

審議結果報告書

令和 8 年 8 月 4 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ブフェニール錠500mg、同顆粒94%
[一 般 名] フェニル酪酸ナトリウム
[申 請 者 名] 株式会社オーファンパシフィック
[申請年月日] 令和 7 年8月27日

[審 議 結 果]

令和 8 年 8 月 3 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請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。
本品目の再審査期間は 10 年とされた。

審査報告書

令和 8 年 7 月 17 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] ①ブフェニール錠 500 mg、②同顆粒 94%
- [一 般 名] フェニル酪酸ナトリウム
- [申 請 者] 株式会社オーファンパシフィック
- [申請年月日] 令和 7 年 8 月 27 日
- [剤形・含量] ①1 錠中にフェニル酪酸ナトリウム 500 mg を含有する錠剤
②1 g 中にフェニル酪酸ナトリウム 940 mg を含有する顆粒剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R7 薬) 第 718 号、令和 7 年 8 月 29 日付け医薬薬審
発 0829 第 1 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 1 型及び 2 型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。

[効能又は効果]

- ・尿素サイクル異常症
- ・進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型及び 2 型

(下線部追加)

[用法及び用量]

〈尿素サイクル異常症〉

通常、成人及び体重 20 kg 以上の小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 9.9～13.0 g/m² (体表面積) を 3 回～6 回に分割し、食事又は栄養補給とともに若しくは食直後に経口投与する。体重 20 kg 未満の新生児、乳幼児及び小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 450～600 mg/kg を 3 回～6 回に分割し、食事又は栄養補給とともに若しくは食直後に経口投与する。

投与は少量より開始し、患者の状態、血中アンモニア濃度、血漿中アミノ酸濃度等を参考に適宜増減する。また、食事制限及び必須アミノ酸補給等の十分な栄養管理の下に投与する。

〈進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型及び 2 型〉

通常、成人及び体重 20 kg 以上の小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 9.75 g/m² (体表面積) を 3 回に分割し、食前に経口投与する。投与開始 4 週後、1 日あたり 13.0 g/m² に増量する。患者の状態により 1 日あたり 13.0 g/m² は 9.75 g/m² に、1 日あたり 9.75 g/m² は 6.5 g/m² に減量する。体重 20 kg 未満の乳幼児及び小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 450 mg/kg を 3 回に分割し、食前に経口投与する。投与開始 4 週後、1 日あたり 600 mg/kg に増量する。患者の状態により 1 日あたり 600 mg/kg は 450 mg/kg に、1 日あたり 450 mg/kg は 300 mg/kg に減量する。

(下線部追加)

審査報告 (1)

令和 8 年 6 月 3 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] ①ブフェニール錠 500 mg、②同顆粒 94%
- [一 般 名] フェニル酪酸ナトリウム
- [申 請 者] 株式会社オーファンパシフィック
- [申請年月日] 令和 7 年 8 月 27 日
- [剤形・含量] ①1 錠中にフェニル酪酸ナトリウム 500 mg を含有する錠剤
②1 g 中にフェニル酪酸ナトリウム 940 mg を含有する顆粒剤

[申請時の効能・効果]

- ・尿素サイクル異常症
- ・進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

〈尿素サイクル異常症〉

通常、成人及び体重 20 kg 以上の小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 9.9～13.0 g/m² (体表面積) を 3 回～6 回に分割し、食事又は栄養補給とともに若しくは食直後に経口投与する。体重 20 kg 未満の新生児、乳幼児及び小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 450～600 mg/kg を 3 回～6 回に分割し、食事又は栄養補給とともに若しくは食直後に経口投与する。投与は少量より開始し、患者の状態、血中アンモニア濃度、血漿中アミノ酸濃度等を参考に適宜増減する。また、食事制限及び必須アミノ酸補給等の十分な栄養管理の下に投与する。

〈進行性家族性肝内胆汁うっ滞症〉

通常、体重 20 kg 未満の乳幼児及び小児には、フェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 300～600 mg/kg を 3 回に分割し、食前に経口投与する。投与は 1 日あたり 450 mg/kg より開始し、安全性に問題がないことを確認した後、600 mg/kg に増量する。また、成人及び体重 20 kg 以上の小児には、フェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 6.5～13.0 g/m² (体表面積) を 3 回に分割し、食前に経口投与する。なお、症状により適宜増減することができる。

(下線部追加)

[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	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	3
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	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
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	4
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	6
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	24
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	24

[略語等一覧]

別記のとおり。

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

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）は、常染色体潜性遺伝形式の肝内胆汁うっ滞症であり、原因となる遺伝子変異により複数の型に分類され、症状や臨床経過がそれぞれ異なる。本邦での報告はほとんどが FIC1 蛋白をコードする *ATP8B1* の遺伝子変異により発症する PFIC 1 型又は BSEP をコードする *ABCB11* の遺伝子変異により発症する PFIC 2 型であり、いずれも乳児期から発症し、胆汁うっ滞により強いそう痒やそれに伴う睡眠障害等、QOL の低下を呈し、肝不全に進行する。PFIC 1 型及び 2 型以外のサブタイプは本邦では極めて稀であるものの、1 型及び 2 型と同様に胆汁うっ滞をきたす（小児科臨床 2020; 73: 772-6）。PFIC に対する治療薬として、本邦では、膜貫通タンパク質である回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）の阻害薬であるマラリキシバット塩化物及びオデビキシバット水和物がそれぞれ、2025 年 3 月及び 2025 年 9 月に承認されている。

本剤は、米国 Ucylyd Pharma 社により創製されたフェニル酪酸ナトリウム（本薬）を有効成分とする経口製剤であり、本邦では 2012 年 9 月に尿素サイクル異常症に係る効能・効果で承認されている。本薬は、肝細胞毛細胆管側膜上の BSEP の発現量の増加を介し、胆汁酸排泄能を増強させて、血清胆汁酸濃度を低下させることから、PFIC に対し治療効果を示すことが期待される。

申請者は、PFIC 2 型患者を対象とした医師主導治験の成績等から、本薬の有効性及び安全性が確認されたとして、今般、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。海外では、本薬は 2026 年 4 月現在、尿素サイクル異常症に係る効能・効果で欧米を含む 4 の国又は地域で承認されているが、PFIC に係る効能・効果で承認されている国又は地域はない。

本薬は、「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症」を予定される効能・効果として、令和 7 年 8 月 29 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（R7 薬）第 718 号）。

なお、本薬は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の「創薬基盤推進研究事業」及び「難治性疾患実用化研究事業」における支援を受け開発された。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能に係るものであるが、本薬の BSEP 発現増加及び胆汁酸排泄促進作用に関する公表文献が提出されており、新たな非臨床薬理試験成績は提出されていない。

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 PFIC に対する薬理作用について、以下のように説明している。

PFIC は欠損する原因遺伝子により複数の型に分類される。PFIC 1 型は、*ATP8B1* 遺伝子変異により細胞膜に存在する FIC1 蛋白の機能が損なわれ、形質膜内外のリン脂質輸送に支障をきたした結果、膜構造・膜安定性が低下して、BSEP の機能が減弱することで生じると考えられている（Hepatology 2006; 44: 195-204、Gastroenterology 2009; 136: 1060-9）。また、PFIC 2 型は、*ABCB11* 遺伝子変異により肝実質細胞膜上の BSEP 発現量が減少することで肝臓に胆汁酸が過剰蓄積し、それを介した肝毒性により発症すると考えられている（Hepatology 2005; 41: 916-24）。

ラットを用いて胆汁酸排泄に対する本薬の作用を検討した試験では、本薬投与により肝毛細胆管側膜における BSEP 発現量の増加及び肝臓からの胆汁酸排泄の増加が認められた (Hepatology 2007; 45: 1506-16)。また、日本人の OTCD 患者において、本薬投与による肝臓の BSEP 発現量増加が報告されている (Hepatology 2012; 55: 1889-900)。以上より、本薬は肝実質細胞毛細胆管側膜上の BSEP 発現の増加を介し、胆汁酸排泄能を増強させることで、PFIC に対して効果を発揮することが期待される。

機構は、本申請にあたり新たな非臨床薬理試験成績は提出されていないものの、本薬の胆汁酸排泄作用や日本人 OTCD 患者における BSEP 発現量に関する公表論文を踏まえると、本薬は PFIC (特に BSEP の発現が低下した PFIC) 患者の肝内胆汁うっ滞に関連する症状に対して有効であることが期待できる薬理作用を有すると考える。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから (「ブフェニール錠 500 mg、同顆粒 94%」審査報告書〈平成 24 年 8 月 16 日〉)、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

本申請に際して評価資料として提出された国内第 II 相試験 (KDN-413-P2 試験) では、市販製剤と同一処方の製剤が用いられた。

PBA、PAA 及び PAG の血漿中濃度は LC-MS/MS 法により測定され、定量下限値はいずれも 0.5 µg/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内第 II 相医師主導治験 (CTD 5.3.5.2-1 : 試験番号 KDN-413-P2 <2017 年 2 月～実施中〈データカットオフ : 2020 年 9 月〉〉)

PFIC 2 型患者を対象に、本薬を反復経口投与したときの薬物動態及び薬力学等が検討された (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・用量について、1 日目は本薬 150 mg/kg を 1 日 1 回食前 5～10 分に経口投与、2 日目は本薬 150 mg/kg を 1 日 1 回食前 15～20 分に経口投与、3 日目以降は本薬 450 mg/kg/日を 1 日 3 回に分割して食前 15 分を目安に 4 週間経口投与、以降は高アンモニア血症¹⁾ が発現していないことを確認し、本薬 600 mg/kg/日を 1 日 3 回に分割して食前 15 分を目安に経口投与することとされた²⁾。

