

審議結果報告書

令和 7 年 9 月 2 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ビルベイ顆粒200 μ g、同顆粒600 μ g
[一 般 名] オデビキシバット水和物
[申 請 者 名] IPSEN株式会社
[申請年月日] 令和 6 年12月23日

[審 議 結 果]

令和 7 年 8 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

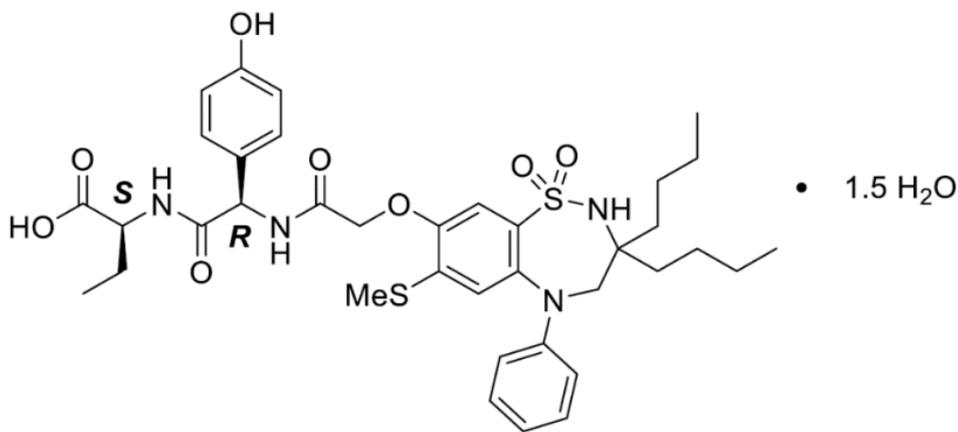
令和7年8月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] ビルベイ顆粒 200 µg、同顆粒 600 µg
[一般名] オデビキシバット水和物
[申請者] IPSEN 株式会社
[申請年月日] 令和6年12月23日
[剤形・含量] カプセル型容器1個中にオデビキシバット水和物をオデビキシバットとして200 µg又は600 µg含有する顆粒剤
[申請区分] 医療用医薬品(1)新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_{37}H_{48}N_4O_8S_2 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$

分子量：767.95

化学名：

(日本名) (2*S*)-2-[(2*R*)-2-(2-[[3,3-ジブチル-7-(メチルスルファニル)-1,1-ジオキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1λ⁶,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル]オキシ}アセトアミド)-2-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]ブタン酸 セスキ水和物

(英名) (2*S*)-2-[(2*R*)-2-(2-[[3,3-Dibutyl-7-(methylsulfanyl)-1,1-dioxo-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1λ⁶,2,5-benzothiadiazepin-8-yl]oxy}acetamido)-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]butanoic acid sesquihydrate

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R5薬）第567号、令和6年8月28日付け医薬薬審
発0828第9号）

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

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

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

[効能又は効果]

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に伴うそう痒

[用法及び用量]

通常、オデビキシバットとして40 µg/kgを1日1回朝食時に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、120 µg/kgを1日1回に増量することができるが、1日最高用量として7,200 µgを超えないこと。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和7年7月10日

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

申請品目

- [販売名] ビルベイ顆粒 200 µg、同顆粒 600 µg
[一般名] オデビキシバット水和物
[申請者] IPSEN 株式会社
[申請年月日] 令和6年12月23日
[剤形・含量] カプセル型容器1個中にオデビキシバット水和物をオデビキシバットとして200 µg又は600 µg含有する顆粒剤

[申請時の効能・効果]

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

[申請時の用法・用量]

通常、オデビキシバットとして40 µg/kgを1日1回、毎朝（飲食物とともに）経口投与する。なお、患者の状態により120 µg/kgを1日1回に増量することができるが、1日用量として7200 µgを超えないこと。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	14
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	25
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	47
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	47

[略語等一覧]

別記のとおり。

重要工程として、 ¹⁾、 ²⁾ 及び 工程、並びに 工程が設定されている。また、重要中間体として、 、 ³⁾、 ⁴⁾、 ⁵⁾、 及び が管理されている。

以下の検討等により品質の管理戦略が構築されている（表1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく PAR 等の特定

表1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
有機不純物	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
元素不純物	規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
 	規格及び試験方法
微生物限度	規格及び試験方法
 	規格及び試験方法

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、HPLC、粉末 X 線回折）、純度試験 [類縁物質（HPLC）、鏡像異性体及びジアステレオマー（HPLC）、残留溶媒（GC）、元素不純物（ICP-MS）]、水分（容量滴定法）、強熱残分、 、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

なお、審査の過程において、 （示差走査熱量測定法）が設定された。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表2のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋（二重、 ）	48 カ月
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75%RH	+アルミ缶	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン製袋（ ）に入れ、これをアルミ缶で遮光し室温保存するとき、 カ月と設定された。

1)

2)

3)

4)

5)

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤はカプセル型容器 1 個中に原薬をオデピキシパットとして 200 µg 又は 600 µg 含有する顆粒剤である。製剤にはヒプロメロース及び結晶セルロースが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、■■■■、混合、■■■■■■■■■■、■■■■、充填、包装、表示からなる工程により製造される。なお、■■■■、■■■■及び■■■■工程に、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。重要工程として、■■■■、■■■■■■■■■■及び■■■■工程が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく PAR 等の特定

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状（外観）	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
分解生成物	規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	規格及び試験方法
溶出性	規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、乾燥減量、製剤均一性〔含量均一性試験法（HPLC）〕、微生物限度、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25°C	60%RH	■■■■■■■■■■製カプセル型容器 +PP 製キャップ付き HDPE 製ボトル	36 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40°C	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、■■■■■■■■■■製のカプセル型容器に充填し、PP 製キャップ付き HDPE 製ボトルで遮光し室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、使用時を想定した安定性試験⁶⁾の結果、4 週間まで安定であった。

⁶⁾ 実生産スケールで製造された 200 µg 製剤及び 600 µg 製剤各 1 ロットを 25°C/60%RH にて保存し、保存期間中の平日に毎日各ボトルを開栓し、2~5 個のカプセル型容器を適切な容器に移し替えて約 10 分間静置した後、カプセル型容器を元のボトルに戻し、ボトルを更に 20 分間静置してから封をした。

2.R 機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、本薬の IBAT に対する作用及びモデル動物における作用が検討された。副次的薬理試験として、本薬のオフターゲット作用が検討された。安全性薬理試験として、心血管系、中枢神経系、呼吸系、腎/泌尿器系及び胃腸管系に及ぼす影響が検討された。本薬の濃度及び投与量はオデビキシバット（本薬フリー体）としての量を示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 IBAT に対する本薬の作用 (CTD 4.2.1.1-1)

ヒト、マウス及びイヌの IBAT を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬の活性が検討された。ヒト、マウス及びイヌの IBAT に対する本薬の IC₅₀ 値は、それぞれ 0.13、0.12 及び 1.4 nmol/L であった。

また、同種トランスポーターに対する本薬の見かけの親和性も検討された。ナトリウム依存性胆汁酸トランスポーター及びシステム A 中性アミノ酸トランスポーターに対する本薬の IC₅₀ 値はそれぞれ 93 nmol/L 及び 3 µmol/L であり、ナトリウム依存性胆汁酸トランスポーターに対する本薬の見かけの親和性は IBAT と比較して 60 倍以上低く、システム A 中性アミノ酸トランスポーターに対する見かけの親和性は IBAT と比較して 2,000 倍以上低かった。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 ApoE ノックアウトマウスを用いた本薬の胆汁酸の腸管吸収抑制作用 (CTD 4.2.1.1-2 及び 4.2.1.1-4)

雌性 ApoE ノックアウトマウス(各群 3 例)に、本薬(0<溶媒⁷⁾、7.409、28.90、115.58 又は 463.08 µg/kg) 及び胆汁酸である ⁷⁵SeHCAT (0.1 µCi/0.1 mL/マウス) を単回経口投与し、投与から 24 時間後までの糞便中並びに投与 24 時間後の胆のう及び腸内の ⁷⁵SeHCAT 放射能を測定することで、⁷⁵SeHCAT の糞中排泄割合及び腸管吸収抑制割合⁸⁾ を評価した。本薬投与による ⁷⁵SeHCAT の糞中排泄割合及び腸管吸収抑制割合は表 5 のとおりであり、胆汁酸の腸管吸収抑制作用が認められた。

雌性 ApoE ノックアウトマウス (各群 3~4 例) に、本薬 (0<溶媒⁷⁾、463.08 µg/kg) 及び ⁷⁵SeHCAT (0.25 µCi/マウス) を単回経口投与し、投与から 24 時間後までの糞便中の ⁷⁵SeHCAT の放射能を測定することで、胆汁酸塩の腸管吸収に対する抑制作用の持続時間を評価した。本薬投与による ⁷⁵SeHCAT の腸管吸収抑制割合は、本薬投与 3 時間後までは 81~85%であったが、本薬投与 10 時間後では 28%に減少した。

⁷⁾ PEG/エタノール/水 (7:1:2) 混液

⁸⁾ 総回収 ⁷⁵SeHCAT の放射能(総投与量の約 94%)のうち、糞便中に検出された ⁷⁵SeHCAT の割合が糞中排泄割合とされ、胆のう及び腸管内で検出された ⁷⁵SeHCAT の割合が体内保持割合とされた。本薬投与による ⁷⁵SeHCAT の腸管吸収抑制割合は、本薬を投与していない時の体内保持割合に対する、本薬投与による体内保持割合の低下割合とされた。

表 5 ⁷⁵SeHCAT の糞中排泄割合及び腸管吸収抑制割合

本薬投与量 (μg/kg/日)	糞中排泄割合 (%)	腸管吸収抑制割合 (%)
0	37	0
7.409	42	8
28.90	56	30
115.58	85	76
463.08	91	86

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 本薬のオフターゲット作用 (CTD 4.2.1.2-1)

19 種類の組織標本⁹⁾、酵素及び受容体に対する本薬 (1 μmol/L) の阻害作用を検討した。検討した組織標本、酵素及び受容体に対する本薬の IC₅₀ 値はいずれも 1 μmol/L より高かった。検討された本薬の最高濃度 (1 μmol/L) は、臨床最大用量 (120 μg/kg/日) での血漿中非結合型本薬濃度 (0.007 ng/mL) の約 105,843 倍であった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略を表 6 に示す。

表 6 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	本薬投与量	投与方法	所見	添付資料 CTD
心血管系	HEK 細胞	hERG 電流	1 μmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3-1 (GLP 非適用)
	イヌ (雌雄各群 3 例)	心拍数、血圧、心電図	0.74、7.41、74.09 μg/kg	単回 静脈内	影響なし	4.2.1.3-7
	ラット (雄各群 6 例)	血圧、心拍数	0.74、7.41、74.09 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-5
中枢神経系	ラット (雄各群 8 例)	自発運動量	0.74、7.41、74.09 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-2
	ラット (雄各群 10 例)	協調運動	0.74、7.41、74.09 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-3
	ラット (雄各群 8 例)	神経行動、体温	0.74、7.41、74.09 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-4
呼吸系	ラット (雄各群 8 例)	呼吸数、最大吸気流量、最大呼気流量、吸気時間、呼気時間、気道抵抗、1 回換気量、分時換気量	0.74、7.41、74.09 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-6
腎/泌尿器系	ラット (雄各群 8 例)	尿量、尿電解質バランス、糸球体ろ過量	0.74、7.41、74.09 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-8
胃腸管系	ラット (雄各群 10 例)	腸管炭末輸送能	0.74、7.41、74.09 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-9

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明している。

PFIC では、胆汁酸の分泌や輸送が障害されることで胆汁うっ滞を生じ、肝機能障害、そう痒等が認められる。IBAT は、主に回腸遠位部に発現する管腔上皮糖タンパク質であり、ナトリウム及び胆汁酸を共輸送し、胆汁酸を小腸の管腔から頂端刷子縁膜を超えて小腸上皮細胞内に効率的に移動させることで、胆汁酸の腸肝循環において重要な役割を担っている (Front Biosci 2009; 14: 2584-98, Hepatology 2016; 63:512-23)。本薬は IBAT の選択的な阻害剤であり、胆汁酸の再吸収を阻害し、血清胆汁酸濃度を低下させることで、PFIC に対し効果を発揮すると考える。

⁹⁾ L 型カルシウムチャンネル及びナトリウムチャンネルサイト 2 の組織標本が使用された。

機構は、提出された効力を裏付ける試験成績及び申請者の説明から、PFICの胆汁うっ滞により生じる症状に対する本薬の効果は期待できると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット、イヌ及びマーモセットに本薬又はオデビキシバットの [^{14}C] 標識体を投与したときの薬物動態が検討された。オデビキシバットの血漿中濃度の測定には LC-MS/MS 法が用いられ、定量下限はマーモセット及びイヌの試験では 0.741 ng/mL、ラットの試験では 0.5 ng/mL であった。オデビキシバットの [^{14}C] 標識体使用時の放射能の測定には定量的全身オートラジオグラフィ法が用いられた。本薬の濃度及び投与量はオデビキシバット（本薬フリー体）としての量を示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

4.1.1.1 マーモセットにおける本薬の単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-1)

雌雄マーモセットに本薬を単回静脈内投与又は経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。

表 7 マーモセットに本薬を単回投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	C_{\max} (ng/mL)	t_{\max} (h)	$AUC_{0-24\text{h}}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	生物学的 利用率 ^{a)} (%)
静脈内	7.4	—	—	16,600	8.6	—
経口	18.5	69.4	4	384	3.3	0.9

各測定時点の平均値から算出 (2 又は 4 例/時点)、—: 該当せず

a) (本薬の経口投与時の本薬の $AUC_{0-24\text{h}}$ /経口投与量) / (本薬の静脈内投与時の本薬の $AUC_{0-24\text{h}}$ /静脈内投与量) ×100

4.1.2 反復投与試験

4.1.2.1 ラットにおける本薬の反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-6)

雌雄ラットに本薬を 1 日 1 回 177 日間反復経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。

本薬を反復経口投与したとき、雄の投与 1 及び 177 日目の C_{\max} は 100 mg/kg と 300 mg/kg の用量間で用量比を上回って増加し、雌の投与 1 日目の C_{\max} は 10 mg/kg と 100 mg/kg の用量間で用量比を上回って増加した。また、本薬の $AUC_{0-24\text{h}}$ は、100 mg/kg と 300 mg/kg の用量間ではほとんどの時点で用量比を下回って増加した。申請者は、本薬の溶解性及び膜透過性は低いため、消化管からの吸収量や吸収に要する時間等の個体間の変動が大きく、 C_{\max} 及び $AUC_{0-24\text{h}}$ に用量反応性が認められなかった可能性がある」と説明している。また、投与 89 日目の C_{\max} 及び $AUC_{0-24\text{h}}$ の高値及び投与 24 時間後での薬物濃度の増加が認められ、申請者は、その原因は不明だが試料のコンタミネーション等が生じた可能性も否定できないと説明している。

表 8 ラットに反復経口投与したときの血漿中本薬薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg/kg)	性別	測定時点 (日目)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24 h} (ng・h/mL)
10	雄	1	9.51	2	99.7
		89	359	24	5,000
		177	27.9	1	230
	雌	1	13.9	1	105
		89	335	24	3,630
		177	23.8	1	311
100	雄	1	53.7	1	640
		89	229	24	2,940
		177	63.9	1	680
	雌	1	271	1	907
		89	201	24	2,620
		177	160	1	992
300	雄	1	264	1	1,390
		89	409	8	6,750
		177	464	1	4,040
	雌	1	194	8	2,690
		89	239	2	4,070
		177	362	1	2,150

各測定時点の平均値から算出 (3例/時点)

4.1.2.2 イヌにおける本薬の反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-10)

雌雄イヌに本薬を1日1回39週間反復経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータは表9のとおりであった。

本薬を反復経口投与したとき、雌雄の投与39週目及び雄の投与13週目のC_{max}は、3 mg/kgと30 mg/kgの用量間で用量比を上回って増加した。その他の時点でのC_{max}は、3 mg/kgから150 mg/kgの用量範囲で、用量の増加に伴い用量に概ね比例又は用量比を下回って増加した。AUC_{0-24 h}は、いずれの時点でも30 mg/kgと150 mg/kgの用量間で、用量に比例又は用量比を下回って増加した。30及び150 mg/kgを反復経口投与したときの蓄積率¹⁰⁾は投与39週目で1.79~3.35であった。また、本薬の薬物動態に明らかな性差は認められなかった。

表 9 イヌに反復経口投与したときの血漿中本薬薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg/kg)	性別	測定時点	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-t} (ng・h/mL)	AUC _{0-24 h} (ng・h/mL)
3	雄	1日目	4	0.517±0.625	2、24 ^{b)}	NC	NC
		13週目	4	0.237±0.474	1 ^{b)}	NC	NC
		39週目	2	1.38、1.30 ^{b)}	2、6 ^{b)}	3.96、3.52 ^{b)}	5.08、15.26 ^{b)}
	雌	1日目	4	0.861±0.600	1 (1, 6) ^{c)}	NC	NC
		13週目	4	1.10±0.891	1 (1, 2) ^{c)}	NC	NC
		39週目	4	0.993±0.748	1 (1, 6) ^{c)}	4.33 ^{b)}	5.28 ^{b)}
30	雄	1日目	4	3.70±1.73	1 (1, 2)	10.2±2.77	14.2±4.10
		13週目	4	7.85±4.54	1 (1, 2)	12.5±3.14	14.9±3.51
		39週目	4	23.6±26.7	1 (1, 2)	29.5±24.3	32.1±23.7
	雌	1日目	4	3.82±1.94	1 (1, 2)	10.4±3.1	15.3±3.3 ^{c)}
		13週目	4	13.9±12.9	1 (1, 1)	18.3±11.6	21.1±12.5
		39週目	4	14.7±10.5	1 (1, 6)	23.1±11.7	60.3±75.1
150	雄	1日目	6	13.1±7.04	1 (1, 2)	49.8±26.4	57.1±19.7
		13週目	5	27.2±15.5	1 (1, 2)	53.8±32.9	70.1±36.1
		39週目	5	44.6±14.4	1 (1, 2)	75.5±16.4	91.1±17.6
	雌	1日目	6	13.1±5.60	1 (1, 2)	56.6±23.8	63.7±17.7
		13週目	6	28.1±15.5	1 (1, 1)	60.0±24.7	70.9±19.0
		39週目	6	46.5±26.6	1 (1, 2)	111±49.0	120±42.0

平均値±標準偏差、NC：算出せず

a) 中央値 (最小値、最大値)、b) 個別値、c) 3例

¹⁰⁾ 投与1日目のAUC_{0-t}に対する反復投与39週目のAUC_{0-t}の比

4.2 分布

4.2.1 ラットにおける組織分布 (CTD 4.2.2.3-1)

雄性アルビノラットにオデビキシバットの [¹⁴C] 標識体 1.85 mg/kg を単回静脈内投与したときの、投与 5 分後、1、4 及び 24 時間後並びに 2 及び 7 日後における各組織中¹¹⁾ の放射能濃度が検討された。組織中放射能濃度は、皮膚を除くすべての組織で投与 5 分後に最高値を示した。投与 5 分後に血液よりも放射能濃度が高く認められた組織は、胆汁及び肝臓であり、それぞれ血液の 110 及び 3.4 倍であった。投与 7 日後には全ての組織で放射能は定量下限未満であった。

雄性有色ラットにオデビキシバットの [¹⁴C] 標識体 1.85 mg/kg を単回経口投与したときの、投与 4 時間後及び 7 日後における各組織中¹²⁾ の放射能濃度が検討された。投与 4 時間後に多くの組織で血液よりも高い放射能濃度認められたが、メラニン含有組織である皮膚やぶどう膜における放射能濃度が有色ラットの他の組織やアルビノラットと同組織での放射能濃度と比較して明らかに高値となる傾向は認められなかった。投与 7 日後には全ての組織で放射能は定量下限未満であった。

4.2.2 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-3)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びマーモセットの血漿を用いて、本薬 (1.35 nmol/L) のタンパク結合が検討され、タンパク結合型分率はマウス及びラットでは 99.6%超、ウサギでは 98.0%、イヌでは 99.4%、マーモセットでは 99.2%であった。

4.2.3 血球移行性 (CTD 4.2.2.3-3)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びマーモセットの血液を用いて、本薬 (1.35 nmol/L) の血球移行性が検討され、血液/血漿濃度比は 0.52~0.60 であった。

4.2.4 ラットにおける胎盤通過 (CTD 4.2.2.3-1)

妊娠ラットにオデビキシバットの [¹⁴C] 標識体 1.85 mg/kg を妊娠 18 日目に単回静脈内投与したときの、投与 1、4 及び 24 時間後における母体及び胎児の組織中¹³⁾ 放射能濃度が測定された。母体では、脳及び水晶体を除く放射能濃度が測定されたすべての組織において、放射能が検出された。胎児では、投与 4 時間後に肝臓において放射能が検出された。妊婦及び妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与については 5.R.1 で検討する。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-2)

