22 (25.6%)	11.1
トランスアミナーゼ増加（ALT、AST）*	16 (18.6%)	6.9
骨折*	8 (9.3%)	3.3

*用語の定義：
脂溶性ビタミン欠乏症には以下が含まれる：A、D、E 若しくは K の欠乏、又は INR 増加
腹痛には以下が含まれる：腹部不快感、腹部膨満、腹痛、下腹部痛、上腹部痛
トランスアミナーゼ増加には以下が含まれる：ALT 異常、ALT 増加、AST 異常、AST 増加
骨折には以下が含まれる：脛骨骨折、肋骨骨折、手骨折、上腕骨骨折、病的骨折、前腕骨折、鎖骨骨折
[1] 患者当たりの当該副作用の初回発現を用いて、副作用の種類別に曝露期間で調整した発現頻度を算出した。

肝機能検査異常

トランスアミナーゼ増加

本剤を投与した ALGS 患者（86 例）の併合解析で、肝トランスアミナーゼ（ALT）の増加が認められた。7 例（8.1%）が ALT 増加により本剤の投与を中止した。3 例（3.5%）は ALT 増加のため本剤の減量又は投与中断に至った。大半の症例で、本剤の投与中止又は用量変更後に ALT の増加は回復又は改善した。一部の症例では、本剤の用量を変更することなく、ALT の増加が回復又は改善した。本剤を投与した患者の 26%にベースラインの 3 倍を超える ALT の増加が認められ、3%にベースラインの 5 倍を超える増加が認められた。本剤を投与した患者の 16%にベースラインの 3 倍を超える AST の増加が認められ、1 例にベースラインの 5 倍を超える増加が認められた。トランスアミナーゼ増加は無症候性であり、ビリルビン増加又はその他の臨床検査値異常を伴わなかった。

ビリルビン増加

併合解析では、患者 4 例（4.6%）にベースラインを上回るビリルビン増加が認められ、このうちベースライン時にビリルビンが高値であった 2 例で、その後本剤の投与が中止された。

PFIC：

患者 93 例を組み入れた試験 2 では、47 例に本剤を 570 µg/kg まで 1 日 2 回投与し、曝露期間の中央値は 6 ヵ月（範囲：0.3～6.7 ヵ月）であった。

本剤を投与した PFIC 患者における主な副作用（5%以上）のうち、プラセボを投与した患者よりも発現頻度が高かった事象を以下の表 4 に示す。最も多く認められた副作用は下痢であった。その大半が軽度かつ一過性であり、発現期間の中央値は 5.5 日であった。本剤を投与した患者 19 例

（40.4%）の下痢は 7 日以上持続した。プラセボを投与した患者では下痢の発現期間の中央値は 3 日であり、7 日以上持続した患者は 2 例（4.3%）であった。高度の事象は報告されなかった。腹痛の大半は有害事象のグレード分類に基づく程度は軽度であり、下痢を併発していた。

本剤投与後に軽度の下痢が認められた患者 1 例が投与を中止した。本剤を投与した患者で下痢又は腹痛により投与を中断又は減量した患者は 3 例（6.4%）であった。プラセボを投与した患者で下痢により投与を中止、減量又は中断した患者はいなかった。

表 4：PFIC 試験で本剤を投与した患者の 5%以上に発現し、プラセボを投与した患者よりも発現頻度が高かった副作用（全グレード）

副作用 （全グレード）	プラセボ **46 例**	本剤 **47 例**
下痢	9 (19.6%)	27 (57.4%)
腹痛†	7 (15.2%)	13 (27.7%)
トランスアミナーゼ増加（ALT 又は AST）†	3 (6.5%)	8 (17%)
血便排泄又は直腸出血	1 (2.2%)	4 (8.5%)
骨折†	0	3 (6.4%)

†用語の定義：
腹痛には以下が含まれる：腹痛、上腹部痛、腹部膨満
トランスアミナーゼ増加には以下が含まれる：高トランスアミナーゼ血症、ALT 異常、ALT 増加、AST 異常、AST 増加、トランスアミナーゼ増加、肝酵素上昇
骨折には以下が含まれる：上肢骨折、下肢骨折、橈骨骨折、尺骨骨折、大腿骨骨折、足骨折

肝毒性

本剤の投与には薬物性肝障害が伴う可能性がある。試験 2 の PFIC 患者では、治験治療下で発現した肝機能検査値のベースライン値からの上昇又は悪化、及び非代償性の肝不全イベントが認められた。本剤に起因する薬物性肝障害（DILI）が患者 2 例に認められた。このうち 1 例は 570 µg/kg の 1 日 2 回投与を受けており、もう 1 例は投与中断及び減量を要した。同試験の非盲検継続投与期では別の 2 例に DILI が認められた。この 4 例のうち、1 例は肝移植を要し、別の 1 例は死亡した。

胆管合併症

試験 2 のプラセボ対照期では、本剤を投与した患者 2 例で、投与中止後 3 週間以内に胆管炎又は胆嚢炎が認められた（それぞれ本剤投与開始から 84 日後及び 130 日後）。試験 2 の非盲検継続投与期では、本剤を投与した患者 4 例に胆管炎又は胆嚢炎が認められ、発現までの平均期間は 281 日であった。

骨折

試験 2 の PFIC 患者では、治験治療下で発現した骨折イベントが認められた。本剤を投与した患者 3 例に骨折が認められたが、プラセボを投与した患者では認められなかった。骨折発現までの期間の中央値は 73 日であった。試験 2 の非盲検継続投与期では、本剤を投与した患者 2 例に骨折が発現し、発現までの平均期間は 204 日であった。

出血

試験 2 の PFIC 患者では、本剤を投与した患者の方がプラセボを投与した患者よりも、治験治療下

で発現した血便排泄〔4 例（8.5%）対 1 例（2.2%）〕、及びベースラインから 2 g/dL 以上のヘモグロビン減少〔8 例（17%）対 1 例（2.2%）〕が多く認められた。

6.2 市販後経験

本剤の承認後使用において以下の副作用が特定されている。これらは、規模が不明な集団からの自発的な報告であり、その頻度の確かな評価や薬剤曝露との因果関係の確定は必ずしも可能ではない。

胃腸障害：吐血、肝移植、内視鏡検査後出血、肝生検後出血

一般・全身障害および投与部位の状態：薬効欠如

傷害、中毒および処置合併症：適応外使用

臨床検査：γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加

神経系障害：頭蓋内出血

7 薬物相互作用

7.1 本剤に対する他の薬剤の影響

胆汁酸吸着樹脂

胆汁酸吸着樹脂は、腸内でマラリキシバットに吸着する可能性がある。本剤は、胆汁酸吸着樹脂（例：コレスチラミン、コレセベラム又はコレスチポール）投与の 4 時間以上前又は 4 時間以上後に投与すること。

7.2 他の薬剤に対する本剤の影響

OATP2B1 基質

In vitro 試験に基づき、マラリキシバットは OATP2B1 を阻害する。消化管での OATP2B1 の阻害により、OATP2B1 基質（例：スタチン）の経口吸収が減少する可能性は否定できない。必要に応じて、OATP2B1 基質（例：スタチン）の薬物作用のモニタリングを検討すること*［臨床薬理（12.3）参照］*。

8 特別な患者集団における仕様

8.1 妊婦

リスクの概要

経口投与後の全身吸収はわずかであるため、本剤を推奨臨床用量で母体に投与しても、胎児に測定可能な曝露は生じないと予想される*［臨床薬理（12.3）参照］*。マラリキシバットは脂溶性ビタミンの吸収を阻害する可能性がある*［警告及び使用上の注意（5.3）及び臨床上の考慮事項参照］*。動物を用いた生殖試験では、発生への影響は認められなかった（*データ参照*）。

ALGS は常染色体優性疾患であるため、ALGS の重大な先天性欠損の推定背景リスクは一般集団より高い。ALGS の流産の背景リスクは不明である。PFIC の先天性欠損及び流産の背景リスクは不明である。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天性欠損及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。

臨床上の考慮事項

胎児／新生児における副作用

マラリキシバットは脂溶性ビタミン（FSV）の吸収を阻害する可能性がある。FSV 欠乏症をモニタリングし、必要に応じて補充すること。妊娠中は、FSV の補充量を増やす必要がある場合がある*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。

データ

動物データ

器官形成期に妊娠ラットに 1,000 mg/kg/日〔AUC（血漿中濃度－時間曲線下面積）に基づき最高推奨用量の約 3,300～12,000 倍〕までの用量で経口投与したとき、又は妊娠ウサギに 250 mg/kg/日（AUC に基づき最高推奨用量の約 1,200～4,700 倍）までの用量で経口投与したとき、胚・胎児発生への影響は認められなかった。器官形成期から授乳期までの雌ラットに 750 mg/kg/日までの用量で経口投与した出生前及び出生後の発生に関する試験では、出生後の発生への影響は認められなかった。試験した最高用量でのマラリキシバットの母体全身曝露量は、AUC に基づき最高推奨用量の約 2,500～9,400 倍であった。

8.2　授乳婦

リスクの概要

本剤は経口投与後の吸収がわずかであり、推奨用量では、授乳により乳児が本剤に曝露されることはないと予想される*［臨床薬理（12.3）参照］*。ヒト乳汁中への本剤の移行、授乳中の乳児への影響、又は乳汁産生への影響に関するデータはない。ALGS 患者又は PFIC 患者は、その疾患の一部として FSV 欠乏症を有している可能性がある。マラリキシバットは脂溶性ビタミンの吸収を低下させる可能性がある*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。授乳中に FSV 欠乏症が認められた場合は、FSV 値をモニタリングし、FSV を補充する。発生及び健康上の授乳の有益性を、母体における本剤の必要性、及び本剤又は母体の基礎疾患による授乳児への有害作用の可能性と共に検討すること。

8.4　小児への投与

ALGS

3 ヵ月齢以上の小児患者において、アラジール症候群に伴う胆汁うっ滞性のそう痒の治療に対する本剤の安全性及び有効性が確立されている。18 週間の非盲検投与後に 4 週間のプラセボ対照無作為化治験薬休薬期を設け、その後 26 週間の非盲検投与期を設けた 1～15 歳の患者（31 例）を対象とした試験から得られたエビデンスにより、この集団における本剤の使用が支持される。21 歳以下の患者（55 例）を対象とした 4 試験から追加の安全性情報が得られている*［副作用（6）及び臨床試験（14.1）参照］*。3 ヵ月齢以上 12 ヵ月齢未満の患者における本剤の使用は、12 ヵ月齢以上の ALGS 患者と同様の安全性、忍容性及び薬物動態プロファイルを示した本剤の非盲検多施設共同試験により支持されている。

3 ヵ月齢未満の ALGS 患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

PFIC

12 ヵ月齢以上の小児患者において、PFIC に伴う胆汁うっ滞性のそう痒の治療に対する本剤の安全性及び有効性が確立されている。1 歳以上 18 歳未満の患者を対象とした試験 2 から得られた、プラセボを対照とした 26 週間の安全性及び有効性データを含むエビデンスにより、この集団における本剤の使用が支持される*［副作用（6）及び臨床試験（14.2）参照］*。

プロピレングリコールを含む添加剤の曝露を最小限に抑えるため、PFIC 患者には本剤の 19 mg/mL 製剤を使用すること。5 歳未満の患者はプロピレングリコールによる毒性のリスクが最も高い。プロピレングリコールによる毒性のリスクを管理するために、すべての摂取物からプロピレングリコールの 1 日の総摂取量を考慮する必要がある*［警告及び使用上の注意（5.4）を参照］*。

12 ヵ月齢未満の PFIC 患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5　高齢者への投与

65 歳以上の成人 ALGS 患者又は PFIC 患者のそう痒の治療に対する本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

8.6　肝機能障害患者

本剤の臨床試験には、ベースライン時に肝機能障害を有していた ALGS 患者又は PFIC 患者が含まれた。臨床的に重大な門脈圧亢進症を有する ALGS 患者又は PFIC 患者及び非代償性肝硬変患者における有効性及び安全性は確立されていない。非代償性の肝不全イベントの既往歴又は現病歴を有する患者には本剤を投与してはならない*［用法・用量（2.5）、禁忌（4）、警告及び使用上の注意（5.1）、並びに臨床試験（14）参照］*。

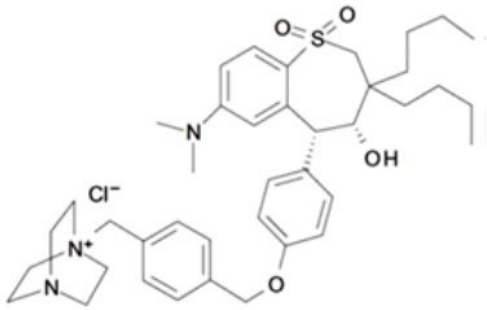
10　過量投与

推奨用量の約 18 倍に相当する 500 mg までの用量でマラリキシバット塩化物を健康成人に単回投与したとき、忍容性は良好で、低用量と比較して有害作用に意味のある増加は認められなかった。過量投与が認められた場合は、本剤の投与を中止し、徴候及び症状について患者をモニタリングし、必要に応じて一般的な対症療法を行うこと。

本剤は添加剤としてプロピレングリコールを含有する。過量投与が疑われる場合、溶血、アニオンギャップ性代謝性アシドーシスを伴う高浸透圧、急性腎障害及び CNS 毒性などのプロピレングリコールによる毒性の徴候をモニタリングすること。プロピレングリコールによる毒性が疑われる場合は本剤の投与を中止すること。

11　性状

LIVMARLI（マラリキシバット）経口液剤は、回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害薬である。マラリキシバットは塩化物塩として存在し、その化学名は 1-[[4-[[4-[(4*R*,5*R*)-3,3-dibutyl-7-(dimethylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-4-hydroxy-1,1-dioxido-1-benzothiepin-5-yl]phenoxy]methyl]phenyl]methyl]-4-aza-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane chloride である。マラリキシバット塩化物の分子式は $C_{40}H_{56}ClN_3O_4S$、分子量は 710.42 である。化学構造は以下のとおりである。



本剤は、1 mL中に9.5 mgのマラリキシバット（マラリキシバット塩化物として10 mg/mL相当）、又は 1 mL 中に 19 mg のマラリキシバット（マラリキシバット塩化物として 20 mg/mL 相当）を含有する反復投与用ボトルで供給される。経口液剤は添加剤としてエデト酸ナトリウム水和物、グレープ香料、プロピレングリコール、精製水及びスクラロースを含有する。経口液剤の pH は 3.8～4.8 である。

12　臨床薬理

12.1 作用機序

マラリキシバットは、回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）の可逆的阻害薬である。マラリキシバットは、回腸末端部からの胆汁酸（主に塩として）の再吸収を減少させる。

そう痒は ALGS 患者又は PFIC 患者によくみられる症状であり、ALGS 患者又は PFIC 患者のそう痒の病態生理は完全には明らかにされていない。マラリキシバットが ALGS 患者又は PFIC 患者のそう痒を改善する完全な機序は不明であるが、血清胆汁酸の減少によって観察されているように、IBAT を阻害して胆汁酸塩の再取込みを減少させる機序が関与している可能性がある*［臨床薬理（12.2）参照］*。

12.2 薬力学

ALGS

試験 1 では、小児 ALGS 患者に最初の 5 週間の用量漸増期後、非盲検下で本剤 380 µg/kg を 1 日 1 回 13 週間投与した*［臨床試験（14.1）参照］*。ベースライン時の血清胆汁酸濃度は、20～749 µmol/L と患者間でばらつきが大きく、血清胆汁酸濃度の平均値（SD）は 283（210.6）µmol/L であった。患者の大半において、血清胆汁酸濃度は早くも 12 週目にベースラインから低下し、血清胆汁酸濃度の低下は総じて投与期間中持続した。

PFIC

試験 2 では、小児 PFIC 患者に最初の 4～6 週間の用量漸増期後、本剤 570 µg/kg 又はプラセボを 1 日 2 回、最長 22 週間投与した*［臨床試験（14.2）参照］*。ベースライン時の血清胆汁酸濃度は、4～504 µmol/L と患者間でばらつきが大きく、血清胆汁酸濃度の平均値（SD）は 253（136）µmol/L であった。患者の大半において、血清胆汁酸濃度は早くも 2 週目にベースラインから低下し、変動はあるものの、血清胆汁酸濃度の低下は総じて投与期間中持続した。

12.3 薬物動態

マラリキシバットの全身吸収はわずかであるため、推奨用量での薬物動態パラメータを確実に算出することはできない。小児 ALGS 及び PFIC 患者のマラリキシバット濃度は、血漿検体の大半において定量下限（0.25 ng/mL）未満であった。

健康成人に 1 mg から 500 mg までの用量でマラリキシバット塩化物を単回経口投与したところ、20 mg 未満の用量ではマラリキシバットの血漿中濃度が定量下限（0.25 ng/mL）未満であり、PK パラメータは確実に推定できなかった。

30 mg を空腹時に単回投与したときの T_{max} の中央値は 0.75、C_{max} 及び AUC_{last} の平均値（SD）はそれぞれ 1.65（1.10）ng/mL 及び 3.43（2.13）ng·h/mL であった。

吸収

推奨用量での単回又は反復投与後、マラリキシバットはほとんど吸収されず、血漿中濃度は多くの場合定量下限（0.25 ng/mL）未満である。マラリキシバット塩化物の 30、45 及び 100 mg の液剤を空腹時に単回経口投与したところ、30 mg から 100 mg への 3.3 倍の用量増加に対して AUC_{last} 及び C_{max} はそれぞれ 4.6 倍及び 2.4 倍と用量依存的に増加した。

健康成人にマラリキシバット塩化物を 100 mg 1 日 1 回までの用量で反復経口投与したとき、マラリキシバットの蓄積性は認められなかった。

食事の影響

高脂肪食と同時にマラリキシバット塩化物を単回経口投与したとき、吸収速度及び吸収量の両方が減少した。30 mg を空腹時に経口投与した場合と比較して、食事と共に投与した場合のマラリキシバットの AUC 及び C_{max} は 64.8%～85.8%低かった。食事がマラリキシバットの全身曝露量の変化に与える影響は臨床的に問題となるものではない*［用法・用量（2.1、2.3）参照］*。

分布

マラリキシバットは in vitro でヒト血漿タンパク質に高い結合性（91%）を示す。

排出

健康成人にマラリキシバット塩化物 30 mg を単回経口投与した後の半減期（$t_{1/2}$）の平均値は 1.6 時間であった。

代謝

血漿中からマラリキシバットの代謝物は検出されていない。[^{14}C]マラリキシバット塩化物の経口投与後に 3 つの微量代謝物が確認されたが、これらが糞便中の総マラリキシバット関連放射能に占める割合は 3%未満であった。

排泄

主な消失経路は糞便中排泄であった。[^{14}C]マラリキシバット塩化物 5 mg を単回経口投与した後、投与量の 73%が糞便中に排泄され、0.066%が尿中に排泄された。糞便中排泄の 94%は未変化体であった。

特別な患者集団

腎機能障害患者

末期腎臓病（ESRD）患者又は血液透析中の患者を含む腎機能障害患者を対象としたマラリキシバットの薬物動態の試験は行われていない。

薬物相互作用試験

マラリキシバットに対する他の薬剤の影響

マラリキシバットは薬物トランスポーターMDR1（P-gp）、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 又は OATP2B2 の基質ではないことから、併用薬がマラリキシバットの体内動態に影響を及ぼすことはないと予想される。

他の薬剤に対するマラリキシバットの影響

In vitro において、臨床的に意味のある濃度で、マラリキシバットは CYP 分子種 1A2、2B6 又は 3A4 を誘導せず、CYP 分子種 1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 又は 2D6 を阻害しなかった。マラリキシバットは in vitro で CYP3A4 を阻害するが、CYP3A4 基質の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低い。In vitro において、臨床的に意味のある濃度で、マラリキシバットはトランスポーターMDR1（P-gp）、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、PEPT1、OCT1、OCT2、OCT3、OCTN1、OCTN2、MRP2、MATE1 又は MATE2-K を阻害しなかった。

マラリキシバットは in vitro で薬物トランスポーターOATP2B1 を阻害し、消化管における OATP2B1 を介した取込みに依存する薬物の吸収を減少させる可能性がある。臨床試験では、マラリキシバット 4.75 mg（1 日 1 回朝）とシンバスタチン又はロバスタチンのいずれかの連日投与（晩）を併用したところ、これらのスタチン及びその代謝物の薬物動態への臨床的に意味のある影響は認められなかった。マラリキシバット 4.75 mg の併用投与は、アトルバスタチンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。しかし、臨床試験では、これより高用量における OATP2B1 基質の薬物動態に対するマラリキシバットの影響は評価されていない。

12.5 ゲノム薬理学

PFIC は、複数の原因遺伝子が知られる、ホモ接合性変異又は複合ヘテロ接合性変異による疾患であり、一般集団において様々な病型が発現している。PFIC1 の原因遺伝子はアミノリン脂質フリッパーゼ（ATP8B1）であり、フリッパーゼ（Familial Intrahepatic Cholestasis 1：FIC1）タンパク質をコードするのに対し、PFIC2 の原因遺伝子は ABCB11 であり、胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）タンパク質をコードする。PFIC2 は遺伝子変異に基づき更に BSEP サブグループに分類される。BSEP-1 サブグループには少なくとも 1 つの p.D482G（c.1445A>G）又は p.E297G（c.890A>G）変異を有する患者が含まれ、BSEP-2 には p.D482G 又は p.E297G 以外の（BSEP-1 以外の）ミスセンス変異を少なくとも 1 つ有する患者が含まれ、BSEP-3 には機能を喪失したタンパク質をコードすると予想される変異を有する患者が含まれる。PFIC3 の原因遺伝子は ABCB4 であり、多剤耐性タンパク質 3（MDR3）をコードする。PFIC4 の原因遺伝子はタイトジャンクションタンパク質 2（TJP2）であり、TJP2 をコードする。PFIC6 の原因遺伝子はミオシン 5B（MYO5B）であり、MYO5B をコードする。原因となる遺伝子変異が判明していない場合でも PFIC と臨床診断することは可能である。

PFIC2 は最も多い病型であり、PFIC 患者の 37%～90%を占める。BSEP 欠損症の自然歴を明らかにしたグローバルコンソーシアムのデータに基づくと、BSEP-1、BSEP-2 及び BSEP-3 サブグループの有病率はそれぞれ約 27.3%、51.5%及び 21.2%である。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、生殖発生毒性

がん原性

TgRasH2 マウスに 25（雄）又は 75（雌）mg/kg/日までの用量で 26 週間マラリキシバット塩化物を経口投与したとき、薬物に関連する腫瘍は認められなかった。

変異原性

マラリキシバットは、in vitro（細菌を用いる復帰突然変異、哺乳類細胞染色体異常）及び in vivo（ラット骨髄小核）試験で陰性であった。

生殖発生毒性

2,000 mg/kg/日までの用量で経口投与した雌ラット、又は 750 mg/kg/日までの用量で経口投与した雄ラットにおいて、生殖能に対する影響は認められなかった。

14　臨床試験

14.1 アラジール症候群

18 週間の非盲検投与期、4 週間のプラセボ対照二重盲検無作為化治験薬休薬期、その後の 26 週間の非盲検維持投与期、さらに長期の非盲検継続投与期からなる試験 1（NCT02160782）において、本剤の有効性を評価した。

胆汁うっ滞及びそう痒を有する小児 ALGS 患者 31 例を組み入れた。患者の 90.3%が、試験組入れ時にそう痒治療薬を 1 種類以上投与されていた。すべての患者が JAGGED1 変異を有していた。最初の 5 週間の用量漸増期後、非盲検下で本剤 380 μg/kg を 1 日 1 回 13 週間投与した。最初の 18 週間の非盲検投与中に 2 例が投与を中止した。その後、非盲検投与期を完了した 29 例を、19 週から 22 週までの 4 週間の休薬期中に、本剤投与を継続する群又はプラセボを投与する群（プラセボ群 16 例、本剤群 13 例）のいずれかに無作為割付した。29 例全例が二重盲検無作為化治験薬休薬期を完了し、その後、さらに 26 週間、非盲検下で本剤 380 μg/kg の 1 日 1 回投与を受けた。

無作為割付された患者の年齢中央値は 5 歳（範囲：1～15 歳）、66%が男性であった。ベースラインの肝機能検査値の平均値〔標準偏差（SD）〕は、血清胆汁酸 280（213）μmol/L、AST 158（68） U/L、ALT 179（112）U/L、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）498（399）U/L、TB 5.6（5.4）mg/dL であった。

患者の年齢が低いことを考慮し、単一項目の介護者報告アウトカムを使用して、Itch Reported Outcome Instrument〔ItchRO（Obs）〕に介護者が観察した患者のそう痒症状を 1 日 2 回（朝 1 回、晩 1 回）記録した。そう痒症状は、スコア 0（症状は見られず、子どもからの訴えもなかった）から 4（非常に重度）までの 5 段階で評価した。ベースライン前 2 週間のそう痒スコアの平均値が 2.0（中等度）を上回る患者を試験 1 に組み入れた。

ItchRO（Obs）そう痒スコアの 1 日最大値の週平均値を算出した。無作為割付された患者におけるベースライン時（投与前）の平均値（SD）は 3.1（0.5）、18 週時（無作為化治験薬休薬期前）の平均値（SD）は 1.4（0.9）であった。平均すると、本剤を 22 週間投与した患者ではそう痒が軽減された状態が維持されたが、18 週の時点後に本剤を休薬したプラセボ群の患者では、22 週までにそう痒スコアがベースラインに戻った。プラセボ対照期の結果を表 5 に示す。非盲検投与期への再組入れ後、プラセボ群の患者に休薬後本剤を全量投与した最初の週である 28 週までに、両無作為化投与群のそう痒スコアの平均値は同程度となった。介護者が評価したこれらのそう痒の結果は、そう痒の重症度の自己報告が可能であった 5 歳以上の患者におけるそう痒の患者評価の結果が同様であったことにより裏付けられた。

表 5：試験 1 における ItchRO（Obs）そう痒重症度スコアの 1 日最大値の週平均値

	マラリキシバット (N=13)	プラセボ (N=16)	平均値の差
22 週、平均値（95% CI）	1.6 (1.1, 2.1)	3.0 (2.6, 3.5)	
18 週から 22 週までの変化量、平均値（95% CI）	0.2 (-0.3, 0.7)	1.6 (1.2, 2.1)	-1.4 (-2.1, -0.8)

投与群及び 18 週時のそう痒スコアの 1 日最大値の平均値を共変量とした共分散分析モデルに基づく結果

14.2 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

26 週間の無作為化プラセボ対照試験である試験 2（NCT03905330）において、本剤の有効性を評価した。

PFIC の分子診断の記録があり、原因となる両アレル性遺伝子変異が判明している患者 64 例を対象に有効性を評価した。これには、non-truncating PFIC2 患者（すなわち、BSEP-3 の患者を除外）31 例と、PFIC1（13 例）、PFIC3（9 例）、PFIC4（7 例）、PFIC6（4 例）の患者 33 例が含まれた*［臨床薬理（12.5）参照］*。また、BSEP-3 の患者（9 例）、分流術を受けた患者（8 例）、ヘテロ接合患者（2 例）、胆汁うっ滞を伴う変異のない患者（8 例）を追加コホートでの評価に含めた*［副作用（6.1）参照］*。

患者をマラリキシバット 570 µg/kg（33 例）又はプラセボ（31 例）の 1 日 2 回経口投与に無作為割付した。小児患者の 53%が女児であった。ほとんどの患者がベースラインでウルソデオキシコール酸（89.1%）又はリファンピシン（51.6%）による治療を一定用量で受けていた。ベースラインの肝機能検査値の平均値〔標準偏差（SD）〕は、血清胆汁酸 263（143）µmol/L、AST 113（82） U/L、ALT 107（87）U/L、TB 4.1（4.1）mg/dL、DB 3.0（3.1）mg/dL であった。

患者の年齢が低いことを考慮し、単一項目の介護者報告アウトカムを使用して、Itch Reported Outcome Instrument〔ItchRO（Obs）〕に介護者が観察した患者のそう痒症状を 1 日 2 回（朝 1 回、晩 1 回）記録した。そう痒症状は、スコア 0（症状は見られず、子どもからの訴えもなかった）から 4（非常に重度）までの 5 段階で評価した。ベースライン前 4 週間のそう痒スコアの平均値が 1.5 以上の患者を試験 2 に組み入れた。

ベースラインから 15～26 週までの ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量の平均値に関して、本剤とプラセボを比較した結果を表 6 に示す。15～26 週にわたり要約した結果について、各患者の ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアを次のとおり算出した：（ステップ 1）1 週間の朝のスコアの平均値を算出し、（ステップ 2）朝の週間スコアの 4 週分を平均して単一の月間スコアを算出し、最後に（ステップ 3）朝の月間平均スコアの 3 ヵ月分（15～18 週、19～22 週、23～26 週）の平均値を算出する。各患者のベースラインそう痒スコアの平均値は、試験の初回投与前 4 週間をステップ 2 で算出した朝の ItchRO（Obs）スコアのように平均することで求めた。本剤を投与した患者において、プラセボと比較してそう痒の改善が認められた。

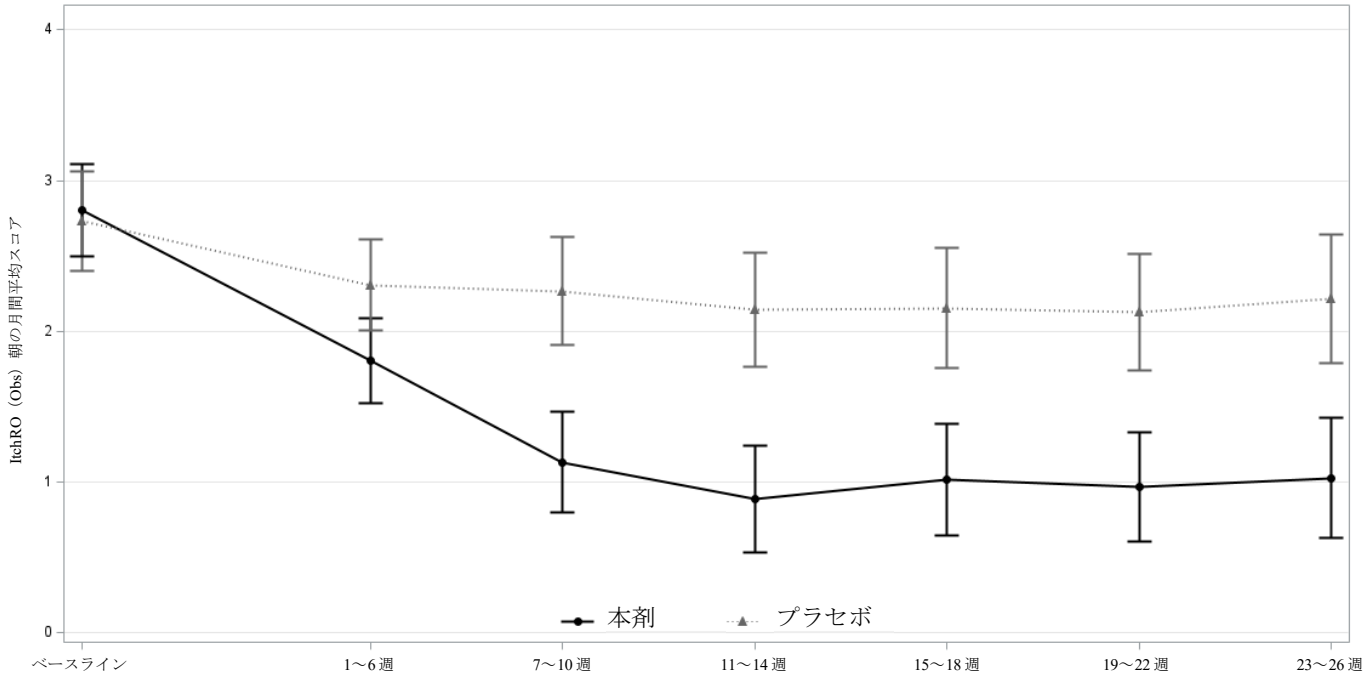
表 6：試験 2 における ItchRO（Obs）朝の平均そう痒重症度スコア

	マラリキシバット (N=33)	プラセボ (N=31)
ベースライン平均値	2.9	2.7
ベースラインから 15～26 週までの変化量 [a]		
平均値（95% CI）	-1.8 (-2.2, -1.4)	-0.6 (-1.0, -0.2)
プラセボとの平均値の差（95% CI） p 値	-1.2 (-1.7, -0.7) <0.0001	

[a] 反復測定混合効果モデル（MMRM）の解析から得られた最小二乗平均値に基づく結果。モデルは、投与群、来院、投与群と来院の交互作用、ベースラインの ItchRO（Obs）朝の月間（4 週）平均重症度スコア、ベースラインスコアと来院の交互作用、及び PFIC の病型で調整した。

患者の ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの各投与群の 4～6 週間ごとの平均値（95%信頼区間）を図 1 に示す。

図 1：PFIC 1、2、3、4 及び 6 における ItchRO（Obs）朝の平均そう痒重症度スコアの平均値の推移



注：図 1 には、観察値を従属変数とし、投与群、期間、投与群と期間の交互作用、及び PFIC の病型を固定カテゴリカル効果とした反復測定混合効果モデル（MMRM）から得られた最小二乗平均値（95% CI）の推定値を示す。

試験 2 の BSEP-3 の患者数は限られていたが、26 週間で本剤投与を受けた BSEP-3 の患者 5 例において、プラセボ投与を受けた BSEP-3 の患者 4 例と比較してそう痒の改善は認められなかった。

16　包装／保管及び取扱い上の注意

経口液剤

本剤は無色～黄色澄明の経口液剤である。

ALGS：9.5 mg/mL

- 各褐色プラスチックボトルは、9.5 mg/mL 濃度の本剤の経口液剤を含有する。
- 30 mL 褐色プラスチックボトル 1 本：NDC 79378-110-01

PFIC：19 mg/mL

- 各褐色プラスチックボトルは、19 mg/mL 濃度の本剤の経口液剤を含有する。
- 30 mL 褐色プラスチックボトル 1 本：NDC 79378-111-01

保管及び取扱い

未開封の本剤は 20°C～25°C（68°F～77°F）で保管すること。15°C～30°C（59°F～86°F）の逸脱は許容される［USP の管理室温参照］。本剤のボトルを開封した後は、30°C（86°F）未満で保管し、100 日経過後は残りの本剤を廃棄すること *［用法・用量（2.4）参照］*。

17　患者への説明

患者又はその介護者に対し、FDA により承認されている患者向け情報（患者向け情報及び使用説明書）を読むよう指導すること。

投与に関する指示

患者又はその介護者に以下を指導する。

- 本剤は、処方に従い 1 日 1 回又は 2 回、食事の 30 分前に服用する。このとき、処方量を正確に測って服用するため、薬剤師から提供された適切な投与器具（0.5 mL、1 mL 又は 3 mL の経口投与用ディスペンサー）を使用すること *［用法・用量（2.1、2.2、2.4）参照］*。
- 本剤は、胆汁酸吸着樹脂（例：コレスチラミン、コレセベラム又はコレスチポール）投与の 4 時間以上前又は 4 時間以上後に服用すること *［薬物相互作用（7.1）参照］*。
- 開封後のボトルは 30°C（86°F）未満で保管すること。ボトル開封後 100 日経過したら、未使用分を廃棄すること *［包装／保管及び取扱い上の注意（16）参照］*。

肝毒性

患者又はその介護者に対し、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査値を測定するよう指導すること。患者又はその介護者に対し、死亡に至る可能性がある肝毒性のリスクがあり、肝機能障害のモニタリングを受ける必要があることを知らせること。重度の肝機能障害の徴候又は症状が認められた場合は直ちに担当医に報告するよう、患者又はその介護者に指導すること *［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

胃腸の副作用

胃腸症状（腹痛、嘔吐、血便、及び下痢）が新たに発現したか、悪化した場合は担当医に連絡するよう、患者又はその介護者に指導すること *［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