¹⁾ 血清アンモニア濃度が施設基準値の 2 倍以上を示す、若しくは、治験責任医師又は治験分担医師が有害事象により治験薬投与の減量が妥当であると判断する場合は、患者の症状を観察しつつ、本薬の用量が 600 mg/kg/日であれば 450 mg/kg/日に、450 mg/kg/日であれば 300 mg/kg/日に減量することとされた。

²⁾ 6 例のうち、1 例は効果不十分のため投与開始 63 日目に投与中止、1 例は投与開始 5 週目から有害事象のため 2 週間休業し、7 週目から 300 mg/kg/日を投与、1 例は投与開始 40 日目に有害事象の再発予防のため 450 mg/kg/日に減量したが、残り 3 例は試験の計画どおりに本薬が投与された。

薬物動態について、PBA、PAA 及び PAG の血漿中薬物動態パラメータは表 1、PBA、PAA 及び PAG の血漿中濃度推移は表 2 のとおりであった。

表 1 PBA、PAA 及び PAG の血漿中薬物動態パラメータ

測定対象	測定時期	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-12h} (µg・h/mL)	AUC _{0-inf} (µg・h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	Vd/F (mL)	CL/F (mL/h)
PBA	1 日目	281±178 (6)	355±226 (6)	355±225 (6)	0.4 [0.3, 0.5] (6)	0.503±0.243 (6)	4.27±5.19 (6)	4.86±3.66 (6)
	2 日目	260±130 (6)	361±209 (6)	389±220 (5)	0.4 [0.2, 0.5] (6)	0.625±0.211 (5)	3.53±2.29 (5)	4.15±3.27 (5)
PAA	1 日目	55.3±45.4 (6)	234±219 (6)	190±173 (5)	2.0 [1.0, 4.1] (6)	3.13±5.08 (5)	56.2±79.9 (5)	15.1±17.3 (5)
	2 日目	51.1±32.6 (6)	233±196 (6)	316±194 (4)	3.0 [2.0, 3.1] (6)	1.18±0.357 (4)	14.4±20.3 (4)	7.61±9.41 (4)
PAG	1 日目	26.6±16.2 (6)	146±94.3 (6)	166±94.8 (5)	3.0 [2.0, 4.1] (6)	1.42±0.191 (5)	21.8±16.5 (5)	10.7±7.84 (5)
	2 日目	23.8±9.97 (6)	137±59.3 (6)	166±54.9 (4)	3.1 [2.0, 8.0] (6)	1.43±0.389 (4)	16.0±6.02 (4)	8.24±3.34 (4)

平均値±標準偏差 (例数)

a) 中央値 [最小値, 最大値]

表 2 PBA、PAA 及び PAG の血漿中濃度推移^{a)} (µg/mL)

測定対象	1 日目 (6 例)	2 日目 (6 例)	4 週目 (6 例)	8 週目 (5 例)	12 週目 (5 例)	16 週目 (5 例)	20 週目 (5 例)	24 週目 (5 例)	40 週目 (5 例)
PBA	5.23±8.24	5.75±7.30	14.8±31.3	10.0±18.5	1.41±1.19	2.73±3.43	2.80±3.68	5.82±7.33	27.8±56.6 ^{b)}
PAA	41.5±42.9	38.3±38.1	76.1±52.4	200±297	79.3±82.4	67.4±54.7	69.7±45.8	83.5±59.2	49.4±32.2
PAG	23.8±15.8	20.8±8.85	37.9±10.7	56.7±35.2	32.9±15.5	37.2±17.2	39.1±21.8	49.3±23.0	46.4±32.3

平均値±標準偏差

a) 投与 4 時間後の血漿中濃度、b) 1 例の測定値が高値 (129.0 µg/mL) を示した。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の投与タイミングについて

申請者は、本薬の投与タイミングについて、以下のように説明した。

PFIC 患者 7 例を対象に、本薬 150 mg/kg を一晩絶食後の朝食 30 分前、直前又は直後に経口投与した (CR-2 試験³⁾)。その結果、朝食 30 分前投与時の PBA の C_{max} 及び投与 4 時間後までの AUC は、朝食直後投与時と比較してそれぞれ 2.47 倍及び 2.43 倍であった。朝食直後投与時の見かけの t_{1/2} は、朝食 30 分前投与時の 3.03 倍であった。なお、朝食 30 分前及び直前投与時の PBA の薬物動態パラメータに明確な差異は認められなかった。

また、健康成人 20 例を対象に、本薬の高用量 (4.3 g/m²) 又は低用量 (1.4 g/m²) を朝食 30 分前又は朝食直後に投与した (CR-4 試験⁴⁾)。その結果、朝食 30 分前投与時の PBA の C_{max} 及び投与 10 時間後までの AUC は、朝食直後投与時と比較して、高用量群でそれぞれ 1.37 倍及び 1.21 倍であり、低用量群でそれぞれ 2.33 倍及び 1.59 倍であった。

以上より、本薬の食後投与は PBA の曝露量を低下させたことから、PFIC 2 型患者を対象に本薬を反復投与した国内第 II 相試験 (KDN-413-P2 試験) では、3 日目以降に本薬 450~600 mg/kg/日を 1 日 3 回に分割して食前 15 分を目安に経口投与することとされた。その結果、本薬の有効性が示され、安全性に

³⁾ PFIC 患者 7 例 (PFIC 1 型患者 3 例、PFIC 2 型患者 3 例及び PFIC 様患者 1 例) を対象に、本薬を単回経口投与したときの PBA の薬物動態に及ぼす食事の影響等を検討する目的で、多施設非盲検の臨床研究が国内で実施された。用法・用量は、本薬 150 mg/kg を一晩絶食後の朝食 30 分前、直前又は直後に経口投与することとされた。本薬が投与され、試験を完了した 6 例が薬物動態解析対象集団とされた。

⁴⁾ 健康成人 20 例を対象に、本薬を単回経口投与したときの PBA の薬物動態に及ぼす食事の影響等を検討する目的で、無作為化非盲検 4 群 5 期のクロスオーバーの臨床研究が国内 1 施設で実施された。用法・用量は、本薬の高用量 (4.3 g/m²) 又は低用量 (1.4 g/m²) を朝食 30 分前又は朝食直後に投与することとされた。本薬が投与され、試験を完了した 18 例が薬物動態解析対象集団とされた。

大きな問題はないと考えられたことから（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、PFIC 患者に対する本薬の投与タイミングは食前とすることが適切と考える。

なお、尿素サイクル異常症の患者では、食事摂取開始から上昇する血中アンモニア濃度を低下させる必要があると考え、本薬の投与タイミングを「食事又は栄養補給とともに若しくは食直後に経口投与」とした（「ブフェニール錠 500 mg、同顆粒 94%」審査報告書〈平成 24 年 8 月 16 日〉）。

機構は、限られたサンプリング期間のデータから本薬の曝露量に対する食事の影響を検討することに限界があるものの、食事による本薬の曝露量への影響が示唆されていること、KDN-413-P2 試験では食前 15 分に本薬を投与し有効性及び安全性が評価されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）を踏まえると、PFIC 患者に対する本薬の投与タイミングを食前と設定することは受入れ可能であると考え。

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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 3 に示す国内第 II 相試験 1 試験の成績が提出された。

表 3 有効性及び安全性に関する資料の概略^{a)}

実施地域	相	試験名 (JRCT 番号等)	対象患者	試験 デザイン	例数	用法・用量の概略	有効性の 主要評価項目
国内	II	KDN-413-P2 (UMIN000024753)	PFIC 2 型	非盲検 非対照	6 例	1 日目・2 日目（薬物動態評価）： 150 mg/kg/日 3 日目～4 週： 450 mg/kg/日 分 3 食前 15 分 4 週～52 週： 600 mg/kg/日 分 3 食前 15 分	投与後 24 週目の肝生検による肝組織像の変化の有効割合

a) 参考資料として、PFIC 1 型を対象に実施された CR-3 試験が提出された。CR-3 試験は PFIC 1 型に対する本薬の有効性及び安全性を探索的に検討する目的で、PFIC 1 型患者 3 例を対象に、多施設共同非盲検非対照用量漸増試験として実施された。用法・用量は、本薬 200 mg/kg/日から開始し、1 カ月ごとに 350 mg/kg/日、500 mg/kg/日に増量し、500 mg/kg/日を 4 カ月継続することとされた。

7.1 国内第 II 相医師主導治験（CTD 5.3.5.2-1：試験番号 KDN-413-P2 <2017 年 2 月～実施中〈データカットオフ日：2020 年 9 月〉〉）

PFIC 2 型患者（表 4）（目標症例数 6 例⁵⁾）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的に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 4 主な選択・除外基準

<主な選択基準> - 以下の 1 かつ 2 又は 1 かつ 3～5 のすべてを満たす PFIC 2 型の患者 - 直接ビリルビンが異常高値（基準値上限以上）を有すること - 両側アレルに ABCB11 遺伝子の変異を有すること - 片側アレルに ABCB11 遺伝子の変異を有すること - 胆汁うっ滞性肝疾患に関連する網羅的遺伝子解析で他疾患の除外ができていないこと - 臨床的に他疾患の除外ができていないこと - 経口剤を嚥下又は消化管経路で投与でき、継続可能である <主な除外基準> - 肝移植の既往がある - 胆汁瘻を手術・処置により有する - うっ血性心不全が認められる - 腎機能障害（血清クレアチニン値が基準上限値 3 倍以上）を有する - ABCB11 の遺伝子変異解析により変異が確認され、BSEP の胆汁酸輸送活性が欠損していることが想定される - Child-Pugh 分類（表 5）で Grade C と判定されている、又は投与前の肝生検により肝硬変であると判断されている - 本薬の服用歴がある