マウス、ラット及びイヌ肝細胞にオデビキシバットの [¹⁴C] 標識体 (10 µmol/L) を添加したときの代謝が検討された。インキュベーション 4 時間後における本薬濃度の割合は、ラット、マウス及びイヌ肝

¹¹⁾ 副腎、胆汁、血液、骨、骨髄、脳、盲腸内容物、脈絡叢、結腸内容物、精巣上体、眼窩外涙腺、水晶体、ぶどう膜、ガラス体、脂肪 (褐色)、胃粘膜、ハーダー氏腺、腎皮質、腎髄質 (内側)、腎髄質 (外側)、肝臓、肺、リンパ節、心筋、脾臓、耳下腺、松果体、下垂体、前立腺、精囊、皮膚、小腸内容物、小腸壁、脊髄、舌下腺、顎下腺、精巣、胸腺、甲状腺、尿

¹²⁾ 胆汁、脂肪 (褐色)、盲腸内容物、胃粘膜、心臓、血液、肺、リンパ節、松果体、前立腺、腎皮質、腎髄質 (内側)、腎髄質 (外側)、皮膚、小腸内容物、小腸壁、ぶどう膜

¹³⁾ 母体では、羊膜、脳、血液、水晶体、肝臓、乳腺、卵巣、胎盤、骨格筋。胎児では、副腎、血液、脳、肝臓、筋肉。

細胞でそれぞれ 94.9%、75.7%及び 21.7%であった。また、6 種類の代謝物が検出され、そのうち 3 種類は 1-水酸化体¹⁴⁾であることが示唆された。

4.4 排泄

4.4.1 ラットにおける尿及び糞中排泄 (CTD 4.2.2.5-1)

雄性ラットにオデビキシバットの [¹⁴C] 標識体 4 mg/kg を単回経口投与したときの投与 120 時間後までの尿及び糞中放射能排泄率は、それぞれ投与量の 0.07%及び 88.6%であった。

4.R 機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、幼若動物試験及び光毒性試験が実施された。以下に、主な試験成績を記述する。本薬の濃度及び投与量はオデビキシバット（本薬フリー体）としての量を示す。

5.1 単回投与毒性試験

マウス及びラットを用いた本薬の単回経口投与毒性試験が実施された。その結果、経口投与による本薬の概略の致死量は表 10 のとおりであった。

表 10 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雄マウス (CD-1)	経口	2,000	液状便、一過性の体重低値	>2,000	4.2.3.1-1
雌雄ラット (Wistar)	経口	2,000	毒性変化なし	>2,000	4.2.3.1-2

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた最大 26 週間の反復投与毒性試験、イヌを用いた最大 39 週間の反復投与毒性試験等が実施された (表 11)。その結果、特に問題となる毒性所見は認められなかった。

¹⁴⁾ 1-水酸化体の一つは、死細胞とインキュベートしたときにも検出された。

表 11 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar)	経口	1 カ月 (2 回/日) + 休薬 4 週	0 ^{a)} 、20、200、2,000	2000 : 流涎、体重増加量の低値、摂水量の高値、耳下腺のびまん性好塩基性腺房細胞、骨髄の赤血球系細胞減少 ≥200 : 軟便、盲腸・結腸の粘膜肥大 回復性 : あり	20	4.2.3.2-5
雌雄ラット (Wistar)	経口	26 週 (1 回/日)	0 ^{b)} 、10、100、300	毒性変化なし	300	4.2.3.2-6
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	2 週 (1 回/日)	0 ^{b)} 、30、300、1,000	≥30 : 粘液便/軟便/液状便、嘔吐	1,000	4.2.3.2-8
雌雄イヌ (ビーグル)	経口 ^{c)}	13 週 (1 回/日)	0 ^{d)} 、3、30、300	≥3 : 軟便/液状便/便の色調変化、総コレステロール・LDL の低値 300 : 嘔吐	300	4.2.3.2-9
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	39 週 (1 回/日) + 休薬 4 週	0 ^{b)} 、3、30、150	150 : 軟便/液状便、嘔吐、総コレステロール・HDL・LDL の低値	150	4.2.3.2-10

a) 蒸留水

b) 20%v/v プロピレングリコール溶液

c) ゼラチンカプセル投与

d) 空カプセル

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びラットを用いた小核試験が実施された (表 12)。いずれの試験も陰性の結果であったことから、申請者は、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと説明している。

表 12 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	S9 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA1535、TA1537	0 ^{a)} 、45.1、50.5、150、168、451、505、1,500、1,680、4,510、5,050 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-2
		大腸菌 : WP2uvrA/pKM101			
	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	+ (3 時間) - (3 時間) - (24 時間)	0 ^{a)} 、88.7、118、133、149、162 µg/mL 0 ^{a)} 、37.5、45.0、52.4 µg/mL 0 ^{a)} 、45.0、59.9、67.4、74.9、82.4、89.9 µg/mL	陰性
in vivo	小核試験	雄ラット (Wistar) 骨髄	0 ^{b)} 、2,000 mg/kg/日、2 日間経口投与	陰性	4.2.3.3.2-1

a) ジメチルスルホキシド

b) 20%v/v プロピレングリコール溶液

5.4 がん原性試験

本薬のラット及びマウスを用いた 104 週間反復経口投与がん原性試験が実施された (表 13)。いずれの試験でもがん原性は認められず、申請者は、本薬ががん原性を示す可能性は低いと説明している。

表 13 がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	結果					非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD			
			主な所見	匹	用量 (mg/kg/日)							
		0 ^{a)}			0 ^{b)}	10	30	100				
				雄 50	雄 50	雄 50	雄 50	雄 50				
				雌 50	雌 50	雌 50	雌 50	雌 50				
雌雄ラット (Wistar)	経口	104 週 (1 回/日)	腫瘍性病変		特記事項なし					100	4.2.3.4.1 -2	
			非腫瘍性病変	尿路上皮過形成 ^{c)} ^{d)}	雄	5 (1)	11 (2)	15 (5)	12 (0)			18 (3)
					雌	31 (3)	36 (5)	38 (11)	36 (5)			38 (17)
			胆管過形成 ^{c)}	雄	4 (3)	6 (2)	6 (0)	7 (4)	9 (6)			
				雌	8 (3)	9 (4)	7 (1)	10 (4)	17 (7)			
			好塩基性変異 肝細胞巢 ^{c)}	雄	9 (0)	8 (3)	6 (0)	15 (5)	10 (1)			
雌	24 (8)	26 (8)		38 (24)	43 (23)	40 (27)						
その他の所見		≥10 : コレステロール・HDL・LDL の低値										
雌雄マウス (CD-1)	経口	104 週 (1 回/日)	腫瘍性病変		特記事項なし					100	4.2.3.4.1 -1	
			非腫瘍性病変	胆嚢における 嚢胞状過形成 ^{c)}	雄	1 (0)	0 (0)	12 (8)	22 (15)			17 (6)
					雌	2 (0)	3 (1)	22 (12)	26 (7)			23 (8)
			胆嚢における 好塩基性不定 形内容物 ^{c)}	雄	1 (1)	0 (0)	24 (22)	31 (26)	36 (26)			
				雌	6 (5)	2 (2)	35 (27)	39 (34)	36 (31)			
			その他の所見		≥30 : 体重増加量の低値							

a) 水

b) 20%v/v プロピレングリコール溶液

c) 軽微を除く軽度以上の所見の発生頻度を括弧内に示す。

d) 腎盂鉍質沈着に関連した変化

5.5 生殖発生毒性試験

本薬のラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット又はウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験¹⁵⁾が実施された(表 14)。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では 30 mg/kg/日以上で流産、10 mg/kg/日以上で胎児の心血管系奇形が認められた。本試験の胚・胎児発生に関する無毒性量(10 mg/kg/日未満)における本薬の AUC_{0-last} は、小児患者にヒト最大推奨用量である 120 µg/kg/日を投与したときの最大推定 AUC に対して 0.48 倍未満であった。

¹⁵⁾ 母動物へ投与したとき、授乳中の仔動物において血漿中に本薬が検出された。母動物への投与 1 時間後の仔動物における平均血漿中本薬濃度は、出生 4 日後では 10 mg/kg/day : 7.00 ng/mL、100 mg/kg/day : 4.61 ng/mL、1,000 mg/kg/day : 33.7 ng/mL であり、出生 20 日後では 10 mg/kg/day : 1.22 ng/mL (雄) 及び 2.48 ng/mL (雌)、100 mg/kg/day : 3.64 ng/mL (雄) 及び 8.50 ng/mL (雌)、1,000 mg/kg/day : 55.1 ng/mL (雄) 及び 24.9 ng/mL (雌) であった。

表 14 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (Wistar)	経口	雄：交配前 2 週～剖検前日 雌：交配前 2 週～妊娠 7 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、100、300、1,000	毒性変化なし	一般毒性：1,000 生殖機能：1,000 初期胚発生：1,000	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生試験	雌ラット (Wistar)	経口	妊娠 6～17 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、100、300、1,000	母動物： 1000：摂餌量の低値 胎児： 1000：骨化遅延 ^{b)} 、太い肋骨 ^{b)}	母動物の一般毒性：1,000 胚・胎児発生：1,000	4.2.3.5.2-2
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 6～19 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、10、30、100	母動物： ≥10：摂餌量の低値 ^{c)} 、体重増加量の低値 ^{c)} ≥30：軟便、粘液便、赤色尿、流産/早産 (各 1/22 例) ^{d)} 胎児： ≥10：心血管系奇形 (5 室心、心室中隔欠損、小室室及び大動脈弓異常)	母動物の一般毒性：10 胚・胎児発生：<10	4.2.3.5.2-5
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	雌ラット (Wistar)	経口	妊娠 6 日～分娩後 20 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、10、100、1,000	毒性変化なし	母動物の一般毒性：1,000 F1 出生児の発生及び発育：1,000	4.2.3.5.3-2

a) 20%v/v プロピレングリコール溶液

b) 妊娠 20 日における発達過程での一過性変化と考えられた。

c) 10 及び 30 mg/kg/日では一過性であった。

d) 流産/早産に先立ち、重度の摂餌量及び体重の低値が認められた。

5.6 幼若動物試験

幼若ラットを用いた毒性試験が実施された (表 15)。300 mg/kg/日で限局性肝細胞壊死及び大腸の粘膜下層/筋層壁の炎症が認められた。その無毒性量 100 mg/kg/日における本薬の生後 14 日及び 63 日の AUC₀₋₂₄ は、小児患者にヒト最大推奨用量である 120 µg/kg/日を投与したときの最大推定 AUC に対してそれぞれ 3,300 倍及び 27 倍であった。

表 15 幼若動物試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD) ^{a)}	経口	16 日 (生後 14 日～29/30 日) (1 回/日)	0 ^{b)} 、10、100、300	≥100：軟便 300：限局性肝細胞壊死、回腸・結腸の粘膜下層/筋層壁の炎症	100	GLP 非適用 4.2.3.5.4-1
雌雄ラット (SD)	経口	7 週 (生後 14 日に投与開始) (1 回/日) + 休薬 28 日	0 ^{b)} 、10、30、100	100：軟便	100	4.2.3.5.4-2

a) 4.2.3.5.4-2 の用量設定試験として実施された。

b) 20%v/v プロピレングリコール溶液

5.7 光毒性試験

有色ラットを用いた *in vivo* 光毒性試験が実施された (表 16)。結果は陰性であったことから、申請者は、本薬が光毒性を示す可能性は低いと説明している。

表 16 光毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
<i>in vivo</i> 光毒性試験	雌ラット (Long-Evans)	本薬 (0、10、30、100 mg/kg/日) を3日間反復経口投与し、UV照射後の眼及び皮膚に及ぼす影響を評価した。	陰性	4.2.3.7.7-1

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の非臨床毒性は概ね適切に評価されており、5.R.1の検討結果を踏まえると、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与は禁忌とすることが妥当と判断した。

5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について、以下のように説明している。

委託施設の背景データ¹⁶⁾も踏まえたラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の評価より、申請者側の生殖発生毒性専門家は、本薬のヒトにおける催奇形性のリスクは低いとの見解を示した。しかしながら、ウサギ試験において、胚・胎児発生に対するNOAELが推定されておらず、曝露量にばらつきがあることから、低頻度で投与量と明確に相関しない心血管系異常と本薬投与との関連は否定できないと考える。また、臨床試験では妊娠している女性に対して本薬は投与されていない。

以上より、本薬の催奇形性リスクが低く臨床試験での情報がないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい旨を注意喚起することが適切と考える。

なお、米国では、本薬を投与した女性の妊娠転帰を追跡する市販後妊娠安全性試験を実施中である。

機構は、ウサギを用いた胚・胎児発生試験における心血管系異常について、本薬投与との関連が否定できないこと、当該異常の種特異性が不明であり安全域が求められていないことを踏まえると、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい旨の注意喚起ではなく、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与は禁忌とすることが妥当と考える。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し、主な評価資料とされた国内外の第III相試験では、表17に示す製剤が使用された。なお、カプセル剤とその内容物(顆粒剤)の剤形間、各製剤の含量間の生物学的同等性は確認されていない。

表 17 主な評価資料とされた第III相試験で使用された製剤

臨床試験	製剤
国内第III相試験 (A4250-J005 試験)	カプセル型容器 (0号カプセル) 1個中に本薬 200 又は 600 µg を含有する顆粒剤 (申請製剤) ^{a)}
海外第III相試験 (A4250-005 試験)	カプセル型容器 (0号カプセル) 1個中に本薬 200 又は 600 µg を含有する顆粒剤 (申請製剤) ^{a)}
海外継続投与試験 (A4250-008 試験)	1カプセル (3号カプセル) 中に本薬 400 又は 1,200 µg を含有する顆粒剤を充てんしたカプセル剤 ^{b)}

a) カプセル型容器を開封して内容物(顆粒剤)を飲食物とともに経口投与された。

b) カプセル剤をそのまま又はカプセルを開封して内容物(顆粒剤)を飲食物とともに経口投与された。カプセル基材は██████████であり、カプセルの内容物(顆粒剤)は、400 µg 製剤及び200 µg 製剤(申請製剤)並びに1,200 µg 製剤及び600 µg 製剤(申請製剤)はそれぞれ同一の処方であり、それ以外ではヒプロメロース及び結晶セルロースの配合割合が異なる。

本薬の血漿中濃度は、LC-MS/MS法で測定され、定量下限は0.05 ng/mLであった。全血、血漿、尿及び糞中の放射能濃度の測定には液体シンチレーションカウンター法が用いられた。血漿中 FGF19 濃度の

¹⁶⁾ 自然発生性と考えられる心血管系奇形が2例に認められた。

測定には、ELISA 法が用いられた。血漿中 7 α -ヒドロキシ-4-コレステレン-3-オン (C4) 及び胆汁酸濃度の測定には、LC-MS/MS 法が用いられた。本薬の濃度及び投与量はオデビキシバット (本薬フリー体) としての量を示す。

6.1.1 投与方法等の影響に関する試験 (CTD 参考資料 5.3.3.4-1 : 試験番号 A4250-004 <2018 年 7 月 ~8 月>)

外国人健康成人 (目標例数 : 18 例) を対象に、本薬を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす投与方法等の影響を検討するため、無作為化非盲検 3 処置 3 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 9.6 mg (1.2 mg カプセルを 8 カプセル) を空腹時若しくは食後¹⁷⁾、又はカプセル内の顆粒剤を空腹時にアップルソースに振りかけて単回経口投与することとされ、各投与間の休薬期間は 7 日間とされた。

薬物動態について、本薬を単回経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 18 のとおりであった。カプセル剤の空腹時投与期に対する①カプセル剤の食後投与期及び②顆粒剤のアップルソース振りかけ投与期の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値比 [90%信頼区間] は、それぞれ①0.28 [0.22, 0.36] 及び 0.60 [0.44, 0.81]、並びに②0.61 [0.53, 0.70] 及び 0.64 [0.55, 0.73] であり、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、カプセル剤の空腹時投与と比較してカプセル剤の食後投与及び顆粒剤のアップルソース振りかけ投与において低値であった。

表 18 外国人健康成人に本薬を単回経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

投与方法	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^{a)} (h)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ ^{b)} (h)
空腹時に カプセル剤投与	17	0.55 (50.7)	3.0 (1.2, 5.0)	2.86 (47.0) ^{c)}	2.3±0.88 ^{c)}
食後に カプセル剤投与	15	0.16 (39.6)	4.5 (2.0, 18.0)	1.57 (22.3) ^{d)}	6.4±2.58 ^{d)}
顆粒剤を アップルソースに振りかけ	17	0.34 (29.9)	4.5 (2.0, 5.0)	1.90 (32.9)	2.1±1.46

幾何平均値 (変動係数%)

a) 中央値 (最小値, 最大値)、b) 平均値±標準偏差、c) 16 例、d) 9 例

6.1.2 ヒト生体試料を用いた試験

6.1.2.1 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-3)

ヒト血漿に本薬 (1.35 nmol/L) を添加したときのタンパク結合率は 99.4%であった。

6.1.2.2 血球移行性 (CTD 4.2.2.3-3)

ヒト血液を用いて、本薬 (1.35 nmol/L) の血球移行性が検討され、血液/血漿濃度比は 0.48 であった。

6.1.2.3 *in vitro* における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-2)

ヒト肝細胞にオデビキシバットの [¹⁴C] 標識体 (10 μ mol/L) を添加したときの代謝が検討された。その結果、本薬の代謝割合は、8.2~22.6%であった。また、6 種類の代謝物が検出され、そのうち 3 種類は 1-水酸化体¹⁴⁾ であることが示唆された。ヒト特異的な代謝物は認められなかった (4.3.1 参照)。

¹⁷⁾ 高脂肪食 (800 kcal 以上、脂肪約 50%) の摂取開始 30 分後に本薬を投与した。

6.1.2.4 本薬のヒト薬物代謝酵素の阻害作用 (CTD 4.2.2.6-1)

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種¹⁸⁾ (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5) に対する本薬 (0.1~100 nmol/L、CYP3A4/5 のみ 0.1~100 µmol/L) の可逆的な阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP1A2 (IC₅₀ : 13 nmol/L)、2B6 (IC₅₀ : 5.6 nmol/L) 及び 3A4/5 (IC₅₀ : ミダゾラム及びテストステロンでそれぞれ 4 及び 14 µmol/L) に対する阻害作用を示した。

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種¹⁸⁾ (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5) に対する本薬 (0.1~100 nmol/L、CYP3A4/5 のみ 0.1~100 µmol/L) の時間依存的な阻害作用が検討された。その結果、①CYP1A2、②2B6 及び③3A4/5 に対する本薬の IC₅₀ 値は、NADPH 非存在下及び存在下のプレインキュベーション 30 分でそれぞれ①8.0 及び 8.6 nmol/L、②4.8 及び 4.2 nmol/L、③12 及び 1.1 µmol/L (テストステロン) 並びに 4.1 及び 0.48 µmol/L (ミダゾラム) であった。

6.1.2.5 本薬のヒト薬物代謝酵素の誘導作用 (CTD 4.2.2.6-2)

ヒト肝細胞と本薬 (0.002~20 µmol/L) をインキュベーションしたときの、CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 発現量の変動が検討された。その結果、CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 発現量はそれぞれ 0.557~1.16 倍、0.771~1.61 倍及び 0.621~1.56 倍であり、いずれも陽性対照¹⁹⁾ による増加の 20%未満であった。

6.1.2.6 トランスポーターを介した輸送に関する検討 (CTD 4.2.2.6-3)

P-gp 又は BCRP を発現させた MDCKII 細胞を用いて、本薬 (5 µmol/L) の P-gp 又は BCRP による輸送が検討され、本薬は P-gp の基質と考えられた。なお、P-gp 阻害薬が本薬の薬物動態に及ぼす影響については、6.2.6 で検討する。

6.1.2.7 トランスポーター阻害作用の検討 (CTD 4.2.2.6-3)

Caco-2 細胞並びに P-gp 又は BCRP を発現させた MDCKII 細胞を用いて、本薬 (Caco-2 細胞 : 1~10 µmol/L、MDCKII 細胞 : 3~30 µmol/L) が標準物質²⁰⁾ の輸送に与える影響が検討された。その結果、本薬は検討した濃度範囲において P-gp に対して明確な阻害作用を示さなかった。また、BCRP を介した輸送について、本薬 30 µmol/L により BCRP 基質の P_{app} B→A は僅かに低下 (本薬非存在下で 42.5×10⁻⁶ cm/s、本薬 30 µmol/L 存在下で 37.6×10⁻⁶ cm/s) した。

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬 (0.1~1 µmol/L) が標準物質²¹⁾ の輸送に与える影響が検討された。その結果、本薬は OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 0.308 µmol/L 及び 0.697 µmol/L であった。

OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬 (0.1 及び 1 µmol/L) が標準物質²²⁾ の輸送に与える影響が検討された。その結果、本薬は OAT3 に対する阻害作用を示し、IC₅₀ 値は 0.504 µmol/L であった。また、本薬 1 µmol/L 存在下では OAT1、OCT2 及び MATE1 を介した輸送がそれぞれ 59%、47%及び 18%低下した。

¹⁸⁾ 以下が基質とされた。CYP1A2: フェナセチン、CYP2B6: エファビレンツ、CYP2C8: アモジアキシン、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: S-メフェニトイン、CYP2D6: デキストロメトルフアン、CYP3A4/5: ミダゾラム及びテストステロン

¹⁹⁾ CYP1A2、2B6 及び 3A4 でそれぞれ、オメプラゾール、フェノバルビタール及びリファンピシンが使用された。

²⁰⁾ 以下が基質として評価された。P-gp: ジゴキシシン、BCRP: プラゾシン

²¹⁾ [³H] エストラジオール-17β-D-グルクロニドが基質として評価された。

²²⁾ 以下が基質として評価された。OAT1: [³H] パラアミノ馬尿酸、OAT3: [³H] エストロン-3-硫酸、OCT2、MATE1 及び MATE2-K: [¹⁴C] メトホルミン

申請者は、ICH M12 ガイドラインを踏まえた検討の結果²³⁾、本薬の BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT3、OAT1、OCT2 及び MATE1 阻害による薬物相互作用の可能性は低いと説明している。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 参考資料 5.3.4.1-1: 試験番号 A4250-001 <2013 年 7 月～2014 年 5 月>)

外国人健康成人 (目標例数: パート 1 では 40 例、パート 2 では 56 例) を対象に、本薬を単回又は反復経口投与したとき、及びコレステラミン又は大腸放出コレステラミンを併用したときの薬物動態、安全性及び薬力学を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、パート 1 ではプラセボ、本薬 0.1、0.3、1、3 又は 10 mg を空腹時に単回経口投与することとされ、パート 2 (コホート 1～7) では、表 19 のとおり、プラセボ、本薬、又は本薬と大腸放出コレステラミン若しくはコレステラミンとの併用で 7 日間反復経口投与することとされた。

パート 1 では治験薬が投与された 39 例全例が安全性解析対象集団とされ、本薬が投与された 29 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。パート 2 では治験薬が投与された 55 例全例が安全性解析対象集団とされ、本薬が投与された 35 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、パート 1 で本薬 0.1、0.3 又は 1 mg を単回投与したときの血漿中本薬濃度は、すべて定量下限 (0.05 ng/mL) 未満であり、本薬 3 mg を投与した参加者 6 例のうち 2 例では、各 1 時点で本薬が検出された。本薬 10 mg を投与した参加者²⁴⁾での C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値±標準偏差は、それぞれ 0.13 ± 0.07 ng/mL 及び 0.51 ± 0.29 ng·h/mL であった。パート 2 では、投与期間中の血漿中本薬濃度は、本薬 3 mg QD 群 (コホート 2) の 3/6 例 (血漿中本薬濃度: 0.0506～0.0682 ng/mL)、1.5 mg BID 群 (コホート 3) の 2/6 例 (血漿中本薬濃度: 0.053～0.0702 ng/mL)、コホート 4 の 4/6 例 (血漿中本薬濃度: 0.0502～0.0786 ng/mL)、コホート 5 の 3/6 例 (血漿中本薬濃度: 0.0574～1.35 ng/mL) 及びコホート 7 の 2/6 例 (血漿中本薬濃度: 0.0531～0.0833 ng/mL) で検出された。

薬力学について、パート 2 での本薬投与 7 日目の血漿中 C4、FGF19 及び総胆汁酸濃度の AUC_{0-12h} は表 19 のとおりであり、本薬単独投与群 (コホート 2) と比較して、コレステラミン又は大腸放出コレステラミンとの併用群 (コホート 4、5 及び 7) では、血漿中 C4²⁵⁾ の AUC_{0-12h} は同程度又は高値を示し、FGF19²⁶⁾ の AUC_{0-12h} は低値又は高値を示した。また、総胆汁酸濃度の AUC_{0-12h} について、大腸放出コレステラミンの併用群 (コホート 4、5 及び 7) では、本薬単独投与 (コホート 2) と比較して高値を示した。申請者は、胆汁酸吸着剤の併用により薬力学パラメータが変動したものの、コホート 4、5 及び 7 のいずれにおいても大腸放出コレステラミン単独投与 (コホート 6) による薬力学パラメータへの影響を上回っており、胆汁酸吸着剤の併用により本薬の有効性が大きく減弱する可能性は低いと説明している。

²³⁾ C_{max} を 0.623 ng/mL とし検討

²⁴⁾ 6 例中 5 例で血漿中に本薬が検出された。

²⁵⁾ C4 は、コレステロールから胆汁酸が合成される生合成経路の中間体であり、C4 の上昇は、体内の胆汁酸の減少に起因する胆汁酸合成の増加を反映すると考えられている。

²⁶⁾ FGF19 は、胆汁酸依存の胆汁酸受容体の活性化により回腸の上皮細胞から分泌され、FGF19 の低下は、胆汁酸量の減少を反映すると考えられている。

表 19 パート 2 の各コホートの用法・用量並びに本薬投与開始 7 日目の血漿中 C4、FGF19 及び総胆汁酸の AUC_{0-12h}

コホート	投与薬剤及び 用法・用量	例数	C4 (ng・h/mL)	FGF19 (pg・h/mL)	総胆汁酸 (ng・h/mL)
	プラセボ ^{a)}	8	232±117	3,010±1,390	30,454±6,730
1	本薬 1mg 1 日 1 回	5	629±229	584±266	20,903±7,491
2	本薬 3 mg 1 日 1 回	6	1,070±707	638±404	15,438±2,534
3	本薬 1.5 mg 1 日 2 回	6	957±646	753±598	19,931±4,490
4	本薬 3 mg 1 日 1 回 + コレスチラミン 1 g 1 日 2 回 (本薬投与後 4 及び 14~15 時間後)	6	1,430±250	402±269	17,177±4,005
5	本薬 3 mg 1 日 1 回 + 大腸放出コレスチラミン 1 g 1 日 2 回 (本薬投与 30 分前及び 8.5 時間後)	6	1,060±385	839±632	20,786±3,150
6	大腸放出コレスチラミン 1 g 1 日 2 回	6	402±225	2,160±480	27,294±6,753
7	本薬 3 mg 1 日 1 回 + 大腸放出コレスチラミン 1 g 1 日 2 回 (本薬投与 4 及び 14~15 時間後)	6	1,190±407	690±743	19,968±7,725

平均値±標準偏差

a) コホート 2、5、6 及び 7 でプラセボを投与した参加者

安全性について、有害事象は、パート 1 ではプラセボ群で 30.0% (3/10 例)、本薬 0.1 mg 群で 50.0% (3/6 例)、本薬 0.3 mg 群で 50.0% (3/6 例)、本薬 1 mg 群で 40.0% (2/5 例)、本薬 3 mg 群で 33.3% (2/6 例)、本薬 10 mg 群で 66.7% (4/6 例) に認められ、パート 2 ではコホート 1 で 20.0% (1/5 例)、コホート 2 で 50.0% (3/6 例)、コホート 3 で 66.7% (4/6 例)、コホート 4 で 50.0% (3/6 例)、コホート 5 で 100% (6/6 例)、コホート 6 で 50.0% (3/6 例)、コホート 7 で 100% (6/6 例) に認められた。副作用は、パート 1 ではプラセボ群で 30.0% (3/10 例)、本薬 0.1 mg 群で 50.0% (3/6 例)、本薬 0.3 mg 群で 50.0% (3/6 例)、本薬 1 mg 群で 40.0% (2/5 例)、本薬 3 mg 群で 33.3% (2/6 例)、本薬 10 mg 群で 50.0% (3/6 例) に認められ、パート 2 ではコホート 1 で 20.0% (1/5 例)、コホート 2 で 50.0% (3/6 例)、コホート 3 で 66.7% (4/6 例)、コホート 4 で 33.3% (2/6 例)、コホート 5 で 100% (6/6 例)、コホート 6 で 50.0% (3/6 例)、コホート 7 で 100% (6/6 例) に認められた。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.2 国内第 I 相反復投与試験 (CTD 5.3.4.1-2 : 試験番号 A4250-J001 <2022 年 8 月~10 月>)

日本人健康成人 (目標例数: 9 例 (プラセボ群 3 例及び本薬群 6 例)) を対象に、本薬を反復経口投与したときの薬物動態、安全性及び薬力学を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 3 mg を空腹時に 7 日間反復経口投与することとされた。

薬物動態について、本薬を空腹時に反復経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった。

表 20 日本人健康成人に本薬 3 mg を空腹時に反復経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

測定時点	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-last} (ng・h/mL)
1 日目	6	0.064±0.032 ^{a)}	5.0±2.8	0.29±0.10 ^{b)}
7 日目	6	0.071±0.015	3.4±1.6	0.23±0.19

平均値±標準偏差

a) 1 例は 1 日目のすべての時点で定量下限 (0.05 ng/mL) 未満、b) 5 例

薬力学について、本薬を空腹時に反復経口投与したときの本薬の薬力学指標のベースラインからの変化量は表 21 のとおりであった。

表 21 日本人健康成人に本薬 3 mg を空腹時に反復経口投与したときの薬力学指標のベースラインからの変化量

測定対象	投与群	例数	1 日目		7 日目		
			投与 4 時間後	投与 24 時間後	投与前	投与 4 時間後	投与 24 時間後
FGF19 (pg/mL)	プラセボ	3	-40.00±409.19	-77.67±257.64	-9.67±217.68	-98.67±407.74	-195.67±358.03
	本薬	6	-248.33±248.43	-319.43±276.09	-279.85±252.53	-317.93±299.40	-280.53±291.72
C4 (ng/mL)	プラセボ	3	-2.87±10.99	5.83±4.50	1.53±7.47	-1.40±11.49	-1.26±5.91
	本薬	6	12.04±30.51	81.32±52.59	121.74±40.34	108.79±49.24	106.84±40.68
総胆汁酸 (μ mol/L)	プラセボ	3	0.05±2.97	-1.37±2.10	-1.25±1.16	-0.48±2.89	-1.24±2.33
	本薬	6	-3.02±4.93	-4.08±4.56	-3.50±5.02	-2.73±5.06	-3.15±4.68

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象はプラセボ群で 33.3% (1/3 例)、本薬 3 mg 群で 100.0% (6/6 例) に認められ、いずれも副作用とされた。いずれの投与群においても、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.3 海外第 I 相試験 (マスバランス試験) (CTD 参考資料 5.3.3.1-1 : 試験番号 A4250-007 <2017 年 1 月~3 月>)

外国人健康成人 (目標例数 : 6 例) を対象に、オデビキシバットの [14 C] 標識体を単回経口投与したときのマスバランス等を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、オデビキシバットの [14 C] 標識体 3 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。本薬が投与された 6 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

オデビキシバットの [14 C] 標識体の経口投与 96 時間後までの血中に放射能は検出されなかった。投与 216 時間後までの尿中及び糞中排泄率は、投与放射能に対してそれぞれ 0.002%及び 82.886%であった。投与時から投与 24 時間後まで及び投与 48 時間後から 72 時間後までの糞中の放射能は、それぞれ 99.0%及び 97.9%が未変化体として認められた。

6.2.4 海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 A4250-005 <2018 年 5 月~2020 年 7 月>)

外国人の 6 カ月齢以上 18 歳以下の PFIC-1 及び PFIC-2 患者に本薬を反復経口投与したときの薬物動態が検討された (試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1 参照)。

用法・用量は、プラセボ、本薬 40 又は 120 μ g/kg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与することとされた。

薬物動態について、40 μ g/kg 投与群の 4/23 例及び 120 μ g/kg 投与群の 4/19 例で投与期間中に血漿中本薬濃度が検出され、血漿中本薬濃度はそれぞれ 0.062~0.723 ng/mL 及び 0.060~0.591 ng/mL であった。

6.2.5 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 試験番号 A4250-J005 <2023 年 7 月~実施中 (データカットオフ : 20██年██月)>)

日本人の PFIC-1 又は PFIC-2 患者に本薬を反復経口投与したときの薬物動態が検討された (試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2 参照)。

用法・用量について、本薬 40 μ g/kg を 1 日 1 回 12 週間反復経口投与した後、120 μ g/kg を 1 日 1 回 12 週間反復経口投与²⁷⁾ することとされた。

本薬が投与された 3 例 (コホート 1 : 2 例、コホート 2 : 1 例) 全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、コホート 2 の 1 例で血漿中本薬濃度が検出され、血漿中本薬濃度は 0.102 ng/mL (投与開始 24 週時) であり、外国人 PFIC 患者における血漿中本薬濃度 (6.2.4 参照) の範囲内であった。

²⁷⁾ 投与開始 12 週後に安全性に問題が認められない場合

6.2.6 海外第 I 相試験 (ミダゾラム及びイトラコナゾールとの薬物相互作用試験) (CTD 参考資料 5.3.2.2-1: 試験番号 A4250-013 <20 年 月~20 年 月>)

外国人健康成人 (目標例数: 各パート 22 例) を対象に、本薬がミダゾラム (CYP3A4 基質) の薬物動態に及ぼす影響 (パート A) 及びイトラコナゾール (P-gp 阻害作用を有する薬剤) が本薬の薬物動態に及ぼす影響 (パート B) を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

ミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{0-inf} について、本薬併用時の非併用時に対する幾何平均値の比は表 22 のとおりであり、本薬による CYP3A4 に対する明確な阻害作用は示唆されなかった。

表 22 本薬併用時の非併用時に対するミダゾラム及びミダゾラムの 1'-水酸化体の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比

本薬 (経口投与)	併用薬 ^{a)}	測定対象	例数	C_{max}	AUC_{0-inf}
7.2 mg 1 日 1 回	ミダゾラム 2 mg	ミダゾラム	20	0.71 [0.64, 0.79]	0.72 [0.67, 0.77]
		ミダゾラムの 1'-水酸化体	20	0.90 [0.84, 0.97]	0.86 [0.82, 0.89]

幾何平均値比 [90%CI]

a) 投与第 1 期の 1 日目にミダゾラム 2 mg を空腹時に単回経口投与、投与第 2 期の 1~4 日目に本薬 7.2 mg を空腹時に 1 日 1 回反復経口投与し、4 日目にミダゾラム 2 mg と本薬を空腹時に併用経口投与した。投与第 1 期と第 2 期の休業期間は 24 時間以上とされた。

また、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} について、イトラコナゾール併用時の非併用時に対する幾何平均値の比は表 23 のとおりであった。なお、P-gp 阻害薬が本薬の薬物動態に及ぼす影響については、6.R.2 で検討する。

表 23 イトラコナゾール併用時の非併用時に対する本薬の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比

本薬 (経口投与)	併用薬 ^{a)}	例数	C_{max}	AUC_{0-inf}
7.2 mg	イトラコナゾール 200 mg	21	1.52 [1.25, 1.84]	1.51 [1.25, 1.82]

幾何平均値の比 [90%CI]

a) 投与第 1 期の 1 日目に本薬 7.2 mg を空腹時に単回経口投与、投与第 2 期の 1~5 日目にイトラコナゾール 200 mg を空腹時に経口投与し、5 日目に本薬 7.2 mg とイトラコナゾール 200 mg を空腹時に併用経口投与した。投与第 1 期と第 2 期の休業期間は 24 時間以上とされた。

6.2.7 海外第 I 相試験 (エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルとの薬物相互作用試験) (CTD 参考資料 5.3.2.2-2: 試験番号 A4250-022 <20 年 月~ 月>)

外国人健康成人 (目標例数: 25 例) を対象に、本薬がエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの C_{max} 及び AUC_{0-inf} について、本薬併用時の非併用時に対する幾何平均値の比は表 24 のとおりであった。

表 24 本薬併用時の非併用時に対するエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比

本薬 (経口投与)	測定対象 ^{a)}	例数	C_{max}	AUC_{0-inf}
3 mg 1 日 1 回	エチニルエストラジオール	23	0.98 [0.91, 1.06]	0.83 [0.79, 0.88]
	レボノルゲストレル	23	1.04 [0.95, 1.14]	0.88 [0.82, 0.95] ^{b)}

幾何平均値比 [90%CI]

a) 1 日目にエチニルエストラジオール 0.03 mg 及びレボノルゲストレル 0.15 mg を単回経口投与、4~9 日目に本薬 3 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、10 日目にエチニルエストラジオール 0.03 mg 及びレボノルゲストレル 0.15 mg と本薬 3 mg を併用経口投与した。なお、本薬は 1200 µg カプセルを 2 カプセルと 200 µg カプセルを 3 カプセル組み合わせ投与することとされ、200 µg カプセルは開封して食品に振りかけ、1200 µg カプセルはそのまま飲み込むこととされた。

b) 22 例

6.2.8 母集団薬物動態解析 (CTD 参考資料 5.3.3.5-1)

健康成人を対象とした第 I 相試験 (A4250-001、A4250-004、及び A4250-013 試験) 及び小児の外国人

患者を対象とした第 II/III 相試験 (A4250-003 及び A4250-005 試験) で得られた本薬の薬物動態データ (計 158 例、1,465 測定時点²⁸⁾) を用いて母集団薬物動態解析が実施された (使用ソフトウェア:NONMEM Version 7.4.3)。

本薬の経口投与時の薬物動態は、ラグタイムのある吸収速度定数及び一次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。共変量の検討²⁹⁾の結果、本薬の CL/F に対して体重、P-gp 阻害剤の併用及び中等度肝機能障害 (Child-Pugh B) が、V/F に対して体重が、Ka に対して製剤 (カプセル中の粉末混合物) が、相対的バイオアベイラビリティに対して投与方法 (振りかけ投与) 及び製剤 (カプセル中の粉末混合物) が選択された。A4250-005 試験に組み入れられた PFIC 患者に対して本薬 40 又は 120 µg/kg を投与したときの本薬の薬物動態パラメータの推定値は表 25 のとおりであった。

表 25 外国人の小児 PFIC-1 又は PFIC-2 患者に本薬を反復経口投与したときの定常状態における血漿中薬物動態パラメータ (推定値)

本薬投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	CL/F (L/hr)	V/F (L)	AUC _{tau} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
40 µg/kg/day	17	0.211 (49.4)	4.66 (27.8)	398 (70.0)	614 (50.8)	2.26 (155.9)	2.44 (176.8)
120 µg/kg/day	16	0.623 (34.2)	4.79 (18.2)	438 (85.8)	799 (87.8)	5.99 (96.9)	2.73 (174.7)

幾何平均値 (変動係数%)

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び 6.R.1~6.R.2 の検討結果を踏まえると、本薬の薬物動態は適切に評価されていると考える。

6.R.1 肝機能障害の影響について

申請者は、以下のように説明している。

母集団薬物動態解析により推定した、外国人 PFIC 患者を対象とした A4250-005 試験に組み入れられた患者に対して本薬 40 又は 120 µg/kg を 1 日 1 回反復経口投与したときの肝機能障害の程度別の薬物動態パラメータは表 26 のとおりであり、いずれの用量においても、中等度肝機能障害を有する患者では軽度肝機能障害を有する患者と比較して、本薬の C_{max} 及び AUC_{tau} の幾何平均値は高値を示した。

²⁸⁾ 定量下限以上であった検体数

²⁹⁾ CL/F、V/F、吸収速度定数 (Ka) 及び相対的バイオアベイラビリティに対する共変量として、体重、年齢、性、人種、民族 (非ヒスパニック系又は非ラテン系、ヒスパニック系又はラテン系)、ベースラインの eGFR、肝機能障害 (正常、軽度、中等度又は重度)、ベースラインのビリルビン、ベースラインのアルブミン、食事条件、病態 (健康成人、小児 PFIC、他の小児胆汁うっ滞性肝疾患) が検討された。CL/F においては P-gp 阻害剤の併用、Ka 及び相対的バイオアベイラビリティにおいては、投与方法 (カプセル剤投与、カプセル内容物を振りかけ投与) 及び製剤 (粉末混合剤、原薬をペレットにコーティングした製剤、申請製剤) についても検討された。

表 26 外国人の小児 PFIC-1 又は PFIC-2 患者に本薬を反復経口投与したときの肝機能別の定常状態における血漿中薬物動態パラメータ (推定値)

本薬投与量	肝機能	例数	C _{max} (ng/mL)	V/F (L)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
40 µg/kg/day	軽度肝機能障害 ^{a)}	11	0.156 (17.0)	511 (29.2)	0.895 (18.6)	0.736 (19.0)
	中等度肝機能障害 ^{b)}	6	0.311 (38.7)	804 (55.7)	4.77 (111.1)	5.57 (115.6)
120 µg/kg/day	軽度肝機能障害 ^{a)}	11	0.498 (14.8)	718 (56.3)	3.58 (69.2)	1.29 (125.9)
	中等度肝機能障害 ^{b)}	5	0.898 (15.5)	976 (120.2)	11.3 (68.6)	5.89 (131.9)

