目次

略号一覧表 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 製剤開発の概要 3
2.7.1.1.2 生物薬剤学試験の背景及び概観 5
2.7.1.1.3 生体試料中濃度分析法 5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.1.2.1 食事の影響試験 8
2.7.1.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ 11
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 11
2.7.1.4 参考文献 11
2.7.1.5 付録 11

表

表 2.7.1.1-1 臨床試験で使用した TAK-625 製剤の一覧 4
表 2.7.1.1-2 血漿中 TAK-625 濃度測定法の概要 6
表 2.7.1.1-3 血清中胆汁酸濃度測定法の概要 7
表 2.7.1.1-4 ヒト糞便中の胆汁酸測定法の概要 8
表 2.7.1.2-1 健康成人に TAK-625 を食後又は空腹時に単回経口投与したときの血漿中 TAK-625 の薬物動態パラメーター102 試験（PK Evaluable Population） 10
表 2.7.1.2-2 食事の影響の評価—102 試験（PK Food Effect Population） 11

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
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）
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 from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（投与後 0 時間から無限大時間までの血中濃度－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）
CAP	College of American Pathologists（米国臨床病理医協会）
CL/F	apparent clearance after extravascular administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（見かけの全身クリアランス）
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments（臨床検査改善修正法）
C_{max}	maximum observed concentration（最高血中濃度）
ECG	electrocardiogram（心電図）
EDTA·3K	ethylene diamine tetraacetic acid tripotassium salt（エチレンジアミン四酢酸三カリウム）
FDSC	Fixed Drug Substance Concentration
FDV	Fixed Dosing Volume
FGF	fibroblast growth factor（線維芽細胞増殖因子）
IR	immediate release（即放）
LC-MS	liquid chromatography-mass spectrometry（液体クロマトグラフィー質量分析計）
LC-MS/MS	liquid chromatograph-tandem mass spectrometry（液体クロマトグラフィータンデム質量分析計）
LLOQ	lower limit of quantification（定量下限）
LS	least squares（最小二乗）
PBC	primary biliary cholangitis（原発性胆汁性胆管炎）
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）
sBA	serum bile acid（血清胆汁酸）
SOP	standard operation procedures（標準作業手順書）
$t_{1/2z}$	terminal disposition phase half-life（終末相における消失半減期）
TAK-625	マラリキシバット塩化物（Maralixibat Chloride、旧称 SD-5613、SHP625 及び LUM001）
t_{last}	time of last observed quantifiable concentration（最終定量可能時点）
t_{max}	time of first occurrence of C_{max}（最高血中濃度到達時間）
V_z/F	apparent volume of distribution during the terminal disposition phase after extravascular administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（終末相における見かけの分布容積）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発の概要

これまでの各臨床試験で使用したマラリキシバット塩化物（以下、TAK-625）製剤を表 2.7.1.1-1 に示す。いずれの臨床試験でも、マラリキシバット塩化物は塩化物として投与されたが、すべての血漿中濃度を TAK-625 遊離型として示した。本文書では TAK-625 遊離型も TAK-625 と記載する。

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た。

小児に対して体重換算による投与ができるように、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。LUM001-301、LUM001-302、LUM001-303、LUM001-304、LUM001-305 及び LUM001-501 試験では FDV 製剤を用い、MRX-502、MRX-503、MRX-800、MRX-801、TAK-625-3001 及び TAK-625-3002 試験を含む以後のすべての試験では FDSC 製剤を用いた。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。

FDV 製剤と FDSC 製剤との間では添加剤の濃度等がわずかに異なるが、LUM001-304 試験では FDV 製剤、長期継続投与試験（MRX-800 試験）では FDSC 製剤の両製剤を投与された数例の患者において安全性に変化は認められず、両製剤の薬物動態学的な特性を踏まえると、有効性についても影響はないと考えられる。

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。

表 2.7.1.1-1　臨床試験で使用した TAK-625 製剤の一覧

試験番号	開発相	試験の種類	試験集団	TAK-625 の剤形
NB4-02-06-002	第 1 相	単回投与試験	健康成人	カプセル剤（0.5 mg、2 mg、5 mg、10 mg 又は 100 mg）
NB4-02-06-004	第 1 相	マスバランス試験	健康成人	5 mg の[^{14}C]TAK-625 を含有する 1.0 mL エタノール溶液（1 mg/mL）を約 100 mL のリンゴジュースで希釈した経口液剤
NB4-02-06-003	第 1 相	反復投与試験	健康成人	カプセル剤（0.5 mg、2 mg、5 mg、10 mg 又は 100 mg）
MRX-102	第 1 相	食事の影響試験	健康成人	FDSC 経口液剤（10 mg/mL 又は 20 mg/mL）
NB4-01-06-019	第 1 相	シンバスタチン、ロスバスタチンとの薬物相互作用試験	健康成人	IR 錠（5 mg）
NB4-02-06-020	第 1 相	アトルバスタチンとの薬物相互作用試験	健康成人	IR 錠（5 mg）
SHP625-101	第 1 相	薬力学評価試験	過体重及び肥満の成人	FDV 経口液剤（10 mg/mL～50 mg/mL）
NB4-02-06-014	第 2 相	プラセボ対照二重盲検比較試験	青年期原発性高コレステロール血症患者	カプセル剤（0.1 mg、0.5 mg、2 mg 又は 5 mg）
LUM001-201 (CLARITY)	第 2 相	プラセボ対象二重盲検比較試験	成人 PBC 患者	IR 錠(2.5 mg 又は 10 mg)
LUM001-401 (CAMEO)	第 2 相	非盲検非対照試験	成人 PSC 患者	IR 錠（0.5 mg、2.5 mg 又は 10 mg)
LUM001-304 (ICONIC)	第 2 相	プラセボ対照二重盲検比較試験	小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	FDV 経口液剤（0.14 mg/mL～50 mg/mL）
LUM001-301 (ITCH)	第 2 相	プラセボ対照二重盲検比較試験	小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	FDV 経口液剤（0.14 mg/mL～40 mg/mL）
LUM001-305 (IMAGINE-II)	第 2 相	LUM001-301 試験の継続投与試験	小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	FDV 経口液剤（0.35 mg/mL～20 mg/mL）
LUM001-302	第 2 相	プラセボ対照二重盲検比較試験	小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	FDV 経口液剤（0.14 mg/mL～20 mg/mL）
LUM001-303 (IMAGINE)	第 2 相	LUM001-302 試験の継続投与試験	小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	FDV 経口液剤（0.35 mg/mL～50 mg/mL）
MRX-800 (MERGE)	第 2 相（実施中）	長期投与試験	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小児	FDSC 経口液剤（5、10、15 又は 20 mg/mL）
MRX-801 (RISE)	第 2 相（実施中）	非盲検非対照試験	ベースライン時に 12 ヵ月齢未満、体重が 2.5 kg 以上で、ALGS 又は PFIC の診断を受けた乳児	FDSC 経口液剤（5、10、15 又は 20 mg/mL）

表 2.7.1.1-1　臨床試験で使用した TAK-625 製剤の一覧（続き）

試験番号	開発相	試験の種類	試験集団	TAK-625 の剤形
LUM001-501 (INDIGO)	第 2 相	非盲検非対照試験	小児 PFIC 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	FDV 経口液剤（0.14 mg/mL～50 mg/mL）
MRX-502 (MARCH-PFIC)	第 3 相	プラセボ対照二重盲検比較試験	小児 PFIC 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳未満）	FDSC 経口液剤（5、10、15 又は 20 mg/mL）
MRX-503	第 3 相（実施中）	MRX-502 試験の継続投与試験	MRX-502 試験を完了した小児 PFIC 患者	FDSC 経口液剤（5、10、15 又は 20 mg/mL）
TAK-625-3001	第 3 相（実施中）	非盲検非対照試験	ALGS 患者（1 ヵ月齢以上、体重 3.0 kg 以上）	FDSC 経口液剤（10 mg/mL）
TAK-625-3002	第 3 相（実施中）	非盲検非対照試験	PFIC 患者（1 ヵ月齢以上、体重 3.0 kg 以上）	FDSC 経口液剤（5、10、15 又は 20 mg/mL）

ALGS：アラジール症候群、FDSC：Fixed Drug Substance Concentration、FDV：Fixed Dosing Volume、IR：即放、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
製剤濃度はマラリキシバット塩化物での濃度を示した。

2.7.1.1.2 生物薬剤学試験の背景及び概観

TAK-625 の消化管からの吸収はわずかであることから、経口投与後の血漿中薬物濃度は非常に低く、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。市販予定用量を超える用量を投与した第 1 相試験で、TAK-625 の薬物動態パラメータを検討した。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）。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定量下限（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。

2.7.1.1.3 生体試料中濃度分析法

ヒト血漿中の TAK-625 濃度は液体クロマトグラフィータンデム質量分析計（LC-MS/MS）法で測定した。

薬物相互作用試験で採取した血漿検体中のスタチンの測定は、過去にバリデートした液体クロマトグラフィー質量分析計（LC-MS）法を用いて委託検査機関で実施した。

血清胆汁酸（sBA）分析は、LC-MS 法を用いて臨床検査施設で実施した。糞便中胆汁酸、血清中線維芽細胞増殖因子（FGF）19、FGF-21、オートタキシン及び 7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オンなどのバイオマーカーは、適格性確認又はバリデーションのいずれかを実施した測定法を用いて評価した。肝臓関連パラメータ〔ALT、ALP、AST、ビリルビン（直接ビリルビン及び総ビリルビン）〕は、バリデートした測定法を用いて評価した。

薬物動態及び sBA 分析に用いる分析法バリデーションは、当該試験実施時の厚生労働省又は米国食品医薬品局及び欧州医薬品庁の生体試料中薬物濃度分析バリデーション及び実試料分析に関するガイドラインの原則及び手順に従った。

2.7.1.1.3.1 ヒト血漿中の TAK-625 濃度の測定法

：添付資料番号 5.3.1.4-1（参考）及び-2（参考）

ヒト血漿中の TAK-625 濃度を測定するための LC-MS/MS 法を用いた定量法を開発した。測定法の概要を表 2.7.1.1-2 に示す。

ヒト血漿〔エチレンジアミン四酢酸三カリウム（EDTA·3K）抗凝固剤〕をアセトニトリルで除蛋白し、安定同位体標識内部標準物質として SD-5613-d4（TAK-625 重水素体）を用いて LC-MS/MS で測定した。

表 2.7.1.1-2　血漿中 TAK-625 濃度測定法の概要

	Method Validation #1	Method Validation #2	Method Validation #3
Analyte	maralixibat	maralixibat	TAK-625
Validation type	Full validation	Partial validation and cross validation	Full validation and cross validation
Method ID	Method AS/689/00 to version AS/689/06	Method AS/853/00	MARLHPP
Bioanalytical site	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Matrix	Human plasma (anticoagulant EDTA·3K)	Human plasma (anticoagulant EDTA·3K)	Human plasma (anticoagulant EDTA·3K)
Platform	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Calibration range	0.250 ng/mL to 100 ng/mL	0.250 ng/mL to 100 ng/mL	0.250 ng/mL to 100 ng/mL
Matrix study population	Normal; Juvenile	Normal	NA
Validation Reports：添付資料番号（区分）	12-8929、Amend No. 1、Amend No. 2：5.3.1.4-1（参考）	12-8929 Amend No. 03：5.3.1.4-1（参考）	8505150：5.3.1.4-2（参考）
Bioanalytical Reports：添付資料番号（区分）	LUM001-304（A9152M-SHP625）：5.3.5.1-1-45（評価）	LUM001-304（A9152M-SHP625）：5.3.5.1-1-45（評価） MRX-502（LV10HV）：5.3.1.4-7（参考）	TAK-625-3001（8496517）：5.3.5.2-5-22（評価） TAK-625-3002（8496518）：5.3.5.2-9-22（評価）

EDTA·3K：エチレンジアミン四酢酸三カリウム、LC-MS/MS：液体クロマトグラフィータンデム質量分析計、Maralixibat：TAK-625、NA：該当なし

2.7.1.1.3.2 ヒト血清中の胆汁酸濃度の測定法

：添付資料番号　5.3.1.4-3（参考）、-4（参考）及び-5（参考）

総 sBA 濃度は、米国臨床病理医協会（CAP）／臨床検査改善修正法（CLIA）又は申請資料の信頼性の基準（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則第 43 条）に準拠しバリデートした LC-MS 法を用いて 10 種類の抱合型胆汁酸及び 5 種類の非抱合型胆汁酸（合計 15 種類の胆汁酸）の濃度を測定した。血清中の個々の胆汁酸の LLOQ は BA-10Jun では 0.09～0.13 µmol/L、PATH.CMS.1065 では 0.05 µg/mL 及び M22-0061-01 では 0.0100～0.400 µmol/L であった。15 種類の個々の胆汁酸すべての合計を総 sBA 濃度（µmol/L）として算出した。分析法の概要を表 2.7.1.1-3 に示す。

表 2.7.1.1-3　血清中胆汁酸濃度測定法の概要

	Method Validation #1	Method Validation #2 Modified method – Partial Validation	Method Validation #3
Analyte	Serum bile acids; Total sBA (derived as the sum of individual bile acids)	Serum bile acids; Total sBA (derived as the sum of individual bile acids)	Serum bile acids; Total sBA (derived as the sum of individual bile acids)
Validation type	Full validation (clinical analysis)	Partial validation	Full validation
Method ID	Assay SOP PATH.CMS.1033	Assay SOP PATH.CMS.1065	NA
Bioanalytical site	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Matrix	Human serum for study samples	Human serum for study samples	Human serum for study samples
Platform	LC-MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
LLOQ	0.09 to 0.13 µmol/L	0.05 µg/mL	0.0100 to 0.400 µmol/L
Matrix study population	Normal, diseased	Normal, diseased	NA
Validation Reports ：添付資料番号 （区分）	BA-10Jun ：5.3.1.4-3（参考）	PATH.CMS.1065 ：5.3.1.4-4（参考）	M22-0061-01 ：5.3.1.4-5（参考）
Bioanalysis Reports ：添付資料番号 （区分）		LUM001-304（A9597M-SHP625）：5.3.1.4-8（参考） MRX-502（1712-R11382）：5.3.1.4-9（参考）	TAK-625-3001（継続中のため未入手） TAK-625-3002（継続中のため未入手）

CMS: Clinical Mass Spectrometry; LC-MS: liquid chromatography-mass spectrometry; LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ: lower limit of quantification; NA: not applicable; sBA: serum bile acid; SOP: standard operation procedure

2.7.1.1.3.3 ヒト糞便中の胆汁酸濃度の測定法

：添付資料番号　5.3.1.4-6（参考）

ヒト糞便検体中の総胆汁酸濃度は、Diazyme 社製の市販キットを用いて測定し、バリデーションを実施した。キットアッセイの適格性は、自動臨床分析装置プラットフォームである Siemens Advia 1800 で確認した。糞便検体の分析では機器分析法を改良しなかった。各バッチの開始時及び終了時にキット対照を分析し、事前に規定した基準に従って性能を検証した。分析法の概要を表 2.7.1.1-4 に示す。

表 2.7.1.1-4　ヒト糞便中の胆汁酸測定法の概要

	Method Validation
Analyte	Total bile acid concentration, endogenous
Validation type	Validation of commercial kit applied to human fecal homogenate
Method ID	IACM2014-17
Bioanalytical site	[redacted]
Matrix	Fecal homogenate
Platform	Clinical automated analyzer Siemens Advia 1800
Format	Diazyme Total Bile Acid enzyme cycling method; qualified on Siemens Advia 1800
Calibration range	3.08 to 153.3 µmol/L total bile acids
Matrix study population	Normal
Link to reports and applicable amendments ：添付資料番号（区分）	14-8457 including Am 01 ：5.3.1.4-6（参考）

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 食事の影響試験

NB4-02-06-002 試験で、食後又は空腹時に 20 mg（カプセル剤）を単回経口投与したときの薬物動態を評価した（2.7.2）。FDSC 製剤である 10 mg/mL 製剤及び 20 mg/mL 製剤で TAK-625 30 又は 45 mg を単回経口投与したときの食事の影響試験（102 試験）を以下に要約する。なお、102 試験で使用した製剤（3.2.P.2.2 Table P2.2-33）は市販予定製剤とは異なるものの、添加剤の配合率がわずかに変更されているのみであり、本剤の特性にほとんど影響を与えないと考えられる。

2.7.1.2.1.1 海外第 1 相　食事の影響試験（MRX-102）

：添付資料番号　5.3.3.1-4（参考）

（1）治験の目的

- FDSC 製剤で TAK-625 30 又は 45 mg を単回経口投与したときの薬物動態に対する食事の影響を評価する。
- FDSC 製剤で TAK-625 100 mg を単回経口投与したときの TAK-625 の薬物動態を評価する。
- TAK-625 又はプラセボの空腹時投与後のホルター心電図（ECG）の連続モニタリングデータから複数回の 12 誘導 ECG を収集し、可能な解析を実施する。
- 健康成人を対象に、FDSC 製剤で TAK-625 30、45 又は 100 mg を単回経口投与したときの TAK-625 の安全性及び忍容性を評価する。
- TAK-625 を空腹時に単回投与したときの C_{max} 及び AUC_{last} の用量比例性を評価する。

（2）治験のデザイン

本試験は、健康成人を対象とした単一施設、単盲検、無作為化、3 コホート試験であった。3 つのコホートのそれぞれに 12 例を登録し、計 36 例に以下の投与を完了した。

- コホート 1：TAK-625 30 mg を単回経口投与（N=12、投与期 1 に空腹時投与、投与期 2 に食後投与する群、及び投与期 1 に食後投与、投与期 2 に空腹時投与する 2 群に被験者を 1:1 の割合で無作為に割り付けた）

・コホート 2：TAK-625 45 mg を単回経口投与（N=12、投与期 1 に空腹時投与、投与期 2 に食後投与する群、及び投与期 1 に食後投与、投与期 2 に空腹時投与する 2 群に被験者を 1:1 の割合で無作為に割り付けた）
・コホート 3：TAK-625 100 mg を単回経口投与（N=12、空腹時投与）

全被験者が、TAK-625 投与前に一晩（10 時間以上）絶食した。空腹時投与の投与期では、投与後 4 時間絶食を継続した。食後投与の投与期では、標準的な高脂肪、高カロリーの朝食（総カロリーが約 800～1,000 カロリー、総カロリーの約 50%が脂肪）を摂取した。朝食は 30 分以内に全量を摂取し、投与後 4 時間は絶食とした。

コホート 1 及び 2 の投与期 1、並びにコホート 3 の Day -1 にプラセボを空腹時投与した。

血漿中薬物動態評価用検体は、すべてのコホートで、TAK-625 投与前及び投与後 24 時間まで採取した。また、すべての空腹時投与（プラセボ及び TAK-625）後に、各投与期の Day -1、Day 1 及び Day 2 の朝にホルターECG の連続モニタリングを記録した。

（3）試験成績

食事の影響の結果を以下に示す。本試験でのその他の評価に関する詳細な結果は 2.7.2 に記載する。

1）食事の影響

TAK-625 30 又は 45 mg を液剤として食後に単回経口投与したときの血漿中 TAK-625 濃度の AUC_{last} 及び C_{max} は、空腹時投与したときの AUC_{last} 及び C_{max} の幾何平均値の 22.9%～45.6%であった（表 2.7.1.2-1）。血漿中 TAK-625 の t_{max} の中央値は、空腹時投与と比較して、食後投与では約 2～2.5 時間遅延し、30 又は 45 mg 投与での t_{max} の中央値は、食後投与でそれぞれ 2.5 時間及び 3 時間、空腹時投与でそれぞれ 0.75 時間及び 0.5 時間であった。t_{last} の中央値に基づくと、TAK-625 が定量可能であった時間は、空腹時投与後と食後投与後で同程度であり、投与後約 4～5 時間であった。食後投与では全被験者、空腹時投与では大部分の被験者で AUC_{∞} の外挿部分が 20%超であった。AUC_{∞} の外挿部分が 20%超であった被験者では、$t_{1/2z}$、AUC_{∞}、CL/F 及び V_z/F は、推定できない又は信頼できない値であったため、要約統計量の算出には含めなかった。

表 2.7.1.2-1　健康成人に TAK-625 を食後又は空腹時に単回経口投与したときの血漿中 TAK-625 の薬物動態パラメータ－102 試験（PK Evaluable Population）

Plasma PK Parameters (a)	TAK-625 30 mg Fasted (N=12)	n	TAK-625 30 mg Fed (N=12)	n	TAK-625 45 mg Fasted (N=12)	n	TAK-625 45 mg Fed (N=12)	n	TAK-625 100 mg Fasted (N=12)	n
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	5.922 (1.6851)	4	NC	-	5.987 (2.0298)	4	NC	-	15.18 (7.8566)	10
$AUC_{\infty/Dose}$ (ng·h/mL/mg)	0.1974 (0.056171)	4	NC	-	0.1330 (0.045106)	4	NC	-	0.1518 (0.078566)	10
AUC_{last} (ng·hr/mL)	3.426 (2.1304)	12	0.7883 (0.61337)	8	4.121 (2.0723)	12	1.915 (1.8052)	9	12.51 (7.5366)	12
$AUC_{last/Dose}$ (ng·hr/mL/mg)	0.1142 (0.071013)	12	0.02628 (0.020446)	8	0.09157 (0.046050)	12	0.04255 (0.040117)	9	0.1251 (0.075366)	12
C_{max} (ng/mL)	1.651 (1.1026)	12	0.4773 (0.24137)	8	1.658 (0.63028)	12	0.6156 (0.28647)	9	3.389 (1.5959)	12
$C_{max/Dose}$ (ng/mL/mg)	0.05502 (0.036753)	12	0.01591 (0.0080457)	8	0.03685 (0.014006)	12	0.01368 (0.0063660)	9	0.03389 (0.015959)	12
t_{max} (h)	0.750 (0.50, 2.00)	12	2.500 (0.50, 6.00)	8	0.500 (0.50, 2.58)	12	3.000 (0.50, 4.00)	9	0.750 (0.50, 3.00)	12
$t_{1/2z}$ (h)	1.840 (0.84694)	4	NC	-	1.653 (1.0646)	4	NC	-	2.243 (1.2523)	10
CL/F (L/h)	5405 (1629.0)	4	NC	-	8212 (2805.9)	4	NC	-	9730 (8766.1)	10
V_z/F (L)	12939 (4676.0)	4	NC	-	16831 (5314.7)	4	NC	-	24546 (11122)	10

102 試験 総括報告書（5.3.3.1-4）Table 14.2.1.2 から引用

AUC: area under concentration-time curve; AUC_{∞}: area under the concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration; AUC_{last}: area under the concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration; C_{max}: maximum observed concentration; CL/F: apparent clearance after extravascular administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration; N: number of subjects; n: number of observations; NC: not calculated; PK: pharmacokinetics; SD: standard deviation; $t_{1/2z}$: terminal disposition phase half-life; t_{max}: time of first occurrence of C_{max}; V_z/F: apparent volume of distribution during the terminal disposition phase after extravascular administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration.

a Parameters are presented as mean (SD), except for t_{max} that is presented as median (minimum, maximum).

統計解析の結果、TAK-625 30 又は 45 mg を食後に単回経口投与したときの AUC_{last} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値は、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。AUC_{last} 及び C_{max} のいずれも、空腹時に対する食後の最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は、80%～125%の範囲から外れていた。したがって、TAK-625 の AUC_{last} 及び C_{max} に対し、食事の影響はないと結論づけることはできなかった（表 2.7.1.2-2）。

表 2.7.1.2-2　食事の影響の評価−102 試験（PK Food Effect Population）

Cohort	PK Parameter (Units)	N	Geometric LSM (Fed)	Geometric LSM (Fasted)	Fed/Fasted Ratio (%)	90% CI for Geometric LS Mean Fed/Fasted Ratio
TAK-625 30 mg	AUC_{last} (ng·hr/mL)	8	0.51	3.60	14.2	5.80 - 34.69
	C_{max} (ng/mL)	8	0.45	1.69	26.8	20.22 - 35.56
TAK-625 45 mg	AUC_{last} (ng·hr/mL)	9	1.39	4.53	30.7	18.16 - 51.92
	C_{max} (ng/mL)	9	0.57	1.62	35.2	27.80 - 44.64

102 試験 総括報告書（5.3.3.1-4）Table 14.2.1.3 から引用

AUC: area under concentration-time curve; AUC_{last}: area under the concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration ; CI: confidence interval; C_{max}: maximum observed concentration; LS: least squares; LSM: least squares means; N: number of subjects; PK: pharmacokinetics

（4）結論

・TAK-625 30 又は 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。

2.7.1.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ

TAK-625 の吸収はごくわずかであり、経口投与したときの血漿中薬物濃度は非常に低い。ヒトにおける TAK-625 の絶対的バイオアベイラビリティは評価されていないが、1%未満と推定される。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.1.2 項及び 2.7.1.2 項に示すとおり、FDSC 製剤でのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を評価した 102 試験（2.7.1.2.1）を除き、TAK-625 経口液剤を用いたバイオアベイラビリティに関連した特定の生物薬剤学試験は実施していない。したがって、生物薬剤学試験の結果の比較及び解析は実施しない。

2.7.1.4 参考文献

該当せず。

2.7.1.5 付録

該当せず。

目次

略号一覧表 4
2.7.2 臨床薬理試験 6
2.7.2.1 背景及び概観 6
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた In Vitro 試験一覧 6
2.7.2.1.2 臨床薬理試験一覧 7
2.7.2.1.3 ファーマコメトリクス解析一覧 9
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた In Vitro 試験 9
2.7.2.2.2 臨床薬理試験 9
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 57
2.7.2.3.1 TAK-625 の薬物動態 57
2.7.2.3.2 TAK-625 の薬力学 70
2.7.2.3.3 ファーマコメトリクス解析 75
2.7.2.3.4 特別な試験 90
2.7.2.4 結論 90
2.7.2.5 参考文献 91
2.7.2.6 付録 92

表

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた In Vitro 試験一覧 7
表 2.7.2.1-2 臨床薬理試験一覧 8
表 2.7.2.1-3 ファーマコメトリクス解析一覧 9
表 2.7.2.2-1 健康成人を対象とした臨床薬理試験の要約 10
表 2.7.2.2-2 血漿中 TAK-625 の薬物動態パラメータの要約（漸増単回投与）－002 試験（All Randomized Subjects） 12
表 2.7.2.2-3 血漿中 TAK-625 の薬物動態パラメータの要約（漸増単回投与）－003 試験（All Completed Subjects） 14
表 2.7.2.2-4 血漿中 TAK-625 の薬物動態パラメータの要約（漸増反復投与）－003 試験（All Completed Subjects） 15
表 2.7.2.2-5 1 日総胆汁酸排泄量の要約（漸増反復投与）－003 試験 16
表 2.7.2.2-6 食後又は空腹時に TAK-625 を投与したときの TAK-625 の薬物動態パラメータの要約－102 試験（PK Evaluable Population） 19
表 2.7.2.2-7 用量比例性に関する統計解析－102 試験（PK Evaluable Population） 20
表 2.7.2.2-8 胆汁うっ滞性肝疾患患者を対象とした臨床試験の要約 21
表 2.7.2.2-9 その他の集団を対象とした臨床試験の要約 44

表 2.7.2.2-10 糞便中総胆汁酸排泄量のベースラインから投与後（Day 6 及び 7）の変化量－101 試験（Pharmacodynamic Set） 47
表 2.7.2.2-11 臨床 DDI 試験の要約 52
表 2.7.2.2-12 シンバスタチン／ロバスタチン単独又は TAK-625 と併用投与したときのシンバスタチン、β-ヒドロキシンバスタチン、ロバスタチン及び β-ヒドロキシロバスタチンの 薬物動態パラメータの比較－019 試験（All Randomized Subjects） 54
表 2.7.2.2-13 アトルバスタチン（朝投与）単独又は TAK-625 と併用投与したときのアトルバスタチン、o-ヒドロキシアトルバスタチン及び p-ヒドロキシアトルバスタチンの薬物動態パラメータの比較－020 試験（All Randomized Subjects） 56
表 2.7.2.2-14 アトルバスタチン（晩投与）単独又は TAK-625 と併用投与したときのアトルバスタチン、o-ヒドロキシアトルバスタチン及び p-ヒドロキシアトルバスタチンの薬物動態パラメータの比較－020 試験（All Randomized Subjects） 56
表 2.7.2.3-1 アラジール症候群の小児患者における血漿中 TAK-625 濃度－301 試験（All Subjects Assigned Treatment） 62
表 2.7.2.3-2 ALGS 試験における血漿中 TAK-625 濃度の平均値（男女別） 65
表 2.7.2.3-3 ALGS 試験における血漿中 TAK-625 濃度の平均値（人種別） 66
表 2.7.2.3-4 ALGS 試験における血漿中 TAK-625 濃度の平均値（肝機能障害カテゴリー別） 70
表 2.7.2.3-5 TAK-625 を投与した成人原発性硬化性胆管炎患者における空腹時血清胆汁酸及び胆汁酸合成マーカーのベースラインからの平均変化量－401 試験（Modified Intent-to-treat Population） 75
表 2.7.2.3-6 ファーマコメトリクス解析の要約 76
表 2.7.2.3-7 消化管に発現する CYP3A4 に対して代替 R 値に基づく評価に用いた パラメータ 80
表 2.7.2.3-8 MSPK モデルに基づく評価に用いたパラメータ 81
表 2.7.2.3-9 MechPeff モデルによる膜透過速度推定値 84
表 2.7.2.3-10 TAK-625 600 μg/kg 単回投与時の消化管管腔内における各部位での 最高濃度の予測値 85
表 2.7.2.3-11 TAK-625 の PBPK モデルに用いた最終パラメータ 85
表 2.7.2.3-12 各想定シナリオにおける TAK-625 投与によるミダゾラムに対する影響 87
表 2.7.2.3-13 TAK-625 5 mg とシンバスタチンを併用投与したときの AUC 及び C_{max} 比の実測値及び予測値 88

図

図 2.7.2.3-1 健康成人に TAK-625 を単回投与したときの血漿中濃度の平均値－時間 プロファイル－002 試験 59
図 2.7.2.3-2 健康成人に TAK-625 を QD 反復投与したときの血漿中濃度の平均値－時間プロファイル－003 試験 60
図 2.7.2.3-3 ALGS 試験における血漿中 TAK-625 濃度（同意取得時の年齢別） 64

図 2.7.2.3-4　ALGS 試験における血漿中 TAK-625 濃度　（ベースライン時の BMI 別） 65
図 2.7.2.3-5　TAK-625 1～500 mg 又はプラセボを単回経口投与したときの Day 1 の血清胆汁酸濃度の時間的推移－002 試験 71
図 2.7.2.3-6　健康成人に TAK-625 を漸増反復投与したときの Day 1 及び 14 の血清胆汁酸濃度の時間的推移－003 試験 72
図 2.7.2.3-7　TAK-625 の用量と血清胆汁酸のベースラインからの変化率の関係 78
図 2.7.2.3-8　本 PBPK モデル構築、妥当性の検証及び評価のプロセス 83
図 2.7.2.3-9　ADAM モデルの構造 84

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
7αC4	7 alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one（7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン）
ADAM	Advanced Dissolution Absorption and Metabolism
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）
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_{∞}	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（投与後 0 時間から無限大時間までの血中濃度－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）
AUC_t	area under the concentration-time curve from time 0 to time t（投与後 0 から t 時間までの血中濃度－時間曲線下面積）
AUCR	ratio of AUC of substrate drugs（基質薬の AUC の変化率）
BCRP	breast cancer resistance protein
BID	twice daily（1 日 2 回）
BMI	body mass index（体格指数）
CI	confidence interval（信頼区間）
CL/F	apparent clearance after extravascular administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（見かけの全身クリアランス）
C_{max}	maximum observed concentration（最高血中濃度）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
DDI	drug-drug interaction（薬物相互作用）
ECG	electrocardiogram（心電図）
ET	early termination（早期中止）
Fa	fraction absorbed（消化管吸収率）
fBA	fecal bile acid（糞便中胆汁酸）
FDSC	Fixed Drug Substance Concentration
fg	intestinal availablity（消化管壁細胞に吸収後、門脈血に到達する薬物の割合）
fm	fraction metabolized〔酵素（CYP3A4）で代謝される割合〕
fu,gut	fraction of drug unbound in the gut, i.e. within the enterocyte（消化管上皮細胞での非結合型分率）
fu,mic	fraction of drug unbound in an in vitro microsomal preparation（ミクロソーム反応液中の非結合型分率）
fu,plasma	fraction of drug unbound in plasma（血漿中の非結合型分率）
hERG	human ether-a-go-go-related gene（ヒト ether-á-go-go 関連遺伝子）
IBAT	ileal bile acid transporter（回腸胆汁酸トランスポーター）
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration（50%阻害濃度）
ItchRO	Itch Reported Outcome
ITT	intent-to-treat
Ka	absorption rate constant（吸収速度定数）
Kdeg.g	degradation rate constant for gut（消化管での酵素の分解速度定数）
K_i	competitive inhibition rate constant（阻害定数）
K_i,u	unbound Ki（非結合型阻害定数）

略号	略していない表現又は説明
K_I	half-maximal inactivation concentration（最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度）
$K_{I,u}$	unbound K_I（最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす非結合型の阻害薬の濃度）
K_{inact}	inactivation rate constant（最大不活性化速度定数）
LDL	low density lipoprotein（低比重リポタンパク）
LLOQ	lower limit of quantification（定量下限）
LS	least squares（最小二乗）
MATE	multidrug and toxin extrusion
MDR	multidrug resistance protein
MITT	modified intention-to-treat
MRP	multidrug resistance associated protein
MSPK	mechanistic static pharmacokinetic（静的薬物速度論）
MTD	maximum tolerated dose（最大耐量）
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group
nt-PFIC2	non-truncating PFIC2
OAT	organic anion transporter
OATP	organic anion transporting polypeptide
OCT	organic cation transporter
OCTN	organic cation transporter, novel
OL	long-term extension
PaPP	apparent permeability coefficient（見かけの透過係数）
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）
Peff,man	effective human jejunum permeability（膜透過速度）
PEPT	peptide transporter
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）
qAM	every morning（毎朝）
QD	once daily（1 日 1 回）
qPM	every evening（毎晩）
QTc	corrected QT interval（補正 QC 間隔）
QTcF	QT interval corrected using Fridericia’s formula（Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔）
RWD	randomized withdrawal
sBA	serum bile acid（血清胆汁酸）
SD	standard deviation（標準偏差）
SE	standard error（標準誤差）
$t_{1/2z}$	terminal disposition phase half-life（終末相における消失半減期）
TAK-625	マラリキシバット塩化物（Maralixibat Chloride、旧称 SD-5613、SHP625 及び LUM001）
t_{last}	time of last observed quantifiable concentration（最終定量可能時点）
t_{max}	time to maximum concentration（最高血中濃度到達時間）
t-PFIC2	truncating PFIC2
UDCA	ursodeoxycholic acid（ウルソデオキシコール酸）
V_z/F	apparent volume of distribution during the terminal disposition phase after extravascular administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（終末相における見かけの分布容積）

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

マラリキシバット塩化物（SD-5613、SHP625、LUM001 及び maralixibat、以下、TAK-625）は、回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）の経口阻害薬であり、胆汁酸の再吸収を阻害することで、糞便中胆汁酸（fBA）の排泄を増加させ、血清胆汁酸（sBA）濃度を低下させる。IBAT は、回腸末端部の腸管上皮細胞の管腔表面に局在し、抱合型胆汁酸の取り込みを媒介することで胆汁酸の腸肝循環において重要な役割を担う。

TAK-625 は分子量が大きく（710.41 g/mol）、正に荷電した第四級窒素原子を有するため、経口投与後の腸管からの吸収はごくわずかである。このため、薬物の標的への局所曝露が最大限に高まり、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。TAK-625 の代謝はごくわずかで、主要な排泄経路は糞便中であり、経口投与後、投与量の 94%以上が未変化体として糞便中に排泄される。

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。また、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）解析の結果を要約する。なお、本文書に記載する TAK-625 の用量はマラリキシバット塩化物（TAK-625）としての用量、すべての TAK-625 の血漿中濃度は TAK-625 遊離型としての濃度を表示する。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた In Vitro 試験一覧

TAK-625 の薬物動態特性を明らかにするため、ヒト生体試料を用いた in vitro 試験を実施した。In vitro 試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。試験結果の詳細は 2.6.4 及び 2.7.2.3 に示す。

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いた In Vitro 試験一覧

試験番号	試験の標題	参照先
Absorption		
[redacted]	In vitro permeability using Caco-2 cells	2.6.4.3.1.1
Distribution		
[redacted]	Protein Binding of SD-5613 to Mouse, Rat, Guinea Pig, Rabbit, Cynomolgus Monkey, and Dog Plasma and to Human Serum Albumin and Alpha-1-Acid Glycoprotein	2.6.4.4.2.1
[redacted]	Erythrocyte Partitioning of SD-5613 in Rat, Dog, and Human Blood	2.6.4.4.2.2
[redacted]	Determination of Maralixibat Chloride Binding to Human Liver Microsomes Using a Rapid Equilibrium Dialysis Method	2.6.4.4.2.2
Hepatic Metabolism		
[redacted]	The in Vitro Metabolism of [^{14}C]SD-5613 by Rat, Dog, Monkey, and Human Liver Microsomes	2.6.4.5.1～2.6.4.5.3
Drug Interactions (CYP induction, and CYP and Drug Transporter Inhibition)		
[redacted]	Determination of the Potential of LUM001 to Induce the Expression of CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 using Human Hepatocytes	2.6.4.7.1.1
[redacted]	Investigation of Cytochrome P450 Inactivation by Maralixibat Chloride in Vitro Using Human Liver Microsomes	2.6.4.7.1.2
[redacted]	Determination of Time-Dependent Inhibition of CYP450 Enzyme Activity by Maralixibat Chloride	2.6.4.7.1.2
[redacted]	Assessment of LUM001 and LUM002 as Potential Inhibitors of Human P-gp, BCRP, OCT3, OATP1B1, OATP2B1, OCTN1, OCTN2, MRP2, and PEPT1-Mediated Transport	2.6.4.7.2.2
[redacted]	In Vitro Interaction Studies of Maralixibat chloride with human BCRP and MDR1 Efflux (ABC) Transporters, and with human MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1 and OCT2 Uptake Transporters	2.6.4.7.2.1 2.6.4.7.2.2

BCRP : breast cancer resistance protein、CYP : チトクローム P450、LUM001 : TAK-625、MATE : multidrug and toxin extrusion、MDR : multidrug resistance protein、MRP : multidrug resistance associated protein、OAT : organic anion transporter、OATP : organic anion transporting polypeptide、OCT : organic cation transporter、OCTN : organic cation transporter, novel organic cation transporter, novel、P-gp : P 糖タンパク質、PEPT1 : peptide transporter 1、TAK-625 : SD-5613、SHP625、LUM001、maralixibat

2.7.2.1.2 臨床薬理試験一覧

TAK-625 の臨床薬理試験一覧を表 2.7.2.1-2 に示す。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 ALGS 及び 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 を経口投与後に 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。

表 2.7.2.1-2　臨床薬理試験一覧

試験番号	治験の標題	添付資料番号（区分）
健康成人を対象とした薬物動態及び薬力学を検討した試験		
NB4-02-06-002	健康成人を対象に、用量漸増単回経口投与における SD-5613 の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	5.3.3.1-1（参考）
NB4-02-06-003	健康成人を対象に、用量漸増反復経口投与における SD-5613 の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	5.3.3.1-3（参考）
NB4-02-06-004	健康成人男性における[^{14}C]SD-5613 単回経口投与の薬物動態試験	5.3.3.1-2（参考）
MRX-102	複数用量の maralixibat の Fixed Drug Substance Concentration 製剤を空腹時単回投与したときの薬物動態を評価する第 1 相、単盲検、無作為化試験	5.3.3.1-4（参考）
胆汁うっ滞性肝疾患患者を対象とした試験		
LUM001-301	胆汁うっ滞性肝疾患であるアラジール症候群（ALGS）のそう痒の軽減における回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害薬である LUM001 の評価（ITCH 試験）	5.3.5.1-2（参考）
LUM001-302	アラジール症候群（ALGS）を有する小児患者を対象に胆汁うっ滞性肝疾患の治療における回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害薬である LUM001 の安全性及び有効性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	5.3.5.1-3（参考）
LUM001-303	アラジール症候群（ALGS）を有する小児患者を対象に胆汁うっ滞性肝疾患の治療における回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害薬である LUM001 の治療効果の持続性及び長期安全性を評価する多施設共同継続投与試験	5.3.5.2-2（参考）
LUM001-304	アラジール症候群（ALGS）患者を対象とした回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害薬である LUM001 のプラセボ対照、無作為化、治験薬休薬期、二重盲検、長期非盲検試験（ICONIC 試験）	5.3.5.1-1（評価）
TAK-625-3001	アラジール症候群（ALGS）患者の治療における TAK-625 の有効性及び安全性を検討する第 3 相非盲検試験	5.3.5.2-5（評価）
LUM001-305	アラジール症候群（ALGS）を有する小児患者を対象に胆汁うっ滞性肝疾患の治療における回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害薬である LUM001 の治療効果の持続性及び長期安全性を評価する多施設共同継続投与試験（IMAGINE-II 試験）	5.3.5.2-1（参考）
LUM001-501	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）を有する小児患者を対象とした、胆汁うっ滞性肝疾患の治療における回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害薬である LUM001 の有効性及び長期安全性を評価する非盲検試験（INDIGO 試験）	5.3.5.2-6（参考）
MRX-502	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）患者を対象とした maralixibat の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照第 3 相試験（MARCH-PFIC 試験）	5.3.5.1-4（評価）
TAK-625-3002	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）患者の治療における TAK-625 の有効性及び安全性を検討する第 3 相非盲検試験	5.3.5.2-9（評価）
MRX-503	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）患者を対象とした maralixibat の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験	5.3.5.2-10（参考）
MRX-801	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）を有する乳児（新生児を含む）の治療における maralixibat の安全性及び忍容性を評価する非盲検第 2 相試験（RISE 試験）	5.3.5.2-4（評価） 5.3.5.2-8（参考）
その他の集団を対象とした試験		
SHP625-101	過体重及び肥満の成人を対象に LUM001 と SHP626 の反復経口投与の相対効果を糞便中胆汁酸排泄により評価する無作為化、盲検、プラセボ対照、第 1 相試験	5.3.4.1-1（参考）
NB4-02-06-014	高コレステロール血症を有する青年患者を対象とした SD-5613 の反復経口投与の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する用量漸増、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	5.3.4.2-1（参考）
LUM001-201	原発性胆汁性胆管炎（PBC）患者を対象に回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害薬である LUM001 とウルソデオキシコール酸（UDCA）の併用投与を評価する第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（CLARITY 試験）	5.3.5.4-1（参考）
LUM001-401	原発性硬化性胆管炎（PSC）患者を対象に、回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害薬である LUM001 の安全性、忍容性及び有効性を評価する非盲検予備試験（CAMEO 試験）	5.3.5.4-2（参考）

表 2.7.2.1-2　臨床薬理試験一覧（続き）

試験番号	治験の標題	添付資料番号（区分）
臨床 DDI 試験		
NB4-01-06-019	健康成人における SD-5613、シンバスタチン及びロバスタチンの反復経口投与後の薬物動態学的薬物相互作用の評価	5.3.3.4-1（参考）
NB4-02-06-020	健康成人における SD-5613 とアトルバスタチンの 1 日 1 回朝投与及び 1 日 1 回晩投与の薬物動態学的薬物相互作用の評価	5.3.3.4-2（参考）

TAK-625：SD-5613、LUM001、maralixibat

2.7.2.1.3 ファーマコメトリクス解析一覧

ALGS 患者を対象とした複数の海外臨床試験結果に基づく 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健康成人を対象とした 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。ファーマコメトリクス解析の一覧を表 2.7.2.1-3 に示す。

表 2.7.2.1-3　ファーマコメトリクス解析一覧

試験番号	試験の標題	添付資料番号（区分）
MRX-NC-011	sBA に対する maralixibat の探索的用量－反応関係解析	5.3.5.3-8（参考）
MRX-NC-007	Maralixibat 投与時の CYP3A4 を介した薬物相互作用に関する PBPK 解析	5.3.5.3-9（参考）

CYP：チトクローム P450、：PBPK：生理学的薬物速度論、sBA：血清胆汁酸、TAK-625：maralixibat

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた In Vitro 試験

試験結果の詳細は 2.6.4 及び 2.7.2.3 に示す。

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1 健康成人を対象とした薬物動態及び薬力学を検討した試験

健康成人を対象とした臨床薬理試験の要約を表 2.7.2.2-1 に示す。

表 2.7.2.2-1　健康成人を対象とした臨床薬理試験の要約

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
NB4-02-06-002 単回投与試験 参考資料〔5.3.3.1-1〕	米国	第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与	TAK-625：1、2.5、5、10、20、50、100、300、500 mg 又はプラセボを単回経口投与 カプセル剤	健康成人	TAK-625：60 例 プラセボ：22 例	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 1 施設
NB4-02-06-003 反復投与試験 参考資料〔5.3.3.1-3〕	米国	第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増反復投与	TAK-625：qAM で 0.5、1、2.5、5、10、20、60、100 mg、qPM で 5 mg、用量調節で qAM で 0.5～5 mg 又はプラセボ 28 日間経口投与 カプセル剤	健康成人	TAK-625：147 例 プラセボ：20 例	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 1 施設
NB4-02-06-004 マスバランス試験 参考資料〔5.3.3.1-2〕	米国	第 1 相、非盲検、単回投与	[^{14}C]TAK-625：5 mg を単回経口投与 液剤	健康成人	TAK-625：8 例	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 1 施設
MRX-102 食事の影響試験 参考資料〔5.3.3.1-4〕	米国	第 1 相、単盲検、無作為化、3 コホート	コホート 1：投与期 1 で食後投与した後、投与期 2 で空腹時投与する群、又は投与期 1 で空腹時投与した後、投与期 2 で食後投与する群に無作為に割り付けし、TAK-625 30 mg を単回経口投与 コホート 2：投与期 1 で食後投与した後、投与期 2 で空腹時投与する群、又は投与期 1 で空腹時投与した後、投与期 2 で食後投与する群に無作為に割り付けし、TAK-625 45 mg を単回経口投与 コホート 3：TAK-625 100 mg を空腹時にのみ単回経口投与 液剤	健康成人	TAK-625：36 例	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 1 施設

qAM：毎朝、qPM：毎晩

（1）海外第 1 相　単回投与試験（NB4-02-06-002）

：添付資料番号 5.3.3.1-1（参考）

1）治験の目的

NB4-02-06-002 試験（以下、002 試験）の主目的は、健康成人を対象に TAK-625 を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。副目的は、（a）TAK-625 を空腹時及び食直前に単回経口投与したときの血漿、全血及び尿中の薬物動態プロファイルを評価すること、並びに（b）薬力学マーカーとして TAK-625 又はプラセボ投与前後の総 sBA 及び総 fBA 排泄量のプロファイルを評価することであった。

2）治験デザイン

本試験は、TAK-625 の用量漸増単回経口投与の無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。被験者に対して、一晩（12 時間以上）絶食後の朝食摂取の直前に TAK-625（1、2.5、5、10、20、50、100、300 及び 500 mg）又は対応するプラセボのいずれかを単回投与した。また、一晩（12 時間以上）絶食後、被験者に TAK-625 10 mg 又は対応するプラセボを単回投与し、投与後 5 時間まで絶食のままとする投与群を 1 群設定した。

本試験では 82 例を無作為に割り付け、うち 60 例に TAK-625 を投与し、残り 22 例にプラセボを投与した。総 sBA の食後上昇幅を増加させ、ばらつきを少なくするため、体重に基づき設定した高脂肪量（総カロリーの 40%）のカロリーを含有した治験食が被験者に提供された。投与後 96 時間まで、薬物動態用の血漿、全血及び尿検体を採取した。

3）試験成績

① 血漿中薬物動態

血漿中 TAK-625 濃度データから、吸収はごくわずかであることが示された。朝食直前に TAK-625 を 20 mg 未満の用量で投与したすべての被験者の血漿中 TAK-625 濃度は LLOQ（0.25 ng/mL）未満であった。空腹時に TAK-625 10 mg 投与後 5 時間まで絶食とした群の一部の被験者で、血漿中に低濃度の TAK-625 が検出された。TAK-625 100 mg 以上の用量でのみ、信頼性の高い薬物動態パラメータを算出することが可能であった。TAK-625 500 mg 群では、C_{max} の平均値は 2.401 ng/mL、AUC_{24} の平均値は 14.191 ng·hr/mL、t_{max} の中央値は 2.5 時間、$t_{1/2z}$ の平均値は 3.8 時間であった（表 2.7.2.2-2）。TAK-625 20～500 mg 群では、AUC_{24} 及び C_{max} の平均値に用量依存性が認められた（用量比例性は認められなかった）。全血中 TAK-625 濃度は 100 mg 群のみで測定し、全血中に TAK-625 は検出されなかった。TAK-625 の全身曝露量が非常に低かったため、尿検体を採取したものの、尿中 TAK-625 濃度は測定しなかった。

表 2.7.2.2-2 血漿中 TAK-625 の薬物動態パラメータの要約（漸増単回投与）－002 試験（All Randomized Subjects）

		Mean (SD) PK Parameters[1]					
Dose (mg)	N	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (ng·hr/mL)	AUC_{96} (ng·hr/mL)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2z}$ (h)
1	6	0.000	0.000	0.000	NA	NA	NA
2.5	6	0.000	0.000	0.000	NA	NA	NA
5	6	0.000	0.000	0.000	NA	NA	NA
10	6	0.000	0.000	0.000	NA	NA	NA
10F[2]	6	0.454 (0.1594)	0.946 (0.4307)	3.270 (4.2368)	NA	2.000 (1.500, 4.000)	NA
20	6	0.081 (0.1972)	0.161 (0.3944)	0.161 (0.3944)	NA	6.000 (6.000, 6.000)[5]	NA
50	6	0.310 (0.4133)	0.600 (0.8516)	0.600 (0.8516)	NA	2.000 (1.500, 4.000)[6]	NA
100	6	0.727 (0.3854)	1.668 (0.6418)	1.668 (0.6418)	NA	2.500 (1.000, 4.000)	NA
300	6	2.078 (0.3296)	7.510 (1.9811)	7.510 (1.9811)	7.798 (3.6340)[3]	3.000 (1.500, 3.000)	2.023 (0.4701)[3]
500	6	2.401 (0.3441)	14.191 (7.5991)	14.812 (9.0517)	16.827 (11.7902)[4]	2.500 (2.000, 4.000)	3.791 (3.3742)[4]

AUC：血中濃度－時間曲線下面積、AUC_{24}：投与後 0 から 24 時間までの血中濃度－時間曲線下面積、AUC_{96}：投与後 0 から 96 時間までの血中濃度－時間曲線下面積、AUC_{∞}：投与後 0 時間から無限大時間までの血中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血中濃度、N：all randomized subjects の被験者数、n：評価被験者数、NA：not applicable、PK：薬物動態、SD：標準偏差、$t_{1/2z}$：終末相における消失半減期、t_{max}：最高血中濃度到達時間

[1] PK パラメータは平均値（SD）として示す。ただし、t_{max} は中央値（最小値, 最大値）として示す。

[2] 空腹時投与後 5 時間まで絶食のままとした。

[3] n=2、[4] n=5、[5] n=1、[6] n=3

002 試験 総括報告書（5.3.3.1-1）Table T27.1 から引用

② 総 sBA

- TAK-625 を 1～500 mg の用量範囲で Day 1 に単回投与したとき、通常みられる食後の総 sBA 上昇をほぼ完全に抑制した。
- TAK-625 による食後の総 sBA 上昇に対する抑制は速やかであった（食後 30 分以内、経口投与後 60 分以内）。
- TAK-625 による食後の総 sBA 上昇に対する抑制時間は、空腹時に TAK-625 10 mg 投与後 5 時間まで絶食とした群を除くすべての用量群で相対的に延長した。抑制は、Day 1 の投与後 15 時間のサンプリング期間全体でみられ、少なくとも Day 2 の最初の 4 時間においても認められた。
- Day 1 の 0～4 時間における総 sBA の AUC の平均値（ベースライン調整及び未調整）の減少は、1 mg 投与（検討した最低用量）でほぼ頭打ちとなり、高用量群でも同様の減少を示した。
- Day 1 の 0～15 時間におけるベースライン調整した総 sBA の AUC の平均値では、やや用量依存的な減少が認められた。1 及び 2.5 mg 投与では 5～500 mg 投与と比較して総 sBA の AUC の減少は小さかった。
- Day 2 の総 sBA の AUC では、用量依存的に減少する傾向が認められ、50 mg 以上の用量群では、低用量群と比較してベースライン調整した総 sBA の AUC_4 及び AUC_{15} の平均値が大きく減少した。

・TAK-625 10 mg を空腹時投与後 5 時間まで絶食とした被験者では、昼食又は夕食後の総 sBA 上昇に対する抑制は認められなかった。

③ 総 fBA 排泄量

Day 1 の総 fBA 排泄量の平均値は、いずれの TAK-625 群でも増加し、総 sBA の平均値の低下と一致した。Day -1 の総 fBA 排泄量の平均値は 11 投与群でほぼ同程度であり、その範囲は 110～453 µmol/day であった。

プラセボと比較すると、すべての TAK-625 群で Day 1 に総 fBA 排泄量の平均値の増加が認められ、その範囲は 354～2440 µmol/day であった。

Day 1 の総 fBA 排泄量に、明らかな用量反応関係は認められなかった。Day 2 には、ほとんどの群で総 fBA 排泄量の平均値が Day -1 の水準まで戻り、その範囲は 6.7～564.4 µmol/day であった。

4）結論

・TAK-625 の吸収はごくわずかであり、全身曝露量は非常に低かった。
・TAK-625 の単回投与により、通常みられる食後の sBA 上昇を抑制し、fBA 排泄量を増加させたことから、腸管での胆汁酸再吸収の阻害が示唆された。
・TAK-625 単回投与後の sBA プロファイルに基づき、TAK-625 は速やかに（1 時間以内）、かつ比較的長期間（24 時間以上）作用することが示された。

（2）海外第 1 相　反復投与試験（NB4-02-06-003）

：添付資料番号 5.3.3.1-3（参考）

1）治験の目的

NB4-02-06-003 試験（以下、003 試験）の主目的は、健康成人を対象に、TAK-625 を用量漸増により朝に 1 日 1 回（QD）28 日間経口投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。副目的は、（a）TAK-625 の薬物動態プロファイルを評価すること、（b）総 sBA 及び総 fBA をバイオマーカーとして、TAK-625 の薬力学特性を評価すること、（c）低比重リポタンパク質（LDL）コレステロール及びその他の脂質パラメータを用いて TAK-625 の各用量及び投与レジメンの有効性を評価すること、並びに（d）脂肪吸収パラメータに対する TAK-625 の影響を評価することであった。

2）治験デザイン

本試験は、TAK-625 を用量漸増反復経口投与する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。空腹時 LDL コレステロール値が 130 mg/dL 以上 190 mg/dL 以下かつ空腹時トリグリセリド値が 300 mg/dL 以下の健康成人を対象とした。以下の 10 種類の用法用量で 13 群を設定し、TAK-625 を 28 日間 QD 投与した：0.5 mg 毎朝（qAM）、1 mg qAM、2.5 mg qAM、5 mg qAM、5 mg 毎晩（qPM）、0.5～5 mg qAM 用量漸増、10 mg qAM、20 mg qAM、60 mg qAM 及び 100 mg qAM。なお、2.5 mg qAM、5 mg qAM 及び 20 mg qAM は同一用量を 2 群で実施した。1～100 mg qAM 群には、対応するプラセボ投与が含まれた。TAK-625 を 147 例に投与し、プラセボを 20 例に投与した。qAM 群では、投与期間の毎日午前 8 時頃、朝の食事の直

前に治験薬を投与した。5 mg qPM 群では、投与期間の毎日 22 時頃に治験薬を投与した。実施医療機関への入院期間を通して、被験者は摂取カロリーの割合が脂肪 35%、タンパク質 15%、炭水化物 50%である治験食を摂取した。総 sBA、総 fBA、脂質パラメータ及び脂肪吸収パラメータの被験者間及び被験者内のばらつきを少なくするため、被験者の体重に基づき、1 日の総カロリー摂取量を設定し、1 日の各食事で脂肪に基づくカロリーを 3 等分した。

血漿中薬物動態評価用検体は、5 mg qPM 及び 0.5～5 mg qAM 用量漸増、並びに 2.5 mg qAM 及び 5 mg qAM の 2 群目以外の投与群で Day 1、11、12、13、14、26、27、28 及び 29〔早期中止（ET）の被験者のみ〕の投与前、並びに Day 1 及び 14 の投与後 24 時間まで採取した。

3）試験成績

① 血漿中薬物動態

単回投与後の TAK-625 薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2-3、反復投与後の TAK-625 薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2-4 に示す。TAK-625 20 mg 以下の用量で QD 反復投与したとき、血漿中 TAK-625 濃度はほとんどが LLOQ 未満であった（LLOQ：0.25 ng/mL）。TAK-625 60 及び 100 mg の用量でのみ、血漿中薬物動態パラメータを算出することが可能であった。TAK-625 100 mg 群では、Day 14 の C_{max} の平均値は 1.146 ng/mL、t_{max} の中央値は 2.500 時間、AUC_{24} の平均値は 4.614 ng·hr/mL、$t_{1/2z}$ の平均値は 4.282 時間であった。

投与期間中に、TAK-625 の吸収の増加又は循環血中での蓄積を示す所見は認められなかった。

血漿中 TAK-625 濃度はほとんどが LLOQ 未満であったため、血液及び尿検体を採取したものの、全血及び尿中 TAK-625 濃度は測定しなかった。

表 2.7.2.2-3　血漿中 TAK-625 の薬物動態パラメータの要約（漸増単回投与）－003 試験（All Completed Subjects）

		Mean (SD) PK Parameters[1]			
Dose (mg)	N	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (ng·hr/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2z}$ (h)
0.5 (qAM)	16	0.036 (0.0995)	0.042 (0.1314)[2]	7.500 (3.000, 12.000)[3]	NA
1 (qAM)	8	0.000	0.000[2]	NA	NA
2.5 (qAM)	8	0.000	0.000[2]	NA	NA
5 (qAM)	8	0.000	0.000[2]	NA	NA
10 (qAM)	8	0.147 (0.1581)	0.118 (0.1665)[2]	3.500 (2.000, 6.000)[4]	NA
20 (qAM)	8	0.437 (0.1666)	1.083 (0.8839)[2]	4.000 (0.500, 12.000)	1.098 (NA)[5]
20 (qAM Repeat)	8	0.180 (0.1941)	0.262 (0.3487)[2]	1.000 (0.500, 4.000)[4]	NA
60 (qAM)	8	0.641 (0.2193)	2.919 (1.8718)[2]	3.000 (1.000, 4.000)	6.929 (3.6404)[3]
100 (qAM)	8	0.805 (0.3252)	3.228 (2.1595)[2]	2.500 (1.000, 6.000)	5.305 (0.4638)[3]

AUC：血中濃度－時間曲線下面積、AUC_{24}：投与後 0 から 24 時間までの血中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血中濃度、N：all completed subjects の被験者数、n：評価被験者数、NA：入手不能、PK：薬物動態、qAM：毎朝、SD：標準偏差、$t_{1/2z}$：終末相における消失半減期、t_{max}：最高血中濃度到達時間

[1] 空腹時。PK パラメータは平均値（SD）として示す。ただし、t_{max} は中央値（最小値, 最大値）として示す。

[2] 値は AUC_{last} 値として示す。

[3] n=2、[4] n=4、[5] n=1

003 試験 総括報告書（5.3.3.1-3）Table T26.1 から引用

表 2.7.2.2-4　血漿中 TAK-625 の薬物動態パラメータの要約（漸増反復投与）－003 試験（All Completed Subjects）

		Mean (SD) PK Parameters[1]			
Dose (mg)	N	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (ng·hr/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2z}$ (h)
0.5 (qAM)	16	0.000	0.000	NA	NA
1 (qAM)	8	0.000	0.000	NA	NA
2.5 (qAM)	8	0.000	0.000	NA	NA
5 (qAM)	8	0.032 (0.0910)	0.032 (0.0910)	3.000 (3.000, 3.000)[2]	NA
10 (qAM)	8	0.129 (0.1852)	0.248 (0.4170)	2.000 (1.000, 4.000)[3]	NA
20 (qAM)	8	0.376 (0.1902)	1.152 (0.7792)	3.000 (0.500, 4.000)[4]	1.275 (NA)[2]
20 (qAM Repeat)	8	0.310 (0.3421)	0.424 (0.4083)	1.000 (0.500, 3.000)[5]	NA
60 (qAM)	8	0.781 (0.2560)	5.000 (2.2034)	3.000 (0.500, 23.500)	4.367 (0.2818)[6]
100 (qAM)	8	1.146 (0.3267)	4.614 (1.7994)	2.500 (0.500, 4.000)	4.282 (1.1139)[6]

AUC：血中濃度－時間曲線下面積、AUC_{24}：投与後 0 から 24 時間までの血中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血中濃度、N：all completed subjects の被験者数、n：評価被験者数、NA：入手不能、PK：薬物動態、qAM：毎朝、SD：標準偏差、$t_{1/2z}$：終末相における消失半減期、t_{max}：最高血中濃度到達時間

[1] PK パラメータは平均値（SD）として示す。ただし、t_{max} は中央値（最小値, 最大値）として示す。

[2] n=1、[3] n=3、[4] n=7、[5] n=5、[6] n=2

003 試験 総括報告書（5.3.3.1-3）Table T26.2 から引用

以上の結果は、TAK-625 の非臨床試験での絶対的バイオアベイラビリティが低値（1%未満）である結果と一致しており、TAK-625 の吸収がごくわずかであるという結論を裏付けている。

② 総 sBA

TAK-625 反復投与後の 1 時間ごとの総 sBA の平均値及びベースライン調整した AUC の平均値から、Day 1 及び 14 において、TAK-625 0.5～100 mg の用量範囲で、プラセボと比較して食後の総 sBA 上昇に対する速やかな抑制がみられ、抑制効果は最高用量で最大となった。効果は速やかに発現し（投与後 60 分以内）、かつ持続した（15 時間以上）。高用量群（10～100 mg）では、Day 1 と比較して Day 14 で、昼食及び夕食時ともに抑制効果がわずかに減弱した。

③ 総 fBA 排泄量

TAK-625 の投与により、総 fBA 排泄量が増加した。反復投与期間中の Week 2 及び 4 に、それぞれ 6 日間すべての糞便検体を採取し、総胆汁酸を分析した。本試験の 0.5～100 mg の用量範囲で、総 fBA 排泄量の平均値の増加に概ね用量反応関係が認められた（表 2.7.2.2-5）。総 fBA 排泄量の最大増加は 100 mg 投与で認められ、Week 4 でプラセボと比べて 10 倍増加した。用量反応関係は 1～60 mg の用量範囲では比較的平坦であり、Week 4 にプラセボと比べて 4～7 倍の範囲で総 fBA 排泄量の増加が認められた。この増加は 16～24 g の胆汁酸封鎖樹脂を連日投与したときの fBA 排泄量増加[1][2]と同程度であった。TAK-625 の投与による総 fBA 排泄量の増加は、TAK-625 の作用機序（すなわち、IBAT の強力な阻害）と一致する。

Day 9～14 では、TAK-625 5 mg 超の用量でプラセボと比較して総 fBA 排泄量の顕著な増加が認められた。Day 23～28 では、TAK-625 1～100 mg の用量範囲で総 fBA 排泄量の顕著な増加が認められた。

表 2.7.2.2-5　1 日総胆汁酸排泄量の要約（漸増反復投与）－003 試験

		Mean (SD) Daily Total Fecal Bile Acids Excretion (μmol)	
Dose (mg) or Placebo	N	Days 9 to 14	Days 23 to 28
Placebo	16	154.58 (161.50)	163.39 (182.13)
0.5 (qAM)	16	266.84 (209.91)	294.94 (173.02)
1 (qAM)	8	642.70 (439.36)	780.29 (670.54)
2.5 (qAM)	8	477.95 (403.09)	590.71 (281.49)
5 (qAM)	8	1105.08 (863.17)	848.37 (683.95)
5 (qPM)	16	514.33 (340.23)	593.25 (437.66)(a)
10 (qAM)	8	1236.96 (685.04)	1126.04 (434.47)
20 (qAM)	8	1140.28 (540.62)	1030.58 (370.71)
20 (qAM Repeat)	8	665.54 (468.30)	699.77 (511.10)
60 (qAM)	8	973.39 (759.29)	964.54 (683.51)
100 (qAM)	8	2405.71 (843.08)	1718.27 (889.20)

N：被験者数、SD：標準偏差、qAM：毎朝、qPM：毎晩
注：各被験者の 6 日間の総排泄量を 6 で除した後、要約統計量を算出した。
注：24 時間の採取期間内に検体が採取されなかった被験者については、排泄量の値として 0 を割り当てたうえでデータに含めた。
(a)　N=15
003 試験 総括報告書（5.3.3.1-3）Table T11 から引用

4）結論

- TAK-625 20 mg 以下の用量で QD 反復投与したとき、血漿中 TAK-625 濃度はほとんどが LLOQ 未満であった（LLOQ：0.25 ng/mL）。
- TAK-625 60 及び 100 mg の用量でのみ、血漿中薬物動態プロファイルを評価することが可能であった。TAK-625 100 mg を 14 日間 QD 投与したとき、C_{max} の平均値は 1.146 ng/mL、t_{max} の中央値は 2.500 時間、AUC_{24} の平均値は 4.614 ng·hr/mL、$t_{1/2z}$ の平均値は 4.282 時間であった。
- 健康成人に TAK-625 を投与したとき、fBA 排泄量が増加するとともに、食後の sBA 上昇が抑制され、検討した用量範囲（1～100 mg、QD）で明確な用量反応性が認められた。

（3）海外第 1 相　マスバランス試験（NB4-02-06-004）

：添付資料番号 5.3.3.1-2（参考）

1）治験の目的

NB4-02-06-004 試験（以下、004 試験）の目的は、[^{14}C]TAK-625 経口液剤のマスバランスを評価することであった。

2）治験デザイン

本試験は、[^{14}C]TAK-625 経口液剤を用いた非盲検、1 期、単回投与試験であった。健康成人男性 8 例に、5 mg の[^{14}C]TAK-625 を含有するエタノール性経口液剤（1 回あたり約 100 μCi 含有）をリンゴジュースで希釈して単回投与した。

血液検体は投与前及び投与後 72 時間、尿検体は投与前及び投与後 168 時間、糞便は投与前及び投与後 216 時間まで採取した。血漿、全血、尿及び糞便検体を用いて総放射能を分析した。特定の糞便検体を用いて、TAK-625 及び関連する代謝物濃度を分析し、代謝プロファイルを確認した。

3）試験成績

総放射能回収率は 72.532%であり、72.466%が糞便中、0.066%が尿中に認められた。血漿及び全血中に検出された放射能は LLOQ 未満であった。血漿、全血又は尿中の放射能濃度は低いか、又は検出不能であったため、これらの組織成分における TAK-625 の代謝プロファイルは評価できなかった。糞便検体の特性評価から、糞便中放射能は主に TAK-625 未変化体によるもの（糞便中総放射能の 94%超）であった。糞便中に微量の 3 種類の代謝物が認められた。これらの代謝物は、TAK-625 N-脱メチル体（M1、範囲：1%以下～2.26%）、ブチル側鎖が水酸化した TAK-625 モノヒドロキシル体（M3、範囲：1.08%～5.54%）及び TAK-625 N-脱メチル、モノヒドロキシル体（M4、範囲：1%以下～1.62%）であった。

これらのデータから、TAK-625 の全身吸収はごくわずかであり、投与した TAK-625 の大部分は未吸収で未変化体のまま糞便中に排泄されることが示唆された。糞便中に微量の代謝物が検出されたものの、代謝の寄与は低いと考えられた。

4）結論

- [^{14}C]TAK-625 の吸収はごくわずかであり、血漿又は全血中で検出された放射能は投与放射能の 1%未満であった。
- 主な排泄経路は糞便中排泄であった。投与放射能の約 72%が糞便中で検出されたこと対し、尿中では 1%未満であった。
- [^{14}C]TAK-625 の代謝はごくわずかであった。糞便中総放射能の 94%超が TAK-625 未変化体（遊離型）によるものであった。3 種類の代謝物（M1、M3 及び M4）の糞便中総放射能に占める割合は 3%未満であった。

（4）海外第 1 相　食事の影響試験（MRX-102）

：添付資料番号 5.3.3.1-4（参考）

1）治験の目的

MRX-102 試験（以下、102 試験）の目的は以下のとおり：

- Fixed Drug Substance Concentration（以下、FDSC）製剤で TAK-625 30 又は 45 mg を単回経口投与したときの薬物動態に対する食事の影響を評価する。
- FDSC 製剤で TAK-625 100 mg を単回経口投与したときの TAK-625 の薬物動態を評価する。
- TAK-625 又はプラセボの空腹時投与後のホルター心電図（ECG）の連続モニタリングデータから複数回の 12 誘導 ECG を収集し、可能な解析を実施する。
- 健康成人を対象に、FDSC 製剤で TAK-625 30、45 又は 100 mg を単回経口投与したときの TAK-625 の安全性及び忍容性を評価する。
- TAK-625 を空腹時に単回投与したときの C_{max} 及び AUC_{last} の用量比例性を評価する。

2）治験デザイン

本試験は、健康成人を対象とした単一施設、単盲検、無作為化、3 コホート試験であった。3 つのコホートのそれぞれに 12 例を登録し、計 36 例に以下の投与を完了した。

・コホート 1：TAK-625 30 mg を単回経口投与（N=12、投与期 1 に空腹時投与、投与期 2 に食後投与する群、及び投与期 1 に食後投与、投与期 2 に空腹時投与する 2 群に被験者を 1:1 の割合で無作為に割り付けた）
・コホート 2：TAK-625 45 mg を単回経口投与（N=12、投与期 1 に空腹時投与、投与期 2 に食後投与する群、及び投与期 1 に食後投与、投与期 2 に空腹時投与する 2 群に被験者を 1:1 の割合で無作為に割り付けた）
・コホート 3：TAK-625 100 mg を単回経口投与（N=12、空腹時投与）

全被験者が、TAK-625 投与前に一晩（10 時間以上）絶食した。空腹時投与の投与期では、投与後 4 時間絶食を継続した。食後投与の投与期では、標準的な高脂肪、高カロリーの朝食（総カロリーが約 800～1,000 カロリー、総カロリーの約 50%が脂肪）を摂取した。朝食は 30 分以内に全量を摂取し、投与後 4 時間は絶食とした。

コホート 1 及び 2 の投与期 1、並びにコホート 3 の Day -1 にプラセボを空腹時投与した。

血漿中薬物動態評価用検体は、すべてのコホートで TAK-625 投与前及び投与後 24 時間まで採取した。また、すべての空腹時投与（プラセボ及び TAK-625）後に、各投与期の Day -1、Day 1 及び Day 2 の朝にホルターECG の連続モニタリングを記録した。

3）試験成績

本試験で得られた食事の影響に関する結果は 2.7.1.2.1.1 に示した。

① 単回投与時の薬物動態

TAK-625 30 又は 45 mg 液剤を食後若しくは空腹時に、また、TAK-625 100 mg 液剤を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-6 に示す。TAK-625 30 又は 45 mg 液剤を単回投与したときの t_{last} の中央値に基づくと、TAK-625 が定量可能であった時間は、空腹時投与後と食後投与後で同程度であり、投与後約 4～5 時間であった。食後投与では全被験者、空腹時投与では大部分の被験者で AUC_{∞} の外挿部分が 20%超であった。AUC_{∞} の外挿部分が 20%超であった被験者では、$t_{1/2z}$、AUC_{∞}、見かけの CL/F 及び終末相における見かけの V_z/F は、推定できない又は信頼できない値であったため、要約統計量の算出には含めなかった。

表 2.7.2.2-6　食後又は空腹時に TAK-625 を投与したときの TAK-625 の薬物動態パラメータの要約－102 試験（PK Evaluable Population）

Plasma PK Parameters (a)	TAK-625 30 mg Fasted (N=12)	n	TAK-625 30 mg Fed (N=12)	n	TAK-625 45 mg Fasted (N=12)	n	TAK-625 45 mg Fed (N=12)	n	TAK-625 100 mg Fasted (N=12)	n
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	5.922 (1.6851)	4	NC	-	5.987 (2.0298)	4	NC	-	15.18 (7.8566)	10
$AUC_{\infty/Dose}$ (ng·hr/mL/mg)	0.1974 (0.056171)	4	NC	-	0.1330 (0.045106)	4	NC	-	0.1518 (0.078566)	10
AUC_{last} (ng·hr/mL)	3.426 (2.1304)	12	0.7883 (0.61337)	8	4.121 (2.0723)	12	1.915 (1.8052)	9	12.51 (7.5366)	12
$AUC_{last/Dose}$ (ng·hr/mL/mg)	0.1142 (0.071013)	12	0.02628 (0.020446)	8	0.09157 (0.046050)	12	0.04255 (0.040117)	9	0.1251 (0.075366)	12
C_{max} (ng/mL)	1.651 (1.1026)	12	0.4773 (0.24137)	8	1.658 (0.63028)	12	0.6156 (0.28647)	9	3.389 (1.5959)	12
$C_{max/Dose}$ (ng/mL/mg)	0.05502 (0.036753)	12	0.01591 (0.0080457)	8	0.03685 (0.014006)	12	0.01368 (0.0063660)	9	0.03389 (0.015959)	12
t_{max} (h)	0.750 (0.50, 2.00)	12	2.500 (0.50, 6.00)	8	0.500 (0.50, 2.58)	12	3.000 (0.50, 4.00)	9	0.750 (0.50, 3.00)	12
$t_{1/2z}$ (h)	1.840 (0.84694)	4	NC	-	1.653 (1.0646)	4	NC	-	2.243 (1.2523)	10
CL/F (L/h)	5405 (1629.0)	4	NC	-	8212 (2805.9)	4	NC	-	9730 (8766.1)	10
V_z/F (L)	12939 (4676.0)	4	NC	-	16831 (5314.7)	4	NC	-	24546 (11122)	10

AUC：血中濃度－時間曲線下面積、AUC_{∞}：投与後 0 時間から無限大時間までの血中濃度－時間曲線下面積、AUC_{last}：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、CL/F：見かけの全身クリアランス、C_{max}：最高血中濃度、N：PK evaluable population の被験者数、n：評価被験者数、NC：算出せず、PK：薬物動態、$t_{1/2z}$：終末相における消失半減期、t_{max}：最高血中濃度到達時間、V_z/F：終末相における見かけの分布容積
(a) パラメータは平均値（標準偏差）として示す。ただし、t_{max} は中央値（最小値, 最大値）として示す。
102 試験 総括報告書（5.3.3.1-4）Table 14.2.1.2 から引用

② 用量比例性

TAK-625 30、45 及び 100 mg を液剤として空腹時に単回経口投与したときの AUC_{last} 及び C_{max} の幾何平均値は、30 mg から 100 mg の用量の増加が 3.3 倍に対してそれぞれ 4.6 倍及び 2.4 倍に増加し、用量に比例した増加を示した。t_{max} の中央値は 3 つの用量で同程度であり、0.5～0.75 時間の範囲であった。$t_{1/2z}$ の幾何平均値は 3 つの用量で同程度であり、1.436～1.974 時間の範囲であった。CL/F の幾何平均値は 3 つの用量でほぼ同程度であり、5,230～7,856 L/h の範囲であった。V_z/F の幾何平均値は用量とともに増加し、30～100 mg の用量で 12,139～21,969 L の範囲であった（表 2.7.2.2-6）。

パワーモデルを用いた統計解析の結果、回帰直線の傾きの 90% CI が 1 を含むことから、TAK-625 の AUC_{last} 及び C_{max} は 30～100 mg の用量範囲で用量比例性を示すと結論付けた（表 2.7.2.2-7）。

表 2.7.2.2-7　用量比例性に関する統計解析－102 試験（PK Evaluable Population）

PK Parameter	Food Condition	N	Slope Estimate	90% CI	Intercept Estimate	p-Value
C_{max} (ng/mL)	Fasted	36	0.75	0.40, 1.10	-2.36	0.0010
AUC_{last} (ng·hr/mL)	Fasted	36	1.29	0.69, 1.90	-3.67	0.0010

AUC：血中濃度－時間曲線下面積、AUC_{last}：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、CI：信頼区間、C_{max}：最高血中濃度、N：被験者数、PK：薬物動態
注：傾きの推定値及び 90% CI は、PK パラメータの対数変換値を従属変数とするパワーモデルによって推定した。
注：3 コホート、各コホート N=12。
102 試験 総括報告書（5.3.3.1-4）Table 14.2.1.4 から引用

③ 心血管系の評価

本試験では、ECG パラメータに意味のある変化は認められなかった。心血管系の評価では、二相性 T 波又はノッチ T 波及びカテゴリカル解析による QT 又は Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔（QTcF）の外れ値はほとんど認められなかった。また、U 波は認められなかった。心拍数及び QTcF のベースラインからの変化量の平均値に臨床的な意味は認められず、用量反応関係は認められなかった。プラセボ補正後の ECG パラメータのベースラインからの変化量を要約した一覧は、102 試験 総括報告書（5.3.3.1-4）Table 14.2.2.2 を参照のこと。

4）結論

- TAK-625 の空腹時単回投与後の AUC_{last} 及び C_{max} には、30～100 mg の用量範囲で用量比例性が認められた。
- TAK-625 の最高血漿中薬物濃度（TAK-625 100 mg を空腹時単回経口投与したときの C_{max} の平均値及び最高値はそれぞれ 3.389 及び 6.79 ng/mL）は 13.8 ng/mL（ヒト血漿タンパク結合率を 90.2%として算出した非結合型濃度として 1.35 ng/mL）を下回り、in vitro でヒト ether-á-go-go 関連遺伝子（hERG）阻害を評価した最高濃度（1 μM=674.96 ng/mL、阻害は認められなかった）まで、安全域が 500 倍を超えることが示された。
- TAK-625 のいずれの用量でも、ECG パラメータに意味のある変化は認められなかった。

2.7.2.2.2.2 胆汁うっ滞性肝疾患患者を対象とした試験

ALGS 患者及び PFIC 患者を対象とした臨床試験の要約を表 2.7.2.2-8 に示す。

表 2.7.2.2-8　胆汁うっ滞性肝疾患患者を対象とした臨床試験の要約

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	TAK-625 用量（μg/kg）(a)	TAK-625 群の用量ごとの投与被験者数（例）
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	70 QD	8
							140 QD	11
							280 QD	6
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	140 QD	6
							280 QD	8

表 2.7.2.2-8　胆汁うっ滞性肝疾患患者を対象とした臨床試験の要約（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	TAK-625 用量（μg/kg）(a)	TAK-625 群の用量ごとの投与被験者数（例）
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 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 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	280 QD	19
							280 BID	5
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、二重盲検及び長期非盲検、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	400 QD 又は Week 48 以降は 400 BID	31

表 2.7.2.2-8　胆汁うっ滞性肝疾患患者を対象とした臨床試験の要約（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	TAK-625 用量（μg/kg）(a)	TAK-625 群の用量ごとの投与被験者数（例）
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（体重 3.0 kg 以上、1 ヵ月齢以上）	TAK-625：7 例	2023 年 1 月～（継続中） 4 施設	400 QD	7
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 又は総投与量 20 mg 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	280 QD	34

表 2.7.2.2-8　胆汁うっ滞性肝疾患患者を対象とした臨床試験の要約（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	TAK-625 用量（μg/kg）(a)	TAK-625 群の用量ごとの投与被験者数（例）
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	280 QD	33
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）〕： 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（20～22 週間）： 600 μg/kg/BID 又はそれ以下の最大耐量で経口投与 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	600 BID	47
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 又は 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（体重 3.0 kg 以上、1 ヵ月齢以上）	TAK-625：5 例 主要コホート：3 例 追加コホート：2 例	2023 年 1 月～（継続中） 4 施設	600 BID	5

表 2.7.2.2-8　胆汁うっ滞性肝疾患患者を対象とした臨床試験の要約（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	TAK-625 用量（μg/kg）(a)	TAK-625 群の用量ごとの投与被験者数（例）
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 試験の小児 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）時点の登録被験者数	2020 年 1 月～（継続中） 28 施設	600 BID	85
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	最長 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 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 液剤	ベースライン時に 12 ヵ月齢未満、体重が 2.5 kg 以上で、ALGS 又は PFIC の診断を受けた乳児	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～（継続中） 10 施設	ALGS: 400 QD PFIC: 600 BID	ALGS: 8 PFIC: 10

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

(a)　維持投与期の用量

（1）海外第２相　アラジール症候群患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-301）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（参考）

1）治験の目的

LUM001-301 試験（以下、301 試験）の目的は、小児 ALGS 患者を対象に、（a）Itch Reported Outcome（ItchRO）質問票を用いて、そう痒に対する TAK-625 の効果をプラセボと比較して評価する、（b）TAK-625 の安全性及び忍容性を評価する、（c）sBA に対する TAK-625 の効果をプラセボと比較して評価する、並びに（d）胆汁うっ滞及び肝疾患のその他の生化学的マーカーに対する TAK-625 の効果をプラセボと比較して検討することであった。

2）治験デザイン

本試験は、小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢～18 歳）を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験であった。TAK-625 を 13 週間連日投与したときの効果をプラセボと比較して検討した。被験者を以下の 4 つの投与群のいずれかに TAK-625 群又はプラセボ群に 2:1 の割合で無作為に割り付けた。

- TAK-625 低用量：70 µg/kg/day（1 日最大投与量 5 mg/day）（N=8）
- TAK-625 中用量：140 µg/kg/day（1 日最大投与量 10 mg/day）（N=8）
- TAK-625 高用量：280 µg/kg/day（1 日最大投与量 20 mg/day）（N=8）
- プラセボ（N=12）

血漿中薬物動態評価用検体は、ベースライン時、Week 2、8 及び 13 の投与後 4 時間並びに Week 4 の投与後 2 時間に採取した。

3）結果

① 血漿中薬物動態

全身曝露量が非常に低かったため、正式な薬物動態解析は実施できなかった。血漿中 TAK-625 濃度はほとんどが LLOQ（0.250 ng/mL）未満であった。最高血漿中濃度に用量依存性は認められず、140 µg/kg/day 群の最高血漿中濃度が 1.71 ng/mL であったことに対して、70 及び 280 µg/kg/day 群の最高血漿中濃度はそれぞれ 0.377 及び 0.866 ng/mL であった。いずれの投与群でも Week 8 から Week 13/ET までに反復投与による蓄積は認められなかった。

② 総 sBA

sBA のベースラインから最終評価時点（Week 13/ET）までの変化量の最小二乗（LS）平均値（SE）は、TAK-625 群全体及び 70 µg/kg/day 群〔それぞれ-61.732（23.9476）µmol/L、p=0.0149 及び-117.401（46.2353）µmol/L、p=0.0163〕では統計学的に有意な改善が認められたが、140 µg/kg/day 群、280 µg/kg/day 群、2 つの高用量群（140 µg/kg/day 群及び 280 µg/kg/day 群）の併合群（TAK-625-2HDC 群）及びプラセボ群では認められなかった。プラセボ群と比較して、すべての TAK-625 群で sBA に数値上の改善は認められたが、これらの改善は統計学的に有意な差ではなく、明確な用量反応関係は認められなかった。70 µg/kg/day 群でみられた治療効果は、主に、ベースラインの sBA 値が非常に高い被験者で試験期間を通して大きな変

化が認められたこと（外れ値）によるものであった。これは、真の治療効果ではなく、sBA 推移の個体差による可能性が高いと考えられる。

4）結論

・本試験の対象である小児集団では、TAK-625 の吸収はごくわずかであった。
・すべての TAK-625 群で、空腹時 sBA のベースラインからの低下は、プラセボ群で観察された低下より数値上は大きかったが、統計学的に有意な差ではなかった。

（2）海外第 2 相　アラジール症候群患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-302）

：**添付資料番号** 5.3.5.1-3（**参考**）

1）治験の目的

LUM001-302 試験（以下、302 試験）の目的は、（a）小児 ALGS 患者での TAK-625 の安全性及び忍容性、（b）ALGS に関連する sBA に対する TAK-625 の効果のプラセボとの比較、（c）ALGS に関連する肝酵素に対する TAK-625 の効果のプラセボとの比較、（d）ALGS に伴うそう痒に対する TAK-625 の効果のプラセボとの比較並びに（e）ALGS に関連するその他の生化学的マーカーに対する TAK-625 の効果のプラセボとの比較を評価することであった。

2）治験デザイン

本試験は、小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢～18 歳）を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験であった。本試験は、TAK-625 を 13 週間連日投与したときの効果をプラセボと比較して評価した。

2 つの用量コホートそれぞれに被験者を TAK-625 群又はプラセボ群に 2:1 の割合で無作為に割り付けた。コホート A への登録完了後に、コホート B に被験者を登録した。

・コホート A：TAK-625 140 µg/kg/day（N=6）、又はプラセボ（N=3）
・コホート B：TAK-625 70 若しくは 280 µg/kg/day（N=6）、又はプラセボ（N=3）

コホート A への登録をもって本試験を開始した。コホート B の用量は、コホート A での TAK-625 140 µg/kg/day の忍容性に基づいて選択した。