⁵⁾ PFIC 2 型の患者数は限られており、実施可能性を踏まえて 6 例とされた。

表 5 Child-Pugh 分類

	1 点	2 点	3 点
脳症	なし	軽症	ときどき昏睡
腹水	なし	少量	中等度
血清ビリルビン値 (mg/dL)	2.0 未満	2.0～3.0	3.0 超
血清アルブミン値 (g/dL)	3.5 超	2.8～3.5	2.8 未満
プロトロンビン時間 (秒) (%)	1～4 80 超	4～6 50～80	6 超 50 未満

Child-Pugh 分類：各項目について、1～3 点で判定し、合計点により分類される。

Grade A：5～6 点、Grade B：7～9 点、Grade C：10～15 点

KDN-413-P2 試験における肝生検による肝組織像の変化の判定基準は表 6、病理組織に基づく各評価項目のスコアは表 7 のとおりであった。

表 6 肝組織像の変化の判定基準

	評価項目：「胆汁うっ滞」、「肝細胞障害」、「門脈域の変化」、「線維化の進展」
改善	少なくとも 2 項目で 1 ポイント以上の改善があり、他の 2 項目に悪化がない。 もしくは、少なくとも 1 項目で 2 ポイント以上の改善があり、他の 3 項目に悪化がない。
悪化	少なくとも 2 項目で 1 ポイント以上の悪化がある。 もしくは、少なくとも 1 項目で 2 ポイント以上の悪化がある。
変化なし	改善と悪化のいずれにも当てはまらないもの。

表 7 病理組織に基づく各評価項目のスコア

大項目	小項目	評価	細則	スコア
胆汁うっ滞	胆汁うっ滞 (肝細胞胞体内)	0	認めない	0
		1+	小葉全体の 10% まで肝細胞胞体内の胆汁うっ滞を認める	1
		2+	小葉の 10% かつ 50% を超えない範囲で肝細胞胞体内の胆汁うっ滞を認める	2
		3+	小葉全体の 50% を超えて肝細胞胞体内の胆汁うっ滞を認める	3
	胆汁うっ滞 (胆汁栓)	0	認めない	0
		1+	強拡大 10 視野あたり 1～10 個の胆汁栓を認める	1
		2+	強拡大 10 視野あたり 11～19 個の胆汁栓を認める	2
		3+	強拡大 10 視野あたり 20 個以上の胆汁栓を認める	3
	肝細胞腺房様配列	0	認めない	0
		1+	強拡大 10 視野あたり 1～3 個の腺房様配列を認める	1
		2+	強拡大 10 視野あたり 4～10 個の腺房様配列を認める	2
		3+	強拡大 10 視野あたり 10 個以上の腺房様配列を認める	3
肝細胞障害	実質内炎症壊死	0	認めない	0
		1+	強拡大 1 視野あたり 1～2 個の実質内の壊死細胞、好酸体を認める	1
		2+	強拡大 1 視野あたり 3～5 個の実質内の壊死細胞、好酸体を認める	2
		3+	強拡大 1 視野あたり 6 個以上の実質内の壊死細胞、好酸体を認める	3
	実質内亜広汎壊死	0	認めない	0
		2+	認める	2
	肝細胞巨細胞性変化	0	認めない	0
		1+	強拡大 10 視野あたり 1～3 個の巨細胞性変化を認める	1
		2+	強拡大 10 視野あたり 4～10 個の巨細胞性変化を認める	2
		3+	強拡大 10 視野あたり 10 個以上の巨細胞性変化を認める	3
	肝細胞腫大	0	認めない	0
		1+	小葉全体の 10% までで肝細胞腫大を認める	1
		2+	小葉の 10% かつ 50% を超えない範囲で肝細胞腫大を認める	2
		3+	小葉全体の 50% を超えて肝細胞腫大を認める	3

表 7 病理組織に基づく各評価項目のスコア (続き)

大項目	小項目	評価	細則	スコア
門脈域の変化	門脈域炎症	0	認めない	0
		1+	軽度	1
		2+	中等度	2
		3+	高度	3
	インターフェイス肝炎	0	認めない	0
		1+	門脈域全周性の 10% までのインターフェイス肝炎を認める	1
		2+	門脈域全周性の 10% かつ 50% を超えない範囲でのインターフェイス肝炎を認める	2
		3+	門脈域全周性の 50% を超えるインターフェイス肝炎を認める	3
	細胆管反応	0	認めない	0
		1+	軽度、ごく一部にしか認めない	1
		2+	中等度、1～3 の中間	2
		3+	高度、広汎に目立つ	3
線維化の進展	線維化	F0	線維化を認めない	0
		F1	門脈周囲の線維化	1
		F2	架橋形成は伴わないが、線維組織の小葉への進展を認める	2
		F3	部分的に (50% 未満) 線維性架橋形成を伴う	3
		F4	大部分に (50% 以上) 線維性架橋形成を伴う	4
		F5	肝硬変	5
	肝細胞周囲の線維化	0	認めない	0
		1+	小葉の 1/3 未満で細胞周囲の線維化を認める	1
		2+	小葉の 1/3 以上かつ 2/3 を超えない範囲で細胞周囲の線維化を認める	2
		3+	小葉の 2/3 以上で細胞周囲の線維化を認める	3

KDN-413-P2 試験は、24 週間を主要評価期とし、24 週目の肝生検による肝病理組織像が治験薬投与開始前と比較して、「改善」又は「変化なし」の場合、参加者（代諾者）の再同意の上、本薬が継続投与とされ、「悪化」又は「判定不能」の場合、効果安全性評価委員会において本薬の投与が継続可能と判定された参加者は継続投与期への移行が可能とされ、52 週時点がデータカットオフとされた。

用法・用量は、2 日間の薬物動態評価⁶⁾の後、投与開始 3 日目以降 4 週間、体重 20 kg 未満の小児には、本薬 450 mg/kg/日を 1 日 3 回に分割して食前 15 分に経口投与し、投与後 4 週目の安全性に問題がないことを確認した上で本薬 600 mg/kg/日に増量し、1 日 3 回に分割して食前 15 分に経口投与することとされた。体重 20 kg 以上の小児には、体表面積換算で 6.5～13.0 g/m²/日を 1 日 3 回に分割して食前 15 分に経口投与することとされた⁷⁾。

登録された 6 例全例に本薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。FAS が主要な有効性解析対象集団とされた。FAS のうち、5 例が主要評価期の評価を終了して継続投与期に移行した。このうち、肝組織像の変化が「悪化」と判定された 2 例については、いずれも効果安全性評価委員会による「試験の継続に問題なし」との判断に基づき、継続投与期に移行した。52 週目のデータカットオフまでに本薬の中止に至った症例及び中止理由は、主要評価期における「効果不十分」1 例⁸⁾、データカットオフ以降の継続投与期における「肝移植に移行」1 例⁹⁾であった。

⁶⁾ 投与 1 日目は本薬 150 mg/kg を 1 日 1 回食前 5～10 分に、投与 2 日目は 150 mg/kg を 1 日 1 回食前 15～20 分に経口投与することとされた。

⁷⁾ 治験実施計画書第 18 版（2024 年 10 月 22 日改訂）

⁸⁾ 生後 1 カ月の男児。感染症を契機に腹水が著明に貯留し、投与開始後 49 日目に肝硬変と診断された。急速に肝不全へと進行したため、63 日目に試験中止とされ、88 日目に肝移植が実施された。本薬投与前後で肝生検は未実施であったため、肝組織像の変化は実施されなかった。

⁹⁾ 生後 1 カ月の男児。肝組織像の変化について、最終評価は「改善」であったため継続投与期に移行した。投与開始後 57 週目にそう痒が出現、ナルプラフィン[®]を 7 日間服用した。その後肝機能障害が増悪し、69 週目に肝移植の実施が決定し、試験中止とされた。本薬投与中止後 12 日目に肝移植が実施された。

有効性について、主要評価項目である、本薬投与後 24 週目の肝生検による肝組織像の変化の有効割合¹⁰⁾ は、表 8 のとおりであり、50.0% (3/6 例) で肝組織像の改善が認められた。

表 8 投与後 24 週目の肝組織像スコアにおける有効割合及び肝組織像の変化 (FAS)

有効割合% (例数) [95%CI] ^{a)}	改善	変化なし	悪化	判定不能	データなし	合計
50.0 (3) [11.81, 88.19]	50.0 (3)	0	33.3 (2)	0	16.7 (1)	100.0 (6)

割合% (例数)

a) 95%CI は Clopper-Pearson 法により算出

投与 52 週間における安全性について、有害事象は 83.3% (5/6 例)、副作用は 83.3% (5/6 例) に認められた。有害事象及び副作用の内訳は表 9 のとおりであった。

死亡及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 33.3% (2/6 例：肝硬変、プロカルシトニン増加及び高尿酸血症各 1 例〈重複あり〉) に認められたものの、いずれも本薬との因果関係はなしとされ、転帰は回復であった。

表 9 有害事象及び副作用の内訳 (52 週、安全性解析対象集団)

	有害事象		副作用	
	件数	発現割合% (例数)	件数	発現割合% (例数)
全体	32	83.3 (5)	11	83.3 (5)
上咽頭炎	7	66.7 (4)	0	0
アミノ酸濃度減少	4	50.0 (3)	4	50.0 (3)
高尿酸血症	2	33.3 (2)	1	16.7 (1)
肝酵素上昇	2	33.3 (2)	2	33.3 (2)
突発性発疹	1	16.7 (1)	0	0
インフルエンザ	1	16.7 (1)	0	0
咽頭炎	1	16.7 (1)	0	0
鉄欠乏性貧血	1	16.7 (1)	0	0
低カルシウム血症	1	16.7 (1)	0	0
高アルカリホスファターゼ血症	1	16.7 (1)	1	16.7 (1)
栄養障害	1	16.7 (1)	0	0
アレルギー性鼻炎	1	16.7 (1)	0	0
上気道の炎症	1	16.7 (1)	0	0
悪心	1	16.7 (1)	1	16.7 (1)
嘔吐	1	16.7 (1)	1	16.7 (1)
肝硬変	1	16.7 (1)	0	0
そう痒症	1	16.7 (1)	0	0
血小板数減少	1	16.7 (1)	0	0
アミノ酸濃度増加	1	16.7 (1)	1	16.7 (1)
プロカルシトニン増加	1	16.7 (1)	0	0
大腿骨骨折	1	16.7 (1)	0	0