幾何平均値 (変動係数%)

a) ベースライン時点での Child-Pugh 分類 A

b) ベースライン時点での Child-Pugh 分類 B

A4250-005 試験における肝機能の程度別の有害事象等の発現状況は表 27 のとおりであり、有害事象及び副作用の発現割合は中等度肝機能障害を有する患者で高い傾向が認められた。なお、日本人の PFIC 患者を対象とした A4250-J005 試験で本薬を投与された患者における有害事象の発現割合は、軽度及び中等度肝機能障害を有する患者でそれぞれ 100% (1/1 例) 及び 50% (1/2 例) であった。

表 27 PFIC 患者における肝機能別の有害事象発現状況 (A4250-005 試験)

	軽度肝機能障害 ^{a)}			中等度肝機能障害 ^{b)}		
	プラセボ群 (12 例)	40 µg/kg 群 (15 例)	120 µg/kg 群 (14 例)	プラセボ群 (8 例)	40 µg/kg 群 (8 例)	120 µg/kg 群 (5 例)
全有害事象	75.0 (9)	80.0 (12)	78.6 (11)	100 (8)	87.5 (7)	100 (5)
全副作用	8.3 (1)	20.0 (3)	21.4 (3)	25.0 (2)	50.0 (4)	80.0 (4)
重篤な有害事象	8.3 (1)	0	21.4 (3)	50.0 (4)	0	0
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	7.1 (1)	0	0	0
投与中止に至った副作用	0	0	7.1 (1)	0	0	0

発現割合% (例数)

a) ベースライン時点での Child-Pugh 分類 A

b) ベースライン時点での Child-Pugh 分類 B

中等度肝機能障害を有する患者において、MedDRA SOC で「臨床検査」に該当する有害事象の発現割合が高値を示したが、A4250-005 試験の①プラセボ群及び②本薬群における当該有害事象の発現割合は、軽度及び中等度肝機能障害を有する患者でそれぞれ①8.3% (1/12 例) 及び 37.5% (3/8 例)、並びに②20.7% (6/29 例) 及び 69.2% (9/13 例) であり、プラセボ群と本薬群ともに中等度肝機能障害を有する患者で発現割合が高くなる傾向が認められた。したがって、軽度及び中等度肝機能障害を有する患者での有害事象の発現割合の差異は、中等度肝機能障害を有する患者に本薬を投与することで安全性の懸念が生じる可能性を示すものではないと考える。

以上より、中等度肝機能障害患者では、軽度肝機能障害患者と比較して本薬の曝露量が高くなる傾向があるものの、安全性に関して臨床的に問題となるような影響はないと考えられたことから、中等度の肝機能障害患者に対する本薬の投与に関して、添付文書において注意喚起する必要はないと考える。一方、重度の肝機能障害 (Child Pugh 分類 C) を有する患者については、本薬を投与した成績が限られていることから、重度の肝機能障害を有する患者に本薬を投与する場合は、患者の状態を慎重に観察するよう添付文書等で注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

中等度の肝機能障害を有する PFIC 患者について、軽度の肝機能障害を有する PFIC 患者と比較し本薬の曝露量が高くなる傾向が認められているものの、臨床試験における有害事象の発現状況に安全性上問題となる差異が生じるような傾向は認められていないことを踏まえると、中等度の肝機能障害による本薬の曝露量の増加が臨床的に問題となる可能性は低いとの申請者の説明は妥当である。

重度の肝機能障害を有する PFIC 患者については、母集団薬物動態解析の結果から、肝機能の悪化に伴い本薬の曝露量が高値となる可能性が示されていること、PFIC 患者を対象とした国内外の第 III 相試験には当該患者は組み入れられておらず安全性が確認されていないことから、重度の肝機能障害を有する患者に本薬を投与する場合は、患者の状態を慎重に観察するよう添付文書等で情報提供することが適切である。

6.R.2 P-gp 阻害作用を有する薬剤との併用について

申請者は、以下のように説明している。

A4250-013 試験で P-gp 阻害作用を有する薬剤を併用したときの本薬の薬物動態への影響を評価した結果、イトラコナゾール併用時では非併用時と比較して、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値はそれぞれ 1.52 倍及び 1.51 倍であった。海外第 III 相試験 (A4250-005 及び A4250-008 試験) の 11/121 例、第 II 相試験 (A4250-003 試験) の 1/10 例で本薬と P-gp 阻害作用を有する薬剤を併用していた³⁰⁾。P-gp 阻害作用を有する薬剤の併用の有無別の有害事象等の発現状況は表 28 のとおりであった。P-gp 阻害作用を有する薬剤 (アジスロマイシン、クラリスロマイシン又はエリスロマイシン) を併用していた患者において、非併用例と比較して、発熱、上気道感染、咳嗽、インフルエンザ、中耳炎、気道感染、肺炎の発現割合が高い傾向が認められたものの、これらの有害事象は、併用されていたマクロライド系の P-gp 阻害剤の投与対象である感染症に関連する事象として認められたものである可能性が考えられる。

³⁰⁾ UpToDate database (2025) (<https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=DRUG/73326> (最終確認日: 2025 年 6 月 2 日)) に掲載された P-gp 阻害作用を有する薬剤を併用していた患者を特定した。P-gp 阻害作用を有する薬剤としてアジスロマイシン、クラリスロマイシン又はエリスロマイシンを併用投与しており、海外第 III 相試験 (A4250-005 及び A4250-008 試験) の 11 例では経口投与、海外第 II 相試験 (A4250-003 試験) の 1 例では投与経路が不明であった。

表 28 P-gp 阻害作用を有する薬剤の併用有無別の有害事象発現状況
(A4250-003、A4250-005 及び A4250-008 試験の併合)

	併用例 (12 例)	非併用例 (119 例)
全有害事象	100 (12)	95.0 (113)
全副作用	58.3 (7)	39.5 (47)
重篤な有害事象	41.7 (5)	29.4 (35)
重篤な副作用	0	1.7 (2)
投与中止に至った有害事象	8.3 (1)	8.4 (10)
投与中止に至った副作用	0	5.0 (6)
いずれかの群で 10%以上認められた有害事象		
発熱	75.0 (9)	26.9 (32)
下痢	41.7 (5)	26.1 (31)
血中ビリルビン増加	25.0 (3)	22.7 (27)
上気道感染	58.3 (7)	22.7 (27)
咳嗽	50.0 (6)	18.5 (22)
COVID-19	0	17.6 (21)
上咽頭炎	33.3 (4)	16.8 (20)
国際標準比 (INR) 増加	0	16.0 (19)
嘔吐	16.7 (2)	16.0 (19)
そう痒症	0	15.1 (18)
ALT 増加	25.0 (3)	12.6 (15)
胃腸炎	0	12.6 (15)
ビタミン D 欠乏	0	10.9 (13)
鼻出血	0	10.1 (12)
インフルエンザ	58.3 (7)	8.4 (10)
ウイルス感染	25.0 (3)	8.4 (10)
AST 増加	16.7 (2)	7.6 (9)
脾腫	16.7 (2)	7.6 (9)
便秘	16.7 (2)	6.7 (8)
耳感染	16.7 (2)	5.0 (6)
水痘	16.7 (2)	5.0 (6)
鼻漏	16.7 (2)	4.2 (5)
気管支炎	16.7 (2)	3.4 (4)
耳痛	16.7 (2)	3.4 (4)
結膜炎	16.7 (2)	2.5 (3)
口腔咽頭痛	16.7 (2)	2.5 (3)
中耳炎	41.7 (5)	2.5 (3)
気道感染	25.0 (3)	1.7 (2)
胆石症	16.7 (2)	0.8 (1)
肺炎	25.0 (3)	0
いずれかの群で 10%以上認められた副作用		
下痢	16.7 (2)	13.4 (16)
血中ビリルビン増加	16.7 (2)	10.9 (13)
胆石症	16.7 (2)	0

発現割合% (例数)、MedDRA ver.26.0

以上より、P-gp 阻害作用を有する薬剤の併用が、本薬の薬物動態に対して臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えられ、P-gp 阻害作用を有する薬剤との併用について、添付文書において注意喚起する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬を P-gp 阻害作用を有する薬剤と併用投与したときに非併用時と比較し本薬の曝露量が高くなる傾向が認められているものの、臨床試験における P-gp 阻害作用を有する薬剤との併用時の有害事象の発現状況等を踏まえると、P-gp 阻害作用を有する薬剤との併用による本薬の濃度上昇が臨床的に問題となる可能性は明確には認められておらず、現時点では P-gp 阻害作用を有する薬剤との併用に関する注意喚起は不要との申請者の説明は妥当と考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、表 29 に示す国内外臨床試験 3 試験の成績が提出された。なお、本薬の投与量はオデキシバット（本薬フリー体）としての量を示す。

表 29 有効性及び安全性に関する臨床試験の概略

実施地域	相	試験名 デザイン	対象患者	症例数	用法・用量の概略	主な有効性 評価項目
海外	III	A4250-005 無作為化 二重盲検	6カ月齢以上18歳以下のPFIC (1型及び2型)患者	プラセボ群：20例 本薬40µg/kg群：23例 本薬120µg/kg群：19例	プラセボ、本薬40µg/kg 又は120µg/kgを1日1 回24週間経口投与	血清胆汁酸濃度が24週 時までにベースラインか ら70%以上低下、又は24 週時に70µmol/L以下に 到達した患者割合
国内	III	A4250-J005 非盲検 非対照	3カ月齢以上の PFIC患者	コホート1 (6カ月齢以上18歳未満 のPFIC1型及び2型) ：2例 コホート2 (3カ月齢以上のコホート 1に該当しないPFIC) ：1例	用量調節期(24週間) 本薬40µg/kg/日より開始 安全性に問題がない場合 120µg/kg/日に増量 継続投与期(72週間)	血清胆汁酸濃度が24週 時までにベースラインか ら70%以上低下、又は24 週時に70µmol/L以下に 到達した患者割合
海外	III	A4250-008 非盲検 継続	コホート1 A4250-005試験 からの継続 コホート2 PFIC患者	合計116例 コホート1：56例 本薬継続集団37例 プラセボ/本薬集団19例 コホート2：60例	本薬40µg/kg/日又は 120µg/kg/日を72週間投 与	血清胆汁酸濃度及び そう痒

臨床試験で用いられた、そう痒、掻爬、睡眠に関するスコアは、1日2回の患者日誌（表 30）の記録に基づき算出された。

表 30 そう痒、掻爬、睡眠に関する質問票

ObsRO (保護者が回答)		回答とスコア
起床時	1.昨夜、一番ひどいとき、どの程度の引っ掻き行動がありましたか。	0：なかった 1点：少しあった 2点：まあまああった 3点：多かった 4点：ものすごく多かった
	2.昨夜、引っ掻き行動によって出血が見られましたか。	はい/いいえ
	3.昨夜、お子さんが痒がったため、寝かしつける必要はありましたか。	はい/いいえ
	4.昨夜、お子さんが痒がったため、夜中に落ち着かせる必要はありましたか。	はい/いいえ
	5.昨夜、お子さんが痒がったため、夜中に一緒に寝てあげる必要はありましたか。	はい/いいえ
	6.昨夜、お子さんは就寝中に何回、目を覚ましたか。	()回
	7.昨夜、お子さんは就寝前に眠くなるような薬（処方薬又は市販薬）を服用しましたか。	はい/いいえ
就寝時	1.今朝、お子さんが起きてからの一日で、一番ひどいとき、どの程度の引っ掻き行動がありましたか。	0：なかった 1点：少しあった 2点：まあまああった 3点：多かった 4点：ものすごく多かった
	2.今日のお子さんは、どの程度疲れているように見えましたか。	0：疲れていない 1点：少し疲れていた 2点：まあまあ疲れていた 3点：かなり疲れていた 4点：ものすごく疲れていた

7.1 海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 A4250-005 <2018 年 5 月～2020 年 7 月>)

外国人の PFIC 患者 (表 31) (目標例数 : 60～70 例³¹⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 14 カ国 33 施設で実施された。

表 31 主な選択基準・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFIC-1 又は PFIC-2 (<i>ATP8B1</i> 遺伝子又は <i>ABCB11</i> 遺伝子で両対立遺伝子変異を有する) • 6 カ月齢以上 18 歳以下 • 体重 5 kg 超 • 血清胆汁酸濃度 (少なくとも 7 日間の間隔を空けた 2 回) の平均値が 100 $\mu\text{mol/L}$ 以上 • 無作為化前 2 週間の引っ掻きスコア (0～4) の平均値^{a)} が 2 以上 (表 30) <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> • BSEP 蛋白の完全欠如が予測される <i>ABCB11</i> 遺伝子変異を有する • 胆道閉鎖 • 良性反復性肝内胆汁うっ滞症 • 静脈内輸液又は栄養療法を必要とする慢性 (3 カ月超持続) の下痢 (既往歴又は合併) • スクリーニング期間開始前 6 カ月以内に胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術の手術歴を有する • 肝移植歴がある又は無作為化後 6 カ月以内に肝移植が予定されている • 糸球体濾過量が 70mL/分/1.73m² 未満 • 非代償性肝疾患 (凝固異常、臨床的に重大な腹水、静脈瘤出血、肝性脳症) を有する (既往歴又は合併) • スクリーニング時の血清 ALT 値及び総ビリルビン値が基準値上限 (ULN) の 10 倍超 • PFIC 以外の原因 (難治性アトピー性皮膚炎等) による治療抵抗性のそう痒状態を有する
--

a) 患者日誌の引っ掻き行動 (表 30 の ObsRO のうち、起床時及び就寝時の質問 1.) について、治験薬投与開始前の連続 14 日間の起床時及び就寝時の各スコアの平均

用法・用量は、プラセボ、本薬 40 $\mu\text{g/kg}$ 又は 120 $\mu\text{g/kg}$ (最大 7,200 $\mu\text{g/日}$) を 1 日 1 回朝 24 週間経口投与することとされた。

無作為化された 62 例 (プラセボ群 20 例、40 $\mu\text{g/kg}$ 群 23 例、及び 120 $\mu\text{g/kg}$ 群 19 例) 全例が治験薬の投与を受け、FAS とされ、主たる有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。24 週までの中止例 (中止理由の内訳) は、プラセボ群 5 例 (効果の欠如 5 例)、本薬 40 $\mu\text{g/kg}$ 群 5 例 (効果の欠如 4 例及びその他 1 例)、120 $\mu\text{g/kg}$ 群 3 例 (効果の欠如 2 例及び有害事象 1 例) であった。

有効性について、主要評価項目³²⁾ である「血清胆汁酸濃度が 24 週時までにベースラインから 70%以上低下、又は 24 週時に 70 $\mu\text{mol/L}$ 以下に到達した患者割合」は表 32 のとおりであり、本薬群併合 (40 $\mu\text{g/kg}$ 群と 120 $\mu\text{g/kg}$ 群の併合) 及び各本薬用量群でプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた。

³¹⁾ 主要評価項目について、胆汁うっ滞症の小児患者を対象とした海外第 II 相試験 (A4250-003 試験) の成績に基づいてプラセボ群 10%、本薬群 60%と仮定し、各群 20 例として試験全体の第一種の過誤の確率を制御したもとで有意水準片側 2.5%の CMH 検定を適用する場合、本薬 40 $\mu\text{g/kg}$ 群で有意となる確率 94%、少なくとも 1 つの本薬用量群で有意となる確率 99%、両方の本薬用量群で有意となる確率 91%をシミュレーションにより算出された。

³²⁾ 米国での主要評価項目は「24 週間における ObsRO による痒みの改善割合」 (7.R.1.1 参照) とされた。

表 32 血清胆汁酸濃度が 24 週時までにはベースラインから 70%以上低下、又は 24 週時^{a)}に 70 $\mu\text{mol/L}$ 以下に到達した患者割合 (FAS)

	プラセボ群 (20 例)	40 $\mu\text{g/kg}$ 群 (23 例)	120 $\mu\text{g/kg}$ 群 (19 例)	本薬群併合 (42 例)
達成割合% (例数) [95%CI] ^{b)}	0.0 (0) [0.0, 16.8]	43.5 (10) [23.2, 65.5]	21.1 (4) [6.1, 45.6]	33.3 (14) [19.6, 49.6]
群間差 (本薬群-プラセボ群) [95%CI] ^{c)}		44.1 [23.6, 64.6]	21.6 [-0.5, 43.8]	30.7 [12.6, 48.8]
片側 p 値 ^{d)}		0.0003	0.0174	0.0015

欠測は未達成として補完。ベースラインの血清胆汁酸濃度が 70 $\mu\text{mol/L}$ 以下の場合、70%以上低下の基準のみで判定。

a) 22 及び 24 週時の平均値

b) Clopper-Pearson 法による CI

c) PFIC の病型 (1 型、2 型) を層別因子とした要約スコア統計量による点推定値及び Miettinen-Nurminen 法による CI

d) 有意水準片側 2.5%、PFIC の病型 (1 型、2 型) を層別因子とした CMH 検定、閉手順 (本薬群併合で帰無仮説が棄却された場合に 40 $\mu\text{g/kg}$ 群及び 120 $\mu\text{g/kg}$ 群で仮説検定を実施) による多重性調整

安全性について、有害事象の発現状況の概要は表 33 のとおりであった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、40 $\mu\text{g/kg}$ 群では認められず、120 $\mu\text{g/kg}$ 群で 15.8% (3/19 例：脱水・肝機能検査値上昇、上室性頻脈、尿路感染 各 1 例)、プラセボ群で 25.0% (5/20 例：不眠症・体重増加不良・そう痒症・インフルエンザ、耳介血腫・ウイルス感染・発熱、H1N1 インフルエンザ・尿路感染、アデノウィルス胃腸炎・ウイルス性上気道感染、神経皮膚炎 各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、120 $\mu\text{g/kg}$ 群で 1 例 (下痢) 認められたが、転帰は回復であった。

表 33 有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (20 例)	40 $\mu\text{g/kg}$ 群 (23 例)	120 $\mu\text{g/kg}$ 群 (19 例)	本薬群併合 (42 例)
全有害事象	85.0 (17)	82.6 (19)	84.2 (16)	83.3 (35)
全副作用	15.0 (3)	30.4 (7)	36.8 (7)	33.3 (14)
重症度が重度の有害事象	10.5 (2)	4.3 (1)	10.5 (2)	7.1 (3)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	25.0 (5)	0	15.8 (3)	7.1 (3)
重篤な副作用	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	5.3 (1)	2.4 (1)
いずれかの群で 10%以上認められた有害事象				
下痢	5.0 (1)	39.1 (9)	21.1 (4)	31.0 (13)
発熱	25.0 (5)	30.4 (7)	26.3 (5)	28.6 (12)
上気道感染	15.0 (3)	13.0 (3)	26.3 (5)	19.0 (8)
嘔吐	0	17.4 (4)	15.8 (3)	16.7 (7)
ALT 増加	5.0 (1)	13.0 (3)	15.8 (3)	14.3 (6)
血中ビリルビン増加	10.0 (2)	13.0 (3)	10.5 (2)	11.9 (5)
血中 ALP 増加	5.0 (1)	4.3 (1)	10.5 (2)	7.1 (3)
上咽頭炎	5.0 (1)	4.3 (1)	10.5 (2)	7.1 (3)
咳嗽	15.0 (3)	0	10.5 (2)	4.8 (2)
ビタミン D 欠乏	5.0 (1)	0	10.5 (2)	4.8 (2)
脾腫	0	0	10.5 (2)	4.8 (2)
中耳炎	0	0	10.5 (2)	4.8 (2)
尿路感染	15.0 (3)	4.3 (1)	5.3 (1)	4.8 (2)
インフルエンザ	10.0 (2)	0	5.3 (1)	2.4 (1)
血中 CPK 増加	10.0 (2)	0	5.3 (1)	2.4 (1)
引っかき傷	10.0 (2)	4.3 (1)	0	2.4 (1)
便秘	20.0 (4)	0	0	0
H1N1 インフルエンザ	10.0 (2)	0	0	0
白血球数増加	10.0 (2)	0	0	0
発疹	15.0 (3)	0	0	0
いずれかの群で 10%以上認められた副作用				
ALT 増加	5.0 (1)	8.7 (2)	10.5 (2)	9.5 (4)
血中ビリルビン増加	5.0 (1)	8.7 (2)	10.5 (2)	9.5 (4)
下痢	0	8.7 (2)	10.5 (2)	9.5 (4)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.23.0

7.2 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 試験番号 A4250-J005<2023 年 7 月～実施中 (データカットオフ : 20 年 月) >)

日本人の PFIC 患者 (表 34) (目標例数コホート 1 : 2~3 例³³⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 5 施設で実施された。