血漿中薬物動態評価用検体は、ベースライン時並びに Week 5 及び Week 13/ET の投与後約 4 時間に採取した。

3）試験成績

① 血漿中薬物動態

280 µg/kg/day 群の 1 検体のみで、血漿中 TAK-625 濃度が LLOQ（0.25 ng/mL）を上回った。この検体は Week 13/ET の投与後 6.75 時間に採取されたものであり、濃度は 0.304 ng/mL であった。その他のすべての検体での血漿中 TAK-625 濃度は LLOQ 未満であった。

② 総 sBA

主要評価項目は、空腹時 sBA のベースラインから Week 13/ET までの変化量であった。sBA のベースラインから Week 13/ET までの変化量の LS 平均値（SE）は、TAK-625 群全体で-66.126（33.1208）μmol/L、プラセボ群で-42.157（50.0903）μmol/L であった。TAK-625 140 μg/kg/day 群及び 280 μg/kg/day 群のベースラインから Week 13/ET までの変化量の LS 平均値（SE）は、それぞれ-82.864（50.1513）μmol/L 及び-49.388（43.4732）μmol/L であった。

4）結論

・本試験の対象である小児集団では、TAK-625 の吸収はごくわずかであった。
・TAK-625 140 μg/kg/day 群、280 μg/kg/day 群及び TAK-625 群全体のいずれでも、sBA のベースラインから Week 13/ET までの変化量にプラセボ群に対する統計学的な有意差は認められなかったが、プラセボと比較して数値的な低下が認められた。

（3）海外第 2 相　アラジール症候群患者を対象とした長期投与試験（LUM001-303）

：添付資料番号 5.3.5.2-2（参考）

1）治験の目的

LUM001-303 試験（以下、303 試験）の目的は、TAK-625 の治療効果の持続性及び長期安全性を評価することであった。

2）治験デザイン

本試験は、302 試験を完了した小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢～18 歳）を対象とした長期投与試験であった。本試験は 4 週間の用量漸増期、8 週間の用量最適化期、60 週間の維持投与期、52 週間の追跡調査期、及び治験実施計画書に定めた中止基準に一致するまで投与を継続する長期追跡調査期（治験実施計画書改訂版 5 で新設）から構成され、19 例が主要試験期間（Day 1～Week 72：維持投与期終了まで）に登録され、TAK-625 の投与を受けた。これらの被験者のうち 5 例は 302 試験でプラセボに割り付けられ（PBO-MRX 群）、14 例は 302 試験でいずれかの用量の TAK-625 に割り付けられていた（MRX-MRX 群）。用量漸増期では、302 試験でプラセボ群の被験者には目標用量 140 μg/kg/day まで、又は 140 μg/kg/day 未満（最大総投与量 10 mg）の最大耐量まで週 1 回増量し、302 試験で TAK-625 群の被験者には、302 試験の Week 13 時点の用量で投与を継続した。用量最適化期では、最大 280 μg/kg/day 又は総投与量 20 mg/day まで増量（35、70、140 又は 280 μg/kg/day）した。維持投与期では用量最適化期終了時点の用量までの最大耐量の投与を継続した。追跡調査期では、投与継続の意思のある適格な被験者で、TAK-625 の最終投与から 7 日未満の被験者では最終投与時の用量を継続し、7 日以上の被験者では 35 μg/kg/day から 4 週間で最大 280 μg/kg/day まで用量を漸増した。本試験の主要有効性評価項目は、ベースラインから Week 48 までの空腹時 sBA の変化量であり、TAK-625 ベースラインは、302 試験で TAK-625 群であった被験者では 302 試験の TAK-625 初回投与日、302 試験でプラセボ群であった被験者では本試験の TAK-625 初回投与日と定義した。

血漿中薬物動態評価用検体は、ベースライン時並びに Week 12、Week 24、Week 36、Week 48 及び Week 72/ET に採取した。

3）試験成績

① 血漿中薬物動態

血漿中 TAK-625 濃度が非常に低かったため、正式な薬物動態解析は実施できなかった。血漿中 TAK-625 濃度はほとんどが LLOQ（0.25 ng/mL）未満であった。得られた血漿中 TAK-625 濃度の最大値は 2.58 ng/mL であった。

② 総 sBA

本文書では主な有効性の解析を実施した中間解析時点（データカットオフ日：2019 年 12 月 ■ 日）のデータを記載した。被験者全体で、有効性の主要評価項目である TAK-625 ベースラインから Week 48 までの sBA の変化量の平均値（SD）は、-94.40（98.915）μmol/L（p=0.0012）であり、統計学的に有意な改善が認められた。試験期間を通して、被験者全体の sBA の TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値は、-47.89 μmol/L（Week 72）～-185.23 μmol/L（Week 240）であった。被験者全体では、Week 4～60、Week 132～156 及び Week 192～252 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（p≤0.05）。

4）結論

・本試験の対象である小児集団では、TAK-625 の吸収はごくわずかであった。
・主要評価項目である TAK-625 ベースラインから Week 48 までの sBA の変化量の平均値に統計学的に有意な低下が認められた。

（4）海外第 2 相　アラジール症候群患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-304）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

1）治験の目的

LUM001-304 試験（以下、304 試験）の Week 48 までの目的は以下のとおり：

・小児 ALGS 患者を対象に TAK-625 の長期安全性及び忍容性を評価する
・小児 ALGS 患者を対象に sBA に対する TAK-625 の効果を評価する
・小児 ALGS 患者を対象に胆汁うっ滞及び肝疾患の生化学的マーカーに対する TAK-625 の効果を評価する
・小児 ALGS 患者を対象にそう痒症に対する TAK-625 の効果を評価する
・小児 ALGS 患者を対象に 48 週間の TAK-625 の長期的効果を評価する

任意の長期追跡調査期である Week 48 以降の目的は以下のとおり：

・本試験で投与を受けた適格な被験者に対して、以下のいずれかが最初に認められるまで Week 48 以降も治験薬投与を継続する：1）被験者が別の TAK-625 試験への登録に対して適格であると判断される、2）TAK-625 が市販されている、又は 3）治験依頼者が本適応症のプログラム若しくは開発を中止する
・TAK-625 の 1 日 2 回（BID）投与レジメン及びより高用量の 1 日投与量を検討する

・遺伝子型解析の特性を含め、TAK-625 を長期投与した被験者の安全性及び有効性データを評価する
・肝細胞癌のマーカーである α-フェトプロテイン濃度を評価する
・TAK-625 製剤の嗜好性を評価する

2）治験デザイン

本試験は、小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢～18 歳）31 例を対象とした TAK-625 の安全性及び有効性を評価するプラセボ対照、無作為化、治験薬休薬期、二重盲検及び長期非盲検試験であった。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〔Week 19（Weeks>18、すなわち Week 18 来院日+1 日）～22〕］、400 µg/kg/day までの用量での 26 週間の維持投与期及び任意の長期追跡調査期 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 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一致するまで、任意の長期追跡調査期の参加を継続した。

TAK-625 の 1 回目の投与はその日の最初の食事の 30 分以上前に行い、2 回目の投与がある場合は夕食の 30 分以上前に行った。

血漿中薬物動態評価用検体は、ベースライン時のほか、追加の 1 時点（Week 12、18、38 又は 48 から実施医療機関／治験担当医師が選択）の投与後約 4 時間にも採取した。任意の長期追跡調査期での BID 投与の 2 回目の投与の用量漸増期間では、Day 0、Week 4、Week 8 及び 2 回目の投与の用量漸増期間完了後の Week 12 に追加で採取した。

3）試験成績

本試験は現在完了しているが、以下で報告する結果は 2019 年 12 月 [redacted] 日のデータカットオフ日までに得られたデータに基づいており、20[redacted] 年 [redacted] 月の最初の被験者のスクリーニング日から約 6 年間のデータである。

① 血漿中薬物動態

血漿中 TAK-625 濃度が非常に低かったため、ノンコンパートメント解析に基づく薬物動態評価は実施できなかった。血漿中 TAK-625 濃度の最大値は、400 µg/kg/day 投与の Week 12 での 5.93 ng/mL であった。

② 総 sBA

TAK-625 を 18 週間の投与した結果、臨床的に意味があり、かつ統計学的に有意な sBA の低下が生じた。4 週間の RWD 期で、sBA の改善が TAK-625 投与を継続した被験者で維持されたことに対して、プラセボに割り付けられた被験者では sBA が著しく悪化し、ベースライン時に観察された濃度の近くまで上昇した。RWD 期後に、すべての被験者に TAK-625 を再投与したときに、両群とも長期投与期間中に sBA の改善が持続した。

本試験に登録され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者で構成される intent-to-treat（ITT）集団全体（N=31）で、sBA に対する TAK-625 の経時的な効果を解析した。ITT 集団

では、sBA はベースラインから Week 18 まで〔ベースラインからの変化量の平均値（SE）は -87.73（22.280）μmol/L、p=0.0005、N=29〕、及びベースラインから Week 48 まで〔ベースラインからの変化量の平均値（SE）は-96.44（32.068）μmol/L、p=0.0058、N=27〕で統計学的に有意に低下した。

RWD 期の終了時に、TAK-625 投与を継続した被験者では sBA の平均値（SE）は Week 18 から低下し〔-16.73（30.412）μmol/L、p=0.5923、N=13〕、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〔93.58（33.219）μmol/L、p=0.0130、N=16〕。両投与群間の LS 平均値の差は統計学的に有意であった（p=0.0254）。

4）結論

- TAK-625 の全身曝露量は非常に低かった。血漿中 TAK-625 濃度の最大値は、400 μg/kg/day 投与の Week 12 での 5.93 ng/mL であった。
- TAK-625 の投与により、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。

（5）国内第 3 相　アラジール症候群患者を対象とした非盲検非対照試験（TAK-625-3001）

：添付資料番号 5.3.5.2-5（評価）

1）治験の目的

TAK-625-3001 試験（以下、3001 試験）の主目的は、日本人 ALGS 患者における TAK-625 の有効性及び安全性を評価することであった。副目的は、日本人 ALGS 患者における TAK-625 の薬物動態を評価すること及び日本人 ALGS 患者における胆汁うっ滞及び肝疾患の生化学的パラメータに対する TAK-625 の有効性を評価することであった。

2）治験デザイン

本試験は、日本人 ALGS 患者（1 ヵ月齢以上）7 例を対象とした、TAK-625 の有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、非対照の国内第 3 相試験であった。本試験は、スクリーニング期（治験薬投与前 6 週間以内）、2 週間の用量漸増期、46 週間の維持投与期、及び追跡調査期（TAK-625 が日本で承認若しくは市販されるまで、又は被験者が試験を中止するか、治験担当医師が被験者の参加中止を決定するか、治験依頼者が当該適応症におけるプログラム若しくは開発を中止するまで）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 400 μg/kg/day QD まで増量した。増量方法は、200 μg/kg/day QD を投与開始から 1 週間まで投与し、残りの期間は 400 μg/kg/day QD 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。

追跡調査期（Week 48 終了以降）：Week 48 の用量（200 又は 400 μg/kg/day）で投与を継続した。

治験薬は毎日の最初の食事の少なくとも 30 分前に投与した。

血漿中薬物動態評価用検体は、Week 12 の投与前及び朝の投与から約 4 時間後、並びに Week 18 の投与前及び朝の投与から約 30 分後に採取した。Week 18 の検体採取が困難な場合、Week 28 までのいずれかの来院時に血漿中薬物動態評価用検体を採取しても良いこととした。また、Week 18 の投与前の検体採取は任意とした。

3）試験成績

本試験は本承認申請時点で継続中である。本文書では 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）のデータを記載した。なお、主要評価項目が Week 18 から Week 22 までの空腹時 sBA の変化量であるため、総 sBA の結果は Week 22 までの中間解析時点（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）のデータを記載した。本試験に登録された 7 例全例が Day 351 までの治験薬投与を完了し、中間解析時点で全例が投与を継続していた。

本試験では、被験者全体（7 例、[redacted]）及び 1 歳以上の被験者（[redacted]、12 ヵ月齢未満の被験者を除く）の 2 つの集団について解析した。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。

① 血漿中薬物動態

(1) Week 12 の投与前及び朝の投与から約 4 時間後の血漿中 TAK-625 濃度

TAK-625 400 µg/kg を投与したとき、血漿中 TAK-625 濃度は、Week 12 の投与前では血漿中 TAK-625 濃度を測定したすべての検体（6/6 検体）、Week 12 の投与後約 4 時間では血漿中 TAK-625 濃度を測定した 7 検体中 2 検体が LLOQ（0.250 ng/mL）未満であった。

TAK-625 400 µg/kg を投与したとき、Week 12 の投与後約 4 時間での血漿中 TAK-625 濃度の最大値は、被験者全体では 3.630 ng/mL、1 歳以上の被験者では 1.140 ng/mL であった。Week 12 の投与後約 4 時間での血漿中 TAK-625 濃度の平均値は、被験者全体では 0.9607 ng/mL、1 歳以上の被験者では 0.5158 ng/mL であった。

(2) Week 18（又は Week 28 までのいずれかの来院時）の投与前（任意）及び朝の投与から約 30 分後の血漿中 TAK-625 濃度

血漿中薬物動態評価用検体の採取が規定した来院日又は時間から逸脱したため、Week 18 又は Week 28 までのいずれかの来院時での投与前の 2 例及び投与後約 30 分の 3 例の血漿中 TAK-625 濃度データが要約統計量から除外された。1 歳未満の被験者の血漿中 TAK-625 濃度データが要約統計量に含まれていないため、「被験者全体」及び「1 歳以上の被験者」の要約統計量は同一であった。

TAK-625 400 µg/kg を投与したとき、血漿中 TAK-625 濃度は、Week 18 又は Week 28 までのいずれかの来院時の投与前では血漿中 TAK-625 濃度を測定した 3 検体中 2 検体が LLOQ（0.250 ng/mL）未満であった。

TAK-625 400 µg/kg を投与したとき、Week 18 又は Week 28 までのいずれかの来院時の投与後約 30 分での血漿中 TAK-625 濃度の最大値は、被験者全体及び 1 歳以上の被験者で 3.000 ng/mL であった。Week 18 又は Week 28 までのいずれかの来院時の投与後約 30 分での

血漿中 TAK-625 濃度の平均値は、被験者全体及び 1 歳以上の被験者で 1.8808 ng/mL であった。

② 総 sBA

空腹時 sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量の平均値は、ITT Set の主解析において、被験者全体では 17.643 [95% CI: -31.6389, 66.9246] µmol/L であった。1 歳以上の被験者では -1.883 [95% CI: -16.8960, 13.1293] µmol/L であった。補足的解析として、modified intention-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）での副解析では、空腹時 sBA の Week 18 から Week 22 までの低下が認められ、変化量の平均値は-10.700 [95% CI: -41.0187, 19.6187] µmol/L であった。

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、被験者全体では 8.300 [95% CI: -37.4110, 54.0110] µmol/L であった。1 歳以上の被験者では、当該変化量の平均値は -8.950 [95% CI: -30.7605, 12.8605] µmol/L であり、低下が認められた。

4）結論

・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。
・Week 18 から Week 22 までの空腹時 sBA は、Week 18 で認められた低下を概ね維持した。

（6）海外第 2 相　アラジール症候群患者を対象とした長期投与試験（LUM001-305）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（参考）

1）治験の目的

LUM001-305 試験（以下、305 試験）の目的は、TAK-625 の治療効果の持続性及び長期安全性を評価することであった。

2）治験デザイン

本試験は、301 試験を完了した小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢～18 歳）を対象とした長期投与試験であった。本試験には 34 例が登録された。中間解析時点（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）で本試験に参加していた被験者は 21 例（61.8%）であった。そのうち 301 試験でプラセボに割り付けられた被験者（PBO-MRX 群）が 6 例、いずれかの用量の TAK-625 に割り付けられた被験者（MRX-MRX 群）が 15 例であった。TAK-625 ベースラインは、PBO-MRX 群の場合は本試験の TAK-625 初回投与日、MRX-MRX 群の場合）は 301 試験の TAK-625 初回投与日と定義した。

301 試験では、被験者は TAK-625 群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けられた。本試験では、すべての被験者が TAK-625 の投与を受けた。本試験は、4 週間の用量漸増期、8 週間の用量最適化期、84 週間の維持投与期及び最長 48 週間の安全性モニタリング期、並びに 124 週間の任意の長期追跡調査期から構成された。

用量漸増期では、301 試験でプラセボ群の被験者には目標用量 140 µg/kg/day まで週 1 回増量し、301 試験で TAK-625 群の被験者には、301 試験の Week 13 時点の用量で投与を継続した。用量最適化期では、最大 280 µg/kg/day 以下の最大耐量まで増量（35、70、140 又は

280 µg/kg/day）した。維持投与期及び安全性モニタリング期では、前期終了時点の用量までの最大耐量を投与した。長期追跡調査期（Week 97～220）では、投与継続の意思のある適格な被験者に、治験実施計画書に定めた中止基準に一致するまで投与を継続した。

毎日の投与は、その日の最初の食事の 30 分以上前、朝のほぼ同じ時刻に実施した。

血漿中薬物動態評価用検体は、ベースライン時並びに Week 2、Week 8、Week 12、Week 24、Week 36、Week 48、Week 96 及び Week 144/ET の投与後約 4 時間、Week 4 の投与後約 2 時間に採取した。

3）試験成績

① 血漿中薬物動態

血漿中 TAK-625 濃度が非常に低かったため、正式な薬物動態解析は実施できなかった。血漿中 TAK-625 濃度は多くが LLOQ（0.238 ng/mL 又は 0.250 ng/mL）未満であった。得られた血漿中 TAK-625 濃度の最大値は 5.78 ng/mL であった。

② 総 sBA

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。ほとんどの時点で統計学的に有意な TAK-625 ベースラインからの sBA の低下が認められ、試験期間中、被験者全体での TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値は、-98.65 µmol/L（Week 16）～-28.59 µmol/L（Week 48）の範囲であった。

4）結論

- 本試験の対象である小児集団では、TAK-625 の吸収はごくわずかであった。
- TAK-625 の投与により、総 sBA に TAK-625 ベースラインからの統計学的に有意な低下及び長期的かつ持続的な低下が認められた。

（7）海外第 2 相　進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者を対象とした非盲検非対照試験（LUM001-501）

：**添付資料番号 5.3.5.2-6（参考）**

1）治験の目的

LUM001-501 試験（以下、501 試験）の目的は、小児 PFIC 患者を対象に、TAK-625 の長期安全性及び忍容性を評価し、sBA 並びに胆汁うっ滞症及び肝疾患のその他の生化学的マーカーに対する TAK-625 の効果のほか、そう痒に対する効果を評価することであった。

2）治験デザイン

本試験は、小児 PFIC 患者（12 ヵ月齢～18 歳）33 例を対象とした TAK-625 の安全性及び有効性を評価する多施設共同、非盲検、第 2 相試験であった。本試験は、4 週間の用量漸増期、140 µg/kg QD での 4 週間の維持投与期、280 µg/kg QD での 5 週間の維持投与期、59 週間の長期投与期、及び TAK-625 の投与継続を希望する適格な被験者での任意の追跡調査期から構成された。任意の追跡調査期中、被験者は有効性（sBA 及び ItchRO スコア）及び安全性評価結果に基づき、TAK-625 の用量を最大 560 µg/kg/day（280 µg/kg BID）まで増量してもよい

こととした。任意の追跡調査期は、治験実施計画書で定めた中止基準に一致するまで継続された。

血漿中薬物動態評価用検体は、米国の施設ではベースライン時並びに Week 2、Week 4、Week 8、Week 13、Week 24、Week 36、Week 48、Week 60 及び Week 72/ET（Week 4 のみ投与後約 2 時間、それ以外は投与後約 4 時間）に採取した。米国以外の施設では、ベースライン時並びに Week 4、Week 13、Week 24、Week 36、Week 48、Week 60 及び Week 72/ET の投与後約 4 時間に採取した。任意の追跡調査期での BID 投与の 2 回目の投与の用量漸増期間では、Day 0、Week 4、Week 8 及び 2 回目の投与の用量漸増期間完了後の Week 12 に追加で採取した。

3）結果

① 血漿中薬物動態

血漿中 TAK-625 濃度はほとんどが LLOQ（0.238 ng/mL 又は 0.250 ng/mL）未満であった。血漿中 TAK-625 濃度の最大値は 2.18 ng/mL であった。

② 総 sBA

試験期間中、PFIC2 被験者では、sBA の平均値においてベースラインからの明らかな数値上の低下が認められた。最初の低下後、Week 60 でベースラインに近い値に戻ったが、Week 72 から持続的な低下が認められた。Week 132 以降はほぼ一定となった。

全体として、PFIC2 被験者では sBA が低下（改善）の推移を示し、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、タンパク質短縮型変異の truncating PFIC2（t-PFIC2）被験者よりも non-truncating PFIC2（nt-PFIC2）被験者でより顕著であった。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の統計学的に有意な低下が認められた。これは、中間解析時に PFIC2 被験者でみられた Week 13 及び Week 72 での sBA の低下が、その後も継続したことを示している。

4）結論

- 小児 PFIC1 及び PFIC2 被験者での TAK-625 の吸収はごくわずかであった。
- TAK-625 の投与により、PFIC2 被験者で sBA が低下した。nt-PFIC2 被験者の 19 例中 7 例で sBA がベースラインから 75%以上の低下又は 102 µmol/L 未満となった。

（8）海外第 3 相　進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（MRX-502）

：添付資料番号 5.3.5.1-4（評価）

1）治験の目的

MRX-502 試験（以下、502 試験）の目的は以下のとおり：

主目的

- PFIC2 患者におけるそう痒の重症度に対する TAK-625 の有効性をプラセボと比較して評価する

副目的

- PFIC2 患者における総 sBA に対する TAK-625 の有効性をプラセボと比較して評価する
- PFIC（PFIC1、PFIC2、PFIC3、PFIC4、PFIC5 及び PFIC6）患者におけるそう痒の重症度に対する TAK-625 の有効性をプラセボと比較して評価する
- PFIC（PFIC1、PFIC2、PFIC3、PFIC4、PFIC5 及び PFIC6）患者における総 sBA に対する TAK-625 の有効性をプラセボと比較して評価する
- PFIC2 及び PFIC（PFIC1、PFIC2、PFIC3、PFIC4、PFIC5 及び PFIC6）患者におけるそう痒スコア ItchRO（Observer）で評価したレスポンダーの割合に対する TAK-625 の有効性をプラセボと比較して評価する
- PFIC2 及び PFIC（PFIC1、PFIC2、PFIC3、PFIC4、PFIC5 及び PFIC6）患者における sBA でのレスポンダーの割合に対する TAK-625 の有効性をプラセボと比較して評価する
- 治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者（Safety Population）を対象に、TAK-625 の安全性、忍容性及び薬物動態をプラセボと比較して評価する

探索的目的

- TAK-625 の有効性に関するパラメータをプラセボと比較して評価する
- 医療資源に対する TAK-625 の影響を評価する
- sBA とそう痒の重症度との相関をベースラインからの変化量及びレベルの観点から評価する

2）治験デザイン

本試験は、小児 PFIC 患者（12 ヵ月齢～18 歳未満）を対象とした国際共同、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 3 相試験であった。93 例が登録された（TAK-625 群 47 例、プラセボ群 46 例）。

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。

本試験の用量範囲は、TAK-625 150～600 μg/kg BID であった。治験薬は、26 週間にわたって BID 投与し、朝食時及び夕食時のそれぞれの食事の約 30 分前に投与した。

血漿中薬物動態評価用検体は、Week 10 及び Week 26 の投与前及び朝投与の約 2.5 時間後に採取した。

解析は、主要コホート〔nt-PFIC2 の被験者（ただし、ヘテロ接合を有する nt-PFIC2 被験者、sBA が低値若しくは変動する被験者、又は PFIC 治療のための手術歴がある被験者を除く）〕、PFIC コホート〔PFIC1、nt-PFIC2、PFIC3、PFIC4 及び PFIC6 の被験者（すなわち、既知のすべての確定遺伝子型の被験者。ただし、t-PFIC2 の被験者、ヘテロ接合を有する被験者、sBA が低値若しくは変動する被験者、PFIC 治療のための手術歴がある被験者、又は PFIC 疾患に関連する変異が確定していない被験者を除く）〕及び全被験者コホート（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む）で、それぞれ実施した（2.7.3.1.5.2 PFIC）。

3）試験成績

① 血漿中薬物動態

TAK-625 の吸収はごくわずかであり、血漿中 TAK-625 濃度は 0～6.130 ng/mL の範囲であった。Week 26 での TAK-625 経口投与後 2.5 時間での血漿中 TAK-625 濃度の平均値は 0.5197 ng/mL であり、被験者の約半数（35 例中 15 例）において TAK-625 の血漿中濃度は LLOQ（0.25 ng/mL）未満であった。

② 総 sBA

(3) 主要コホート

ITT 集団では、重要な副次評価項目である主要コホートでのベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた sBA の変化量の 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（プラセボ群からの変化量の LS 平均値：-186.723 [95% CI: -293.454, -79.992] µmol/L、p=0.0013）。固定順検定における 2 つ目の評価として、本評価項目の p 値は統計学的に有意とみなされた。TAK-625 群で、ベースラインと Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた sBA の変化量に統計学的に有意な改善が認められた（変化量の LS 平均値: -175.536 [95% CI: -256.716, -94.356] µmol/L、p=0.0001）。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（変化量の LS 平均値: 11.187 [95%CI: -58.073, 80.446] µmol/L、p=0.7428）。

(4) PFIC コホート

ITT 集団では、副次評価項目である PFIC コホートでのベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた sBA の変化量の 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（プラセボ群からの変化量の LS 平均値：-160.403 µmol/L [95% CI: -220.836, -99.970]、p<0.0001）。固定順検定における 4 つ目の評価として、本評価項目の p 値は統計学的に有意とみなされた。TAK-625 群で、ベースラインと Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた sBA の変化量に統計学的に有意な改善が認められた（変化量の LS 平均値: -157.489 [95% CI: -200.276, -114.703] µmol/L、p<0.0001）。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（変化量の LS 平均値：2.913 [95% CI: -42.320, 48.146] µmol/L、p=0.8980）。

4）結論

- 小児 PFIC 被験者では、TAK-625 の吸収はごくわずかであった。
- TAK-625 の投与により、PFIC 被験者で sBA が低下した。主要コホート及び PFIC コホートのほとんどの TAK-625 群の被験者で、ベースラインから Week 26 までに総 sBA が大きく（75%超）低下した。

（9）国内第 3 相　進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者を対象とした非盲検非対照試験（TAK-625-3002）

：添付資料番号 5.3.5.2-9（評価）

1）治験の目的

TAK-625-3002 試験（以下、3002 試験）の主目的は、主要コホートにおける TAK-625 の有効性を評価すること及び日本人 PFIC 患者における TAK-625 の安全性を評価することであった。副目的は、日本人 PFIC 患者における TAK-625 の有効性を評価すること及び日本人 PFIC 患者における TAK-625 の薬物動態を評価することであった。その他の目的は、追加コホートの主要評価項目、副次評価項目及び探索的評価項目を評価することであった。

2）治験デザイン

本試験は、日本人 PFIC 患者（1 ヵ月齢以上）5 例を対象とした、TAK-625 の有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、非対照の国内第 3 相試験であった。

本試験は、スクリーニング期（治験薬投与前 6 週間以内）、4 週間（最長 6 週間）の用量漸増期、44 週間の維持投与期、及び追跡調査期（TAK-625 が日本で承認若しくは市販されるまで、又は被験者が試験を中止するか、治験担当医師が被験者の参加中止を決定するか、治験依頼者が当該適応症におけるプログラム若しくは開発を中止するまで）で構成された。

(1) 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。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。試験継続のための最低用量は 150 µg/kg BID 投与であった。

(2) 維持投与期（44 週間：Week 5～48）

各被験者は Week 4 又は Week 6 の用量〔最大耐量（MTD）〕で治験薬の投与を継続した。

(3) 追跡調査期（Week 48 終了以降）

各被験者は Week 4 又は Week 6 の用量（MTD）で治験薬の投与を継続した。

朝の治験薬投与は朝食の約 30 分前、夜の治験薬投与は主要な夕食の約 30 分前とした。

血漿中薬物動態評価用検体は、Week 10 の投与前及び朝の投与から約 2.5 時間後、並びに Week 14 の投与前及び朝の投与から約 30 分後に採取した。Week 14 の検体採取が困難な場合、Week 26 までのいずれかの来院時に血漿中薬物動態評価用検体を採取しても良いこととした。また、Week 14 の投与前の採取は任意とした。

コホートは以下のとおりとした：主要コホート〔1 ヵ月齢以上の日本人 PFIC 患者。PFIC2 と診断された患者のうち、ABCB11 の変異から胆汁酸塩排出ポンプの機能が残存していると予測される被験者（nt-PFIC2 被験者）〕、追加コホート〔その他の PFIC サブタイプ（例：t-PFIC2、PFIC1/3/4、その他の PFIC 変異）を有する被験者又は術後の被験者〕。

3）試験成績

本試験は本承認申請時点で継続中である。本文書では 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）のデータを記載した。なお、重要な副次評価項目がベースラインから Week 26 までの総 sBA の変化量であるため、総 sBA の結果は 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）のデータを記載した。本試験では、主要コホートに 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（全コホート）が登録された。5 例は全例とも Day 351 までの治験薬投与を完了し、中間解析時点で投与を継続していた。全コホートの年齢の平均値（SD）は 7.8（3.11）歳であり、範囲は 4～11 歳であった。

① 血漿中薬物動態

(1) Week 10 の投与前及び朝の投与から約 2.5 時間後の血漿中 TAK-625 濃度

TAK-625 600 µg/kg を投与したとき、血漿中 TAK-625 濃度は、Week 10 の投与前では血漿中 TAK-625 濃度を測定したほとんどの検体（4/5 検体）、Week 10 の投与後約 2.5 時間では血漿中 TAK-625 濃度を測定した 5 検体中 2 検体が LLOQ（0.250 ng/mL）未満であった。

TAK-625 600 µg/kg を投与したとき、Week 10 の投与後約 2.5 時間での血漿中 TAK-625 濃度の最大値は、1.100 ng/mL であった。Week 10 の投与後約 2.5 時間の血漿中 TAK-625 濃度の平均値は 0.3858 ng/mL であった。

(2) Week 14（又は Week 26 までのいずれかの来院時）の投与前（任意）及び朝の投与から約 30 分後の血漿中 TAK-625 濃度

血漿中薬物動態評価用検体の採取が規定した来院日から逸脱したため、Week 14 での 1 例の血漿中 TAK-625 濃度データが要約統計量から除外された。

TAK-625 600 µg/kg を投与した 3 例及び TAK-625 450 µg/kg を投与した 1 例の血漿中 TAK-625 濃度は、Week 14 の投与前では血漿中 TAK-625 濃度を測定したすべての検体（4/4 検体）が LLOQ（0.250 ng/mL）未満であった。

TAK-625 600 µg/kg を投与したとき、Week 14 の投与後約 30 分での血漿中 TAK-625 濃度の最大値は、4.400 ng/mL であった。Week 14 の投与後約 30 分の血漿中 TAK-625 濃度の平均値は 2.9600 ng/mL であった。

② 総 sBA

主要コホート及び全コホートで、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、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-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。追加コホートでは、ベースラインから Week 26 までの総 sBA の変化量の平均値は-18.250 [95% CI: -173.9010, 137.4010] µmol/L であり、Week 26 でベースライン値を維持した。

4）結論

- 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。
- 主要コホート及び全コホートで、Week 26 までの投与期間で、総 sBA がベースラインから低下した。

（10）海外第 3 相　進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者を対象とした長期投与試験（MRX-503）

：添付資料番号 5.3.5.2-10（参考）

1）治験の目的

MRX-503 試験（以下、503 試験）の目的は、TAK-625 の長期安全性及び有効性を評価することであった。

2）治験デザイン

本試験は、502 試験を完了した PFIC 被験者（12 ヵ月齢～18 歳）を対象とした国際共同、多施設共同、非盲検、第 3 相継続投与試験であった。本試験ではすべての被験者に TAK-625 を投与した。本試験は、本承認申請時点で継続中である。

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。追跡調査期は、治験実施計画書で定めた中止基準に一致するまで継続された。

継続中であった 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 TAK-625 の用量範囲は 150～600 µg/kg BID であった。

被験者は以下の投与群別に解析された。MRX-MRX 群：MRX-502 試験で TAK-625 に無作為に割り付けられた被験者。PBO-MRX 群：MRX-502 試験でプラセボに無作為に割り付けられ、本試験で TAK-625 を投与された被験者。MRX 全体群：MRX-502 試験及び本試験で TAK-625 を投与されたすべての被験者。TAK-625 ベースラインは、502 試験で TAK-625 群であった被験者では 502 試験の TAK-625 初回投与日、502 試験でプラセボ群であった被験者では本試験の TAK-625 初回投与日と定義した。

血漿中薬物動態評価用検体は、Week 10 及び Week 26 の投与前及び朝投与の約 2.5 時間後に採取した。

3）試験成績

本試験は本承認申請時点で継続中であり、本文書では中間解析時点（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）のデータを記載した。

① 血漿中薬物動態

血漿中 TAK-625 濃度はほとんどが LLOQ（0.25 ng/mL）未満であった。

② 総 sBA

総 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 群では治療効果の継続、PBO-MRX 群では sBA の統計学的に有意な改善を示した。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、sBA の TAK-625 ベースラインからの経時的な統計学的に有意な低下（改善）が認められた。

4）結論

・小児 PFIC 被験者での TAK-625 の吸収はごくわずかであった。

・TAK-625 の投与により、PFIC 被験者で sBA が低下した。

（11）海外第 2 相　アラジール症候群患者及び進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者を対象とした非盲検非対照試験（MRX-801）

：添付資料番号 5.3.5.2-4、5.3.5.2-8（参考）

1）治験の目的

MRX-801 試験（以下、801 試験）の目的は以下のとおり：

主目的

・ALGS 又は PFIC を有する乳児被験者における TAK-625 の安全性及び忍容性を評価する

副目的

・sBA に対する TAK-625 の治療効果を評価する

・肝酵素（ALT、AST）及びビリルビンに対する効果を評価する

・脂溶性ビタミンに対する影響を評価する

・乳児における TAK-625 の薬物動態を評価する

探索的目的

・ベースライン時にそう痒を有する被験者において、そう痒に対する TAK-625 の効果を評価する

・成長に対する TAK-625 の効果を評価する

・TAK-625 の医療資源の利用に対する影響を評価する

・TAK-625 の介護者の負担に対する影響を評価する

2）治験デザイン

本試験は、12 ヵ月齢未満の乳児 ALGS 又は PFIC 患者を対象とした 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 相試験であった。本試験は、本承認申請時点で継続中である。

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〔最長 13 週間：用量漸増期（Week 1～6）、維持投与期（Week 7～13）〕及び長期継続投与期で構成された。

用量漸増期は、ALGS 被験者の場合 Week 6 までに目標用量である 400 µg/kg QD まで増量し、PFIC 被験者の場合 Week 6 までに目標用量である 600 µg/kg BID まで増量することとした。維持投与期は、ALGS 被験者では 400 µg/kg を QD 又は最大耐量、PFIC 被験者では 600 µg/kg を BID 又は最大耐量を投与することとした。

血漿中薬物動態評価用検体は、ベースライン時並びに Week 6、Week 10 及び Week 13 の投与前及び朝投与後約 2.5 時間に採取した。

3）試験成績

本試験は本承認申請時点で継続中であり、本文書では中間解析時点（ALGS コホートのデータカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、PFIC コホートのデータカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）のデータを記載した。

① 血漿中薬物動態

ALGS 被験者（8 例）では、血漿中 TAK-625 濃度の多くが LLOQ（0.25 ng/mL）未満であった。LLOQ 未満の血漿中濃度を 0 とし、算出した投与後 2.5 時間での血漿中 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。この結果は、12 ヵ月齢超の ALGS 患者を対象とした試験結果と一致しており、TAK-625 の吸収が乳児においてもごくわずかであることが確認された。

同様に、PFIC 被験者（10 例）での TAK-625 初回投与後 2.5 時間での血漿中 TAK-625 濃度の平均値（SD）は 0.0316（0.08945）ng/mL（範囲：0～0.253 ng/mL）、TAK-625 投与後 2.5 時間での血漿中 TAK-625 濃度の全評価検体（ベースラインから Week 13）での平均値（SD）は 0.5633（1.24801）ng/mL（範囲：0～5.780 ng/mL）であった。この結果は、12 ヵ月齢超の PFIC 患者を対象とした試験結果と一致しており、TAK-625 の吸収が乳児においてもごくわずかであることが確認された。

② 総 sBA

ALGS 被験者では、ベースライン時の sBA は 8 例全例で高値であり、平均値（SD）は 347.58（275.099）μmol/L であった。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%、他の 2 例で 75%超低下し、TAK-625 投与による臨床的に意味のある治療効果が認められた。

PFIC 被験者では、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。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、-107.96（146.766）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長期継続投与期の 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。

4）結論

・乳児 ALGS 又は PFIC 被験者では、TAK-625 の吸収はごくわずかであった。

・TAK-625 の投与により、乳児 ALGS 又は PFIC 被験者で全体的には sBA が低下した。

2.7.2.2.2.3 その他の集団を対象とした試験

高コレステロール血症、PBC 及び PSC の患者を含めたその他の集団を対象とした臨床試験の要約を表 2.7.2.2-9 に示す。

表 2.7.2.2-9　その他の集団を対象とした臨床試験の要約

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	用量（mg）	用量ごとの投与被験者数（例）
SHP625-101 薬力学評価試験 参考資料 〔5.3.4.1-1〕	米国	第 1 相、盲検、プラセボ対照、無作為化、反復投与	コホート 1 及び 2： TAK-625 10 mg、又はプラセボ／QD TAK-625 20 mg、又はプラセボ／QD Volixibat 10 mg、又はプラセボ／QD Volixibat 20 mg、又はプラセボ／QD コホート 3： TAK-625 50 mg、又はプラセボ／BID コホート 4： TAK-625 100 mg、又はプラセボ／QD コホート 5： TAK-625 50 mg、又はプラセボ／QD 7 日間経口投与 液剤	過体重及び肥満の成人（18 歳以上 65 歳以下）	TAK-625 : 50 例 Volixibat : 20 例 プラセボ：14 例	2015 年 6 月～ 2015 年 12 月 1 施設	TAK-625 10 QD	10
							TAK-625 20 QD	10
							TAK-625 50 QD	10
							TAK-625 100 QD	10
							TAK-625 50 BID	10
							Volixibat 10 QD	10
							Volixibat 20 QD	10
NB4-02-06-014 プラセボ対照二重盲検比較試験 参考資料 〔5.3.4.2-1〕	米国	第 2 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、漸増反復投与	TAK-625 : 0.1、0.3、1、2.5、5 mg qAM、又はプラセボ 14 日間経口投与 カプセル剤	青年期原発性高コレステロール血症患者	TAK-625 : 40 例 プラセボ：10 例	20[redacted] 年 [redacted] 月～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 1 施設	TAK-625 0.1 QD	8
							TAK-625 0.3 QD	8
							TAK-625 1 QD	8
							TAK-625 2.5 QD	8
							TAK-625 5 QD	8

表 2.7.2.2-9　その他の集団を対象とした臨床試験の要約（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	用量（mg）	用量ごとの投与被験者数（例）
LUM001-201 （CLARITY） プラセボ対照二重盲検比較試験 参考資料 〔5.3.5.4-1〕	米国、英国、カナダ	第 2 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： 割り付けられたコホートに応じて 2～4 週間 コホート A： TAK-625 10 mg/day+UDCA、又はプラセボ+UDCA コホート B： TAK-625 5 又は 20 mg/day+UDCA、又はプラセボ+UDCA 〔各コホートの TAK-625 とプラセボの無作為割付比 2:1〕 維持投与期： 割り付けられたコホートに応じて 9～11 週間 計 13 週間経口投与 錠剤	成人 PBC 患者（18 歳以上 80 歳以下）	TAK-625 : 42 例 プラセボ：24 例	2013 年 8 月～2015 年 4 月 21 施設	TAK-625 10 mg+UDCA （コホート A）	21
							プラセボ +UDCA （コホート A）	11
							TAK-625 20 mg+UDCA （コホート B）	21
							プラセボ +UDCA （コホート B）	13
LUM001-401 （CAMEO） 非盲検非対照試験 参考資料 〔5.3.5.4-2〕	米国、英国、カナダ	第 2 相、非盲検、単群、多施設共同	用量漸増期（6 週間）： 10 mg/day までの用量で経口投与 維持投与期（8 週間）： 10 mg/day で経口投与 錠剤	成人 PSC 患者（18 歳以上 80 歳以下）	TAK-625 : 27 例	2014 年 4 月～2016 年 2 月 8 施設	TAK-625 10 QD	27

BID：1 日 2 回、PBC：原発性胆汁性胆管炎、PSC：原発性硬化性胆管炎、qAM：毎朝、QD：1 日 1 回、UDCA：ウルソデオキシコール酸

（1）海外第 1 相　過体重及び肥満被験者を対象とした薬力学評価試験（SHP625-101）

：添付資料番号 5.3.4.1-1（参考）

1）治験の目的

SHP625-101 試験（以下、101 試験）の主目的は、過体重及び肥満の成人を対象に、fBA 排泄量を指標として、7 日間 QD 又は BID 反復経口投与したときの TAK-625 及び volixibat（IBAT 阻害薬）の相対効果を評価することであった。副目的は、（a）過体重及び肥満の成人を対象に、7 日間 QD 又は BID 反復経口投与したときの TAK-625 及び volixibat の安全性及び忍容性を評価すること、並びに（b）過体重及び肥満の成人を対象に、fBA 濃度、sBA 濃度、7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン（7αC4）濃度及び便評価チャートを用いて TAK-625 及び volixibat の薬力学を評価することであった。

2）治験デザイン

本試験は、過体重及び肥満の成人を対象とした盲検、プラセボ対照、無作為化、反復投与試験であった。18～65 歳の男性及び（妊娠していない）女性被験者約 84 例を、各 12 例又は 24 例からなる 5 つのコホートに登録することとした（男性と女性の比率は定義しなかった）。各コホートで、被験者を以下のように被験薬又は対応するプラセボのいずれかに無作為に割り付けた。QD は朝投与、BID は朝及びその 8 時間後投与とした。

コホート 1 及びコホート 2（同じレジメンを 2 コホートで実施）

- TAK-625 低用量（10 mg）を QD 投与（N=5）、又はプラセボ（N=1）
- TAK-625 高用量（20 mg）を QD 投与（N=5）、又はプラセボ（N=1）
- volixibat 低用量（10 mg）を QD 投与（N=5）、又はプラセボ（N=1）
- volixibat 高用量（20 mg）を QD 投与（N=5）、又はプラセボ（N=1）

コホート 3

- TAK-625 50 mg を BID 投与（N=10）、又はプラセボ（N=2）

コホート 4

- TAK-625 100 mg を QD 投与（N=10）、又はプラセボ（N=2）

コホート 5

- TAK-625 50 mg を QD 投与（N=10）、又はプラセボ（N=2）

3）試験成績

以下に TAK-625 のみの結果を示す。

① 薬力学

(1) fBA 排泄量

ベースライン時の fBA 排泄量には、投与群間及び投与群内でばらつきがみられたが、TAK-625 群では fBA 排泄量増加に関して明らかな用量反応が認められた（表 2.7.2.2-10）。TAK-625 の全用量で、投与後に fBA 排泄量はベースラインから増加したが、プラセボ群ではベースラインから顕著な変化は認められなかった。TAK-625 群の fBA 排泄量のベースラインからの変化量の平均値（SD）は、最低用量 10 mg QD 群の 515.11（446.573）μmol から 50 mg BID 群の 1250.80（995.347）μmol までの範囲であった。TAK-625 の用量の増加に伴い fBA 排

泄量の平均値が顕著に増加したほか、BID 投与と QD 投与を比較すると（50 mg BID と 100 mg QD との比較）、同じ 1 日量を分割投与した BID 投与の方が、fBA 排泄量が増加する傾向が認められた。304 試験で検討した ALGS 患者での市販予定用量 400 µg/kg は、体重 70 kg の被験者の場合約 28 mg に相当する。したがって、この用量レベルは本試験で検討した用量範囲の中間に位置する。

表 2.7.2.2-10　糞便中総胆汁酸排泄量のベースラインから投与後（Day 6 及び 7）の変化量－101 試験（Pharmacodynamic Set）

	Change of Total Fecal Bile Acid Excreted from Baseline (µmol)					
Statistics	Placebo (N=14)	10 mg QD TAK-625 (N=10)	20 mg QD TAK-625 (N=10)	50 mg QD TAK-625 (N=10)	50 mg BID TAK-625 (N=10)	100 mg QD TAK-625 (N=10)
Mean	-12.09	515.11	532.40	830.54	1250.80	1144.48
SD	141.655	446.573	660.074	557.279	995.347	450.042
95% CI	-93.88, 69.70	195.66, 834.57	60.22, 1004.59	431.89, 1229.20	538.78, 1962.83	822.54, 1466.42

BID：1 日 2 回、CI：信頼区間、fBA：糞便中胆汁酸、N：被験者数、QD：1 日 1 回、SD：標準偏差
注：ベースラインの総 fBA は、Day -2、Day -1 及び Day 1 の投与前の fBA の平均値である。
101 試験 総括報告書（5.3.4.1-1）Table 16 から引用

（2）血清 7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン

ベースラインの血清 7αC4 濃度は投与群間及び投与群内でばらつきがみられたが、TAK-625 の全用量で、投与後（Day 7）に血清 7αC4 濃度がベースラインから増加した。一方、プラセボ群ではベースラインからの顕著な変化は認められなかった。

被験者数は少なかったものの、TAK-625 投与後 Day 7 の血清 7αC4 濃度のベースラインからの変化量の平均値に関して用量反応関係が示唆され、50 mg QD 投与、50 mg BID 投与及び 100 mg QD 投与の方が、10 mg QD 又は 20 mg QD 投与よりもベースラインからの増加が大きかった。50 mg BID 投与で最も大きい Day 7 での血清 7αC4 濃度の増加が認められ、増加量の平均値（SD）は 242.37（201.379）ng/mL であった。20 mg QD 及び 10 mg QD 投与後の増加量は小さく、増加量の平均値（SD）はそれぞれ 54.14（32.319）ng/mL 及び 68.40（37.498）ng/mL であった。

（3）総 sBA

本試験のベースラインの総 sBA は高値でなかったため、本試験では総 sBA に顕著な変化は認められないと予想された。ベースライン時の総 sBA の平均値（SD）は、TAK-625 群で 2.348（1.2363）µmol/L（50 mg BID 群）～4.028（3.7494）µmol/L（20 mg QD 群）、プラセボ群で 2.011（1.6046）µmol/L であった。Day 7 の総 sBA のベースラインからの変化量の平均値の最大値は、プラセボ群での 2.571（2.3099）ng/mL [95% CI: 1.238, 3.905 ng/mL]であった。TAK-625 の全用量で、Day 7 の総 sBA の平均値にベースラインからの顕著な変化はなかった。

4）結論

・過体重及び肥満被験者における fBA 排泄量及び血清 7αC4 に対する TAK-625 の薬力学的効果に基づき、胆汁うっ滞性肝疾患患者への治療に対する TAK-625 の潜在的有用性が示唆された。

・TAK-625 投与により fBA 排泄量が用量依存的に増加した。fBA 排泄量は TAK-625 の作用機序と非常に密接に関連することから、薬力学の有用な指標となる。

（2）海外第 2 相　原発性高コレステロール血症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（NB4-02-06-014）

：添付資料番号 5.3.4.2-1（参考）

1）治験の目的

NB4-02-06-014 試験（以下、014 試験）の主目的は、原発性高コレステロール血症の青年患者（10～17 歳）を対象に、TAK-625 を 14 日間 QD 投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。副目的は、（a）TAK-625 の薬物動態プロファイルを評価すること、（b）総 sBA をバイオマーカーとして用いて、TAK-625 の薬力学特性を評価すること、（c）脂質プロファイルに対する TAK-625 の有効性を評価すること、及び（d）sBA と LDL コレステロールとの関係を評価することであった。

2）治験デザイン

本試験は、原発性高コレステロール血症を有する青年患者（50 例：TAK-625 40 例、プラセボ 10 例）を対象に TAK-625 を用量漸増反復経口投与する単一施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、逐次パネル試験であった。5 つの逐次投与パネルがあり、プラセボ又は TAK-625 0.1、0.3、1.0、2.5 若しくは 5.0 mg を毎朝朝食前に 14 日間経口投与した。各投与群で、8 例に TAK-625 を投与し、2 例にプラセボを投与した。

血漿中薬物動態評価用検体は、Day 8 の投与後 4 時間まで採取した。

3）試験成績

① 血漿中薬物動態

Day 8 の薬物動態パラメータ（AUC_4 及び C_{max}）に基づくと、TAK-625 の全身曝露量は低かった。Day 8 で投与後 4 時間までに測定した血漿中 TAK-625 濃度は、0.3 及び 5.0 mg 群での投与後 2 時間以外のほぼすべての評価時点で LLOQ（0.25 ng/mL）未満であった。

② sBA

TAK-625 投与後の食後 sBA 又は AUC_4 に用量反応性は認められなかった。プラセボ群と比較して、TAK-625 群の sBA の平均値及び AUC_4 に明確な低下傾向は認められなかった。Day 8 の治験薬投与前のベースライン時の sBA の平均値は、プラセボを含む他の投与群（範囲：7.14～7.90 µmol/L）に比べて 0.3 mg 群ではわずかに低く（6.31 µmol/L）、2.5 mg 群ではわずかに高かった（9.17 µmol/L）。食後 1 時間の sBA の平均値は、プラセボ群及び TAK-625 群のいずれでもベースラインと比較して概ね高かった（範囲：6.94～9.57 µmol/L）。例外として、

2.5 mg 群でのみベースラインから低下した（ベースライン時が 9.17 µmol/L に対して食後 1 時間では 8.06 µmol/L）。

4）結論

・TAK-625 の全身曝露量は低く、吸収はごくわずかであった。
・本試験では、TAK-625 は食後の sBA 上昇を抑制しなかった。

（3）海外第 2 相　原発性胆汁性胆管炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-201）

：添付資料番号 5.3.5.4-1（参考）

1）治験の目的

LUM001-201 試験（以下、201 試験）の主目的は、TAK-625 とウルソデオキシコール酸（UDCA）を併用投与したときの原発性胆汁性胆管炎（PBC）に伴うそう痒の軽減効果について、UDCA 単独投与と比較して評価することであった。本試験の副目的は、（a）PBC における ALP 及び肝酵素に対する TAK-625 と UDCA を併用投与したときの効果を UDCA 単独投与と比較して評価すること、並びに（b）UDCA 併用下での TAK-625 の安全性及び忍容性を評価することであった。

2）治験デザイン

本試験は、PBC の成人患者を対象とした第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同の proof of concept 及び安全性試験であった。TAK-625 を QD で、UDCA と 13 週間併用投与し、PBC におけるそう痒、ALP 及び肝酵素、並びにその他の生化学的マーカーに対する効果を UDCA とプラセボを投与したときと比較検討した。2 つのコホートで適格な被験者を TAK-625 群又はプラセボ群に 2:1 の割合で無作為に割り付けた（計 66 例：TAK-625 42 例、プラセボ 24 例）。無作為化は、スクリーニング時の ALP 値（ALP が基準値上限の 2 倍以上）によって層別化した。

・コホート A：TAK-625 10 mg+UDCA、又はプラセボ+UDCA を QD で経口投与
・コホート B：TAK-625 5 又は 20 mg+UDCA、又はプラセボ+UDCA を QD で経口投与

コホート A への登録をもって本試験を開始した。コホート B の 20 mg の用量は、コホート A に最初に登録した 18 例に対して盲検下で実施した忍容性評価の結果に基づいて選択した。UDCA の経口投与は、試験期間を通してすべての被験者で試験開始前のレジメンどおりとし、試験期間中に変更は認められなかった。また、試験前に投与が許容されていた薬剤のレジメン変更も認められなかった。

血漿中薬物動態評価用検体は、TAK-625 はベースライン時、Week 4 及び Week 13/ET、UDCA はベースライン時、Week 4、Week 8 及び Week 13/ET に採取した。

3）試験成績

経口投与後、TAK-625 の吸収はごくわずかであり、血漿中 TAK-625 濃度はほとんどが LLOQ 未満であった。

ベースライン時の血清中 UDCA 濃度の平均値は、TAK-625 群全体で 4.395 µmol/L、プラセボ群で 5.827 µmol/L であった。試験終了時の血清中 UDCA 濃度のベースラインからの変化量の平均値は、TAK-625 群全体では-0.319 µmol/L、プラセボ群では-1.816 µmol/L であった。本試験のすべての評価時点を通じて、TAK-625 10 mg 群と 20 mg 群のベースラインからの血清中 UDCA 濃度の変化量の平均値に明確な差は認められなかった。

4）結論

・血漿中 TAK-625 濃度は、ほとんどの評価時点で LLOQ 未満であった。
・プラセボと UDCA を投与した被験者と比較して TAK-625 と UDCA を併用投与した被験者の血清中 UDCA 濃度に顕著な変化は認められなかった。

（4）海外第 2 相　原発性硬化性胆管炎患者を対象とした非盲検非対照試験（LUM001-401）：添付資料番号 5.3.5.4-2（参考）

1）治験の目的

LUM001-401 試験（以下、401 試験）の主目的は、原発性 PSC の患者を対象に、14 週間の TAK-625 投与の安全性及び忍容性を評価することであった。副目的は、14 週間 TAK-625 を投与したときの以下の指標のベースラインからの変化量を評価することであった：sBA、胆汁うっ滞及び肝機能に関連する血清 ALP 及びその他の生化学的マーカー、そう痒、PSC に関連するその他の生化学的マーカー、fBA、糞便中微生物検査並びに quality of life。

2）治験デザイン

本試験は、PSC の成人患者 27 例を対象とした非盲検、単一コホート、多施設共同、安全性及び忍容性試験であった。本試験では、TAK-625 を 14 週間（6 週間の用量漸増期及び 8 週間の維持投与期）連日投与したときの効果を検討した。10 mg/day までの用量で TAK-625 を毎朝朝食の 30 分以上前に経口投与した。

血漿中薬物動態評価用検体は、ベースライン時、Week 6 及び Week 14/ET に採取した。

3）試験成績

① 血漿中薬物動態

血漿中 TAK-625 濃度はほとんどが LLOQ 未満であった。血漿中 TAK-625 濃度の平均値は、Week 14 で 0.0564 ng/mL、試験終了時で 0.0664 ng/mL であった。

② 総 sBA

ベースラインから Week 14/ET までの空腹時 sBA の変化量の平均値（SE）は-14.841（6.0373）µmol/L であった。ベースラインからの変化量は、Week 6 で-22.437（6.2025）µmol/L [95% CI: -35.186, -9.688]、Week 14 で-14.822（6.7881） µmol/L [95% CI: -28.864, -0.779]であった。

4）結論

・PSC 患者では、TAK-625 の吸収はごくわずかであった。

・試験終了時に空腹時 sBA の低下が認められた。

2.7.2.2.2.4 臨床薬物相互作用試験

臨床 DDI 試験の要約を表 2.7.2.2-11 に示す。

表 2.7.2.2-11　臨床 DDI 試験の要約

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
NB4-01-06-019 シンバスタチン、ロバスタチンとの DDI 試験 参考資料 〔5.3.3.4-1〕	米国	第 1 相、非盲検、無作為化、反復投与、2 群 4 期のクロスオーバーデザイン	投与 A：シンバスタチン 20 mg 投与 B：TAK-625 5 mg+シンバスタチン 20 mg 投与 C：ロバスタチン 20 mg 投与 D:TAK-625 5 mg+ロバスタチン 20 mg 2 つの投与順（ABCD 又は CDAB）のいずれかに無作為に割り付けられ、4 つの投与法は各 5 日間経口投与 錠剤	健康成人	全被験者で 4 つの投与法を実施：24 例	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月 1 施設
NB4-02-06-020 アトルバスタチンとの DDI 試験 参考資料 〔5.3.3.4-2〕	米国	第 1 相、非盲検、無作為化、反復投与、2 群 4 期のクロスオーバーデザイン	投与 A：アトルバスタチン 20 mg（朝投与） 投与 B：TAK-625 5 mg+アトルバスタチン 20 mg（朝投与） 投与 C：アトルバスタチン 20 mg（晩投与） 投与 D：TAK-625 5 mg（朝投与）+アトルバスタチン 20 mg（晩投与） 2 つの投与順（ABCD 又は CDAB）のいずれかに無作為に割り付けられ、4 つの投与法は各 5 日間経口投与 錠剤	健康成人	全被験者で 4 つの投与法を実施：24 例	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月 1 施設

DDI：薬物相互作用

（1）海外第 1 相　シンバスタチン、ロバスタチンとの薬物相互作用試験（NB4-01-06-019）

：添付資料番号 5.3.3.4-1（参考）

1）治験の目的

NB4-01-06-019 試験（以下、019 試験）の目的は、TAK-625 とシンバスタチン及びロバスタチンを併用投与したときの定常状態における薬物動態学的薬物相互作用を評価することであった。

2）治験デザイン

本試験は、健康成人 24 例を対象とした、単一施設、非盲検、無作為化、反復投与、2 群 4 期のクロスオーバーデザイン試験であった。

投与期間は 28 日間であり、被験者は 2 つの投与順（ABCD 又は CDAB）のいずれかに無作為に割り付けられ、4 投与期（I～IV）に以下の 4 つの投与法をすべて受けた。

投与 A：シンバスタチン 20 mg（単独、夕食時）を QD、5 日間
投与 B：TAK-625 5 mg（朝食直前）+シンバスタチン 20 mg（夕食時）を QD、5 日間
投与 C：ロバスタチン 20 mg（単独、夕食時）を QD、5 日間
投与 D：TAK-625 5 mg（朝食直前）+ロバスタチン 20 mg（夕食時）を QD、5 日間

TAK-625 は朝（午前 8 時頃）に投与し、シンバスタチン及びロバスタチン（以下、スタチン）は晩（午後 7 時頃）に投与した。投与期 II 及び III の間に 7 日間の休薬期を設定した。

血漿中薬物動態検体は、スタチン単独投与の場合は Day 4 の投与前及び投与後 24 時間まで、スタチン+TAK-625 投与の場合は Day 5 の投与前及び投与後 24 時間まで採取した。

3）試験成績

TAK-625 がシンバスタチン及びロバスタチンの薬物動態に及ぼす影響を評価するために実施したシンバスタチン及びその活性代謝物である β-ヒドロキシシンバスタチン並びにロバスタチン及びその活性代謝物である β-ヒドロキシロバスタチンに対する分散分析の結果を表 2.7.2.2-12 に示した。

TAK-625 とシンバスタチンを併用投与したとき、シンバスタチンの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。活性を有さない親化合物（シンバスタチンの不活性ラクトン体）の AUC_{24} 及び C_{max} にわずかな減少（それぞれ 17%及び 10%の減少）が認められた。β-ヒドロキシシンバスタチンでは、t_{max} に若干の遅延（中央値で 2 時間の遅延）が認められたが、AUC_{24} 及び C_{max} に影響は認められなかった。シンバスタチン単独投与時に対する TAK-625 併用時のシンバスタチンの AUC_{24} 及び C_{max} の LS 幾何平均値の比（90% CI）は、それぞれ 0.83（0.75, 0.91）及び 0.90（0.77, 1.05）であった。シンバスタチン単独投与時に対する TAK-625 併用時の β-ヒドロキシシンバスタチンの AUC_{24} 及び C_{max} の LS 幾何平均値の比（90% CI）は、それぞれ 0.96（0.83, 1.11）及び 0.95（0.85, 1.07）であった。

TAK-625 とロバスタチンを併用投与したとき、ロバスタチンの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。活性を有さない親化合物（ロバスタチンの不活性ラクトン体）の AUC_{24} 及び C_{max} に変化は認められなかった。β-ヒドロキシロバスタチンの AUC_{24} にわずかな増加（11%）が認められたが、統計学的に有意な差及び臨床的に意味のある差ではなく、C_{max} にも影響はみられなかった。ロバスタチン単独投与時に対する TAK-625 併用時のロバス

タチンの AUC_{24} 及び C_{max} の LS 幾何平均値の比（90% CI）は、それぞれ 0.97（0.88, 1.08）及び 0.93（0.78, 1.10）であった。ロバスタチン単独投与時に対する TAK-625 併用時の β-ヒドロキシロバスタチン AUC_{24} 及び C_{max} の LS 幾何平均値の比（90% CI）は、それぞれ 1.11（0.97, 1.26）及び 0.99（0.86, 1.15）であった。

表 2.7.2.2-12　シンバスタチン／ロバスタチン単独又は TAK-625 と併用投与したときのシンバスタチン、β-ヒドロキシシンバスタチン、ロバスタチン及び β-ヒドロキシロバスタチンの薬物動態パラメータの比較－019 試験（All Randomized Subjects）

		LS Mean				Comparison: Test/Reference	
		TAK-625 併用 Test		単独投与 Reference			
Analyte	Parameter	N	Mean	N	Mean	Ratio	90% CI
Simvastatin	AUC_{24} (ng·hr/mL)	24	18.55	24	22.49	0.83	0.75, 0.91
	C_{max} (ng/mL)	24	6.55	24	7.28	0.90	0.77, 1.05
β-hydroxysimvastatin	AUC_{24} (ng·hr/mL)	19	11.18[1]	23	11.66[2]	0.96	0.83, 1.11
	C_{max} (ng/mL)	24	1.08	24	1.14	0.95	0.85, 1.07
Lovastatin	AUC_{24} (ng·hr/mL)	24	21.10	24	21.69	0.97	0.88, 1.08
	C_{max} (ng/mL)	24	4.20	24	4.54	0.93	0.78, 1.10
β-hydroxylovastatin	AUC_{24} (ng·hr/mL)	24	25.85	24	23.40	1.11	0.97, 1.26
	C_{max} (ng/mL)	24	2.95	24	2.97	0.99	0.86, 1.15

AUC：血中濃度－時間曲線下面積、AUC_{24}：投与後 0 から 24 時間までの血中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血中濃度、LS：最小二乗、N：all randomized subjects の被験者数、n：評価被験者数
Test：TAK-625 とシンバスタチン又はロバスタチンを併用投与、Reference：シンバスタチン又はロバスタチンを単独投与
[1] n=19、[2] n=23
019 試験 総括報告書（5.3.3.4-1）Table 4 及び Table 6 から引用

シンバスタチン及びロバスタチンと TAK-625 を併用投与したとき、循環血中に吸収された TAK-625 の量はごくわずかであり、血漿中 TAK-625 濃度はほとんどが LLOQ 未満であった。

4）結論

- TAK-625 とシンバスタチンを併用投与したとき（それぞれ朝又は晩の投与）、TAK-625 はシンバスタチン又はその活性代謝物の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
- TAK-625 とロバスタチンを併用投与したとき（それぞれ朝又は晩の投与）、TAK-625 はロバスタチン又はその活性代謝物の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
- TAK-625 をシンバスタチン及びロバスタチンと併用投与したとき、血漿中 TAK-625 濃度はほとんどが LLOQ 未満であった。

（2）海外第 1 相　アトルバスタチンとの薬物相互作用試験（NB4-02-06-020）

：添付資料番号 5.3.3.4-2（参考）

1）治験の目的

NB4-02-06-020 試験（以下、020 試験）の主目的は、アトルバスタチンの朝又は晩反復投与と TAK-625 の朝反復投与を併用したときの定常状態での薬物動態学的薬物相互作用を評価することであった。

2）治験デザイン

本試験は、健康成人 24 例を対象とした単一施設、非盲検、無作為化、反復投与、2 群 4 期のクロスオーバーデザイン試験であった。

投与期間は 28 日間であり、被験者は 2 つの投与順（ABCD 又は CDAB）のいずれかに無作為に割り付けられ、4 投与期（I～IV）に以下の 4 つの投与法をすべて受けた。

投与 A：アトルバスタチン 20 mg（単独）を QD 朝（朝食前）、5 日間

投与 B：TAK-625 5 mg QD 朝（朝食前）+アトルバスタチン 20 mg を QD 朝（朝食前）、5 日間

投与 C：アトルバスタチン 20 mg（単独）を QD 晩（夕食前）、5 日間

投与 D：TAK-625 5 mg QD 朝（朝食前）+アトルバスタチン 20 mg を QD 晩（夕食前）、5 日間

投与期 II と投与期 III との間に 7 日間の休薬期間を設けた。

血漿中薬物動態検体は、アトルバスタチン単独投与（晩投与）の場合は Day 4 の投与前及び投与後 24 時間まで、アトルバスタチン単独投与（朝投与）及び TAK-625+アトルバスタチン投与の場合は Day 5 の投与前及び投与後 24 時間まで採取した。

3）試験成績

TAK-625 がアトルバスタチンの薬物動態に及ぼす影響を評価するために実施したアトルバスタチン、その活性代謝物である o-ヒドロキシアトルバスタチン及び p-ヒドロキシアトルバスタチンに対する分散分析の結果を表 2.7.2.2-13 及び表 2.7.2.2-14 に示した。

TAK-625（朝投与）とアトルバスタチン（朝投与）の併用投与では、定常状態のアトルバスタチン及び o-ヒドロキシアトルバスタチンの AUC_{24} はわずかに減少（それぞれ 17%及び 10%の減少）した。TAK-625 とアトルバスタチン（朝投与）の併用投与で、アトルバスタチンの C_{max} への影響は認められなかったが、o-ヒドロキシアトルバスタチンの C_{max} はわずかに低下（12%）した。アトルバスタチン及び o-ヒドロキシアトルバスタチンの t_{max} の中央値は、アトルバスタチン（朝投与）の TAK-625 併用下と非併用下で同程度であった。p-ヒドロキシアトルバスタチンは、多くの血漿中濃度プロファイルにばらつき又は LLOQ 未満がみられたため明確な結論は得られなかったが、解析結果に基づくと、p-ヒドロキシアトルバスタチンでの変化は o-ヒドロキシアトルバスタチンの変化と概ね同程度であることが示唆された。

TAK-625（朝投与）とアトルバスタチン（晩投与）の併用投与では、定常状態のアトルバスタチン AUC_{24} はわずかに減少（14%）し、o-ヒドロキシアトルバスタチンの AUC_{24} はわずかに増加（8%）した。TAK-625 とアトルバスタチン（晩投与）の併用投与で、アトルバスタチンの C_{max} もわずかに低下（14%）したが、o-ヒドロキシアトルバスタチンの C_{max} に変化は認められなかった。

アトルバスタチン及び o-ヒドロキシアトルバスタチンの t_{max} の中央値は、アトルバスタチン（晩投与）の TAK-625 併用下と非併用下で同程度であった。p-ヒドロキシアトルバスタチンについては、多くの血漿中濃度プロファイルにばらつき又は LLOQ 未満がみられたため、アトルバスタチンの晩投与でも結論は得られなかったが、解析結果に基づくと、p-ヒドロキシアトルバスタチンの C_{max} 及び AUC_{24} は TAK-625 の併用投与によりやや増加することが示唆された。

アトルバスタチン又はその活性代謝物の薬物動態に認められたこれらのわずかな変化は、いずれも臨床的に意味があるとは考えられず、臨床的有効性に影響を及ぼさないと考えられる。アトルバスタチンと併用投与したとき（朝又は晩投与）、TAK-625 の循環血中への吸収は認められない（血漿中 TAK-625 濃度が評価された 20 例のうち 18 例）又はごくわずか（2 例）であり、本試験での血漿中 TAK-625 濃度はほとんどが LLOQ 未満であった。

表 2.7.2.2-13 アトルバスタチン（朝投与）単独又は TAK-625 と併用投与したときのアトルバスタチン、o-ヒドロキシアトルバスタチン及び p-ヒドロキシアトルバスタチンの薬物動態パラメータの比較－020 試験（All Randomized Subjects）

		LS Mean [a]					
		TAK-625 併用 Test [c]		単独投与 Reference [c]		Comparison: Test/Reference [b]	
Analyte	Parameter	N	Mean	N	Mean	Ratio	90% CI
Atorvastatin	AUC_{24} (hr*ng/mL)	19	42.36	23	51.27	0.83	0.77, 0.89
	C_{max} (ng/mL)	19	8.44	23	8.88	0.95	0.81, 1.12
o-hydroxyatorvastatin	AUC_{24} (hr*ng/mL)	19	43.17	23	48.25	0.90	0.81, 0.99
	C_{max} (ng/mL)	19	4.03	23	4.56	0.88	0.73, 1.07
p-hydroxyatorvastatin	AUC_{24} (hr*ng/mL)	13	5.89	17	6.60	0.89	0.69, 1.16
	C_{max} (ng/mL)	13	0.45	17	0.51	0.88	0.76, 1.02

AUC：血中濃度－時間曲線下面積、AUC_{24}：投与後 0 から 24 時間までの血中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血中濃度、LS：最小二乗、N：被験者数、QD：1 日 1 回
被験者及び治療効果から構成される分散分析モデルに基づき推定された薬物動態パラメータの結果
[a] 分散分析は対数変換したデータを用いて実施した。LS 平均値については逆対数変換した値を示す
[b] 分散分析モデルに基づく Test と Reference の LS 平均値の比及び 90% CI 並びに p 値
[c] Test：TAK-625 5 mg QD（朝投与）とアトルバスタチン 20 mg QD（朝投与）を併用投与、Reference：アトルバスタチン 20 mg QD（朝投与）を単独投与
020 試験 総括報告書（5.3.3.4-2）Table 6 から引用

表 2.7.2.2-14 アトルバスタチン（晩投与）単独又は TAK-625 と併用投与したときのアトルバスタチン、o-ヒドロキシアトルバスタチン及び p-ヒドロキシアトルバスタチンの薬物動態パラメータの比較－020 試験（All Randomized Subjects）

		LS Mean [a]					
		TAK-625 併用 Test [c]		単独投与 Reference [c]		Comparison: Test/Reference [b]	
Analyte	Parameter	N	Mean	N	Mean	Ratio	90% CI
Atorvastatin	AUC_{24} (hr*ng/mL)	20	39.20	21	45.42	0.86	0.66, 1.13
	C_{max} (ng/mL)	20	6.66	21	7.70	0.86	0.61, 1.23
o-hydroxyatorvastatin	AUC_{24} (hr*ng/mL)	20	38.84	21	36.14	1.08	0.98, 1.19
	C_{max} (ng/mL)	20	3.03	21	2.98	1.02	0.82, 1.27
p-hydroxyatorvastatin	AUC_{24} (hr*ng/mL)	16	5.54	14	3.13	1.77	1.22, 2.57
	C_{max} (ng/mL)	16	0.52	14	0.46	1.13	0.90, 1.42

AUC：血中濃度－時間曲線下面積、AUC_{24}：投与後 0 から 24 時間までの血中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血中濃度、LS：最小二乗、N：被験者数：、QD：1 日 1 回
被験者及び治療効果から構成される分散分析モデルに基づき推定された薬物動態パラメータの結果
[a] 分散分析は対数変換したデータを用いて実施した。LS 平均値については逆対数変換した値を示す
[b] 分散分析モデルに基づく Test と Reference の LS 平均値の比及び 90% CI 並びに p 値
[c] Test：TAK-625 5 mg QD（朝投与）とアトルバスタチン 20 mg QD（晩投与）を併用投与、Reference：アトルバスタチン 20 mg QD（晩投与）を単独投与
020 試験 治験総括報告書（5.3.3.4-2）Table 7 から引用

4）結論

- TAK-625 とアトルバスタチンを併用投与（両薬剤とも朝投与）、又は 12 時間の間隔をあけて投与（TAK-625 は朝投与、アトルバスタチンは晩投与）したとき、TAK-625 はアトルバスタチン又はその活性代謝物の C_{max} 及び AUC_{24} に臨床的に意味のある影響を与えなかった。
- TAK-625 をアトルバスタチンと併用投与したとき、血漿中 TAK-625 濃度はほとんどが LLOQ 未満であった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

TAK-625 の構造は全身曝露を最小限に抑えるようにデザインされた。TAK-625 の吸収はごくわずかであり、臨床試験において TAK-625 を長期間経口投与したときの血漿中 TAK-625 濃度は、ほとんどが LLOQ 未満であることが確認されている。患者を対象とした臨床試験では、血漿中 TAK-625 濃度は、C_{max} が予測される時点付近でのみ評価しており、母集団薬物動態解析は実施不可能であった。TAK-625 は経口投与後、少数の微量代謝物とともに、ほとんどが未変化体として糞便中に排泄される。TAK-625 は胆汁酸の再吸収を阻害することを作用機序とし、総 fBA 排泄量を増加し、食後の総 sBA 上昇を抑制する。

2.7.2.3.1 TAK-625 の薬物動態

健康成人、胆汁うっ滞性肝疾患の成人及び小児患者のいずれにおいても、TAK-625 の吸収はごくわずかであり、異なる集団間で吸収に差は認められなかった。TAK-625 は消化管内でほとんど代謝されなかった。

2.7.2.3.1.1 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 濃度は、吸収がごくわずかであることを示している。20 mg 以下の用量での反復投与において、血漿中 TAK-625 濃度はほとんどが LLOQ 未満であった（LLOQ：0.25 ng/mL）。

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。[^{14}C]TAK-625 の経口投与後の循環血中の放射能濃度は LLOQ 未満であったことからも、循環血への吸収がごくわずかであることが裏付けられた［004 試験〔2.7.2.2.2.1（3）〕］。投与した TAK-625 のほとんどが吸収されず糞便中に排泄される。

ラット及びイヌを用いた単回及び反復投与試験では、静脈内投与での薬物動態データが得られている成熟動物で評価したすべての用量で、TAK-625 の経口バイオアベイラビリティは 1%未満であった。また、ラット及びイヌに[^{3}H]TAK-625 を単回経口投与後の血漿中放射能濃度は極めて低く、TAK-625 及び／又は代謝物の全身曝露量は低いことが示された。ラットを用いて門脈内の薬物濃度を検討したところ、TAK-625 の全身バイオアベイラビリティがごくわずかであることは、肝初回通過効果（代謝）に起因するものではなく、主に吸収がごくわずかであることに起因するものであることが示された。

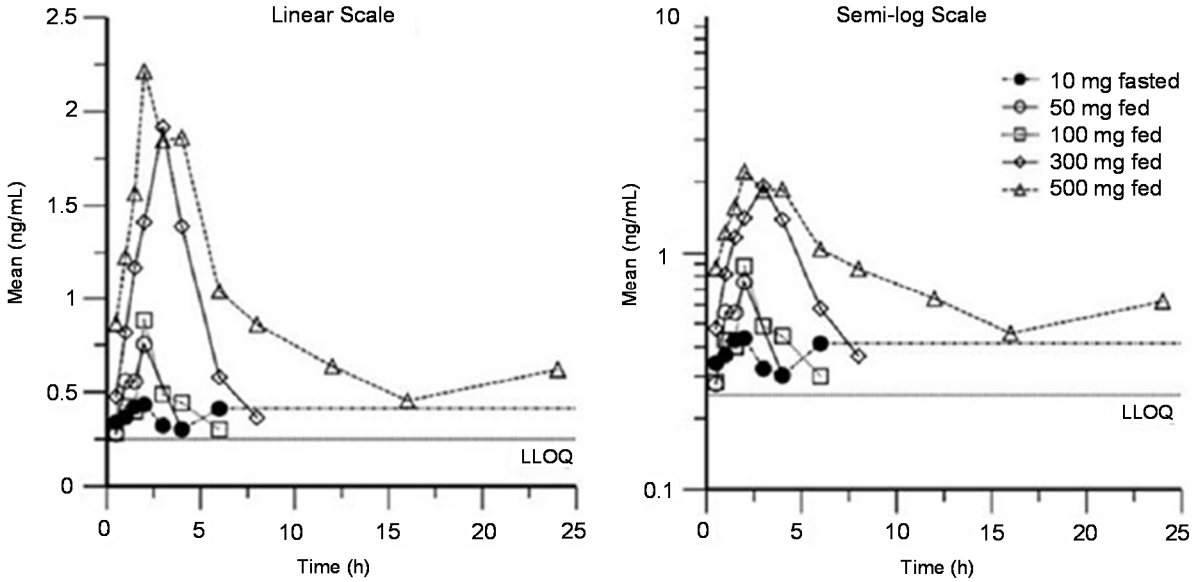
Caco-2 細胞を用いた in vitro 透過性試験の結果から、TAK-625 は極めて透過性の低い化合物であることが示され、見かけの透過係数（P_{app}）値は非透過性マーカーである fluorescein isothiocyanate（FITC）-デキストランと同程度であった（2.6.4.3.1.1）。

ヒトでの絶対的バイオアベイラビリティを推定するため、マスバランス試験［004 試験〔2.7.2.2.2.1（3）〕］で、21～40 歳の健康成人男性に対し 5 mg（100 uCi）の[^{14}C]TAK-625 を経口投与した。その結果、投与放射量の 0.066%が尿中に排泄され、投与後 216 時間での全排泄物での放射能の総回収率は 72.532%であった。尿（投与後 168 時間まで採取）、血漿（投与後 72 時間まで採取）及び全血（投与後 4 時間まで採取）での放射能回収率の合計は、投与総放射能の 1%未満であった。尿中回収率が TAK-625 の吸収を表すと仮定すると、TAK-625 の推定消化管吸収率（Fa）値は 100×（0.066/72.532）=0.09%と算出される。

成人、青年及び小児に対して TAK-625 を長期経口投与したときの血漿中 TAK-625 濃度からも 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 QD 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 LLOQ 未満であった（LLOQ：0.25 ng/mL）［003 試験〔2.7.2.2.2.1（2）〕］。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。

健康成人を対象とした用量漸増単回投与試験である 002 試験〔2.7.2.2.2.1（1）〕で、1～500 mg の用量で TAK-625 を単回経口投与したところ、50 mg 未満の用量では血漿中 TAK-625 濃度はほとんどの評価時点で LLOQ 未満であった。10 mg 空腹時投与群及び 50～500 mg 食後投与群の血漿中濃度の平均値－時間プロファイルを図 2.7.2.3-1 に示す。100 mg 以上の用量でのみ、信頼性の高い薬物動態パラメータを推定することができた。500 mg 群では、C_{max} の平均値は 2.401 ng/mL、AUC_{24} の平均値は 14.191 ng·hr/mL であった。20 mg から 500 mg までの TAK-625 群で、AUC_{24} の平均値及び C_{max} の平均値に用量依存性が認められた（ただし、用量比例性は認められなかった）。

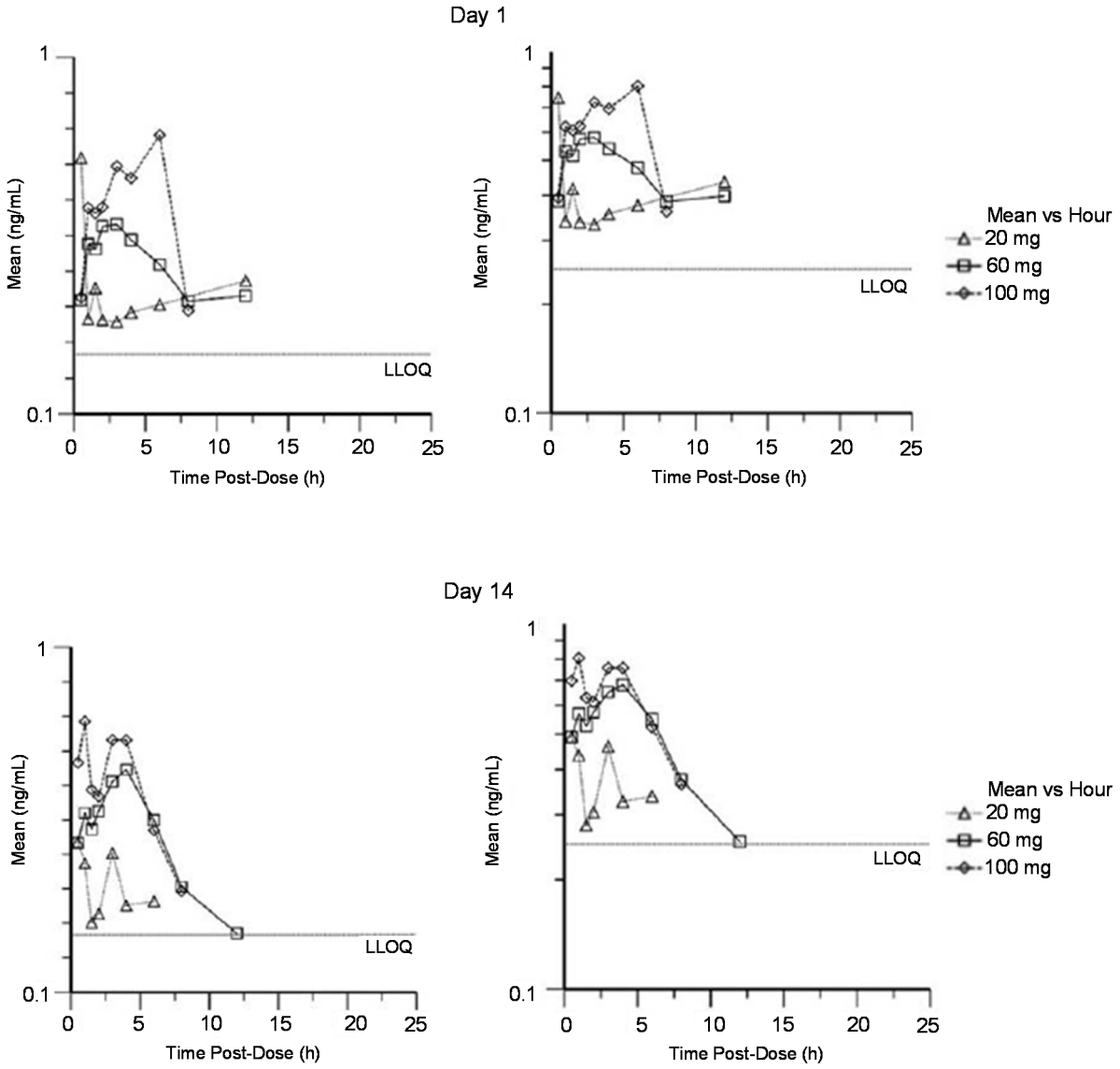
TAK-625 30、45 及び 100 mg 液剤を空腹時に単回経口投与したときの血漿中 AUC_{last} 及び C_{max} の幾何平均値は用量比例的に増加し、30 mg から 100 mg の用量の増加が 3.3 倍であることに対して、それぞれ 4.6 倍及び 2.4 倍に増加した。t_{max} の中央値は 3 つの用量で同程度であり、0.5～0.75 時間の範囲であった。$t_{1/2z}$ の幾何平均値は 3 つの用量で同程度であり、1.436～1.974 時間の範囲であった。統計解析の結果、回帰直線の傾きの 90% CI に 1 が含まれることから、TAK-625 の AUC_{last} 及び C_{max} は 30～100 mg の用量範囲で用量比例性を示すと考えられた。



LLOQ：定量下限
002 試験 総括報告書（5.3.3.1-1）Appendix 3.6.1 から引用

図 2.7.2.3-1　健康成人に TAK-625 を単回投与したときの血漿中濃度の平均値－時間プロファイル－002 試験

003 試験〔2.7.2.2.2.1（2）〕で 0.5～100 mg を 28 日間 QD 反復投与したとき（朝食直前、又は 5 mg 群では晩に投与）、Day 1 及び Day 14 の薬物動態プロファイルは、用量漸増単回投与試験［002 試験〔2.7.2.2.2.1（1）〕］で認められたものと概ね同様であった。20、60 及び 100 mg の用量で投与したときの Day 1 及び 14 における TAK-625 の血漿中濃度の平均値－時間プロファイルを図 2.7.2.3-2 に示す。20 mg 未満の用量では、ほとんどの被験者で TAK-625 濃度は LLOQ 未満であった。すべてのトラフ検体で、TAK-625 濃度は LLOQ 未満であった。60 及び 100 mg の用量でのみ、血漿中薬物動態プロファイルを評価することができた。
TAK-625 100 mg を 14 日間 QD 投与したとき、C_{max} の平均値は 1.146 ng/mL、AUC_{24} の平均値は 4.614 ng·hr/mL であり、14 日間の投与で蓄積は認められなかった。



LLOQ：定量下限
003 試験 総括報告書（5.3.3.1-3）Appendix 3.6.1 から引用

図 2.7.2.3-2　健康成人に TAK-625 を QD 反復投与したときの血漿中濃度の平均値－時間プロファイル－003 試験

健康成人に TAK-625 を単回又は反復投与したとき、ほとんどの投与レジメンで投与後 2～3 時間で C_{max} に到達したが（2.7.2.2.2.1）、$t_{1/2z}$ は 1～7 時間であり、ばらつきがみられた。

胆汁うっ滞性肝疾患患者を対象とした試験では、服薬遵守を評価する方法として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。

疾患の影響は 2.7.2.3.1.5（1）で詳細に考察する。

年齢の影響は 2.7.2.3.1.5（2）で詳細に考察する。

2.7.2.3.1.2 血漿タンパク結合

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。

2.7.2.3.1.3 分布及び代謝

004 試験〔2.7.2.2.2.1（3）〕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。

すべての臨床試験は経口投与で行われた。一部の治験総括報告書では、分布容積の推定値を示したが、TAK-625 の吸収がごくわずかであることを考慮すると、それらの推定値は正確ではない可能性が高い。