MedDRA/J Ver. 23.0

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国内第 II 相医師主導治験 (KDN-413-P2 試験) の試験計画について

申請者は、KDN-413-P2 試験の試験計画について、以下のように説明している。

¹⁰⁾ 3 名の中央判定委員会の評価者が、「胆汁うっ滞」「肝細胞障害」「門脈域の変化」「線維化の進展」の 4 つについて、規定された基準に基づき、盲検下にてスコアを判定した。判定基準に従って評価者毎に各参加者の肝組織像の評価を「改善」、「変化なし」又は「悪化」のいずれかを判定し、判定結果が 3 名とも一致する場合は当該結果を、「改善」及び「変化なし」又は「変化なし」及び「悪化」が 2 名と 1 名に分かれる場合は 2 名の判定結果を、3 名がそれぞれ異なる評価であった場合、又は「改善」及び「悪化」のいずれかが 2 名と 1 名に分かれる場合は「判定不能」を最終評価とした。「改善」又は「変化なし」を「有効」と判定した。

PFIC 2 型は、BSEP をコードする *ABCB11* 遺伝子の異常により肝細胞毛細胆管側膜上の BSEP の発現量が減少し、肝細胞内から毛細胆管への胆汁酸分泌が低下することにより肝細胞内胆汁うっ滞をきたす先天的な遺伝子異常であり、他の PFIC の型に比べて進行が早く、より早急な治療が求められている。

日本人の尿素サイクル異常症患者から得られた本薬投与前後の肝組織を用いて BSEP 発現量を評価したドラッグ・リポジショニング研究 (Hepatology 2012; 55: 1889-900、J Hepatol 2012; 56: 1136-44) により、本薬は BSEP 発現量を増加させ、肝細胞内から毛細胆管への胆汁酸排泄を増強することにより、肝組織像及び肝機能検査値の改善、並びにそう痒感の改善を得られることが確認されたことから、本薬の PFIC 2 型に対する有効性が期待された。

日本小児栄養消化器肝臓学会を通じて行われた出生数から算出した PFIC 患者数の全国アンケート調査に基づき、PFIC1 型、2 型の年間出生数は合計で 10 例程度、KDN-413-P2 試験に組入れ可能な症例数は 6 例程度と推定されたことから、実施可能性を踏まえて、KDN-413-P2 試験は非盲検非対照試験として実施した。

PFIC 2 型の病態進展は、BSEP の機能低下による「胆汁うっ滞」とそれに伴う「肝細胞障害」が重要であり、肝障害が慢性化することにより「門脈域の変化」や「線維化の進展」が生じる。これらの組織学的所見の改善により本薬の有効性を直接的に評価することが可能と考えたことから、主要評価項目をこれらの組織学的所見を構成要素とする「肝生検による肝組織像の変化」とした。

PFIC 2 型の自然歴調査 (Hepatology Res 2020; 50, 754-62) において、胆汁うっ滞、肝細胞障害、門脈周囲域の変化及び線維化の進展のいずれも、自然経過のもとでは経時的に悪化することが報告されていることから、肝組織像スコアについて、本薬投与開始前と比較し、「改善」、「変化なし」又は「悪化」と判定し、「改善」又は「変化なし」を「有効」として評価することが妥当と考えた。

主要評価の評価時期については、以下の点を踏まえて、24 週と設定することが妥当と考えた。

- 本薬投与による肝組織学的な変化は、胆汁酸排泄の改善、肝内胆汁うっ滞の軽減及び肝細胞障害の改善を経て段階的に起こるものであり、肝組織像に反映されるまでには本薬の投与開始後、数カ月程度の期間を要すると考えられた。PFIC 2 型患者 3 例を対象とした探索的臨床研究 (CR-1 試験及び CR-2 試験) の結果、本薬投与開始早期に血液生化学検査値及びそう痒感の改善が認められ、その後肝組織では胆汁うっ滞の改善及び BSEP の発現量増加が確認されたこと。
- 線維化を含む肝組織像の構造的な変化は、1 年程度の長期的な観察により評価することが望ましい一方で、胆汁うっ滞や肝細胞障害等の可逆的な変化については、複数の評価項目を組み合わせることで、より早期に治療効果を検出することが可能と考えられたこと (Hepatology Res 2020; 50: 754-62)。

機構は、以下のよう考える。

PFIC 2 型の希少性等を踏まえると、実施可能性を考慮し KDN-413-P2 試験を非盲検非対照試験として実施したことはやむを得ない。また、申請者の説明を踏まえると、主要評価項目を「肝生検による肝組織像の変化」として評価することは妥当であり、PFIC 2 型は自然経過下では経時的に悪化することを踏まえると、投与後 24 週目の肝組織像スコアが悪化していない場合を有効例として評価することは理解可能である。ただし、主要評価項目について、有効性の判断基準等が事前に設定されていなかったことを考慮すると、本薬の有効性と臨床的意義については、KDN-413-P2 試験の副次評価項目も含めた個々の症例の経過も踏まえて総合的に評価する必要がある。

7.R.2 有効性について

機構は、提出された資料並びに 7.R.2.1 及び 7.R.2.2 の検討より、PFIC 1 型及び 2 型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.2.1 PFIC 2 型を対象とした KDN-413-P2 試験の結果について

申請者は、PFIC 2 型を対象とした KDN-413-P2 試験の結果から、本薬の有効性について、以下のよう

に説明している。

KDN-413-P2 試験において、「投与後 24 週目の肝組織像の変化」の結果は表 8 のとおりであり、主要評価項目である「投与後 24 週目の肝組織像スコアにおける有効割合」は 50.0% (3/6 例) であった。PFIC は進行性の疾患であり、自然経過においては一般的には肝組織像の悪化は不可逆であることを踏まえると、有効性が期待できると考える。

また、副次評価項目とされた肝機能検査値の推移及び皮膚そう痒感¹¹⁾の推移は図 2 及び図 3 のとおりであり、本薬の投与を継続した患者では、いずれも投与前に比べ投与 52 週後まで経時的に改善する傾向が認められた。

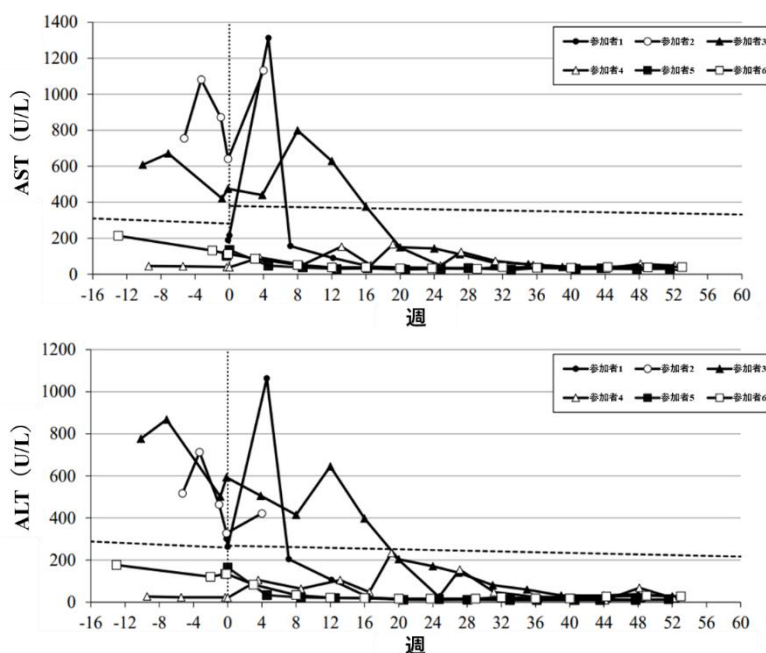


図 1 肝機能検査値の推移 (KDN-413-P2 試験、FAS)

