目次

略語・略号一覧 2
2.2 緒言 3
2.2.1 化合物の概略 3
2.2.2 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 3
2.2.3 臨床成績 3
2.2.3.1 PFIC 患者を対象とした臨床成績 3
2.2.4 薬理学的分類 4
2.2.5 作用機序 4
2.2.6 申請効能・効果 5

略語・略号一覧

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
ALGS	Alagille syndrome	アラジール症候群
ASBT	Apical sodium-dependent bile acid transporter	頂端側ナトリウム依存性胆汁酸トランスポーター
BA	Biliary atresia	胆道閉鎖症
IBAT	Ileal bile acid transporter	回腸胆汁酸トランスポーター
PFIC	Progressive familial intrahepatic cholestasis	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

2.2 緒言

2.2.1 化合物の概略

Odevixibat（A4250、別名：AR-H064974XX 又は ADZ8294）は、回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）の強力な選択的阻害剤として作用する低分子化合物であり、頂端側ナトリウム依存性胆汁酸トランスポーター（ASBT）としても知られている。

Odevixibat は胆汁うっ滞性肝疾患の治療薬として開発中である。

Odevixibat は経口投与後、腸管内で局所的に作用し、IBAT への可逆的結合により胆汁酸の肝臓への再取り込みを減少し、結腸を介した胆汁酸のクリアランスを増加させ、また肝臓への胆汁酸負荷及び血清中胆汁酸を低下させる。

Odevixibat は他の胆汁酸トランスポーターには影響しない。動物モデルでは、Odevixibat は胆汁酸吸収を 85%低下させた。Odevixibat を臨床用量範囲で投与した際の全身曝露量は非常に低い。Odevixibat は、その高い選択性と効力で IBAT を阻害することにより、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）及び／又はアラジール症候群の患者において、胆汁うっ滞に起因する胆汁酸の蓄積を減らし、そう痒を緩和し、肝機能を改善する可能性がある。

2.2.2 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

PFIC は、致死率が高く生命を脅かす疾患である。PFIC の素因である遺伝子欠損を治療する目的とした既承認の薬物療法はない。そう痒症及びその合併症に対する対症療法の使用が一般的である。対症療法が有効ではない場合は、胆道バイパス術及び肝移植などの外科的治療が検討される。既存の合併症及び移植後の治療が生涯にわたり必要となるため、外科的治療は理想的ではない。

治療選択肢が限られ、外科的治療及び適応外の対症療法に限定される PFIC の患者には、高いアンメットニーズが存在する。

2.2.3 臨床成績

Odevixibat は以下の治験依頼者主導臨床試験で評価されており、健康成人を対象とした第 I 相試験（A4250-001 試験、A4250-004 試験、A4250-007 試験、A4250-013 試験、A4250-022 試験及び A4250-J001 試験）6 試験、小児胆汁うっ滞性肝疾患患者を対象とした第 II 相試験（A4250-003 試験）1 試験、小児 PFIC 患者を対象とした第 III 相試験（A4250-005 試験、A4250-008 試験及び A4250-J005 試験）3 試験を実施している。このうち、PFIC 患者を対象とした第 III 相非盲検継続投与試験（A4250-008 試験）は 72 週間、日本人 PFIC 患者を対象とした第 III 相非盲検継続投与試験（A4250-J005 試験）は 24 週間の主要評価期間を完了しており、現在、任意の継続投与を実施中である。

2.2.3.1 PFIC 患者を対象とした臨床成績

PFIC 患者を対象に Odevixibat を投与したときの有効性及び安全性に関する主要なエビデンスは、海外で実施された第 III 相試験（A4250-005 試験及び A4250-008 試験）2 試験及び国内で実

施中の第 III 相試験（A4250-J005 試験）に基づいている。A4250-005 試験は、国際共同、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、PFIC-1 又は PFIC-2 の臨床診断を受けた小児患者 62 例が登録された。本試験では、2 用量の Odevixibat（40 及び 120 μg/kg/日）及びプラセボを 24 週間投与して評価した。PFIC 患者を対象とした長期有効性及び安全性データは、第 III 相非盲検継続試験（A4250-008 試験）から得られた。この試験では、A4250-005 試験からの継続を選択した被験者及び A4250-005 試験の対象外又は試験終了後に登録された追加のコホート患者を対象として Odevixibat による治療を評価した。製造販売承認申請のデータ解析時点で、A4250-005 試験は完了している。また、A4250-008 試験は 72 週間の主要評価期間を完了しており、現在、任意の継続投与期間を実施中である。国内で実施した A4250-J005 試験は、非盲検第 III 相試験であり、PFIC-1 及び PFIC-2 の臨床診断を受けた日本人小児患者 3 例が登録された。本試験では、2 用量の Odevixibat（40 及び 120 μg/kg/日）を 24 週間投与して評価した。