表 34 主な選択基準・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ● コホート 1 ・ PFIC-1 又は PFIC-2 (<i>A1P8B1</i> 遺伝子又は <i>ABC11</i> 遺伝子で両対立遺伝子変異を有する) ・ 6 カ月齢以上 18 歳未満 ● コホート 2 ・ 遺伝子検査の結果がコホート 1 の基準に該当しない PFIC 患者 (コホート 1 組入れ終了後は、コホート 1 に適格な場合も組入れ可能) ・ 3 カ月齢以上 ● コホート共通 ・ 体重 5 kg 超 ・ 血清胆汁酸濃度 (少なくとも 7 日間の間隔を空けた 2 回) の平均値が 100 $\mu\text{mol/L}$ 以上 ・ 2 週間の引っ掻きスコア (0~4) の平均値^{a)} が 2 以上 (表 30) <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ BSEP 蛋白の完全欠如が予測される <i>ABC11</i> 遺伝子変異を有する ・ 胆道閉鎖 ・ 良性反復性肝内胆汁うっ滞症 ・ 静脈内輸液又は栄養療法を必要とする慢性 (3 カ月超持続) の下痢 (既往歴又は合併) ・ スクリーニング期間開始前 6 カ月以内に胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術の手術歴を有する ・ 肝移植歴がある又は同意取得後 6 カ月以内に肝移植が予定されている ・ 糸球体濾過量が 70mL/分/1.73m² 未満 ・ 非代償性肝疾患 (凝固異常、臨床的に重大な腹水、静脈瘤出血、肝性脳症) を有する (既往歴又は合併) ・ スクリーニング時の血清 ALT 値及び総ビリルビン値が基準値上限 (ULN) の 10 倍超 ・ PFIC 以外の原因 (難治性アトピー性皮膚炎等) による治療抵抗性のそう痒状態を有する

a) 患者日誌の引っ掻き行動 (表 30 の ObsRO のうち、起床時及び就寝時の質問 1.) について、治験薬投与開始前の連続 14 日間の起床時及び就寝時の各スコアの平均

本試験は、用量調整期 (24 週まで) 及び継続投与期 (24~96 週間) から構成された。

用法・用量は、本薬 40 $\mu\text{g/kg}$ を 1 日 1 回朝 12 週間経口投与し、安全性に問題がない場合は治験担当医の判断で 12 週以降は 120 $\mu\text{g/kg}$ (最大 7,200 $\mu\text{g/日}$) を投与することが可能とされた。24 週間の用量調整期を完了後は、用量調整期の最終処方時と同じ用量で開始するが、治験担当医の判断で本薬 40 $\mu\text{g/kg}$ 又は 120 $\mu\text{g/kg}$ のいずれかに増減可能とされた。

治験薬の投与を受けた 3 例 (コホート 1 : 2 例、コホート 2 : 1 例) が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。48 週までの中止例はなかった。

有効性について、主要評価項目は「血清胆汁酸濃度が 24 週時までにベースラインから 70%以上低下、又は 24 週時に 70 $\mu\text{mol/L}$ 以下に到達した患者」及び「24 週間における ObsRO による痒みの改善割合³⁴⁾」とされた。「血清胆汁酸濃度が 24 週時までにベースラインから 70%以上低下、又は 24 週時に 70 $\mu\text{mol/L}$ 以下に到達した患者」は、コホート 1 では 1/2 例 (50.0%)、コホート 2 では 0/1 例 (0.0%) であり、「24 週間における ObsRO による痒みの改善割合」は、コホート 1 の 2 例は 77.7%及び 0.3%、コホート 2 の 1 例は 77.4%であった。

48 週までの安全性について、有害事象はコホート 1 では 100.0% (2/2 例、COVID-19/膿疱/乱視/上気道感染/湿疹/歯牙形成不全/不正咬合、及び蕁麻疹/上咽頭炎/口内炎/手足口病各 1 例) に認められ、コホー

³³⁾ コホート 1 の目標例数は実施可能性から設定され、コホート 2 では目標例数 (組入れの上限) は設定されなかった

³⁴⁾ 投与 24 週間に実施された全 336 の評価 (起床時及び就寝時の評価を 168 日間) のうち、「ObsRO の引っ掻きスコアの 1 点以下への低下、又はベースラインからの 1 点以上の低下」を達成した評価の割合 (%) を症例毎に算出した。

ト2の1例では認められなかった。副作用、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は、いずれも認められなかった。

7.3 海外継続投与試験 (CTD 5.3.5.2-1: 試験番号 A4250-008<2018年9月~実施中(データカットオフ: 20██年██月)>)

A4250-005 試験に参加した PFIC 患者 (コホート1) 及びその他の PFIC 患者 (コホート2) (表35) (目標例数: 約120例、各コホート60例) を対象に、本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検継続投与が海外14カ国32施設で実施された。

表35 主な選択基準・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ●コホート1 ・A4250-005 試験に参加し、24週間の投与期間を完了した患者、又は少なくとも12週間以上の投与を完了し耐え難い PFIC の症状がある患者 (治験薬の副作用による中止例は除く) ●コホート2 ・体重5kg以上 ・遺伝子検査により PFIC と診断されている ・血清胆汁酸濃度 (少なくとも7日間の間隔を空けた2回) の平均値が 100 μmol/L 以上 ・2週間の引っ掻きスコア (0~4) の平均値^{a)} が2以上 (表30) ・突発性の PFIC 型の患者では、臨床的に著明なそう痒と血清胆汁酸濃度の上昇/胆汁うっ滞の病歴があると治験責任医師が判断 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ●コホート1 ・非代償性肝疾患 (凝固異常、臨床的に重大な腹水、静脈瘤出血、肝性脳症) を有する (既往歴又は合併) ●コホート2 ・BSEP 蛋白の完全欠如が予測される ABCB11 遺伝子変異を有する ・胆道閉鎖 ・静脈内輸液又は栄養療法を必要とする慢性 (3カ月超持続) の下痢 (既往歴又は合併) ・肝移植歴がある又は6カ月以内に肝移植が予定されている ・非代償性肝疾患 (凝固異常、臨床的に重大な腹水、静脈瘤出血、肝性脳症) を有する (既往歴又は合併) ・International normalised ratio (INR) >1.4 (ビタミンK投与により1.4以下に低下した場合は組入れ可) ・スクリーニング時の血清 ALT 値及び総ビリルビン値が基準値上限 (ULN) の10倍超 ・PFIC 以外の原因 (難治性アトピー性皮膚炎等) による治療抵抗性のそう痒状態を有する
--

用法・用量は、コホート1では本薬 120 μg/kg を1日1回朝経口投与し、忍容性がない場合には 40 μg/kg への減量が可能とされ、コホート2では本薬 40 μg/kg を1日1回朝経口投与し、12週後にそう痒が改善していない場合は、治験担当医の判断で 120 μg/kg (最大 7,200 μg/日) へ増量可能とされた³⁵⁾。投与期間は72週間とされ、その後も継続投与が可能とされた。

登録症例116例 (コホート1: A4250-005 試験のプラセボ群からの移行例 (プラセボ/本薬群) 19例及び A4250-005 試験の本薬群からの移行例 (本薬継続群) 37例、コホート2: 60例) 全例が治験薬の投与を受け、FAS とされ、主たる有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。72週までの中止例は33例 (プラセボ/本薬群4例、本薬継続群9例及びコホート2集団20例) で、中止理由は、同意撤回10例、有害事象9例、肝移植5例、そう痒に関する効果不十分4例、一般診療への移行3例、治験担当医の判断1例及び追跡不能1例であった。

有効性について、主要評価項目である「72週後における血清胆汁酸濃度のベースラインからの変化」は、表36のとおりであった。

³⁵⁾ 治験実施計画書第6版改訂までは、いずれのコホートにおいても本薬 120 μg/kg を1日1回朝経口投与し、忍容性がない場合には 40 μg/kg への減量が可能とされた。

表 36 72 週後^{a)}における血清胆汁酸濃度 ($\mu\text{mol/L}$) のベースラインからの変化 (FAS)

	コホート 1		コホート 2 (60 例)
	プラセボ/本薬群 (19 例)	本薬継続群 (37 例)	
ベースライン時 ^{a)}	280.6 \pm 131.9 (19)	137.8 \pm 123.9 (37) ^{c)}	220.9 \pm 121.0 (60)
72 週後 ^{b)}	164.7 \pm 124.6 (15)	127.7 \pm 131.9 (28)	148.9 \pm 147.4 (43)
変化量	-104.0 \pm 167.3 (15)	5.7 \pm 75.4 (28)	-58.0 \pm 138.0 (43)

平均値 \pm 標準偏差 (例数)、欠測は補完せず実観測値により解析

a) 投与開始前 2 回の平均値

b) 70 及び 72 週時の平均値

c) 先行試験である A4250-005 試験の投与開始前のベースライン値 (平均値 \pm 標準偏差) は 248.1 \pm 129.7 $\mu\text{mol/L}$ (37 例)

安全性について、72 週までの有害事象の発現状況の概要は表 37 のとおりであった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は合計で 30.2% (35/116 例) に認められ (表 38)、このうち 2 例 (本薬継続群及びコホート 2 各 1 例 (いずれも下痢)) が副作用とされたが、いずれも転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は合計で 8.6% (10/116 例) に認められ (表 39)、このうち 5 例 (プラセボ/本薬群 1 例 (易刺激性)、コホート 2 4 例 (血中ビリルビン増加・国際標準比増加、下痢・体重減少、下痢、血中ビリルビン増加各 1 例)) が副作用とされ、コホート 2 の 2 例 (下痢、血中ビリルビン増加) を除き転帰は回復であった。

表 37 有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	コホート1		コホート2 (60例)	合計 (116例)
	プラセボ/本薬群 (19例)	本薬継続群 (37例)		
全有害事象	94.7 (18)	100 (37)	95.0 (57)	96.6 (112)
全副作用	42.1 (8)	45.9 (17)	33.3 (20)	38.8 (45)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	26.3 (5)	18.9 (7)	38.3 (23)	30.2 (35)
重篤な副作用	0	2.7 (1)	1.7 (1)	1.7 (2)
投与中止に至った有害事象	15.8 (3)	0	11.7 (7)	8.6 (10)
いずれかの群で10%以上認められた有害事象				
発熱	36.8 (7)	32.4 (12)	26.7 (16)	30.2 (35)
上気道感染	36.8 (7)	27.0 (10)	20.0 (12)	25.0 (29)
血中ビリルビン増加	21.1 (4)	27.0 (10)	23.3 (14)	24.1 (28)
下痢	10.5 (2)	24.3 (9)	28.3 (17)	24.1 (28)
咳嗽	21.1 (4)	35.1 (13)	16.7 (10)	23.3 (27)
COVID-19	15.8 (3)	8.1 (3)	26.7 (16)	19.0 (22)
上咽頭炎	15.8 (3)	24.3 (9)	15.0 (9)	18.1 (21)
国際標準比増加	15.8 (3)	13.5 (5)	18.3 (11)	16.4 (19)
そう痒症	15.8 (3)	18.9 (7)	11.7 (7)	14.7 (17)
インフルエンザ	0	18.9 (7)	13.3 (8)	12.9 (15)
嘔吐	10.5 (2)	5.4 (2)	16.7 (10)	12.1 (14)
胃腸炎	5.3 (1)	16.2 (6)	10.0 (6)	11.2 (13)
ウイルス感染	5.3 (1)	10.8 (4)	11.7 (7)	10.3 (12)
ALT増加	10.5 (2)	8.1 (3)	10.0 (6)	9.5 (11)
ビタミンD欠乏	5.3 (1)	5.4 (2)	13.3 (8)	9.5 (11)
鼻出血	5.3 (1)	8.1 (3)	10.0 (6)	8.6 (10)
脾腫	10.5 (2)	8.1 (3)	6.7 (4)	7.8 (9)
便秘	10.5 (2)	8.1 (3)	6.7 (4)	7.8 (9)
水痘	15.8 (3)	5.4 (2)	5.0 (3)	6.9 (8)
中耳炎	10.5 (2)	8.1 (3)	3.3 (2)	6.0 (7)
扁桃炎	15.8 (3)	8.1 (3)	1.7 (1)	6.0 (7)
耳感染	10.5 (2)	5.4 (2)	5.0 (3)	6.0 (7)
肝腫大	5.3 (1)	10.8 (4)	1.7 (1)	5.2 (6)
鼻炎	10.5 (2)	8.1 (3)	0	4.3 (5)
口腔咽頭痛	10.5 (2)	5.4 (2)	1.7 (1)	4.3 (5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	10.5 (2)	2.7 (1)	1.7 (1)	3.4 (4)
外耳炎	10.5 (2)	0	3.3 (2)	3.4 (4)
季節性アレルギー	10.5 (2)	0	1.7 (1)	2.6 (3)
ウイルス性上気道感染	10.5 (2)	0	1.7 (1)	2.6 (3)
ヘモグロビン減少	10.5 (2)	0	0	1.7 (2)
いずれかの群で10%以上認められた副作用				
下痢	0	10.8 (4)	16.7 (10)	12.1 (14)
血中ビリルビン増加	10.5 (2)	16.2 (6)	6.7 (4)	10.3 (12)
ALT増加	10.5 (2)	2.7 (1)	6.7 (4)	6.0 (7)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.26.0

表 38 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団)

プラセボ/本薬群 26.3% (5/19例)	溶血・シェードモナス性敗血症・ヘモグロビン減少・慢性肝不全、ウイルス性胃腸炎・ウイルス性上気道炎、高ビリルビン血症、医療機器位置異常、胆汁うっ滞 各1例
本薬継続群 18.9% (7/37例)	血便排泄・処置による疼痛・肝性脳症・肝不全、進行性家族性肝内胆汁うっ滞・敗血症・腸管皮膚瘻、胃腸炎・尿路感染、下痢・潰瘍性大腸炎、膝炎、上腕骨骨折、黄疸 各1例
コホート2 38.3% (23/60例)	α1フェトプロテイン増加・凝血異常・胆管炎・小腸閉塞、鼻出血・口腔内出血・尿路感染・疾患進行、敗血症・てんかん・気管支炎、ウイルス感染・尿路感染、アナフィラキシー反応・肺炎、食道静脈瘤・上腕骨骨折、貧血・血中ナトリウム減少、ウイルス感染、進行性家族性肝内胆汁うっ滞、胃腸炎、急性腎障害、レンサ球菌性化膿性関節炎、直腸出血、血中ビリルビン増加、疾患進行、脱水、転位骨折、気道感染、胆管炎、急性膝炎、凝血異常、COVID-19、下痢 各1例

発現割合% (発現例数/解析対象例数)、MedDRA ver.23.0

表 39 投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団)

プラセボ/本薬群 15.8% (3/19 例)	慢性肝不全、胆汁うっ滞、易刺激性 各 1 例
本薬継続群 (0/37 例)	なし
コホート 2 11.7% (7/60 例)	血中ビリルビン増加 2 例 血中ビリルビン増加・国際標準比増加、下痢・体重減少、進行性加速性肝内胆汁うっ滞、下痢、疾患進行 各 1 例

発現割合% (発現例数/解析対象例数)、MedDRA ver.26.0

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

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

7.R.1.1 本薬の開発計画について

申請者は、本薬の開発計画について、以下のように説明した。

海外第 III 相試験の試験デザインについて、本薬の開発時点では PFIC の効能を有する治療薬は欧米においても承認されていなかったことから、プラセボ対照比較試験とした。有効性評価については、胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術が PFIC の臨床的アウトカムに及ぼす影響を血清胆汁酸濃度等に基づき評価したメタ解析結果³⁶⁾ (JPGN 2020; 71: 176-83) 等を踏まえ、血清胆汁酸濃度の 70%以上の低下又は 70 µmol/L 以下への到達が臨床的に意味のある低下と考え、当該変化が認められた患者割合を評価することとした。有効性の評価時期について、強いそう痒を呈する PFIC 患者に対して長期のプラセボ対照期間を設定することは望ましくないと考え、評価期間は 24 週間とした。以上より、海外第 III 相試験における主要評価項目は「血清胆汁酸濃度が 24 週時までにベースラインから 70%以上低下、又は 24 週時に 70 µmol/L 以下に到達した患者割合」とした。また、そう痒は PFIC 患者の QOL を大きく低下させること、PFIC 患者において外科的治療 (胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術又は肝移植) が必要となる原因でもあること等を踏まえると、痒みの評価も重要と考え、米国では「24 週間における ObsRO による痒みの改善割合³⁷⁾」を主要評価項目とし、米国以外の地域においても当該評価項目を主要な副次評価項目とした。対象患者は、PFIC の中でも比較的患者数が多い PFIC-1 又は PFIC-2³⁸⁾ で、上記の有効性評価項目を踏まえて血清胆汁酸濃度が一定以上 (100 µmol/L 以上) かつ一定のそう痒症状がある患者とした (表 30)。

本邦における本薬の開発は欧米での承認取得後に開始したが、国内の PFIC 患者数は極めて限られるため、本薬の有効性及び安全性を評価するための十分な症例数を組み入れるプラセボ対照比較試験を本邦単独で実施することは困難であった。PFIC の診断及び治療体系に国内外で大きな違いはないこと、本薬はほとんど吸収されず、消化管内腔の IBAT に作用すること等から内因性民族要因の影響を受ける可能性は低いこと、国内第 I 相試験 (A4250-J001 試験、6.2.2 参照) と海外第 I 相試験 (A4250-001 試験、6.2.1 参照) における血漿中本薬濃度に明らかな違いは認められなかったことから、海外第 III 相試験の成績を活用することは可能と考えた。このような背景から、国内第 III 相試験は実施可能な規模の非盲検

³⁶⁾ 肝移植を受けた又は死亡した患者における血清胆汁酸濃度 (平均値±標準偏差) 及びベースラインからの減少率 (平均値±標準偏差) は 246±110 µmol/L 及び-23±46%であり、肝移植を受けなかった又は死亡しなかった患者ではそれぞれ 69±100 µmol/L 及び-72±45%であった。

³⁷⁾ 投与 24 週間に実施された全 336 の評価 (起床時及び就寝時の評価を 168 日間) のうち、「ObsRO の引っ掻きスコアの 1 点以下への低下、又はベースラインからの 1 点以上の低下」を達成した評価の割合 (%) を症例毎に算出し、その平均値等を算出した。

³⁸⁾ BSEP 蛋白の完全欠如が予測される *ABCB11* 遺伝子変異を有する PFIC-2 患者は、胆汁酸の腸肝循環がほとんどなく本薬を投与しても効果が得られにくいことが予想されることから除外した。

非対照試験とし、海外第 III 相試験と比較可能な評価項目を設定することで、日本人の PFIC 患者における本薬の有効性及び安全性を評価することとした。

機構は、本邦における本薬の開発は海外での承認取得後に開始されたこと、国内の PFIC 患者は極めて限られていることを踏まえると、国内第 III 相試験を海外第 III 相試験と同様の評価項目を設定した非盲検非対照試験として実施したことはやむを得ず、PFIC の診断基準や治療法に国内外で大きな差はないことや本薬の薬理作用を踏まえると、海外第 III 相試験成績も活用して日本人の PFIC 患者における有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.1.2 第 III 相試験の結果について

申請者は、海外第 III 相試験、国内第 III 相試験及び海外継続投与試験の有効性の結果について、以下のように説明した。

① 血清胆汁酸濃度の低下効果について

海外第 III 相試験及び国内第 III 相試験の主要評価項目である、「血清胆汁酸濃度が 24 週時までにベースラインから 70%以上低下、又は 24 週時に 70 $\mu\text{mol/L}$ 以下に到達した患者割合」は表 40 のとおりであった。

海外第 III 相試験において、主要評価項目を達成した患者割合は、本薬群併合で 33.3%、40 $\mu\text{g/kg}$ 群で 43.5%及び 120 $\mu\text{g/kg}$ 群で 21.1%であったのに対しプラセボ群で 0%であり、本薬併合群に加え、40 $\mu\text{g/kg}$ 群及び 120 $\mu\text{g/kg}$ 群のいずれもプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。なお、40 $\mu\text{g/kg}$ 群及び 120 $\mu\text{g/kg}$ 群の比較（事後解析）では、両群に有意な差は認められなかった。

国内第 III 相試験には、コホート 1 に 2 例、コホート 2 に 1 例が組み入れられ、主要評価項目である「血清胆汁酸濃度が 24 週時までにベースラインから 70%以上低下、又は 24 週時に 70 $\mu\text{mol/L}$ 以下に到達した患者」は、コホート 1 の 1 例のみであった。

表 40 血清胆汁酸濃度が 24 週時までにベースラインから 70%以上低下、又は 24 週時^{a)}に 70 $\mu\text{mol/L}$ 以下に到達した患者割合
(海外第 III 相試験及び国内第 III 相試験、FAS)