¹¹⁾ VAS (Visual Analogue Scale) : そう痒の主観的強度を連続的に評価可能な指標

5-D かゆみスケール : 持続時間、強度、経時的変化、日常生活への影響、分布の 5 つの側面からそう痒を評価する包括的な患者報告アウトカム指標

Pruritus score : 掻破行動及び皮膚所見に基づく観察者評価型指標

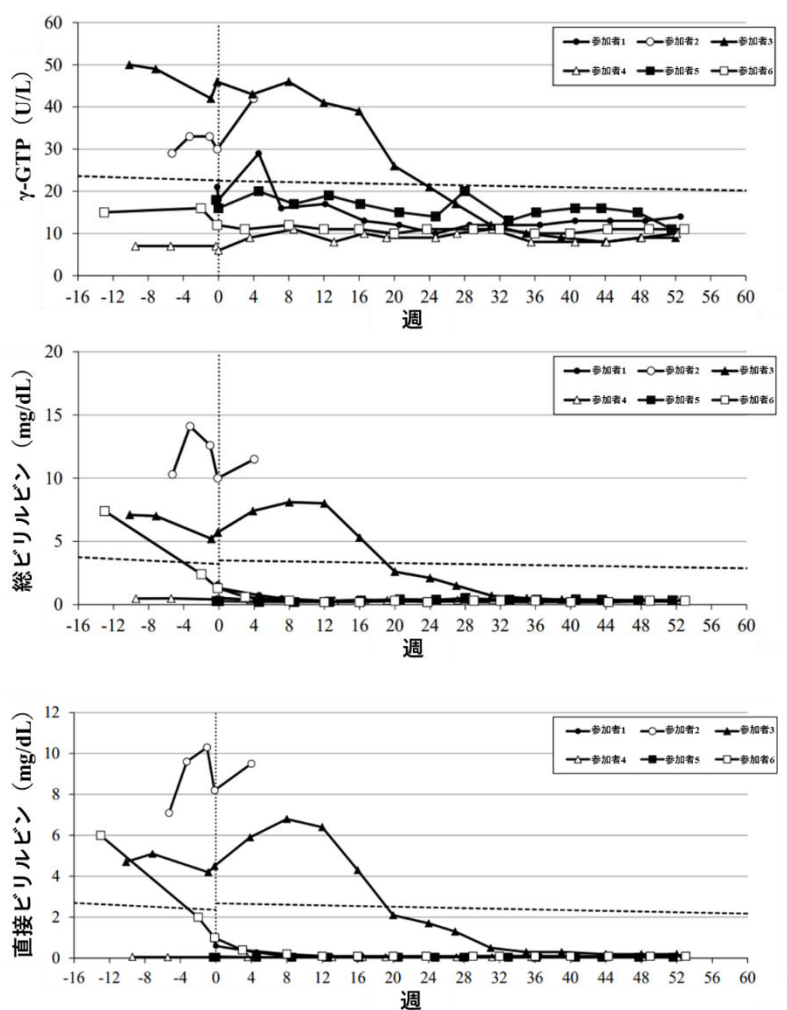


図 2 (続き) 肝機能検査値の推移 (KDN-413-P2 試験、FAS)

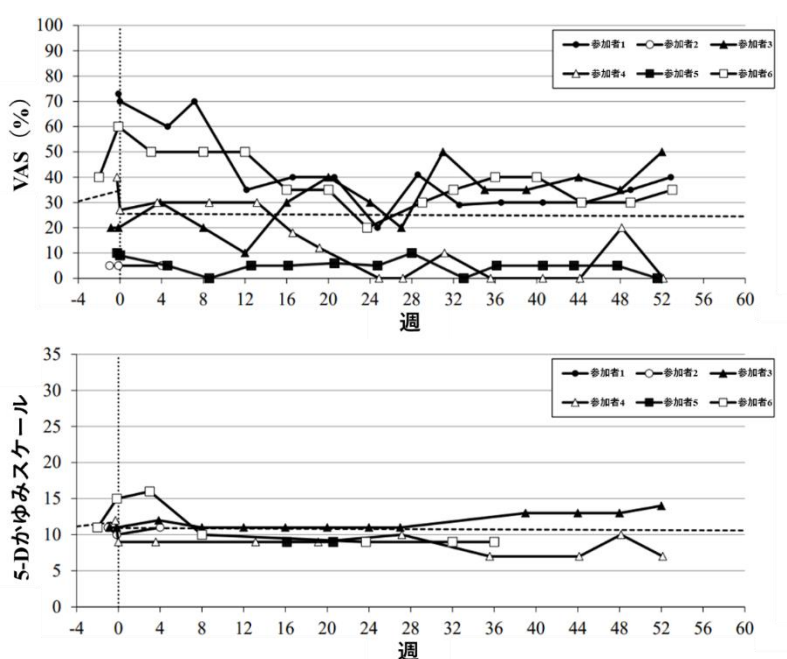


図 3 皮膚そう痒感の変化 (KDN-413-P2 試験、FAS)

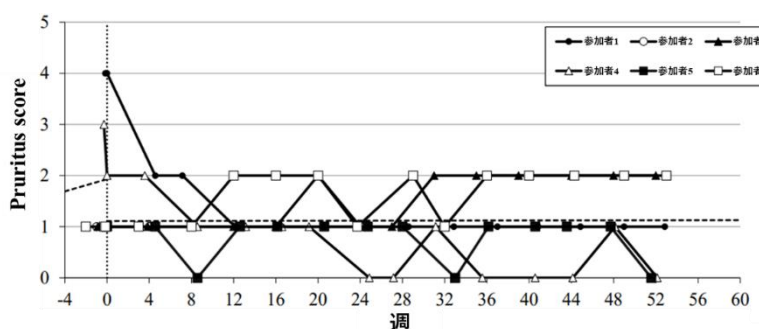


図 4 (続き) 皮膚そう痒感の変化 (KDN-413-P2 試験、FAS)

副次評価項目とされた 52 週時点の肝移植回避生存率について、Kaplan-Meier 法で推定した肝移植回避生存率 [95%信頼区間] は、0.83 [0.27, 0.97] であった。FAS の 6 例のうち、試験中止とされた 1 例⁸⁾を除き、5 例が投与開始後 52 週目まで投与を完了した。そのうち、4 例は 2026 年 3 月時点で本薬の投与を継続¹²⁾し、肝移植を回避し自己肝にて生存している (生存期間: 6 年 6 カ月～8 年 1 カ月)。

日本小児栄養消化器肝臓学会の登録施設 207 施設を対象に、2014 年から 2015 年に実施された全国調査に基づく報告 (Orphanet Journal of Rare Diseases. 2024; 19: 57) によると、日本人の PFIC 2 型患者の 14 例 (発症時月齢中央値〈第 1-3 四分位、以降同様〉は 2.5 カ月〈1-4 カ月〉、追跡調査期間中央値は 63.2 カ月〈47.7-123.3 カ月〉) のうち、12 例が生体部分肝移植を実施し、肝移植実施時の月齢中央値は 9 カ月〈4-57 カ月〉であった。国内外の自然歴データでは、PFIC 2 型は早期に肝移植に至ることが示されており、KDN-413-P2 試験において、投与開始後 52 週目までの投与を完了した 5 例中 4 例が長期間 (6 年 6 カ月～8 年 1 カ月) にわたり肝移植が回避されていることを考慮すると、本薬の PFIC 2 型に対する有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

KDN-413-P2 試験の肝生検によって評価された主要評価項目である投与後 24 週目の肝組織像スコアが悪化せずに有効と判断された症例が一定の割合で認められている。PFIC 2 型は、自然経過においては徐々に肝線維化が進行し、肝機能が経時的に悪化する疾患であること、早期に肝移植に至ることを踏まえると、KDN-413-P2 試験の症例数が限られることから評価に限界はあるものの、自然経過例に比べると、本薬の投与により肝移植の回避が期待できる。また、副次評価項目について、本薬投与期間中に肝機能検査値の低下傾向が観察され、皮膚そう痒感の増悪が認められなかったことは PFIC 2 型に対する本薬の有効性を支持する結果であり、PFIC 2 型に対する本薬の一定の有効性は期待できる。

7.R.2.2 PFIC 1 型における有効性について

申請者は、国内臨床研究として実施された CR-3 試験¹³⁾の結果 (Orphanet Journal of Rare Diseases 2014; 9: 89) から、PFIC 1 型¹⁴⁾に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

¹²⁾ 4 例のうち、3 例は体重 20 kg を上回ったことにより体重換算用量での投与に移行している。

¹³⁾ PFIC 1 型患者 3 例 (2 歳、6 歳及び 16 歳) を対象に、本薬の有効性を検討することを目的に実施された非盲検非対照試験。いずれの患者も乳児期に肝内胆汁うっ滞を発症し、ウルソデオキシコール酸及び抗ヒスタミン薬等の薬物による対症療法が行われたが、持続性の難治性そう痒が継続していた。用法・用量は、本薬 200 mg/kg/日から開始し、1 カ月ごとに 350 mg/kg/日、500 mg/kg/日に増量し、500 mg/kg/日を 4 カ月継続することとされた。

¹⁴⁾ 肝細胞の毛細胆管側膜に発現する FIC1 蛋白をコードする *ATP8B1* 遺伝子の異常により、他の胆汁輸送体 (BSEP 及び MDR3 等) の発現及び機能に異常が発生し、肝内胆汁うっ滞を発症する。

CR-3 試験に登録された 3 例はいずれも乳児期に肝内胆汁うっ滞を発症し、ウルソデオキシコール酸、外用ステロイド又は抗ヒスタミン剤による対症療法が行われたが、難治性そう痒が継続していた。CR-3 試験において、本薬 500 mg/kg/日の投与期間中に、PFIC 1 型患者の難治性そう痒¹⁵⁾ がスコア 4 からスコア 2 まで改善し、投与終了後はベースラインと同程度となった (図 5)。なお、掻爬創は瘻痕形成や重篤な二次感染のリスクとなるが、そう痒が改善することで、皮膚バリア機能が維持された状態に転換したものと考えられる。また、本薬の投与終了後には一時的にそう痒の改善が維持されたものの、その後、スコアがベースライン値付近まで再増悪したことから、本薬の作用と症状改善との関連を支持するものと考えられた。