脂溶性ビタミン（FSV）欠乏症

FSV 欠乏症の有無を評価するため、投与開始前及び投与中は定期的に INR（ビタミン K）並びに血清中ビタミン A、D 及び E 濃度を測定するよう、患者又はその介護者に指導すること *［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。患者又はその介護者に対し、出血しやすくなる可能性、出血時間が長くなる可能性、骨折する可能性があることを知らせる。出血の徴候又は症状が認められた場合は担当医に連絡する、又は骨折した場合は報告するよう、患者又はその介護者に指導すること。

要処方

製造先：
Mirum Pharmaceuticals, Inc.
989 E. Hillsdale Blvd., Suite 300
Foster City, CA 94404

© 2024 Mirum Pharmaceuticals, Inc.
LIVMARLI®は、Mirum Pharmaceuticals, Inc.の登録商標である。

LB00155

患者向け情報
LIVMARLI®［liv-MAR-lee］
（マラリキシバット）
経口液剤

LIVMARLI について

- 本剤は、以下の治療に使用される処方薬である。
  - 3 ヵ月齢以上のアラジール症候群（ALGS）患者の胆汁うっ滞性のそう痒（かゆみ）
  - 12 ヵ月齢以上の進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）患者の胆汁うっ滞性のそう痒（かゆみ）

- 本剤は、胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）タンパク質の重度欠損を有する PFIC2 患者には使用しない。

- 3 ヵ月齢未満の小児 ALGS 患者における本剤の安全性及び有効性は不明である。
- 12 ヵ月齢未満の小児 PFIC 患者における本剤の安全性及び有効性は不明である。
- 65 歳以上の成人における本剤の安全性及び有効性は不明である。

本剤を服用する前に、あなたの医学的状態（以下を含む）をすべて担当医に伝えること。

- 妊娠している、又は妊娠を計画している。本剤が胎児に害を及ぼすかどうかは不明である。妊娠している可能性がある場合は、すぐに担当医に伝えること。
- 授乳中である、又は授乳を計画している。本剤が母乳に移行するかどうかは不明である。本剤を使用する場合、最善の授乳方法について担当医と相談すること。

処方薬、市販薬、ビタミン剤、ハーブ系サプリメントを含め、**使用しているすべての薬剤を担当医に伝えること**。使用している薬剤を把握しておくこと。使用している薬剤の一覧を保管しておき、新しい薬剤を入手する際に、担当医及び薬剤師にそれを見せること。本剤は他の薬剤の作用に影響を及ぼす可能性があり、また、他の薬剤が本剤の作用に影響を及ぼす可能性がある。

本剤の服用方法

本剤の正しい準備方法と服用方法については、本剤に添付されている使用説明書を読むこと。

- 本剤は 2 つの濃度の異なる製剤がある。
  - ALGS 用の LIVMARLI 9.5 mg/mL
  - PFIC 用の LIVMARLI 19 mg/mL
- 初めて本剤を服用する前に、処方量を測る方法について担当医又は薬剤師から説明を受けること。
- 担当医から指示されたとおりに本剤を服用すること。
- 担当医は、本剤を低用量で開始し、その後、増量する可能性がある（特に本剤をこれまでに服用したことがない場合）。
- 担当医からの指示がない限り、本剤の用量を変更しないこと。
- 本剤は、1 日 1 回又は 2 回（1 日 2 回の場合は朝と晩）、食事の 30 分前に服用すること。
- 1 日 1 回投与中に本剤を服用し忘れた場合は、
  - 通常の服用時刻から 12 時間以内であれば、**飲み忘れた分を可能な限り速やかに服用すること**。その後は、いつもの時間に次の分を服用すること。
  - 通常の服用時刻から 12 時間を超えた場合は、**飲み忘れた分を服用しないこと**。次の分はいつもの時間に服用すること。
- 1 日 2 回投与中に本剤を服用し忘れた場合は、
  - 通常の服用時刻から 6 時間以内であれば、**飲み忘れた分を可能な限り速やかに服用すること**。その後は、いつもの時間に次の分を服用すること。
  - 通常の服用時刻から 6 時間を超えた場合は、**飲み忘れた分を服用しないこと**。次の分はいつもの時間に服用すること。
- コレスチラミン、コレセベラム、コレスチポールなど胆汁酸に吸着してコレステロールを下げる薬剤を服用する場合は、本剤服用の 4 時間以上前又は 4 時間以上後に服用すること。これらの薬剤を服用しているかどうかわからない場合は、担当医に尋ねること。
- 本剤を過剰に服用した場合は、すぐに担当医に連絡するか、最寄りの救急外来を受診すること。
- ボトルを最初に開封してから 100 日経過したら、残った薬剤を廃棄すること。

起こりうる副作用

本剤は以下のような重篤な副作用を引き起こす可能性がある。

- **肝機能障害。**ALGS 患者及び PFIC 患者には特定の肝機能検査値の変化がよくみられるが、それが本剤投与中に悪化する可能性がある。これらの変化は肝機能障害の徴候である可能性があり、重篤化したり、肝移植や死亡に至ったりする場合がある。担当医は、本剤の投与開始前及び投与中に血液検査と診察を行い、肝機能をチェックする必要がある。肝障害の徴候又は症状（以下を含む）がみられた場合は、すぐに担当医に伝えること。

- 悪心又は嘔吐
- 皮膚や白目の黄色化
- 暗色尿又は褐色尿
- 胃（腹部）の右側の疼痛
- 胃部の膨満、腫脹、又は体液（腹水）
- 食欲不振
- 普段よりも出血や内出血しやすい（吐血を含む）

- **胃腸障害。**本剤は、投与中に下痢、胃痛などの胃腸障害を引き起こす可能性がある。また、下痢は大量の体液喪失（重度脱水）を引き起こすことがある。担当医は、便中の血液をチェックし、大量の体液喪失の有無をモニタリングする必要がある。

  胃腸障害の徴候又は症状（以下を含む）が新たに発現したか、悪化した場合は、すぐに担当医に伝えること。
  - 下痢
  - 普段よりも排便回数が増加
  - 黒色便、タール便、粘着便、血便、粘液便
  - 重度の胃痛又は圧痛

  大量の体液喪失の徴候及び症状（以下を含む）がみられた場合は、担当医に伝えること。
  - 嘔吐
  - 普段よりも排尿回数が減少
  - 浮動性めまい
  - 下痢
  - 頭痛

- **体脂肪の中に蓄えられている特定のビタミン（ビタミン A、D、E 及び K）の量が低下する、脂溶性ビタミン（FSV）欠乏症と呼ばれる状態。**ALGS 患者及び PFIC 患者には FSV 欠乏症がよくみられるが、それが本剤投与中に悪化する可能性がある。担当医は、本剤の投与開始前及び投与中に血液検査を行う必要がある。

  本剤投与中に報告された FSV 欠乏症のその他の主な副作用として、骨折と出血がある。出血や骨折の徴候又は症状がある場合は、担当医に伝えること。

特定の副作用が発現した場合、担当医が本剤の用量を変更する、又は投与を一時的若しくは永久的に中止することがある。

これらが本剤で起こりうる副作用のすべてではない。詳細情報は担当医又は薬剤師に尋ねること。副作用に関する医学的助言は担当医と相談すること。副作用は FDA（1-800-FDA-1088）に報告することもできる。

保管方法

- 未開封の薬剤は、68°F～77°F（20°C～25°C）の室温で保管すること。
- 本剤のボトルを開封した後は、30°C（86°F）未満で保管すること。

本剤を含むあらゆる医薬品は、小児の手の届かないところに保管すること。

本剤の安全かつ有効な使用に関する一般情報

医薬品は、患者向け情報リーフレットに記載されていること以外の目的で処方されることがある。本剤を、本剤が処方された疾患以外に使用しないこと。症状が同じであっても、本剤を他人に譲渡してはならない。使用した人に危害が生じる可能性がある。医療従事者向けに書かれた本剤に関する情報については、担当医又は薬剤師に尋ねること。

本剤に含まれる成分

有効成分：マラリキシバット塩化物

添加剤：エデト酸ナトリウム水和物、グレープ香料、プロピレングリコール、精製水、スクラロース

製造先：Mirum Pharmaceuticals, Inc., 989 E. Hillsdale Blvd., Suite 300, Foster City, CA 94404
詳細情報は www.LIVMARLI.com を確認するか、1-855-MRM-4YOU まで電話すること。 LB00159

本患者向け情報は米国食品医薬品局の承認を得ている。 改訂：2024 年 7 月

使用説明書
LIVMARLI®［liv-MAR-lee］
（マラリキシバット）
経口液剤

本使用説明書には、本剤の服用方法に関する情報が記載されている。初めて本剤の服用を開始する前、及び再処方を受けるたびに、本使用説明書を読むこと。新しい情報が追加されている可能性がある。本情報は、あなたの病状や治療について担当医に相談することの代わりとなるものではない。

本剤は 2 つの濃度の製剤がある。

- LIVMARLI 9.5 mg/mL は、アラジール症候群の治療用。
- LIVMARLI 19 mg/mL は、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の治療用。

本剤の用量については、担当医の指示に従うこと。

本剤の処方量の準備方法又は投与方法について質問がある場合は、担当医又は薬剤師に尋ねること。

本剤の量を測る方法に関する重要情報

- 本剤を初めて投与する前に、処方量を適切に測る方法について担当医又は薬剤師から説明を受けること。
- 下の表 1 に示すように、異なるサイズの投与用ディスペンサーが 1 つ以上渡されることがある。必ず現在処方されている量に基づいて、本剤と共に提供される適切なサイズの投与用ディスペンサーを使用すること。

表 1

用量（mL）	投与用ディスペンサーのサイズ（mL）
0.1～0.5	0.5
0.6～1	1
1.25～3	3

- 処方量は時間とともに変わる可能性がある。上記の表を使用して、処方された量に合った適切なサイズの投与用ディスペンサーを選択すること。
- 処方された量に合った適切なサイズの投与用ディスペンサーがない場合は、担当医又は薬剤師に連絡すること。
- 適切に洗浄されていれば、投与用ディスペンサーは 100 日間使用できる（セクション C 参照）。100 日経過したら、投与用ディスペンサーを新しいものと交換すること。必要に応じて、100 日以内に新しい投与用ディスペンサーに交換して使用しても構わない。
- 家庭にあるティースプーン又はその他の投与器具を使用して量を**測らないこと**。
- 1 度に本剤の複数のボトルを**開封しないこと**。
- 処方された量を超える量を**投与しないこと**。
- ボトルを最初に開封してから 100 日経過後、又は薬剤ラベルに表示された廃棄日を過ぎた薬剤は**使用しないこと**（セクション D 参照）。
- 新しいボトルの使用を開始する場合は、新しい投与用ディスペンサーを使用すること。

保管方法

- 未開封の薬剤は 68°F～77°F（20°C～25°C）の室温で保管すること。
- 本剤のボトルを開封した後は、86°F（30°C）未満で保管し、100 日経過後は残りの本剤を廃棄すること。
- 使用しないときは、投与用ディスペンサーを清潔で乾燥した場所に保管すること。

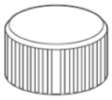
本剤を含むあらゆる医薬品は、小児の手の届かないところに保管すること。

提供されるもの

LIVMARLI 経口液剤

本剤の各パッケージには以下が含まれている。

LIVMARLI（9.5 mg/mL 又は 19 mg/mL）：



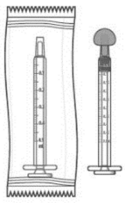
小児用安全キャップ



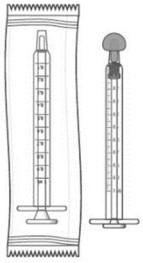
ボトルアダプター

ボトル

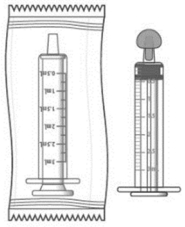
投与用ディスペンサー（薬剤師から別途提供される）：



0.5 mL 投与用ディスペンサー



1 mL 投与用ディスペンサー



3 mL 投与用ディスペンサー

注：ここに示した投与用ディスペンサーのサイズは一例である。

セクション A：ボトルの準備

1. 本剤のボトルを箱から取り出す（図 A 参照）。

注：本剤のボトルが箱に入っていない場合もある。

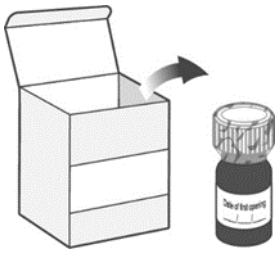


図 A

2. 本剤のボトルに日付（ボトル開封日）を記入する（図 B 参照）。

注：初回開封日又は廃棄日を薬剤師が既にボトルのラベルに記入している場合もある。

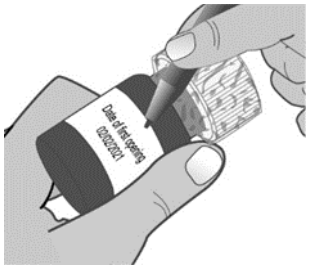


図 B

3. プラスチックシールをボトルから剥がす（図 C 参照）。

注：薬剤師が既にボトルからプラスチックシールを剥がしている場合もある。



図 C

セクション B：本剤の準備、投与

ステップ 1：量を測る

1.1： 小児用安全キャップをしっかりと押し下げ、キャップを左（反時計回り）に回してボトルを開ける（図 D 参照）。

小児用安全キャップは**捨てないこと**。

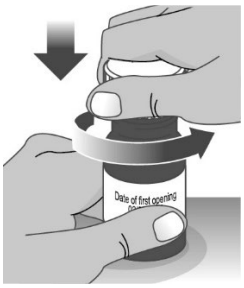


図 D

1.2： 新しい投与用ディスペンサーを使用する場合は、包装から投与用ディスペンサーを取り出す（図 E 参照）。包装は家庭ごみとして廃棄すること。

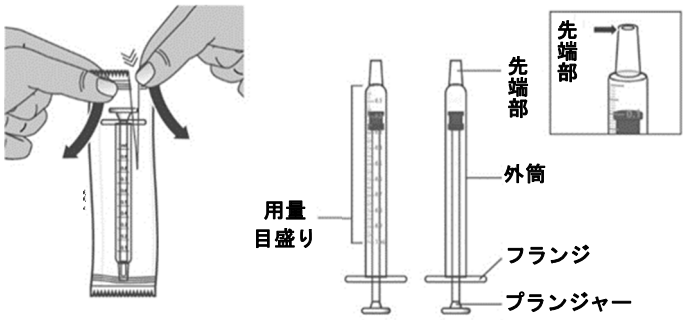


図 E

使用済みの投与用ディスペンサーを使用する場合は、投与用ディスペンサーが洗浄されていることを確認すること（セクション C 参照）。
投与用ディスペンサーにキャップが付いている場合は、取り外して家庭ごみとして廃棄すること（図 F 参照）。

重要：

- 処方された量に合った適切なサイズの投与用ディスペンサーを使用すること（表 1 参照）。
- 100 日経過したら、提供された新しい投与用ディスペンサーに交換すること。必要に応じて、100 日以内に新しい投与用ディスペンサーに交換して使用しても構わない。
- 投与用ディスペンサーをチェックし、外筒、プランジャー又は先端部に損傷がないかどうか確認すること（図 G 参照）。用量目盛りが消えている場合、又はプランジャーを動かしにくくなった場合は、新しい投与用ディスペンサーに交換すること。

注：処方された量を簡単に測りとれるよう、投与用ディスペンサーに細い油性マーカーで処方量をマークすることができる。

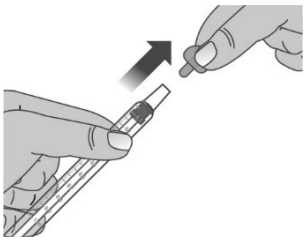


図 F

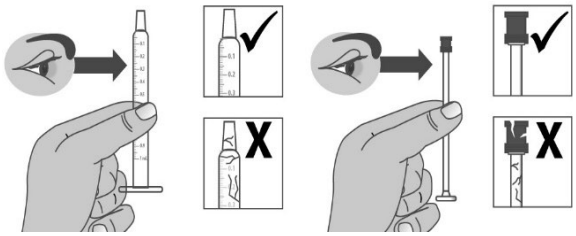


図 G

1.3：プランジャーを完全に押し下げて、投与用ディスペンサーから空気を取り除く（図 H 参照）。

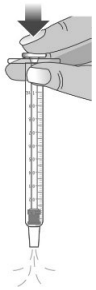


図 H

1.4： キャップがボトルから取り外されていることを確認し、投与用ディスペンサーの先端部をボトルに差し込む。投与用ディスペンサーの先端部がボトルの穴にしっかりと嵌まっていなければならない（図 I 参照）。

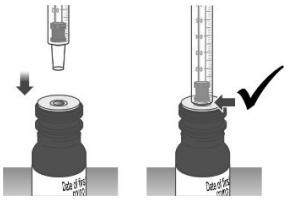


図 I

1.5： 投与用ディスペンサーを保持したまま、ボトルを逆さまにする（図 J 参照）。

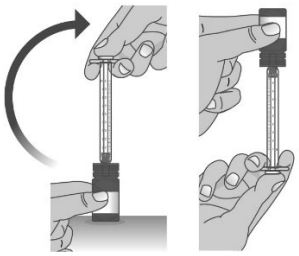


図 J

1.6： プランジャーの上部が投与用ディスペンサーの外筒上の処方量のマークと同じ高さになるまで、プランジャーをゆっくりと引き戻す（図 K 参照）。

プランジャーの位置を処方量と合わせる方法については、図 L を参照すること。

注：本剤は無色～淡黄色澄明である。無色～淡黄色澄明でない場合は使用せず、薬剤師に連絡すること。

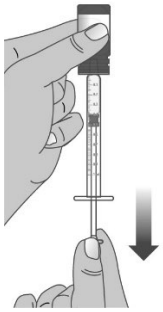


図 K

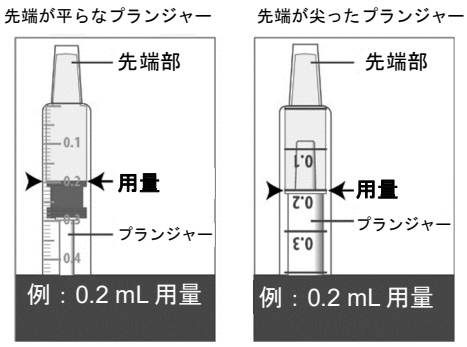


図 L

注： 図に示されている用量はあなたが使用する用量と異なる場合がある。

1.7： 投与用ディスペンサーに気泡がないか確認する。気泡がある場合は、プランジャーを最後まで押して薬剤を一度ボトルに戻してから、処方量を測ること（図 M 参照）。

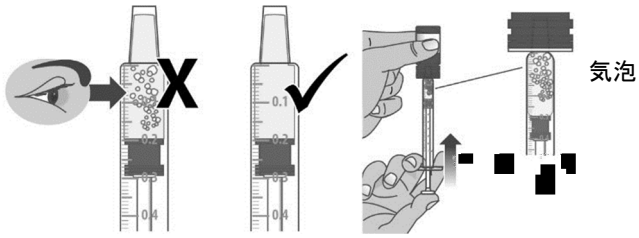


図 M

1.8： 正しい量を測りとったら、投与用ディスペンサーをボトルに装着したまま、ボトルを右上方向に回転させて逆さにする（図 N 参照）。

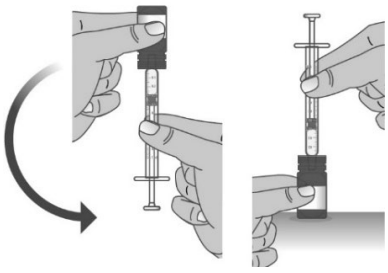


図 N

1.9： 投与用ディスペンサーの外筒をまっすぐ上に引き上げて、ボトルから投与用ディスペンサーを慎重に取り外す（図 O 参照）。

このステップ中に、投与用ディスペンサーのプランジャーを**押さないこと**。

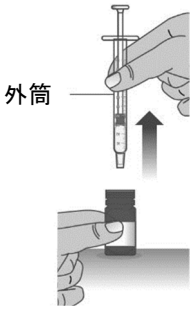


図 O

ステップ 2：用量を投与する

注： 本剤の投与は、座った状態又は立った状態で行う必要がある。本剤服用後、横になる場合は数分待つこと。

2.1： 投与用ディスペンサーの先端部を頬の内側に**当て**（図 P 参照）、プランジャーを最後までゆっくりと押して本剤の全量を投与する（図 Q 参照）。

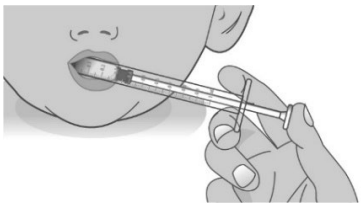


図 P

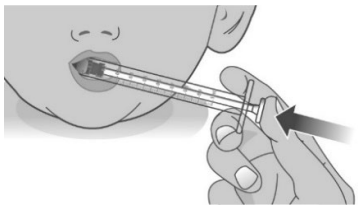


図 Q

2.2： 薬剤を飲み込む。

全量を飲み込めたかどうかわからなったとしても、追加で投与しないこと。次に予定されている投与まで待つこと。

2.3： ボトルに小児用安全キャップを**嵌め戻し**、キャップを右（時計回り）に回す（図 R 参照）。

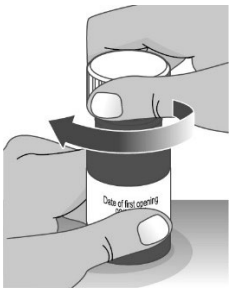


図 R

セクション C：投与用ディスペンサーの洗浄手順

ステップ 1：投与用ディスペンサーをすすぐ

1.1： コップに水を入れる（図 S 参照）。



図 S

1.2： プランジャーをゆっくり引いてコップから水を吸い上げ、投与用ディスペンサーを洗浄する（図 T 参照）。

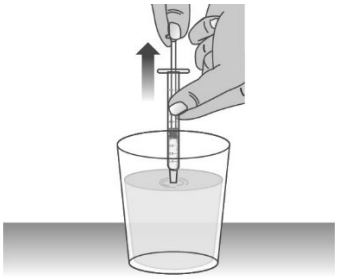


図 T

1.3： シンクの上で、投与用ディスペンサーから水を押し出す（図 U 参照）。薬剤がすべて取り除かれるようにするため、この手順を数回繰り返す。

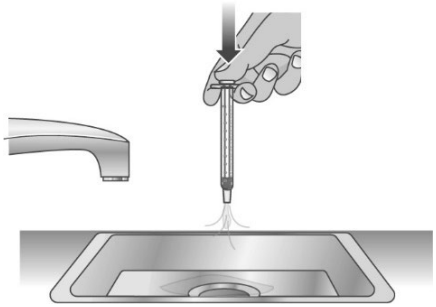


図 U

ステップ 2：投与用ディスペンサーを乾燥させる

2.1： プランジャーと外筒を左右に引っ張って、投与用ディスペンサーの外筒からプランジャーを取り外す（図 V 参照）。

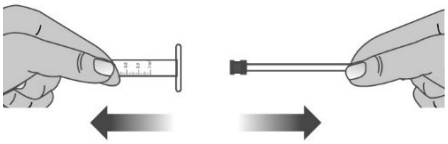


図 V

2.2： 余分な水を振り払う（図 W 参照）。

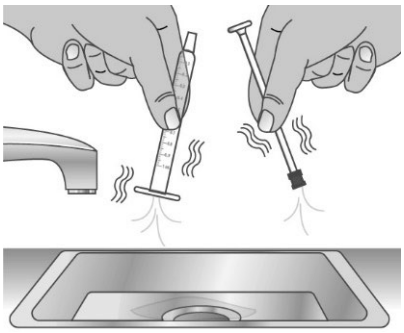


図 W

2.3： プランジャーと外筒を清潔で乾燥したペーパータオルの上に置き、自然乾燥させる。次の投与まで、清潔で乾燥した場所で投与用ディスペンサーを保管する（図 X 参照）。

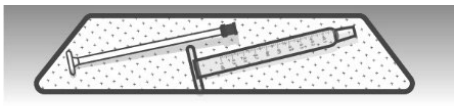


図 X

次の投与を行う前に、プランジャーを外筒内に押し込んで投与用ディスペンサーを元の状態に戻しておく（図 Y 参照）。

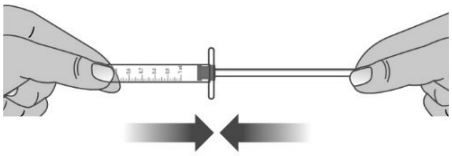


図 Y

セクション D：廃棄

- 本剤のボトルは、たとえ薬剤が残っていても、最初に開封してから 100 日経過後、又は薬剤ラベルに表示された廃棄日が過ぎたら、以下の手順に従って廃棄すること。
  1. 薬剤をごみ、猫用トイレの砂、コーヒーかすなどと混ぜる。
  2. 混ぜたものを、密封したポリ袋などの容器に入れる。

3. 空の薬剤ボトルは、処方ラベルに記載されているすべての個人情報を削除して家庭ごみとして廃棄するか、リサイクルすること。

- 使用済みの投与用ディスペンサーは家庭ごみとして廃棄すること。

本使用説明書は米国食品医薬品局の承認を得ている。　　改訂：2024 年 7 月
LB00160

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Livmarli 9.5 mg/mL oral solution

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each mL of solution contains maralixibat chloride equivalent to 9.5 mg maralixibat.

Excipient with known effect

Each mL of oral solution contains 364.5 mg propylene glycol (E1520).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Oral solution.

Clear, colourless to light-yellow liquid.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Livmarli is indicated for the treatment of:
- Cholestatic pruritus in patients with Alagille syndrome (ALGS) 2 months of age and older,
- Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) in patients 3 months of age and older.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with Livmarli should be initiated under the supervision of a physician experienced in the management of patients with cholestatic liver diseases.

Alagille syndrome (ALGS)

The recommended target dose is 380 mcg/kg once daily. The starting dose is 190 mcg/kg once daily and should be increased to 380 mcg/kg once daily after one week. Table 1 provides the dose in mL of solution to be given for each weight range. In case of poor tolerability, dose reduction from 380 mcg/kg/day to 190 mcg/kg/day, or treatment interruption should be considered. Renewed dose-escalation can be attempted as tolerated. The maximum recommended daily dose volume for patients above 70 kg is 3 mL (28.5 mg).

Table 1: Individual dose volume by patient weight: ALGS

Patient weight (kg)	Days 1 to 7 (190 mcg/kg once daily)		From day 8 and after (380 mcg/kg once daily)	
	Volume once daily (mL)	Oral syringe size (mL)	Volume once daily (mL)	Oral syringe size (mL)
5-6	0.1	0.5	0.2	0.5
7-9	0.15		0.3	
10-12	0.2		0.45	
13-15	0.3		0.6	1
16-19	0.35		0.7	
20-24	0.45		0.9	
25-29	0.5		1	
30-34	0.6	1	1.25	3
35-39	0.7		1.5	
40-49	0.9		1.75	
50-59	1		2.25	
60-69	1.25	3	2.5	
70 or higher	1.5		3	

Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC)

The starting dose is 285 mcg/kg once daily (QD) and may be increased after 1-2 weeks to 285 mcg/kg twice daily (BID, morning and evening). After 1-2 weeks, the dose can be increased to 570 mcg/kg twice daily if clinically indicated, as tolerated. Table 2 provides the dose in mL of solution to be given for each weight range. In case of poor tolerability, dose reduction or treatment interruption should be considered. Renewed dose-escalation can be attempted as tolerated. The maximum daily dose volume for patients above 50 kg is 6 mL (57 mg).

Table 2: Individual dose volume by patient weight: PFIC

Patient Weight (kg)	285 mcg/kg		570 mcg/kg	
	Volume QD or BID (mL)	Dosing dispenser size (mL)	Volume BID (mL)	Dosing dispenser size (mL)
3	0.1	0.5	0.2	0.5
4	0.1		0.25	
5	0.15		0.3	
6 to 7	0.2		0.4	
8 to 9	0.25		0.5	
10 to 12	0.35		0.6	1
13 to 15	0.4		0.8	
16 to 19	0.5		1	
20 to 24	0.6	1	1.25	3
25 to 29	0.8		1.5	
30 to 34	0.9		2	
35 to 39	1.25	3	2.25	
40 to 49	1.25		2.75	
50 to 59	1.5		3	

Patient Weight (kg)	285 mcg/kg		570 mcg/kg	
	Volume QD or BID (mL)	Dosing dispenser size (mL)	Volume BID (mL)	Dosing dispenser size (mL)
60 to 69	2		3	
70 to 79	2.25		3	
80 or higher	2.5		3	

Alternative treatment should be considered in patients for whom no treatment benefit can be established following 3 months of continuous daily treatment with maralixibat.

Missed dose

If a dose is missed, the dose should be omitted, and the original dose schedule resumed with the next scheduled intake.

Special populations

Renal impairment
Maralixibat has not been studied in patients with renal impairment or end-stage renal disease (ESRD) requiring haemodialysis. Maralixibat has minimal plasma concentrations and negligible renal excretion (see section 5.2).
ALGS: No dose adjustment is required.
PFIC: The maximum recommended dose of Livmarli in patients with moderate renal impairment (creatinine clearance CrCl ≥30 and < 60 ml/min) is 285 mcg/kg BID, due to propylene glycol content. Livmarli should not be used in patients with PFIC and severe renal impairment (creatinine clearance CrCl < 30 ml/min; see sections 4.3 and 4.4)

Hepatic impairment
Maralixibat has not been sufficiently studied in patients with liver impairment.
ALGS: Due to minimal absorption of maralixibat, no dose adjustment is required for patients with hepatic impairment. Close monitoring is, however, advised for patients with end-stage liver disease or progression to decompensation.
PFIC: The maximum recommended dose of Livmarli in patients with moderate hepatic impairment is 285 mcg/kg BID, due to propylene glycol content. Livmarli should not be used in patients with PFIC and severe hepatic impairment (see sections 4.3 and 4.4).

Paediatric population
The safety and efficacy of Livmarli in infants less than 2 months of age in ALGS, or less than 3 months of age in PFIC, have not been established. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1, and 5.2, and no recommendation on a posology can be made in these age groups.
ALGS (≥ 2 months of age): No dose adjustment is required.
PFIC (≥ 3 months of age): The maximum recommended dose of Livmarli in PFIC patients below 5 years of age is 285 mcg/kg BID, due to propylene glycol content (see section 4.4).

Special attention should be paid to accurate calculation of the Livmarli dose and clear communication of dosing instructions to caregivers and patients to minimise the risk of erroneous dosing and overdose.

Method of administration

Livmarli is administered orally via an oral syringe by a caregiver or the patient, before (up to 30 minutes) or with a meal, in the morning for once daily dosing, or in the morning and evening for twice daily dosing.

Mixing Livmarli oral solution directly into food or drink prior to administration has not been studied and should be avoided.

Three sizes of oral syringe (0.5 mL, 1 mL and 3 mL) are provided with each bottle of Livmarli. Tables 1 and 2 provide the correct oral syringe size for each weight range.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
Patients with PFIC who have severe hepatic and/or renal impairment due to the potential risk of toxicity from the excipient propylene glycol (see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Maralixibat acts by inhibiting the ileal bile acid transporter (IBAT) and disrupting enterohepatic circulation of bile acids. Therefore, conditions, medicinal products or surgical procedures that impair either gastrointestinal motility or enterohepatic circulation of bile acids, including bile salt transport to biliary canaliculi, have the potential to reduce the efficacy of maralixibat.
For this reason patients with PFIC2 who have a complete absence or lack of function of Bile Salt Export Pump (BSEP) protein (i.e., patients with BSEP3 subtype of PFIC2) are not expected to respond to maralixibat.

Diarrhoea has been reported as a very common adverse reaction when taking maralixibat (section 4.8). Diarrhoea may lead to dehydration. Patients should be monitored regularly to ensure adequate hydration during episodes of diarrhoea.

Patients with chronic diarrhoea requiring intravenous fluid or nutritional intervention were not studied in clinical trials.

ALT and AST elevation was observed in some patients receiving maralixibat (section 4.8). Liver function tests should be monitored in patients prior to start and during treatment with maralixibat.

Assessment of fat-soluble vitamin (FSV) levels (Vitamins A, D, E) and international normalised ratio (INR) are recommended for all patients prior to initiating Livmarli, with monitoring per standard clinical practice. If FSV deficiency is diagnosed, supplemental therapy should be prescribed.

PFIC patients with impaired ability to metabolise and/or eliminate propylene glycol (e.g., those with hepatic and/or renal impairment, patients <5 years of age) are at increased risk of developing propylene glycol toxicity when receiving high doses of Livmarli. Reduced dose of Livmarli is recommended in such patients (see section 4.2 and section 4.4 “Propylene glycol and potential risk of toxicity”); PFIC patients with severe hepatic and/or renal impairment should not be treated with Livmarli (see section 4.3).

Excipients with known effect

Propylene glycol and potential risk of toxicity
This medicinal product contains 364.5 mg propylene glycol (E1520) in each mL of oral solution.

ALGS: administration of 380 mcg/kg QD dose of Livmarli will result in exposure up to 17 mg/kg/day propylene glycol.

PFIC: Administration of 285 mcg/kg BID dose of Livmarli will result in exposure up to 26 mg/kg/day propylene glycol and 570 mcg/kg BID dose of Livmarli will result in exposure up to 50 mg/kg/day propylene glycol.

Total amounts of propylene glycol from all medicines and food supplements, including Livmarli oral solution, should be taken into account when assessing the potential risk of toxicity from propylene

glycol, especially in patients with limited ability to metabolise or excrete propylene glycol (e.g., patients below 5 years of age, or those with reduced renal, or hepatic function) (see sections 4.2 and 4.3). Co-administration with any substrate for alcohol dehydrogenase such as ethanol may increase risk of toxicity from propylene glycol.

Adverse events related to potential propylene glycol toxicity include: e.g., hyperosmolality (with or without lactic acidosis), renal dysfunction (acute tubular necrosis), acute renal failure; cardiotoxicity (arrhythmia, hypotension); central nervous system depression (depression, coma, seizures), respiratory depression, dyspnoea; liver dysfunction; haemolytic reaction (intravascular haemolysis) and haemoglobinuria; or multisystem organ dysfunction. Patients should be monitored for signs and symptoms of possible propylene glycol toxicity.

Sodium
This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Maralixibat is an OATP2B1 inhibitor based on *in vitro* studies. A decrease in the oral absorption of OATP2B1 substrates (e.g. fluvastatin or rosuvastatin) due to OATP2B1 inhibition in the gastrointestinal tract cannot be ruled out. Consider monitoring the effects of OATP2B1 substrates as needed.

Maralixibat is also an inhibitor of CYP3A4 based on *in-vitro* studies. An increase of plasma levels of CYP3A4 substrates (e.g., midazolam, simvastatin) can therefore not be excluded and caution is advised when administering such compounds concomitantly.

Maralixibat, being an inhibitor of bile acid absorption, has not been fully evaluated with regard to the interaction potential with the bile acid ursodeoxycholic acid (UDCA).

Maralixibat is minimally absorbed, is not significantly metabolised, and is not a substrate of active substance transporters; therefore, other concomitant medicinal products are not known to effect the disposition of maralixibat.

Maralixibat is not known to inhibit or induce other cytochrome P450 in patients; therefore, maralixibat is not predicted to affect the disposition of concomitant medicinal products through those mechanisms.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of maralixibat in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). No effects on the foetus during pregnancy are anticipated, since systemic exposure to maralixibat is negligible. As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Livmarli during pregnancy.

Breast-feeding

No effects on the breastfed newborn/infant are anticipated since the systemic exposure of the breast-feeding woman to maralixibat is negligible. Due to the propylene glycol content, as a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Livmarli during breastfeeding.

