目次

略号一覧表 2
2.5 臨床に関する概括評価 2.5.1-1
2.5.1 製品開発の根拠 2.5.1-1
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 2.5.2-1
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 2.5.3-1
2.5.4 有効性の概括評価 2.5.4-1
2.5.5 安全性の概括評価 2.5.5-1
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 2.5.6-1
2.5.7 参考文献 2.5.7-1

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
7αC4	7α-hydroxy-4-cholesten-3-one（7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン）
AFP	α-fetoprotein（α-フェトプロテイン）
ALGS	Alagille syndrome（アラジール症候群）
ALP	alkaline phosphatase（アルカリフォスファターゼ）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
ANCOVA	analysis of covariance（共分散分析）
ARW	after randomized withdrawal
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	area under the concentration-time curve（血中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration（投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血中濃度－時間曲線下面積）
BID	twice daily（1 日 2 回）
BMI	body mass index（体格指数）
BSEP	bile salt excretion pump（胆汁酸塩排出ポンプ）
CDISC	Clinical Data Interchange Standards Consortium
CI	confidence interval（信頼区間）
CIRCLe	Comprehensive and Informative Registry system for Childhood Liver disease（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）
C_{max}	maximum observed concentration（最高血中濃度）
CSS	Clinician Scratch Scale
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
DDI	drug-drug interaction（薬物相互作用）
DNA	deoxyribonucleic acid（デオキシリボ核酸）
EEA	European Economic Area（欧州経済領域）
EFS	event-free survival（イベントフリーサバイバル）
ET	early termination（早期中止）
EU	European Union（欧州連合）
fBA	fecal bile acid（糞便中胆汁酸）
FDSC	Fixed Drug Substance Concentration
FDV	Fixed Dosing Volume
FIC1	familial intrahepatic cholestasis 1（フリッパーゼ）
FXR	farnesoid X receptor
GALA	The Global ALagille Alliance
GCP	Good Clinical Practice（医薬品の臨床試験の実施に関する基準）
GGT	gamma-glutamyl transferase（γ-グルタミルトランスフェラーゼ）
gnomAD	Genome Aggregation Database
IBAT	ileal bile acid transporter（回腸胆汁酸トランスポーター）
ID	identification
INR	international normalized ratio（国際標準比）
IR	immediate release（即放）
ItchRO	Itch Reported Outcome
ItchRO（Obs）	Itch Reported Outcome (Observer)
ItchRO（Pt）	Itch Reported Outcome (Patient)

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
ITT	intent/intention-to-treat
jMorp	Japanese Multi Omics Reference Panel
LLOQ	lower limit of quantification（定量下限）
LOCF	last observation carried forward
LS	least squares（最小二乗）
LTE	long-term extension
MITT	modified intent/intention-to-treat
MMRM	mixed effect model for repeated measures（反復測定混合効果モデル）
NAPPED	NAtural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion
nt-PFIC2	non-truncating PFIC2
OATP	organic anion transporting polypeptide
OL	open-label
PBC	primary biliary cholangitis（原発性胆汁性胆管炎）
PBPK	physiologically based pharmacokinetic（生理学的薬物速度論）
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
PEBD	partial external biliary diversion（部分的胆汁外瘻術）
PedsQL	Pediatric Quality of Life（小児 QoL 評価尺度）
PFIC	progressive familial intrahepatic cholestasis（進行性家族性肝内胆汁うっ滞症）
PSC	primary sclerosing cholangitis（原発性硬化性胆管炎）
PT	preferred term（基本語）
QD	once daily（1 日 1 回）
QOL	quality of life
QTc	corrected QT interval（補正 QC 間隔）
RWD	randomized withdrawal
sBA	serum bile acid（血清胆汁酸）
SBD	surgical biliary diversion（胆汁分流術）
SD	standard deviation（標準偏差）
SE	standard error（標準誤差）
SOC	system organ class（器官別大分類）
TAK-625	マラリキシバット塩化物（Maralixibat Chloride、旧称 SD-5613、SHP625 及び LUM001）
TEAE	treatment-emergent adverse event（治験治療下で発現した有害事象）
t-PFIC2	truncating PFIC2
UDCA	ursodeoxycholic acid（ウルソデオキシコール酸）
ULN	upper limit of normal range（基準値上限）

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請製品の概要

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、ALGS については、欧米で「ALGS の治療」として希少疾病用医薬品指定を受け、米国では「1 歳以上の ALGS 患者に伴うそう痒の治療」として Breakthrough Therapy 指定、及び「ALGS の治療」として Rare Pediatric diseases 指定を受けている。PFIC についても、欧米で「PFIC の治療」として希少疾病用医薬品指定を受け、米国では「PFIC2 の治療」として Breakthrough Therapy 指定、及び「PFIC の治療」として Rare Pediatric diseases 指定を受けている。

米国では 2021 年 9 月、欧州では 2022 年 12 月に、それぞれ 1 歳以上及び 2 ヵ月齢以上の ALGS 患者に対する胆汁うっ滞性のそう痒を適応として承認を取得している（商品名：LIVMARLI）。米国では、2023 年 3 月に適応対象が 3 ヵ月齢以上に拡大されている。

一方、PFIC については、米国では 2024 年 3 月に 5 歳以上の PFIC 患者に対する胆汁うっ滞性のそう痒を適応として承認を取得し、さらに、低年齢の患者への適応拡大として、2024 年 7 月に 1 歳以上の PFIC 患者に対する胆汁うっ滞性のそう痒を適応として承認を取得している。また、欧州では 2024 年 6 月に 3 ヵ月齢以上の患者の PFIC を適応として承認を取得している。

TAK-625 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）。

国内でも、ALGS 及び PFIC 患者における胆汁うっ滞性肝疾患に対する新規治療薬として開発を進めており、2022 年 12 月には ALGS 及び PFIC に対して希少疾病用医薬品の指定〔指定番号：（R4 薬）第 550 号、551 号〕を受けている。今般、ALGS 及び PFIC を有する日本人患者を対象とした国内第 3 相試験において期待した成績が得られたため、ALGS 及び PFIC の適応取得を目的とした TAK-625 の製造販売承認申請（以下、本申請）を行った。

2.5.1.2 目標適応疾患の臨床的・病態生理学的側面

2.5.1.2.1 アラジール症候群

2.5.1.2.1.1 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]。

診断基準としては、従来、北米では病理所見での肝内胆管の減少に加え、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 項目が揃っていれば ALGS と診断され[8]、家族歴のある場合は 1 項目のみで診断可能とされている。また、家族歴のない場合は、JAG1 あるいは NOTCH2 の遺伝子変異が診断の一助となるが、必ずしも全例で変異が同定されるわけではない[9]。現在、国内でも、海外と同様に病理所見で肝内胆管の減少に加えて、上述の 5 つの主要な症候のうち 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[10]。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）[11]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。

2.5.1.2.1.2 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 に対する胆汁うっ滞性のそう痒の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[12]、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[13]。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。

2.5.1.2.2 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

2.5.1.2.2.1 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[14]。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[15]。また、Online Mendelian Inheritance in Man®では、PFIC13 型までが報告されている[16]。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。

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[14]。

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[14]、海外では、PFIC2 の自己肝生存率は 18 歳までで 32%とされ[17]、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[14]。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[17]。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][14][18]。

[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[14]、現在はPFIC10型とされている[16]。本CTDではMYO5B遺伝子変異によるPFIC型は「PFIC6」と記載する。

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[18]。米国では、臨床所見に加えて sBA が高度に上昇しているにもかかわらず GGT が正常である場合に PFIC1 及び PFIC2 が疑われ、肝病理検査で巨細胞性変化を伴う胆汁うっ滞があれば(PFIC2 では BSEP 免疫染色陰性も重要)本疾患の可能性が高くなるが、PFIC1 と PFIC2 の鑑別には遺伝子検査が必須である[19]。国内でも同様に、臨床所見、肝病理所見、遺伝子検査等から多角的に判断されている[14]。

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）[17]。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）[11]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。

2.5.1.2.2.2 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[12]、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[14]。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[13]。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[17]。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。

2.5.1.3 TAK-625 を開発する科学的背景・根拠

2.5.1.3.1 アラジール症候群及び進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の治療の現状と問題点

ALGS 及び PFIC の詳細な病態は、いまだ十分には解明されていない。ALGS では、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症状には幅があるが、肝胆道系の異常は約 95%の患者に認められる。乳児期早期の黄疸等により ALGS と診断され、約 1/3 の患者は 1 歳を超えても胆汁うっ滞が持続し、成長障害の原因ともなり得る。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に夜間の不眠や QOL の低下をもたらす。また、有効な内科的治療は確立されておらず、肝移植を要するか死亡する患者が多く、自己肝で成人に達するのは 24%～41%程度とされる。PFIC においても、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。

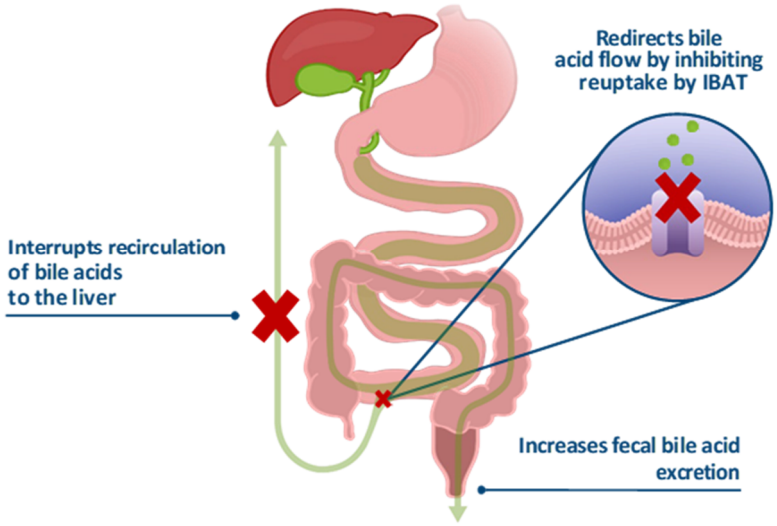
外科的治療としては、PEBD のような SBD と肝移植があり、PEBD は胆汁酸による肝臓へのダメージや痒みを軽減させるが、周術期合併症のリスクに加え、永久ストーマが必要になるなどの QOL 低下の問題もある。

以上から、ALGS 及び PFIC の治療には有効性及び安全性上の課題が残されており、それを克服する新たな治療選択肢が必要とされている。

2.5.1.3.2 TAK-625 の作用機序

TAK-625 は、回腸末端部の腸管上皮細胞の管腔表面に局在する膜貫通タンパク質である IBAT の阻害薬である。IBAT は、腸管上皮細胞の刷子縁膜における抱合型胆汁酸の取込みを媒介する。腸管腔に分泌される胆汁酸の 95%は胆のうに再循環して貯蔵され、その後十二指腸に分泌される。胆汁酸は更に他のタンパク質及びトランスポーターによって腸管上皮細胞を通して基底膜から血液中に運ばれ、門脈を経て肝臓に循環し、その後腸管に再分泌される（腸肝循環）。TAK-625 は IBAT による胆汁酸の腸内再吸収を遮断し、胆汁酸の腸肝循環を阻害することにより、fBA の排泄を増強し、sBA を低下させる（図 2.5.1.3-1）。

IBAT は、全身曝露を必要とせずに腸管腔内のみで作用して胆汁酸の再吸収を阻害する化合物によって胆汁酸輸送を薬理学的に遮断できる理想的な標的である。TAK-625 は分子量を大きくし（約 710 Da）、第四級窒素カチオンを有することにより吸収性を抑えるよう設計されている。これにより、標的への分子の局所曝露を最大限に高めるほか、不要な全身曝露を最小限に抑えることが可能となっている。



IBAT：回腸胆汁酸トランスポーター

図 2.5.1.3-1　胆汁酸の腸肝循環と IBAT 阻害による腸肝循環の遮断

腸肝循環を外科的に遮断して sBA を低下させると、胆汁うっ滞及びそれによるそう痒や成長障害、肝機能異常といった臨床症状の改善や自己肝生存率の上昇が複数の小児胆汁うっ滞性肝疾患で確認されており[17][20][21][22][23]、TAK-625 の IBAT 阻害による腸肝循環の薬理学的遮断は、外科的な腸肝循環の遮断と同様に sBA を低下させる非外科的かつ可逆的な代替選択肢になると考えられ、ALGS 及び PFIC 等の胆汁うっ滞性肝疾患のアウトカムを改善することが期待される。

2.5.1.3.3 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 の経口阻害薬であり、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[24][25]。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[26]、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。

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 海外臨床開発

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.に譲渡された（表 2.5.1.5-1 参照）。

Mirum 社は、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。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。301 試験及び 302 試験の被験者は、任意でそれぞれ 305 試験及び 303 試験に移行し、304 試験、305 試験及び 303 試験の被験者は、現在実施中の非盲検非対照継続試験である MRX-800 試験（以下、800 試験）にて TAK-625 の投与を継続している。800 試験は、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であり、先行試験ごとに用量が異なっているため、本 800 試験では移行前の試験での用量に最も近い用量を用いている。さらに、上記の海外試験ではいずれも 12 ヵ月齢以上の患者のみが対象となっていたことから、12 ヵ月齢未満の胆汁うっ滞を有する乳児（新生児を含む）を対象とした MRX-801 試験（以下、801 試験）を開始した。現在、800 試験及び 801 試験が進行中である。

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 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 12 ヵ月齢以上の ALGS 及

び PFIC 患者が対象となっていたことから、12 ヵ月齢未満の ALGS 及び PFIC 患者を対象として 801 試験が開始され、実施中である。

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。

2.5.1.4.2 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。

2.5.1.5 臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージは、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した総合機構との治験相談（[redacted]相談：受付番号 [redacted]、[redacted]）に基づき決定した。臨床データパッケージに含めた試験の一覧を表 2.5.1.5-1 に、また、ALGS 及び PFIC に対する主な臨床開発の経緯を表 2.5.1.5-2 に示した。

なお、本申請資料に用いたすべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の下に実施した。

表 2.5.1.5-1　臨床試験一覧

地域 評価／ 参考	主な試験目的	相	試験集団	試験デザイン	用量及び投与期間	試験番号 添付資料番号
海外 参考	単回投与時の安全性、薬物動態、薬力学	第 1 相	健康成人	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与	1、2.5、5、10、20、50、100、300、500 mg；単回	NB4-02-06-002 5.3.3.1-1
海外 参考	単回投与時の薬物動態（マスバランス試験）	第 1 相	健康成人	非盲検、単回投与	5 mg；単回	NB4-02-06-004 5.3.3.1-2
海外 参考	反復投与時の安全性、薬物動態、薬力学	第 1 相	健康成人	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増反復投与	0.5、1、2.5、5、10、20、60、100 mg；反復	NB4-02-06-003 5.3.3.1-3
海外 参考	食事の影響	第 1 相	健康成人	単盲検、無作為化、3 コホート	30、45、100 mg（100 mg は空腹時のみ）；単回	MRX-102 5.3.3.1-4
海外 参考	薬物相互作用（ロバスタチン、シンバスタチン）	第 1 相	健康成人	非盲検、無作為化、反復投与、2 群 4 期のクロスオーバー	5 mg ロバスタチン、シンバスタチン 20 mg；5 日間	NB4-01-06-019 5.3.3.4-1
海外 参考	薬物相互作用（アトルバスタチン）	第 1 相	健康成人	非盲検、無作為化、反復投与、2 群 4 期のクロスオーバー	5 mg アトルバスタチン 20 mg；5 日間	NB4-02-06-020 5.3.3.4-2
海外 参考	過体重及び肥満の成人における薬力学、安全性	第 1 相	過体重及び肥満男性（18 歳以上～65 歳以下）	盲検、プラセボ対照、無作為化、反復投与	10、20、50、100 mg QD、50 mg BID；7 日間	SHP625-101 5.3.4.1-1
海外 参考	高コレステロール血症患者における安全性、薬物動態、薬力学	第 2 相	青年期原発性高コレステロール血症患者	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、漸増反復投与	0.1、0.3、1、2.5、5 mg；2 週間	NB4-02-06-014 5.3.4.2-1
海外 参考	PBC 患者における有効性、薬物動態、安全性	第 2 相	成人 PBC 患者（18 歳以上 80 歳以下）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同	5、10、20 mg/day（UDCA と併用）；13 週間	LUM001-201 5.3.5.4-1
海外 参考	PSC 患者における安全性、有効性	第 2 相	成人 PSC 患者（18 歳以上 80 歳以下）	非盲検、単群、多施設共同	10 mg/day；14 週間	LUM001-401 5.3.5.4-2
海外 評価	ALGS 患者における有効性、安全性	第 2 相	小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	プラセボ対照、無作為化治験薬休薬期二重盲検、長期非盲検、多施設共同	400 µg/kg QD（長期追跡調査期は最大 400 µg/kg BID）；48 週間以上（用量漸増 6、維持投与 12＋4、長期投与 26、任意の追跡 1 期 52、任意の追跡 2 期）	LUM001-304 5.3.5.1-1
海外 参考	ALGS 患者における有効性、安全性	第 2 相	小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同	70、140、280 µg/kg QD；13 週間	LUM001-301 5.3.5.1-2
海外 参考	ALGS 患者における長期有効性、長期安全性	第 2 相	小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	LUM001-301 試験の多施設共同二重盲検継続投与試験	最大 280 µg/kg QD；96 週＋長期 124 週	LUM001-305 5.3.5.2-1

表 2.5.1.5-1　臨床試験一覧（続き）

地域 評価／ 参考	主な試験目的	相	試験集団	試験デザイン	用量及び投与期間	試験番号 添付資料番号
海外 参考	ALGS 患者における有効性、安全性	第 2 相	小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同	70、140、280 µg/kg QD；13 週間	LUM001-302 5.3.5.1-3
海外 参考	ALGS 患者における長期有効性、長期安全性	第 2 相	小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	LUM001-302 試験の多施設共同二重盲検継続投与試験	最大 280 µg/kg QD（長期追跡調査期は最大 280 µg/kg BID）；72 週間以上（用量漸増 4、用量最適化 8、維持投与 60、任意の追跡 52、任意の長期追跡）	LUM001-303 5.3.5.2-2
海外 参考	胆汁うっ滞性肝疾患患者における長期安全性	第 2 相	TAK-625 の臨床試験に過去に参加したことがある、胆汁うっ滞性肝疾患と診断された患者	TAK-625 の長期、多施設共同、非盲検	ALGS：最大 450 µg/kg QD（450 µg/kg BID） PFIC：最大 600 µg/kg BID；未定	MRX-800 5.3.5.2-3、 5.3.5.2-7
海外 参考	ALGS 及び PFIC 乳児（新生児を含む）患者における安全性、有効性	第 2 相	ALGS 又は PFIC 患者（12 ヵ月齢未満、体重 2.5 kg 以上）	非盲検、多施設共同	ALGS：最大 400 µg/kg QD PFIC：最大 600 µg/kg BID；13 週間以上（用量漸増 6、維持投与 7、長期投与）	MRX-801 5.3.5.2-4、 5.3.5.2-8
国内 評価	日本人 ALGS 患者における有効性、安全性	第 3 相	ALGS 患者（1 ヵ月齢以上、体重 3.0 kg 以上）	非盲検、非対照、多施設共同	最大 400 µg/kg QD；48 週間以上（用量漸増 2、維持投与 46、追跡）	TAK-625-3001 5.3.5.2-5
海外 参考	PFIC 患者における長期有効性、長期安全性	第 2 相	小児 PFIC 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	非盲検、多施設共同	140、280 µg/kg QD（追跡調査期は最大 280 µg/kg BID）；72 週間以上（用量漸増 4、維持投与 4＋5、長期投与 59、任意の追跡）	LUM001-501 5.3.5.2-6
国内 評価	日本人 PFIC 患者における有効性、安全性	第 3 相	PFIC 患者（1 ヵ月齢以上、体重 3.0 kg 以上）	非盲検、非対照、多施設共同	最大 600 µg/kg BID；48 週間以上（用量漸増 4、維持投与 44、追跡）	TAK-625-3002 5.3.5.2-9
海外 評価	PFIC 患者における有効性、安全性	第 3 相	小児 PFIC 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳未満）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同	600 µg/kg BID；26 週間（用量漸増 4～6、維持投与 20～22）	MRX-502 5.3.5.1-4
海外 参考	PFIC 患者における長期有効性、長期安全性	第 3 相	MRX-502 試験を完了した小児 PFIC 患者	MRX-502 試験の多施設共同非盲検継続投与試験	600 µg/kg BID；用量漸増 4～6 週間、維持投与	MRX-503 5.3.5.2-10

ALGS：アラジール症候群、BID：1 日 2 回、PBC：原発性胆汁性胆管炎、PFIC：進行性家族性肝内胆汁うっ滞症、PSC：原発性硬化性胆管炎、QD：1 日 1 回、UDCA：ウルソデオキシコール酸

表 2.5.1.5-2　ALGS 及び PFIC に対する主な臨床開発の経緯

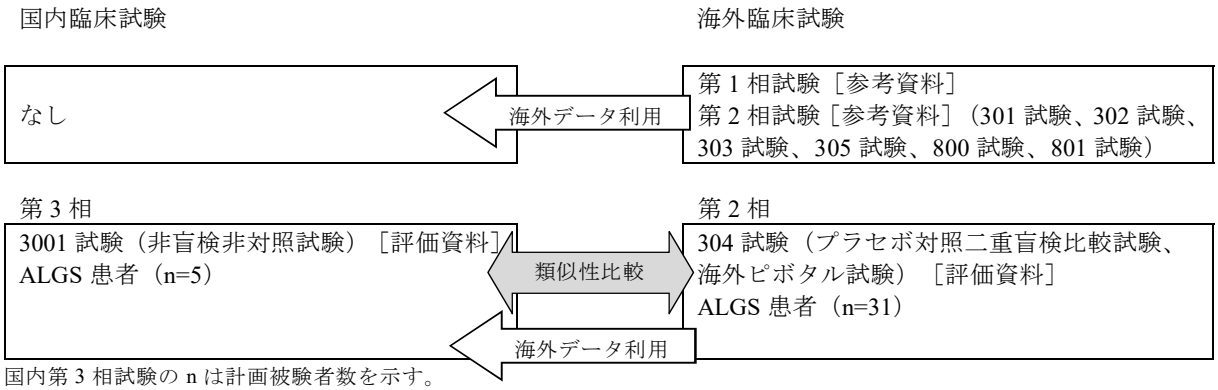
治験相談又は臨床試験	資料区分	実施時期
[redacted]相談（ALGS、PFIC）	－	20[redacted]年[redacted]月
希少疾病用医薬品指定（ALGS、PFIC）	－	2022 年 12 月
アラジール症候群（ALGS）		
国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3001 試験）	評価	2023 月 1 月～(2024 年 6 月時点で継続中)
海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-304 試験）	評価	2014 年 10 月～2020 年 5 月
海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-301 試験）	参考	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
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)

ALGS：アラジール症候群、PFIC：進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

2.5.1.5.1 アラジール症候群

本申請の ALGS に関する臨床データパッケージの構成を図 2.5.1.5-1 に示した。

本申請（ALGS）では、日本人 ALGS 患者を対象とした国内第 3 相非盲検非対照試験（3001 試験）に加え、海外で実施した第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（304 試験）の計 2 試験を評価資料として用いた。



国内第 3 相試験の n は計画被験者数を示す。

図 2.5.1.5-1 臨床データパッケージの構成（アラジール症候群）

TAK-625-3001 試験（国内第 3 相非盲検非対照試験）［評価資料］

本試験は、日本人 ALGS 患者を対象とした非盲検非対照試験であり、海外ピボタル試験である 304 試験と試験成績を比較し、日本人 ALGS 患者における TAK-625 の有効性及び安全性を評価した。

なお、本試験と 304 試験の成績の「類似性」については、以下の基準を設定し、これに基づき判断した。

＜類似性の基準＞

主要評価項目である「sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量」について、以下の 2 つの基準をいずれも満たした場合は、両試験の有効性が同様であると判断する。また、補足的解析の観点から、modified intent-to-treat（MITT）Set について同様の検討を行う（MITT Set：治験薬を 18 週間投与され、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）。

(1) Intent-to-treat（ITT）Set において、両試験の TAK-625 群の「sBA の Week 18 から Week 22 の変化量」の点推定値に大きな差がなく、両試験の 95%信頼区間が概ね重なっている。

(2) ITT Set において、3001 試験の「sBA の Week 18 から Week 22 の変化量」の点推定値が、304 試験のプラセボ群の点推定値よりも小さい。

さらに、重要な副次評価項目について、以下の 2 つの基準で上記と同様の検討を行うとともに、3001 試験の個々の症例のデータについても評価し、TAK-625 の臨床的意義も踏まえ、複数の観点から有効性成績を総合的に評価する。

・ITT Set において、次の各項目の「ベースラインから Week 18 までの変化量（上記（1）のみを実施する。すなわち両試験の ITT Set の全例について比較を行い、点推定値及び 95%信頼区間に関する考察を行う。）」：sBA、ItchRO（Obs）週平均重症度スコア、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコア

・ITT Set において、次の項目の「Week 18 から Week 22 までの変化量」：ItchRO（Obs）週平均重症度スコア、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコア

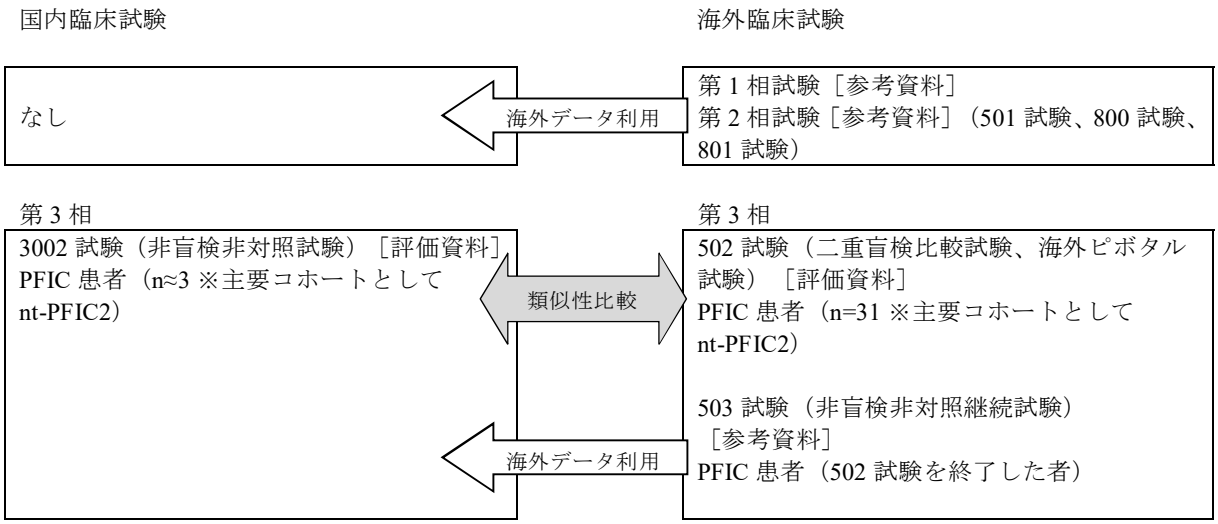
LUM001-304 試験（海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験）［評価資料］

本試験は、TAK-625 の有効性及び安全性を検討したプラセボ対照二重盲検試験である。本試験では、主要評価項目である 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 Week 18 から Week 22 までの sBA の変化量について TAK-625 群のプラセボ群に対する優越性が検証され、かつ Week 48 までの有効性及び安全性について良好な結果が得られており、日本人に対する TAK-625 の有効性及び安全性を補強した。

2.5.1.5.2 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

本申請の PFIC に関する臨床データパッケージの構成を図 2.5.1.5-2 に示した。

本申請（PFIC）では、日本人 ALGS 患者を対象とした国内第 3 相非盲検非対照試験（3002 試験）に加え、海外で実施した第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験（502 試験）の計 2 試験を評価資料として用いた。



国内第 3 相試験の n は計画被験者数を示す。

図 2.5.1.5-2 臨床データパッケージの構成（進行性家族性肝内胆汁うっ滞症）

TAK-625-3002 試験（国内第 3 相非盲検非対照試験）［評価資料］

本試験は、日本人 PFIC 患者を対象とした非盲検非対照試験であり、海外ピボタル試験である 502 試験と試験成績を比較し、総合的に日本人 PFIC 患者における TAK-625 の有効性及び安全性を評価した。

なお、本試験と 502 試験の成績の「類似性」については、以下の基準を設定し、これに基づき判断した。

＜類似性の基準＞

主要評価項目である「主要コホート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」について以下の基準をいずれも満たした場合は、両試験の有効性が同様であると判断する。

(1) 両試験の TAK-625 群の「主要コホート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」の点推定値に大きな差がなく、両試験の 95%信頼区間が概ね重なっている（3002 試験における評価可能例数が 2 例以上の場合）。

(2) 3002 試験の「主要コホート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」の点推定値が、502 試験のプラセボ群の点推定値よりも小さい。

しかしながら、3002 試験の主要コホートの計画被験者数は 1～3 例前後であることから、有効性評価の解釈には限界がある。そこで、「追加コホート」及び「主要コホートと追加コホートを併合したコホート」等についても同様の検討を行い、本剤の臨床的意義も踏まえ、複数の観点から有効性成績を総合的に評価する。さらに、上記基準に加え、3002 試験の個々の症例のデータも踏まえて総合的に評価する。

MRX-502 試験（海外第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験）［評価資料］

本試験は、TAK-625 の有効性及び安全性を検討したプラセボ対照二重盲検試験である。本試験では、主要コホート（nt-PFIC2 患者）におけるベースラインと、Week 15～26 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について TAK-625 群のプラセボ群に対する優越性が検証され、かつ Week 48 までの有効性及び安全性について良好な結果が得られており、日本人に対する TAK-625 の有効性及び安全性を補強した。

2.5.1.5.3 海外臨床試験データを評価資料として比較することの妥当性

TAK-625 の海外臨床試験データを評価資料として、国内臨床試験データと比較することの妥当性に関して、内因性及び外因性民族的要因の影響の観点から、民族差の影響並びに国内外の診断及び治療方針の相違について検討した。

2.5.1.5.3.1 民族差の影響

前述のとおり、ALGS 及び PFIC は国内外ともに希少な疾患である。ALGS における胆汁うっ滞の成因は、肝内胆管の減少によるものと考えられており、国内外ともに病理検査で肝内胆管の減少を認めることが診断基準にも含まれている。また、臨床経過についても国内外いずれも乳児期から胆汁うっ滞を認めることが多く、1 歳を超えても胆汁うっ滞が持続する患者では、いずれ肝硬変へ進行していくことが知られている[1]。ALGS の原因遺伝子としては JAG1 と NOTCH2 が知られているが、その割合は、米国及び日本のいずれも、JAG1 が大半を占め、NOTCH2 は少数と報告されている[27][28]。

PFIC については、PFIC1～5 型に加えてその他の型（MYO5B）が報告されており[15]、また、Online Mendelian Inheritance in Man®では、PFIC13 型までが報告されている[16]が、国内外ともに 1 型及び 2 型が多くを占める[14][29]。PFIC における胆汁うっ滞の成因は、分類毎

の遺伝子変異によって異なるが、民族間での差は報告されていない。臨床経過についても国内と海外で明らかな差は認められず、いずれも乳児期から胆汁うっ滞や難治性のそう痒を認める。国内の肝移植例と自己肝生存例の割合[30]も、海外と大きな相違はみられない。

さらに、TAK-625 の標的受容体である IBAT における遺伝子配列や発現制御に民族差（アジア人 vs. 非アジア人）はなく[31][32]、また、Genome Aggregation Database（gnomAD）[33]から非フィンランド欧州人、Japanese Multi Omics Reference Panel（jMorp）[34]から日本人における IBAT 上のゲノム DNA 変異のアレル頻度を抽出して調査したところ、アレル頻度に大きな民族差は認められなかった。よって、日本人、他のアジア人、非アジア人で IBAT の機能及び発現が類似していることが示唆されており、TAK-625 の薬理作用は人種にかかわらず同様であると考えられる。

2.5.1.5.3.2 診断及び治療方針

現在、ALGS 及び PFIC の診断方法（2.5.1.2 参照）は、いずれの疾患も国内外で同様である。臨床現場では、ALGS、PFIC ともに、乳児期早期の黄疸が ALGS の診断の契機となる患者が多い。ALGS の診断基準としては、国内外ともに、病理所見の肝内胆管の減少に加え、胆汁うっ滞等の 5 つの主要な症候のうち 3 項目が揃っていれば ALGS と診断し、遺伝子検査又は家族歴を診断の一助とする。PFIC については、明確な診断基準は国内外のいずれにも存在しないが、国内外ともに肝臓超音波検査や胆道造影、肝生検、遺伝子検査等に基づき、臨床所見、肝病理所見から総合的に判断される。

治療方針にも国内外で大きな違いはない。欧米では従来、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きたが、いずれも適応外使用であり、十分な効果は確認されていない[6]。国内でも欧米と同様、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]。内科的治療でそう痒や成長障害が改善されない場合は国内外ともに外科的治療が検討される。外科的治療としては、PEBD のような SBD や肝移植が行われ、肝硬変まで進行した場合には肝移植が適応となる。なお、前述のとおり、内科的治療としては、TAK-625 が既に米国では 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。TAK-625 と同じ IBAT 阻害剤の odevixibat も欧米で承認されている（欧州では PFIC のみ承認）。

2.5.1.5.3.3 まとめ

TAK-625 の作用機序、標的受容体である IBAT の遺伝子配列及び発現、並びに ALGS 及び PFIC の病態及び原因遺伝子等の疾患背景に民族差はないと考えられる。また、TAK-625 はほぼ吸収されず、これまでの臨床試験における血中濃度は多くが定量下限未満、若しくは非常に低く、バイオアベイラビリティは非常に低いと考えられ、TAK-625 の薬物動態に民族差はないと考えられる。よって、TAK-625 は内因性民族的要因の影響を受けることは考えにくく、また、診断及び治療方針に国内外で大きな違いはないことから、外因性民族的要因の影響を受けることはないと考える。さらに、臨床試験成績から、日本人と外国人で TAK-625 の有効

性、安全性及び薬物動態に大きな違いがみられなかったことから、TAK-625 に関する海外臨床試験データを評価資料として利用することは可能と判断した。

2.5.1.6 規制当局との相談内容

以下に治験相談の概略を記載する。

2.5.1.6.1 [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。

2.5.1.6.2 [redacted]相談[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号：[redacted]）

[redacted]との助言を得た。

2.5.1.6.3 [redacted]相談[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号：[redacted]、[redacted]）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号：[redacted]）

[redacted]との助言を得た。

2.5.1.7 参考文献

[1] 今川和生、和田宏来、田川学、須磨崎亮．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] 須磨崎亮．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、須磨崎亮．【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] Saleh M, Kamath BM, Chitayat D. Alagille syndrome: clinical perspectives. Appl Clin Genet. 2016;9:75-82.