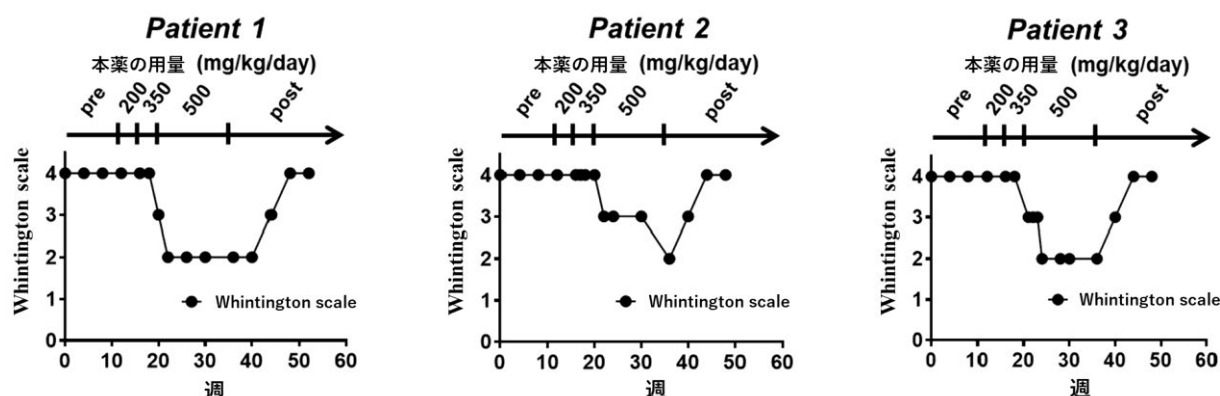


図 5 皮膚そう痒感の変化 (CR-3 試験)

一方で、本薬の投与によりそう痒の改善が認められたものの、肝組織像の明らかな変化は認められなかった。CR-3 試験は、200 mg/kg/日で投与を開始し、4 週後に 350 mg/kg/日に、さらに 4 週後に 500 mg/kg/日に増量し、投与期間は計 24 週間であり、PFIC 2 型を対象とした KDN-413-P2 試験に比べて十分な薬効が期待できる高用量域での投与期間が短かった可能性がある。また、本薬による BSEP の発現増加は、FIC1 蛋白の欠損により肝内胆汁うっ滞を生じて BSEP の輸送活性が低下している可能性のある PFIC 1 型の病態に対しては十分ではなく、胆汁排泄能を十分に補えなかったことも考えられる。さらに、PFIC 1 型の肝線維化の進行は緩徐であることが報告されており (Ann Gastro-enterol. Dig. Syst. 2018; 1: 1003)、PFIC 1 型においては CR-3 試験のような短期間試験で組織学的な変化が明瞭に検出されない可能性がある。

以上より、PFIC 1 型は PFIC 2 型と同様に、自然経過においては徐々に肝線維化が進行する疾患であることを踏まえると、CR-3 試験において肝組織像の悪化は認められなかったこと、著明なそう痒の改善が認められていることから、PFIC 1 型における本薬の一定の有効性は期待できる。

機構は、以下のように考える。

CR-3 試験は、少数の PFIC 1 型患者を対象として、探索的に実施された臨床研究であることから、CR-3 試験の結果に基づき、PFIC 1 型に対する本薬の有効性について評価することには限界がある。しかしながら、PFIC の主要な症状であるそう痒が本薬投与中に改善する傾向が認められ、本薬の投与中止後に

¹⁵⁾ そう痒の指標として、Whittington scale (Gastroenterology 1988; 95: 130-6) が用いられた。なお、Whittington scale は、Pruritus score と同一のスコアである。

再増悪が認められたこと、また、肝組織像についても、自然経過においては病態が悪化する中で悪化が認められなかったことから、PFIC 1 型に対する本薬の一定の有効性は期待できるとの申請者の説明は理解可能である。本薬の効能・効果における PFIC の病型の範囲について、引き続き 7.R.4 項で議論する。

7.R.3 安全性について

機構は、7.R.3.1～7.R.3.4 の検討結果から、本薬の使用に係る適切な注意喚起が行われることを前提とすれば、PFIC 1 型及び 2 型に対する本薬の安全性は許容可能と考える。

7.R.3.1 PFIC 1 型及び 2 型における有害事象の概要について

申請者は、PFIC 2 型を対象とした KDN-413-P2 試験における有害事象の概要について、以下のように説明している。

KDN-413-P2 試験における有害事象の発現状況は表 10 のとおりであり、既承認効能・効果である尿素サイクル異常症と比較して、PFIC 患者特有の安全性上の懸念は認められなかった。死亡に至った有害事象は認められなかった。また、重篤な有害事象は 33.3% (2/6 例 3 件：肝硬変、プロカルシトニン増加及び高尿酸血症各 1 例〈重複あり〉) に認められたものの、いずれも原疾患の悪化に伴う事象であり、本薬との因果関係はなしと判断され、転帰はいずれも回復であった。

投与時期別の有害事象について、用量漸増期及び維持投与期の単位期間（16 週ごと）あたりの有害事象及び副作用の発現割合は表 11 のとおりであり、本薬を長期間投与することで、安全性上のリスクが高まる傾向は認められなかった。

表 10 有害事象の発現状況（52 週、安全性解析対象集団）

	(6 例)
全有害事象	83.3 (5)
全副作用	83.3 (5)
死亡	0
重篤な有害事象	33.3 (2)
重篤な副作用	0
治験薬の中止に至った有害事象	16.7 (1)
治験薬の休薬に至った有害事象	16.7 (1)
治験薬の減量に至った有害事象	33.3 (2)

発現割合% (例数)

表 11 投与時期別の有害事象（安全性解析対象集団、52 週）

	0～4 週 (6 例)	4～21 週 (6 例)	21～36 週 (5 例)	36～52 週 (5 例)
用量	450 mg/kg/日	300～600 mg/kg/日		
全有害事象	83.3 (5)	83.3 (5)	60.0 (3)	60.0 (3)
全副作用	50.0 (3)	66.7 (4)	0	0

発現割合% (例数)

維持投与期に、体重が 20 kg 以上に成長したことにより体表面積換算用量での投与に移行した 3 例において、体表面積換算用量における投与期間中に、有害事象の発現は認められなかった。

また、PFIC 1 型患者を対象とした CR-3 試験において、有害事象の発現は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

KDN-413-P2 試験において、重篤な有害事象等の発現が認められたものの、いずれも原疾患に伴う事象又は本薬の既知の事象であった。また、既承認効能・効果である尿素サイクル異常症と比較して、PFIC 患者特有の安全性上の懸念は認められなかったこと、CR-3 試験においていずれの有害事象も認められな

かったことも踏まえると、PFIC 1 型及び 2 型患者における本薬の安全性は管理可能である。なお、本薬で特に注目すべき有害事象については、7.R.3.2～7.R.3.3 で引き続き検討する。

7.R.3.2 及び 7.R.3.3 に示す検討の結果、適切な注意喚起がなされるのであれば、本薬の安全性は臨床的に許容可能であると判断した。

7.R.3.2 血漿中 PAA 濃度に関連する有害事象について

申請者は、本薬投与時の血漿中 PAA 濃度と安全性の関連について、以下のように説明している。

本薬は血中に取り込まれた後、速やかに PAA に代謝される。本薬の β 酸化により発生する PAA について、PAA 又は本薬をヒトに静脈内又は経口投与したときに、PAA に関連する神経学的事象が認められ、そのときの血漿中 PAA 濃度は 125.3～1,362 $\mu\text{g/mL}$ であったとの報告 (Clin Cancer Res. 2002; 8: 963-70、J Inherit Metab Dis. 2000; 23: 129-36 等) がある。これらの PAA 毒性に関する報告で共通した臨床症状は、悪心、頭痛、嘔吐、疲労、脱力、嗜眠、傾眠、浮動性めまい、不明瞭発語、記憶喪失、錯乱及び失見当識であり、PAA の毒性は曝露期間及び PAA の C_{max} が重要であることが示唆されている。また、特に肝機能障害を合併する患者に対して PBA を投与したとき、血漿中の PBA 及び PAA の曝露量が増加することが報告されていること、及び PBA のプロドラッグであるフェニル酪酸グリセロールを投与した臨床試験において、肝機能障害を合併する患者では血中の代謝物が増加する傾向が認められたこと（「ラヴィクティ内用液 1.1 g/mL」審査報告書〈令和 7 年 11 月 17 日〉）を踏まえ、本薬投与時の血漿中 PAA 濃度と神経学的事象発現との関連について、以下のように検討した。

① KDN-413-P2 試験における血漿中 PAA 濃度について

KDN-413-P2 試験における PBA、PAA 及び PAG の血漿中濃度は表 2 のとおりであり、PBA を除いて、いずれも投与後 12 週目から 40 週目まで、血漿中濃度が増加する傾向は認められなかった。投与後 40 週目の PBA が高値であった理由は、1 例の測定値が 129.0 $\mu\text{g/mL}$ と高値を示したことによるものであるが、その原因は不明である。

② 本薬投与後の神経学的事象の発現状況について

KDN-413-P2 試験において神経学的事象¹⁶⁾は 1 例（悪心及び嘔吐）に認められた。いずれの事象も本薬の投与開始 40 日後（本薬用量：600 mg/kg/日）に発現し、副作用と判断されたが、転帰は回復であった。当該患者の血漿中 PAA の C_{max} は 1 日目で 93.3 $\mu\text{g/mL}$ 、2 日目で 67.6 $\mu\text{g/mL}$ であったものの、可逆的な毒性に関連すると報告された血漿中 PAA の C_{max} の範囲は 499～1,285 $\mu\text{g/mL}$ とされていること（Cancer Research. 1994; 54: 1690-94、Cancer Research. 1995; 75: 2932-8）から、KDN-413-P2 試験で認められた神経学的事象と血漿中 PAA 濃度の関連性は低いと考える。

以上の検討を踏まえ、KDN-413-P2 試験の用量範囲で本薬が投与されるのであれば、血漿中 PAA 濃度の上昇に起因する神経学的事象が発現する可能性は低いと考えられる。

機構は、以下のように考える。

¹⁶⁾ フェニル酪酸グリセロールの長期投与試験（005 試験（継続投与期）、007 試験及び 012 試験（継続投与期））において観察された頭痛、傾眠、浮動性めまい、味覚障害、振戦、痙攣、反射減弱、嗜眠、片頭痛、末梢性ニューロパチーとした。