Fertility

There are no clinical data on the effect of maralixibat on fertility. Animal studies do not indicate any direct or indirect effects on fertility or reproduction (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Livmarli has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Over 280 patients with cholestatic liver diseases aged 1 month to 24 years have been treated with maralixibat in blinded and open-label clinical studies, including 94 patients with ALGS treated for up to 5 years, and 134 patients with PFIC treated for up to 7 years.

The safety profile of maralixibat is consistent across all indications and age groups.The most frequently occurring adverse reactions in ALGS patients older than 12 months of age were diarrhoea (36.0%) followed by abdominal pain (29.1%). Similarly, diarrhoea (27.7%) and abdominal pain (6.4%) were the most common adverse reactions in PFIC patients older than 12 months of age. The most frequently occurring adverse reaction in ALGS patients younger than 12 months of age was diarrhoea (20.0%). Similarly, diarrhoea (23.5%) was the most common adverse reaction in PFIC patients younger than 12 months of age.

Tabulated list of adverse reactions

For ALGS, the safety profile of maralixibat is based on a pooled analysis of data from a review of 5 clinical studies in patients (n=86) aged between 1 and 17 (median of 5 years); median duration of exposure was 2.5 years (range: 1 day to 5.5 years).
For PFIC, the safety profile is primarily based upon analysis of the double-blind placebo-controlled data in the pivotal PFIC trial and the open label extension study (n=93, with 88 patients treated with the recommended dose of maralixibat). Patients treated with maralixibat were aged between 1 and 17 years old (median of 4 years); median duration of exposure was 83.5 weeks (range: 1.7 to 177.1 weeks). Additional evidence on long-term safety was collected on lower dose of maralixibat (≥266 mcg/kg/day) in a phase 2 clinical study (LUM001-501) and an open-label long-term follow-up study (MRX-800; total duration of exposure up-to 7 years).
In the age group younger than 1 year of age 17 patients with ALGS and 10 patients with PFIC have been treated with recommended doses of maralixibat (see section 5.1).
Table 3 presents the adverse reactions reported from these analyses.

Adverse reactions in patients treated with maralixibat are listed below by MedDRA system organ class and frequency grouping. Frequencies are defined as follows: very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1 000 to <1/100), rare (≥1/10 000 to <1/1 000), not known (cannot be estimated from the available data).

Table 3: Adverse reactions reported in patients with ALGS and PFIC

System organ class	Frequency	Adverse reactions
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea
		Abdominal pain
Hepatobiliary disorders	Common	ALT and AST increased

Description of selected adverse reactions

All reported events of diarrhoea were mild to moderate in severity; a severe adverse reaction of abdominal pain was reported in 1 ALGS patient. No adverse reactions of diarrhoea or abdominal pain

were serious. The time to onset for diarrhoea and abdominal pain in the majority of cases was within the first month of treatment. For both ALGS and PFIC, the median duration for diarrhoea and abdominal pain episodes was less than 1 week. No dose response relationship was observed for diarrhoea or abdominal pain. Treatment was interrupted or dose was reduced due to adverse gastrointestinal reactions in 4 (4.7%) of ALGS patients and 3 (6.4%) of PFIC patients, and led to improvement or resolution of the adverse reactions. One PFIC patient (2.1%) with mild diarrhoea discontinued treatment; otherwise, no patients discontinued Livmarli due to gastrointestinal adverse reactions.

If diarrhoea and/or abdominal pain persist and no other etiologies are found, reducing the dose or interrupting treatment should be considered. Dehydration should be monitored and treated promptly. If dosing with Livmarli is interrupted, Livmarli can be restarted as tolerated when diarrhoea or abdominal pain improve (section 4.2).
Elevations in ALT and AST, partly accompanied with increase in bilirubin were mostly transitory and mild or moderate in intensity.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Maralixibat is minimally absorbed from the gastrointestinal tract and overdose is not expected to result in high plasma levels of the active substance. Single doses of up to 500 mg, approximately 18-fold higher than the recommended dose, have been administered in healthy adults without any adverse consequences.
Livmarli contains propylene glycol; overdose could result in overdose of propylene glycol (see section 4.4).

In the event of an overdose, general supportive measures should be followed and the patient should be monitored for signs and symptoms of propylene glycol toxicity (see section 4.4). In the event of overdose, propylene glycol can be removed from the body through dialysis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Bile and liver therapy, other drugs for bile therapy. ATC code: A05AX04

Mechanism of action

Maralixibat is a minimally absorbed, reversible, potent, selective inhibitor of the ileal bile acid transporter (IBAT).

Maralixibat acts locally in the distal ileum to decrease the reuptake of bile acids and increase the clearance of bile acids through the colon, reducing the concentration of bile acids in the serum.

Clinical efficacy in ALGS

The efficacy of maralixibat in ALGS patients was assessed in a 48-week trial which included an 18-week open-label active substance run-in period, a 4-week double-blind randomised withdrawal period and a long-term, open-label extension period.

Thirty-one ALGS paediatric patients with cholestasis and pruritus were enrolled, with 90.3% of patients receiving at least one medication to treat pruritus at trial entry (74.2% and 80.6% of patients receiving rifampicin and ursodeoxycholic acid, respectively). Concomitant use of these medications was allowed during the trial, but dose adjustments were prohibited during the first 22 weeks. All patients had ALGS due to JAGGED1 mutation.

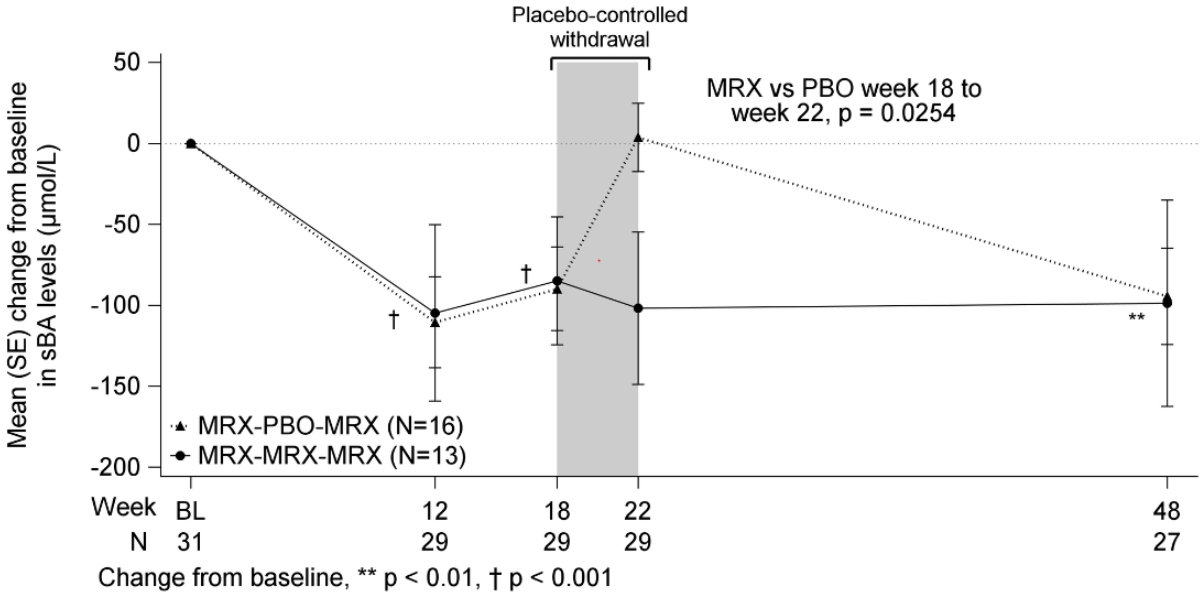
Exclusion criteria included surgical interruption of the enterohepatic circulation, history or presence of any condition known to interfere with the absorption, distribution, metabolism or excretion of drugs, including bile salt metabolism in the intestine, and chronic diarrhoea requiring intravenous fluid or nutritional intervention.

After an initial 5-week dose-escalation period, patients were administered open-label treatment with maralixibat 380 mcg/kg once daily for 13 weeks; two patients discontinued treatment during this first 18 weeks of open-label run-in treatment. The 29 patients who completed the open-label run-in phase were then randomised to either continue treatment with maralixibat or receive matching placebo (n=16 placebo, n=13 maralixibat) during the 4-week double-blind randomised withdrawal period at weeks 19-22. All 29 patients completed the blinded randomised withdrawal period; subsequently, all patients received open-label maralixibat at 380 mcg/kg once daily dose for up to 48 weeks. Patients who were switched from placebo went through a dose escalation schedule similar to the initial escalation.

Randomised patients had a median age of 5 years (range: 1 to 15 years) and 66% were male. The baseline mean (standard deviation [SD]) of liver test parameters were as follows: serum bile acid (sBA) levels 280 (213) µmol/L, aspartate aminotransferase (AST) 158 (68) U/L, alanine transaminase (ALT) 179 (112) U/L, gamma glutamyl transferase (GGT) 498 (399) U/L, and total bilirubin (TB) 5.6 (5.4) mg/dL.

Serum bile acids (sBA)
A statistically significant mean (SD) reduction in sBA versus baseline of 88 (120) and 96 (166.6) µmol/L was observed at week 18 and week 48 when patients were administered maralixibat. At the end of the placebo-controlled period, a statistically significant least squares mean (SE) difference was demonstrated between maralixibat and placebo in change in sBA from week 18 to week 22 (-114 [48.0] µmol/L; p=0.025). When the placebo group resumed treatment with maralixibat at the end of the withdrawal period, sBA reduced to levels previously observed with maralixibat treatment (see Figure 1).

Figure 1: Mean (± SE) change from baseline sBA, through week 48, all patients



MRX = maralixibat; PBO = placebo; SE = standard error; BL = baseline

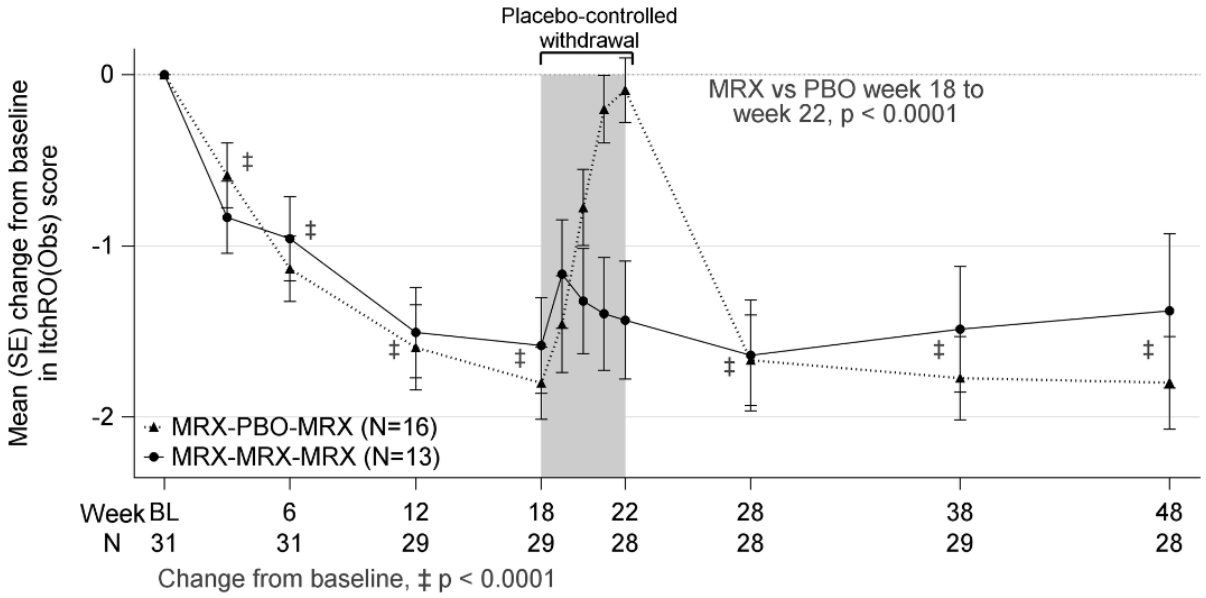
Pruritus

Pruritus severity was evaluated in the overall population (n=31), measured by Itch Reported Outcome Observer (ItchRO[Obs]) score. The ItchRO score is a validated 0-4 scale completed by caregivers (0=none to 4=very severe), where changes ≥1.0 have been shown to be clinically meaningful. Changes in pruritus severity between participants treated with maralixibat and those treated with placebo during the randomised withdrawal period and changes from baseline to week 18 and to week 48 were measured. The mean ItchRO(Obs) score at baseline was 2.9.

Patients administered maralixibat demonstrated a clinically meaningful change and statistically significant reductions of ItchRO(Obs) of -1.7 and -1.6 points from baseline at week 18 and week 48, respectively.

During the placebo-controlled randomised withdrawal period, patients administered maralixibat maintained pruritus reduction, whereas those in the placebo group returned to baseline pruritus scores. The difference between maralixibat and placebo in least squares mean (SE) change in pruritus from week 18 to week 22 (-1.5 [0.3]; 95% CI: -2.1 to -0.8; p<0.0001; see Figure 2) was statistically significant. After resuming maralixibat, patients from the placebo group regained improvement in pruritus by week 28. Patients administered maralixibat demonstrated sustained pruritus reduction up to 48 weeks.

Figure 2: ItchRO(Obs) weekly average morning severity score change from baseline by randomised treatment group over time, through week 48, all patients



MRX = maralixibat; PBO = placebo; SE = standard error; BL = baseline

Improvements of variable degree in cholesterol and xanthoma severity were observed during treatment with maralixibat.

The mechanism of action of maralixibat to prevent reuptake of bile acids is expected to be similar across all age groups. Evidence of efficacy in patients younger than 12 months of age with ALGS is limited. In an open-label, single-arm study in 8 patients of 2 to 10 months of age with ALGS change in pruritus as assessed with Clinician Scratch Scale (where 0=none and 4=cutaneous mutilation, haemorrhage and scarring evident) at week 13 was mean (SD; median; range) -0.2 (1.91; -1.0; -3.0 to 3.0) and in sBA mean (SD; median; range) -88.91 µmol/L (113.348; -53.65; -306.1 to 14.4). Two patients experienced improvement in both pruritus and sBA.

Clinical efficacy in PFIC

The efficacy of maralixibat was assessed in a 26-week randomized, double-blind placebo-controlled trial (MRX-502). Ninety-three patients with diagnosis of PFIC based on documentation of intrahepatic cholestasis with persistent pruritus, abnormal tests for liver function and/or evidence of progressive liver disease aged >12 months and <18 years were included. Patients underwent genotyping for confirmation of PFIC type. Persistent pruritus was defined as > 6 months with average pruritus score on ItchRO[Obs] equal or greater than 1.5 in the 4 weeks prior to baseline.

Patients with decompensated cirrhosis, history or presence of any condition known to interfere with the absorption, distribution, metabolism or excretion of drugs, including bile salt metabolism in the intestine, and chronic diarrhoea requiring intravenous fluid or nutritional intervention were excluded.

Patients were randomized 1:1 to receive maralixibat 570 mcg/kg (n=47) or placebo orally (n=46) twice daily for 26 weeks with an initial 4–6-week dose escalation period, starting with 142 mcg/kg twice daily. The 26-week study period was completed by 92.5% of patients (44/47 maralixibat and 42/46 placebo), with 7 discontinuing from the study (4 withdrawal of consent, 1 AE for mild diarrhoea, 1 liver transplantation, and 1 disease progression). Patients completing the pivotal trial were eligible to enrol in an open-label extension trial (MRX-503).

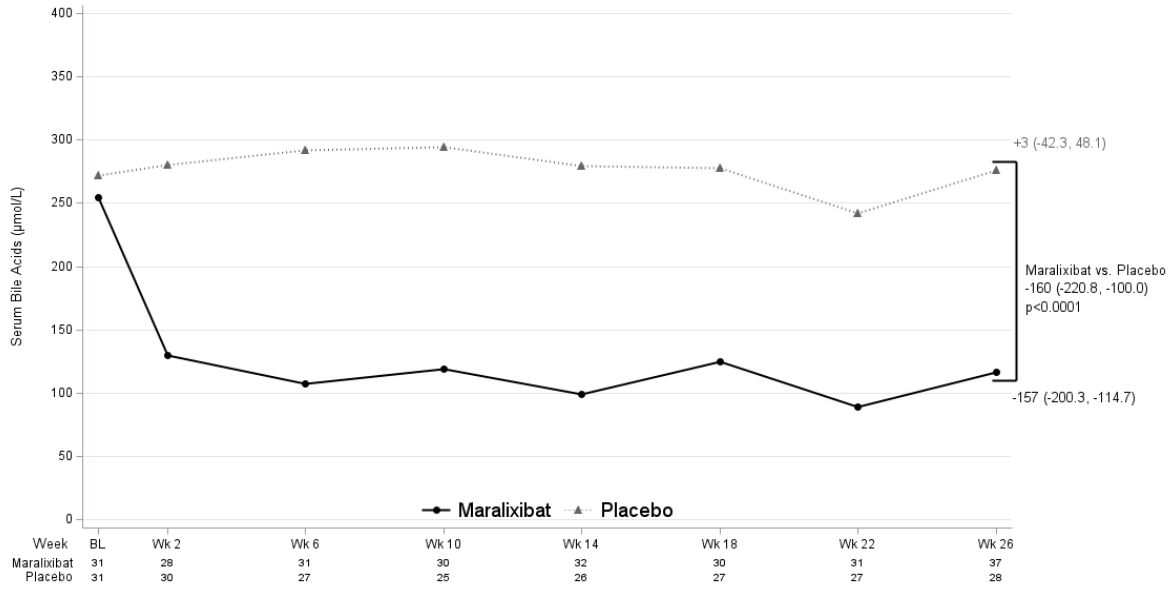
Efficacy endpoints for the pivotal trial included changes in pruritus severity, serum bile acid levels, liver function tests and growth.

Efficacy endpoints were evaluated in patients with genetic testing results consistent with biallelic PFIC-causing variants (n=64): *ABCB11*/BSEP (PFIC2) n=31; *ATP8B1*/FIC1 (PFIC1) n=13; *ABCB4*/MDR3 (PFIC3) n=9; *TJP2* (PFIC4) n=7; *MYO5B* (PFIC 6) n=4. There were more females (53.1%) and the mean age was 4.6 years with a range of 1 to 15 years. Most patients were on stable ursodeoxycholic acid (89.1%) or rifampicin (51.6%) therapy at baseline. The baseline mean (standard deviation [SD]) of liver test parameters were as follows: serum bile acid levels 263 (143) µmol/L, AST 113 (82) U/L, ALT 107 (87) U/L, and TB 69.8 (70.1) µmol/L, DB 50.6 (52.4) µmol/L. The mean (SD) of the average baseline morning ItchRO[Obs] pruritus severity score was 2.8 (0.87). There were no meaningful differences observed between treatment groups across baseline characteristics or disease parameters.

Serum bile acids (sBA)

The mean change in total serum bile acid level between maralixibat and placebo treatment groups from baseline to average of weeks 18, 22, and 26 was statistically significant with a LS mean change from placebo of -160 µmol/L (95% CI: -220.8, -100.0) (Figure 3).

Figure 3: Observed average serum bile acids levels over time in PFIC 1, 2, 3, 4, and 6 (Study MRX-502)



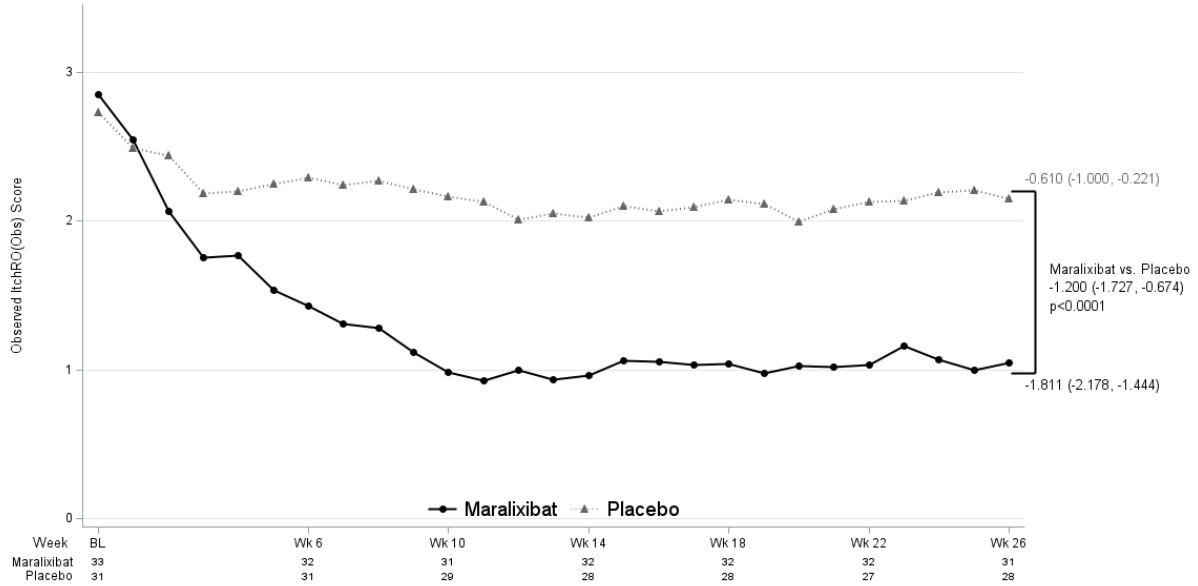
BL=Baseline; Wk=Week. Observed values are displayed. Statistics shown are averages of weeks 18, 22, and 26 using an equally weighted average of the 3 individual visit-specific estimates obtained from a mixed model for repeated measures (MMRM) with change from baseline as the dependent variable and fixed categorical effects of treatment group, PFIC type, analysis visit and treatment-by-visit interaction as well as the continuous fixed covariates of baseline score and baseline score-by-visit interaction. The least-squares mean estimate and 95% confidence interval are presented.

The percentage of serum bile acid responders was 45.5% for maralixibat and 6.5% for placebo participants, difference (95% CI): 39.0% (16.5%, 58.2%). Serum bile acid responders were defined as a participant having an average sBA level of <102 µmol/L (applies only if baseline sBA level was ≥102 µmol/L) OR ≥75% average reduction from baseline. For the purpose of determining response, the average sBA value from weeks 18, 22, and 26 values were used.

Pruritus

Maralixibat demonstrated difference between maralixibat and placebo treatment groups for the average change in morning ItchRO(Obs) severity score between baseline and weeks 15–26, with a LS mean change from placebo -1.200 (95% CI: -1.727, -0.674; Figure 4).

Figure 4: Observed weekly average of the morning daily pruritus score over time in PFIC 1, 2, 3, 4, and 6 (Study MRX-502)



BL=Baseline; Wk=Week. Observed values are displayed. Statistics shown are averages of time periods weeks 15-18, 19-22, and 23-26 using an equally weighted average of the 3 individual visit-specific estimates obtained from a mixed model for repeated measures (MMRM) with change from baseline as the dependent variable and fixed categorical effects of treatment group, PFIC type, analysis visit and treatment-by-visit interaction as well as the continuous fixed covariates of baseline score and baseline score-by-visit interaction. The least-squares mean estimate and 95% confidence interval are presented.

Table 4 presents the results of the comparison of the ItchRO(Obs) results between maralixibat and placebo.

Table 4: Proportion of pruritus responders (Study MRX-502)

Responder Type Category	Maralixibat (n=33)	Placebo (n=31)
ItchRO(Obs) responders; average score ≤1 OR change from baseline of ≤-1.0		
Responder(%)	63.6	25.8
p-value vs. placebo difference (95% CI)	0.0023	37.8 (11.3, 59.4)

p-values comparing maralixibat to placebo treatment groups are calculated using a Barnard's exact test.
Exact 95% confidence intervals are based on a score statistic.

Exploratory analyses showed more pronounced reduction (improvement) in the mean sleep disturbance scores in the maralixibat treatment group compared with placebo. Exploratory analyses showed improvements in bilirubin during treatment with maralixibat (Table 5). Abnormal total bilirubin levels at baseline normalised by week 26 in 40% (10/25) of patients on maralixibat vs. 0% (0/18) on placebo. More pronounced increase (improvement) in weight z-score was observed in the maralixibat treatment group compared with placebo (LS mean change from placebo of 0.227 (95% CI: 0.012, 0.442; Table 5)).

Table 5: Liver function tests and growth parameters for maralixibat vs. placebo over the 26-week treatment period in participants with PFIC in the pivotal trial (MRX-502 exploratory analyses).

Efficacy endpoint	Placebo (n=31)	Maralixibat (n=33)
Alanine aminotransferase (U/L)		
Baseline (mean [SE])	127.3 (18.68)	87.8 (10.77)
LS mean change from BL [SE] to weeks 18-26	-7.0 (11.13)	9.7 (10.36)
LS mean difference vs. placebo (95% CI);		16.6 (-13.31, 46.60)
Aspartate aminotransferase (U/L)		
Baseline (mean [SE])	129.8 (18.12)	96.9 (9.57)
LS mean change from BL [SE] to weeks 18-26	-0.4 (14.91)	13.6 (14.05)
LS mean difference vs. placebo (95% CI);		14.1 (-26.57, 54.69)
Total bilirubin (μmol/L)		
Baseline (mean [SE])	69.1 (13.69)	70.4 (11.32)
LS mean change from BL [SE] to weeks 18-26	15.9 (12.37)	-18.3 (11.65)
LS mean difference vs. placebo (95% CI);		-34.3 (-68.06, -0.46)
Direct bilirubin (μmol/L)		
Baseline (mean [SE])	50.2 (10.28)	50.9 (8.40)
LS mean change from BL [SE] to weeks 18-26	13.5 (9.52)	-12.9 (8.97)
LS mean difference vs. placebo (95% CI);		-26.4 (-52.46, -0.26)
Height z-score		
Baseline (mean [SE])	-2.06 (0.27)	-2.08 (0.23)
LS mean change from BL [SE] to weeks 18-26	-0.13 (0.09)	0.08 (0.09)
LS mean difference vs. placebo (95% CI);		0.21 (-0.04, 0.5)
Weight z-score		
Baseline (mean [SE])	-1.28 (0.24)	-1.75 (0.23)
LS mean change from BL [SE] to weeks 18-26	0.12 (0.08)	0.35 (0.07)
LS mean difference vs. placebo (95% CI);		0.23 (0.01, 0.4)

SE=standard error; LS = least-squares; CI=confidence interval; BL=baseline. Baseline values are observed values. LS mean values are averages of weeks 18, 22, and 26 using an equally weighted average of the 3 individual visit-specific estimates obtained from a mixed model for repeated measures (MMRM) with change from baseline as the dependent variable and fixed categorical effects of treatment group, PFIC type, analysis visit and treatment-by-visit interaction as well as the continuous fixed covariates of baseline score and baseline score-by-visit interaction.

Of the 64 patients from the pivotal trial (MRX-502) with genetic testing results consistent with biallelic PFIC-causing variants, 57 were included in an interim analysis from the ongoing open-label extension trial (MRX-503). Their median treatment duration with maralixibat was 47.3 weeks (range: 4.1 weeks – 119.4 weeks). Maralixibat showed maintenance of treatment effect on serum bile acid and bilirubin levels as well as pruritus. Height and weight z-scores were further improved.

In an open-label, single-arm safety study (MRX-801) in 10 patients of 1 to 11 months of age with PFIC (no requirement for active pruritus), decrease at week 13 in sBA, total bilirubin and direct bilirubin was observed in some patients. Two patients also experienced improvement in pruritus.

Exceptional circumstances

This medicinal product has been authorised under 'exceptional circumstances'. This means that due to the rarity of the disease it has not been possible to obtain complete information on this medicinal

product. The European Medicines Agency will review any new information which may become available every year and this SmPC will be updated as necessary.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

The target of maralixibat is in the lumen of the small intestine, such that plasma levels of maralixibat are not required and not relevant to its efficacy. Maralixibat is minimally absorbed, and plasma concentrations are often below the limit of detection (0.25 ng/mL) after single or multiple doses at therapeutic dose levels. The absolute bioavailability is estimated to be <1%.

Effect of food
Maralixibat absorption is relatively higher when administered in the fasted state, and no dose adjustment for food effects is necessary. Maralixibat can be taken before (up to 30 minutes) or with a meal (see section 4.2).

Distribution

Maralixibat shows high binding (91%) to human plasma *in vitro*.

In a clinical ADME trial dosing [^{14}C] maralixibat, circulating radioactivity was below the limit of detection at all time points. There is no apparent accumulation of maralixibat.

Biotransformation

No metabolites have been detected in plasma, and maralixibat also undergoes minimal metabolism in the gastrointestinal tract.

Elimination

Maralixibat is primarily eliminated in the faeces as unmetabolised parent compound, with 0.066% of the administered dose excreted in the urine.

Special populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of maralixibat were observed based on age, sex, or race.

Hepatic impairment
Clinical studies of maralixibat included ALGS and PFIC patients with some level of liver impairment. The majority of patients presented with some degree of hepatic impairment according to the NCI-ODWG classification due to the disease. Whether this classification is, however, appropriate in cholestatic disease to predict the influence on PK of the compound is currently unclear. Maralixibat is minimally absorbed, and animal data indicate that the very low plasma levels are due to low absorption and not a first pass effect in the liver, and plasma levels of maralixibat were not increased in patients with liver impairment according to the NCI-ODWG. However, the PK of maralixibat have not been systematically investigated in patients classified according to the Child-Pugh classification (patients with cirrhosis and signs of decompensation).

Renal impairment
The pharmacokinetics of maralixibat were not studied in patients with impaired renal function, including those with ESRD or those on haemodialysis. However, renal impairment is not expected to impact maralixibat PK due to the low systemic exposure and lack of urinary excretion.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no specific hazard for humans based on studies of safety pharmacology, secondary pharmacology, repeated-dose toxicity, genotoxicity, carcinogenicity, fertility, toxicity to reproduction and development, and juvenile animal toxicity.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Propylene glycol (E1520)
Disodium edetate
Sucralose
Grape flavour
Purified water

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

30 months.

After first opening

After the first opening of the bottle, the medicinal product must be used within 130 days stored below 30°C. Then the bottle and its contents have to be discarded, even if not empty.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions. Store in the original package in order to protect from light.

For storage conditions after first opening of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

30 mL amber-coloured PET bottle with a preinstalled LDPE adapter and a HDPE child-resistant closure with a foam liner, containing 30 mL oral solution.

Pack size:

Each pack contains one 30 mL bottle and is co-packaged with three oral repeated-use syringes (0.5 mL, 1 mL and 3 mL) with the following graduations:

- 0.5 mL polypropylene syringe with a white plunger: numbers for each 0.1 mL, major hash marks for 0.05 mL increments, and minor hash marks for 0.01 mL increments.
- 1 mL polypropylene syringe with a white plunger: numbers for each 0.1 mL increment.
- 3 mL polypropylene syringe with a white plunger: numbers for each 0.5 mL increment, and hash marks for each 0.25 mL increment between 0.5 mL and 3 mL.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The oral syringes may be rinsed with water, air dried and reused for 130 days.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Mirum Pharmaceuticals International B.V.
Kingsfordweg 151
1043 GR Amsterdam,
Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/22/1704/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 9 December 2022

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE MARKETING AUTHORISATION UNDER EXCEPTIONAL CIRCUMSTANCES

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Millmount Healthcare Limited
Block 7 City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Ireland

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Additional risk minimisation measures**

Due to the propylene glycol content in order to minimise the important potential risks “Medication error resulting from erroneous dosing (PFIC patients)” the MAH should make available in each Member State (MS) where Livmarli is marketed:

- A dosing guide developed to help physicians to guide patients for the dosing schedule, volume and required syringe size to be used.
- A patient booklet where the physician will enter the date, patient’s weight, calculated dose and volume and required syringe size to be used.

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE MARKETING AUTHORISATION UNDER EXCEPTIONAL CIRCUMSTANCES

This being an approval under exceptional circumstances and pursuant to Article 14(8) of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall conduct, within the stated timeframe, the following measures:

Description	Due date
In order to further characterise the long-term safety and efficacy of maralixibat in the treatment of cholestatic pruritus in patients with Alagille syndrome (ALGS) and in the treatment of patients with PFIC, the MAH shall conduct and submit the results of study LEAP (MRX-803) according to an agreed protocol.	Annual (within annual reassessment)
In order to ensure adequate monitoring of safety and efficacy of maralixibat in the treatment of patients with Alagille syndrome (ALGS), the MAH shall provide yearly updates on any new information concerning the safety and efficacy of maralixibat.	Annual (within annual reassessment)

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Livmarli 9.5 mg/mL oral solution
maralixibat

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Each mL of solution contains maralixibat chloride equivalent to 9.5 mg maralixibat

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains propylene glycol (E1520). See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Oral solution

One 30 mL bottle
Three oral syringes (0.5 mL, 1 mL, 3 mL)

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING, IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

After first opening the bottle, use the medicine within 130 days. Store below 30°C. Discard after 130 days of first opening.

Date of first opening: __/__/__

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Any unused medicine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Mirum Pharmaceuticals International B.V.
Kingsfordweg 151
1043 GR Amsterdam
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/22/1704/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Livmarli

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Livmarli 9.5 mg/mL oral solution
maralixibat

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Each mL contains maralixibat chloride equivalent to 9.5 mg maralixibat

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains propylene glycol. Read the package leaflet before use.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Oral solution
30 mL

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

7. OTHER SPECIAL WARNING, IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

After first opening the bottle, use the medicine within 130 days. Store below 30°C. Discard after 130 days of first opening.

Date of first opening: __/__/__

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/22/1704/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Livmarli 9.5 mg/mL oral solution
maralixibat

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you or your child start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you or your child only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you or your child get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Livmarli is and what it is used for
2. What you need to know before you or your child take Livmarli
3. How to take Livmarli
4. Possible side effects
5. How to store Livmarli
6. Contents of the pack and other information

1. What Livmarli is and what it is used for

What is Livmarli
Livmarli contains the active substance maralixibat (as chloride). It helps to remove substances called bile acids from the body.

Bile acids are found in digestive fluid called bile which is produced by the liver. Bile acids move from the liver into the gut, where they help with digesting food. After helping with digestion, they move back into the liver.

What is Livmarli used for
Livmarli is used to treat cholestatic pruritus in patients aged 2 months and older who have Alagille syndrome (ALGS). Livmarli is also used to treat progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) in patients aged 3 months and older.

ALGS and PFIC are rare genetic diseases that can lead to a build-up of bile acids in the liver. This is called cholestasis. Cholestasis may get worse over time and may cause severe itching, fatty deposits under the skin (xanthomas), poor growth and feeling tired.

How does Livmarli (maralixibat) work
Maralixibat works by reducing build-up of bile acids in the liver. It does this by blocking the bile acids from being taken back to the liver once they have done their job in the intestines. This allows bile acids to pass out of the body in stools.

2. What you need to know before you or your child take Livmarli

Do not use Livmarli
- if you or your child are allergic to maralixibat or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you or your child have severe kidney and/or liver impairment.

Warnings and precautions
Talk to your doctor if your diarrhoea gets worse while taking Livmarli. If you get diarrhoea, drink plenty of liquids so you do not become dehydrated.

Increased levels in liver enzymes might be seen in liver function tests when taking Livmarli. Before you start taking Livmarli, your doctor will measure your liver function to check how well your liver is working. Your doctor will do regular checks to monitor your liver function.

Your doctor may do blood tests before starting and during treatment with Livmarli to check your INR (international normalised ratio; a laboratory test to monitor your risk for bleeding) and your levels of certain vitamins stored in body fat (vitamin A, D, E, and K). If your vitamin levels are low, your doctor may recommend that you take vitamins.

Some illnesses, medicines or operations may affect how fast food moves through the gut. They can also affect how bile acids move between the liver and the gut. This can affect how well maralixibat works. Make sure your doctor knows about any illnesses, medicines or operations you have had.

Taking Livmarli with medicines containing alcohol may induce adverse effects in children less than 5 years old, or those with reduced liver and/or kidney function. If you or your child have reduced liver and/or kidney function, or if your child is less than 5 years old, talk to your doctor or pharmacist before using this medicine, in particular if you or your child use other medicines or food supplements that contain propylene glycol or alcohol.