2.7.2.3.1.4 排泄

主な排泄経路は糞便中排泄である。[^{14}C]TAK-625 5 mg を経口投与したときに、投与放射能の約 72%が糞便中で検出されたことに対して、尿中での検出は 1%未満であった［004 試験〔2.7.2.2.2.1（3）〕］。

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。循環血中の放射能濃度はすべての測定時点で LLOQ 未満であったことから、TAK-625 の全身曝露量は極めて低いと考えられる。したがって、TAK-625 はほとんど吸収されず、体内に残留する可能性はほとんどないと考えられる。排泄物（糞便）の採取時点の記録に基づくと、一部の被験者で次に糞便が採取できた時点までの間隔が長かったことから、記録されていない間に一部の排泄物が採取されなかったという可能性が示唆されている。

一部の臨床試験の治験実施計画書で、TAK-625 の尿中薬物濃度の評価を計画したが、経口投与後の TAK-625 の消化管での吸収はごくわずかであり、血漿中濃度が極めて低いことが確認された時点で、尿中薬物濃度の評価は有益ではないと考え、評価を中止した。マスバランス試験で尿中放射能濃度を測定したところ［004 試験〔2.7.2.2.2.1（3）〕］、TAK-625 の尿中クリアランスは極めて低いことが示された（尿中排泄は投与放射量の 0.066%）。

2.7.2.3.1.5 内因性要因の影響

（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（201 試験、401 試験など）、青年期高コレステロール血症患者（014 試験）、小児胆汁うっ滞性肝疾患患者（301、302、303、304、305、501、502 及び 503 試験）及び乳児胆汁うっ滞性肝疾患患者（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（3001 及び 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。

成人胆汁うっ滞性肝疾患患者を対象とした試験［201 試験〔2.7.2.2.2.3（3）〕及び 401 試験〔2.7.2.2.2.3（4）〕］で、血漿中 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その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 10～20 mg の用量で TAK-625 を QD 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（201 試験 総括報告書（5.3.5.4-1）Table 14.3.7）。

014 試験〔2.7.2.2.2.3（2）〕では、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 40 例（10～11 歳の小児 5 例及び 12～17 歳の青年 35 例）に対して、TAK-625 を最高 5 mg/day までの用量で 14 日間投与した。本試験の被験者の平均体重は 60 kg であり、TAK-625 の用量 5 mg/day は 83 μg/kg/day にほぼ相当した。014 試験で得られたほとんどの検体で、血漿中 TAK-625 濃度は LLOQ（0.25 ng/mL）未満であり、TAK-625 0.3 mg（1 例）又は 5 mg（2 例）を投与した 3 例から採取された各 1 検体でのみ、TAK-625 が検出された。ほとんどの被験者でのすべての評価時点の血漿中 TAK-625 濃度が LLOQ（0.25 ng/mL）未満であったため、ほとんどの被験者での Day 8 の AUC_4 及び C_{max} は 0 であった。TAK-625 の AUC_4 の平均値の範囲は 0～0.210 ng·hr/mL、C_{max} の平均値の範囲は 0～0.24 ng/mL であった。

ALGS 及び PFIC の小児患者を対象とした試験で得られた血漿中薬物濃度データから、これらの患者集団でも TAK-625 の吸収がごくわずかであることが示されている。301 試験〔2.7.2.2.2.2（1）〕では、Week 4 の投与後 2 時間並びに Week 2、8 及び 13 の投与後 4 時間に血漿中薬物動態評価用検体を採取した。投与後 4 時間では、ほとんどの被験者で TAK-625 濃度が LLOQ（0.25 ng/mL）未満であったが、健康成人での t_{max}（2.5～3 時間）と一致して、投与後 2 時間では定量可能であった検体数が増加した。定量可能であった検体における血漿中濃度の平均値（Visit 別及び実際の用量別）を表 2.7.2.3-1 に示す。

表 2.7.2.3-1　アラジール症候群の小児患者における血漿中 TAK-625 濃度－301 試験（All Subjects Assigned Treatment）

		TAK-625 Dose Administered (μg/kg/day)			
	Postdose Time Point	35	70	140	280
Week 2 [1]	Total samples/detectable conc.	23/1	NA	NA	NA
	TAK-625 conc.	0.360	NA	NA	NA
Week 4 [2]	Total samples/detectable conc.	NA	7/2	16/10	NA
	TAK-625 conc. (mean [SD])[3]	NA	0.56 (0.267)	1.51 (1.45)	NA
Week 8	Total samples/detectable conc.	NA	7/2	11/2	6/3
	TAK-625 conc. (mean [SD]) [3]	NA	0.37 (0.04)	0.90 (0.40)	2.076 (2.29)
Week 13	Total samples/detectable conc.	NA	7/2	10/2	6/4
	TAK-625 conc. (mean [SD])[3]	NA	0.35 (0.04)	1.00 (1.00)	1.53 (2.12)

conc.：濃度、NA：該当せず、SD：標準偏差

[1] 用量漸増スケジュールのため、70、140 及び 280 μg/kg/day 群の被験者はすべて 35 μg/kg/day の投与を受けていた。

[2] 用量漸増スケジュールのため、140 及び 280 μg/kg/day 群の被験者はすべて 140 μg/kg/day の投与を受けていた。

[3] 血漿中 TAK-625 濃度（ng/mL）。TAK-625 が定量可能であった検体での平均値及び標準偏差を算出した。

301 試験 総括報告書（5.3.5.1-2）Appendix 16.2.5.3 から引用

302 試験〔2.7.2.2.2.2（2）〕では、ベースライン時並びに Week 5 及び Week 13/ET の任意の時点で血漿中薬物動態評価用検体を採取した。TAK-625 280 μg/kg/day を投与した被験者 1

例で得られた 1 検体のみで、LLOQ（0.25 ng/mL）を超える TAK-625 濃度が得られた。この検体は Week 13/ET の投与後 6.75 時間に採取したものであり、濃度は 0.304 ng/mL であった。

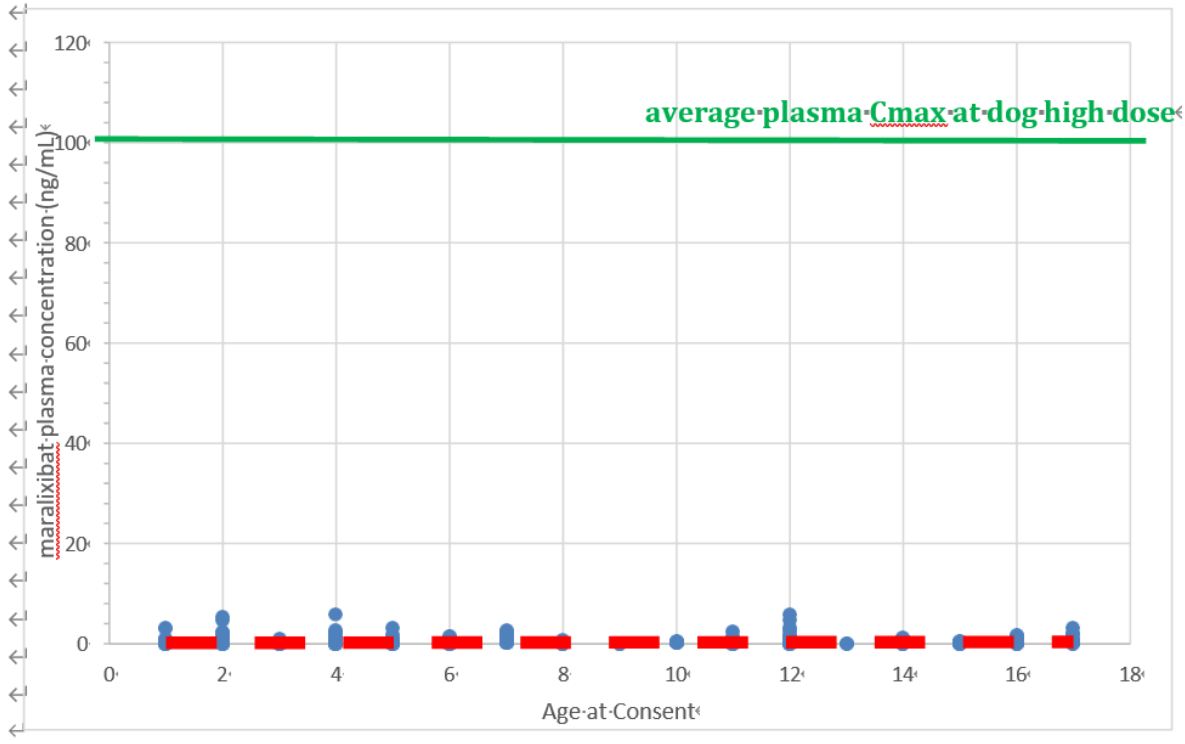
同様に、303、304、305、501、502、503 及び 801 試験（2.7.2.2.2.2）では、多くの血漿中 TAK-625 濃度が LLOQ 未満であった。また、日本人患者を対象とした 3001 及び 3002 試験でも、血漿中 TAK-625 濃度は低かった〔2.7.2.2.2.2（5）、（9）〕。

（2）年齢の影響

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。2.7.2.3.1.5（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] を含む）での血漿中 TAK-625 濃度も低かった〔2.7.2.2.2.2（5）、（9）〕。

801 試験〔2.7.2.2.2.2（11）〕において、12 ヵ月齢未満の乳児 ALGS 患者に TAK-625 400 µg/kg を QD 投与したところ、朝の TAK-625 投与前及び投与後 2.5 時間に血漿中 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 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を示された。

ALGS 患者を対象とした海外臨床試験（301、302、304 及び 305 試験）で評価された TAK-625 の血漿中濃度を同意取得時の年齢別に図 2.7.2.3-3 に示す。LLOQ 未満（最も多い結果）のデータは 0 とした。線形回帰の直線を赤色の破線で示す。なお、イヌを用いた 1 年間毒性試験で高用量を投与したときの血漿中 C_{max} の平均値を緑色の線で示す。被験者の年齢範囲全体で、血漿中 TAK-625 濃度に明らかな差は認められなかった。



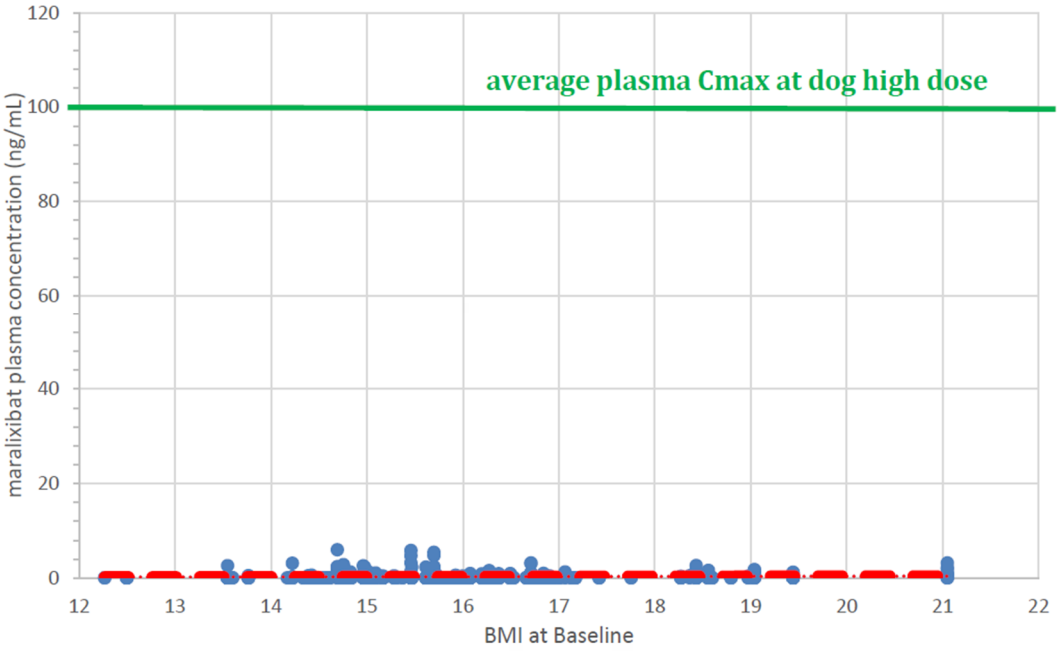
ALGS：アラジール症候群、C_{max}：最高血中濃度、TAK-625：maralixibat

図 2.7.2.3-3　ALGS 試験における血漿中 TAK-625 濃度（同意取得時の年齢別）

（3）体重の影響

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 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［101 試験〔2.7.2.2.2.3（1）〕］。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。

ALGS 患者を対象とした海外臨床試験（301、302、304 及び 305 試験）で評価された TAK-625 の血漿中濃度をベースライン時の体格指数（BMI）別に図 2.7.2.3-4 に示す。LLOQ 未満（最も多い結果）のデータは 0 とした。回帰直線を赤色の破線で示す。なお、イヌを用いた 1 年間毒性試験で高用量を投与したときの血漿中 C_{max} の平均値を緑色の線で示す。被験者の BMI 範囲全体で、血漿中 TAK-625 濃度に明らかな差は認められなかった。



ALGS：アラジール症候群、BMI：体格指数、C_{max}：最高血中濃度、TAK-625：maralixibat

図 2.7.2.3-4　ALGS 試験における血漿中 TAK-625 濃度
（ベースライン時の BMI 別）

（4）性別及び人種の影響

ALGS 患者を対象とした海外臨床試験（301、302、304 及び 305 試験）で評価された TAK-625 の血漿中濃度の平均値を男女別に表 2.7.2.3-2 に示す。LLOQ 未満（最も多い結果）のデータは 0 として要約した。なお、これらの平均値の標準偏差が大きかったのは、ほとんどの結果が 0 であったためであり、男女間で TAK-625 の血漿中濃度の平均値に顕著な差は認められなかった。

表 2.7.2.3-2　ALGS 試験における血漿中 TAK-625 濃度の平均値（男女別）

Sex	No. of Datapoints	Mean Plasma Drug Level (ng/mL, BLQ as zero)	Standard Deviation of Mean Plasma Drug Level (BLQ as zero)
Female	281	0.298	0.860
Male	397	0.225	0.511

ALGS：アラジール症候群、BLQ：定量下限未満

ALGS 患者を対象とした海外臨床試験（301、302 及び 305 試験）で評価された TAK-625 の血漿中濃度の平均値について、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を表 2.7.2.3-3 に示す。LLOQ 未満（最も多い結果）のデータは 0 として要約した。なお、これらの SD が大きかったのは、ほとんどの結果が 0 であったためであり、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。

表 2.7.2.3-3　ALGS 試験における血漿中 TAK-625 濃度の平均値（人種別）

Reported Race	No. of Datapoints	Mean Plasma Drug Level (ng/mL, BLQ as zero)	Standard Deviation of Mean Plasma Drug Level (BLQ as zero)
White	417	0.210	0.560
African American	58	0.579	1.153
Asian	20	0.06	0.27
Multiple	16	0.084	0.272

ALGS：アラジール症候群、BLQ：定量下限未満

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る。

2.7.2.3.1.6 外因性要因の影響

（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（2.7.1.2.1.1）。

胆汁うっ滞性肝疾患の小児患者を対象とした TAK-625 の海外における臨床試験及び日本人患者を対象とした 3001 及び 3002 試験では、治験実施計画書に従い、食事の約 30 分前に TAK-625 を投与しており、小児の胆汁うっ滞性肝疾患において、食事に関連した投与時点を変更した場合の TAK-625 の安全性及び有効性を直接比較したデータはない。

健康成人を対象に実施された TAK-625 の第 1 相試験 2 試験（102 試験及び 002 試験）で、クロスオーバー試験デザインにより、空腹時及び高脂肪食摂取後に TAK-625 を投与し、食事の影響を検討した。これらの投与群で、空腹時投与と比較して、高脂肪食摂取の直前又は直後に投与したときに胃腸系有害事象の発現率が相対的に高かった。胆汁の流れが正常な成人でみられたこれらの胃腸系有害事象の所見は、小児における胆汁うっ滞性肝疾患の患者集団には外挿できない可能性があること、また、空腹時と高脂肪食摂取時の場合の両極端の中間に位置する投与法（例：より通常の食事に近い中等度脂肪食摂取時など）は検討しておらず、そのような投与法では食事の有無によって胃腸系有害事象の発現率の差は少なくなる可能性があることを考慮する必要がある。

上述した第 1 相試験［002 試験〔2.7.2.2.2.1（1）〕］で、高脂肪食とともに TAK-625 を投与したとき、fBA 排泄量が維持された。したがって、TAK-625 投与と同時に食事を摂取しても、TAK-625 の有効性は低下しないと予測される。これらの臨床試験結果はイヌでの薬力学試験結果と一致している。同試験では食事 30 分前から食後 4 時間までの間で投与時点を変化させても、fBA 排泄量は維持され、TAK-625 の薬力学的作用は低下しないことが示された（2.6.2.2.2.2）。

以上の結果は、薬力学的作用を維持した状態で、TAK-625 の投与時点を食事摂取に対して柔軟に設定できることを示唆している。

用法・用量（案）は、304 試験、3001 試験、502 試験及び 3002 試験の規定に準じて、TAK-625 は食前に投与することとする。

（2）薬物相互作用

TAK-625 の吸収がごくわずかであるため、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 in vitro で下記に示した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。薬物トランスポーターに対する阻害試験では、TAK-625 は multidrug resistance protein（MDR）1 及び peptide transporter（PEPT）1、を介したプローブ基質の輸送を 10 μM の濃度で阻害しなかった。TAK-625 は breast cancer resistance protein（BCRP）、organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1、OATP1B3、OATP2B1、organic cation transporter（OCT）1、OCT2、OCT3、organic cation transporter, novel（OCTN）1、OCTN2、multidrug resistance associated protein（MRP）2、multidrug and toxin extrusion（MATE）1、MATE2K、organic anion transporter（OAT）1 及び OAT3 によるプローブ基質の輸送を 10 μM の濃度で、それぞれ 13%、94～97%、74%、91～95%、16%、27%、50%、66%、95%、60%、25%及び 22%阻害し、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、MATE1 及び OCT1 に対する 50%阻害濃度（IC_{50}）値は、それぞれ 1.91、3.36、1.02、0.266 及び 0.927 μM であった。循環血中の TAK-625 濃度が非常に低いことを考慮すると、全身循環を介した薬物トランスポーター阻害が生じる可能性は低い。TAK-625 により in vitro で阻害された薬物トランスポーターのうち、消化管に発現することが知られているものは OATP2B1 のみである。また、OATP2B1 に対する IC_{50} 値（1.02 μM）は TAK-625 の薬理学的標的である IBAT に対する IC_{50} 値（0.28 nM）よりも約 3600 倍高かった。したがって、市販予定用量では、TAK-625 と OATP2B1 の基質となる化合物間で DDI が生じる可能性は低い（表 2.7.2.1-1、2.6.4.7.2.2、2.6.4.7.2.3）。

TAK-625 は in vitro で CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導しなかった。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、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 に対しては時間依存的阻害を示さなかった。ヒト肝ミクロソームにおいて還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドの存在下で、CYP3A4 に対して時間依存的な不活化が認められた（最大不活性化速度定数（k_{inact}）0.015 min^{-1}、最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度（K_I）5.1 μM）。（表 2.7.2.1-1、2.6.4.7.1.2）。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。

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、2.7.2.3.3.2）。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 019 試験〔2.7.2.2.2.4（1）〕及び 020 試験〔2.7.2.2.2.4（2）〕］］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（OATP2B1 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。

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、ロバスタチン及びその活性代謝物、シンバスタチン及びその活性代謝物又はアトルバスタチン及びその 2 つの活性代謝物の 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。アトルバスタチンは、in vitro で親和性の高い OATP2B1 の基質であることが示されている[3]。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。上述のように in vitro で TAK-625 による OATP2B1 の阻害が認められた濃度は、IBAT を阻害する濃度よりもはるかに高かった（約 3600 倍）。OATP2B1 及び IBAT はいずれも消化管の管腔側に存在するため、標的である IBAT を十分に阻害する用量では、OATP2B1 を阻害する用量と比較して妥当なマージンがあると考えられる。

また、TAK-625 が OATP2B1 を阻害する可能性を直接的かつ特異的に検討した臨床 DDI 試験は実施されていないが、このような臨床 DDI 試験を実施するうえで適切な OATP2B1 の基質は特定されていない。薬物トランスポーターとしての OATP2B1 の特性は臨床的に十分に明らかにされていない[4]。In vitro で特定された OATP2B1 基質は非常に少なく[3]、TAK-625 が対象とする患者集団において既知の OAT2B1 基質が併用薬となる可能性は低い。

ALGS 及び PFIC 患者では、疾患に関連して脂溶性ビタミン吸収の低下がみられることがある。ビタミン A、α-トコフェロール、レチノール、レチノール結合タンパク質、25-ヒドロキシビタミン D、β-カロテン（治験実施計画書により異なる）などの様々な脂溶性ビタミンに対する TAK-625 の影響は、健康成人又は PBC 及び PSC の成人患者を対象とした試験及び ALGS 又は PFIC 患者を対象とした試験で検討されている。003 試験〔2.7.2.2.2.1（2）〕ではβ-カロテンの減少が認められたものの、これらすべての試験において、脂溶性ビタミンの変化は概して小さく、一貫性はなく、臨床的に問題となるものではなかった。結論として、TAK-625 投与と、脂溶性ビタミン欠乏の新規発現又は悪化との関連は認められなかった。

UDCA は胆汁酸の一種であるが、非抱合型胆汁酸であり、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〔2.7.2.2.2.3（3）〕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[5]。また、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[6]。

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、更に 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。

2.7.2.3.1.7 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。

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。

（1）腎機能障害及び肝機能障害

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 は吸収がごくわずかな薬剤であるため、市販予定用量での血漿中 TAK-625 濃度は非常に低く、多くの場合で LLOQ 未満である。

腎排泄に関しては、動物での非臨床試験及びヒトでのマスバランス試験の結果から、腎排泄の寄与が非常に少ないことが示されており（ヒトでのマスバランス試験で投与放射量の 0.066%）、これは TAK-625 の吸収がごくわずかであることに加えて、タンパク結合率が比較的高いこととも一致している。したがって、腎機能障害を有する患者では、TAK-625 の薬物動態に顕著な変化はないと予測される。

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、肝機能障害を有する患者集団でも、血漿中 TAK-625 濃度が LLOQ 未満であることが多かった。血漿中濃度が定量可能であった少数の肝機能障害を有する患者においても、血漿中濃度は LLOQ をわずかに上回る程度であったことから、肝機能障害は TAK-625 の薬物動態に明らかな影響を及ぼさないことが示された。

肝機能障害の一般的な程度の分類には Child-Pugh 分類及び National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group（NCI-ODWG）基準が含まれる。ALGS 患者を対象とした海外臨床試験において、Child-Pugh 分類は算出しなかった（すなわち、腹水及び脳症に関する情報は収集しなかった）が、2 例（2%）が臨床検査値異常のみで中等度の肝機能障害の基準（クラス B）に該当した。

NCI-ODWG 基準に基づくと、ALGS 患者を対象とした海外臨床試験（301、302、304 及び 305 試験）での被験者の 59%（N=51/86）が中等度以上の障害〔サブグループ C（中等度）又は D（重度）〕に分類された。被験者の NCI-ODWG 基準の肝機能障害カテゴリー別での、ALGS 患者を対象とした海外臨床試験で測定された TAK-625 の血漿中濃度の平均値を表 2.7.2.3-4 に示す。LLOQ 未満（最も多い結果）のデータを 0 として要約統計量を算出した。なお、これらの SD が大きかったのは、ほとんどの結果が 0 であったためであり、肝機能障害の重症度間で TAK-625 の血漿中濃度の平均値に顕著な差は認められなかった。

したがって、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者における用量調節は想定していない。なお、臨床試験には末期肝不全の被験者を組み入れなかった。

表 2.7.2.3-4　ALGS 試験における血漿中 TAK-625 濃度の平均値（肝機能障害カテゴリー別）

NCI-ODWG Category	No. of Data Points	Mean Plasma Drug Level (ng/mL, BLQ as zero)	Standard Deviation of Mean Plasma Drug Level (BLQ as zero)
A	34	0.15	0.269
B1	161	0.29	0.739
B2	63	0.26	0.608
C	87	0.44	0.936
D	212	0.15	0.454

ALGS：アラジール症候群、BLQ：定量下限未満、NCI-ODWG：National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group

2.7.2.3.2 TAK-625 の薬力学

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 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、以下では、用量反応情報に重点を置いて簡潔に要約する。

2.7.2.3.2.1 健康成人における薬力学

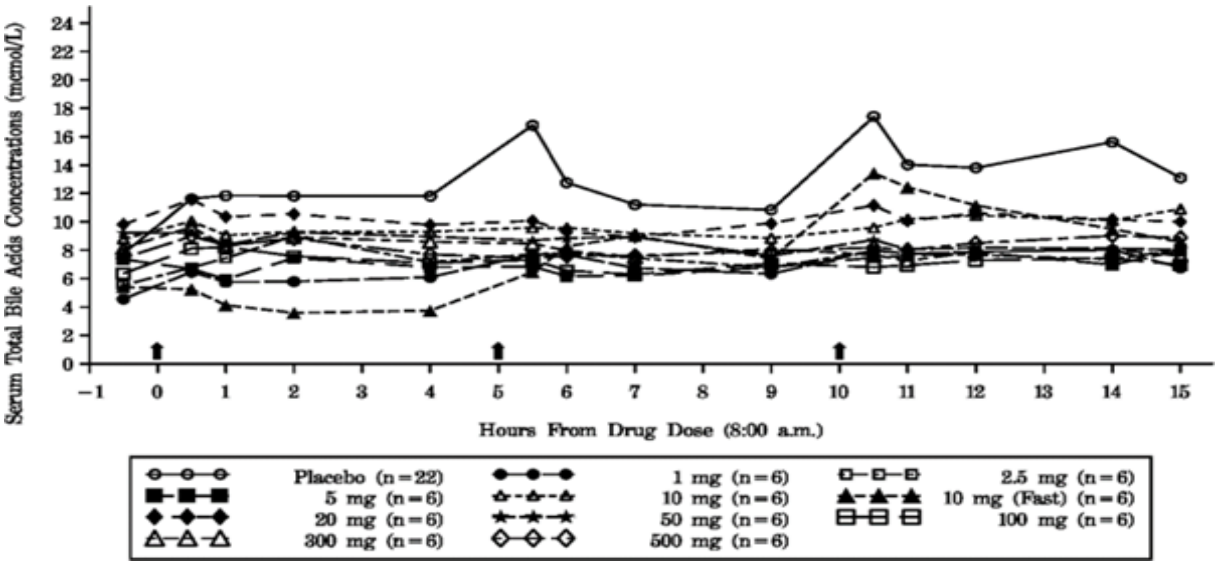
sBA の変化は、ベースラインの sBA が正常であった健康成人と、sBA が高値であった胆汁うっ滞性肝疾患患者との間で異なることが予想される。健康成人では、TAK-625 の投与により sBA は概して低下し、明確な用量依存性はみられなかった［002 試験〔2.7.2.2.2.1（1）〕及び 003 試験〔2.7.2.2.2.1（2）〕］。一方、fBA は用量依存的に上昇した。TAK-625 の吸収がごくわずかであるため、全身曝露量とバイオマーカーの変化の関連を評価することは困難であるものの、TAK-625 の作用機序（IBAT 阻害）の直接作用に非常に近いバイオマーカーとして、fBA からは、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〔2.7.2.2.2.1（1）〕］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。これはプラセボと比較した場合にも、Day -1 と Day 1 の平均 sBA プロファイルを比較した場合にも明らかであった。健康成人に対して 1～500 mg の用量で TAK-625 を朝食直前に単回経口投与したときの sBA への影響を図 2.7.2.3-5 に示す。これとは対照的に、TAK-625 10 mg を空腹時に投与し、投与後 5 時間まで絶食のままとしたとき、食後の sBA 及び全体的な sBA のいずれも Day -1 と比較して明らかな抑制は認められなかった。

TAK-625 を Day 1 の朝食直前に単回経口投与したときのベースラインで調整した Day -1、1 及び 2 の sBA の AUC_4 又は AUC_{15} を算出した。プラセボ又は Day -1 と比較すると、Day 1 の AUC_4 は TAK-625 のすべての用量で同程度に抑制された。Day 1 の AUC_{15} には顕著ではないものの用量反応性が認められ、最低用量では抑制が小さかった。この傾向は Day 2 にはより顕著となり、高用量では AUC_4 に加えて AUC_{15} の抑制も持続した。しかし、各用量の被験者数が少なく、sBA にばらつきがあることを考慮すると、これらのデータは慎重に解釈する必要がある。TAK-625 10 mg を空腹時に投与し、投与後 5 時間絶食のままとしたとき、Day 1

の AUC_4 及び AUC_{15} でも明らかな抑制は認められなかった。これは、上記に記載したように、空腹時投与では TAK-625 投与による sBA 推移に対する影響は認められなかったことと一致する。

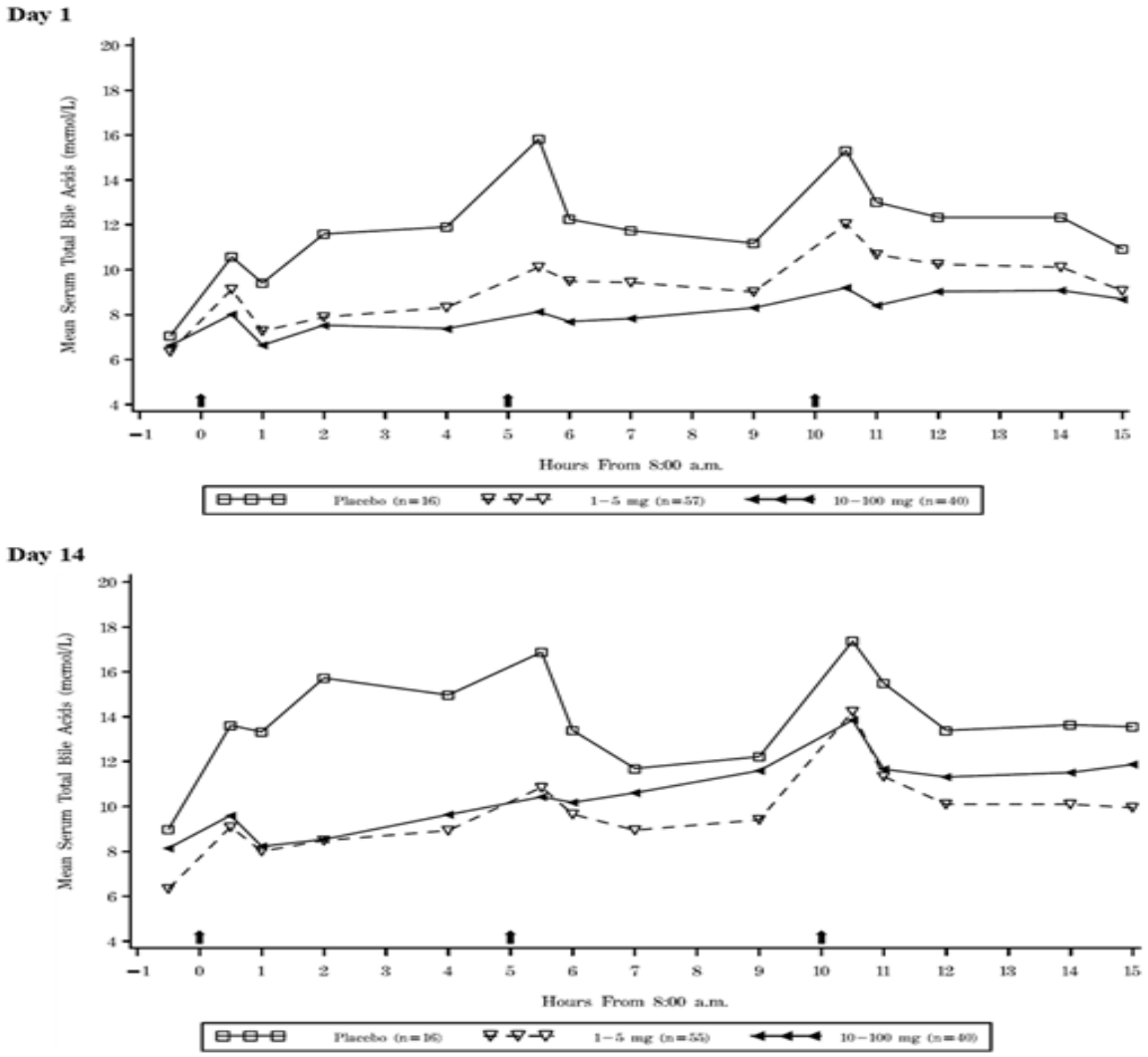
同様に、同試験で TAK-625 を投与したときに、Day -1 及びプラセボのいずれと比較しても fBA が上昇したが、明確な用量依存性は認められなかった。



sBA：血清胆汁酸
注：矢印で示すように、食事時間は投与後 0、5 及び 10 時間に設定した。
10 mg 空腹時投与群では、Day 1 の 0 時間に食事を摂取しなかった。
被験者に対して 0 時間に投与した。
被験者 802（10 mg 空腹時投与群）では、Day 1 の投与 2 時間後の総 sBA は定量限界未満であった。総 sBA の要約統計量は、この値を 0 として算出した。
002 試験 総括報告書（5.3.3.1-1）Figure F2 から引用

図 2.7.2.3-5　TAK-625 1～500 mg 又はプラセボを単回経口投与したときの Day 1 の血清胆汁酸濃度の時間的推移－002 試験

用量漸増反復投与試験［003 試験〔2.7.2.2.2.1（2）〕］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。sBA の抑制効果は用量増加に伴い増加した。一方、Day 14 では、用量増加の影響は減弱していると考えられた〔10～100 mg 併合群では、1～5 mg 併合群と比較して Day 1 での抑制が大きかったが、Day 14 では明らかな差ではなかった（図 2.7.2.3-6）〕。ベースラインで調整した sBA の AUC_4 及び AUC_{15} も同様の傾向を示した。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。



003 試験 総括報告書（5.3.3.1-3）Figure F3 及び Figure F4 から引用

図 2.7.2.3-6　健康成人に TAK-625 を漸増反復投与したときの Day 1 及び 14 の血清胆汁酸濃度の時間的推移－003 試験

101 試験〔2.7.2.2.2.3（1）〕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。10 mg QD、20 mg QD、50 mg QD、100 mg QD 及び 50 mg BID の用量の TAK-625 又は対応するプラセボを 7 日間連日投与した。主要評価項目は fBA であり、副次評価項目に sBA を含めた。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。本試験では、TAK-625 投与後の Day 7 に、sBA のベースラインからの明らかな変化は認められなかった（101 試験 総括報告書（5.3.4.1-1）Table 18）。

2.7.2.3.2.2 胆汁うっ滞性肝疾患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〔2.7.2.2.2.2（1）〕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（それぞれ-28%及び-34%）、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（それぞれ-27%及び 15%）。同試験の長期投与試験［305 試験〔2.7.2.2.2.2（6）〕］において 280 μg/kg の用量で TAK-625 を QD 投与したときには、試験期間を通じて約 60 μmol/L の sBA の長期かつ持続的な低下（改善）が認められた。ほとんどの時点で統計学的に有意な TAK-625 ベースラインからの sBA の低下が認められ、ベースラインからの変化量の平均値は -98.65 μmol/L（Week 16）～-12.71 μmol/L（Week 216）の範囲であった。

また、小児 ALGS 患者を対象とした 302 試験〔2.7.2.2.2.2（2）〕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〔2.7.2.2.2.2（3）〕］で TAK-625 280 μg/kg を QD 又は BID 投与したときに、被験者全体の sBA の TAK-625 ベースラインからの平均変化量（改善）の平均値は-47.89 μmol/L（Week 72）～-185.23 μmol/L（Week 240）の範囲であった。Week 4～Week 60、Week 132～Week 156 及び Week 192～Week 252 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（p≤0.05）。

さらに、小児 ALGS 患者を対象とした 304 試験〔2.7.2.2.2.2（4）〕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。Week 18 までの OL 期及び Week 48 において、sBA のベースラインからの変化量の平均値（SE）に統計学的に有意な低下が認められた〔それぞれ、-87.73（22.280）μmol/L、p=0.0005、N=29 及び-96.44（32.068）μmol/L、p=0.0058、N=27〕。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 Week 18 から低下し〔-16.73（30.412） μmol/L、p=0.5923、N=13〕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〔93.58（33.219）μmol/L、p=0.0130、N=16〕。2 投与群間の LS 平均値に統計学的に有意な差が認められた（p=0.0254）。

また、小児 PFIC 患者を対象とした 501 試験〔2.7.2.2.2.2（7）〕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、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〔2.7.2.2.2.2（8）〕では、主要コホートでのベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた sBA の変化量の 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（プラセボ群からの変化量の LS 平均値：-186.723 [95% CI: -293.454, -79.992] μmol/L、p=0.0013）。TAK-625 群でベースラインと Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた sBA の変化量に統計学的に有意な改善が認められた（変化量の LS 平均値：-175.536 [95% CI: -256.716, -94.356] μmol/L、p=0.0001）。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。また、PFIC コホートでのベースラインと、

Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた sBA の変化量の 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（プラセボ群からの変化量の LS 平均値：-160.403 [95% CI: -220.836, -99.970] µmol/L、p<0.0001）。TAK-625 群でベースラインと Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた sBA の変化量に統計学的に有意な改善が認められた（変化量の LS 平均値：-157.489 [95% CI: -200.276, -114.703] µmol/L、p<0.0001）。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〔2.7.2.2.2.2（10）〕］では、PFIC の被験者で同様の sBA の低下が認められた。

乳児 ALGS 又は PFIC 患者を対象とした 801 試験〔2.7.2.2.2（11）〕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〔2.7.2.2.2（5）〕では、空腹時 sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量の平均値は、ITT Set の主解析において、被験者全体では 17.643 [95% CI: -31.6389, 66.9246] µmol/L であり、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、被験者全体での空腹時 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、3001 試験と 304 試験の間で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〔2.7.2.2.2（9）〕では、主要コホート及び全コホートで、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、変化量の平均値は主要コホート（nt-PFIC2 被験者）及び全コホートで、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。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、ベースラインから Week 26 までの総 sBA の変化量の平均値は-18.250 [95% CI: -173.9010, 137.4010] µmol/L であり、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 の変化量の LS 平均値は-85.102 [95% CI: -163.515, -6.690] µmol/L であり、ベースラインからの低下が認められた。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）。

2.7.2.3.2.3 その他の肝疾患患者における薬力学

201 試験〔2.7.2.2.2.3（3）〕で、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/ET に sBA の上昇が認められた。7αC4 はプラセボ群では低下したことに対して、TAK-625 群全体（TAK-625 2 用量の併合群）では上昇した（ベースラインから Week 13/ET までの変化量の平均値はそれぞれ-2.40 ng/mL 及び 13.59 ng/mL）。

401 試験〔2.7.2.2.2.3（4）〕で、成人 PSC 患者に TAK-625 を経口投与（10 mg/day の維持投与、表 2.7.2.3-5）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。これと並行して 7αC4 の増加もみられたことから、例数は少なくばらつきも大きいものの、胆汁酸合成が代償的に増加した可能性が示唆された。

表 2.7.2.3-5　TAK-625 を投与した成人原発性硬化性胆管炎患者における空腹時血清胆汁酸及び胆汁酸合成マーカーのベースラインからの平均変化量－401 試験（Modified Intent-to-treat Population）

Time Point	N	Mean Change from Baseline (SE) in Fasting sBA (μmol/L)	Mean Change from Baseline (SD) in Serum 7αC4 (ng/dL)
Week 6	27	-22.4 (6.2)	9.05 (16.70)
Week 14/ET	27	-14.8 (6.0)	11.09 (13.60)

7αC4：7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン、ET：早期中止、N：被験者数、sBA：血清胆汁酸、SD：標準偏差、SE：標準誤差
401 試験 総括報告書（5.3.5.4-2）Table 16 及び Table 31 から引用

2.7.2.3.3 ファーマコメトリクス解析

ALGS 患者を対象とした複数の海外臨床試験結果に基づく 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健康成人を対象とした 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。ファーマコメトリクス解析の要約を表 2.7.2.3-6 に示す。

表 2.7.2.3-6　ファーマコメトリクス解析の要約

試験番号	解析の目的	解析対象	使用したデータ	用量範囲	主な結果	添付資料番号（区分）
MRX-NC-011	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	sBA	LUM001-301、LUM001-302、LUM001-303、LUM001-304 及び LUM001-305 試験	プラセボ（0 µg/kg/day の用量で表示）～TAK-625 800 µg/kg/day	TAK-625 の sBA に対する明確な用量反応は認められなかった	5.3.5.3-8（参考）
MRX-NC-007	TAK-625 の PBPK モデルを構築し、ミダゾラムと併用した場合の DDI を検討することにより TAK-625 による CYP3A4 阻害作用を評価	TAK-625、ミダゾラム	IB、PAST、[redacted]、NB4-02-06-002、NB4- 02-06-003、NB4-02-06-004、NB4-01-06-019 及び NB4-02-06-020 試験 Simcyp Healthy Volunteer Population Summary File、Input parameters and performance verification CYP3A4 substrate midazolam	モデルの妥当性の検証： TAK-625 50～500 mg 単回投与、TAK-625 60 及び 100 mg QD 反復投与 モデルに基づく評価： TAK-625 400 µg/kg 及びミダゾラム 5 mg 併用単回投与 TAK-625 600 µg/kg 及びミダゾラム 5 mg 併用単回投与 TAK-625 400 µg/kg QD 6 日間反復投与後、7 日目にミダゾラム 5 mg 併用単回投与 TAK-625 600 µg/kg QD 6 日間反復投与後、7 日目にミダゾラム 5 mg 併用単回投与 TAK-625 400 µg/kg BID 6 日間反復投与後、7 日目にミダゾラム 5 mg 併用単回投与 TAK-625 600 µg/kg BID 6 日間反復投与後、7 日目にミダゾラム 5 mg 併用単回投与	TAK-625 により CYP3A4 を介した臨床的に問題となるような DDI が生じる可能性は極めて低いと考えられた	5.3.5.3-9（参考）

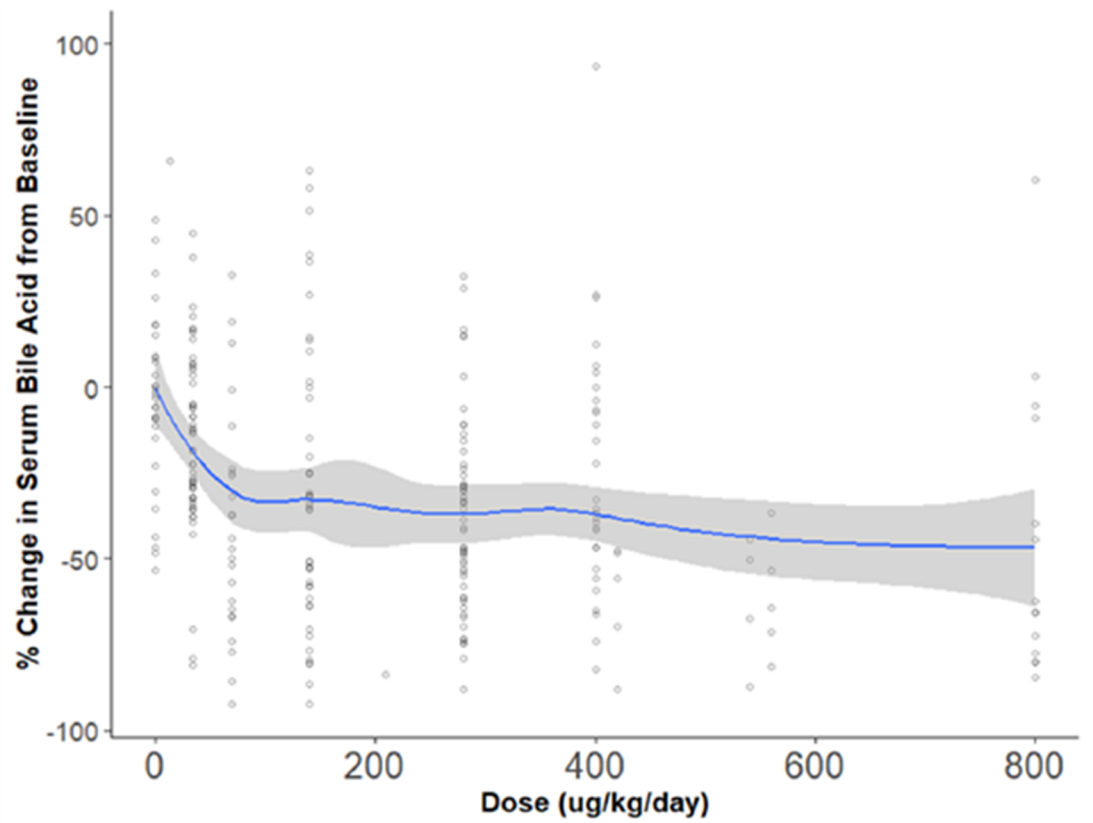
ALGS：アラジール症候群、BID：1 日 2 回、CYP3A4：チトクローム 3A4、DDI：薬物相互作用、IB：治験薬概要書、PAST：医薬品分析科学技術報告書、PBPK：生理学的薬物速度論、QD：1 日 1 回、sBA：血清胆汁酸

用量－反応解析報告書 MRX-NC-011（5.3.5.3-8）、PBPK 報告書 MRX-NC-007（5.3.5.3-9）から引用

2.7.2.3.3.1 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 値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（図 2.7.2.3-7）。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、本探索的研究では 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。前述のとおり、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。



CI：信頼区間、LOESS：locally estimated scatterplot smoothing、sBA：血清胆汁酸
Each circle represents the mean percent change from baseline in sBA for each patient at each dose level. The blue line is a LOESS trendline with the shaded area indicating a 90% CI.
MRX-NC-011（5.3.5.3-8）Figure 9 から引用

図 2.7.2.3-7　TAK-625 の用量と血清胆汁酸のベースラインからの変化率の関係

400 µg/kg QD 未満の用量［補助的な有効性試験である 301 試験〔2.7.2.2.2.2（1）〕及び 302 試験〔2.7.2.2.2.2（2）〕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〔2.7.2.2.2.2（4）〕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〔2.7.2.2.2.3（1）〕］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〔2.7.2.2.2.1（2）〕］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 の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。

2.7.2.3.3.2 モデル解析によるCYP3A4との相互作用に関する検討

In vitroにおいてCYP3A4に対するTAK-625の阻害作用が示唆されている（2.6.4、2.7.2.3.1.6（2））。そのため、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」（薬生薬審発0723第4号　平成30年7月23日）[7]（以下、国内DDIガイドライン）の「11.2 決定樹」に従い、消化管に発現するCYP3A4に対する代替R値（競合阻害及び時間依存的阻害）に基づく評価を行った結果、国内DDIガイドラインにおけるDDI試験の実施の要否を検討するカットオフ基準である11（競合阻害）及び1.25（時間依存的阻害）を上回った。そこで、メカニズムに基づく静的薬物速度論（MSPK）モデル及びPBPKモデルを用いて、TAK-625のCYP3A4に対する阻害作用を評価した。MSPKモデルに基づく評価では、TAK-625を市販予定用量での最高用量で経口投与した場合、臨床DDI試験の実施の要否を検討するカットオフ基準である基質薬のAUCの変化率（AUCR）=1.25を上回った。一方、TAK-625の特性及び薬物濃度の時間変化を考慮したPBPKモデルに基づく評価では、臨床DDI試験［019試験〔2.7.2.2.2.4（1）〕］の成績と矛盾しない、fu,gutを含む現実的なパラメータセットの範囲でのworst caseを想定した場合でもAUCR=1.10であり、カットオフ基準であるAUCR=1.25を下回った。

代替R値での評価では消化管上皮細胞内への移行速度（膜透過性）が考慮されていないため、DDIを著しく過大評価しており、MSPK又はPBPKモデルでの評価がより適切と考えられる。さらに、MSPKモデルでは、薬物濃度の時間変化を考慮しておらず各相互作用部位での理論的最高濃度が維持され、消化管上皮細胞中ではすべて非結合型で存在すると仮定しているため保守的な値が算出されることを踏まえると、TAK-625の特性（低膜透過性及び高いタンパク結合率）及び薬物濃度の時間変化を適切に考慮したPBPKモデルに基づく評価により、TAK-625がCYP3A4阻害薬となる可能性を検討することがより適切であると考えられた。

代替R値、MSPK及びPBPKの各評価及び国内DDIガイドラインに基づく評価の詳細について下記に示す。

結論として、PBPKモデルでの評価結果に基づき、TAK-625を想定される市販予定用量での最高用量で経口投与した場合においてもCYP3A4を介した臨床的に問題となるようなDDIが生じる可能性は極めて低いと判断した。

（1）代替R値に基づくCYP3A4を介した薬物相互作用の評価

国内DDIガイドラインに基づき、消化管に発現するCYP3A4に対して代替R値に基づく評価を行った。評価はTAK-625の市販予定用量での1回あたりの最高用量として42 mg（PFIC患者での600 μg/kg、体重として70 kgを想定した場合）を用いた。消化管に発現するCYP3A4に対して代替R値に基づく評価に用いたパラメータ及びそれらのreferenceを表2.7.2.3-7に示す。

阻害定数は、競合阻害（可逆的阻害）ではK_i値として3.715 μM並びに時間依存的阻害ではK_I値として5.12 μM及びK_{inact}値として0.882 hr^{-1}を用いた。なお、競合阻害（K_i）は0.1 mg/mLの肝ミクロソームを用いて評価を行っており、その評価に用いたミクロソーム濃度

（0.1 mg/mL）のミクロソーム反応液中の非結合型分率（fu,mic）の実測値である 0.022 で K_i 値を補正した値である非結合型阻害定数（K_i,u）値（0.08173 μM）を代替 R 値の算出に用いた。時間依存的阻害（K_I 及び K_{inact}）は 0.5 mg/mL のミクロソームを用いて評価を行った。K_I については、同条件での fu,mic を評価していなかったことから、0.1 mg/mL 及び 1 mg/mL ミクロソーム濃度での fu,mic の結果（fu,mic 0.005）[8]に基づき、補正後の最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす非結合型の阻害薬の濃度（K_I,u）値である 0.0256 μM を用いた。

また、消化管での CYP3A4 の分解速度定数（Kdeg.g）は 0.0288 h^{-1} を用いた。

表 2.7.2.3-7　消化管に発現する CYP3A4 に対して代替 R 値に基づく評価に用いたパラメータ

Parameter	value	unit	reference
TAK-625: PK related parameters			
Molecular Weight	675		
Dose	42	mg	600 μg/kg における体重 70 kg 換算
TAK-625: Interaction with CYP3A4 related parameters			
CYP3A4 K_i	3.715	μM	in vitro study [redacted]
fu,mic for K_i	0.022		in vitro study [redacted]
CYP3A4 K_I	5.12	μM	in vitro study [redacted]
K_{inact}	0.882	hr^{-1}	in vitro study [redacted]
fu,mic for K_I	0.005		Calculated from in vitro study [redacted]
CYP3A4 parameters			
Kdeg.g	0.0288	hr^{-1}	Greenblatt DJ (2003)[9]、Darwich AS (2014)[10]

CYP：チトクローム P450、fu,mic：ミクロソーム反応液中の非結合型分率、[I]g：消化管内の最高濃度、Kdeg.g：消化管での酵素の分解速度定数、K_i：阻害定数、K_I：最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度、K_{inact}：最大不活性化速度定数、K_i,u　：非結合型阻害定数、Kobs：見かけの不活性化速度定数、PK：薬物動態、R：蓄積率
消化管における競合阻害：$R=1+[I]g/K_i,u$、$[I]g=Dose/250\ mL$、$K_i,u=K_i \times fu,mic\ for\ K_i$
消化管における CYP3A4 の時間依存的阻害：$R=(Kobs+Kdeg,g)/Kdeg,g$、$Kobs=K_{inact} \times 0.1 \times [I]g/(K_I,u+0.1 \times [I]g)$、$[I]g=Dose/250\ mL$、$K_I,u=K_I \times fu,mic\ for\ K_I$

その結果、競合阻害の代替 R 値は 3048、時間依存的阻害の代替 R 値は 31.6 となり、それぞれの国内 DDI ガイドラインにおける DDI 試験の実施の要否のカットオフ基準である 11（競合阻害）及び 1.25（時間依存的阻害）を上回った。

（2）MSPK モデルに基づく CYP3A4 を介した薬物相互作用の評価

MSPK モデルに基づく評価の際には、典型的な CYP3A4 基質であるミダゾラムとの DDI を想定した。阻害定数については、「（1）代替 R 値に基づく CYP3A4 を介した薬物相互作用の評価」と同様に、fu,mic で補正した値を用いた。吸収速度定数（Ka）については、国内 DDI ガイドライン及びその質疑応答集（Q&A）[11]に記載されている worst case の 6 hr^{-1} 及び in vitro 膜透過係数を基に予測された 0.001576 hr^{-1} の 2 通りで検討した。MSPK モデルに基づく評価に用いたパラメータ及びそれらの reference を表 2.7.2.3-8 に示す。なお、TAK-625 は CYP3A4 に対して誘導能を有さないため、阻害作用のみの検討を実施した。また、Ka を除く推定が困難と考えられるパラメータについては worst case となるように設定した。

表 2.7.2.3-8　MSPK モデルに基づく評価に用いたパラメータ

Parameter	value	unit	reference
TAK-625: PK related parameters			
Molecular Weight	675		
Fa×Fg	0.0239*		004 試験
Fa	0.0239		004 試験、また Fg を 1 と仮定した
Fg	1		トランスポーターの基質ではなく、代謝の寄与も無視できるため、1 と仮定
Ka	6	hr^{-1}	worst case scenario
	0.001576	hr^{-1}	Caco-2 細胞を用いた TAK-625 の膜透過係数からの予測 ([redacted])
Rb	0.912		in vitro study [redacted]
fu,plasma	0.093		in vitro study [redacted]
Dose	42	mg	600 μg/kg における体重 70 kg 換算
C_{max}	3.05	ng/mL	TAK-625 100 mg 投与時(空腹時) (102 試験) worst case scenario
TAK-625: Interaction with CYP3A4 related parameters			
CYP3A4 K_i	3.715	μM	in vitro study [redacted]
fu,mic for K_i	0.022		in vitro study [redacted]
CYP3A4 K_I	5.12	μM	in vitro study [redacted]
K_{inact}	0.882	hr^{-1}	in vitro study [redacted]
fu,mic for K_I	0.005		Calculated from in vitro study [redacted]
CYP3A4 parameters			
Kdeg.h	0.0192	hr^{-1}	Rowland Yeo K (2011)[12]
Kdeg.g	0.0288	hr^{-1}	Greenblatt DJ (2003)[9]、Darwich AS (2014)[10]
Physiological parameters			
Q_H	97	L/hr/70 kg	DDI ガイドラインの質疑応答集（Q&A）[11]
Q_{en}	18	L/hr/70 kg	DDI ガイドラインの質疑応答集（Q&A）[11]
Midazolam: PK related parameters			
fm	0.93		Yamada M (2019)[13]
fg	0.54		Yamada M (2019)[13]

*（糞中の代謝物の放射能+尿中の総放射能）/（糞中の総放射能+尿中の総放射能）で算出した。なお、それぞれの放射能は投与量に対する割合（%）である。

AUCR：基質薬の AUC の変化率、C_{max}：最高血中濃度、CYP：チトクローム P450、DDI：薬物相互作用、Fa：消化管吸収率。正確には消化管内腔から消化管上皮細胞内に到達する薬物の割合、Fg：消化管壁細胞に吸収後、門脈血に到達する薬物の割合（TAK-625）、fg：消化管壁細胞に吸収後、門脈血に到達する薬物の割合（Midazolam）、fm：酵素（CYP3A4）で代謝される割合、fu,mic：ミクロソーム反応液中の非結合型分率、fu,plasma：血漿中の非結合型分率、[I]g：消化管上皮細胞中の被験薬濃度、[I]h：肝細胞中の被験薬濃度、Ka：吸収速度定数、Kdeg.g：消化管での酵素の分解速度定数、Kdeg.h：肝臓での酵素の分解速度定数、K_i：阻害定数、K_i,u：非結合型阻害定数、K_I：最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度、K_{inact}：最大不活性化速度定数、MSPK：還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド、PK：薬物動態、Q_{en}：消化管上皮細胞への仮想的な血流量、Q_H：総肝血流量 Rb: 血液／血漿中濃度比

[I]h=fu,plasma×(C_{max}+Fa×Fg×ka× Dose/Q_H/Rb）、[I]g=Fa×Ka×Dose/Q_{en}

K_i,u=K_i×fu,mic for K_i、K_I,u=K_I×fu,mic for K_I

下記の式は https://www.pmda.go.jp/files/000225191.pdf を参照。A 及び C はそれぞれ時間依存的阻害及び可逆的阻害を示し、h 及び g はそれぞれ肝臓及び消化管を指す。

AUCR=〔1/(Ah×Ch)×fm+(1-fm)〕×〔1/(Ag×Cg)×(1-fg)+fg〕、Ah=Kdeg.h/〔Kdeg.h+([I]h×k_{inact})/([I]h+ K_I,u)〕、Ch=1/(1+[I]h/ K_i,u)
Ag=Kdeg.g/〔Kdeg.g+([I]g×k_{inact})/([I]g+ K_I,u)〕、Cg=1/(1+[I]g/ K_i,u)

AUCR=〔1/(Ah×Ch)×fm+(1-fm)〕×〔1/(Ag×Cg)×(1-fg)+fg〕、Ah=Kdeg.h/〔Kdeg.h+([I]h×k_{inact})/([I]h+K_I)〕、Ch=1/(1+[I]h/K_i)
Ag=Kdeg.g/〔Kdeg.g+([I]g×k_{inact})/([I]g+K_I)〕、Cg=1/(1+[I]g/K_i)

MSPK モデル（表 2.7.2.3-8、脚注参照）に各パラメータを当てはめ AUCR を算出した結果、Ka が worst case である 6 hr^{-1} の場合は AUCR=14.1 であった。膜透過係数から予測した Ka（0.001576 hr^{-1}）を用いた場合では AUCR=1.78 であり、いずれの条件においても臨床 DDI 試験の実施の要否を検討するカットオフ基準である 1.25 を上回っていた。

一方で、CYP3A4 基質であるシンバスタチン、ロバスタチン及びアトロバスタチンに対する TAK-625 5 mg 併用投与時の影響を評価した DDI 試験（019 及び 020 試験）では、CYP3A4 を介した DDI の兆候は全く認められなかったものの〔2.7.2.2.2.4（1）、（2）〕、TAK-625 5 mg を用いて上記 MSPK モデルにて評価したところ〔ただし、酵素（CYP3A4）で代謝される割合（fm）及び消化管壁細胞に吸収後、門脈血に到達する薬物の割合（fg）はそれぞれシンバスタチンの報告値である 0.83 及び 0.60 を用いた[14]〕、Ka が worst case である 6 hr^{-1} の場合は AUCR=4.14 となり、膜透過係数から予測した Ka（0.001576 hr^{-1}）を用いた場合では AUCR=1.56 となった。これらの結果からも、上記の MSPK モデルに基づく AUCR は実際の DDI リスクを過大評価することが示されている。

（3）PBPK モデルに基づく CYP3A4 を介した薬物相互作用のシミュレーションの評価

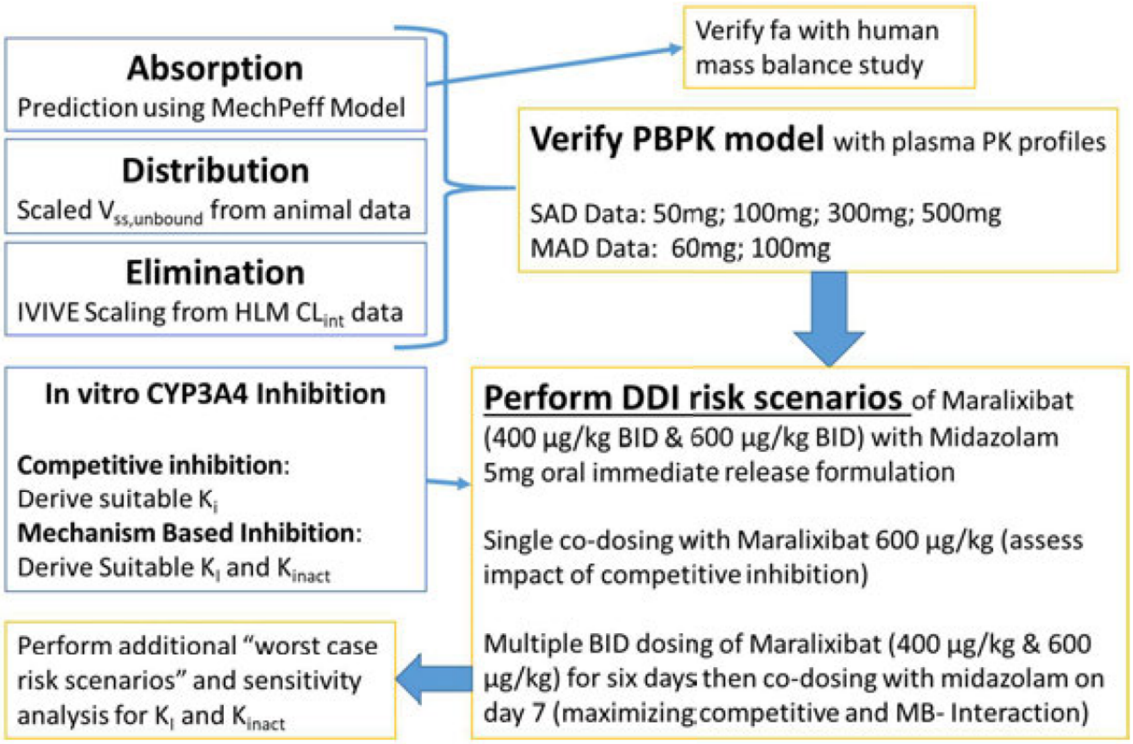
TAK-625 による CYP3A4 阻害の可能性を評価するために、利用可能な in vitro 及び in vivo における TAK-625 の薬物動態関連情報を用いて PBPK モデルを構築し、TAK-625 と CYP3A4 基質を併用した場合の CYP3A4 基質に対する影響を検討した〔MRX-NC-007（5.3.5.3-9）〕。

以下に PBPK モデル及びモデルに基づく評価の詳細を示す。

1）PBPK モデルに基づく評価

PBPK 解析には、Simcyp® Population-Based Simulator（バージョン 19）を用いた。

PBPK モデル構築、妥当性の検証及び評価のプロセスを図 2.7.2.3-8 に示す。



BID：1 日 2 回、CL_{int}：固有クリアランス、CYP：チトクローム P450、DDI：薬物相互作用、HLM：ヒト肝ミクロソーム、IVIVE：in vitro-in vivo extrapolation、k_i：阻害定数、K_I：最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度、k_{inact}：最大不活性化速度定数、MAD：漸増反復投与、MB：mechanism bsed、PBPK：生理学的薬物速度論、PK：薬物動態、SAD：漸増単回投与、$V_{ss,unbound}$：非結合型薬物の定常状態における分布容積

図 2.7.2.3-8　本 PBPK モデル構築、妥当性の検証及び評価のプロセス

① 生理学的薬物速度論モデルの構築

PBPK モデルの構造（分布）モデルとしては Simcyp に組み込まれている minimal model を用い、TAK-625 の吸収に関するモデルとしては Advanced Dissolution Absorption and Metabolism（ADAM）モデル（図 2.7.2.3-9）を用いた。なお、ADAM モデルでは、消化管を 9 つのセグメントに分け、消化管の各部位における薬物の溶解、移行、吸収及び代謝を考慮することができる。膜透過性については、PBPK 解析時には実測データがなかったため、物理化学的特性及び消化管の生理学的なデータを基に MechPeff モデル[15]を用いて算出した。それぞれの消化管部位での膜透過性の予測値を表 2.7.2.3-9 に示す。これらの予測値は、Caco-2 細胞を用いて測定した膜透過性の実測値より推定される膜透過速度〔Peff,man（0.188～0.361 x10^{-6} cm/sec）〕と比較して大きな差はなかったことから、TAK-625 の吸収を過小評価していないことが示唆された。また、ADAM モデルにおける TAK-625 600 µg/kg 単回投与時の消化管（管腔内）での最高濃度の予測値を表 2.7.2.3-10 に示す。代替 R 値による DDI リスク評価に用いた消化管での期待される最高濃度は、体重 73.5 kg（シミュレーションに用いた population の体重の中央値）の被験者に投与したと仮定して、約 261 µM〔投与量（44.1 mg）を 250 mL で除した値〕と算出された。よって、消化管管腔内濃度の予測値は期待される最高濃度（261 µM）と同程度又はそれ以上であることが示され、構築した本 PBPK モデルにおいて十分な消化管管腔内濃度を表現できていることが示された。したがって、CYP3A4 阻害に関連する吸収機構の評価において最も重要な要素と考えられる TAK-625 の膜透過性及び

消化管管腔内濃度は過小評価されていないことから、TAK-625 の吸収を評価するうえでの根幹となる点については本 PBPK モデルで十分表現できていると考えられた。

また、消化管上皮細胞での非結合型分率（fu,gut）については、現在 in vitro で測定する方法は確立されておらず、一般に血漿中の非結合型分率（fu,plasma）と等しいと仮定される。本 PBPK モデルでは、TAK-625 の物理学的特性や組織パラメータに基づき理論的に予測した値（0.096）を用いた[16]。TAK-625 の血漿中における高いタンパク結合率（fu,plasma=0.093）及びミクロソーム反応液中の非結合型分率（fu,mic for K_i/K_I=0.022/0.005）から、fu,gut の予測値は妥当な値であると考えられた。

CL について、TAK-625 は正電荷に荷電した第四級窒素原子を有する親油性の高い（LogP 7.7）化合物であるが、肝臓内で瞬時に薬物が拡散すると仮定する well stirred model を用いて in vitro のヒト肝ミクロソーム CL_{int} データより推定した。V_{ss} についてはマウス、ラット、ブタ、サル及びイヌにおける V_{ss} 及び各種の fu,plasma より推定した。CYP3A4 阻害（K_i）は in vitro ヒト肝ミクロソームを用いて評価を行った。その評価では、0.1 mg/mL のミクロソームを用いて評価を行っており、その評価に用いたミクロソーム濃度（0.1 mg/mL）の fu,mic の実測値である 0.022 を用いた。一方、時間依存的阻害（K_I 及び K_{inact}）は 0.5 mg/mL のミクロソームを用いて評価を行った。同条件での fu,mic については評価していなかったことから、0.1 mg/mL 及び 1 mg/mL ミクロソーム濃度での fu,mic の結果をもとに算出した[8]。

TAK-625 の PBPK モデルに用いた最終パラメータを表 2.7.2.3-11 に示す。

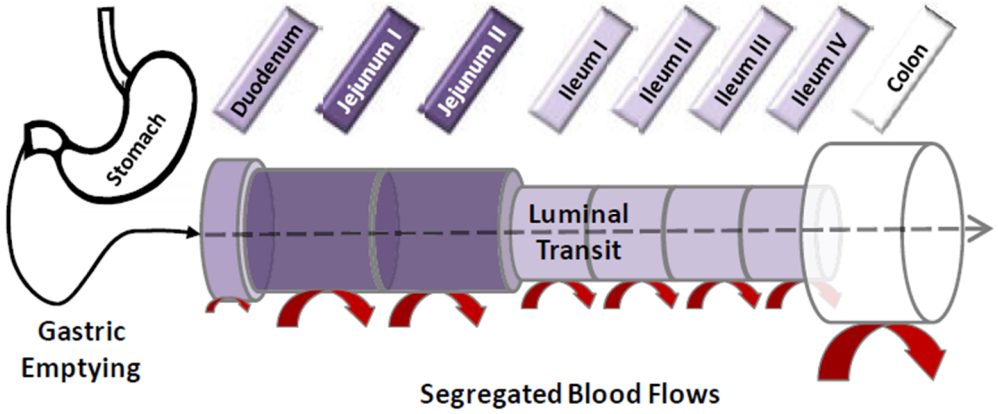


図 2.7.2.3-9　ADAM モデルの構造

表 2.7.2.3-9　MechPeff モデルによる膜透過速度推定値

Segment	Duodenum	Jejunum I	Jejunum II	Ileum I	Ileum II	Ileum III	Ileum IV
Peff,man ($x10^{-6}$ cm/sec)	0.57	1.01	0.71	0.27	0.27	0.27	0.26

Peff,man：膜透過速度

表 2.7.2.3-10　TAK-625 600 μg/kg 単回投与時の消化管管腔内における各部位での最高濃度の予測値

	Stomach	Duodenum	Jejunum I	Jejunum II	Ileum I	Ileum II	Ileum III	Ileum IV
Maximum TAK-625 concentartion (μM)	236	171	754	656	864	770	687	617

表 2.7.2.3-11　TAK-625 の PBPK モデルに用いた最終パラメータ

Parameter	Value
Physchem and Blood Binding	
Molecular Weight	675
LogP	7.7
Compound type	Diprotic base
pKa	2.51, 13.5
Blood-to-plasma ratio	0.912
fu,plasma	0.093
Distribution	
Model	Minimal PBPK model
V_{SS} (L/kg)	0.56
Absorption	
Model	ADAM Model with MechPeff
Peff,man,jejI (pred) ($x10^{-4}$ cm/sec)	0.010
[Regional Permeability applied]	Yes
fu,gut	0.096
Intrinsic Solubility (mg/mL)	100
Elimination	
CL_{iv} (L/hr)	76
Interaction	
CYP3A4 K_i (μM)	3.715
fu,mic for K_i	0.022
CYP3A4 K_I (μM)	5.12
K_{inact} (hr^{-1})	0.882
fu,mic for K_I	0.005

ADAM：advanced dissolution absorption and metabolism、CL_{iv}：静脈内投与時の全身クリアランス、CYP：チトクローム P450、fu：非結合型分率、fu,gut：消化管上皮細胞での非結合型分率、fu,mic：ミクロソーム反応液中の非結合型分率、fu,plasma：血漿中の非結合型分率、K_i：阻害定数、K_I：最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度、K_{inact}：最大不活性化速度定数、LogP：分配係数、PBPK：生理学的薬物速度論、Peff,man：膜透過速度、PKa：酸解離定数、V_{ss}：定常状態における分布容積

なお、シミュレーションに用いた仮想集団としては、Simcyp に内蔵されている“Sim-Healthy Volunteer population”を用いた。

② 生理学的薬物速度論モデルの妥当性の検証

本 PBPK モデルの妥当性について、白人健康成人を対象に TAK-625 50、100、300 及び 500 mg 単回経口投与［002 試験〔2.7.2.2.2.1（1）〕］並びに TAK-625 60 及び 100 mg 反復経口投与［003 試験〔2.7.2.2.2.1（2）〕］後の TAK-625 の薬物動態を予測することで検証した。単回投与及び反復投与時においてそれぞれ仮想患者 6 例及び 8 例を対象にシミュレーションを 10 回実施した。PBPK モデルに基づく予測値は TAK-625 単回及び反復経口投与後の血漿中 TAK-625 濃度推移の実測値とよく一致していた〔MRX-NC-007（5.3.5.3-9）Figure 9 及び

Figure 12］。また、Fa の予測値は約 1.2%であり、マスバランス試験［004 試験〔2.7.2.2.2.1（3）〕］結果から推測される Fa（0.9%～2.4%）とほぼ同程度であった。

本 PBPK モデルにおいて代替 R 値による DDI リスク評価に比する十分な消化管管腔内濃度が表現されていることに加え、本 PBPK モデルに基づく経口投与後の血漿中 TAK-625 の予測値は TAK-625 単回及び反復経口投与後の実測値とよく一致していたことから、本 PBPK モデルの妥当性が示された。

③ 生理学的薬物速度論モデルを用いた TAK-625 による CYP3A4 基質に対する影響の評価

In vitro ヒト肝ミクロソーム試験では、TAK-625 は CYP3A4 を競合的（$K_{i,u}$=0.08173 µM）かつ時間依存的（mechanism-based inhibition：$K_{I,u}$=0.0256 µM、K_{inact}=0.882 h^{-1}）に阻害したことを踏まえ、構築した PBPK モデルに基づき、TAK-625 の市販予定用量での CYP3A4 基質に対する DDI の可能性をシミュレーションにより検討した。

ミダゾラム併用時のシミュレーション及び感度分析

シミュレーションでは、ALGS を対象に想定される 1 回あたりの最高用量である TAK-625 400 µg/kg（単回投与並びに QD 及び BID 反復投与）又は PFIC を対象に想定される 1 回あたりの最高用量である TAK-625 600 µg/kg（単回投与並びに QD 及び BID 反復投与）とミダゾラム 5 mg（CYP3A4 基質のプローブ化合物。CYP3A4 によって代謝される割合は 80%超）の経口併用投与を想定シナリオとした。想定した 6 つのシナリオを下記に示す。各シナリオにおいて、仮想被験者 10 例（健康成人、男女比 1:1、20～50 歳）を対象にシミュレーションを 10 回実施した。

- TAK-625 400 µg/kg 及びミダゾラム 5 mg 併用単回投与
- TAK-625 600 µg/kg 及びミダゾラム 5 mg 併用単回投与
- TAK-625 400 µg/kg QD 6 日間反復投与後、7 日目ミダゾラム 5 mg 併用単回投与
- TAK-625 600 µg/kg QD 6 日間反復投与後、7 日目ミダゾラム 5 mg 併用単回投与
- TAK-625 400 µg/kg BID 6 日間反復投与後、7 日目 1 回目投与時にミダゾラム 5 mg 併用単回投与
- TAK-625 600 µg/kg BID 6 日間反復投与後、7 日目 1 回目投与時にミダゾラム 5 mg 併用単回投与

消化管上皮細胞での非結合型分率は実験による測定は不可能であるものの、シミュレーションの結果に影響を及ぼすため、各想定シナリオにおいて TAK-625 の fu,gut を Simcyp の理論値である 0.096 と設定した場合と worst case scenario として 1（消化管上皮細胞での TAK-625 はすべて非結合型と設定し、非結合型濃度が最大となる場合を想定）と設定した場合との 2 通りで検討した。

各想定シナリオでのシミュレーションの結果を表 2.7.2.3-12 に示す。検討したシナリオのうち、fu,gut=0.096 と設定した場合、TAK-625 の DDI が最大となるのは TAK-625 600 µg/kg BID 反復投与時であったが、その想定における併用投与時のミダゾラムの AUC_{∞}及び C_{max} の平均値は、ミダゾラム単独投与時と比較して約 10%増加するのみであった。TAK-625 はミクロソ

ーム及び血漿中タンパクと強く結合するため現実的ではないと考えられるものの、worst case scenario として fu,gut=1 と設定した場合においても 30%程度の増加であった。

表 2.7.2.3-12　各想定シナリオにおける TAK-625 投与によるミダゾラムに対する影響

fu,gut	Dosing regimen		Midazolam	
			AUC_{∞} ratio	C_{max} ratio
0.096	400 µg/kg	単回投与	1.010	1.009
		QD 反復投与	1.04	1.03
		BID 反復投与	1.07	1.06
	600 µg/kg	単回投与	1.015	1.013
		QD 反復投与	1.05	1.05
		BID 反復投与	1.10	1.09
1 (worst case scenario)	400 µg/kg	単回投与	1.07	1.07
		QD 反復投与	1.18	1.17
		BID 反復投与	1.27	1.26
	600 µg/kg	単回投与	1.10	1.09
		QD 反復投与	1.22	1.21
		BID 反復投与	1.32	1.31

AUC：血中濃度－時間曲線下面積、AUC_{∞}：投与後 0 時間から無限大時間までの血中濃度－時間曲線下面積、BID：1 日 2 回、C_{max}：最高血中濃度、fu,gut：消化管上皮細胞での非結合型分率,、QD：1 日 1 回
シミュレーションは仮想患者 10 例を対象に試験を 10 回実施。

感度分析の結果、競合的な阻害のパラメータである $K_{i,u}$ よりも時間依存的な阻害のパラメータである $K_{I,u}$ 及び K_{inact} の影響が大きいことが示唆された。しかしながら、これらのパラメータを極端な想定として 100 倍の範囲（実測値の 0.1～10 倍）で変化させた場合においても、ミダゾラムの曝露量（AUC 及び C_{max}）の増加に対する影響の差は 40%以内であった〔MRX-NC-007（5.3.5.3-9）Figure 25 及び Figure 26〕。

また、K_i、K_I 及び K_{inact} を単独ではなく 2 つ同時に変化させた場合のミダゾラムの曝露量の変化に対する感度分析も行った。各パラメータの組み合わせのうち、それぞれ 100 倍の範囲（実測値の 0.1～10 倍）で変化させたところ、ミダゾラムの曝露量の増加に対する影響が一番大きかったパラメータの組み合わせは K_I が最小値かつ K_{inact} が最大値の場合であった。なお、各組み合わせでのそれぞれの感度分析において変化させなかった K_i、K_I 及び K_{inact} のパラメータについては、実測値（K_{inact}=0.882 hr^{-1}、Ki=3.715 µM 及び K_I=5.12 µM）（表 2.7.2.3-11）に固定した。fu,gut=1 と設定した場合の TAK-625 600 µg/kg BID 反復投与と併用投与したときのミダゾラムの AUC 比及び C_{max} 比はそれぞれ 2.794 倍及び 2.091 倍であった〔MRX-NC-007（5.3.5.3-9）Table 21 及び Table 23〕。これは非常に極端な worst case の想定となるため、次にシンバスタチン併用時のシミュレーションを実施した上で、TAK-625 の CYP3A4 の基質であるシンバスタチンとの臨床 DDI 試験（019 試験）の成績と矛盾しない範囲でのミダゾラム併用時の worst case の想定について検討し、その条件での DDI シミュレーションを実施した。

シンバスタチン併用時のシミュレーション及び感度分析

Simcyp バージョン 19 の化合物ライブラリに含まれるシンバスタチンの検証済み化合物ファイル及び TAK-625 の PBPK モデルのパラメータセット（表 2.7.2.3-11）を用いて、TAK-625 とシンバスタチンとの臨床 DDI 試験［019 試験〔2.7.2.2.2.4（1）〕］の投与条件を想定シナ

リオとしたシミュレーションを行った。次に、fu,gut、K_i、K_I 及び K_{inact} に関して、シンバスタチンの曝露量（AUC 及び C_{max}）の変化についての感度分析を行った。

シミュレーション及び感度分析に用いた条件は、019 試験を再現できるよう、シンバスタチン 20 mg〔夕食時（19 時）投与〕単独で QD 5 日間反復経口投与又は TAK-625 5 mg〔朝食前（8 時）投与〕とシンバスタチン 20 mg〔夕食時（19 時）投与〕を併用で QD 5 日間反復経口投与と設定した。ただし、薬物動態評価として、019 試験では、シンバスタチン単独経口投与では、投与 4 日目の投与前から投与 24 時間後までの血漿中濃度を、TAK-625 とシンバスタチン併用経口投与では、投与 5 日目の投与前から投与 24 時間後までの血漿中濃度を用いたが、シミュレーション及び感度分析では、シンバスタチン単独経口投与時及び TAK-625 とシンバスタチン併用経口投与のどちらの場合も、投与 4 日目の投与前から投与 24 時間後までの血漿中濃度を用いた。シミュレーション及び感度分析では、TAK-625 とシンバスタチン併用経口投与したときの薬物動態評価時点が投与 4 日目と 5 日目と異なっているが、いずれもシンバスタチンの消失半減期（4.5～5.7 時間）を考慮すると、血漿中シンバスタチン濃度は定常状態に達していると考えられた。また、TAK-625 とシンバスタチン併用経口投与したときにおけるシンバスタチンの薬物動態プロファイルは 4 日目と 5 日目で同様であり、小腸上皮細胞での CYP3A4 の半減期（recovery t1/2）が約 23 時間[17]であることも踏まえると、TAK-625 による CYP3A4 の阻害についてもほぼ同程度であると考えられるため、薬物動態評価時点（投与 4 日目もしくは 5 日目）がシンバスタチンの薬物動態の評価に与える影響はないと判断した。なお、TAK-625 との併用経口投与時では、TAK-625 の阻害効果に影響を与える可能性のある fu,gut について、0.096 の場合と 1 の場合でそれぞれ検討した。

019 試験での血漿中シンバスタチン濃度の実測値と PBPK モデルに基づくシミュレーションの予測値を比較した結果、シンバスタチン単独経口投与時及び TAK-625 との併用経口投与時の血漿中シンバスタチン濃度推移の実測値は、概ね予測値の 90%予測区間の範囲内であった〔MRX-NC-007（5.3.5.3-9）Figure 29 及び Figure 30〕。また、シンバスタチンの薬物動態パラメータの実測値の代表値（平均値又は中央値）は、予測値の 90%予測区間（t_{max} については最小値と最大値）の範囲内に含まれていた〔MRX-NC-007（5.3.5.3-9）Table 26〕。

また、シンバスタチン 20 mg 単独経口投与したときに対する TAK-625 5 mg 反復経口投与とシンバスタチン 20 mg 併用経口投与したときの AUC 及び C_{max} 比を算出し、その結果を表 2.7.2.3-13 に示す。fu,gut=0.096 の場合では相互作用の兆候はなく、臨床 DDI 試験（019 試験）の結果を再現できることが確認された。一方で、fu,gut=1 の場合では、予測結果はわずかに相互作用の兆候が認められる結果となり、DDI を過大評価している可能性が否めないと考えられた。

表 2.7.2.3-13　TAK-625 5 mg とシンバスタチンを併用投与したときの AUC 及び C_{max} 比の実測値及び予測値

Geometric mean ratio DDI/Control	Observed ratio and 90%CI (Study NB4-01-06-019)	Predicted (fu,gut=0.096)	Predicted (fu,gut=1)
AUC Ratio	0.83（0.75～0.91）	1.01	1.06
C_{max} Ratio	0.90（0.77～1.05）	1.01	1.06

AUC：血中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血中濃度、DDI：薬物相互作用、fu,gut：消化管上皮細胞における非結合型分率

続いて、シンバスタチンの AUC 比及び C_{max} 比に対する感度分析を実施した。fu,gut については、感度分析の対象とせず、fu,gut=0.096 及び 1 の 2 つの条件において、ミダゾラムの AUC 比及び C_{max} 比に対する感度分析と同様に、K_i、K_I 及び K_{inact} のうち 2 つのパラメータを同時にそれぞれ 100 倍の範囲（実測値の 0.1～10 倍）で変化させることで検討した。

その結果、fu,gut=0.096 の場合は、AUC 比及び C_{max} 比はそれぞれ 1.000～1.471 及び 1.000～1.461 であり、fu,gut=1 の場合は、AUC 比及び C_{max} 比は 1.001～3.230 及び 1.001～3.223 であった〔MRX-NC-007（5.3.5.3-9）Table 31～Table 34〕。

019 試験の結果と矛盾しない曝露量の変化を踏まえた、市販予定用量での TAK-625 投与時に想定される worst case でのミダゾラム併用時のシミュレーション

019 試験〔2.7.2.2.2.4（1）〕において、シンバスタチン 20 mg 単独投与時に対する TAK-625 5 mg とシンバスタチン 20 mg を併用経口投与時の AUC 及び C_{max} の比の LS 幾何平均値（90%信頼区間）はそれぞれ 0.83（0.75～0.91）及び 0.90（0.77～1.05）であり、AUC 比については、90%信頼区間の上限についても 1 を下回っていた。これを踏まえて、シンバスタチンの AUC 比及び C_{max} 比が 1.01 を超えないことを 019 試験の結果と矛盾しない曝露量の変化として定義し、TAK-625 とシンバスタチンとの臨床 DDI 試験（019 試験）の投与条件を想定シナリオとしたシミュレーションにおいて、AUC 比及び C_{max} 比が 1.01 を超えない条件を満たす K_i、K_I 及び K_{inact} の worst case となるパラメータセットを抽出した。fu,gut については、感度分析の対象とせず、fu,gut=0.096 及び 1 の 2 つの条件において、これまでの感度分析の対象とした 3 つのパラメータに対して実施した。

このパラメータセットを用いて TAK-625 600 μg/kg BID 反復経口投与とミダゾラム 5 mg の併用経口投与を想定シナリオとした場合の TAK-625 投与によるミダゾラムに対する影響（AUC 比及び C_{max} 比）をシミュレーションした〔MRX-NC-007（5.3.5.3-9）Table 31～34〕。

K_i、K_I 及び K_{inact} のうち 2 つのパラメータの組み合わせでシンバスタチンとの臨床 DDI 試験（019 試験）の結果と矛盾しない（AUC 比及び C_{max} 比≦1.01）範囲内で worst case となるパラメータセット（K_i：実測値×0.1、K_I：実測値及び K_{inact}=実測値）を用い、fu,gut=0.096 としたときでは、ミダゾラムの AUC 比及び C_{max} 比はそれぞれ 1.101 倍及び 1.098 倍と推定され、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」（薬生薬審発 0723 第 4 号　平成 30 年 7 月 23 日）[7]（以下、国内 DDI ガイドライン）における DDI 試験の実施の要否を検討するカットオフ基準である 1.25 を下回った。また、fu,gut=1 と設定した場合においても AUC 比及び C_{max} 比は最大で 1.262 及び 1.266（K_i：実測値×0.1、K_I：実測値×10 及び K_{inact}=実測値）であり、AUCR はごくわずかにカットオフ基準（1.25）を超えたのみであった。なお、fu,gut=1 という設定は、TAK-625 の血漿中における高いタンパク結合率（非結合型分率として、fu,plasma=0.093）及びミクロソーム反応液中の非結合型分率（fu,mic for K_i/K_I=0.022/0.005）を踏まえると、現実的には起こりえないと考えられることから、fu,gut を含む現実的なパラメータセットの範囲ではカットオフ基準である 1.25 を超えることはないと考えられる。

④ 結論

構築したPBPKモデルを用いてTAK-625の血漿中濃度を適切に記述できていることが示された。また、PBPKモデルにおける消化管管腔内のTAK-625濃度は代替R値によるDDIリスク評価に用いた最高濃度と同程度又はそれ以上であること及びPBPKモデルにおいて用いたPeff,man（0.26～1.01×10^{-6} cm/sec）はCaco-2細胞を用いて測定した膜透過性の実測値から推定されるPeff,man（0.188～0.361×10^{-6} cm/sec）と比較して大きな差はなかったことから、TAK-625の吸収を評価する上での根幹となる点についてはPBPKモデルで十分表現できていると考えられた。

本PBPKモデルを用いてTAK-625によるCYP3A4基質であるミダゾラムへの影響を検討した結果、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）において、臨床DDI試験（019試験）の成績と矛盾しない、fu,gutを含む現実的なパラメータセットの範囲でのworst caseを想定した場合でもAUCR=1.10であり、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る。

2.7.2.3.4 特別な試験

特別な試験は実施していない。

2.7.2.4 結論

TAK-625の臨床薬理学的特性評価から以下の重要な結論が得られた。

- 長期経口投与したときの血漿中TAK-625濃度に基づき、健康成人並びに胆汁うっ滞性肝疾患の成人及び小児患者（乳児を含む）で、TAK-625の吸収はごくわずかであり、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。
- 健康成人では、TAK-625の投与によりsBAは概して低下し、sBAの低下に明確な用量依存性はみられなかった。TAK-625の吸収はごくわずかであるため、曝露量と薬力学を関連付けることは不可能であるが、fBAの用量依存的な上昇が認められた。
- 乳児を含むALGS及びPFICの小児被験者では、sBAの低下が認められた。
- 空腹時と比較すると、食後に投与したときにはTAK-625の曝露量が減少（AUC_{last}及びC_{max}がそれぞれ69.3%～85.8%及び64.8%～73.2%減少）したが、血漿中薬物濃度はTAK-625の作用に関連しないことから、これらの変化に臨床的な意味は認められない。
- TAK-625の併用投与により、スタチンの血漿中薬物動態に臨床的に意味のある変化は認められず、トランスポーターとの相互作用の可能性は低いことが示された。
- PBPK解析に基づくと、TAK-625はCYP3A4活性の阻害を介した臨床的に問題となるようなDDIが生じる可能性は極めて低いと考えられた。
- ALGS及びPFIC患者では、疾患に関連して脂溶性ビタミン吸収の低下がみられることがあるが、TAK-625投与と、脂溶性ビタミン欠乏の悪化及び新規発現との関連は認められなかった。

・TAK-625 の血漿中濃度は 13.8 ng/mL（ヒト血漿タンパク結合率を 90.2%として算出した非結合型濃度として 1.35 ng/mL）を下回り、in vitro で hERG 阻害が評価した最高濃度（1 μM=674.96 ng/mL、阻害は認められなかった）まで安全域が 500 倍を超えることが示された。したがって、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認められず、人種差はないと考えられた。

2.7.2.5 参考文献

[1] Grundy SM, Mok HY. Colestipol, clofibrate, and phytosterols in combined therapy of hyperlipidemia. J Lab Clin Med. 1977;89(2):354-66.
[2] Hahn C, Reichel C, Von Bergmann K. Serum concentration of 7 alpha-hydroxycholesterol as an indicator of bile acid synthesis in humans. J Lipid Res. 1995;36(9):2059-66.
[3] Yu J, Zhou Z, Tay-Sontheimer J, Levy RH, Ragueneau-Majlessi I. Intestinal drug interactions mediated by OATPs: a systematic review of preclinical and clinical findings. J Pharm Sci. 2017;106(9):2312-25.
[4] Kinzi J, Grube M, Meyer Zu Schwabedissen HE. OATP2B1 - The underrated member of the organic anion transporting polypeptide family of drug transporters? Biochem Pharmacol. 2021;188:114534.
[5] 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.
[6] 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.
[7] 「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」平成 30 年 7 月 23 日薬生薬審発 0723 第 4 号（添付なし）
[8] Austin RP, Barton P, Cockroft SL, Wenlock MC, Riley RJ. The influence of nonspecific microsomal binding on apparent intrinsic clearance, and its prediction from physicochemical properties. Drug Metab Dispos. 2002;30(12):1497-503.
[9] Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Chen G, Weemhoff JL, Jen C, et al. Time course of recovery of cytochrome p450 3A function after single doses of grapefruit juice. Clin Pharmacol Ther. 2003;74(2):121-9.
[10] Darwich AS, Aslam U, Ashcroft DM, Rostami-Hodjegan A. Meta-analysis of the turnover of intestinal epithelia in preclinical animal species and humans. Drug Metab Dispos. 2014;42(12):2016-22.
[11] 「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」に 関する質疑応答集（Q&A）について 平成 30 年 7 月 23 日（添付なし）
[12] Rowland Yeo K, Walsky RL, Jamei M, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT. Prediction of time-dependent CYP3A4 drug-drug interactions by physiologically based pharmacokinetic

modelling: impact of inactivation parameters and enzyme turnover. Eur J Pharm Sci. 2011;43(3):160-73.