[9] Spinner NB, Gilbert MA, Loomes KM, Krantz ID. Alagille Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington, Seattle; 1993-2021. 2000 May 19 [Updated 2019 Dec 12].

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

[11] 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）

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

[13] 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.

[14] 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.

[15] 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）

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

[17] 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.

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

[19] Amer S, Hajira A. A Comprehensive Review of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC): Genetic Disorders of Hepatocanalicular Transporters. Gastroenterology Res. 2014;7(2):39-43.

[20] Emerick KM, Whitington PF. Partial external biliary diversion for intractable pruritus and xanthomas in Alagille syndrome. Hepatology. 2002;35:1501-6.

[21] Kurbegov AC, Setchell KDR, Haas JE, Mierau GW, Narkewicz M, Bancroft JD, et al. Biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis: improved liver morphology and bile acid profile. Gastroenterology. 2003;125:1227-34.

[22] Mehl A, Bohorquez H, Serrano, MS, Galliano G, Reichman TW. Liver transplantation and the management of progressive familial intrahepatic cholestasis in children. World J Transplant. 2016;6:278-90.

[23] Bull LN, Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, Czubkowski P, Dodge JL, et al. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. Hepatol Commun. 2018;2:515-28.

[24] 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.

[25] 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）

[26] 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.

[27] Ayoub MD, Kamath BM. Alagille Syndrome: Diagnostic Challenges and Advances in Management. Diagnostics. 2020;10(11): 907.

[28] Togawa T, Sugiura T, Ito K, Endo T, Aoyama K, Ohashi K, et al. Molecular Genetic Dissection and Neonatal/Infantile Intrahepatic Cholestasis Using Targeted Next-Generation Sequencing. J Pediatr. 2016;171:171-7.

[29] Gunaydin M, Bozkurter Cil AT. Progressive familial intrahepatic cholestasis: diagnosis, management, and treatment. Hepat Med. 2018;10:95-104.

[30] 仁尾正記. 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. 2017.

[31] Ho RH, Leake BF, Urquhart BL, Gregor JC, Dawson PA, Kim RB. Functional Characterization of Genetic Variants in the Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter (ASBT; SLC10A2). J Gastroenterol Hepatol. 2011;26(12):1740-8.

[32] Pan W, Song IS, Shin HJ, Kim MH, Choi YL, Lim SJ, et al. 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. Xenobiotica. 2011;41(6):501-10.

[33] Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, Cummings BB, Alföldi J, Wang Q, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. Nature. 2020;581:434-43.

[34] Tadaka S, Hishinuma E, Komaki S, Motoike IN, Kawashima J, Saigusa D, et al. jMorp updates in 2020: large enhancement of multi-omics data resources on the general Japanese population. Nucleic Acids Res. 2021;49:D536-44.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

TAK-625 の経口固形製剤（様々な含量のカプセル剤及び錠剤）を開発し、ヒト初回投与試験並びに高コレステロール血症、原発性胆汁性胆管炎及び原発性硬化性胆管炎を含む成人を対象とした臨床試験を実施した。

その後、胆汁うっ滞性肝疾患の小児適応の開発にあたり、幅広い年齢及び体格の患者に合わせて用量を調節できるように、体重換算による投与が選択され、TAK-625 の液剤（経口液剤）を開発した。小児を対象とした初期の臨床試験では、様々な TAK-625 濃度（0.14～50 mg/mL）の Fixed Dosing Volume（FDV）製剤を使用した。その後、後期の臨床試験では初期の臨床試験で使用した FDV 製剤と類似した組成で、投与液剤の濃度を固定し投与容量を調節する Fixed Drug Substance Concentration（FDSC）製剤を使用した。なお、FDSC 製剤は治験段階で添加剤の配合率がわずかに変更されたが、本剤の特性にほとんど影響を与えないと考えられ、添加剤配合率変更後の 10 mg/mL 製剤を市販予定製剤とした。

各臨床試験で使用した TAK-625 製剤（カプセル剤、錠剤及び経口液剤）の概要を 3.2.P.2.2 に示す。成人患者を対象とした臨床試験で使用された固形製剤〔即放（IR）錠〕は非常に速やかな溶解を示した。TAK-625 の溶解性が高いことを考慮すると、経口液剤の腸内における生物薬剤学的特性は、IR 錠と同様と考えられる。

また、健康成人を対象に FDSC 製剤である 10 mg/mL 製剤及び 20 mg/mL 製剤を用いた試験〔MRX-102 試験（以下、102 試験）〕から得られたデータ及びこれまでに実施したアラジール症候群（ALGS）及び進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験から得られたデータによると、FDV 製剤及び FDSC 製剤を投与したときの全身吸収はごくわずかであることが示されており、これは経口固形製剤を用いたすべての試験で過去に得られた結果と一致している。

TAK-625 の消化管からの吸収はわずかであり、経口投与後の血漿中薬物濃度は非常に低いことから、臨床的に意味のある用量を投与したときの TAK-625 の血漿中薬物動態を評価することは困難であった。TAK-625 の血漿中濃度が極めて低いことから、ヒトでの TAK-625 の絶対的バイオアベイラビリティは検討していないが、1%未満と推定される（2.7.2.3.1.1）。同様の理由から、製剤間の生物学的同等性／バイオアベイラビリティ比較試験は実施していない。

TAK-625 の薬物動態パラメータを市販予定用量を超える用量を投与した第 1 相試験で検討した。102 試験では、FDSC 製剤である 10 mg/mL 製剤及び 20 mg/mL 製剤を投与したときの食事の影響を評価した（2.7.1.2.1）。統計解析の結果、TAK-625 30 及び 45 mg を食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%低値であった。血漿中薬物濃度は TAK-625 の作用に関連しないことから、これらの差は臨床的に意味があるものではないと考えられた。胆汁うっ滞性肝疾患患者を対象に市販予定用量を投与した試験では、C_{max} に到達することが予測される時点で採取した血液検体を用いた少数回採血法での薬物濃度評価を実施したところ、TAK-625 の血漿中薬物濃度は非常に低い又は LLOQ 未満であった。薬物動態に関する結果の詳細は 2.7.2 に記載した。

2.5.2.1 参考文献

該当なし

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 序文

本項では、ヒト生体試料を用いた in vitro 試験及びヒトを対象とした臨床試験に基づき、TAK-625 の臨床薬理特性を示した。これらの試験から得られた TAK-625 の薬物動態及び薬力学の評価に基づく、用量－反応解析並びにチトクローム P450（CYP）3A4 を介した薬物相互作用（DDI）の可能性を検討するための生理学的薬物速度論（PBPK）解析の結果は 2.7.2 に要約する。

TAK-625 の薬物動態特性を評価するため、in vitro 試験により血漿中タンパク結合、ヒト肝ミクロソームでのタンパク結合及び代謝並びに DDI（CYP 阻害及び誘導、薬物トランスポーター基質及び阻害）の可能性を評価した。

TAK-625 の臨床薬理試験の内訳は、海外健康成人を対象に単回及び反復投与時の忍容性、薬物動態及び薬力学を検討した 4 試験、海外アラジール症候群（ALGS）及び進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）患者を対象に有効性及び安全性を検討した 9 試験（ALGS 及び PFIC を有する 12 ヵ月齢未満の乳児患者を対象とした臨床試験 1 試験を含む）、国内 ALGS 及び PFIC 患者（1 ヵ月齢以上）を対象に有効性及び安全性を検討した 2 試験、海外高コレステロール血症及び原発性硬化性胆管炎（PSC）の患者を含むその他の集団を対象とした 4 試験、及び臨床における DDI を検討した 2 試験である。ALGS 及び PFIC 患者を対象に市販予定用量を投与した試験では、血漿中 TAK-625 薬物濃度は、TAK-625 を経口投与後 C_{max} に到達することが予測される時点の前後のみで評価した。その結果、市販予定用量を投与したときの血漿中 TAK-625 濃度は非常に低く、TAK-625 の吸収はごくわずかであった。したがって、患者における TAK-625 の薬物動態パラメータを算出することはできず、母集団薬物動態解析も実施不可能であった。

また、ALGS 患者を対象とした複数の海外臨床試験結果に基づく血清胆汁酸（sBA）低下に対する TAK-625 の用量反応関係を検討するための解析及び CYP3A4 の in vivo 阻害の可能性を評価し、DDI のリスクを予測するための PBPK 解析を実施した。

2.5.3.2 薬物動態

TAK-625 は、消化管からの吸収を最小限にすることで、薬物の全身曝露を最小限に抑え、DDI 及び全身毒性を制限する化学的特性を有するよう設計された。大きい分子量（710 Da）及び正に荷電した第四級アミノ基が負に荷電した腸管上皮細胞膜の表面と相互作用することにより、吸収を妨げることができる。

2.5.3.2.1 吸収及び全身曝露量

TAK-625 を長期経口投与したときの血漿中 TAK-625 濃度から TAK-625 の吸収がごくわずかであることが示された。20 mg 以下の用量での反復投与において、血漿中 TAK-625 濃度はほとんどの評価時点で定量下限（LLOQ）未満であった（LLOQ：0.25 ng/mL）。

成人、青年、小児及び乳児の年齢範囲全体で TAK-625 の薬物動態（血漿中濃度）は同程度であった〔2.7.2.3.1.5（1）、（2）〕。血漿中 TAK-625 濃度は、多くが LLOQ 未満であった。

以上の結果は、TAK-625 の非臨床試験で認められた低い絶対的バイオアベイラビリティ（1%未満）と一致しており、TAK-625 のヒトでの吸収はごくわずかであるという結論を裏付けているものと考えられる。

胆汁うっ滞性肝疾患患者を対象とした試験では、少数回採血による血漿中 TAK-625 濃度評価が行われた。TAK-625 濃度はほとんどが LLOQ 未満であり、定量可能であった場合でもほとんどの血漿中濃度が LLOQ をわずかに上回る程度であったことから、これらの患者に対して治療域の用量で TAK-625 を投与したときの吸収がごくわずかであることが確認された。

詳細は 2.7.2.3.1.1 を参照。

2.5.3.2.2 分布、代謝及び排泄

ヒト血漿タンパク結合率は 90.2%～91.2%であり、ヒト血清アルブミン及び α1-酸性糖タンパク質に対する結合率は、それぞれ 97.8%～98.5%及び 96.2%～99.3%である。血漿タンパク結合率は濃度に依存しなかった。

NB4-02-06-004 試験（以下、004 試験）において、健康成人 8 例に[^{14}C]TAK-625 5 mg を溶液として経口投与した。放射能の総回収率は 72.532%であった。放射能の大部分が糞便中に回収され、全血、血漿又は尿中での回収率は、いずれもそれぞれ 1%未満であった。糞便中に 3 種類の代謝物（M1、M3 及び M4）が検出されたが、これらが糞便中総放射能に占める割合は 3%未満であったことから、消化管内で TAK-625 は非常に安定であり、ほとんど代謝されないことが示された。残りの糞便中放射能（94%超）は TAK-625 の未変化体によるものであった。したがって、主な排泄経路は未変化体としての糞便中排泄であることが示された。

本試験において放射能回収率（72.532%）が比較的低かった理由は試験データから直接明らかになっていないが、試験中に排泄物が一部失われたことが理由である可能性が最も高い。

2.5.3.2.3 内因性要因の影響

2.5.3.2.3.1 疾患の影響

海外臨床試験において、成人胆汁うっ滞性肝疾患患者〔LUM001-201 試験（以下、201 試験）、LUM001-401 試験（以下、401 試験）など〕、青年期高コレステロール血症患者〔NB4-02-06-014 試験（以下、014 試験）〕、小児胆汁うっ滞性肝疾患患者〔LUM001-301 試験（以下、301 試験）、LUM001-302 試験（以下、302 試験）、LUM001-303 試験（以下、303 試験）、LUM001-304 試験（以下、304 試験）、LUM001-305 試験（以下、305 試験）、LUM001-501 試験（以下、501 試験）、MRX-502 試験（以下、502 試験）及び MRX-503 試験（以下、503 試験）〕及び乳児胆汁うっ滞性肝疾患患者〔MRX-801 試験（以下、801 試験）〕で、TAK-625 濃度に関するデータが得られている。また、日本人胆汁うっ滞性肝疾患患者〔TAK-625-3001 試験（以下、3001 試験）及び TAK-625-3002 試験（以下、3002 試験）〕でも TAK-625 濃度に関するデータが得られている。これらの患者で認められた TAK-625 の薬物動態は、健康成人での薬物動態と同様であり、血漿中 TAK-625 濃度は非常に低かった。

2.5.3.2.3.2 年齢及び体重の影響

海外臨床試験において、014 試験で対象とした 10～17 歳の小児及び青年期原発性高コレステロール血症患者から TAK-625 の濃度及び曝露量データが得られており、301、302、303、

304、305、501、502 及び 503 試験で対象とした 1～17 歳の小児患者並びに 801 試験で対象とした 12 ヵ月齢未満の乳児患者からも血漿中薬物濃度が得られている。2.5.3.2.3.1 に記載したように、青年、小児及び乳児患者の TAK-625 の曝露量も低く、定量可能であった濃度データに基づくと、成人患者と同様であり、血漿中 TAK-625 濃度は、多くが LLOQ（0.25 ng/mL）未満であった。日本人小児患者（3001 及び 3002 試験 [redacted]乳児を含む）での血漿中 TAK-625 濃度も低かった。

801 試験において、12 ヵ月齢未満の乳児 ALGS 患者に TAK-625 400 µg/kg を 1 日 1 回（QD）投与したところ、朝の TAK-625 投与前及び投与後 2.5 時間の血漿中 TAK-625 濃度は、ほとんどが LLOQ（0.25 ng/mL）未満であり、LLOQ 未満のデータを 0 として算出した場合、投与後 2.5 時間の TAK-625 濃度の平均値（SD）は 0.54（0.62）ng/mL（範囲：0～2.27 ng/mL）であった。同様に、乳児 PFIC 患者に TAK-625 600 µg/kg を 1 日 2 回（BID）投与したところ、投与後 2.5 時間での血漿中 TAK-625 濃度の平均値（SD）は 0.5633（1.24801）ng/mL（範囲：0～5.780 ng/mL）であった。以上の結果、乳児においても TAK-625 の吸収がごくわずかであることが示された。

以上より、成人、青年、小児及び乳児患者の年齢範囲全体で TAK-625 の薬物動態（曝露量）は同程度であり、血漿中 TAK-625 濃度はほとんど検出されなかった。

また、過体重及び肥満の被験者（体重 63.5 kg 超、平均体重 91 kg）に 10～100 mg の TAK-625 を反復投与したとき、ベースラインと比較して Day 7 の糞便中胆汁酸（fBA）排泄量は増加したが、sBA にベースラインからの顕著な変化は認められなかった〔SHP625-101 試験（以下、101 試験）〕。これらの結果はいずれも、他の第 1 相試験及びこれまでに実施された第 2 相試験の結果と一致していた。

2.5.3.2.3.3 性別及び人種の影響

ALGS 患者を対象とした海外臨床試験で評価された TAK-625 の血漿中濃度を男女別で要約した結果、男女間で TAK-625 の血漿中濃度に顕著な差は認められなかった。

ALGS 患者を対象とした海外臨床試験で評価された TAK-625 の血漿中濃度を人種が報告された被験者を対象に人種別に要約した結果、人種間で TAK-625 の血漿中濃度に顕著な差は認められなかった。また、日本人 ALGS 及び PFIC 患者での血漿中 TAK-625 濃度も低く、TAK-625 経口投与後の曝露量に、外国人被験者との大きな差はないと考えられた。

2.5.3.2.3.4 腎機能障害及び肝機能障害を含めた特別な集団

高コレステロール血症患者を対象とした試験で、65 歳を超える被験者に TAK-625 を投与したときの忍容性は概ね良好であった。腎機能障害を有する被験者を対象とした TAK-625 の臨床試験は実施していない。TAK-625 は腎排泄の寄与が非常に少ない〔尿中排泄は投与放射能の 1%未満（004 試験）〕ことから、腎機能障害を有する患者では血漿中曝露量の増加のリスクは非常に低いと考えられる。胆汁うっ滞性肝疾患を対象とした開発の過程で様々な程度の肝機能障害を有する被験者が TAK-625 の臨床試験に組み入れられたが、肝機能障害による血漿中薬物濃度への影響は示唆されなかった。なお、臨床試験には末期肝不全及び肝硬変の被験者を組み入れなかった。妊婦又は授乳婦を対象とした TAK-625 の試験は実施していない。

2.5.3.2.4 外因性要因の影響

2.5.3.2.4.1 食事の影響

TAK-625 30 又は 45 mg を食後（高脂肪食）に単回経口投与したとき（MRX-102 試験）の AUC_{last} 及び C_{max} は、空腹時に投与したときに比べてそれぞれ 69.3%～85.8%及び 64.8%～73.2%低く、TAK-625 の AUC_{last} 及び C_{max} に対する食事の影響は否定できない。一方、血漿中薬物濃度は TAK-625 の作用に関連しないことから、当該食事の影響は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

2.5.3.2.4.2 薬物相互作用

TAK-625 は in vitro で一部の薬物トランスポーターを阻害するが、市販予定用量での循環血中の TAK-625 濃度は薬物トランスポーターを阻害し得る濃度をはるかに下回っている。TAK-625 はヒト肝ミクロソームにおいて、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 を阻害したが、循環血中の TAK-625 濃度が非常に低いことを考慮すると、CYP の全身循環を介した阻害が生じる可能性は低い。したがって、他の薬剤との間に全身循環を介した DDI が起こる可能性は低い。TAK-625 はほとんど代謝されず、薬物トランスポーター又は排出ポンプの基質ではないため、TAK-625 の消失過程は併用薬に影響されないと予測される。

一方、CYP3A4 は消化管上皮細胞で発現することを考慮し、PBPK モデルを用いて TAK-625 による CYP3A4 阻害の可能性を検討した〔MRX-NC-007（5.3.5.3-9）〕。その結果、TAK-625 の市販予定用量での最高用量（PFIC 患者に対する 1 回 600 μg/kg BID 反復投与）で経口投与した場合でも、臨床的に問題となるような CYP3A4 を介した DDI が生じる可能性は極めて低いと考えられた。

臨床 DDI 試験 2 試験（健康成人を対象とした NB4-01-06-019 試験及び NB4-02-06-020 試験）において、TAK-625 の投与がロバスタチン、シンバスタチン及びアトルバスタチン〔organic anion transporting polypeptide（OATP）2B1 及び CYP3A4 の基質〕の薬物動態及び／又は薬力学に及ぼす影響を評価した。これらの結果から、同時投与又は 10～12 時間の投与間隔を設けて投与するかを問わず、20 mg のロバスタチン、シンバスタチン又はアトルバスタチンとの併用投与により TAK-625 の全身曝露量は増加しないことが示された。また、TAK-625 5 mg を 10～12 時間の間隔をあけてロバスタチン、シンバスタチン又はアトルバスタチンと併用投与したとき、それぞれの未変化体及びその活性代謝物の C_{max} 及び AUC に臨床的に意味のある影響は認められなかった。さらに、TAK-625 5 mg をアトルバスタチンと時間差なしで併用投与したとき、アトルバスタチン及びその活性代謝物の C_{max} 及び AUC に臨床的に意味のある影響は認められなかった。スタチンとの臨床 DDI 試験で使用した TAK-625 は比較的低用量であったものの、TAK-625 とアトルバスタチンとの臨床試験において臨床的に意味のある DDI が認められなかったことは、TAK-625 による臨床的に重要な OATP2B1 の阻害がないことを示唆する。

ウルソデオキシコール酸（UDCA）は胆汁酸の一種であるが、非抱合型胆汁酸であり、回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）に親和性の高い基質は抱合型胆汁酸である。したがって、IBAT を阻害しても、受動拡散により吸収される経口 UDCA のバイオアベイラビリティに大きな影響を及ぼさないと予想される。201 試験において UDCA 濃度を測定し、TAK-625 投与

による影響を検討した。正式な解析は実施していないものの、TAK-625 を 10 及び 20 mg の用量で投与したとき、UDCA 濃度に明らかな影響は認められなかった。この結果は、IBAT 阻害及び非阻害下での UDCA とその抱合型代謝物に関する詳細なモデリングの報告とも一致している[1]。また、原発性胆汁性胆管炎（PBC）治療のため TAK-625 以外の IBAT 阻害薬を投与したときの UDCA の薬物動態に関する臨床データでも、UDCA と IBAT 阻害薬との間に DDI は認められなかった[2]。

ALGS 及び PFIC の市販予定用量での TAK-625 の血漿中濃度が非常に低いこと、さらに PBPK モデル解析及び臨床 DDI 試験の結果から、TAK-625 と併用される薬剤間で DDI が生じる可能性は低いと考えられる。

2.5.3.3 薬力学及び作用機序

臨床試験では、sBA、fBA、排便回数、便重量及び便の硬さといった、複数のバイオマーカーを測定することにより、TAK-625 の薬力学を評価した。薬力学評価では、胆汁うっ滞性肝疾患において特に重要である sBA 及び fBA に主に焦点を当てた。コレステロールから胆汁酸が合成される生合成経路の中間体であり、胆汁酸合成の指標である 7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン（7αC4）も評価した。心血管系に対する TAK-625 の作用も検討した。TAK-625 の有効性及び安全性は 2.7.3 ALGS 及び 2.7.3 PFIC 並びに 2.7.4 ALGS 及び 2.7.4 PFIC で詳細に考察しているが、本項及び 2.7.2 では、用量反応情報に重点を置いて簡潔に要約する。

健康成人及び胆汁うっ滞性肝疾患患者での臨床データから、TAK-625 は胆汁酸の再吸収を阻害することを作用機序とし、fBA 排泄量を増加し、食後の sBA 上昇を抑制することが示された。

2.5.3.3.1 健康成人における薬力学

sBA の変化は、ベースラインの sBA が正常であった健康成人と、sBA が高値であった胆汁うっ滞性肝疾患患者との間で異なることが予想される。健康成人では、TAK-625 の投与により sBA は概して低下し、明確な用量依存性はみられなかった〔NB4-02-06-002 試験（以下、002 試験）及び NB4-02-06-003 試験（以下、003 試験）〕。一方、fBA は用量依存的に上昇した。TAK-625 の吸収がごくわずかであるため、全身曝露量とバイオマーカーの変化の関連を評価することは困難であるものの、TAK-625 の作用機序（IBAT 阻害）の直接作用に非常に近いバイオマーカーとして fBA からは、TAK-625 の薬力学的作用及び用量反応に関する重要な情報が得られると考えられた。

用量漸増単回投与試験（002 試験）では、検討した最低用量である 1 mg を朝食直前に投与したときでも、Day 1 の 3 回の食事のすべてにおいて食後の正常な sBA 上昇を十分に抑制した。同様に、同試験で TAK-625 を投与したときに、Day -1 及びプラセボのいずれと比較しても fBA が上昇したが、明らかな用量依存性は認められなかった。

用量漸増反復投与試験（003 試験）では、Day 1 及び 14 に sBA を評価したところ、用量漸増単回投与試験でのデータと同様に、Day 1 に全体的な sBA 及び食後の sBA 上昇の抑制が認められたが、Day 14 では、用量増加の影響は減弱していると考えられた。fBA は Day 9～14 及び Day 23～28 に評価した結果、Day 9～14 では 10～100 mg の用量で、Day 23～28 では 1～100 mg の用量で、fBA の顕著な上昇が認められた。

また、101 試験では、過体重及び肥満の被験者を対象に TAK-625 の薬力学を評価した。fBA のベースラインからの平均変化量は、TAK-625 を投与したすべての被験者で増加し、1 日総投与量の増加に伴って増加した。50 mg BID の投与レジメンを用いたときの fBA のベースラインからの平均変化量は、100 mg QD の投与レジメンを用いたときよりも高く、この用量範囲ではより頻回の投与によって IBAT 阻害効果が高まる可能性が示唆された。本試験の対象集団はベースラインの sBA が正常であった健康成人であったため、TAK-625 投与により sBA のベースラインからの顕著な変化は認められなかった。

健康成人を対象とした薬力学評価の結果の詳細は 2.7.2.3.2.1 を参照。

2.5.3.3.2 ALGS 及び PFIC 患者における薬力学

本項では、ALGS 及び PFIC の小児患者を対象に実施した海外臨床試験（301、302、303、304、305、501、502、503 及び 801 試験）、また、日本人患者を対象に実施した 3001 及び 3002 試験における薬力学データを簡潔に要約する。これらの試験で示された TAK-625 の有効性は 2.7.3 ALGS 及び 2.7.3 PFIC に詳述する。すべての試験に目的として空腹時 sBA に対する TAK-625 の効果を評価することが設定された。

小児 ALGS 患者を対象とした 301 試験では、TAK-625 群全体及び 70 µg/kg/day 群で sBA のベースラインからの変化量に統計学的に有意な改善が経時的に認められたが、140 及び 280 µg/kg/day 群ではこのような改善は認められなかった。同試験の長期投与試験（305 試験）において 280 µg/kg の用量で TAK-625 を QD 投与したときには、試験期間を通じて sBA の長期かつ持続的な低下（改善）が認められた。

また、小児 ALGS 患者を対象とした 302 試験では、140 µg/kg/day、280 µg/kg/day 及び TAK-625 群全体の sBA の平均値に、プラセボとの統計学的な有意差は認められなかった。同試験の長期投与試験（303 試験）で TAK-625 280 µg/kg を QD 又は BID 投与したときに、いくつかの時点で、TAK-625 ベースラインからの sBA の変化量の平均値は統計学的に有意な改善を示した。

さらに、小児 ALGS 患者を対象とした 304 試験では、TAK-625 400 µg/kg/day を投与したところ、臨床的に意味があり、かつ統計学的に有意な sBA の経時的低下が認められた。治験薬休薬期（randomized withdrawal phase：RWD 期）（Week 19～22）の終了時に、TAK-625 投与を継続した被験者では sBA の平均値（SE）は低下し、治療効果が維持されたことに対して、プラセボ群の被験者では統計学的に有意な sBA の上昇が認められた。

また、小児 PFIC 患者を対象とした 501 試験では、PFIC2 の被験者では sBA が経時的に低下（改善）し、Week 36 及び Week 132～240 にベースラインから統計学的に有意な低下が認められた。これらの低下は、non-truncating PFIC2（nt-PFIC2）の被験者で更に顕著であった。nt-PFIC2 被験者では、Week 2、4、36、108 及び 120～240 にベースラインから統計学的に有意な低下が認められた。これは、PFIC2 の被験者では、Week 13 から Week 252 以降まで sBA が継続的かつ進行的に改善されることを示している。

さらに、小児 PFIC 患者を対象とした 502 試験では、PFIC コホートで TAK-625 群とプラセボ群のベースラインと Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた sBA の変化量の平均値に統計学的に有意な差が認められた。また、PFIC コホートの TAK-625 群でベースラインからの sBA の変化量に統計学的に有意な低下（改善）が認められた。一方、プラセボ群では、sBA に統

計学的に有意な変化は認められなかった。同試験の長期投与試験（503 試験）では、sBA の TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値の経時的推移から、502 試験で TAK-625 が投与された（MRX-MRX）群では統計学的に有意な低下（改善）の継続、502 試験でプラセボが投与された（PBO-MRX）群では統計学的に有意な低下（改善）が認められた。

乳児 ALGS 又は PFIC 患者を対象とした 801 試験では、sBA はベースライン時に高値であったが、TAK-625 投与後に低下した。

要約すると、胆汁うっ滞性肝疾患（ALGS 及び PFIC）の小児患者を対象とした複数の海外臨床試験で、TAK-625 によって sBA が顕著かつ持続的に低下する明確な傾向が認められた。

日本人 ALGS 患者を対象とした 3001 試験では、空腹時 sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量は、intent-to-treat（ITT）Set の主解析において、304 試験との比較であらかじめ定めた類似性の基準（2.5.1.5.1）を満たすことが確認された。しかし、3001 試験の空腹時 sBA のベースラインから Week 18 までの変化量の平均値は 8.300 [95% CI: -37.4110, 54.0110] µmol/L であり、304 試験の TAK-625 群の-87.73 [95% CI: -133.37, -42.09] µmol/L と大きく異なっていた。sBA のベースラインから Week 18 までの変化量の平均値の 3001 試験と 304 試験の試験間の違いは、3001 試験の例数が少なく、かつ登録例の sBA のベースライン値が両試験間で大きく異なっていたことが原因であると考えられ、ALGS に対する国内外の患者背景及び医療環境に差異はないと考えられることも考慮すると、日本人 ALGS 患者においても sBA のベースライン値が高い場合には、TAK-625 投与により、sBA がより低下することが期待されると考える（2.7.3.3.2.1 ALGS）。

日本人 PFIC 患者を対象とした 3002 試験では、主要コホート（nt-PFIC2 被験者）及び全コホートで、ベースラインから Week 26 までの総 sBA の平均値に低下が認められた。主要コホートの成績は 502 試験の主要コホートの TAK-625 群と同様の成績が示されたと考える。追加コホート（PFIC1 被験者）では、総 sBA の平均値は Week 26 でベースライン値を維持した。一方、502 試験の TAK-625 群における PFIC1 に対するサブグループ解析では、ベースラインから Week 26 までの sBA の LS 平均値に低下が認められた。3002 試験に登録された PFIC1 被験者は 2 例のみであるため、その評価には限界があるものの、3002 試験の PFIC1 被験者での結果は 502 試験で登録された海外 PFIC1 被験者における sBA の推移の範疇と考えられる（2.7.3.3.2.1 PFIC）。

2.5.3.3.3 その他の肝疾患患者における薬力学

201 試験では、成人 PBC 患者に UDCA と TAK-625 を経口で併用投与したとき、TAK-625 10 mg 群及び 20 mg 群のいずれでも sBA のわずかな低下がみられたが、TAK-625 20 mg 群の方が 10 mg 群よりも大きく低下していた。一方で、プラセボ群では Week 13/早期中止（ET）に sBA の上昇が認められた。

401 試験では、成人 PSC 患者に TAK-625 を経口投与（10 mg/day の維持投与）したとき、sBA はベースラインから統計学的に有意に低下した。

2.5.3.3.4 薬力学の薬物相互作用

TAK-625 の臨床試験では、かゆみ止め薬を含む既に使用している薬剤を治験期間中にも継続することが許容されているが、DDI による有害作用は認められていない。201 試験では、

PBC 患者で TAK-625 と UDCA を併用したときの薬物動態及び薬力学的相互作用を検討した。正式な解析は実施していないものの、TAK-625 を 10 又は 20 mg の用量で投与したとき、UDCA の血漿中濃度に明らかな影響は認められず、薬力学的相互作用による有害作用も認められなかった。

2.5.3.4 ALGS 患者を対象とした臨床試験結果に基づく用量反応解析

sBA を薬力学マーカーとした TAK-625 の用量反応性について、ALGS 患者を対象とした複数の海外臨床試験結果に基づき検討した。301、302、303、304 及び 305 試験の sBA データを用いて、TAK-625 35～800 μg/kg/day の用量での sBA のベースラインからの変化を評価した。この解析では、各被験者の sBA のベースラインからの変化に焦点を当て、人口統計学的データ、疾患状態、ALT 及び AST などのその他の臨床検査値など、sBA の変化に対する複数の共変量の影響についても検討した〔MRX-NC-011（5.3.5.3-8）〕。TAK-625 の投与を 5 年を超えて受けている被験者では、利用可能な sBA の評価時点数が多い一方で、投与が短期間の被験者では利用可能な sBA の評価時点数が少なかった。この検体数の偏りを低減するため、各用量での各被験者の sBA のベースラインからの変化率の平均値を用いて用量反応関係を検討した。

本解析により、プラセボ（0 μg/kg/day の用量で表示）と比較し、TAK-625 の効果が示された。しかし、本解析では sBA に対する明確な用量反応は認められなかった。本解析の結果には、潜在的なバイアスが生じており、注意すべき点が存在する。かなりの数のデータが長期投与試験から得られているため、各用量での利用可能な評価時点数は各被験者が試験に登録された期間に依存しているが、TAK-625 の投与期間は標準化されていない。また、長期投与試験において、経時的に発生する反応に基づく用量漸増及び被験者の試験中止により、用量レベルは影響を受けるため、交絡には注意する必要があると考えられる。

400 μg/kg QD 未満の用量（補助的な有効性試験である 301 及び 302 試験での 70～280 μg/kg QD）では、TAK-625 400 μg/kg を投与した ALGS 患者を対象とした海外でのピボタル試験である 304 試験よりも、sBA に対する影響が一貫して小さかった。sBA を薬力学マーカーとした明確な用量反応がないこと及び TAK-625 の吸収がごくわずかであるため血漿中 TAK-625 濃度を評価できないことを考慮すると、TAK-625 の用量の増加に伴って増加が認められる fBA 排泄量が、IBAT 阻害のより直接的な薬力学指標であると考えられる。

過体重／肥満の健康成人を対象とした、幅広い TAK-625 の用量〔10～100 mg/day（体重換算用量として 140～1400 μg/kg/day 相当）〕での fBA 排泄量の評価（101 試験）において、より高用量の TAK-625 経口投与でより高い fBA 排泄量が認められ、TAK-625 の用量と fBA 排泄量に明確な用量反応関係が認められた。健康成人を対象とした用量漸増反復投与試験（003 試験）でも、TAK-625 を 1 mg から 100 mg までの用量範囲で投与したとき、投与後の fBA 排泄に対する用量反応性が認められた。これらの結果から、ALGS に対する市販予定用量である 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）より有効性が高いという結論が裏付けられる。

薬力学及び臨床的有効性の結果を考慮した申請用法・用量の設定根拠を ALGS は 2.7.3.4.2 ALGS に、PFIC は 2.7.3.4.2 PFIC に示す。

2.5.3.5 結論

IBAT 阻害薬である TAK-625 の吸収はごくわずかであり、胆汁うっ滞性肝疾患で fBA 排泄量を増加し、sBA 上昇を抑制する。健康成人並びに胆汁うっ滞性肝疾患の成人及び乳児を含む小児患者で、市販予定用量で血漿中 TAK-625 濃度は一貫して非常に低い又は LLOQ 未満であり、異なる集団間で吸収に差はないと考えられた。循環血中に TAK-625 の代謝物は検出されず、TAK-625 は経口投与後、ほとんどが未変化体として糞便中に排泄される。TAK-625 に顕著な DDI は認められず、また予測されていない。TAK-625 による補正 QC 間隔（QTc）延長のリスクは非常に低い。日本人被験者と外国人被験者間で薬物動態に大きな差はないと考えられた。

2.5.3.6 参考文献

[1] Zuo P, Dobbins RL, O'Connor-Semmes RL, Young MA. A systems model for ursodeoxycholic acid metabolism in healthy and patients with primary biliary cirrhosis. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2016;5(8):418-26.