	海外第 III 相試験				国内第 III 相試験	
	プラセボ群 (20 例)	40 $\mu\text{g/kg}$ 群 (23 例)	120 $\mu\text{g/kg}$ 群 (19 例)	本薬群併合 (42 例)	コホート 1 (2 例)	コホート 2 (1 例)
達成割合% (例数)	0.0 (0)	43.5 (10)	21.1 (4)	33.3 (14)	50.0 (1)	0.0 (0)
群間差 (本薬群-プラセボ群) [95%CI] ^{a)}		44.1 [23.6, 64.6]	21.6 [-0.5, 43.8]	30.7 [12.6, 48.8]		
片側 p 値 ^{b)}		0.0003	0.0174	0.0015		

欠測は海外第 III 相試験では未達成として補完、国内第 III 相試験では該当なし。ベースラインの血清胆汁酸濃度が 70 $\mu\text{mol/L}$ 以下の場合、70%以上低下の基準のみで判定。

a) 22 及び 24 週時の平均値

b) PFIC の病型 (1 型、2 型) を層別因子とした要約スコア統計量による点推定値及び Miettinen-Nurminen 法による CI

c) 有意水準片側 2.5%、PFIC の病型 (1 型、2 型) を層別因子とした CMH 検定、閉手順 (本薬群併合で帰無仮説が棄却された場合に 40 $\mu\text{g/kg}$ 群及び 120 $\mu\text{g/kg}$ 群で仮説検定を実施) による多重性調整

海外第 III 相試験の副次評価項目である血清胆汁酸濃度のベースライン³⁹⁾ からの変化量 (平均値) の推移は図 1 のとおりであった。血清胆汁酸濃度はプラセボ群ではベースラインからほとんど変化がなかった一方で、本薬各群では投与開始後 8 週にかけて低下し、以降も低下傾向が維持された。

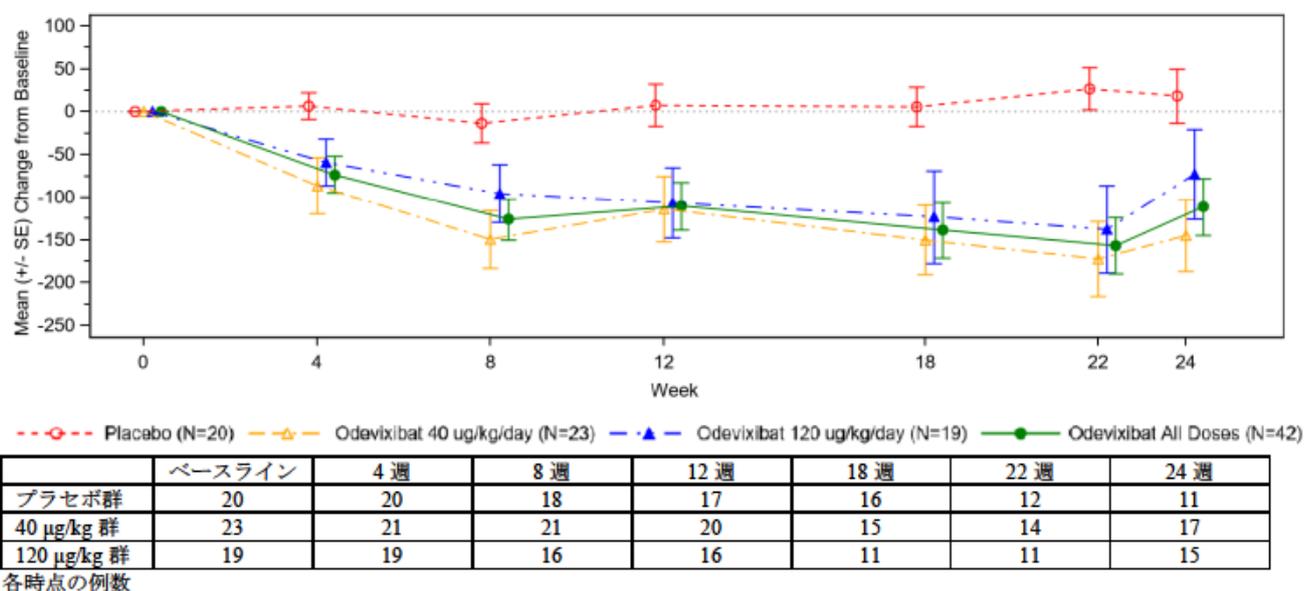


図 1 血清胆汁酸濃度 (μmol/L) のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) の推移 (海外第 III 相試験、FAS)

国内第 III 相試験の各症例の血清胆汁酸濃度の推移は表 41 のとおりであった。コホート 1 の症例 1 は主要評価項目である「血清胆汁酸濃度が 24 週時までにベースラインから 70%以上低下、又は 24 週時に 70 μmol/L 以下に到達した患者」に該当し、その他の評価時点についても投与期間を通して血清胆汁酸濃度の低下が認められた。コホート 1 の症例 2 は 24 週時まで血清胆汁酸濃度に変化は認められなかった。コホート 2 の症例 3 は、主要評価項目は達成しなかったものの、投与期間を通して血清胆汁酸濃度の低下傾向が認められた。

表 41 各症例の血清胆汁酸濃度 (μmol/L) の推移 (国内第 III 相試験、FAS)

	症例番号	年齢/病型	0 週	4 週	8 週	12 週	18 週	22 週	24 週
コホート 1	1		290.0	52.3	157.2	108.7	9.1	58.7	18.5
	2		欠測 ^{a)}	315.0	294.5	346.8	254.6	306.6	298.7
コホート 2	3		248.1	235.2	235.3	213.3	183.5	193.7	189.6

a) 中央測定では欠測であったが、医療機関での測定では 289.9 μmol/L であった。

以上の結果から、本薬 40 μg/kg 及び 120 μg/kg の血清胆汁酸の低下効果は示され、日本人 PFIC 患者においても有効性は期待できると考える。

② そう痒の改善効果について

海外第 III 相試験の米国での主要評価項目及び国内第 III 相試験の主要評価項目である「24 週間における ObsRO による痒みの改善割合」は表 42 のとおりであった。なお、臨床的に意義のある変化として

³⁹⁾ ベースラインの血清胆汁酸濃度 (中央値) はプラセボ群で 254.5 μmol/L、40 μg/kg 群で 228.0 μmol/L 及び 120 μg/kg 群で 188.5 μmol/L であった。

「ObsRO の引っ掻きスコアの 1 点以下への低下、又はベースラインからの 1 点以上の低下」⁴⁰⁾ を痒みの改善と定義した。

表 42 24 週間における ObsRO による痒みの改善割合^{a)} (海外第 III 相試験及び国内第 III 相試験、FAS)

	海外第 III 相試験			国内第 III 相試験		
	プラセボ群 (20 例)	40 µg/kg 群 (23 例)	120 µg/kg 群 (19 例)	本薬群併合 (42 例)	コホート 1 (2 例)	コホート 2 (1 例)
改善割合% ^{a)}	28.7±5.2	58.3±6.2	47.7±8.1	53.5±5.0	0.3、77.7	77.4
群間差 (本薬群－プラセボ群) [95%CI] ^{b)}		28.2 [9.8, 46.6]	21.7 [1.9, 41.5]	25.0 [8.5, 41.5]		

平均値±標準偏差、群間差は最小二乗平均値 [95%CI]、国内第 III 相試験は個別値、欠測は海外第 III 相試験では非改善として補完、国内第 III 相試験は該当なし

a) 投与 24 週間に実施された全 336 の評価（起床時及び就寝時の評価を 168 日間）のうち、「ObsRO の引っ掻きスコアの 1 点以下への低下、又はベースラインからの 1 点以上の低下」を達成した評価の割合 (%) を症例毎に算出。

b) 起床時及び就寝時のベースラインのスコアを共変量とし、群、PFIC の病型 (1 型、2 型)、年齢カテゴリー (6 カ月齢以上 5 歳以下、6 歳以上 12 歳以下、13 歳以上 18 歳以下) を固定効果とした共分散分析

国内第 III 相試験では、血清胆汁酸濃度の低下傾向が認められなかった 1 例 (症例 2) を除く 2 例 (コホート 1 及びコホート 2 の各 1 例) で、投与後 24 週間において ObsRO による痒みの改善が認められた。

以上の結果から、本薬 40 µg/kg 及び 120 µg/kg のそう痒の改善が認められた症例が確認され、日本人 PFIC 患者においても有効性は期待できると考える。

③ 患者背景別の有効性について

海外第 III 相試験における患者背景別の「血清胆汁酸濃度が 24 週時までにベースラインから 70%以上低下、又は 24 週時に 70 µmol/L 以下に到達した患者割合」は、表 43 のとおりであった。各部分集団の例数は非常に限られているが、いずれの部分集団においてもプラセボ群と比較し本薬群併合で「血清胆汁酸濃度が 24 週時までにベースラインから 70%以上低下、又は 24 週時に 70 µmol/L 以下に到達した患者割合」は高い傾向が認められた。13～18 歳の年齢区分の集団では、本薬群併合の 2 例において、主要な評価時点で血清胆汁酸濃度のレスポンス (24 週時までにベースラインから 70%以上低下、又は 24 週時に 70 µmol/L 以下に到達) に該当した症例は認められなかったが、うち 1 例では 12 週時及び海外継続投与試験移行後に血清胆汁酸濃度のレスポンスの定義に該当し、もう 1 例ではそう痒のレスポンス (ObsRO の引っ掻きスコアの 1 点以下への低下、又はベースラインからの 1 点以上の低下⁴⁰⁾) には該当した。

⁴⁰⁾ ObsRO のスコアの尺度特性等の評価を目的とした、A4250-005 試験の 24 週間の盲検データを用いたアンカー法及び分布法による解析の結果、ObsRO については、Daily ObsRO Scratching、Daytime ObsRO Scratching、Nighttime ObsRO Scratching のいずれの引っ掻きスコアについても、有意な変化の閾値は -1.00 と推定された。

表 43 患者背景別の血清胆汁酸濃度が 24 週時までにベースラインから 70%以上低下、
又は 24 週時に 70 $\mu\text{mol/L}$ 以下に到達した患者割合 (海外第 III 相試験、FAS)

患者背景		プラセボ群 (20 例)	本薬群併合 (42 例)	群間差 (本薬群併合-プラセボ群) [95%CI] ^{a)}
年齢	6 カ月～5 歳	0.0 (0/16)	35.5 (11/31)	35.5 [6.6, 54.6]
	6 歳～12 歳	0.0 (0/3)	33.3 (3/9)	33.3 [-37.1, 70.8]
	13 歳～18 歳	0.0 (0/1)	0.0 (0/2)	0.0 [-, -]
性	男性	0.0 (0/12)	31.6 (6/19)	31.6 [1.9, 57.1]
	女性	0.0 (0/8)	34.8 (8/23)	34.8 [-7.8, 57.3]
病型	PFIC-1	0.0 (0/5)	16.7 (2/12)	16.7 [-36.3, 48.9]
	PFIC-2	0.0 (0/15)	40.0 (12/30)	40.0 [11.7, 59.4]
ベースラインの 血清胆汁酸濃度	250 $\mu\text{mol/L}$ 未満	0.0 (0/10)	33.3 (9/27)	33.3 [-1.0, 54.1]
	250 $\mu\text{mol/L}$ 以上	0.0 (0/10)	33.3 (5/15)	33.3 [-3.5, 61.6]
Child-Pugh 分類	A	0.0 (0/12)	44.8 (13/29)	44.8 [9.8, 65.1]
	B	0.0 (0/8)	7.7 (1/13)	7.7 [-29.2, 37.7]
ウルソデオキシコール酸 服用	あり	0.0 (0/18)	31.3 (10/32)	31.3 [5.5, 50.0]
	なし	0.0 (0/2)	40.0 (4/10)	40.0 [-46.3, 73.8]

割合% (達成例数/評価例数)、- : 推定不能、欠測は未達成として補充

a) Clopper-Pearson 法による CI

なお、PFIC-1 及び PFIC-2 以外の病型については、海外継続投与試験のコホート 2 に PFIC-3 が 7 例、PFIC-4 が 2 例、PFIC-6 が 2 例組み入れられた。「血清胆汁酸濃度が 24 週時までにベースラインから 70%以上低下、又は 24 週時に 70 $\mu\text{mol/L}$ 以下に到達した患者割合」は、PFIC-3 は 100% (7/7 例)、PFIC-4 は 50.0% (1/2) 例、PFIC-6 は 100% (2/2 例) であった。

以上より、上記の患者背景にかかわらず本薬の有効性は期待できると考える。

④ 長期投与時の有効性について

海外継続投与試験における血清胆汁酸濃度の推移は表 44 のとおりであった。本薬継続群では、先行試験である海外第 III 相試験において認められた本薬投与後の血清胆汁酸濃度の低下が継続投与試験移行後も維持されており、プラセボ/本薬群及びコホート 2 では、本薬投与開始後 4 週にかけて血清胆汁酸濃度の低下傾向が認められ、以降も維持された。

表 44 血清胆汁酸濃度 ($\mu\text{mol/L}$) の推移 (海外継続投与試験、FAS)

評価時点	コホート 1		コホート 2 (60 例)
	プラセボ/本薬群 (19 例)	本薬継続群 (37 例)	
ベースライン時 ^{a)}	280.6±131.9 (19)	137.8±123.9 (37) ^{b)}	220.9±121.0 (60)
4 週後	161.5±111.7 (17)	122.7±115.7 (34)	141.9±120.9 (53)
12 週後	179.1±101.3 (18)	138.5±139.9 (35)	156.7±143.6 (54)
24 週後	142.9±76.3 (14)	127.3±141.0 (30)	156.4±138.1 (50)
48 週後	161.4±113.5 (13)	130.1±133.4 (26)	147.6±153.7 (45)
72 週後	154.9±98.6 (13)	132.4±139.5 (26)	155.8±157.0 (40)
104 週後	169.8±139.8 (11)	93.2±135.2 (24)	132.8±145.5 (22)
136 週後	133.1±105.9 (11)	83.0±126.9 (18)	69.7±115.9 (10)
168 週後	124.3±102.4 (10)	54.7±96.6 (13)	56.8±123.7 (6)

平均値±標準偏差 (例数)、欠測は補充せず実観測値により解析

a) 投与開始前 2 回の平均値

b) 先行試験である海外第 III 相試験の投与開始前のベースライン値 (平均値±標準偏差) は 248.1±129.7 $\mu\text{mol/L}$ (37 例)

海外継続投与試験における 72 週までの ObsRO の引っ掻きスコア (起床時及び就寝時の併合) の推移は表 45 のとおりであった。本薬継続群では、先行試験である海外第 III 相試験において認められた本薬投与後の引っ掻きスコアの低下傾向が当該試験移行後も維持され、プラセボ/本薬群及びコホート 2 では、本薬投与開始後に引っ掻きスコア低下傾向が認められ、投与期間を通して維持された。

表 45 ObsRO の引っ掻きスコア (起床時及び就寝時の併合) の推移 (海外継続投与試験、FAS)

評価時点	コホート 1		コホート 2 (60 例)
	プラセボ/本薬群 (19 例)	本薬継続群 (37 例)	
ベースライン時	2.68±0.89 (19)	1.84±1.24 (37) ^{a)}	2.89±0.75 (53)
4 週	2.02±0.96 (19)	1.66±1.12 (37)	1.81±1.00 (53)
12 週	1.89±1.05 (18)	1.51±1.15 (37)	1.52±1.15 (51)
24 週	1.87±0.88 (15)	1.38±1.17 (32)	1.30±1.20 (47)
48 週	1.51±0.87 (14)	1.31±1.06 (29)	1.24±1.14 (40)
72 週	1.51±0.80 (11)	1.11±0.85 (25)	1.22±1.26 (27)

平均値±標準偏差 (例数)、欠測は補充せず実観測値により解析

a) 先行試験である海外第 III 相試験の投与開始前のベースライン値 (平均値±標準偏差) は 2.89±0.57 (37 例)

機構は、上記①～④を踏まえ、本薬の有効性について以下のように考える。

海外第 III 相試験において、主要評価項目である「血清胆汁酸濃度が 24 週時までにベースラインから 70%以上低下、又は 24 週時に 70 μmol/L 以下に到達した患者割合」について、本薬併合群に加え、40 μg/kg 群及び 120 μg/kg 群のいずれもプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた。副次評価項目である血清胆汁酸濃度のベースラインからの変化量については、プラセボ群では明確な変化がなかった一方で、本薬各群では投与開始後 8 週にかけて低下し、以降も概ね維持された。PFIC で臨床的に問題となる症状であるそう痒についても、本薬各群でプラセボ群を上回る改善効果が認められた。

日本人における有効性について、国内第 III 相試験の症例数は 3 例に留まるため結果の解釈には限界があるが、2 例で血清胆汁酸濃度及びそう痒の改善が認められており、本薬の薬物動態、作用機序等を踏まえると本薬の有効性について民族的違いが影響する可能性は低いことや、PFIC の病態等も考慮すると、日本人においても本薬の有効性は期待できる。

患者背景別の有効性について、症例数が限られている集団の評価には注意を要するが、概ねいずれの集団においても本薬併合でプラセボ群を上回る血清胆汁酸濃度の低下効果が認められていることから、検討された患者背景が本薬の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。

長期投与時の有効性について、海外継続投与試験における血清胆汁酸濃度の変化量と痒みの改善割合の推移から、長期投与時の症例数は限られているものの、本薬を長期投与した際にも有効性は期待できる。

以上より、PFIC 患者における本薬の臨床的に意義のある血清胆汁酸濃度の低下効果及びそう痒の改善効果は示されており、長期投与時も含め、日本人 PFIC 患者においても本薬の有効性は期待できる。

7.R.2 安全性について

機構は、提出された資料並びに以下の 7.R.2.1～7.R.2.3 の検討結果から、注意喚起を順守すれば本薬の安全性は管理可能であり、認められた有効性を踏まえると、臨床的に許容可能と考える。

7.R.2.1 国内外の臨床試験における安全性の概要について

申請者は、国内外の臨床試験における本薬の安全性の概要について、以下のように説明した。

海外第 III 相試験及び海外試験併合解析 (海外第 III 相試験及び海外継続投与試験の併合データ) における有害事象の発現状況の概要は表 46 のとおりであった。

プラセボと比較した本薬の安全性について、第 III 相試験における有害事象の発現割合は投与群間で同程度であったが、副作用の発現割合はプラセボ群と比較し本薬各群で高い傾向が認められ、40 μg/kg 群と 120 μg/kg 群では同程度であった。本薬各群で比較的多く認められた副作用は、下痢及び肝障害関

連事象 (ALT 増加、血中ビリルビン増加等) であった。重篤な有害事象は、投与群間で発現割合に違いは認められず、いずれの群においても重篤な副作用は認められず、投与中止に至った有害事象は 120 µg/kg 群の 1 例 (下痢) のみであった。投与中断に至った有害事象の発現割合は、40 µg/kg 群と比較し 120 µg/kg 群で高い傾向が認められたが、この投与群間の差は、ALT 増加、AST 増加及び血中ビリルビン増加の発現の差によるものであり、ほとんどが軽度から中等度であり治験薬投与を再開可能であった。

海外試験併合解析では、重篤な有害事象は 3 割程度に認められたが、重篤な副作用は 2 例 (いずれも下痢) のみであり、このうち 1 例は加療を要さず本薬投与中断後に回復し、本薬投与再開後に下痢の再発は認められず、もう 1 例では本薬投与中止後に加療により回復した。

表 46 海外試験における有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

	海外第 III 相試験			海外試験併合解析 (121 例)
	プラセボ群 (20 例)	40 µg/kg 群 (23 例)	120 µg/kg 群 (19 例)	
有害事象	85.0 (17)	82.6 (19)	84.2 (16)	97.5 (118)
副作用	15.0 (3)	30.4 (7)	36.8 (7)	44.6 (54)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	25.0 (5)	0	15.8 (3)	31.4 (38)
重篤な副作用	0	0	0	1.7 (2)
投与中止に至った有害事象	0	0	5.3 (1)	9.1 (11)
投与中断に至った有害事象	5.0 (1)	13.0 (3)	31.6 (6)	34.7 (42)

発現割合% (発現例数)

海外試験併合解析における、本薬の投与期間別の有害事象の発現状況は表 47 のとおりであった。投与開始後 48 週までの投与期間あたり (12 週ごと)、49 週間以降 96 週までの投与期間あたり (約 6 カ月ごと)、及び 97 週以降最長 272 週までの期間別の有害事象の発現割合は、特定の区間で明らかに高い傾向は認められず、本薬の長期投与時の安全性について問題となる傾向は認められなかった。

表 47 期間別の有害事象の発現状況の概要 (海外試験併合解析、安全性解析対象集団)

	0~12 週 (121 例)	13~24 週 (118 例)	25~36 週 (113 例)	37~48 週 (107 例)	49~72 週 (103 例)	73~96 週 (91 例)	97~272 週 (64 例)
有害事象	61.2 (74)	57.6 (68)	49.6 (56)	53.3 (57)	69.9 (72)	47.3 (43)	73.4 (47)
副作用	19.0 (23)	11.0 (13)	9.7 (11)	6.5 (7)	12.6 (13)	9.9 (9)	12.5 (8)
死亡	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	5.0 (6)	7.6 (9)	3.5 (4)	4.7 (5)	7.8 (8)	6.6 (6)	7.2 (11)
重篤な副作用	0	0.8 (1)	0	0	0	1.1 (1)	0
投与中止に至った有害事象	2.5 (3)	0.8 (1)	1.8 (2)	1.9 (2)	0	2.2 (2)	3.1 (2)