[13] Yamada M, Inoue S, Sugiyama D, Nishiya Y, Ishizuka T, Watanabe A, et al. Critical impact of drug-drug interactions via intestinal CYP3A in the risk assessment of weak perpetrators using physiologically based pharmacokinetic models. Drug Metab Dispos. 2020;48(4):288-96.

[14] Elsby R, Hilgendorf C, Fenner K. Understanding the critical disposition pathways of statins to assess drug-drug interaction risk during drug development: it's not just about OATP1B1. Clin Pharmacol Ther. 2012;92(5):584-98.

[15] Sugano K. Estimation of effective intestinal membrane permeability considering bile micelle solubilisation. Int J Pharm. 2009;368(1-2):116-22.

[16] Rodgers T, Rowland M. Physiologically based pharmacokinetic modelling 2:predicting the tissue distribution of acids, very weak bases, neutrals and zwitterions. J Pharm Sci. 2006;95(6):1238-57.

[17] Galetin A, Gertz M, Houston JB. Contribution of intestinal cytochrome P450-mediated metabolism to drug-drug inhibition and induction interactions. Drug Metab Pharmacokinet. 2010;25(1):28-47.

2.7.2.6 付録

該当なし。

目次

略語一覧表 6
2.7.3 臨床的有効性 8
2.7.3.1 背景及び概観 8
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた試験の概要 8
2.7.3.1.2 治験デザイン 14
2.7.3.1.3 治験対象の選択 23
2.7.3.1.4 有効性評価項目 27
2.7.3.1.5 有効性の統計解析方法 35
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 39
2.7.3.2.1 国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3001 試験） 39
2.7.3.2.2 海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-304 試験） 71
2.7.3.2.3 海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験） 96
2.7.3.2.4 海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-301 試験） 100
2.7.3.2.5 海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-302 試験） 109
2.7.3.2.6 海外第 2 相長期投与試験（LUM001-303 試験） 114
2.7.3.2.7 海外第 2 相長期投与試験（LUM001-305 試験） 119
2.7.3.2.8 海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験） 125
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 128
2.7.3.3.1 試験対象集団 128
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 129
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 146
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 151
2.7.3.4.1 用法及び用量又は使用方法 151
2.7.3.4.2 用法・用量の設定根拠 151
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 154
2.7.3.6 参考文献 155

表

表 2.7.3.1-A-1　アラジール症候群（ALGS）の有効性評価に用いた臨床試験一覧 9
表 2.7.3.1-A-2　国内外ピボタル試験の選択・除外基準 – 3001 試験、304 試験 24
表 2.7.3.1-A-3　主な有効性評価項目 – 3001、304、801、301、302、303、305、800 試験 28
表 2.7.3.1-A-4　国内外ピボタル試験の有効性評価項目 – 3001 試験、304 試験 29
表 2.7.3.1-A-5　ALGS 304 試験及び PFIC 502 試験における ItchRO の質問及び回答 33
表 2.7.3.2-A-1　人口統計学的及びその他の特性 – 3001 試験（ITT Set） 40

表 2.7.3.2-A-2　血清胆汁酸（μmol/L）の Week 18 から Week 22 までの変化量 – 3001 試験（ITT Set） 44
表 2.7.3.2-A-3　血清胆汁酸（μmol/L）の Week 18 から Week 22 までの変化量 – 3001 試験（MITT Set） 45
表 2.7.3.2-A-4　血清胆汁酸（μmol/L）のベースラインから Week 18 までの変化量 – 3001 試験（ITT Set） 46
表 2.7.3.2-A-5　血清胆汁酸（μmol/L）のベースラインから Week 48 までの変化量 – 3001 試験（ITT Set） 49
表 2.7.3.2-A-6　ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースライン及び Week 18 からの変化量 – 3001 試験（ITT Set） 51
表 2.7.3.2-A-7　ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースラインから Week 48 までの変化量 – 3001 試験（ITT Set） 53
表 2.7.3.2-A-8　ItchRO（Obs）週平均重症度スコアのベースライン及び Week 18 からの変化量 – 3001 試験（ITT Set） 56
表 2.7.3.2-A-9　ItchRO（Obs）週平均重症度スコアのベースラインから Week 48 までの変化量 – 3001 試験（ITT Set） 57
表 2.7.3.2-A-10　CSS スコアのベースラインから Week 48 までの変化量 – 3001 試験（ITT Set） 60
表 2.7.3.2-A-11　肝臓関連パラメータのベースライン及び Week 18 からの変化量 – 3001 試験（ITT Set） 63
表 2.7.3.2-A-12　肝臓関連パラメータのベースラインから Week 48 までの変化量 – 3001 試験（ITT Set） 67
表 2.7.3.2-A-13　人口統計学的及びその他の特性 – 304 試験（Safety Set） 73
表 2.7.3.2-A-14　血清胆汁酸（μmol/L）の Week 18 から Week 22 までの変化量 – 304 試験（MITT Set） 76
表 2.7.3.2-A-15　血清胆汁酸（μmol/L）の Week 18 から Week 22 までの変化量 – 304 試験（ITT Set） 77
表 2.7.3.2-A-16　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 – 304 試験（ITT Set） 80
表 2.7.3.2-A-17　ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースライン及び Week 18 からの変化量 – 304 試験（ITT Set） 82
表 2.7.3.2-A-18　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及びベースから Week 22 までの変化量のレスポンダー解析 – 304 試験（ITT Set） 86
表 2.7.3.2-A-19　Week 18 の sBA Response Definition における ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコア – 304 試験（ITT Set） 93
表 2.7.3.2-A-20　Week 18 の sBA 変化率及び ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコア – 3001 試験（ITT Set） 93
表 2.7.3.2-A-21　Week 48 の sBA Response Definition における ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコア – 304 試験（ITT Set） 95

表 2.7.3.2-A-22　Week 48 の sBA 変化率及び ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコア – 3001 試験（ITT Set） 95
表 2.7.3.2-A-23　人口統計学的及びその他の特性 – 801 試験（Safety Set） 97
表 2.7.3.2-A-24　血清胆汁酸（μmol/L）のベースラインから Week 13 までの変化量 – 801 試験（Safety Set） 99
表 2.7.3.2-A-25　CSS スコアのベースラインから Week 13 までの変化量 – 801 試験（Safety Set） 100
表 2.7.3.2-A-26　人口統計学的及びその他の特性 – 301 試験（All Subjects Dosed） 102
表 2.7.3.2-A-27　人口統計学的及びその他の特性 – 302 試験（ITT Set） 110
表 2.7.3.2-A-28　人口統計学的及びその他の特性 – 303 試験（Safety Set） 115
表 2.7.3.2-A-29　人口統計学的及びその他の特性 – 305 試験（Safety Set） 120
表 2.7.3.2-A-30　人口統計学的及びその他の特性 – 800 試験（Safety Set） 125
表 2.7.3.3-A-1　主な人口統計学的及びその他の特性の比較 – 3001 試験（ITT Set）、304 試験（Safety Set）、801 試験（Safety Set） 128
表 2.7.3.3-A-2　主な有効性成績 – 3001 試験及び 304 試験（ITT Set） 131
表 2.7.3.3-A-3　主な有効性成績 – 3001 試験及び 304 試験（MITT Set） 131
表 2.7.3.3-A-4　被験者ごとの血清胆汁酸（μmol/L）の推移及び変化量 – 3001 試験（ITT Set） 132
表 2.7.3.3-A-5　被験者ごとの ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの推移及び変化量 – 3001 試験（ITT Set） 133
表 2.7.3.3-A-6　被験者ごとの ItchRO（Obs）週平均重症度スコアの推移及び変化量 – 3001 試験（ITT Set） 133
表 2.7.3.3-A-7　1 歳以上の ALGS 患者における有効性成績 – 3001 試験及び 304 試験（ITT Set） 135
表 2.7.3.3-A-8　被験者ごとの血清胆汁酸（μmol/L）の推移及び変化量 – 304 試験（ITT Set） 137
表 2.7.3.3-A-9　被験者ごとの血清胆汁酸（μmol/L）の推移 – 801 試験（Safety Set） 139
表 2.7.3.3-A-10　被験者ごとの CSS スコアの推移 – 801 試験（Safety Set） 139
表 2.7.3.3-A-11　1 歳未満の被験者（被験者識別コード：[redacted]）の sBA 及びそう痒〔ItchRO (Obs)、CSS〕の推移 – 3001 試験（ITT Set） 140
表 2.7.3.3-A-12　主な有効性評価項目の変化量の比較（プラセボ群との差） – 304 試験（Week 18～22）、301 試験及び 302 試験（ベースライン～Week 13/ET） 142
表 2.7.3.3-A-13　主な有効性評価項目の変化量の比較（Week 48 時点での変化量） – 304 試験、305 試験、303 試験 143
表 2.7.3.3-A-14　主な有効性評価項目の変化量の比較（ベースラインから Week 48/100/204 までの変化量） – 304 試験、305 試験、303 試験 144
表 2.7.3.3-A-15　部分集団解析（年齢別）の結果 – 3001 試験（ITT Set） 148
表 2.7.3.3-A-16　部分集団解析（性別）の結果 – 3001 試験（ITT Set） 149
表 2.7.3.3-A-17　部分集団解析（年齢別）の結果 – 304 試験（ITT Set） 150
表 2.7.3.3-A-18　部分集団解析（性別）の結果 – 304 試験（ITT Set） 151

表 2.7.3.4-A-1　投与量別の主な有効性の結果 – 304 試験、301 試験、302 試験 152

図

図 2.7.3.1-A-1　治験デザインの概略図 – 3001 試験 15
図 2.7.3.1-A-2　治験デザインの概略図 – 304 試験 16
図 2.7.3.1-A-3　治験デザインの概略図 – 801 試験 18
図 2.7.3.1-A-4　治験デザインの概略図 – 301 試験 19
図 2.7.3.1-A-5　治験デザインの概略図 – 302 試験 20
図 2.7.3.1-A-6　治験デザインの概略図 – 303 試験 21
図 2.7.3.1-A-7　治験デザインの概略図 – 305 試験 22
図 2.7.3.1-A-8　治験デザインの概略図 – 800 試験 23
図 2.7.3.2-A-1　血清胆汁酸（μmol/L）のベースラインから Week 22 までの平均値（±SE）の推移 – 3001 試験（ITT Set） 47
図 2.7.3.2-A-2　血清胆汁酸（μmol/L）のベースラインから Week 48 までの平均値（±SE）の推移 – 3001 試験（ITT Set） 50
図 2.7.3.2-A-3　ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースラインから Week 22 までの変化量の平均値（SE）の推移 – 3001 試験（ITT Set） 52
図 2.7.3.2-A-4　ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースラインから Week 48 までの変化量の平均値（SE）の推移 – 3001 試験（ITT Set） 55
図 2.7.3.2-A-5　ItchRO（Obs）週平均重症度スコアのベースラインから Week 48 までの変化量の平均値（SE）の推移 – 3001 試験（ITT Set） 59
図 2.7.3.2-A-6　CSS スコアのベースラインから Week 48 までの変化量の平均値（SE）の推移 – 3001 試験（ITT Set） 62
図 2.7.3.2-A-7　血清胆汁酸（μmol/L）のベースラインから Week 48 までの変化量の平均値（SE）の推移 – 304 試験（ITT Set） 78
図 2.7.3.2-A-8　血清胆汁酸（μmol/L）のベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移 – 304 試験（ITT Set） 79
図 2.7.3.2-A-9　ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースラインから Week 48 までの変化量の平均値（SE）の推移 – 304 試験（ITT Set） 81
図 2.7.3.2-A-10　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（SE）の推移 – 304 試験（ITT Set） 84
図 2.7.3.2-A-11　ALT のベースラインからの変化量の平均値(SE)の推移 – 304 試験(ITT Set） 87
図 2.7.3.2-A-12　ALP のベースラインからの変化量の平均値(SE)の推移 – 304 試験(ITT Set） 88
図 2.7.3.2-A-13　直接ビリルビンのベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移 – 304 試験（ITT Set） 89
図 2.7.3.2-A-14　身長 z-score のベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移 – 304 試験（ITT Set） 90

図 2.7.3.2-A-15　体重 z-score のベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移 – 304 試験（ITT Set） 91
図 2.7.3.2-A-16　Week 18 の sBA 変化率と ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの散布図 – 304 試験（ITT Set） 92
図 2.7.3.2-A-17　Week 48 の sBA 変化率と ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの散布図 – 304 試験（ITT Set） 94
図 2.7.3.2-A-18　血清胆汁酸（μmol/L）の平均値（SD）の推移 – 301 試験（MITT Set） 106
図 2.7.3.2-A-19　ItchRO（Obs）週平均重症度スコアの平均値（SD）の推移 – 301 試験（MITT Set） 108
図 2.7.3.2-A-20　血清胆汁酸（μmol/L）の平均値の推移 – 302 試験（MITT Set） 112
図 2.7.3.2-A-21　ItchRO(Obs)週平均重症度スコアの平均値の推移 – 302 試験(MITT Set) 113
図 2.7.3.2-A-22　血清胆汁酸（μmol/L）の TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移 – 303 試験（Safety Set） 117
図 2.7.3.2-A-23　ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移 – 303 試験（Safety Set） 118
図 2.7.3.2-A-24　血清胆汁酸（μmol/L）の TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移 – 305 試験（Safety Set） 122
図 2.7.3.2-A-25　ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移 – 305 試験（Safety Set） 123
図 2.7.3.3-A-1　被験者ごとの血清胆汁酸（μmol/L）の推移図 – 3001 試験（ITT Set） 132
図 2.7.3.3-A-2　被験者ごとの ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの推移図 – 3001 試験（ITT Set） 133
図 2.7.3.3-A-3　被験者ごとの ItchRO（Obs）週平均重症度スコアの推移図 – 3001 試験（ITT Set） 134
図 2.7.3.3-A-4　1 歳以上の ALGS 患者における被験者ごとの血清胆汁酸（μmol/L）の推移図 – 3001 試験（ITT Set） 136
図 2.7.3.3-A-5　1 歳未満の ALGS 患者における被験者ごとの sBA の推移図 – 3001 試験（ITT Set）及び 801 試験（Safety Set） 141
図 2.7.3.4-A-1　fBA 排泄量の用量反応関係 – SHP625-101 試験 153

略語一覧表

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）
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）
BID	twice daily（1 日 2 回）
BMI	body mass index（体格指数）
CSS	Clinician Scratch Scale
EAP	Expanded Access Program
EFS	event-free survival（イベントフリーサバイバル）
EOS	end of study（試験終了）
EOT	end of treatment（投与終了）
ET	early termination（早期中止）
fBA	fecal bile acid（糞便中胆汁酸）
GALA	The Global ALagille Alliance
GLP	Good Laboratory Practice（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準）
IBAT	ileal bile acid transporter（回腸胆汁酸トランスポーター）
ID	identification
ISRO	Itch/Scratch Reported Outcome
ItchRO	Itch Reported Outcome
ItchRO（Obs）	Itch Reported Outcome (Observer)
ItchRO（Pt）	Itch Reported Outcome (Patient)
ITT	intent/intention-to-treat
LC-MS	liquid chromatography-mass spectrometry
LOCF	last observation carried forward
LS	least squares（最小二乗）
LTE	long-term extension
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
MITT	modified intent/intention-to-treat
MMRM	mixed effect model for repeated measures（混合効果モデル）
nt-PFIC2	non-truncating PFIC2
OL	open-label
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）
QD	once daily（1 日 1 回）
QOL	quality of life
RWD	randomized withdrawal
sBA	serum bile acid（血清胆汁酸）
SD	standard deviation（標準偏差）
SE	standard error（標準誤差）

略語一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
TAK-625	マラリキシバット塩化物（Maralixibat Chloride、旧称 SD-5613、SHP625 及び LUM001）
ULN	upper limit of normal range（基準値上限）

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 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）の有効性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.7.3.1-A-1 に示した。

TAK-625 の有効性は、日本人 ALGS 患者（1 ヵ月齢以上）を対象として国内で実施中の第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3001 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）、並びに、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）を用いて評価した。

LUM001-304 試験（以下、304 試験）は、12 ヵ月齢以上の海外 ALGS 患者を対象にプラセボを対照群として実施した海外ピボタル試験であり、TAK-625 の有効性を示す重要な根拠となる。TAK-625-3001 試験（以下、3001 試験）は、日本人 ALGS 患者を対象とした国内第 3 相試験であり、非盲検非対照の試験デザインであるが、対象年齢を 1 ヵ月齢以上に拡大した点以外は概ね 304 試験の設定を踏襲し、304 試験における外国人患者の TAK-625 群のデータの類似性を確認可能なデザインとした。3001 試験及び 304 試験を評価資料と位置付け、これら 2 試験を中心に TAK-625 の有効性の成績を評価した。

また、12 ヵ月齢未満の患者については、海外で実施した MRX-801 試験（以下、801 試験）のデータを提示し、外国人での 12 ヵ月齢未満の成績を補足した。

上記に加え、304 試験に先立ち海外で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験の LUM001-301 試験（以下、301 試験）及び LUM001-302 試験（以下、302 試験）においても、TAK-625 の有効性を支持する成績が得られており、301 試験及び 302 試験の成績も提示した。さらに、TAK-625 の長期投与時の有効性に関しては、長期投与試験である 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）の成績も提示した。これら 6 試験は、参考資料として評価した。

なお、本承認申請時点で、3001 試験、801 試験及び 800 試験は継続中であり、これらの試験ではそれぞれの中間解析時のカットオフデータを提示する。その他の試験については既に試験が完了しているが、そのうち 304 試験、303 試験及び 305 試験については、主な有効性の解析を実施している中間解析時のデータを中心に示す。また、801 試験及び 800 試験は ALGS 及び PFIC のいずれの患者も対象とした試験であるが、本臨床的有効性の概要では ALGS 患者の試験成績について記載する。

表 2.7.3.1-A-1　アラジール症候群（ALGS）の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
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 2.7.3.1-A-1　アラジール症候群（ALGS）の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
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
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

表 2.7.3.1-A-1　アラジール症候群（ALGS）の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
LUM001-302 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
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 2.7.3.1-A-1　アラジール症候群（ALGS）の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 2.7.3.1-A-1　アラジール症候群（ALGS）の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
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

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)、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

2.7.3.1.2 治験デザイン

2.7.3.1.2.1 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）**

（1）治験デザイン

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 患者で胆汁うっ滞を認める者としたが、後に 801 試験の結果を踏まえて体重は 3.0 kg 以上、月齢は 1 ヵ月齢以上まで拡大した（選択除外基準の詳細は 2.7.3.1.3 参照）。

本試験の治験デザインの概略を図 2.7.3.1-A-1 に示した。

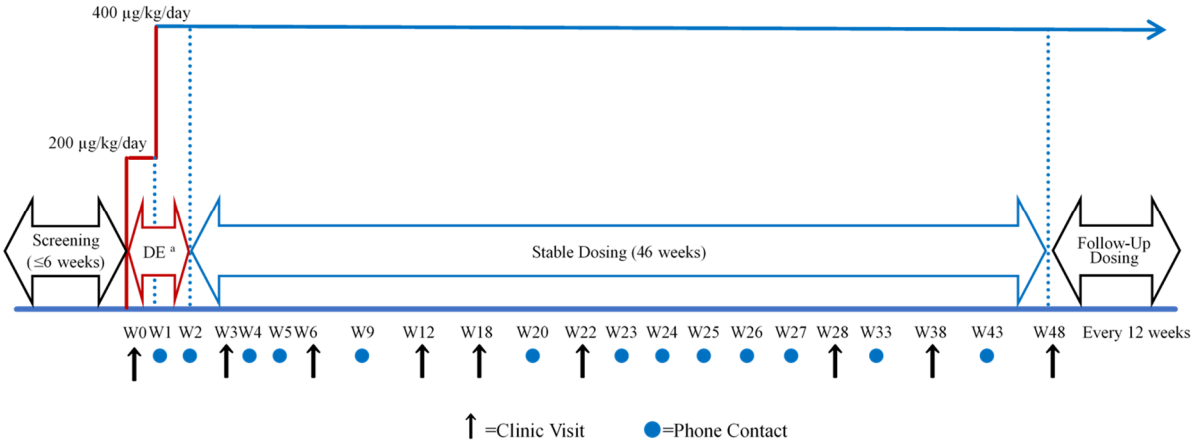
本試験は、スクリーニング期（治験薬投与前 6 週間以内）、2 週間の用量漸増期、46 週間の維持投与期、及び追跡調査期（治験実施計画書で定めた中止基準に合致するまで）で構成された。

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）：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）。



DE=用量漸増、W=週
[a] 1 週間ごとの用量漸増（2 週間）
3001 試験　総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Figure 9.a から引用

図 2.7.3.1-A-1　治験デザインの概略図 – 3001 試験

（2）治験デザインの主な設定根拠

ALGS は希少な疾患であり、国内の対象患者も少数であること、可能な限り多くの症例で TAK-625 の有効性及び安全性を評価する観点から、非盲検非対照試験として実施することとした。また、本 3001 試験のデザインは、海外 304 試験と比較できるよう設定した。なお、国内における ALGS の診断基準は、海外の診断基準と同様であり[1]、また、診断から治療までの全体的なプロセスにも差はないことから、本 3001 試験の結果を 304 試験の外国人データと比較することは可能と考えられた。

年齢の選択基準として、304 試験では上限が 18 歳と設定されたが、試験中に 18 歳以上となり TAK-625 の投与が継続された被験者もおり、3001 試験では 18 歳以上の治療対象患者も投与可能とするため、年齢の上限は設けないこととした。また、年齢の下限については、試験開始時点では 304 試験に基づき 12 ヵ月齢以上としていたが、海外 801 試験の中間解析データ（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で、12 ヵ月齢未満の ALGS 患者において TAK-625 の安全性が確認されたことから、治験実施中に年齢の下限を 1 ヵ月齢以上に変更した。

投与レジメンは、304 試験では 14 µg/kg/day から 400 µg/kg/day までの 6 段階の用量を 1 週間ごとに漸増する設定であった。しかし、米国で実施中であった Expanded Access Program（EAP）では、200 µg/kg/day から 400 µg/kg/day への 2 段階用量漸増レジメンが採用され、36 例のデータで新たな安全性の懸念は認められなかったことから、米国で承認された投与レジメンは、200 µg/kg/day から 400 µg/kg/day への 2 段階の 1 週間ごとの漸増方法であった。よって、本 3001 試験では、米国の承認された投与レジメンに基づき、200 µg/kg/day〔200 µg/kg 1 日 1 回（QD）〕で 1 週間投与後に 400 µg/kg/day（400 µg/kg QD）に増量する 2 段階とした。なお、304 試験は 6 段階漸増であったため、400 µg/kg/day の治療用量に到達した後の主要評価項目までの期間が 12 週間であることに対し、本試験は 2 段階漸増であるため 400 µg/kg/day に到達してから主要評価項目までの期間は 16 週間である。過去の海外臨床試験ではベースラインから 12 週間後には既に最大効果が得られていると示唆されていることから、この 4 週間の差は主要評価項目の判定に影響を与えないと判断した。

2.7.3.1.2.2 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）

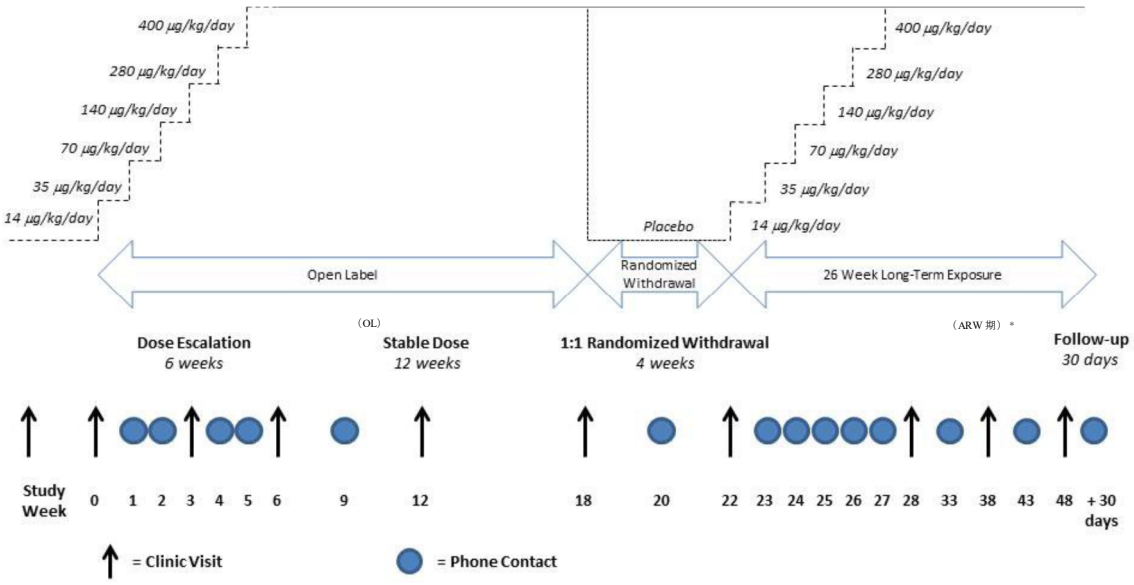
（1）治験デザイン

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 患者であり、胆汁うっ滞を認める者とした（選択除外基準の詳細は 2.7.3.1.3 参照）。

本試験の治験デザインの概略を図 2.7.3.1-A-2 に示した。

本試験は、18 週間の非盲検導入期（open-label phase：OL 期）、4 週間の無作為化、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。



*ARW 期の後に、任意の長期追跡調査期 2 期（LTE 期）と続く。
304 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Figure 3-1 から引用

図 2.7.3.1-A-2　治験デザインの概略図 – 304 試験

（2）治験デザインの主な設定根拠

本試験では無作為化治験薬休薬デザインを採用した。非盲検導入期で治験薬を投与した全例のうち、レスポンダーのみを治験薬休薬期にて投与継続群又はプラセボ群に無作為割付するエンリッチメント試験デザインとした場合、プラセボ効果を軽減することができる一方で、レスポンダーのみを対象とするため、治療効果を過大評価する可能性があった。よって、本試験では OL 期を完了した全例を反応の有無にかかわらず無作為化した後に RWD 期に移行させ、レスポンダー〔modified intent-to-treat（MITT）Set〕だけではなく、全体集団〔intent-to-treat

（ITT）Set〕についても解析することを事前規定した。これら 2 つの集団で評価を行うことで、TAK-625 の有効性を適切に評価することができた。

用量については、過去に実施された健康成人又は高コレステロール血症患者を対象とした第 1～2 相試験並びに用量設定試験で得られた有効性及び安全性・忍容性データを基に、成人の用量から体重換算で小児の用量を計算し、14 µg/kg/day を開始用量として用量漸増を行い、400 µg/kg/day を最高用量とする 6 段階の用量設定とした。なお、任意の長期追跡調査期には、最大用量 400 µg/kg BID（又は最大耐量）まで漸増することとした。

2.7.3.1.2.3 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）**

（1）治験デザイン

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）。

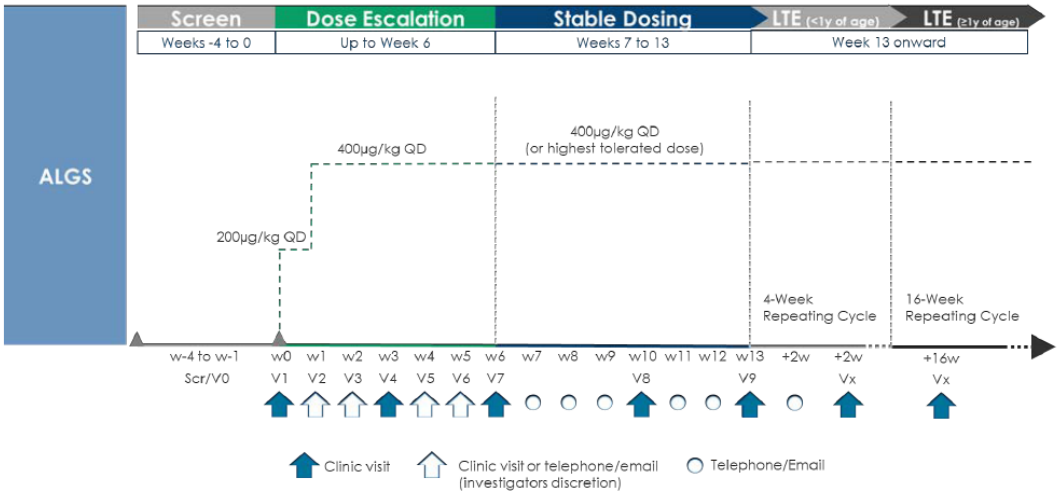
本試験の対象は、体重 2.5 kg 以上、ベースライン時に 12 ヵ月齢未満の ALGS 又は PFIC 患者であり、胆汁うっ滞を認める者とした。

本試験の治験デザインの概略を図 2.7.3.1-A-3 に示した。

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）〕及び長期継続投与期（long-term extension phase：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 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。



ALGS=Alagille syndrome; LTE=long-term extension; QD=once daily; V=visit; w=week.

801 試験 Abbreviated Interim（ALGS）総括報告書（5.3.5.2-4）Figure 2 から引用

図 2.7.3.1-A-3　治験デザインの概略図 – 801 試験

（2）治験デザインの主な設定根拠

本試験の目的は、12 ヵ月齢未満の乳児（新生児を含む）ALGS 及び PFIC 患者における TAK-625 の安全性及び忍容性を評価することである。

TAK-625 は、本試験開始時点で既に、12 ヵ月齢以上の胆汁うっ滞性肝疾患患者 150 例超を含む 1,600 例超の被験者で安全で忍容性があることが示されており、本試験により、12 ヵ月齢未満の乳児における TAK-625 の安全性及び忍容性を評価することとした。

2.7.3.1.2.4 海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-301 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（参考）

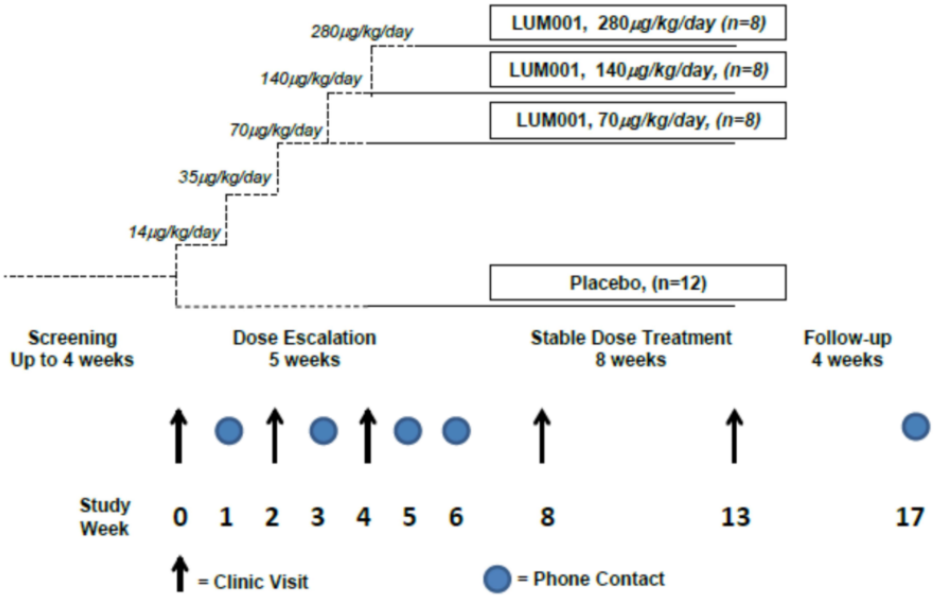
301 試験は、ALGS 患者を対象とした 13 週間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同第 2 相試験である。

本試験の対象は、12 ヵ月齢～18 歳の ALGS 患者であり、胆汁うっ滞が認められ、Itch Reported Outcome (Observer)〔ItchRO（Obs）〕質問票の平均デイリースコアが 2 点以上の者とした。

本試験の治験デザインの概略を図 2.7.3.1-A-4 に示した。

本試験は、4 週間のスクリーニング期、5 週間の用量漸増期、8 週間の維持投与期及び 4 週間の追跡調査期から構成された。被験者を、プラセボ、又は TAK-625 の 3 用量［低用量（70 µg/kg/day）、中用量（140 µg/kg/day）、高用量〔280 µg/kg/day、治験実施計画書改訂版 2 で新設〕］のいずれかに無作為に割り付けた。

TAK-625 は、用量漸増期とそれに続く維持投与期にわたり 13 週間以上連日投与された。



301 試験 総括報告書（5.3.5.1-2）Figure 1 から引用

図 2.7.3.1-A-4　治験デザインの概略図 – 301 試験

2.7.3.1.2.5 海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-302 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-3（参考）

302 試験は、ALGS 患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同第 2 相試験である。

本試験の対象は、12 ヵ月齢～18 歳の ALGS 患者であり、血清胆汁酸（sBA）が年齢ごとの基準値上限（ULN）の 3 倍超の胆汁うっ滞を有する者とした。

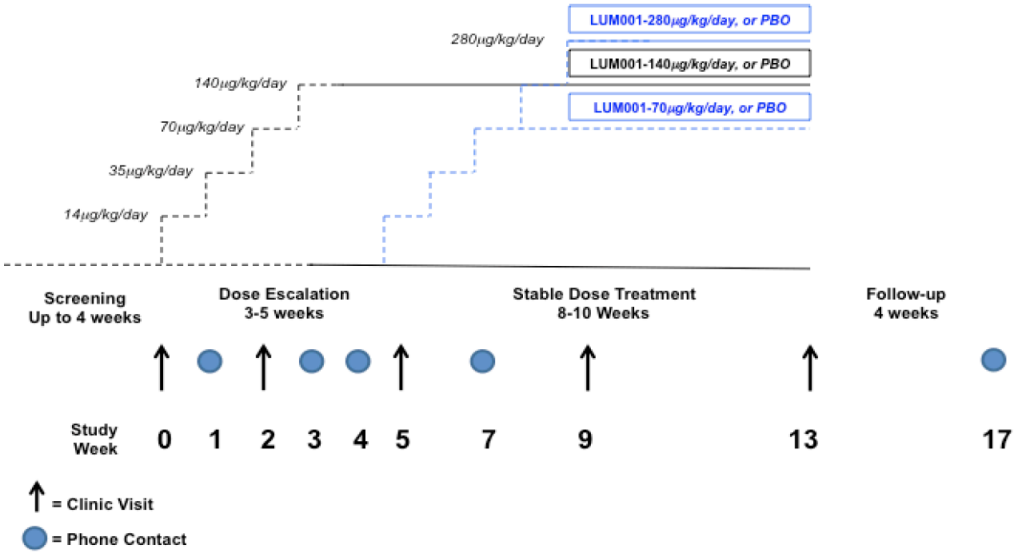
本試験の治験デザインの概略を図 2.7.3.1-A-5 に示した。

本試験は、最長 4 週間のスクリーニング期、最長 13 週間の投与期〔用量漸増期（最長 5 週間）、維持投与期（最長 11 週間）〕及び 4 週間の追跡調査期で構成された。

2 つの用量コホートそれぞれで、適格な被験者を 2：1（実薬対プラセボ）の割合で無作為に割り付けた。

・コホート A：TAK-625 経口液剤 140 μg/kg/day、又はプラセボ

・コホート B：TAK-625 経口液剤 70 若しくは 280 μg/kg/day、又はプラセボ



302 試験 総括報告書 Amendment 1（5.3.5.1-3）Figure 3 から引用

図 2.7.3.1-A-5　治験デザインの概略図 – 302 試験

2.7.3.1.2.6 海外第 2 相長期投与試験（LUM001-303 試験）

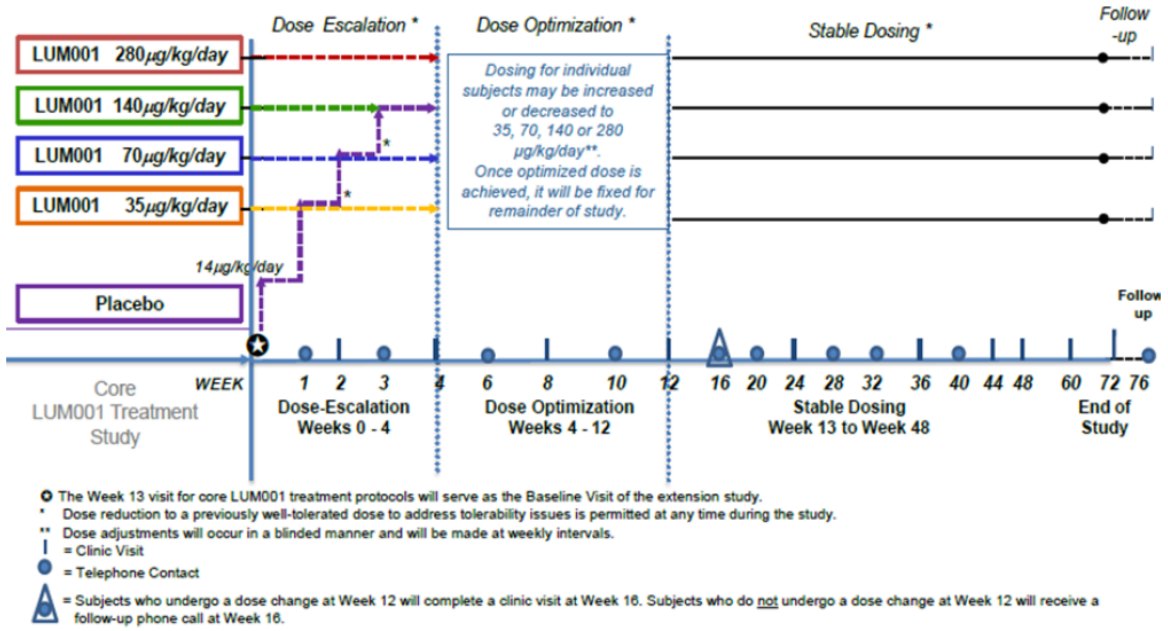
：添付資料番号 5.3.5.2-2（参考）

303 試験は、302 試験を完了した ALGS 患者を対象とした TAK-625 の多施設共同、二重盲検、長期投与第 2 相試験である。

本試験の治験デザインの概略を図 2.7.3.1-A-6 に示した。

302 試験では、被験者は TAK-625 又はプラセボのいずれかに無作為割付された。本 303 試験では、全被験者が TAK-625 の投与を受けた。本試験は、4 週間の用量漸増期、8 週間の用量最適化期、60 週間の維持投与期、52 週間の追跡調査期、及び治験実施計画書に定めた中止基準に合致するまで投与を継続する長期追跡調査期（治験実施計画書改訂版 5 で新設）から構成された。302 試験で TAK-625 群の被験者では、本試験でも用量の盲検性が維持された。

用量漸増期では、302 試験でプラセボ群の被験者には目標用量 140 µg/kg/day 以下の最大耐量まで週 1 回増量し、302 試験で TAK-625 群の被験者には、302 試験の Week 13 時点の用量で投与を継続した。用量最適化期では、最大 280 µg/kg/day 以下の最大耐量まで増量（35、70、140 又は 280 µg/kg/day）した。維持投与期では前期終了時点の用量までの最大耐量の投与を継続した。追跡調査期では、投与継続の意思のある適格な被験者で、TAK-625 の最終投与から 7 日未満の被験者では最終投与時の用量を継続し、7 日以上の被験者では 35 µg/kg/day から 4 週間で最大 280 µg/kg/day まで用量を漸増した。投与継続の意思がない又は不適格な被験者には、最終投与から 30 日後に安全性フォローアップ（電話連絡）を行った。長期追跡調査期では、投与継続の意思のある適格な被験者に最大 560 µg/kg/day（280 µg/kg BID）まで増量した。



303 試験 総括報告書 Interim Report（5.3.5.2-2）Figure 3-1 から引用

図 2.7.3.1-A-6　治験デザインの概略図 – 303 試験

2.7.3.1.2.7 海外第 2 相長期投与試験（LUM001-305 試験）

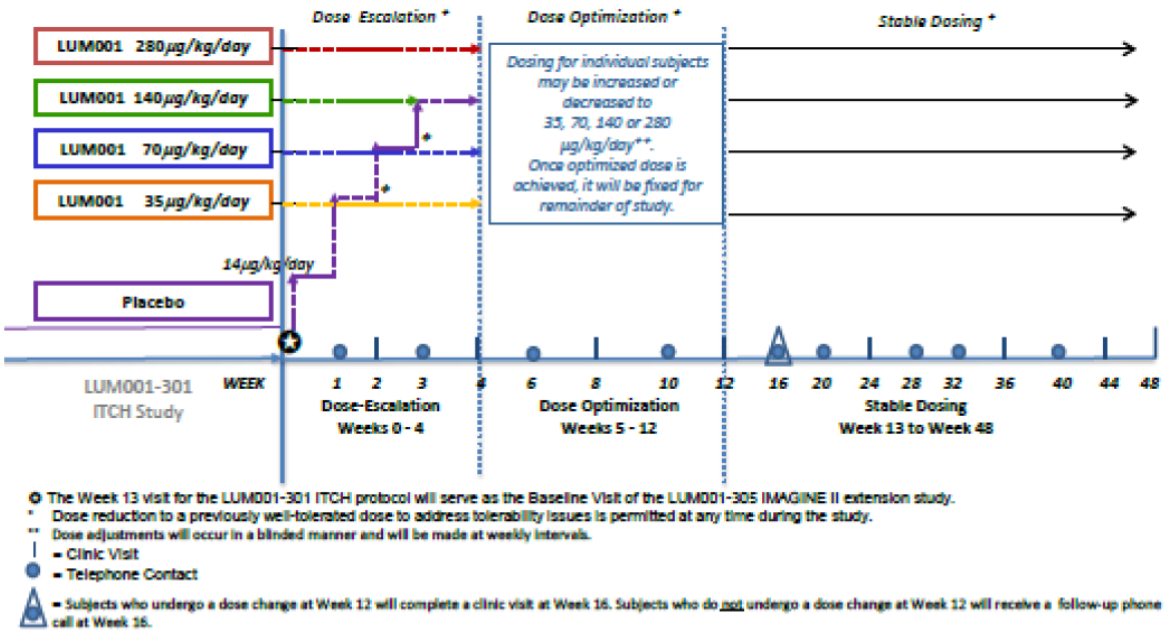
：**添付資料番号 5.3.5.2-1（参考）**

305 試験は、301 試験を完了した ALGS 患者を対象とした TAK-625 の多施設共同、二重盲検第 2 相試験である。

本試験の治験デザインの概略を図 2.7.3.1-A-7 に示した。

301 試験では、プラセボ又は TAK-625 のいずれかに無作為割付された。本 305 試験では、全被験者が TAK-625 の投与を受けた。本試験は、4 週間の用量漸増期、8 週間の用量最適化期、36 週間の維持投与期、48 週間安全性モニタリング期、及び 124 週間の任意の長期追跡調査期から構成された。301 試験で TAK-625 群の被験者では、本試験でも用量の盲検性が維持された。

用量漸増期では、301 試験でプラセボ群の被験者には目標用量 140 μg/kg/day まで週 1 回増量し、301 試験で TAK-625 群の被験者には、301 試験の Week 13 時点の用量で投与を継続した。用量最適化期では、最大 280 μg/kg/day 以下の最大耐量まで増量（35、70、140 又は 280 μg/kg/day）した。維持投与期及び安全性モニタリング期では、前期終了時点の用量までの最大耐量を投与した。長期追跡調査期（Week 97～220）では、投与継続の意思のある適格な被験者に、治験実施計画書に定めた中止基準に合致するまで投与を継続した。投与継続の意思がない被験者には、最終投与から約 30 日後にフォローアップ（電話連絡）を行った。



305 試験 総括報告書 Interim Report（5.3.5.2-1）Figure 3-1 から引用

図 2.7.3.1-A-7　治験デザインの概略図 – 305 試験

2.7.3.1.2.8 海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-3（参考）

800 試験は、TAK-625 の試験に過去に参加したことがある胆汁うっ滞性肝疾患の患者を対象とした多施設共同、長期安全性第 2 相試験である（本承認申請時点で継続中）。

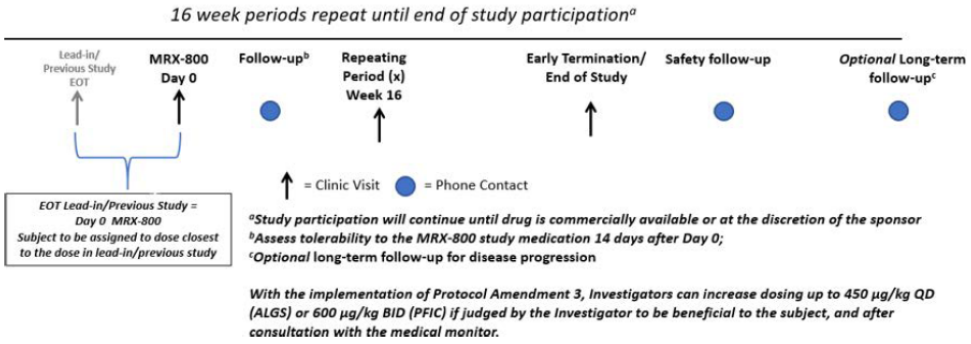
本試験の対象は、過去に TAK-625 試験に参加した胆汁うっ滞性肝疾患の 1 歳以上の患者とした。

本試験の治験デザインの概略を図 2.7.3.1-A-8 に示した。

本試験は、安全性及びそう痒等に対する有効性を長期的に評価するようデザインされた。患者及び介護者の quality of life（QOL）への影響に対して、長期治療効果も評価する。

先行試験の投与終了（EOT）日を本試験の Day 0 とし、先行試験で投与された用量に最も近い用量で投与開始し、14 日後に TAK-625 の忍容性を評価した。被験者は 16 週間ごとに来院して評価を受け、試験終了まで 16 週間の投与期間を繰り返した。なお、本試験の登録は TAK-625 が市販されるまで、又は治験依頼者が判断するまで継続される。

TAK-625 の投与が被験者にとって有益であると判断された場合、最大 450 µg/kg QD（ALGS の場合）まで増量できることとした。



ALGS=Alagille syndrome; BID=twice daily; EOT=end of treatment; MRX=maralixibat; MRX-800=Study MRX-800; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; QD=once daily.
Note: Participants return to the site every 16 weeks after Day 0 for assessments and procedures.

800 試験 総括報告書 INTERIM REPORT（ALGS）（5.3.5.2-3）Figure 9-1 から引用

図 2.7.3.1-A-8　治験デザインの概略図 – 800 試験

2.7.3.1.3 治験対象の選択

国内 3001 試験の選択・除外基準は、海外ピボタル試験である 304 試験の成績との比較可能性を考慮し、可能な限り 304 試験と同様の設定とした。ALGS の国内での診断基準は既述のとおり海外と同様であり、治療方針も 3001 試験の対象とした外科治療前の患者では国内外で同様の治療法が用いられ、国内における診断から治療までの流れに海外との違いはない。年齢の選択基準については、上限及び下限の設定が 304 試験と異なる（2.7.3.1.2.1 項参照）が、その他の選択・除外基準は両試験間で同様である。

801 試験では年齢の選択基準が 12 ヵ月齢未満であったが、その他の試験では 12 ヵ月齢以上を対象としており、年齢以外の基準については、いずれの海外試験も 304 試験と概ね同様であった。

評価資料とした国内外ピボタル試験の 3001 試験及び 304 試験について、選択・除外基準を表 2.7.3.1-A-2 に示した。

表 2.7.3.1-A-2　国内外ピボタル試験の選択・除外基準 – 3001 試験、304 試験

<table>
<tr><th>試験</th><th>TAK-625-3001 試験</th><th>LUM001-304 試験</th></tr>
<tr><td>選択
基準</td><td>治験手順が行われる前に、同意・説明文書／アセント（該当する場合）及び必要な個人情報の使用許諾に、被験者による署名及び日付記入が可能な者
被験者が 18 歳未満である場合、治験責任医師又は治験分担医師は、当該被験者からだけでなく、代諾者からも書面による同意を取得する責任を負う。</td><td>治験審査委員会／独立倫理委員会で承認された同意及びアセント（該当する場合）ができる者</td></tr>
<tr><td></td><td>同意取得時に体重が 3.0 kg 以上、1 ヵ月齢以上の日本人の男性又は女性
12 ヵ月齢未満の被験者は、出生時の在胎期間が 36 週以上であること。在胎期間が 32～36 週である被験者は、月経後年齢が 36 週以上である必要がある。月経後年齢は、最後の月経の開始日から出生日までの期間と出生後の期間の合計と定義する。</td><td>12 ヵ月齢～18 歳の男性又は女性</td></tr>
<tr><td></td><td>以下に記載する診断基準に基づき、ALGS と診断される者
ALGS の主な臨床基準／特徴には、胆汁うっ滞、ALGS に合致する心臓、腎臓、血管、眼球、骨格奇形、又は ALGS に特徴的な顔貌を含む
<table>
<tr><th>ALGS の家族歴 [a]</th><th>小葉間胆管減少</th><th>JAGGED1 又は NOTCH2 の変異</th><th>主な臨床基準/特徴</th></tr>
<tr><td>あり又はなし</td><td>あり</td><td>同定 [b]</td><td>特徴の有無を問わない</td></tr>
<tr><td>なし（発端者）</td><td>なし又は不明</td><td>同定</td><td>1 つ以上の特徴</td></tr>
<tr><td>なし（発端者）</td><td>あり</td><td>非同定 [c]</td><td>3 つ以上の特徴</td></tr>
<tr><td>なし（発端者）</td><td>なし又は不明</td><td>非同定</td><td>4 つ以上の特徴</td></tr>
<tr><td>あり</td><td>なし又は不明</td><td>同定</td><td>特徴の有無を問わない</td></tr>
<tr><td>あり</td><td>あり</td><td>非同定</td><td>1 つ以上の特徴</td></tr>
<tr><td>あり</td><td>なし又は不明</td><td>非同定</td><td>2 つ以上の特徴</td></tr>
</table>
[a] 家族歴=一等親血縁者に ALGS を認めた場合
[b] 同定=JAGGED1 又は NOTCH2 変異が臨床検査で同定された場合
[c] 非同定=スクリーニングで同定されなかったか、スクリーニングが行われなかった場合</td><td>治験実施計画書に記載された診断基準に基づき ALGS と診断された者
ALGS の主な臨床基準／特徴には、胆汁うっ滞、ALGS に合致する心臓、腎臓、血管、眼球、骨格奇形、又は ALGS に特徴的な顔貌を含む
<table>
<tr><th>ALGS の家族歴 [a]</th><th>小葉間胆管減少</th><th>JAGGED1 又は NOTCH2 の変異</th><th>主な臨床基準/特徴</th></tr>
<tr><td>あり又はなし</td><td>あり</td><td>同定 [b]</td><td>特徴の有無を問わない</td></tr>
<tr><td>なし（発端者）</td><td>なし又は不明</td><td>同定</td><td>1 つ以上の特徴</td></tr>
<tr><td>なし（発端者）</td><td>あり</td><td>非同定 [c]</td><td>3 つ以上の特徴</td></tr>
<tr><td>なし（発端者）</td><td>なし又は不明</td><td>非同定</td><td>4 つ以上の特徴</td></tr>
<tr><td>あり</td><td>なし又は不明</td><td>同定</td><td>特徴の有無を問わない</td></tr>
<tr><td>あり</td><td>あり</td><td>非同定</td><td>1 つ以上の特徴</td></tr>
<tr><td>あり</td><td>なし又は不明</td><td>非同定</td><td>2 つ以上の特徴</td></tr>
</table>
[a] 家族歴= 一等親血縁者に ALGS を認めた場合
[b] 同定=JAGGED1 又は NOTCH2 変異が臨床検査で同定された場合
[c] 非同定=スクリーニングで同定されなかったか、スクリーニングが行われなかった場合</td></tr>
<tr><td></td><td>以下の胆汁うっ滞のエビデンスが 1 つ以上認められる者
a) 総 sBA が年齢ごとの ULN の 3 倍超
b) 直接ビリルビン（抱合型）が 1 mg/dL 超
c) 胆汁うっ滞以外の理由で説明できない脂溶性ビタミン欠乏症
d) GGT が年齢ごとの ULN の 3 倍超
e) 肝疾患のみによって説明できる難治性そう痒</td><td>胆汁うっ滞の所見（以下のうち 1 つ以上）
a) 総 sBA が年齢ごとの ULN の 3 倍超
b) 抱合型ビリルビンが 1 mg/dL 超
c) 胆汁うっ滞以外の理由で説明できない脂溶性ビタミン欠乏症
d) GGT が年齢ごとの ULN の 3 倍超
e) 肝疾患のみによって説明できる難治性そう痒</td></tr>
</table>

表 2.7.3.1-A-2　国内外ピボタル試験の選択・除外基準 - 3001 試験、304 試験（続き）

試験	TAK-625-3001 試験	LUM001-304 試験
選択基準（続き）	避妊手術を受けた男性又は妊娠する可能性がない女性。避妊手術を受けていない男性及び、妊娠又は授乳中でない妊娠する可能性のある女性で、性生活を持つ者は、試験期間中及び治験薬の最終投与後 30 日間は、許容される避妊法を使用することに同意しなければならない。妊娠可能な女性は妊娠検査の結果が陰性でなければならない。	妊娠可能な女性は、スクリーニング時の血清妊娠検査が陰性の者
		性生活を持つ又は現在性生活を持たないが試験期間中及び治験薬の最終投与後 30 日間に性生活を持つ男性及び妊娠可能な女性は、試験期間中は治験実施計画書に規定した許容される避妊法を使用することに同意しなければならない。
	試験期間中に一貫した介護者が存在する者	試験期間中に一貫した介護者が存在する者
	実施医療機関から規定の電話連絡を受けることができる者	実施医療機関から規定の電話連絡を受けることができる者
	介護者及びアセント取得年齢を超える被験者はいずれも、質問票を読んで理解できること。	-
	介護者（及び年齢相応の被験者）は、試験中に電子日誌デバイスを使用する意思及び能力がなければならない。	介護者（及び年齢相応の被験者）は、試験期間中に電子日誌デバイスを使用する意思及び能力がなければならない
	介護者（及び年齢相応の被験者）は、被験者が成人（18 歳超）であっても、スクリーニング期の連続 2 週間で週に 10 回以上（朝又は晩）（最大報告可能回数=14 回／週）電子日誌報告を完了しなければならない。 治験薬投与前のスクリーニング期の連続 2 週間における ItchRO 質問票の平均デイリースコアが 2 点超（最大可能デイリースコアは 4 点）であること。デイリースコアは、朝及び晩の ItchRO スコアの高い方のスコアとする。平均デイリースコアは、すべてのデイリースコアの合計を ItchRO 記録日数で除して求める。乳幼児ではそう痒の評価が困難であるため、スクリーニング時の年齢が 12 ヵ月齢未満で、そう痒の評価がやむを得ず困難である被験者は、必ずしも上記のスコアを満たす必要はない。	介護者（及び年齢相応の被験者）は、電子日誌ソフトウェアのライセンス契約をデジタルで承諾しなければならない。
		介護者（及び年齢相応の被験者）は、スクリーニング期の連続 2 週間で週に 10 回以上（朝又は晩）（最大報告可能回数=14 回／週）電子日誌報告を完了しなければならない。
		治験薬投与前のスクリーニング期の連続 2 週間における ItchRO 質問票の平均デイリースコアが 2 点超（最大可能デイリースコアは 4 点）であること。デイリースコアは、朝及び晩の ItchRO スコアの高い方のスコアとする。平均デイリースコアは、すべてのデイリースコアの合計を ItchRO 記録日数で除して求める。
除外基準	持続的な静脈内輸液又は栄養療法が必要な慢性下痢を有する者	持続的な静脈内輸液又は栄養療法が必要な慢性下痢を有する者
	腸肝循環を遮断する外科手術の既往がある者	腸肝循環を遮断する外科手術の既往がある者
	過去に肝移植を受けたことがある者	過去に肝移植を受けたことがある者
	非代償性肝硬変〔ALT が ULN の 15 倍超、INR が 1.5 超（ビタミン K 療法で改善しないもの）、アルブミンが 3.0 g/dL 未満、臨床的に重要な腹水、静脈瘤出血及び／又は脳症の既往又は合併〕を有する者	非代償性肝硬変〔ALT が ULN の 15 倍超、INR が 1.5 超（ビタミン K 療法で改善しないもの）、アルブミンが 3.0 g/dL 未満、臨床的に重要な腹水、静脈瘤出血及び／又は脳症の既往又は合併〕を有する者
	その他の肝疾患の既往又は合併がある者	その他の肝疾患の既往又は合併がある者
	腸管での胆汁酸塩の代謝を含む薬剤の吸収、分布、代謝又は排泄を阻害することが知られている他の疾患又は病態（炎症性腸疾患等）の既往又は合併がある者	腸管での胆汁酸塩の代謝を含む薬剤の吸収、分布、代謝又は排泄を阻害することが知られている他の疾患又は病態（炎症性腸疾患等）の既往又は合併がある者
	胆石又は腎結石の既往又は合併がある者	胆石又は腎結石の既往又は合併がある者

表 2.7.3.1-A-2　国内外ピボタル試験の選択・除外基準 - 3001 試験、304 試験（続き）

試験	TAK-625-3001 試験	LUM001-304 試験
除外基準（続き）	スクリーニング時の超音波検査を含む画像検査で悪性肝腫瘤の可能性がある者	ー
	HIV 感染の既往がある者	HIV 感染の既往がある者
	がんを有する者。ただし、上皮内癌、又はスクリーニングの 5 年以上前にがんの治療を受け再発のエビデンスがない者は除く	がんを有する者。ただし、上皮内癌、又はスクリーニングの 5 年以上前にがんの治療を受け再発のエビデンスがない者は除く
	最近の既往歴又は現在の状態により試験を完了できない可能性が示唆される者	最近の既往歴又は現在の状態により試験を完了できない可能性が示唆される者
	妊娠中若しくは授乳中又は試験期間中に妊娠を計画している女性	妊娠中若しくは授乳中又は試験期間中に妊娠を計画している女性
	アルコール又は薬物乱用の既往がある者	アルコール又は薬物乱用の既往がある者
	スクリーニング前 28 日以内及び試験期間全体を通して、胆汁酸／脂質吸着樹脂又は IBAT 阻害剤の投与を受けた者（詳細は治験実施計画書に記載）	スクリーニング前 28 日以内及び試験期間全体を通して、胆汁酸／脂質吸着樹脂の投与を受けた者
	スクリーニング開始時点で、投与期間が 6 ヵ月未満のフェニル酪酸ナトリウムの投与を受けている者（詳細は治験実施計画書に記載）	-
	TAK-625 又はそのいずれかの成分に対する過敏症が既知である者	TAK-625 又はそのいずれかの成分に対する過敏症が既知である者
	スクリーニング前の 28 日以内又は半減期の 5 倍（いずれか長い方）の期間内に別の臨床試験に参加した者	スクリーニング前 28 日以内又は治験薬の半減期の 5 倍の期間のいずれか長い方の期間内に治験薬、生物学的製剤又は医療機器の臨床試験に参加した者
	治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づき、同意取得の妥当性を損なったり、治験実施計画書の不遵守につながる可能性がある、医療レジメンの不遵守、信頼性の欠如、精神不安定、又は機能不全の既往がある者	治験担当医師の判断に基づき、同意取得の妥当性を損なう、又は治験実施計画書の不遵守につながる可能性がある、医療レジメンの不遵守、信頼性の欠如、精神不安定、又は機能不全の既往がある者
	治験責任医師若しくは治験分担医師、又はメディカルモニターの判断により、被験者の安全性を損なう、又は被験者が試験に参加若しくは試験を完了するのを妨げる可能性があるその他の状態又は異常を有する者	治験担当医師又はメディカルモニターの判断により、被験者の安全性を損なう、又は被験者が本試験に参加若しくは試験を完了するのを妨げる可能性があるその他の状態若しくは異常を有する者
	その他、治験責任医師又は治験分担医師が対象として不適当と判断した者	-
	-	スクリーニング時に体重が 50 kg を超える者

ー：特に規定せず

ALGS：アラジール症候群、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、HIV：ヒト免疫不全ウイルス、IBAT：回腸胆汁酸トランスポーター、INR：国際標準比、ItchRO：Itch Reported Outcome、sBA：血清胆汁酸、ULN：基準値上限

2.7.3.1.4 有効性評価項目

TAK-625 の有効性評価に用いた 8 試験の有効性に関する主な評価項目を表 2.7.3.1-A-3、評価資料とした国内外ピボタル試験の 3001 試験及び 304 試験について、有効性評価項目を表 2.7.3.1-A-4 に示した。

表 2.7.3.1-A-3　主な有効性評価項目 – 3001、304、801、301、302、303、305、800 試験

◎：主要評価項目 ○：副次評価項目 △：探索的／その他の評価項目	3001 試験		304 試験		801 試験	301 試験	302 試験	303 試験	305 試験		800 試験
	W18～22 の変化量	BL～W18 の変化量	W18～22 の変化量	BL～W18 の変化量	BL～ の変化量	BL～ W13/ET の変化量	BL～ W13/ET の変化量	BL[a]～W48 の変化量	BL[a]～W48 の変化量	BL[a]～ W216/EOT W220/EOS の変化量	BL[a]～ の変化量
空腹時 sBA	◎	○[b]	◎	○	○[c]	○	◎	◎	◎	○	○
そう痒											
ItchRO（Obs）で評価											
週平均重症度スコア[f]	○[b]	○[b]	○	○	△	◎	○	-	-	-	-
朝の週平均重症度スコア[f]	○[b]	○[b]	○	○	△	-	-	○	-	○	○
ItchRO（Pt）で評価											
週平均重症度スコア[f]	○	○	-	-	-	△	○	-	-	-	-
朝の週平均重症度スコア[f]	○	○	○	○	-	-	-	-	-	-	-
CSS で評価	-	△	△	△	△	△	△	△	-	○	○
PedsQL	-	△	△	△	-	△	○	△	-	△	△
身長・体重 z-score	-	△	-	△	△	-	-	△	-	△[d]	○
肝酵素（ALT、ALP）	○	○	○	○	○[c, g]	○	○	○	-	○	-
ビリルビン（総、直接）	○	○	○	○	○[c, e]	○	△	○	-	○	○[e]

ALP：アルカリフォスファターゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、BL：ベースライン、CSS：Clinician Scratch Scale、EOT：投与終了、EOS：試験終了、ET：早期中止、ItchRO（Obs）：Itch Reported Outcome (Observer)、ItchRO（Pt）：Itch Reported Outcome (Patient)、PedsQL：小児 QoL 評価尺度、sBA：血清胆汁酸、W：Week（週）

a 長期投与試験である 303 試験、305 試験及び 800 試験では、ベースラインは「TAK-625 ベースライン」を指す。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、被験者が TAK-625 を最初に投与した日。すなわち、303 試験及び 305 試験では、先行試験（302 試験、301 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。

b 重要な副次評価項目

c Week 13 までの変化量

d 体重 z-score のみ

e 総ビリルビンのみ

f 平均値の算出方法は試験により異なる（同一の朝と晩のスコアのうち大きい方を当該日のスコアとした週平均スコア、同一の朝と晩のスコアの平均値を当該日のスコアとした週平均スコア等）

g ALT のみ

表 2.7.3.1-A-4　国内外ピボタル試験の有効性評価項目 – 3001 試験、304 試験

試験	TAK-625-3001 試験	LUM001-304 試験
主要評価項目	空腹時 sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量	空腹時 sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量
副次評価項目	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）週平均重症度スコア ➢ ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコア · 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 副次評価項目 · ベースラインから Week 18 までの変化量 ➢ ItchRO（Pt）週平均重症度スコア ➢ ItchRO（Pt）朝の週平均重症度スコア ➢ 肝酵素（ALT、ALP）及びビリルビン（総ビリルビン、直接ビリルビン） · Week 18 から Week 22 までの変化量 ➢ ItchRO（Pt）週平均重症度スコア ➢ ItchRO（Pt）朝の週平均重症度スコア ➢ 肝酵素（ALT、ALP）及びビリルビン（総ビリルビン、直接ビリルビン）	· Week 18 から Week 22 までの変化量 ➢ 肝酵素（ALP、ALT）及びビリルビン（総ビリルビン、直接ビリルビン） ➢ ItchRO（Obs）及び ItchRO（Pt）で評価したそう痒 · ベースラインから Week 18 までの変化量 ➢ 空腹時 sBA ➢ 肝酵素（ALP、ALT）及びビリルビン（総ビリルビン、直接ビリルビン） ➢ ItchRO（Obs）及び ItchRO（Pt）で評価したそう痒

表 2.7.3.1-A-4　国内外ピボタル試験の有効性評価項目 - 3001 試験、304 試験（続き）

試験	TAK-625-3001 試験	LUM001-304 試験
探索的／その他の評価項目	· ベースラインから各規定来院までの変化量 ➢ 空腹時 sBA ➢ 肝酵素（ALT、ALP）及びビリルビン（総ビリルビン、直接ビリルビン） ➢ ItchRO（Obs）及び ItchRO（Pt）の一日平均スコア ➢ 脂質、胆汁酸分画、7αC4、FGF-19、及びオートタキシン ➢ ItchRO（Obs）週平均の朝／晩の重症度／頻度 ➢ PedsQL ➢ Clinician Xanthoma Scale で評価した黄色腫 ➢ CSS スコア ➢ 白取の痒み重症度基準スコア ➢ 身長 z-score 及び体重 z-score ➢ FIB-4、APRI · 各規定来院時の痒みのレスポンダー解析 ➢ ItchRO（Obs）スコア ➢ CSS スコア ➢ 白取の痒み重症度基準スコア ➢ 肝関連イベントまでの期間〔PEBD、肝移植の待機登録、非代償性肝硬変（肝性脳症、静脈瘤出血、腹水、特発性細菌性腹膜炎）、HCC、及び死亡〕	· Week 18、48、60、72、84、96 及び 100 におけるレスポンダー解析 ➢ ItchRO（Obs）及び ItchRO（Pt）で評価したそう痒奏効率 ➢ CSS · ベースラインから Week 18、22 及び 48、並びにその後は 12 週ごとの以下の変化量 ➢ ItchRO（Obs）及び ItchRO（Pt）で評価したそう痒 ➢ 空腹時 sBA ➢ 肝酵素（ALP、ALT）及びビリルビン（総ビリルビン、直接ビリルビン） ➢ 胆汁うっ滞のその他の生化学的マーカー〔総コレステロール、LDL コレステロール〕 ➢ 胆汁酸合成（7αC4） · PedsQL のベースラインから Week 18、22、48、60、72、84、96 及び 100 の変化量、並びに Week 18 から Week 22 までの変化量 · Week 18、22、48、84、96、及び 100 における PIC、並びに Week 18 から Week 22 までの変化量 · Week 18、22、48、84、96 及び 100 における CIC、並びに Week 18 から Week 22 までの変化量 · Week 18、22、48、84、96 及び 100 における介護者による CGTB の評価、並びに Week 18 から Week 22 までの変化量 · Clinician Xanthoma Scale で評価した黄色腫のベースライン（Day 0）から Week 48 までの変化量 · 身長及び体重の、ベースラインから Week 3、6、12、18、18/LOCF、22、28、38、48、48/LOCF、60、72、84、96、100/LOCF、BID Day 0、BID Week 4、BID Week 8、及び 12 週間ごとの反復期の各来院における変化量 · TAK-625 製剤の嗜好性の推移 · ベースライン（投与前）からの TAK-625 の血漿中濃度推移

ALP : アルカリフォスファターゼ、ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、APRI : AST／血小板比指数、AST ; アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、BID : 1 日 2 回、CGTB : Caregiver Global Therapeutic Benefit、CIC : Caregiver Impression of Change、CSS : Clinician Scratch Scale、FGF-19 : 線維芽細胞増殖因子 19、FIB-4 : fibrosis-4 Index、HCC : 肝細胞癌、ItchRO（Obs）: Itch Reported Outcome (Observer)、ItchRO（Pt）: Itch Reported Outcome (Patient)、LDL : 低比重リポタンパク質、LOCF : last observation carried forward、PEBD : 部分的胆汁外瘻術、PedsQL : 小児 QoL 評価尺度、PIC : Patient Impression of Change、QD : 1 日 1 回、QOL : quality of life、sBA : 血清胆汁酸、7αC4 : 7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン
a TAK-625 用量の詳細は表 2.7.3.1-A-1 又は各試験の試験デザイン（2.7.3.1.2 項）参照。

2.7.3.1.4.1 空腹時 sBA

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）の経口阻害薬であり、胆汁酸の再吸収を阻害し、それにより糞便中胆汁酸（fBA）の排泄を増強し、sBA を低下させる。sBA は IBAT 阻害の薬力学的マーカーであり、TAK-625 の ALGS における有効性の指標として使用した。胆汁うっ滞性肝疾患における sBA の上昇は、そう痒を引き起こし、自己肝生存に悪影響を及ぼす可能性がある[2][3]。そのため、sBA の低下は臨床的な意義を有すると考えられる。国内外のピボタル試験である 3001 試験及び 304 試験、並びに 302 試験、303 試験、305 試験では、sBA の変化量を主要評価項目として有効性を評価した。301 試験、801 試験及び 800 試験では、副次評価項目とした。

sBA の臨床的意義のある変化については、「2.7.3.2.2.2（6）sBA の臨床的意義及びそう痒との関連性」の項に記載した。

2.7.3.1.4.2 そう痒－ItchRO（Obs）／ItchRO（Pt）及び CSS

ALGS 患者における胆汁うっ滞は、そう痒を引き起こし、そう痒は体力の消耗や QOL の低下の原因の一つとなることから、そう痒を TAK-625 の有効性評価項目に設定した。TAK-625 の全試験で、ItchRO スコアを用いてそう痒を評価した（12 ヵ月齢未満を対象とした 801 試験の中間解析では ItchRO スコアの結果は含まれていない）。ItchRO は、TAK-625 の開発プログラムにおいて、小児胆汁うっ滞性肝疾患患者のそう痒を評価するために開発された痒み評価スケールである。介護者用評価ツールである ItchRO（Obs）と、被験者が 9 歳以上の場合に使用する被験者用評価ツールである Itch Reported Outcome (Patient)〔ItchRO（Pt）〕の 2 種類がある[4][5]。

ItchRO（Obs）では介護者、ItchRO（Pt）では被験者がそれぞれ 1 日 2 回、夜間の痒みについては朝、日中の痒みについては晩に、それぞれの質問に対して 5 段階の選択肢から回答する。この ItchRO スケールのこのバージョンは、国内 3001 試験及び海外ピボタル試験の 304 試験、並びに 301 試験、302 試験、303 試験、305 試験で使用された（表 2.7.3.1-A-5 参照）。

主な ItchRO スコアの定義は下表のとおりであり、詳細は各試験の解析計画書に記載されている。下表で定義する ItchRO スコアのすべてで高い相関がみられており、これらのスコアの一貫性が示唆されている[5]。

朝の週平均スコア	規定来院前 1 週間の朝の ItchRO スコアの 7 日間の平均
晩の週平均スコア	規定来院前 1 週間の晩の ItchRO スコアの 7 日間の平均
週平均（1 日最大値）スコア	規定来院前 1 週間の 1 日の ItchRO 最大スコア（朝と晩のスコアの最大値）の 7 日間の平均
4 週間平均スコア	規定来院前 28 日間の ItchRO スコアの平均（上記の定義を使用）

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

ItchRO の臨床的意義のある変化を検討するために、朝の週平均重症度スコアの尺度特性（psychometric properties）の評価を目的とした定量的研究が海外で実施された結果、スコアのばらつきの評価では、ItchRO（Obs 及び Pt）で 1.0 ポイント以上の変化に意味があることが示された（[5] Appendix G）。経験的累積分布関数曲線を用いた意味のある変化の評価の解釈は、サンプルサイズのために限界があるものの、結果は予想された改善パターンと一致し、

ALGS 患者を対象とした試験の解析では、そう痒の主要な評価指標として ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアを用いた。意味のある変化の推定値の算出から得られた結果が優勢（preponderance）であることに基づき、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの低下がベースラインから 1.0 ポイント以上の変化を示す被験者をレスポンダーとした。

なお、そう痒に対する TAK-625 の有効性の評価には、臨床医が掻破痕や掻破による皮膚損傷の程度に基づいてそう痒の重症度を評価する Clinician Scratch Scale（CSS）も含まれる。CSS は 5 段階の評価尺度である（0=なし、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、2=明らかな皮膚の擦過傷はないが盛んに掻く、3=明らかな擦過傷がある、4=明らかな皮膚損傷、出血、及び瘢痕がある）[6]。12 ヵ月齢未満の患者を対象とした 801 試験では、12 ヵ月齢未満の被験者に対して一般に保護者によるそう痒の評価の難しさがあるため、中間解析時にはそう痒の評価として CSS による評価を行ったことから、ItchRO に代えて CSS による評価の結果を示す。

国内第 3 相試験（TAK-625-3001 試験）で用いる ItchRO のバージョンについて

ItchRO にはいくつかのバージョンがある。第 1 版は「Itch/Scratch Reported Outcome」として、患者 2 例及び介護者 10 例を対象に開発された。その後、患者及び介護者によるデブリーフィング等を経て ItchRO は改訂され、ALGS を対象とした 5 試験（304、302、301、303 及び 305 試験）及び PFIC を対象とした 1 試験（LUM001-501 試験）では同じバージョンが使用された。これらの試験の開始後、更に改訂が行われ、ItchRO（Obs）においては、質問票で規定された期間に子供（患者）の観察や質問をする機会がなかった場合の選択肢として、「わからない（I don’t know）」という選択肢が加えられるとともに、ItchRO（Pt）に症状の頻度の項目が追加された。このバージョンは、PFIC を対象とした MRX-502 試験（以下、502 試験）で用いられた。

ALGS 患者を対象とした国内 3001 試験では、本試験の結果を 304 試験と比較することを重視し、502 試験で用いられた最新版ではなく、304 試験で使用されたバージョンを用いて評価した。そのため、3001 試験では、同じく国内で実施中の PFIC 患者を対象とした 3002 試験とは異なるバージョンの ItchRO（Obs 及び Pt）質問票を用いている（表 2.7.3.1-A-5）。なお、これら国内 2 試験では、ItchRO の日本語版を使用しており、日本語バリデーションを試験実施前に実施した。

表 2.7.3.1-A-5　ALGS 304 試験及び PFIC 502 試験における ItchRO の質問及び回答

質問	304 試験の回答（日本語版） 3001 試験の回答	502 試験の回答（日本語版） 3002 試験の回答
ItchRO(Obs)：朝の日誌 お子さんのかゆみに関する様子やあなたに話した内容から、昨夜お子さんが寝てから今朝起きるまでの間にお子さんのかゆみに関する症状（こする、ひっかく、皮膚を傷つける、睡眠障害やいらいらすること）はどの程度ありましたか？	あてはまる回答をひとつ選んでください。 □ 症状は見られず､子どもからの訴えもなかった（0 点） □ 軽度（1 点） □ 中等度（2 点） □ 重度（3 点） □ 非常に重度（4 点）	あてはまる回答をひとつ選んでください。 □ なかった（0 点） □ 軽度（1 点） □ 中等度（2 点） □ 重度（3 点） □ 非常に重度（4 点） □ わからない
ItchRO(Obs)：朝の日誌 昨夜お子さんが寝てから今朝起きるまでのお子さんの様子から、お子さんはどの程度こすったり、ひっかいたりしていましたか？	あてはまる回答をひとつ選んでください。 □ まったく見られなかった（0 点） □ まれに（1 点） □ ときどき（2 点） □ かなりの時間（3 点） □ ほぼ常に／ずっと（4 点）	あてはまる回答をひとつ選んでください。 □ なかった（0 点） □ まれに（1 点） □ ときどき（2 点） □ かなりの時間（3 点） □ ほぼ常に／ずっと（4 点） □ わからない
ItchRO(Obs)：夜の日誌 お子さんのかゆみの様子やあなたが聞く内容から、今朝起きてから寝るまでのかゆみに関する症状（こする、ひっかく、皮膚を傷つける、睡眠障害やいらいらすること）はどの程度ありましたか？	あてはまる回答をひとつ選んでください。 □ 症状は見られず､子どもからの訴えもなかった（0 点） □ 軽度（1 点） □ 中等度（2 点） □ 重度（3 点） □ 非常に重度（4 点）	あてはまる回答をひとつ選んでください。 □ なかった（0 点） □ 軽度（1 点） □ 中等度（2 点） □ 重度（3 点） □ 非常に重度（4 点） □ わからない
ItchRO(Obs)：夜の日誌 今朝起きてから寝るまでのお子さんの様子から、お子さんはどの程度こすったり、ひっかいたりしていましたか？	あてはまる回答をひとつ選んでください。 □ まったく見られなかった（0 点） □ まれに（1 点） □ ときどき（2 点） □ かなりの時間（3 点） □ ほぼ常に／ずっと（4 点）	あてはまる回答をひとつ選んでください。 □ なかった（0 点） □ まれに（1 点） □ ときどき（2 点） □ かなりの時間（3 点） □ ほぼ常に／ずっと（4 点） □ わからない
ItchRO(Pt)：朝の日誌 きのうの夜に布団に入ってから今日の朝起きるまで、どのくらいかゆみを感じましたか？	回答をひとつえらんでください □ かゆみを感じなかった（0 点） □ 少しかゆみを感じた（1 点） □ けっこうかゆみを感じた（2 点） □ とてもかゆみを感じた（3 点） □ とてもひどいかゆみを感じた（4 点）	回答をひとつえらんでください □ かゆみを感じなかった（0 点） □ 少しかゆみを感じた（1 点） □ けっこうかゆみを感じた（2 点） □ とてもかゆみを感じた（3 点） □ とてもひどいかゆみを感じた（4 点）
ItchRO(Pt)：朝の日誌 夜の間、かゆみのせいでどのくらいこすったり、ひっかいたりしましたか？	NA	□ まったくなかった（0 点） □ 夜の間たまに（1 点） □ 夜の半分くらい（2 点） □ 夜の間ほとんど（3 点） □ 夜の間ずっと（4 点）

表 2.7.3.1-A-5　ALGS 304 試験及び PFIC 502 試験における ItchRO の質問及び回答（続き）

質問	304 試験の回答（日本語版） 3001 試験の回答	502 試験の回答（日本語版） 3002 試験の回答
ItchRO(Pt)：夜の日誌 今日一日、起きてから今まで、どのくらいかゆみを感じましたか？	回答をひとつえらんでください ☐ かゆみを感じなかった（0 点） ☐ 少しかゆみを感じた（1 点） ☐ けっこうかゆみを感じた（2 点） ☐ とてもかゆみを感じた（3 点） ☐ とてもひどいかゆみを感じた（4 点）	回答をひとつえらんでください ☐ かゆみを感じなかった（0 点） ☐ 少しかゆみを感じた（1 点） ☐ けっこうかゆみを感じた（2 点） ☐ とてもかゆみを感じた（3 点） ☐ とてもひどいかゆみを感じた（4 点）
ItchRO (Pt)：夜の日誌 今日、かゆみのせいでどのくらいこすったり、ひっかいたりしましたか？	NA	☐ まったくなかった（0 点） ☐ 一日の間たまに（1 点） ☐ 一日の半分くらい（2 点） ☐ 一日の間ほとんど（3 点） ☐ 一日中（4 点）

ItchRO(Obs)：Itch Reported Outcome（Observer）、ItchRO(Pt)：Itch Reported Outcome（Patient）、NA：該当なし

2.7.3.1.4.3 肝酵素及びビリルビン

肝酵素の上昇は、ALGS の特徴の一つであり、小児 ALGS 患者 16 例のレトロスペクティブ解析では、全例で肝酵素の上昇が報告されている[7]。ビリルビンも胆汁うっ滞性肝疾患で上昇することが知られている。肝酵素及びビリルビンは、主に安全性の評価項目として評価するが、TAK-625 は IBAT を阻害することにより胆汁酸プールを減少させ、胆汁酸による肝細胞障害に対しても効果をもたらす可能性が示唆されるため、TAK-625 の有効性の評価項目としても使用した。