Children
Livmarli is not recommended for children with Alagille syndrome under 2 months of age, or children with PFIC under 3 months of age. This is because it is not known yet whether it is safe and effective in this age group.

Other medicines and Livmarli
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This includes medicines obtained without a prescription and herbal medicines.
Tell your doctor if you are taking any of the following medicines:
- Fluvastatin, rosuvastatin or simvastatin (medicines used to treat high levels of cholesterol in the blood)
- Midazolam (a medicine used for sedation or to induce sleep)
- Ursodeoxycholic acid (a medicine used to treat liver disease)

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant, or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine. If you are pregnant, it is better not to take Livmarli.

Livmarli does not get into your bloodstream and therefore is not expected to get into your breast milk. However, always follow your doctor’s advice.

Driving and using machines
Livmarli has no or very minor influence on the ability to drive or use machines.

Livmarli contains propylene glycol and sodium
This medicine contains 364.5 mg propylene glycol in each mL. When taken according to the ALGS recommended dosing exposure to propylene glycol will be up to 17 mg/kg/day. When taken according to the PFIC recommended dosing exposure to propylene glycol will be up to 50 mg/kg/day.
If your child is less than 5 years old, talk to your doctor or pharmacist before giving them this medicine, in particular if they use other medicines that contain propylene glycol or alcohol. If you are pregnant or breast-feeding, or if you suffer from a liver or kidney disease, do not take this medicine unless recommended by your doctor. Your doctor may carry out extra checks while you are taking this medicine.

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How to take Livmarli

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

How much to take
- The dose of Livmarli you are given is based on your weight. Your doctor will calculate your dose and will tell you how much to take and which oral syringe size to use. Your doctor will also document this information and additional relevant information (e.g., your weight) in a special patient booklet. Please bring your patient booklet each time when you visit your doctor. **Do not calculate the dose yourself and only take the dose that your doctor calculates for you**. The doses of maralixibat administered in the patients with ALGS and PFIC are different. Your doctor will make sure that the correct dose depending on your condition and your body weight is selected for you.
- For ALGS: The target dose is 380 micrograms of maralixibat for each kilogram body weight once daily.
  - The starting dose is 190 micrograms for each kilogram body weight once daily.
  - This dose will be increased to 380 micrograms for each kilogram body weight once daily after one week. Your doctor will tell you when you can increase the dose. They will also tell you how much to take and which syringe size to use for the higher dose.
- For PFIC: The starting dose is 285 micrograms for each kilogram body weight once daily in the morning.
  - This may be increased to 285 micrograms for each kilogram body weight twice daily and then to 570 micrograms for each kilogram body weight twice daily, as tolerated.
  - Patients younger than 5 years of age and patients with moderate impairment of liver or kidney function should not take doses higher than 285 micrograms for each kilogram body weight twice daily. Your doctor will inform you whether this dose restriction concerns you or your child.

Taking this medicine
You can take Livmarli together with food or on an empty stomach up to 30 minutes before eating.

Give the dose into the mouth using the oral syringe, and swallow it (see Figure M).
Do not mix the oral solution with food or drinks.

Use the table below to make sure you use the correct oral syringe size for your prescribed dose:

Prescribed dose volume (mL)	**Oral syringe size (mL)**
0.1 to 0.5	0.5
0.6 to 1	1
1.25 to 3	3

Make sure to carefully measure the volume to avoid overdose.
How to take a dose of this medicine

Step 1: Draw dose

1.1 To open the bottle, remove the child-resistant closure by pushing down firmly while turning left (anti-clockwise) (see Figure A). Do not throw away the child-resistant closure as you will need to put it back when you have taken out the dose you need.

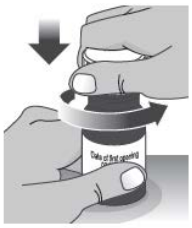


Figure A

1.2 Make sure you use the correct oral syringe size for your prescribed dose (see table above). Your doctor will tell you which syringe size you should use.

- If using a new oral syringe, remove it from the wrapper (see Figure B). Throw away the wrapper in the household waste.
- If using a previously used oral syringe, make sure it has been cleaned and is dry (see 2.4 for instructions for cleaning).



Figure B

- If there is a cap on the oral syringe, remove it and throw it away in the household waste (see Figure C).

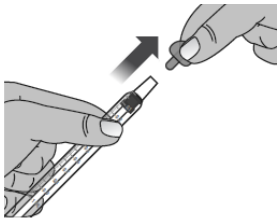


Figure C

The syringe has dose markings on the barrel. One end of the syringe has a tip that is used to insert into the medicine bottle. The other end of the syringe has a flange and a plunger, used to push the medicine out of the syringe to give the medicine (see Figure D).

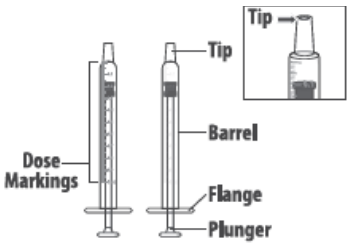


Figure D

1.3 Push the plunger down fully to remove air from the syringe (see Figure E).

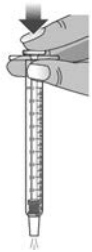


Figure E

1.4 Make sure that the closure is removed from the bottle and insert the tip of the syringe into the upright bottle. The tip of the syringe should fit snugly into the hole of the bottle (see Figure F).

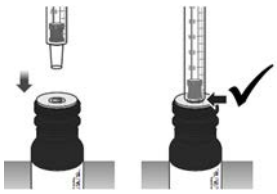


Figure F

1.5 With the syringe in place, turn the bottle upside down (see Figure G).

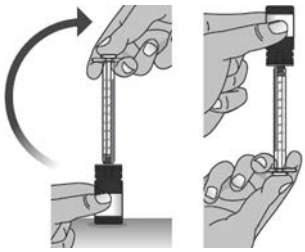


Figure G

1.6 To withdraw a dose from the bottle, slowly pull back on the plunger until the plunger lines up with the marking on the barrel of the syringe that matches the prescribed dose (see Figure H). There are two kinds of plungers that you might receive with the syringe: a flat tip plunger or a pointy tip plunger (see Figure I under 1.6). See Figure I on how to align the plunger with your prescribed dose. For a flat tip plunger, the flat end of the plunger should be aligned with the marking on the barrel that matches the prescribed dose (Figure I.a.). For a clear pointy tip plunger, make sure that the flat, wide part below the tip is lined up with the correct marking (Figure I.b.).

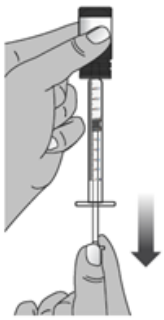


Figure H

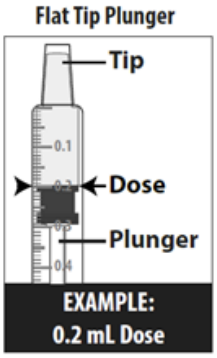


Figure I.a.

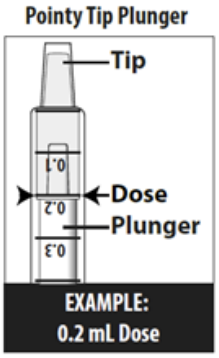


Figure I.b.

1.7 Check the syringe for air bubbles. If you see any air bubbles:

- Push the air bubbles back into the bottle by pushing the plunger (see Figure J).
- Then re-draw the prescribed dose following the instructions in Step 1.6.

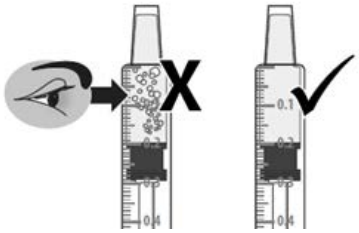


Figure J.a.
Check for air bubbles

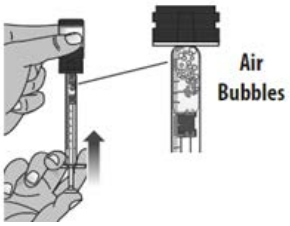


Figure J.b.
Push plunger into syringe to remove air bubbles

1.8 When you have taken up the correct dose with no air bubbles, leave the syringe in the bottle and turn the bottle right side up (see Figure K).

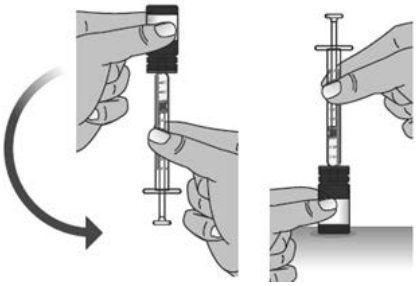


Figure K

1.9 Carefully remove the syringe from the bottle (see Figure L), holding the bottle firmly in one hand and holding the syringe by the barrel in the other hand.

- Do not push the syringe plunger during this step.

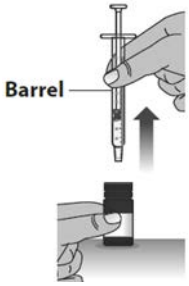


Figure L

Step 2: Give the dose

Note: You or your child should stay upright while taking the dose and for a few minutes after.

2.1 Insert the tip of the oral syringe against the inside of the cheek (see Figure M).
Slowly press the plunger all the way down to fully and gently squirt the oral solution into the mouth (see Figure N).

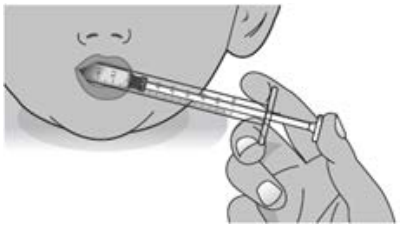


Figure M

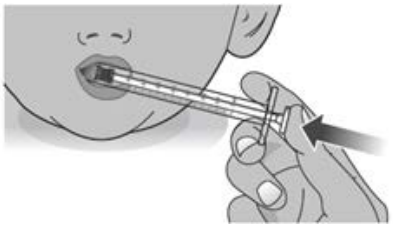


Figure N

2.2 Make sure you/the child swallow(s) the dose. If you are not sure the entire dose was swallowed, do not administer another dose. Wait until it is time for the next dose.

2.3 **To close the bottle,** screw the child-resistant closure back on the bottle by turning to the right (clockwise) (see Figure O).



Figure O

2.4 Remove the plunger from the barrel of the syringe (see Figure P) and wash it with water after each use. Allow the plunger to air dry before using again.

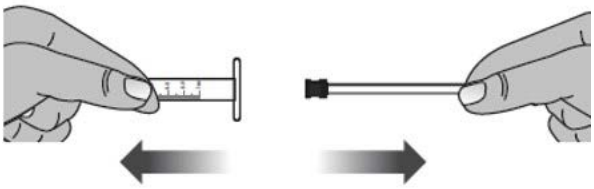


Figure P

- The oral syringes may be rinsed with water, air dried and reused for 130 days.

If you take more Livmarli than you should
If you take more Livmarli than you should, tell your doctor.

If you forget to take Livmarli
If a dose is missed, take the next dose at the usual time.

If you stop taking Livmarli
Do not stop taking Livmarli without first talking with your doctor.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. The following side effects may happen with this medicine.

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- diarrhoea
- stomach (abdominal) pain (ALGS)

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- stomach (abdominal) pain (PFIC)
- increased liver enzymes (ALT, AST)

These side effects are usually mild to moderate and can get better during continued treatment with Livmarli.

If you experience any other side effects please call your doctor.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Livmarli

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

This medicine does not require any special temperature storage conditions. Store in the original package in order to protect from light.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and the bottle after "EXP". The expiry date refers to the last day of that month.

Once the bottle is open, you should store it below 30°C and use the medicine within 130 days of opening. After 130 days, the bottle should be discarded even when it is not empty. Write the opening date on the Livmarli bottle.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Livmarli contains
- The active substance is maralixibat (as chloride).
- Each mL of solution contains maralixibat chloride equivalent to 9.5 mg maralixibat.
- The other ingredients are propylene glycol (E1520) (see section 2 "Livmarli contains propylene glycol and sodium"), disodium edetate (see section 2 "Livmarli contains propylene glycol and sodium"), sucralose, grape flavour, and purified water.

What Livmarli looks like and contents of the pack
Livmarli is a clear and colourless to light yellow oral solution. It is stored in a 30 mL amber-coloured plastic bottle with a pre-installed adapter and a child-resistant closure with a foam liner. Three sizes of oral syringes (0.5 mL, 1 mL and 3 mL) provided in the pack are compatible with the pre-installed

adapter and reclosable bottle cap. To ensure correct dose of Livmarli, refer to the table in section 3 ("How to take Livmarli") for selection of the correct oral syringe size.

Pack size
1 bottle with 30 mL and 3 oral syringes (0.5 mL, 1 mL and 3 mL).

Marketing Authorisation Holder
Mirum Pharmaceuticals International B.V.
Kingsfordweg 151
1043 GR Amsterdam,
The Netherlands

Manufacturer
Millmount Healthcare Limited
Block 7 City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Ireland

This leaflet was last revised in

This medicine has been authorised under 'exceptional circumstances'. This means that because of the rarity of this disease it has been impossible to get complete information on this medicine.

Other sources of information
Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu. There are also links to other websites about rare diseases and treatments.

Annex IV

Conclusions on the request for one-year marketing protection presented by the European Medicines Agency

Conclusions presented by the European Medicines Agency on:

- **one-year marketing protection**

The CHMP reviewed the data submitted by the marketing authorisation holder, taking into account the provisions of Article 14(11) of Regulation (EC) No 726/2004, and considers that the new therapeutic indication brings significant clinical benefit in comparison with existing therapies as further explained in the European Public Assessment Report.

▼本医薬品は追加モニタリングの対象である。これにより、新たな安全性情報を速やかに特定することが可能になる。医療従事者は、副作用が疑われた際は必ず報告するよう求められる。副作用の報告方法については 4.8 項を参照のこと。

1. 販売名

Livmarli 9.5 mg/mL 経口液剤

2. 組成・性状

溶液 1 mL 中にマラリキシバット 9.5 mg 相当のマラリキシバット塩化物を含有する。

作用既知の添加剤

経口液剤 1 mL 中にプロピレングリコール（E1520）364.5 mg を含有する。

添加剤の全一覧は 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

経口液剤

無色～淡黄色澄明の液

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

本剤は、以下の治療に使用する：
- 2 ヵ月齢以上のアラジール症候群（ALGS）患者における胆汁うっ滞性のそう痒
- 3 ヵ月齢以上の進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）患者

4.2 用法・用量

本剤の投与は、胆汁うっ滞性肝疾患患者の治療経験を有する医師の監督下で開始すること。

アラジール症候群（ALGS）

推奨目標用量は 380 µg/kg の 1 日 1 回投与である。開始用量は 190 µg/kg の 1 日 1 回投与とし、1 週間後に 380 µg/kg の 1 日 1 回投与に増量する。表 1 に体重範囲別の投与液量（mL）を示す。忍容性が不良な場合は、380 µg/kg/日から 190 µg/kg/日への減量又は投与中断を検討する。忍容性に応じて再度増量が可能である。体重が 70 kg 以上の患者に対する最大推奨 1 日用量は 3 mL（28.5 mg）である。

表 1：　患者の体重別の投与液量：ALGS

患者の体重（kg）	1～7 日目 （190 µg/kg の 1 日 1 回投与）		8 日目以降 （380 µg/kg の 1 日 1 回投与）	
	1 日 1 回投与時の投与液量（mL）	経口投与用シリンジのサイズ（mL）	1 日 1 回投与時の投与液量（mL）	経口投与用シリンジのサイズ（mL）
5～6	0.1	0.5	0.2	0.5
7～9	0.15		0.3	
10～12	0.2		0.45	
13～15	0.3		0.6	1
16～19	0.35		0.7	
20～24	0.45		0.9	
25～29	0.5		1	
30～34	0.6	1	1.25	3
35～39	0.7		1.5	
40～49	0.9		1.75	
50～59	1		2.25	
60～69	1.25	3	2.5	
70 以上	1.5		3	

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）

開始用量は 285 µg/kg の 1 日 1 回（QD）投与とし、1～2 週間後に 285 µg/kg の 1 日 2 回（BID、朝及び晩）投与に増量できる。臨床的に適応がある場合、1～2 週間後、忍容性に応じて、用量を 570 µg/kg の 1 日 2 回投与に増量できる。表 2 に体重範囲別の投与液量（mL）を示す。忍容性が不良な場合は、減量又は投与中断を検討する。忍容性に応じて再度増量が可能である。体重が 50 kg 以上の患者に対する最大 1 日用量は 6 mL（57 mg）である。

表 2：　患者の体重別の投与液量：PFIC

患者の体重（kg）	285 µg/kg		570 µg /kg	
	QD 又は BID 投与時の投与液量（mL）	投与用ディスペンサーのサイズ（mL）	BID 投与時の投与液量（mL）	投与用ディスペンサーのサイズ（mL）
3	0.1	0.5	0.2	0.5
4	0.1		0.25	
5	0.15		0.3	
6～7	0.2		0.4	
8～9	0.25		0.5	
10～12	0.35		0.6	1
13～15	0.4		0.8	
16～19	0.5		1	
20～24	0.6	1	1.25	3
25～29	0.8		1.5	
30～34	0.9		2	
35～39	1.25	3	2.25	

患者の体重 （kg）	285 µg/kg		570 µg /kg	
	QD 又は BID 投与時の 投与液量 （mL）	投与用 ディスペンサーの サイズ （mL）	BID 投与時の 投与液量 （mL）	投与用 ディスペンサーの サイズ （mL）
40～49	1.25		2.75	
50～59	1.5		3	
60～69	2		3	
70～79	2.25		3	
80 以上	2.5		3	

マラリキシバットを 3 ヵ月間連日投与しても治療効果が得られない患者には、別の治療を検討すること。

服用忘れ
服用し忘れた場合は、服用せず、次回に予定された服用時に元の服用スケジュールで服用を再開すること。

特別な患者集団
腎機能障害患者
血液透析が必要な腎機能障害又は末期腎臓病（ESRD）の患者を対象としたマラリキシバットの試験は行われていない。本剤は血漿中濃度が低く、ほとんど腎排泄されない（5.2 項参照）。
ALGS：用量調節は不要である。
PFIC：中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス CrCl が 30 mL/分以上 60 mL/分未満）の患者に対する本剤の最大推奨用量は、プロピレングリコールを含有するため、285 µg/kg の 1 日 2 回投与である。本剤は重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス CrCl が 30 mL/分未満、4.3 及び 4.4 項参照）を有する PFIC 患者には使用すべきでない。

肝機能障害患者
肝機能障害患者を対象としたマラリキシバットの試験は十分に行われていない。
ALGS：本剤はほとんど吸収されないことから、肝機能障害患者に対する用量調節は不要である。ただし、末期肝臓病患者又は代償不全に進行した患者に対しては、綿密なモニタリングが推奨される。
PFIC：中等度の肝機能障害の患者に対する本剤の最大推奨用量は、プロピレングリコールを含有するため、285 µg/kg の 1 日 2 回投与である。本剤は重度の肝機能障害（4.3 及び 4.4 項参照）を有する PFIC 患者には使用すべきでない。

小児集団
ALGS では 2 ヵ月齢未満の乳児（新生児を含む）、PFIC では 3 ヵ月齢未満の乳児（新生児を含む）における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。現在入手可能なデータは、4.8、5.1、及び 5.2 項に記載されており、これらの年齢群では用量に関する推奨を行うことはできない。
ALGS（2 ヵ月齢以上）：用量調節は不要である。
PFIC（3 ヵ月齢以上）：5 歳未満の PFIC 患者に対する本剤の最大推奨用量は、プロピレングリコールを含有するため、285 µg/kg の 1 日 2 回投与である（4.4 項参照）。

誤投与及び過量投与のリスクを最小限に抑えるため、本剤の投与量を正確に計算し、介護者及び患者に投与指示を明確に伝えることに特別な注意を払う必要がある。

用法

本剤は、1 日 1 回投与の場合は朝、食前（最長 30 分前）又は食事と一緒に、1 日 2 回投与の場合は朝及び晩に、経口投与用シリンジを用いて介護者が経口投与するか、患者自身が服用する。

投与前に本経口液剤を直接食物又は飲料と混合することは検討されていないため、避けること。

本剤の各ボトルと共に、3 種類のサイズ（0.5 mL、1 mL 及び 3 mL）の経口投与用シリンジが提供される。表 1 及び 2 に体重範囲別の適切な経口投与用シリンジサイズを示す。

4.3　禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に示す添加剤のいずれかに対する過敏症を有する患者には投与しないこと。
添加剤であるプロピレングリコールによる毒性の潜在的リスクにより重度の肝機能障害及び／又は腎機能障害を有する PFIC 患者（4.4 項参照）。

4.4　警告及び使用上の注意

マラリキシバットは、回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）を阻害し、胆汁酸の腸肝循環を妨げることによって作用する。したがって、消化管運動又は胆汁酸塩の毛細胆管への輸送を含む胆汁酸の腸肝循環のいずれかを損なう疾患、医薬品又は外科的処置は、マラリキシバットの有効性を低下させる可能性がある。
このため、胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）タンパク質が完全に欠損しているか機能不全である PFIC2 患者（すなわち、PFIC2 の BSEP3 サブタイプを有する患者）は、マラリキシバットに反応しないことが予想される。

マラリキシバット服用時の極めて高頻度の副作用として、下痢が報告されている（4.8 項）。下痢は脱水をもたらすおそれがある。下痢の発現中は患者を定期的にモニタリングし、十分な水分補給を確保すること。

静脈内輸液又は栄養介入が必要な慢性下痢の患者は、臨床試験で検討されていない。

マラリキシバットの投与を受けた一部の患者で ALT 及び AST 増加が認められた（4.8 項）。マラリキシバットの投与開始前及び投与中は、患者の肝機能検査値をモニタリングすること。

すべての患者に対し、本剤の投与開始前に脂溶性ビタミン（FSV）濃度（ビタミン A、D、E）及び国際標準比（INR）を評価し、標準診療に従ってモニタリングすることを推奨する。FSV 欠乏症と診断された場合は補充療法を行うこと。

プロピレングリコールの代謝及び／又は排泄能力が低下している PFIC 患者（例：肝機能障害及び／又は腎機能障害を有する患者、5 歳未満の患者）は、本剤を高用量で投与するとプロピレングリコールによる毒性のリスクが高くなる。このような患者では、本剤の減量が推奨される（4.2 項及び 4.4 項「プロピレングリコールと毒性の潜在的リスク」を参照）。重度の肝機能障害及び／又は腎機能障害を有する PFIC 患者には、本剤を投与すべきではない（4.3 項参照）。

<u>作用既知の添加剤</u>

プロピレングリコールと毒性の潜在的リスク
本剤は、経口液剤 1 mL 中にプロピレングリコール（E1520）364.5 mg を含有する。

ALGS：本剤 380 µg/kg を 1 日 1 回投与した場合、プロピレングリコールへの曝露量は最大 17 mg/kg/日となる。

PFIC：本剤 285 µg/kg を 1 日 2 回投与した場合、プロピレングリコールへの曝露量は最大 26 mg/kg/日となり、本剤 570 µg/kg を 1 日 2 回投与した場合、プロピレングリコールへの曝露量は最大 50 mg/kg/日となる。

プロピレングリコールの毒性の潜在的リスクを評価する際は、特にプロピレングリコールの代謝

又は排泄能力が限られている患者の場合（例：5 歳未満の患者、あるいは腎機能又は肝機能が低下している患者）（4.2 及び 4.3 項参照）、本経口液剤を含むすべての医薬品及び食品サプリメントに含まれるプロピレングリコールの総量を考慮する必要がある。エタノールなどのアルコール脱水素酵素の基質との併用は、プロピレングリコールによる毒性のリスクを高める可能性がある。

プロピレングリコールの潜在的な毒性に関連する有害事象には、高浸透圧血症（乳酸アシドーシスの有無にかかわらず）、腎機能障害（急性尿細管壊死）、急性腎不全、心毒性（不整脈、低血圧）、中枢神経抑制（抑うつ、昏睡、発作）、呼吸抑制、呼吸困難、肝機能障害、溶血反応（血管内溶血）及びヘモグロビン尿、又は多臓器不全などがある。プロピレングリコールによる毒性の可能性がある徴候及び症状について患者をモニタリングすること。

ナトリウム
本剤に含まれるナトリウムの量は 1 回の投与当たり 1 mmol（23 mg）未満であり、実質的に「ナトリウムフリー」である。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

In vitro 試験に基づき、マラリキシバットは OATP2B1 を阻害する。消化管での OATP2B1 の阻害により、OATP2B1 の基質（例：フルバスタチン又はロスバスタチン）の経口吸収が減少する可能性は否定できない。必要に応じて、OATP2B1 基質の影響のモニタリングを検討すること。

In vitro 試験に基づき、マラリキシバットは CYP3A4 も阻害する。したがって、CYP3A4 基質（例：ミダゾラム、シンバスタチン）の血漿中濃度が上昇する可能性は否定できず、こうした化合物を併用投与する際は注意を要する。

胆汁酸吸収を阻害するマラリキシバットが胆汁酸中のウルソデオキシコール酸（UDCA）と相互作用する可能性は、十分に評価されていない。

マラリキシバットはほとんど吸収されず、ほとんど代謝されず、薬物トランスポーターの基質ではないことから、他の併用薬がマラリキシバットの体内動態に影響を及ぼすかどうかは不明である。

マラリキシバットが患者において他のチトクローム P450 を阻害又は誘導することは知られていないため、マラリキシバットがこれらの機序を介して併用薬の体内動態に影響を及ぼすことはないと予想される。

4.6　妊孕性、妊婦及び授乳婦

<u>妊婦</u>

妊婦へのマラリキシバットの使用に関するデータはない。動物試験からは、生殖毒性に関する直接的又は間接的な有害作用は示されていない（5.3 項参照）。マラリキシバットへの全身曝露はごくわずかであるため、妊娠中の胎児への影響はないと予想される。予防措置として、妊娠中は本剤の使用を避けることが望ましい。

<u>授乳婦</u>

授乳中の女性のマラリキシバットへの全身曝露はごくわずかであるため、授乳中の新生児／乳児への影響はないと予想される。プロピレングリコールが含まれているため、予防措置として、授乳中は本剤の使用を避けることが望ましい。

<u>妊孕性</u>

マラリキシバットの妊孕性への影響に関する臨床データはない。動物試験からは、受胎能又は生

殖に対する直接的又は間接的な影響は示されていない（5.3 項参照）。

4.7　自動車運転及び機械操作に対する影響

自動車運転及び機械操作に対する本剤の影響はほとんど又は全くない。

4.8　好ましくない作用

安全性プロファイルの要約

盲検及び非盲検の臨床試験において、生後 1 ヵ月から 24 歳までの胆汁うっ滞性肝疾患患者 280 例以上がマラリキシバットの投与を受けており、その中には、最長 5 年間の投与を受けた ALGS 患者 94 例と最長 7 年間の投与を受けた PFIC 患者 134 例が含まれる。

マラリキシバットの安全性プロファイルは、すべての適応症及び年齢群で一貫している。12 ヵ月齢以上の ALGS 患者で最も頻度の高い副作用は下痢（36.0%）で、次いで腹痛（29.1%）であった。同様に、12 ヵ月齢以上の PFIC 患者における主な副作用は下痢（27.7%）及び腹痛（6.4%）であった。12 ヵ月齢未満の ALGS 患者で最も頻度の高い副作用は下痢（20.0%）であった。同様に、12 ヵ月齢未満の PFIC 患者における主な副作用は下痢（23.5%）であった。

副作用の一覧表

ALGS については、マラリキシバットの安全性プロファイルは、1～17 歳（中央値 5 歳）の患者（86 例）を対象とした臨床試験 5 試験のレビューから得られたデータの併合解析に基づいている。曝露期間の中央値は 2.5 年（範囲：1 日～5.5 年）であった。
PFIC については、安全性プロファイルは主に、PFIC のピボタル試験である二重盲検プラセボ対照試験及び非盲検継続投与試験（n=93、88 例の患者にマラリキシバットの推奨用量を投与）におけるデータの解析に基づいている。マラリキシバットの投与を受けた患者の年齢は 1～17 歳（中央値 4 歳）、曝露期間中央値は 83.5 週（範囲：1.7～177.1 週）であった。長期安全性に関する追加エビデンスは、第 2 相臨床試験（LUM001-501）及び非盲検長期追跡試験（MRX-800、曝露期間合計最長 7 年）において、より低用量のマラリキシバット（266 μg/kg/日以上）について収集した。
1 歳未満の年齢群では、17 例の ALGS 患者及び 10 例の PFIC 患者に推奨用量のマラリキシバットが投与されている（5.1 項参照）。
表 3 に、これらの解析で報告された副作用を示す。

マラリキシバットの投与を受けた患者における副作用を、MedDRA の器官別大分類及び発現頻度分類別に以下に示す。発現頻度は次のように定義した：極めて高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、不明（得られたデータからは推定できない）。

表 3：ALGS 患者及び PFIC 患者において報告された副作用

器官別大分類	発現頻度	副作用
胃腸障害	極めて高頻度	下痢
		腹痛
肝胆道系障害	高頻度	ALT 及び AST 増加

特定の副作用の説明

報告された下痢の事象はすべて軽度から中等度であった。高度の副作用として、腹痛が 1 例の ALGS 患者に認められた。下痢又は腹痛の重篤な副作用はなかった。下痢及び腹痛の発現までの

期間は、大半の症例で投与開始後 1 ヵ月以内であった。ALGS 及び PFIC の両方について、下痢及び腹痛エピソードの持続期間の中央値は、1 週未満であった。下痢又は腹痛に用量反応関係は認められなかった。ALGS 患者 4 例（4.7%）及び PFIC 患者 3 例（6.4%）が胃腸の副作用により投与を中断又は減量し、副作用の改善又は回復に至った。軽度の下痢を呈した PFIC 患者 1 例（2.1%）が治療を中止したが、胃腸の副作用により本剤の投与を中止した患者はいなかった。

下痢及び／又は腹痛が持続し、他の原因が認められない場合は、減量又は投与中断を検討すること。脱水をモニタリングし、速やかに治療すること。本剤の投与を中断した場合、下痢又は腹痛が改善した時点で、忍容性に応じて本剤の投与を再開することができる（4.2 項）。
ALT 及び AST の増加は、部分的にビリルビンの増加を伴い、ほとんどが一時的であり、その程度は軽度又は中等度であった。

副作用の疑いの報告
医薬品の承認後の副作用の疑いの報告は重要である。これにより、医薬品のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は、付録 V に示す国内報告システムを介して、副作用の疑いを報告することが求められる。

4.9 過量投与

マラリキシバットは消化管からほとんど吸収されず、過量投与によって有効成分の血漿中濃度が上昇することはないと予想される。推奨用量の約 18 倍に相当する 500 mg までの用量で健康成人に単回投与したとき、有害な影響は認められなかった。
本剤にはプロピレングリコールが含まれているため、過量投与によりプロピレングリコールの過剰摂取を引き起こす可能性がある（4.4 項参照）。

過量投与が認められた場合は、一般的な対症療法を行い、プロピレングリコールによる毒性の徴候及び症状（4.4 項参照）について患者をモニタリングすること。過剰摂取の場合、プロピレングリコールは透析によって体外に排出することができる。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法的分類：胆汁及び肝治療、その他の胆汁治療薬。ATC コード：A05AX04

作用機序

マラリキシバットは、回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）の可逆的で強力な選択的阻害薬であり、吸収はわずかである。

マラリキシバットは回腸遠位部で局所的に作用して胆汁酸の再取込みを減少させ、結腸を通じて胆汁酸のクリアランスを増加させ、血清中の胆汁酸濃度を低下させる。

ALGS における臨床的有効性

18 週間の非盲検導入期、4 週間の二重盲検無作為化治験薬休薬期及び長期の非盲検維持投与期を含む 48 週間の試験において、ALGS 患者におけるマラリキシバットの有効性を評価した。

胆汁うっ滞及びそう痒を有する小児 ALGS 患者 31 例を組み入れた。患者の 90.3%が、試験組入れ時にそう痒治療薬を 1 種類以上投与されていた（リファンピシン投与 74.2%、ウルソデオキシコール酸投与 80.6%）。治験中はこれらの薬剤の併用を許可したが、最初の 22 週間は用量調節を禁止した。すべての患者は JAGGED1 変異による ALGS を有していた。

除外基準には、腸肝循環を遮断する外科手術の既往、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疾患の既往又は合併症、静脈内輸液又は栄養療法が必要な慢性下痢を有する者が含まれた。

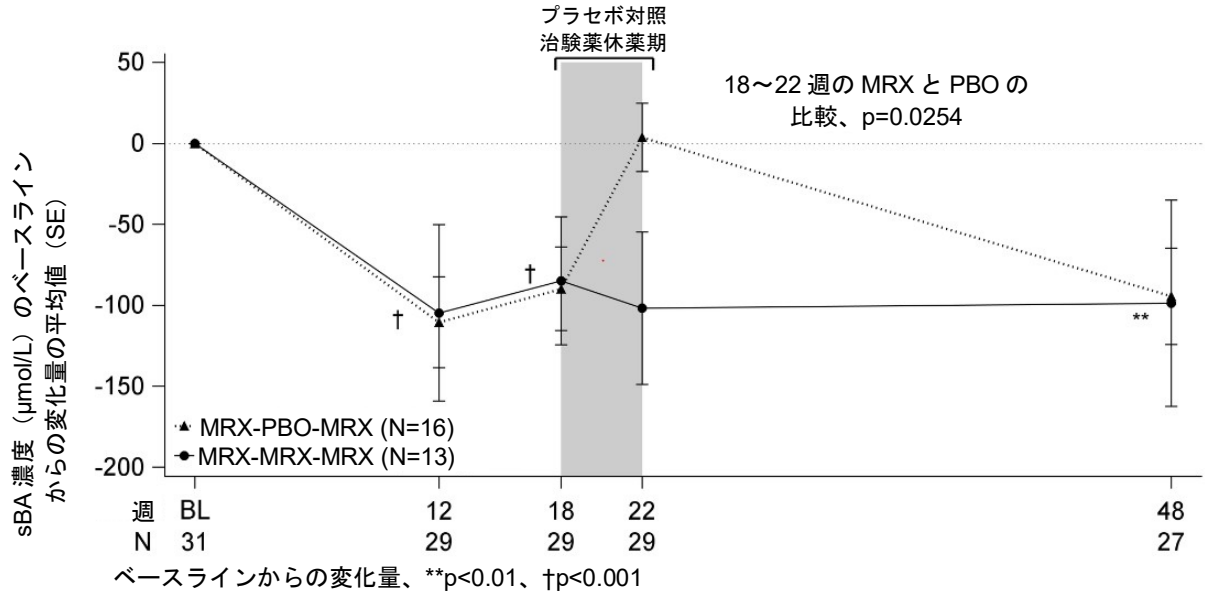
最初の 5 週間の用量漸増期後、非盲検下でマラリキシバット 380 µg/kg を 1 日 1 回 13 週間投与した。最初の 18 週間の非盲検導入期中に 2 例が投与を中止した。非盲検導入期を完了した 29 例を、19 週から 22 週までの 4 週間の二重盲検無作為化治験薬休薬期中に、マラリキシバット投与を継続する群又はプラセボを投与する群（マラリキシバット群 13 例、プラセボ群 16 例）のいずれかに無作為割付した。29 例全例が二重盲検無作為化治験薬休薬期を完了し、その後、すべての患者に非盲検下でマラリキシバット 380 µg/kg を 1 日 1 回、最長 48 週間投与した。プラセボから切り替えた患者には、最初の漸増と同様の用量漸増スケジュールを実施した。

無作為割付された患者の年齢中央値は 5 歳（範囲：1～15 歳）、66%が男性であった。ベースラインの肝機能検査値の平均値〔標準偏差（SD）〕は、血清胆汁酸（sBA）280（213）µmol/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）158（68）U/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）179（112）U/L、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）498（399）U/L、総ビリルビン（TB）5.6（5.4）mg/dL であった。