[2] Hegade VS, Kendrick SF, Dobbins RL, Miller SR, Thompson D, Richards D, et al. Effect of ileal bile acid transporter inhibitor GSK2330672 on pruritus in primary biliary cholangitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled, crossover, phase 2a study. Lancet. 2017;389(10074):1114-23.

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた試験の概要

TAK-625 のアラジール症候群（ALGS）及び進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）患者に対する有効性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.5.4.1-1 に示した。

TAK-625 の ALGS に対する有効性は、日本人 ALGS 患者（1 ヵ月齢以上）を対象とした国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3001 試験、以下、3001 試験）及び ALGS 患者（12 ヵ月齢以上）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、以下、304 試験）を評価資料として評価した。また、ALGS 及び PFIC 患者（12 ヵ月齢未満）を対象とした海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験、以下、801 試験）のデータを参考資料として、12 ヵ月齢未満の成績を補足した。その他、ALGS 患者（12 ヵ月齢以上）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〔LUM001-301 試験（以下、301 試験）、LUM001-302 試験（以下、302 試験）〕及び海外第 2 相長期投与試験〔LUM001-303 試験（以下、303 試験）、LUM001-305 試験（以下、305 試験）、MRX-800 試験（以下、800 試験）〕も参考資料とした。

TAK-625 の PFIC に対する有効性は、日本人 PFIC 患者（1 ヵ月齢以上）を対象とした国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3002 試験、以下、3002 試験）及び PFIC 患者（12 ヵ月齢以上）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、以下、502 試験）を評価資料として評価した。また、801 試験の外国人データを参考資料として、12 ヵ月齢未満の成績を補足した。その他、PFIC 患者（12 ヵ月齢以上）を対象とした海外第 2 相非盲検非対照試験（LUM001-501 試験、以下、501 試験）、海外第 2 相長期投与試験（800 試験）及び海外第 3 相長期投与試験（MRX-503 試験、以下、503 試験）も参考資料とした。

本有効性の概括評価において、ALGS 及び PFIC についてそれぞれ評価資料とした 3001 試験及び 304 試験、並びに、3002 試験及び 502 試験を中心に TAK-625 の有効性の成績に基づき評価した。また、12 ヵ月齢未満の ALGS 及び PFIC 患者の有効性の成績を 801 試験で補足するとともに、PFIC については長期使用時の有効性の成績を 503 試験で補足し評価した。

表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧

試験番号 試験の種類 資料区分 〔添付資料番号〕	実施国	開発相 試験デザイン	主な有効性評価項目／ 主目的	用法・用量、剤形	試験集団	投与被験者数 （安全性）	試験期間、 施設数
ALGS							
TAK-625-3001 非盲検非対照試験 評価資料 〔5.3.5.2-5〕	日本	第 3 相、非盲検、非対照、多施設共同	空腹時 sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量（主要評価項目）	用量漸増期（2 週間）： 200 µg/kg QD から開始し、1 週間後に 400 µg/kg QD へ増量し経口投与 維持投与期（46 週間）： Week 3 の用量で経口投与 追跡調査期： Week 48 の用量で経口投与 液剤	ALGS 患者（1 ヵ月齢以上、体重 3.0 kg 以上）	TAK-625：7 例	2023 年 1 月～ （実施中） 4 施設
LUM001-304 （ICONIC） プラセボ対照二重盲検比較試験 評価資料 〔5.3.5.1-1〕	オーストラリア、フランスを含む 6 ヵ国	第 2 相、プラセボ対照、無作為化治験薬休薬期二重盲検、長期非盲検、多施設共同	空腹時 sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量（主要評価項目）	非盲検導入期（18 週間）： 6 週間かけて最大 400 µg/kg QD 又は最大 20 mg QD まで 1 週ごとに漸増し経口投与 その後、Week 6 に投与した用量（400 µg/kg QD 又はそれ以下の最大耐量）で、12 週間経口投与 無作為化、二重盲検、プラセボ対照での治験薬休薬期（4 週間）： TAK-625 とプラセボの無作為割付比 1:1 で 4 週間経口投与 維持投与期（26 週間）： 最大 400 µg/kg QD 又は最大 20 mg QD まで経口投与 任意の長期追跡調査期 2 期： 1 期目、最大 400 µg/kg/day 又はそれ以下の最大耐量で 52 週間経口投与 その後、適格であれば、2 期目が検討され、最大 800 µg/kg/day（400 µg/kg BID）まで増量可 液剤	小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	TAK-625：31 例 無作為化治験薬休薬期中： TAK-625：13 例 プラセボ：16 例	2014 年 10 月～2020 年 5 月 9 施設

表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

試験番号 試験の種類 資料区分 〔添付資料番号〕	実施国	開発相 試験デザイン	主な有効性評価項目／ 主目的	用法・用量、剤形	試験集団	投与被験者数 （安全性）	試験期間、 施設数
LUM001-301 （ITCH） プラセボ対照二重盲検比較試験 参考資料 〔5.3.5.1-2〕	米国、カナダ	第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同	ItchRO（Obs）で評価したそう痒のベースラインから最終評価時点（Week 13/ET）までの変化量（主要評価項目）	TAK-625 高用量： 280 µg/kg/day（最大 20 mg/day まで）を経口投与 TAK-625 中用量： 140 µg/kg/day（最大 10 mg/day まで）を経口投与 TAK-625 低用量： 70 µg/kg/day（最大 5 mg/day まで）を経口投与 プラセボ （TAK-625 とプラセボの無作為割付比 2:1） qAM で 13 週間経口投与 液剤	小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	TAK-625：25 例 プラセボ：12 例	2014 年 11 月～2016 年 11 月 12 施設
LUM001-302 プラセボ対照二重盲検比較試験 参考資料 〔5.3.5.1-3〕	英国	第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同	空腹時 sBA のベースラインから最終評価時点（Week 13/ET）までの変化量（主要評価項目）	コホート A： TAK-625 140 µg/kg/day、又はプラセボ コホート B： TAK-625 70 又は 280 µg/kg/day、又はプラセボ TAK-625 とプラセボの無作為割付比 2:1 qAM で 13 週間経口投与 液剤	小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	TAK-625：14 例 プラセボ：6 例	2013 年 9 月～2015 年 2 月 3 施設

表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

試験番号 試験の種類 資料区分 〔添付資料番号〕	実施国	開発相 試験デザイン	主な有効性評価項目／ 主目的	用法・用量、剤形	試験集団	投与被験者数 （安全性）	試験期間、 施設数
LUM001-303 （IMAGINE） 長期投与試験 参考資料 〔5.3.5.2-2〕	英国	第 2 相、 LUM001-302 試験の多施設 共同二重盲検 継続投与試験	空腹時 sBA の TAK-625 ベースラインから Week 48 までの変化量（主要評価項目） ※TAK-625 ベースラインは、LUM001-302 試験で TAK-625 群であった被験者では LUM001-302 試験の TAK-625 初回投与日、LUM001-302 試験でプラセボ群であった被験者では本試験の TAK-625 初回投与日と定義	用量漸増期（4 週間）： LUM001-302 試験のプラセボ群の被験者には目標用量 140 µg/kg/day 又は最大総投与量 10 mg/day まで投与、その他の被験者には LUM001-302 試験の Week 13 の用量で経口投与 用量最適化期（8 週間）： 最大 280 µg/kg/day 又は総投与量 20 mg/day まで、そう痒を最適にコントロールできる忍容可能な用量に調節して経口投与 維持投与期（60 週間）： Week 12 の用量又はそれ以下の最大耐量で経口投与 任意の追跡調査期（52 週間）： Week 72 の用量で経口投与 任意の長期追跡調査期： 最大 560 µg/kg/day（280 µg/kg BID）まで経口投与 液剤	小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	TAK-625：19 例	2013 年 10 月～2020 年 6 月 3 施設

表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

試験番号 試験の種類 資料区分 〔添付資料番号〕	実施国	開発相 試験デザイン	主な有効性評価項目／ 主目的	用法・用量、剤形	試験集団	投与被験者数 （安全性）	試験期間、 施設数
LUM001-305 （IMAGINE-II） 長期投与試験 参考資料 〔5.3.5.2-1〕	米国、カナダ	第 2 相、 LUM001-301 試験の多施設共同二重盲検継続投与試験	空腹時 sBA の TAK-625 ベースラインから Week 48 までの変化量（主要評価項目） ※TAK-625 ベースラインは、LUM001-301 試験で TAK-625 群であった被験者では LUM001-301 試験の TAK-625 初回投与日、LUM001-301 試験でプラセボ群であった被験者では本試験の TAK-625 初回投与日と定義	用量漸増期（4 週間）： LUM001-301 試験のプラセボ群の被験者には、目標用量 140 µg/kg/day までの TAK-625 を 1 週ごとに漸増し qAM 経口投与 LUM001-301 試験の TAK-625 群の被験者には、LUM001-301 試験の Week 13 の用量で qAM 経口投与 用量最適化期（8 週間）： TAK-625 最大 280 µg/kg/day 又は総投与量 20 mg/day まで、そう痒に対する忍容性及び効果の評価に基づき用量調節して qAM 経口投与 維持投与期（36 週間）： Week 12 の用量又はそれ以下の最大耐量で qAM 経口投与 安全性モニタリング期（48 週間）： Week 12 の用量又はそれ以下の最大耐量で qAM 経口投与 任意の長期追跡調査期（124 週間）： Week 96 の用量又はそれ以下の最大耐量で qAM 経口投与 液剤	小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	TAK-625：34 例	2015 年 3 月～2020 年 6 月 11 施設

表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

試験番号 試験の種類 資料区分 〔添付資料番号〕	実施国	開発相 試験デザイン	主な有効性評価項目／ 主目的	用法・用量、剤形	試験集団	投与被験者数 （安全性）	試験期間、 施設数
PFIC							
TAK-625-3002 非盲検非対照試験 評価資料 〔5.3.5.2-9〕	日本	第 3 相、非盲検、非対照、多施設共同	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	用量漸増期〔4 週間（最長 6 週間）〕： 150 µg/kg BID から開始し最大 600 µg/kg BID まで 1 週ごとに用量漸増し経口投与 維持投与期（44 週間）： Week 4 若しくは Week 6 の用量又はそれ以下の最大耐量で経口投与 追跡調査期： Week 4 若しくは Week 6 の用量又はそれ以下の最大耐量で経口投与 液剤	PFIC 患者（1 ヵ月齢以上、体重 3.0 kg 以上）	TAK-625：5 例 主要コホート：3 例 追加コホート：2 例	2023 年 1 月 ～ （実施中） 4 施設
MRX-502 （MARCH-PFIC） プラセボ対照二重盲検比較試験 評価資料 〔5.3.5.1-4〕	米国、カナダ、ブラジル、シンガポール、トルコ、英国を含む 16 ヵ国	第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同	主要コホート（nt-PFIC2 患者）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（4 週間の平均値）の変化量の平均値	用量漸増期〔4 週間（最長 6 週間）〕： TAK-625 150 µg/kg BID から開始し最大 600 µg/kg BID まで 1 週ごとに用量漸増、又はプラセボを経口投与 維持投与期（20～22 週間）： TAK-625 600 µg/kg/BID 若しくはそれ以下の最大耐量、又はプラセボを経口投与 TAK-625 とプラセボの無作為割付比 1:1 液剤	小児 PFIC 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳未満）	TAK-625：47 例 プラセボ：46 例	2019 年 7 月 ～2022 年 9 月 29 施設
MRX-503 長期投与試験 参考資料 〔5.3.5.2-10〕	米国、カナダ、ブラジル、シンガポール、トルコ、英国を含む 16 ヵ国	第 3 相、 MRX-502 試験の多施設共同非盲検継続投与試験	ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの TAK-625 ベースラインからの経時的な変化量の平均値	用量漸増期〔4 週間（最長 6 週間）〕： 150 µg/kg BID から開始し最大 600 µg/kg BID まで 1 週ごとに用量漸増し経口投与 維持投与期： 600 µg/kg BID 又はそれ以下の最大耐量で経口投与 液剤	MRX-502 試験を完了した小児 PFIC 患者	TAK-625：85 例 ※中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点の投与被験者数	2020 年 1 月 ～ （実施中） 28 施設

表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

試験番号 試験の種類 資料区分 〔添付資料番号〕	実施国	開発相 試験デザイン	主な有効性評価項目／ 主目的	用法・用量、剤形	試験集団	投与被験者数 （安全性）	試験期間、 施設数
LUM001-501 （INDIGO） 非盲検非対照試験 参考資料 〔5.3.5.2-6〕	米国、英国、フランス及びポーランド	第 2 相、非盲検、多施設共同	MITT Population における空腹時 sBA のベースラインから Week 13/ET までの変化量	用量漸増期（4 週間）： 14 µg/kg QD から開始し最大 140 µg/kg QD まで 1 週ごとに用量漸増し経口投与 維持投与期（4 週間）： 140 µg/kg QD で経口投与 維持投与期（5 週間）： 280 µg/kg QD で 5 週間経口投与 長期投与期（59 週間）： 維持投与期の用量で経口投与 任意の追跡調査期： 安全性及び有効性の評価に基づき、560 µg/kg/day（280 µg/kg BID）まで増量可 液剤	小児 PFIC 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	TAK-625：33 例	2014 年 2 月～2020 年 5 月 10 施設

表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

試験番号 試験の種類 資料区分 〔添付資料番号〕	実施国	開発相 試験デザイン	主な有効性評価項目／ 主目的	用法・用量、剤形	試験集団	投与被験者数 （安全性）	試験期間、 施設数
共通							
MRX-800 （MERGE） 長期投与試験 参考資料 〔5.3.5.2-3、 5.3.5.2-7〕	ALGS：米国、オーストラリア、ポーランド、英国を含む 8 ヵ国 PFIC：米国、ポーランド、英国	第 2 相、 TAK-625 の長期、多施設共同、非盲検	長期安全性の評価 （主目的）	ALGS：最大 450 µg/kg QD まで経口投与、又は先行試験で 450 µg/kg BID を経口投与されていた場合はその用量を継続 PFIC：最大 600 µg/kg BID まで経口投与 液剤	TAK-625 の臨床試験に過去に参加したことがある、胆汁うっ滞性肝疾患と診断された患者	TAK-625： ALGS 被験者：40 例 PFIC 被験者：12 例	2020 年 1 月 ～ （実施中） ALGS：17 施設 PFIC：5 施設
MRX-801 （RISE） 非盲検非対照試験 参考資料 〔5.3.5.2-4、 5.3.5.2-8〕	米国、ブラジル、フランス、英国を含む 6 ヵ国	第 2 相、非盲検、多施設共同	乳児被験者における安全性及び忍容性の評価（主目的）	13 週間の主要試験期（用量漸増期及び維持投与期）、及び長期継続投与期からなる 1 ヵ月齢以上の被験者 ALGS：最大 400 µg/kg QD 又はそれ以下の最大耐量で経口投与 PFIC：最大 600 µg/kg BID 又はそれ以下の最大耐量で経口投与 1 ヵ月齢未満の被験者 ALGS 及び PFIC：TAK-625 75 µg/kg QD を経口投与（被験者が 1 ヵ月齢以上となり次第、上記の内容に従って用量漸増を実施） 液剤	乳児 ALGS 又は PFIC 患者（12 ヵ月齢未満、体重 2.5 kg 以上）	TAK-625： ALGS 被験者：8 例 ※中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点の投与被験者数 PFIC 被験者：10 例	2021 年 9 月 ～ （実施中） 10 施設

ALGS：アラジール症候群、BID：1 日 2 回、ET：早期中止、ItchRO (Obs)：Itch Reported Outcome (Observer)、MITT：modified intent-to-treat、nt-PFIC2：non-truncating PFIC2、PFIC：進行性家族性肝内胆汁うっ滞症、qAM：毎朝、QD：1 日 1 回、sBA：血清胆汁酸

2.5.4.2 治験デザイン

2.5.4.2.1 アラジール症候群

2.5.4.2.1.1 国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-5（評価）

3001 試験は、日本人 ALGS 患者における、TAK-625 の有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、非対照国内第 3 相試験である（本承認申請時点で継続中）。

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、12 ヵ月齢以上の日本人 ALGS 患者としたが、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（選択除外基準の詳細は 2.7.3.1.3 ALGS 参照）。

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（治験実施計画書で定めた中止基準に合致するまで）で構成された。

用量漸増期（2 週間：Week 0～2）：治験薬の用量は、2 週間かけて 400 µg/kg/day まで増量した。増量方法は、200 µg/kg/day を投与開始から 1 週間投与し、残りの期間は 400 µg/kg/day とした。400 µg/kg/day で中等度又は重度の治験薬関連の消化管毒性が認められた場合、200 µg/kg/day に減量可能とした。その後、用量漸増期中に用量の再増量を試みることができたが、用量漸増期中に再増量できなかった場合は、試験終了まで 200 µg/kg/day のままとした。

維持投与期（46 週間：Week 3～48）：Week 3 の用量（200 又は 400 µg/kg/day）で治験薬の投与を継続した。被験者及び介護者は、試験期間を通じて 1 日 2 回、Itch Reported Outcome（ItchRO）を記録した。

追跡調査期（Week 48 終了以降）：Week 48 の用量（200 又は 400 µg/kg/day）で治験薬の投与を継続した。安全性評価は Week 48 から 12 週間ごとに実施した。

安全性フォローアップ（最終来院／早期中止後）：被験者／介護者は、最終治験来院又は早期中止来院から 7 日後に、最終安全性フォローアップ（電話連絡）を行った（スクリーニング時脱落例を除く）。

2.5.4.2.1.2 海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-304 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

304 試験は、ALGS 患者を対象として、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、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、12 ヵ月齢～18 歳の ALGS 患者とした（選択除外基準の詳細は 2.7.3.1.3 ALGS 参照）。

本試験は、18 週間の非盲検導入期（open-label phase：OL 期）、4 週間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照での治験薬休薬期（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。2 期目の任意の長期追跡調査期中は、有効性及び安全性評価に基づき、TAK-625 の用量を最大 800 µg/kg/day〔400 µg/kg 1 日 2 回（BID）〕まで増量してもよいこととした。

被験者は、治験実施計画書に定めた中止基準に合致するまで、任意の長期追跡調査期の参加を継続した。

2.5.4.2.1.3 海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-4（参考）

801 試験は、ALGS 又は PFIC を有する乳児（新生児を含む）における TAK-625 の安全性及び忍容性を評価する多施設共同、非盲検第 2 相試験である（本承認申請時点で継続中）。

本試験の対象は、体重 2.5 kg 以上、ベースライン時に 12 ヵ月齢未満の ALGS 又は PFIC 患者とした。

本試験は 2 つのコホート（ALGS 及び PFIC）で構成され、各コホートに 6 例以上の被験者を登録することとした。試験期間は、それぞれのコホートで、スクリーニング期（最長 4 週間）、主要試験期〔13 週間：用量漸増期（Week 1～6）、維持投与期（Week 7～13）〕及び LTE 期で構成された。

投与期間中、被験者は許容される併用薬並びに治験担当医師及び介護者の要望に合わせた標準治療に加えて TAK-625 の投与を受けた。1 ヵ月齢以上の ALGS 患者では、Week 6 までに目標用量である 400 µg/kg 1 日 1 回（QD）まで増量し、維持投与期では最大 400 µg/kg QD 又はそれ以下の最大耐量を投与した。

治験薬の投与は、治験実施計画書で定めた中止基準に合致するまで継続された。治験来院は被験者が 12 ヵ月齢になるまで 4 週間ごと、12 ヵ月齢を超えると 16 週間ごとに実施した。来院と来院の間に電話連絡を行った。試験期間中のいずれかの時点で早期中止した被験者には、治験薬の最終投与から 7 日後に安全性の追跡調査として電話連絡を行った。

2.5.4.2.2 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

2.5.4.2.2.1 国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3002 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-9（評価）

3002 試験は、日本人 PFIC 患者における、TAK-625 の有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、非対照国内第 3 相試験である（本承認申請時点で継続中）。

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、12 ヵ月齢以上の日本人 PFIC 患者としたが、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（選択除外基準の詳細は 2.7.3.1.3 PFIC 参照）。

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（治験実施計画書で定めた中止基準に合致するまで）で構成された。

用量漸増期〔4 週間（最長 6 週間）：Week 0～4（6）〕：ベースライン来院（Week 0/Visit 2）時に、150 µg/kg BID の経口投与を開始した。治験薬は各来院（Week 0/Visit 2、Week 2/Visit 3、Week 4/Visit 4）時に交付され、被験者への連絡（電話連絡）は、Week 1 及び 3 に実施された。用量は、重大な安全性又は忍容性の懸念がない場合、週 1 回増量した（150 µg/kg から 300 µg/kg、450 µg/kg、600 µg/kg BID）。安全性の懸念がある被験者は、忍容性用量まで 1 週間にわたって減量することを可能とした。最低用量は 150 µg/kg BID とし、この用量に耐えられない被験者は試験参加を中止した。用量漸増期は、安全性又は忍容性の懸念に応じて最長 6 週間まで延長できた。

維持投与期（44 週間：Week 5～48）：Week 4 又は Week 6 の用量（最大耐量）で治験薬の投与を継続した。被験者は Week 6、10、14、18、22、26、28、32、36、40、44、48 に実施

医療機関にて診察を受けた。維持投与期を通じて適宜被験者への連絡（電話連絡）を実施した。被験者及び介護者は、試験期間を通じて 1 日 2 回、ItchRO を記録した。

追跡調査期（Week 48 終了以降）：治験薬の投与を継続し、Week 48 から 12 週間ごとにすべての被験者を対象に安全性評価を実施した。長期有効性は、血清胆汁酸（sBA）及び ItchRO を用いて評価した。追跡調査期は、治験実施計画書で定めた中止基準に合致するまで継続された。

安全性フォローアップ（最終来院／早期中止後）：被験者／介護者は、最終治験来院又は早期中止来院から 7 日後に、最終安全性フォローアップ（電話連絡）を行った（スクリーニング時脱落例を除く）。

2.5.4.2.2.2 海外第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験（MRX-502 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-4（評価）

502 試験は、PFIC 患者を対象として 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 12 ヵ月齢以上 18 歳未満の PFIC 患者とした（選択除外基準の詳細は 2.7.3.1.3 PFIC 参照）。

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）で構成された。26 週間の二重盲検投与期間の終了時に、被験者は長期継続投与試験である 503 試験に登録することができた。503 試験に登録しなかった被験者又は本試験中に投与中止した被験者には、本試験における治験薬の最終投与から 7 日後に安全性に関する最終追跡調査を電話連絡で行った。安全性の理由から試験を中止した被験者に対しては、臨床的に必要な場合又は有害事象の更なる改善が見込めない時点まで追跡調査した。

2.5.4.2.2.3 海外第 3 相長期投与試験（MRX-503 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-10（参考）

503 試験は、502 試験を完了した PFIC 患者を対象とした多施設共同、非盲検、第 3 相継続投与試験である（本承認申請時点で継続中）。

本試験は、用量漸増期（4～6 週間）、維持投与期（安全性・有効性の評価を 16 週間ごとに実施）及び安全性追跡調査期（7 日間）で構成された。治験薬の投与は、治験実施計画書で定めた中止基準に合致するまで継続された。

実施中の 502 試験の盲検性を維持するため、本試験のすべての被験者は、502 試験の投与群にかかわらず、150 µg/kg BID（1 週間）で用量漸増を開始した。本試験の Visit 1 から Visit 9（Week 26）までの試験スケジュールは、502 試験の試験スケジュールと同じとした。

2.5.4.2.2.4 海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-8（参考）

801 試験は、ALGS 又は PFIC を有する乳児（新生児を含む）における TAK-625 の安全性及び忍容性を評価する多施設共同、非盲検第 2 相試験である（ALGS と共通試験のため詳細は 2.5.4.2.1.3 参照）。

2.5.4.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.5.4.3.1 アラジール症候群

2.5.4.3.1.1 国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-5（評価）

本試験に登録された 7 例全例が Week 22 までの治験薬投与を完了し、Week 48 の中間解析時でも全例が投与を継続していた。

被験者全体で、年齢の平均値（SD）は 6.143（3.8675）歳であり、範囲は [redacted] であった。なお、12 ヵ月齢未満は [redacted] であった。性別は、男性 5 例、女性 2 例であった。最初の ALGS の診断からの期間の平均値（SD）は 76.51（53.493）ヵ月であり、範囲は 3.0～125.5 ヵ月であった。7 例全例が本試験前にそう痒の治療歴があり、ウルソデオキシコール酸（6 例）、ステロイド外用薬（4 例）、抗ヒスタミン薬（3 例）、抗ヒスタミン外用薬（2 例）、抗痙攣薬、カンナビノイド作動薬、回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害薬（各 1 例）等が使用された。ベースライン時の sBA の平均値（SD）は 87.729（124.6817）μmol/L であり、範囲は 12.30～367.10 μmol/L であった。ベースライン時の Itch Reported Outcome (Observer)〔ItchRO（Obs）〕朝の週平均重症度スコアの平均値（SD）は 2.580（0.4508）であり、範囲は 2.00～3.29 であった。また、Clinician Scratch Scale（CSS）スコアの平均値（SD）は 3.1（0.38）であり、いずれの被験者も「明らかな擦過傷がある（スコア 3、85.7%）」又は「明らかな皮膚損傷、出血、及び瘢痕がある（スコア 4、14.3%）」であった。

2.5.4.3.1.2 海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-304 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

本試験に登録された被験者 31 例のうち、29 例（93.5%）が OL 期（Week 1～18）を完了した。RWD 期〔Week 19（Weeks>18、すなわち Week 18 来院日+1 日）～22〕で TAK-625 群（RWD TAK-625 群）に 13 例、プラセボ群（RWD プラセボ群）に 16 例が割り付けられ、全被験者が RWD 期を完了した後、28 例（90.3%）が ARW 期（Week >22～48）を完了した。このうち 23 例（79.3%）が LTE 期（Week >48）の投与継続を選択し、中間解析時点で 14 例（60.9%）が試験を継続していた。この 14 例は、その後試験を中止することなく全例が試験を完了した。

被験者全体の年齢の平均値（SD）は 5.4（4.25）歳（範囲 1～15 歳）であり、女性（38.7%）より男性（61.3%）が多かった。最初の ALGS の診断から治験薬投与までの期間の平均値は、被験者全体で 66.2 ヵ月（RWD TAK-625 群 64.5 ヵ月、RWD プラセボ群 73.2 ヵ月、以下同順）であった。ほとんどの被験者はそう痒の治療歴があった（全体の 93.5%）。

被験者全体におけるベースライン時の ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの平均値（SD）は 2.909（0.5480）であり、RWD の両群で同程度であった。CSS スコアは、ほとんどの被験者が「明らかな擦過傷がある（スコア 3、32.3%）」又は「明らかな皮膚損傷、出血、及び瘢

痕がある（スコア 4、51.6%）」であり、スコア 4 では RWD の両群でやや差があった（RWD TAK-625 群 38.5%、RWD プラセボ群 62.5%、以下同順）が、平均値（SD）には両群間で大きな違いはなかった〔RWD TAK-625 群：3.0（1.08）、RWD プラセボ群：3.5（0.73）〕。被験者全体のベースライン時の sBA の平均値(SD)は 283.43(210.569)μmol/L〔317.97(233.671)μmol/L、249.56（196.804）μmol/L〕であった。

全体的に、平均年齢及び男女の割合を始め、RWD の両群の患者背景に大きな差はなかった。わずかな差として、RWD プラセボ群に比べて RWD TAK-625 群では ALGS の家族歴を有する被験者及び肝内胆管減少を有する被験者が少なかったが、ALGS の自然歴又は期待される治療効果の点からみて、臨床的に意味のある違いではないと考えられた。その他に、sBA、ALT 及びビリルビンも RWD プラセボ群に比べ RWD TAK-625 群で高かったが、これは RWD TAK-625 群の疾患の程度が重度であることによると考えられた。上記の CSS スコア 4 の割合が両群間でやや差があったが、全般的にはそう痒に関する項目に群間差はみられなかった。

2.5.4.3.1.3 海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-4（参考）

中間解析時点で、登録された ALGS 被験者は計 8 例（12 ヵ月齢未満）であった。このうち 7 例が 13 週間の主要試験期を完了し、1 例が LTE 期に移行する前に試験を中止した（保護者による中止）。主要試験期を完了した 7 例のうち、LTE 期に 6 例が移行し、残りの 1 例は市販品の投与に移行した。LTE 期から Expanded Access Program に 1 例が登録し、残りの 5 例が LTE 期を継続中であった。

ベースラインの年齢の平均値（SD）は 6.5（2.51）ヵ月齢（範囲 2～10 ヵ月齢）であった。主に男性（87.5%）であり、体重及び身長 z-score の平均値（SD）はそれぞれ-2.53（1.551）及び-2.64（1.589）であった。ベースライン時の肝臓関連パラメータの平均値（SD）は、ALT 156.1（101.76）U/L、AST 181.1（123.36）U/L、及び総ビリルビン 161.12（104.873）μmol/L であった。sBA の平均値（SD）は 347.58（275.099）μmol/L（範囲 136.2～993.0 μmol/L）と高値であった。CSS スコアが 1（気を紛らわす事ができないときにこする又は軽く掻く）～4（明らかな皮膚損傷、出血、及び瘢痕がある）のそう痒は 7 例（87.5%）に認められた。

2.5.4.3.2 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

2.5.4.3.2.1 国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3002 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-9（評価）

本試験では、主要コホートに non-truncating PFIC2（nt-PFIC2）患者の 3 例が、追加コホートに nt-PFIC2 以外の PFIC 患者の 2 例の計 5 例が登録された。5 例は全例とも Week 26 までの治験薬投与を完了し、Week 48 の中間解析時でも全例が投与を継続していた。追加コホートに組み入れられた 2 例はいずれも PFIC1 であり、PFIC コホートへの組入れ基準を満たしていた。

全コホートの年齢の平均値（SD）は 7.8（3.11）歳（範囲：4～11 歳）であり、男性 2 例、女性 3 例であった。最初の PFIC の診断からの期間の平均値（SD）は 90.74（44.047）ヵ月（範囲：27.2～137.1 ヵ月）であり、全例が本試験前にそう痒の治療歴があった。多く使用された治療は、ウルソデオキシコール酸（5 例）、ステロイド外用薬（4 例）、抗痙攣薬、抗ヒスタ

ミン薬及び IBAT 阻害薬（各 3 例）であった。ベースライン時の ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコア〔4 週間の平均値（SD）〕は 2.557（0.3487）（範囲：2.04～2.89）であり、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコア〔4 週間の平均値（SD）〕は 2.806（0.3970）（範囲：2.23～3.32）であった。sBA の平均値（SD）は 289.040（178.7608）µmol/L（範囲：67.30～566.30 µmol/L）であった。

主要コホート（nt-PFIC2 患者 3 例）では、年齢の平均値（SD）は 7.7（3.21）歳（範囲：4～10 歳）であり、男性 1 例、女性 2 例であった。最初の PFIC の診断からの期間の平均値（SD）は 83.80（49.083）ヵ月（範囲：27.2～114.7 ヵ月）であり、全例が本試験前にそう痒の治療歴があった。ステロイド外用薬、ウルソデオキシコール酸及び IBAT 阻害薬（各 3 例）、抗ヒスタミン外用薬、抗痙攣薬及び抗ヒスタミン薬（各 1 例）が使用された。ベースライン時の ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコア〔4 週間の平均値（SD）〕は 2.618（0.2159）（範囲：2.42～2.85）であり、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコア〔4 週間の平均値（SD）〕は 2.634（0.3711）（範囲：2.23～2.96）であった。sBA の平均値（SD）は 296.333（252.0058）µmol/L（範囲：67.30～566.30 µmol/L）であった。

追加コホート（PFIC 患者 2 例）では、年齢の平均値（SD）は 8.0（4.24）歳（範囲：5～11 歳）であり、男性 1 例、女性 1 例であった。最初の PFIC の診断からの期間の平均値（SD）は 101.14（50.807）ヵ月（範囲：65.2～137.1 ヵ月）であり、2 例とも本試験前にそう痒の治療歴があり、抗痙攣薬、抗ヒスタミン薬、ウルソデオキシコール酸（各 2 例）、ステロイド外用薬、抗ヒスタミン外用薬、抗胆汁抑制薬及び腸肝循環の外科的遮断（各 1 例）が使用された。ベースライン時の ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコア〔4 週間の平均値（SD）〕は 2.466（0.6041）（範囲：2.04～2.89）であり、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコア〔4 週間の平均値（SD）〕は 3.065（0.3633）（範囲：2.81～3.32）であった。sBA の平均値（SD）は 278.100（20.2233）µmol/L であり、範囲は 263.80～292.40 µmol/L であった。