本薬投与後の神経学的事象の発現状況について、以下の点も踏まえ、KDN-413-P2 試験での用量範囲で本薬が投与されるのであれば、血漿中 PAA 濃度の上昇に起因する神経学的事象のリスクが生じる可能性は低いと考える申請者の説明は理解可能である。

- KDN-413-P2 試験において、投与後 40 週目に PBA が高値を示した 1 例及び体表面積換算用量での投与に移行した 3 例を含め、いずれの患者でも神経学的事象の発現は認められなかったこと。
- KDN-413-P2 試験において、血漿中 PAA 濃度上昇及び血漿中 PAA 濃度上昇に伴う神経学的事象に関する特段の問題は認められなかったこと。

一方で、KDN-413-P2 試験に組み入れられた PFIC 患者は限られていること、PBA のプロドラッグであるフェニル酪酸グリセロールでは、血漿中 PAA 濃度の上昇により PAA が脳内に蓄積し神経学的事象を発現する可能性は否定できないとされていることから（「ラヴィクティ内用液 1.1 g/mL」審査報告書〈令和 7 年 11 月 17 日〉）、本薬においても投与後に神経学的事象が発現する可能性は否定できない。したがって、フェニル酪酸グリセロールと同様に、本薬投与中に神経学的事象を認めた場合には、本薬を減量する等の適切な処置を行うことを注意喚起することが適切である。なお、肝硬変患者における血漿中 PAA 蓄積については、7.R.3.4.1 で別途考察する。

7.R.3.3 ナトリウム貯留に関連する有害事象について

本薬は 500 mg 錠 1 錠中又は顆粒剤 1 g 中にナトリウムをそれぞれ 62 mg 又は 116 mg を含有しており、尿素サイクル異常症において、うっ血性心不全、腎不全、浮腫を伴うナトリウム貯留が認められる患者には注意して投与することとされている。申請者は、ナトリウム貯留に関連する有害事象について、以下のように説明している。

KDN-413-P2 試験においてナトリウム貯留に関連する有害事象¹⁷⁾ は、1 例（悪心/嘔吐）に認められ、副作用と判断されたが、転帰は回復であった。また、投与開始 52 週以降も本薬の投与を継続している患者において、ナトリウム貯留に関連する可能性のある事象は認められなかった。

以上より、本薬の投与によるナトリウム負荷について、KDN-413-P2 試験の用法・用量においてはナトリウム貯留のリスクは低いものと考えるが、尿素サイクル異常症と同様に PFIC においてもナトリウム貯留に関する注意喚起を行うことが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

KDN-413-P2 試験において、うっ血性心不全、腎機能障害、浮腫の増悪又は新規発現、心血管障害の新規発現や血圧上昇、高ナトリウム血症等の検査値異常等のナトリウム負荷に関連する有害事象は認められなかったものの、本薬投与により PFIC に対してもナトリウム負荷が生じる可能性は否定できない。また、尿素サイクル異常症についても、本薬のナトリウム貯留に対する注意喚起されており、PFIC においても同様の注意喚起を行うとする申請者の方針は妥当である。

7.R.3.4 特定の背景を有する患者に関する安全性について

7.R.3.4.1 肝機能障害を合併する PFIC 患者

申請者は、肝機能障害を合併する患者における本薬の安全性について、以下のように説明している。

¹⁷⁾ 口渇、浮腫、意識障害、痙攣、悪心、嘔吐

肝組織の線維化が進行している場合、本薬の有効性が期待できないと考えられたことから、KDN-413-P2 試験において、Child-Pugh 分類 Grade C 及び肝硬変と診断された患者は除外された（表 4）。一方で、①PFIC の自然経過において、病態が進行した場合には肝硬変に至ると考えられること、及び②PBA のプロドラッグであるフェニル酪酸グリセロールの臨床試験において、肝機能障害を合併する患者で血中の本薬の代謝物が増加する傾向が認められたことから（「ラヴィクティ内用液 1.1 g/mL」審査報告書〈令和 7 年 11 月 17 日〉）、肝機能障害を合併する患者における本薬の安全性を検討した。

肝機能障害を合併する患者にフェニル酪酸グリセロールを投与したときに、PAA の曝露が増加したとの報告があり（Hepatology. 2010; 51: 2077-85）、肝硬変患者に対しては、本薬 20 g/日を 1 日 3 回、3 日間投与したときに、PAA から PAG への変換は健康成人と比較して緩徐であり、肝硬変患者では PAA が蓄積する可能性があると考えられたことから（「ブフェニール錠 500 mg、同顆粒 94%」審査報告書〈平成 24 年 8 月 16 日〉）、本薬を肝機能障害患者に投与する場合は、血漿中 PAA 濃度の上昇による神経学的事象が発現する可能性は否定できない。

一方で、KDN-413-P2 試験において、いずれの患者においても原疾患に伴う肝機能障害を合併しており、主要評価期においては、投与後 40 日時点に神経学的事象として悪心/嘔吐が 1 例に認められたものの、その他の特段の問題は認められなかった。

また、KDN-413-P2 試験において、Child-Pugh 分類 Grade C 及び肝硬変と診断された患者は組み入れられなかったこと、並びに感染を機に急速に肝硬変に移行したと考える患者については本薬の投与が中止されたことから、肝機能障害を合併する患者の試験成績に基づいた安全性評価は困難であるものの、KDN-413-P2 試験の参加者における血漿中 PAA 濃度は、可逆的な毒性に関連すると報告された血漿中濃度の範囲である 499～1,285 µg/mL を下回っていた（7.R.3.2 参照）。さらに、KDN-413-P2 試験の継続投与期においては、神経学的事象は観察されなかった。

以上より、重度の肝機能障害を有する患者も含めた肝機能障害患者では血漿中 PAA 濃度が増加する可能性があるものの、尿素サイクル異常症患者では、肝硬変患者において PAA から PAG への変換は健康成人と比較して緩徐である旨を添付文書等にて既に情報提供しており、肝機能障害患者に対する新たな注意喚起は必要ないとする。

機構は、以下のように考える。

PFIC は肝機能障害を合併する病態であり、KDN-413-P2 試験においても、いずれの参加者も肝機能障害を合併しており、本薬投与による大きな問題は認められなかった。一方で、申請者の説明のとおり、本薬を肝機能障害患者に投与する場合は、血漿中 PAA 濃度の上昇による神経学的事象が発現する可能性は否定できない。また、PBA のプロドラッグであるフェニル酪酸グリセロールは、肝機能障害を合併する患者に投与したときに PAA が増加するおそれがあり、神経学的事象の発現の有無について慎重に観察する旨が注意喚起されていることも踏まえると、本薬についても、PAA から PAG への変換は健康成人と比較して緩徐である旨の情報提供のみならず、フェニル酪酸グリセロールと同様の注意喚起を行うことが適切である。

7.R.3.4.2 腎機能障害を合併する患者

申請者は、腎機能障害を合併する患者における本薬の安全性について、以下のように説明している。

本薬の主代謝物である PAG は主に腎排泄であり、腎機能障害を有する患者においては本薬の代謝物が蓄積する可能性があることから、KDN-413-P2 試験において、クレアチニン値が基準上限値 3 倍以上の腎機能障害患者は除外された（表 4）。一方で、①黄疸遷延例では、尿細管障害による腎機能障害を合併することがあること（*Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018; 1864: 1356-66、*Adv in Kidney Disease and Health* 2024; 31: 111-26）、②PFIC が重症化した場合に腎機能障害を合併する可能性があること、及び③本薬の長期投与に伴うナトリウム負荷により腎機能障害を合併する可能性があることから、腎機能障害を合併する患者における本薬の安全性を検討した。

KDN-413-P2 試験において、クレアチニン値が基準上限値 3 倍以上の腎機能障害患者は除外されたことから、腎機能障害が本薬の安全性に及ぼす影響について、試験成績に基づき評価することは困難である。

一方で、KDN-413-P2 試験において、本薬投与 1 日目から 40 週目までの血漿中 PAG 濃度は、 t_{max} 付近である投与後 240 分時点で明らかに蓄積する傾向は認められておらず、有害事象として腎機能障害は発現していない。また、黄疸遷延に伴う腎機能障害について、PFIC 重症例においても当該機序に関連する腎機能障害を併発する可能性は否定できないものの、現時点で黄疸遷延に伴う腎機能障害の報告のうち、PFIC を原因疾患とした症例報告は、尿細管障害を合併した PFIC 1 型疑い患者 1 例のみ（*日本小児腎臓病学会雑誌* 28; 2015: 219）と限定的であった。

以上より、腎機能障害を有する患者における本薬の投与は、尿素サイクル異常症と同様の注意喚起を行うことで管理可能である。

機構は以下のように考える。

KDN-413-P2 試験においては、腎機能障害に関連する有害事象は新たに認められなかったものの、現時点では、腎機能障害を合併する患者における本薬の安全性に関する情報は限定的であるため、本薬の添付文書において、尿素サイクル異常症と同様の注意喚起を行うことが妥当である。

7.R.4 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ている。

PFIC は、常染色体潜性遺伝形式の肝内胆汁うっ滞症であり、原因となる遺伝子変異により複数の型に分類され、症状や臨床経過がそれぞれ異なる。本邦での報告はほとんどが FIC1 蛋白をコードする *ATP8B1* の遺伝子変異により発症する PFIC 1 型又は BSEP をコードする *ABCB11* の遺伝子変異により発症する PFIC 2 型である。PFIC 2 型は、肝細胞の毛細胆管膜に発現する BSEP の発現が低下することにより一次胆汁酸の毛細胆管への分泌が低下し、肝内胆汁うっ滞をきたすことで黄疸とそう痒感が主な症状として現れる。BSEP が肝細胞にのみ発現するため肝外症状をきたすことはないが、肝不全への進行は早く、若年のうちに肝細胞癌を発症する例も知られている。PFIC 1 型は、肝細胞、小腸上皮細胞において胆汁酸代謝に関与する核内受容体 FXR の発現が低下する。肝細胞における FXR の発現低下は BSEP の発現低下を誘発すると考えられており、その結果、胆汁分泌が障害される。乳児期から著明なそう痒感を伴う遷延性黄疸として発症し、PFIC 2 型に比べ進行は緩徐ではあるものの、自然経過において肝不全へと進行する。PFIC 1 型及び 2 型以外のサブタイプは本邦では極めて稀であるものの、1 型及び 2 型と同様に胆汁うっ滞をきたす（*小児科臨床* 2020; 73: 772-6）。