血清胆汁酸（sBA）

患者にマラリキシバットを投与したときの 18 及び 48 週目のベースラインと比較した sBA 低下の平均値（SD）はそれぞれ 88（120）及び 96（166.6）µmol/L であり、統計学的に有意な低下が認められた。プラセボ対照治験薬休薬期の終了時、18 週から 22 週までの sBA の変化量において、マラリキシバット群とプラセボ群の間に統計学的に有意な最小二乗平均値（SE）の差が認められた〔-114（48.0）µmol/L、p=0.025）〕。プラセボ対照治験薬休薬期の終了時に、プラセボ群でマラリキシバットの投与を再開したところ、sBA は以前のマラリキシバット投与時に認められたレベルまで低下した（図 1 参照）。

図 1：　ベースラインから 48 週までの sBA の変化量の平均値（±SE）（全患者）



MRX：マラリキシバット、PBO：プラセボ、SE：標準誤差、BL：ベースライン

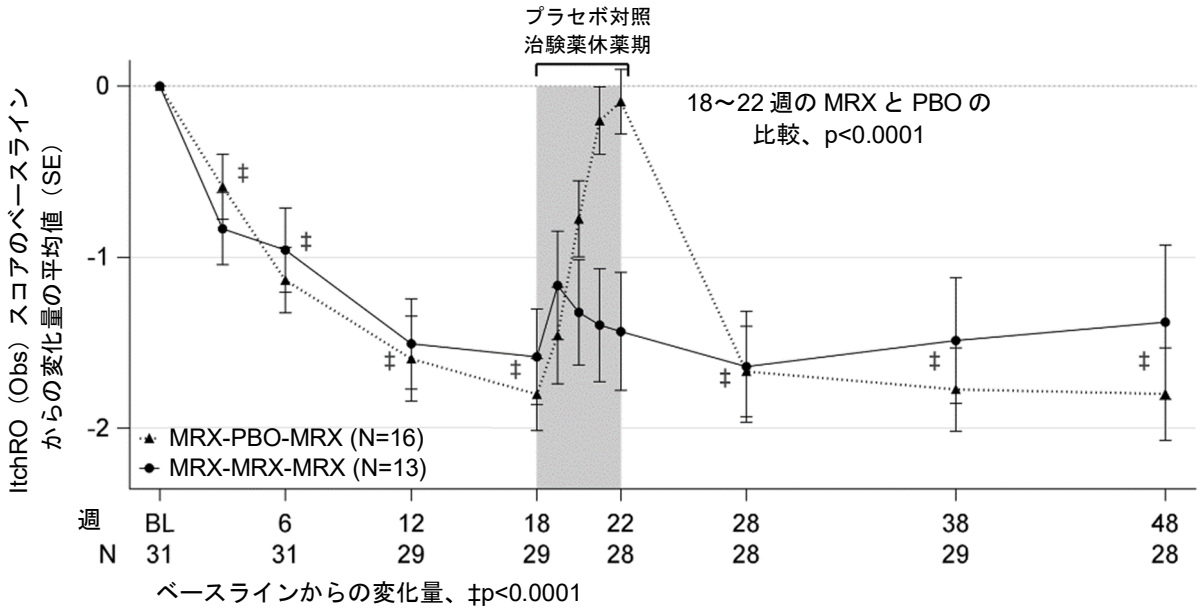
そう痒

そう痒の重症度は Itch Reported Outcome Observer〔ItchRO（Obs）〕スコアで測定し、患者集団全体（31 例）で評価した。ItchRO スコアは、介護者記入用のバリデートされた 0～4 の尺度であり（0：症状は見られず、子どもからの訴えもなかった、4：非常に重度）、1.0 以上の変化は臨床的に意味があることが示されている。無作為化治験薬休薬期中のマラリキシバット群とプラセボ群の間でのそう痒の重症度の変化量、並びにベースラインから 18 及び 48 週までの変化量を測定した。ベースライン時の ItchRO（Obs）スコアの平均値は 2.9 であった。

マラリキシバットを投与した患者において、18 及び 48 週の時点で、臨床的に意味のある変化及び ItchRO（Obs）のベースラインからの統計学的に有意な低下（それぞれ-1.7 及び-1.6 ポイント）が認められた。

プラセボ対照無作為化治験薬休薬期中、マラリキシバット群はそう痒が軽減された状態を維持していたのに対し、プラセボ群の患者はそう痒スコアがベースラインに戻った。18 週から 22 週までのそう痒の最小二乗平均（SE）変化量におけるマラリキシバット群とプラセボ群の間の差〔-1.5（0.3）、95% CI：-2.1, -0.8、p<0.0001、図 2 参照）は統計学的に有意であった。マラリキシバットの投与を再開した後、プラセボを投与した患者では 28 週までにそう痒が再び改善した。マラリキシバットを投与した患者では、48 週までそう痒が軽減された状態が持続した。

図 2：　無作為化投与群別の ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースラインから 48 週までの変化量の推移（全患者）



MRX：マラリキシバット、PBO：プラセボ、SE：標準誤差、BL：ベースライン

マラリキシバットの投与中、コレステロール及び黄色腫の重症度に様々な程度の改善が認められた。

マラリキシバットが胆汁酸再取込みを阻害する作用機序は、すべての年齢群で同様であると予想される。12 ヵ月齢未満の ALGS 患者における有効性のエビデンスは限定的である。2～10 ヵ月齢の ALGS 患者 8 例を対象とした非盲検単群試験において、Clinician Scratch Scale（0：なし、4：明らかな皮膚損傷、出血、及び瘢痕がある）により評価したそう痒の変化量の 13 週時の平均値（SD、中央値、範囲）は、-0.2（1.91、-1.0、-3.0～3.0）、sBA の平均値（SD、中央値、範囲）は-88.91 µmol/L（113.348、-53.65、-306.1～14.4）であった。そう痒と sBA の両方が改善した患者は 2 例であった。

PFIC における臨床的有効性

26 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照試験（MRX-502）において、マラリキシバットの有効性を評価した。持続性そう痒を伴う肝内胆汁うっ滞症、肝機能検査異常、及び／又は進行性肝疾患の所見に基づき PFIC と診断された 12 ヵ月齢以上 18 歳未満の 93 例の患者を対象とした。患者は PFIC 病型を確認するために遺伝子型判定を受けた。持続性そう痒は、ベースライン前の 4 週間における ItchRO（Obs）平均そう痒スコアが 1.5 以上であり、6 ヵ月超続くものと定義した。

非代償性肝硬変の患者、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疾患の既往又は合併症、静脈内輸液又は栄養療法が必要な慢性下痢を有する患者は除外した。

患者をマラリキシバット 570 µg/kg（47 例）又はプラセボ（46 例）を 1 日 2 回 26 週間経口投与する群に 1：1 で無作為割付した（142 µg/kg を 1 日 2 回投与で開始する 4～6 週間の用量漸増期を最初に設定）。26 週間の試験期間を完了した患者は 92.5%（マラリキシバット群 44/47 例、プラセボ群 42/46 例）で、試験中止は 7 例（同意撤回 4 例、軽度の下痢の有害事象 1 例、肝移植 1 例、疾患進行 1 例）であった。ピボタル試験を完了した患者は、非盲検継続投与試験（MRX-503）に登録する資格を得た。

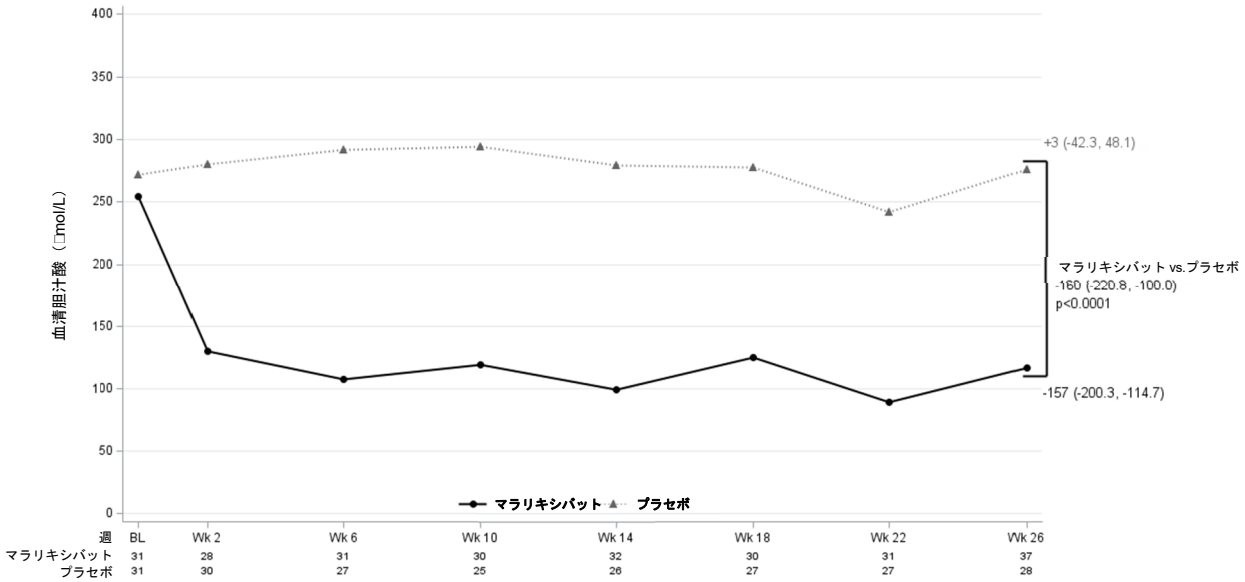
ピボタル試験の有効性評価項目には、そう痒の重症度、血清胆汁酸値、肝機能検査及び成長の変化が含まれた。

有効性評価項目は、遺伝子検査の結果、以下の PFIC の原因となる両アレル遺伝子変異が認められた患者（64 例）を対象に評価した：*ABCB11*/BSEP（PFIC2）31 例、*ATP8B1*/FIC1（PFIC1）13 例、*ABCB4*/MDR3（PFIC3）9 例、*TJP2*（PFIC4）7 例、*MYO5B*（PFIC6）4 例。女性が多く（53.1%）、平均年齢は 4.6 歳（範囲：1～15 歳）であった。ほとんどの患者はベースライン時に安定したウルソデオキシコール酸（89.1%）又はリファンピシン（51.6%）療法を受けていた。肝機能検査値のベースラインの平均値〔標準偏差（SD）〕は、血清胆汁酸 263（143）µmol/L、AST 113（82）U/L、ALT 107（87）U/L、TB 69.8（70.1）µmol/L、DB 50.6（52.4）µmol/L であった。ItchRO（Obs）朝の平均重症度そう痒スコアのベースライン平均値（SD）は 2.8（0.87）であった。ベースライン特性又は疾患パラメータについて、投与群間に有意差は認められなかった。

血清胆汁酸（sBA）

ベースラインと、18 週、22 週及び 26 週の平均値を用いた血清総胆汁酸値の変化量の平均値において、マラリキシバット群とプラセボ群では、プラセボ群からの変化量の LS 平均値で-160 µmol/L（95% CI：-220.8, -100.0）と統計学的に有意であった（図 3）。

図 3：　PFIC 1、2、3、4、及び 6 における血清胆汁酸平均値の推移（MRX-502 試験）



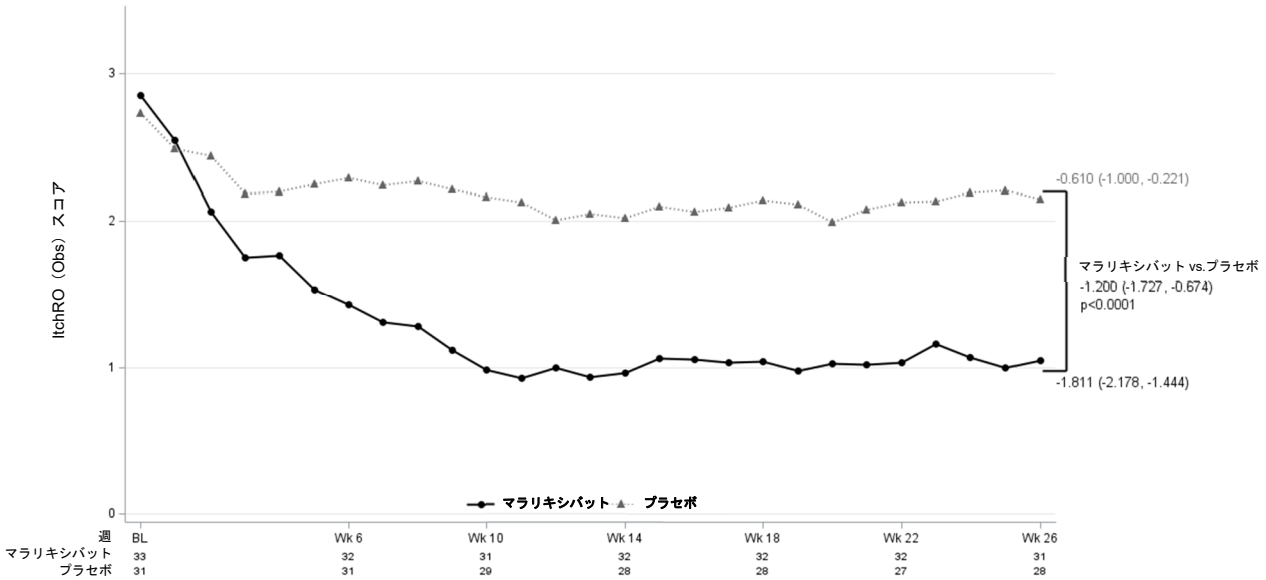
BL：ベースライン、Wk：週。観察値を表示。統計量は、ベースラインからの変化量を従属変数、投与群、PFIC 病型、来院、及び投与群と来院との交互作用を固定カテゴリカル効果、ベースラインスコア、及びベースラインスコアと来院との交互作用を連続固定共変量とした反復測定混合効果モデル（MMRM）に基づく 18 週、22 週及び 26 週の個別の来院特異的推定値の等加重平均を用いて当該 3 時点の来院の平均値を算出した。最小二乗平均推定値及び 95%信頼区間を示す。

血清胆汁酸レスポンダーの割合は、マラリキシバット群で 45.5%、プラセボ群で 6.5%であり、その差（95% CI）は 39.0%（16.5%, 58.2%）であった。血清胆汁酸レスポンダーは、sBA 平均値が 102 µmol/L 未満（ベースラインの sBA 値が 102 µmol/L 以上の場合にのみ適用）又はベースラインからの平均低下率が 75%以上の被験者と定義した。反応性の判定には、18 週、22 週及び 26 週の sBA 平均値を用いた。

そう痒

マラリキシバットは、ItchRO（Obs）朝の重症度スコアのベースラインから 15～26 週の変化量の平均値について、マラリキシバット群とプラセボ群の間で差を示し、プラセボ群からの変化量の LS 平均値は-1.200（95% CI：-1.727, -0.674、図 4）であった。

図 4：　PFIC 1、2、3、4、及び 6 における朝のそう痒スコアの週平均の推移（MRX-502 試験）



BL：ベースライン、Wk：週。観察値を表示。統計量は、ベースラインからの変化量を従属変数、投与群、PFIC 病型、来院、及び投与群と来院との交互作用を固定カテゴリカル効果、ベースラインスコア、及びベースラインスコアと来院との交互作用を連続固定共変量とした反復測定混合効果モデル（MMRM）に基づく 15～18 週、19～22 週及び 23～26 週の個別の来院特異的推定値の等加重平均を用いて当該 3 期間の来院の平均値を算出した。最小二乗平均推定値及び 95%信頼区間を示す。

表 4 に、マラリキシバット群とプラセボ群の ItchRO（Obs）の結果を比較した結果を示す。

表 4：　そう痒レスポンダーの割合（MRX-502 試験）

レスポンダータイプ カテゴリー	マラリキシバット （33 例）	プラセボ （31 例）
ItchRO（Obs）レスポンダー（平均スコア≤1 又は ベースラインからの変化量≤-1.0）		
レスポンダー（%）	63.6	25.8
p 値対プラセボ差（95% CI）	0.0023	37.8（11.3, 59.4）

マラリキシバット群とプラセボ群を比較した p 値は、Barnard's exact test を用いて算出した。
正確な 95%信頼区間はスコア統計量に基づいている。

探索的解析では、プラセボ群と比較して、マラリキシバット群で睡眠障害スコアの平均値がより顕著に減少（改善）したことが示された。探索的解析では、マラリキシバットの投与中にビリルビン値が改善したことが示された（表 5）。ベースラインの総ビリルビン値異常は、マラリキシバット群の 40%（10/25 例）で 26 週までに正常化したのに対し、プラセボ群では 0%（0/18 例）であった。マラリキシバット群では、プラセボ群と比較して、体重 z-score のより顕著な増加（改善）がみられた〔プラセボ群からの変化量の LS 平均値 0.227（95% CI：0.012, 0.442、表 5）〕。

表 5：　ピボタル試験（MRX-502 探索的解析）の PFIC 患者における 26 週間の治療期間中のマラリキシバットとプラセボの肝機能検査及び成長パラメータの比較

有効性評価項目	プラセボ （31 例）	マラリキシバット （33 例）
アラニンアミノトランスフェラーゼ（U/L）		
ベースライン〔平均値（SE）〕	127.3 (18.68)	87.8 (10.77)
BL（SE）から 18～26 週までの変化量の LS 平均値	-7.0 (11.13)	9.7 (10.36)
プラセボに対する LS 平均値の差（95% CI）；		16.6 (-13.31, 46.60)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（U/L）		
ベースライン〔平均値（SE）〕	129.8 (18.12)	96.9 (9.57)
BL（SE）から 18～26 週までの変化量の LS 平均値	-0.4 (14.91)	13.6 (14.05)
プラセボに対する LS 平均値の差（95% CI）；		14.1 (-26.57, 54.69)
総ビリルビン（μmol/L）		
ベースライン〔平均値（SE）〕	69.1 (13.69)	70.4 (11.32)
BL（SE）から 18～26 週までの変化量の LS 平均値	15.9 (12.37)	-18.3 (11.65)
プラセボに対する LS 平均値の差（95% CI）；		-34.3 (-68.06, -0.46)
直接ビリルビン（μmol/L）		
ベースライン〔平均値（SE）〕	50.2 (10.28)	50.9 (8.40)
BL（SE）から 18～26 週までの変化量の LS 平均値	13.5 (9.52)	-12.9 (8.97)
プラセボに対する LS 平均値の差（95% CI）；		-26.4 (-52.46, -0.26)
身長 z-score		
ベースライン〔平均値（SE）〕	-2.06 (0.27)	-2.08 (0.23)
BL（SE）から 18～26 週までの変化量の LS 平均値	-0.13 (0.09)	0.08 (0.09)
プラセボに対する LS 平均値の差（95% CI）；		0.21 (-0.04, 0.5)
体重 z-score		
ベースライン〔平均値（SE）〕	-1.28 (0.24)	-1.75 (0.23)
BL（SE）から 18～26 週までの変化量の LS 平均値	0.12 (0.08)	0.35 (0.07)
プラセボに対する LS 平均値の差（95% CI）；		0.23 (0.01, 0.4)

SE：標準誤差、LS：最小二乗、CI：信頼区間、BL：ベースライン。ベースライン値は観察値を表示。LS 平均値は、ベースラインからの変化量を従属変数、投与群、PFIC 病型、来院、及び投与群と来院との交互作用を固定カテゴリカル効果、ベースラインスコア、及びベースラインスコアと来院との交互作用を連続固定共変量とした反復測定混合効果モデル（MMRM）に基づく 18 週、22 週及び 26 週の個別の来院特異的推定値の等加重平均を用いて当該 3 時点の来院の平均値を算出した。

ピボタル試験（MRX-502）の 64 例の患者のうち、遺伝子検査の結果、PFIC の原因となる両アレル遺伝子変異が認められた 57 例が、現在進行中の非盲検継続投与試験（MRX-503）の中間解析に組み入れられた。マラリキシバットによる治療期間の中央値は 47.3 週（範囲：4.1～119.4 週）であった。血清胆汁酸及びビリルビン値並びにそう痒に対するマラリキシバットの治療効果の維持が示された。身長及び体重 z-score はさらに改善された。

PFIC（活動性そう痒の有無は問わない）の 1～11 ヵ月齢の患者 10 例を対象とした非盲検単群安全性試験（MRX-801）では、13 週に一部の患者で sBA、総ビリルビン及び直接ビリルビンの減少が認められた。また、2 人の患者でそう痒の改善がみられた。

例外的な状況

本剤は「例外的な状況」下で承認されている。これは、対象疾患がまれな疾患であるため、本剤に関する完全な情報を入手できていないことを意味する。欧州医薬品庁が毎年新たに得られる情報を審査し、本 SmPC は必要に応じて更新される予定である。

5.2　薬物動態学的特性

吸収

マラリキシバットの標的は小腸内腔にあるため、マラリキシバットが有効性を示すために血漿中濃度は必要でなく、関連もない。治療用量での単回又は反復投与後、マラリキシバットはほとんど吸収されず、血漿中濃度は多くの場合定量下限（0.25 ng/mL）未満である。絶対バイオアベイラビリティは 1%未満と推定されている。

食事の影響
空腹時に投与したときのマラリキシバットの吸収は比較的高く、食事の影響による用量調節は不要である。マラリキシバットは、食前（最長 30 分前）又は食事と一緒に服用することができる（4.2 項参照）。

分布

マラリキシバットは in vitro でヒト血漿に高い結合性（91%）を示す。

ADME 臨床試験で[^{14}C]マラリキシバットを投与したところ、循環中の放射能はすべての時点で定量下限未満であった。マラリキシバットの明らかな蓄積は認められていない。

代謝

血漿中から代謝物は検出されておらず、マラリキシバットは消化管でもほとんど代謝されない。

排泄

マラリキシバットは、主に未代謝の未変化体として糞便中に排泄され、投与量の 0.066%は尿中に排泄される。

特別な患者集団

年齢、性別又は人種に基づいて、マラリキシバットの薬物動態に臨床的に重大な差は認められなかった。

肝機能障害患者
マラリキシバットの臨床試験には、ある程度の肝機能障害を有する ALGS 患者及び PFIC 患者が含まれていた。患者の大半は、本疾患により、NCI-ODWG 分類に基づくある程度の肝機能障害を有していた。しかし、この分類が胆汁うっ滞性疾患に適切であるかどうか、本剤の PK に対する影響を予測できるかどうかは、現時点で不明である。マラリキシバットはほとんど吸収されず、動物データから血漿中濃度が極めて低いのは吸収がわずかであるためであり、肝臓における初回通過効果によるものではないことが示されており、NCI-ODWG に基づく肝機能障害を有する患者ではマラリキシバットの血漿中濃度は上昇しなかった。しかし、Child-Pugh 分類に基づいて分類した患者（肝硬変及び代償不全の徴候が認められる患者）を対象としたマラリキシバットの PK

の体系的な検討は行われていない。

腎機能障害患者
ESRD 患者又は血液透析中の患者を含む腎機能障害患者を対象としたマラリキシバットの薬物動態の試験は行われていない。しかし、本剤は全身曝露がわずかで、尿中排泄されないことから、腎機能障害がマラリキシバットの PK に影響を及ぼすことはないと予想される。

5.3 非臨床安全性データ

安全性薬理試験、副次的薬理試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、受胎能試験、生殖発生毒性試験及び幼若動物毒性試験の非臨床データからは、ヒトに対する特定の危険性は示されていない。

6. 製剤学的特性

6.1 添加剤一覧

プロピレングリコール（E1520）
エデト酸ナトリウム水和物
スクラロース
グレープ香料
精製水

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 有効期間

30 ヵ月

最初の開封後

ボトルを最初に開封した後は、30°C 未満で保管し、130 日以内に使用しなければならない。130 日経過後は、空でなくても、ボトル及びその内容物を廃棄しなければならない。

6.4 保存に関する特別な注意

本剤は特別な温度保管条件を必要としない。遮光のため、元の包装のまま保管すること。

本剤の最初の開封後の保管条件については、6.3 項を参照のこと。

6.5 容器の種類及び内容物

あらかじめ LDPE アダプターが取り付けられた発泡ライナーが付属する HDPE 小児用安全キャップ付きの 30 mL 褐色 PET ボトルに、経口液剤 30 mL が含まれている。

包装サイズ：

各包装には 30 mL ボトルが 1 本入っており、以下の目盛りの付いた反復経口投与用シリンジ 3 本（0.5 mL、1 mL 及び 3 mL）が同梱されている。

- 白色プランジャー付きの 0.5 mL ポリプロピレン製シリンジ：0.1 mL ごとに数字、0.05 mL ごとに大きなハッシュマーク、0.01 mL ごとに小さなハッシュマークが表示されている

- 白色プランジャー付きの 1 mL ポリプロピレン製シリンジ：0.1 mL ごとに数字が表示されている
- 白色プランジャー付きの 3 mL ポリプロピレン製シリンジ：0.5 mL ごとに数字、0.5 mL から 3 mL までは 0.25 mL ごとにハッシュマークが表示されている

6.6 廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意

経口投与用シリンジは水ですすぎ、風乾し、130 日間再使用できる。

未使用の薬剤又は廃棄物は、各国の要件に従って廃棄すること。

7. 販売承認保持者

Mirum Pharmaceuticals International B.V.
Kingsfordweg 151
1043 GR Amsterdam,
Netherlands

8. 販売承認番号

EU/1/22/1704/001

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2022 年 12 月 9 日

10. 本文書の改訂日

本剤の詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイトで閲覧可能である（http://www.ema.europa.eu）。

CORE DATA SHEET

LIVMARLI (maralixibat)

Version: [redacted]

[redacted]

2ページ～18ページ目は非公表のため削除した

[redacted]

目次

1.7 同種同効品一覧表 2

1.7 同種同効品一覧表

現在、国内において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適応症として承認を受けた医薬品はないため、同種同効品はない。

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 添付文書（案） 2
1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠 8
1.8.2.1 効能又は効果（案） 8
1.8.2.2 効能又は効果の設定根拠 8
1.8.2.3 参考文献 11
1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠 12
1.8.3.1 用法及び用量（案） 12
1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠 12
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 16
1.8.4.1 禁忌 16
1.8.4.2 効能又は効果に関連する注意 16
1.8.4.3 用法及び用量に関連する注意 16
1.8.4.4 重要な基本的注意 17
1.8.4.5 特定の背景を有する患者に関する注意 18
1.8.4.6 副作用 19
1.8.4.7 適用上の注意 19

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

20XX 年 X 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
873919

回腸胆汁酸トランスポーター阻害剤

マラリキシバット塩化物内用液

貯法：室温保存

有効期間：30 ヵ月

リブマーリ内用液10mg/mL

Livmarli oral solution 10mg/mL

承認番号	
販売開始	－

規制区分：処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

---

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	リブマーリ内用液 10mg/mL
有効成分	1mL 中 マラリキシバット塩化物 10mg（マラリキシバットとして 9.5mg）
添加剤	プロピレングリコール、エデト酸ナトリウム水和物、スクラロース、香料

3.2 製剤の性状

販売名	リブマーリ内用液 10mg/mL
性状・剤形	無色～黄色澄明の液剤
pH	3.8～4.8

4. 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

〇アラジール症候群

〇進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

5. 効能又は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。

6. 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、200μg/kg を 1 日 1 回食前に経口投与する。1 週間後、400μg/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、300μg/kg を 1 日 1 回食前に経口投与する。1 週間後、1 回 300μg/kg 1 日 2 回に増量する。さらに、1 週間後、1 回 600μg/kg 1 日 2 回に増量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤を 3 ヵ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〉

7.2 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こと。

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

〈進行性家族性肝内胆汁うっ滞症〉

7.3 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こと。

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

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤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。下痢による脱水に注意し、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。

8.2 本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

8.3 本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血中脂溶性ビタミン（A、D、E、K）濃度及びプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

1ヵ月齢未満の新生児を対象とした臨床試験は実施されていない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上
消化器	下痢（23.3%）、腹痛（13.3%）

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 患者又は保護者に対し、使用説明書及び投与量に応じた専用の経口投与用ディスペンサーを渡し、服用方法を指導すること。

14.1.2 小児の手の届かない所に保管するよう指導すること。

14.1.3 開封後は室温（1～30℃）で保管するよう指導すること。

14.1.4 開封後は130日以内に使用し、使用されなかった薬液は廃棄するよう指導すること。

14.2 薬剤投与時の注意

内服用にのみ使用させること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人12例を対象に、マラリキシバット塩化物30mg[注)]を空腹時に単回経口投与したときのT_{max}の中央値は0.75時間、C_{max}及びAUC_{last}の平均値（標準偏差）はそれぞれ1.65（1.10）ng/mL及び3.43（2.13）ng･hr/mLであった。$t_{1/2}$の平均値は1.8時間であった[1)]（外国人データ）。

16.1.2 反復投与

(1) 日本人のアラジール症候群患者7例（4ヵ月齢～10歳）及び進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）患者5例（4～11歳）にマラリキシバット塩化物をそれぞれ400μg/kgを1日1回、600μg/kgを1日2回反復経口投与した場合の血漿中濃度の平均値は、400μg/kgを1日1回経口投与での投与4時間後では0.96ng/mL、600μg/kgを1日2回経口投与での投与2.5時間後では0.39ng/mLであり、日本人のアラジール症候群患者2例及びPFIC患者2例で定量下限（0.250ng/mL）未満であった[2)]。

(2) 健康成人8例を対象に、マラリキシバット塩化物100mg[注)]を食直前に1日1回反復経口投与したとき、血漿中での蓄積は認められなかった[1)]（外国人データ）。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人各群12例を対象に、マラリキシバット塩化物30mg又は45mg[注)]を高脂肪食摂取後に単回経口投与したときのAUC_{last}及びC_{max}は、空腹時投与と比較して、69.3%～85.8%及び64.8%～73.2%減少した[3)]（外国人データ）。

16.3 分布

*in vitro*試験において、マラリキシバットのヒト血漿タンパク結合率は91%であった[4)]。

16.4 代謝

健康成人8例を対象に、［^{14}C］マラリキシバット塩化物5mg[注)]を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中に代謝物は認められなかった[1)]（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人8例を対象に、［^{14}C］マラリキシバット塩化物5mg[注)]を空腹時に単回経口投与したとき、投与放射能量の72%が糞中に、0.066%が尿中に排泄され、糞中の放射能の94%が未変化体であった[1)]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験

マラリキシバットはOATP2B1に対する阻害作用を示した[5)]。

注）本剤の承認用量（最大投与量）は、アラジール症候群患者に対しては400μg/kg 1日1回、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者に対しては1回600μg/kg 1日2回、経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈アラジール症候群〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（非盲検非対照試験）

日本人アラジール症候群患者7例（4ヵ月齢～10歳）を対象に、非盲検下、2週間の用量漸増後、マラリキシバット塩化物400μg/kgを1日1回経口投与した。18週から22週までの空腹時血清総胆汁酸濃度（主要評価項目）及びItch Reported Outcome（Observer）［ItchRO（Obs）］スコアで測定した朝のそう痒の週平均重症度スコアの変化量は下表のとおりであった[6)]。

ITT解析対象集団における18週から22週までの変化量

	例数	空腹時血清総胆汁酸濃度（μmol/L）	そう痒 ItchRO（Obs）スコア[注)]
MRX	7	17.64±53.29 [-31.64, 66.92]	-0.28±0.43 [-0.68, 0.12]

MRX：マラリキシバット塩化物
平均値±標準偏差、［　］は両側95%信頼区間
注）そう痒の評価尺度で、介護者が0点（無症状）～4点（非常に重度）の5段階で評価する。

ベースラインから18週までの空腹時血清総胆汁酸濃度及びItchRO（Obs）スコアで測定した朝のそう痒の週平均重症度スコアの変化量は下表のとおりであった[6)]。

ITT解析対象集団におけるベースラインから18週までの変化量

	例数	空腹時血清総胆汁酸濃度（μmol/L）	そう痒 ItchRO（Obs）スコア[注)]

MRX	7	8.30±49.43 [-37.41, 54.01]	-1.33±0.84 [-2.11, -0.55]

MRX：マラリキシバット塩化物
平均値±標準偏差、[ ]は両側 95%信頼区間
注）そう痒の評価尺度で、介護者が 0 点（無症状）～4 点（非常に重度）の 5 段階で評価する。

副作用発現頻度（48 週まで）は 14.3%（1/7 例）であり、認められた副作用は便意切迫であった[6]。

17.1.2 海外第Ⅱ相試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）

1 歳以上のアラジール症候群患者 31 例を対象に、非盲検下、6 週間の用量漸増後、マラリキシバット塩化物 400μg/kg を 1 日 1 回 12 週間経口投与し、二重盲検下、プラセボ又はマラリキシバット塩化物 400μg/kg を 1 日 1 回 4 週間経口投与した。なお、その後、すべての患者に非盲検下でマラリキシバット塩化物 400μg/kg を 1 日 1 回投与した。18 週から 22 週までの空腹時血清総胆汁酸濃度（主要評価項目）及び ItchRO（Obs）で測定した朝のそう痒の週平均重症度スコアの変化量は、下表のとおりであった[7,8]。

Modified ITT 解析対象集団[注1)]における 18 週から 22 週までの変化量

	空腹時血清総胆汁酸濃度（μmol/L）			そう痒 ItchRO（Obs）スコア[注2)]		
	例数	変化量	群間差	例数	変化量	群間差
PBO	10	95.55±30.49 [29.12, 161.97]	-117.28±52.83 [-232.38, -2.18]	10	2.11±0.20 [1.69, 2.54]	-2.05±0.35 [-2.80, -1.29]
MRX	5	-21.73±43.13 [-115.69, 72.23]		5	0.07±0.28 [-0.54, 0.68]	

PBO：プラセボ、MRX：マラリキシバット塩化物
最小二乗平均値±標準誤差、[ ]は両側 95%信頼区間
注 1）治験薬を 18 週間投与され、12 週又は 18 週の時点で空腹時血清総胆汁酸濃度がベースラインから 50%以上低下したすべての被験者を Modified ITT 解析対象集団に含めた。
注 2）そう痒の評価尺度で、介護者が 0 点（無症状）～4 点（非常に重度）の 5 段階で評価する。

ベースラインから 18 週までの空腹時血清総胆汁酸濃度及び ItchRO（Obs）スコアで測定した朝のそう痒の週平均重症度スコアの変化量は下表のとおりであった[7]。

ITT 解析対象集団におけるベースラインから 18 週までの変化量

	例数	空腹時血清総胆汁酸濃度（μmol/L）	そう痒 ItchRO（Obs）スコア[注)]
MRX	29	-87.73±119.98 [-133.37, -42.09]	-1.70±0.91 [-2.05, -1.36]

MRX：マラリキシバット塩化物
平均値±標準偏差、[ ]は両側 95%信頼区間
注）そう痒の評価尺度で、介護者が 0 点（無症状）～4 点（非常に重度）の 5 段階で評価する。

副作用発現頻度（48 週まで）は、本剤投与において 38.7%（12/31 例）であり、主な副作用は腹痛 29.0%（9/31 例）、下痢 22.6%（7/31 例）であった[9]。

〈進行性家族性肝内胆汁うっ滞症〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（非盲検非対照試験）

日本人 PFIC 患者 5 例（4～11 歳）を対象に、非盲検下、4 週間（最長 6 週間）の用量漸増後、マラリキシバット塩化物 600μg/kg を 1 日 2 回経口投与した。PFIC2※患者において、ItchRO（Obs）スコアで測定した朝のそう痒の重症度スコアの 15 週から 26 週までの平均値を用いたベースラインからの変化量（主要評価項目）及びベースラインから 26 週までの空腹時血清総胆汁酸濃度の変化量は下表のとおりであった[10]。

PFIC2※患者における変化量

	例数	空腹時血清総胆汁酸濃度（μmol/L）	そう痒 ItchRO（Obs）スコア[注)]
MRX	3	-149.90±165.65 [-561.40, 261.60]	-1.51±0.86 [-3.65, 0.63]