2.5.4.3.2.2 海外第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験（MRX-502 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-4（評価）

本試験に計 93 例が登録され（TAK-625 群 47 例、プラセボ群 46 例）、86 例（92.5%）が試験を完了した（TAK-625 群 44 例、プラセボ群 42 例）。試験を中止したのは 7 例であった。兄弟姉妹は 5 組（10 例）が本試験に登録された。

全被験者コホートは、PFIC コホート（64 例、主要コホートの 31 例を含む）と、PFIC コホートの基準を満たしていない 29 例〔truncating PFIC2（t-PFIC2）、ヘテロ接合を有する、sBA が低値若しくは変動する、PFIC 治療のための手術歴がある、又は PFIC 疾患に関連する変異が確定していない被験者〕の計 93 例で構成された。

- 主要コホートには、nt-PFIC2 被験者 31 例が登録された（TAK-625 群 14 例、プラセボ群 17 例、以下同順）。28 例（90.3%）が試験を完了し（13 例、15 例）、3 例が試験を中止した（1 例、2 例）。
- PFIC コホートには、64 例（PFIC1、nt-PFIC2、PFIC3、PFIC4、PFIC6）が登録された（33 例、31 例）。PFIC5 患者は登録されなかった。60 例（93.8%）が試験を完了し（32 例、28 例）、4 例が試験を中止した（1 例、3 例）。

・PFIC コホートの基準を満たさなかった患者は計 29 例であり、全被験者コホートの一部として登録された（14 例、15 例）。26 例（89.7%）が試験を完了し（12 例、14 例）、3 例が試験を中止した（2 例、1 例）。

全被験者コホートで、男性 42 例（45.2%）より女性 51 例（54.8%）が多かった。年齢の平均値（SD）は 4.7（3.85）歳であり、1～17 歳の範囲であった。大半の被験者〔61 例（65.6%）〕は 1～6 歳未満であった。全被験者コホートで、ベースラインの人口統計学的特性は投与群間で概ね類似していた。主要コホート及び PFIC コホートにおいても、性別、平均年齢、人種（主要コホートのみ）、体重／体格指数（BMI）z-score、身長 z-score（主要コホートのみ）を除き、ベースライン特性は投与群間で概ね類似していた。

PFIC コホートでは、被験者の PFIC サブタイプは nt-PFIC2、PFIC1、PFIC3、PFIC4、PFIC6 であり、PFIC5 の被験者はいなかった。最初の PFIC の診断から治験薬投与までの期間の平均値（SD）は、TAK-625 群で 34.3（34.21）ヵ月、プラセボ群で 27.5（31.28）ヵ月であった。ベースライン時に使用していた薬剤は、ウルソデオキシコール酸（TAK-625 群 81.8%、プラセボ群 96.8%、以下同順）、リファンピシン（54.5%、48.4%）であった。ベースライン時の ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコア（4 週間の平均）の平均値は両群間で同程度であった（2.850、2.732）。sBA の平均値も両群間で同程度であった（254.327 µmol/L、272.297 µmol/L）。肝酵素（ALT 及び AST）の平均値はプラセボ群の方が高かった。

全被験者コホート及び主要コホートの病歴及びベースラインの疾患特性も、PFIC コホートと同様であり、投与群間で概ね類似していた。

2.5.4.3.2.3 海外第 3 相長期投与試験（MRX-503 試験）

：**添付資料番号 5.3.5.2-10（参考）**

502 試験に計 93 例（TAK-625 群 47 例、プラセボ群 46 例）が登録された。

・502 試験終了時、計 86 例（TAK-625 群 44 例、プラセボ群 42 例）が試験を完了した。

・中間解析時点で、74 例が 502 試験から本試験に移行した。502 試験での TAK-625 群が 36 例、プラセボ群が 38 例であった。

502 試験で TAK-625 群であった被験者 47 例全例が、503 試験で MRX-MRX 群とされた。

502 試験でプラセボを投与され、中間解析時点までに 503 試験に登録された被験者 38 例が、503 試験で PBO-MRX 群とされた。

本試験は 502 試験からの継続投与試験であるため、被験者の人口統計学的及びその他の特性は 2.5.4.3.2.2 に示した。

2.5.4.3.2.4 海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

：**添付資料番号 5.3.5.2-8（参考）**

本試験の登録は完了し、PFIC 被験者 10 例（12 ヵ月齢未満）が登録された。中間解析では、登録例全例（10 例）を Safety Set とした。データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、9 例（90.0%）が 13 週間の主要試験期を完了し、他の 1 例（10.0%）は有害事象により主要試験期を中止した。LTE 期では 9 例が登録され、このうち 8 例はデータカットオフ日時点で LTE

期を継続中であり、他の 1 例は TAK-625 の Expanded Access Program に移行したため LTE 期を中止した。

試験登録時の年齢の平均値（SD）は 6.6（3.89）ヵ月齢であり、範囲は 1～11 ヵ月齢であった。性別は男性 7 例（70.0%）及び女性 3 例（30.0%）であり、体重 z-score 及び身長 z-score の平均値（SD）はそれぞれ-1.49（0.946）及び-1.55（1.134）であった。ABCB11、ATP8B1 及び TJP2 遺伝子型を有する被験者は、それぞれ 7 例（70.0%）、2 例（20.0%）及び 1 例（10.0%）であった。ベースライン時には、肝臓パラメータの異常が認められ、平均値（SD）は ALT 149.00（110.108）U/L、AST 159.10（97.034）U/L 及び総ビリルビン 41.02（23.651）µmol/L であった。総 sBA は 10 例中 9 例で高値が示され、ベースライン時の平均値（SD）は 228.32（107.525）µmol/L、範囲は 60.9～391.7 µmol/L であった。なお、他の 1 例の総 sBA のベースライン値は、検体採取量が不十分であったため収集できなかった。7 例を対象とした ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースライン時の平均値（SD）は 1.010（0.9077）であった。なお、この ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアに基づくそう痒評価は、治験実施計画書の改訂により試験途中で追加された。このため、登録例 10 例のうち、治験実施計画書の当該改訂後に ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの評価が可能であった実施医療機関に登録された 7 例からスコアは収集された。ベースライン時の CSS スコア評価では、7 例（70%）にそう痒が認められ、CSS スコアは 1（気を紛らわす事ができないときにこする又は軽く掻く）～3（明らかな擦過傷がある）であった。

2.5.4.4 有効性成績

2.5.4.4.1 アラジール症候群

本項では、3001 試験、304 試験及び 801 試験の（1）空腹時 sBA、（2）そう痒、（3）肝酵素及びビリルビン、（4）成長評価、（5）Pediatric Quality of Life（PedsQL）（小児 QoL 評価尺度）の各評価項目の結果を提示した。3001 試験は国内で実施した非盲検非対照試験であり、海外で実施した 304 試験との比較により、総合的に日本人における有効性を評価した。

なお、801 試験（中間解析）では、肝酵素及びビリルビン、成長評価及び PedsQL（小児 QoL 評価尺度）の評価は行われなかった。

各試験の統計解析方法の詳細は 2.7.3.1.5 ALGS に示した。

（1）各試験の有効性成績

1）空腹時 sBA

3001 試験

3001 試験では、主解析として intent-to-treat（ITT）Set を用いて sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量を算出した。その結果、当該変化量の平均値は、被験者全体で 17.643（95% CI：-31.6389、66.9246）µmol/L、1 歳以上の被験者で-1.883（95% CI：-16.8960、13.1293）µmol/L であり、いずれも Week 18 から Week 22 にかけて sBA は維持された。

補足的解析の観点から行った modified intent-to-treat（MITT）Set（治験薬を 18 週間投与され、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集団）の 3 例（いずれも 1 歳以上）を用いた副解析においても、Week 18 から Week 22 に

かけて sBA の低下が示され、変化量の平均値は-10.700（95% CI：-41.0187、19.6187）μmol/L であった。

ITT Set におけるベースラインから Week 18 までの sBA の変化量の平均値は、被験者全体では 8.300（95% CI：-37.4110、54.0110）μmol/L と、低下は認められなかったが、1 歳以上の被験者では-8.950（95% CI：-30.7605、12.8605）μmol/L であり、低下が認められた。Week 22～48 においても、被験者全体では sBA のベースラインからの低下は認められず、その変化量の平均値は、Week 22 で 25.943（95% CI：-66.7639、118.6496）μmol/L、Week 48 で 2.643（95% CI：-29.6655、34.9512）μmol/L であった。一方、1 歳以上の被験者では、Week 38 までの各規定来院において sBA のベースラインからの低下が数値上認められ、その変化量の平均値は、Week 22 で-10.833（95% CI：-38.5359、16.8692）μmol/L、Week 38 で-17.850（95% CI：-41.9988、6.2988）μmol/L であり、最大低下は Week 38 で示された。さらに、1 歳以上の被験者では、Week 48 においても程度は小さいもののベースラインから一定の低下が認められ、その変化量の平均値は-5.233（95% CI：-37.4658、26.9991）μmol/L であった。

304 試験

304 試験では、MITT Set（3001 試験と同一の定義の集団）における sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量について、共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析を行った結果、RWD プラセボ群では統計学的に有意な上昇（悪化）が示されたが〔最小二乗（LS）平均値（SE）は 95.55（30.488）μmol/L、p=0.0086〕、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）は-21.73（43.125）μmol/L、p=0.6234〕、両群間に統計学的な有意差が認められた〔-117.28（52.828）μmol/L、p=0.0464〕。

ITT Set における sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量について、MITT Set と同様に ANCOVA モデルを用いて解析を行った結果、RWD プラセボ群では統計学的に有意な上昇が示されたが〔LS 平均値（SE）は 95.21（31.686）μmol/L、p=0.0058〕、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）は-18.74（35.251）μmol/L、p=0.5995〕、MITT Set と同様、両群間に統計学的な有意差が認められた〔-113.95（48.032）μmol/L、p=0.0254〕。

ITT Set における Week 48 までの期間のベースラインからの sBA の変化量の平均値（SE）は、Week 18 で-87.73（22.280）μmol/L（95% CI：-133.37、-42.09、p=0.0005、N=29）、Week 48 で-96.44（32.068）μmol/L（p=0.0058、N=27）であり、統計学的に有意な低下を示した。RWD 期の終了時点（Week 22）で、RWD TAK-625 群では sBA の平均値（SE）は Week 18 から低下し〔-16.73（30.412）μmol/L、p=0.5923、N=13〕、治療効果の維持が認められたが、RWD プラセボ群では sBA の平均値（SE）は上昇した〔93.58（33.219）μmol/L、p=0.0130、N=16〕。

ITT Set における Week 240 までの期間のベースラインからの sBA の変化量の平均値は、Week 108 を除く Week 240 までのすべての時点で、統計学的に有意な低下を示した。統計学的に有意な低下が認められた各時点における sBA の平均値（SE）のベースラインからの低下は、Week 100/LOCF での-83.71（32.915）μmol/L（p=0.0170）から Week 204 での-180.84（47.672）μmol/L（p=0.0020）の範囲であった。

Week 240 以降でも、最終解析時（データベースロック日：2020 年 8 月 ■ 日）のデータでは、ベースラインからの sBA の変化量の平均値は、Week 240（n=10、p=0.0157）及び Week 252（n=9、p=0.0146）で統計学的に有意な低下を示した。sBA の平均値のベースラインからの低

下は、Week 264（n=4）、Week 276（n=1）及び Week 288（n=2）では統計学的に有意ではなかったが、被験者数が少なかったことが原因と考えられた。

801 試験

801 試験では、Week 13 におけるベースラインからの sBA の変化量の平均値（SD）は-88.91（113.348）μmol/L であった。sBA は Week 3、10 及び 13 の時点で、ベースラインから低下した。sBA の低下が認められた被験者は 5 例（ベースライン時に[redacted]ヵ月齢及び[redacted]ヵ月齢の[redacted]被験者 2 例を含む）であり、1 例ではベースラインからわずかな上昇が認められた。残りの 2 例は、sBA はベースライン時のみの測定であった。sBA は 3 例でベースラインから約 20%～40%低下し、他の 2 例では 75%超の低下が示され、TAK-625 投与による大きな改善が認められた。

2）そう痒

3001 試験

3001 試験において、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアは、ITT Set の被験者全体及び 1 歳以上の被験者ともにベースラインから Week 18 にかけて臨床的に意味のある減少を示し、変化量の平均値はそれぞれ-1.327（95% CI：-2.1071、-0.5460）及び-1.595（95% CI：-2.1182、-1.0723）であった。また、本スコアは、被験者全体及び 1 歳以上の被験者ともに Week 18 から Week 22 にかけて維持され、変化量の平均値はそれぞれ-0.280（95% CI：-0.6769、0.1163）及び-0.303（95% CI：-0.7912、0.1848）であった。さらに、Week 22～48 においても、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアは、ITT Set の被験者全体及び 1 歳以上の被験者ともにベースラインから臨床的に意味のある減少を示し、その変化量の平均値は、Week 22 で-1.607（95% CI：-2.4057、-0.8079）及び-1.898（95% CI：-2.3450、-1.4518）、Week 48 で-1.539（95% CI：-2.6715、-0.4061）及び-1.986（95% CI：-2.3523、-1.6191）であった。なお、本スコアの最大減少は、被験者全体では Week 19〔変化量の平均値：-1.652（95% CI：-2.5776、-0.7272）〕、1 歳以上の被験者では Week 48 でそれぞれ示された。

ITT Set における ItchRO（Obs）週平均重症度スコア（朝と晩の重症度スコアの 1 日最大値に基づく）についても、被験者全体及び 1 歳以上の被験者ともにベースラインから Week 18 にかけて臨床的に意味のある減少を示し、変化量の平均値はそれぞれ-1.531（95% CI：-2.3405、-0.7208）及び-1.833（95% CI：-2.2402、-1.4264）であった。また、本スコアは、被験者全体及び 1 歳以上の被験者ともに Week 18 から Week 22 にかけて維持され、変化量の平均値はそれぞれ-0.286（95% CI：-0.6594、0.0880）及び-0.310（95% CI：-0.7684、0.1493）であった。さらに、Week 22～48 においても、ItchRO（Obs）週平均重症度スコアは、ITT Set の被験者全体及び 1 歳以上の被験者ともにベースラインから臨床的に意味のある減少を示し、その変化量の平均値は、Week 22 で-1.816（95% CI：-2.6682、-0.9645）及び-2.143（95% CI：-2.5101、-1.7756）、Week 48 で-1.735（95% CI：-2.9538、-0.5156）及び-2.214（95% CI：-2.6249、-1.8037）であった。なお、本スコアの最大減少は、被験者全体では Week 20〔変化量の平均値：-1.878（95% CI：-2.7112、-1.0439）〕、1 歳以上の被験者では Week 48 でそれぞれ示された。

ITT Set における CSS スコアについて、被験者全体及び 1 歳以上の被験者ともにベースラインからの減少が Week 48 までの各規定来院時で示された。CSS スコアの被験者全体及び 1

歳以上の被験者でのベースラインからの変化量の平均値は、Week 22 で-2.9〔95% CI : -3.21、-2.51（範囲 : -3～-2）〕及び-3.0（1 歳以上の[redacted]とも変化量は-3）、Week 48 で-2.3〔95% CI : -3.77、-0.80（範囲 : -4～0）〕及び-2.7〔95% CI : -4.10、-1.23（範囲 : -4～0）〕であった。また、CSS スコアの最大減少は、被験者全体及び 1 歳以上の被験者ともに Week 22 で示された。個々の被験者の CSS スコアの推移については、ITT Set（7 例）のうち 5 例において、ベースラインから Week 48 にかけて CSS スコアの減少が認められ、また、当該減少例の Week 48 のスコアは 5 例とも 0 であり、完全寛解を示した。なお、他の 2 例[redacted]のベースラインから Week 48 にかけての変化はいずれも不変であり、CSS スコアの悪化はみられなかった。

304 試験

304 試験では、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の変化量の平均値（SD）は、Week 18 で統計学的に有意な減少（改善）を示し〔-1.704（0.9114）、p<0.0001〕、RWD TAK-625 群及び RWD プラセボ群のいずれの群でも同様の減少が認められた。ITT Set における ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの Week 18 から Week 22 までの変化量の平均値（SD）は、RWD プラセボ群では統計学的に有意な増加（悪化）を示したが〔1.712（1.0054）、p<0.0001〕、RWD TAK-625 群では顕著な変化は認められなかった〔0.201（0.7551）、p=0.3754〕。すなわち、全体的に、RWD プラセボ群ではそう痒の重症度がベースライン値まで戻ったが、RWD TAK-625 群では治療効果が維持され、ARW 期もその効果は維持された。ANCOVA モデルを用いた解析の結果でも、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの Week 18 から Week 22 までの変化量について、RWD プラセボ群では統計学的に有意な増加が示されたが〔LS 平均値（SE）は 1.700（0.2031）、p<0.0001〕、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）は 0.217（0.2345）、p=0.3639〕、両群間に統計学的な有意差が認められた〔-1.483（0.3103）、p<0.0001〕。Week 48（すべての被験者が TAK-625 投与下）において、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの平均値（SD）はベースラインから統計学的に有意に減少した〔-1.620（1.2999）、p<0.0001〕。Week 240 以降、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの変化量の平均値は、Week 240（n=10、p=0.0003）及び Week 252（n=4、p=0.0067）において統計学的に有意な減少を示した。なお、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの減少は、Week 264（n=2）では統計学的に有意ではなく、Week 276 での評価対象例は 1 例のみであった。

ITT Set におけるベースラインの ItchRO（Obs）週平均重症度スコア（朝と晩の重症度スコアの 1 日最大値に基づく）の平均値（SD）は 3.129（0.4656）であった。Week 18 で、ItchRO（Obs）週平均重症度スコアの平均値（SD）は 1.382（0.8938）に減少し、ベースラインからの変化量の平均値（SD）は統計学的に有意であった〔-1.736（0.9559）、95% CI : -2.100、-1.373 ; p<0.0001〕。RWD TAK-625 群及び RWD プラセボ群を別々に解析した場合も、いずれの群でも同様の減少が認められた。ITT Set における ItchRO（Obs）週平均重症度スコアの Week 18 から Week 22 までの変化量の LS 平均値（SE）について、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増加が示されたが〔1.732（0.2076）、95% CI : 1.305、2.159 ; p<0.0001〕、RWD TAK-625 群では統計学的な有意差は認められておらず〔0.215

（0.2305）、95% CI：-0.259、0.688；p=0.3603〕、両群間に統計学的な有意差が認められた（p<0.0001）。

ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのレスポンダー解析では、レスポンダーの割合は70%超であった。Week 22（RWD 期の終了時）では、RWD プラセボ群と比較して RWD TAK-625 群でレスポンダーの割合が高かった。

801 試験

801 試験では、中間解析時に CSS によるそう痒の評価を行った。投与後に CSS スコアが得られた 7 例において、CSS スコアのベースラインから Week 13 までの変化量の平均値（SD）は-0.2（1.91）であり、範囲は-3～3 であった。CSS スコアは Week 6 及び Week 13 で、ベースラインから減少した。試験期間中、CSS スコアの減少が 4 例で認められ、うち 2 例は Week 13 にスコア 0 となり完全寛解を示した。CSS スコアの減少が認められた 4 例のうち 1 例は、本試験での[redacted]年齢である[redacted]ヵ月齢の被験者であった。3 例では CSS スコアが増加し、その範囲は 0.5～3 であった。12 ヵ月齢未満の被験者では胆汁うっ滞性の痒みが存在し、CSS で評価したそう痒は一部の被験者では改善すると評価された。

3）肝酵素及びビリルビン

3001 試験

3001 試験の ITT Set の被験者全体において、ALT のベースライン時の平均値（SD）は 144.6（76.91）U/L であった。ベースラインから Week 18 及び Week 22 までの変化量の平均値（SD）は、17.7（76.10）U/L 及び 25.6（51.99）U/L、Week 18 から Week 22 までの変化量の平均値（SD）は 7.9（32.48）U/L であった。また、ベースラインから Week 48 までの変化量の平均値（SD）は 42.6（64.07）U/L であった。

ALP のベースライン時の平均値（SD）は 648.9（182.34）U/L であった。ベースラインから Week 18 及び Week 22 までの変化量の平均値（SD）は、75.6（283.37）U/L 及び 43.3（261.52）U/L、Week 18 から Week 22 までの変化量の平均値（SD）は-32.3（50.64）U/L であった。また、ベースラインから Week 48 までの変化量の平均値（SD）は 47.1（160.92）U/L であった。

総ビリルビンのベースライン時の平均値（SD）は 43.8351（58.96629）μmol/L であった。ベースラインから Week 18 及び Week 22 までの変化量の平均値（SD）は、11.3619（34.05613）μmol/L 及び 12.0461（38.91537）μmol/L、Week 18 から Week 22 までの変化量の平均値（SD）は 0.6842（5.71983）μmol/L であった。また、ベースラインから Week 48 までの変化量の平均値（SD）は 3.2253（18.95394）μmol/L であった。

直接ビリルビンのベースライン時の平均値（SD）は 25.1184（46.11978）μmol/L であった。ベースラインから Week 18 及び Week 22 までの変化量の平均値（SD）は、8.6009（26.16609）μmol/L 及び 9.8226（29.33255）μmol/L、Week 18 から Week 22 までの変化量の平均値（SD）は 1.2217（3.30839）μmol/L であった。また、ベースラインから Week 48 までの変化量の平均値（SD）は 3.1520（14.36731）μmol/L であった。

304 試験

304 試験の ITT Set において、ALT のベースライン時の平均値（SD）は 181.0（108.56）U/L であった。ベースラインから Week 22 までの変化量、並びに Week 18 から Week 22 までの変化量において、RWD TAK-625 群と RWD プラセボ群で統計学的に有意な差は認められなかった。また、Week 132 まで、ベースラインからの統計学的に有意な ALT の変化は認められなかった。Week 144 以降では、Week 204（p=0.0622）を除き、すべての週で ALT のベースラインからの平均値の増加が統計学的に有意であった（平均値の増加範囲：57.6～104.1、p<0.05）。

ALP のベースライン時の平均値（SD）は 601.3（274.77）U/L であった。ベースラインからの ALP の変化量の平均値は、Week 38 及び Week 48（それぞれ p=0.0364 及び p=0.0242）の減少を除き、Week 240 までの時点で統計学的に有意ではなかった。

総ビリルビンのベースライン時の平均値（SD）は 6.09（5.781）mg/dL であった。ほとんどの時点で総ビリルビンの平均値は数値上の減少が認められ、Week 6、108、120 及び 132 で統計学的に有意であった。

直接ビリルビンのベースライン時の平均値（SD）は 4.57（3.666）mg/dL であった。Week 18 で、直接ビリルビンの平均値（SD）は 3.98（3.369）mg/dL に減少し、ベースラインからの変化量の平均値（SD）は統計学的に有意であった〔-0.50（1.012）mg/dL、p=0.0139〕。

4）成長評価

3001 試験

3001 試験において、身長 z-score 及び体重 z-score は、投与期間中、ITT Set の被験者全体及び 1 歳以上の被験者のいずれにおいても Week 48 までベースライン値が維持され、ほとんど変動がなかった。

304 試験

304 試験では、ITT Set における身長 z-score のベースラインからの変化量の平均値は、被験者全体で増加を示し、成長の改善が認められた。身長 z-score の平均値は Week 3 より後の時点から Week 252 までのすべての時点でベースラインから増加（平均値の増加範囲：0.067～0.516）し、Week 28（p=0.0423）、Week 38（p=0.0091）、Week 48/LOCF（p=0.0470）、Week 100/LOCF（p=0.0216）、Week 108（p=0.0374）及び Week 132～228（全時点で p<0.05、Week 168～216 では p<0.01）では統計学的に有意に増加した。Week 240 には身長 z-score の平均値は減少した。中間解析時点で解析対象となった被験者数は、Week 228 での 10 例に対し Week 240 以降では 5 例以下と少数であり、ばらつきにより平均値が減少したと考えられた。

ITT Set における被験者全体の体重 z-score のベースラインからの変化量の平均値は、全体的にわずかな増加を示したが、統計学的に有意ではなかった。身長 z-score と同様、Week 240 には体重 z-score の平均値は減少したが、中間解析時点で解析対象となった被験者数は Week 228 での 10 例に対し、Week 240 以降は 5 例以下と少数であった。

5）PedsQL（小児 QoL 評価尺度）

3001 試験

3001 試験の ITT Set において、PedsQL Total スコア（Parent）は、Week 48 までの各規定来院時でベースラインからの増加（改善）が認められた。PedsQL Total スコア（Parent）の被験者全体でのベースラインからの変化量の平均値は、Week 22 で 3.23（95% CI：-5.024、11.492）、Week 48 で 4.92（95% CI：-4.093、13.924）であり、最大増加は Week 48 で示された。

304 試験

304 試験では、ITT Set における被験者全体の PedsQL Total スコア（Parent）のベースラインからの変化量の平均値は、Week 22 及び Week 100/LOCF を除き、Week 108 までのほとんどの時点で統計学的に有意な増加（改善）を示した（平均値の増加範囲：8.10～15.65）。Week 108 より後の時点では、Week 228（p=0.0406）を除き、PedsQL Total スコア（Parent）のベースラインからの変化量の平均値は統計学的に有意ではなかった。Week 18～22 のプラセボ群との比較では、PedsQL Total スコア（Parent）の平均値（SE）は、RWD TAK-625 群及び RWD プラセボ群の両群で減少（悪化）した〔それぞれ、-7.56（4.096）、p=0.0918 及び-8.37（4.066）、p=0.0573〕。ANCOVA モデル及び sBA レスポンダーで調整した ANCOVA モデルを用いて解析した結果、Week 18 時点では、PedsQL Total スコア（Parent）はいずれの投与群でも統計学的に有意な増加が認められた。

PedsQL Multidimensional Fatigue Scale スコア（Parent）については、ITT Set における被験者全体のベースラインからの変化量の平均値は、Week 228 までのすべての週で統計学的に有意な増加（改善）を示した。Week 18～22 のプラセボ群との比較では、RWD TAK-625 群の PedsQL Multidimensional Fatigue Scale スコア（Parent）の平均値（SD）はやや減少（悪化）したが〔-3.55（5.934）、p=0.5663〕、RWD プラセボ群ではより大きく減少した〔-16.55（8.868）、p=0.0888〕。被験者全体では、Week 22 から Week 48 までの期間、PedsQL Multidimensional Fatigue Scale スコア（Parent）の平均値（SD）はベースラインから増加した〔Week 48 時点で 20.30（5.427）、p=0.0013〕。ANCOVA モデルを用いて解析した結果、Week 18 から Week 22 にかけて PedsQL Multidimensional Fatigue Scale スコア（Parent）は RWD プラセボ群では統計学的有意な減少がみられたが（p=0.0045）、RWD TAK-625 群では統計学的に有意な減少はみられなかった（p=0.6302）。両群間の LS 平均値の差は統計学的に有意ではなかった（p=0.0966）。sBA レスポンダーで調整した ANCOVA モデルでも同様の結果が得られた。

（2）国内外ピボタル試験の有効性成績の比較

3001 試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目について、2.5.1.5.1 に示した「類似性の基準」に従い、304 試験との類似性を検討した。なお、特に断りがない限り、ITT Set のデータを用いて検討した。

主要評価項目

・空腹時 sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量

重要な副次評価項目

・ベースラインから Week 18 までの変化量

- 空腹時 sBA

- ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコア
- ItchRO（Obs）週平均重症度スコア（朝と晩の重症度スコアの 1 日最大値に基づく）

・Week 18 から Week 22 までの変化量

- ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコア
- ItchRO（Obs）週平均重症度スコア（朝と晩の重症度スコアの 1 日最大値に基づく）

3001 試験の主要評価項目と設定した「空腹時 sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量」の平均値は、17.64（95% CI：-31.64、66.92）μmol/L であった（表 2.7.3.3-A-2 参照）。一方、304 試験の TAK-625 群における「空腹時 sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量」の LS 平均値は、-18.74（95% CI：-91.20、53.72）μmol/L であった（表 2.7.3.3-A-2 参照）。「類似性の基準」に従い、3001 試験及び 304 試験の TAK-625 群における「空腹時 sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量」の点推定値及び 95% CI を比較したところ、両者の点推定値に大きな差はなく、95% CI も概ね重なっていた。また、当該変化量について、304 試験のプラセボ群の点推定値（95.21 μmol/L）は増悪したことに対し、3001 試験の点推定値は 304 試験のプラセボ群よりも低値であり、Week 18 から Week 22 にかけて sBA は維持された（表 2.7.3.3-A-2 参照）。以上より、両試験間で類似した TAK-625 の有効性が示された。さらに、補足的解析の観点から、MITT Set を用いて上記と同様の検討を行った結果、3001 試験及び 304 試験の TAK-625 群における「空腹時 sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量」の点推定値に大きな差はなく、95% CI も概ね重なっていた。また、MITT Set における当該変化量について、304 試験のプラセボ群の点推定値は増悪したことに対し、3001 試験の点推定値は 304 試験のプラセボ群よりも低値であり、Week 18 から Week 22 にかけて sBA は維持され（表 2.7.3.3-A-3 参照）、ITT Set の結果を支持する結果が示された。

3001 試験の重要な副次評価項目と設定した「ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの Week 18 から Week 22 までの変化量」及び「ItchRO（Obs）週平均重症度スコアの Week 18 から Week 22 までの変化量」についても、3001 試験及び 304 試験の TAK-625 群における点推定値に大きな差はなく、95% CI も概ね重なっていた。また、両変化量ともに、304 試験のプラセボ群の点推定値は増悪したことに対し、3001 試験の点推定値は 304 試験のプラセボ群よりも低値であり、Week 18 から Week 22 にかけて ItchRO（Obs）重症度スコアは維持された（表 2.7.3.3-A-2 参照）。さらに、3001 試験の重要な副次評価項目と設定した「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」及び「ItchRO（Obs）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」についても、3001 試験及び 304 試験での点推定値に大きな差はなく、95% CI も概ね重なっていた（表 2.7.3.3-A-2 参照）。

以上の結果を踏まえると、3001 試験において、日本人 ALGS 患者における TAK-625 の有効性を支持する結果が得られていると考えられた。

一方、重要な副次評価項目の一つである「空腹時 sBA のベースラインから Week 18 までの変化量」の平均値は、3001 試験で 8.30（95% CI：-37.41、54.01）μmol/L、304 試験の TAK-625 群で-87.73（95% CI：-133.37、-42.09）μmol/L〕であり、試験間で差がみられた。この試験間の違いは、3001 試験の例数が少なく、かつ登録例の sBA のベースライン値が低く、両試験間で大きく異なっていたことが原因であると考えられ（表 2.7.3.3-A-1 参照）、ALGS に対する国内外の患者背景及び医療環境に差異はないと考えられることも考慮すると、日本人 ALGS

患者においても sBA のベースライン値が高い場合には、TAK-625 投与によって sBA がより低下することが期待される（詳細は 2.7.3.3.2.1（1）～（3）ALGS を参照）。

（3）1 歳未満の ALGS 患者における有効性

前述のとおり、3001 試験に組み入れられた 1 歳未満の患者は [redacted] であった。そこで、ALGS に対する国内外の患者背景及び医療環境に差異はないと考えられることも考慮し、1 歳未満の日本人 ALGS 患者に対する TAK-625 の有効性については、海外 801 試験の成績も踏まえて評価した（詳細は 2.7.3.3.2.1（4）ALGS を参照）。

2.5.4.4.1（1）1）で前述したとおり、801 試験の Week 13 におけるベースラインからの sBA の変化量の平均値（SD）は-88.91（113.348）μmol/L であり、1 歳未満の被験者に対する TAK-625 の改善効果が示された。また、1 歳未満の被験者では一般に保護者によるそう痒の評価の難しさがあるため、801 試験の中間解析時は、そう痒に対する TAK-625 の有効性の評価として、CSS による評価を行った。その結果、投与後に CSS スコアが得られた 7 例中 4 例で CSS スコアの減少が認められ、うち 2 例は Week 13 にスコア 0 となり完全寛解を示した（2.5.4.4.1（1）2）参照）。

3001 試験の [redacted] では、sBA については、Week 18 及び Week 22 を通してベースラインからの上昇が認められたものの、この Week 22 をピークとして低下に転じ、Week 48 まで継続して回復傾向が認められ、ベースライン値に近づいた。なお、Week 22 までの sBA の推移は 801 試験の各被験者の推移と著しく異なるものではなかった。そう痒については、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアはベースラインからやや悪化する傾向にあったが、CSS スコアは Week 18 及び Week22 で改善を示し、他の来院時でもベースラインレベルを維持しており、極端な悪化は認めなかった。

以上を踏まえると、国内の 1 歳未満の ALGS 患者においても TAK-625 の有効性は期待できるものと判断される。

2.5.4.4.2 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

本項では、3002 試験、502 試験、503 試験及び 801 試験の（1）空腹時 sBA、（2）そう痒、（3）肝酵素及びビリルビン、（4）成長評価、（5）PedsQL（小児 QoL 評価尺度）の各評価項目の結果を提示した。また、3002 試験は国内で実施した非盲検非対照試験であり、海外で実施した 502 試験との比較により、総合的に日本人における有効性を評価した。

なお、801 試験（中間解析）では、肝酵素及びビリルビン、成長評価及び PedsQL（小児 QoL 評価尺度）、503 試験（中間解析）では PedsQL（小児 QoL 評価尺度）の評価は行われなかった。