発現割合% (発現例数)

国内第 III 相試験では、48 週時点までに有害事象は 66.7% (2/3 例) に認められたが、2 例以上に認められた有害事象はなく、副作用、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はいずれも認められなかった。

以上を踏まえ、長期投与時や日本人患者における安全性も含め、PFIC 患者に対する本薬の安全性について臨床的に問題となる傾向は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

海外第 III 相試験において、有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は投与群間で明らかな違いは認められず、副作用の発現割合はプラセボ群と比較し本薬各群で高い傾向が認められたものの、重篤な副作用はいずれの投与群でも認められず、投与中止に至った有害事象は 120 µg/kg 群の 1 例 (下痢) のみであった。海外継続投与試験では、重篤な有害事象は 3 割程度で認められたが、ほとんどが治験薬との因

果関係は否定された。長期投与時の安全性について、海外試験併合解析における本薬の投与期間別の有害事象の発現状況から、本薬の投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。国内第 III 相試験については、例数が非常に限られており結果の解釈には限界はあるものの、現時点で得られている結果から、海外試験と比較して日本人の安全性が懸念されるような成績は認められていない。

以上より、国内外の臨床試験において PFIC 患者に対する本薬の安全性に大きな問題は認められていないが、本薬投与時に副作用として比較的多く認められた下痢に関連する事象及び肝障害については、注目すべき有害事象として 7.R.2.2 で別途検討する。

7.R.2.2 注目すべき有害事象について

申請者は、本薬の作用機序等を踏まえ、本薬の注目すべき有害事象として、下痢関連事象、脂溶性ビタミン欠乏症及び肝障害について、以下のとおり説明した。

7.R.2.2.1 下痢関連事象について

申請者は、下痢関連事象について、以下のように説明した。

下痢は本薬の薬理作用によって発現する可能性があり、海外臨床試験で認められた副作用の中で比較的発現割合が高い事象の 1 つであったことから (7.R.2.1)、下痢関連事象の発現状況について検討した。

海外試験における下痢関連事象⁴¹⁾の発現状況は表 48 のとおりであり、海外第 III 相試験ではプラセボ群よりも本薬各群で発現割合が高い傾向が認められたが、海外試験併合解析で認められた下痢はほとんどが軽度から中等度であった。重篤な下痢関連事象は 2 例に認められ、いずれも副作用とされ、このうち 1 例は他の薬剤による加療を要さず本薬投与中断後に回復し、本薬投与再開後に下痢の再発は認められず、もう 1 例では本薬投与中止後に薬剤による加療を行い回復した。臨床的に重大な下痢⁴²⁾は、海外試験併合解析で 9 例 (海外第 III 相試験 2 例 (40 µg/kg 群及び 120 µg/kg 群各 1 例)、海外継続投与試験 7 例) に認められたが、総曝露期間で調整した 1 人・年当たりの発現割合は海外第 III 相試験のプラセボ群 0.1 に対し、40 µg/kg 群及び 120 µg/kg 群はいずれも 0.1、海外試験併合解析では 0.03 であり、本薬投与で増加する傾向は認められなかった。

表 48 海外試験における下痢関連事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	海外第 III 相試験			海外試験併合解析 (121 例)
	プラセボ群 (20 例)	40 µg/kg 群 (23 例)	120 µg/kg 群 (19 例)	
下痢関連事象	5.0 (1)	39.1 (9)	21.1 (4)	30.6 (37)
下痢	5.0 (1)	39.1 (9)	21.1 (4)	29.8 (36)
血性下痢	0	0	0	1.7 (2)
軟便	0	0	0	0.8 (1)
重症度が重度の下痢関連事象	0	0	0	0.8 (1)
重篤な下痢関連事象	0	0	0	1.7 (2)
重篤な下痢関連副作用	0	0	0	1.7 (2)
投与中止に至った下痢関連事象	0	0	5.3 (1)	2.5 (3)
投与中断に至った下痢関連事象	0	0	10.5 (2)	7.4 (9)
臨床的に重大な下痢	5.0 (1)	4.3 (1)	5.3 (1)	7.4 (9)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver 26.0

⁴¹⁾ MedDRA PT で、下痢、血性下痢及び軟便に該当する事象

⁴²⁾ 「他の病因がなく 21 日以上持続」、「治験責任担当医が重度又は重篤と判断」、「経口若しくは静脈内補水又はその他の治療介入を必要とする脱水の併発」のいずれかに該当する下痢関連事象

国内第 III 相試験では、下痢関連事象は認められなかった。

以上より、本薬投与によりプラセボ群に比べて臨床的に大きな問題となるような下痢関連事象が増加する傾向は認められていないものの、本薬投与後に下痢が一定の割合で発現しており、本薬投与中は下痢に伴う脱水に注意し、必要に応じて本薬の投与中断や中止をするよう添付文書において注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

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

7.R.2.2.2 脂溶性ビタミン欠乏について

申請者は、脂溶性ビタミン欠乏について、以下のように説明した。

PFIC 患者では、原疾患に起因する胆汁酸の分泌及び輸送障害による脂溶性ビタミン（ビタミン A、D、E、K）の吸収不良のリスクがあるが、本薬による胆汁酸の再吸収の減少も脂溶性ビタミンの吸収に影響する可能性があることから、脂溶性ビタミン欠乏の発現状況について検討した。

海外試験における脂溶性ビタミン欠乏関連事象⁴³⁾の発現状況は表 49 のとおりであった。海外試験併合解析で認められた脂溶性ビタミン欠乏関連事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、ほとんどが治験薬と因果関連なしと評価され、重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。脂溶性ビタミン欠乏症が関連する続発症の可能性を示す有害事象⁴⁴⁾は、海外試験併合解析の 48 例に認められたが、総曝露期間で調整した 1 人・年当たりの発現割合は海外第 III 相試験のプラセボ群では 0.4 に対し、40 µg/kg 群では 0.3、120 µg/kg 群では 0.4、海外試験併合解析では 0.2 であり、本薬投与で増加する傾向は認められなかった。

表 49 海外試験におけるビタミン欠乏関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	海外第 III 相試験			海外試験併合解析 (121 例)
	プラセボ群 (20 例)	40 µg/kg 群 (23 例)	120 µg/kg 群 (19 例)	
ビタミン欠乏関連事象	5.0 (1)	0	15.8 (3)	29.8 (36)
ビタミン A 減少/ビタミン A 欠乏	0	0	5.3 (1)	1.7 (2)
ビタミン D 減少/ビタミン D 欠乏	5.0 (1)	0	15.8 (3)	15.7 (19)
ビタミン E 減少/ビタミン E 欠乏	0	0	5.3 (1)	8.3 (10)
国際標準比 (INR) 増加/ビタミン K 欠乏	0	0	0	17.4 (21)

発現割合%（発現例数）、MedDRA ver 26.0

国内第 III 相試験では、脂溶性ビタミン欠乏関連事象は認められなかった。

以上より、臨床試験で認められた脂溶性ビタミン欠乏症のほとんどが治験薬との因果関係は否定されており、重篤又は投与中止に至った脂溶性ビタミン欠乏症は認められていないことから、現時点において本薬が臨床的に問題となる脂溶性ビタミン欠乏症を引き起こす可能性は低いと考える。しかしながら、PFIC 患者では、疾患背景として本薬投与前から脂溶性ビタミンが低下している可能性があることから、

⁴³⁾ MedDRA PT で、ビタミン A 減少/ビタミン A 欠乏、ビタミン D 減少/ビタミン D 欠乏、ビタミン E 減少/ビタミン E 欠乏及び国際標準比 (INR) 増加/ビタミン K 欠乏に該当する事象

⁴⁴⁾ MedDRA PT で、国際標準比増加、プロトロンビン時間延長、齲歯、血性下痢、鼻出血、上腕骨骨折、上肢骨折、凝血異常、血尿、耳出血等に該当する事象

本薬の投与開始前及び投与中は、脂溶性ビタミン (A、D、E) 及びプロトロンビン時間国際標準比 (INR) をモニタリングし、必要に応じて補充を考慮することを添付文書において注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

脂溶性ビタミン欠乏について、臨床試験の結果を踏まえると、臨床的に問題となるほどの安全性上の懸念は認められていないものの、PFIC 患者では本薬投与前から脂溶性ビタミンが低下している場合があり、本薬の薬理作用を踏まえると脂溶性ビタミンの吸収に影響を与える可能性があることから、脂溶性ビタミンの吸収への影響、脂溶性ビタミンの減少に対する対応等に関して添付文書で注意喚起を行うとの申請者の方針は妥当である。

7.R.2.2.3 肝障害について

申請者は、肝障害について、以下のように説明した。

PFIC 患者では胆汁うっ滞をきたす病態生理から肝機能検査値上昇をきたし、また、海外臨床試験において副作用の中で比較的発現割合が高い事象として ALT 増加及び血中ビリルビン増加が認められたことから (7.R.2.1)、肝障害の発現状況について検討した。

海外試験における薬剤に関連する肝障害 (SMQ) の発現状況は表 50 のとおりであり、海外試験併合解析で認められた薬剤に関連する肝障害の重症度はほとんどが軽度から中等度であった。重篤な事象は 7 例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、総曝露期間で調整した 1 人・年当たりの薬剤に関連する肝障害の発現割合は、海外第 III 相試験のプラセボ群では 0.4 に対し、40 µg/kg 群では 0.7、120 µg/kg 群では 1.3、海外試験併合解析では 0.4 であった。

表 50 海外試験における薬剤に関連する肝障害 (SMQ) の発現状況 (安全性解析対象集団)

	海外第 III 相試験			海外試験併合解析 (121 例)
	プラセボ群 (20 例)	40 µg/kg 群 (23 例)	120 µg/kg 群 (19 例)	
薬剤に関連する肝障害	15.0 (3)	26.1 (6)	42.1 (8)	52.1 (63)
血中ビリルビン増加	10.0 (2)	13.0 (3)	10.5 (2)	24.8 (30)
国際標準比増加	5.0 (1)	0	0	15.7 (19)
ALT 増加	5.0 (1)	13.0 (3)	15.8 (3)	14.0 (17)
AST 増加	5.0 (1)	8.7 (2)	5.3 (1)	9.1 (11)
抱合ビリルビン増加	0	4.3 (1)	0	4.1 (5)
血中 ALP 増加	5.0 (1)	4.3 (1)	10.5 (2)	4.1 (5)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	4.1 (5)
胆汁酸増加	0	0	0	3.3 (4)
γGTP 増加	0	0	0	1.7 (2)
肝酵素上昇	0	0	0	1.7 (2)
肝機能検査値上昇	0	0	5.3 (1)	1.7 (2)
プロトロンビン時間延長	0	0	0	1.7 (2)
肝機能検査異常	0	0	0	0.8 (1)
肝触知	0	4.3 (1)	0	0.8 (1)
肝腫大	0	0	5.3 (1)	5.8 (7)
黄疸	0	4.3 (1)	0	5.8 (7)
脂肪肝	0	0	0	2.5 (3)
肝脾腫大	0	0	0	1.7 (2)
胆汁うっ滞	0	0	0	0.8 (1)
慢性肝不全	0	0	0	0.8 (1)
肝腫瘍	0	0	0	0.8 (1)
高ビリルビン血症	0	0	0	0.8 (1)
肝障害	0	0	0	0.8 (1)
食道静脈瘤出血	0	0	0	0.8 (1)
食道静脈瘤	0	0	0	0.8 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver 26.0

多くの症例でベースライン時に 1 項目以上の肝機能検査値 (ALT、AST、総ビリルビン) 上昇が認められていた。海外第 III 相試験における 24 週時の肝機能検査値のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、ALT (U/L) : プラセボ群で 3.73 ± 16.43 、 $40\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で -27.88 ± 74.08 及び $120\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で -25.33 ± 87.01 、AST (U/L) : プラセボ群で 4.73 ± 19.37 、 $40\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で -36.65 ± 50.33 及び $120\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で -27.00 ± 75.20 、総ビリルビン (mg/dL) : プラセボ群で -0.56 ± 2.94 、 $40\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で -1.38 ± 2.22 及び $120\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で -1.13 ± 3.08 であり、プラセボ群は大きな変化がなかったのに対し、本薬各群では低下する傾向が認められた。

国内第 III 相試験では、3 例全例で試験期間中に ALT の高値が認められたが、有害事象とは判断されなかった。また、肝臓関連の有害事象は報告されず、肝機能検査値の上昇により治験薬を減量、中断又は中止した症例も認められなかった。

以上より、本薬投与後に一定の割合で肝機能検査値の上昇が認められているものの、本薬投与によりプラセボ群と比べて臨床的に大きな問題となるような肝障害が増加する傾向は認められていないこと、PFIC の病態により肝機能検査値が上昇する可能性があること等も踏まえ、本薬の投与開始前及び投与中は必要に応じて肝機能検査を行うよう、添付文書で注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

肝障害について、臨床試験の結果を踏まえると、臨床的に問題となる安全性上の懸念は認められていないものの、本薬投与後に一定の割合で肝障害が発現していること、PFIC の病態悪化も考慮する必要があること等を考慮すると、本薬の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察するよう添付文書で注意喚起することが適切である。また、本薬の肝障害の程度は PFIC 治療におけるリスクベネフィットバランスに影響を及ぼす可能性があると考え、臨床試験での限られた検討からは本薬と肝障害との関連性は明らかになっていないことから、肝障害の発現状況については製造販売後も検討する必要がある。

7.R.2.3 海外製造販売後の安全性情報について

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

本薬の最新の Periodic Benefit Risk Evaluation Report (調査単位期間 2024 年 1 月 16 日～2024 年 7 月 15 日) によると、海外で本薬が最初に承認された日 (2021 年 7 月 16 日) から 2024 年 7 月 15 日までの期間での推定累積曝露例数は 737 人であり、これまでに得られた臨床試験における安全性情報、海外市販後の安全性情報等において、本薬の安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

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

7.R.3 効能・効果及び臨床的位置付けについて

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

PFIC は、遺伝子変異によって主に肝細胞の毛細胆管膜での胆汁酸の輸送が障害され、肝細胞からの胆汁酸の分泌が妨げられることで胆汁酸濃度が上昇し、持続的な肝臓の炎症、肝生化学パラメータの上昇、肝線維化、肝硬変を呈し、最終的に肝不全となる。また、胆汁成分の肝臓内濃度が上昇すると、胆汁成分が全身循環に移行し、黄疸や重度のそう痒を引き起こし生活の質が大きく低下する。これまで PFIC に

対する薬物治療としては、胆汁うっ滞に対してウルソデオキシコール酸、そう痒に対して抗ヒスタミン薬等が使用されてきたが、一部の患者は治療に反応するものの効果は限定的であった。これらの薬物治療が有効でない場合には、胆汁内瘻若しくは胆汁外瘻術や肝移植等の外科的治療が検討される。本邦では 2025 年 3 月に、本薬と同じ IBAT 阻害薬であるマラリキシバット塩化物が PFIC に伴うそう痒に係る効能・効果で承認されており、本薬でも、腸管からの胆汁酸吸収を阻害することで胆汁酸の腸肝循環を軽減し、糞便中への胆汁酸排泄を増加させ、血清胆汁酸濃度を低下させることから、PFIC に対する治療薬となることが期待される。

海外第 III 相試験の計画について、欧州では、本薬の薬理作用を評価できる血清胆汁酸濃度の減少を主要評価項目とすることとした一方、米国では、米国医薬食品局の推奨により、臨床的ベネフィットを評価する痒みの評価を主要評価項目とした。国内第 III 相試験は症例数が限られる非盲検非対照試験であることも考慮し、血清胆汁酸濃度の減少及び痒みの評価をともに主要評価項目とし、海外第 III 相試験の結果と比較して評価することとした。

海外第 III 相試験において、PFIC に対する本薬の臨床的に意義のある血清胆汁酸濃度の低下効果及びそう痒改善効果が検証され、また、国内第 III 相試験の結果においても日本人 PFIC 患者における有効性が示唆された (7.R.1.2)。

PFIC において、胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術後に血清胆汁酸濃度が $65 \mu\text{mol/L}$ ($26.6 \mu\text{g/mL}$) 未満に低下した PFIC-1 患者や、75%以上低下又は $102 \mu\text{mol/L}$ ($41.7 \mu\text{g/mL}$) 未満に到達した PFIC-2 患者では、肝移植せずに生存する確率が高かったことから、血清胆汁酸濃度低下が臨床的に重要であることが *Natural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion* (NAPPED) コンソーシアムより報告されている (Hepatology 2021;74:892-906、Hepatology 2020;73:84-93)。海外第 III 相試験では、ベースラインから最終評価までの血清胆汁酸濃度が 75%以上低下した患者割合は、プラセボ群で 0%、 $40 \mu\text{g/kg}$ 群で 43.5%及び $120 \mu\text{g/kg}$ 群で 22.2%、最終評価時の血清中胆汁酸濃度が $102 \mu\text{mol/L}$ 未満に低下した PFIC-2 患者及び $65 \mu\text{mol/L}$ 未満に低下した PFIC-1 患者の割合は、プラセボ群で 0%、 $40 \mu\text{g/kg}$ 群で 45.5%及び $120 \mu\text{g/kg}$ 群で 27.8%であり、本薬群ではプラセボ群と比較し十分な血清胆汁酸濃度の低下が認められた。また、海外継続投与試験では 16.4% (19/116 例) が外科的治療 (胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術 3 例、肝移植 15 例、両手術実施 1 例) を受けたが、72 週時又は 96 週時に血清中胆汁酸濃度が 75%以上低下した症例 32 例で肝移植を受けた症例は 1 例のみであり、72 週時又は 96 週時に血清中胆汁酸濃度が $65 \mu\text{mol/L}$ ($26.6 \mu\text{g/mL}$) 未満 (PFIC-1 患者) 又は $102 \mu\text{mol/L}$ 未満 (PFIC-2 患者) に到達した 24 例で肝移植を受けた症例はなかった。

以上より、本薬は PFIC のメカニズムに直接作用する疾患修飾効果を有すると考えており、臨床試験の結果から本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、本薬の効能・効果は「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症」とすることは適切と考える。本薬は、既承認薬であるマラリキシバット塩化物と作用機序が同一であり、剤形や投与方法の違い等を踏まえて患者ごとに両者の使い分けが検討されるものと考えられる。

なお、本薬の作用機序は回腸における胆汁酸の再吸収の阻害であり、有効性を得るには胆汁酸の腸肝循環と胆汁小管への胆汁酸塩輸送が維持されていることが必要のため、*ABCB11* 遺伝子変異により BSEP 蛋白が機能しない又は完全に欠損している場合は本薬に反応しない可能性がある。本薬の臨床試験では当該患者は除外しており、添付文書においても当該患者に対する有効性は期待できないことを注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

PFIC 患者を対象とした海外第 III 相試験において、本薬の血清胆汁酸濃度の低下効果が検証されており、PFIC の臨床症状に対する効果としては意義のあるそう痒の改善効果が示された (7.R.1 参照)。また、国内第 III 相試験の結果から、日本人 PFIC 患者においてもこれらの本薬の有効性が期待できる。安全性については、いずれの試験についても、示された有効性を踏まえ、安全性は許容可能と判断できる (7.R.2 参照)。一方で、PFIC の長期的な予後については、それらを検討可能な比較対照試験が実施されていないことから、現時点では本薬により長期予後の改善が期待できるかは不明である。

以上より、本薬は、PFIC に伴うそう痒に係る効能・効果で本邦において承認されている IBAT 阻害薬と同様に、PFIC における胆汁うっ滞とそれに伴うそう痒の治療における選択肢の一つとなり、本薬の効能・効果は「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に伴うそう痒」とすることが適切である。

また、*ABCB11* 遺伝子変異により BSEP 蛋白が機能しない又は完全に欠損している場合に本薬の効果が期待できない旨を、添付文書で注意喚起することは適切である。

効能・効果及び添付文書の具体的な記載については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4 用法・用量について

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

① 通常用量及び増量について

海外第 III 相試験で検討する本薬群の用量は、海外第 II 相試験 (A4250-003 試験⁴⁵⁾) の結果⁴⁶⁾を踏まえて 40 µg/kg 又は 120 µg/kg を 1 日 1 回朝⁴⁷⁾投与することとし、その結果、40 µg/kg 群と 120 µg/kg 群のいずれも、血清胆汁酸濃度の低下についてはプラセボ群に対する有意差が認められたが、2 用量間で有効性に差は認められなかった (7.R.1.2 参照)。そう痒の改善についても、各本薬用量群で臨床的に意義のある改善が認められたが、2 用量間で差は認められなかった (7.R.1.2 参照)。安全性について、40 µg/kg 群と 120 µg/kg 群に明らかな差異は認められなかったが、40 µg/kg 群と比較し 120 µg/kg 群で投与中断に至る有害事象の発現割合が高い傾向が認められた (7.R.2.1 参照)。以上の試験結果を踏まえ、欧米では、本薬の通常用量は、40 µg/kg を 1 日 1 回投与とされた。