2.7.3.1.4.4 成長評価

ALGS では成長障害を伴うことが知られていることから、成長のパラメータとして身長及び体重を全試験で計測し、健康な小児集団と比較するために、z-score を計算した。

2.7.3.1.4.5 PedsQL（小児 QoL 評価尺度）

被験者及びその家族の生活の質は、一般的な小児 QoL 評価尺度（PedsQL）のコアモジュールを用いて評価した。PedsQL は、身体機能（8 項目）、情緒機能（5 項目）、社会機能（5 項目）、学校機能（5 項目）の 4 つの領域にわたる小児の健康関連 QOL を評価する計 23 項目で構成される。Total スコアは、海外第 2 相の ALGS 試験では全 23 項目について報告された。各項目は 5 段階（0～4 点）の選択肢で構成されている。PedsQL は、1～12 ヵ月齢、13～24 ヵ月齢、2～4 歳、5～7 歳、8～12 歳、13～18 歳ごとの年齢に応じて適切に記入できるよう設計されている。5～18 歳の小児及び青年被験者には自己記入用の PedsQL Child Report を用い、2～18 歳の小児及び青年被験者には介護者記入用の PedsQL Parent Report を用いる。被験者は、ベースライン時の年齢に応じた質問票を試験期間を通して使用した。

一般的な PedsQL コアモジュールに加えて、疲労を評価する Multidimensional Fatigue Scale スコア（5 歳以上の小児及び介護者）も評価した。疲労は ALGS 患者に多くみられる特徴であり、特にそう痒による睡眠障害で惹起される。ALGS 患者では、夜間の睡眠が 1 時間未満であることも珍しくない。PedsQL Parent Report の Multidimensional Fatigue Scale スコアは、疲労全般、睡眠／安静時の疲労、精神的な疲労の 3 つの領域から成り、それぞれ 6 つの質問

について 5 段階（0～4 点）で評価する。24 ヵ月齢未満の被験者では Multidimensional Fatigue Scale スコアは使用しなかった。

国内第 3 相 3001 試験においても、年齢に応じた PedsQL モジュールを用いて、海外第 2 相試験と同様に小児の健康関連 QOL を評価した。

2.7.3.1.5 有効性の統計解析方法

2.7.3.1.5.1 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）**

本試験の有効性の解析には次の解析対象集団を用いた。

- ITT Set：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
- 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
- Per Protocol Set：ITT Set のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の治験実施計画規定を満たし、主要評価項目が評価可能なすべての被験者

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、主解析では ITT を対象として要約統計量及び平均値の両側 95% CI を算出した。補足的解析の観点から、副解析として、MITT Set 及び Per Protocol Set を対象として主解析と同様の解析を行い、結果の頑健性を検討した。

重要な副次評価項目である「空腹時 sBA 及び ItchRO（Obs）で評価したそう痒のベースラインから Week 18 までの変化量」及び「ItchRO（Obs）で評価したそう痒の Week 18 から Week 22 までの変化量」について、ITT Set を対象として主要評価項目と同様の解析を行った。また、補足的解析の観点から、Per Protocol Set を対象として同様の解析を行い、結果の頑健性を検討した。

副次評価項目である「ItchRO（Pt）及び肝臓関連パラメータの Week 18 から Week 22 までの変化量」及び「ItchRO（Pt）及び肝臓関連パラメータのベースラインから Week 18 までの変化量」については、ITT Set を対象として、主要評価項目及び重要な副次評価項目と同様の解析を行った。

なお、本試験は本承認申請時点で継続中であり、本臨床的有効性の概要では、主な有効性の解析を実施している Week 22 までの中間解析時のデータ（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を中心に記載した。また、Week 48 までの期間を対象とした評価については、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）のデータを記載し、この中間解析では各被験者の Day 351 までのデータを用いた。

2.7.3.1.5.2 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）**

本試験の有効性の解析には次の解析対象集団を用いた。

- ITT Set：本試験に登録され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
- MITT Set：本試験に登録され、治験薬を 18 週間投与された、Week 12 又は Week 18 の時点で sBA がベースラインから 50%以上低下したすべての被験者

なお、本試験に登録され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を Safety Set と定義した。

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、MITT Set を対象として TAK-625 群及びプラセボ群の要約統計量及び平均値の両側 95% CI を算出するとともに、投与群を因子、Week 18 の空腹時 sBA 値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いることで「空腹時 sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量」に関する投与群間差が統計学的に有意であるかどうかを評価した。また、ITT Set を対象として同様の解析を行った。

副次評価項目である「肝臓関連パラメータ及び ItchRO（Obs、Pt）で評価したそう痒の Week 18 から Week 22 までの変化量」及び「空腹時 sBA、肝臓関連パラメータ及び ItchRO（Obs、Pt）で評価したそう痒のベースラインから Week 18 までの変化量」について、ITT Set を対象として主要評価項目と同様の解析を行った。

なお、本試験では、TAK-625 開発プログラムの今後の指針を決定するため、Week 48 までにすべての被験者が試験を中止又は完了した後に中間解析を実施し（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）、試験終了後に最終解析（データベースロック日：2020 年 8 月 [redacted] 日）を実施した。本臨床的有効性の概要では主な有効性の解析を実施している中間解析時点のデータを中心に記載した。

2.7.3.1.5.3 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）

本試験の有効性の解析には次の解析対象集団を用いた。

- Safety Set：本試験に登録され、TAK-625 投与を 1 回以上受けたすべての被験者
- Efficacy Set：本試験に登録されたすべての被験者（Safety Set と同一の集団）

副次評価項目である「sBA 及び肝臓関連パラメータのベースラインから Week 13 までの変化量」について、Efficacy Set を対象として要約統計量を算出した。「ItchRO（Obs）及び CSS のベースラインからの変化量」（探索的評価項目）についても同様とした。

本試験は本承認申請時点で継続中であり、本臨床的有効性の概要では中間解析時点（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）のデータを記載した。

2.7.3.1.5.4 海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-301 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（参考）

本試験の有効性の解析には次の解析対象集団を用いた。

- ITT Set：本試験に登録され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
- MITT Set：治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン後の ItchRO（Obs）一日平均スコアが 1 回以上あるすべての被験者
- Per Protocol Set：MITT のうち、選択・除外基準違反を含めた重大な治験実施計画書違反がなかったすべての被験者

なお、本試験に登録され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を Safety Set とも定義した。

主要評価項目である「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/早期中止（ET）〕までの変化量」について、MITT Set を対象として要約統計量及び平均値の両側 95% CI を算出した。Per Protocol Set を対象として同様の解析を行った。

副次評価項目である「sBA 及び肝臓関連パラメータのベースラインから最終評価時点（Week 13/ET）までの変化量」については、MITT Set を対象として主要評価項目と同様の解析を行った。

2.7.3.1.5.5 海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-302 試験）

：**添付資料番号** 5.3.5.1-3**（参考）**

本試験の有効性の解析には次の解析対象集団を用いた。

- ITT Set：本試験に登録され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
- MITT Set：治験薬を 1 回以上投与され、1 回以上のベースライン後の有効性評価を受けたすべての被験者

なお、治験薬に無作為に割り付けられ、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を Safety Set とも定義した。

主要評価項目である「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」について、MITT を対象として要約統計量及び平均値の両側 95% CI を算出した。

副次評価項目である「ItchRO（Obs、Pt）で評価したそう痒及び肝臓関連パラメータのベースラインから最終評価時点（Week 13/ET）までの変化量」及び「PedsQL のベースラインから Week 13 及び Week 13/ET までの変化量」について、主要評価項目と同様の解析を行った。

2.7.3.1.5.6 海外第 2 相長期投与試験（LUM001-303 試験）

：**添付資料番号** 5.3.5.2-2**（参考）**

本試験の有効性の解析には次の解析対象集団を用いた。

- Safety Set：本試験中に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者

主要評価項目である「空腹時 sBA の TAK-625 ベースラインから Week 48 までの変化量」について、Safety Set を対象として要約統計量を算出した。

副次評価項目である「ItchRO（Obs）で評価したそう痒及び肝臓関連パラメータの TAK-625 ベースラインから Week 48 までの変化量」についても、同様に Safety Set を対象として要約統計量を算出した。

なお、TAK-625 ベースラインは、302 試験で TAK-625 群であった被験者では 302 試験の TAK-625 初回投与日、302 試験でプラセボ群であった被験者では本試験の TAK-625 初回投与日と定義した。

本試験では、TAK-625 開発プログラムの今後の指針を決定するため、中間解析を実施した（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）、試験終了後に最終解析（データベースロック日：2020 年 9 月 [redacted] 日）を実施した。本臨床的有効性の概要では主な有効性の解析を実施している中間解析時点のデータを中心に記載した。

2.7.3.1.5.7 海外第 2 相長期投与試験（LUM001-305 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（参考）

本試験の有効性の解析には次の解析対象集団を用いた。

・Safety Set：本試験中に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者

主要評価項目である「空腹時 sBA の TAK-625 ベースラインから Week 48 までの変化量」について、Safety Set を対象として要約統計量を算出した。

副次評価項目である「空腹時 sBA、ItchRO（Obs）及び CSS で評価したそう痒及び肝臓関連パラメータの TAK-625 ベースラインから Week 216/EOT 及び Week 220/試験終了（EOS）までの変化量」についても、同様に Safety Set を対象として要約統計量を算出した。

なお、TAK-625 ベースラインは、301 試験で TAK-625 群であった被験者では 301 試験の TAK-625 初回投与日、301 試験でプラセボ群であった被験者では本試験の TAK-625 初回投与日と定義した。

本試験では、TAK-625 開発プログラムの今後の指針を決定するため、中間解析を実施し（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）、試験終了後に最終解析（データベースロック日：2020 年 9 月 [redacted] 日）を実施した。本臨床的有効性の概要では主な有効性の解析を実施している中間解析時点のデータを中心に記載した。

2.7.3.1.5.8 海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-3（参考）

本試験の有効性の解析には次の解析対象集団を用いた。

・Safety Set：本試験に登録され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者

有効性の評価項目は、「ItchRO（Obs）、sBA 等の各種項目における TAK-625 ベースラインからの変化量」であるが、中間解析時には有効性の解析は実施されなかった。

なお、TAK-625 ベースラインは、被験者が先行試験で TAK-625 を最初に投与した日と定義した。

本試験は本承認申請時点で継続中であり、本臨床的有効性の概要では中間解析時点（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）のデータを記載した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

有効性評価に用いた各試験の主な有効性成績を以下に示した。なお、これらの試験における被験者の曝露状況については 2.7.4 ALGS に記載した。

2.7.3.2.1 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）

2.7.3.2.1.1 被験者の内訳及び主な特性

（1）被験者の内訳

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。

本試験に登録された 7 例を ITT Set とし、Week 12 又は Week 18 の時点で sBA がベースラインから 50%以上低下した被験者 3 例を MITT Set とした。

（2）人口統計学的及びその他の特性

ベースライン時の人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.3.2-A-1 に示した。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] 歳であった。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、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 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、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。

表 2.7.3.2-A-1　人口統計学的及びその他の特性 – 3001 試験（ITT Set）

Characteristic	1 Year or Older	Total (N=7)
Age (years)		
n		7
Mean (SD) (SE)	7.111 (3.1740) (1.2958)	6.143 (3.8675) (1.4618)
Median	8.500	8.000
Q1, Q3	5.000, 9.000	1.667, 9.000
Min, Max	1.67, 10.00	0.33, 10.00
Age Categories (years) [n (%)]		
Min<= - <2		
2<= - <=4		
5<= - <=8		
9<= - <=12		
13<= - <=18		
18< - <=Max		
Age Categories (years) [n (%)]		
Min<= - <7		
7<= - <=Max		
Gender [n (%)]		
Male		
Female		
Height (cm)		
n		7
Mean (SD) (SE)	117.17 (21.766) (8.886)	108.39 (30.570) (11.554)
Median	123.35	118.60
Q1, Q3	105.60, 129.40	80.00, 129.40
Min, Max	80.0, 141.3	55.7, 141.3
Weight (kg)		
n		7
Mean (SD) (SE)	21.98 (8.710) (3.556)	19.51 (10.290) (3.889)
Median	22.00	18.70
Q1, Q3	15.10, 26.70	11.10, 26.70
Min, Max	11.1, 35.0	4.7, 35.0
BMI (kg/m^2)		
n		7
Mean (SD) (SE)	15.51 (1.842) (0.752)	15.46 (1.687) (0.638)
Median	15.69	15.15
Q1, Q3	13.54, 17.34	13.54, 17.34
Min, Max	13.3, 17.5	13.3, 17.5
Height z-score		
n		7
Mean (SD) (SE)	-1.423 (0.9483) (0.3871)	-1.811 (1.3434) (0.5078)
Median	-1.826	-1.895
Q1, Q3	-1.896, -1.417	-2.034, -1.417
Min, Max	-2.03, 0.46	-4.14, 0.46
Weight z-score		
n		7
Mean (SD) (SE)	-1.387 (1.3549) (0.5531)	-1.676 (1.4536) (0.5494)
Median	-1.431	-1.958
Q1, Q3	-2.667, -0.411	-2.917, -0.411
Min, Max	-2.92, 0.53	-3.41, 0.53

表 2.7.3.2-A-1 人口統計学的及びその他の特性 - 3001 試験（ITT Set）（続き）

Characteristic	1 Year or Older [redacted]	Total (N=7)
BMI z-score		
n	[redacted]	7
Mean (SD) (SE)	-0.636 (1.3359) (0.5454)	-0.718 (1.2384) (0.4681)
Median	-0.583	-1.060
Q1, Q3	-1.905, 0.431	-1.905, 0.431
Min, Max	-2.28, 1.10	-2.28, 1.10
Time Since Original Diagnosis of ALGS (months)		
n	5	6
Mean (SD) (SE)	91.20 (44.237) (19.783)	76.51 (53.493) (21.838)
Median	101.28	99.74
Q1, Q3	98.19, 116.43	14.62, 116.43
Min, Max	14.6, 125.5	3.0, 125.5
Family History of ALGS [n (%)]		
Yes	[redacted]	2 (28.6)
No		4 (57.1)
Unknown		1 (14.3)
Presence of Paucity [n (%)]		
Yes	[redacted]	1 (14.3)
No		6 (85.7)
Unknown	0	0
Mutation Present [n (%)]		
JAGGED1	3 [redacted]	4 (57.1)
NOTCH2	1	1 (14.3)
Additional Clinical Criteria/Features of ALGS [n (%)]		
Chronic cholestasis	[redacted]	7 (100)
Cardiac disease		7 (100)
Renal abnormalities		2 (28.6)
Vascular abnormalities		1 (14.3)
Skeletal abnormalities		4 (57.1)
Ocular abnormalities		2 (28.6)
Characteristic facial features		7 (100)
Used Anything to Treat Itch in the Past [n (%)]		
Yes	[redacted]	7 (100)
No	0	0
Type of Therapy Used to Treat Itch in the Past [n (%)]		
Topical	[redacted]	4 (57.1)
Oral		7 (100)
Other	0	0
Topical Therapies [n (%)]		
Topical Corticosteroids	[redacted]	4 (57.1)
Topical Calcineurin Inhibitors	0	0
Topical Antihistamines	[redacted]	2 (28.6)
Menthol	0	0
Capsaicin	0	0
Salicylic acid	0	0
Local Anesthetics	0	0

表 2.7.3.2-A-1　人口統計学的及びその他の特性 - 3001 試験（ITT Set）（続き）

Characteristic	1 Year or Older [redacted]	Total (N=7)
Oral Therapies [n (%)]		
Androgens	0	0
Anticholestatic Agents	0	0
Anticonvulsants	1 [redacted]	1 (14.3)
Antidepressants	0	0
Antihistamines	3 [redacted]	3 (42.9)
Anti-Oxidants	0	0
Binding Resins	0	0
Colchicine	0	0
Cannabinoid Agonist	1 [redacted]	1 (14.3)
Enzyme Inducers	0	0
Immunosuppressants	0	0
Opiate Antagonists	0	0
Serotonin Antagonists	0	0
Ursodeoxycholic Acid	5 [redacted]	6 (85.7)
IBAT Inhibitors	1 [redacted]	1 (14.3)
Other Therapies [n (%)]		
Phototherapy	0	0
Hemofiltration	0	0
Plasmapheresis	0	0
Nasal Biliary Drainage	0	0
Other	0	0
ItchRO (Obs) Weekly Morning Average Severity Score		
n	[redacted]	7
Mean (SD) (SE)	2.676 (0.4067) (0.1661)	2.580 (0.4508) (0.1704)
Median	2.571	2.429
Q1, Q3	2.429, 3.000	2.200, 3.000
Min, Max	2.20, 3.29	2.00, 3.29
ItchRO (Obs) Weekly Morning Average Frequency Score		
n	[redacted]	7
Mean (SD) (SE)	2.629 (0.4982) (0.2034)	2.539 (0.5131) (0.1939)
Median	2.643	2.429
Q1, Q3	2.200, 3.000	2.000, 3.000
Min, Max	2.00, 3.29	2.00, 3.29
Clinician Scratch Scale Score		
n	[redacted]	7
Mean (SD) (SE)	3.2 (0.41) (0.17)	3.1 (0.38) (0.14)
Median	3.0	3.0
Q1, Q3	3.0, 3.0	3.0, 3.0
Min, Max	3, 4	3, 4
Clinician Scratch Scale Score Categories [n (%)]		
0	0	0
1	0	0
2	0	0
3	[redacted]	6 (85.7)
4	[redacted]	1 (14.3)
Clinician Xanthoma Scale Score [n (%)]		
0	[redacted]	6 (85.7)
1	0	0
2	0	0
3	0	1 (14.3)
4	0	0

表 2.7.3.2-A-1　人口統計学的及びその他の特性 - 3001 試験（ITT Set）（続き）

Characteristic	1 Year or Older [redacted]	Total (N=7)
sBA (LC-MS) (µmol/L)		
n	[redacted]	7
Mean (SD) (SE)	41.167 (21.0558) (8.5960)	87.729 (124.6817) (47.1253)
Median	39.000	43.600
Q1, Q3	32.700, 48.000	32.700, 76.000
Min, Max	12.30, 76.00	12.30, 367.10
Subjects with Any Reported Medical History	1 [redacted]	1 (14.3)
Gastrointestinal disorders	1	1 (14.3)
Constipation	1	1 (14.3)
Subjects with Any Concurrent Medical Condition	3	4 (57.1)
Cardiac disorders	1	1 (14.3)
Aortic valve incompetence	1	1 (14.3)
Eye disorders	1	1 (14.3)
Dry eye	1	1 (14.3)
Gastrointestinal disorders	1	1 (14.3)
Nausea	1	1 (14.3)
Immune system disorders	1	1 (14.3)
Seasonal allergy	1	1 (14.3)
Metabolism and nutrition disorders	1	2 (28.6)
Hypozincaemia	1	1 (14.3)
Vitamin A deficiency	1	1 (14.3)
Vitamin D deficiency	1	1 (14.3)
Vitamin E deficiency	1	1 (14.3)
Weight gain poor	0	1 (14.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	1 (14.3)
Arthralgia	1	1 (14.3)
Myalgia	1	1 (14.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	1 (14.3)
Rhinitis allergic	1	1 (14.3)

ALGS=Alagille syndrome; BMI=body mass index; IBAT=ileal bile acid transporter; ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; LC-MS=liquid chromatography-mass spectrometry; Max=maximum; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; sBA=serum bile acid; SD=standard deviation; SE=standard error.

Medical histories were those medical conditions or diseases that ended prior to signing informed consent. Concurrent medical conditions were those ongoing medical conditions or diseases that were present at signing of informed consent. Medical histories and concurrent medical conditions were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA. Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.

3001 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 15.1.4.1、Table 15.1.4.2、Table 15.1.4.3、Table 15.2.5.12 から引用

2.7.3.2.1.2 主要評価項目及び主な有効性評価項目の結果の概要

（1）空腹時 sBA

sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量

ITT Set における Week 18 から Week 22 までの sBA の変化量は、本試験の主要評価項目であった。

sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量を表 2.7.3.2-A-2 に示した。ITT Set の主解析において、sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量の平均値は、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。

表 2.7.3.2-A-2　血清胆汁酸（μmol/L）の Week 18 から Week 22 までの変化量 – 3001 試験（ITT Set）

	1 Year or Older [redacted]		Total (N=7)	
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Week 18	Observed Value at Visit	Change from Week 18
Week 18				
n	[redacted]	-	7	-
Mean (SD)(SE)	32.217 (19.3366)(7.8942)	-	96.029 (169.7507)(64.1597)	-
95% CI of Mean	(11.9241, 52.5092)	-	(-60.9646, 253.0218)	-
Median	38.500	-	43.200	-
Q1, Q3	9.100, 48.200	-	9.100, 51.200	-
Min, Max	7.80, 51.20	-	7.80, 478.90	-
Week 22				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	30.333 (18.8462)(7.6939)	-1.883 (14.3054)(5.8402)	113.671 (221.1620)(83.5914)	17.643 (53.2864)(20.1404)
95% CI of Mean	(10.5555, 50.1112)	(-16.8960, 13.1293)	(-90.8693, 318.2122)	(-31.6389, 66.9246)
Median	24.200	-2.250	25.500	1.700
Q1, Q3	22.700, 37.000	-11.100, 13.200	22.700, 64.400	-11.100, 13.800
Min, Max	9.50, 64.40	-22.70, 13.80	9.50, 613.70	-22.70, 134.80

CI=confidence interval; ITT=intention-to-treat; LC-MS=liquid chromatography-mass spectrometry; Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; SD=standard deviation; SE=standard error.
Laboratory Test: Bile Acid LC-MS (μmol/L)
3001 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 15.2.1.1 から引用

MITT Set における sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量を表 2.7.3.2-A-3 に示した。補足的解析の観点から行った MITT Set での副解析においても、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。

表 2.7.3.2-A-3　血清胆汁酸（μmol/L）の Week 18 から Week 22 までの変化量 – 3001 試験（MITT Set）

	1 Year or Older (N=3)		Total (N=3)	
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Week 18	Observed Value at Visit	Change from Week 18
Week 18				
n	3	-	3	-
Mean (SD)(SE)	29.933 (20.4757)(11.8216)	-	29.933 (20.4757)(11.8216)	-
95% CI of Mean	(-20.9311, 80.7977)	-	(-20.9311, 80.7977)	-
Median	33.800	-	33.800	-
Q1, Q3	7.800, 48.200	-	7.800, 48.200	-
Min, Max	7.80, 48.20	-	7.80, 48.20	-
Week 22				
n	3	3	3	3
Mean (SD)(SE)	19.233 (8.5448)(4.9333)	-10.700 (12.2049)(7.0465)	19.233 (8.5448)(4.9333)	-10.700 (12.2049)(7.0465)
95% CI of Mean	(-1.9931, 40.4598)	(-41.0187, 19.6187)	(-1.9931, 40.4598)	(-41.0187, 19.6187)
Median	22.700	-11.100	22.700	-11.100
Q1, Q3	9.500, 25.500	-22.700, 1.700	9.500, 25.500	-22.700, 1.700
Min, Max	9.50, 25.50	-22.70, 1.70	9.50, 25.50	-22.70, 1.70

CI=confidence interval; LC-MS = liquid chromatography-mass spectrometry; Max=maximum; Min=minimum; MITT=modified intention-to-treat; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; SD=standard deviation; SE=standard error.
Laboratory Test: Bile Acid LC-MS (μmol/L)
3001 試験　総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 15.2.1.2 から引用

sBA のベースラインから Week 18 までの変化量

sBA のベースラインから Week 18 までの変化量は、本試験の重要な副次評価項目であった。

sBA のベースラインから Week 18 までの変化量を表 2.7.3.2-A-4 に、ベースラインから Week 22 までの平均値の推移を図 2.7.3.2-A-1 にそれぞれ示した。sBA のベースラインから Week 18 まで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。

表 2.7.3.2-A-4　血清胆汁酸（μmol/L）のベースラインから Week 18 までの変化量 – 3001 試験（ITT Set）

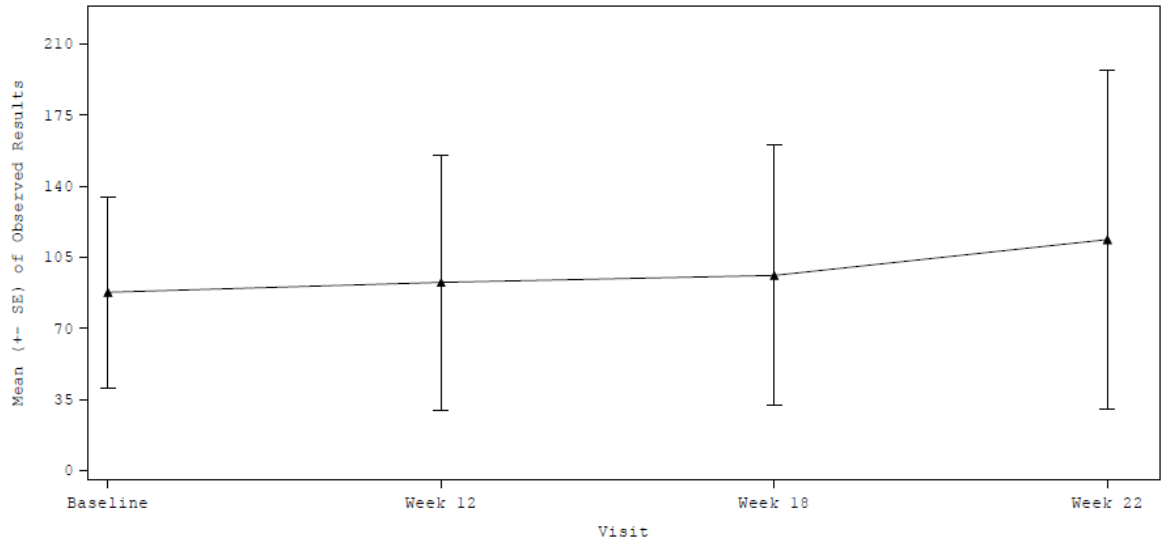
	1 Year or Older [redacted]		Total (N=7)	
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Baseline				
n	[redacted]	-	7	-
Mean (SD)(SE)	41.167 (21.0558)(8.5960)	-	87.729 (124.6817)(47.1253)	-
95% CI of Mean	(19.0700, 63.2634)	-	(-27.5828, 203.0399)	-
Median	39.000	-	43.600	-
Q1, Q3	32.700, 48.000	-	32.700, 76.000	-
Min, Max	12.30, 76.00	-	12.30, 367.10	-
Week 18				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	32.217 (19.3366)(7.8942)	-8.950 (20.7830)(8.4846)	96.029 (169.7507)(64.1597)	8.300 (49.4255)(18.6811)
95% CI of Mean	(11.9241, 52.5092)	(-30.7605, 12.8605)	(-60.9646, 253.0218)	(-37.4110, 54.0110)
Median	38.500	0.000	43.200	3.200
Q1, Q3	9.100, 48.200	-26.600, 4.600	9.100, 51.200	-26.600, 10.500
Min, Max	7.80, 51.20	-42.20, 10.50	7.80, 478.90	-42.20, 111.80

CI=confidence interval; ITT=intention-to-treat; LC-MS=liquid chromatography-mass spectrometry; Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; SD=standard deviation; SE=standard error.

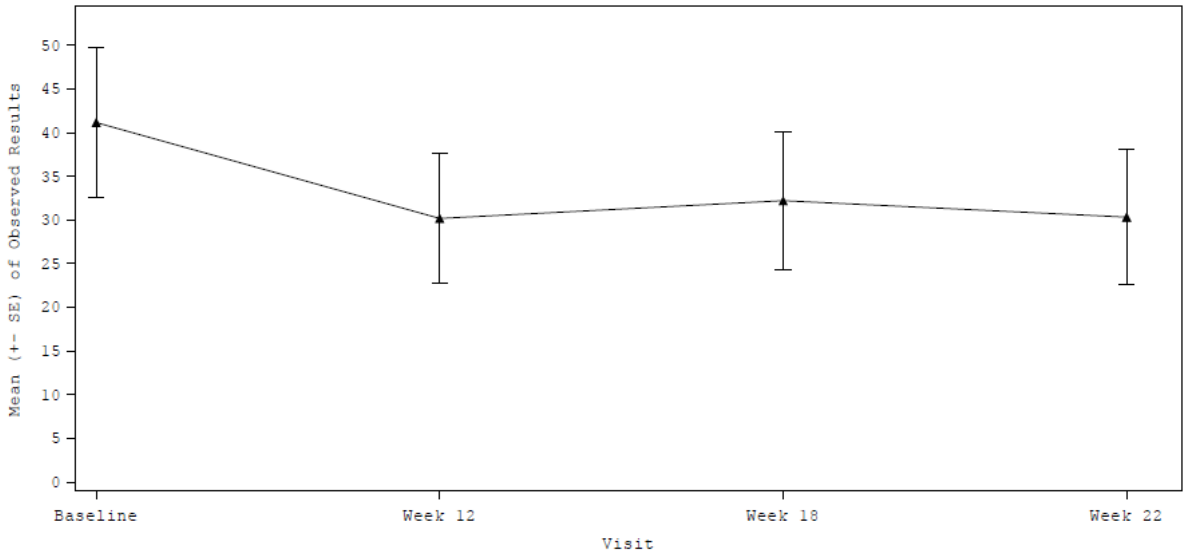
Laboratory Test: Bile Acid LC-MS (μmol/L)

3001 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 15.2.2.1 から引用

被験者全体：



1 歳以上の被験者：



ITT=intention-to-treat; LC-MS=liquid chromatography-mass spectrometry; SE=standard error.
Laboratory Test: Bile Acid LC-MS (µmol/L)
3001 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Figure 15.2.1.1 から引用

図 2.7.3.2-A-1　血清胆汁酸（µmol/L）のベースラインから Week 22 までの平均値（±SE）の推移 – 3001 試験（ITT Set）

sBA のベースラインから Week 48 までの各規定来院における変化量

sBA のベースラインから各規定来院までの変化量は、本試験の探索的評価項目であった。

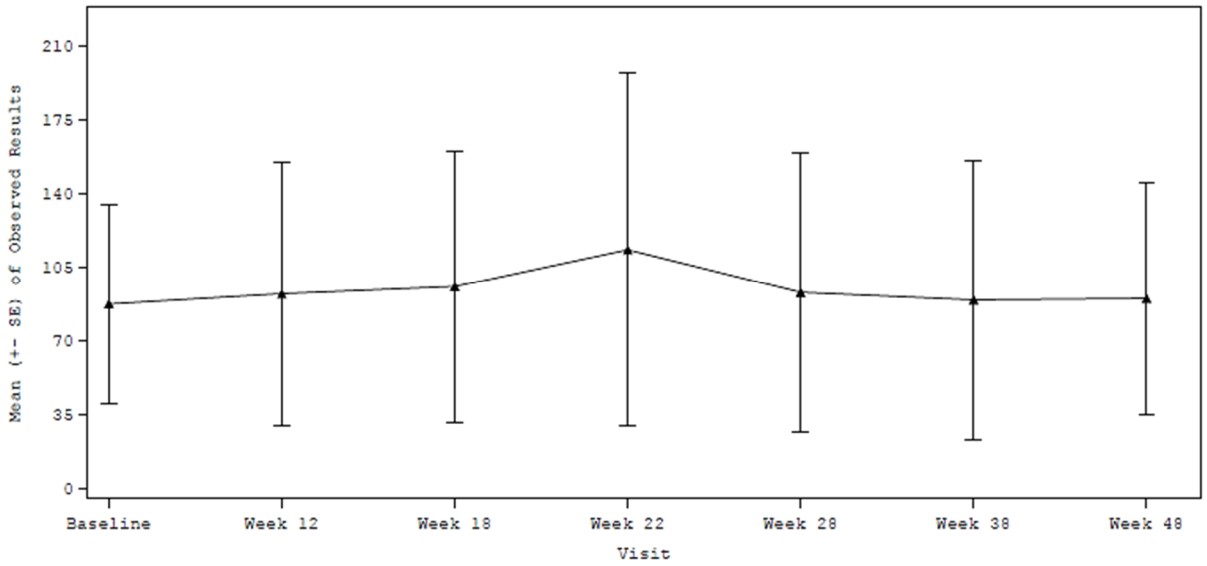
sBA のベースラインから Week 48 までの変化量を表 2.7.3.2-A-5 に、ベースラインから Week 48 までの平均値の推移を図 2.7.3.2-A-2 にそれぞれ示した。被験者全体では、Week 48 までの各規定来院において sBA のベースラインからの低下は認められず、その変化量の平均値は、Week 22 で 25.943（95% CI：-66.7639、118.6496）μmol/L、Week 48 で 2.643（95% CI：-29.6655、34.9512）μmol/L であった。一方、1 歳以上の被験者では、Week 38 までの各規定来院において sBA の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。

表 2.7.3.2-A-5　血清胆汁酸（μmol/L）のベースラインから Week 48 までの変化量
– 3001 試験（ITT Set）

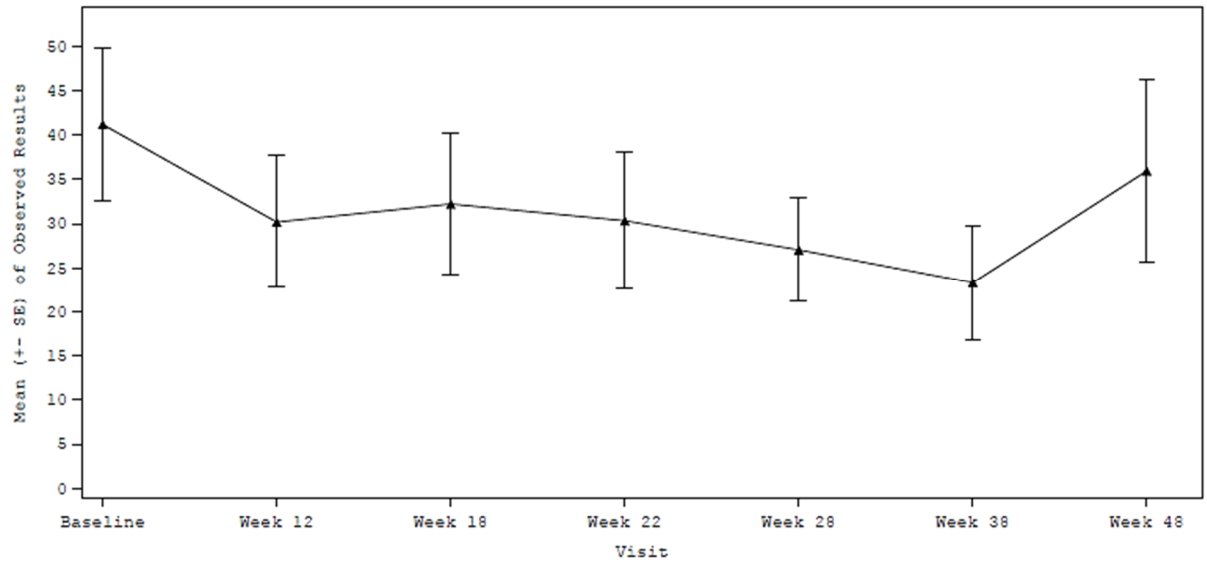
	1 Year or Older [redacted]		Total (N=7)	
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Baseline				
n	[redacted]	-	7	-
Mean (SD)(SE)	41.167 (21.0558)(8.5960)	-	87.729 (124.6817)(47.1253)	-
95% CI of Mean	(19.0700, 63.2634)	-	(-27.5828, 203.0399)	-
Median	39.000	-	43.600	-
Q1, Q3	32.700, 48.000	-	32.700, 76.000	-
Min, Max	12.30, 76.00	-	12.30, 367.10	-
Week 18				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	32.217 (19.3366)(7.8942)	-8.950 (20.7830)(8.4846)	96.029 (169.7507)(64.1597)	8.300 (49.4255)(18.6811)
95% CI of Mean	(11.9241, 52.5092)	(-30.7605, 12.8605)	(-60.9646, 253.0218)	(-37.4110, 54.0110)
Median	38.500	0.000	43.200	3.200
Q1, Q3	9.100, 48.200	-26.600, 4.600	9.100, 51.200	-26.600, 10.500
Min, Max	7.80, 51.20	-42.20, 10.50	7.80, 478.90	-42.20, 111.80
Week 22				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	30.333 (18.8462)(7.6939)	-10.833 (26.3976)(10.7768)	113.671 (221.1620)(83.5914)	25.943 (100.2403)(37.8873)
95% CI of Mean	(10.5555, 50.1112)	(-38.5359, 16.8692)	(-90.8693, 318.2122)	(-66.7639, 118.6496)
Median	24.200	-6.900	25.500	4.300
Q1, Q3	22.700, 37.000	-24.900, 10.600	22.700, 64.400	-24.900, 16.400
Min, Max	9.50, 64.40	-53.30, 16.40	9.50, 613.70	-53.30, 246.60
Week 28				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	27.050 (14.3093)(5.8417)	-14.117 (12.9294)(5.2784)	93.243 (175.6163)(66.3767)	5.514 (53.2628)(20.1315)
95% CI of Mean	(12.0333, 42.0667)	(-27.6853, -0.5481)	(-69.1751, 255.6609)	(-43.7456, 54.7742)
Median	24.050	-15.500	29.000	-8.100
Q1, Q3	15.400, 39.900	-24.500, -3.700	15.400, 47.400	-24.500, 3.100
Min, Max	11.50, 47.40	-28.60, 3.10	11.50, 490.40	-28.60, 123.30
Week 38				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	23.317 (15.7933)(6.4476)	-17.850 (23.0112)(9.3943)	89.657 (176.1115)(66.5639)	1.929 (56.3880)(21.3127)
95% CI of Mean	(6.7426, 39.8908)	(-41.9988, 6.2988)	(-73.2189, 252.5331)	(-50.2216, 54.0788)
Median	20.850	-25.400	26.900	-22.000
Q1, Q3	10.700, 40.400	-29.700, -21.100	10.700, 42.400	-29.700, 28.100
Min, Max	4.70, 42.40	-33.60, 28.10	4.70, 487.70	-33.60, 120.60
Week 48				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	35.933 (25.0761)(10.2373)	-5.233 (30.7141)(12.5390)	90.371 (145.8374)(55.1214)	2.643 (34.9338)(13.2037)
95% CI of Mean	(9.6176, 62.2491)	(-37.4658, 26.9991)	(-44.5057, 225.2485)	(-29.6655, 34.9512)
Median	35.100	-16.250	54.400	-10.800
Q1, Q3	13.200, 56.000	-27.800, 20.000	13.200, 65.200	-27.800, 43.700
Min, Max	11.00, 65.20	-34.80, 43.70	11.00, 417.00	-34.80, 49.90

CI=confidence interval; ITT=intention-to-treat; LC-MS=liquid chromatography-mass spectrometry; Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; SD=standard deviation; SE=standard error. Laboratory Test: Bile Acid LC-MS (μmol/L)
3001 試験 改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 15.2.1.1 から引用

被験者全体：



1 歳以上の被験者：



ITT=intention-to-treat; LC-MS=liquid chromatography-mass spectrometry; SE=standard error.
Laboratory Test: Bile Acid LC-MS (µmol/L)
3001 試験 改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Figure 15.2.1.1 から引用

図 2.7.3.2-A-2　血清胆汁酸（µmol/L）のベースラインから Week 48 までの平均値（±SE）の推移 – 3001 試験（ITT Set）

（2）そう痒－ItchRO（Obs）

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、並びに 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のベースラインから Week 18 までの変化量、並びに Week 18 から Week 22 までの変化量は、本試験の重要な副次評価項目であった。

ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースライン及び Week 18 からの変化量を表 2.7.3.2-A-6 に、ベースラインから Week 22 までの変化量の平均値の推移を図 2.7.3.2-A-3 にそれぞれ示した。

被験者全体において、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアは、ベースラインから Week 18 にかけて減少し、変化量の平均値は-1.327（95% CI：-2.1071、-0.5460）であった。また、本スコアは、Week 18 から Week 22 にかけて維持され、変化量の平均値は-0.280（95% CI：-0.6769、0.1163）であった。

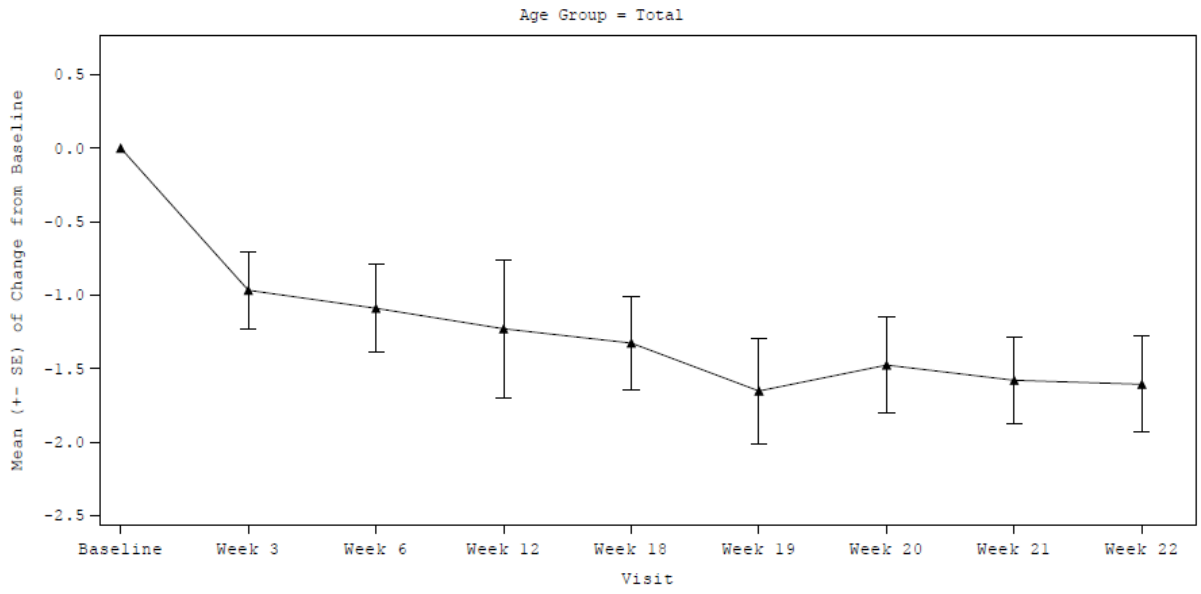
1 歳以上の被験者でも、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアは、ベースラインから Week 18 にかけて減少し、変化量の平均値は-1.595（95% CI：-2.1182、-1.0723）であった。また、本スコアは、Week 18 から Week 22 にかけて維持され、変化量の平均値は-0.303（95% CI：-0.7912、0.1848）であった。

表 2.7.3.2-A-6　ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースライン及び Week 18 からの変化量 – 3001 試験（ITT Set）

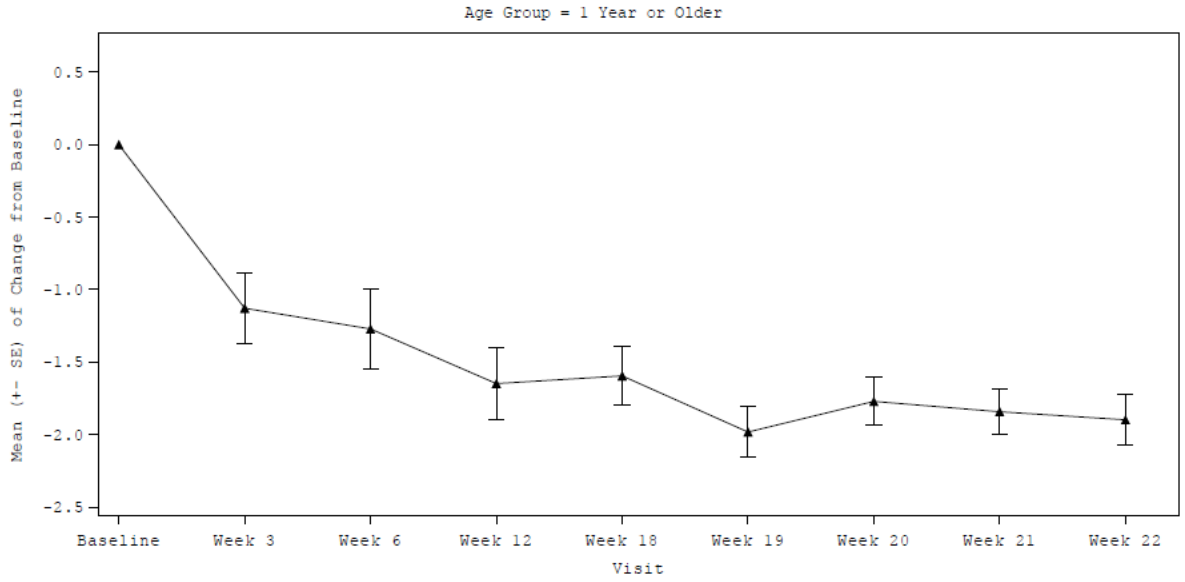
	1 Year or Older [redacted]			Total (N=7)		
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Change from Week 18	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Change from Week 18
Baseline						
n	[redacted]	-	-	7	-	-
Mean (SD)(SE)	2.676 (0.4067) (0.1661)	-	-	2.580 (0.4508) (0.1704)	-	-
95% CI of Mean	(2.2493, 3.1030)	-	-	(2.1627, 2.9965)	-	-
Median	2.571	-	-	2.429	-	-
Q1, Q3	2.429, 3.000	-	-	2.200, 3.000	-	-
Min, Max	2.20, 3.29	-	-	2.00, 3.29	-	-
Week 18						
n	[redacted]	[redacted]	-	7	7	-
Mean (SD)(SE)	1.081 (0.1283) (0.0524)	-1.595 (0.4983) (0.2034)	-	1.253 (0.4702) (0.1777)	-1.327 (0.8440) (0.3190)	-
95% CI of Mean	(0.9463, 1.2156)	(-2.1182, -1.0723)	-	(0.8182, 1.6879)	(-2.1071, -0.5460)	-
Median	1.000	-1.571	-	1.000	-1.429	-
Q1, Q3	1.000, 1.200	-2.000, -1.143	-	1.000, 1.286	-2.000, -1.000	-
Min, Max	1.00, 1.29	-2.29, -1.00	-	1.00, 2.29	-2.29, 0.29	-
Week 22						
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	7	7	7
Mean (SD)(SE)	0.778 (0.4037) (0.1648)	-1.898 (0.4256) (0.1737)	-0.303 (0.4650) (0.1898)	0.973 (0.6340) (0.2396)	-1.607 (0.8638) (0.3265)	-0.280 (0.4288) (0.1621)
95% CI of Mean	(0.3541, 1.2014)	(-2.3450, -1.4518)	(-0.7912, 0.1848)	(0.3864, 1.5592)	(-2.4057, -0.8079)	(-0.6769, 0.1163)
Median	1.000	-1.957	-0.143	1.000	-1.714	-0.143
Q1, Q3	0.667, 1.000	-2.286, -1.429	-0.333, 0.000	0.667, 1.000	-2.286, -1.429	-0.333, 0.000
Min, Max	0.00, 1.00	-2.33, -1.43	-1.20, 0.00	0.00, 2.14	-2.33, 0.14	-1.20, 0.00

CI=confidence interval; ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; SD=standard deviation; SE=standard error.
Weekly average morning severity is calculated as the average of the daily morning scores over the visit consisting of the 7 days on or before the scheduled Study Day (i.e., the sum of the scores divided by the number of non-missing scores).
3001 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 15.2.2.3、Table 15.2.2.5、Table 15.2.5.6 から引用

被験者全体：



1 歳以上の被験者：



ItchRO (Obs) = Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; SE=standard error.
Weekly average severity is calculated as the average of the daily morning scores over the visit consisting of the 7 days on or before the scheduled Study Day (i.e., the sum of the scores divided by the number of non-missing scores).
3001 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Figure 15.2.3.2 から引用

図 2.7.3.2-A-3　ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースラインから Week 22 までの変化量の平均値（SE）の推移 – 3001 試験（ITT Set）

ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースラインから Week 48 までの各規定来院における変化量

ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースラインから各規定来院までの変化量は、本試験の探索的評価項目であった。

ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースラインから Week 48 までの変化量を表 2.7.3.2-A-7 に、ベースラインから Week 48 までの変化量の平均値の推移を図 2.7.3.2-A-4 にそれぞれ示した。

Week 48 までの各規定来院時において、被験者全体及び 1 歳以上の被験者ともに ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースラインからの臨床的に意味のある減少（改善）が認められた。ItchRO（Obs）朝の週平均重症度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-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。また、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。

表 2.7.3.2-A-7　ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースラインから Week 48 までの変化量 – 3001 試験（ITT Set）

	1 Year or Older [redacted]		Total (N=7)	
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Baseline				
n	[redacted]	-	7	-
Mean (SD)(SE)	2.676 (0.4067) (0.1661)	-	2.580 (0.4508) (0.1704)	-
95% CI of Mean	(2.2493, 3.1030)	-	(2.1627, 2.9965)	-
Median	2.571	-	2.429	-
Q1, Q3	2.429, 3.000	-	2.200, 3.000	-
Min, Max	2.20, 3.29	-	2.00, 3.29	-
Week 18				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	1.081 (0.1283) (0.0524)	-1.595 (0.4983) (0.2034)	1.253 (0.4702) (0.1777)	-1.327 (0.8440) (0.3190)
95% CI of Mean	(0.9463, 1.2156)	(-2.1182, -1.0723)	(0.8182, 1.6879)	(-2.1071, -0.5460)
Median	1.000	-1.571	1.000	-1.429
Q1, Q3	1.000, 1.200	-2.000, -1.143	1.000, 1.286	-2.000, -1.000
Min, Max	1.00, 1.29	-2.29, -1.00	1.00, 2.29	-2.29, 0.29
Week 22				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	0.778 (0.4037) (0.1648)	-1.898 (0.4256) (0.1737)	0.973 (0.6340) (0.2396)	-1.607 (0.8638) (0.3265)
95% CI of Mean	(0.3541, 1.2014)	(-2.3450, -1.4518)	(0.3864, 1.5592)	(-2.4057, -0.8079)
Median	1.000	-1.957	1.000	-1.714
Q1, Q3	0.667, 1.000	-2.286, -1.429	0.667, 1.000	-2.286, -1.429
Min, Max	0.00, 1.00	-2.33, -1.43	0.00, 2.14	-2.33, 0.14

表 2.7.3.2-A-7　ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースラインから Week 48 までの変化量 - 3001 試験（ITT Set）（続き）

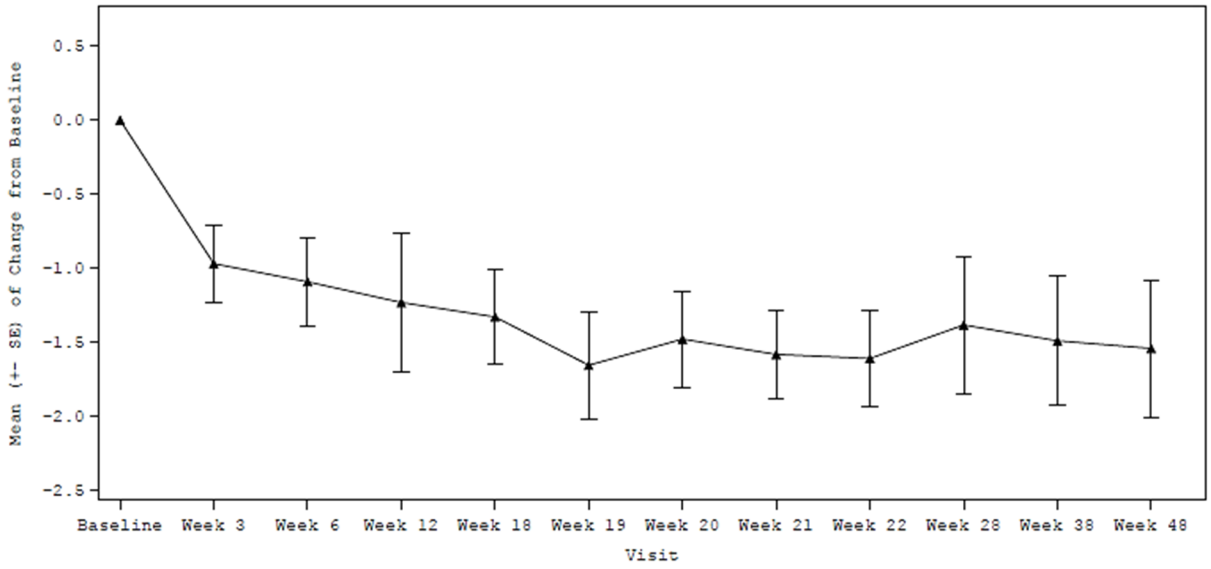
	1 Year or Older [redacted]		Total (N=7)	
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Week 28				
n	[redacted]	[redacted]	6	6
Mean (SD)(SE)	0.943	-1.829	1.262	-1.381
	(0.1278)(0.0571)	(0.3258)(0.1457)	(0.7898)(0.3224)	(1.1345)(0.4632)
95% CI of Mean	(0.7842, 1.1015)	(-2.2331, -1.4241)	(0.4330, 2.0908)	(-2.5715, -0.1904)
Median	1.000	-1.714	1.000	-1.714
Q1, Q3	1.000, 1.000	-2.000, -1.714	1.000, 1.000	-2.000, -1.429
Min, Max	0.71, 1.00	-2.29, -1.43	0.71, 2.86	-2.29, 0.86
Week 38				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	0.774	-1.902	1.092	-1.488
	(0.5598)(0.2285)	(0.3723)(0.1520)	(0.9844)(0.3721)	(1.1484)(0.4341)
95% CI of Mean	(0.1864, 1.3612)	(-2.2931, -1.5116)	(0.1814, 2.0023)	(-2.5499, -0.4256)
Median	1.000	-1.976	1.000	-1.952
Q1, Q3	0.143, 1.167	-2.200, -1.714	0.143, 1.333	-2.200, -1.262
Min, Max	0.00, 1.33	-2.29, -1.26	0.00, 3.00	-2.29, 1.00
Week 48				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	0.690	-1.986	1.041	-1.539
	(0.4816)(0.1966)	(0.3493)(0.1426)	(1.0259)(0.3878)	(1.2247)(0.4629)
95% CI of Mean	(0.1850, 1.1959)	(-2.3523, -1.6191)	(0.0920, 1.9896)	(-2.6715, -0.4061)
Median	1.000	-2.100	1.000	-2.000
Q1, Q3	0.143, 1.000	-2.286, -1.714	0.143, 1.000	-2.286, -1.429
Min, Max	0.00, 1.00	-2.29, -1.43	0.00, 3.14	-2.29, 1.14

CI=confidence interval; ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; SD=standard deviation; SE=standard error.

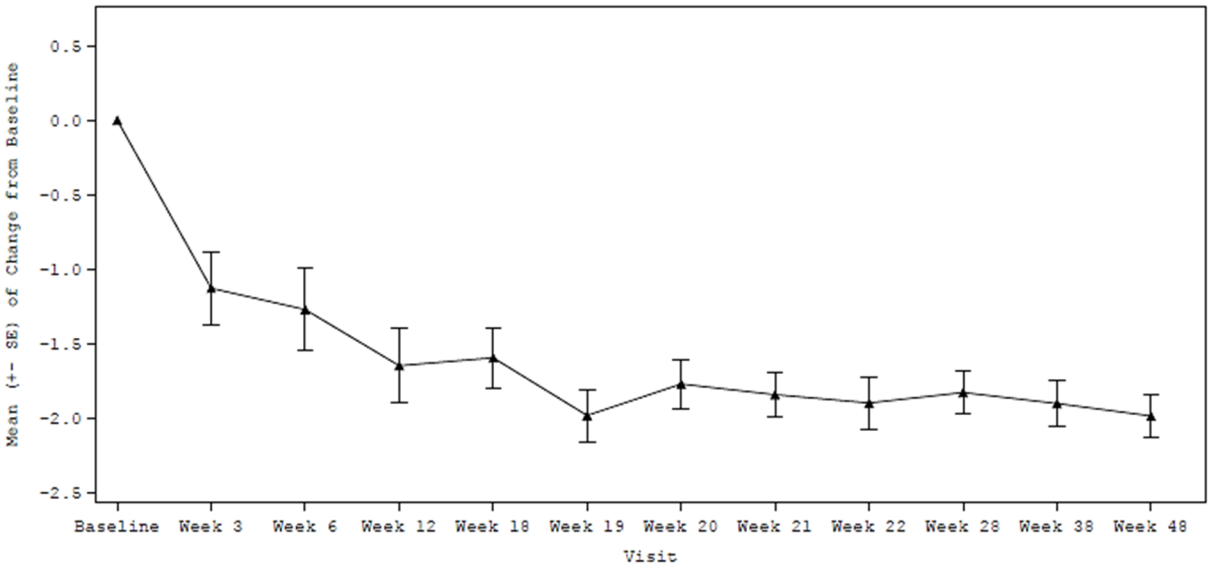
Weekly average morning severity is calculated as the average of the daily morning scores over the visit consisting of the 7 days on or before the scheduled Study Day (i.e., the sum of the scores divided by the number of non-missing scores).

3001 試験 改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 15.2.1.6 から引用

被験者全体：



1 歳以上の被験者：



ItchRO (Obs) = Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; SE=standard error.
Weekly average severity is calculated as the average of the daily morning scores over the visit consisting of the 7 days on or before the scheduled Study Day (i.e., the sum of the scores divided by the number of non-missing scores).
3001 試験 改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Figure 15.2.3.2 から引用

図 2.7.3.2-A-4　ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースラインから Week 48 までの変化量の平均値（SE）の推移 – 3001 試験（ITT Set）

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

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、並びに Week 18 から Week 22 までの変化量は、本試験の重要な副次評価項目であった。

ItchRO（Obs）週平均重症度スコアのベースライン及び Week 18 からの変化量を表 2.7.3.2-A-8 に示した。

被験者全体において、ItchRO（Obs）週平均重症度スコアは、ベースラインから Week 18 にかけて減少し、変化量の平均値は-1.531（95% CI：-2.3405、-0.7208）であった。また、本スコアは、Week 18 から Week 22 にかけて維持され、変化量の平均値は-0.286（95% CI:-0.6594、0.0880）であった。

1 歳以上の被験者でも、ItchRO（Obs）週平均重症度スコアは、ベースラインから Week 18 にかけて減少し、変化量の平均値は-1.833（95% CI：-2.2402、-1.4264）であった。また、本スコアは、Week 18 から Week 22 にかけて維持され、変化量の平均値は-0.310（95% CI:-0.7684、0.1493）であった。

表 2.7.3.2-A-8　ItchRO（Obs）週平均重症度スコアのベースライン及び Week 18 からの変化量 – 3001 試験（ITT Set）

	1 Year or Older [redacted]			Total (N=7)		
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Change from Week 18	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Change from Week 18
Baseline						
n	[redacted]	-	-	7	-	-
Mean (SD)(SE)	3.000 (0.2213) (0.0904)	-	-	2.857 (0.4286) (0.1620)	-	-
95% CI of Mean	(2.7677, 3.2323)	-	-	(2.4608, 3.2535)	-	-
Median	2.929	-	-	2.857	-	-
Q1, Q3	2.857, 3.000	-	-	2.857, 3.000	-	-
Min, Max	2.86, 3.43	-	-	2.00, 3.43	-	-
Week 18						
n	[redacted]	[redacted]	-	7	7	-
Mean (SD)(SE)	1.167 (0.2773) (0.1132)	-1.833 (0.3877) (0.1583)	-	1.327 (0.4929) (0.1863)	-1.531 (0.8757) (0.3310)	-
95% CI of Mean	(0.8757, 1.4576)	(-2.2402, -1.4264)	-	(0.8707, 1.7824)	(-2.3405, -0.7208)	-
Median	1.071	-1.929	-	1.143	-1.857	-
Q1, Q3	1.000, 1.143	-2.000, -1.714	-	1.000, 1.714	-2.000, -1.143	-
Min, Max	1.00, 1.71	-2.29, -1.14	-	1.00, 2.29	-2.29, 0.29	-
Week 22						
n	[redacted]	-	[redacted]	7	-	7
Mean (SD)(SE)	0.857 (0.3499) (0.1429)	-	-0.310 (0.4372) (0.1785)	1.041 (0.5815) (0.2198)	-	-0.286 (0.4041) (0.1527)
95% CI of Mean	(0.4899, 1.2244)	-	(-0.7684, 0.1493)	(0.5030, 1.5787)	-	(-0.6594, 0.0880)
Median	1.000	-	-0.071	1.000	-	-0.143
Q1, Q3	1.000, 1.000	-	-0.714, 0.000	1.000, 1.000	-	-0.714, 0.000
Min, Max	0.14, 1.00	-	-1.00, 0.00	0.14, 2.14	-	-1.00, 0.00

CI=confidence interval; ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; SD=standard deviation; SE=standard error.

Weekly average severity of Pruritus is calculated based on daily maximum of morning and evening severity scores measured by ItchRO (Obs).

Weekly average severity is calculated as the average of the daily maximum of morning and evening severity scores over the visit consisting of the 7 days on or before the scheduled Study Day (i.e., the sum of the scores divided by the number of non-missing scores).

3001 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 15.2.2.2、Table 15.2.2.4 から引用

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）のベースラインから Week 48 までの各規定来院における変化量

ItchRO（Obs）週平均重症度スコアのベースラインから各規定来院までの変化量は、本試験の探索的評価項目であった。

ItchRO（Obs）週平均重症度スコアのベースラインから Week 48 までの変化量を表 2.7.3.2-A-9 に、ベースラインから Week 48 までの変化量の平均値の推移を図 2.7.3.2-A-5 にそれぞれ示した。

Week 48 までの各規定来院時において、被験者全体及び 1 歳以上の被験者ともに ItchRO（Obs）週平均重症度スコアのベースラインからの臨床的に意味のある減少（改善）が認められた。ItchRO（Obs）週平均重症度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-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。また、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。

表 2.7.3.2-A-9　ItchRO（Obs）週平均重症度スコアのベースラインから Week 48 までの変化量 – 3001 試験（ITT Set）

	1 Year or Older [redacted]		Total (N=7)	
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Baseline				
n	[redacted]	-	7	-
Mean (SD)(SE)	3.000 (0.2213) (0.0904)	-	2.857 (0.4286) (0.1620)	-
95% CI of Mean	(2.7677, 3.2323)	-	(2.4608, 3.2535)	-
Median	2.929	-	2.857	-
Q1, Q3	2.857, 3.000	-	2.857, 3.000	-
Min, Max	2.86, 3.43	-	2.00, 3.43	-
Week 18				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	1.167 (0.2773) (0.1132)	-1.833 (0.3877) (0.1583)	1.327 (0.4929) (0.1863)	-1.531 (0.8757) (0.3310)
95% CI of Mean	(0.8757, 1.4576)	(-2.2402, -1.4264)	(0.8707, 1.7824)	(-2.3405, -0.7208)
Median	1.071	-1.929	1.143	-1.857
Q1, Q3	1.000, 1.143	-2.000, -1.714	1.000, 1.714	-2.000, -1.143
Min, Max	1.00, 1.71	-2.29, -1.14	1.00, 2.29	-2.29, 0.29
Week 22				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	0.857 (0.3499)(0.1429)	-2.143 (0.3499)(0.1429)	1.041 (0.5815)(0.2198)	-1.816 (0.9211)(0.3481)
95% CI of Mean	(0.4899, 1.2244)	(-2.5101, -1.7756)	(0.5030, 1.5787)	(-2.6682, -0.9645)
Median	1.000	-2.000	1.000	-2.000
Q1, Q3	1.000, 1.000	-2.429, -1.857	1.000, 1.000	-2.429, -1.857
Min, Max	0.14, 1.00	-2.71, -1.86	0.14, 2.14	-2.71, 0.14

表 2.7.3.2-A-9　ItchRO（Obs）週平均重症度スコアのベースラインから Week 48 までの変化量 - 3001 試験（ITT Set）（続き）

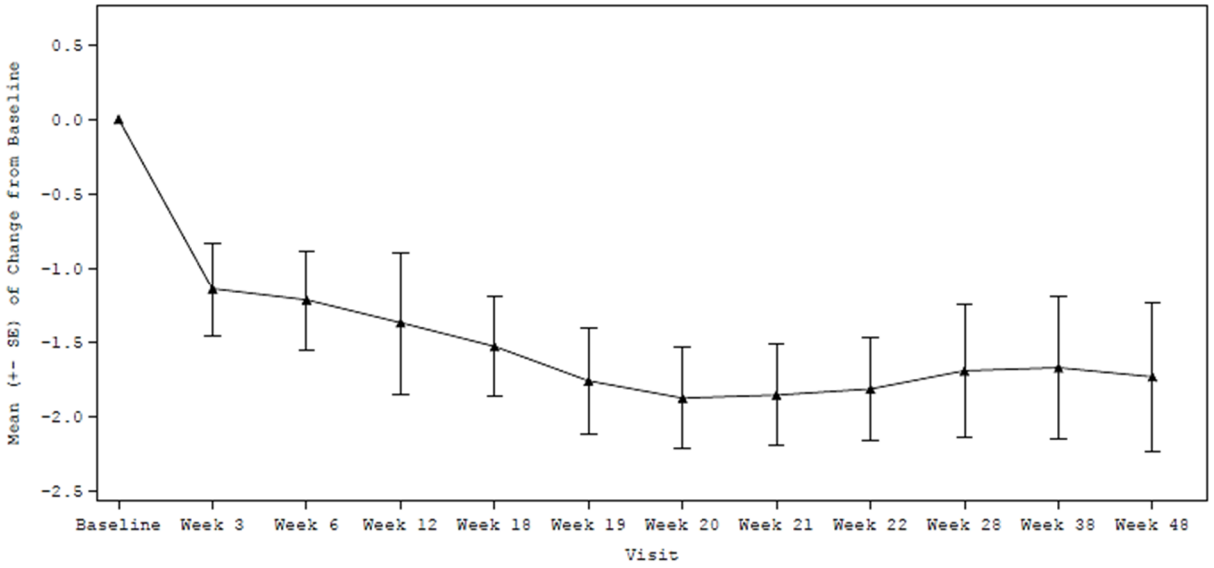
	1 Year or Older [redacted]		Total (N=7)	
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Week 28				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	0.881 (0.4555)(0.1860)	-2.119 (0.3981)(0.1625)	1.163 (0.8549)(0.3231)	-1.694 (1.1821)(0.4468)
95% CI of Mean	(0.4029, 1.3590)	(-2.5369, -1.7012)	(0.3726, 1.9539)	(-2.7872, -0.6006)
Median	1.000	-2.071	1.000	-2.000
Q1, Q3	0.857, 1.143	-2.143, -1.857	0.857, 1.286	-2.143, -1.714
Min, Max	0.00, 1.29	-2.86, -1.71	0.00, 2.86	-2.86, 0.86
Week 38				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	0.881 (0.5672)(0.2316)	-2.119 (0.4731)(0.1931)	1.184 (0.9537)(0.3605)	-1.673 (1.2555)(0.4745)
95% CI of Mean	(0.2857, 1.4762)	(-2.6155, -1.6226)	(0.3016, 2.0657)	(-2.8346, -0.5123)
Median	1.071	-1.857	1.143	-1.857
Q1, Q3	0.429, 1.143	-2.571, -1.857	0.429, 1.571	-2.571, -1.714
Min, Max	0.00, 1.57	-2.86, -1.71	0.00, 3.00	-2.86, 1.00
Week 48				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	0.786 (0.4015)(0.1639)	-2.214 (0.3912)(0.1597)	1.122 (0.9634)(0.3641)	-1.735 (1.3182)(0.4982)
95% CI of Mean	(0.3643, 1.2071)	(-2.6249, -1.8037)	(0.2315, 2.0134)	(-2.9538, -0.5156)
Median	1.000	-2.143	1.000	-2.000
Q1, Q3	0.714, 1.000	-2.429, -1.857	0.714, 1.000	-2.429, -1.857
Min, Max	0.00, 1.00	-2.86, -1.86	0.00, 3.14	-2.86, 1.14

CI=confidence interval; ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; SD=standard deviation; SE=standard error.

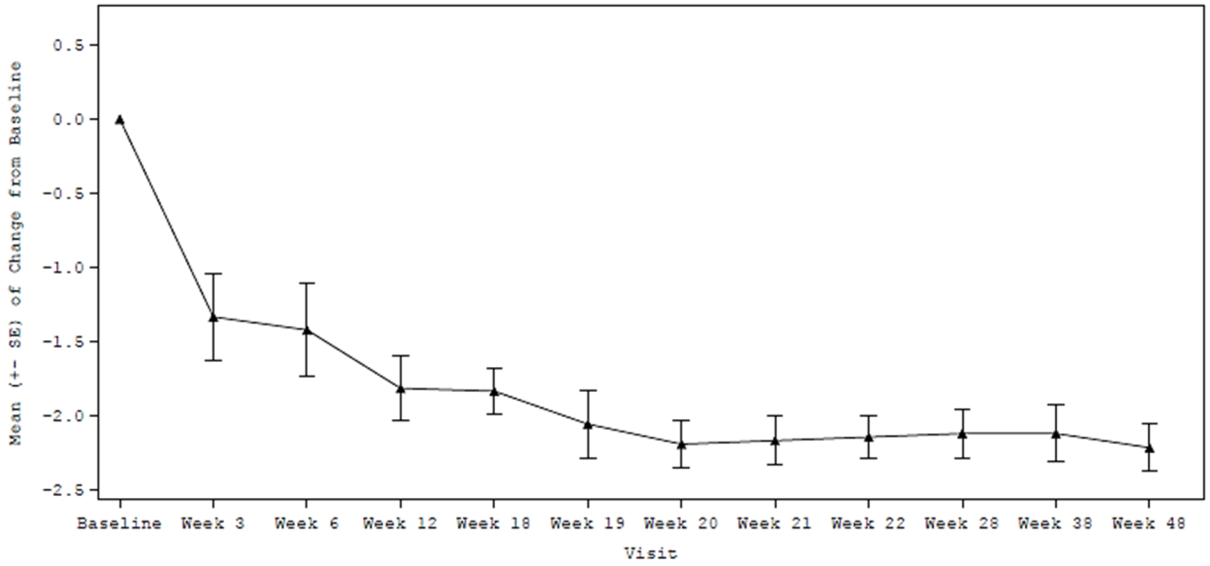
Weekly average severity is calculated as the average of the daily maximum of morning and evening severity scores over the visit consisting of the 7 days on or before the scheduled Study Day (i.e., the sum of the scores divided by the number of non-missing scores).

3001 試験 改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 15.2.1.10 から引用

被験者全体：



1 歳以上の被験者：



ItchRO (Obs) = Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; SE=standard error.
Weekly average severity is calculated as the average of the daily maximum of morning and evening severity scores over the visit consisting of the 7 days on or before the scheduled Study Day (i.e., the sum of the scores divided by the number of non-missing scores).
3001 試験 改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Figure 15.2.2.2 から引用

図 2.7.3.2-A-5　ItchRO（Obs）週平均重症度スコアのベースラインから Week 48 までの変化量の平均値（SE）の推移 – 3001 試験（ITT Set）

（3）そう痒－CSS

CSS スコアのベースラインから各規定来院までの変化量は、本試験の探索的評価項目であった。

CSS スコアのベースラインから Week 48 までの変化量を表 2.7.3.2-A-10 に、ベースラインから Week 48 までの変化量の平均値の推移を図 2.7.3.2-A-6 にそれぞれ示した。

Week 48 までの各規定来院時において、被験者全体及び 1 歳以上の被験者ともに CSS スコアのベースラインからの減少（改善）が認められた。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]全例とも変化量は-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。

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〔3001 試験 改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Listing 16.2.6.9〕。

表 2.7.3.2-A-10　CSS スコアのベースラインから Week 48 までの変化量 －3001 試験（ITT Set）

	1 Year or Older [redacted]		Total (N=7)	
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Baseline				
n	[redacted]	-	7	-
Mean (SD)(SE)	3.2 (0.41)(0.17)	-	3.1 (0.38)(0.14)	-
95% CI of Mean	(2.74, 3.60)	-	(2.79, 3.49)	-
Median	3.0	-	3.0	-
Q1, Q3	3.0, 3.0	-	3.0, 3.0	-
Min, Max	3, 4	-	3, 4	-
Week 3				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	1.2 (1.47)(0.60)	-2.0 (1.26)(0.52)	1.1 (1.35)(0.51)	-2.0 (1.15)(0.44)
95% CI of Mean	(-0.38, 2.71)	(-3.33, -0.67)	(-0.10, 2.39)	(-3.07, -0.93)
Median	0.5	-2.5	1.0	-2.0
Q1, Q3	0.0, 3.0	-3.0, -1.0	0.0, 3.0	-3.0, -1.0
Min, Max	0, 3	-3, 0	0, 3	-3, 0
Week 6				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	1.2 (1.47)(0.60)	-2.0 (1.26)(0.52)	1.4 (1.51)(0.57)	-1.7 (1.38)(0.52)
95% CI of Mean	(-0.38, 2.71)	(-3.33, -0.67)	(0.03, 2.83)	(-2.99, -0.44)
Median	0.5	-2.5	1.0	-2.0
Q1, Q3	0.0, 3.0	-3.0, -1.0	0.0, 3.0	-3.0, 0.0
Min, Max	0, 3	-3, 0	0, 3	-3, 0
Week 12				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	0.7 (0.82)(0.33)	-2.5 (0.84)(0.34)	1.0 (1.15)(0.44)	-2.1 (1.21)(0.46)
95% CI of Mean	(-0.19, 1.52)	(-3.38, -1.62)	(-0.07, 2.07)	(-3.27, -1.02)
Median	0.5	-3.0	1.0	-3.0
Q1, Q3	0.0, 1.0	-3.0, -2.0	0.0, 2.0	-3.0, -1.0
Min, Max	0, 2	-3, -1	0, 3	-3, 0

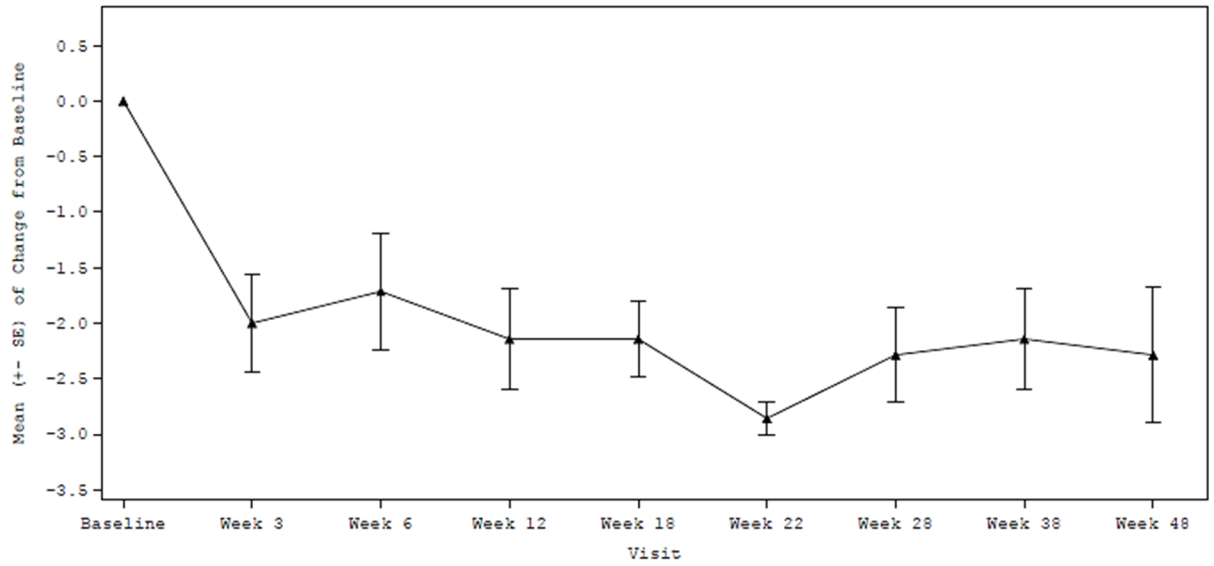
表 2.7.3.2-A-10　CSS スコアのベースラインから Week 48 までの変化量 - 3001 試験(ITT Set)
（続き）

	1 Year or Older [redacted]		Total (N=7)	
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Week 18				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	0.8 (0.75)(0.31)	-2.3 (0.82)(0.33)	1.0 (0.82)(0.31)	-2.1 (0.90)(0.34)
95% CI of Mean	(0.04, 1.62)	(-3.19, -1.48)	(0.24, 1.76)	(-2.97, -1.31)
Median	1.0	-2.5	1.0	-2.0
Q1, Q3	0.0, 1.0	-3.0, -2.0	0.0, 2.0	-3.0, -1.0
Min, Max	0, 2	-3, -1	0, 2	-3, -1
Week 22				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	0.2 (0.41)(0.17)	-3.0 (0.00)(0.00)	0.3 (0.49)(0.18)	-2.9 (0.38)(0.14)
95% CI of Mean	(-0.26, 0.60)	(-, -)	(-0.17, 0.74)	(-3.21, -2.51)
Median	0.0	-3.0	0.0	-3.0
Q1, Q3	0.0, 0.0	-3.0, -3.0	0.0, 1.0	-3.0, -3.0
Min, Max	0, 1	-3, -3	0, 1	-3, -2
Week 28				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	0.5 (0.55)(0.22)	-2.7 (0.52)(0.21)	0.9 (1.07)(0.40)	-2.3 (1.11)(0.42)
95% CI of Mean	(-0.07, 1.07)	(-3.21, -2.12)	(-0.13, 1.85)	(-3.31, -1.26)
Median	0.5	-3.0	1.0	-3.0
Q1, Q3	0.0, 1.0	-3.0, -2.0	0.0, 1.0	-3.0, -2.0
Min, Max	0, 1	-3, -2	0, 3	-3, 0
Week 38				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	0.7 (0.82)(0.33)	-2.5 (0.84)(0.34)	1.0 (1.15)(0.44)	-2.1 (1.21)(0.46)
95% CI of Mean	(-0.19, 1.52)	(-3.38, -1.62)	(-0.07, 2.07)	(-3.27, -1.02)
Median	0.5	-3.0	1.0	-3.0
Q1, Q3	0.0, 1.0	-3.0, -2.0	0.0, 2.0	-3.0, -1.0
Min, Max	0, 2	-3, -1	0, 3	-3, 0
Week 48				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	0.5 (1.22)(0.50)	-2.7 (1.37)(0.56)	0.9 (1.46)(0.55)	-2.3 (1.60)(0.61)
95% CI of Mean	(-0.79, 1.79)	(-4.10, -1.23)	(-0.50, 2.21)	(-3.77, -0.80)
Median	0.0	-3.0	0.0	-3.0
Q1, Q3	0.0, 0.0	-3.0, -3.0	0.0, 3.0	-3.0, 0.0
Min, Max	0, 3	-4, 0	0, 3	-4, 0

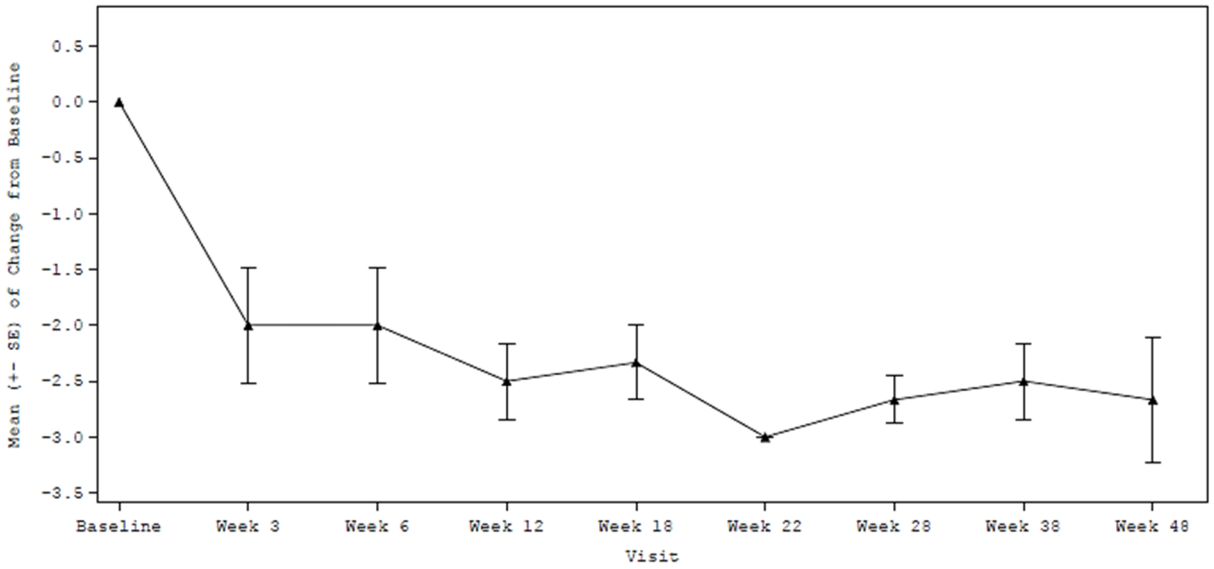
CI=confidence interval; CSS=Clinician Scratch Scale; ITT=intention-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; SD=standard deviation; SE=standard error.