MRX：マラリキシバット塩化物
平均値±標準偏差、[ ]は両側 95%信頼区間
※PFIC2：BSEP 欠損、ただし BSEP 機能の完全喪失を除く
注）そう痒の評価尺度で、介護者が 0 点（無症状）～4 点（非常に重度）の 5 段階で評価する。

本試験に組み入れられた全 PFIC※患者において、ItchRO（Obs）スコアで測定した朝のそう痒の重症度スコアの 15 週から 26 週までの平均値を用いたベースラインからの変化量及びベースラインから 26 週までの空腹時血清総胆汁酸濃度の変化量は下表のとおりであった[10]。

全 PFIC※患者における変化量

	例数	空腹時血清総胆汁酸濃度（μmol/L）	そう痒 ItchRO（Obs）スコア[注)]
MRX	5	-97.24±137.82 [-268.37, 73.89]	-0.99±0.96 [-2.18, 0.20]

MRX：マラリキシバット塩化物
平均値±標準偏差、[ ]は両側 95%信頼区間
※全 PFIC：PFIC1（FIC1 欠損）、PFIC2（BSEP 欠損、ただし BSEP 機能の完全喪失を除く）
注）そう痒の評価尺度で、介護者が 0 点（無症状）～4 点（非常に重度）の 5 段階で評価する。

副作用発現頻度（48 週まで）は 20.0%（1/5 例）であり、認められた副作用は下痢、皮膚炎であった[10]。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）

1 歳以上の PFIC 患者 93 例を対象に二重盲検下、4 週間（最長 6 週間）の用量漸増後、プラセボ又はマラリキシバット塩化物 600μg/kg を 1 日 2 回経口投与した。本試験に組み入れられた PFIC2※患者において、ItchRO（Obs）スコアで測定した朝のそう痒の重症度スコアの 15 週から 26 週までの平均値を用いたベースラインからの変化量及び空腹時血清総胆汁酸濃度の 18 週、22 週及び 26 週の平均値を用いたベースラインからの変化量は下表のとおりであり、主要評価項目である ItchRO（Obs）スコアでプラセボに対するマラリキシバットの優越性が認められた[11]。

PFIC2※患者における変化量

		空腹時血清総胆汁酸濃度（μmol/L）		そう痒 ItchRO（Obs）スコア[注1)]	
	例数	変化量	群間差[注2)]	変化量	群間差[注3)]
PBO	17	11.19±33.74 [-58.07, 80.45]	-186.72±51.95 [-293.45, -79.99]	-0.63±0.25 [-1.14, -0.12]	1.09±0.37 [-1.85, -0.33] p=0.0063
MRX	14	-175.54±39.49 [-256.72, -94.36]		-1.72±0.27 [-2.27, -1.16]	

PBO：プラセボ、MRX：マラリキシバット塩化物
最小二乗平均値±標準誤差、[ ]は両側 95%信頼区間
※PFIC2：BSEP 欠損、ただし BSEP 機能の完全喪失を除く
注 1）そう痒の評価尺度で、介護者が 0 点（無症状）～4 点（非常に重度）の 5 段階で評価する。
注 2）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 Mixed-effects model for repeated measures 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
注3）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Mixed-effects model for repeated measures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、両側有意水準5%

本試験に組み入れられた全PFIC※患者において、ItchRO（Obs）スコアで測定した朝のそう痒の重症度スコアの15週から26週までの平均値を用いたベースラインからの変化量及び空腹時血清総胆汁酸濃度の18週、22週及び26週の平均値を用いたベースラインからの変化量は、下表のとおりであった[11]。

全PFIC※患者における変化量

		空腹時血清総胆汁酸濃度（μmol/L）		そう痒 ItchRO（Obs）スコア[注1]	
	例数	変化量	群間差[注2]	変化量	群間差[注3]
PBO	31	2.91±22.63 [-42.32, 48.15]	-160.40±30.18 [-220.84, -99.97]	-0.61±0.19 [-1.00, -0.22]	-1.20±0.26 [-1.73, -0.67]
MRX	33	-157.49±21.36 [-200.28, -114.70]		-1.81±0.18 [-2.18, -1.44]	

PBO：プラセボ、MRX：マラリキシバット塩化物
最小二乗平均値±標準誤差、[　]は両側95%信頼区間
※全PFIC：PFIC1（FIC1欠損）、PFIC2（BSEP欠損、ただしBSEP機能の完全喪失を除く）、PFIC3（MDR3欠損）、PFIC4（ZO-2欠損）、PFIC10（MyosinVB欠損）
注1）そう痒の評価尺度で、介護者が0点（無症状）～4点（非常に重度）の5段階で評価する。
注2）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、PFICタイプを説明変数とし、被験者内誤差の分散共分散構造に無構造を仮定したMixed-effects model for repeated measures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
注3）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、PFICタイプを説明変数とし、被験者内誤差の分散共分散構造に無構造を仮定したMixed-effects model for repeated measures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

副作用発現頻度は本剤群では38.3%（18/47例）であり、主な副作用は下痢27.7%（13/47例）、腹痛6.4%（3/47例）及び血中ビリルビン増加6.4%（3/47例）であった[12]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

マラリキシバットは、可逆的かつ選択的な回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）の阻害剤である。マラリキシバットは回腸末端部の管腔内で作用し、IBATを介した胆汁酸の再吸収を阻害することで胆汁酸の腸肝循環を阻害する[13]。

18.2 薬理作用

18.2.1 タウロコール酸の取り込みに対する阻害作用

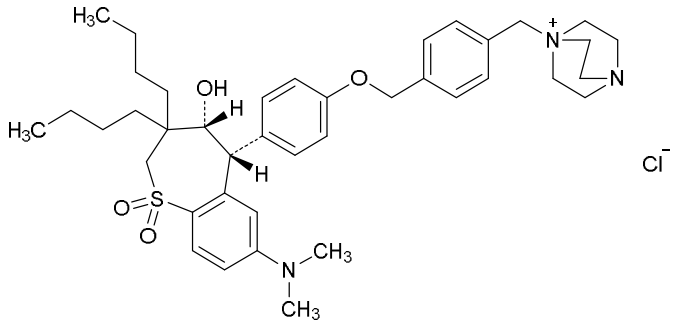
マラリキシバットは［^{14}C］タウロコール酸の取込みを阻害した（IC_{50}=0.28nM）（*in vitro*）[13]。

18.2.2 胆汁うっ滞モデルラットにおける薬力学的作用

胆管を部分結紮することで胆汁うっ滞を誘発する胆汁うっ滞モデルラットにおいて、マラリキシバットは反復経口投与により糞便中への胆汁酸排泄を増加させ、血清中の総胆汁酸濃度を低下させた。また、血清中のAST、ALT、ALP、GGT及び総ビリルビン値を低下させた[13]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：マラリキシバット塩化物（Maralixibat Chloride）〔JAN〕
化学名：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^6-benzothiepin-5-yl]phenoxy}methyl)phenyl]methyl}-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan-1-ium chloride
分子式：$C_{40}H_{56}ClN_3O_4S$
分子量：710.41
化学構造式：



性状：白色～淡黄色の固体
融点：285℃

21. 承認条件

XX

22. 包装

30mL［1瓶］

23. 主要文献

1）マラリキシバットの薬物動態試験成績①（XXXX年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2.2.1）
2）マラリキシバットの薬物動態試験成績②（XXXX年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2.2.2）
3）マラリキシバットの薬物動態試験成績③（XXXX年XX月XX日承認、CTD 2.7.1.2.1.1）
4）マラリキシバットの薬物動態試験成績④（XXXX年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.3.1.2）
5）マラリキシバットの薬物動態試験成績⑤（XXXX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.7.2.2）
6）マラリキシバットの国内第Ⅲ相臨床試験成績（ALGS）（XXXX年XX月XX日、CTD 2.7.6.17）
7）マラリキシバットの海外第Ⅱ相臨床試験成績（ALGS）①（XXXX年XX月XX日、CTD 2.7.3.2.2）
8）マラリキシバットの海外第Ⅱ相臨床試験成績（ALGS）②（社内資料）
9）マラリキシバットの海外第Ⅱ相臨床試験成績（ALGS）③（XXXX年XX月XX日、CTD 2.7.4.2.1.3）
10）マラリキシバットの国内第Ⅲ相臨床試験成績（PFIC）（XXXX年XX月XX日、CTD 2.7.6.21）
11）マラリキシバットの海外第Ⅲ相臨床試験成績（PFIC）①（XXXX年XX月XX日、CTD 2.7.3.2.2）
12）マラリキシバットの海外第Ⅲ相臨床試験成績（PFIC）②（XXXX年XX月XX日、CTD 2.7.4.2.1.3）
13）マラリキシバットの薬理試験成績（XXXX年XX月XX日、CTD 2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社　くすり相談室
〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目１番１号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間　9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目１番１号

26.2 提携



1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

次の疾患における胆汁うっ滞に伴うそう痒 〇アラジール症候群 〇進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

1.8.2.2 効能又は効果の設定根拠

Maralixibat chloride（以下、TAK-625）は、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）の阻害薬である。TAK-625 は、腸管からの胆汁酸吸収を阻害することで腸肝循環を軽減し、それにより糞便中胆汁酸（fBA）の排泄を増強し、血清胆汁酸（sBA）を低下させることから、希少な胆汁うっ滞性肝疾患であるアラジール症候群（ALGS）及び進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）に対する新規作用機序の治療薬として期待されている。

TAK-625 は、侵襲性の低い経口阻害薬であり、海外ピボタル試験である ALGS を対象とした LUM001-304 試験（以下、304 試験）及び PFIC を対象とした MRX-502 試験（以下、502 試験）等の臨床試験成績により、ALGS 及び PFIC の患者において有効かつ安全であることが示されている。国内においても、ALGS を対象とした TAK-625-3001 試験（以下、3001 試験）及び PFIC を対象とした TAK-625-3002 試験（以下、3002 試験）を実施し、日本人患者に対する TAK-625 の有効性は海外ピボタル試験（304 試験、502 試験）と類似していること、並びに安全性上の大きな違いがないことが示された。

TAK-625 の有効性及び安全性を裏付ける主な臨床試験として、ALGS を対象とした 304 試験及び 3001 試験、並びに PFIC を対象とした 502 試験及び 3002 試験の結果の概要を以下に示した。

（1）ALGS を対象とした海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-304 試験）

304 試験は、ALGS を対象とした、TAK-625 の安全性及び有効性を評価する多施設共同、プラセボ対照の無作為化治験薬休薬期二重盲検及び長期非盲検第 2 相試験である。本試験の対象は、1 歳から 18 歳の ALGS 患者で胆汁うっ滞を認める者とした。本試験は、18 週間の非盲検導入期（open-label phase：OL 期）、4 週間の二重盲検、プラセボ対照の無作為化治験薬休薬期（randomized withdrawal phase：RWD 期）、400 μg/kg/day までの用量での 26 週間の維持投与期（after randomized withdrawal phase：ARW 期）及び任意の長期追跡調査期（long-term extension phase：LTE 期）2 期で構成された。TAK-625 の用量は最大 400 μg/kg/day 又は最大 20 mg/day［LTE 期の 2 期目は最大 800 μg/kg/day〔400 μg/kg 1 日 2 回（BID）〕］であった。

本試験の主要評価項目は、modified intent-to-treat（MITT）Set（本試験に登録され、治験薬を 18 週間投与された、Week 12 又は Week 18 の時点で sBA がベースラインから 50%以上低下したすべての被験者）における RWD 期の Week 18 から Week 22 までの sBA の変化量であった。当該変化量を共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した結果、RWD TAK-625 群では RWD プラセボ群に比べて統計学的有意な Week 18 から Week 22 までの sBA の維持が示された〔最小二乗（LS）平均値の群間差（SE）：-117.28（52.83）μmol/L、p=0.0464〕。また、intent-to-treat（ITT）Set（本試験に登録され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験

者）における sBA のベースラインから Week 18 までの変化量の平均値（SD）は-87.73（119.98）μmol/L であり、TAK-625 投与による統計学的有意な低下が示された（p=0.0005）。

そう痒に対する有効性の評価では、ITT Set における RWD 期の Week 18 から Week 22 までの Itch Reported Outcome (Observer)〔ItchRO（Obs）〕朝の週平均重症度スコアの変化量（副次評価項目）を ANCOVA モデルに基づき解析した。その結果、RWD TAK-625 群では RWD プラセボ群に比べて統計学的有意な Week 18 から Week 22 までのスコアの維持が示された〔LS 平均値の群間差（SE）: -1.48（0.31）、p<0.0001〕。また、ITT Set 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 Week 18 までの変化量（副次評価項目）の平均値（SD）は-1.70（0.91）であり、TAK-625 投与による統計学的有意な減少が示された（p<0.0001）。

安全性について、大きな問題はみられなかった。

（2）ALGS を対象とした国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3001 試験）

3001 試験は、日本人 ALGS を対象とした、TAK-625 の有効性及び安全性を検討する多施設共同、非対照、非盲検第 3 相試験である。本試験の対象は、試験開始時は同意取得時に体重が 5.0 kg 以上、1 歳以上の日本人 ALGS 患者で胆汁うっ滞を認める者としたが、後に体重は 3.0 kg 以上、月齢は 1 ヵ月齢以上まで拡大した。また、本試験は、スクリーニング期（治験薬投与前 6 週間以内）、2 週間の用量漸増期、46 週間の維持投与期、及び追跡調査期で構成され、TAK-625 の用量は最大 400 μg/kg/day であった。

主要評価項目である ITT Set（治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者）における Week 18 から Week 22 までの sBA の変化量の平均値は、被験者全体（7 例）及び 1 歳以上の被験者[redacted]でそれぞれ 17.64（95% CI : -31.64、66.92）μmol/L 及び-1.88（95% CI : -16.90、13.13）μmol/L であった（以下同順）。ITT Set における sBA のベースラインから Week 18 までの変化量（重要な副次評価項目）の平均値は、8.30（95% CI : -37.41、54.01）μmol/L 及び-8.95（95% CI : -30.76、12.86）μmol/L であった。ITT Set における sBA のベースラインから各規定来院までの変化量（探索的評価項目）の平均値は、Week 22 で 25.94（95% CI : -66.76、118.65）μmol/L 及び-10.83（95% CI : -38.54、16.87）μmol/L、Week 48 で 2.64（95% CI : -29.67、34.95）μmol/L 及び-5.23（95% CI : -37.47、27.00）μmol/L であった。

そう痒に対する有効性について、ITT Set における Week 18 から Week 22 までの ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの変化量（重要な副次評価項目）の平均値は、-0.28（95% CI : -0.68、0.12）及び-0.30（95% CI : -0.79、0.18）であった。ITT Set 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 Week 18 までの変化量（重要な副次評価項目）の平均値は、-1.33（95% CI : -2.11、-0.55）及び-1.60（95% CI : -2.12、-1.07）であった。ITT Set 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各規定来院までの変化量（探索的評価項目）の平均値は、Week 22 で-1.61（95% CI : -2.41、-0.81）及び-1.90（95% CI : -2.35、-1.45）、Week 48 で-1.54（95% CI : -2.67、-0.41）及び-1.99（95% CI : -2.35、-1.62）であった。

安全性について、大きな問題はみられなかった。

（3）PFIC を対象とした海外第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験（MRX-502 試験）

502 試験は、PFIC を対象とした、TAK-625 の有効性及び安全性を評価する多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検第 3 相試験である。本試験の対象は、ベースライン時に 1 歳以上 18 歳未満の PFIC 患者で胆汁うっ滞を認める者とした。本試験は、スクリーニング期（最長 6 週間）、用量漸増期（4～6 週間）、維持投与期（20～22 週間）、及び安全性追跡調査期（7 日間。治験薬を投与中止した被験者及び継続投与試験である MRX-503 試験に移行しない被験者を対象）で構成された。TAK-625 の用量は、最大 600 μg/kg BID であった。

本試験の主要評価項目は、ITT Set（治験薬に割付けられたすべての被験者）における主要コホート（nt-PFIC2 被験者 31 例：TAK-625 群 14 例、プラセボ群 17 例）のベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量であった。当該変化量を反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した結果、TAK-625 群ではプラセボ群に比べて統計学的有意なベースラインからの減少（改善）が示された〔LS 平均値の群間差：-1.09（95% CI：-1.85、-0.33）、p=0.0063〕。ITT Set における PFIC コホート（PFIC1、nt-PFIC2、PFIC3、PFIC4、PFIC6 被験者 64 例：TAK-625 群 33 例、プラセボ群 31 例）の当該変化量（副次評価項目）についても、主要評価項目と同様の解析を行った結果、主要コホートと同様に、TAK-625 群ではプラセボ群に比べて統計学的有意なベースラインからの減少（改善）が示された〔LS 平均値の群間差：-1.20（95% CI：-1.73、-0.67）、p<0.0001〕。

sBA に対する有効性の評価では、ITT Set における主要コホートのベースラインから Week 26 までの sBA の変化量（探索的評価項目）を MMRM を用いて解析した。その結果、TAK-625 群ではプラセボ群に比べて統計学的有意なベースラインからの低下が示された〔LS 平均値の群間差：-183.18（95% CI：-293.90、-72.47）μmol/L、p=0.0022〕。ITT Set における PFIC コホートの当該変化量（探索的評価項目）についても、主要コホートと同様の傾向にあり、TAK-625 群ではプラセボ群に比べて統計学的有意なベースラインからの低下が示された〔LS 平均値の群間差：-155.48（95% CI：-217.85、-93.11）μmol/L、p<0.0001〕。

安全性について、大きな問題はみられなかった。

（4）PFIC を対象とした国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3002 試験）

3002 試験は、日本人 PFIC を対象とした、TAK-625 の有効性及び安全性を検討する多施設共同、非対照、非盲検第 3 相試験である。本試験の対象は、試験開始時は同意取得時に体重が 5.0 kg 以上、1 歳以上の日本人 PFIC 患者で胆汁うっ滞を認める者としたが、後に体重は 3.0 kg 以上、月齢は 1 ヵ月齢以上まで拡大した。また、本試験は、スクリーニング期（治験薬投与前 6 週間以内）、4 週間（最長 6 週間）の用量漸増期、44 週間の維持投与期、及び追跡調査期で構成され、TAK-625 の用量は最大 600 μg/kg BID であった。

主要評価項目である ITT Set（治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者）におけるベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量の平均値は、主要コホート（nt-PFIC2 被験者 3 例）及び全コホート（nt-PFIC2 被験者 3 例、PFIC1 被験者 2 例）でそれぞれ-1.51（95% CI：-3.65、0.63）及び-0.99（95% CI：-2.18、0.20）であった（以下同順）。ITT Set 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各規定来院までの変化量（探索的評価項目）の平均値は、Week 26 で-1.49

（95% CI：-3.94、0.97）及び-0.85（95% CI：-2.24、0.54）、Week 48 で-1.88（95% CI：-4.59、0.84）及び-1.28（95% CI：-2.72、0.16）であった。

sBA に対する有効性について、ITT Set におけるベースラインから Week 26 までの変化量（重要な副次評価項目）の平均値は、-149.90（95% CI：-561.40、261.60）µmol/L 及び-97.24（95% CI：-268.37、73.89）µmol/L であった。ITT Set における sBA のベースラインから Week 48 までの変化量（探索的評価項目）の平均値は、-254.03（95% CI：-909.18、401.12）µmol/L 及び-193.66（95% CI：-448.98、61.66）µmol/L であった。

安全性について、大きな問題はみられなかった。

上記の臨床試験成績に加え、TAK-625 の長期投与の意義として、ALGS では最長 6 年までのフォローアップで、国際共同レジストリ The Global ALagille Alliance（GALA）に収集された自然歴と比較して、TAK-625 によりイベントフリーサバイバル（EFS）〔イベントは肝移植、胆汁分流術（SBD）、非代償性肝硬変又は死亡と設定〕が有意に上昇したことが報告されている[1][2]。PFIC においても、LUM001-501 試験に参加した PFIC2 患者の最長 5 年までの TAK-625 の投与により sBA が低下した患者は、sBA が低下しなかった患者に比べて自己肝生存率が有意に高かったことが報告されており[3]、ALGS 及び PFIC のいずれにおいても、長期的には肝不全への進行を妨げる効果が期待される。

以上より、ALGS 及び PFIC を適応症として承認された薬剤はない国内において、TAK-625 は胆汁うっ滞及びそう痒に有効かつ安全な新たな治療薬として医療上のアンメットニーズを満たす有用な治療選択肢となることが期待されることから、効能又は効果（案）を上記のとおり ALGS 及び PFIC における胆汁うっ滞に伴うそう痒と設定した。

1.8.2.3 参考文献

[1] Sokol RJ, Gonzales EM, Kamath BM, Baker A, Vig P, Mogul DB, et al. Predictors of 6-year event-free survival in Alagille syndrome patients treated with maralixibat, an ileal bile acid transporter inhibitor. Hepatology. 2023;78:1698-710.

[2] Hansen BE, Vandriel SM, Vig P, Garner W, Mogul DB, Loomes KM, et al. Event-free survival of maralixibat-treated patients with Alagille syndrome compared to a real-world cohort from GALA. Hepatology. 2023 Dec 25. doi: 10.1097/HEP.0000000000000727.（添付なし）

[3] Loomes KM, Squires RH, Kelly D, Rajwal S, Soufi N, Lachaux A, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: long-term, IBAT inhibition in an open-label, phase 2 study. Hepatol Commun. 2022;6:2379-90.

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

＜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。

1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠

1.8.3.2.1 アラジール症候群に対する用法及び用量の設定根拠

TAK-625 のアラジール症候群（ALGS）を対象とした海外ピボタル試験である LUM001-304 試験（以下、304 試験）では、400 μg/kg 1 日 1 回投与（QD）で、そう痒の臨床指標である Itch Reported Outcome (Observer)〔ItchRO（Obs）〕において統計学的に有意かつ臨床的意義のある効果を示し、Itch Reported Outcome (Patient) においてもそう痒に対する効果が示された。さらに、薬剤の作用機序及び薬理作用を反映したバイオマーカー及び疾患症状〔血清胆汁酸（sBA）、7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン（7αC4）、黄色腫〕においても、意義のある変化が認められた。海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験であった LUM001-301 試験及び LUM001-302 試験では、400 μg/kg QD より低い用量（70～280 μg/kg QD）が用いられたが、いずれの試験でもそう痒及び sBA に対する効果は認められた一方で、400 μg/kg QD を用いた 304 試験では低用量を投与した試験の有効性と比較してそう痒に対する効果が一貫して高かった。

また、304 試験において、プラセボを対照とした無作為化治験薬休薬期（randomized withdrawal phase：RWD 期）では、TAK-625 の 400 μg/kg QD 群とプラセボ群の間に明確で一貫した差が認められ、TAK-625 の投与が中断されたプラセボ群では ItchRO（Obs）スコアはベースライン値近くまで戻ったが、TAK-625 の投与を継続した TAK-625 群では ItchRO（Obs）スコアにおける効果は維持された。

sBA を薬力学指標として、ALGS を対象とした海外 5 試験の併合データを用いて用量反応性の解析を実施した結果、すべての用量で sBA は低下したが、明らかな用量反応性は認められなかった一方、過体重及び肥満の成人を対象に実施した SHP625-101 試験において糞便中胆汁酸（fBA）排泄量を評価しており、その結果、TAK-625 の作用機序を反映した用量反応性がみられ、用量が高いと fBA 排泄量が高いことが示された。SHP625-101 試験で用いた用量（10～100 mg/day、体重換算用量として 140～1400 μg/kg/day に相当）でみられた fBA 排泄量の用量反応関係から、400 μg/kg QD（成人での 30 mg/day に相当）は 70～280 μg/kg QD（成人での 10 及び 20 mg/day に相当）より有効性が高いことが示唆された。

一方、304 試験及び海外長期投与試験である LUM001-303 試験において、sBA が基準値上限超又は ItchRO（Obs）が 1.5 ポイント超のすべての被験者に午後にも投与を追加し、用量漸増（140、400 μg/kg）後、400 μg/kg QD の 2 倍の用量〔400 μg/kg 1 日 2 回（BID）〕で安全性及び有効性を検証したが、増量により ItchRO（Obs）スコアにほとんど変化がなかったことから、米国及び欧州において 400 μg/kg QD が臨床推奨用量と設定された。なお、400 μg/kg

BID においても新たな安全性の懸念は認められなかった。また、1 歳未満の ALGS 患者を対象とした MRX-801 試験（以下、801 試験）において、400 μg/kg QD の有効性が示され、安全性及び忍容性は良好であった。

国内第 3 相 TAK-625-3001 試験（以下、3001 試験）では、米国及び欧州における臨床推奨用量である 400 μg/kg QD で 1 歳未満の被験者を含む日本人における有効性及び安全性を確認した。その結果、主要評価項目である Week 18 から Week 22 までの sBA の変化量は 304 試験の RWD 期における TAK-625 群と類似した結果を示し、また、重要な副次評価項目であるベースラインから Week 18 の sBA の変化量についても、1 歳未満の被験者[redacted]では原疾患の進行によると考えられる上昇を認めたものの、その他の 1 歳以上の集団では低下傾向を認めた。さらに、臨床症状改善の指標として重要な副次評価項目に設定した ItchRO（Obs）については、ベースラインから Week 18、Week 18 から Week 22 までのいずれの変化量でも 304 試験の TAK-625 群に類似した有効性が示された。また、1 歳未満の患者も含めて、すべての患者において最高用量である 400 μg/kg QD で試験の継続が可能であり、Week 48 においても 400 μg/kg QD の有効性は継続して認められた。安全性についても、Week 48 までに発現した治験薬と関連ありと判断された有害事象は便意切迫の 1 例のみであった。以上より、国内における臨床推奨用量は 400 μg/kg QD とした。

海外ピボタル試験である 304 試験では、6 段階の漸増ステップ（14、35、70、140、280、400 μg/kg QD）で TAK-625 を投与した。しかし、1）304 試験において高用量でも良好な安全性プロファイルが得られたこと、2）304 試験の長期追跡調査期（long-term extension phase：LTE 期）において 400 μg/kg/day から 800 μg/kg/day への増量の際にも 2 段階で増量したが、良好な忍容性が確認され用量を制限するような安全性所見は認められなかったこと、3）成人を対象にした複数の試験で用量依存的又は用量を制限するような安全性所見が認められなかったこと〔ただし、胆汁流量が正常な被験者（健康成人）の排便回数を除く〕から、2 段階の用量漸増（開始用量を 200 μg/kg QD とし、更に 200 μg/kg を追加して 400 μg/kg QD に増量する）が妥当と考えられた。この 2 段階の用量漸増は、1 歳未満の ALGS 患者を対象とした 801 試験で用いられ、本試験で良好な安全性及び忍容性が示された。なお、用量漸増に伴う新たな安全性の懸念は確認されていない。

国内第 3 相試験の 3001 試験では、海外での用法及び用量に合わせて 200 μg/kg QD の経口投与から開始し、400 μg/kg QD まで増量した場合の日本人患者における有効性及び安全性を確認するデザインとした。3001 試験では、1 歳未満の被験者も含めてすべての被験者において最高用量である 400 μg/kg QD で試験の継続が可能であり、治験薬と関連ありと判断された有害事象は便意切迫の 1 例のみであったことから、日本人患者においても 2 段階の漸増で安全に使用可能と判断した。

以上より、国内の用法及び用量（案）は、1 歳未満も含む全年齢で、200 μg/kg QD の経口投与から開始し、400 μg/kg QD に増量することとした。また、TAK-625 の投与タイミングは、304 試験及び 3001 試験の規定に準じて食前投与とした。

1.8.3.2.2 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に対する用法及び用量の設定根拠

米国及び欧州における臨床推奨用量（最大用量）600 µg/kg BID は、主に、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）を対象とした MRX-502 試験（以下、502 試験）の安全性及び有効性データに基づき設定された。LUM001-501 試験（以下、501 試験）では最大 280 µg/kg BID までの増量が可能とされ、より高用量で、かつ 1 日 1 回投与よりも 1 日 2 回投与でより多くの患者で有効性が確認された。また、過体重及び肥満の成人を対象に実施した SHP625-101 試験でも、高用量の 1 日 2 回投与で fBA 排泄が増加することが確認されている。TAK-625 は極めて低いバイオアベイラビリティを背景として、良好な安全性も得られていることから、海外ピボタル試験である 502 試験では最高用量として 600 µg/kg BID が投与された。その結果、502 試験では、PFIC 被験者において、600 µg/kg BID の投与により臨床的に意味のある、かつ統計学的に有意なそう痒の改善が示された。また、501 試験での 280 µg/kg QD 又は BID 投与と比較して、502 試験での 600 µg/kg BID 投与はより大きなそう痒の改善と sBA の低下をもたらした。さらに、600 µg/kg BID は 502 試験で概ね安全かつ忍容性は良好であり、MRX-503 試験での長期延長投与によってもその安全性及び忍容性は継続した。加えて、1 歳未満の PFIC 患者を対象とした 801 試験において、600 µg/kg BID の有効性が示され、安全性及び忍容性は良好であった。

国内第 3 相 TAK-625-3002 試験（以下、3002 試験）では、502 試験で設定された 600 µg/kg BID で日本人における有効性及び安全性を確認した。その結果、主要コホート及び全コホートにおいて、主要評価項目である「ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）の朝の平均重症度スコアの変化量」及び重要な副次評価項目である「ベースラインから Week 26 までの sBA の変化量」について、502 試験と類似した有効性が示された。また、すべての患者において最高用量である 600 µg/kg BID で試験の継続が可能であり、Week 48 においても 600 µg/kg BID の有効性は継続して認められた。安全性についても、Week 48 までに発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、下痢と皮膚炎の 1 例ずつのみであった。以上より、国内における臨床推奨用量（最大用量）は 600 µg/kg BID とした。

低用量から開始し、忍容性に応じて増量する設定は、502 試験及び 801 試験の PFIC 被験者データに基づき設定した。

- 502 試験では 4 段階で増量を行った。150 µg/kg BID（300 µg/kg/day）から開始し、300 µg/kg BID、450 µg/kg BID、さらに、600 µg/kg BID まで増量した。
- 801 試験では 3 段階で増量を行った。502 試験と同じ 1 日投与量（150 µg/kg BID）である 300 µg/kg QD から開始し、300 µg/kg BID、さらに、600 µg/kg BID まで増量した。

801 試験の増量方法により、安全性の懸念が生じなかったこと、また、患者の利便性も考慮して、801 試験と同様に開始用量 300 µg/kg QD の 3 段階増量が妥当と考えられた。

3002 試験では、502 試験と同様の 4 段階で増量し、すべての患者において最高用量である 600 µg/kg BID で試験の継続が可能であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は下痢と皮膚炎の 1 例ずつのみであったことから、日本人 PFIC 患者においても、海外 PFIC 患者と同様の安全性プロファイルが示されたと考えられた。したがって、日本人 PFIC 患者にお

いても、TAK-625 の忍容性は良好であり、801 試験と同様の 3 段階の増量方法で安全に使用可能と考えられた。

以上より、国内の用法及び用量（案）は、1 歳未満も含む全年齢で、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 まで増量することとした。また、TAK-625 の投与タイミングは、502 試験及び 3002 試験の規定に準じて食前投与とした。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 禁忌

1.8.4.1.1 禁忌（案）

2. **禁忌（次の患者には投与しないこと）**
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

1.8.4.1.2 禁忌の設定根拠

薬物療法の一般原則として設定した。

1.8.4.2 効能又は効果に関連する注意

1.8.4.2.1 効能又は効果に関連する注意（案）

5. **効能又は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。

1.8.4.2.2 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

本剤は回腸胆汁酸トランスポーターを介した胆汁酸の再吸収を阻害することで胆汁酸の腸肝循環を遮断する。進行性家族性肝内胆汁うっ滞症において、*ABCB11* 遺伝子の変異を有し、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に対しては、有効性が確立されていないことから、本剤の欧州添付文書及び米国添付文書を参考に設定した。

1.8.4.3 用法及び用量に関連する注意

1.8.4.3.1 用法及び用量に関連する注意（案）

7. **用法及び用量に関連する注意**
〈効能共通〉
7.1 本剤を 3 ヵ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〉
7.2 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こと。

体重	200μg/kg 1 回投与量	400μg/kg 1 回投与量
4kg	0.1mL	0.15mL
5～6kg	0.1mL	0.2mL
7～9kg	0.15mL	0.3mL
10～12kg	0.2mL	0.45mL
13～15kg	0.3mL	0.6mL
16～19kg	0.35mL	0.7mL
20～24kg	0.45mL	0.9mL
25～29kg	0.5mL	1mL
30～34kg	0.6mL	1.25mL
35～39kg	0.7mL	1.5mL

40～49kg	0.9mL	1.75mL
50～59kg	1mL	2.25mL
60～69kg	1.25mL	2.5mL
70kg 以上	1.5mL	3mL

〈進行性家族性肝内胆汁うっ滞症〉

7.3 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こと。

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

1.8.4.3.2 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

7.1 漫然と投与を継続することがないようにするために、本剤の欧州添付文書を参考に設定した。

7.2～7.3 本剤の有効性及び安全性を検証した臨床試験（TAK-625-3001 試験、TAK-625-3002 試験、LUM001-304 試験、MRX-502 試験、MRX-801 試験）に基づき、体重別投与量を適切に情報提供するために CCDS 及び本剤の欧州添付文書を参考に設定した。

1.8.4.4 重要な基本的注意

1.8.4.4.1 重要な基本的注意（案）

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤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。下痢による脱水に注意し、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。

8.2 本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

8.3 本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血中脂溶性ビタミン（A、D、E、K）濃度及びプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）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。

1.8.4.4.2 重要な基本的注意の設定根拠

8.1 国内外の臨床試験で腹痛及び下痢が報告されていることから、注意喚起及び対処法に関する情報提供として、本剤の CCDS を参考に設定した。

8.2 ALGS 又は PFIC の患者では、原疾患により肝機能パラメータの変動が生じる。国内外の臨床試験でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加などの肝機能パラメータ異常が報告されていることから、注意喚起として、本剤の欧州添付文書及び米国添付文書を参考に設定した。

8.3 ALGS 又は PFIC の患者では、本剤による治療開始前から脂溶性ビタミンが低下している可能性がある。また、国内外の臨床試験で脂溶性ビタミン欠乏症が報告されていることから、注意喚起及び対処法に関する情報提供として、本剤の欧州添付文書及び米国添付文書を参考に設定した。

1.8.4.5 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.4.5.1 特定の背景を有する患者に関する注意（案）

9. **特定の背景を有する患者に関する注意**

9.5 **妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 **授乳婦**

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 **小児等**

1 ヵ月齢未満の新生児を対象とした臨床試験は実施されていない。

1.8.4.5.2 特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠

9.5 妊婦

動物試験では胚・胎児発生への影響は認められなかったものの、臨床試験において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は組み入れられず、安全性は確立していない。また、CCDS には、予防措置として妊娠中の本剤の使用は避けることが望ましいとの記載があるため、CCDS を参考に設定した。

9.6 授乳婦

ヒト乳汁中への移行、授乳児への影響、又は乳汁産生への影響に関するデータはなく、安全性が確立していないことから、本剤の米国添付文書を参考に設定した。

9.7 小児等

臨床試験において、1 ヵ月齢未満の新生児は組み入れられず、投与は推奨されないことから設定した。

1.8.4.6 副作用

1.8.4.6.1 副作用（案）

11. **副作用**

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 **その他の副作用**

	5%以上
消化器	下痢（23.3%）、腹痛（13.3%）

1.8.4.6.2 副作用の設定根拠

11.2 その他の副作用

CCDS 及び本剤の有効性及び安全性を検証した臨床試験（TAK-625-3001 試験、TAK-625-3002 試験、LUM001-304 試験、MRX-502 試験）において、本剤を投与された 90 例において発現した副作用の頻度を参考に設定した。