胆汁うっ滞性そう痒症の小児患者 24 例を対象に実施された完了した第 II 相試験 A4250-003 試験の結果からも、PFIC 患者（13 例）に対する有効性及び安全性に関する裏付けとなるデータが得られている。

Odevixibat は、EU、米国、イギリス並びに南米及びアジアの国で販売承認されている。

2.2.4 薬理学的分類

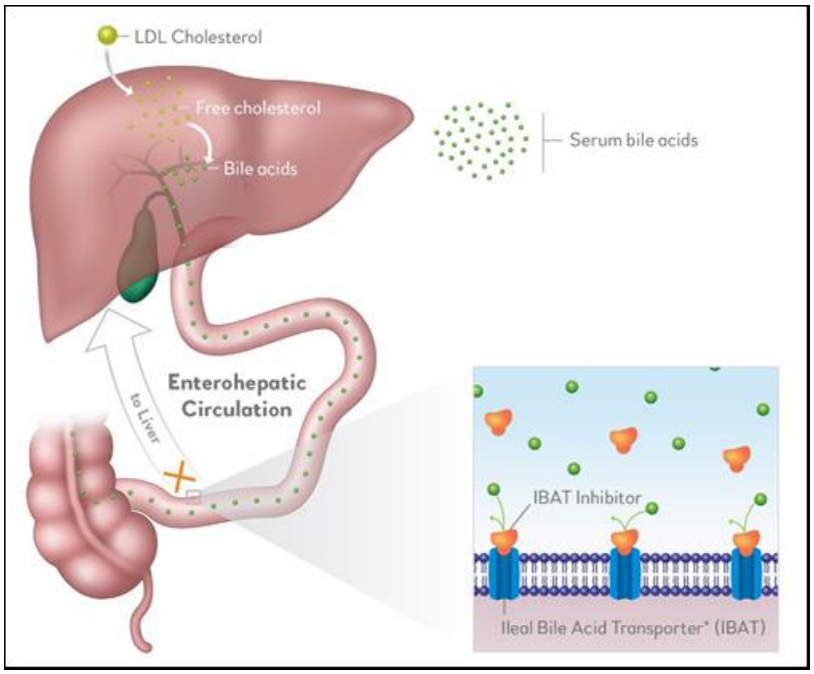
Odevixibat は IBAT の強力な選択的阻害剤である。

2.2.5 作用機序

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効率的に移動させる。腸肝循環の一部として、胆汁酸は側底外側膜に運ばれ、最終的に門脈血を介して肝臓に戻る（図 2.2-1）。腸全体で胆汁酸の受動的再吸収は最小限であるが、IBAT を介した能動輸送が胆汁酸再吸収の主要なメカニズムである。循環血中の胆汁酸プールの 95%以上が毎日肝臓に戻される。したがって、IBAT は胆汁酸プールの重要な調節因子であり、腸肝循環における主要な要素である。

Odevixibat は経口投与後、腸管内で局所的に作用し、IBAT への可逆的結合により胆汁酸の肝臓への再取り込みを減少し、結腸を介した胆汁酸のクリアランスを増加させ、また肝臓の胆汁酸負荷及び血清中胆汁酸を低下させる。Odevixibat を臨床用量範囲で投与したときの全身曝露量は非常に少ない。Odevixibat は他の胆汁酸トランスポーターには影響しない。動物モデルでは、Odevixibat は胆汁酸吸収を 85%低下させた。Odevixibat は、高い選択性と効力で IBAT を阻害することにより、胆汁うっ滞に起因する胆汁酸の蓄積を減少させ、そう痒を緩和することで、胆汁うっ滞性肝疾患患者の肝機能を改善する可能性がある。

図 2.2-1 胆汁酸の腸肝循環における IBAT の役割



2.2.6　申請効能・効果

Odevixibat の本邦における申請効能・効果は「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（予定）」である。