3001 試験 改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 15.2.1.15 から引用

被験者全体：



1 歳以上の被験者：



CSS=Clinician Scratch Scale; ITT=intention-to-treat; SE=standard error.
3001 試験 改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Figure 15.2.4.2 から引用

図 2.7.3.2-A-6　CSS スコアのベースラインから Week 48 までの変化量の平均値（SE）の推移 – 3001 試験（ITT Set）

（4）肝酵素及びビリルビン

肝臓関連パラメータのベースラインから Week 18 までの変化量、並びに Week 18 から Week 22 までの変化量

肝臓関連パラメータ（ALT、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン）のベースラインから Week 18 までの変化量、並びに Week 18 から Week 22 までの変化量は、本試験の副次評価項目であった。

肝臓関連パラメータのベースライン及びWeek 18からの変化量を表 2.7.3.2-A-11 に示した。

ALTのベースライン時の平均値（SD）は、被験者全体で144.6（76.91）U/Lであった。ベースラインからWeek 18までの変化量の平均値（SD）は17.7（76.10）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。

ALPのベースライン時の平均値（SD）は、被験者全体で648.9（182.34）U/Lであった。ベースラインからWeek 18までの変化量の平均値（SD）は75.6（283.37）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。

総ビリルビンのベースライン時の平均値（SD）は、被験者全体で43.8351（58.96629）µmol/Lであった。ベースラインからWeek 18までの変化量の平均値（SD）は11.3619（34.05613）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。

直接ビリルビンのベースライン時の平均値（SD）は、被験者全体で25.1184（46.11978）µmol/Lであった。ベースラインからWeek 18までの変化量の平均値（SD）は8.6009（26.16609）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。

表 2.7.3.2-A-11　肝臓関連パラメータのベースライン及びWeek 18からの変化量 – 3001試験（ITT Set）

	1 Year or Older [redacted]			Total (N=7)		
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Change from Week 18	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Change from Week 18
ALT (U/L)						
Baseline						
n	[redacted]	-	-	7	-	-
Mean (SD)(SE)	140.7 (83.49) (34.08)	-	-	144.6 (76.91) (29.07)	-	-
95% CI of Mean	(53.05, 228.28)	-	-	(73.44, 215.70)	-	-
Median	118.5	-	-	147.0	-	-
Q1, Q3	89.0, 159.0	-	-	89.0, 168.0	-	-
Min, Max	65, 294	-	-	65, 294	-	-
Week 18						
n	[redacted]	[redacted]	-	7	7	-
Mean (SD)(SE)	157.7 (65.41) (26.70)	17.0 (83.33) (34.02)	-	162.3 (60.95) (23.04)	17.7 (76.10) (28.76)	-
95% CI of Mean	(89.02, 226.31)	(-70.45, 104.45)	-	(105.92, 218.65)	(-52.66, 88.09)	-
Median	155.0	2.0	-	180.0	21.0	-
Q1, Q3	125.0, 207.0	-29.0, 60.0	-	125.0, 207.0	-29.0, 60.0	-
Min, Max	61, 243	-87, 154	-	61, 243	-87, 154	-
Week 22						
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	7	7	7
Mean (SD)(SE)	170.2 (62.37) (25.46)	29.5 (55.80) (22.78)	12.5 (32.93) (13.45)	170.1 (56.94) (21.52)	25.6 (51.99) (19.65)	7.9 (32.48) (12.28)
95% CI of Mean	(104.71, 235.62)	(-29.06, 88.06)	(-22.06, 47.06)	(117.49, 222.80)	(-22.51, 73.65)	(-22.18, 37.89)
Median	178.0	25.0	8.5	175.0	16.0	-5.0
Q1, Q3	116.0, 212.0	-7.0, 51.0	-9.0, 47.0	116.0, 212.0	-7.0, 51.0	-20.0, 47.0
Min, Max	83, 254	-40, 123	-31, 51	83, 254	-40, 123	-31, 51

表 2.7.3.2-A-11　肝臓関連パラメータのベースライン及び Week 18 からの変化量 - 3001 試験（ITT Set）（続き）

Study Visit	1 Year or Older [redacted]			Total (N=7)		
	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Change from Week 18	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Change from Week 18
ALP (U/L)						
Baseline						
n	[redacted]	-	-	7	-	-
Mean (SD)(SE)	586.7 (86.06) (35.14)	-	-	648.9 (182.34) (68.92)	-	-
95% CI of Mean	(496.35, 676.99)	-	-	(480.23, 817.49)	-	-
Median	600.0	-	-	640.0	-	-
Q1, Q3	522.0, 661.0	-	-	522.0, 676.0	-	-
Min, Max	461, 676	-	-	461, 1022	-	-
Week 18						
n	[redacted]	[redacted]	-	7	7	-
Mean (SD)(SE)	733.7 (204.53) (83.50)	147.0 (231.30) (94.43)	-	724.4 (188.30) (71.17)	75.6 (283.37) (107.10)	-
95% CI of Mean	(519.03, 948.30)	(-95.74, 389.74)	-	(550.28, 898.58)	(-186.50, 337.64)	-
Median	648.0	80.0	-	660.0	64.0	-
Q1, Q3	624.0, 772.0	-1.0, 119.0	-	624.0, 772.0	-4.0, 119.0	-
Min, Max	580, 1130	-4, 608	-	580, 1130	-353, 608	-
Week 22						
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	7	7	7
Mean (SD)(SE)	699.0 (176.08) (71.88)	112.3 (205.00) (83.69)	-34.7 (55.04) (22.47)	692.1 (161.76) (61.14)	43.3 (261.52) (98.85)	-32.3 (50.64) (19.14)
95% CI of Mean	(514.22, 883.78)	(-102.80, 327.47)	(-92.43, 23.09)	(542.54, 841.74)	(-198.58, 285.15)	(-79.12, 14.55)
Median	654.5	38.5	-24.5	651.0	6.0	-18.0
Q1, Q3	646.0, 663.0	-2.0, 90.0	-86.0, 10.0	646.0, 663.0	-13.0, 90.0	-86.0, 10.0
Min, Max	532, 1044	-13, 522	-109, 26	532, 1044	-371, 522	-109, 26

表 2.7.3.2-A-11　肝臓関連パラメータのベースライン及び Week 18 からの変化量 - 3001 試験（ITT Set）（続き）

	1 Year or Older [redacted]			Total (N=7)		
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Change from Week 18	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Change from Week 18
Total Bilirubin (μmol/L)						
Baseline						
n	[redacted]	-	-	7	-	-
Mean (SD)(SE)	22.6343 (19.92089) (8.13267)	-	-	43.8351 (58.96629) (22.28716)	-	-
95% CI of Mean	(1.72861, 43.53998)	-	-	(-10.69961, 98.36983)	-	-
Median	16.9330	-	-	18.1302	-	-
Q1, Q3	10.2624, 27.8795	-	-	10.2624, 59.8640	-	-
Min, Max	3.934, 59.864	-	-	3.934, 171.040	-	-
Week 18						
n	[redacted]	[redacted]	-	7	7	-
Mean (SD)(SE)	21.9216 (12.75111) (5.20562)	-0.7127 (12.92656) (5.27725)	-	55.1971 (88.80467) (33.56501)	11.3619 (34.05613) (12.87201)	-
95% CI of Mean	(8.54016, 35.30309)	(-14.27826, 12.85292)	-	(-26.93357, 137.32767)	(-20.13472, 42.85861)	-
Median	20.2682	2.3090	-	22.9194	5.1312	-
Q1, Q3	15.3936, 34.2080	-0.5131, 7.1837	-	15.3936, 37.9709	-0.5131, 10.0914	-
Min, Max	3.421, 37.971	-25.656, 10.091	-	3.421, 254.850	-25.656, 83.810	-
Week 22						
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	7	7	7
Mean (SD)(SE)	20.7243 (13.75758) (5.61651)	-1.9099 (13.46137) (5.49558)	-1.1973 (3.08631) (1.25998)	55.8812 (93.86033) (35.47587)	12.0461 (38.91537) (14.70863)	0.6842 (5.71983) (2.16189)
95% CI of Mean	(6.28665, 35.16204)	(-16.03678, 12.21689)	(-4.43617, 2.04161)	(-30.92512, 142.68754)	(-23.94461, 48.03682)	(-4.60580, 5.97412)
Median	17.7026	0.7697	-0.8552	18.1302	1.5394	0.0000
Q1, Q3	11.9728, 32.4976	-0.5131, 1.7104	-3.4208, 0.5131	11.9728, 41.0496	-0.5131, 13.1701	-3.4208, 3.0787
Min, Max	3.421, 41.050	-27.366, 13.170	-5.644, 3.079	3.421, 266.822	-27.366, 95.782	-5.644, 11.973

表 2.7.3.2-A-11　肝臓関連パラメータのベースライン及び Week 18 からの変化量 - 3001 試験（ITT Set）（続き）

	1 Year or Older [redacted]			Total (N=7)		
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Change from Week 18	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Change from Week 18
Direct Bilirubin (μmol/L)						
Baseline						
n	[redacted]	-	-	7	-	-
Mean (SD)(SE)	8.2099 (12.28396) (5.01491)	-	-	25.1184 (46.11978) (17.43164)	-	-
95% CI of Mean	(-4.68130, 21.10114)	-	-	(-17.53524, 67.77213)	-	-
Median	2.1380	-	-	2.5656	-	-
Q1, Q3	1.7104, 9.4072	-	-	1.7104, 32.4976	-	-
Min, Max	1.368, 32.498	-	-	1.368, 126.570	-	-
Week 18						
n	[redacted]	[redacted]	-	7	7	-
Mean (SD)(SE)	7.4117 (7.97323) (3.25506)	-0.7982 (8.91751) (3.64056)	-	33.7193 (69.98285) (26.45103)	8.6009 (26.16609) (9.88985)	-
95% CI of Mean	(-0.95566, 15.77912)	(-10.15654, 8.56017)	-	(-31.00402, 98.44265)	(-15.59872, 32.80046)	-
Median	2.9077	0.0855	-	3.2498	0.1710	-
Q1, Q3	1.8814, 15.3936	0.0000, 1.8814	-	1.8814, 19.6696	0.0000, 10.2624	-
Min, Max	1.710, 19.670	-17.104, 10.262	-	1.710, 191.565	-17.104, 64.995	-
Week 22						
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	7	7	7
Mean (SD)(SE)	7.4117 (8.56135) (3.49515)	-0.7982 (9.21692) (3.76279)	0.0000 (0.77253) (0.31538)	34.9410 (73.25377) (27.68732)	9.8226 (29.33255) (11.08666)	1.2217 (3.30839) (1.25045)
95% CI of Mean	(-1.57285, 16.39631)	(-10.47076, 8.87438)	(-0.81072, 0.81072)	(-32.80741, 102.68947)	(-17.30550, 36.95066)	(-1.83803, 4.28146)
Median	2.3090	0.0000	-0.0855	2.3946	0.0000	0.0000
Q1, Q3	1.7104, 15.3936	-0.1710, 0.8552	-0.1710, 0.0000	1.7104, 21.0379	-0.1710, 11.6307	-0.1710, 1.3683
Min, Max	1.710, 21.038	-17.104, 11.631	-1.026, 1.368	1.710, 200.117	-17.104, 73.547	-1.026, 8.552

ALP=alkaline phosphatase; ALT=alanine aminotransferase; CI=confidence interval; ITT=intention-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; SD=standard deviation; SE=standard error.
3001 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 15.2.4.3、Table 15.2.4.6、Table 15.2.5.2 から引用

肝臓関連パラメータのベースラインから Week 48 までの各規定来院における変化量

肝臓関連パラメータ（ALT、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン）のベースラインから各規定来院までの変化量は、本試験の探索的評価項目であった。

肝臓関連パラメータのベースラインから Week 48 までの変化量を表 2.7.3.2-A-12 に示した。

ALT の被験者全体でのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 22 で 25.6（51.99） U/L、Week 48 で 42.6（64.07）U/L であった。

ALP の被験者全体でのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 22 で 43.3（261.52） U/L、Week 48 で 47.1（160.92）U/L であった。

総ビリルビンの被験者全体でのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 22 で 12.0461（38.91537）µmol/L、Week 48 で 3.2253（18.95394）µmol/L であった。

直接ビリルビンの被験者全体でのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 22 で 9.8226（29.33255）µmol/L、Week 48 で 3.1520（14.36731）µmol/L であった。

表 2.7.3.2-A-12 肝臓関連パラメータのベースラインから Week 48 までの変化量 – 3001 試験（ITT Set）

	1 Year or Older [redacted]		Total (N=7)	
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
ALT (U/L)				
Baseline				
n	[redacted]	-	7	-
Mean (SD)(SE)	140.7 (83.49)(34.08)	-	144.6 (76.91)(29.07)	-
95% CI of Mean	(53.05, 228.28)	-	(73.44, 215.70)	-
Median	118.5	-	147.0	-
Q1, Q3	89.0, 159.0	-	89.0, 168.0	-
Min, Max	65, 294	-	65, 294	-
Week 22				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	170.2 (62.37)(25.46)	29.5 (55.80)(22.78)	170.1 (56.94)(21.52)	25.6 (51.99)(19.65)
95% CI of Mean	(104.71, 235.62)	(-29.06, 88.06)	(117.49, 222.80)	(-22.51, 73.65)
Median	178.0	25.0	175.0	16.0
Q1, Q3	116.0, 212.0	-7.0, 51.0	116.0, 212.0	-7.0, 51.0
Min, Max	83, 254	-40, 123	83, 254	-40, 123
Week 48				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	182.2 (76.55)(31.25)	41.5 (70.12)(28.62)	187.1 (71.11)(26.88)	42.6 (64.07)(24.22)
95% CI of Mean	(101.83, 262.50)	(-32.08, 115.08)	(121.38, 252.91)	(-16.68, 101.83)
Median	168.5	27.5	180.0	30.0
Q1, Q3	115.0, 268.0	-2.0, 33.0	115.0, 268.0	-2.0, 49.0
Min, Max	95, 278	-16, 179	95, 278	-16, 179

表 2.7.3.2-A-12　肝臓関連パラメータのベースラインから Week 48 までの変化量 - 3001 試験（ITT Set）（続き）

	1 Year or Older [redacted]		Total (N=7)	
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
ALP (U/L)				
Baseline				
n	[redacted]	-	7	-
Mean (SD)(SE)	586.7 (86.06)(35.14)	-	648.9 (182.34)(68.92)	-
95% CI of Mean	(496.35, 676.99)	-	(480.23, 817.49)	-
Median	600.0	-	640.0	-
Q1, Q3	522.0, 661.0	-	522.0, 676.0	-
Min, Max	461, 676	-	461, 1022	-
Week 22				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	699.0 (176.08)(71.88)	112.3 (205.00)(83.69)	692.1 (161.76)(61.14)	43.3 (261.52)(98.85)
95% CI of Mean	(514.22, 883.78)	(-102.80, 327.47)	(542.54, 841.74)	(-198.58, 285.15)
Median	654.5	38.5	651.0	6.0
Q1, Q3	646.0, 663.0	-2.0, 90.0	646.0, 663.0	-13.0, 90.0
Min, Max	532, 1044	-13, 522	532, 1044	-371, 522
Week 48				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	672.8 (99.38)(40.57)	86.2 (135.21)(55.20)	696.0 (109.48)(41.38)	47.1 (160.92)(60.82)
95% CI of Mean	(568.54, 777.12)	(-55.73, 228.06)	(594.74, 797.26)	(-101.68, 195.97)
Median	643.0	47.5	672.0	41.0
Q1, Q3	596.0, 717.0	32.0, 135.0	596.0, 835.0	-72.0, 135.0
Min, Max	589, 849	-72, 327	589, 849	-187, 327

表 2.7.3.2-A-12　肝臓関連パラメータのベースラインから Week 48 までの変化量 - 3001 試験（ITT Set）（続き）

	1 Year or Older [redacted]		Total (N=7)	
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Total Bilirubin (μmol/L)				
Baseline				
n	[redacted]	-	7	-
Mean (SD)(SE)	22.6343 (19.92089)(8.13267)	-	43.8351 (58.96629)(22.28716)	-
95% CI of Mean	(1.72861, 43.53998)	-	(-10.69961, 98.36983)	-
Median	16.9330	-	18.1302	-
Q1, Q3	10.2624, 27.8795	-	10.2624, 59.8640	-
Min, Max	3.934, 59.864	-	3.934, 171.040	-
Week 22				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	20.7243 (13.75758)(5.61651)	-1.9099 (13.46137)(5.49558)	55.8812 (93.86033)(35.47587)	12.0461 (38.91537)(14.70863)
95% CI of Mean	(6.28665, 35.16204)	(-16.03678, 12.21689)	(-30.92512, 142.68754)	(-23.94461, 48.03682)
Median	17.7026	0.7697	18.1302	1.5394
Q1, Q3	11.9728, 32.4976	-0.5131, 1.7104	11.9728, 41.0496	-0.5131, 13.1701
Min, Max	3.421, 41.050	-27.366, 13.170	3.421, 266.822	-27.366, 95.782
Week 48				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	19.8406 (11.31814)(4.62061)	-2.7937 (11.25992)(4.59684)	47.0604 (72.75418)(27.49850)	3.2253 (18.95394)(7.16391)
95% CI of Mean	(7.96298, 31.71830)	(-14.61022, 9.02291)	(-20.22596, 114.34683)	(-14.30414, 20.75479)
Median	19.4130	1.4538	20.0117	1.8814
Q1, Q3	10.2624, 30.7872	0.0000, 2.9077	10.2624, 34.2080	0.0000, 3.0787
Min, Max	4.960, 34.208	-25.656, 3.079	4.960, 210.379	-25.656, 39.339

表 2.7.3.2-A-12　肝臓関連パラメータのベースラインから Week 48 までの変化量 - 3001 試験（ITT Set）（続き）

	1 Year or Older [redacted]		Total (N=7)	
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Direct Bilirubin (μmol/L)				
Baseline				
n	[redacted]	-	7	-
Mean (SD)(SE)	8.2099 (12.28396)(5.01491)	-	25.1184 (46.11978)(17.43164)	-
95% CI of Mean	(-4.68130, 21.10114)	-	(-17.53524, 67.77213)	-
Median	2.1380	-	2.5656	-
Q1, Q3	1.7104, 9.4072	-	1.7104, 32.4976	-
Min, Max	1.368, 32.498	-	1.368, 126.570	-
Week 22				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	7.4117 (8.56135)(3.49515)	-0.7982 (9.21692)(3.76279)	34.9410 (73.25377)(27.68732)	9.8226 (29.33255)(11.08666)
95% CI of Mean	(-1.57285, 16.39631)	(-10.47076, 8.87438)	(-32.80741, 102.68947)	(-17.30550, 36.95066)
Median	2.3090	0.0000	2.3946	0.0000
Q1, Q3	1.7104, 15.3936	-0.1710, 0.8552	1.7104, 21.0379	-0.1710, 11.6307
Min, Max	1.710, 21.038	-17.104, 11.631	1.710, 200.117	-17.104, 73.547
Week 48				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	6.4710 (6.83254)(2.78937)	-1.7389 (6.83853)(2.79182)	28.2705 (58.01221)(21.92656)	3.1520 (14.36731)(5.43033)
95% CI of Mean	(-0.69930, 13.64133)	(-8.91551, 5.43770)	(-25.38188, 81.92282)	(-10.13552, 16.43957)
Median	2.3946	0.1710	2.5656	0.3421
Q1, Q3	2.0525, 13.1701	0.0000, 0.8552	2.0525, 17.1040	0.0000, 3.7629
Min, Max	1.710, 17.104	-15.394, 3.763	1.710, 159.067	-15.394, 32.498

ALP=alkaline phosphatase; ALT=alanine aminotransferase; CI=confidence interval; ITT=intention-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; SD=standard deviation; SE=standard error.
3001 試験 改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 15.2.1.2 から引用

（5）成長評価

身長 z-score 及び体重 z-score は、投与期間中、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。

（6）PedsQL（小児 QoL 評価尺度）

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。

2.7.3.2.2 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）

2.7.3.2.2.1 被験者の内訳及び主な特性

（1）被験者の内訳

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 群に 13 例、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（データカットオフ日：2019 年 12 月 ■ 日）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。

OL 期では、31 例を Safety Set 及び ITT Set、15 例（48.4%）を MITT Set とした。RWD 期では、TAK-625 群の 13 例及びプラセボ群の 16 例を Safety Set 及び ITT Set とし、そのうち TAK-625 群の 5 例（38.5%）及びプラセボ群の 10 例（62.5%）を MITT Set とした。ARW 期では、29 例を Safety Set 及び ITT Set とし、そのうち 15 例（51.7%）を MITT Set とした。LTE 期では、23 例を Safety Set 及び ITT Set とし、そのうち 15 例（65.2%）を MITT Set とした。

（2）人口統計学的及びその他の特性

ベースライン時の人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.3.2-A-13 に示した。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。平均年齢及びこの男女の割合は、RWD 期の TAK-625 群（RWD TAK-625 群）とプラセボ群（RWD プラセボ群）でも同程度であった。

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）であった。被験者全体の 25.8%が ALGS の家族歴を有していた（RWD TAK-625 群 7.7%、RWD プラセボ群 43.8%）。全被験者に JAGGED1 変異が認められた。小葉間胆管の減少は、RWD TAK-625 群で 30.8%、RWD プラセボ群では 75.0%にあった。ほとんどの被験者はそう痒の治療歴があり（全体の 93.5%）、RWD の両群で同様であった。過去に多く使用されたそう痒治療薬（被験者全体の 50%超が報告）は、リファンピシン等の経口酵素誘導剤及びウルソデオキシコール酸であった。

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 TAK-625 群と RWD プラセボ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%）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の sBA の平均値（SD）は 283.43（210.569）μmol/L であり、RWD TAK-625 群で 317.97（233.671）μmol/L、RWD プラセボ群で 249.56（196.804）μmol/L であった。ALT の平均値（SD）は 181.0（108.56）U/L であり、RWD TAK-625 群で 217.8（149.93）U/L、RWD プラセボ群で 147.0（54.60）U/L であった。総ビリルビンは 6.09（5.781）mg/dL であり、RWD TAK-625 群で 6.52（6.571）mg/dL、RWD プラセボ群で 4.83（4.265）mg/dL であった。

直接ビリルビンは 4.57（3.666）mg/dL であり、RWD TAK-625 群で 4.69（3.795）mg/dL、RWD プラセボ群で 4.04（3.591）mg/dL であった。

全体的に、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。

表 2.7.3.2-A-13　人口統計学的及びその他の特性 – 304 試験（Safety Set）

	Open-label Phase (Day 1 to Week 18)	Randomized Withdrawal Phase (Weeks 19 to 22)		ARW Phase (Weeks >22 to 48)	LTE Phase (Weeks >48)
Variable statistic or category	MRX N=31	MRX N=13	Placebo N=16	MRX N=29	MRX N=23
Age, in years					
Mean age[a], in years	5.4	5.5	5.8	5.7	6.2
SD	4.25	5.03	3.75	4.29	4.26
Median	5.0	4.0	5.0	5.0	5.0
Age category[a], n (%)					
<2 years	6 (19.4)	3 (23.1)	2 (12.5)	5 (17.2)	4 (17.4)
2 to 4 years	9 (29.0)	5 (38.5)	3 (18.8)	8 (27.6)	4 (17.4)
5 to 8 years	9 (29.0)	2 (15.4)	7 (43.8)	9 (31.0)	9 (39.1)
9 to 12 years	4 (12.9)	1 (7.7)	3 (18.8)	4 (13.8)	3 (13.0)
13 to 18 years	3 (9.7)	2 (15.4)	1 (6.3)	3 (10.3)	3 (13.0)
Sex, n (%)					
Male	19 (61.3)	9 (69.2)	10 (62.5)	19 (65.5)	14 (60.9)
Country, n (%)					
Australia	9 (29.0)	5 (38.5)	4 (25.0)	9 (31.0)	9 (39.1)
Belgium	5 (16.1)	1 (7.7)	2 (12.5)	3 (10.3)	3 (13.0)
France	9 (29.0)	3 (23.1)	6 (37.5)	9 (31.0)	6 (26.1)
Spain	3 (9.7)	2 (15.4)	1 (6.3)	3 (10.3)	1 (4.3)
Poland	2 (6.5)	0	2 (12.5)	2 (6.9)	1 (4.3)
United Kingdom	3 (9.7)	2 (15.4)	1 (6.3)	3 (10.3)	3 (13.0)
Height z-score[a]					
Mean	-1.668	-1.541	-1.837	-1.705	-1.677
SD	1.3413	1.2580	1.4830	1.3708	1.3962
Median	-1.584	-1.668	-1.535	-1.584	-1.486
Weight z-score[a]					
Mean	-1.700	-1.697	-1.599	-1.643	-1.463
SD	1.1840	1.3316	0.9843	1.1320	0.9476
Median	-1.629	-1.668	-1.614	-1.629	-1.436
Time Since Original Diagnosis of ALGS, in months[b]					
Mean	66.2	64.5	73.2	69.3	75.3
SD	50.38	57.75	45.50	50.57	49.67
Median	58.0	44.0	60.5	60.0	61.0
Family History of ALGS , n (%)					
Yes	8 (25.8)	1 (7.7)	7 (43.8)	8 (27.6)	8 (34.8)
No	22 (71.0)	12 (92.3)	8 (50.0)	20 (69.0)	14 (60.9)
Unknown	1 (3.2)	0	1 (6.3)	1 (3.4)	1 (4.3)
Presence of Paucity, n (%)					
Yes	18 (58.1)	4 (30.8)	12 (75.0)	16 (55.2)	12 (52.2)
No	4 (12.9)	3 (23.1)	1 (6.3)	4 (13.8)	4 (17.4)
Unknown	9 (29.0)	6 (46.2)	3 (18.8)	9 (31.0)	7 (30.4)
Mutation Present, n (%)					
JAGGED1	31 (100.0)	13 (100.0)	16 (100.0)	29 (100.0)	23 (100.0)
Additional Clinical Criteria/Features of ALGS[c], n (%)					
Chronic cholestasis	31 (100.0)	13 (100.0)	16 (100.0)	29 (100.0)	23 (100.0)
Cardiac disease	29 (93.5)	12 (92.3)	15 (93.8)	27 (93.1)	21 (91.3)
Renal abnormalities	12 (38.7)	4 (30.8)	8 (50.0)	12 (41.4)	10 (43.5)
Vascular abnormalities	5 (16.1)	1 (7.7)	3 (18.8)	4 (13.8)	4 (17.4)
Skeletal abnormalities	17 (54.8)	7 (53.8)	9 (56.3)	16 (55.2)	14 (60.9)
Ocular abnormalities	17 (54.8)	7 (53.8)	8 (50.0)	15 (51.7)	13 (56.5)
Characteristic facial features	29 (93.5)	12 (92.3)	15 (93.8)	27 (93.1)	22 (95.7)

表 2.7.3.2-A-13 人口統計学的及びその他の特性 - 304 試験（Safety Set）（続き）

Variable statistic or category	Open-label Phase (Day 1 to Week 18) MRX N=31	Randomized Withdrawal Phase (Weeks 19 to 22) MRX N=13	Randomized Withdrawal Phase (Weeks 19 to 22) Placebo N=16	ARW Phase (Weeks >22 to 48) MRX N=29	LTE Phase (Weeks >48) MRX N=23
Used Anything to Treat Itch in the Past, n (%)					
Yes	29 (93.5)	12 (92.3)	15 (93.8)	27 (93.1)	21 (91.3)
Type of Therapy Used to Treat Itch in the Past, n (%)					
Topical	4 (12.9)	2 (15.4)	2 (12.5)	4 (13.8)	3 (13.0)
Oral	29 (93.5)	12 (92.3)	15 (93.8)	27 (93.1)	21 (91.3)
Specific Therapy Used to Treat Itch in the Past, n (%)					
Topical Corticosteroids	4 (12.9)	2 (15.4)	2 (12.5)	4 (13.8)	3 (13.0)
Oral Anticonvulsants	5 (16.1)	3 (23.1)	1 (6.3)	4 (13.8)	2 (8.7)
Oral Antidepressants	1 (3.2)	0	1 (6.3)	1 (3.4)	1 (4.3)
Oral Antihistamines	9 (29.0)	4 (30.8)	5 (31.3)	9 (31.0)	8 (34.8)
Oral Binding Resins	7 (22.6)	4 (30.8)	3 (18.8)	7 (24.1)	6 (26.1)
Oral Enzyme Inducers	25 (80.6)	9 (69.2)	14 (87.5)	23 (79.3)	19 (82.6)
Oral Immunosuppressants	1 (3.2)	0	1 (6.3)	1 (3.4)	1 (4.3)
Oral Opiate Antagonists	3 (9.7)	3 (23.1)	0	3 (10.3)	3 (13.0)
Oral Serotonin Antagonists	2 (6.5)	1 (7.7)	1 (6.3)	2 (6.9)	1 (4.3)
Oral Ursodiol	22 (71.0)	9 (69.2)	13 (81.3)	22 (75.9)	17 (73.9)
ItchRO(Obs) Weekly Morning Average Severity (Item 1) Score[d]					
Mean	2.909	2.879	2.930	2.907	2.895
SD	0.5480	0.5378	0.5592	0.5405	0.5085
Median	3.000	2.833	3.000	3.000	2.833
ItchRO(Obs) Weekly Morning Average Frequency (Item 2) Score[d]					
Mean	3.001	3.051	2.996	3.021	3.032
SD	0.5992	0.6146	0.5190	0.5540	0.5462
Median	3.000	3.000	3.000	3.000	3.000
Clinician Scratch Scale Score[e]					
Mean	3.3	3.0	3.5	3.3	3.3
SD	0.90	1.08	0.73	0.92	0.88
Median	4.0	3.0	4.0	4.0	4.0
0, n (%)	0	0	0	0	0
1, n (%)	2 (6.5)	2 (15.4)	0	2 (6.9)	1 (4.3)
2, n (%)	3 (9.7)	1 (7.7)	2 (12.5)	3 (10.3)	3 (13.0)
3, n (%)	10 (32.3)	5 (38.5)	4 (25.0)	9 (31.0)	7 (30.4)
4, n (%)	16 (51.6)	5 (38.5)	10 (62.5)	15 (51.7)	12 (52.2)
Clinician Xanthoma Scale Score[f]					
Mean	0.9	1.0	0.9	0.9	0.8
SD	1.26	1.29	1.31	1.28	1.17
Median	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0
0, n (%)	17 (54.8)	6 (46.2)	9 (56.3)	15 (51.7)	13 (56.5)
1, n (%)	8 (25.8)	4 (30.8)	4 (25.0)	8 (27.6)	6 (26.1)
2, n (%)	1 (3.2)	1 (7.7)	0	1 (3.4)	1 (4.3)
3, n (%)	3 (9.7)	1 (7.7)	2 (12.5)	3 (10.3)	2 (8.7)
4, n (%)	2 (6.5)	1 (7.7)	1 (6.3)	2 (6.9)	1 (4.3)
Serum Bile Acid, in µmol/L					
Mean	283.43	317.97	249.56	280.23	246.89
SD	210.569	233.671	196.804	212.952	203.319
Median	275.64	335.41	195.81	275.64	203.66
Alkaline Phosphatase, in U/L					
Mean	601.3	637.5	585.1	608.6	560.3
SD	274.77	386.00	169.18	282.65	178.20
Median	540.0	490.0	540.5	540.0	490.0

表 2.7.3.2-A-13　人口統計学的及びその他の特性 - 304 試験（Safety Set）（続き）

Variable statistic or category	Open-label Phase (Day 1 to Week 18) MRX N=31	Randomized Withdrawal Phase (Weeks 19 to 22) MRX N=13	Randomized Withdrawal Phase (Weeks 19 to 22) Placebo N=16	ARW Phase (Weeks >22 to 48) MRX N=29	LTE Phase (Weeks >48) MRX N=23
Alanine Aminotransferase, in U/L					
Mean	181.0	217.8	147.0	178.7	182.6
SD	108.56	149.93	54.60	111.86	123.52
Median	171.0	196.0	143.5	164.0	164.0
Aspartate Aminotransferase, in U/L					
Mean	167.7	172.4	146.8	158.2	155.7
SD	75.87	76.12	61.34	68.32	72.38
Median	161.0	183.0	135.0	158.0	158.0
Gamma Glutamyl Transferase, in U/L					
Mean	508.4	613.9	404.0	498.1	408.6
SD	389.35	482.48	300.19	399.16	278.64
Median	419.0	463.0	310.5	386.0	354.0
Total Bilirubin, in mg/dL					
Mean	6.09	6.52	4.83	5.59	4.09
SD	5.781	6.571	4.265	5.383	3.947
Median	4.60	4.60	2.85	3.80	1.90
Direct Bilirubin, in mg/dL					
Mean	4.57	4.69	4.04	4.33	3.44
SD	3.666	3.795	3.591	3.632	3.362
Median	4.10	4.10	2.70	3.60	1.80
Cholesterol, in mg/dL					
Mean	512.1	557.3	461.0	504.2	417.3
SD	419.82	552.49	317.87	432.81	273.51
Median	327.0	324.0	353.0	324.0	319.0
LDL Cholesterol, in mg/dL					
Mean	184.9	172.5	195.7	185.3	185.7
SD	58.37	54.56	64.48	60.34	62.63
Median	178.0	178.0	194.5	178.0	178.0
7αC4, in ng/mL					
Mean	10.32	14.77	6.53	10.22	7.05
SD	14.660	19.874	8.728	15.082	7.545
Median	4.50	7.60	2.90	4.00	3.50

7αC4=7 alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one; ALGS=Alagille syndrome; ARW=after randomized withdrawal; ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome (Observer); LDL= low-density lipoprotein; LLoQ=lower limit of quantitation; LTE=long-term extension; MRX=TAK-625; SAP=statistical analysis plan; SD=standard deviation.

a At time of baseline visit.

b In determining time since original diagnosis of ALGS, partial dates were imputed based on the SAP.

c Subjects reporting more than one clinical criteria/feature for ALGS are counted in each category reported.

d ItchRO average scores are based on the 7 days prior to the baseline visit date. Caregivers for all participants complete the ItchRO (Obs).

e The clinician scratch scale uses a 5-point scale, where 0=none, 1=rubbing or mild scratching when undistracted, 2=active scratching without evident skin abrasions, 3=abrasion evident, 4=cutaneous mutilation, hemorrhage, and scarring evident.

f The clinician xanthoma scale uses a 5-point scale, where 0=none, 1=minimal, 2=moderate, 3=disfiguring, 4=disabling.

Note: Percentages are 100*n/N. Treatment received groups are presented. On-study compliance for postbaseline ItchRO was defined as having at least 4 of the 7 daily scores for a 7-day period and at least 20 of the 28 daily scores for a 28-day period. Compliance restrictions were not set for baseline ItchRO average scores. For direct bilirubin concentrations reported as above the maximum quantitation limit, the maximum quantitation limit is used as the analysis value. For laboratory concentrations reported as less than the LLoQ, one-half of the LLoQ is used in the analysis.

304 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Table 4-2、Table-4-3、Table 4-4、Table 4-5 から引用

2.7.3.2.2.2 主要評価項目及び主な有効性評価項目の結果の概要

（1）空腹時 sBA

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）における Week 18 から Week 22 までの sBA の変化量は、本試験の主要評価項目であった。

MITT Set での sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量を表 2.7.3.2-A-14 に示した。sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量について、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〕。

表 2.7.3.2-A-14　血清胆汁酸（µmol/L）の Week 18 から Week 22 までの変化量 – 304 試験（MITT Set）

	MRX-MRX-MRX		MRX-PBO-MRX	
Analysis Visit	OBS	CFB18	OBS	CFB18
Statistic	n=5	n=5	n=10	n=10
Week 18				
LS Mean (SE)	100.22 (24.714)	-	132.13 (17.397)	-
(95% CI for LS Mean)	(46.37, 154.07)	-	(94.23, 170.04)	-
Week 22				
LS Mean (SE)	68.83 (49.589)	-21.73 (43.125)	232.50 (34.908)	95.55 (30.488)
(95% CI for LS Mean)	(-39.21, 176.88)	(-115.69, 72.23)	(156.45, 308.56)	(29.12, 161.97)
p-value (LS Mean=0)	-	0.6234	-	0.0086
LS Mean Change from MRX-PBO-MRX (SE)	-	-117.28 (52.828)	-	-
(95% CI for LS Mean Change from MRX-PBO-MRX)	-	(-232.38, -2.18)	-	-
p-value (MRX LS Mean=MRX-PBO-MRX LS Mean)	-	0.0464	-	-

ANCOVA=analysis of covariance; CFB18=change from Week 18; CI=confidence interval; LS=least squares; MITT=modified intent-to-treat; MRX=TAK-625; OBS=observed values; PBO=placebo; SE=standard error.
Note: The MITT Population includes all participants who were enrolled, received study drug through Week 18, and had a reduction from baseline in sBA of ≥50% at the Week 12 or Week 18 measurement (sBA responder). Estimates are from a mixed model with treatment group as a fixed effect and baseline value as a covariate. Analysis uses a tabulation of fitted summary statistic from ANCOVA in the MITT Population.
304 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Table 5-1 から引用

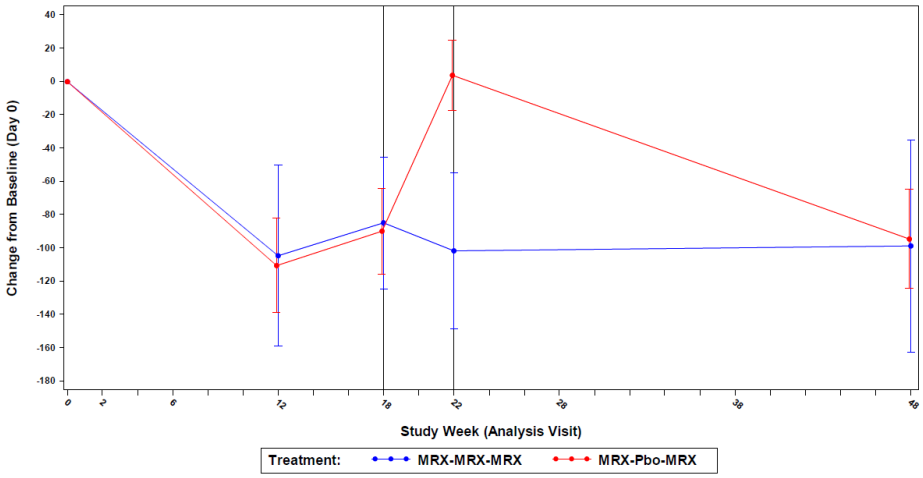
ITT Set での sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量を表 2.7.3.2-A-15 に示した。sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量について、ANCOVA モデルを用いて解析を行った結果、RWD プラセボ群では統計学的に有意な上昇が示されたが〔LS 平均値（SE）は 95.21（31.686） µmol/L、p=0.0058〕、RWD TAK-625 群では顕著な変化は認められておらず〔LS 平均値（SE）は-18.74（35.251）µmol/L、p=0.5995〕、MITT Set と同様、両群間に統計学的な有意差が認められた〔-113.95（48.032）µmol/L、p=0.0254〕。

表 2.7.3.2-A-15　血清胆汁酸（μmol/L）の Week 18 から Week 22 までの変化量 – 304 試験（ITT Set）

	MRX-MRX-MRX		MRX-PBO-MRX	
Analysis Visit	OBS	CFB18	OBS	CFB18
Statistic	n=13	n=13	n=16	n=16
Week 18				
LS Mean (SE)	209.72 (25.738)	-	178.50 (23.168)	-
(95% CI for LS Mean)	(156.81, 262.62)	-	(130.88, 226.13)	-
Week 22				
LS Mean (SE)	186.46 (34.574)	-18.74 (35.251)	277.38 (31.121)	95.21 (31.686)
(95% CI for LS Mean)	(115.40, 257.53)	(-91.20, 53.72)	(213.41, 341.35)	(30.08, 160.34)
p-value (LS Mean=0)	-	0.5995	-	0.0058
LS Mean Change from MRX-PBO-MRX (SE)	-	-113.95 (48.032)	-	-
(95% CI for LS Mean Change from MRX-PBO-MRX)	-	(-212.68, -15.21)	-	-
p-value (MRX LS Mean=MRX-PBO-MRX LS Mean)	-	0.0254	-	-

ANCOVA=analysis of covariance; CFB18=change from Week 18; CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat; LS=least squares; MRX=TAK-625; OBS=observed values; PBO=placebo; SE=standard error.
Estimates are from a mixed model with treatment group as a fixed effect and baseline value as a covariate. Analysis uses a tabulation of fitted summary statistic from ANCOVA in the ITT Population.
304 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Table 14.2.17.2 から引用

ITT Set での 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）の推移を図 2.7.3.2-A-7 に示した。sBA の平均値（SE）は統計学的に有意に低下し、Week 18 で-87.73（22.280）μmol/L（SD：119.979、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）であった。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〕。

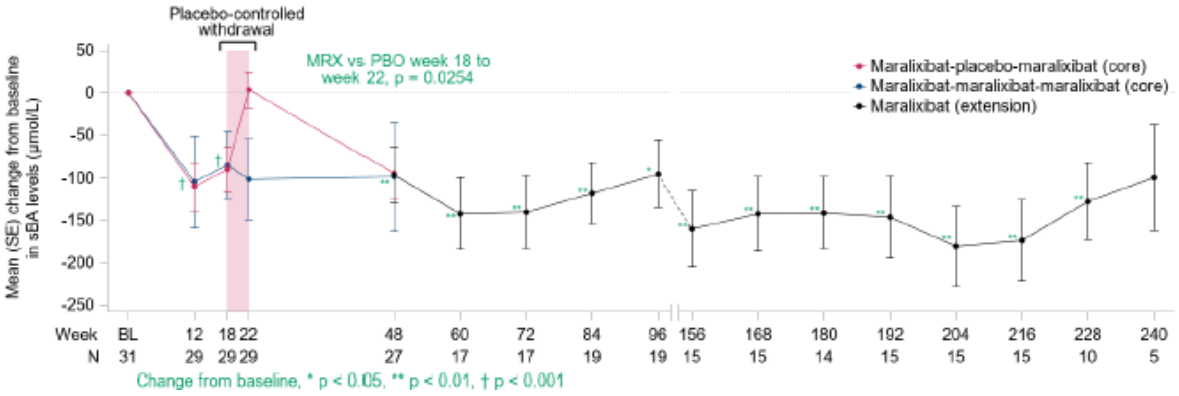


ITT=intent-to-treat; MRX=TAK-625; Pbo=placebo; SE=standard error.
Note: Vertical reference lines indicate the randomized withdrawal period (Week 18 and Week 22), during which study participants received either placebo or TAK-625; during all other treatment periods all study participants were treated with TAK-625. An analysis of covariance was used to test for a statistically significant difference between the treatment groups; '**' next to the analysis visit indicates the p-value < 0.05 for this test. Analysis was performed on the ITT Population.
304 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Figure 5-1 から引用

図 2.7.3.2-A-7　血清胆汁酸（μmol/L）のベースラインから Week 48 までの変化量の平均値（SE）の推移 – 304 試験（ITT Set）

ITT Set での 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（SE）の推移を図 2.7.3.2-A-8 に示した。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、ベースラインから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 [redacted] 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。



ITT=intent-to-treat; sBA=serum bile acid; SE=standard error.
Note: Data from the randomized placebo-controlled withdrawal phase (Weeks 19-22) are not displayed.
Number of participants after Study Week 240 is <5 and so the data are not displayed. Analysis was performed on the ITT Population.
304 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Table 14.2.17.1、Table 14.2.17.2 から作成

図 2.7.3.2-A-8　血清胆汁酸（µmol/L）のベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移 – 304 試験（ITT Set）

（2）そう痒－ItchRO（Obs）

ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコア

ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの Week 18 から Week 22 までの変化量及びベースラインから Week 18 までの変化量は、本試験の副次評価項目であった。

ITT Set での ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの Week 18 から Week 22 までの変化量を表 2.7.3.2-A-16 に示した。ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの Week 18 から Week 22 までの変化量について、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増加（悪化）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〕。

表 2.7.3.2-A-16　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 – 304 試験（ITT Set）

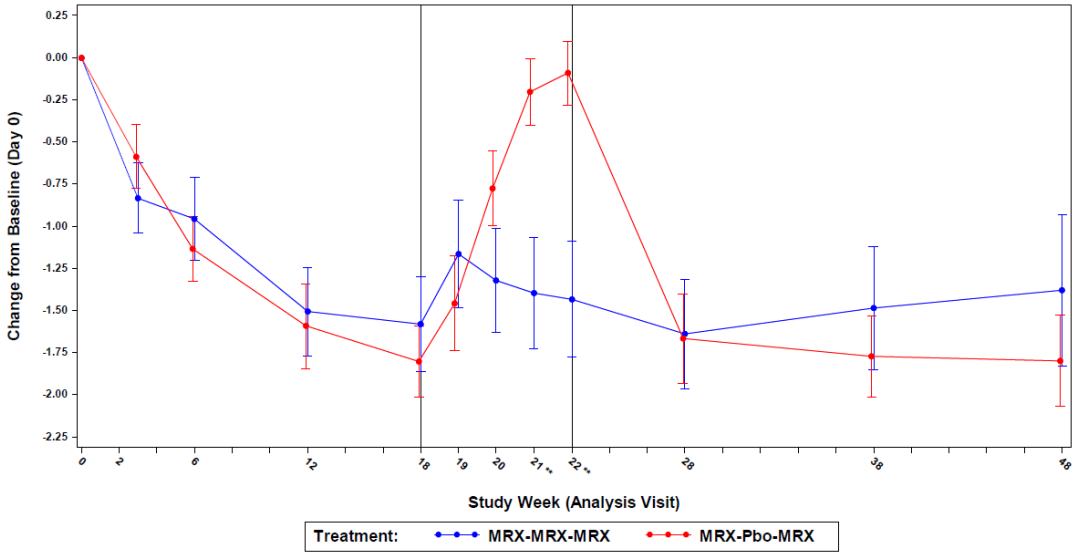
	MRX-MRX-MRX		MRX-PBO-MRX	
Analysis Visit	OBS	CFB18	OBS	CFB18
Statistic	N=13	N=13	N=16	N=16
Week 18				
n	13	-	16	-
LS Mean (SE)	1.305 (0.2372)	-	1.120 (0.2138)	-
(95% CI for LS Mean)	(0.818, 1.793)	-	(0.681, 1.560)	-
Week 22				
n	12	12	16	16
LS Mean (SE)	1.396 (0.2587)	0.217 (0.2345)	2.827 (0.2238)	1.700 (0.2031)
(95% CI for LS Mean)	(0.863, 1.929)	(-0.266, 0.700)	(2.366, 3.288)	(1.282, 2.119)
p-value (LS Mean=0)	-	0.3639	-	<0.0001
LS Mean Change from MRX-PBO-MRX (SE)	-	-1.483 (0.3103)	-	-
(95% CI for LS Mean Change from MRX-PBO-MRX)	-	(-2.122, -0.844)	-	-
p-value (MRX LS Mean=MRX-PBO-MRX LS Mean)	-	<0.0001	-	-

ANCOVA=analysis of covariance; CFB18=change from Week 18; CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat; LS=least squares; MRX=TAK-625; OBS=observed values; PBO=placebo; SE=standard error.
Estimates are from a mixed model with treatment group as a fixed effect and baseline value as a covariate. Analysis uses a tabulation of fitted summary statistic from ANCOVA in the ITT Population.
304 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Table 14.2.1.2 から引用

ITT Set での ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースラインから Week 48 までの変化量の平均値（SE）の推移を図 2.7.3.2-A-9 に示した。ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの平均値（SD）は、Week 18 でベースラインから統計学的に有意に減少（改善）し〔-1.704（0.9114）、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）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が示されたが〔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。

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〕。



ItchRO(Obs)=Itch Reported Outcome (observer); ITT=intent-to-treat; MRX=TAK-625; Pbo=placebo; SE=standard error.
Note: Vertical reference lines indicate the period during which study participants received either placebo or TAK-625; during all other treatment periods all study participants were treated with TAK-625. An analysis of covariance was used to test for a statistically significant difference between the treatment groups; '**' next to the analysis visit indicates the p-value < 0.05 for this test. Analysis was performed on the ITT Population.
304 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Figure 5-3 から引用

図 2.7.3.2-A-9　ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースラインから Week 48 までの変化量の平均値（SE）の推移 – 304 試験（ITT Set）

ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの Week 204 までの期間のベースライン及び Week 18 からの変化量を表 2.7.3.2-A-17 に、Week 240 までの期間のベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移を図 2.7.3.2-A-10 に示した。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、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの平均値がベースラインから統計学的に有意に減少し、そう痒の改善の維持が示された。

表 2.7.3.2-A-17　ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースライン及び Week 18 からの変化量 – 304 試験（ITT Set）

Analysis Visit	Overall MRX (N=31)		MRX-MRX-MRX [a] (N=13)			MRX-PBO-MRX [a] (N=16)		
Statistic	OBS	CFB0	OBS	CFB0	CFB18	OBS	CFB0	CFB18
Baseline								
n	31	-	13	-	-	16	-	-
Mean	2.909	-	2.879	-	-	2.930	-	-
(95% CI)	(2.708, 3.110)	-	(2.554, 3.204)	-	-	(2.632, 3.228)	-	-
SD	0.5480	-	0.5378	-	-	0.5592	-	-
Median	3.000	-	2.833	-	-	3.000	-	-
Week 18								
n	29	29	13	13	-	16	16	-
Mean	1.203	-1.704	1.297	-1.582	-	1.127	-1.803	-
(95% CI)	(0.882, 1.525)	(-2.051, -1.357)	(0.775, 1.819)	(-2.192, -0.973)	-	(0.675, 1.580)	(-2.253, -1.352)	-
SD	0.8446	0.9114	0.8640	1.0082	-	0.8489	0.8451	-
Median	1.143	-1.714	1.143	-1.286	-	1.071	-1.929	-
p-value [b]	-	<0.0001	-	0.0001	-	-	<0.0001	-
Week 22								
n	-	-	12	12	12	16	16	16
Mean	-	-	1.380	-1.434	0.201	2.839	-0.091	1.712
(95% CI)	-	-	(0789, 1.971)	(-2.191, -0.676)	(-0.278, 0.681)	(2.386, 3.293)	(-0.494, 0.313)	(1.176, 2.248)
SD	-	-	0.9303	1.1924	0.7551	0.8506	0.7570	1.0054
Median	-	-	1.357	-1.214	0.298	3.000	0.286	1.714
p-value [b]	-	-	-	0.0016	0.3754	-	0.6384	<0.0001
Week 48								
n	28	28	12	12	-	16	16	-
Mean	1.279	-1.620	1.478	-1.379	-	1.130	-1.800	-
(95% CI)	(0.837, 1.721)	(-2.124, -1.116)	(0.611, 2.345)	(-2.371, -0.388)	-	(0.620, 1.640)	(-2.378, -1.222)	-
SD	1.1396	1.2999	1.3647	1.5604	-	0.9573	1.0841	-
Median	1.271	-1.690	1.617	-1.086	-	1.143	-1.714	-
p-value [b]	-	<0.0001	-	0.0108	-	-	<0.0001	-

表 2.7.3.2-A-17　ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースライン及び Week 18 からの変化量 - 304 試験（ITT Set）（続き）

Analysis Visit	Overall MRX (N=31)		MRX-MRX-MRX [a] (N=13)			MRX-PBO-MRX [a] (N=16)		
Statistic	OBS	CFB0	OBS	CFB0	CFB18	OBS	CFB0	CFB18
Week 204								
n	14	14	4	4	-	10	10	-
Mean	0.455	-2.320	1.036	-1.780	-	0.223	-2.537	-
(95% CI)	(0.010, 0.900)	(-2.893, -1.748)	(-1.043, 3.114)	(-4.026, 0.466)	-	(0.021, 0.424)	(-3.080, -1.994)	-
SD	0.7706	0.9922	1.3061	1.4115	-	0.2818	0.7589	-
Median	0.143	-2.321	0.714	-1.786	-	0.143	-2.464	-
p-value [b]	-	<0.0001	-	0.0860	-	-	<0.0001	-

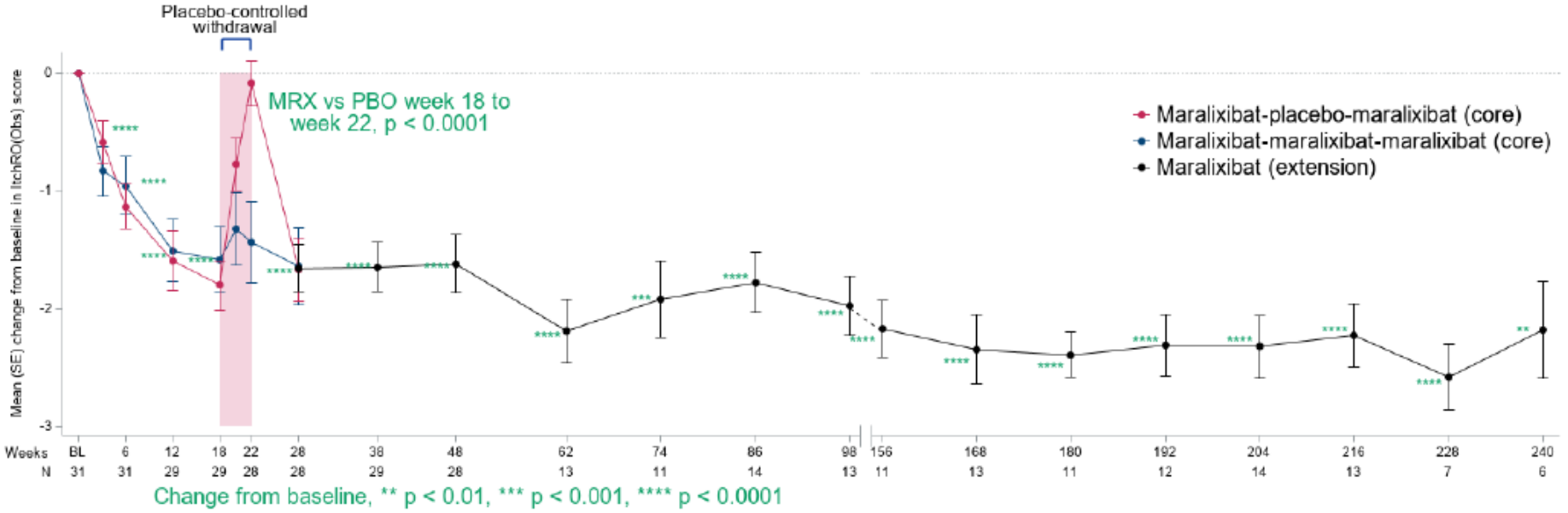
CFB0=change from baseline (Day 0); CFB18=change from Week 18; CI=confidence interval; ItchRO(Obs)=Itch Reported Outcome (Observer); ITT=intent-to-treat; MRX=TAK-625; OBS=observed values; PBO=placebo; SD=standard deviation.

a Treatment sequence for randomized withdrawal phase is presented.

b Student's t-test used to test if mean change is statistically significant.

Note: ItchRO scores have a range from 0 to 4, with the higher score indicating increasing itch severity.

304 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Table 14.2.1.1 から引用



ItchRO(Obs)=Itch Reported Outcome (observer); ITT=intent-to-treat; MRX=TAK-625; PBO=placebo; SE=standard error.

Note: The shaded area indicates the period during which study participants received either placebo or TAK-625; during all other treatment periods all study participants were treated with TAK-625. Number of participants after Study Week 240 is <5 and so the data is not displayed. Dose increase to 400 µg/kg twice daily after Week 100.

304 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Table 14.2.1.1、Table 14.2.1.2 から作成

図 2.7.3.2-A-10　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（SE）の推移 – 304 試験（ITT Set）

本試験では、治験実施計画書改訂版 4 により、sBA が基準値上限超及び／又は ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアが 1.5 以上の場合は、400 µg/kg QD から 400 µg/kg BID に増量してもよいこととされた。ほとんどの被験者はこれに従い、Week 100 以降、TAK-625 の投与量を 400 µg/kg BID に増量した。BID 投与により、被験者全体で ItchRO（Obs）スコアの平均値にわずかな変化がみられた。

最終解析時（データベースロック日：2020 年 8 月 ■ 日）、Week 240 以降、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。

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）

ItchRO（Obs）週平均重症度スコアのベースラインから Week 18 までの変化量及び Week 18 から Week 22 までの変化量は、本試験の副次評価項目であった。

ITT Set において、ベースラインの ItchRO（Obs）週平均重症度スコアの平均値（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）まで減少（改善）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（悪化）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

レスポンダー解析は、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの変化量（減少したポイント）の 4 つの異なるカテゴリーでレスポンダー（臨床的に意義のある変化を示した被験者）を定義して実施し、ベースラインから Week 18 及び Week 48 までの変化量及びベースラインから Week 22 までの変化量のレスポンダー解析の結果を表 2.7.3.2-A-18 に示した。Week 48 で、レスポンダーを、臨床的意義のある変化である「ItchRO（Obs）重症度スコアのベースラインから 1.0 ポイント以上減少」と定義したカテゴリーでは、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 4 つのレスポンダーカテゴリーのいずれにおいても一貫して高かった。

表 2.7.3.2-A-18　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及びベースから Week 22 までの変化量のレスポンダー解析 – 304 試験（ITT Set）

Responder Definition	Change from Baseline to		Change from Baseline to Week 22	
	Week 18 n (%)	Week 48 n (%)	MRX n (%)	PBO n (%)
ItchRO(Obs) CFB decreased ≥1.0 point	21 (67.7%)	21 (72.4%)	7 (53.8%)	4 (25.0%)
ItchRO(Obs) CFB decreased ≥1.25 point	18 (58.1%)	17 (58.6%)	6 (46.2%)	2 (12.5%)
ItchRO(Obs) CFB decreased ≥1.33 point	16 (51.6%)	16 (55.2%)	6 (46.2%)	2 (12.5%)
ItchRO(Obs) CFB decreased ≥1.5 point	16 (51.6%)	15 (51.7%)	5 (38.5%)	0 (0.0%)

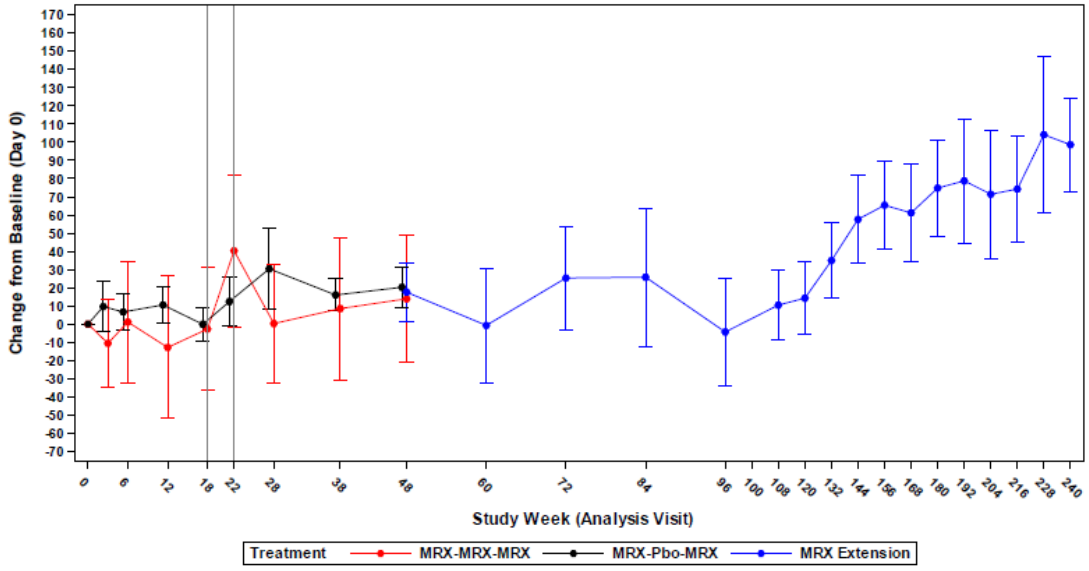
CFB=change from baseline; ItchRO(Obs)=Itch Reported Outcome (Observer); ITT=intent-to-treat.
Note: Percentages are 100*n/N. For change from Baseline to Week 18 and Week 48, all participants on TAK-625 at time points represented (N=31 at Week 18, N=29 at Week 48). For change from Baseline to Week 22, 13 participants are on TAK-625 and 16 participants are on placebo.
304 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Table 5-6、Listing 16.6.4 から作成

（3）肝酵素及びビリルビン

肝臓関連パラメータの Week 18 から Week 22 までの変化量及びベースラインから Week 18 までの変化量は、本試験の副次評価項目であった。

ALT

ITT Set における ALT のベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移を図 2.7.3.2-A-11 に示した。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。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、$p<0.05$）。

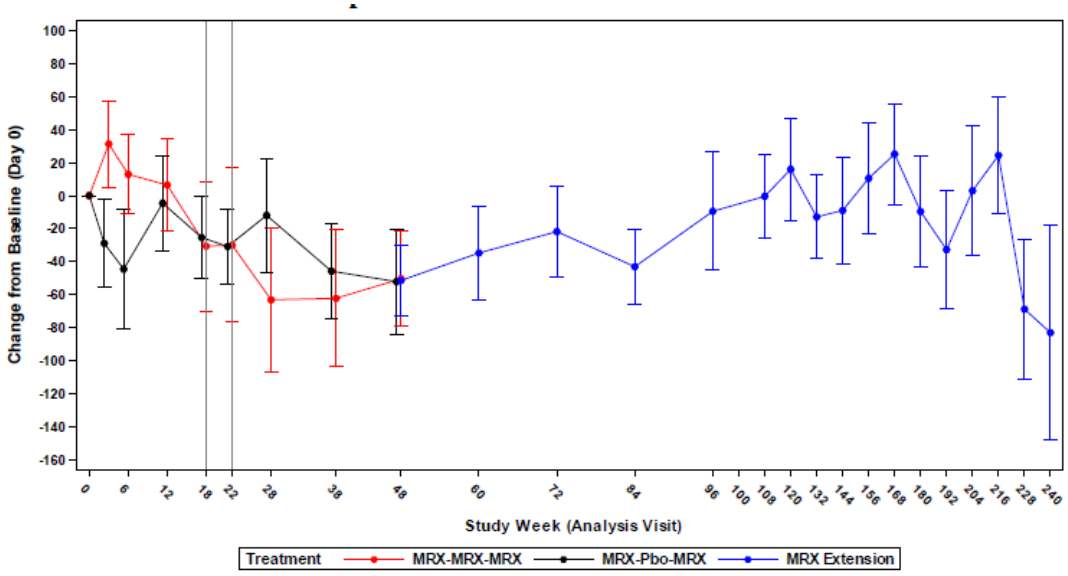


ALT=alanine aminotransferase; ITT=intent-to-treat; MRX=TAK-625; Pbo=placebo; SE=standard error.
Note: Vertical reference lines indicate the randomized withdrawal period (Week 18 to Week 22), during which study participants received either placebo or TAK-625; during all other treatment periods all study participants were treated with TAK-625. Number of participants after Study Week 240 is <5 and so the data are not displayed.
Analysis was performed on the ITT Population.
304 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Figure 5-5 から引用

図 2.7.3.2-A-11　ALT のベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移 – 304 試験（ITT Set）

ALP

ITT Set における ALP のベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移を図 2.7.3.2-A-12 に示した。ALP のベースラインの平均値（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。



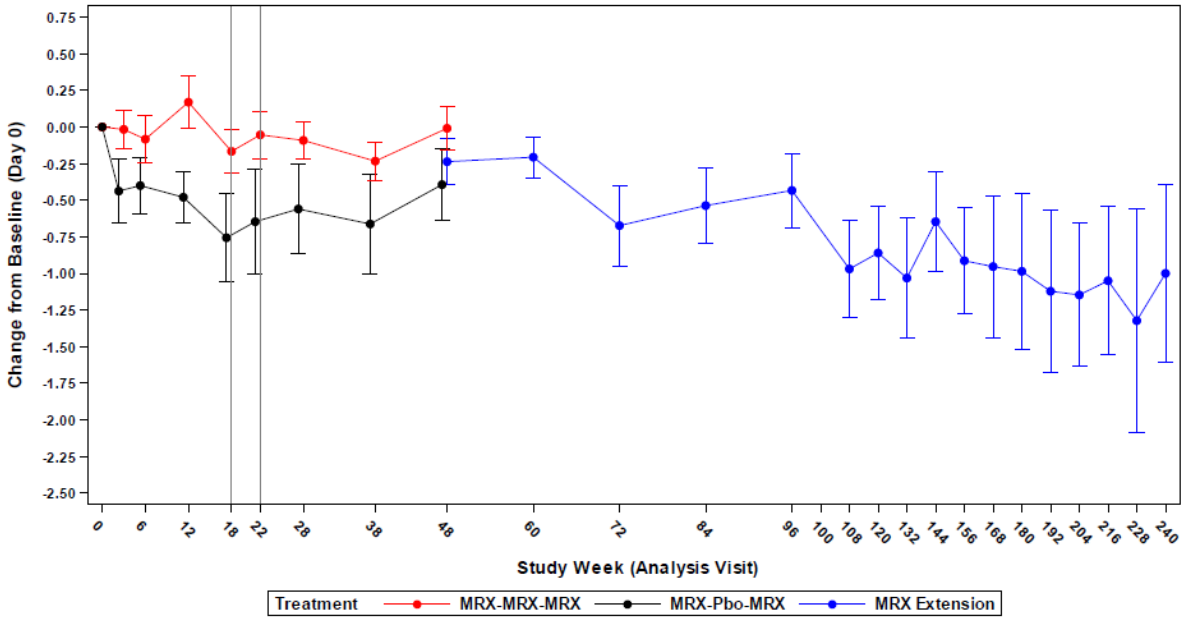
ALP=alkaline phosphatase; ITT=intent-to-treat; MRX=TAK-625; PBO=placebo; SE=standard error.
Note: Vertical reference lines indicate the randomized withdrawal period (Week 18 to Week 22), during which study participants received either placebo or TAK-625; during all other treatment periods all study participants were treated with TAK-625. Number of participants after Study Week 240 is <5 and so the data are not displayed.
Analysis was performed on the ITT Population.
304 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Figure 5-6 から引用

図 2.7.3.2-A-12　ALP のベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移 – 304 試験（ITT Set）

ビリルビン

ITT Set において、総ビリルビンのベースラインの平均値（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〕。全体として、すべての時点で直接ビリルビンの平均値は数値上減少が認められ、Week 18、38、72、84、100/LOCF、108、120、132、156 及び 204 ではベースラインから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からの変化量の平均値（SE）の推移を図 2.7.3.2-A-13 に示した。



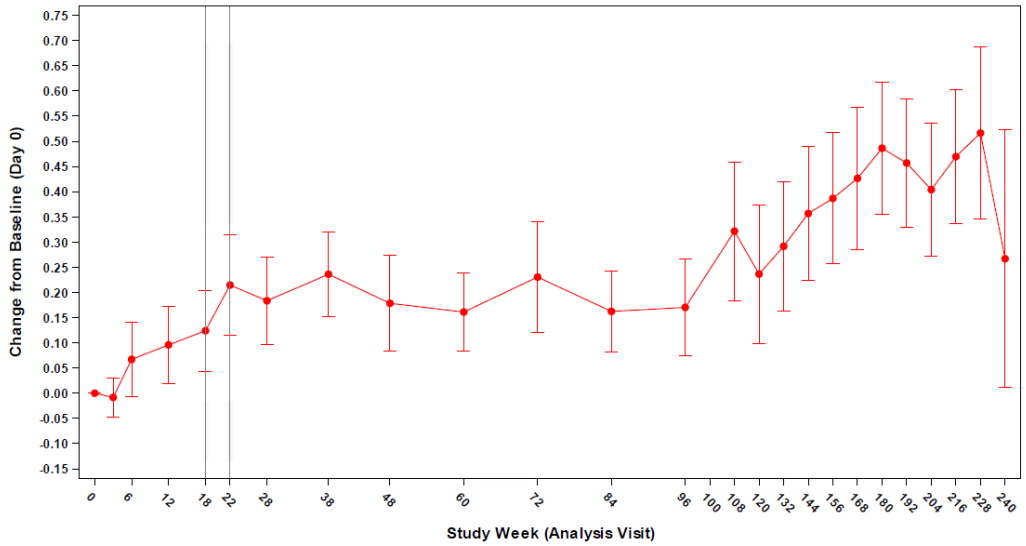
ITT=intent-to-treat; MRX=TAK-625; PBO=placebo; SE=standard error.
Note: Vertical reference lines indicate the randomized withdrawal period (Week 18 to Week 22), during which study participants received either placebo or TAK-625; during all other treatment periods all study participants were treated with TAK-625. Number of participants after Study Week 240 is <5 and so the data are not displayed. For concentrations reported as above the maximum quantitation limit (10 mg/dL), the maximum quantitation limit was used as the analysis value. Analysis was performed on the ITT Population.
304 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Figure 5-8 から引用

図 2.7.3.2-A-13　直接ビリルビンのベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移 – 304 試験（ITT Set）

（4）成長評価

身長 z-score

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（SE）の推移を図 2.7.3.2-A-14 に示した。被験者全体で身長 z-score が増加し、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（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）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。

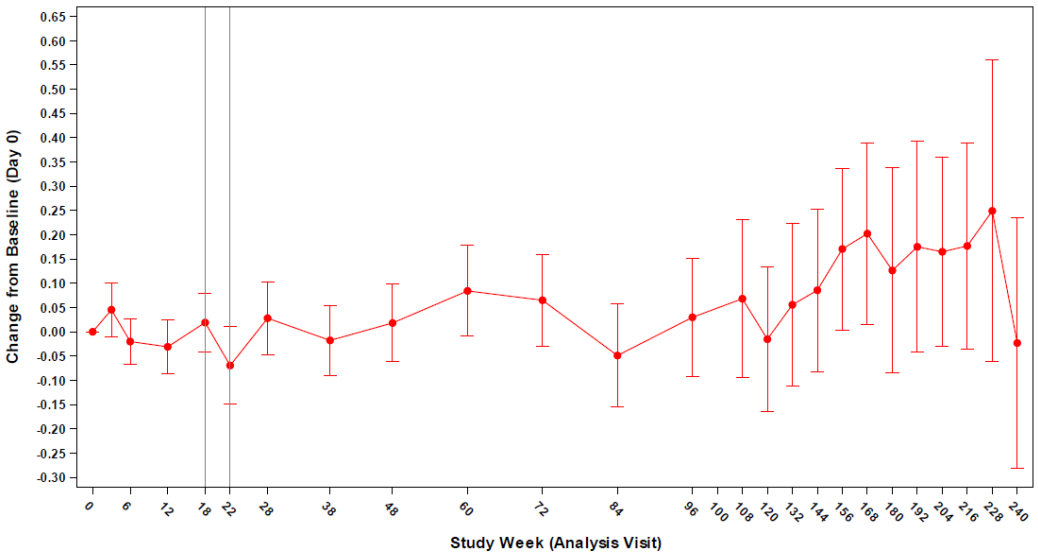


ITT=intent-to-treat, SE=standard error.
Note: Vertical reference line indicate the period during which study participants received either placebo or TAK-625; during all other treatment periods all study participants were treated with TAK-625. Number of participants after Study Week 240 is <5 and so the data are not displayed. Analysis was performed on the ITT Population.
304 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Figure 5-11 から引用

図 2.7.3.2-A-14　身長 z-score のベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移 – 304 試験（ITT Set）

体重 z-score

ITT Set における体重 z-score のベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移を図 2.7.3.2-A-15 に示した。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、統計学的な有意差はなかった。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 以降では 5 例以下と少数であった。



ITT=intent-to-treat; SE=standard error.
Note: Vertical reference line indicate the period during which study participants received either placebo or TAK-625; during all other treatment periods all study participants were treated with TAK-625. Number of participants after Study Week 240 is <5 and so the data are not displayed. Analysis was performed on the ITT Population.
304 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Figure 5-12 から引用

図 2.7.3.2-A-15　体重 z-score のベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移 – 304 試験（ITT Set）

（5）PedsQL（小児 QoL 評価尺度）

PedsQL Total スコア（Parent）

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）

ITT Set における被験者全体の PedsQL Multidimensional Fatigue Scale スコア（Parent）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（SE）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

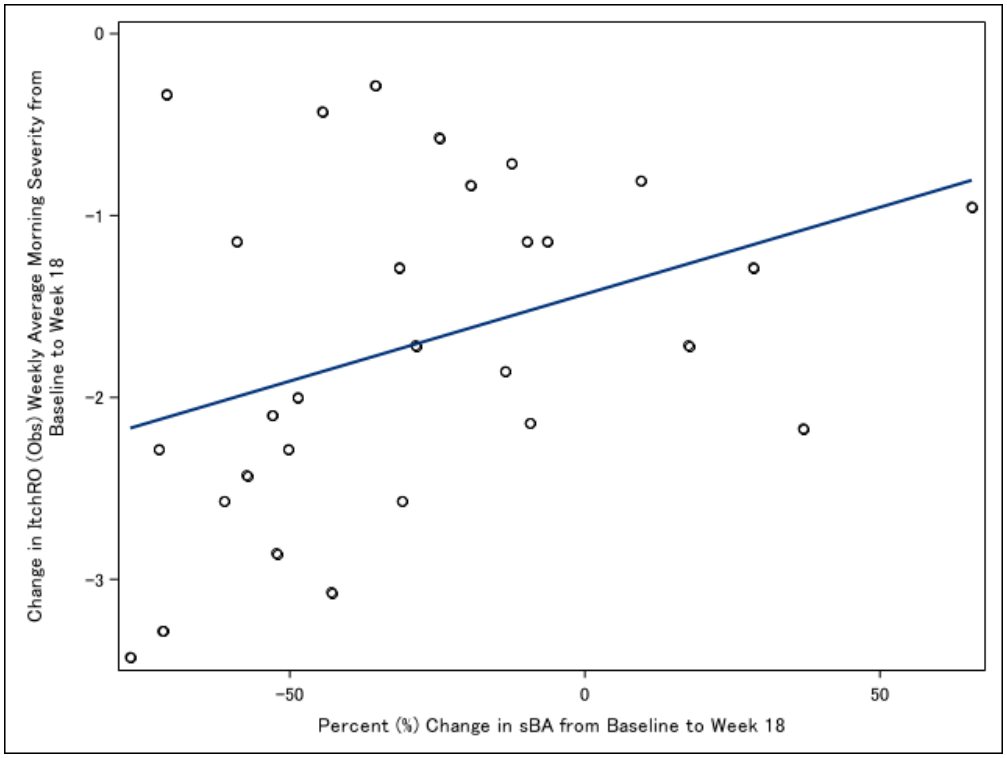
者全体では、Week 22 から Week 48 までの期間、PedsQL Multidimensional Fatigue Scale スコア（Parent）の平均値（SE）はベースラインから増加した〔Week 48 時点で 20.30（5.427）、p=0.0013〕。ANCOVA モデルを用いて解析した結果、Week 18 から Week 22 にかけて PedsQL Multidimensional Fatigue Scale スコア（Parent）は RWD プラセボ群では統計学的有意な減少がみられたが（p=0.0045）、RWD TAK-625 群では統計学的に有意な減少はみられなかった（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。なお、RWD TAK-625 群の被験者数は、ほとんどの時点で少数（N≤9）であった点には注意すべきである。

（6）sBA の臨床的意義及びそう痒との関連性

国内 3001 試験と海外 304 試験（Week 18）

304 試験での sBA のベースラインから Week 18 までの変化率及び 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、相関係数を算出するとともに、単回帰モデルによる回帰直線を含む散布図を図 2.7.3.2-A-16 に示した。

まず、Pearson の方法及び Spearman の方法による相関係数は、それぞれ 0.371 及び 0.408 と算出され、評価項目間での関連がみられた。また、sBA の低下が大きくなるにつれて、ItchRO（Obs）の減少も大きくなる傾向がみられた。



ItchRO(Obs)=Itch Reported Outcome (Observer); ITT=intent-to-treat; sBA=serum bile acid.
Note：304 試験の最終解析時のデータを使用、両評価項目の値がいずれも評価可能な被験者を解析に含めた。
TAK-625 Analysis Results for CTD 4 Other analysis（5.3.5.3-5）Figure 3.2.3.4.1.1 から引用

図 2.7.3.2-A-16　Week 18 の sBA 変化率と ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの散布図 – 304 試験（ITT Set）

次に、304 試験での sBA のベースラインから Week 18 までの変化率について sBA Response を定義した上で、sBA Response の各集団における ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの Week 18 の値及びベースラインから Week 18 までの変化量の平均値を表 2.7.3.2-A-19 に示した。sBA が 50%以上低下した集団では、ItchRO（Obs）はベースラインから 2.27 減少し、sBA の低下が大きくなるほど、ItchRO（Obs）の減少も大きくなる傾向がみられた。

表 2.7.3.2-A-19　Week 18 の sBA Response Definition における ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコア – 304 試験（ITT Set）

sBA Response Definition	At Week 18 N=29 n (%)	ItchRO (Obs) Weekly Morning Average Score at Week 18	
		Average Score	Average Change form Baseline
≥50% Reduction	10 (34.5%)	0.68	-2.27
≥60% Reduction	5 (17.2%)	0.65	-2.38
≥70% Reduction	4 (13.8%)	0.77	-2.33
≥80% Reduction	0 (0.0%)	-	-
≥90% Reduction	0 (0.0%)	-	-
Normalization（<8.5 µmol/L）	1 (3.4%)	0.00	-3.29

ItchRO(Obs)=Itch Reported Outcome (Observer); ITT=intent-to-treat; sBA=serum bile acid.
Note：304 試験の最終解析時のデータを使用、両評価項目の値がいずれも評価可能な被験者を解析に含めた。
TAK-625 Analysis Results for CTD 4 Other analysis（5.3.5.3-5）Table 3.2.3.4.1.1 から引用

3001 試験については、ITT Set の各症例における、sBA のベースラインから Week 18 までの変化率、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの Week 18 の値及びベースラインから Week 18 までの変化量を表 2.7.3.2-A-20 に示した。ITT Set の例数が少なく、304 試験と同様の考察を行うことは困難であり、これら 7 例の限られたデータからは sBA とそう痒の改善に明確な関連性は認められなかったが、3 例では sBA の低下が認められ、また、1 例の被験者（ID：[redacted]）を除くすべての症例で、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアは臨床的に意義があると考えられる 1 ポイント以上の改善がみられた。

表 2.7.3.2-A-20　Week 18 の sBA 変化率及び ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコア – 3001 試験（ITT Set）

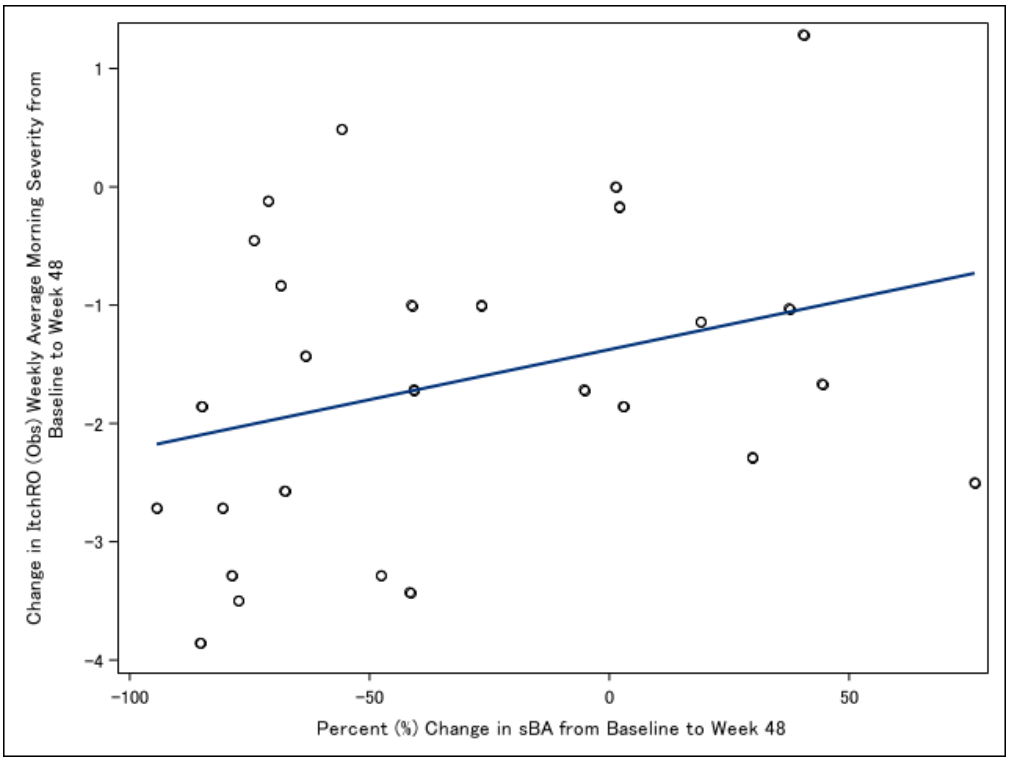
Subject Identification Code (Subject ID)	sBA Percent (%) Change from Baseline at Week 18	ItchRO (Obs) Weekly Morning Average Score at Week 18	
		Observed Value	Change form Baseline
TAK-625-3001-[redacted]	32.11	1.00	-2.00
TAK-625-3001-[redacted]	6.67	1.00	-1.43
TAK-625-3001-[redacted]	10.55	1.20	-1.00
TAK-625-3001-[redacted]	-55.53	1.00	-2.29
TAK-625-3001-[redacted]	30.45	2.29	0.29
TAK-625-3001-[redacted]	-77.33	1.00	-1.71
TAK-625-3001-[redacted]	-26.02	1.29	-1.14

ItchRO(Obs)=Itch Reported Outcome (Observer); ITT=intent-to-treat; sBA=serum bile acid.
TAK-625 Analysis Results for CTD 5 Other analysis（5.3.5.3-6）Listing 3.2.3.13 から引用

海外 304 試験（Week 48）

304 試験での sBA のベースラインから Week 48 までの変化率及び ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースラインから Week 48 までの変化量について、相関係数を算出するとともに、単回帰モデルによる回帰直線を含む散布図を図 2.7.3.2-A-17 に示した。

まず、Pearson の方法及び Spearman の方法による相関係数は、それぞれ 0.315 及び 0.378 と算出され、評価項目間での関連がみられた。また、Week 18 の結果と比較してばらつきが大きく、結果の解釈には限界があるものの、sBA の低下が大きくなるにつれて、ItchRO（Obs）の減少も大きくなる傾向がみられた。



ItchRO(Obs)=Itch Reported Outcome (Observer); ITT=intent-to-treat; sBA=serum bile acid.
Note：304 試験の最終解析時のデータを使用、両評価項目の値がいずれも評価可能な被験者を解析に含めた。
TAK-625 Analysis Results for CTD 4 Other analysis（5.3.5.3-5）Figure 3.2.3.4.1.2 から引用

図 2.7.3.2-A-17　Week 48 の sBA 変化率と ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの散布図 – 304 試験（ITT Set）

次に、304 試験での sBA のベースラインから Week 48 までの変化率について sBA Response を定義した上で、sBA Response の各集団における ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの Week 48 の値及びベースラインから Week 48 までの変化量の平均値を表 2.7.3.2-A-21 に示した。sBA が 50%以上低下した集団で ItchRO（Obs）はベースラインから 1.90 減少し、sBA の低下が大きくなるほど、ItchRO（Obs）の減少も大きくなる傾向がみられた。なお、304 試験ではベースラインから 50%以上 sBA が低下した症例を主要評価項目の対象集団（MITT Set）と定義し、3001 試験においても同じ定義を用いたが、「ベースラインからの sBA の 50%以上低下」については、前項及び本項での考察を踏まえると、sBA の臨床的意義のある変化の一つとして妥当であると考えられる。

表 2.7.3.2-A-21　Week 48 の sBA Response Definition における ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコア – 304 試験（ITT Set）

sBA Response Definition	Week 48 N=27 n (%)	ItchRO(Obs) Weekly Morning Average Score	
		Week 48 Average Score	Average Change form Baseline to Week 48
≥50% Reduction	12 (44.4%)	1.02	-1.90
≥60% Reduction	11 (40.7%)	0.82	-2.12
≥70% Reduction	8 (29.6%)	0.62	-2.31
≥80% Reduction	4 (14.8%)	0.11	-2.79
≥90% Reduction	1 (3.7%)	0.00	-2.71
Normalization（<8.5 µmol/L）	1 (3.7%)	0.00	-3.50

ItchRO(Obs)=Itch Reported Outcome (Observer); ITT=intent-to-treat; sBA=serum bile acid.
Note：304 試験の最終解析時のデータを使用、両評価項目の値がいずれも評価可能な被験者を解析に含めた。
TAK-625 Analysis Results for CTD 4 Other analysis（5.3.5.3-5）Table 3.2.3.4.1.2 から引用

3001 試験については、ITT Set の各症例における、sBA のベースラインから Week 48 までの変化率、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの Week 48 の値及びベースラインから Week 48 までの変化量を表 2.7.3.2-A-22 に示した。ITT Set の例数が少なく、304 試験と同様の考察を行うことは困難であり、これら 7 例の限られたデータからは sBA とそう痒の改善に明確な関連性は認められなかったが、4 例では sBA の低下が認められ、また、当該低下例の ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアは 4 例とも 2 ポイント以上の改善がみられた。なお、sBA の低下が認められなかった他の 3 例については、1 例の被験者（ID：[redacted]）を除く 2 例において ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアは臨床的に意義があると考えられる 1 ポイント以上の改善がみられた。また、1 例の被験者（ID：[redacted]）の sBA のベースラインから Week 48 までの変化率は 355.28%であり、他の被験者と比較して高かった。当該被験者（ID：[redacted]）の sBA のベースライン値（12.3 µmol/L、Listing 16.2.6.1）は他の被験者（32.7～367.1 µmol/L、Listing 16.2.6.1）と比較して低かったため、ベースラインからの sBA の上昇の影響を受けやすかったことがその一因である可能性が考えられる。なお、この被験者の sBA のベースラインから Week 48 までの変化量は 43.7 µmol/L であり、sBA が上昇した他の 2 例の変化量（20 µmol/L、49.9 µmol/L）と大きな違いはなかった（Listing 16.2.6.1）。

表 2.7.3.2-A-22　Week 48 の sBA 変化率及び ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコア – 3001 試験（ITT Set）

Subject Identification Code (Subject ID)	sBA Percent (%) Change from Baseline at Week 48	ItchRO (Obs) Weekly Morning Average Score at Week 48	
		Observed Value	Change form Baseline
TAK-625-3001-[redacted]	-66.36	1.00	-2.00
TAK-625-3001-[redacted]	-72.50	0.14	-2.29
TAK-625-3001-[redacted]	-63.76	0.00	-2.20
TAK-625-3001-[redacted]	-14.21	1.00	-2.29
TAK-625-3001-[redacted]	13.59	3.14	1.14
TAK-625-3001-[redacted]	58.14	1.00	-1.71
TAK-625-3001-[redacted]	355.28	1.00	-1.43

ItchRO(Obs)=Itch Reported Outcome (Observer); ITT=intent-to-treat; sBA=serum bile acid.
TAK-625 Analysis Results for CTD 3001 3002 801PFIC IA2（5.3.5.3-10）Listing 3.2.3.13 から引用

まとめ

sBA とそう痒との関連性について、304 試験では、Week 18 及び Week 48 のいずれでも sBA とそう痒に関する評価項目である ItchRO（Obs）との関連性が一定程度みられ、sBA の低下が大きくなるにつれて、ItchRO（Obs）の減少も大きくなる傾向がみられたことから、TAK-625 投与による sBA の低下がそう痒の改善につながることが示唆され、TAK-625 の臨床的意義があると考えられる。また、sBA の臨床的意義のある変化について、304 試験ではベースラインから 50%以上 sBA が低下した症例を主要評価項目の対象集団（MITT Set）と定義し、sBA レスポンダーとしていたが、304 試験にて Week 18 及び Week 48 のいずれでも sBA が 50%以上低下した集団では ItchRO（Obs）の臨床的意義のある変化がみられていることから、ベースラインからの sBA の 50%以上の低下は、sBA の臨床的意義のある変化の一つとして妥当であると考えられる。3001 試験においては、例数が限られていることもあり、sBA とそう痒の改善に明らかな関連性は認められなかったが、試験全体として 304 試験と類似した成績が得られたことから、日本人 ALGS 患者においても、海外 ALGS 患者と同様に TAK-625 投与による sBA の低下がそう痒改善につながることが示唆され、TAK-625 の臨床的意義があると考えられる。

2.7.3.2.3 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）**

2.7.3.2.3.1 被験者の内訳及び主な特性

（1）被験者の内訳

中間解析時点（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）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 EAP に 1 例が登録し、残りの 5 例が LTE 期を継続中であった。

本試験に登録された 8 例を Safety Set 及び Efficacy Set とした。

（2）人口統計学的及びその他の特性

ベースライン時の人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.3.2-A-23 に示した。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。