各試験の統計解析方法の詳細は 2.7.3.1.5 PFIC に示した。

（1）各試験の有効性成績

1）空腹時 sBA

3002 試験

3002 試験では、ITT Set の主要コホート及び全コホートともに、ベースラインから Week 26 にかけて sBA の変化量の平均値は低下を示し、それぞれ-149.900（95% CI：-561.4008、261.6008）

μmol/L 及び-97.240（95% CI：-268.3678、73.8878）μmol/L であった。Week 28～48 においても、sBA のベースラインからの低下が両コホートで認められ、Week 48 におけるベースラインからの変化量の平均値は、主要コホート及び全コホートでそれぞれ-254.033（95% CI：-909.1834、401.1167）μmol/L 及び-193.660（95% CI：-448.9773、61.6573）μmol/L であり、両コホートともに Week 48 で最大低下が示された。

ベースラインから Week 26 までに sBA の良好なコントロール（102 μmol/L 未満への低下、又は 75%超の低下、又は正常化と定義）が得られた被験者の割合は、ITT Set の主要コホート及び全コホートでそれぞれ 33.3%（1/3 例）及び 20.0%（1/5 例）であった。

502 試験

502 試験では、ITT Set の主要コホートにおいて、ベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた、sBA の変化量の TAK-625 群とプラセボ群の LS 平均値の差は、統計学的に有意であった〔-186.723 μmol/L（95% CI：-293.454、-79.992）、p=0.0013〕。また、当該変化量の LS 平均値について、TAK-625 群では統計学的に有意な低下（改善）が認められた〔-175.536 μmol/L（95% CI：-256.716、-94.356）、p=0.0001〕。一方、プラセボ群では、有意な変化は認められなかった〔11.187 μmol/L（95% CI：-58.073、80.446）、p=0.7428〕。ITT Set の主要コホートにおける反復測定混合効果モデル（MMRM）での sBA のベースラインからの変化量の LS 平均値は、TAK-625 群で急速な低下を示し、Week 2 から低下を示し、Week 22 に最大の低下を示した。ベースラインから Week 26 までの変化量の LS 平均値（SE）は、-164.638（40.9748）（95% CI：-248.894、-80.381、p=0.0005）であり、統計学的に有意な低下を示した。

ITT Set の PFIC コホートにおいても、ベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた、sBA の変化量の TAK-625 群とプラセボ群の LS 平均値の差は、統計学的に有意であった〔-160.403 μmol/L（95% CI：-220.836、-99.970）、p<0.0001〕。また、当該変化量の LS 平均値について、TAK-625 群では統計学的に有意な低下が認められた〔-157.489 μmol/L（95% CI：-200.276、-114.703）、p<0.0001〕。一方、プラセボ群では、有意な変化は認められなかった〔2.913 μmol/L（95% CI：-42.320、48.146）、p=0.8980〕。ITT Set の PFIC コホートにおける MMRM での sBA のベースラインからの変化量の LS 平均値は、TAK-625 群で急速な低下を示し、ベースラインから Week 26 までの変化量の LS 平均値（SE）は、-149.678（22.0346）（95% CI：-193.810、-105.546、p<0.0001）であり、統計学的に有意な低下を示した。

503 試験

503 試験では、sBA の TAK-625 ベースラインからの経時的な変化量の平均値は、MRX-MRX 群では低下（改善）を示し、治療効果の継続がみられた。PBO-MRX 群でも sBA は低下し、統計学的に有意であった。MRX-MRX 群及び PBO-MRX 群の両投与群で、TAK-625 投与開始から最初の 26 週間で、sBA の統計学的に有意な TAK-625 ベースラインからの経時的な低下が、ITT Set の主要コホート及び PFIC コホートでそれぞれ認められた。両投与群を合わせた全被験者で、主要コホートでは Week 70 まで、PFIC コホートでは Week 94 まで、sBA は統計学的に有意な低下を示した。

801 試験

801 試験では、sBA のベースライン値は 10 例中 9 例で収集され、他の 1 例では検体採取量が不十分であったため、ベースライン値は収集できなかった。これらの 9 例の sBA のベースライン値は全例とも高値であり、平均値（SD）は 228.32（107.525）μmol/L であった。

sBA のベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 13 で-107.96（146.766）μmol/L、Week 29 で-67.87（139.396）μmol/L であった。

個々の被験者のベースラインから Week 13 までの sBA の推移は、評価対象の 8 例中 7 例が低下、1 例が上昇を示し、また、sBA の低下を示した 7 例中 4 例の低下率は 31%～96%であった。sBA の低下は Week 29 においてもほとんどの被験者で維持され、ベースラインから Week 29 までの sBA の推移は、評価対象の 8 例中 6 例が低下、2 例が上昇を示し、また、sBA の低下を示した 6 例中 4 例の低下率は 22%～96%であった。以上の結果より、13 週間の主要試験期及び LTE 期の Week 29 ともに、TAK-625 投与による sBA のベースラインからの大きな低下が示された。

2）そう痒

3002 試験

3002 試験では、ITT Set の主要コホート及び全コホートともに、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減少を示し、それぞれ-1.514（95% CI：-3.6541、0.6255）及び-0.989（95% CI：-2.1838、0.2048）であった。また、Week 48 までの各規定来院時において、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインからの減少が両コホートで認められ、その変化量の主要コホート及び全コホートにおける平均値は、Week 26 で-1.485（95% CI：-3.9435、0.9733）及び-0.851（95% CI：-2.2376、0.5355）、Week 48 で-1.876（95% CI：-4.5894、0.8373）及び-1.281（95% CI：-2.7233、0.1614）であり、両コホートともに Week 48 で最大減少が示された。

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の平均値についても、ITT Set の主要コホート及び全コホートともに減少を示し、それぞれ-0.740（95% CI：-4.8063、3.3254）及び-0.738（95% CI：-1.4256、-0.0503）であった。また、Week 48 までの各規定来院時において、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアのベースラインからの減少が両コホートで認められ、その変化量の主要コホート及び全コホートにおける平均値は、Week 26 で-0.734（95% CI：-5.0931、3.6254）及び-0.703（95% CI：-1.4113、0.0043）、Week 48 で-0.140（95% CI：-、-）及び-0.570（95% CI：-1.8737、0.7341）であった。ただし、主要コホートの Week 40、44 及び 48 及び全コホートの Week 40 での減少はそれぞれ小さかった。なお、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。主要コホート及び全コホートにおける ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの減少が、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの減少に比べて小さかった理由として、この電子日誌の設定による欠測が影響した可能性が挙げられる。

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）週平均重症度スコア（朝と晩の重症度スコアの 1 日最大値に基づく）の変化量の平均値についても、ITT

Set の主要コホート及び全コホートともに減少を示し、それぞれ-1.629（95% CI：-3.5064、0.2481）及び-1.079（95% CI：-2.2608、0.1026）であった。

502 試験

502 試験では、ITT Set の主要コホートにおいて、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 TAK-625 群とプラセボ群の LS 平均値の差は、統計学的に有意であった〔-1.089（95% CI：-1.845、-0.334）、p=0.0063〕。また、当該変化量の LS 平均値について、TAK-625 群では統計学的に有意な減少（改善）が認められた〔-1.718（95% CI：-2.272、-1.163）、p<0.0001〕。一方、プラセボ群での減少は小さかった〔-0.628（95% CI：-1.136、-0.121）、p=0.0171〕。また、感度分析を行った結果、主要評価項目の主解析の結果と一致していた。ITT Set の主要コホートにおける MMRM での ItchRO（Obs）朝の重症度スコアのベースラインからの変化量の LS 平均値は、TAK-625 群で急速な減少を示し、Week 1～6 から減少を示し、Week 11～14 に最大の減少を示した。

ITT Set の PFIC コホートにおいても、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 TAK-625 群とプラセボ群の LS 平均値の差は、統計学的に有意であった〔-1.200（95% CI：-1.727、-0.674）、p<0.0001）〕。また、当該変化量の LS 平均値について、TAK-625 群では統計学的に有意な減少が認められた〔-1.811（95% CI：-2.178、-1.444）、p<0.0001〕。一方、プラセボ群での減少は小さかった〔-0.610（95% CI：-1.000、-0.221）、p=0.0026〕。ITT Set の PFIC コホートにおける MMRM での ItchRO（Obs）朝の重症度スコアのベースラインからの変化量の LS 平均値は、TAK-625 群で急速な減少を示し、Week 1～6 から減少を示し、Week 11～14 に最大の減少を示した。

503 試験

503 試験では、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの TAK-625 ベースラインからの経時的な変化量の平均値は、MRX-MRX 群では減少（改善）を示し、治療効果の継続がみられた。PBO-MRX 群でもそう痒スコアは減少し、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。MRX-MRX 群及び PBO-MRX 群の両投与群で、TAK-625 投与開始から最初の 26 週間で、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの統計学的に有意かつ臨床的に意味のある TAK-625 ベースラインからの経時的な減少〔ItchRO（Obs）スコアがベースラインから平均値で 1 以上減少〕が、ITT Set の主要コホート及び PFIC コホートでそれぞれ認められた。MRX-MRX 群及び PBO-MRX 群の両投与群を合わせた全被験者で、Week 1～6 から Week 75～78 までの長期にわたり、主要コホート及び PFIC コホートのいずれにおいても ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアは統計学的に有意な減少を示した。

801 試験

801 試験では、CSS によるそう痒の評価を行った。

ベースライン時、CSS スコアで評価したそう痒（CSS スコアが 1 以上）は 10 例中 7 例（70.0%）に認められた。また、CSS スコアが 0（そう痒なし）であった 3 例を含む計 10 例の CSS スコアのベースライン値の平均値（SD）は 1.55（1.212）であった。CSS スコアのベースライ

ンからの変化量の平均値（SD）は、Week 13 で 0.15（1.415）、Week 29 で-0.17（1.696）であった。個々の被験者のベースラインから Week 13 までの CSS スコアの推移は、評価対象の 10 例中 2 例が減少〔2 例ともスコアは 0 に減少（完全寛解）〕、3 例が増加、5 例が不変であった。また、ベースラインから Week 29 までの CSS スコアの推移は、評価対象の 9 例中 4 例が減少〔うち 3 例はスコアが 0 に減少（完全寛解）〕、3 例が増加、2 例が不変であり、ベースラインからの CSS スコアの減少（改善）例数が増加した。

また、801 試験では、治験実施計画書が試験途中で改訂され、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアに基づくそう痒評価が追加された。このため、本項では、治験実施計画書の当該改訂後に ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの評価が可能であった実施医療機関に登録された 7 例を対象とした解析結果を示した。

5 ヵ月齢未満の被験者（4 例）でのベースライン時の ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアはいずれも 2 未満であったのに対し、5 ヵ月齢以上の被験者では 3 例中 2 例でスコアは 2 を超えていた。6 ヵ月齢未満の被験者では掻破等の細かな動作を行う能力が十分に発達していないため、介護者が被験者のそう痒症状を見逃すことで過小評価してしまう可能性、並びに被験者の月齢間で一貫した評価がなされない可能性が考えられる。ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースライン値の平均値（SD）は、1.010（0.9077）であった。また、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 13（主要試験期の最終時点）で 0.286（1.8070）、Week 21 で 0.045（1.0869）であった。個々の被験者のベースラインから Week 13 までの ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの推移は、評価対象の 5 例中 2 例が減少〔うち 1 例はスコアが 0 に減少（完全寛解）〕、2 例が増加、1 例が不変であった。また、ベースラインから Week 21 までの ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの推移は、評価対象の 4 例中 3 例が減少〔うち 1 例はスコアが 0 に減少（完全寛解）〕、1 例が増加を示した。なお、中間解析のデータカットオフ日時点では、Week 21 以降の ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの評価対象例は少なかった。

3）肝酵素及びビリルビン

3002 試験

3002 試験の ITT Set において、ALT のベースライン時の平均値（SD）は、主要コホートで 34.7（10.02）U/L、全コホートで 38.8（11.95）U/L であった。両コホートとも、ALT の平均値は Week 2～6 においてベースラインから減少したが、Week 10～26 では減少はみられなかった。ただし、Week 32～48 においては、主要コホートの Week 32 を除き、両コホートともに平均値のベースラインからの減少が認められ、最大減少は、主要コホートで Week 48 の-18.7（95% CI：-64.49、27.16）U/L、全コホートで Week 48 の-14.2（95% CI：-35.19、6.79）U/L であった。なお、主要コホートの 1 例で、ALT 増加を含む肝機能パラメータの異常がみられており、本被験者の ALT 増加〔Week 10（Day 71）に発現、Week 40（Day 281）に消失〕が主要コホート及び全コホートの ALT の平均値に影響を及ぼした可能性があった。

総ビリルビンのベースライン時の平均値（SD）は、主要コホートで 51.1980（62.48214）μmol/L、全コホートで 60.4797（53.42332）μmol/L であった。投与開始後の総ビリルビンの平均値は、両コホートとも Week 2 及び 6 を除く Week 10～48 においてベースラインからの減少が認め

られ、最大減少は、主要コホートで Week 48 の-40.4795（95% CI：-203.65448、122.69555）μmol/L、全コホートで Week 48 の-18.8144（95% CI：-90.85842、53.22962）μmol/L であった。

直接ビリルビンのベースライン時の平均値（SD）は、主要コホートで 28.5637（43.40138）μmol/L、全コホートで 38.3472（38.67517）μmol/L であった。投与開始後の直接ビリルビンの平均値は、主要コホートでは Week 2、6 及び 10 を除く Week 14～48 において、全コホートでは Week 2、6 及び 32 を除く Week 10～26、40 及び 48 において、それぞれベースラインからの減少が認められ、最大減少は、主要コホートで Week 48 の-26.7393（95% CI：-134.84466、81.36615）μmol/L、全コホートで Week 22 の-12.7596（95% CI：-33.31692、7.79776）μmol/L であった。

502 試験

本項では、ITT Set の主要コホート及び PFIC コホートの肝酵素（ALT、ALP）及びビリルビンについて、ベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた、肝酵素及びビリルビンの変化量の結果について記載する。

主要コホートでは、ALT を除くパラメータについて、TAK-625 群においてベースラインから減少がみられたが統計学的に有意ではなく、また、プラセボ群との間にも統計学的有意差は認められなかった。プラセボ群では、ALP、総ビリルビン及び直接ビリルビンのベースラインからの増加が認められた。

PFIC コホートでも、ALT を除くパラメータについて、TAK-625 群においてベースラインから減少がみられたが統計学的に有意ではなかった。プラセボ群では、総ビリルビン及び直接ビリルビンのベースラインからの増加がみられ、TAK-625 群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた（総ビリルビン：p=0.0471、直接ビリルビン：p=0.0480）。

503 試験

503 試験において、総ビリルビン及び直接ビリルビンは、ITT Set の MRX-MRX 群及び PBO-MRX 群の両投与群で TAK-625 ベースラインから減少した。特に、MRX-MRX 群ではその減少は持続した。

総ビリルビンは、MRX-MRX 群及び PBO-MRX 群の両投与群を合わせた全被験者で、主要コホートでは Week 94 まで、PFIC コホートでは Week 106 まで、一貫してベースラインからの減少が示された。PFIC コホートでは、両投与群を合わせた全被験者における総ビリルビンのベースラインからの減少は-0.692～-4.275 の範囲にあり、Week 70 までの多くの時点でその減少は統計学的に有意であった。

直接ビリルビンは、MRX-MRX 群及び PBO-MRX 群の両投与群を合わせた全被験者で、主要コホートでは追跡期間を通して Week 106 まで、一貫してベースラインからの減少が示された。PFIC コホートでは、両投与群を合わせた全被験者における直接ビリルビンのベースラインからの減少は-0.553～-3.238 の範囲にあり、Week 70 までの多くの時点でその減少は統計学的に有意であった（その後、被験者数は 12 例未満となった）。

4）成長評価

3002 試験

3002 試験では、身長及び体重 z-score は、ITT Set の主要コホート及び全コホートで、Week 48 までベースライン値を維持し、ほとんど変動がなかった。

502 試験

502 試験では、ITT Set の主要コホート及び PFIC コホートの TAK-625 群で、身長 z-score のベースラインと Week 18、22 及び 26 の平均値との間に増加（改善）が認められたが、プラセボ群と比較して統計学的な差は認められなかった。

体重 z-score については、TAK-625 群でベースラインと Week 18、22 及び 26 の平均値との間に統計学的に有意な増加（改善）が認められた（主要コホート及び PFIC コホートでそれぞれ p=0.0034 及び p<0.0001）。プラセボ群との比較について、主要コホートでは統計学的に有意でなかったが、PFIC コホートにおいては統計学的に有意であった（p=0.0391）。

503 試験

503 試験では、ITT Set の主要コホート及び PFIC コホートのいずれも、MRX-MRX 群及び PBO-MRX 群で、身長及び体重 z-score に追跡調査期まで一貫した増加（改善）が認められた。

身長 z-score は、主要コホートの MRX-MRX 群では、Week 46 に統計学的に有意な増加を示し、Week 58 まで持続した（その後、被験者数は 7 例未満となった）。PFIC コホートの MRX-MRX 群では、身長 z-score の増加は Week 30 に統計学的に有意となり、Week 70 まで持続した（その後、被験者数は 10 例未満となった）。PBO-MRX 群では、主要コホート及び PFIC コホートのいずれも、身長 z-score に TAK-625 ベースラインから追跡調査期まで一貫した増加が認められた。PFIC コホートでは、増加は Week 18 に統計学的に有意となり、Week 26 まで持続した（その後、被験者数は 14 例未満となった）。

体重 z-score は、MRX-MRX 群では、主要コホートの Week 6～58 及び PFIC コホートの Week 4～70 に、TAK-625 ベースラインからの一貫した増加が認められた。PBO-MRX 群でも、主要コホート及び PFIC コホートで、TAK-625 ベースラインからの体重 z-score の増加が認められたが、症例数が少なく統計学的有意性は認められなかった（Week 10 を除く）。

5）PedsQL（小児 QoL 評価尺度）

3002 試験

3002 試験において、PedsQL Total スコア（Parent）は、ITT Set の主要コホート及び全コホートともに、Week 48 までの各規定来院時においてベースラインからの増加（改善）が認められた。PedsQL Total スコア（Parent）の主要コホート及び全コホートにおけるベースラインからの変化量の平均値は、Week 26 で 20.86（95% CI : -13.018、54.733）及び 24.47（95% CI : 5.169、43.773）、Week 48 で 17.41（95% CI : 2.336、32.478）及び 22.40（95% CI : 2.099、42.703）であった。平均値の最大増加は、主要コホートで Week 40 の 21.39（95% CI : 0.247、42.538）、全コホートで Week 28 の 26.69（95% CI : 8.156、45.217）であった。

502 試験

502 試験では、ITT Set の主要コホート及び PFIC コホートの TAK-625 群で、PedsQL Total スコア（Parent）のベースラインと Week 18、22 及び 26 の平均値との間に、統計学的に有意な増加（改善）が認められた（主要コホート及び PFIC コホートでそれぞれ p=0.0018 及び p<0.0001）。プラセボ群との比較では、主要コホート及び PFIC コホートのいずれにおいても統計学的な有意差は認められなかった。

（2）国内外ピボタル試験の有効性成績の比較

3002 試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目について、2.5.1.5.2 に示した「類似性の基準」に従い、502 試験との類似性を ITT Set を用いて検討した。

主要評価項目

・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

重要な副次評価項目

・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

・ベースラインから Week 26 までの sBA の変化量

3002 試験の主要コホート（nt-PFIC2 患者）において、主要評価項目と設定した「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、-1.51（95% CI：-3.65、0.63）であった（表 2.7.3.3-P-2 参照）。一方、502 試験の主要コホート（nt-PFIC2 患者）の TAK-625 群における「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 LS 平均値は、-1.72（95% CI：-2.27、-1.16）であった（表 2.7.3.3-P-2 参照）。「類似性の基準」に従い、3002 試験及び 502 試験の TAK-625 群における「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」の点推定値及び 95% CI を比較したところ、両者の点推定値に大きな差はなく、95% CI も概ね重なっていた。また、当該変化量について、3002 試験の点推定値は 502 試験のプラセボ群の点推定値（-0.63）と比較して低値であり、より大きな改善が認められた。以上より、両試験間で類似した TAK-625 の有効性が示された（表 2.7.3.3-P-2 参照）。

3002 試験の重要な副次評価項目と設定した「ベースラインから Week 26 までの sBA の変化量」の主要コホートの結果についても、3002 試験及び 502 試験の TAK-625 群における点推定値に大きな差はなく、95% CI も概ね重なっていた。また、当該変化量について、3002 試験の点推定値は 502 試験のプラセボ群と比較して低値であり、より大きな改善が認められた（表 2.7.3.3-P-2 参照）。

3002 試験の重要な副次評価項目の一つである「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）朝の平均発現頻度スコアの変化量」について、主要コホートにおける 3002 試験の平均値及び 502 試験の TAK-625 群の LS 平均値は、それぞれ-0.74（95% CI：-4.81、3.33）及び-1.64（95% CI：-2.18、-1.09）であった。本評価項目に関しては、3002 試験の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。3002 試験において、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアは、上述の ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアと比較して減少の程度が小さかったが、その原因として当該欠測による影響が考えられた。そこで、この考察を行うため、502 試験における「ItchRO（Obs）朝の重症度スコアが 0 である場合の同日の ItchRO（Obs）朝のそう痒の発現頻度スコアの頻度分布（投与群併合）」を元に、3002 試験で ItchRO（Obs）の重症度スコアが 0 である部分を多重補完法により欠測補完し、Rubin の方法を用いて 3002 試験における「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」を再集計した。その結果、この再集計で得られた 3002 試験の主要コホートのデータは、502 試験の TAK-625 群の点推定値と大きな差はなく、95% CI も概ね重なっており、502 試験のプラセボ群の点推定値よりも改善が認められたことから、両試験間での有効性の結果は一定程度の類似性がみられたと考える（以上、詳細は 2.7.3.3.2.1（1）PFIC を参照）。

以上の結果を踏まえると、3002 試験の主要コホート（nt-PFIC2 患者）において、日本人 PFIC 患者における TAK-625 の有効性を支持する結果が得られていると考えられた。

一方、3002 試験の主要コホート（nt-PFIC2：3 例）と追加コホート〔nt-PFIC2 以外：2 例（いずれも PFIC1）〕の併合コホートである全コホートでは、表 2.7.3.3-P-5 に示すように、いずれの評価項目も 502 試験の PFIC コホートの TAK-625 群との比較において 95% CI の重なりが示され、点推定値についても改善は認められたものの、その程度は小さかった。また、3002 試験の全コホート（nt-PFIC2：3 例、PFIC1：2 例）では、主要コホート（nt-PFIC2：3 例）との比較においても改善の程度は小さく、追加コホートの被験者（PFIC1：2 例）のデータが影響した可能性が考えられた。そのため、502 試験に組み入れられた PFIC1 の被験者のデータと比較したところ、3002 試験の追加コホートの 2 例の PFIC1 被験者の ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコア及び sBA の推移は、502 試験における海外 PFIC1 被験者間のばらつきの範疇の推移と考えられた。また、502 試験では PFIC1 被験者に対して有効性が示されていることから、日本人の PFIC1 患者に対しても本薬の有効性は期待できるものと考えられた（以上、詳細は 2.7.3.3.2.1（2）PFIC を参照）。

さらに、502 試験の主要コホート（表 2.7.3.3-P-2）と PFIC1、nt-PFIC2、PFIC3、PFIC4、PFIC6 が組み入れられた PFIC コホート（表 2.7.3.3-P-5）間の成績で大きな違いはみられておらず、本薬は PFIC サブタイプによらず有効性が示されたと考えられた。加えて、本薬は回腸末端からの胆汁酸の再吸収を阻害する機序により sBA を低下させる薬剤であり、PFIC はいずれのサブタイプも肝細胞から胆汁を排泄する機能に関わる遺伝子の変異によって発症し、結果的にすべての PFIC サブタイプで胆汁うっ滞を生じていること、本薬の標的受容体である IBAT の遺伝子配列及び発現、並びに PFIC の病態及び原因遺伝子等の疾患背景に民族差はないと考えられることから、502 試験に組み入れられたサブタイプのみでなく、すべての PFIC サブタイプについて本薬の有効性は期待できるものと考えられた。以上より、日本人 PFIC 患者においても、海外と同様に本薬は有効であると考える（以上、詳細は 2.7.3.3.2.1（3）PFIC を参照）。

（3）1 歳未満の PFIC 患者における有効性

3002 試験では、1 歳未満の PFIC 患者を登録できなかった。このため、1 歳未満の PFIC 患者における有効性は、海外 801 試験の成績に基づき評価した。

2.5.4.4.2（1）1）及び 2）で示したとおり、801 試験の 1 歳未満の PFIC 患者において、sBA、並びに CSS 及び ItchRO（Obs）で評価したそう痒が改善しており、有効性が示されている。また、3002 試験及び 502 試験での結果より、国内の 1 歳以上の PFIC 患者では海外と同程度の改善が期待されること、及び本薬の作用機序、PFIC における国内外の患者背景及び医療環境に差異はないと考えられることから、国内の 1 歳未満の PFIC 患者においても TAK-625 の有効性が期待でき、また、安全に使用できると考えられた。

2.5.4.5 部分集団における結果の比較

TAK-625 の有効性に対する被験者背景の影響を検討するため、sBA 及び ItchRO（Obs）の変化量について、ALGS 及び PFIC における各国内外ピボタル試験の ITT Set を対象とした部分集団解析を行った。部分集団解析における層別因子は、年齢（7 歳未満、7 歳以上）及び性別とした。

2.5.4.5.1 アラジール症候群

3001 試験の年齢別（7 歳未満、7 歳以上）の部分集団解析において、sBA については、7 歳以上の年齢層では Week 18 においてベースラインからの低下が示され、Week 18 から Week 22 にかけては全体集団と同様に sBA は維持された。一方、7 歳未満の年齢層では、ベースラインから Week 18 までの変化量、並びに Week 18 から Week 22 までの変化量ともに sBA の上昇が示された。ただし、1 歳以上 7 歳未満の年齢層では、ベースラインから Week 18 までの変化量においては sBA の低下が示された。ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアについては、いずれの年齢層ともに、ベースラインから Week 18 までの変化量、並びに Week 18 から Week 22 までの変化量からスコアの減少が示され、全体集団と同様の傾向にあった。なお、3001 試験の [redacted] において、sBA は増悪したものの、ItchRO（Obs）はベースラインを維持し、CSS は改善傾向が認められ、その傾向は 1 歳未満の被験者を対象に実施した 801 試験と同様であった（2.7.3.3.2.1（4）ALGS 参照）。3001 試験の性別の部分集団解析においては、sBA について、男性では Week 18 においてベースラインからの低下が示され、Week 18 から Week 22 にかけては全体集団と同様に sBA は維持された。一方、女性では、ベースラインから Week 18 までの変化量、並びに Week 18 から Week 22 までの変化量ともに sBA の上昇が示されたが、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアについては、男性及び女性ともに、ベースラインから Week 18 までの変化量、並びに Week 18 から Week 22 までの変化量からスコアの減少が示され、全体集団と同様の傾向にあった。全体的に、各部分集団の例数が少なく、結果の解釈には限界があるものの、1 歳未満の被験者を対象に実施した 801 試験の成績（2.7.3.2.3 ALGS、2.5.4.4.1 参照）も踏まえると、年齢又は性別の違いによる有効性への明らかな影響はみられていないものと考えられた（2.7.3.3.3.1 ALGS 参照）。

304 試験の部分集団解析では、ベースラインから Week 18 までの変化量について、sBA 及び ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのいずれにおいても、年齢層又は性別を問わず、

全体集団と同様に TAK-625 投与による改善がみられた。Week 18 から Week 22 までの変化量については、各部分集団の例数が少なく、ばらつきがあるため、結果の解釈には限界があるものの、sBA 及び ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのいずれにおいても、各部分集団の結果は全体集団と同様の傾向にあった。以上より、年齢又は性別の違いによる有効性への明らかな影響はみられていないものと考えられた（2.7.3.3.3.2 ALGS 参照）。

2.5.4.5.2 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

3002 試験の部分集団解析では、主要コホート及び全コホートともに、年齢層又は性別を問わず、sBA のベースラインからの低下、並びに ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインからの減少が示され、全体集団と同様の傾向にあった（2.7.3.3.3.1 PFIC 参照）。

502 試験の部分集団解析でも、主要コホート及び PFIC コホートともに、年齢層又は性別を問わず、sBA 及び ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのいずれにおいても、プラセボ群と比較して TAK-625 群による改善が示された。

以上より、年齢又は性別の違いによる有効性への影響はみられていないものと考えられた（2.7.3.3.3.2 PFIC 参照）。

2.5.4.6 用法及び用量の設定根拠

2.5.4.6.1 アラジール症候群

TAK-625 の ALGS に対する用法及び用量（案）は、「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。」である。

臨床推奨用量の設定根拠

海外ピボタル試験である 304 試験では、400 µg/kg QD で、そう痒の臨床指標である 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)〔ItchRO（Pt）〕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〔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 301 試験及び 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 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 303 試験において、sBA が基準値上限（ULN）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 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 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 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、[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。

用量漸増の設定根拠

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 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。

2.5.4.6.2 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

TAK-625 の PFIC に対する国内の用法及び用量（案）は、「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。」である。

臨床推奨用量の設定根拠

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 502 試験の安全性及び有効性データに基づき設定された。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、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 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。

用量漸増の設定根拠

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。

国内第 3 相 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。

2.5.4.7 効果の持続、耐薬性

ALGS 患者において、TAK-625 のそう痒及び sBA に対する有効性は長期間（最長 5 年間の追跡調査期間中及びそれ以降も）維持され、長期使用による耐性の兆候や有効性の欠如は海外ピボタル試験である 304 試験並びにそのサポート試験である 303 試験及び 305 試験のいずれでも認められなかった。304 試験の ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアは、被験者全体で Week 240 までの全試験期間の各治験来院時（5 例のデータのみを含む Week 132 を除く）に統計学的に有意なベースラインからの減少（改善）を示した。これらの試験では、治験実施上の理由（304 試験では RWD 期でプラセボ群が設定されたことなど）により TAK-625 の投与が中断された被験者があり、投与中断時に有効性の低下（そう痒の再発及び sBA の上昇）がみられたものの、ベースライン時より悪化することはなかった。また、国内で実施した 3001 試験でも、Week 48 において TAK-625 の治療効果の継続がみられた。なお、TAK-625 の長期的な投与時の評価は 2021 年の時点で、最長 6 年までフォローアップされており、国際共同レジストリの The Global ALagille Alliance（GALA）Study に収集された自然歴と比較して、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、非代償性肝硬変又は死亡と設定）が有意に上昇していたことが報告されている[1][2]。

PFIC 患者においては、TAK-625 のそう痒及び sBA に対する効果は長期間持続し、耐薬性又は有効性の欠如は認められていない。502 試験及び長期継続投与試験の 503 試験で示された sBA 及び ItchRO（Obs）の平均値のベースラインからの減少（改善）は、統計学的に有意であり、かつ 1 年以上にわたって持続した。また、国内で実施した 3002 試験でも、Week 48 において TAK-625 の治療効果の継続がみられた。さらに、502 試験及び 503 試験の結果を支持する結果が 501 試験から得られている。501 試験では、低用量（280 μg/kg QD）で投与した

ため、502 試験に比べると観察された効果は低かったが、6 年間の長期にわたって有効性が認められた。501 試験終了後に長期投与試験の 800 試験に参加した患者のうち、sBA が改善した 7 例（nt-PFIC2 被験者）では、5 年以上にわたって自己肝のまま TAK-625 の投与が継続され、ItchRO（Obs）スコアの 1 ポイント以上の減少、ビリルビン及び肝酵素値の改善、成長の改善、並びに自己肝生存等の劇的な治療効果が得られた。臨床的に問題となる事象の発現はなかった。7 例のうち、501 試験の登録前に肝移植が予定されていた 2 例では臨床症状が良好のため肝移植の必要がなくなり、7 例全例で肝移植の必要はないとされた[3]。

以上より、TAK-625 は ALGS 及び PFIC に対し長期的に投与する意義があると考えられる。

2.5.4.8 結論

ALGS 患者（1 歳以上）における TAK-625 の有効性は、海外ピボタル試験である第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（304 試験）で検証された。304 試験において、sBA はベースラインから Week 18 にかけて統計学的に有意に低下し、また、主要評価項目である「空腹時 sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量」については、RWD TAK-625 群と RWD プラセボ群との間で統計学的な有意差が認められた。日本人 ALGS 患者（1 ヵ月齢以上）を対象とした第 3 相非盲検非対照試験（3001 試験）では、主要評価項目である「空腹時 sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量」について、3001 試験及び 304 試験の TAK-625 群における点推定値に大きな差はなく、95% CI も概ね重なっていた。また、当該変化量について、304 試験のプラセボ群の点推定値は増悪したことに対し、3001 試験の点推定値は 304 試験のプラセボ群よりも低値であり、Week 18 から Week 22 にかけて sBA は維持された。以上より、両試験間で類似した TAK-625 の有効性が示された。3001 試験の重要な副次評価項目である「空腹時 sBA のベースラインから Week 18 までの変化量」の平均値は、304 試験の TAK-625 群と違いがみられたが、この違いは、3001 試験の例数が少なく、かつ登録例の sBA のベースライン値が低く、両試験間で大きく異なっていたことが原因であると考えられる（2.7.3.3.2.1（3）ALGS を参照）。長期有効性について、304 試験の全被験者では Week 48 において sBA 及び ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースランからの有意な改善が示されており、治療効果の継続がみられた。国内で実施した 3001 試験でも、Week 48 において TAK-625 のそう痒及び sBA に対する治療効果の継続がみられた。また、1 歳未満の患者を対象に海外で実施された第 2 相非盲検非対照試験（801 試験）では、sBA は Week 13 の時点でベースラインからの低下が認められた。

PFIC 患者（1 歳以上）における TAK-625 の有効性は、海外ピボタル試験である第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験（502 試験）で検証された。502 試験の主要評価項目である主要コホートの「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」について、TAK-625 群で統計学的に有意な減少（改善）が認められた。日本人 PFIC 患者（1 ヵ月齢以上）を対象とした第 3 相非盲検非対照試験（3002 試験）では、主要評価項目である主要コホートの「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」について、3002 試験及び 502 試験の TAK-625 群における点推定値に大きな差はなく、95% CI も概ね重なっていた。また、当該変化量について、3002 試験の点推定値は 502 試験のプラセボ群と比較して低値であり、より大きな改善が認められた。以上より、両試験間で類似した TAK-625 の有効

性が示された。長期継続投与試験である 503 試験では、主要コホート及び PFIC コホートの全被験者において、sBA 及び ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインからの経時的な変化量の平均値は、1 年以上にわたって有意に改善しており、治療効果の継続がみられた。国内で実施した 3002 試験でも、Week 48 において TAK-625 のそう痒及び sBA に対する治療効果の継続がみられた。これらの試験結果、本薬の作用機序、PFIC の発症機序も考慮すると、本薬はすべての PFIC サブタイプに対し有効性が期待される。また、1 歳未満の患者を対象に海外で実施された第 2 相非盲検非対照試験（801 試験）では、sBA は Week 13 及び Week 29 でベースラインからの低下が認められた。

2.5.1.5 で述べたとおり、海外ピボタル試験である 304 試験及び 502 試験の外国人 ALGS 及び PFIC 患者において、TAK-625 のプラセボに対する有効性が検証されており、3001 試験及び 3002 試験における日本人患者データにおいても、304 試験及び 502 試験における外国人患者の TAK-625 群と有効性成績は異ならないこと、並びに ALGS 及び PFIC における国内外の患者背景及び医療環境に差異はないと考えられることも考慮すると、日本人の ALGS 患者及び PFIC 患者において TAK-625 の有効性が示されるものと考えた。

2.5.4.9 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.