1.8.4.7 適用上の注意

1.8.4.7.1 適用上の注意（案）

14. **適用上の注意**

14.1 **薬剤交付時の注意**

14.1.1 患者又は保護者に対し、使用説明書及び投与量に応じた専用の経口投与用ディスペンサーを渡し、服用方法を指導すること。

14.1.2 小児の手の届かない所に保管するよう指導すること。

14.1.3 開封後は室温（1～30℃）で保管するよう指導すること。

14.1.4 開封後は 130 日以内に使用し、使用されなかった薬液は廃棄するよう指導すること。

14.2 **薬剤投与時の注意**

内服用にのみ使用させること。

1.8.4.7.2 適用上の注意の設定根拠

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 患者に対して適切な服用方法が指導されるよう、交付時の注意を明記した。

14.1.2 小児の手の届かないところに保管されるよう、注意喚起として設定した。

14.1.3 安定性データにて 30℃以下の保管が必要とされているため設定した。

14.1.4 本剤の開封後の使用期限を遵守して使用されるよう、注意事項として設定した。

14.2 薬剤投与時の注意

内服用以外の誤った使用を避けるよう設定した。

目次

1.9 一般的名称に係る文書 2

1.9 一般的名称に係る文書

（1）JAN

令和 5 年 9 月 15 日付医薬薬審発 0915 第 1 号により以下のとおり通知された。

（日本名）マラリキシバット塩化物

（英　名）Maralixibat Chloride

（化学名）

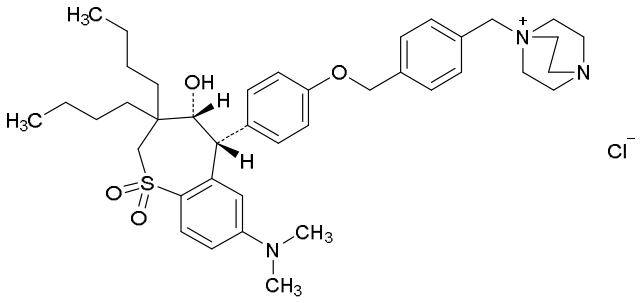
［日本名］

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^6-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^6-benzothiepin-5-yl]phenoxy}methyl)phenyl]methyl}-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan-1-ium chloride

（構造式）



（2）INN

maralixibat chloride［Recommended INN: List75, page128, WHO Drug Information, Vol.30, No.1, 2016］

医薬薬審発 0915 第１号
令 和 ５ 年 ９ 月 １５ 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

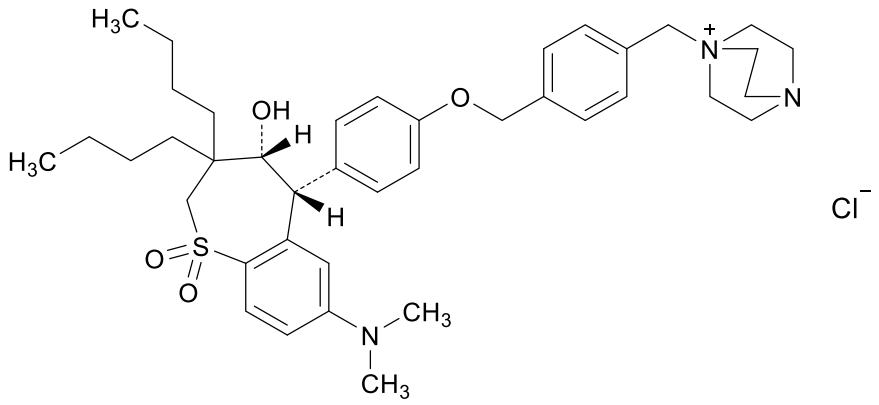
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　304-8-B6

JAN（日本名）：マラリキシバット塩化物

JAN（英　名）：Maralixibat Chloride



$C_{40}H_{56}ClN_3O_4S$

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*-1λ⁶-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

1-{[4-({4-[(4*R*,5*R*)-3,3-Dibutyl-7-(dimethylamino)-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1λ⁶-benzothiepin-5-yl]phenoxy}methyl)phenyl]methyl}-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan-1-ium chloride

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

表

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

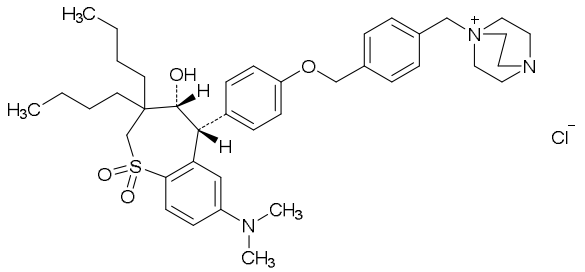
化学名・別名	1-{[4-({4-[(4*R*,5*R*)-3,3-Dibutyl-7-(dimethylamino)-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1λ^6-benzothiepin-5-yl]phenoxy}methyl)phenyl]methyl}-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan-1-ium chloride
構造式	
効能・効果	次の疾患における胆汁うっ滞に伴うそう痒 ○アラジール症候群 ○進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
用法・用量	＜アラジール症候群＞ 通常、マラリキシバット塩化物として、200μg/kg を 1 日 1 回食前に経口投与する。1 週間後、400μg/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、300μg/kg を 1 日 1 回食前に経口投与する。1 週間後、1 回 300μg/kg 1 日 2 回に増量する。さらに、1 週間後、1 回 600μg/kg 1 日 2 回に増量する。
劇薬等の指定	
市販名及び 有効成分・分量	原体：マラリキシバット塩化物 製剤：リブマーリ内用液 10 mg/mL［1mL 中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）含有］

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

毒性

急性毒性（単回投与毒性試験）

動物種	投与経路	概略の致死量（mg/kg）
ラット（雌雄）	経口	>2000
ラット（雌雄）	静脈内	6
イヌ（雌雄）	経口	>1000
イヌ（雌雄）	静脈内	>5

急性・慢性毒性（反復投与毒性試験）

動物種	投与週	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主要所見
ラット（雌雄）	4 週＋回復	経口	0, 5, 30, 150	150	≥5 mg/kg/日：プロトロンビン時間延長（雄） ≥30 mg/kg/日：活性化部分トロンボプラスチン時間延長（雄）
ラット（雌雄）	13 週	経口	0, 5, 30, 75, 150（雄） 0, 5, 30, 150, 500（雌）	150（雄） 500（雌）	≥30 mg/kg/日：プロトロンビン時間の延長（雄） ≥75 mg/kg/日：活性化部分トロンボプラスチン時間の延長（雄） ≥150 mg/kg/日：活性化部分トロンボプラスチン時間の延長（雌） 500 mg/kg/日：プロトロンビン時間の延長（雌）
ラット（雌雄）	26 週＋回復	経口混餌	0, 30, 150, 750（雄） 0, 30, 500, 2000（雌）	150（雄） 500（雌）	≥30 mg/kg/日：プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間延長（雄） 750 mg/kg/日（雄）：致死性の出血 2000 mg/kg/日（雌）：プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間延長、致死性の出血
イヌ（雌雄）	4 週＋回復	経口	0, 5, 15, 50	50	≥15 mg/kg/日：嘔吐（雌） 50 mg/kg/日：嘔吐（雄）
イヌ（雌雄）	4 週	経口	0, 100, 300, 600	<100	≥100 mg/kg/日：体重増加量の減少、摂餌量の減少、嘔吐 600 mg/kg/日：高頻度の嘔吐のため投与中止及び安楽殺
イヌ（雌雄）	13 週	経口	0, 5, 20, 100	20	100 mg/kg/日：嘔吐
イヌ（雌雄）	6 ヵ月／1 年＋回復	経口	0, 1, 5, 20, 100	20	100 mg/kg/日：嘔吐、プロトロンビン時間延長

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

副作用

○アラジール症候群
国内臨床試験（TAK-625-3001 試験）
副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　1/7 例=14.3%

副作用の種類	例数 (%)
便意切迫	1 (14.3)

海外臨床試験（LUM001-304 試験及び MRX-801 試験）
副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　14/39 例=35.9%

副作用の種類	例数 (%)
腹痛	9 (23.1)
下痢	9 (23.1)
嘔吐	3 (7.7)
白色便	1 (2.6)
頭痛	1 (2.6)
黄疸	1 (2.6)
嗜眠	1 (2.6)
悪心	1 (2.6)
肛門周囲痛	1 (2.6)
そう痒症	1 (2.6)
ブドウ球菌感染	1 (2.6)
皮膚擦過傷	1 (2.6)

※上記の集計は LUM001-304 試験の長期追跡調査期において申請用量外である 800 μg/kg/day を投与した症例も含む。

○進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
国内臨床試験（TAK-625-3002 試験）
副作用発現率（臨床検査値異常含む）　1/5 例=20.0%

副作用の種類	例数 (%)
皮膚炎	1 (20.0)
下痢	1 (20.0)

海外臨床試験（MRX-502 試験及び MRX-801 試験）
副作用発現率（臨床検査値異常含む）　21/57 例=36.8%

副作用の種類	例数 (%)
下痢	15 (26.3)
腹痛	4 (7.0)
血中ビリルビン増加	3 (5.3)
排便回数増加	2 (3.5)
腹部不快感	1 (1.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)
歩行障害	1 (1.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)
血便排泄	1 (1.8)
咽喉刺激感	1 (1.8)
ビタミン E 欠乏	1 (1.8)
嘔吐	1 (1.8)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.8)
肝酵素上昇	1 (1.8)
軟便	1 (1.8)

会社：武田薬品工業株式会社　製剤：輸入

化学名の命名に関する資料は「一般的名称に係る文書」参照のこと。

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2　データ又は報告書							
3.2.S　原薬							
3.2.S.1　一般情報							
3.2.S.1.1　名称							
3.2.S.1.1-1	3.2.S.1.1 Nomenclature (Maralixibat Chloride)	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.1.2　構造							
3.2.S.1.2-1	3.2.S.1.2 Structure (Maralixibat Chloride)	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.1.3　一般特性							
3.2.S.1.3-1	3.2.S.1.3 General Properties (Maralixibat Chloride)	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.2　製造							
3.2.S.2.1　製造業者							
3.2.S.2.1-1	3.2.S.2.1 Manufacturer(s) (Maralixibat Chloride)	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.2.2　製造方法及びプロセス・コントロール							
3.2.S.2.2-1	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls (Maralixibat Chloride)	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.2.3　原材料の管理							
3.2.S.2.3-1	3.2.S.2.3 Control of Materials (Maralixibat Chloride)	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.2.3-2	3.2.S.2.3.1 Control of Materials (Maralixibat Chloride) - [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.2.3-3	3.2.S.2.3.2 Control of Materials (Maralixibat Chloride) Starting Material [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.2.3-4	3.2.S.2.3.3 Control of Materials (Maralixibat Chloride) Starting Material [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.2.3-5	3.2.S.2.3.4 Control of Materials (Maralixibat Chloride) Starting Material [redacted]	-	-	-	海外	-	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.2.3-6	3.2.S.2.3.5 Control of Materials (Maralixibat Chloride) - [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.2.4　重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.S.2.4-1	3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates (Maralixibat Chloride)	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.2.5　プロセス・バリデーション／プロセス評価							
3.2.S.2.5-1	3.2.S.2.5 Process Validation and or Evaluation (Maralixibat Chloride, [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.2.5-2	3.2.S.2.5 Process Validation and or Evaluation (Maralixibat Chloride, [redacted])	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.2.6　製造工程の開発の経緯							
3.2.S.2.6-1	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development (Maralixibat Chloride)	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.2.6-2	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development (Maralixibat Chloride) Table 35 addendum	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.3　特性							
3.2.S.3.1　構造その他の特性の解明							
3.2.S.3.1-1	3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics (Maralixibat Chloride)	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.3.2　不純物							
3.2.S.3.2-1	3.2.S.3.2 Impurities (Maralixibat Chloride)	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.3.2-2	Attachment 3.2.S.3.2-1 N-nitrosamine evaluation for [redacted] and [redacted] (Maralixibat Chloride)	-	-	-	海外	-	参考
3.2.S.3.2-3	Attachment 3.2.S.3.2-2 N-nitrosamine evaluation for CMBZ - [redacted] (Maralixibat Chloride)	-	-	-	海外	-	参考

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.3.2-4	Attachment 3.2.S.3.2-3 N-nitrosamine evaluation for CMBZ - [redacted] (Maralixibat Chloride)	-	-	-	海外	-	参考
3.2.S.3.2-5	Attachment 3.2.S.3.2-4 N-nitrosamine evaluation for Maralixibat API (Maralixibat Chloride)	-	-	-	海外	-	参考
3.2.S.3.2-6	Attachment 3.2.S.3.2-5 Report [redacted] Synthetic Intermediates and Impurities (Maralixibat Chloride)	-	-	-	海外	-	参考
3.2.S.3.2-7	Attachment 3.2.S.3.2-6 Report [redacted] (Maralixibat Chloride)	-	-	-	海外	-	参考
3.2.S.3.2-8	Attachment 3.2.S.3.2-7 Report [redacted] (Maralixibat Chloride)	-	-	-	海外	-	参考
3.2.S.3.2-9	Attachment 3.2.S.3.2-8 Report [redacted] (Maralixibat Chloride)	-	-	-	海外	-	参考
3.2.S.3.2-10	Attachment 3.2.S.3.2-9 In Silico Reports (Maralixibat Chloride)	-	-	-	海外	-	参考
3.2.S.3.2-11	Attachment 3.2.S.3.2-11 N-nitrosamine evaluation for [redacted] (Maralixibat Chloride)	-	-	-	海外	-	参考
3.2.S.3.2-12	Attachment 3.2.S.3.2-12 N-nitrosamine evaluation for [redacted] (Maralixibat Chloride)	-	-	-	海外	-	参考
3.2.S.3.2-13	Attachment 3.2.S.3.2-13 N-nitrosoamine evaluation from [redacted] to [redacted] (Maralixibat Chloride)	-	-	-	海外	-	参考
3.2.S.3.2-14	Attachment 3.2.S.3.2-14 Report [redacted] (Maralixibat Chloride)	-	-	-	海外	-	参考

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.4　原薬の管理							
3.2.S.4.1　規格及び試験方法							
3.2.S.4.1-1	3.2.S.4.1 Specification (Maralixibat Chloride)	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.2　試験方法（分析方法）							
3.2.S.4.2-1	3.2.S.4.2 Analytical Procedures (Maralixibat Chloride)	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.2-2	3.2.S.4.2.1 Analytical Procedures (Maralixibat Chloride), Appearance	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.2-3	3.2.S.4.2.2 Analytical Procedures (Maralixibat Chloride), Identity by Infrared Spectroscopy	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.2-4	3.2.S.4.2.3 Analytical Procedures (Maralixibat Chloride), Polymorphic Form	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.2-5	3.2.S.4.2.4 Analytical Procedures (Maralixibat Chloride), Identity, Assay and Organic Impurities	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.2-6	3.2.S.4.2.5 Analytical Procedures (Maralixibat Chloride), [redacted] - [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.2-7	3.2.S.4.2.6 Analytical Procedures (Maralixibat Chloride), [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.2-8	3.2.S.4.2.7 Analytical Procedures (Maralixibat Chloride), Water Content	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.2-9	3.2.S.4.2.8 Analytical Procedures (Maralixibat Chloride), Chloride Identity	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.2-10	3.2.S.4.2.9 Analytical Procedures (Maralixibat Chloride), Residual Solvents - [redacted]	-	-	-	海外	-	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.4.2-11	3.2.S.4.2.10 Analytical Procedures (Maralixibat Chloride), [redacted] - [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.2-12	3.2.S.4.2.11 Analytical Procedures (Maralixibat Chloride), Residue on Ignition	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.2-13	3.2.S.4.2.12 Analytical Procedures (Maralixibat Chloride), [redacted] - [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.2-14	3.2.S.4.2.13 Analytical Procedures (Maralixibat Chloride), [redacted] - [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.2-15	3.2.S.4.2.14 Analytical Procedures (Maralixibat Chloride), Residual Solvents - [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.S.4.3-1	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures (Maralixibat Chloride)	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.3-2	3.2.S.4.3.1 Validation of Analytical Procedures (Maralixibat Chloride), Appearance	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.3-3	3.2.S.4.3.2 Validation of Analytical Procedures (Maralixibat Chloride), Identity by Infrared Spectroscopy	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.3-4	3.2.S.4.3.3 Validation of Analytical Procedures (Maralixibat Chloride), Polymorphic Form	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.3-5	3.2.S.4.3.4 Validation of Analytical Procedures (Maralixibat Chloride), Identity, Assay and Organic Impurities	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.3-6	3.2.S.4.3.5 Validation of Analytical Procedures (Maralixibat Chloride), [redacted]	-	-	-	海外	-	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.4.3-7	3.2.S.4.3.6 Validation of Analytical Procedures (Maralixibat Chloride), [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.3-8	3.2.S.4.3.7 Validation of Analytical Procedures (Maralixibat Chloride), Water Content	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.3-9	3.2.S.4.3.8 Validation of Analytical Procedures (Maralixibat Chloride), Chloride Identity	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.3-10	3.2.S.4.3.9 Validation of Analytical Procedures (Maralixibat Chloride), Residual Solvents	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.3-11	3.2.S.4.3.10 Validation of Analytical Procedures (Maralixibat Chloride), [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.3-12	3.2.S.4.3.11 Validation of Analytical Procedures (Maralixibat Chloride), Residue on Ignition	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.3-13	3.2.S.4.3.12 Validation of Analytical Procedures (Maralixibat Chloride), [redacted] - [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.3-14	3.2.S.4.3.13 Validation of Analytical Procedures (Maralixibat Chloride), [redacted] - [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.3-15	3.2.S.4.3.14 Validation of Analytical Procedures (Maralixibat Chloride), Residual Solvents - [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.3-16	3.2.S.4.3.15 Validation of Analytical Procedures (Maralixibat Chloride), Identity, Assay and Organic Impurities - [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.4　ロット分析							
3.2.S.4.4-1	3.2.S.4.4 Batch Analyses (Maralixibat Chloride, [redacted])	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.4-2	3.2.S.4.4 Batch Analyses (Maralixibat Chloride, [redacted])	-	-	-	海外	-	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.4.5　規格及び試験方法の妥当性							
3.2.S.4.5-1	3.2.S.4.5 Justification of Specification (Maralixibat Chloride)	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.5　標準品又は標準物質							
3.2.S.5-1	3.2.S.5 Reference Standards or Materials (Maralixibat Chloride)	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.6　容器及び施栓系							
3.2.S.6-1	3.2.S.6 Container Closure System (Maralixibat Chloride)	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.7　安定性							
3.2.S.7.1　安定性のまとめ及び結論							
3.2.S.7.1-1	3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions (Maralixibat Chloride)	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.7.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.S.7.2-1	3.2.S.7.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment (Maralixibat Chloride)	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.7.3　安定性データ							
3.2.S.7.3-1	3.2.S.7.3 Stability Data	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.7.3-2	3.2.S.7.3.3 Stability Data, Batch [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.7.3-3	3.2.S.7.3.4 Stability Data, Batch [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.7.3-4	3.2.S.7.3.5 Stability Data, Batch [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.7.3-5	3.2.S.7.3.6 Stability Data, Batch [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.7.3-6	3.2.S.7.3.7 Stability Data, Batch [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.7.3-7	3.2.S.7.3.15 Stability Data, Stress Studies	-	-	-	海外	-	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.7.3-8	3.2.S.7.3.16 Stability Data, Photostability	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.7.3-9	3.2.S.7.3.17 Stability Data, Batch [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.7.3-10	3.2.S.7.3.18 Stability Data, Batch [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.7.3-11	3.2.S.7.3.19 Stability Data, Batch [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.7.3-12	3.2.S.7.3.20 Stability Data, Batch [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.7.3-13	3.2.S.7.3.21 Stability Data, Batch [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P　製剤							
3.2.P.1　製剤及び処方							
3.2.P.1-1	3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted])	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1　製剤成分							
3.2.P.2.1-1	3.2.P.2 Pharmaceutical Development (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted])	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.2.1-2	3.2.P.2.1 Components of the Drug Product (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted])	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.2.2　製剤							
3.2.P.2.2-1	3.2.P.2.2 Drug Product (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted])	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.2.3　製造工程の開発の経緯							
3.2.P.2.3-1	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted])	-	-	-	海外	-	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.2.4　容器及び施栓系							
3.2.P.2.4-1	3.2.P.2.4 Container Closure System (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted])	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.2.4-2	Attachment 3.2.P.2.4-1 Batch [redacted], 2-8°C, Upright and Inverted, 25°C /60%RH, Upright and Inverted, 40°C /75%RH, Inverted	-	-	-	海外	-	参考
3.2.P.2.4-3	Attachment 3.2.P.2.4-2 Batch [redacted], 2-8°C, Inverted, 25° C/60%RH, Inverted, 40°C/75% RH, Inverted	-	-	-	海外	-	参考
3.2.P.2.4-4	Attachment 3.2.P.2.4-3 [redacted], 2-8°C, Inverted, 25° C/60%RH, Inverted, 40°C/75% RH, Inverted	-	-	-	海外	-	参考
3.2.P.2.4-5	Attachment 3.2.P.2.4-4 [redacted], 2-8°C, Inverted, 25° C/60%RH, Inverted, 40°C/75 RH, Inverted	-	-	-	海外	-	参考
3.2.P.2.4-6	Attachment 3.2.P.2.4-5 Batch [redacted], 2-8°C, Upright, 25° C/60% RH, Upright, 40°C/75% RH, Upright	-	-	-	海外	-	参考
3.2.P.2.5　微生物学的観点からみた特徴							
3.2.P.2.5-1	3.2.P.2.5 Microbiological Attributes (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted])	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.2.6　溶解液や使用時の容器／用具との適合性							
3.2.P.2.6-1	3.2.P.2.6 Compatibility (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted])	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.3　製造							
3.2.P.3.1　製造者							
3.2.P.3.1-1	3.2.P.3.1 Manufacture(s) (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted])	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.3.2　製造処方							
3.2.P.3.2-1	3.2.P.3.2 Batch Formula (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted])	-	-	-	海外	-	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.3.3　製造工程及びプロセス・コントロール							
3.2.P.3.3-1	3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted])	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.3.4　重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.P.3.4-1	3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted])	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.3.5　プロセス・バリデーション／プロセス評価							
3.2.P.3.5-1	3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted])	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.3.5-2	Attachment 3.2.P.3.5-1 Process Validation Scheme for the Drug Product	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.4　添加剤の管理							
3.2.P.4.1　規格及び試験方法							
3.2.P.4.1-1	3.2.P.4.1 Specifications (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted])	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.4.1-2	Attachment 3.2.P.4.1-1 Excipient-residual solvent certificate	-	-	-	海外	-	参考
3.2.P.4.2　試験方法（分析方法）							
3.2.P.4.2-1	3.2.P.4.2 Analytical Procedures (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted])	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.4.3-1	3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted])	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.4.4　規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.4.4-1	3.2.P.4.4 Justification of Specifications (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted])	-	-	-	海外	-	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.4.5　ヒト又は動物起源の添加剤							
3.2.P.4.5-1	3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted])	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.4.6　新規添加剤							
3.2.P.4.6-1	3.2.P.4.6 Novel Excipients (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted])	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5　製剤の管理							
3.2.P.5.1　規格及び試験方法							
3.2.P.5.1-1	3.2.P.5.1 Specifications (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted])	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.2　試験方法（分析方法）							
3.2.P.5.2-1	3.2.P.5.2 Analytical Procedures (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted])	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.2-2	3.2.P.5.2.1 Analytical Procedures (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted]), Description – [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.2-3	3.2.P.5.2.2 Analytical Procedures (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted]), Identification, Assay, and Degradation Products – [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.2-4	3.2.P.5.2.3 Analytical Procedures (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted]), Identity by Ultraviolet Spectroscopy – [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.2-5	3.2.P.5.2.4 Analytical Procedures (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted]), [redacted] Assay – [redacted]	-	-	-	海外	-	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.2-6	3.2.P.5.2.5 Analytical Procedures (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted]), [redacted] Assay	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.2-7	3.2.P.5.2.6 Analytical Procedures (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted]), Deliverable Volume – [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.2-8	3.2.P.5.2.7 Analytical Procedures (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted]), Determination of pH	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.2-9	3.2.P.5.2.8 Analytical Procedures (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted]), Weight Loss – [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.2-10	3.2.P.5.2.9 Analytical Procedures (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted]), Microbial Enumeration and Tests for Specified Microorganisms – [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.3　試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.5.3-1	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted])	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.3-2	3.2.P.5.3.1 Validation of Analytical Procedures (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted]), Description – [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.3-3	3.2.P.5.3.2 Validation of Analytical Procedures (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted]), Identification, Assay, and Degradation Products – [redacted]	-	-	-	海外	-	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.3-4	3.2.P.5.3.3 Validation of Analytical Procedures (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted]), Identity by Ultraviolet Spectroscopy – [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.3-5	3.2.P.5.3.4 Validation of Analytical Procedures (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted]), [redacted] Assay – [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.3-6	3.2.P.5.3.5 Validation of Analytical Procedures (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted]), [redacted] Assay – [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.3-7	3.2.P.5.3.6 Validation of Analytical Procedures (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted]), Deliverable Volume – [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.3-8	3.2.P.5.3.7 Validation of Analytical Procedures (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted]), Determination of pH	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.3-9	3.2.P.5.3.8 Validation of Analytical Procedures (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted]), Weight Loss – [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.3-10	3.2.P.5.3.9 Validation of Analytical Procedures (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted]), Microbial Enumeration and Tests for Specified Microorganisms – [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.4　ロット分析							
3.2.P.5.4-1	3.2.P.5.4 Batch Analysis (Maralixibat Oral Solution)	-	-	-	海外	-	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.5　不純物の特性							
3.2.P.5.5-1	3.2.P.5.5 Characterization of Impurities (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted])	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.5-2	Attachment P.5.5-1 nitrosamine certification of propylene glycol	-	-	-	海外	-	参考
3.2.P.5.5-3	Attachment P.5.5-2 nitrosamine certification of EDTA	-	-	-	海外	-	参考
3.2.P.5.5-4	Attachment P.5.5-3 nitrosamine certification of sucralose	-	-	-	海外	-	参考
3.2.P.5.5-5	Attachment P.5.5-4 nitrosamine certification of grape flavor	-	-	-	海外	-	参考
3.2.P.5.5-6	Attachment P.5.5-5 nitrosamine certification of purified water	-	-	-	海外	-	参考
3.2.P.5.5-7	Attachment P.5.5-6 nitrosamine certification of bottle	-	-	-	海外	-	参考
3.2.P.5.5-8	Attachment P.5.5-7 nitrosamine certification of adapter	-	-	-	海外	-	参考
3.2.P.5.5-9	Attachment P.5.5-8 nitrosamine certification of closure	-	-	-	海外	-	参考
3.2.P.5.6　規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.5.6-1	3.2.P.5.6 Justification of Specification(s) (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted])	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.6-2	Attachment 3.2.P.5.6-1 Elemental Impurity Risk Assessment	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.6-3	Attachment 3.2.P.5.6-2 Residual Solvents Risk Assessment	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.6-4	EI Statement for Bottle Adaptor	-	-	-	海外	-	参考
3.2.P.5.6-5	EI Statement for Bottle	-	-	-	海外	-	参考
3.2.P.5.6-6	EI Statement for Dissolvine NA2-P	-	-	-	海外	-	参考

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.6-7	EI Statement for Drug Product Manufacturing	-	-	-	海外	-	参考
3.2.P.5.6-8	EI Statement for Foam Liner	-	-	-	海外	-	参考
3.2.P.5.6-9	EI Statement for Grape Flavor [redacted]	-	-	-	海外	-	参考
3.2.P.5.6-10	EI Statement for Propylene Glycol	-	-	-	海外	-	参考
3.2.P.5.6-11	EI Statement for Sucralose	-	-	-	海外	-	参考
3.2.P.5.6-12	EI Statement for Water	-	-	-	海外	-	参考
3.2.P.6　標準品又は標準物質							
3.2.P.6-1	3.2.P.6 Reference Standards or Materials (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted])	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.7　容器及び施栓系							
3.2.P.7-1	3.2.P.7 Container Closure System (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted])	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.7-2	Attachment 3.2.P.7-1 Bottle	-	-	-	海外	-	参考
3.2.P.7-3	Attachment 3.2.P.7-2 Adapter	-	-	-	海外	-	参考
3.2.P.7-4	Attachment 3.2.P.7-3 Closure	-	-	-	海外	-	参考
3.2.P.8　安定性							
3.2.P.8.1　安定性のまとめ及び結論							
3.2.P.8.1-1	3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusions (Maralixibat Oral Solution)	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.8.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.P.8.2-1	3.2.P.8.2 Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted])	-	-	-	海外	-	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.8.3　安定性データ							
3.2.P.8.3-1	3.2.P.8.3 Stability Data (Maralixibat Oral Solution, [redacted] mg/mL, [redacted])	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.8.3-2	3.2.P.8.3.2 Stability Data Batch [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.8.3-3	3.2.P.8.3.3 Stability Data Batch [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.8.3-4	3.2.P.8.3.4 Stability Data Batch [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.8.3-5	3.2.P.8.3.5 Stability Data Batch [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.8.3-6	3.2.P.8.3.6 Stability Data Batch [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.8.3-7	3.2.P.8.3.7 Stability Data Batch [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.8.3-8	3.2.P.8.3.8 Stability Data Batch [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.8.3-9	3.2.P.8.3.9 Stability Data	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.8.3-10	3.2.P.8.3.10 Stability Data	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.8.3-11	3.2.P.8.3.11 Stability Data	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.8.3-12	3.2.P.8.3.12 Stability Data	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.8.3-13	3.2.P.8.3.13 Stability Data Batch [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.8.3-14	3.2.P.8.3.14 Stability Data Batch [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.8.3-15	3.2.P.8.3.16 Stability Data Batch [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.8.3-16	3.2.P.8.3.17 Stability Data Batch [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.8.3-17	3.2.P.8.3.18 Stability Data Batch [redacted]	-	-	-	海外	-	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.8.3-18	3.2.P.8.3.19 Stability Data Batch [redacted]	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A　その他							
該当なし							
3.2.R　各極の要求資料							
該当なし							
3.3　参考文献							
該当なし							