本薬の増量について、海外継続投与試験では、海外第 III 相試験からの移行例 (コホート 1) では本薬 120 µg/kg を 1 日 1 回朝経口投与し、忍容性がない場合には 40 µg/kg への減量が可能とされた⁴⁸⁾。海外第 III 相試験の 40 µg/kg 群から海外継続投与試験に移行した後に本薬 120 µg/kg が投与された 20 例のうち、海外第 III 相試験で血清胆汁酸濃度のレスポonder (ベースラインから 70%以上低下、又は 70 µmol/L 以下に到達) に該当しなかった症例は 10 例で、このうち 2 例は海外継続投与試験で 120 µg/kg へ増量した後に投与 240 週時までの複数の評価時点でレスポonder に該当した。そう痒については、海外第 III 相試験の本薬 40 µg/kg 群でレスポonder (ObsRO の引っ掻きスコアの 1 点以下への低下、又はベースライ

⁴⁵⁾ PFIC、アラジール症候群、胆道閉鎖症、硬化性胆管炎等の胆汁うっ滞症の小児患者を対象に、本薬 10、30、60、100 又は 200 µg/kg の単回及び 4 週間投与の安全性、忍容性及び有効性を評価した非盲検非無作為化試験。

⁴⁶⁾ 海外第 II 相試験において 10~200 µg/kg に用量反応関係は認められなかったが、全体集団では血清胆汁酸濃度及び痒みスコアについて最も大きい変化が認められた用量はそれぞれ 60 及び 100 µg/kg であり、PFIC 患者で血清胆汁酸濃度及び痒みスコアにのいずれについても最も大きい変化が認められた用量は 30 µg/kg であった。

⁴⁷⁾ 胆汁酸分泌前の 1 日の最初の食事とともに投与することで本薬の IBAT に対する薬理作用の持続時間が最大化されると推測し、投与のタイミングは朝と設定された。

⁴⁸⁾ 治験実施計画書第 6 版改訂までは、全症例において本薬 120 µg/kg を 1 日 1 回朝経口投与し、忍容性がない場合には 40 µg/kg への減量が可能とされ、治験実施計画書第 6 版改訂以降は、コホート 2 では本薬 40 µg/kg を 1 日 1 回朝経口投与し、12 週後にそう痒が改善していない場合は、治験担当医の判断で 120 µg/kg (最大 7,200 µg/日) へ増量可能とされた。

ンからの 1 点以上の低下⁴⁹⁾) に該当しなかった症例は 9 例で、このうち 6 例は海外継続投与試験で 120 µg/kg へ増量した後、レスポnderに該当した。これらの結果から、本薬 40 µg/kg で十分な効果が得られない場合、一部の症例では、120 µg/kg への増量により効果が得られる可能性がある。

以上の試験結果を踏まえ、欧米の承認用法・用量では、本薬 40 µg/kg を 1 日 1 回朝に投与し、投与開始後 3 カ月で効果不十分な場合には 120 µg/kg/日 (最大 7,200 µg/日⁴⁹⁾) への増量が可能とされた。

国内第 III 相試験における本薬の用法・用量は、海外試験の結果及び欧米における承認用量・用量を踏まえ、本薬 40 µg/kg を 1 日 1 回朝に 12 週間経口投与し、その後、安全性に問題がない場合は 120 µg/kg (最大 7,200 µg/日) へ増量可能と設定した (7.2 参照)。国内第 III 相試験の結果、日本人 PFIC 患者に対しても有効性は示唆され (7.R.1.2 参照)、当該試験に組み入れられた 3 例はいずれも 120 µg/kg に増量され、安全性に大きな問題は認められていない (7.R.2 参照)。

以上より、本薬の申請用法・用量は、国内第 III 相試験の用法・用量に準じ、本薬を 40 µg/kg を 1 日 1 回朝投与し、効果不十分な場合には 120 µg/kg/日 (最大 7,200 µg/日) へ増量可能とすることが妥当と考える。

② 年齢及び体重の制限について

海外第 III 相試験及び国内第 III 相試験では 6 カ月齢以上 18 歳未満の PFIC 患者を対象としたが、海外継続投与試験では組入れ時の年齢は制限しなかった。その結果、6 カ月齢未満が 2 例 (■カ月齢及び■カ月齢各 1 例)、18 歳以上が 7 例 (最年長 2■歳) 組み入れられ、これらの集団を含む全体集団において本薬の有効性は示唆され (7.R.1.2 参照)、安全性に大きな問題は認められなかった (7.R.2 参照)。海外継続投与試験における 18 歳以上の集団では、有効性及び安全性について全体集団と概ね同様の傾向が認められた。海外継続投与試験における 6 カ月齢未満の 2 例では、いずれも血清中胆汁酸濃度及びそう痒に対する改善傾向は認められなかったものの、(i) 非常に限られた症例での評価であること、(ii) 海外第 III 相試験において 6 カ月齢以上 1 歳未満の集団では本薬投与によるそう痒の改善傾向が示唆されていること⁵⁰⁾、(iii) 6 カ月齢未満の乳児は 6 カ月齢以上の乳児と同様の生物学的及び生理学的特徴を有すると考えられること等を踏まえると、6 カ月齢未満の PFIC 患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。また、海外継続投与試験に組み入れられた 6 カ月齢未満の 2 例において、安全性について大きな問題は認められなかった⁵¹⁾。以上の結果や、PFIC の疾患の重篤性、治療選択肢が限られていることも考慮し、本薬の投与対象について年齢の制限は不要と考える。

一方で、いずれの臨床試験においても、体重は 5 kg 超の患者を対象としており、また、製剤の最小単位は 200 µg であるため体重 5 kg 未満の患者に適した用量を投与することは困難であることから、体重に応じた推奨投与量については、添付文書の用法及び用量に関連する注意において具体的に提示し、体重 5 kg 以下の患者を対象とした臨床試験は実施していないことについても、添付文書で情報提供する。

⁴⁹⁾ 米国での審査時点では、海外第 III 相試験及び海外継続投与試験において、本薬 7,200 µg/日 を投与した患者は 1 例のみであり、当該症例は急性肝炎 (慢性肝炎の急性増悪が疑われ、治療薬との因果関係は否定) により試験中止となったため、最大許容量は 6,000 µg/日 とされた。

⁵⁰⁾ 海外第 III 相試験の 6 カ月齢以上 1 歳未満の部分集団 (10 例) において、「24 週間における ObsRO による痒みの改善割合」 (平均値 ± 標準偏差 (例数)) はプラセボ群 12.3 ± 8.8% (5 例)、本薬 40 µg/kg 群 37.8 ± 17.2% (5 例) であった。

⁵¹⁾ ■カ月齢の症例では、新規に診断された食物アレルギー及び肺炎が認められ複数回入院したが、いずれの事象も本薬との関連なしと判断された。

③ 投与方法について

本薬の曝露量は食事の影響を受けることが確認されたため(6.1.1 参照)、海外第 III 相試験及び継続投与試験では本薬を食事とともに投与する規定とした。

海外第 III 相試験及び継続投与試験では 4 種類の製剤(表 17)を用い、PFIC 患者は低年齢の小児が多いため大きいサイズのカプセル投与は困難と考えられたことから、0 号カプセルに充てんされた 200 µg 製剤及び 600 µg 製剤はカプセルを開封して内容物(顆粒剤)を飲食物とともに経口投与することとし、0 号カプセルよりもサイズの小さい 3 号カプセルを用いた 400 µg 製剤及び 1,200 µg 製剤はカプセル剤そのままの服用を基本とし、服用できない場合にはカプセルを開封して内容物(顆粒剤)を飲食物とともに経口投与することも可能とした。

国内第 III 相試験では、本薬のカプセル剤とその内容物(顆粒剤)の剤形間及び各製剤の含量間について生物学的同等性は確認されていないこと(6.1 参照)、及び海外臨床試験の結果を踏まえ、200 µg 製剤及び 600 µg 製剤のみを用いて、体重に応じた推奨投与量と服用する製剤及び 1 回あたりの製剤数を規定し、カプセル型容器を開封して内容物(顆粒剤)を飲食物とともに経口投与することとした。

以上のとおり投与方法を規定した臨床試験において、本薬の有効性は示され(7.R.1.2 参照)、安全性に大きな問題は認められなかったことから(7.R.2 参照)、用法・用量において、本薬は飲食物とともに投与することを規定した上で、添付文書の用法及び用量に関連する注意において、カプセル型容器を開封して内容物(顆粒剤)を服用すること、及び 200 µg 製剤と 600 µg 製剤の生物学的同等性は確認されていないため互換使用は行わないことの注意喚起、並びに体重に応じた推奨投与量と服用する製剤の種類及び 1 回あたりの製剤数を提示する。なお、投与方法の詳細(本薬を混ぜる具体的な飲食物等を含む)については、患者向けの資材等を用いてわかりやすい情報提供に努める予定である。

機構は、国内外の臨床試験の結果及び上記①～③の申請者の説明を踏まえ、本薬の用法・用量について以下のように考える。

本薬の用法・用量について、国内第 III 相試験に準じ、本薬を 40 µg/kg を 1 日 1 回経口投与することは妥当と考える。120 µg/kg(最大 7,200 µg/日)への増量については、海外第 III 相試験の 40 µg/kg 群でレスポnderに該当せず海外継続投与試験で本薬 120 µg/kg が投与された集団の有効性の推移から、客観的な評価指標である血清胆汁酸濃度に対しては本薬の増量効果は明確ではないと考えるものの、そう痒に対しては本薬 120 µg/kg への増量により改善する傾向が認められていること、120 µg/kg 投与時の安全性は 40 µg/kg と比べ明らかにリスクが高くなる傾向は認められていないこと(7.R.2.1)、PFIC の疾患の重篤性や治療選択肢が限られることも考慮すると、効果不十分な場合に増量を選択肢とすることは可能と考える。

投与方法について、国内外の臨床試験における規定や、本薬の IBAT 阻害作用を考慮すると胆汁酸分泌前に投与することで本薬の薬理作用が得られると考えられること等を踏まえると、本薬の用法・用量において食事中に投与する旨を規定することが適切であり、1 日の最初の食事の際に飲食物とともに投与する旨等の具体的な投与のタイミングや方法については、添付文書の用法及び用量に関連する注意で注意喚起することが適切と考える。また、年齢の規定は設けず、添付文書の用法及び用量に関連する注意において、体重別推奨用量、服用する製剤の種類及び 1 回あたりの製剤数や、200 µg 製剤と 600 µg 製剤の生物学的同等性は確認されていないこと、カプセル型容器を開封して内容物(顆粒剤)のみを全量投与すること等を注意喚起するとの申請者の方針は妥当と考える。

用法・用量及び添付文書の具体的な記載については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、肝障害を安全性検討事項とした製造販売後調査等を計画しており、一般社団法人 Delta Compass が運営する Comprehensive and Informative Registry system for Childhood Liver disease (CIRCLe) のデータベースを用いて実施する計画を提案している。

機構は、PFIC の患者の多くが登録されている CIRCLe のデータベースを用いて、申請者が提示した事象の発現状況について検討する方針は妥当と考えるが、調査計画の詳細については今後検討が必要であると考えている。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1-2) に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に伴うそう痒に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本品目は、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症における治療の選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えている。また機構は、効能・効果及び用法・用量については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和7年8月6日

申請品目

[販売名] ビルベイ顆粒 200 µg、同顆粒 600 µg
[一般名] オデビキシバット水和物
[申請者] IPSEN 株式会社
[申請年月日] 令和6年12月23日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性及び安全性について

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

1.2 効能・効果について

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

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

[効能・効果]
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に伴うそう痒

[効能・効果に関連する注意]

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

1.3 用法・用量について

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

また、200 µg 製剤と 600 µg 製剤の含量間について、生物学的に同等と明確に結論付けることは困難であるものの、以下の点を踏まえると、両剤の製剤処方の違いが本薬の有効性・安全性に臨床的な影響を及ぼす可能性は低いことから、両剤を互換使用することは許容可能であり、体重別に服用する製剤の種類及び1回あたりの製剤数を注意喚起する必要はないと考える旨の意見が出された。

- 本薬はほとんど吸収されないこと、及び消化管下部(回腸)内腔のIBATに作用する薬剤であり、200 µg 製剤と 600 µg 製剤の含量間で、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(令和2年3月19日付け 薬生薬審発 0319 第1号)で規定されている溶出試験の条件で溶出挙動の同等性基準を満たしていることを踏まえると、両剤の溶出性に大きな違いはなく、両剤を服用したときの作用部位での薬物濃度は同様と推察できること。
- 200 µg 製剤及び 600 µg 製剤に含まれる添加剤は、いずれもヒプロメロース及び結晶セルロースのみで、両剤の差異はこれらの配合割合が異なるのみであり、この違いが本薬の吸収過程に影響する可能性は低いと考えられること。

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

[用法及び用量]

通常、オデビキシバットとして 40 µg/kg を1日1回朝食時に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、120 µg/kg を1日1回に増量することができるが、1日最高用量として 7,200 µg を超えないこと。

[用法・用量に関連する注意]

- 本剤によるそう痒の改善や血清中胆汁酸濃度の低下は緩徐に認められることがあるため、増量の判断は投与開始3カ月以降とし、忍容性に問題がない場合に行うこと。また、本剤を6カ月間投与しても効果が認められない場合には、投与継続の是非を検討すること。
- 体重別の1日投与量は下表を参考にすること。

40 µg/kg/日の場合

体重 (kg)	1日投与量 (µg)
5.0 以上 7.5 未満	200
7.5 以上 12.5 未満	400
12.5 以上 17.5 未満	600
17.5 以上 25.5 未満	800
25.5 以上 35.5 未満	1200
35.5 以上 45.5 未満	1600
45.5 以上 55.5 以下	2000
55.5 超	2400

120 µg/kg/日の場合

体重 (kg)	1日投与量 (µg)
5.0 以上 7.5 未満	600
7.5 以上 12.5 未満	1200
12.5 以上 17.5 未満	1800
17.5 以上 25.5 未満	2400
25.5 以上 35.5 未満	3600
35.5 以上 45.5 未満	4800
45.5 以上 55.5 以下	6000
55.5 超	7200

- カプセルは容器であることから、カプセルごと投与せず、容器内の顆粒剤のみを全量投与すること。
- 本剤は、1日の最初の食事の際に飲食物とともに投与すること。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

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

機構は、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 51 に示す安全性検討事項を設定すること、表 52 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。なお、製造販売後データベース調査については、引き続き実施計画の詳細を検討し、適切な計画に基づいて実施する必要があると考える。

表 51 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

表 52 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 製造販売後データベース調査 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成及び配布 患者向け資材の作成及び配布

2. 審査報告（1）の修正事項

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

頁	行	修正前	修正後
5	17	93 及び 3 µmol/L	93 nmol/L 及び 3 µmol/L
22	19	②3.4% (1/29 例) 及び 46.2% (6/13 例)	②20.7% (6/29 例) 及び 69.2% (9/13 例)
24	表 28	非併用例 インフルエンザ：0 ウイルス感染：0 AST 増加：0 脾腫：0	非併用例 インフルエンザ：8.4 (10) ウイルス感染：8.4 (10) AST 増加：7.6 (9) 脾腫：7.6 (9)

		便秘： <u>0</u> 耳感染： <u>0</u> 水痘： <u>0</u> 鼻漏： <u>0</u> 気管支炎： <u>0</u> 耳痛： <u>0</u> 結膜炎： <u>0</u> 口腔咽頭痛： <u>0</u> 中耳炎： <u>0</u> 気道感染： <u>0</u> 胆石症： <u>0</u>	便秘： <u>6.7 (8)</u> 耳感染： <u>5.0 (6)</u> 水痘： <u>5.0 (6)</u> 鼻漏： <u>4.2 (5)</u> 気管支炎： <u>3.4 (4)</u> 耳痛： <u>3.4 (4)</u> 結膜炎： <u>2.5 (3)</u> 口腔咽頭痛： <u>2.5 (3)</u> 中耳炎： <u>2.5 (3)</u> 気道感染： <u>1.7 (2)</u> 胆石症： <u>0.8 (1)</u>
31	表 38	α 1 フェトプロテイン増加・凝血異常・胆管炎・小腸閉塞、鼻出血・口腔内出血・尿路感染・疾患進行、敗血症・てんかん・気管支炎、ウイルス感染・尿路感染、アナフィラキシー反応・肺炎、食道静脈瘤・上腕骨骨折、貧血・血中ナトリウム減少、ウイルス感染、進行性家族性肝内胆汁うっ滞、胃腸炎、急性腎障害、レンサ球菌性化膿性関節炎、直腸出血、血中ビリルビン増加、疾患進行、脱水、帽状腱膜下血種、転位骨折、気道感染、胆管炎、急性膵炎、凝血異常、COVID-19、下痢 各1例	α 1 フェトプロテイン増加・凝血異常・胆管炎・小腸閉塞、鼻出血・口腔内出血・尿路感染・疾患進行、敗血症・てんかん・気管支炎、ウイルス感染・尿路感染、アナフィラキシー反応・肺炎、食道静脈瘤・上腕骨骨折、貧血・血中ナトリウム減少、ウイルス感染、進行性家族性肝内胆汁うっ滞、胃腸炎、急性腎障害、レンサ球菌性化膿性関節炎、直腸出血、血中ビリルビン増加、疾患進行、脱水、転位骨折、気道感染、胆管炎、急性膵炎、凝血異常、COVID-19、下痢 各1例
36	表 43	Child-Pugh 分類 A 群間差 44.8 [97.9, 65.1]	Child-Pugh 分類 A 群間差 44.8 [9.8, 65.1]

3. 総合評価

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

[効能・効果]

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に伴うそう痒

[用法・用量]

通常、オデビキシバットとして40 µg/kgを1日1回朝食時に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、120 µg/kgを1日1回に増量することができるが、1日最高用量として7,200 µgを超えないこと。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
⁷⁵ SeHCAT	Tauro-23-[⁷⁵ Se]selena-25-homocholeic acid	タウロ-23-[⁷⁵ Se]セレナ-25-ホモコール酸
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ApoE	Apolipoprotein E	アポリポプロテイン E
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration versus time curve	血中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	—	投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
C4	7alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one	7α-ヒドロキシ-4-コレステレン-3-オン
Caco-2 細胞	—	ヒト結腸がん由来細胞
CIRCLe	Comprehensive and Informative Registry system for Childhood Liver disease	—
CL/F	Apparent clearance after administration of the drug	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	—
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CPK	Creatine Kinase	クレアチンキナーゼ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
C _{trough}	Trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ERK2	Extracellular signal-regulated kinase 2	細胞外シグナル制御キナーゼ 2
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and drug administration	米国食品医薬品局
FGF19	Fibroblast growth factor 19	線維芽細胞増殖因子 19
FIC1 蛋白	Familial intrahepatic cholestasis 1 protein	—
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HDL	High density lipoprotein	高比重リポタンパク
HDPE	High-density polyethylene	高密度ポリエチレン
HEK	Human embryonic kidney (cells)	ヒト胎児腎 (細胞)
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cell line 293	ヒト胎児腎細胞由来細胞株 293
hERG	Human ether-à-go-go-related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IBAT	Ileal bile acid transporter	回腸胆汁酸トランスポーター
IC ₅₀	Concentration for 50% inhibition of the effect	50%阻害濃度

ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH M12 ガイドライン	—	「薬物相互作用試験に関するガイドラインについて」(令和6年11月27日付け 医薬薬審発1127第2号)
ICP-MS	Inductively coupled plasma mass spectrometry	誘導結合プラズマ質量分析
INR	International normalised ratio	国際標準比
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
Ka	Absorption rate constant	吸収速度定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
LDL	Low density lipoprotein	低比重リポタンパク質
MATE	Multidrug and toxic extrusion transporter	多剤排出輸送体
MDCKII 細胞	Mardin-Darby canine kidney cells	イヌ腎臓尿管上皮由来細胞株 II
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NAPPED	Natural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion	
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NOAEL	No observed adverse-effect level	無毒性量
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
ObsRO	Observer-reported outcome	観察者報告アウトカム
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PAR	Proven acceptable range	証明された許容範囲
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PFIC	Progressive familial intrahepatic cholestasis	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PP	Polypropylene	ポリプロピレン
PRO	Patient-reported outcome	患者報告アウトカム
QD	Quaque die	1日1回
QOL	Quality of life	生活の質
SMQ	Standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
Vc/F	Volume of distribution	見かけの分布容積
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬	—	オデビキシバット水和物