表 2.7.3.2-A-23　人口統計学的及びその他の特性 – 801 試験（Safety Set）

Variable Statistics or Category	Participants with ALGS (N=8)
Age, in months	
Mean	6.5
SD (SE)	2.51 (0.89)
Median	7.0
Minimum, maximum	2, 10
Sex, no. (%)[a]	
Male	7 (87.5)
Female	1 (12.5)
Race, no. (%)[a]	
White	5 (62.5)
Not applicable	3 (37.5)
Weight z-score	
Mean	-2.53
SD (SE)	1.551 (0.548)
Median	-2.27
Minimum, maximum	-5.3, -0.0
Height z-score	
Mean	-2.64
SD (SE)	1.589 (0.562)
Median	-2.66
Minimum, maximum	-4.6, 0.5
Alanine aminotransferase, U/L	
Mean	156.1
SD (SE)	101.76 (35.98)
Median	117.0
Minimum, maximum	71, 387
Aspartate aminotransferase, U/L	
Mean	181.1
SD (SE)	123.36 (43.61)
Median	136.0
Minimum, maximum	73, 458
Direct bilirubin, µmol/L[b]	
Mean	124.55
SD (SE)	68.884 (26.036)
Median	118.0
Minimum, maximum	8.5, 222.2
Total bilirubin, µmol/L	
Mean	161.12
SD (SE)	104.873 (37.078)
Median	158.76
Minimum, maximum	14.6, 337.3
Total sBA, µmol/L	
Mean	347.58
SD (SE)	275.099 (97.262)
Median	259.91
Minimum, maximum	136.2, 993.0

表 2.7.3.2-A-23　人口統計学的及びその他の特性 - 801 試験（Safety Set）（続き）

Variable Statistics or Category	Participants with ALGS (N=8)
Clinician Scratch Scale Score, 0–4	
Mean	2.06
SD (SE)	1.321 (0.467)
Median	2.25
Minimum, maximum	0.0, 4.0
Individual Responses, no. (%[a])	
0	1 (12.5)
1	2 (25.0)
2	1 (12.5)
2.5	1 (2.5)
3	2 (25.0)
4	1 (12.5)

ALGS=Alagille syndrome; sBA=serum bile acid; SE=standard error.
a Percentages are 100*n/N based on participants in the Safety Set.
b n=7.
Note: Baseline CSS scores are calculated as the mean of 2 last nonmissing assessments before the first dose of TAK-625.
801 試験 Abbreviated Interim（ALGS）総括報告書（5.3.5.2-4）Table 3、Table 4、Table 5 から引用

2.7.3.2.3.2 主要評価項目及び主な有効性評価項目の結果の概要

（1）空腹時 sBA

sBA のベースラインから Week 13 までの変化量は、本試験の副次評価項目であった。

Safety Set における sBA のベースラインからの変化量を表 2.7.3.2-A-24 に示した。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。

表 2.7.3.2-A-24　血清胆汁酸（μmol/L）のベースラインから Week 13 までの変化量 －801 試験（Safety Set）

Analysis Visit	Participants with ALGS (N=8)	
Statistic	Observed Value	Change from Baseline (Day 1)
Baseline		
N	8	-
Mean	347.58	-
SD (SE)	275.099 (97.262)	-
Median	259.91	-
Min, Max	136.2, 993.0	-
Week 3		
N	2	2
Mean	35.96	-238.02
SD (SE)	28.338 (20.038)	166.488 (117.725)
Median	35.96	-238.02
Min, Max	15.9, 56.0	-355.7, -120.3
Week 10		
N	4	4
Mean	151.39	-88.17
SD (SE)	188.648 (94.324)	187.035 (93.518)
Median	87.00	-117.80
Min, Max	7.5, 424.1	-283.5, 166.4
Week 13		
N	6	6
Mean	165.33	-88.91
SD (SE)	104.176 (42.530)	113.348 (46.274)
Median	156.65	-53.65
Min, Max	32.6, 335.3	-306.1, 14.4

ALGS=Alagille syndrome; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; SE=standard error.
Notes: Serum bile acid values are provided as μmol/L.
801 試験 Abbreviated Interim（ALGS）総括報告書（5.3.5.2-4）Table 7 から引用

（2）そう痒－CSS

本試験では、中間解析時には CSS によるそう痒の評価を行った。

Safety Set における CSS スコアのベースラインから Week 13 までの変化量を表 2.7.3.2-A-25 に示した。Safety Set のうち投与後に 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。

このように、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。

表 2.7.3.2-A-25　CSS スコアのベースラインから Week 13 までの変化量 – 801 試験（Safety Set）

Analysis Visit	Participants with ALGS (N=8)	
Statistic	Observed Value	Change from Baseline (Day 1)
Baseline		
N	8	-
Mean	2.1	-
SD (SE)	1.32 (0.47)	-
Median	2.3	-
Min, Max	0, 4	-
Week 6		
N	5	5
Mean	1.6	-0.9
SD (SE)	1.52 (0.68)	1.88 (0.84)
Median	2.0	-1.0
Min, Max	0, 3	-3, 2
Week 13		
N	7	7
Mean	1.7	-0.2
SD (SE)	1.38 (0.52)	1.91 (0.72)
Median	2.0	-1.0
Min, Max	0, 3	-3, 3

ALGS=Alagille syndrome; CSS=Clinician Scratch Scale; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation; SE=standard error.
Notes: Score value 0=None; 1=Rubbing or mild scratching when undistracted; 2=Active scratching without evident skin abrasions; 3=Abrasion evident; 4=Cutaneous mutilation, hemorrhage, and scarring evident.
Note: For Clinician Scratch Scale Score, baseline is calculated as the mean of 2 last nonmissing assessments before the first dose of TAK-625 or the last nonmissing assessment if only a single assessment is available.
801 試験 Abbreviated Interim（ALGS）総括報告書（5.3.5.2-4）Table 6 から引用

（3）肝酵素及びビリルビン

中間解析では、有効性評価としての肝臓関連パラメータの評価は行わなかった。

（4）成長評価

中間解析では、有効性評価としての成長評価は行わなかった。

（5）PedsQL（小児 QoL 評価尺度）

本試験では、PedsQL による評価は行わなかった。

2.7.3.2.4 海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-301 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（参考）

2.7.3.2.4.1 被験者の内訳及び主な特性

（1）被験者の内訳

本試験に登録された 37 例のうち 25 例が TAK-625 の 3 用量〔低用量（70 µg/kg/day、n=8）、中用量（140 µg/kg/day、n=11）、高用量（280 µg/kg/day、n=6）〕に、12 例がプラセボ群に割り付けられた。合計 35 例（94.6%）が治験薬投与を完了し、2 例が早期に試験を中止した（有害事象、追跡不能）。

治験薬に無作為に割り付けられ、治験薬を 1 回以上投与された 37 例全例を Safety Set とした。ITT Set 及び MITT Set は、Safety Set の 37 例全例を対象とした。プラセボ群の 1 例が治験薬の 28.6%を服薬していなかったため、Per-Protocol Set は 36 例（97.3%）であった。

（2）人口統計学的及びその他の特性

ベースライン時の人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.3.2-A-26 に示した。全体として、男性が女性よりやや多かった（男性 56.8%、女性 43.2%）。平均年齢（SD）は 6.8（4.48）歳であった（範囲 1～17 歳）。

TAK-625 280 µg/kg/day 群の特性が他群とは少し異なっていた。年齢は中央値が 3.5 歳と低く（他群では 5.0～7.0 歳）、ItchRO スコアが 3.310 と高く（他群では 2.675～3.161）、ALT の平均値（SD）が 190.8 U/L（103.95）と高かった。これは、この投与群は治験実施計画書改訂版 2 により導入された投与群であり、他群と同時期に被験者が割り付けられた群ではなかったことが原因と考えられた。

被験者全体では、最初の ALGS の診断から治験薬投与までの期間の中央値は 70.31 ヵ月であった（範囲 2.0～202.2 ヵ月）。多くの被験者（83.8%）では ALGS の家族歴はなかった。肝内胆管減少は 28 例（75.7%）、JAGGED1 変異は 35 例（94.6%）にみられた。全例が慢性胆汁うっ滞を有し、ALGS に特徴的な顔面特徴（94.6%）、心疾患（89.2%）及び骨格異常（43.2%）及び眼異常（40.5%）が認められた。全例が過去に 1 種類以上のそう痒の治療薬投与を受けていた。

上述の TAK-625 280 µg/kg/day 群の特性以外には、全体的に各投与群の患者背景に大きな差はなかった。わずかな差として、TAK-625 280 µg/kg/day 群及びプラセボ群には ALGS の家族歴のある被験者がなく、最初の ALGS の診断から治験薬投与までの期間の中央値は TAK-625 280 µg/kg/day 群で最も短かった（30.34 ヵ月）。また、TAK-625 280 µg/kg/day 群及びプラセボ群では、肝内胆管減少を有する被験者の割合が他群に比べてわずかに高かった。

表 2.7.3.2-A-26 人口統計学的及びその他の特性 – 301 試験（All Subjects Dosed）

Status or Variable/Statistic	TAK-625 (μg/kg/day)				Placebo	Overall
	70 (N=8)	140 (N=11)	280 (N=6)	Overall (N=25)	(N=12)	(N=37)
Age (years)[a]						
N	8	11	6	25	12	37
Mean (SD)	7.4 (4.75)	8.6 (4.32)	5.5 (4.76)	7.5 (4.55)	5.5 (4.19)	6.8 (4.48)
Median	6.5	7.0	3.5	7.0	5.0	6.0
Min, Max	2, 17	3, 17	1, 12	1, 17	1, 15	1, 17
Age Category[a] n (%)						
<2 years	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.0)	1 (8.3)	2 (5.4)
2 to 4 years	2 (25.0)	2 (18.2)	3 (50.0)	7 (28.0)	5 (41.7)	12 (32.4)
5 to 8 years	3 (37.5)	5 (45.5)	0 (0.0)	8 (32.0)	4 (33.3)	12 (32.4)
9 to 12 years	2 (25.0)	2 (18.2)	2 (33.3)	6 (24.0)	1 (8.3)	7 (18.9)
13 to 18 years	1 (12.5)	2 (18.2)	0 (0.0)	3 (12.0)	1 (8.3)	4 (10.8)
Gender n (%)						
Male	6 (75.0)	7 (63.6)	2 (33.3)	15 (60.0)	6 (50.0)	21 (56.8)
Female	2 (25.0)	4 (36.4)	4 (66.7)	10 (40.0)	6 (50.0)	16 (43.2)
Height (cm)						
N	8	11	6	25	12	37
Mean (SD)	115.3 (30.94)	123.8 (25.98)	103.8 (25.62)	116.3 (27.61)	105.8 (26.01)	112.9 (27.20)
Median	112.5	117.0	96.5	114.0	102.5	111.0
Min, Max	82, 173	95, 178	75, 140	75, 178	78, 162	75, 178
Weight (kg)						
N	8	11	6	25	12	37
Mean (SD)	24.74 (17.282)	27.37 (15.670)	17.83 (8.159)	24.24 (14.769)	18.93 (9.579)	22.52 (13.410)
Median	20.40	20.50	15.10	19.50	16.45	18.40
Min, Max	10.1, 63.0	14.8, 61.6	9.4, 30.3	9.4, 63.0	9.3, 41.8	9.3, 63.0
BMI (kg/m^2)						
N	8	11	6	25	12	37
Mean (SD)	16.70 (2.010)	16.58 (2.005)	15.98 (0.667)	16.47 (1.740)	16.09 (0.955)	16.35 (1.527)
Median	16.19	16.07	16.12	16.07	16.14	16.09
Min, Max	14.7, 21.1	13.6, 19.4	15.0, 16.7	13.6, 21.1	13.8, 17.4	13.6, 21.1
Race n (%)						
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
Black or African American	1 (12.5)	1 (9.1)	1 (16.7)	3 (12.0)	2 (16.7)	5 (13.5)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White	6 (75.0)	10 (90.9)	4 (66.7)	20 (80.0)	9 (75.0)	29 (78.4)
More than 1 race	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.7)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
Ethnicity n (%)						
Hispanic or Latino	0 (0.0)	2 (18.2)	3 (50.0)	5 (20.0)	2 (16.7)	7 (18.9)
Not Hispanic or Latino	8 (100.0)	9 (81.8)	3 (50.0)	20 (80.0)	10 (83.3)	30 (81.1)
Country n (%)						
United States	6 (75.0)	10 (90.9)	5 (83.3)	21 (84.0)	12 (100.0)	33 (89.2)
Canada	2 (25.0)	1 (9.1)	1 (16.7)	4 (16.0)	0 (0.0)	4 (10.8)

表 2.7.3.2-A-26 人口統計学的及びその他の特性 - 301 試験（All Subjects Dosed）（続き）

Status or Variable/Statistic	TAK-625 (μg/kg/day) 70 (N=8)	140 (N=11)	280 (N=6)	Overall (N=25)	Placebo (N=12)	Overall (N=37)
Time Since Original Diagnosis of ALGS (months)[b]						
n	8	11	6	25	12	37
Mean (SD)	86.18 (58.485)	94.04 (51.040)	62.37 (65.810)	83.92 (56.126)	62.68 (54.340)	77.03 (55.713)
Median	74.14	88.41	30.34	77.40	57.48	70.31
Min, Max	21.9, 202.2	26.8, 186.0	2.0, 152.5	2.0, 202.2	3.4, 186.7	2.0, 202.2
Family History of ALGS n (%)						
Yes	1 (12.5)	4 (36.4)	0 (0.0)	5 (20.0)	0 (0.0)	5 (13.5)
No	7 (87.5)	7 (63.6)	6 (100.0)	20 (80.0)	11 (91.7)	31 (83.8)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.7)
Presence of Bile Duct Paucity n (%)						
Yes	5 (62.5)	7 (63.6)	5 (83.3)	17 (68.0)	11 (91.7)	28 (75.7)
No	2 (25.0)	3 (27.3)	1 (16.7)	6 (24.0)	0 (0.0)	6 (16.2)
Unknown	1 (12.5)	1 (9.1)	0 (0.0)	2 (8.0)	1 (8.3)	3 (8.1)
Mutation Present n (%)						
JAGGED1	8 (100.0)	10 (90.9)	6 (100.0)	24 (96.0)	11 (91.7)	35 (94.6)
NOTCH2	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (8.3)	2 (5.4)
Additional Clinical Criteria/Features of ALGS[c] n (%)						
Chronic cholestasis	8 (100.0)	11 (100.0)	6 (100.0)	25 (100.0)	12 (100.0)	37 (100.0)
Cardiac disease	8 (100.0)	9 (81.8)	6 (100.0)	23 (92.0)	10 (83.3)	33 (89.2)
Renal abnormalities	3 (37.5)	3 (27.3)	1 (16.7)	7 (28.0)	3 (25.0)	10 (27.0)
Vascular abnormalities	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (8.0)	2 (16.7)	4 (10.8)
Skeletal abnormalities	4 (50.0)	5 (45.5)	1 (16.7)	10 (40.0)	6 (50.0)	16 (43.2)
Ocular abnormalities	5 (62.5)	4 (36.4)	2 (33.3)	11 (44.0)	4 (33.3)	15 (40.5)
Characteristic facial features	8 (100.0)	11 (100.0)	5 (83.3)	24 (96.0)	11 (91.7)	35 (94.6)
Prior use of anti-pruritic medication n (%)						
Yes	8 (100.0)	11 (100.0)	6 (100.0)	25 (100.0)	12 (100.0)	37 (100.0)
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CSS Score[d]						
n	8	11	6	25	12	37
Mean (SD)	3.0 (1.31)	3.0 (1.00)	3.0 (1.10)	3.0 (1.08)	2.9 (1.08)	3.0 (1.07)
Median	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Min, Max	0, 4	1, 4	2, 4	0, 4	1, 4	0, 4
0, n (%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
1, n (%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	2 (16.7%)	3 (8.1%)
2, n (%)	0 (0.0%)	2 (18.2%)	3 (50.0%)	5 (20.0%)	1 (8.3%)	6 (16.2%)
3, n (%)	4 (50.0%)	4 (36.4%)	0 (0.0%)	8 (32.0%)	5 (41.7%)	13 (35.1%)
4, n (%)	3 (37.5%)	4 (36.4%)	3 (50.0%)	10 (40.0%)	4 (33.3%)	14 (37.8%)
ItchRO(Obs) Average Daily Score[e]						
n	8	11	6	25	12	37
Mean (SD)	3.161 (0.6544)	2.675 (0.5310)	3.310 (0.5815)	2.983 (0.6272)	2.750 (0.5280)	2.907 (0.5997)
Median	3.000	2.571	3.214	3.000	2.714	2.857
Min, Max	2.00, 4.00	2.00, 3.86	2.71, 4.00	2.00, 4.00	2.00, 3.57	2.00, 4.00
ItchRO(Pt) Average Daily Score[e]						
n	6	9	2	17	6	23
Mean (SD)	3.238 (0.6303)	2.587 (0.8374)	3.000 (0.0000)	2.866 (0.7567)	2.690 (0.7252)	2.820 (0.7363)
Median	3.000	2.714	3.000	3.000	2.643	3.000
Min, Max	2.43, 4.00	1.00, 4.00	3.00, 3.00	1.00, 4.00	1.71, 3.71	1.00, 4.00

表 2.7.3.2-A-26　人口統計学的及びその他の特性 - 301 試験（All Subjects Dosed）（続き）

Status or Variable/Statistic	TAK-625 (μg/kg/day)					
	70 (N=8)	140 (N=11)	280 (N=6)	Overall (N=25)	Placebo (N=12)	Overall (N=37)
Clinician Xanthoma Scale Score[f]						
n	8	11	6	25	12	37
Mean (SD)	1.0 (1.85)	0.4 (0.67)	0.8 (1.17)	0.7 (1.25)	1.2 (1.64)	0.8 (1.38)
Median	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 4	0, 2	0, 3	0, 4	0, 4	0, 4
Serum Bile Acid (μmol/L)						
n	8	11	6	25	12	37
Mean (SD)	343.978 (338.6129)	151.369 (123.5900)	187.702 (107.7781)	221.724 (223.0842)	204.874 (162.5462)	216.259 (203.2604)
Median	212.975	143.930	153.370	155.490	162.305	155.490
Min, Max	10.16, 1014.22	20.77, 371.37	60.35, 328.97	10.16, 1014.22	26.73, 509.95	10.16, 1014.22
Alkaline Phosphatase (U/L)						
n	8	11	6	25	12	37
Mean (SD)	522.3 (188.76)	622.1 (186.00)	538.3 (157.36)	570.0 (179.50)	685.4 (305.70)	607.5 (230.29)
Median	507.0	568.0	539.0	541.0	599.0	551.0
Min, Max	286, 821	346, 911	361, 789	286, 911	355, 1481	286, 1481
Aspartate Aminotransferase (U/L)						
n	8	11	6	25	12	37
Mean (SD)	145.6 (97.52)	110.8 (53.09)	177.0 (97.66)	137.8 (81.69)	172.3 (93.97)	149.0 (86.11)
Median	99.5	120.0	166.5	120.0	161.0	123.0
Min, Max	66, 338	43, 225	58, 342	43, 342	60, 355	43, 355
Alanine Aminotransferase (U/L)						
n	8	11	6	25	12	37
Mean (SD)	148.4 (84.38)	116.6 (57.58)	190.8 (103.95)	144.6 (81.28)	188.1 (93.05)	158.7 (86.46)
Median	126.0	95.0	182.0	124.0	180.0	137.0
Min, Max	66, 335	44, 218	40, 329	40, 335	65, 322	40, 335
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)						
n	8	11	6	25	12	37
Mean (SD)	624.1 (518.05)	442.8 (362.29)	569.3 (405.27)	531.2 (417.14)	419.4 (288.34)	494.9 (379.77)
Median	450.5	253.0	538.0	304.0	339.0	329.0
Min, Max	19, 1282	131, 1260	186, 1084	19, 1282	113, 1049	19, 1282
Total Bilirubin (mg/dL)						
n	8	11	6	25	12	37
Mean (SD)	7.04 (8.706)	3.36 (3.504)	4.22 (5.142)	4.74 (5.952)	6.41 (6.772)	5.28 (6.185)
Median	2.90	1.60	1.65	2.10	3.10	2.10
Min, Max	0.6, 24.9	0.3, 11.4	0.9, 13.8	0.3, 24.9	0.4, 20.1	0.3, 24.9
Direct Bilirubin (mg/dL)						
n	8	11	6	25	12	37
Mean (SD)	3.86 (4.082)	2.47 (2.685)	2.87 (3.752)	3.01 (3.343)	4.10 (4.097)	3.36 (3.584)
Median	1.90	1.00	0.90	1.10	2.15	1.10
Min, Max	0.3, 10.0	0.2, 8.4	0.5, 9.9	0.2, 10.0	0.2, 10.0	0.2, 10.0

表 2.7.3.2-A-26 人口統計学的及びその他の特性 - 301 試験（All Subjects Dosed）（続き）

Status or Variable/Statistic	TAK-625 (µg/kg/day) 70 (N=8)	140 (N=11)	280 (N=6)	Overall (N=25)	Placebo (N=12)	Overall (N=37)
Cholesterol (mg/dL)						
n	8	11	6	25	12	37
Mean (SD)	435.6 (379.49)	278.5 (97.78)	459.3 (311.62)	372.2 (271.08)	475.6 (391.97)	405.7 (313.60)
Median	263.0	234.0	350.0	281.0	357.0	320.0
Min, Max	138, 1289	179, 504	236, 1084	138, 1289	158, 1601	138, 1601
LDL Cholesterol (mg/dL)						
n	8	11	6	25	12	37
Mean (SD)	143.9 (89.56)	127.8 (26.24)	181.2 (29.42)	145.8 (57.17)	165.2 (61.35)	152.1 (58.43)
Median	153.5	119.0	174.5	152.0	142.5	144.0
Min, Max	20, 311	78, 169	144, 222	20, 311	93, 291	20, 311
7 alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one (C4) (ng/mL)						
n	8	10	6	24	12	36
Mean (SD)	26.06 (55.456)	9.75 (14.667)	10.20 (15.746)	15.30 (33.683)	10.56 (12.166)	13.72 (28.235)
Median	3.05	3.45	2.90	3.05	6.40	3.95
Min, Max	0.7, 161.9	0.4, 39.5	0.2, 41.0	0.2, 161.9	0.5, 43.2	0.2, 161.9
25-Hydroxy vitamin D (ng/mL)						
n	8	10	6	24	12	36
Mean (SD)	35.3 (20.23)	32.3 (13.21)	23.2 (9.50)	31.4 (15.37)	30.6 (11.94)	31.1 (14.15)
Median	33.0	33.0	27.0	31.5	33.5	32.0
Min, Max	17, 78	8, 49	13, 32	8, 78	10, 51	8, 78
Vitamin A (µg/dL)						
n	8	11	5	24	12	36
Mean (SD)	45.8 (29.68)	59.2 (14.24)	49.8 (18.86)	52.8 (21.38)	51.9 (13.37)	52.5 (18.88)
Median	35.5	60.0	52.0	49.0	50.0	50.0
Min, Max	16, 94	43, 91	31, 74	16, 94	29, 75	16, 94
Alpha Tocopherol (mg/mL)						
n	8	11	5	24	12	36
Mean (SD)	0.816 (0.5185)	0.862 (0.4377)	0.734 (0.3916)	0.820 (0.4407)	0.793 (0.5825)	0.811 (0.4842)
Median	0.875	0.890	0.900	0.895	0.745	0.825
Min, Max	0.05, 1.68	0.12, 1.57	0.05, 0.99	0.05, 1.68	0.05, 1.97	0.05, 1.97
Prothrombin Intl. Normalized Ratio						
n	7	11	6	24	9	33
Mean (SD)	1.06 (0.113)	1.15 (0.258)	1.23 (0.524)	1.15 (0.311)	1.08 (0.109)	1.13 (0.271)
Median	1.00	1.10	1.00	1.05	1.00	1.00
Min, Max	0.9, 1.2	1.0, 1.9	1.0, 2.3	0.9, 2.3	1.0, 1.3	0.9, 2.3

ALGS=Alagille syndrome; BMI=body mass index; CSS=Clinician Scratch Scale; LDL=low density lipoprotein; Intl=international; N=number in population; n=number in a given category; SD=standard deviation; ItchRO (Obs)=Observer Itch Reported Outcome; ItchRO (Pt)=Patient Itch Reported Outcome.

a Age at time of the baseline visit.

b In determining time since original diagnosis of ALGS, partial dates were imputed based on the SAP.

c Subjects reporting more than 1 clinical criteria/feature for ALGS are counted in each category reported.

d The clinician scratch scale uses a 5-point scale, where 0=None, 1=Rubbing or mild scratching when undistracted, 2=Active scratching without evident skin abrasions, 3=Abrasion evident, 4=Cutaneous mutilation, hemorrhage and scarring evident.

e ItchRO average daily score=sum of daily scores divided by the number of days ItchRO was completed, using the 7 days prior to treatment. Caregivers for all subjects complete the observer instrument: ItchRO(Obs). Children at least 9 years of age complete the patient instrument: ItchRO(Pt). Children between the ages of 5 and 8 years of age complete the ItchRO(Pt) with the assistance of their caregiver. There is no ItchRO(Pt) report for subjects under the age of 5.

f The clinician xanthoma scale uses a 5-point scale, where 0=None, 1=Minimal, 2=Moderate, 3=Disfiguring, 4=Disabling.

Note: Percentages are 100*n/N. Assigned/planned treatment groups are presented. For laboratory concentrations reported as above the upper limit of quantitation (ULoQ), the ULoQ is used as the analysis value. For laboratory concentrations reported as less than the lower limit of quantitation (LLoQ), one-half of the LLoQ is used in the analysis.

301 試験 総括報告書（5.3.5.1-2）Table 10、Table 11、Table 12、Table 13 から引用

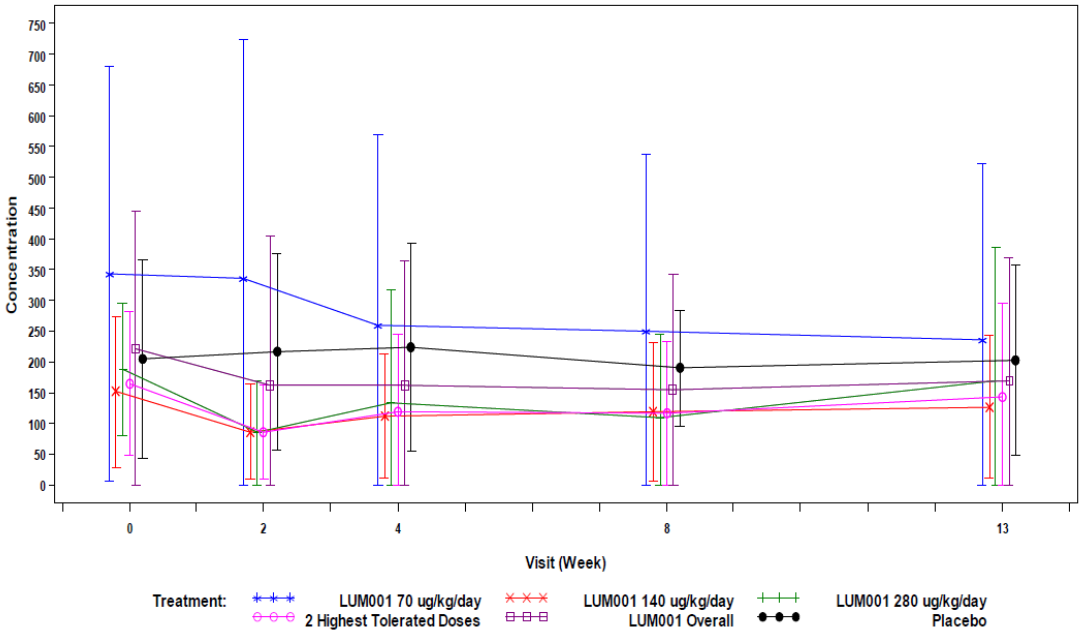
2.7.3.2.4.2 主要評価項目及び主な有効性評価項目の結果の概要

（1）空腹時 sBA

sBA ベースラインから最終評価時点（Week 13/ET）までの変化量は、本試験の副次評価項目であった。

MITT Set における sBA のベースラインから最終評価時点（Week 13/ET）までの変化量の LS 平均値（SE）は、TAK-625 群全体及び 70 µg/kg/day 群〔それぞれ-61.732 µmol/L（23.9476、p=0.0149）及び-117.401 µmol/L（46.2353、p=0.0163）〕では統計学的に有意な改善が認められたが、140 µg/kg/day 群、280 µg/kg/day 群、2 つの高用量群（140 µg/kg/day 群及び 280 µg/kg/day 群）の併合群（TAK-625-2HDC 群）及びプラセボ群では認められなかった。プラセボ群と比較して、すべての TAK-625 群で sBA に数値上の改善は認められたが、これらの改善は統計学的に有意な差ではなく、明らかな用量反応関係は認められなかった。70 µg/kg/day 群でみられた大きな治療効果は、主にベースラインの sBA 値が非常に高い被験者で試験期間を通して大きな変化が認められたこと（外れ値）によるものであった。これは、真の治療効果ではなく、自然変動による可能性が高いと考えられた。

MITT Set における sBA の平均値（SD）の推移を図 2.7.3.2-A-18 に示した。



Note: The y-axis does not start at zero due to data ranges. If the mean minus the standard deviation extends below zero then it is cutoff at zero.
301 試験 総括報告書（5.3.5.1-2）Figure 3 から引用

図 2.7.3.2-A-18　血清胆汁酸（µmol/L）の平均値（SD）の推移 – 301 試験（MITT Set）

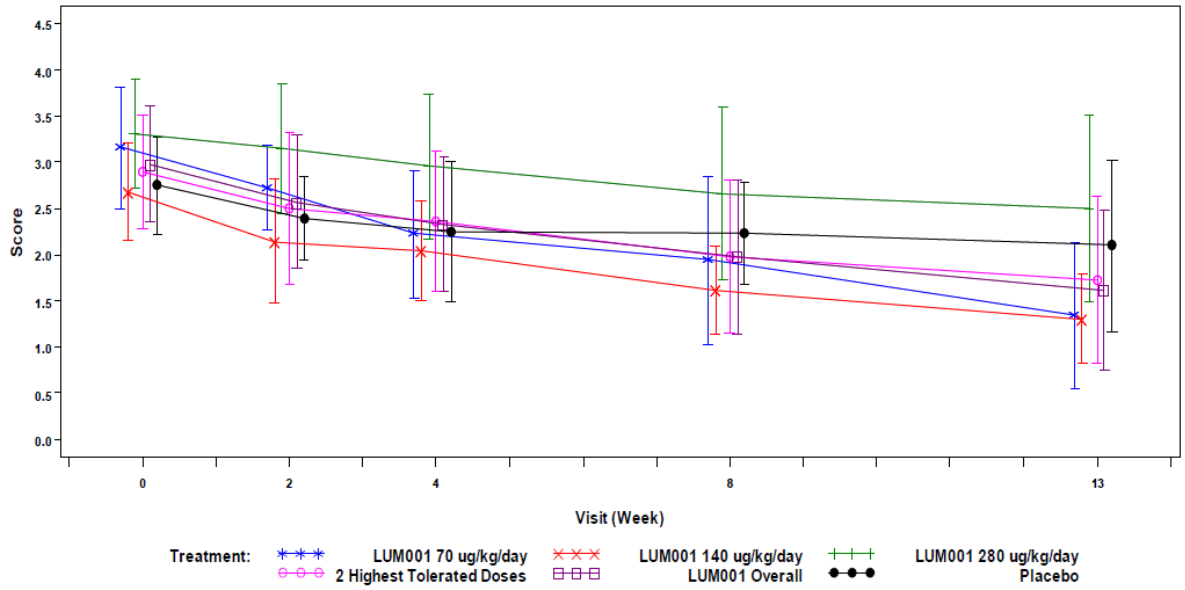
（2）そう痒－ItchRO（Obs）

ItchRO（Obs）週平均重症度スコアのベースラインから最終評価時点（Week 13/ET）までの変化量の LS 平均値（SE）は、本試験の主要評価項目であった。

MITT Set において、ItchRO（Obs）週平均重症度スコアのベースラインから最終評価時点（Week 13/ET）までの変化量の LS 平均値（SE）は、プラセボ群と比較して、TAK-625-2HDC 群で統計学的に有意ではなかった〔群間差：-0.473（0.3281、p=0.1594）〕。数値上の ItchRO（Obs）の改善は、280 µg/kg/day 群を除くすべての投与群で認められたが、TAK-625 群全体とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。Week 13/ET 時点で、TAK-625 群全体でのプラセボ群に対する変化量の LS 平均値（SE）の群間差は-0.612（0.3071、p=0.0550）であった。この差は主に、70 µg/kg/day 群〔-0.889（0.3969、p=0.0321）〕と 140 µg/kg/day 群〔-0.906（0.3503、p=0.0145）〕で、変化量の LS 平均値（SE）のプラセボ群との群間差が統計学的に有意であったことに起因するものであった。

一方で、TAK-625 群全体では ItchRO（Obs）週平均重症度スコアに大きな減少がみられ、ベースラインからの変化量の LS 平均値（SE）は、TAK-625 群全体〔-1.192（0.1766）〕ではプラセボ群〔-0.580（0.2453）〕の約 2 倍であり（p=0.0550）、これは 304 試験で市販予定の高用量群で明らかな有効性を示したことを支持する結果であった。70 µg/kg/day 群では、ItchRO（Obs）スコアのベースラインからの変化量の LS 平均値（SE）は-1.470（0.3034、p<0.0001）であり、140 µg/kg/day 群の-1.486（0.2597、p<0.0001）と近似していた。TAK-625-2HDC 群では、-1.053（0.2138、p<0.0001）であった。280 µg/kg/day 群では、ベースラインからの変化量の LS 平均値（SE）は-0.620（0.3575）と小さく、統計学的に有意ではなかった（p=0.0927）。

MITT Set における ItchRO（Obs）週平均重症度スコアの平均値（SD）の推移を図 2.7.3.2-A-19 に示した。



Note: ItchRO average daily scores are based on the morning and evening scores; ItchRO weekly average scores are based on the average of morning and evening scores. Plotted error bars extend 1 standard deviation above and below the mean value. If the mean minus the standard deviation extends below zero then it is cutoff at zero.
301 試験 総括報告書（5.3.5.1-2）Figure 2 から引用

図 2.7.3.2-A-19　ItchRO（Obs）週平均重症度スコアの平均値（SD）の推移 – 301 試験（MITT Set）

（3）肝酵素及びビリルビン

肝臓関連パラメータのベースラインから最終評価時点（Week 13/ET）までの変化量は、本試験の副次評価項目であった。

MITT Set における ALT のベースラインから最終評価時点（Week 13/ET）までの変化量は、プラセボ群では統計学的な有意差のないわずかな減少〔LS 平均値（SE）で-11.928 U/L（13.9736、p=0.3999）〕であったことに対し、TAK-625 群全体ではわずかな増加〔19.130 U/L（10.0280、p=0.0657）〕であった。ALP では、ベースラインから又はプラセボ群と比較して統計学的に有意な変化は認められなかった。総ビリルビン及び直接ビリルビンは、TAK-625 群全体でベースラインから統計学的に有意な減少が認められた〔LS 平均値（SE）はそれぞれ-0.483 mg/dL（0.2072、p=0.0265）及び-0.382 mg/dL（0.1157、p=0.0024）〕。直接ビリルビンは、プラセボ群と比較して TAK-625 群全体でわずかに改善した〔LS 平均値（SE）の群間差：-0.392 mg/dL（0.1973、p=0.0556）〕。

（4）成長評価

本試験では、有効性評価としての成長評価は行わなかった。

（5）PedsQL（小児 QoL 評価尺度）

MITT Set において、PedsQL Total スコア（Parent）の LS 平均値（SE）は、Week 13/ET に TAK-625 群全体では 8.432（3.4646、p=0.0216）増加し、統計学的に有意な改善が認められたが、プラセボ群ではベースラインからの変化はほとんどなかった〔変化量の LS 平均値（SE）：

0.743（4.8575）、p=0.8795〕。TAK-625 群全体とプラセボ群の群間差は統計学的に有意ではなかった（p=0.2162）。

PedsQL Parent Functioning Summary スコアでは、MITT Set において、Week 13/ET 時点でスコアの改善がすべての TAK-625 群で認められた。TAK-625 群全体で、LS 平均値（SE）がベースラインから 11.628（3.4511、p=0.0024）増加したことに対し、プラセボ群では減少し、-3.561（5.0990、p=0.4914）であった。TAK-625 群全体の平均値（SD）スコアは、プラセボ群と比較して Week 13/ET 時点で高かった〔それぞれ 77.66（17.120）、66.88（23.223）〕。

2.7.3.2.5 海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-302 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-3（参考）

2.7.3.2.5.1 被験者の内訳及び主な特性

（1）被験者の内訳

本試験では 20 例が無作為割付された。140 µg/kg/day 群に 6 例、280 µg/kg/day 群に 8 例が割り付けられ、TAK-625 の投与を行った。19 例が本試験を完了し、1 例が早期中止した（有害事象）。

治験薬に無作為に割り付けられ、治験薬を 1 回以上投与された 20 例全例を Safety Set とした。ITT Set 及び MITT Set は、Safety Set の 20 例全例を対象とした。

（2）人口統計学的及びその他の特性

ベースライン時の人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.3.2-A-27 に示した。ベースライン時の平均年齢（SD）は、5.9（4.93）歳であり、TAK-625 群全体では 6.4（5.69）歳、プラセボ群では 4.7（2.42）歳であった。プラセボ群では 9 歳以上の被験者はいなかった。TAK-625 群全体では男性は 9 例（64.3%）であったが、プラセボ群では 1 例（16.7%）のみであり、女性は両投与群で同数（5 例ずつ）であった。

最初の ALGS の診断から治験薬投与までの期間の平均値（SD）は、プラセボ群〔46.60（32.078）ヵ月〕より TAK-625 群全体〔71.32（70.603）ヵ月〕の方が長く、年齢は TAK-625 群の方が高かった。全体的に、ALGS の家族歴のない被験者が多かった（75.0%）。ほとんどの被験者で JAGGED1 変異があり（95.0%）、肝内胆管減少は投与群間で同程度であった。大多数の被験者はそう痒の治療歴があった（85.0%）。

表 2.7.3.2-A-27 人口統計学的及びその他の特性 – 302 試験（ITT Set）

Variable	TAK-625 (μg/kg/day)			Placebo			
Baseline Characteristics	140 N=6	280 N=8	Overall N=14	Cohort A N=3	Cohort B N=3	Overall N=6	Overall N=20
Age (yrs)[a]							
n	6	8	14	3	3	6	20
Mean	5.8	6.8	6.4	5.0	4.3	4.7	5.9
SD	4.49	6.73	5.69	2.00	3.21	2.42	4.93
Median	4.5	3.5	3.5	5.0	3.0	4.0	4.0
Min, max	2, 12	1, 16	1, 16	3, 7	2, 8	2, 8	1, 16
Age category (yrs)[a]							
<2 (n, %)	0 (0.0)	3 (37.5)	3 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.0)
2 to 4 (n, %)	3 (50.0)	1 (12.5)	4 (28.6)	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (50.0)	7 (35.0)
5 to 8 (n, %)	1 (16.7)	1 (12.5)	2 (14.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)	5 (25.0)
9 to 12 (n, %)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)
13 to 18 (n, %)	0 (0.0)	3 (37.5)	3 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.0)
Gender							
Male (n,%)	4 (66.7)	5 (62.5)	9 (64.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (16.7)	10 (50.0)
Female (n,%)	2 (33.3)	3 (37.5)	5 (35.7)	3 (100.0)	2 (66.7)	5 (83.3)	10 (50.0)
Race (n, %)							
Asian	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
Black or African American	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
White	4 (66.7)	7 (87.5)	11 (78.6)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	17 (85.0)
More than 1 race	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
Ethnicity (n, %)							
Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Hispanic or Latino	6 (100.0)	8 (100.0)	14 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	20 (100.0)
Time since original diagnosis of ALGS (months)							
n	6	8	14	3	3	6	20
Mean	49.87	87.41	71.32	61.04	32.16	46.60	63.91
SD	44.166	84.698	70.603	21.636	38.456	32.078	61.778
Median	34.86	45.49	34.86	62.75	11.10	50.68	37.96
Min, max	18.0, 137.8	12.0, 199.6	12.0, 199.6	38.6, 81.8	8.8, 76.6	8.8, 81.8	8.8, 199.6
Family history of ALGS							
Yes (n, %)	1 (16.7)	4 (50.0)	5 (35.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (25.0)
No (n, %)	5 (83.3)	4 (50.0)	9 (64.3)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	15 (75.0)
Unknown (n, %)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Presence of paucity							
Yes (n, %)	3 (50.0)	4 (50.0)	7 (50.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)	9 (45.0)
No (n, %)	2 (33.3)	2 (25.0)	4 (28.6)	2 (66.7)	0 (0.0)	2 (33.3)	6 (30.0)
Unknown (n, %)	1 (16.7)	2 (25.0)	3 (21.4)	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (33.3)	5 (25.0)
Mutation present							
JAGGED1 (n, %)	6 (100.0)	7 (87.5)	13 (92.9)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	19 (95.0)
NOTCH2 (n, %)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not identified (n, %)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)

表 2.7.3.2-A-27 人口統計学的及びその他の特性 - 302 試験（ITT Set）（続き）

Variable	TAK-625 (μg/kg/day)			Placebo			
Baseline Characteristics	140 N=6	280 N=8	Overall N=14	Cohort A N=3	Cohort B N=3	Overall N=6	Overall N=20
Additional clinical criteria/features of ALGS[b]							
Chronic cholestasis (n, %)	6 (100.0)	8 (100.0)	14 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	20 (100.0)
Cardiac disease (n, %)	5 (83.3)	4 (50.0)	9 (64.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (66.7)	13 (65.0)
Renal abnormalities (n, %)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (14.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)	4 (20.0)
Vascular abnormalities (n, %)	2 (33.3)	8 (100.0)	10 (71.4)	1 (33.3)	3 (100.0)	4 (66.7)	14 (70.0)
Skeletal abnormalities (n, %)	3 (50.0)	4 (50.0)	7 (50.0)	2 (66.7)	3 (100.0)	5 (83.3)	12 (60.0)
Ocular abnormalities (n, %)	3 (50.0)	4 (50.0)	7 (50.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	3 (50.0)	10 (50.0)
Characteristic facial features (n, %)	6 (100.0)	8 (100.0)	14 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	20 (100.0)
Used anything to treat itch in the past (n, %)							
Yes	6 (100.0)	6 (75.0)	12 (85.7)	3 (100.0)	2 (66.7)	5 (83.3)	17 (85.0)
No	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (16.7)	3 (15.0)
Clinician Scratch Scale score[c]							
n	6	8	14	3	3	6	20
Mean	3.0	2.9	2.9	2.7	2.7	2.7	2.9
SD	0.63	0.64	0.62	0.58	0.58	0.52	0.59
Median	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Min, max	2, 4	2, 4	2, 4	2, 3	2, 3	2, 3	2, 4
0 (n, %)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1 (n, %)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 (n, %)	1 (16.7)	2 (25.0)	3 (21.4)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)	5 (25.0)
3 (n, %)	4 (66.7)	5 (62.5)	9 (64.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (66.7)	13 (65.0)
4 (n, %)	1 (16.7)	1 (12.5)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)
ItchRO(Obs) average daily score[d]							
n	6	8	14	3	3	6	20
Mean	2.500	2.875	2.714	2.714	3.190	2.952	2.786
SD	0.8367	0.7729	0.7924	1.0000	0.4364	0.7377	0.7651
Median	2.286	2.643	2.571	2.286	3.286	3.000	2.643
Min, max	1.57, 3.71	1.71, 4.00	1.57, 4.00	2.00, 3.86	2.71, 3.57	2.00, 3.86	1.57, 4.00
ItchRO(Pt) average daily score[d]							
n	3	4	7	2	1	3	10
Mean	2.476	2.964	2.755	3.500	3.429	3.476	2.971
SD	1.2150	0.9138	0.9888	0.5051	---	0.3595	0.8954
Median	2.429	2.929	2.429	3.500	3.429	3.429	3.286
Min, max	1.29, 3.71	2.00, 4.00	1.29, 4.00	3.14, 3.86	3.43, 3.43	3.14, 3.86	1.29, 4.00

ALGS=Alagille syndrome; n=number of subjects; max=maximum; min=minimum; pt=patient; obs=observer; SD=standard deviation. yrs=years.

a Age at time of baseline visit.

b Subjects reporting more than one clinical criteria/feature for ALGS are counted in each category reported.

c The clinician scratch scale uses a 5-point scale, where 0=None, 1=Rubbing or mild scratching when undistracted, 2=Active scratching without evident skin abrasions, 3=Abrasion evident, 4=Cutaneous mutilation, hemorrhage, and scarring evident.

d ItchRO average daily score=sum of daily scores divided by the number of days ItchRO was completed, using the 7 days prior to treatment. Caregivers for all subjects completed the observer instrument: ItchRO(Obs). Children at least 9 years completed the patient instrument: ItchRO(Pt). Children between the ages of 5 and 8 years complete the ItchRO(Pt) with the assistance of their caregiver. There is no ItchRO(Pt) report for subjects under the age of 5.

Note: Percentages are 100*n/N. Assigned/planned treatment groups are presented.

302 試験 総括報告書 Amendment 1（5.3.5.1-3）Table 10、Table 11 から引用

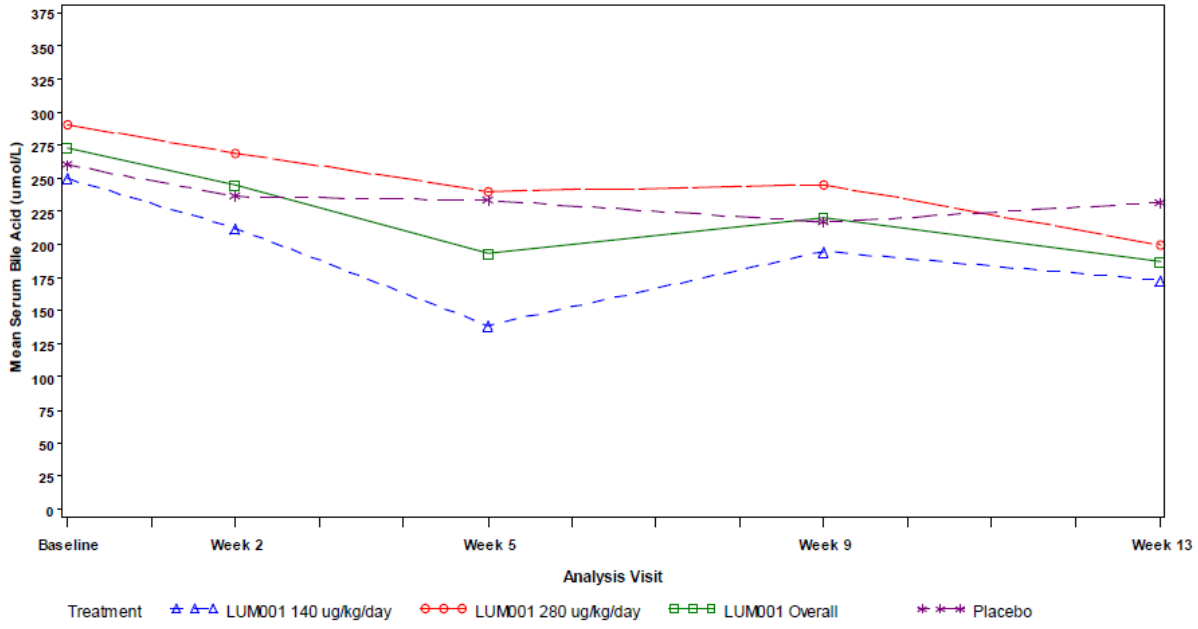
2.7.3.2.5.2 主要評価項目及び主な有効性評価項目の結果の概要

（1）空腹時 sBA

sBA のベースラインから Week 13/ET までの変化量は、本試験の主要評価項目であった。

MITT Set において、sBA のベースラインから Week 13/ET までの変化量の LS 平均値（SE）は、TAK-625 群全体で-66.126（33.1208）μmol/L、プラセボ群で-42.157（50.0903）μmol/L であった。140 μg/kg/day 群及び 280 μg/kg/day 群のプラセボ群に対する差は、それぞれ-40.707（70.8305）μmol/L 及び-7.231（66.3844）μmol/L であった。TAK-625 群全体、140 μg/kg/day 群及び 280 μg/kg/day 群のいずれにおいても、プラセボ群に対する統計学的な有意差は認められなかった。また、TAK-625 群全体、140 μg/kg/day 群及び 280 μg/kg/day 群で、sBA のベースラインから Week 13/ET までの変化量の平均値に統計学的な有意差は認められなかった。

MITT Set における sBA の平均値の推移を図 2.7.3.2-A-20 に示した。



Note: Assigned/planned treatment groups are presented.
302 試験 総括報告書 Amendment 1（5.3.5.1-3）Figure 5 から引用

図 2.7.3.2-A-20　血清胆汁酸（μmol/L）の平均値の推移 – 302 試験（MITT Set）

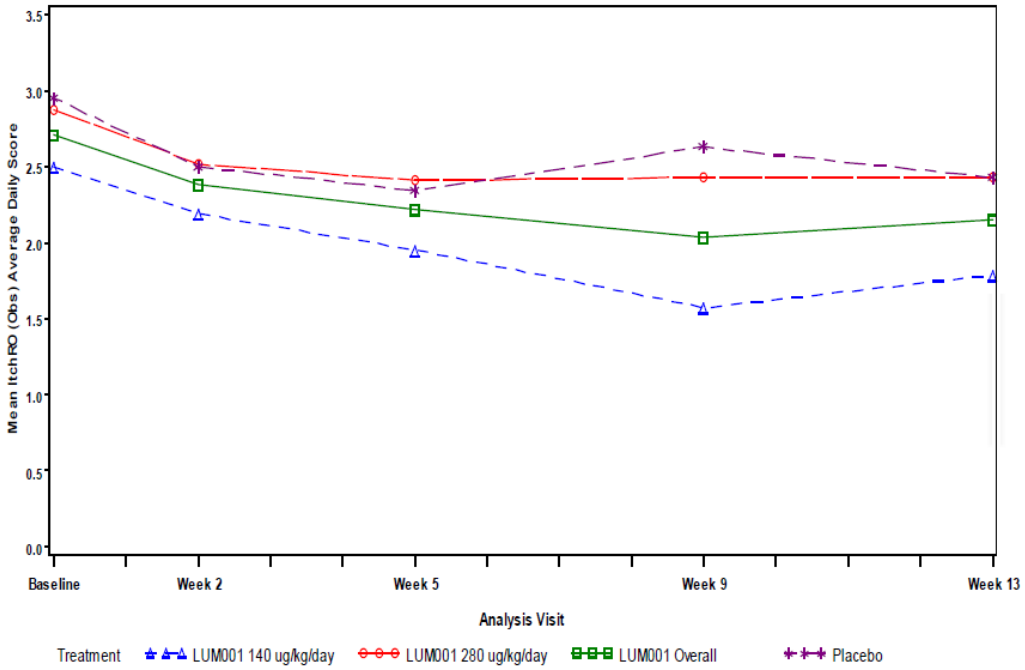
（2）そう痒－ItchRO（Obs）

ItchRO（Obs）週平均重症度スコアのベースラインから最終評価時点（Week 13/ET）までの変化量は、本試験の副次評価項目であった。

ItchRO（Obs）週平均重症度スコアの LS 平均値に、TAK-625 群全体とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった。ベースラインから Week 13/ET までの ItchRO（Obs）スコアの LS 平均値（SE）は、140 μg/kg/day 群〔-0.802（0.2732）、p=0.0102〕及び TAK-625 群全体〔-0.610（0.1776）、p=0.0037〕のいずれも、統計学的に有意な減少が認められた。プラセボ群でもベースラインからの減少がみられた〔-0.592（0.2690）、p=0.0439〕。ベースラ

インから Week 13/ET までの ItchRO（Obs）スコアの減少は、140 µg/kg/day 群が最も大きかった。

ItchRO（Obs）週平均重症度スコアの平均値の推移を図 2.7.3.2-A-21 に示した。



Obs=observer.
Note: Assigned/planned treatment groups are presented.
302 試験 総括報告書 Amendment 1（5.3.5.1-3）Figure 7 から引用

図 2.7.3.2-A-21　ItchRO（Obs）週平均重症度スコアの平均値の推移 – 302 試験（MITT Set）

（3）肝酵素及びビリルビン

肝臓関連パラメータのベースラインから最終評価時点（Week 13/ET）までの変化量は、本試験の副次評価項目であった。

MITT Set において、ALT 及び ALP では、TAK-625 群全体でプラセボ群と比較して統計学的な有意差は認められなかった。TAK-625 群全体のベースラインから Week 13/ET までの変化量の平均値は、ALT 及び ALP ともに改善は認められなかった。

直接ビリルビンについても、MITT Set において、いずれの TAK-625 群でもベースラインからの変化量の平均値に統計学的な有意差は認められず（280 µg/kg/day 群の Week 5 を除く）、プラセボ群との比較でも、解析した時点全体で統計学的な有意差は認められなかった。

（4）成長評価

本試験では、有効性評価としての成長評価は行わなかった。

（5）PedsQL（小児 QoL 評価尺度）

PedsQL スコア（Parent 及び Subject）のベースラインから最終評価時点（Week 13/ET）までの変化量は、本試験の副次評価項目であった。

MITT Set において、PedsQL スコア（Parent 及び Subject）に、140 µg/kg/day 群及び TAK-625 群全体で、プラセボ群と比較して Week 13/ET で統計学的に有意な改善が認められた。また、ベースラインからの変化量においては、PedsQL スコア（Parent）では 140 µg/kg/day 群、280 µg/kg/day 群及び TAK-625 群全体で統計学的に有意な改善が認められ、PedsQL スコア（Subject）では 140 µg/kg/day 群及び TAK-625 群全体で統計学的に有意な改善が認められた。

2.7.3.2.6 海外第 2 相長期投与試験（LUM001-303 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-2（参考）

2.7.3.2.6.1 被験者の内訳及び主な特性

（1）被験者の内訳

本試験は、302 試験を完了した被験者が登録され、主要試験期間（Day 1～Week 72）で計 19 例が TAK-625 の投与を受けた。302 試験での投与群は、プラセボ群であった被験者（PBO-MRX 群）が 5 例、TAK-625 群であった被験者（MRX-MRX 群）が 14 例であった。中間解析時点（2019 年 12 月 [redacted] 日）で、19 例のうち 6 例（31.6%）が投与を継続していた〔PBO-MRX 群 2 例（40.0%）、MRX-MRX 群 4 例（28.6%）〕。この 6 例は全例が中止することなく投与を完了した。なお、302 試験には 2 つの TAK-625 群（140 µg/kg/day 及び 280 µg/kg/day）及びプラセボ群があり、各用量の TAK-625 群とプラセボ群に 6 例ずつ割り付けるデザインであったため、本試験での MRX-MRX 群の被験者数（14 例）は PBO-MRX 群（5 例）の約 3 倍となった。

Safety Set は、本試験中に治験薬を 1 回以上投与された 19 例全例とし、有効性解析はすべて Safety Set を対象に実施した。

（2）人口統計学的及びその他の特性

ベースライン時の人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.3.2-A-28 に示した。女性は 9 例（47.4%）、男性は 10 例（52.6%）であった。PBO-MRX 群では男性〔1 例（20.0%）〕より女性〔4 例（80.0%）〕が多く、MRX-MRX 群では女性〔5 例（35.7%）〕より男性〔9 例（64.3%）〕が多かった。被験者全体で、TAK-625 ベースライン時の平均年齢（SD）は 6.0（5.02）歳であった（範囲 1～16 歳）。

被験者全体で、最初の ALGS の診断から TAK-625 初回投与までの期間の平均値（SD）は 67.6（61.90）ヵ月であった（範囲 12～200 ヵ月）。ほとんどの被験者（73.7%）に ALGS の家族歴はなく、半数弱（47.4%）が肝内胆管の減少を有していた。ほとんどの被験者（94.7%）は JAGGED1 変異を有し、NOTCH2 変異を有する被験者はなかった。ほとんどの被験者（84.2%）はそう痒の治療歴があった。すべての被験者で ALGS のそう痒以外の臨床的特徴が認められ、比較的よくみられたのは慢性胆汁うっ滞症及び特徴的な顔面特徴（100%）、血管異常（68.4%）、心疾患（63.2%）及び骨格異常（57.9%）であった。

表 2.7.3.2-A-28　人口統計学的及びその他の特性 – 303 試験（Safety Set）

Variable Statistic or Category	PBO-MRX[a] (N=5)	MRX-MRX[b] (N=14)	Overall MRX (N=19)
Age (years)[c]			
Mean	5.0	6.4	6.0
SD (SE)	2.55 (1.14)	5.69 (1.52)	5.02 (1.15)
Median	5.0	3.5	5.0
Min, Max	2, 8	1, 16	1, 16
Age Category[c]			
< 2 years	0	3 (21.4%)	3 (15.8%)
2 to 4 years	2 (40.0%)	4 (28.6%)	6 (31.6%)
5 to 8 years	3 (60.0%)	2 (14.3%)	5 (26.3%)
9 to 12 years	0	2 (14.3%)	2 (10.5%)
13 to 18 years	0	3 (21.4%)	3 (15.8%)
Gender			
Male	1 (20.0%)	9 (64.3%)	10 (52.6%)
Female	4 (80.0%)	5 (35.7%)	9 (47.4%)
Race			
Asian	0	1 (7.1%)	1 (5.3%)
Black or African American	0	1 (7.1%)	1 (5.3%)
White	5 (100.0%)	11 (78.6%)	16 (84.2%)
More than one race	0	1 (7.1%)	1 (5.3%)
Height z-score[c]			
Mean	-2.152	-1.741	-1.850
SD (SE)	0.9244 (0.4134)	1.4366 (0.3839)	1.3095 (0.3004)
Median	-2.348	-1.477	-1.523
Min, Max	-3.24, -1.17	-4.33, 0.28	-4.33, 0.28
Weight z-score[c]			
Mean	-1.458	-1.604	-1.565
SD (SE)	0.7168 (0.3205)	1.1324 (0.3026)	1.0221 (0.2345)
Median	-1.565	-1.526	-1.565
Min, Max	-2.40, -0.72	-4.18, -0.21	-4.18, -0.21
Body Mass Index z-score[c]			
Mean	-0.090	-0.569	-0.443
SD (SE)	1.7797 (0.7959)	0.7891 (0.2109)	1.0957 (0.2514)
Median	0.005	-0.706	-0.646
Min, Max	-2.78, 1.66	-1.61, 0.81	-2.78, 1.66
Time since original diagnosis of ALGS (months)[d]			
Mean	57.2	71.3	67.6
SD (SE)	29.29 (13.10)	70.60 (18.87)	61.90 (14.20)
Median	65.8	34.9	41.7
Min, Max	14, 85	12, 200	12, 200
Family history of ALGS			
Yes	0	5 (35.7%)	5 (26.3%)
No	5 (100.0%)	9 (64.3%)	14 (73.7%)
Presence of bile duct paucity			
Yes	2 (40.0%)	7 (50.0%)	9 (47.4%)
No	2 (40.0%)	4 (28.6%)	6 (31.6%)
Unknown	1 (20.0%)	3 (21.4%)	4 (21.1%)
Mutation present			
JAGGED1	5 (100.0%)	13 (92.9%)	18 (94.7%)
NOTCH2	0	0	0
Not Identified	0	1 (7.1%)	1 (5.3%)

表 2.7.3.2-A-28　人口統計学的及びその他の特性 - 303 試験（Safety Set）（続き）

Variable Statistic or Category	PBO-MRX[a] (N=5)	MRX-MRX[b] (N=14)	Overall MRX (N=19)
Additional clinical criteria/features of ALGS[e]			
Chronic cholestasis	5 (100.0%)	14 (100.0%)	19 (100.0%)
Cardiac disease	3 (60.0%)	9 (64.3%)	12 (63.2%)
Renal abnormalities	2 (40.0%)	2 (14.3%)	4 (21.1%)
Vascular abnormalities	3 (60.0%)	10 (71.4%)	13 (68.4%)
Skeletal abnormalities	4 (80.0%)	7 (50.0%)	11 (57.9%)
Ocular abnormalities	2 (40.0%)	7 (50.0%)	9 (47.4%)
Characteristic facial features	5 (100.0%)	14 (100.0%)	19 (100.0%)
Used anything to treat itch in the past			
Yes	4 (80.0%)	12 (85.7%)	16 (84.2%)
No	1 (20.0%)	2 (14.3%)	3 (15.8%)

ALGS=Alagille syndrome; MRX=TAK-625; PBO=placebo; SD=standard deviation; SE=standard error of the mean.
Note: Percentages are 100*n/N. Disease history and baseline disease characteristics for this study were collected in the predicate study (i.e., LUM001-302).
a Participants who were assigned placebo in Study LUM001-302.
b Participants who were assigned any level of TAK-625 dose in Study LUM001-302.
c At time of the baseline visit (TAK-625 baseline).
d Time since original diagnosis of ALGS and first TAK-625 dose.
e Participants reporting more than one clinical criteria/feature for ALGS are counted in each category reported.
303 試験 総括報告書 Interim Report（5.3.5.2-2）Table 4-3、Table 4-4 から引用

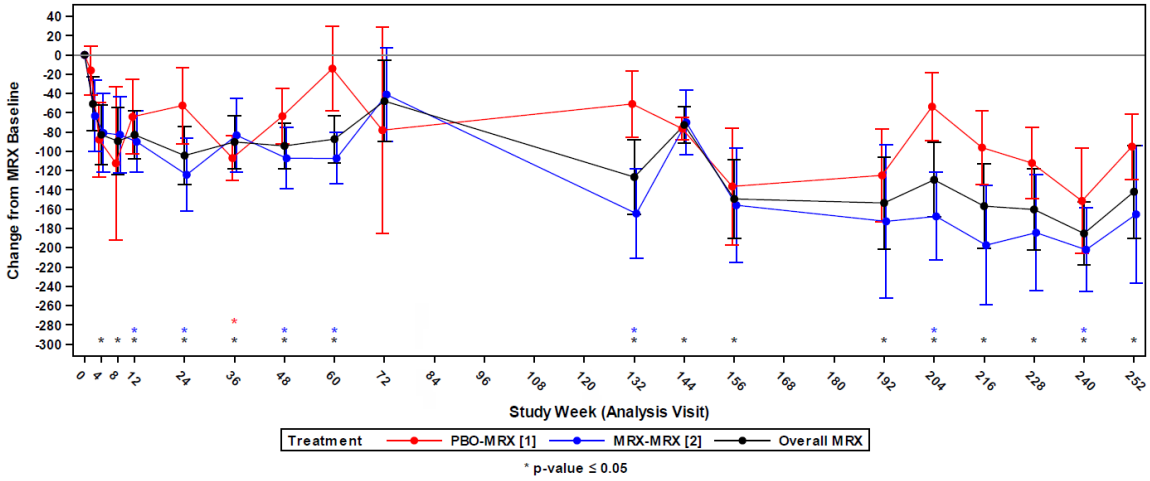
2.7.3.2.6.2 主要評価項目及び主な有効性評価項目の結果の概要

（1）空腹時 sBA

sBA の TAK-625 ベースラインから Week 48 までの変化量は、本試験の主要評価項目であった。TAK-625 ベースラインは、302 試験で TAK-625 群であった被験者（MRX-MRX 群）では 302 試験の TAK-625 初回投与日、302 試験でプラセボ群であった被験者（PBO-MRX 群）では本試験の TAK-625 初回投与日と定義した。そのため、MRX-MRX 群の治験薬投与後のデータには、302 試験での最長 13 週間のデータも含まれる。

sBA の TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移を図 2.7.3.2-A-22 に示した。Safety Set において、被験者全体で、有効性の主要評価項目である TAK-625 ベースラインから Week 48 までの sBA の変化量の平均値（SD）に統計学的に有意な改善が認められた〔-94.40（98.915）μmol/L、p=0.0012〕。TAK-625 ベースラインから Week 48 までの sBA の変化量の平均値（SD）に、MRX-MRX 群では統計学的な有意差が認められたが〔-107.24（110.119）μmol/L、p=0.0062〕、PBO-MRX 群では有意差は認められなかった〔-63.61（64.110） μmol/L、p=0.0908〕。

試験期間を通して、被験者全体の sBA のベースラインからの変化量の平均値は -47.89 μmol/L（Week 72）～-185.23 μmol/L（Week 240）であった。被験者全体では、Week 4～60、Week 132～156 及び Week 192～252 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（p≤0.05）。



Notes: TAK-625 Baseline is defined as the last observation obtained before the first dose of TAK-625 (either in LUM001-302 or LUM001-303). Only analysis visits with an overall N≥5 are summarized.
[1] Participants who were assigned placebo in Study LUM001-302.
[2] Participants who were assigned any level of TAK-625 dose in Study LUM001-302. Results at each post-baseline analysis visit include up to 13 more weeks of treatment than participants who were assigned placebo in LUM001-302.
* Student's t-test used to test if mean change is statistically significant (null hypothesis is that the mean change from baseline is equal to zero).
303 試験 総括報告書 Interim Report（5.3.5.2-2）Figure 5-1 から引用

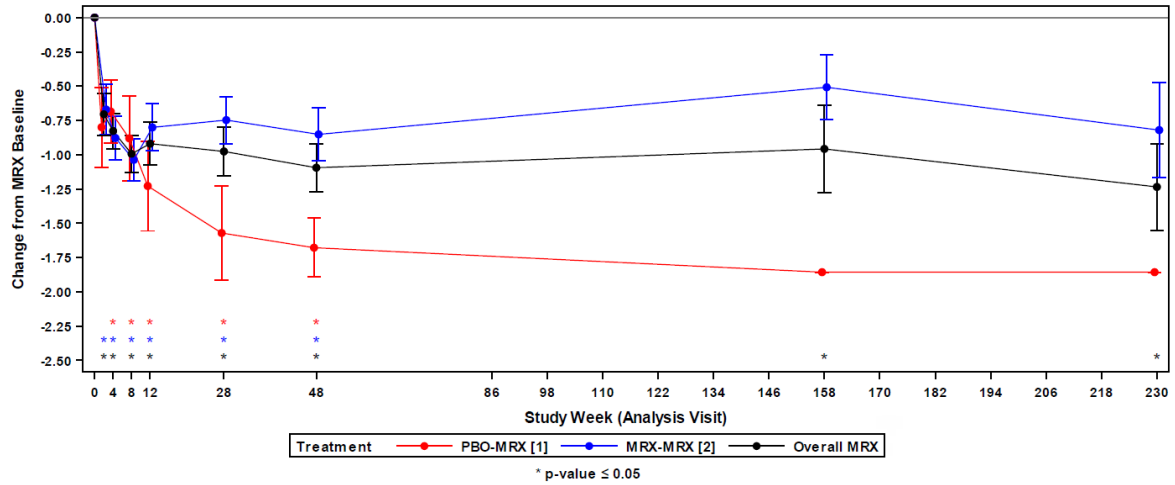
図 2.7.3.2-A-22　血清胆汁酸（μmol/L）の TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移 – 303 試験（Safety Set）

最終解析時、Week 252 以降も Week 324 までのほとんどの時点で、TAK-625 ベースラインからの sBA の変化量の平均値に統計学的に有意な改善が認められた（p≤0.05）。ただし、これらの期間での検定結果の解釈には、治験実施計画書改訂時の試験実施上の理由による投与中断があったこと、また、症例数が徐々に少数になったことを考慮する必要がある。

（2）そう痒－ItchRO（Obs）

ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの TAK-625 ベースラインから Week 48 までの変化量は、本試験の副次評価項目であった。

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（SE）の推移を図 2.7.3.2-A-23 に示した。Safety Set において、被験者全体で、Week 48 時点での ItchRO（Obs）スコアの平均値（SD）は、TAK-625 ベースラインから統計学的に有意に減少（改善）し〔-1.095（0.7173）、p<0.0001〕、MRX-MRX 群〔-0.852（0.6672）、p=0.0010〕及び PBO-MRX 群〔-1.679（0.4805）、p=0.0014〕でも統計学的に有意な改善がみられた。被験者全体で、ItchRO（Obs）スコアの減少は Week 48 まで、並びに長期追跡調査期間での各時点（Week 158 及び Week 230）において統計学的に有意であった（p≤0.05）。



ItchRO(Obs)=itch reported outcome observer instrument; SE=standard error of the mean.
Note: ItchRO scores have a range from 0 to 4, with the higher score indicating increasing itch severity. Note: TAK-625 Baseline is defined as the average of daily scores in the week consisting of the 7 days immediately before the TAK-625 baseline visit before the first dose of TAK-625 (either in Study LUM001-302 or Study LUM001-303). Only analysis visits with an overall N ≥ 5 are summarized.
[1] Participants who were assigned placebo in Study LUM001-302.
[2] Participants who were assigned any level of TAK-625 dose in Study LUM001-302. Results at each post-baseline analysis visit include up to 13 more weeks of treatment than participants who were assigned placebo in LUM001-302.
* Student's t-test used to test if mean change is statistically significant (null hypothesis is that the mean change from baseline is equal to zero).
303 試験 総括報告書 Interim Report（5.3.5.2-2）Figure 5-3 から引用

図 2.7.3.2-A-23　ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移 – 303 試験（Safety Set）

最終解析時、Week 278 までのほとんどの時点で、TAK-625 ベースラインからの ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの変化量の平均値に統計学的に有意な改善が認められた（p≤0.05）。

（3）肝酵素及びビリルビン

肝臓関連パラメータの TAK-625 ベースラインから Week 48 までの変化量は、本試験の副次評価項目であった。

Safety Set において、ALP では、被験者全体で TAK-625 ベースラインから Week 48 までの変化量の平均値（SD）は 7.4（210.32）U/L であり、増加を示した。

ALT では、被験者全体で TAK-625 ベースラインから Week 48 までの変化量の平均値（SD）は 51.6（89.77）U/L であり、増加を示した（p=0.0307）。Week 24（p=0.0286）及び Week 36（p=0.0280）においても、ALT の変化量の平均値は統計学的に有意であった。

総ビリルビンでは、被験者全体で TAK-625 ベースラインから Week 48 までの変化量の平均値（SD）は 0.16（2.348）mg/dL であった。総ビリルビンの TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値は、Week 8 のみで統計学的に有意であった〔-0.74（1.320）mg/dL、p=0.0296〕。直接ビリルビンでは、被験者全体で TAK-625 ベースラインから Week 48 までの変化量の平均値（SD）は、-0.15（0.982）mg/dL であった。直接ビリルビンの TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値は、Week 8 のみで統計学的に有意であった〔-0.36（0.655）mg/dL、p=0.0343〕。

（4）成長評価

Safety Set において、被験者全体で身長 z-score が統計学的に有意に増加し、成長の改善が認められた。試験期間中、被験者全体で、すべての来院時に、TAK-625 ベースラインからの身長 z-score の増加（改善）が認められた〔範囲：0.008（Week 2）～0.568（Week 252）〕。Week 36、48 及び 60 では、TAK-625 ベースラインからの身長 z-score の平均値の増加は統計学的に有意であった（p≤0.05）。

試験期間中、被験者全体で、Week 4 を除くすべての来院時に、TAK-625 ベースラインからの体重 z-score の増加（改善）が認められた〔範囲：0.007（Week 36）～0.698（Week 252）〕。Week 4 でのみ、体重 z-score の平均値（SD）は TAK-625 ベースラインから減少〔-0.002（0.3066）〕したが、統計学的に有意な減少ではなかった。

（5）PedsQL（小児 QoL 評価尺度）

Safety Set において、被験者全体で、TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値の統計学的に有意な改善が、以下のとおり認められた（p≤0.05）。

- PedsQL Total スコア（Parent）：Week 24（p=0.0217）、Week 48（p=0.0018）、Week 72（p=0.0386）
- PedsQL Multidimensional Fatigue Scale スコア（Parent）及び PedsQL Psychosocial Health Summary スコア（Parent）：Week 48〔TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値（SD）：それぞれ 13.00（17.327）、p=0.0148 及び 11.61（14.472）、p=0.0059〕
- PedsQL Family Impact Total Scale スコア：Week 24〔TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値（SD）：9.34（12.349）、p=0.0085〕、Week 48〔11.19（12.020）、p=0.0014〕、Week 72〔12.66（13.894）、p=0.0047〕

2.7.3.2.7 海外第 2 相長期投与試験（LUM001-305 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（参考）

2.7.3.2.7.1 被験者の内訳及び主な特性

（1）被験者の内訳

本試験にはスクリーニングを受けた 34 例が登録された。中間解析時点（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）で本試験に参加していた被験者は 21 例（61.8%）であった。そのうち、301 試験でプラセボ群であった被験者（PBO-MRX 群）が 6 例、いずれかの用量の TAK-625 群であった被験者（MRX-MRX 群）が 15 例であった。中間解析時で中止していた被験者は全体で 13 例（38.2%）であった。全試験完了時までにさらに 1 例が試験を中止した。なお、301 試験で 3 つの TAK-625 群（70、140 及び 280 µg/kg/day）に 8 例ずつ、プラセボ群に 12 例を割り付けるデザインであったため、本試験の MRX-MRX 群の被験者数（23 例）が PBO-MRX 群（11 例）のほぼ 2 倍となった。

Safety Set は、本試験中に治験薬を 1 回以上投与された 34 例全例とし、有効性解析はすべて Safety Set を対象に実施した。

（2）人口統計学的及びその他の特性

ベースライン時の人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.3.2-A-29 に示した。全体として、女性（41.2%）より男性（58.8%）が多かった。ベースライン（TAK-625 ベースライン）時の平均年齢（SD）は 7.0（4.55）歳であった（範囲 1～17 歳）。

被験者全体で、最初の ALGS の診断から TAK-625 初回投与までの期間の中央値は 71.9 ヵ月であった。ほとんどの被験者は ALGS の家族歴はなく（82.4%）、肝内胆管の減少を有していた（73.5%）。JAGGED1 変異及び NOTCH2 変異は、それぞれ 94.1%及び 5.9%であった。ALGS のその他の臨床的特徴のうち、慢性胆汁うっ滞が最も多く（100%）、次いで、特徴的な顔面特徴（94.1%）、心疾患（88.2%）、骨格異常（44.1%）、眼異常（41.2%）であった。

表 2.7.3.2-A-29　人口統計学的及びその他の特性 – 305 試験（Safety Set）

Status or Variable/Statistic	PBO-MRX[a] (N=11)	MRX-MRX[b] (N=23)	Overall MRX (N=34)
Age (years)[c]			
Mean	5.8	7.6	7.0
SD (SE)	4.21 (1.27)	4.68 (0.98)	4.55 (0.78)
Median	6.0	7.0	6.0
Min, Max	2, 15	1, 17	1, 17
Age category[c]			
<2 years	0	1 (4.3%)	1 (2.9%)
2 to 4 years	5 (45.5%)	6 (26.1%)	11 (32.4%)
5 to 8 years	4 (36.4%)	8 (34.8%)	12 (35.3%)
9 to 12 years	1 (9.1%)	5 (21.7%)	6 (17.6%)
13 to 18 years	1 (9.1%)	3 (13.0%)	4 (11.8%)
Gender			
Male	5 (45.5%)	15 (65.2%)	20 (58.8%)
Female	6 (54.5%)	8 (34.8%)	14 (41.2%)
Country			
Canada	0	4 (17.4%)	4 (11.8%)
United States	11 (100.0%)	19 (82.6%)	30 (88.2%)
Height z-score[c]			
Mean	-1.362	-1.773	-1.640
SD (SE)	0.6618 (0.1995)	1.4012 (0.2922)	1.2165 (0.2086)
Median	-1.320	-1.940	-1.557
Min, Max	-2.24, 0.10	-4.43, 1.58	-4.43, 1.58
Weight z-score[c]			
Mean	-1.258	-1.360	-1.327
SD (SE)	0.8296 (0.2501)	1.1884 (0.2478)	1.0735 (0.1841)
Median	-1.339	-1.359	-1.349
Min, Max	-2.27, 0.11	-3.23, 0.81	-3.23, 0.81
BMI z-score[c]			
Mean	-0.329	-0.171	-0.222
SD (SE)	0.8084 (0.2437)	0.8406 (0.1753)	0.8214 (0.1409)
Median	-0.373	0.045	-0.005
Min, Max	-2.13, 0.75	-1.87, 1.03	-2.13, 1.03

表 2.7.3.2-A-29　人口統計学的及びその他の特性 - 305 試験（Safety Set）（続き）

Status or Variable/Statistic	PBO-MRX[a] (N=11)	MRX-MRX[b] (N=23)	Overall MRX (N=34)
Time since original diagnosis of ALGS (months)[d]			
Mean	70.3	84.2	79.7
SD (SE)	54.65 (16.48)	57.54 (12.00)	56.17 (9.63)
Median	64.3	77.4	71.9
Min, Max	6, 190	2, 202	2, 202
Family history of ALGS			
Yes	0	5 (21.7%)	5 (14.7%)
No	10 (90.9%)	18 (78.3%)	28 (82.4%)
Unknown	1 (9.1%)	0	1 (2.9%)
Presence of bile duct paucity			
Yes	10 (90.9%)	15 (65.2%)	25 (73.5%)
No	0	6 (26.1%)	6 (17.6%)
Unknown	1 (9.1%)	2 (8.7%)	3 (8.8%)
Mutation present			
JAGGED1	10 (90.9%)	22 (95.7%)	32 (94.1%)
NOTCH2	1 (9.1%)	1 (4.3%)	2 (5.9%)
Additional clinical criteria/features of ALGS[e]			
Chronic cholestasis	11 (100.0%)	23 (100.0%)	34 (100.0%)
Cardiac disease	9 (81.8%)	21 (91.3%)	30 (88.2%)
Renal abnormalities	3 (27.3%)	7 (30.4%)	10 (29.4%)
Vascular abnormalities	2 (18.2%)	2 (8.7%)	4 (11.8%)
Skeletal abnormalities	6 (54.5%)	9 (39.1%)	15 (44.1%)
Ocular abnormalities	4 (36.4%)	10 (43.5%)	14 (41.2%)
Characteristic facial features	10 (90.9%)	22 (95.7%)	32 (94.1%)
Used anything to treat itch in the past			
Yes	11 (100.0%)	23 (100.0%)	34 (100.0%)
No	0	0	0

ALGS=Alagille syndrome; BMI=body mass index; Max=maximum; Min=minimum; MRX=TAK-625; n=number in a given category; N=number of participants; PBO=placebo; SD=standard deviation; SE=standard error of the mean.

Note: Percentages are 100*n/N. Disease history and baseline disease characteristics for this study were collected in the predicate study (LUM001-301).

a Participants who were assigned PBO in Study LUM001-301.

b Participants who were assigned any level of dose in Study LUM001-301.

c At the time of the baseline visit (TAK-625 baseline).

d Time since original diagnosis of ALGS and first TAK-625 dose.

e Participants reporting more than 1 clinical criteria/feature for ALGS were counted in each category reported.