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験

TAK-625 の安全性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.5.5.1-1 に示した。

TAK-625 のアラジール症候群（ALGS）に対する安全性は、日本人 ALGS 患者（1 ヵ月齢以上）を対象とした国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3001 試験）、及び外国人 ALGS 患者（12 ヵ月齢以上）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）を評価資料とし、ALGS 及び進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）患者（12 ヵ月齢未満）を対象とした海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）、ALGS 患者（12 ヵ月齢以上）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（LUM001-301 試験、LUM001-302 試験）及び海外第 2 相長期投与試験（LUM001-303 試験、LUM001-305 試験、MRX-800 試験）を参考資料として評価した。

また、TAK-625 の PFIC に対する安全性は、日本人 PFIC 患者（1 ヵ月齢以上）を対象とした国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3002 試験）、及び外国人 PFIC 患者（12 ヵ月齢以上）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）を評価資料とし、PFIC 及び ALGS 患者（12 ヵ月齢未満）を対象とした海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）、PFIC 患者（12 ヵ月齢以上）を対象とした海外第 2 相非盲検非対照試験（LUM001-501 試験）、海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）及び海外第 3 相長期投与試験（MRX-503 試験）を参考資料として評価した。

TAK-625-3001 試験（以下、3001 試験）及び TAK-625-3002 試験（以下、3002 試験）は、本承認申請時点で継続中であり、3001 試験は Week 22 までの中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）及び Week 48 までの中間解析時の最終被験者来院／連絡日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、以下、Week 48 までの中間解析時）、並びに 3002 試験は Week 26 までの中間解析時の最終被験者来院／連絡日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、以下、Week 26 までの中間解析時）及び Week 48 までの中間解析時の最終被験者来院／連絡日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、以下、Week 48 までの中間解析時）のデータに基づき安全性を評価した。また、海外で実施した MRX-503 試験（以下、503 試験）、MRX-801 試験（以下、801 試験）及び MRX-800 試験（以下、800 試験）も本承認申請時点では継続中のため、中間解析時〔データカットオフ日：503 試験は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、801 試験（ALGS）は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、801 試験（PFIC）は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 800 試験は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日〕までのデータに基づき安全性を評価した。その他の試験は、既に試験が完了しており、最終解析時の安全性データに基づき安全性を評価した。

表 2.5.5.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧

試験番号、試験の種類、資料区分〔添付資料番号〕	実施国	開発相、試験デザイン	用法・用量、剤形	試験集団	投与被験者数（安全性）	試験期間、施設数
ALGS						
TAK-625-3001 非盲検非対照試験 評価資料 〔5.3.5.2-5〕	日本	第 3 相、非盲検、非対照、多施設共同	用量漸増期（2 週間）： 200 µg/kg QD から開始し、1 週間後に 400 µg/kg QD へ増量し経口投与 維持投与期（46 週間）： Week 3 の用量で経口投与 追跡調査期： Week 48 の用量で経口投与 液剤	ALGS 患者（1 ヵ月齢以上、体重 3.0 kg 以上）	TAK-625：7 例	2023 年 1 月～（実施中） 4 施設
LUM001-304 （ICONIC） プラセボ対照二重盲検比較試験 評価資料 〔5.3.5.1-1〕	オーストラリア、フランスを含む 6 ヵ国	第 2 相、プラセボ対照、無作為化治験薬休薬期二重盲検、長期非盲検、多施設共同	非盲検導入期（18 週間）： 6 週間かけて最大 400 µg/kg QD 又は最大 20 mg QD まで 1 週ごとに漸増し経口投与 その後、Week 6 に投与した用量（400 µg/kg QD 又はそれ以下の最大耐量）で、12 週間経口投与 無作為化、二重盲検、プラセボ対照での治験薬休薬期（4 週間）： TAK-625 とプラセボの無作為割付比 1:1 で 4 週間経口投与 維持投与期（26 週間）： 最大 400 µg/kg QD 又は最大 20 mg QD まで経口投与 任意の長期追跡調査期 2 期： 1 期目、最大 400 µg/kg/day 又はそれ以下の最大耐量で 52 週間経口投与 その後、適格であれば、2 期目が検討され、最大 800 µg/kg/day（400 µg/kg BID）まで増量可 液剤	小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	TAK-625：31 例 無作為化治験薬休薬期中： TAK-625：13 例 プラセボ：16 例	2014 年 10 月～2020 年 5 月 9 施設

表 2.5.5.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

試験番号、試験の種類、資料区分〔添付資料番号〕	実施国	開発相、試験デザイン	用法・用量、剤形	試験集団	投与被験者数（安全性）	試験期間、施設数
LUM001-301 （ITCH） プラセボ対照二重盲検比較試験 参考資料 〔5.3.5.1-2〕	米国、カナダ	第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同	TAK-625 高用量： 280 µg/kg/day（最大 20 mg/day まで）を経口投与 TAK-625 中用量： 140 µg/kg/day（最大 10 mg/day まで）を経口投与 TAK-625 低用量： 70 µg/kg/day（最大 5 mg/day まで）を経口投与 プラセボ （TAK-625 とプラセボの無作為割付比 2:1） qAM で 13 週間経口投与 液剤	小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	TAK-625：25 例 プラセボ：12 例	2014 年 11 月～ 2016 年 11 月 12 施設
LUM001-302 プラセボ対照二重盲検比較試験 参考資料 〔5.3.5.1-3〕	英国	第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同	コホート A： TAK-625 140 µg/kg/day、又はプラセボ コホート B： TAK-625 70 又は 280 µg/kg/day、又はプラセボ TAK-625 とプラセボの無作為割付比 2:1 qAM で 13 週間経口投与 液剤	小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	TAK-625：14 例 プラセボ：6 例	2013 年 9 月～ 2015 年 2 月 3 施設

表 2.5.5.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

試験番号、試験の種類、資料区分〔添付資料番号〕	実施国	開発相、試験デザイン	用法・用量、剤形	試験集団	投与被験者数（安全性）	試験期間、施設数
LUM001-303 （IMAGINE） 長期投与試験 参考資料 〔5.3.5.2-2〕	英国	第 2 相、LUM001-302 試験の多施設共同二重盲検継続投与試験	用量漸増期（4 週間）： LUM001-302 試験のプラセボ群の被験者には目標用量 140 µg/kg/day 又は最大総投与量 10 mg/day まで投与、その他の被験者には LUM001-302 試験の Week 13 の用量で経口投与 用量最適化期（8 週間）： 最大 280 µg/kg/day 又は総投与量 20 mg/day まで、そう痒を最適にコントロールできる忍容可能な用量に調節して経口投与 維持投与期（60 週間）： Week 12 の用量又はそれ以下の最大耐量で経口投与 任意の追跡調査期（52 週間）： Week 72 の用量で経口投与 任意の長期追跡調査期： 最大 560 µg/kg/day（280 µg/kg BID）まで経口投与 液剤	小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	TAK-625：19 例	2013 年 10 月～2020 年 6 月 3 施設

表 2.5.5.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

試験番号、試験の種類、資料区分〔添付資料番号〕	実施国	開発相、試験デザイン	用法・用量、剤形	試験集団	投与被験者数（安全性）	試験期間、施設数
LUM001-305 （IMAGINE-II） 長期投与試験 参考資料 〔5.3.5.2-1〕	米国、カナダ	第 2 相、LUM001-301 試験の多施設共同二重盲検継続投与試験	用量漸増期（4 週間）： LUM001-301 試験のプラセボ群の被験者には、目標用量 140 µg/kg/day までの TAK-625 を 1 週ごとに漸増し qAM 経口投与 LUM001-301 試験の TAK-625 群の被験者には、LUM001-301 試験の Week 13 の用量で qAM 経口投与 用量最適化期（8 週間）： TAK-625 最大 280 µg/kg/day 又は総投与量 20 mg/day まで、そう痒に対する忍容性及び効果の評価に基づき用量調節して qAM 経口投与 維持投与期（36 週間）： Week 12 の用量又はそれ以下の最大耐量で qAM 経口投与 安全性モニタリング期（48 週間）： Week 12 の用量又はそれ以下の最大耐量で qAM 経口投与 任意の長期追跡調査期（124 週間）： Week 96 の用量又はそれ以下の最大耐量で qAM 経口投与 液剤	小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	TAK-625：34 例	2015 年 3 月～2020 年 6 月 11 施設
PFIC						
TAK-625-3002 非盲検非対照試験 評価資料 〔5.3.5.2-9〕	日本	第 3 相、非盲検、非対照、多施設共同	用量漸増期〔4 週間（最長 6 週間）〕： 150 µg/kg BID から開始し最大 600 µg/kg BID まで 1 週ごとに用量漸増し経口投与 維持投与期（44 週間）： Week 4 若しくは Week 6 の用量又はそれ以下の最大耐量で経口投与 追跡調査期： Week 4 若しくは Week 6 の用量又はそれ以下の最大耐量で経口投与 液剤	PFIC 患者（1 ヵ月齢以上、体重 3.0 kg 以上）	TAK-625：5 例 主要コホート：3 例 追加コホート：2 例	2023 年 1 月～（実施中） 4 施設

表 2.5.5.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

試験番号、試験の種類、資料区分〔添付資料番号〕	実施国	開発相、試験デザイン	用法・用量、剤形	試験集団	投与被験者数（安全性）	試験期間、施設数
MRX-502 （MARCH-PFIC） プラセボ対照二重盲検比較試験 評価資料 〔5.3.5.1-4〕	米国、カナダ、ブラジル、シンガポール、トルコ、英国を含む 16 ヵ国	第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同	用量漸増期〔4 週間（最長 6 週間）〕： TAK-625 150 µg/kg BID から開始し最大 600 µg/kg BID まで 1 週ごとに用量漸増、又はプラセボを経口投与 維持投与期（20～22 週間）： TAK-625 600 µg/kg/BID 若しくはそれ以下の最大耐量、又はプラセボを経口投与 TAK-625 とプラセボの無作為割付比 1:1 液剤	小児 PFIC 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳未満）	TAK-625：47 例 プラセボ：46 例	2019 年 7 月～ 2022 年 9 月 29 施設
MRX-503 長期投与試験 参考資料 〔5.3.5.2-10〕	米国、カナダ、ブラジル、シンガポール、トルコ、英国を含む 16 ヵ国	第 3 相、MRX-502 試験の多施設共同非盲検継続投与試験	用量漸増期〔4 週間（最長 6 週間）〕： 150 µg/kg BID から開始し最大 600 µg/kg BID まで 1 週ごとに用量漸増し経口投与 維持投与期： 600 µg/kg BID 又はそれ以下の最大耐量で経口投与 液剤	MRX-502 試験を完了した小児 PFIC 患者	TAK-625：85 例 ※中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点の投与被験者数	2020 年 1 月～ （実施中） 28 施設
LUM001-501 （INDIGO） 非盲検非対照試験 参考資料 〔5.3.5.2-6〕	米国、英国、フランス及びポーランド	第 2 相、非盲検、多施設共同	用量漸増期（4 週間）： 14 µg/kg QD から開始し最大 140 µg/kg QD まで 1 週ごとに用量漸増し経口投与 維持投与期（4 週間）： 140 µg/kg QD で経口投与 維持投与期（5 週間）： 280 µg/kg QD で 5 週間経口投与 長期投与期（59 週間）： 維持投与期の用量で経口投与 任意の追跡調査期： 安全性及び有効性の評価に基づき、560 µg/kg/day（280 µg/kg BID）まで増量可 液剤	小児 PFIC 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	TAK-625：33 例	2014 年 2 月～ 2020 年 5 月 10 施設

表 2.5.5.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

試験番号、試験の種類、資料区分〔添付資料番号〕	実施国	開発相、試験デザイン	用法・用量、剤形	試験集団	投与被験者数（安全性）	試験期間、施設数
共通						
MRX-801 （RISE） 非盲検非対照試験 参考資料 〔5.3.5.2-4、5.3.5.2-8〕	米国、ブラジル、フランス、英国を含む 6 ヵ国	第 2 相、非盲検、多施設共同	13 週間の主要試験期（用量漸増期及び維持投与期）、及び長期継続投与期からなる 1 ヵ月齢以上の被験者 ALGS：最大 400 µg/kg QD 又はそれ以下の最大耐量で経口投与 PFIC：最大 600 µg/kg BID 又はそれ以下の最大耐量で経口投与 1 ヵ月齢未満の被験者 ALGS 及び PFIC:TAK-625 75 µg/kg QD を経口投与（被験者が 1 ヵ月齢以上となり次第、上記の内容に従って用量漸増を実施） 液剤	乳児 ALGS 又は PFIC 患者（12 ヵ月齢未満、体重 2.5 kg 以上）	TAK-625： ALGS 被験者：8 例 ※中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点の投与被験者数 PFIC 被験者：10 例	2021 年 9 月～（実施中） 10 施設
MRX-800 （MERGE） 長期投与試験 参考資料 〔5.3.5.2-3、5.3.5.2-7〕	ALGS：米国、オーストラリア、ポーランド、英国を含む 8 ヵ国 PFIC：米国、ポーランド、英国	第 2 相、TAK-625 の長期、多施設共同、非盲検	ALGS：最大 450 µg/kg QD まで経口投与、又は先行試験で 450 µg/kg BID を経口投与されていた場合はその用量を継続 PFIC：最大 600 µg/kg BID まで経口投与 液剤	TAK-625 の臨床試験に過去に参加したことがある、胆汁うっ滞性肝疾患と診断された患者	TAK-625： ALGS 被験者：40 例 PFIC 被験者：12 例	2020 年 1 月～（実施中） ALGS：17 施設 PFIC：5 施設

ALGS：アラジール症候群、BID：1 日 2 回、PFIC：進行性家族性肝内胆汁うっ滞症、qAM：毎朝、QD：1 日 1 回

2.5.5.2 曝露状況

2.5.5.2.1 アラジール症候群

評価資料の 3001 試験及び LUM001-304 試験（以下、304 試験）、並びに参考資料のうち 12 ヵ月齢未満を対象とした 801 試験の 3 試験について、TAK-625 の曝露状況を以下に示した。ALGS の安全性評価に用いたその他の試験〔LUM001-301 試験（以下、301 試験）、LUM001-302 試験（以下、302 試験）、LUM001-303 試験（以下、303 試験）、LUM001-305 試験（以下、305 試験）及び 800 試験〕の TAK-625 の曝露状況は 2.7.4.1.2 ALGS を参照のこと。

（1）国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3001 試験）

本試験の Week 22 までの中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、登録された 7 例全例が治験薬の投与を受けて「安全性データの解析対象集団」に採用された。Week 22 の治験薬投与を 7 例全例が完了し、中間解析のデータカットオフ時点でも投与継続中であった。

Week 22 までの中間解析時における TAK-625 の投与期間の平均値（SD）は、被験者全体で 165.0（5.54）日（中央値：169.0 日）であった。治験実施計画書に従い、全被験者が最大用量 400 µg/kg/day まで漸増した。1 日投与量及び総投与量の平均値（SD）は、それぞれ 373.46（13.436）µg/kg/day 及び 61,577.35（1,753.090）µg/kg であった。

Week 22 までの中間解析時に投与継続中であった 7 例は、全例とも Week 48 までの中間解析時に投与を継続していた。

Week 48 までの中間解析時における TAK-625 の投与期間の平均値は、被験者全体で 351 日であった。治験実施計画書に従い、全被験者が最大用量 400 µg/kg/day まで漸増した。1 日投与量及び総投与量の平均値（SD）は、それぞれ 383.90（18.365）µg/kg/day 及び 134,749.87（6,446.156）µg/kg であった。

（2）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-304 試験）

本試験では、登録した被験者 31 例が治験薬の投与を受けて「安全性データの解析対象集団」に採用された。本試験を中止した被験者は 17 例であった〔1 日 1 回（QD）投与時：16 例、1 日 2 回（BID）投与時：1 例〕。全体で 15 例（48.4%）が BID 投与を開始し、そのうち 1 例が BID 投与時に試験を中止した。

18 週間の非盲検導入期（open-label phase：OL 期）中に 2 例が中止した。TAK-625 の投与期間の平均値（SD）は 121.4（22.66）日であった。また、TAK-625 の 1 日投与量及び総投与量の平均値（SD）は、それぞれ 302.61（49.338）µg/kg/day 及び 37,792.2（9,120.15）µg/kg であった。

4 週間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照での治験薬休薬期〔randomized withdrawal phase：RWD 期、Week 19（Weeks>18、すなわち Week 18 来院日+1 日）～22〕中に中止した被験者はいなかった。投与期間の平均値（SD）は TAK-625 群 13 例で 29.9（4.09）日、プラセボ群 16 例で 29.1（2.94）日であった。また、TAK-625 群の 1 日投与量及び総投与量の平均値（SD）は、それぞれ 398.90（3.962）µg/kg/day 及び 11,938.5（1,656.07）µg/kg であった。

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）中に 6 例が中止した。TAK-625 の投与期間の平均値（SD）は 182.1（15.44）日であった。

また、TAK-625 の 1 日投与量及び総投与量の平均値（SD）は、それぞれ 366.39（29.205）μg/kg/day 及び 66,712.2（8,042.39）μg/kg であった。

任意の長期追跡調査期（long-term extension phase：LTE 期）中に 9 例が中止した。

試験期間全体の TAK-625 の投与期間の平均値（SD）は 1016.7（663.07）日、中央値は 714.0 日であった。また、TAK-625 の 1 日投与量及び総投与量の平均値（SD）は、それぞれ 445.82（142.108）μg/kg/day 及び 535,608.0（425,099.52）μg/kg であった。

（3）海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

本試験の中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに、登録された 8 例全例が治験薬の投与を受けて「安全性データの解析対象集団」に採用された。

全体として、7 例が 13 週間の主要試験期を完了し、1 例が LTE 期に移行する前に試験を中止した。主要試験期を完了した 7 例のうち、LTE 期に 6 例が移行し、残りの 1 例は市販品の投与に移行した。LTE 期から Expanded Access Program に 1 例が登録し、残りの 5 例が LTE 期を継続中である。

中間解析時における TAK-625 の投与期間の平均値（SD）は 149.0（50.02）日であり、最大値は 250 日であった。また、TAK-625 の 1 日投与量及び総投与量の平均値（SD）は、それぞれ 378.06（15.578）μg/kg/day であり、総投与量は 56,412.5（19,398.63）μg/kg であった。

2.5.5.2.2 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

評価資料の 3002 試験及び MRX-502 試験（以下、502 試験）、並びに参考資料のうち 502 試験の継続投与試験である 503 試験及び 12 ヵ月齢未満を対象とした 801 試験の 4 試験について、TAK-625 の曝露状況を以下に示した。PFIC の安全性評価に用いたその他の試験〔LUM001-501 試験（以下、501 試験）及び 800 試験〕の TAK-625 の曝露状況は 2.7.4.1.2 PFIC を参照のこと。

（1）国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3002 試験）

本試験の Week 26 までの中間解析時（Week 26 までの中間解析時の最終被験者来院／連絡日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、登録された 5 例（主要コホートに 3 例、追加コホート 2 例）全例が治験薬の投与を受けて「安全性データの解析対象集団」に採用された。Week 26 の治験薬投与を 5 例全例が完了し、中間解析時点で投与継続中であった。

Week 26 までの中間解析時における投与期間は全被験者で 197 日であった。治験実施計画書に従い、全被験者が最大用量 600 μg/kg BID まで漸増した。1 日投与量及び総投与量の平均値（SD）は、それぞれ 1,037.59（83.155）μg/kg/day 及び 204,404.30（16,381.525）μg/kg であった。

Week 26 までの中間解析時に投与継続中であった 5 例は、全例とも Week 48 までの中間解析時に投与を継続していた。

全コホートにおいて、投与期間は全被験者で 351 日であった。1 日投与量及び総投与量の平均値（SD）は、それぞれ 1,049.04（80.442）μg/kg/day 及び 368,214.43（28,235.206）μg/kg であった。

（2）海外第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験（MRX-502 試験）

本試験では、無作為割付された 93 例（TAK-625 群：47 例、プラセボ群：46 例）全例が治験薬の投与を受けて「安全性データの解析対象集団」に採用された。86 例（92.5%）が試験を完了し（TAK-625 群 44 例、プラセボ群 42 例）、試験を中止したのは 7 例であった。

試験期間全体における TAK-625 の投与期間の平均値（SD）は、被験者全体で 177.1（36.57）日、中央値は 183.0 日であった。主要コホート[1]では TAK-625 の投与期間の平均値（SD）は 178.9（20.69）日（範囲：108～193 日）、PFIC コホートでは 184.4（18.77）日（範囲：108～256 日）であった。被験者全体の TAK-625 の 1 日投与量及び総投与量の平均値（SD）は、それぞれ 962.35（210.054）µg/kg/day 及び 172,662.8（46,999.64）µg/kg であった。

（3）海外第 3 相長期投与試験（MRX-503 試験）

本試験の中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で登録された 85 例全例が治験薬の投与を受けて「安全性データの解析対象集団」に採用された〔502 試験でプラセボ群であった被験者（PBO-MRX 群）：38 例、TAK-625 群であった被験者（MRX-MRX 群）：47 例〕。中間解析時で中止例は 13 例であった。

中間解析時における TAK-625 の投与期間の平均値（SD）は 336.7（202.80）日であり、最大値は 841 日であった。また、TAK-625 の 1 日投与量及び総投与量の平均値（SD）は、それぞれ 989.96（176.641）µg/kg/day 及び 347,202.4（233,623.75）µg/kg であった。

（4）海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

本試験の中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、登録された 10 例全例が治験薬の投与を受けて「安全性データの解析対象集団」に採用された。

データカットオフ日時点で、9 例（90.0%）が 13 週間の主要試験期を完了し、他の 1 例（10.0%）は有害事象により主要試験期を中止した。LTE 期では 9 例が登録され、このうち 8 例はデータカットオフ日時点で LTE 期を継続中であり、他の 1 例は TAK-625 の Expanded Access Program に移行したため LTE 期を中止した。

中間解析時における TAK-625 の投与期間の平均値（SD）は 355.5（178.89）日であった。また、TAK-625 の 1 日投与量及び総投与量の平均値（SD）は、それぞれ 957.75（383.015）µg/kg/day 及び 373,050.0（251,523.20）µg/kg であった。

2.5.5.3 治験対象集団の人口統計学的及びその他の特性

安全性評価に用いた各試験の主な人口統計学的及び他の基準値の特性は 2.7.4.1.3 ALGS 及び 2.7.4.1.3 PFIC に示した。

1 502試験及び503試験の解析には、以下の被験者コホートを用いた。被験者コホートは、中央判定によるPFICタイプに従って特定した。

- 主要コホート：すべてのnon-truncating PFIC2（nt-PFIC2）被験者。
- PFICコホート：PFIC1、nt-PFIC2、PFIC3、PFIC4及びPFIC6被験者。
- 全被験者コホート：登録されたすべての被験者。主要コホート及びPFICコホートに登録された被験者以外に、追加コホートに登録されたがPFICコホートの基準を満たさなかった被験者も含めた。

安全性評価に用いた各試験の「安全性データの解析対象集団」において、被験者はほとんどが 12 ヵ月齢以上 18 歳未満の小児であった。12 ヵ月齢未満の患者を対象とした 801 試験の全例、及び 12 ヵ月齢未満の患者も対象に含めた 3001 試験の [redacted]乳児であった。また、TAK-625 の臨床試験に過去に参加したことがある被験者を対象とした 800 試験では選定基準に年齢の上限がなかったため ALGS 被験者で 6 例が 18 歳以上であった。

2.5.5.4 安全性の評価

2.5.5.4.1 アラジール症候群

ALGS の安全性評価に用いた 8 試験（3001 試験、304 試験、801 試験、301 試験、302 試験、303 試験、305 試験及び 800 試験）の「安全性データの解析対象集団」について、治験治療下で発現した有害事象（TEAE、以下、有害事象）、臨床検査、バイタルサイン及び心電図の安全性データを評価した。なお、安全性データの評価方法は 2.7.4.1.1.2 ALGS を参照のこと。

2.5.5.4.1.1 有害事象の評価

（1）比較的よくみられる有害事象

3001 試験では、Week 22 までの中間解析時において、有害事象は 5 例（71.4%）にみられた。被験者全体で、最も多く報告された有害事象の器官別大分類（SOC）は「感染症および寄生虫症」及び「傷害、中毒および処置合併症」各 3 例（42.9%）であった。基本語（PT）別の有害事象はすべて各 1 例（14.3%）であった。Week 48 までの中間解析時では、有害事象は 7 例全例（100%）にみられた。最も多く報告された有害事象は、SOC で「感染症および寄生虫症」6 例（85.7%）であった。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、その他の有害事象はすべて各 1 例（14.3%）であった。

また、304 試験では、Week 22 までに有害事象（RWD 期でプラセボを投与された被験者のプラセボ投与期間中に発現した有害事象は除外）は、30 例（96.8%）にみられた。発現頻度が 30%以上であった SOC は「感染症および寄生虫症」23 例（74.2%）及び「胃腸障害」22 例（71.0%）であった。発現頻度が 10%以上であった有害事象は下痢 13 例（41.9%）、腹痛 12 例（38.7%）、嘔吐 11 例（35.5%）、発熱及び上気道感染各 6 例（19.4%）、上咽頭炎及び頭痛各 5 例（16.1%）、転倒及びそう痒症各 4 例（12.9%）であった。

Week 48 までに有害事象は 30 例（96.8%）にみられた。発現頻度が 30%以上であった SOC は「感染症および寄生虫症」24 例（77.4%）、「胃腸障害」23 例（74.2%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」各 14 例（45.2%）、「傷害、中毒および処置合併症」11 例（35.5%）であった。発現頻度が 10%以上であった有害事象は下痢 15 例（48.4%）、腹痛 13 例（41.9%）、嘔吐 12 例（38.7%）、上咽頭炎 11 例（35.5%）、発熱 10 例（32.3%）、上気道感染 8 例（25.8%）、転倒、頭痛及び咳嗽各 6 例（19.4%）、耳感染及びそう痒症各 5 例（16.1%）、インフルエンザ及び口腔咽頭痛各 4 例（12.9%）であった。

試験期間全体で有害事象はすべての被験者 31 例（100%）にみられた。発現頻度が 50%以上であった SOC は「感染症および寄生虫症」28 例（90.3%）、「胃腸障害」26 例（83.9%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」21 例（67.7%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」

20 例（64.5%）及び「傷害、中毒および処置合併症」17 例（54.8%）であった。発現頻度が20%以上であった有害事象は腹痛 18 例（58.1%）、下痢 17 例（54.8%）、嘔吐及び発熱各 16 例（51.6%）、上咽頭炎及び咳嗽各 13 例（41.9%）、上気道感染及び頭痛各 9 例（29.0%）、耳感染及びウイルス感染各 8 例（25.8%）、胃腸炎及び口腔咽頭痛各 7 例（22.6%）であった。

なお、801 試験の中間解析時では、有害事象は 7 例（87.5%）にみられた。最も多く報告された有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」6 例（75.0%）であり、次いで「胃腸障害」5 例（62.5%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」4 例（50.0%）であった。最も多く報告された有害事象は上咽頭炎 4 例（50.0%）であり、次いで腹痛、下痢、生歯及び発熱各 3 例（37.5%）であった。ほとんどの有害事象は Grade 1 であった。

ALGS の安全性評価に用いたその他の試験〔301 試験、302 試験、303 試験、305 試験及び 800 試験（中間解析時）〕では、上記 3 試験でよくみられた有害事象と同様であり、特記すべきものはなかった（2.7.4.2.1.1 ALGS を参照）。

（2）治験薬との因果関係が否定できない有害事象

3001 試験では、Week 22 までの中間解析時において、治験薬との因果関係が否定できない（治験薬との関連あり）の有害事象は、被験者全体で便意切迫 1 例（14.3%）であった（Week 48 までの中間解析時では追加症例なし）。

また、304 試験では、Week 22 までに治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 12 例（38.7%）でみられた。最も多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC は「胃腸障害」11 例（35.5%）であり、腹痛 9 例（29.0%）、下痢 6 例（19.4%）及び嘔吐 3 例（9.7%）であった。その他の治験薬との因果関係が否定できない有害事象はすべて各 1 例（3.2%）であった。

Week 48 までに治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 12 例（38.7%）でみられた。最も多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC は「胃腸障害」11 例（35.5%）であり、腹痛 9 例（29.0%）、下痢 7 例（22.6%）及び嘔吐 3 例（9.7%）であった。その他の治験薬との因果関係が否定できない有害事象はすべて各 1 例（3.2%）であった。

試験期間全体で治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、16 例（51.6%）でみられた。最も多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC は「胃腸障害」13 例（41.9%）であった。多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、腹痛 11 例（35.5%）、下痢 7 例（22.6%）、ALT 増加 4 例（12.9%）及び嘔吐 3 例（9.7%）であった。

なお、801 試験の中間解析時では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 2 例（25.0%）でみられた。いずれも Grade 1 の下痢であり、TAK-625 投与の中断又は減量なく消失した。

301 試験、302 試験及び 303 試験では、上記 3 試験と同様に最も多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC は「胃腸障害」であった。305 試験では、最も多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC は「臨床検査」13 例（38.2%）で、次いで「胃腸障害」11 例（32.4%）であった。800 試験の中間解析時では治験薬との因果関係が否定できない有害事象は Grade 1 の咽喉刺激感が 1 件のみであった（2.7.4.2.1.3 ALGS を参照）。

（3）死亡

TAK-625 の ALGS の安全性評価に用いたいずれの試験も、各試験の安全性の評価期間に、死亡に至った有害事象はみられなかった。しかし、800 試験の 1 例は、安全性の評価期間外（中間解析時のデータカットオフ日以降）の肝移植後に死亡した。死因は出血性ショックであり、TAK-625 との関連はなかった（2.7.4.2.1.4 ALGS を参照）。

（4）その他の重篤な有害事象

3001 試験では、Week 22 までの中間解析時において、重篤な有害事象は 1 例（14.3%）にみられ、Day 30 及び Day 161 に発現した 2 件の体重増加不良であった（いずれも治験薬との関連なし）。Week 48 までの中間解析時では、同一被験者に上記の体重増加不良 2 件に加え、栄養障害 2 件が報告された（いずれも治験薬との関連なし）。

また、304 試験では、重篤な有害事象は Week 22 までに 4 例（12.9%）、Week 48 までに 8 例（25.8%）、及び試験期間全体で 13 例（41.9%）にみられたが、いずれも治験薬との関連なしと判断された。また、2 例以上にみられた重篤な有害事象はなかった。

なお、801 試験の中間解析時では重篤な有害事象が 4 例（50.0%）にみられたが、いずれも治験薬との関連なしと判断された。内訳は、乳児仙痛及び泣きが 1 例、コロナウイルス感染及び水痘が 1 例、発熱（2 件）が 1 例、ウイルス感染が 1 例であった。

上記 3 試験と同様に、ALGS の安全性評価に用いたその他の試験〔301 試験、302 試験、303 試験、305 試験及び 800 試験（中間解析時）〕においても、2 例以上にみられた重篤な有害事象はなく、重篤な有害事象に特定の傾向及び安全性シグナルはなかった（2.7.4.2.1.5 ALGS を参照）。

（5）治験中止に至った有害事象

3001 試験では、Week 48 までの中間解析時において、治験中止に至った有害事象はなかった。

また、304 試験では、Week 22 までに治験中止に至った有害事象は 2 例（6.5%）でみられ、内訳は 1 例が Grade 4 の硬膜外血腫及び硬膜下出血（治験薬との因果関係：おそらく／ほぼ関連なし）、1 例が Grade 2 のブドウ球菌感染（同：関連があるかもしれない）であった。Week 48 までに治験中止に至った有害事象は 4 例（12.9%）みられ、内訳は Week 22 までの 2 例に加え、Grade 4 の急性腎障害及び Grade 3 の血中ビリルビン増加が各 1 例で、いずれも治験薬と関連なしであった。試験期間全体で治験中止に至った有害事象は 6 例（19.4%）にみられ、Week 48 以降で発現した 2 例の治験中止に至った有害事象の内訳は、1 例が Grade 3 の ALT 増加（同：関連あり）、1 例が Grade 2 の ALT 増加（同：関連があるかもしれない）であった。