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2　試験報告書							
4.2.1　薬理試験							
4.2.1.1　効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	Establishment and Characterization of the ASBT Cell Line for Use in Compound Evaluation	-	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.1-2	In Vitro Activity of SD-5613, [redacted] and [redacted] as Inhibitors of the Human Apical Sodium Co-dependent Bile Acid Transporter in a Cell-based Assay	-	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.1-3	In Vitro Mechanism of Action of SD-5613: An Inhibitor of the Human Apical Sodium Co-dependent Bile Acid Transporter	-	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.1-4	Assessment of SHP625, [redacted] and [redacted] as Inhibitors of Human ASBT-mediated Transport	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.1-5	In Vivo Efficacy of SD-5613 in a Rat Gavage Model	-	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.1-6	Evaluation of LUM001 Efficacy in a Rat Model of Cholestasis	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.1-7	Evaluation of SHP625 Efficacy in a Rat Model of Cholestasis: Comparison to, and in Combination with Ursodeoxycholic Acid	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.1-8	Evaluation of SHP625 Efficacy in a Rat Model of Cholestasis: Comparison with Obeticholic Acid	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.1-9	SD-5613: In Vivo Efficacy in Dogs	-	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.1-10	Dose Form Comparison of SD-5613 in Dogs	-	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.1-11	Comparative Effects of SD-5613, [redacted] (Solution and Powder) and [redacted] in Normal-Fed Dogs	-	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.1.1-12	Efficacy of SD-5613: Temporal Dependence of Dosing, Relative to Feeding	-	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.1-13	SD-5613 Timing and Dosing	-	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.1-14	SD-5613 [redacted], SD-5613 [redacted], [redacted], [redacted] and Cholestyramine: Inhibition of Postprandial Rise in Total Serum Bile Acids in Dogs	-	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.1-15	SD-5613: Duration of Action and Time to Onset of Activity of a Single Oral Dose on Postprandial Total Serum Bile Acids in Beagle Dogs	-	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.1-16	SD-5613: Effect on Fecal Bile Excretion in Cynomolgus Monkeys	-	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.2　副次的薬理試験							
4.2.1.2-1	In Vitro Pharmacology Study of Maralixibat Study No. [redacted]	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.2-2	Data Report for Pharmacology Services Study #: [redacted]	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.2-3	Data Report for Pharmacology Services Study #: [redacted]	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.2-4	Investigation of the Binding of Maralixibat to Cholestyramine Resin	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.3　安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	Effect of Maralixibat on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.1.3-2	Evaluation of Hemodynacis and Electrocardiograms in Conscious Dogs After Oral Administrairion of SD-5613 ([redacted])	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.3-3	Acute Hemodynamic Effects of the Intravenous Administration of SD-5613 in Anesthetized Beagle Dogs ([redacted])	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.3-4	Four Day Neurobehavioral Study of Intravenous and Orally Administered SD-5613 in the Rat ([redacted])	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.3-5	Pulmonary Function Study of SD-5613 in the Guinea Pig	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験							
該当なし							
4.2.2　薬物動態試験							
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	Matrix Substitution for Analysis of SD-5613 in Tg rasH2 Mouse Plasma	-	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.1-2	Validation of an LC-MS/MS Bioanalytical Method for the Analysis of Maralixibat (also known as SHP625 or LUM001) in Mouse Plasma	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.1-3	The Method Development and Validation of Liquid Chromatogrphic/Tandem Mass Spectrometric Assays for the Quantitation of SD-5613 in Heparinized Dog and Rat Plasma	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.1-4	Long-Term Storage Stability Addendum to the Validation Report of the Assays for the Quantitation of SD-5613 in Heparinized Dog and Rat Plasma	-	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.1-5	Report Amendmend 01 Validation of a LC-MS/MS Bioanalytical Method for the Analysis of LUM001 in Rat Plasma	-	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.1-6	The Method Development and Validation of a Liquid Chromatographic/Tandem Mass Spectrometric Assays for the Quantitation of SD-5613 in Heparinized Rabbit Plasma	-	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.2　吸収							
4.2.2.2-1	Permeability Assessment of TAK-625 Using Caco-2 Cell Line	-	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.2.2-2	Determination of the Bioavailability of SD-5613 in the Mouse	-	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.2-3	Revised Report: Determination of the Bioavailability of SD-5613 in the Mouse	-	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.2-4	Determination of Dose Proportionality and the Effect of Food in Systemic Exposure After Administration of SD-5613 to the Rat	-	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.2-5	Determination of the Absorption of SD-5613 in the Rat	-	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.2-6	Determination of the Absorption of [^{3}H]SD-5613 After Oral Administration in the Portal Vein Cannulated Rat	-	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.2-7	Tissue Distribution and Mass Balance of [^{14}C]SD-5613 Following a Single Oral Dose to Rats	-	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.2.2-8	Mass Balance of [^{3}H]SD-5613 After Oral Administration in the Rat	-	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.2-9	Absorption, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]SD-5613 Following a Four-Week Dietary Administration of SD-5613 to Rats	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.2-10	Absorption, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]SD-5613 Following a Single Intravenous or a Single Oral Administration to Rats	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.2-11	A Pharmacokinetics of SD-5613 After a Single IV Bolus Dose in the Rat	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.2-12	Determination of the Bioavailability of SD-5613 in the Rabbit	-	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.2-13	Determination of the Dose Proportionality, Food Effect and Relative Exposure of Capsule and Solution Dosage Forms After Administration of SD-5613 to the Beagle Dog	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.2-14	Determination of the Absorption of [^{3}H] SD-5613 in the Mongrel Dog	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.2-15	Determination of the Absorption of SD-5613 in the Mongrel Dog	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.2-16	Mass Balance of [3H]SD-5613 After Oral Administration in the Beagle Dog	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.2.2-17	Absorption, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]SD-5613 Following Intravenous, Single Oral, or Multiple Oral Administration to Dogs	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.3　分布							
4.2.2.3-1	Protein Binding of SD-5613 to Mouse, Rat, Guinea Pig, Rabbit, Cynomolgus Monkey, and Dog Plasma and to Human Serum Albumin and Alpha-1-Acid Glycoprotein	-	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.3-2	Erythrocyte Partitioning of SD-5613 in Rat., Dog and Human Blood	-	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.3-3	Mass Balance and Metabolism of [^{14}C]SD-5613 After a Single Oral Administration to the Mouse	-	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.3-4	Mass Balance of [^{3}H]SD-5613 After IV Bolus Dose in the Rat	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.3-5	Pharmacokinetics, Metabolism and Mass Balance of [^{3}H]SD-5613 After IV Bolus Dose in the Dog	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.3-6	Metabolism and Mass Balance of [^{14}C]SD-5613 After a Single or Multiple Oral Dose in Male and Female Tg rasH2 Mice	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.3-7	Mass Balance and Metabolism of [14C]SD-5613 After a Single Oral Administration to the Female Rabbit	-	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.3-8	Determination of Maralixibat Chloride Binding to Human Liver Microsomes Using a Rapid Equilibrium Dialysis Method	-	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.3-9	Pharmacokinetics of SD-5613 After IV Bolus Dose in the Cynomolgus Monkey	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.3-10	Pharmacokinetics of SD-5613 After a Single IV Bolus Dose in the Male Hartley Guinea Pig	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.4　代謝							
4.2.2.4-1	The In Vitro Metabolism of [^{14}C]SD-5613 by Rat, Dog, Monkey and Human Liber Microsomes	-	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.4-2	Metabolic Profile of [^{3}H]SD-5613 in Urine and Feces After Oral Administration to the Rat	-	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.4-3	Metabolic Profile of [^{3}H]SD-5613 in Urine and Feces After Oral Administration to the Beagle Dog	-	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.5　排泄							
4.2.2.5-1	Metabolism and Excretion of [^{14}C]SD-5613 in Guinea Pigs Following a Single Intravenous Administration	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
4.2.2.6-1	Determination of the Potential of LUM001 to Induce the Expression of CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 Using Human Hepatocytes	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.6-2	Determination of Time-Dependent Inhibition of CYP450 Enzyme Activity by Maralixibat Chloride	-	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.6-3	Investigation of Cytochrome P450 Inactivation by Maralixibat Chloride In Vitro Using Human Liver Microsomes	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.6-4	In vitro Interaction Studies of Maralixibat Chloride with Human BCRP and MDR1 Efflux (ABC) Transporters, and with Human MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1 and OCT2 Uptake Transporters	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.2.6-5	Assessment of LUM001 and [redacted] as Potential Inhibitors of Human P-gp, BCRP, OCT3, OATP1B1, OATP2B1, OCTN1, OCTN2, MRP2 and PEPT1-mediated Transport	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.6-6	Searle Memo Report: Evaluation of Pravastatin Plasma Concentration in a Pravastatin/SD-5613 Interaction Study in the Beagle Dog	-	～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.7　その他の薬物動態試験							
該当なし							
4.2.3　毒性試験							
4.2.3.1　単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	Acute Oral Toxicity of SD-5613 in the Rat ([redacted])	-	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.1-2	Acute Intravenous Toxicity Study of SD-5613 in the Rat ([redacted])	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.1-3	Acute Oral Capsule Toxicity Study of SD-5613 in the Dog ([redacted])	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.3.1-4	Acute Oral Toxicity Study of SD-5613 in the Dog ([redacted])	-	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.1-5	Acute Intravenous Toxicity Study of SD-5613 in the Dog ([redacted])	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.2　反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	SHP625: 28-Day Repeated Dose Oral Toxicity and Toxicokinetic Study in CByB6F1 Mice with a Preliminary 5-Day Range-finding Toxicity Study	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.2-2	SHP625: 28-Day Repeated Dose Oral Toxicity and Toxicokinetic Study in CByB6F1 Mice	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.2-3	4-Week Oral Gavage Dose Range-Finding Toxicity and Toxicokinetic Study with SHP625 in 001178-W (Wild Type) RasH2 Mice	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.2-4	Thirteen Week Study of SD-5613 Administered by Gavage to Mice ([redacted])	-	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.2-5	SD-5613: Thirteen-Week Gavage (Suspension) Study in Mice ([redacted])	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.2-6	SD-5613: Two-Week Range-Finding Dietary Study in Mice ([redacted])	-	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.3.2-7	2-Week Feasibility Study of SD-5613 Administered by Dietary Admix and Oral Gavage to Mice ([redacted])	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.3.2-8	Three Week Tolerability Study of SD-5613 Administered Orally to Tg rasH2 Mice ([redacted])	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.3.2-9	4-Week Range Finding Study of SD-5613 Given in the Diet to Transgenic Mice ([redacted])	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.2-10	SD-5613: 4-Week Range-Finding Study Administered Orally to Tg rasH2 Mice ([redacted])	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.2-11	SD-5613: Therteen-Week Dietary Study in Mice ([redacted])	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.2-12	Two Week Range-finding Oral Toxicity Study of SC-76663 in the Rat ([redacted])	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.3.2-13	Four Week Oral Toxicity Study of SD-5613 in the Rat ([redacted])	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.3.2-14	A 4-Week Once Daily Oral Gavage Toxicity Study with Maralixibat or [redacted] in Sprague Dawley Rats	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.2-15	Thirteen Week Oral Gavage Toxicity Study of SD-5613 in the Rat ([redacted])	-	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.2-16	SD-5613: Thirteen-Week Gavage (Suspension) Study in Rats ([redacted])	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.2-17	A 3-Month Study of SHP625 by Oral Gavage in Sprague Dawley Rats	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.2-18	A 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with Maralixibat in Rats with a 4 Week Recovery	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.2-19	SA-5613: Two-Week Range-Finding Dietary Study in Rats ([redacted])	-	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.3.2-20	SD-5613:Thirteen-Week Dietary Study in Rats ([redacted])	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.2-21	SD-56313: Twenty-Six Week Dietary Toxicity Study in Rats with a Four Week Reversal ([redacted])	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.2-22	Two Week Oral Capsule Toxcity Study of SC-76663 in the Dog ([redacted])	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.3.2-23	Four Week Oral Capsule Toxcity Study of SD-5613 in the Dog ([redacted])	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.2-24	Final Report to Closeout the Four Week Oral Capsule Toxicity Study of SD-5613 in the Dog ([redacted])	-	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.2-25	SD-5613: Thirteen-Week Oral Capsule Toxicity Study in the Dog ([redacted])	-	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.2-26	SD-5613: A Combination Six Month and One Year Oral Capsule Toxicity Study in the Dog with Reversals ([redacted])	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.2-27	A 2-Week Exploratory Pharmacology and Toxicity Study of SC-76663 Administered Orally by Capsule to Rhesus Monkeys.	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.3.3　遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1　In vitro試験							
4.2.3.3.1-1	Evaluation of the Mutagenic Potential of SC-76663 in the Ames Salmonella/Microsome Assay ([redacted])	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.3.3.1-2	Evaluation of Mutagenic Potential of SD-5613 in the Ames Salmonella/Micosome Assay ([redacted])	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.3.1-3	An Evaluation of the Potential of SC-76663 to Induce Chromosome Aberrations In Vitro in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells ([redacted])	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.3.3.1-4	An Evaluation of the Potential of SD-5613 to Induce Chromosome Aberrations in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells ([redacted])	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.3.2　In vivo試験							
4.2.3.3.2-1	An Evaluation of the Potential of SD-5613 to Induce Micronucleated Polychromatic Erythrocytes in the Bone Marrow of Rats (Micronucleus Test) ([redacted])	-	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.4　がん原性試験							
4.2.3.4.1　長期がん原性試験							
4.2.3.4.1-1	SD-5613: 104-Week Dietary Carcinogenicity Study in Rats	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.3.4.1-2	A 104-Week Oral Gavage Carcinogenicity Study of Maralixibat in Sprague Dawley Rats	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験							
4.2.3.4.2-1	26-Week Oral Gavage Carcinogenicity (001178-T [Hemizygous]) and Toxicokinetic (001178-W [wildtype]) Study with Maralixibat in RasH2 Mice	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.4.3　その他の試験							
該当なし							
4.2.3.5　生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1-1	A Diet Admix Study of the Effects of SD-5613 on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Male and Female Rats ([redacted])	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-1	A Dose Range-finding Study of the Effects of SD-5613 on Embryo/Fetal Development in Rats ([redacted])	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.3.5.2-2	A Diet Admix of the Effects of SD-5613 on Embryo-fetal Development in Rats ([redacted])	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.5.2-3	A Dose Range-Finding Study of the Effects of SD-5613 Administered Orally on Embryo/Fetal Development in Rabbits ([redacted])	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.3.5.2-4	A Study of the Effects of SD-5613 Administered Orally on Embryo/Fetal Development in Rabbits ([redacted])	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.5.3　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							
4.2.3.5.3-1	A Dietary Range-finding Study of the Effects of SD-5613 on Pre - and Postnatal Development, Including Material Function in Rat ([redacted])	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.3.5.3-2	An Oral (Dietary) Study of the Effects of SHP625 on Pre-and Postnatal Development, Including Maternal Function in Rats	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験							
4.2.3.5.4-1	An Oral (Gavage) Range-Finding Juvenile Toxicity Study of SHP625 in Rats	-	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.3.5.4-2	An Oral (Gavage) Juvenile Toxicity Study of Maralixibat in Sprague Dawley Rats, with a Recovery and a Toxicokinetic Phase	-	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.5.4-3	LUM001: Preliminary Toxicokinetic and Dose Finding Study and 43-day Toxicity Study via Oral Gavage with Recovery in the Juvenile Rats	-	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.6　局所刺激性試験							
4.2.3.6-1	Dermal Sensitization Study of SD-5163 in Guinea Pigs-Maximization Test ([redacted])	-	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.6-1-1	EX5055 Quality Assurance Statement	-	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.6-2	Primary Dermal Irritation Study of SD-5613 in Rabbits ([redacted])	-	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.6-3	Primary Eye Irritation Study of SD-5613 in Rabbits ([redacted])	-	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.7　その他の毒性試験							
4.2.3.7.1　抗原性試験							
該当なし							
4.2.3.7.2　免疫毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験							
該当なし							
4.2.3.7.4　依存性試験							
該当なし							
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験							
該当なし							

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験							
4.2.3.7.6-1	Bacterial Reverse Mutation Assay: [redacted]	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.7.6-2	Bacterial Reverse Mutation Assay: [redacted]	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.7.6-3	Bacterial Reverse Mutation Assay: [redacted]	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	評価
4.2.3.7.6-4	Non-GLP Bacterial Reverse Mutation Screen	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.3.7.7　その他の試験							
4.2.3.7.7-1	SD-5613: Seven day Oral Toxicity Study with Three and Seven day Reversal Periods in the Female Rat ([redacted])	-	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.3.7.7-2	Two Week Oral Gavage Time-to-onset Study of Goblet Cell Changes with SD-5613 in the Female Rat ([redacted])	-	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.3　参考文献							
該当なし							

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.2　全臨床試験一覧表									
5.2	-	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-	-
5.3　臨床試験報告書									
5.3.1　生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書									
該当なし									
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書									
該当なし									
5.3.1.3　In vitro－In vivoの関連を検討した試験報告書									
該当なし									
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5.3.1.4-1	[redacted]	Validation of a LC-MS/MS Bioanalytical Method for the Analysis of LUM001 in Human Plasma	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-2	[redacted]	Validation of a Method for the Determination of Maralixibat in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-3	[redacted]	Determination of Conjugated and Unconjugated Bile Acids in Human Serum by LC-MS	-	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-4	[redacted]	Partial Validation of Assay for Bile Acids in Human Serum by LC-MS/MS with protein precipitation	-	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-5	[redacted]	Validation for the determination of 15 bile acids and C4 in human serum by LC-MS/MS	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	-	参考	-
5.3.1.4-6	[redacted]	Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of the Total Bile Acid Concentrations in Human Feces	-	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-7	[redacted]	The Determination of Maralixibat in Human Plasma Using Liquid Chromatography with MS/MS Detection	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-8	[redacted]	Determination of Bile Acid Concentrations in Human Serum Samples from Protocol LUM001-304	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.1.4-9	[redacted]	LC-MS/MS Determination of 15 Bile Acid in Human Serum Samples Originating from Study MRX-502: "Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Maralixibat in the Treatment of Subjects with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC)–MARCH-PFIC"	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書									
該当なし									
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
該当なし									
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
該当なし									
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書									
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.1-1	NB4-02-06-002	Final Report for a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Safety, Tolerability, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Study of Ascending Single Oral Doses of SD-5613 in Healthy, Adult Subjects	-	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考	－
5.3.3.1-2	NB4-02-06-004	A Pharmacokinetic Study of Single Oral Doses of [^{14}C]SD-5613 in Healthy Male Subjects	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考	－
5.3.3.1-3	NB4-02-06-003	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Safety, Tolerability, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Study of Ascending Multiple Oral Doses of SD-5613 in Healthy Adult Subjects	-	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考	－
5.3.3.1-4	MRX-102	A Phase 1 Single-Blind, Randomized Study to Assess the Single Dose Pharmacokinetics of a To-Be-Marketed Liquid Formulation of Maralixibat at Different Dose Levels and Fasting Conditions	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Mirum Pharmaceuticals, Inc.	海外	-	参考	提出
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
該当なし									
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書									
該当なし									

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.4-1	NB4-01-06-019	Clinical Study Report for Assessment of Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Between SD-5613, Simvastatin and Lovastatin After Oral Administration of Multiple Concomitant Doses in Healthy Volunteers	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考	提出
5.3.3.4-2	NB4-02-06-020	Assessment of Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Between Multiple Concomitant Doses of SD-5613 and Atorvastatin Administered Once Daily in the Morning Versus Once Daily in the Evening in Healthy Volunteers	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考	提出
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書									
該当なし									
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書									
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
5.3.4.1-1	SHP625-101	A Randomized, Blinded, Placebo-controlled, Phase 1 Study to Assess the Relative Potency of Multiple Oral Doses of LUM001 and [redacted] in Overweight and Obese Adult Subjects as Assessed by Fecal Bile Acid Excretion	-	2015年6月～2015年12月	[redacted]	海外	-	参考	提出
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
5.3.4.2-1	NB4-02-06-014	Clinical Study Report for a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Safety, Tolerability, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Study of Ascending Multiple, Oral Doses of SD-5613 in Adolescent Subjects with Hypercholesterolemia	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考	提出
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
5.3.5.1-1	LUM001-304	ICONIC: Long-Term, Open-Label Study with a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Drug Withdrawal Period of LUM001, an Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in Patients with Alagille Syndrome	-	2014年10月～2020年5月	Mirum Pharmaceuticals, Inc.	海外	-	評価	提出
5.3.5.1-2	LUM001-301	The Evaluation of the Intestinal Bile Acid Transport (IBAT) Inhibitor LUM001 in the Reduction of Pruritus in Alagille Syndrome, A Cholestatic Liver Disease (ITCH Study)	-	2014年11月～2016年11月	[redacted]	海外	-	参考	提出

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.1-3	LUM001-302	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of LUM001, an Apical Sodium-dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Paediatric Patients with Alagille Syndrome	-	2013年9月～2015年2月	[redacted]	海外	-	参考	提出
5.3.5.1-4	MRX-502	Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Maralixibat in the Treatment of Subjects with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC)–MARCH-PFIC	-	2019年7月～2022年9月	Mirum Pharmaceuticals, Inc.	海外	-	評価	提出
5.3.5.2　非対照試験報告書									
5.3.5.2-1	LUM001-305	IMAGINE-II STUDY: A Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Durability of the Therapeutic Effect of LUM001, an Apical Sodium-dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Pediatric Subjects with Alagille Syndrome	-	2015年3月～2020年6月	Mirum Pharmaceuticals, Inc.	海外	-	参考	提出
5.3.5.2-2	LUM001-303	A Multicentre Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Durability of the Therapeutic Effect of LUM001, an Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Pediatric Subjects with Alagille Syndrome	-	2013年10月～2020年6月	Mirum Pharmaceuticals, Inc.	海外	-	参考	提出
5.3.5.2-3	MRX-800	A Long-Term Safety Study of Maralixibat, an Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Subjects Who Previously Participated in a Maralixibat Study	-	2020年1月～20[redacted]年[redacted]月データカットオフ、試験実施中	Mirum Pharmaceuticals, Inc.	海外	-	参考	提出
5.3.5.2-4	MRX-801	OPEN-LABEL, PHASE 2 STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND TOLERABILITY OF MARALIXIBAT IN THE TREATMENT OF INFANTS WITH CHOLESTATIC LIVER DISEASES INCLUDING PROGRESSIVE FAMILIAL INTRAHEPATIC CHOLESTASIS AND ALAGILLE SYNDROME	-	2021年9月～20[redacted]年[redacted]月データカットオフ、試験実施中	Mirum Pharmaceuticals, Inc.	海外	-	参考	提出

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.2-5	TAK-625-3001	An Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TAK-625 in the Treatment of Subjects with Alagille Syndrome	-	2023年1月～20[redacted]年[redacted]月 中間解析、試験実施中	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	-	評価	提出
5.3.5.2-6	LUM001-501	INDIGO STUDY: Open Label Study of the Efficacy and Long Term Safety of LUM001, an Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis	-	2014年2月～2020年5月	Mirum Pharmaceuticals, Inc.	海外	-	参考	提出
5.3.5.2-7	MRX-800	A Long-Term Safety Study of Maralixibat, an Apical Sodium Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Subjects Who Previously Participated in a Maralixibat Study	-	2020年1月～20[redacted]年[redacted]月 データカットオフ、試験実施中	Mirum Pharmaceuticals, Inc.	海外	-	参考	提出
5.3.5.2-8	MRX-801	Open-Label, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Maralixibat in the Treatment of Infants with Cholestatic Liver Diseases Including Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis and Alagille Syndrome	-	2021年9月～20[redacted]年[redacted]月 データカットオフ、試験実施中	Mirum Pharmaceuticals, Inc.	海外	-	参考	提出
5.3.5.2-9	TAK-625-3002	An Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TAK-625 in the Treatment of Subjects with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis	-	2023年1月～20[redacted]年[redacted]月 中間解析、試験実施中	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	-	評価	提出
5.3.5.2-10	MRX-503	An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Maralixibat in the Treatment of Subjects with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC)	-	2020年1月～20[redacted]年[redacted]月 データカットオフ、試験実施中	Mirum Pharmaceuticals, Inc.	海外	-	参考	提出

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書									
5.3.5.3-1	TAK-625-3001, TAK-625-3002, LUM001-304, MRX-502, MRX-801 (ALGS), MRX-801 (PFIC)	TAK-625 Analysis Results for CTD 3 integrated AE analysis 20[redacted]	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.3-2	LUM001-304, MRX-801 (ALGS), LUM001-301, LUM001-302, LUM001-303, LUM001-305, MRX-800 (ALGS), MRX-502, MRX-503, MRX-801 (PFIC), LUM001-501, MRX-800 (PFIC)	TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event 20[redacted]	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.3-3	TAK-625-3001, TAK-625-3002	TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event 3001 3002 IA1 20[redacted]	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.3-4	LUM001-301, LUM001-302, LUM001-303, LUM001-304, LUM001-305, MRX-503, MRX-801 (ALGS), MRX-801 (PFIC), MRX-800 (PFIC)	TAK-625 Analysis Results for CTD 2 Exposure Analysis 20[redacted]	-	-	-	-	-	-	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.3-5	MRX-801 (ALGS), LUM001-304, MRX-502	TAK-625 Analysis Results for CTD 4 Other analysis [redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.3-6	MRX-801 (ALGS), LUM001-304, MRX-502, MRX-503, TAK-625-3001, TAK-625-3002	TAK-625 Analysis Results for CTD 5 Other analysis [redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.3-7	TAK-625-3001, TAK-625-3002	TAK-625 Analysis Results for CTD 6 Other analysis [redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.3-8	MRX-NC-011	Exploratory Dose-Response Analysis of Maralixibat and Serum Bile Acid	-	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考	提出
5.3.5.3-9	MRX-NC-007	Development and Verification of a PBPK Model for Maralixibat Oral Dosing and Its Application to Predict the Drug-Drug Interaction Potential for Competitive and Time-Dependent Inhibition of CYP3A4 Enzyme in Adult Healthy Human Volunteers	-	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考	提出
5.3.5.3-10	TAK-625-3001, TAK-625-3002, LUM001-304, MRX-502, MRX-801 (ALGS), MRX-801 (PFIC)	TAK-625 Analysis Results for CTD 3001 3002 801PFIC IA2 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	-	-	-	-	-	-	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.4　その他の試験報告書									
5.3.5.4-1	LUM001-201	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate LUM001, an Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in Combination with Ursodeoxycholic Acid (UDCA) in Patients with Primary Biliary Cirrhosis	-	2013年8月～2015年4月	[redacted]	海外	-	参考	－
5.3.5.4-2	LUM001-401	A PILOT, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY AND EFFICACY OF LUM001, AN APICAL SODIUM-DEPENDENT BILE ACID TRANSPORTER INHIBITOR (ASBTi), IN PATIENTS WITH PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS	-	2014年4月～2016年2月	[redacted]	海外	-	参考	－
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書									
5.3.6-1	-	PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT (PBRER)	Mirum Pharmaceuticals, Inc.	2023年3月～2023年9月	-	国内/海外	社内資料	参考	-
5.3.6-2	-	PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT (PBRER)	Mirum Pharmaceuticals, Inc.	2023年9月～2024年3月	-	国内/海外	社内資料	参考	-
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1　症例一覧表									
5.3.7.1-1	LUM001-304	症例一覧表	-	2014年10月～2020年5月	Mirum Pharmaceuticals, Inc.	海外	-	評価	提出
5.3.7.1-2	MRX-502	症例一覧表	-	2019年7月～2022年9月	Mirum Pharmaceuticals, Inc.	海外	-	評価	提出
5.3.7.1-3	TAK-625-3001	症例一覧表	-	2023年1月～20[redacted]年[redacted]月中間解析、試験実施中	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	-	評価	提出
5.3.7.1-4	TAK-625-3002	症例一覧表	-	2023年1月～20[redacted]年[redacted]月中間解析、試験実施中	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	-	評価	提出

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.7.2　臨床検査値変動図									
5.3.7.2-1	TAK-625-3001	臨床検査値変動図	-	2023年1月～20[redacted]年[redacted]月中間解析、試験実施中	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	-	評価	提出
5.3.7.2-2	TAK-625-3002	臨床検査値変動図	-	2023年1月～20[redacted]年[redacted]月中間解析、試験実施中	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	-	評価	提出
5.4　参考文献									
5.4-1	-	指定難病最前線（Volume 74）アラジール症候群	今川和生、和田宏来、田川学、須磨崎亮	-	-	-	新薬と臨牀. 2018;67(12):1572-6.	参考	-
5.4-2	-	Systematic Review: The Epidemiology, Natural History, and Burden of Alagille Syndrome	Kamath BM, Baker A, Houwen R, Todorova L, Kerkar N	-	-	-	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;67(2):148-56.	参考	-
5.4-3	-	小児慢性特定疾患治療研究事業の登録データを用いた小児慢性消化器疾患の症例数に関する比較検討－アラジール症候群に着目して	須磨崎亮	-	-	-	平成22年度 分担研究報告書. 2011;177-82.	参考	-
5.4-4	-	【肝胆膵の指定難病を整理する】平成27年7月1日施行の指定難病 アラジール症候群	和田宏来、田川学、須磨崎亮	-	-	-	肝胆膵. 2016;72(4):721-6.	参考	-
5.4-5	-	【胆汁うっ滞－診療の最先端】皮膚瘙痒症の病態と内科的・外科的療法	窪田満	-	-	-	小児内科. 2011;43(6):1073-6.	参考	-
5.4-6	-	Potential of ileal bile acid transporter inhibition as a therapeutic target in Alagille syndrome and progressive familial intrahepatic cholestasis	Kamath BM, Stein P, Houwen RHJ, Verkade HJ	-	-	-	Liver Int. 2020;40:1812-22.	参考	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-7	-	Clinical features and natural history of 1154 Alagille syndrome patients: results from the international multicenter GALA study group	Vandriel SM, Liting L, She H, Wang JS, Czubkowski P, Jankowska I, et al.	-	-	-	J Hepatol. 2020;73:S554-5.	参考	-
5.4-8	-	Alagille syndrome: clinical perspectives	Saleh M, Kamath BM, Chitayat D	-	-	-	Appl Clin Genet. 2016;9:75-82.	参考	-
5.4-9	-	Alagille Syndrome	Spinner NB, Gilbert MA, Loomes KM, Krantz ID	-	-	-	GeneReviews® [Internet]. 2000 May 19 [Updated 2019 Dec 12].	参考	-
5.4-10	-	Surgical diversion of enterohepatic circulation in pediatric cholestasis	Lemoine C, Superina R	-	-	-	Semin Pediatr Surg. 2020;29(4):150946.	参考	-
5.4-11	-	【胆汁うっ滞－診療の最先端】胆汁うっ滞症に対する肝移植の問題点	笠原群生、垣内俊彦、阪本清介、福田晃也、重田孝信、中澤温子、et al.	-	-	-	小児内科. 2011;43(6):1077-81.	参考	-
5.4-12	-	【診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために】肝胆疾患　家族性肝内胆汁うっ滞症	水谷歩、中野聡、林久允	-	-	-	小児科臨床. 2020;73(5):772-6.	参考	-
5.4-13	-	Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency	van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Sokal E, Grammatikopoulos T, et al.	-	-	-	J Hepatol. 2020;73(1):84-93.	参考	-
5.4-14	-	Progressive familial intrahepatic cholestasis	Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E	-	-	-	Orphanet J Rare Dis. 2009;4:1.	参考	-
5.4-15	-	A Comprehensive Review of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC): Genetic Disorders of Hepatocanalicular Transporters	Amer S, Hajira A	-	-	-	Gastroenterology Res. 2014;7(2):39-43.	参考	-
5.4-16	-	Partial external biliary diversion for intractable pruritus and xanthomas in Alagille syndrome	Emerick KM, Whitington PF	-	-	-	Hepatology. 2002;35:1501-6.	参考	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-17	-	Biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis: improved liver morphology and bile acid profile	Kurbegov AC, Setchell KDR, Haas JE, Mierau GW, Narkewicz M, Bancroft JD, et al.	-	-	-	Gastroenterology. 2003;125:1227–34.	参考	-
5.4-18	-	Liver transplantation and the management of progressive familial intrahepatic cholestasis in children	Mehl A, Bohorquez H, Serrano, MS, Galliano G, Reichman TW	-	-	-	World J Transplant. 2016;6:278-90.	参考	-
5.4-19	-	Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies	Bull LN, Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, Czubkowski P, Dodge JL, et al.	-	-	-	Hepatol Commun. 2018;2:515–28.	参考	-
5.4-20	-	Predictors of 6-year event-free survival in Alagille syndrome patients treated with maralixibat, an ileal bile acid transporter inhibitor	Sokol RJ, Gonzales EM, Kamath BM, Baker A, Vig P, Mogul DB, et al.	-	-	-	Hepatology. 2023;78: 1698-710.	参考	-
5.4-21	-	Maralixibat for the treatment of PFIC: long-term, IBAT inhibition in an open-label, phase 2 study	Loomes KM, Squires RH, Kelly D, Rajwal S, Soufi N, Lachaux A, et al.	-	-	-	Hepatol Commun. 2022;6:2379-90.	参考	-
5.4-22	-	Alagille Syndrome: Diagnostic Challenges and Advances in Management	Ayoub MD, Kamath BM	-	-	-	Diagnostics. 2020;10(11): 907.	参考	-
5.4-23	-	Molecular Genetic Dissection and Neonatal/Infantile Intrahepatic Cholestasis Using Targeted Next-Generation Sequencing	Togawa T, Sugiura T, Ito K, Endo T, Aoyama K, Ohashi K, et al.	-	-	-	J Pediatr. 2016;171:171-7.	参考	-
5.4-24	-	Progressive familial intrahepatic cholestasis: diagnosis, management, and treatment	Gunaydin M, Bozkurter Cil AT	-	-	-	Hepat Med. 2018;10:95-104.	参考	-
5.4-25	-	小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究 平成28年度 総括・分担研究報告書	仁尾正記	-	-	-	-	参考	-
5.4-26	-	Functional Characterization of Genetic Variants in the Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter (ASBT; SLC10A2)	Ho RH, Leake BF, Urquhart BL, Gregor JC, Dawson PA, Kim RB	-	-	-	J Gastroenterol Hepatol. 2011;26(12):1740-8.	参考	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-27	-	Genetic polymorphisms in Na+-taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP) and ileal apical sodium-dependent bile acid transporter (ASBT) and ethnic comparisons of functional variants of NTCP among Asian populations	Pan W, Song IS, Shin HJ, Kim MH, Choi YL, Lim SJ, et al.	-	-	-	Xenobiotica. 2011;41(6):501-10.	参考	-
5.4-28	-	The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans	Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, Cummings BB, Alföldi J, Wang Q, et al.	-	-	-	Nature. 2020;581:434-43.	参考	-
5.4-29	-	jMorp updates in 2020: large enhancement of multi-omics data resources on the general Japanese population	Tadaka S, Hishinuma E, Komaki S, Motoike IN, Kawashima J, Saigusa D, et al.	-	-	-	Nucleic Acids Res. 2021;49:D536-44.	参考	-
5.4-30	-	A systems model for ursodeoxycholic acid metabolism in healthy and patients with primary biliary cirrhosis	Zuo P, Dobbins RL, O'Connor-Semmes RL, Young MA	-	-	-	CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2016;5(8):418–26.	参考	-
5.4-31	-	Effect of ileal bile acid transporter inhibitor GSK2330672 on pruritus in primary biliary cholangitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled, crossover, phase 2a study	Hegade VS, Kendrick SF, Dobbins RL, Miller SR, Thompson D, Richards D, et al.	-	-	-	Lancet. 2017;389(10074):1114-23.	参考	-
5.4-32	-	Outcomes of childhood cholestasis in Alagille syndrome: results of a multicenter observational study	Kamath BM, Ye W, Goodrich NP, Loomes KM, Romero R, Heubi JE, et al.	-	-	-	Hepatol Commun. 2020;4:387–98.	参考	-
5.4-33	-	Colestipol, clofibrate, and phytosterols in combined therapy of hyperlipidemia	Grundy SM, Mok HY	-	-	-	J Lab Clin Med. 1977;89(2):354-66.	参考	-
5.4-34	-	Serum concentration of 7 alpha-hydroxycholesterol as an indicator of bile acid synthesis in humans	Hahn C, Reichel C, Von Bergmann K	-	-	-	J Lipid Res. 1995;36(9):2059-66.	参考	-
5.4-35	-	Intestinal drug interactions mediated by OATPs: a systematic review of preclinical and clinical findings	Yu J, Zhou Z, Tay-Sontheimer J, Levy RH, Ragueneau-Majlessi I	-	-	-	J Pharm Sci. 2017;106(9):2312-25.	参考	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-36	-	OATP2B1 - The underrated member of the organic anion transporting polypeptide family of drug transporters?	Kinzi J, Grube M, Meyer Zu Schwabedissen HE	-	-	-	Biochem Pharmacol. 2021;188:114534.	参考	-
5.4-37	-	The influence of nonspecific microsomal binding on apparent intrinsic clearance, and its prediction from physicochemical properties	Austin RP, Barton P, Cockroft SL, Wenlock MC, Riley RJ	-	-	-	Drug Metab Dispos. 2002;30(12):1497-503.	参考	-
5.4-38	-	Time course of recovery of cytochrome p450 3A function after single doses of grapefruit juice	Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Chen G, Weemhoff JL, Jen C, et al.	-	-	-	Clin Pharmacol Ther. 2003;74(2):121-9.	参考	-
5.4-39	-	Meta-analysis of the turnover of intestinal epithelia in preclinical animal species and humans	Darwich AS, Aslam U, Ashcroft DM, Rostami-Hodjegan A	-	-	-	Drug Metab Dispos. 2014;42(12):2016-22.	参考	-
5.4-40	-	Prediction of time-dependent CYP3A4 drug-drug interactions by physiologically based pharmacokinetic modelling: impact of inactivation parameters and enzyme turnover	Rowland Yeo K, Walsky RL, Jamei M, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT	-	-	-	Eur J Pharm Sci. 2011;43(3):160-73.	参考	-
5.4-41	-	Critical impact of drug-drug interactions via intestinal CYP3A in the risk assessment of weak perpetrators using physiologically based pharmacokinetic models	Yamada M, Inoue S, Sugiyama D, Nishiya Y, Ishizuka T, Watanabe A, et al.	-	-	-	Drug Metab Dispos. 2020;48(4):288-96.	参考	-
5.4-42	-	Understanding the critical disposition pathways of statins to assess drug-drug interaction risk during drug development: it's not just about OATP1B1	Elsby R, Hilgendorf C, Fenner K	-	-	-	Clin Pharmacol Ther. 2012;92(5):584-98.	参考	-
5.4-43	-	Estimation of effective intestinal membrane permeability considering bile micelle solubilisation	Sugano K	-	-	-	Int J Pharm. 2009;368(1-2):116-22.	参考	-
5.4-44	-	Physiologically based pharmacokinetic modelling 2:predicting the tissue distribution of acids, very weak bases, neutrals and zwitterions	Rodgers T, Rowland M	-	-	-	J Pharm Sci. 2006;95(6):1238-57.	参考	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-45	-	Contribution of intestinal cytochrome P450-mediated metabolism to drug-drug inhibition and induction interactions	Galetin A, Gertz M, Houston JB	-	-	-	Drug Metab Pharmacokinet. 2010;25(1):28-47.	参考	-
5.4-46	-	Pathophysiology of pruritus associated with elevated bile acid levels in serum	Herndon JH Jr	-	-	-	Arch Intern Med. 1972;130:632-7.	参考	-
5.4-47	-	Bile acids: chemistry, physiology, and pathophysiology	Monte MJ, Marin JJ, Antelo A, Vazquez-Tato J	-	-	-	World J Gastroenterol. 2009;15:804-16.	参考	-
5.4-48	-	ItchRO Dossier: Development of the Pediatric ItchRO: A Clinical Outcome Assessment Tool for the Evaluation of Itching in Pediatric Cholestatic Liver Disease	-	-	-	-	-	参考	-
5.4-49	-	Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritus associated with intrahepatic cholestasis	Whitington PF, Whitington GL	-	-	-	Gastroenterology. 1988;95:130-6.	参考	-
5.4-50	-	Clinical features and genetic analysis of pediatric patients with Alagille syndrome presenting initially with liver function abnormalities	Liu Y, Wang H, Dong C, Feng JX, Huang ZH	-	-	-	Curr Med Sci. 2018;38(2):304-9.	参考	-
5.4-51	-	Impact of genotype, serum bile acids, and surgical biliary diversion on native liver survival in FIC1 deficiency	van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Sokal E, Grammatikopoulos T, et al.	-	-	-	Hepatol. 2021;74:892-906.	参考	-
5.4-52	-	Partial Biliary Diversion May Promote Long-Term Relief of Pruritus and Native Liver Survival in Children with Cholestatic Liver Diseases	Bjørnland K, Hukkinen M, Gatzinsky V, Arnell H, Pakarinen MP, Almaas R, et al.	-	-	-	Eur J Pediatr Surg. 2021;31:341-6.	参考	-
5.4-53	-	FDA Drug Development and Drug Interactions | Table of Substrates, Inhibitors and Inducers （更新日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）. Table 1: CYP Enzyme- and Transporter System-Based Clinical Substrates, Inhibitors, or Inducers	-	-	-	-	-	参考	-
5.4-54	-	Development of a Novel Tool to Assess the Impact of Itching in Pediatric Cholestasis	Kamath BM, Abetz-Webb L, Kennedy C, Hepburn B, Gauthier M, Johnson N, et al.	-	-	-	Patient. 2018;11:69-82.	参考	-