305 試験 総括報告書 Interim Report（5.3.5.2-1）Table 4-2、Table 4-3 から引用

2.7.3.2.7.2 主要評価項目及び主な有効性評価項目の結果の概要

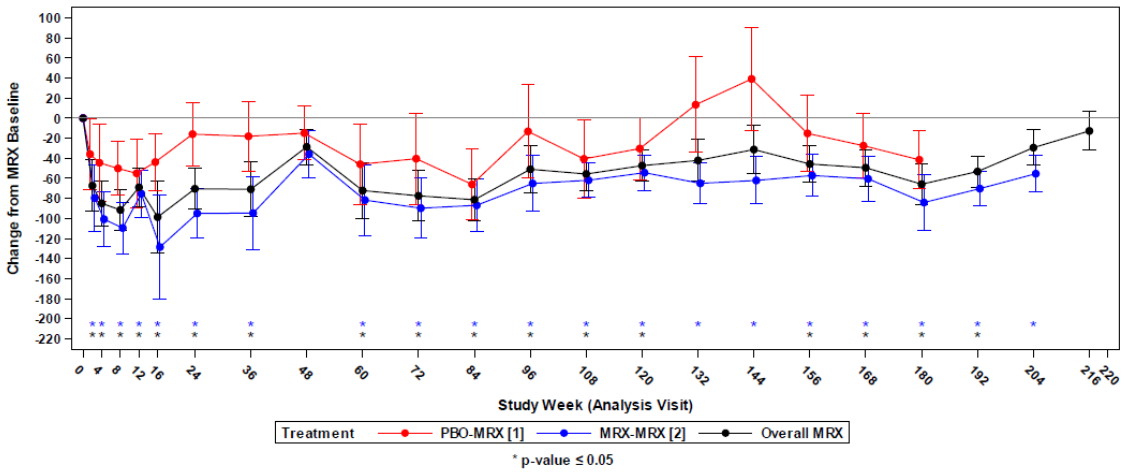
（1）空腹時 sBA

sBA の TAK-625 ベースラインから Week 48 までの変化量は本試験の主要評価項目であり、TAK-625 ベースラインから Week 216/EOT 及び Week 220/EOS までの sBA の変化量は副次評価項目であった。TAK-625 ベースラインは、301 試験で TAK-625 群であった被験者（MRX-MRX 群）では 301 試験の TAK-625 初回投与日、301 試験でプラセボ群であった被験者（PBO-MRX 群）では本試験の TAK-625 初回投与日と定義した。そのため、MRX-MRX 群の治験薬投与後のデータには、301 試験での最長 13 週間のデータも含まれる。

sBA の TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移を図 2.7.3.2-A-24 に示した。Safety Set において、被験者全体で、有効性の主要評価項目である TAK-625 ベースライ

ンから Week 48 までの sBA の変化量の平均値（SD）は-28.59（89.456）μmol/L であり、sBA の低下（改善）が認められた〔PBO-MRX 群では-14.86（80.091）μmol/L、MRX-MRX 群では -35.85（95.575）μmol/L〕。ただし、Week 48 において、MRX-MRX 群では 61 週間の TAK-625 投与であった（301 試験で 13 週間投与されていたため）ことに対し、PBO-MRX 群では 48 週間の投与であったことは考慮すべきである。

sBA の TAK-625 ベースラインから Week 216 までの変化量の平均値（SD）は、被験者全体で-12.71（51.276）μmol/L であり、sBA の低下が認められた。ただし、Week 48 時点の被験者数は、PBO-MRX 群 9 例、MRX-MRX 群 17 例及び被験者全体で 26 例であったことに対し、Week 216 時点では、それぞれ 3 例、4 例及び 7 例であった。試験期間中、被験者全体で sBA の平均値は TAK-625 ベースラインから約 60 μmol/L 低下し、長期にわたって改善した。TAK-625 ベースラインからの sBA の変化量の平均値はほとんどの時点で統計学的に有意であり（Week 2～36、Week 60～120 及び Week 156～192 で $p \leq 0.05$）、-98.65 μmol/L（Week 16）～-12.71 μmol/L（Week 216）の範囲であった。



MRX=TAK-625; PBO=placebo; SE=standard error of the mean.
Note: TAK-625 baseline was defined as the last observation obtained before the first dose of TAK-625 (in Study LUM001-301). For PBO-MRX, n<5 for all visits starting at Week 192 and were not summarized from that point onward. For MRX-MRX, n<5 for all visits starting at Week 216 and were not summarized from that point onward.
[1] Participants who were assigned PBO in Study LUM001-301.
[2] Participants who were assigned any level of dose in Study LUM001-301. Results at each post-baseline analysis visit included up to 13 more weeks of treatment than participants who were assigned PBO in Study LUM001-301.
* Student's t-test was used to test if mean change was statistically significant (null hypothesis is that the mean change from TAK-625 baseline is equal to zero).
305 試験　総括報告書 Interim Report（5.3.5.2-1）Figure 5-1 から引用

図 2.7.3.2-A-24　血清胆汁酸（μmol/L）の TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移 – 305 試験（Safety Set）

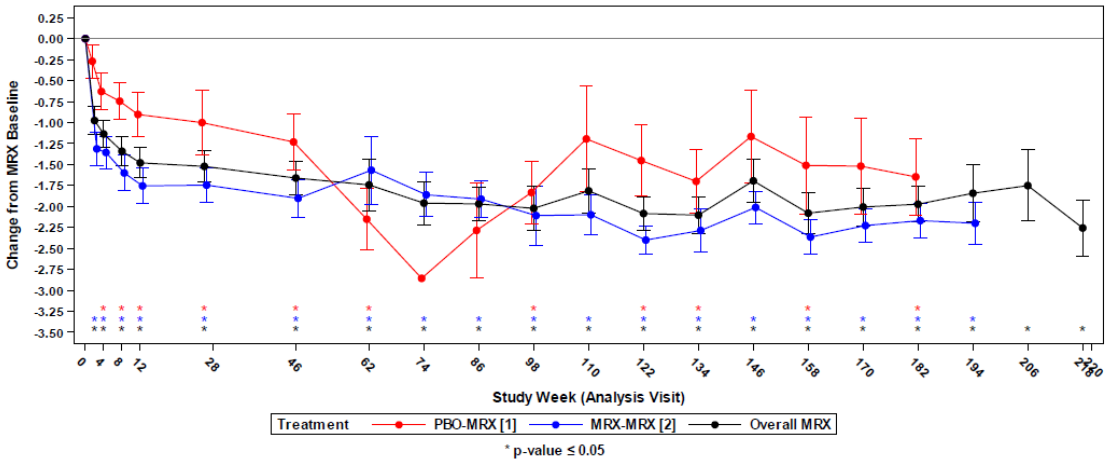
最終解析時点で、被験者全体では、TAK-625 ベースラインから Week 216 までの sBA の変化量の平均値（SD）は、-45.15（89.934）μmol/L であり、sBA の低下が認められた。試験期間中、被験者全体での TAK-625 ベースラインからの sBA の平均値の改善は、ほとんどの時点で統計学的に有意であり（$p \leq 0.05$）、変化量の平均値は-98.65 μmol/L（Week 16）～-28.59 μmol/L（Week 48）の範囲であった。

（2）そう痒－ItchRO（Obs）

ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの TAK-625 ベースラインから Week 216/EOT まで及び Week 220/EOS までの変化量は、本試験の副次評価項目であった。

ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移を図 2.7.3.2-A-25 に示した。Safety Set において、被験者全体で、すべての週で ItchRO（Obs）スコアの統計学的に有意な減少が認められた〔TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値（SD）：Week 46 で-1.662（0.9733）、p< 0.0001；Week 218 で-2.257（0.7519）、p=0.0026〕。この減少は臨床的意義のある減少（1.0 ポイント以上）であった。TAK-625 ベースラインからの変化量の推移は、MRX-MRX 群と MRX-PBO 群で同様であった。

試験期間中、被験者全体で、ItchRO（Obs）スコアの平均値は約 1.8 減少し、長期にわたって改善した。被験者全体での ItchRO（Obs）スコアの TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値は、-0.976（Week 2）～-2.257（Week 218）の範囲であった。ItchRO（Obs）スコアの TAK-625 ベースラインからの減少（改善）は、すべての時点で統計学的に有意であった（p≤0.05）。



ItchRO(Obs)=Itch Reported Outcome (Observer); MRX=TAK-625; PBO=placebo; SE=standard error of the mean.
Note: TAK-625 baseline was defined as the average of daily scores in the week consisting of the 7 days immediately before the TAK-625 baseline visit before the first dose of TAK-625 (either in Study LUM001-301 or Study LUM001-305). For PBO-MRX, n<5 for all visits starting at Week 194 and were not summarized from that point onward. For MRX-MRX, n<5 for all visits starting at Week 206 and were not summarized from that point onward.
[1] Participants who were assigned PBO in Study LUM001-301.
[2] Participants who were assigned any level of dose in Study LUM001-301. Results at each post-baseline analysis visit included up to 13 more weeks of treatment than participants who were assigned PBO in Study LUM001-301.
* Student's t-test was used to test if mean change was statistically significant (null hypothesis is that the mean change from baseline is equal to zero).
305 試験 総括報告書 Interim Report（5.3.5.2-1）Figure 5-3 から引用

図 2.7.3.2-A-25　ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移 – 305 試験（Safety Set）

最終解析時点で、被験者全体では、試験期間中の ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアは TAK-625 ベースラインから減少し、変化量の平均値は、-0.976（Week 2）～-2.353（Week 218）

の範囲であった。ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの TAK-625 ベースラインからの減少は、すべての時点で統計学的に有意であった（p≤0.005）。

（3）肝酵素及びビリルビン

肝臓関連パラメータの TAK-625 ベースラインから Week 216/EOT まで及び Week 220/EOS までの変化量は、本試験の副次評価項目であった。

Safety Set において、被験者全体で、ALP の TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 216 で-141.6（216.25）U/L であり、ALP は減少した。ALP の変化量の平均値は、61.1 U/L（Week 16）～-145.8 U/L（Week 204）の範囲であり、Week 132、144 及び 156 では、ALP の減少は統計学的に有意（p≤0.05）であった。

ALT の TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 216 で 56.0（119.32）U/L であり、ALT は増加した。ALT の変化量の平均値は、19.7 U/L（Week 4）～75.7 U/L（Week 108）の範囲であり、Week 2～168 では、ALT の TAK-625 ベースラインからの増加は統計学的に有意（p≤0.05）であった。

総ビリルビンの TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 216 で-1.29（1.882）mg/dL であり、総ビリルビンは減少した。総ビリルビンの変化量の平均値は、0.20 mg/dL（Week 36）～-1.37 mg/dL（Week 204）の範囲であり、Week 168、192 及び 204 では、総ビリルビンの減少は統計学的に有意（p≤0.05）であった。直接ビリルビンの TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 216 で-0.943（1.2488）mg/dL であり、直接ビリルビンは減少した。直接ビリルビンの変化量の平均値は、-0.078 mg/dL（Week 48）～-1.078 mg/dL（Week 204）の範囲であり、Week 2、8、12、96、108、168、192 及び 204 では、直接ビリルビンの減少は統計学的に有意（p≤0.05）であった。

（4）成長評価

Safety Set において、体重 z-score の TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値は-0.179（Week 216）～0.320（Week 60）の範囲であった。Week 24 及び Week 48～168 で約 0.2～0.3 であり、Week 84 及び 108 では、体重 z-score の増加は統計学的に有意な改善（p≤0.05）であった。

身長 z-score の TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値は-0.001（Week 16）～0.344（Week 84）の範囲であった。Week 24 及び Week 48～168 では、身長 z-score の増加は統計学的に有意な改善（p≤0.05）であった。

（5）PedsQL（小児 QoL 評価尺度）

Safety Set において、PedsQL の平均値は、以下のとおり、TAK-625 ベースラインから統計学的に有意な増加（改善）（p≤0.05）を示した。

・PedsQL Total スコア（Parent）では、Week 84 を除く、Week 144 までのすべての評価時点。TAK-625 ベースラインから Week 156 までの変化量の平均値は、7.20（Week 24）～16.06（Week 60）の範囲であった。

・PedsQL Multidimensional Fatigue Scale スコア（Parent）では、Week 156 までのすべての評価時点。TAK-625 ベースラインから Week 156 までの変化量の平均値は、12.44（Week 24）～24.44（Week 60）の範囲であった。
・PedsQL Psychosocial Health Summary スコア（Parent）では、Week 48、72、96、108、144 及び 156。TAK-625 ベースラインから Week 156 までの変化量の平均値は、7.18（Week 24）～15.27（Week 108）の範囲であった。
・PedsQL Family Impact Total Scale スコアでは、Week 156 までのすべての評価時点。範囲は、11.09（Week 24）～21.64（Week 144）であった。

2.7.3.2.8 海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-3（参考）

2.7.3.2.8.1 被験者の内訳及び主な特性

（1）被験者の内訳

先行試験の長期非盲検期を完了した後の被験者 40 例が本試験に登録された。303 試験から 6 例、304 試験から 14 例、305 試験から 20 例であった。中間解析時点（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で本試験を中止していたのは 3 例であった（有害事象 2 例、肝移植 1 例）。本試験を完了した 1 例が、市販品の投与に移行した。

40 例全例を Safety Set とした。

（2）人口統計学的及びその他の特性

人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.3.2-A-30 に示した。ベースライン時の平均年齢（SD）は 12.0（4.28）歳であった（範囲 6～21 歳）。男性が 21 例（52.5%）、女性が 19 例（47.5%）であった。

被験者のほとんどはビタミン剤（97.5%）及びウルソデオキシコール酸（85.0%）の投与歴があった。リファンピシンの投与歴のある被験者も多かった（45.0%）。

表 2.7.3.2-A-30　人口統計学的及びその他の特性 – 800 試験（Safety Set）

	Results by TAK-625 Total Daily Dose (µg/kg/day)					
Participant Status or Category	150 (N=6)	300 (N=17)	450 (N=1)	600 (N=4)	900 (N=12)	Overall (N=40)
Age, in years [a]						
n	6	17	1	4	12	40
Mean	12.2	12.5	9.0	14.5	10.6	12.0
SD (SE)	4.31 (1.76)	4.58 (1.11)	NE	6.45 (3.23)	3.00 (0.87)	4.28 (0.68)
Median	10.5	12.0	9.0	14.5	10.0	10.0
Minimum, maximum	8, 20	6, 21	9, 9	8, 21	6, 18	6, 21
Age Category, no. (%) [b]						
5 to 8 years	1 (16.7)	5 (29.4)	0	1 (25.0)	1 (8.3)	8 (20.0)
9 to 12 years	3 (50.0)	4 (23.5)	1 (100)	1 (25.0)	9 (75.0)	18 (45.0)
13 to 18 years	1 (16.7)	6 (35.3)	0	0	2 (16.7)	9 (22.5)
>18 years	1 (16.7)	2 (11.8)	0	2 (50.0)	0	5 (12.5)

表 2.7.3.2-A-30 人口統計学的及びその他の特性 - 800 試験（Safety Set）（続き）

Participant Status or Category	Results by TAK-625 Total Daily Dose (μg/kg/day) 150 (N=6)	300 (N=17)	450 (N=1)	600 (N=4)	900 (N=12)	Overall (N=40)
Sex, no. (%)						
Male	5 (83.3)	7 (41.2)	1 (100)	1 (25.0)	7 (58.3)	21 (52.5)
Female	1 (16.7)	10 (58.8)	0	3 (75.0)	5 (41.7)	19 (47.5)
Country, no. (%)						
Australia	0	0	1 (100)	0	3 (25.0)	4 (10.0)
Belgium	0	0	0	0	2 (16.7)	2 (5.0)
Canada	1 (16.7)	1 (5.9)	0	0	0	2 (5.0)
France	0	0	0	0	4 (33.3)	4 (10.0)
Poland	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (2.5)
Spain	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (2.5)
United Kingdom	1 (16.7)	1 (5.9)	0	4 (100)	2 (16.7)	8 (20.0)
United States	3 (50.0)	15 (88.2)	0	0	0	18 (45.0)
Height z-score [c]						
n	5	16	1	3	12	37
Mean	-0.785	-1.334	-0.334	-1.979	-1.527	-1.348
SD (SE)	1.0085 (0.4510)	1.1402 (0.2850)	NE	1.9389 (1.1194)	1.1893 (0.3433)	1.1884 (0.1954)
Median	-0.951	-1.406	-0.334	-2.504	-1.509	-1.464
Minimum, maximum	-1.86, 0.26	-3.09, 1.02	-0.33, -0.33	-3.60, 0.17	-3.98, 0.88	-3.98, 1.02
Weight z-score [c]						
n	5	16	1	3	12	37
Mean	-0.701	-1.253	0.598	-1.393	-1.704	-1.286
SD (SE)	0.6589 (0.2947)	0.7911 (0.1978)	NE	0.9452 (0.5457)	1.2471 (0.3600)	1.0197 (0.1676)
Median	-0.670	-1.060	0.598	-1.795	-1.808	-1.210
Minimum, maximum	-1.71, 0.03	-2.66, -0.01	0.60, 0.60	-2.07, -0.31	-4.32, 0.75	-4.32, 0.75
BMI z-score [c]						
n	5	16	1	3	12	37
Mean	-0.368	-0.651	0.984	-0.180	-1.126	-0.685
SD (SE)	0.5856 (0.2619)	0.9249 (0.2312)	NE	0.6141 (0.3545)	0.9512 (0.2746)	0.9328 (0.1533)
Median	-0.380	-0.799	0.984	-0.413	-1.494	-0.805
Minimum, maximum	-0.92, 0.55	-2.32, 0.82	0.98, 0.98	-0.64, 0.52	-2.12, 1.31	-2.32, 1.31
Previous TAK-625 exposure, in years						
n	6	17	1	4	12	40
Mean	3.729	4.298	4.564	5.558	4.691	4.463
SD (SE)	0.9783 (0.3994)	0.2848 (0.0691)	NE	0.2411 (0.1205)	0.1565 (0.0452)	0.6334 (0.1001)
Median	3.967	4.274	4.564	5.663	4.660	4.439
Minimum, maximum	1.93, 4.75	3.91, 5.21	4.56, 4.56	5.20, 5.71	4.46, 4.94	1.93, 5.71

BMI=body mass index, SD=standard deviation; SE=standard error of the mean; NE=not estimable.

Note: First dose in Study MRX-800 is used to determine the column header.

a Age at time of the baseline visit.

b There were no participants <5 years of age at baseline of Study MRX-800.

c Height, weight, and BMI z-scores are based on a participant's sex and age at visit. The World Health Organization (WHO) growth charts were used to derive z-scores for participants less than 24 months of age, and the Center for Disease Control (CDC) growth charts were used to derive z-scores for participants ≥24 months of age.

800 試験 総括報告書 INTERIM REPORT（ALGS）（5.3.5.2-3）Table 10-2 から引用

2.7.3.2.8.2 主要評価項目及び主な有効性評価項目の結果の概要

中間解析時（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に有効性解析は実施しなかった。有効性の評価は、最終解析時に実施する。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

3001 試験、304 試験及び 801 試験の主な人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.3.3-A-1 に示した。

3001 試験及び 304 試験において、人口統計学的及びその他の特性を比較すると、sBA は 304 試験に比べ 3001 試験で低値であった（平均値：それぞれ 87.729 µmol/L 及び 283.43 µmol/L）が、その他の項目では大きな違いはなかった。

なお、801 試験は 1 歳未満（12 ヵ月齢未満）の患者を対象とした試験であったことから、3001 試験及び 304 試験とは被験者の年齢は異なっていた。

表 2.7.3.3-A-1　主な人口統計学的及びその他の特性の比較 – 3001 試験（ITT Set）、304 試験（Safety Set）、801 試験（Safety Set）

Parameter	TAK-625-3001	LUM001-304	MRX-801
Category	N=7	N=31	N=8
Age	(years)	(years)	(months)
Mean	6.143	5.4	6.5
SD	3.8675	4.25	2.51
Median	8.000	5.0	7.0
Min, Max	0.33, 10.00	1, 15	2, 10
Age category, n (%)			
<2 years	2 (28.6)	6 (19.4)	8 (100.0)
2 to 4 years	0	9 (29.0)	-
5 to 8 years	2 (28.6)	9 (29.0)	-
9 to 12 years	3 (42.9)	4 (12.9)	-
13 to 18 years	0	3 (9.7)	-
Gender, n (%)			
Male	5 (71.4)	19 (61.3)	7 (87.5)
Female	2 (28.6)	12 (38.7)	1 (12.5)
Weight z-score			
Mean	-1.676	-1.700	-2.53
SD	1.4536	1.1840	1.551
Median	-1.958	-1.629	-2.27
Min, Max	-3.41, 0.53	-4.67, 0.11	-5.3, -0.0
Time Since Original Diagnosis of ALGS (months)			
Mean	76.51	66.2	-
SD	53.493	50.38	-
Median	99.74	58.0	-
Min, Max	3.0, 125.5	5, 179	-
Family History of ALGS, n (%)			
Yes	2 (28.6)	8 (25.8)	-
No	4 (57.1)	22 (71.0)	-
Unknown	1 (14.3)	1 (3.2)	-
Presence of Bile Duct Paucity, n (%)			
Yes	1 (14.3)	18 (58.1)	-
No	6 (85.7)	4 (12.9)	-
Unknown	0	9 (29.0)	-
Mutation Present, n (%)			
JAGGED1	4 (57.1)	31 (100.0)	-
NOTCH2	1 (14.3)	0	-

表 2.7.3.3-A-1　主な人口統計学的及びその他の特性の比較 - 3001 試験（ITT Set）、304 試験（Safety Set）、801 試験（Safety Set）（続き）

Parameter category	TAK-625-3001 N=7	LUM001-304 N=31	MRX-801 N=8
Used Anything to Treat Itch in the Past, n (%)			
Yes	7 (100)	29 (93.5)	-
Clinician Scratch Scale Score			
Mean	3.1	3.3	2.06
SD	0.38	0.90	1.321
Median, n (%)	3.0	4.0	2.25
Serum Bile Acid (µmol/L)			
Mean	87.729	283.43	347.58
SD	124.6817	210.569	275.099
Median	43.600	275.64	259.91

ALGS=Alagille syndrome; ITT=intention-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation.
3001 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 15.1.4.1、Table 15.2.5.12 ; 304 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Table 4-2、Table 4-3、Table 4-4、Table 4-5、Table 14.1.2.1、Table 14.1.3.1 ; 801 試験 Abbreviated Interim（ALGS）総括報告書（5.3.5.2-4）Table 3、Table 4、Table 5 から引用

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 国内 3001 試験と海外 304 試験及び 801 試験の結果の比較

3001 試験及び 304 試験の各 ITT Set における主な有効性成績を表 2.7.3.3-A-2 に示した。

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。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。2.5.1.5.1 に示した「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。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 は維持された（表 2.7.3.3-A-3）。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（朝と晩の重症度スコアの 1 日最大値に基づく）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。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（朝と晩の重症度スコアの 1 日最大値に基づく）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。以上より、ベースラインから Week18 及び Week22 にかけて、3001 試験と 304 試験の TAK-625 群では臨床的に意味のあるそう痒の改善が示され、国内外での差はみられなかった。

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、点推定値及び 95% CI の重なりはみられなかったが、3001 試験での sBA のベースライン値は低く、304 試験と大きく異なっており（表 2.7.3.3-A-1 参照）、両試験間の有効性の類似性の判断には更なる検討が必要と考えられた。そこで、3001 試験の被験者ごとの成績等も踏まえて、以下の（1）～（3）項で検討した。

なお、ItchRO（Obs）の評価については、夜間のそう痒は睡眠障害及びそれに起因する成長障害につながると考えられることから、夜間のそう痒の重症度を評価する朝の ItchRO（Obs）重症度スコアは、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）よりも重要な評価項目と考えられるため、以下の考察の項においては、主に朝の ItchRO（Obs）週平均重症度スコアの結果を中心に記載した。

表 2.7.3.3-A-2　主な有効性成績 – 3001 試験及び 304 試験（ITT Set）

		3001 試験	304 試験	
3001 試験における主な有効性評価項目		TAK-625	TAK-625	プラセボ
主要評価項目	空腹時 sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量の平均値（μmol/L）	17.64 (N=7)	-18.74[a] (N=13)	95.21[a] (N=16)
	95% CI	[-31.64, 66.92]	[-91.20, 53.72]	[30.08, 160.34]
重要な副次評価項目	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（μmol/L）	8.30 (N=7)	-87.73 (N=31)	-
	95% CI	[-37.41, 54.01]	[-133.37, -42.09]	-
	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	-0.28 (N=7)	0.22[a] (N=13)	1.70[a] (N=16)
	95% CI	[-0.68, 0.12]	[-0.27, 0.70]	[1.28, 2.12]
	ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースラインから Week 18 までの変化量の平均値	-1.33 (N=7)	-1.70 (N=31)	-
	95% CI	[-2.11, -0.55]	[-2.05, -1.36]	-
	ItchRO（Obs）週平均重症度スコアの Week 18 から Week 22 までの変化量の平均値（朝と晩の重症度スコアの 1 日最大値に基づく）	-0.29 (N=7)	0.22[a] (N=13)	1.73[a] (N=16)
	95% CI	[-0.66, 0.09]	[-0.26, 0.69]	[1.31, 2.16]
	ItchRO（Obs）週平均重症度スコアのベースラインから Week 18 までの変化量の平均値（朝と晩の重症度スコアの 1 日最大値に基づく）	-1.53 (N=7)	-1.74 (N=31)	-
	95% CI	[-2.34, -0.72]	[-2.10, -1.37]	-

CI=confidence interval; ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; LS=least squares; sBA=serum bile acid.

a LS mean.

3001 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 15.2.1.1、Table 15.2.2.1、Table 15.2.2.3、Table 15.2.2.4、Table 15.2.2.5、Table 15.2.3.2 ; 304 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Table 14.2.1.1、Table 14.2.1.2、Table 14.2.10.1、Table 14.2.10.2、Table 14.2.17.1、Table 14.2.17.2 から引用

表 2.7.3.3-A-3　主な有効性成績 – 3001 試験及び 304 試験（MITT Set）

		3001 試験	304 試験	
3001 試験における有効性評価項目		TAK-625	TAK-625	プラセボ
主要評価項目	空腹時 sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量の平均値（μmol/L）	-10.70 (N=3)	-21.73[a] (N=5)	95.55[a] (N=10)
	95% CI	[-41.02, 19.62]	[-115.69, 72.23]	[29.12, 161.97]

CI=confidence interval; LS=least squares; MITT=modified intention-to-treat; sBA=serum bile acid.

a LS mean.

3001 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 15.2.1.2 ; 304 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Table 14.2.17.4 から引用

（1）被験者ごとの sBA 及び ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの変化量

3001 試験に登録された日本人 ALGS 患者 7 例の個々の sBA の推移及び変化量を表 2.7.3.3-A-4 及び図 2.7.3.3-A-1 に示した。被験者 [redacted] のベースライン時の sBA は他の被験者と比べて顕著に高く、Week 18 及び Week 22 を通してベースライン時から sBA の明らかな上昇が認められた。その他の被験者では顕著な sBA の上昇は認められておらず、3 例（ID：[redacted]、[redacted]、[redacted]）においては Week 18 でベースラインから sBA の低下が認められ、うち 2 例（ID：[redacted]、[redacted]）では Week 22 においても sBA の維持又は低

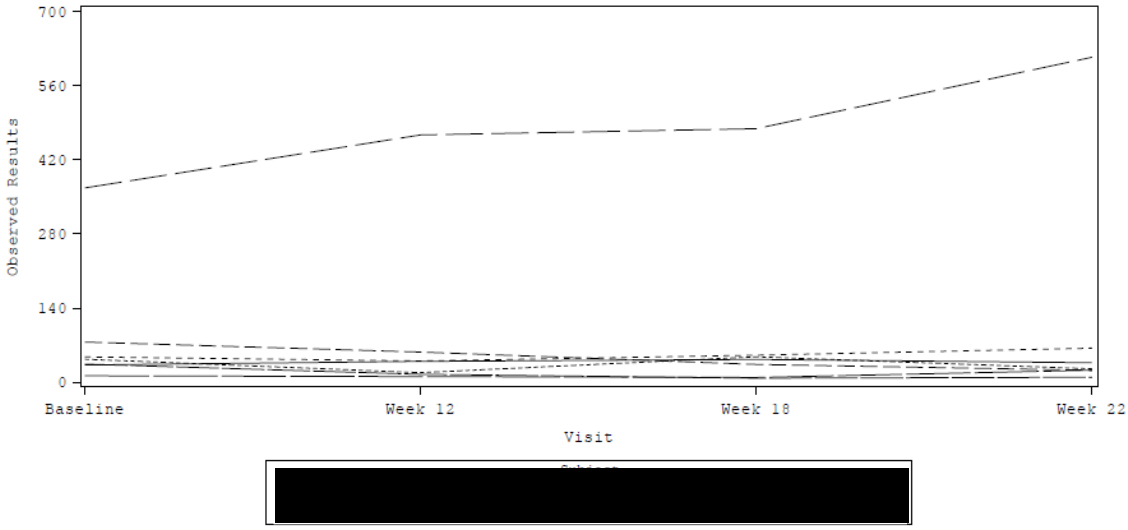
下が認められた。また、上記以外の 1 例（ID：[redacted]）においては、Week 18 では sBA の低下は認められていないものの、Week 22 では sBA の低下が認められた。

なお、sBA の明らかな上昇が認められた [redacted] 3001 試験に登録された被験者であり、1 歳未満の ALGS 患者における TAK-625 の有効性については(4)項にて考察する。

表 2.7.3.3-A-4　被験者ごとの血清胆汁酸（μmol/L）の推移及び変化量 – 3001 試験（ITT Set）

被験者識別コード	ベースライン	Week 18	Week 22	ベースラインから Week 18 までの変化量	Week 18 から Week 22 までの変化量
[redacted]	32.7	43.2	37.0	10.5	-6.2
[redacted]	48.0	51.2	64.4	3.2	13.2
[redacted]	43.6	48.2	25.5	4.6	-22.7
[redacted]	76.0	33.8	22.7	-42.2	-11.1
[redacted]	367.1	478.9	613.7	111.8	134.8
[redacted]	34.4	7.8	9.5	-26.6	1.7
[redacted]	12.3	9.1	22.9	-3.2	13.8

ITT=intention-to-treat.
3001 試験　総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Listing 16.2.6.1 から作成



ITT=Intention-to-Treat.
3001 試験　総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Figure 15.2.7.1 から引用

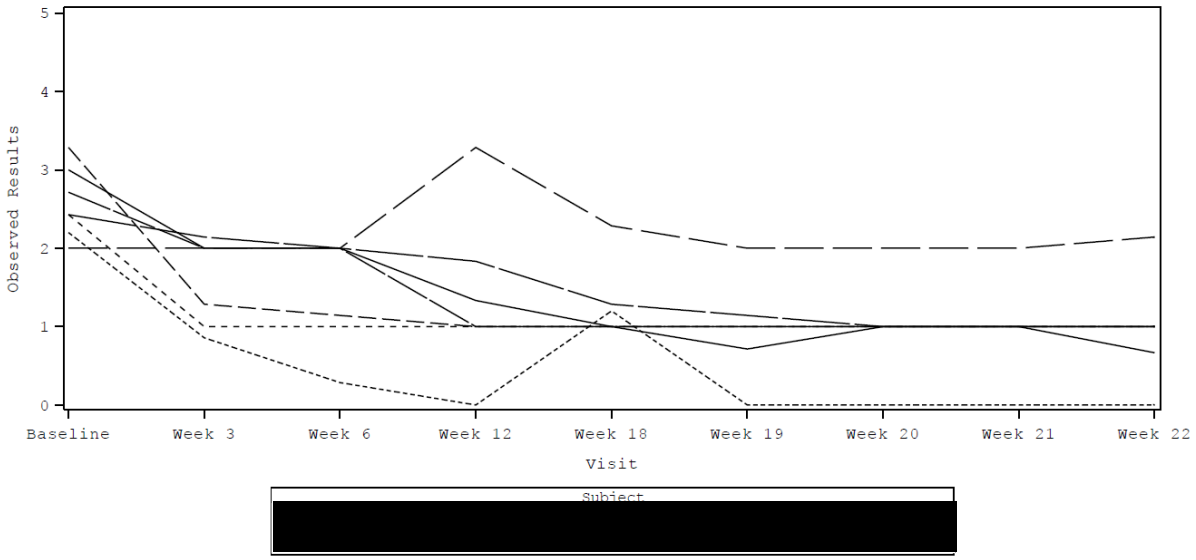
図 2.7.3.3-A-1　被験者ごとの血清胆汁酸（μmol/L）の推移図 – 3001 試験（ITT Set）

また、3001 試験に登録された日本人 ALGS 患者 7 例の個々の ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの推移及び変化量を表 2.7.3.3-A-5 及び図 2.7.3.3-A-2 に示した。ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアについて、sBA が明らかに上昇した 1 例（ID：[redacted]）においてはベースラインから変化は認められていないものの、その他の被験者においては Week 18 及び Week 22 を通してベースラインから 1.0 以上の改善が示された。また、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）についても同様に改善が示された（表 2.7.3.3-A-6 及び図 2.7.3.3-A-3）。

表 2.7.3.3-A-5　被験者ごとの ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの推移及び変化量 – 3001 試験（ITT Set）

被験者識別コード	ベースライン	Week 18	Week 22	ベースラインから Week 18 までの変化量	Week 18 から Week 22 までの変化量
[redacted]	3.00	1.00	0.67	-2.00	-0.33
[redacted]	2.43	1.00	1.00	-1.43	0
[redacted]	2.20	1.20	0.00	-1.00	-1.20
[redacted]	3.29	1.00	1.00	-2.29	0
[redacted]	2.00	2.29	2.14	0.29	-0.14
[redacted]	2.71	1.00	1.00	-1.71	0
[redacted]	2.43	1.29	1.00	-1.14	-0.29

ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat.
3001 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Listing 16.2.6.2.2 から作成



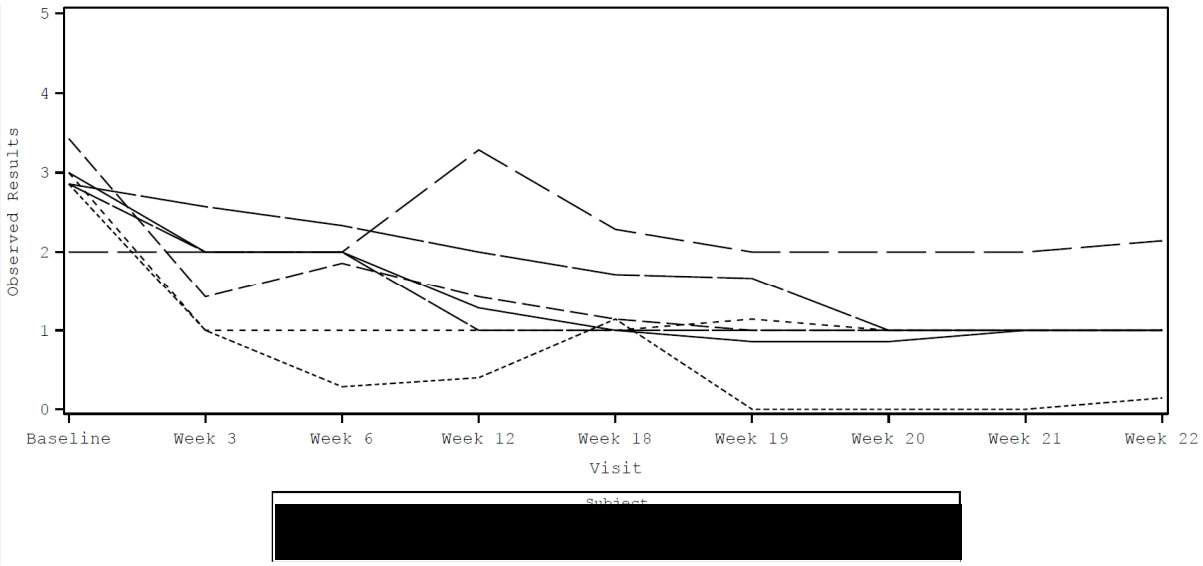
ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat.
3001 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Figure 15.2.9.1 から引用

図 2.7.3.3-A-2　被験者ごとの ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの推移図 – 3001 試験（ITT Set）

表 2.7.3.3-A-6　被験者ごとの ItchRO（Obs）週平均重症度スコアの推移及び変化量 – 3001 試験（ITT Set）

被験者識別コード	ベースライン	Week 18	Week 22	ベースラインから Week 18 までの変化量	Week 18 から Week 22 までの変化量
[redacted]	3.00	1.00	1.00	-2.00	0
[redacted]	3.00	1.00	1.00	-2.00	0
[redacted]	2.86	1.14	0.14	-1.71	-1.00
[redacted]	3.43	1.14	1.00	-2.29	-0.14
[redacted]	2.00	2.29	2.14	0.29	-0.14
[redacted]	2.86	1.00	1.00	-1.86	0
[redacted]	2.86	1.71	1.00	-1.14	-0.71

ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat.
3001 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Listing 16.2.6.2.2 から作成



ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat.
3001 試験　総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Figure 15.2.8.1 から引用

図 2.7.3.3-A-3　被験者ごとの ItchRO（Obs）週平均重症度スコアの推移図 – 3001 試験（ITT Set）

（2）1 歳以上の ALGS 患者における有効性

前項（（1）項）で示したとおり、3001 試験の [redacted] では、sBA の明らかな上昇が認められており、3001 試験及び 304 試験のベースラインからの sBA の変化量の比較について、当該被験者の結果が影響を及ぼした可能性が考えられる。そこで、304 試験では 1 歳以上の ALGS 患者を対象としていたことを踏まえ、本項では 3001 試験の [redacted] 1 歳以上の被験者集団における「空腹時 sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量」及び「空腹時 sBA のベースラインから Week 18 までの変化量」について、304 試験と比較した（表 2.7.3.3-A-7）。また、3001 試験の 1 歳以上の被験者集団における個々の sBA の推移を図 2.7.3.3-A-4 に示した。

3001 試験の 1 歳以上の被験者集団における「空腹時 sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量」の平均値は-1.88（95% CI：-16.90、13.13）µmol/L であり、1 歳未満を含めた 3001 試験全体集団（以下、3001 試験全体集団）の結果〔17.64（95% CI：-31.64、66.92）µmol/L、表 2.7.3.3-A-2 参照〕と同様に、304 試験の TAK-625 群の結果〔LS 平均値：-18.74（95% CI：-91.20、53.72）µmol/L〕と類似していた。また、「空腹時 sBA のベースラインから Week 18 までの変化量」について、3001 試験の 1 歳以上の被験者集団では、3001 試験全体集団よりも sBA のベースライン値の平均値は低くなったものの（1 歳以上：41.167 µmol/L、全体集団：87.729 µmol/L、表 2.7.3.2-A-4 参照）、ベースラインから Week 18 までの sBA の低下量は、3001 試験全体集団よりも大きくなり〔変化量の平均値として、1 歳以上：-8.950（95% CI：-30.7605、12.8605）µmol/L、全体集団：8.300（95% CI：-37.4110、54.0110）µmol/L、表 2.7.3.2-A-4 参照〕、304 試験での変化量の平均値〔-87.73（95% CI：-133.37、-42.09）µmol/L〕と同様、改善傾向が示された。なお、304 試験との sBA のベースライン値の違いを踏まえた考察については、次項（（3）項）で示す。

3001 試験の 1 歳以上の被験者集団における「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」の平均値は-0.30（95% CI：-0.79、0.18）であり、3001 試験全体集団の結果〔-0.28（95% CI：-0.68、0.12）、表 2.7.3.3-A-2 参照〕と同様に、304 試験の TAK-625 群の結果〔LS 平均値：0.22（95% CI：-0.27、0.70）〕と類似していた。また、「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」についても同様の傾向が示され、3001 試験の 1 歳以上の被験者集団における当該平均値は-1.60（95% CI：-2.12、-1.07）であり、3001 試験全体集団の結果〔-1.33（95% CI：-2.11、-0.55）、表 2.7.3.3-A-2 参照〕と同様に、304 試験の結果〔-1.70（95% CI：-2.05、-1.36）〕と類似していた。

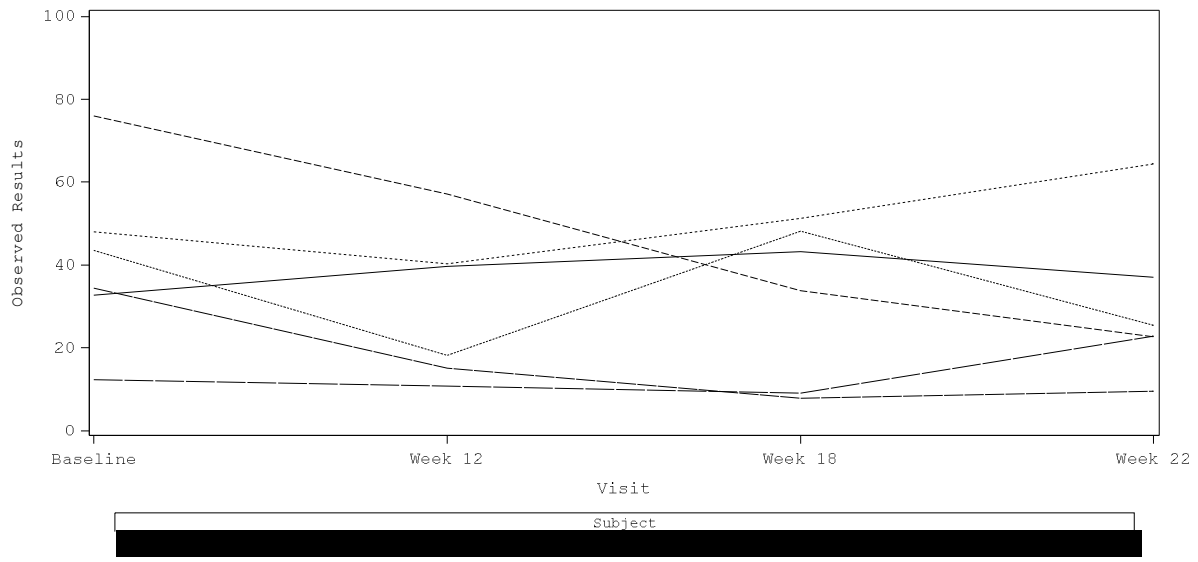
表 2.7.3.3-A-7　1 歳以上の ALGS 患者における有効性成績 – 3001 試験及び 304 試験（ITT Set）

		3001 試験	304 試験	
3001 試験における主な有効性評価項目		TAK-625	TAK-625	プラセボ
主要評価項目	空腹時 sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量の平均値（μmol/L）	-1.88 [redacted]	-18.74[a] (N=13)	95.21[a] (N=16)
	95% CI	[-16.90, 13.13]	[-91.20, 53.72]	[30.08, 160.34]
重要な副次評価項目	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（μmol/L）	-8.95 [redacted]	-87.73 (N=31)	-
	95% CI	[-30.76, 12.86]	[-133.37, -42.09]	-
	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	-0.30 [redacted]	0.22[a] (N=13)	1.70[a] (N=16)
	95% CI	[-0.79, 0.18]	[-0.27, 0.70]	[1.28, 2.12]
	ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースラインから Week 18 までの変化量の平均値	-1.60 [redacted]	-1.70 (N=31)	-
	95% CI	[-2.12, -1.07]	[-2.05, -1.36]	-
	ItchRO（Obs）週平均重症度スコアの Week 18 から Week 22 までの変化量の平均値（朝と晩の重症度スコアの 1 日最大値に基づく）	-0.31 [redacted]	0.22[a] (N=13)	1.73[a] (N=16)
	95% CI	[-0.77, 0.15]	[-0.26, 0.69]	[1.31, 2.16]
	ItchRO（Obs）週平均重症度スコアのベースラインから Week 18 までの変化量の平均値（朝と晩の重症度スコアの 1 日最大値に基づく）	-1.83 [redacted]	-1.74 (N=31)	-
	95% CI	[-2.24, -1.43]	[-2.10, -1.37]	-

ALGS=Alagille syndrome; CI=confidence interval; ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; LS=least squares; sBA=serum bile acid.

a LS mean.

3001 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 15.2.1.1、Table 15.2.2.1、Table 15.2.2.3、Table 15.2.2.4、Table 15.2.2.5、Table 15.2.3.2 ; 304 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Table 14.2.1.1、Table 14.2.1.2、Table 14.2.10.1、Table 14.2.10.2、Table 14.2.17.1、Table 14.2.17.2 から引用



ALGS=Alagille syndrome; ITT=intention-to-treat.
3001 試験　総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Figure 15.2.7.1 から引用

図 2.7.3.3-A-4　1 歳以上の ALGS 患者における被験者ごとの血清胆汁酸（μmol/L）の推移図 – 3001 試験（ITT Set）

（3）sBA のベースライン値の違いによる ALGS 患者での有効性

3001 試験に登録された日本人 ALGS 患者 7 例のベースライン時の sBA の平均値（SD）は 87.729（124.6817）μmol/L であり、一方、304 試験の ALGS 患者 31 例のベースライン時の sBA の平均値（SD）は、283.43（210.569）μmol/L であった（表 2.7.3.3-A-1）。

3001 試験は、治験実施計画書改訂版 2 で対象年齢を 1 ヵ月齢以上に拡大した点以外は、304 試験と同様の選択除外基準を設定している。国内の ALGS 患者集団の臨床データをまとめた報告はなく、ALGS に対し国内外の患者背景及び医療環境に差異があるとの報告もないものの、結果的に 3001 試験には 304 試験と比較して sBA 低値の患者が登録されたと考える。

そこで、ALGS では sBA 高値又は低値の明確な定義はないものの、PFIC では部分的胆汁外瘻術等の胆汁ドレナージ術後に 102 μmol/L 未満の症例では自己肝生存率が高いという報告[8]に基づき、PFIC 患者を対象とした 502 試験では TAK-625 投与後に sBA が 102 μmol/L 未満となった患者をレスポンダーと定義したことを踏まえ、ベースライン時の sBA が 102 μmol/L 未満であった被験者集団を対象として、3001 試験及び 304 試験の「ベースラインから Week 18 までの sBA 変化量」を比較した。その結果、平均値（SD）は、3001 試験で-9.0（20.78）μmol/L〔表 2.7.3.2-A-4 の 1 歳以上被験者集団（ベースライン値が 102 μmol/L 未満の被験者集団と同じ集団；2.7.3.3.2.1 (1) 参照）の結果を参照〕、304 試験で-13.3（19.72）μmol/L〔TAK-625 Analysis Results for CTD 5 Other analysis（5.3.5.3-6）Table 3.2.3.12〕となり、両試験間で概ね同様の sBA の低下がみられた。

なお、304 試験の ITT Set のうち、Week 18 の sBA 値を有するすべての被験者の sBA の推移及び変化量を表 2.7.3.3-A-8 に示す。上述したベースラインの sBA が 102 μmol/L 未満の被験者におけるベースラインから Week 18 までの変化量は橙色部分のとおりであった。

表 2.7.3.3-A-8　被験者ごとの血清胆汁酸（μmol/L）の推移及び変化量 – 304 試験（ITT Set）

被験者識別コード	ベースライン	Week 12	Week 18	ベースラインから Week 18 までの変化量
LUM001-304-[redacted]	20.21	11.16	22.13	1.92*
LUM001-304-[redacted]	22.82	9.96	6.49	-16.33*
LUM001-304-[redacted]	30.89	8.37	17.63	-13.26*
LUM001-304-[redacted]	40.50	22.30	9.30	-31.20*
LUM001-304-[redacted]	43.79	44.37	56.30	12.51*
LUM001-304-[redacted]	49.47	71.51	14.42	-35.05*
LUM001-304-[redacted]	71.60	48.12	33.67	-37.93*
LUM001-304-[redacted]	79.37	44.60	64.00	-15.37*
LUM001-304-[redacted]	85.41	134.07	100.41	15.00*
LUM001-304-[redacted]	114.45	77.83	99.06	-15.39
LUM001-304-[redacted]	141.96	26.57	67.79	-74.17
LUM001-304-[redacted]	152.20	46.69	208.55	56.35
LUM001-304-[redacted]	203.66	165.78	337.19	133.53
LUM001-304-[redacted]	239.42	37.05	98.25	-141.17
LUM001-304-[redacted]	275.64	62.12	190.34	-85.30
LUM001-304-[redacted]	298.14	102.18	165.51	-132.63
LUM001-304-[redacted]	328.74	369.19	288.07	-40.67
LUM001-304-[redacted]	335.41	103.02	130.54	-204.87
LUM001-304-[redacted]	370.54	207.03	254.15	-116.39
LUM001-304-[redacted]	379.89	171.90	244.93	-134.96
LUM001-304-[redacted]	411.75	415.39	310.15	-101.60
LUM001-304-[redacted]	440.01	238.28	412.00	-28.01
LUM001-304-[redacted]	479.21	161.16	238.61	-240.60
LUM001-304-[redacted]	499.17	214.51	213.15	-286.02
LUM001-304-[redacted]	503.20	708.86	453.98	-49.22
LUM001-304-[redacted]	519.93	436.35	267.22	-252.71
LUM001-304-[redacted]	583.39	547.46	416.25	-167.14
LUM001-304-[redacted]	657.35	81.99	183.22	-474.13
LUM001-304-[redacted]	748.49	429.40	679.07	-69.42

ITT：Intention-to-Treat.
*：ベースライン値が 102 μmol/L 未満
TAK-625 Analysis Results for CTD 5 Other analysis（5.3.5.3-6）Table 3.2.3.12 から引用

さらに、304 試験の ITT Set における sBA について、Week 12 及び Week 18 の sBA の変化量を応答、sBA のベースライン値、評価時点、sBA のベースライン値と評価時点の交互作用を固定効果の因子とした経時測定データに対する混合効果モデル（以下、MMRM モデル）を構築し、本 MMRM モデルの下で、sBA のベースライン値の変化に対する Week 18 の sBA の変化量の推定を行った〔TAK-625 Analysis Results for CTD 5 Other analysis（5.3.5.3-6）Table 3.2.3.8〕。なお、被験者内における誤差分散共分散行列は特定の構造を仮定せず、自由度の調整は Kenward-Roger の方法を適用した。

まず、sBA のベースライン値が 41.2 μmol/L〔3001 試験の ITT Set のうち 1 例（ID：[redacted]）を除いた sBA のベースライン値〕である場合、Week 18 の sBA の変化量の調整済み平均値（SE）は 1.2（25.88）μmol/L となり、3001 試験の ITT Set のうち当該被験者（ID：[redacted]、[redacted] 除いた Week 18 の sBA の変化量の平均値（SE）である-9.0（8.48）μmol/L（表 2.7.3.2-A-4 の 1 歳以上被験者集団の結果を参照）と同様の結果であり、304 試験との類似性が確認された。次に、sBA のベースライン値が 87.7 μmol/L（3001 試験の ITT Set における sBA のベースライン値）である場合、Week 18 の sBA の変化量の調整済み平均値（SE）は-16.1（23.16）μmol/L

となった。3001 試験の ITT Set における Week 18 の sBA の変化量の平均値（SE）は 8.3（18.68）µmol/L（表 2.7.3.2-A-4 参照）であったが、本調整済み平均値との差は当該被験者（ID：[redacted]）の sBA の上昇が影響したと考えられた。

以上より、304 試験の ITT Set における sBA の変化量に関する MMRM モデルの下では、sBA のベースライン値が低い場合（41.2 µmol/L 及び 87.7 µmol/L）においては、Week 18 の sBA の変化量も低い傾向がみられ、3001 試験の ITT Set における sBA の変化量と概ね同様であった。

なお、一般的にベースライン値が高いほど、変化量については低下の余地が大きいと考えられ、疾患は異なるものの同じ胆汁うっ滞性肝疾患である PFIC では、日本人 PFIC 患者を対象とした 3002 試験の主要コホート〔non-truncating PFIC2（nt-PFIC2）患者〕におけるベースラインの sBA の平均値（SD）は 296.33（252.01）µmol/L であり、502 試験における主要コホートのベースラインの sBA と同程度、また、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」は-149.90（95% CI：-561.40、261.60）µmol/L であり（2.7.3 PFIC 参照）、502 試験の成績と類似した結果が示された。

以上を踏まえると、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、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 はより低下することが期待される。

（4）1 歳未満の ALGS 患者における有効性

上記（1）項で示したとおり、3001 試験には、1 歳未満の ALGS 患者として、スクリーニング時に[redacted]登録されている。表 2.7.3.3-A-4 及び表 2.7.3.3-A-5 に示したとおり、sBA については、ベースラインからの上昇が認められ、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアについても、ベースラインからやや悪化する傾向が認められた。当該被験者においては、試験途中より sBA、ビリルビン及び肝酵素の上昇を認めたが、治験担当医師により ALGS の進行そのものに伴う増悪と判断され、治験薬の投与を継続中である。また、本項で後述するように、当該被験者の sBA の推移は、海外 801 試験の 1 歳未満の各 ALGS 被験者の推移と比べて著しく異なるものではないと考えられた。

しかしながら、3001 試験に組み入れられた 1 歳未満の患者は[redacted]結果の解釈に限界があると考える。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、3001 試験及び 304 試験で類似性が認められていることから、1 歳未満の ALGS 患者については、海外 801 試験の成績も踏まえて評価した。

以下、801 試験の ALGS 患者における sBA 及びそう痒に対する TAK-625 の有効性データの概要を示す。なお、801 試験の試験デザイン並びに有効性データの詳細は、それぞれ 2.7.3.1.2.3 及び 2.7.3.2.3.2 を参照のこと。安全性データについては、2.7.4 ALGS 参照のこと。

2.7.3.2.3.2（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、ベースラインから低下した。sBA の低下は、Week 13 時点のデータを有する 6 例中 5 例に認められ（表 2.7.3.3-A-9）、このう

ち 3 例ではベースラインから約 20%～40%、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。

表 2.7.3.3-A-9　被験者ごとの血清胆汁酸（μmol/L）の推移 – 801 試験（Safety Set）

被験者識別コード	月齢	Week 0	Week 3	Week 10	Week 13
MRX-801-[redacted]	[redacted]	320.91	-	-	335.34
MRX-801-[redacted]	1[redacted]	246.30	-	-	205.12
MRX-801-[redacted]	[redacted]	439.58	56.00	128.26	105.64
MRX-801-[redacted]	[redacted]	262.15	-	-	-
MRX-801-[redacted]*	[redacted]	993.02	-	-	-
MRX-801-[redacted]	[redacted]	317.73	-	424.07	191.57
MRX-801-[redacted]	[redacted]	152.29	-	45.74	121.74
MRX-801-[redacted]	[redacted]	136.22	15.93	7.48	32.58

*症例 [redacted] は、Day101 の内服後に保護者の希望により脱落。
801 試験 Abbreviated Interim（ALGS）総括報告書（5.3.5.2-4）Listing 16.2.1, Listing 16.6.8 から引用

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（2.7.3.1.4.2）。

2.7.3.2.3.2（2）で前述したとおり、Safety Set のうち、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。試験期間中、CSS スコアの減少は 4 例に認められ、うち 2 例は Week 13 にスコア 0 となり完全寛解を示した（表 2.7.3.3-A-10）。

表 2.7.3.3-A-10　被験者ごとの CSS スコアの推移 – 801 試験（Safety Set）

被験者識別コード	月齢	Week 0	Week 8	Week 13
MRX-801-[redacted]	[redacted]	1	3	2
MRX-801-[redacted]	1[redacted]	4	3	3
MRX-801-[redacted]	[redacted]	3	0 (Week 6)	0
MRX-801-[redacted]	[redacted]	1	-	0
MRX-801-[redacted]	[redacted]	3	-	-
MRX-801-[redacted]	[redacted]	0	-	3
MRX-801-[redacted]	[redacted]	2	2 (Week 6)	3
MRX-801-[redacted]	[redacted]	2	0	1

CSS=Clinician Scratch Scale.
801 試験 Abbreviated Interim（ALGS）総括報告書（5.3.5.2-4）Listing 16.6.10 から引用

なお、3001 試験の 1 歳未満の [redacted] の Week 48 までの sBA 及びそう痒の推移は表 2.7.3.3-A-11 のとおりであり、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。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。

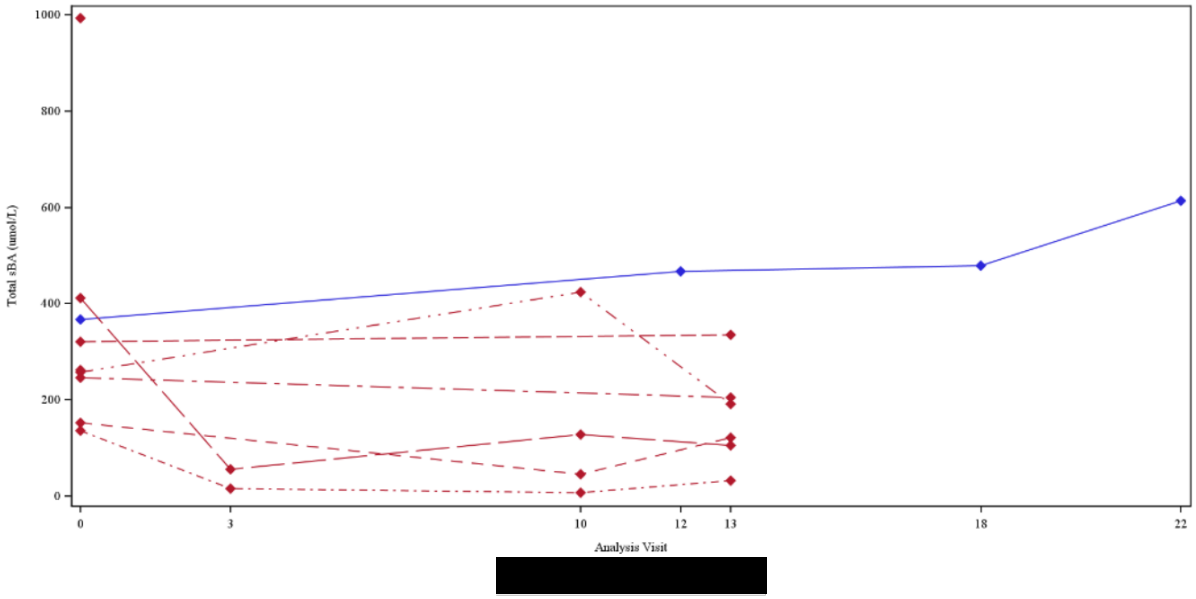
表 2.7.3.3-A-11　1 歳未満の[redacted] sBA 及びそう痒〔ItchRO (Obs)、CSS〕の推移 – 3001 試験（ITT Set）

	Week 0	Week 12	Week 18	Week 22	Week 28	Week 38	Week 48
sBA (µmol/L)	367.1	467.1	478.9	613.7	490.4	487.7	417
ItchRO (Obs)	2	3.29	2.29	2.14	2.86	3	3.14
CSS	3	3	2	1	3	3	3

CSS=clinician scratch scale; ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument〔ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコア〕; sBA=serum bile acid.
3001 試験 改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Listing 16.2.6.1、Listing 16.2.6.2.2、Listing 16.2.6.9 から引用

以上より、801 試験の 1 歳未満の被験者において、sBA 及び CSS で評価したそう痒が改善することが示された被験者もみられ、また、3001 試験の[redacted]1 歳未満の被験者においても、sBA は Week 22 をピークにベースラインから上昇したが、Week 48 ではベースライン値に近づき、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ものの、CSS は不変又は改善傾向を示し、その傾向は 801 試験と同様であった。

3001 試験に登録された 1 歳未満の被験者の Week 22 までの sBA の推移及び 801 試験に登録された被験者の主要試験期（Week 13）までの sBA の被験者ごとの推移を図 2.7.3.3-A-5 に示した。3001 試験に登録された 1 歳未満の被験者は、801 試験に登録された 1 歳未満の各 ALGS 被験者で認められた sBA の推移と比べると、sBA の値は高く、Week 22 時点で上昇が認められたものの、Week 18 までは明らかに異なる推移を示してはおらず、日本人の 1 歳未満の ALGS 患者において、TAK-625 への反応が海外の 1 歳未満の ALGS 患者と著しく異なることを示唆する所見は得られなかった。



ALGS=Alagille syndrome; ITT=intention-to-treat; sBA=serum bile acid.
TAK-625 Analysis Results for CTD 5 Other analysis（5.3.5.3-6）Figure 3.2.3.6 から引用

図 2.7.3.3-A-5　1 歳未満の ALGS 患者における被験者ごとの sBA の推移図 – [redacted]

以上を踏まえると、3001 試験[redacted] 1 歳未満の被験者では明らかな有効性は認められなかったものの、上述のように 3001 試験における 1 歳以上の ALGS 患者では海外 304 試験と同様に有効性が示されていることや、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から、国内の 1 歳未満の ALGS 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。

2.7.3.3.2.2 プラセボとの差の比較

プラセボ対照試験であった海外 304 試験、301 試験、302 試験について、主な有効性評価項目の変化量におけるプラセボとの差を表 2.7.3.3-A-12 に示した。各試験の評価項目の設定に従い、304 試験では Week 18～22 の変化量、301 試験及び 302 試験ではベースラインから Week 13/ET の変化量とした。

301 試験及び 302 試験（用量：70～280 µg/kg QD）では、全体的に、ベースラインから Week 13/ET の変化量にプラセボ群との比較で改善がみられたが、302 試験での PedsQL ではプラセボ群との差は有意であったものの、それ以外の項目では有意な違いはみられなかった。一方、304 試験（最大 400 µg/kg QD）では、Week 18～22 でのプラセボとの差は、sBA、ItchRO（Obs）及び ItchRO（Pt）において有意であった。

表 2.7.3.3-A-12　主な有効性評価項目の変化量の比較（プラセボ群との差） – 304 試験（Week 18～22）、301 試験及び 302 試験（ベースライン～Week 13/ET）

	LS mean difference (SE) p-value versus placebo		
Statistic	LUM001-304[a] (N=29)	LUM001-301[a] (N=37)	LUM001-302[a] (N=20)
Time Point	Week 22	Week 13/ET	Week 13/ET
sBA (µmol/L)	-113.95 (48.032) 0.0254	-51.290 (40.6120) 0.2160	-23.969 (60.0531) 0.6954
ItchRO(Obs)	-1.483 (0.3103)[b] <0.0001	-0.612 (0.3071)[c] 0.0550	-0.019 (0.3245)[c] 0.9547
ItchRO(Pt)	-1.988 (0.4641)[b] 0.0013	-0.201 (0.4863)[c] 0.6847	-0.073 (0.6914)[c] 0.9203
PedsQL Total Score	2.33 (6.028) 0.7018	7.688 (6.0758) 0.2162	15.84 (6.016) 0.0206

ItchRO(Obs)=Itch Reported Outcome (Observer); ItchRO(Pt)=Itch Reported Outcome (Patient); LS=least squares; PedsQL=pediatric quality of life; sBA=serum bile acids, SE=standard error.

a　LUM001-304 Week 22 change from Week 18 TAK-625 vs placebo (placebo-controlled period Week 19-22); LUM001-301 and LUM001-302 Week 13 TAK-625 vs placebo (placebo-controlled period baseline to Week 13).

b　Weekly average morning score.

c　Weekly average (daily maximum) score.

304 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Table 14.2.1.2、Table 14.2.11.2、Table 14.2.17.2、Table 14.2.29.2；301 試験 総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.2.1.1、Table 14.2.4.2、Table 14.2.5.2、Table 14.2.18.2；302 試験 総括報告書 Amendment 1（5.3.5.1-3）Table 14.2.1、Table 14.2.2、Table 14.2.10.2、Table 14.2.20.2 から引用

2.7.3.3.2.3 長期投与時の変化量の比較

長期投与時の評価を行った海外 3 試験（304 試験、303 試験、305 試験）は、いずれも先行試験（304 試験では無作為化治験薬休薬期）でのプラセボ対照の二重盲検下での投与後、全被験者に TAK-625 を投与した試験であった。304 試験では最大 400 µg/kg QD で投与し、Week 100 以降に 400 µg/kg BID まで増量可であった。305 試験では試験期間を通して 280 µg/kg QD までの用量で投与を行った。303 試験では 280 µg/kg QD までの用量で投与し、Week 124 以降に 280 µg/kg BID まで増量可であった。

海外 3 試験の主な有効性評価項目について、ベースラインから Week 48 までの変化量を表 2.7.3.3-A-13 に示した。

全体的に、各評価項目の TAK-625 ベースラインからの変化量は、長期投与により改善がみられた。ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアは、3 試験とも、Week 48 時点で投与を継続していた被験者において、ベースラインから統計学的に有意に減少し（p<0.0001）、効果の持続性が示された。sBA においても低下が認められ、304 試験及び 303 試験では統計学的に有意であった。身長 z-score はいずれの試験でもベースラインから改善した。全体的にみて、Week 48 で TAK-625 の投与を継続していた被験者において、多くの評価項目で効果の持続性が認められた。

表 2.7.3.3-A-13　主な有効性評価項目の変化量の比較（Week 48 時点での変化量）– 304 試験、305 試験、303 試験

Statistic	Mean (SD) p-value LUM001-304[a] (N=29)	LUM001-305[a] (N=34)	LUM001-303[a] (N=19)
Time Point	Week 48	Week 48	Week 48
sBA (µmol/L)	-96.44 (166.631)	-28.59 (89.456)	-94.40 (98.915)
	0.0058	0.1157	0.0012
ItchRO(Obs)[b]	-1.620 (1.2999)	-1.662 (0.9733)[c]	-1.095 (0.7173)
	<0.0001	<0.0001	<0.0001
PedsQL Total Score	8.94 (18.735)	10.86 (17.478)	11.48 (12.113)
(Parent)	0.0200	0.0040	0.0018
Height z-score	0.178 (0.5012)	0.175 (0.2874)	0.248 (0.3887)
	0.0704	0.0040	0.0181
Weight z-score	0.018 (0.4221)	0.172 (0.4708)	0.091 (0.5382)
	0.8225	0.0682	0.4979

CI=confidence interval; ItchRO(Obs)=itch reported outcome (observer); PedsQL=pediatric quality of life; sBA=serum bile acids; SD=standard deviation.

a　Intent-to-treat population for Study LUM001-304; Safety population for Studies LUM001-305 and -303.

b　Weekly average morning severity score.

c　Week 46.

304 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Table 14.2.1.1、Table 14.2.17.1、Table 14.2.29.1、Table 14.2.27.1、Table 14.2.28.1；305 試験 総括報告書 Interim Report（5.3.5.2-1）Table 14.2.1、Table 14.2.2、Table 14.2.18、Table 14.2.14、Table 14.2.15；303 試験 総括報告書 Interim Report（5.3.5.2-2）Table 14.2.1、Table 14.2.2、Table 14.2.18、Table 14.2.14、Table 14.2.15 から引用

国内試験である 3001 試験においても、Week 48 でベースラインからの sBA の平均値の低下〔変化量の平均値（SD）：-5.233（30.7141）µmol/L〕及び ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの平均値の減少〔同-1.986（0.3493）〕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〔同-1.539（1.2247）〕。

304 試験、303 試験及び 305 試験の主な有効性評価項目について、ベースラインから Week 48、100 及び 204 までの変化量を表 2.7.3.3-A-14 に示した。

全体的に、304 試験、303 試験及び 305 試験のいずれの試験においても、Week 48 を大幅に超えて Week 218 から 240 までの期間にわたって TAK-625 の治療効果が持続した。3 試験とも、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアは、各時点で投与を継続していた被験者において、ベースラインからの減少がみられ、効果の持続性が示された。

CSS スコア及び PedsQL スコアにも改善が認められ、これらの治療効果の持続が TAK-625 の投与を継続していた被験者において認められた。海外ピボタル試験である 304 試験では、多くの評価項目、すなわち sBA、ItchRO（Obs）、ItchRO（Pt）、CSS、及び PedsQL においても効果が持続したことは注目すべき点である。305 試験（301 試験からの継続投与）及び 303 試験（302 試験からの継続投与）より、304 試験で長期にわたり投与を継続した被験者の方が ItchRO スコアをはじめとする多くの評価項目でより高い長期治療効果を示したが、いずれの試験においても TAK-625 の治療効果の持続は 200 週を超えて認められた。

表 2.7.3.3-A-14　主な有効性評価項目の変化量の比較（ベースラインから Week 48/100/204 までの変化量） – 304 試験、305 試験、303 試験

Parameter Study	MRX Baseline[d] Mean (SD)	Change from Baseline Week 48[c] Mean (SD), p-value	 Week 100[a] Mean (SD), p-value	 Week 204[b] Mean (SD), p-value
sBA (µmol/L)				
304	283.43 (210.569)	-96.44 (166.361), p=0.0058	-95.38 (172.832), p=0.0271	-180.84 (184.633), p=0.0020
305	223.62 (205.041)	-28.59 (89.456), p=0.1157	-50.95 (111.657), p=0.0442	-29.36 (53.043), p=0.1354
303	261.96 (206.839)	-94.40 (98.915), p=0.0012	-47.89 (140.206), p=0.2837	-129.57 (94.573), p=0.0202
ItchRO(Obs)				
304	2.909 (0.5480)	-1.620 (1.2999), p<0.0001	-1.974 (0.9119), p<0.0001	-2.320 (0.9922), p<0.0001
305	2.533 (0.8423)	-1.662 (0.9733), p<0.0001	-2.023 (1.0636), p<0.0001	-1.752 (1.1211), p=0.0061
303	2.435 (0.7952)	-1.095 (0.7173), p<0.0001	-1.012 (0.7276), p<0.0001	-1.235 (0.7072), p=0.0175
ItchRO(Pt)				
304	2.903 (0.6616)	-2.254 (1.0118), p<0.0001	-2.092 (0.9476), p=0.0004	-2.381 (1.0678), p=0.0028
305	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported
303	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported
CSS				
304	3.3 (0.90)	-1.8 (1.29), p<0.0001	-1.8 (1.46), p<0.0001	-2.3 (1.18), p<0.0001
305	2.9 (1.08)	-1.9 (1.43), p<0.0001	-1.6 (1.59), p=0.0001	-2.8 (1.48), p=0.0005
303	2.8 (0.69)	-0.7 (0.99), p=0.0093	-0.6 (0.84), p=0.0135	-1.8 (0.75), p=0.0019
PedsQL Total Score (Parent)				
304	61.10 (16.988)	8.94 (18.735), p=0.0200	8.10 (15.145), p=0.0366	9.38 (20.192), p=0.0937
305	64.15 (18.246)	10.86 (17.478), p=0.0040	10.98 (16.249), p=0.0057	9.31 (18.530), p=0.0719[e]
303	57.08 (16.752)	11.48 (12.113), p=0.0018	7.54 (11.127), p=0.0386	2.29 (15.912), p=0.7632
Height z-score				
304	-1.668 (1.3413)	0.178 (0.5012), p=0.0704	0.170 (0.4173), p=0.0921	0.404 (0.5111), p=0.0085
305	-1.640 (1.2165)	0.175 (0.2874), p=0.0040	0.330 (0.4285), p=0.0016	0.220 (0.5327), p=0.2505
303	-1.850 (1.3095)	0.248 (0.3887), p=0.0181	0.358 (0.6408), p=0.0671	0.514 (1.0270), p=0.2746
Weight z-score				
304	-1.700 (1.1840)	0.018 (0.4221), p=0.8225	0.030 (0.5326), p=0.8101	0.165 (0.7560), p=0.4125
305	-1.327 (1.0735)	0.172 (0.4708), p=0.0682	0.290 (0.6793), p=0.0525	0.042 (0.8104), p=0.8789
303	-1.565 (1.0221)	0.091 (0.5382), p=0.4979	0.198 (0.6151), p=0.2691	0.452 (0.8160), p=0.2328

a Week 96 or 98 for LUM001-304, Week 96 or 98 for LUM001-305, Week 72 or 72/LOCF for LUM001-303.

b Week 204 or 206 for LUM001-305; Week 204, 230 or 252 for LUM001-303.

c Week 46 or 48 for LUM001-305.

d MRX baseline refers to the baseline visit prior to TAK-625 dosing (i.e. participants assigned to placebo in the initial LUM001-301 and -302 studies would be utilizing the LUM001-305 and -303 baseline values).

e Week 216/LOCF for LUM001-305.
304 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Table 14.2.1.1、Table 14.2.11.1、Table 14.2.17.1、Table 14.2.25.1、Table 14.2.27.1、Table 14.2.28.1、Table 4.2.29.1 ; 305 試験 総括報告書 Interim Report（5.3.5.2-1）Table 14.2.1、Table 14.2.2、Table 14.2.12.1、Table 14.2.14、Table 14.2.15、Table 14.2.18 ; 303 試験 総括報告書 Interim Report（5.3.5.2-2）Table 14.2.1、Table 14.2.2、Table 14.2.12.1、Table 14.2.14、Table 14.2.15、Table 14.2.18 から引用

2.7.3.3.2.4 各有効性試験の結果の比較検討

301 試験及びその長期継続投与試験である 305 試験では、主要な有効性評価項目において臨床的に意味のある改善が認められ、海外ピボタル試験である 304 試験の結果と類似していた。301 試験の各有効性評価項目での改善が統計学的には有意ではなかったことは、301 試験では投与期間が短く、市販予定用量より低い用量が用いられたこと、対象被験者数が少なかったことによるデータのばらつきによるものと考えられた。継続投与試験である 305 試験では、sBA の低下は長期にわたり持続し、長期にわたるそう痒及び成長に臨床的に意味のある改善が認められ、304 試験の成績を支持する結果であった。

302 試験及びその長期継続投与試験である 303 試験でも、301 試験及び 305 試験と同様に、304 試験と同じ主要な有効性評価項目で改善が認められた。301 試験と同様、302 試験においても、投与期間が短く、市販予定用量より低い用量が用いられたこと、対象被験者数がかなり少なかったことによるデータのばらつきにより、統計学的な有意差のある評価項目は少なかったが、投与期間が長く、市販予定用量に近い用量が用いられた 303 試験では、sBA の低下は長期にわたり持続し、長期にわたるそう痒及び成長に臨床的に意味のある改善が認められ、304 試験に外的妥当性をもたらしたと考えられる。

国内試験である 3001 試験では、主要な有効性評価項目において臨床的に意味のある改善が認められ、海外ピボタル 304 試験との比較において、主要評価項目である「sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量」では予め定めた類似性の基準を満たすことが確認された。重要な副次評価項目においても、「ベースラインから Week 18 までの sBA の変化量」を除いては、主要評価項目で定めた基準と同等の類似性を示した。「ベースラインから Week 18 までの sBA の変化量」における 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、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。また、Week 48 においても、TAK-625 の有効性は継続して認められた。

2.7.3.3.3 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、国内第 3 相 3001 試験及び海外第 2 相 304 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以下のとおりである。

- 年齢：7 歳未満、7 歳以上
- 性別：男性、女性

2.7.3.3.3.1 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 試験の ITT Set における部分集団解析の結果を表 2.7.3.3-A-15（年齢別）及び表 2.7.3.3-A-16（性別）に示した。

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、2.7.3.3.2.1（4）で前述したとおり、3001 試験の [redacted] において、sBA は Week 22 をピークにベースラインから上昇したが、Week 48 ではベースライン値に近づき、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ものの、CSS は不変又は改善傾向を示し、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。

性別の部分集団解析において、sBA については、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 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。

表 2.7.3.3-A-15　部分集団解析（年齢別）の結果 – 3001 試験（ITT Set）

	<7 years		≥7 years
	1 year or older [redacted])	Total	Total [redacted]
sBA: Change from Baseline to Week 18 (μmol/L)			
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean	-14.900	27.333	-5.975
SD (SE)	16.5463 (11.7000)	74.0800 (42.7701)	24.3563 (12.1781)
Median	-14.900	-3.200	3.900
Min, Max	-26.60, -3.20	-26.60, 111.80	-42.20, 10.50
sBA: Change from Week 18 to Week 22 (μmol/L)			
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean	7.750	50.100	-6.700
SD (SE)	8.5560 (6.0500)	73.6014 (42.4938)	14.9624 (7.4812)
Median	7.750	13.800	-8.650
Min, Max	1.70, 13.80	1.70, 134.80	-22.70, 13.20
ItchRO (Obs) Weekly Average Morning Severity Score: Change from Baseline to Week 18			
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean	-1.429	-0.857	-1.679
SD (SE)	0.4041 (0.2857)	1.0302 (0.5948)	0.5759 (0.2879)
Median	-1.429	-1.143	-1.714
Min, Max	-1.71, -1.14	-1.71, 0.29	-2.29, -1.00
ItchRO (Obs) Weekly Average Morning Severity Score: Change from Week 18 to Week 22			
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean	-0.143	-0.143	-0.383
SD (SE)	0.2020 (0.1429)	0.1429 (0.0825)	0.5667 (0.2833)
Median	-0.143	-0.143	-0.167
Min, Max	-0.29, 0.00	-0.29, 0.00	-1.20, 0.00

ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; sBA=serum bile acid; SD=standard deviation; SE=standard error.

3001 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 15.2.8.1、Table 15.2.8.3、Table 15.2.8.4、Table 15.2.8.6 から引用

表 2.7.3.3-A-16　部分集団解析（性別）の結果 – 3001 試験（ITT Set）

	Male		Female	
	1 year or older	Total	1 year or older	Total
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
sBA: Change from Baseline to Week 18 (µmol/L)				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean	-11.380	-11.380	3.200	57.500
SD (SE)	22.2628 (9.9562)	22.2628 (9.9562)	- (-)	76.7918 (54.3000)
Median	-3.200	-3.200	3.200	57.500
Min, Max	-42.20, 10.50	-42.20, 10.50	3.20, 3.20	3.20, 111.80
sBA: Change from Week 18 to Week 22 (µmol/L)				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean	-4.900	-4.900	13.200	74.000
SD (SE)	13.6951 (6.1246)	13.6951 (6.1246)	- (-)	85.9842 (60.8000)
Median	-6.200	-6.200	13.200	74.000
Min, Max	-22.70, 13.80	-22.70, 13.80	13.20, 13.20	13.20, 134.80
ItchRO (Obs) Weekly Average Morning Severity Score: Change from Baseline to Week 18				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean	-1.629	-1.629	-1.429	-0.571
SD (SE)	0.5496 (0.2458)	0.5496 (0.2458)	- (-)	1.2122 (0.8571)
Median	-1.714	-1.714	-1.429	-0.571
Min, Max	-2.29, -1.00	-2.29, -1.00	-1.43, -1.43	-1.43, 0.29
ItchRO (Obs) Weekly Average Morning Severity Score: Change from Week 18 to Week 22				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean	-0.364	-0.364	0.000	-0.071
SD (SE)	0.4927 (0.2203)	0.4927 (0.2203)	- (-)	0.1010 (0.0714)
Median	-0.286	-0.286	0.000	-0.071
Min, Max	-1.20, 0.00	-1.20, 0.00	0.00, 0.00	-0.14, 0.00

ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; sBA=serum bile acid; SD=standard deviation; SE=standard error.
3001 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 15.2.9.1、Table 15.2.9.3、Table 15.2.9.4、Table 15.2.9.6 から引用

2.7.3.3.3.2 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 試験の ITT Set における部分集団解析の結果を表 2.7.3.3-A-17（年齢別）及び表 2.7.3.3-A-18（性別）に示した。

年齢別（7 歳未満、7 歳以上）の部分集団解析において、ベースラインから Week 18 までの変化量は、sBA 及び ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのいずれも、両年齢層ともに TAK-625 投与による改善がみられ、全体集団と同様の傾向にあった。Week 18 から Week 22 までの変化量は、sBA では両年齢層ともにプラセボ群と比較して TAK-625 群で良好な結果が示された。ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアについては、7 歳未満の年齢層の TAK-625 群でわずかな増加がみられたが、プラセボ群ではさらに増加しており、全体集団と同様の傾向にあった。

性別の部分集団解析においては、ベースラインから Week 18 までの変化量は、sBA 及び ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのいずれも、男性及び女性ともに TAK-625 投与による改善がみられ、全体集団と同様の傾向にあった。Week 18 から Week 22 までの変化量は、sBA では女性に、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアでは男性及び女性において、わずかな上昇が TAK-625 群でみられたが、プラセボ群での増加量を超えるものではなく、全体集団と同様の傾向にあった。

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。

表 2.7.3.3-A-17　部分集団解析（年齢別）の結果 – 304 試験（ITT Set）

	<7 years (N=22)		≥7 years (N=9)	
BL to Week 18	TAK-625 (N=22)	-	TAK-625 (N=9)	-
sBA (μmol/L)				
n	20	-	9	-
Mean	-76.778	-	-112.074	-
SD (SE)	101.6389 (22.7272)	-	157.7380 (52.5793)	-
Median	-59.320	-	-35.050	-
Min, Max	-286.02, 133.53	-	-474.13, 12.51	-
ItchRO (Obs) Weekly Average Morning Severity Score				
n	20	-	9	-
Mean	-1.608	-	-1.918	-
SD (SE)	0.8879 (0.1985)	-	0.9799 (0.3266)	-
Median	-1.714	-	-2.000	-
Min, Max	-3.43, -0.29	-	-3.29, -0.33	-
Week 18 to Week 22	TAK-625 (N=9)	Placebo (N=11)	TAK-625 (N=4)	Placebo (N=5)
sBA (μmol/L)				
n	9	11	4	5
Mean	-5.009	89.102	-43.113	103.426
SD (SE)	130.6617 (43.5539)	108.2086 (32.6261)	35.0480 (17.5240)	191.7366 (85.7472)
Median	-21.760	44.640	-38.695	59.180
Min, Max	-169.90, 288.37	-14.75, 362.12	-82.32, -12.74	-119.15, 389.12
ItchRO (Obs) Weekly Average Morning Severity Score				
n	8	11	4	5
Mean	0.454	1.745	-0.304	1.638
SD (SE)	0.4011 (0.1418)	0.8329 (0.2511)	1.0979 (0.5489)	1.4304 (0.6397)
Median	0.429	1.857	-0.036	1.143
Min, Max	0.00, 1.14	0.29, 2.71	-1.86, 0.71	0.33, 4.00

BL=baseline; ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome (Observer); ITT=intention-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; sBA=serum bile acid; SD=standard deviation; SE=standard error.

TAK-625 Analysis Results for CTD 4 Other analysis（5.3.5.3-5）Table 3.2.3.2.1.1、Table 3.2.3.2.1.2、Table 3.2.3.2.2.1、Table 3.2.3.2.2.2 から引用

表 2.7.3.3-A-18　部分集団解析（性別）の結果 – 304 試験（ITT Set）

	Male (N=19)		Female (N=12)	
BL to Week 18	TAK-625 (N=19)	-	TAK-625 (N=12)	-
sBA (μmol/L)				
n	19	-	10	-
Mean	-109.695	-	-46.003	-
SD (SE)	119.7278 (27.4674)	-	114.7261 (36.2796)	-
Median	-74.170	-	-22.170	-
Min, Max	-474.13, 15.00	-	-252.71, 133.53	-
ItchRO (Obs) Weekly Average Morning Severity Score				
n	19	-	10	-
Mean	-1.711	-	-1.691	-
SD (SE)	0.8494 (0.1949)	-	1.0682 (0.3378)	-
Median	-1.714	-	-1.571	-
Min, Max	-3.43, -0.29	-	-3.29, -0.33	-
Week 18 to Week 22	TAK-625 (N=9)	Placebo (N=10)	TAK-625 (N=4)	Placebo (N=6)
sBA (μmol/L)				
n	9	10	4	6
Mean	-41.061	106.850	38.005	71.458
SD (SE)	47.9883 (15.9961)	114.3256 (36.1529)	190.2199 (95.1099)	168.8300 (68.9246)
Median	-48.210	79.725	16.775	44.270
Min, Max	-98.99, 38.46	-14.75, 362.12	-169.90, 288.37	-119.15, 389.12
ItchRO (Obs) Weekly Average Morning Severity Score				
n	9	10	3	6
Mean	0.213	1.674	0.167	1.775
SD (SE)	0.8776 (0.2925)	0.8420 (0.2663)	0.2296 (0.1326)	1.3224 (0.5399)
Median	0.429	1.714	0.071	1.500
Min, Max	-1.86, 1.14	0.29, 2.71	0.00, 0.43	0.33, 4.00

BL=baseline; ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome (Observer); ITT=intention-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; sBA=serum bile acid; SD=standard deviation; SE=standard error.

TAK-625 Analysis Results for CTD 4 Other analysis（5.3.5.3-5）Table 3.2.3.2.1.3、Table 3.2.3.2.1.4、Table 3.2.3.2.2.3、Table 3.2.3.2.2.4 から引用

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 用法及び用量又は使用方法

添付文書（案）の「用法及び用量（案）」は、以下のとおりとした。

用法及び用量（案） ＜アラジール症候群＞ 通常、マラリキシバット塩化物として、200 μg/kg を 1 日 1 回食前に経口投与する。1 週間後、400 μg/kg 1 日 1 回に増量する。

2.7.3.4.2 用法・用量の設定根拠

2.7.3.4.2.1 400 μg/kg QD 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、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（表 2.7.3.4-A-1）。

表 2.7.3.4-A-1　投与量別の主な有効性の結果 – 304 試験、301 試験、302 試験

Statistic[b] Time Point	400 µg/kg LUM001-304[a] (N=31) Week 12	70 to 280 µg/kg LUM001-301[a] (N=25) Week 13/ET	140 to 280 µg/kg LUM001-302[a] (N=14) Week 13/ET
sBA (µmol/L) Mean (SD)	-107.91 (152.613)	-61.732 (23.9476)	-66.126 (33.1208)
ItchRO (Obs) Mean (SD)	-1.555 (0.9615)[c]	-1.192 (0.1766)[d]	-0.610 (0.1776)[d]
ItchRO (Pt) Mean (SD)	-2.085 (0.8909)[c]	-1.406 (0.2631)[d]	-0.883 (0.3484)[d]

ET=end of treatment; ItchRO(Obs)=Itch Reported Outcome (Observer); ItchRO(Pt)=Itch Reported Outcome (Patient); ITT=intent-to-treat; LS=least squares; sBA=serum bile acid; SD=standard deviation; SE=standard error.

a ITT Population for Study LUM001-304; Modified ITT Population for Studies LUM001-301 and LUM001-302

b Mean (SD) is presented for LUM001-304 and LS Mean (SE) is presented for LUM001-301 and LUM001-302 based on available statistics for each study.

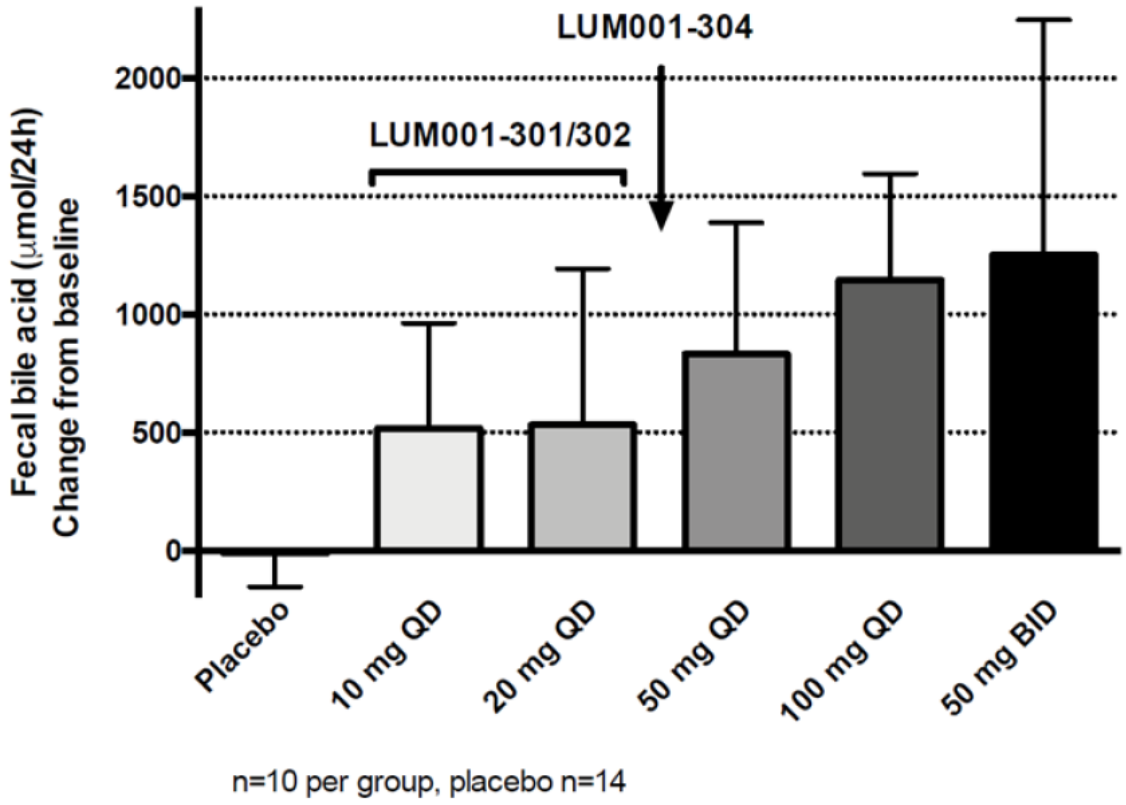
c Weekly average morning severity score.

d Daily average score.

304 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Table 14.2.1.1、Table 14.2.11.1、Table 14.2.17.1；301 試験 総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.2.2、Table 14.2.3.2、Table 14.2.4.3.2；302 試験 総括報告書 Amendment 1（5.3.5.1-3）Table 14.2.1、Table 14.2.9.2、Table 14.2.10.2 から引用

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（図 2.7.3.2-A-9 参照）。

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（2.7.2.3.3.1 参照）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 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（図 2.7.3.4-A-1）。



糞便中総胆汁酸排泄量のベースラインから投与後（Day 6 及び 7）の変化量の平均及び SD
101 試験 総括報告書（5.3.4.1-1）Table 16 から作成

図 2.7.3.4-A-1　fBA 排泄量の用量反応関係 – SHP625-101 試験

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 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、1 歳未満の被験者[redacted]では原疾患の進行によると考えられる上昇を認めたものの、その他の 1 歳以上の集団では低下傾向を認めた。さらに、臨床症状改善の指標として重要な副次評価項目に設定した ItchRO（Obs）については、ベースラインから Week 18、Week 18 から Week 22 までのいずれの変化量でも 304 試験の TAK-625 群に類似した有効性が示された。また、1 歳未満の患者も含めて、すべての患者において最高用量である 400 μg/kg QD で試験の継続が可能であり、Week 48 においても 400 μg/kg QD の有効性は継続して認められた。安全性についても、Week 48 までに発現した治験薬と関連ありと判断され

た有害事象は便意切迫の1例のみであった。以上より、国内における臨床推奨用量は400 µg/kg QDとした。

2.7.3.4.2.2 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（図 2.7.3.1-A-2）。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。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

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（図 2.7.3.2-A-10、図 2.7.3.2-A-23、図 2.7.3.2-A-25）。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（図 2.7.3.2-A-10）。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[9][10]。

以上より、TAK-625 は長期的に投与する意義があると考えられる。

2.7.3.6 参考文献

[1] Saleh M, Kamath BM, Chitayat D. Alagille syndrome: clinical perspectives. Appl Clin Genet. 2016;9:75-82.

[2] Herndon JH Jr. Pathophysiology of pruritus associated with elevated bile acid levels in serum. Arch Intern Med. 1972;130:632-7.

[3] Monte MJ, Marin JJ, Antelo A, Vazquez-Tato J. Bile acids: chemistry, physiology, and pathophysiology. World J Gastroenterol. 2009;15:804-16.

[4] Kamath BM, Abetz-Webb L, Kennedy C, Hepburn B, Gauthier M, Johnson N, et al. Development of a Novel Tool to Assess the Impact of Itching in Pediatric Cholestasis. Patient. 2018;11:69-82.

[5] ItchRO Dossier: Development of the Pediatric ItchRO: A Clinical Outcome Assessment Tool for the Evaluation of Itching in Pediatric Cholestatic Liver Disease. 28 August 2020.

[6] Whitington PF, Whitington GL. Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritus associated with intrahepatic cholestasis. Gastroenterology. 1988;95:130-6.

[7] Liu Y, Wang H, Dong C, Feng JX, Huang ZH. Clinical features and genetic analysis of pediatric patients with Alagille syndrome presenting initially with liver function abnormalities. Curr Med Sci. 2018;38(2):304-9.

[8] 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.

[9] 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.

[10] 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）