なお、801 試験の中間解析時では治験中止に至った有害事象はなかった。

ALGS の安全性評価に用いたその他の試験の治験中止に至った有害事象は、301 試験の TAK-625 群全体で 1 例（4.0%）、302 試験のプラセボ群で 1 例（16.7%）、303 試験 1 例（5.3%）、305 試験 6 例（17.6%）、及び 800 試験の中間解析時で 1 例（2.5%）であった（2.7.4.2.1.6 ALGS を参照）。ALGS の安全性評価に用いた試験全体で、最も多く報告された治験中止に至った

有害事象は ALT 増加であった（304 試験：2 例、301 試験：1 例、303 試験：1 例、305 試験：3 例）。

（6）その他の重要な有害事象

本項では、TAK-625 の ALGS の安全性評価に用いた各試験の臨床的に注目すべき又は特に注目すべき有害事象のデータから、「下痢関連事象」、「脂溶性ビタミン欠乏症」及び「肝機能パラメータの異常」に関連した有害事象を評価した（各試験の臨床的に注目すべき又は特に注目すべき有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.7 ALGS を参照）。各試験で設定した当該有害事象のカテゴリーは表 2.5.5.4-1 に示した。なお、801 試験の中間解析時の「安全性データの解析対象集団」では、特に注目すべき有害事象はみられなかった。

表 2.5.5.4-1　ALGS の安全性評価に用いた各試験における臨床的に注目すべき又は特に注目すべき有害事象*のカテゴリー

試験番号	カテゴリー
TAK-625-3001	・脂溶性ビタミン欠乏症 ・肝機能パラメータの異常
LUM001-304 LUM001-303 LUM001-305	・下痢関連事象 ・脂溶性ビタミン欠乏症 ・トランスアミナーゼ増加 ・ビリルビン増加
MRX-801 MRX-800	・治験薬の投与中止に至った脂溶性ビタミン欠乏症 ・治験薬の投与中断及び／又は用量変更に至った肝臓パラメータの異常 ・プロピレングリコール毒性が疑われる及び／又は起因することが確認された事象（神経学的合併症、溶血及び不整脈に限定しない）（MRX-801 試験のみ）
LUM001-301 LUM001-302	・胃腸関連事象 ・肝不全の進行に関連する事象 ・甲状腺機能異常症（LUM001-301 のみ） ・脂溶性ビタミン欠乏症（LUM001-301 のみ） ・成長障害（LUM001-301 のみ）

*TAK-625-3001 試験では「臨床的に注目すべき有害事象」、それ以外の試験では「特に注目すべき有害事象」であった。

1）下痢関連事象

304 試験では、「下痢関連事象」は試験期間全体で 22 例〔71.0%：下痢 17 例（54.8%）、胃腸炎 7 例（22.6%）〕でみられた。「下痢関連事象」のほとんどは Grade 1 から Grade 2 であり、治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。治験薬との関連があるかもしれない又は関連ありと判断された「下痢関連事象」は 7 例であったが、いずれも Grade 1 又は 2 であった。このうち 6 例が用量を変更せずに回復し、残りの 1 例が用量を減量した。重篤な有害事象は 2 例でみられ、内訳は下痢（Grade 1）及び胃腸炎（Grade 2）で、いずれも治験薬との関連はなしと判断され、用量を変更せずに回復した。

同じ「下痢関連事象」のカテゴリーを設定した 303 試験及び 305 試験では、被験者全体で「下痢関連事象」はそれぞれ 11 例〔57.9%：下痢 11 例（57.9%）、胃腸炎 1 例（5.3%）〕及び 14 例〔41.2%：下痢 13 例（38.2%）、胃腸炎 1 例（2.9%）〕にみられた。

また、「胃腸関連事象」のカテゴリーを設定した 301 試験では、「胃腸関連事象」は TAK-625 群全体 13 例（52.0%）及びプラセボ群 7 例（58.3%）にみられた。TAK-625 群全体で多く報

告された有害事象は下痢 8 例〔32.0%、プラセボ群：6 例（50.0%）〕、腹痛 4 例〔16.0%、プラセボ群：2 例（16.7%）〕であった。

さらに、同じ「胃腸関連事象」を設定した 302 試験では、「胃腸関連事象」は TAK-625 群全体 11 例（78.6%）及びプラセボ群 4 例（66.7%）にみられた。TAK-625 群全体で 2 例以上にみられた有害事象は下痢 9 例〔64.3%、プラセボ群：2 例（33.3%）〕、腹痛 6 例〔42.9%、プラセボ群：1 例（16.7%）〕及び嘔吐 2 例〔14.3%、プラセボ群：1 例（16.7%）〕であった。

以上の結果より、「下痢関連事象」の有害事象は、試験間で発現頻度にばらつきがあったものの、全体的にいずれの試験でも比較的高い頻度で認められた。ほとんどの事象が非重篤であり、程度は軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であった。

2）脂溶性ビタミン欠乏症

3001 試験では、Week 48 までの中間解析時において、「脂溶性ビタミン欠乏症」の臨床的に注目すべき有害事象はなかった。

304 試験では、「脂溶性ビタミン欠乏症」は Week 22 までに 7 例（22.6%）、Week 48 までに 8 例（25.8%）、及び試験期間全体で 11 例（35.5%）にみられた。「脂溶性ビタミン欠乏症」のほとんどは Grade 1 又は 2 であった。治験薬との関連があるかもしれないと判断された「脂溶性ビタミン欠乏症」は 1 例 2 件であった〔Grade 2 の鼻出血（転帰：回復）、Grade 1 の視力低下（転帰：未回復）〕。その他の「脂溶性ビタミン欠乏症」はすべて治験薬との関連なし又はおそらく／ほぼ関連なしと判断された。重篤な有害事象は 1 例でみられ、痙攣発作（Grade 2）で、治験薬との関連なしと判断され、用量を変更せずに回復した。

301 試験では、「脂溶性ビタミン欠乏症」は TAK-625 群全体 4 例（16.0%）及びプラセボ群 6 例（50.0%）にみられ、TAK-625 群全体の発現頻度の方が低かった。TAK-625 群全体で 2 例以上にみられた有害事象は、国際標準比（INR）増加 2 例（8.0%、70 μg/kg/day 群及び 140 μg/kg/day 群：各 1 例）のみであり、鼻出血及びビタミン E 欠乏が各 1 例（9.1%）でいずれも 140 μg/kg/day 群にみられた。プラセボ群で発現した有害事象は、すべて 1 例（8.3%）であった。

303 試験では、「脂溶性ビタミン欠乏症」は、被験者全体で 9 例（47.4%）にみられた。多く報告された事象（被験者全体で 2 例以上に発現）は、疲労、INR 増加及び鼻出血各 3 例（15.8%）、血便排泄、ビタミン D 減少及びビタミン D 欠乏各 2 例（10.5%）であった。

305 試験では、「脂溶性ビタミン欠乏症」は、被験者全体で 22 例（64.7%）にみられた。被験者全体で 2 例以上にみられた有害事象は、鼻出血 8 例（23.5%）、INR 増加 7 例（20.6%）、ビタミン D 欠乏 5 例（14.7%）、不安、ビタミン D 減少、ビタミン K 欠乏及び血便排泄各 2 例（5.9%）であった。重篤な有害事象は 2 件報告された。1 件は、Grade 3 で重篤な鼻出血であり、治験薬との関連なしとされ、投薬、入院及び内視鏡検査を必要としたが回復した。他の 1 件は Grade 3 で重篤な血便排泄であり、治験薬との関連があるかもしれないとされ、本事象により TAK-625 の投与を中止し、投薬及び入院を必要としたが回復した。

800 試験の中間解析時では、治験薬の投与中止に至った「脂溶性ビタミン欠乏症」を発現した被験者はいなかった。

以上の結果より、「脂溶性ビタミン欠乏症」の有害事象は、試験間で発現頻度にばらつきがあった。また、TAK-625 を投与した被験者に脂溶性ビタミンの欠乏による特徴的な臨床症状はみられなかった。

3）肝機能パラメータの異常

3001 試験では、Week 48 までの中間解析時において、「肝機能パラメータの異常」の臨床的に注目すべき有害事象が 1 例（14.3%）にみられ、ALT 増加であった。当該有害事象の程度は軽度であり、治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。

304 試験では、「トランスアミナーゼ増加」は、Week 48 までの期間ではなかったが、Week 48 以降で報告された（4 例、12.9%）。内訳は、ALT 増加 4 例（12.9%）、AST 増加 2 例（6.5%）であった。また、「ビリルビン増加」は、試験期間全体で 1 例（3.2%、ARW 期の 1 件のみ）にみられた。血中ビリルビン増加（Grade 3）で重篤な有害事象であったが、治験薬との関連なしと判断された。有害事象は継続中（未回復）で、治験薬の投与中止に至った。

303 試験では、「トランスアミナーゼ増加」は被験者全体で 1 例（5.3%）にみられた。ALT 増加 1 例（5.3%）で、治験中止に至った治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象であった。「ビリルビン増加」は被験者全体で 1 例（5.3%）にみられた。血中ビリルビン増加 1 例（5.3%）であった。

305 試験では、「トランスアミナーゼ増加」は、被験者全体で 10 例（29.4%）にみられた。ALT 増加及び AST 増加が 8 例（23.5%）、ALT 増加のみが 2 例であった。1 例で、治療を必要とする事象が 2 件発現した。治験中止に至った有害事象は ALT 増加の 3 例（8.8%）であったが、重篤な有害事象はなかった。また、「ビリルビン増加」は、被験者全体で 2 例（5.9%）にみられた。いずれも血中ビリルビン増加の有害事象であった。治験中止に至った有害事象は 1 例にみられたが、重篤な有害事象はなかった。

800 試験の中間解析時では、治験薬の投与中断に至った「肝臓パラメータの異常」は 1 例（2.5%）にみられ、Grade 3 の高ビリルビン血症であった。

以上の結果より、「肝機能パラメータの異常」の有害事象は、試験間で発現頻度にばらつきがあった。トランスアミナーゼ増加は、主に ALT 増加及び AST 増加の有害事象であり、TAK-625 の長期投与時に発現頻度は高かった。

2.5.5.4.1.2 臨床検査値の評価

臨床検査として、血液学的検査、生化学的検査及び尿検査を評価した。その他の検査として、凝固、脂質パネル、胆汁うっ滞バイオマーカー及び脂溶性ビタミンを評価した。3001 試験、304 試験、303 試験及び 800 試験では、肝細胞癌マーカーとして α-フェトプロテイン（AFP）を評価した。

3001 試験の Week 48 までの中間解析時では、1 例で ALT の顕著な上昇が Week 38 で最初に報告され、肝機能パラメータの異常（ALT 増加）の臨床的に注目すべき有害事象として報告された。その他の被験者では、臨床的に意味のある ALT の変化はみられなかった。血液学的検査、生化学的検査及び尿検査におけるその他のパラメータでは、臨床的に意味のある変化又は所見はみられなかった。

また、304 試験における血液学的検査及び生化学的検査で、安全性の懸念を示唆する臨床的に意味のある傾向は認められなかった。また、その他の検査においても、明らかに臨床的に意味のある傾向は認められなかった（臨床検査の結果の詳細は 2.7.6.9.2.5（3）を参照）。

なお、801 試験の中間解析時における生化学的検査の結果、12 ヵ月齢超の小児でも認められた ALT 及び AST に経時的な変動[1]が、本試験の ALGS 集団でも認められ、典型的な自然歴を示した。ビリルビンの平均値は、TAK-625 投与下で改善傾向を示すことが示唆された。また、胆汁うっ滞に対する標準治療ビタミン補給下の乳児 ALGS 集団において、脂溶性ビタミン濃度はほぼ維持されることが示唆された（臨床検査の結果の詳細は 2.7.6.16.2.4（2）を参照）。中間解析時に血液学的検査の安全性解析は実施しなかった。

ALGS の安全性評価に用いたその他の試験〔301 試験、302 試験、303 試験、305 試験及び 800 試験（中間解析時：血液学的検査の安全性解析は未実施）〕における臨床検査の結果は、上記 3 試験と大きな違いはなく、特記すべきものはなかった（詳細は 2.7.6.10.2.4（3）、2.7.6.11.2.4（3）、2.7.6.14.2.4（2）、2.7.6.13.2.4（2）及び 2.7.6.15.2.4（2）を参照）。

2.5.5.4.1.3 バイタルサインの評価

バイタルサインとして、血圧、心拍数、体温及び呼吸数を評価した。801 試験の中間解析時にバイタルサイン及び心電図等の安全性解析は実施しなかった。

3001 試験の Week 48 までの中間解析時では、バイタルサインにおける臨床的に意味のある変化又は所見はみられなかった。

また、304 試験における血圧、心拍数、体温及び呼吸数の評価時点別に解析した結果、明らかに臨床的に意味のある傾向は認められなかった（バイタルサインの結果の詳細は 2.7.6.9.2.5（4）を参照）。

ALGS の安全性評価に用いたその他の試験〔301 試験、302 試験、303 試験、305 試験及び 800 試験（中間解析時）〕においても、血圧、心拍数、体温及び呼吸数の評価時点別に解析した結果、明らかに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

2.5.5.4.1.4 心電図の評価

3001 試験、301 試験及び 302 試験では心電図を評価した（TAK-625 では Thorough QT 試験は実施していない）。801 試験の中間解析時にバイタルサイン及び心電図等の安全性解析は実施しなかった（最終解析時に実施）。

3001 試験の Week 48 までの中間解析時では、心電図検査における臨床的に意味のある変化又は所見はみられなかった。心電図検査の総合的評価は、ベースライン時では 6 例が正常、1 例が臨床的に意味のない異常に分類され、Week 12、Week 28 及び Week 48 で悪化したカテゴリーに移行した被験者はいなかった。

301 試験では試験期間中、いずれの投与群においても、正常から異常への意味のある変化は認められなかった（心電図の結果の詳細は 2.7.6.10.2.4（5）を参照）。

302 試験では、スクリーニング時に、被験者の半数以上が心電図異常〔TAK-625 群全体で 7 例（50.0%）、プラセボ群で 4 例（66.7%）〕であった。投与後も、心電図異常の割合は、試験期間を通して概ね同じであった。

2.5.5.4.1.5 アラジール症候群における安全性の結論

ALGS の安全性評価に用いた試験全体として、TAK-625 の忍容性は良好であり、許容可能な長期安全性プロファイルが示された。国内第 3 相試験である 3001 試験は 7 例と被験者数が少なく、TAK-625 の日本人での安全性評価の解釈には限界があるものの、Week 48 までの忍容性及び安全性は概ね良好であった。

3001 試験と海外ピボタル試験 304 試験の有害事象、臨床検査値及び安全性に関連する他の観察項目の成績を総合的に比較して評価し、大きな違いはなかった。よって、日本人においても安全に使用できると考える。

2.5.5.4.2 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

PFIC の安全性評価に用いた 6 試験（3002 試験、502 試験、503 試験、801 試験、501 試験及び 800 試験）の「安全性データの解析対象集団」について、有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び心電図の安全性データを評価した。502 試験の継続投与試験である 503 試験の TAK-625 の安全性データは、先行試験である 502 試験で TAK-625 群に無作為割付された被験者で報告された有害事象、及び非盲検試験である 503 試験の中間解析時データカットオフ日までに報告され有害事象を統合したデータである。なお、安全性データの評価方法は 2.7.4.1.1.2 PFIC を参照のこと。

2.5.5.4.2.1 有害事象の評価

（1）比較的よくみられる有害事象

3002 試験では、Week 26 までの中間解析時において、有害事象は 4 例（80.0%）にみられた。全コホートで、最も多く報告された有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」4 例（80.0%）、次いで「傷害、中毒および処置合併症」3 例（60.0%）であった。最も多く報告された有害事象は上気道感染 4 例（80.0%）であり、その他の有害事象はすべて各 1 例（20.0%）であった。Week 48 までの中間解析時では、有害事象は 5 例全例（100%）にみられた。全コホートで、最も多く報告された有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」5 例（100%）、次いで「傷害、中毒および処置合併症」3 例（60.0%）であった。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、その他の有害事象はすべて各 1 例（20.0%）であった。

また、502 試験では、有害事象は、TAK-625 群 47 例全例（100%）及びプラセボ群 43 例（93.5%）でみられた。TAK-625 群で多く報告された有害事象の SOC は「胃腸障害」35 例（74.5%）、「感染症および寄生虫症」26 例（55.3%）、「臨床検査」24 例（51.1%）であった。多く報告された有害事象は下痢 27 例（57.4%）、発熱 17 例（36.2%）及び腹痛 10 例（21.3%）であった。プラセボ群で多く報告された有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」25 例（54.3%）、「臨床検査」18 例（39.1%）、「胃腸障害」17 例（37.0%）であった。多く報告された有害事象は、発熱 13 例（28.3%）、下痢 9 例（19.6%）及びそう痒症 8 例（17.4%）であった。

503 試験の中間解析時では、502 試験の TAK-625 群及び本試験の統合したデータで有害事象は 82 例（96.5%）でみられた。多く報告された有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」64 例（75.3%）、「胃腸障害」63 例（74.1%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」

42 例（49.4%）であった。多く報告された有害事象は下痢 43 例（50.6%）、発熱 40 例（47.1%）、咳嗽 22 例（25.9%）及び腹痛 21 例（24.7%）であった。

なお、801 試験の中間解析時では、有害事象は 10 例全例（100%）でみられた。多く報告された有害事象は、嘔吐 5 例（50.0%）及び上咽頭炎 4 例（40.0%）であった。

PFIC の安全性評価に用いたその他の試験〔501 試験及び 800 試験（中間解析時）〕では上記 4 試験でよくみられた有害事象と同様であり、特記すべきものはなかった（2.7.4.2.1.1 PFIC を参照）。

（2）治験薬との因果関係が否定できない有害事象

3002 試験では、Week 26 までの中間解析時において、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 1 例（20.0%、主要コホートの被験者）でみられ、下痢及び皮膚炎であった（Week 48 までの中間解析時では追加症例なし）。

また、502 試験では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は TAK-625 群 18 例（38.3%）及びプラセボ群 2 例（4.3%）でみられた。多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、TAK-625 群では下痢 13 例（27.7%）、腹痛及び血中ビリルビン増加各 3 例（6.4%）であった。プラセボ群では下痢及び嘔吐が各 1 例（2.2%）であり、2 例以上でみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。

503 試験の中間解析時では、502 試験の TAK-625 群及び本試験の統合したデータで治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 29 例（34.1%）でみられた。多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は下痢 20 例（23.5%）、腹痛 6 例（7.1%）及び血中ビリルビン増加 5 例（5.9%）であった。

なお、801 試験の中間解析時では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 3 例（30.0%）にみられ、発現した有害事象はいずれも SOC が「胃腸障害」であった（下痢、腹部不快感、腹痛、排便回数増加）。いずれも程度は Grade 1 であり、転帰は回復であった。

501 試験では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 26 例（78.8%）でみられた。多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、下痢 13 例（39.4%）、腹痛 9 例（27.3%）、上腹部痛 6 例（18.2%）、嘔吐 5 例（15.2%）及び INR 増加 5 例（15.2%）であった。800 試験の中間解析時では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった（2.7.4.2.1.3 PFIC を参照）。

（3）死亡

TAK-625 の PFIC の安全性評価に用いたいずれの試験も、各試験の安全性の評価期間に、死亡に至った有害事象はみられなかった。503 試験の中間解析時で死亡が MRX-MRX 群で 2 例（肝機能異常：1 例、気道感染：1 例）に報告されたが、いずれの死亡も有害事象等の収集期間外であったため、治験治療下で発現した有害事象（TEAE）とみなされなかった[2]。なお、2 例の有害事象はいずれも治験薬との関連なしであった（2.7.4.2.1.4 PFIC を参照）。

（4）その他の重篤な有害事象

3002 試験では、Week 48 までの中間解析時において、重篤な有害事象はなかった。

また、502 試験では重篤な有害事象は 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。最も多く報告された重篤な有害事象は尿路感染で、TAK-625 群の 2 例（4.3%）に発現した。プラセボ群では、2 例以上にみられた重篤な有害事象はなかった。重篤な有害事象で治験薬との因果関係が否定できないと判断されたのは、主要コホートの TAK-625 群の血中ビリルビン増加 1 件のみであった（個別症例の詳細は表 2.7.6.12-10 参照）。重篤な有害事象のほとんどは中等度であり、治験薬の投与の変更は行われなかった。すべての重篤な有害事象は回復した。

503 試験の中間解析時では、502 試験の TAK-625 群及び本試験の統合したデータで重篤な有害事象は 14 例（16.5%）にみられた。最も多く報告された重篤な有害事象は、胃腸炎 3 例（3.5%）であった。

なお、801 試験の中間解析時では、重篤な有害事象は 2 例（20.0%）にみられ、その内訳は、アデノウイルス性胃腸炎が 1 例（治験薬の投与中断）、並びにアデノウイルス感染、インフルエンザ、腹部敗血症を合併した急性穿孔性虫垂炎及び腸閉塞が同一被験者に各 1 件報告された（腹部敗血症を合併した急性穿孔性虫垂炎では治験薬の投与中断、その他の 3 件は投与変更なし）。すべての重篤な有害事象が治験薬との関連なしであった。

治験期間が 6 年間の 501 試験では、重篤な有害事象は 15 例（45.5%）にみられた。2 例以上にみられた重篤な有害事象は腹痛、下痢及び胃腸炎のみであり、各 2 例（6.1%）であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 5 例（15.2%）にみられた。

800 試験の中間解析時では、重篤な有害事象は被験者全体で 1 例（8.3%、600 µg/kg/day 投与群）でみられ、裂肛（1 件）及び状態悪化（2 件、PFIC の悪化及び原疾患の増悪）であった。いずれの重篤な有害事象も治験薬との関連なしであった（2.7.4.2.1.5 PFIC を参照）。

（5）治験中止に至った有害事象

3002 試験では、Week 48 までの中間解析時において、治験中止に至った有害事象はなかった。

2「肝機能異常」の被験者は、データカットオフ時（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）には転帰が「死亡」と報告されたため、503試験Abbreviated Interim総括報告書Revised（5.3.5.2-10）のTable及びListingでは治験治療下で発現した死亡となっているが、安全性報告期間を超えた時期での死亡と判明し、治験依頼者内のレビューの結果、治験治療下で発現した死亡ではないと判断された（本件は、最終解析時の総括報告書で修正予定）。

また、502 試験では治験中止に至った有害事象は、TAK-625 群で 1 例（2.1%）みられた。軽度の下痢であり、治験薬との因果関係が否定できないとされた。プラセボ群では、有害事象により投与中止に至った被験者はいなかった。

503 試験の中間解析時では、502 試験の TAK-625 群及び本試験の統合したデータで治験中止に至った有害事象が 3 例（3.5%）みられた。内訳は、502 試験の期間中に発現した下痢が 1 例、本試験の期間中に発現した ALT 増加及び血中ビリルビン増加が 1 例、肝硬変が 1 例であった。下痢の程度は軽度で、治験薬との関連ありであった。ALT 増加及び血中ビリルビン増加の程度は中等度であり、治験薬との関連ありであった。

なお、801 試験の中間解析時では、治験中止に至った有害事象は、TAK-625 群で 1 例（10.0%）にみられ、ALT 増加であった。当該事象は、特に注目すべき有害事象のうち、治験薬の投与中断及び／又は用量変更に至った「肝臓パラメータの異常」の有害事象として報告された。

501 試験では、治験中止に至った有害事象が 10 例（30.3%）でみられた。内訳は、血中ビリルビン増加 4 例（12.1%）、疾患進行 2 例（6.1%）、肝腫瘤 1 例（3.0%）、ビタミン E 減少 1 例（3.0%）、膵炎 1 例（3.0%）、そう痒症 1 例（3.0%）であった。治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、そう痒症、膵炎及びビタミン E 減少の 3 件であった。本試験は試験期間が 6 年であったため、他の試験と比較して中止の割合が高かった。

なお、800 試験の中間解析時では、治験中止に至った有害事象はみられなかった（2.7.4.2.1.6 PFIC を参照）。

（6）その他の重要な有害事象

本項では、TAK-625 の PFIC の安全性評価に用いた各試験の臨床的に注目すべき又は特に注目すべき有害事象のデータから、「下痢関連事象」、「脂溶性ビタミン欠乏症」及び「肝機能パラメータの異常」に関連した有害事象を評価した（各試験の臨床的に注目すべき又は特に注目すべき有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.7 PFIC を参照）。各試験で設定した当該有害事象のカテゴリーは表 2.5.5.4-2 に示した。

表 2.5.5.4-2　PFIC の安全性評価に用いた各試験における臨床的に注目すべき又は特に注目すべき有害事象*のカテゴリー

試験番号	カテゴリー
TAK-625-3002	・脂溶性ビタミン欠乏症 ・肝機能パラメータの異常
MRX-502 MRX-503 LUM001-501	・下痢関連事象 ・脂溶性ビタミン欠乏症 ・トランスアミナーゼ増加 ・ビリルビン増加
MRX-801 MRX-800	・治験薬の投与中止に至った脂溶性ビタミン欠乏症 ・治験薬の投与中断及び／又は用量変更に至った肝臓パラメータの異常 ・プロピレングリコール毒性が疑われる及び／又は起因することが確認された事象（神経学的合併症、溶血及び不整脈に限定しない）（MRX-801 試験のみ）

*TAK-625-3002 試験、MRX-502 試験及び MRX-503 試験では「臨床的に注目すべき有害事象」、MRX-801 試験、LUM001-501 試験及び MRX-800 試験では「特に注目すべき有害事象」であった。

1）下痢関連事象

502 試験では、「下痢関連事象」は、TAK-625 群 29 例（61.7%）及びプラセボ群 9 例（19.6%）であり、プラセボ群より TAK-625 群で発現頻度が高かった。下痢は TAK-625 群 27 例（57.4%）及びプラセボ群 9 例（19.6%）、胃腸炎は TAK-625 群 3 例（6.4%）及びプラセボ群 2 例（4.3%）にみられた。重篤な「下痢関連事象」はなく、中等度が 1 件のみで、他はすべて軽度であった（高度の事象はなし）。「下痢関連事象」のほとんど（28 件）は治験薬との関連なしであった。治験中止に至った「下痢関連事象」は、TAK-625 群の 1 例 1 件であった。被験者は、Day 1 から Day 13 まで軽度の下痢が続き、治験薬との関連ありと判断された。下痢に対する治療は行われなかったが、治験薬は中止され、回復した。

503 試験の中間解析時では、502 試験の TAK-625 群及び本試験の統合したデータで「下痢関連事象」は、47 例（55.3%）にみられた。下痢が 43 例（50.6%）、胃腸炎が 7 例（8.2%）であった。重篤な「下痢関連事象」は胃腸炎 3 例（3.5%）にみられ、いずれも治験薬との関連なしであった〔503 試験 Abbreviated Interim 総括報告書 Revised（5.3.5.2-10）Listing 16.8.4.1〕。治験中止に至った「下痢関連事象」は、502 試験期間中に発現した下痢 1 例（1.2%）のみであった。

また、501 試験の「下痢関連事象」は 20 例（60.6%）でみられ、そのうち 3 例（9.1%）で Grade 3 以上であった。「下痢関連事象」の内訳は、下痢 19 例（57.6%）、胃腸炎 5 例（15.2%）及び血性下痢 1 例（3.0%）であった。

以上の結果より、「下痢関連事象」の有害事象は、試験間で発現頻度にばらつきがあったものの、全体的にいずれの試験でも比較的高い頻度で認められた。ほとんどの事象が非重篤であり、程度は軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であった。

2）脂溶性ビタミン欠乏症

3002 試験では、Week 48 までの中間解析時において、「脂溶性ビタミン欠乏症」の臨床的に注目すべき有害事象はなかった。

502 試験では、「脂溶性ビタミン欠乏症」は TAK-625 群 12 例（25.5%）及びプラセボ群 15 例（32.6%）であり、プラセボ群より TAK-625 群で発現頻度が低かった。TAK-625 群で多く報告された「脂溶性ビタミン欠乏症」は、ビタミン E 減少、ビタミン D 減少及びビタミン D 欠乏各 4 例（8.5%）、ビタミン E 欠乏 3 例（6.4%）であった。プラセボ群で多く報告された「脂溶性ビタミン欠乏症」は、INR 増加、ビタミン D 欠乏及びビタミン E 欠乏各 4 例（8.7%）、ビタミン E 減少 3 例（6.5%）であった。「脂溶性ビタミン欠乏症」のほとんどは軽度又は中等度であった（高度の事象はなし）。「脂溶性ビタミン欠乏症」のほとんどは治験薬との関連なしであり、治験中止に至った「脂溶性ビタミン欠乏症」はなかった。

重篤な「脂溶性ビタミン欠乏症」は、プラセボ群の 1 例 1 件のみであった。被験者は、Day 45 から Day 46 まで中等度のビタミン K 欠乏を来たしたが、治験薬との関連なしであった。被験者は INR 増加に伴う出血事象により入院を必要としたが、治験薬の変更なしに INR 及び部分トロンボプラスチン時間は改善した。

503 試験の中間解析時では、502 試験の TAK-625 群及び本試験の統合したデータで「脂溶性ビタミン欠乏症」は、23 例（27.1%）にみられた。重篤又は治験中止に至った「脂溶性ビタミン欠乏症」はなかった。

なお、801 試験の中間解析時では、「脂溶性ビタミン欠乏症」の特に注目すべき有害事象はなかった。

501 試験では、「脂溶性ビタミン欠乏症」は 22 例（66.7%）でみられ、そのうち 2 例（6.1%）で Grade 3 以上であった。多く報告された「脂溶性ビタミン欠乏症」は、鼻出血 9 例（27.3%）、INR 増加 7 例（21.2%）、易刺激性 5 例（15.2%）、疲労及びビタミン D 欠乏各 4 例（12.1%）、ビタミン E 減少、血便排泄、INR 異常及び脱毛症各 2 例（6.1%）であった。

800 試験の中間解析時では、治験薬の投与中止に至った「脂溶性ビタミン欠乏症」はなかった。

以上の結果より、「脂溶性ビタミン欠乏症」の有害事象は、試験間で発現頻度にばらつきがあった。また、TAK-625 を投与した被験者に脂溶性ビタミンの欠乏による特徴的な臨床症状はみられなかった。

3）肝機能パラメータの異常

3002 試験では、Week 26 までの中間解析時において、「肝機能パラメータの異常」は全コホートで、肝機能パラメータの異常（ALT 増加及び AST 増加）の臨床的に注目すべき有害事象が 1 例（20.0%、主要コホートの被験者）にみられた。Day 71 に発現したこれらの有害事象は、治験担当医師によりいずれも中等度かつ治験薬との関連なしと判断された。Week 48 までの中間解析時では、全コホートで、「肝機能パラメータの異常」の臨床的に注目すべき有害事象が 2 例（40.0%）にみられ、追加コホートの被験者 1 例が Week 26 の中間解析時から追加となった。血中ビリルビン増加を Day 224 に発現し、治験担当医師により軽度かつ治験薬との関連なしと判断された。

502 試験では、「トランスアミナーゼ増加」は、TAK-625 群 7 例（14.9%）及びプラセボ群 3 例（6.5%）であり、プラセボ群より TAK-625 群で発現頻度が高かった。重篤な「トランスアミナーゼ増加」はなく、すべて軽度又は中等度であった（高度の事象はなし）。「トランスアミナーゼ増加」のほとんど（11 件）は治験薬との関連なしであり、治験中止に至った「トランスアミナーゼ増加」はなかった。また、「ビリルビン増加」は、TAK-625 群 7 例（14.9%）及びプラセボ群 9 例（19.6%）であり、プラセボ群より TAK-625 群で発現頻度が低かった。高ビリルビン血症は、TAK-625 群ではみられなかったが、プラセボ群では 5 例（10.9%）にみられた。血中ビリルビン増加は、TAK-625 群 7 例（14.9%）及びプラセボ群 4 例（8.7%）にみられた。重篤な「ビリルビン増加」は、TAK-625 群の 1 例 1 件のみであった。被験者は、Day 74 から Day 183 まで軽度のビリルビン増加（ビリルビン値は 5.0～6.7 mg/dL）を示し、治験薬との関連ありであった。治験薬の投与は中断され、事象は消失した。「ビリルビン増加」のほとんどは軽度又は中等度であった（高度の事象はなし）。ほとんど（13 件）が治験薬との関連なしと判断され、治験中止に至った「ビリルビン増加」はなかった。

503 試験の中間解析時では、502 試験の TAK-625 群及び本試験の統合したデータで「トランスアミナーゼ増加」は、13 例（15.3%）にみられた。治験中止に至った「トランスアミナーゼ増加」は 1 例にみられ、中等度の ALT 増加であった（治験薬との関連あり）〔503 試験 Abbreviated Interim 総括報告書 Revised（5.3.5.2-10）Listing 16.8.5〕。重篤な「トランスアミナーゼ増加」はなかった。また、「ビリルビン増加」は、11 例（12.9%）にみられた。重篤な「ビリルビン増加」は、502 試験期間中に発現した血中ビリルビン増加 1 例のみであった。

治験中止に至った「ビリルビン増加」は 1 例にみられ、中等度の血中ビリルビン増加であった（治験薬との関連あり、治験中止に至った「トランスアミナーゼ増加」の 1 例と同一被験者）。

なお、801 試験の中間解析時では、治験薬の投与中断に至った「肝臓パラメータの異常」は 1 例（10.0%）にみられ、Grade 2 の ALT 増加であった。当該事象は治験薬との関連なしであった。治験薬の投与中断基準を満たしたため、治験薬の投与を中断し、その後、被験者は本試験を中止した。

501 試験では、「トランスアミナーゼ増加」は 3 例（9.1%）でみられ、そのうち 2 例（6.1%）で Grade 3 以上であった。3 例（9.1%）すべての被験者で ALT 増加及び AST 増加の両有害事象がみられた。また、「ビリルビン増加」は 9 例（27.3%）でみられ、そのうち 6 例（18.2%）で Grade 3 以上であった。「ビリルビン増加」の内訳は、血中ビリルビン増加 6 例（18.2%）、高ビリルビン血症 3 例（9.1%）、抱合ビリルビン増加 1 例（3.0%）であった。

800 試験の中間解析時では、治験薬の投与中断に至った「肝臓パラメータの異常」は 1 例（8.3%）にみられ、Grade 2 の肝酵素上昇であった。当該事象は治験薬との関連なしであり、事象は消失したため、治験薬はその後、再開された。

以上の結果より、「肝機能パラメータの異常」の有害事象は、試験間で発現頻度にばらつきがあった。

2.5.5.4.2.2 臨床検査値の評価

臨床検査として、血液学的検査、生化学的検査及び尿検査を評価した。その他の検査として、凝固、脂質パネル、胆汁うっ滞バイオマーカー及び脂溶性ビタミンを評価した。801 試験以外の試験では、肝細胞癌マーカーとして AFP を評価した。

3002 試験の Week 48 までの中間解析時では、主要コホートの 1 例で、Day 71 に ALT 及び AST の顕著な上昇が報告され、追加コホートの 1 例で、Day 224 に直接ビリルビン及び総ビリルビンの顕著な上昇が報告された。これらの異常は、肝機能パラメータの異常（ALT 増加、AST 増加及び血中ビリルビン増加）の臨床的に注目すべき有害事象として報告された。その他の被験者では、ALT、AST、直接ビリルビン及び総ビリルビンにおける臨床的に意味のある変化はみられなかった。また、生化学的検査、血液学的検査及び尿検査におけるその他のパラメータでは、臨床的に意味のある変化又は所見はみられなかった。

502 試験における血液学的検査及び生化学的検査で、ベースラインから投与後への臨床的に意味のある変化はなく、投与群間の差も認められなかった（臨床検査の結果の詳細は 2.7.6.12.2.4（3）を参照）。

また、502 試験の継続投与試験である 503 試験の中間解析時における血液学的検査及び生化学的検査で、TAK-625 ベースライン[3]から投与後への臨床的に意味のある変化はなく、投与群間の差も認められなかった（臨床検査の結果の詳細は 2.7.6.22.2.4（2）を参照）。

3 TAK-625ベースラインとは、先行試験又は移行後の各長期投与試験において、被験者にTAK-625を最初に投与した日。すなわち、503試験では、先行試験（502試験）でTAK-625群の被験者では先行試験のTAK-625初回投与日であり、プラセボ群の被験者では長期投与試験移行後のTAK-625初回投与日となる。

なお、801 試験の中間解析時における生化学的検査で、ベースラインから投与後への臨床的に意味のある変化は認められなかった（臨床検査の結果の詳細は 2.7.6.20.2.4 (2) を参照）。中間解析時に血液学的検査の安全性解析は実施しなかった。

PFIC の安全性評価に用いたその他の試験〔501 試験及び 800 試験（中間解析時：血液学的検査の安全性解析は未実施）〕における臨床検査の結果は、上記 4 試験と大きな違いはなく、特記すべきものはなかった（詳細は 2.7.6.18.2.4（3）及び 2.7.6.19.2.4（2）を参照）。

2.5.5.4.2.3 バイタルサインの評価

バイタルサインとして、血圧、心拍数、体温及び呼吸数を評価した。801 試験の中間解析時にバイタルサイン及び心電図等の安全性解析は実施しなかった。

3002 試験の Week 48 までの中間解析時では、バイタルサインにおける臨床的に意味のある変化又は所見はみられなかった。

502 試験、503 試験（中間解析時）、501 試験及び 800 試験（中間解析時）のバイタルサインのベースラインからの変化はわずかであった。

2.5.5.4.2.4 心電図の評価

3002 試験、502 試験では心電図を評価した（TAK-625 では Thorough QT 試験は実施していない）。801 試験の中間解析時にバイタルサイン及び心電図等の安全性解析は実施しなかった（最終解析時に実施）。

3002 試験の Week 48 までの中間解析時では、心電図検査における臨床的に意味のある変化又は所見はみられなかった。全コホートにおいて、心電図検査の総合的評価は、ベースライン時に全被験者で正常に分類された。追加コホートの 1 例が Week 48 に「臨床的に問題とならない異常」に移行したが、その他の被験者で、ベースライン後に悪化したカテゴリーに移行した被験者はいなかった。

また、502 試験ではベースライン時、Week 10 及び 26 で、ほとんどの被験者の心電図は正常であり、臨床的に意味のある所見は認められなかった。

2.5.5.4.2.5 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症における安全性の結論

PFIC の安全性評価に用いた各試験全体として、TAK-625 の忍容性は良好であり、許容可能な長期安全性プロファイルが示された。国内第 3 相試験である 3002 試験は 5 例と被験者数が少なく、TAK-625 の日本人での安全性評価の解釈には限界があるものの、Week 48 までの忍容性及び安全性は概ね良好であった。

3002 試験と海外ピボタル試験 502 試験の有害事象、臨床検査値及び安全性に関連する他の観察項目の成績を総合的に比較して評価し、大きな違いはなかった。よって、日本人においても安全に使用できると考える。

2.5.5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.5.1 内因性要因

TAK-625 の安全性に対する被験者背景の影響を検討するため、TAK-625 の安全性評価に用いた各試験の「安全性データの解析対象集団」を対象に、年齢別（7 歳未満、7 歳以上）、性

別及び PFIC タイプ別の部分集団解析を行った（PFIC タイプ別の部分集団解析は 3002 試験、502 試験、503 試験及び 501 試験のみ）。

（1）年齢

一部の有害事象では年齢層間の発現頻度に違いがみられる場合があるものの、年齢層間で有害事象のプロファイルの明らかな違いはみられなかった。また、3001 試験及び 801 試験の結果より、12 ヵ月齢未満の被験者に対しても TAK-625 の忍容性は良好であった〔2.7.4.5.1（1）ALGS 及び 2.7.4.5.1（1）PFIC を参照〕。

（2）性別

一部の有害事象では男女間の発現頻度に違いがみられる場合があるものの、男女間で有害事象のプロファイルの明らかな違いはみられなかった〔2.7.4.5.1（2）ALGS 及び 2.7.4.5.1（2）PFIC を参照〕。

（3）PFIC タイプ

PFIC タイプ別の部分集団解析は、PFIC の安全性評価に用いた試験のうち 3002 試験（Week 26 及び 48 までの中間解析時）、502 試験、503 試験（中間解析時）及び 501 試験で行った（801 試験及び 800 試験では被験者が少ないため行わなかった）。一部の有害事象では PFIC タイプ間の発現頻度に違いがみられる場合があるものの、PFIC タイプ間で有害事象のプロファイルの明らかな違いはみられなかった〔2.7.4.5.1（3）PFIC を参照〕。

2.5.5.5.2 外因性の要因

2.5.5.5.3 を参照のこと。

2.5.5.5.3 薬物相互作用

ALGS の安全性評価に用いた試験のうち 3001 試験、304 試験、801 試験及び 800 試験、並びに PFIC の安全性評価に用いた試験うち 3002 試験、502 試験、503 試験、801 試験及び 800 試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象をチトクローム P450（CYP）3A4 基質薬の併用有無で層別して PT 別の傾向に及ぼす影響について評価した。

PFIC の安全性評価に用いた試験の 3002 試験（Week 48 までの中間解析時）、502 試験及び 800 試験（中間解析時）では、CYP3A4 基質薬の併用「有り」の被験者はいなかった。

CYP3A4 基質薬の併用が「有り」の被験者がみられた試験〔3001 試験（Week 48 までの中間解析時）、304 試験、801 試験（ALGS 及び PFIC、中間解析時）、800 試験（ALGS、中間解析時）及び 503 試験（中間解析時）〕の CYP3A4 基質薬の併用有無別での発現傾向に大きな違いはなく、CYP3A4 基質薬の治療効果の増強と考えられる事象等、CYP3A4 基質薬との併用投与に起因すると考えられる有害事象はなかった。

いずれの試験においても、CYP3A4 基質薬の併用が「有り」の群が少数であったため結果の解釈には限界があるものの、CYP3A4 基質薬の併用が「有り」の被験者がいた試験における安全性成績に基づくと、全体的に投与群間での有害事象のプロファイルに大きな違いはみ

られず、CYP3A4 を介した臨床的に意味のある相互作用が生じる可能性は低いと考える（2.7.4.5.3 ALGS 及び 2.7.4.5.3 PFIC）。

2.5.5.5.4 妊婦及び授乳時の使用

TAK-625 の安全性評価に用いた各試験において、妊娠可能年齢である ALGS 及び PFIC 被験者の妊娠はなかった。また、妊娠中又は授乳中の ALGS 及び PFIC 患者を対象とした TAK-625 試験は実施していない。

2.5.5.5.5 過量投与

ALGS の安全性評価に用いた各試験で有害事象として TAK-625 の過量投与が報告されたのは304 試験及び301 試験で各 1 例であった。304 試験で過量投与を受けた被験者（体重 14.1 kg）は、体重 44.5 kg に基づいた用量で約 3 週間投与された。301 試験で過量投与を受けた被験者は、不注意により 2 倍の用量の治験薬を投与された（70 µg/kg ではなく、140 µg/kg を投与）。過量投与による他の有害事象はいずれの被験者においてもみられなかった。

PFIC の安全性評価に用いた各試験では有害事象として TAK-625 の過量投与の報告された症例はいなかった。

ALGS 及び PFIC の安全性評価に用いた各試験で有害事象としての過量投与を受けた被験者以外で過量投与が少数例報告されたが、いずれの被験者においても、過量投与による有害事象はみられなかった（詳細は 2.7.4.5.5 ALGS 及び 2.7.4.5.5 PFIC を参照）。

2.5.5.5.6 薬物乱用

該当なし。

2.5.5.5.7 離脱症状及び反跳現象

304 試験では、Week 19～22 に RWD 期を設け、この期間中に被験者は TAK-625 400 µg/kg QD 又はプラセボに無作為割付され、治験薬投与を継続した。RWD 期中の有害事象は 400 µg/kg/day である TAK-625 群で 7/13 例（53.8%）であり、発現頻度はプラセボ群で高かった〔12/16 例（75.0%）〕。

304 試験では最初の 18 週間の OL 期と同様に、RWD 期中に多く報告された有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であった。「胃腸障害」はプラセボ群 3/16 例（18.8%）よりも、TAK-625 群 2/13 例（15.4%）で発現頻度は低く、腹痛、下痢及び嘔吐はそれぞれの投与群ともに 1 例であった。

RWD 期中の有害事象を治験薬との関連性で評価した場合、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は TAK-625 群 1/13 例（7.7%）、プラセボ群 3 例（18.8%）でみられた。内訳は、そう痒症（TAK-625 群 1 例、プラセボ群 3 例）、睡眠の質低下（プラセボ群で 1 例）であった。

304 試験の RWD 期の運用の一環としての中断、又は 304 試験の LTE 期若しくは 2 つの長期投与試験（303 試験及び 305 試験）での運用上の理由による中断のいずれかにより TAK-625 の投与中断した被験者は、ベースライン時のそう痒の重症度と同程度であるか、それを超えない効果減弱（そう痒症の再発）がみられた。

RWD 期はわずか 4 週間であったが、TAK-625 投与を中止した被験者におけるそう痒症の再発を除き、投与に関連する明らかな離脱症状はなかった。

2.5.5.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

該当なし。

2.5.5.6 市販後データ

TAK-625 は、2021 年 9 月 29 日に米国で初めて承認され、その後 2022 年 12 月 9 日に欧州連合（EU）／欧州経済領域（EEA）で承認された（国際誕生日及び EU Reference Date はいずれも 2021 年 9 月 29 日）。2024 年 3 月 28 日現在、39 ヵ国（そのうち 30 ヵ国は EU/EEA 内）で承認されている。

TAK-625 は、2024 年 3 月 28 日時点では、ALGS の小児及び成人患者における胆汁うっ滞性のそう痒の治療薬として 39 ヵ国（EU/EEA の 30 ヵ国を含む）で、並びに PFIC の小児及び成人患者における胆汁うっ滞性のそう痒の治療薬として 1 ヵ国（米国）で承認され、その後 2024 年 6 月に EU でも承認された。

最新の Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（PBRER）（調査単位期間：2023 年 9 月 29 日～2024 年 3 月 28 日）（5.3.6-2）における製造販売後の推定累積患者曝露は 618 人であり、この PBRER の調査単位期間では推定 156 人の患者に処方された。これまでに収集された情報の評価では、承認された適応症における TAK-625 のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼすと考えられる新たな安全性上の懸念は特定されなかった（5.3.6-1 及び 5.3.6-2）。承認された ALGS 及び PFIC の適応症では、TAK-625 の全体的なベネフィット・リスクバランスに変更はなく、良好であった。

2.5.5.7 参考文献

[1] Kamath BM, Ye W, Goodrich NP, Loomes KM, Romero R, Heubi JE, et al. Outcomes of childhood cholestasis in Alagille syndrome: results of a multicenter observational study. Hepatol Commun. 2020;4:387–98.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

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）はいずれも非常に希少な胆汁うっ滞性肝疾患であり、国内においては指定難病とされている。

ALGS は、心血管奇形や椎体異常、眼球異常、特徴的顔貌等の肝外症状を伴うことを特徴とする[1]。詳細な病態はいまだ不明であり、症状は軽症例から肝移植を必要とする重症例まで幅があるが、肝胆道系の異常は約 95%の患者に認められる[2]。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[3][4]。また、肝不全が進行すれば、肝移植を要する又は死亡につながる[5][6]。

PFIC は、原因遺伝子による病型分類として、PFIC1～5 型に加えてその他の型（MYO5B）が報告されており[7]、Online Mendelian Inheritance in Man®では、PFIC13 型までが報告されている[8]。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、PFIC1 及び PFIC2 と同様に胆汁うっ滞をきたし、血清胆汁酸（sBA）が高値となる。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し、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、胆汁うっ滞を生じると考えられており、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[9]。PFIC2 は BSEP をコードする ABCB11 の遺伝子変異によって発症し、BSEP の異常により巨細胞性肝炎や胆汁うっ滞をきたす。PFIC2 は肝不全への進行が非常に早く、早期から肝硬変像を呈し[9]、自己肝生存率は低い[5][10]。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[9]。また、BSEP の機能低下型の 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とされている[10]。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[3][9][11]。

ALGS 及び PFIC のいずれについても、有効な内科的治療は確立されておらず、国内において ALGS 及び PFIC を適応とした薬剤は承認されていない。海外では IBAT 阻害薬が ALGS 及び PFIC に対して承認されており、国内においても IBAT 阻害薬は新たな治療選択肢として期待されている（詳細は 2.5.1.2 及び 2.5.1.3.1 参照）。

2.5.6.1.2 現行の治療

ALGS 及び PFIC に対する内科的治療として、国内では現在、承認された治療薬はなく、従来の欧米と同様、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[3]（詳細は 2.5.1.2.1.2 及び 2.5.1.2.2.2 参照）。

いずれの疾患においても、内科的治療でそう痒や成長障害が改善されない場合は、外科的治療が検討される[9]。外科的治療として、部分的胆汁外瘻術（PEBD）のような胆汁分流術（SBD）や肝移植が行われ、肝硬変まで進行した場合には肝移植が適応となる。しかしなが

ら、PEBD は、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り[5]、また、肝移植については、生体肝移植の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などの課題がある[12]。さらに、PFIC の場合は、PFIC1 では腸管にも FIC1 が発現しているため、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をきたし、PFIC2 では、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などの問題もある[12]（詳細は 2.5.1.2.1.2 及び 2.5.1.2.2.2 参照）。

上記のとおり、現在、国内では ALGS 及び PFIC に対して承認された薬物療法がなく、依然として対症療法又は外科的治療によるものである。また、外科的治療は侵襲性が高いこと、さらに、ALGS 及び PFIC は難治性で肝不全へと進行する場合もあることを考慮すると、そう痒による負荷を軽減して QOL を改善するとともに、長期的には肝不全への進行を妨げ、自己肝生存率の上昇も期待し得る、侵襲性の低い薬物療法が必須であり、高いアンメットメディカルニーズが存在する。

2.5.6.2 ベネフィット

TAK-625 は PEBD と同様に再吸収を阻害して胆汁酸の体外への排泄を促進する機序により sBA を低下させるため、痒みの軽減により患者及び介護者の QOL を改善することに加え、長期的には自己肝生存率の上昇も期待される新規薬剤である。

TAK-625 の臨床的ベネフィットについて、ALGS 患者を対象とした海外 LUM001-304 試験（以下、304 試験）及び国内 TAK-625-3001 試験（以下、3001 試験）、PFIC 患者を対象とした海外 MRX-502 試験（以下、502 試験）及び国内 TAK-625-3002 試験（以下、3002 試験）、並びに ALGS 及び PFIC の 1 歳未満の患者を対象とした海外 MRX-801 試験（以下、801 試験）に基づき、ALGS 及び PFIC の疾患ごとに検討した。

2.5.6.2.1 有効性の結果及びベネフィットの考察

2.5.6.2.1.1 アラジール症候群

（1）そう痒の改善

304 試験の副次評価項目である「Itch Reported Outcome (Observer)〔ItchRO（Obs）〕朝の週平均重症度スコアの Week 18 から Week 22 までの変化量」において、プラセボ群と比較して TAK-625 群で統計学的に有意なスコアの減少が認められ〔最小二乗（LS）平均値（SE）の群間差：-1.483（0.3103）、p<0.0001〕、TAK-625 によるそう痒の改善が確認された。

乳児では ItchRO スコアによる評価が困難な場合があることから、1 歳未満を対象とした 801 試験では、探索的評価項目として医師によるそう痒評価尺度である Clinician Scratch Scale（CSS）による評価が行われた。CSS スコアが得られた ALGS 患者（7 例）の「CSS スコアのベースラインから Week 13 までの変化量」において、CSS スコアの減少が認められ〔平均値（SD）：-0.2（1.91）（範囲：-3～3）〕、減少が認められた 4 例のうち 2 例は完全寛解を示した（Week 13 にスコア 0）。4 例のうち 1 例は、本試験での[redacted]年齢である[redacted]ヵ月齢の乳児であった。

3001 試験の重要な副次評価項目である「ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの Week 18 から Week 22 までの変化量」において、全被験者（7 例）及び 1 歳以上の被験者

[redacted]のいずれにおいてもスコアの減少が認められた〔平均値（SD）：-0.280（0.4288）及び-0.303（0.4650）〕。海外ピボタル 304 試験との比較において、主要評価項目で予め定めた類似性の基準（2.5.1.5.1 参照）を満たし、304 試験の外国人データとの類似性が示され（2.5.4.4.1（2）参照）、TAK-625 によるそう痒の改善が確認された。

また、3001 試験の重要な副次評価項目である「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」についても、2.7.3.3.2.1 ALGS で考察したとおり 304 試験と類似した結果が得られた。

3001 試験の探索的評価項目である医師によるそう痒評価尺度である CSS においても、ベースラインからのスコアの減少が各規定来院時に認められ、その平均値の最大減少は Week 22 の-2.9（95% CI：-3.21、-2.51、範囲：-3～-2）であり、Week 22 では全被験者（7 例）でベースラインからの減少が認められた。このうち 5 例は完全寛解を示した（Week 22 でスコア 0）。また、その他の 2 例[redacted]についても、Week 22 における CSS スコアは 1 であり、TAK-625 によるそう痒の改善傾向が示された。

以上より、日本人 ALGS 患者においてもそう痒の改善が期待されると考えられる。

（2）sBA の低下

304 試験において、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〔modified intent-to-treat（MITT）Set〕で、主要評価項目である「sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量」において、プラセボ群と比較して TAK-625 群で統計学的に有意な sBA の低下が認められた〔LS 平均値（SE）の群間差：-117.28（52.828）μmol/L、p=0.0464〕。治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者〔intent-to-treat（ITT）Set〕を対象とした副解析においても同様に、プラセボ群と比較して統計学的に有意な sBA の低下が TAK-625 群で認められた〔同：-113.95（48.032）μmol/L、p=0.0254〕。

1 歳未満の患者を対象とした 801 試験では、ALGS 患者（8 例）の「sBA のベースラインから Week 13 までの変化量」において、sBA の低下が認められた〔平均値（SD）：-88.91（113.348）μmol/L〕。低下が認められた 5 例（ベースライン時に[redacted]ヵ月齢及び[redacted]ヵ月齢の[redacted]被験者 2 例を含む）のうち 3 例でベースラインから約 20%～40%低下し、他の 2 例では 75%超の低下であり、TAK-625 投与による大きな改善が認められた。

3001 試験の主要評価項目である「sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量」について、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者（ITT Set）を対象とした主解析においては、全被験者（7 例）では sBA の低下は認められなかった〔平均値（SD）：17.643（53.2864）μmol/L〕ものの、海外ピボタル 304 試験との比較において、主要評価項目で予め定めた類似性の基準（2.5.1.5.1 参照）を満たし、304 試験の外国人データとの類似性が示され（2.5.4.4.1（2）参照）、1 歳以上の被験者[redacted]では sBA の低下が認められた〔同：-1.883（14.3054）μmol/L〕。また、治験薬を 18 週間投与され、かつ 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（MITT Set、3 例、全例が 1 歳以上）では、「sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量」において、更なる sBA の低下が認められた〔同：-10.700（12.2049）μmol/L〕。

なお、重要な副次評価項目である「空腹時 sBA のベースラインから Week 18 までの変化量」において、2.7.3.3.2.1 ALGS での考察のとおり、3001 試験と 304 試験の結果に違いがみられたものの、3001 試験の例数が少なく、3001 試験に登録された ALGS 患者のベースライン sBA に偏りがみられたことが原因であると考えられ、ALGS に対する国内外の患者背景及び医療環境に差異はないと考えられること等も考慮すると、日本人 ALGS 患者においても sBA のベースライン値が高い場合には、TAK-625 投与によって sBA はより低下することが期待される。

以上より、日本人 ALGS 患者においても、sBA の低下が期待されると考える。

（3）肝機能の改善

304 試験において、直接ビリルビンは Week 18 から Week 240 までのすべての時点でベースラインから減少し、その減少は多くの時点で統計学的に有意であった。

（4）成長障害及び QOL の改善

304 試験において、身長 z-score は Week 3 以降から Week 252 までのすべての時点でベースラインから増加（範囲：0.067～0.516）し、その増加は多くの時点で統計学的に有意であった。体重 z-score は、統計学的に有意ではなかったものの、全体的にはベースラインからの増加が認められた。

PedsQL（小児 QoL 評価尺度）Total スコア（Parent）は Week 108 までのほとんどの時点で、また、PedsQL Multidimensional Fatigue Scale スコア（Parent）では Week 228 までのすべての時点で、ベースラインから統計学的に有意に増加し、患者の QOL の改善が認められた。

（5）長期的な有効性の持続

304 試験の維持投与期及び長期追跡調査期において、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアは Week 240 までの全治験来院時（5 例のデータのみを含む Week 132 を除く）で、ベースラインから統計学的に有意に減少した。また、Week 240 以降でも、被験者数が少なかった Week 264 及び Week 276 では統計学的に有意ではなかったものの、Week 240 及び Week 252 ではベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた。同様に、sBA についても、Week 108 時点を除き Week 240 までのすべての時点でベースラインから統計学的に有意な低下が認められ、Week 240 以降でも、被験者数が少なかった Week 264、Week 276 及び Week 288 では統計学的に有意ではなかったものの、Week 240 及び Week 252 ではベースラインからの統計学的に有意な低下が認められた。

3001 試験においても、Week 48 までの各規定来院時にベースラインからの sBA の平均値の低下及び ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの平均値の減少が 1 歳以上の被験者で認められ、さらに、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの平均値については、1 歳未満を含む全被験者でも減少が示された。

さらに、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）が改善し[13]、また、The Global ALagille Alliance (GALA) Study で収集された自然歴に比べ、TAK-625 投与群で EFS が延長した[14]。

2.5.6.2.1.2 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

（1）そう痒の改善

502 試験の主要評価項目である「主要コホート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」において、プラセボ群と比較して TAK-625 群で統計学的に有意なスコアの減少が認められ〔LS 平均値（SE）の群間差：-1.089（0.3691）、p=0.0063〕、TAK-625 によるそう痒の改善が確認された。副次評価項目である「PFIC コホート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」においても同様に、プラセボ群と比較して TAK-625 群で統計学的に有意なスコアの減少が認められた〔同：-1.200（0.2630）、p<0.0001〕。

1 歳未満の患者を対象とした 801 試験において、CSS スコアのベースラインからの変化量（探索的評価項目）の平均値（SD）は、Week 13（主要試験期の最終時点）で 0.15（1.415）、Week 29 で-0.17（1.696）であり、個々の被験者でのベースラインからのスコアの減少は、Week 13 で 10 例中 2 例〔2 例ともスコアは 0 に減少（完全寛解）〕に、Week 29 で 9 例中 4 例〔うち 3 例はスコアが 0 に減少（完全寛解）〕にそれぞれ認められた。また、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインからの変化量（探索的評価項目）の平均値（SD）は、Week 13 で 0.286（1.8070）、Week 21 で 0.045（1.0869）であり、個々の被験者でのベースラインからのスコアの減少は、Week 13 で 5 例中 2 例〔うち 1 例はスコアが 0 に減少（完全寛解）〕に、Week 21 で 4 例中 3 例〔うち 1 例はスコアが 0 に減少（完全寛解）〕にそれぞれ認められた。

3002 試験の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）朝の平均重症度スコアの変化量」において、主要コホート（3 例）及び全コホート（5 例）のいずれにもスコアの減少が認められた〔平均値（SD）：-1.514（0.8614）及び-0.989（0.9619）〕。海外ピボタル 502 試験との比較において、予め定めた類似性の基準（2.5.1.5.2 参照）を満たし、502 試験の外国人データとの類似性が示され（2.5.4.4.2（2）参照）、そう痒の改善が確認された。

以上より、日本人 PFIC 患者においてもそう痒の改善が期待されると考えられる。

（2）sBA の低下

502 試験の重要な副次評価項目である「主要コホートにおけるベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた、sBA の変化量」において、プラセボ群と比較して TAK-625 群で sBA は統計学的に有意に低下した〔LS 平均値（SE）の群間差：-186.723（51.9501）μmol/L、p=0.0013〕。副次評価項目である「PFIC コホートにおけるベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた、sBA の変化量」においても同様に、プラセボ群と比較して TAK-625 群で sBA は統計学的に有意に低下した〔同：-160.403 μmol/L（30.1827）、p<0.0001〕。

1 歳未満の患者を対象とした 801 試験では、PFIC 患者の副次評価項目である「sBA のベースラインから Week 13 までの変化量」において、当該変化量の平均値（SD）は-107.96（146.766）μmol/L であり、sBA のベースラインからの低下は 8 例中 7 例で認められた。また、sBA の低下は長期継続投与期の Week 29 でも認められ、当該変化量の平均値（SD）は-67.87（139.396）μmol/L であり、sBA のベースラインからの低下は 8 例中 6 例で認められた。

3002 試験の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」において、主要コホート（3 例）及び全コホート（5 例）のいずれにも sBA の低下が認められ〔平均値（SD）：-149.900（165.6514）μmol/L 及び-97.240（137.8214）μmol/L〕、海外ピボタル 502 試験との比較において、予め定めた類似性の基準（2.5.1.5.2 参照）を満たし、502 試験の外国人データとの類似性が示された（2.5.4.4.2（2）参照）。

以上より、日本人 PFIC 患者においても sBA の低下が期待されると考えられる。

（3）肝機能の改善

502 試験において、直接ビリルビンは、主要コホートでプラセボ群では増加したことに対し、TAK-625 群では経時的な減少が認められた。PFIC コホートでも TAK-625 群では経時的な減少がみられ、ベースラインと Week 18、22 及び 26 の平均値との間に、プラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた。

（4）成長障害及び QOL の改善

502 試験において、身長 z-score は、主要コホート及び PFIC コホートの TAK-625 群で、ベースラインと Week 18、22 及び 26 の平均値との間に増加が認められた。体重 z-score についても、両コホートの TAK-625 群で、ベースラインと Week 18、22 及び 26 の平均値との間に統計学的に有意な増加が認められ、この増加はプラセボ群と比較して PFIC コホートでは統計学的に有意であった。

PedsQL Total スコア（Parent）は、主要コホート及び PFIC コホートの TAK-625 群で、ベースラインと Week 18、22 及び 26 の平均値との間に統計学的に有意な増加が認められ、患者の QOL の改善が確認された。

（5）長期的な有効性の持続

502 試験を完了した患者を対象とした長期投与試験である 503 試験において、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアは MRX-MRX 群（502 試験で TAK-625 群であった被験者）では改善が継続し、PBO-MRX 群（502 試験でプラセボ群であった被験者）でも統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。また、MRX-MRX 群及び PBO-MRX 群の両投与群を合わせた全被験者の Week 75～78 まで、主要コホート及び PFIC コホートのいずれにおいても統計学的に有意な改善を示した。

同様に、sBA についても、MRX-MRX 群では改善が継続し、PBO-MRX 群でも統計学的に有意な改善を示した。また、MRX-MRX 群及び PBO-MRX 群の両投与群を合わせた全被験者で、主要コホートでは Week 70 まで、PFIC コホートでは Week 94 まで統計学的に有意な改善を示した。

3002 試験においても、Week 48 までの各規定来院時に sBA 及び ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインからの改善が認められた。

さらに、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ことが報告されている[15]。

2.5.6.2.2 ベネフィットの結論

前項に述べた国内外の主要な試験の結果から、日本人 ALGS 患者及び PFIC 患者において、TAK-625 投与により以下のベネフィットを得ることができると結論する。

- そう痒の改善
- sBA の低下
- 肝機能の改善
- 成長障害及び QOL の改善
- 長期的な有効性の持続

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 安全性の結果及びリスクの考察

2.5.6.3.1.1 アラジール症候群

304 試験において、TAK-625 の投与に伴う有害事象は、概ね薬理学的作用から想定できる事象であった。プラセボ群との比較では、4 週間のプラセボ対照の治験薬休薬期において、TAK-625 群の有害事象の発現頻度（53.8%）はプラセボ群（75.0%）と比較して低く、重篤な有害事象の発現頻度は同程度であった（各 1 例、TAK-625 群 7.7%、プラセボ群 6.3%）。主な副作用は下痢及び腹痛であり、これらの事象はほとんどが一過性で、重症度は軽度から中等度であり、TAK-625 の投与を中止することなく消失した。また、下痢関連事象以外で、臨床的に注目すべき又は特に注目すべき有害事象として設定した脂溶性ビタミン欠乏症や肝機能パラメータの異常についても、原疾患の自然経過と一致しており、臨床的に重要な変化は認められなかった。全体的に TAK-625 の忍容性は良好で、許容可能な安全性プロファイルを有することが示された。

801 試験では、ほとんどの有害事象が Grade 1 で、重篤な有害事象（4 例）もすべて治験薬との関連はなく、TAK-625 は 1 歳未満の ALGS 患者においても良好な忍容性を示した。

また、3001 試験で発現した有害事象の種類や程度といった発現状況は、304 試験と大きな違いはなく、日本人患者の安全性プロファイルは外国人患者の安全性プロファイルと同様であると考えられた。

2.5.6.3.1.2 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

502 試験において、TAK-625 の投与に伴う有害事象は、プラセボとの比較において下痢及び腹痛が TAK-625 群で多く報告されたが、これらのうち、治験薬との因果関係が否定できない重篤又は高度の事象はなかった。また、下痢関連事象以外で、臨床的に注目すべき又は特に注目すべき有害事象として設定した脂溶性ビタミン欠乏症や肝機能パラメータの異常についても、疾患の自然経過と一致しており、臨床的に重要な変化は認められなかった。全体的に TAK-625 の忍容性は良好で、許容可能な安全性プロファイルを有することが示された。

801 試験では、ほとんどの有害事象が Grade 1 で、重篤な有害事象（2 例）は治験薬との関連はなく、TAK-625 は 1 歳未満の PFIC 患者においても良好な忍容性を示した。

また、3002 試験で発現した有害事象の種類や程度といった発現状況は、502 試験と大きな違いはなく、日本人患者の安全性プロファイルは外国人患者の安全性プロファイルと同様であると考えられた。

2.5.6.3.2 リスクの結論

海外ピボタル試験である 304 試験及び 502 試験の ALGS 患者及び PFIC 患者において、TAK-625 投与に伴って発現した有害事象は、概ね投与中止を必要とすることなく回復しており、管理可能と考えられた。また、3001 試験及び 3002 試験に基づく日本人患者の安全性の結果は、それぞれ 304 試験及び 502 試験の試験結果と大きな違いはなかった。したがって、日本人患者において特異的に臨床上問題となる安全性上の懸念は認められず、日本人患者の安全性プロファイルは外国人患者の安全性プロファイルと同様であると考えられた。

TAK-625 投与に伴う主なリスクである下痢及び腹痛については、添付文書の「使用上の注意」に記載し情報提供及び注意喚起を行うことで、管理可能と考える。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

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。また、3001 試験及び 3002 試験ともに、TAK-625 の長期有効性が認められた。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。

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[13]、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[14]。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[15]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（詳細は 2.5.1.3.3 参照）。

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。

2.5.6.5 補遺

該当なし。

2.5.6.6 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] 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.

[3] 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.

[4] 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.

[5] 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.

[6] 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.

[7] 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）

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

[9] 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.

[10] 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.

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

[12] 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.

[13] 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.

[14] 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）

[15] 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.

2.5.7 参考文献

2.5.7.1 「2.5.1 製品開発の根拠」で使用した参考文献

2.5.1.7 参考文献に記載

2.5.7.2 「2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価」で使用した参考文献

2.5.2.1 参考文献に記載

2.5.7.3 「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」で使用した参考文献

2.5.3.6 参考文献に記載

2.5.7.4 「2.5.4 有効性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.4.9 参考文献に記載

2.5.7.5 「2.5.5 安全性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.5.7 参考文献に記載

2.5.7.6 「2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論」で使用した参考文献

2.5.6.6 参考文献に記載