PFIC に対する根治的な内科療法は、現時点で存在しない。PFIC の対症療法は、胆汁うっ滞に対して、ウルソデオキシコール酸、フェノバルビタール等の内服、又は脂溶性ビタミンの補充や必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラミルク等による栄養管理が行われるが、いずれも効果は限定的である。また、胆汁うっ滞に伴うそう痒に対しては、抗ヒスタミン剤等が用いられており、2025 年には IBAT 阻害薬であるマラキシバット塩化物及びオデビキシバット水和物が PFIC に伴うそう痒に係る効能・効果で承認されているものの、肝硬変、肝不全への病態の進行抑制に対する治療法は確立されていない。このような状況から、PFIC 2 型では、肝硬変に進行した場合には肝移植が検討されるが、肝移植後の BSEP 蛋白に対する自己抗体の出現による胆汁うっ滞の再発が報告されている (N Engl J Med 2009; 361: 1359-67)。PFIC 1 型は、PFIC 2 型と同様に、肝硬変に進行した場合には肝移植が検討されるが、肝移植後も肝外の FXR 発現低下による小腸吸収不全は改善せず、術後の QOL 改善は十分ではない。

PFIC 2 型患者を対象として実施された KDN-413-P2 試験において、本薬の臨床的有用性が示された (7.R.2 及び 7.R.3 参照) ことから、本薬は PFIC 2 型患者に対する新たな治療選択肢となると考える。また、PFIC 1 型においても本薬の治療効果を検討する臨床研究が実施され、一定の有効性が期待される。

PFIC 1 型及び 2 型以外のサブタイプについては、本邦では極めて稀であり、本薬の投与経験はない。KDN-413-P2 試験の試験計画当初は、PFIC 3 型まで特定されていたが、現在では、異常が生じる遺伝子により 1~13 型が Online Mendelian Inheritance in Man に登録されている。

PFIC 3 型は、肝細胞毛細胆管側膜に存在するリン脂質輸送体である MDR3 蛋白をコードする ABCB4 を原因遺伝子とする。リン脂質輸送体の異常により胆汁中のリン脂質が不足し、胆汁酸とミセルが形成できなくなることにより、胆汁酸による毛細胆管及び胆管上皮細胞の障害が誘発される。本薬投与により BSEP が増強された場合、胆汁中のリン脂質に比べ胆汁酸の割合が増加し、毛細胆管及び胆管上皮細胞の障害を増悪させる可能性が否定できないことから、KDN-413-P2 試験の対象から除外した。PFIC 4 型は、毛細胆管構成蛋白の一つである TJP2 蛋白をコードする TJP2 を原因遺伝子とする。TJP2 欠損による毛細胆管の構造異常、機能不全により胆汁酸が毛細胆管より漏出し、肝障害及び胆汁うっ滞が発生すると考えられている。本薬投与により、BSEP が増強された場合に毛細胆管中に排出される胆汁酸量が増加し、胆管上皮細胞等の障害を増悪させる可能性が否定できない。

その他の PFIC のサブタイプについては、その原因遺伝子は特定されているものの、病態生理や発生機序に関する情報が限定的であることから、BSEP の増強に伴って効果が得られる可能性もあるが、リスクが生じる可能性も否定できない。

上述のとおり、PFIC 1 型及び 2 型以外のサブタイプについて本薬の投与経験はないものの、PFIC は進行性の難治性疾患であり、かつ治療選択肢が限られていること等から、添付文書において、PFIC 1 型及び 2 型以外への病態への使用経験はない旨、及び PFIC 3 型及び 4 型は本薬投与により症状を悪化させる可能性があるため、臨床現場において治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を行う旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果は、PFIC の型に限定せず「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症」と設定することが妥当であると考えた。

機構は、以下のように考える。

KDN-413-P2 試験及び臨床研究における症例数は限られており、結果の解釈には限界があるものの、PFIC 2 型患者を対象とした KDN-413-P2 試験及び PFIC 1 型患者を対象とした臨床研究の結果から、PFIC 1 型及び 2 型に対する本薬の臨床的有用性が期待できる (7.R.2 及び 7.R.3 参照)。

本薬の対象疾患である PFIC の希少性及び疾患の重篤性、並びに肝硬変や肝不全への病態の進行抑制に対する治療法は確立されておらず、PFIC に対する治療薬は医療上の必要性が高いこと等も踏まえると、KDN-413-P2 試験等における有効性及び安全性の結果を以て、本邦の医療現場に本薬を提供する意義はあると判断でき、本薬は PFIC 2 型及び 1 型に対する新たな治療選択肢となり得る。

一方で、PFIC 1 型及び 2 型以外のサブタイプについては本薬の投与経験がなく、PFIC 3 型及び 4 型においては、本薬による BSEP の増強に伴って原疾患の悪化のリスクが生じる可能性が否定できず、病態生理が明らかとなっていない他のサブタイプも含めて本薬投与によるリスクの予見が困難であることから、本薬投与によるベネフィットがリスクを上回るとは判断できない。

以上を踏まえると、本薬の効能・効果は、「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型及び 2 型」とすることが適切である。

効能・効果の詳細な記載については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

本邦での尿素サイクル異常症に対する本薬の承認用法・用量は、体重 20 kg 未満の小児等については「フェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 450～600 mg/kg を 3～6 回に分割し、食事又は栄養補給とともに若しくは食直後に経口投与する」である。尿素サイクル異常症の患者では、食事摂取開始から上昇する血中アンモニア濃度を低下させる必要があることから投与タイミングを「食事又は栄養補給とともに若しくは食直後に経口投与」とし、また、血中アンモニア濃度により用量調節が必要であることから用量を 450～600 mg/kg と設定した。PFIC 2 型患者を対象とした臨床研究（CR-1 試験¹⁸⁾）の結果、食前投与により本薬の効果が期待されたこと、既承認の最小用量は 450 mg/kg/日であること等を踏まえ、KDN-413-P2 試験では、開始用量は 450 mg/kg/日を 1 日 3 回食前経口投与とし、投与開始 4 週後に、安全性上の問題がないことを確認して、既承認用量の最大用量に基づき維持用量として 600 mg/kg/日まで増量し、1 日 3 回食前に経口投与することとした。また、安全性に問題が生じた場合には、600 mg/kg/日を投与している場合は 450 mg/kg/日まで、450 mg/kg/日を投与している場合は 300 mg/kg/日まで減量することとした。

その結果、PFIC 2 型における本薬の有効性（7.R.2.1 参照）及び安全性（7.R.3 参照）が確認された。なお、KDN-413-P2 試験において、本薬が投与された 6 例のうち、2 例で減量が行われた。その内訳は、600 mg/kg/日に増量した後に有害事象の発現により 450 mg/kg/日に減量した 1 例、450 mg/kg/日投与中に有害事象が発現し、休薬して症状が改善した後に 300 mg/kg/日で投与を再開した 1 例であったが、発現した有害事象はいずれも重篤な事象とは判断されず、長期間の投与継続が可能であった。

以上のとおり、KDN-413-P2 試験では体重換算のみでの用量の規定であったものの、尿素サイクル異常症と同様に、体重換算で投与した場合に、年齢が上がることに伴って血漿中 PAA 濃度が上昇し、神経学的事象のリスクが高まる可能性があることから、最終患者の組入れ完了後に、継続投与期に移行した成人及び体重 20 kg 以上の小児に対する本薬の用量は、既承認効能・効果と同様に体表面積換算（450 mg/kg/日を投与している場合は 9.75 g/m²、600 mg/kg/日を投与している場合は 13.0 g/m²）とするように

¹⁸⁾ PFIC 2 型患者 1 例（生後 4 カ月、パキスタン人）を対象に、本薬を反復経口投与したときの有効性及び安全性を検討する目的で、単一施設非盲検の臨床研究が国内で実施された。本薬 200 mg/kg を 4 回に分けて 1 カ月、350 mg/kg/日を 1 カ月食前又は食間に経口投与したが、治療効果及び副作用も認められなかったため、500 mg/kg/日に増量し、4 カ月食前又は食間に経口投与された。

変更した¹⁹⁾。体表面積換算に変更した3例においては、2026年3月時点においても、本剤を継続中で肝移植を回避しており、神経学的事象を含めた安全性に問題も認められていない（7.R.3.2 参照）。

また、体重 20 kg 未満の体重換算用量から体重 20 kg 以上の体表面積換算用量に移行した際の投与量の大きな変更は想定されない（表 12）。

表 12 体重 20 kg での投与量の比較

身長	体表面積 (m ²) ^{b)}	体重換算用量 600 mg/kg/日	体表面積換算 13.0 g/m ²
105 cm (114 cm - 2× 標準偏差)	0.75	12 g	9.8 g
114 cm ^{a)}	0.80		10.4 g
124 cm (114 cm + 2× 標準偏差)	0.85		11.1 g

a) 体重 20 kg の小児の平均身長（日本小児内分泌学会公表資料）

https://jspe.umin.jp/medical/chart_dl.html?utm_source=chatgpt.com（最終確認日：2026年5月19日）

b) Du Bois 式

以上より、本薬の申請用法・用量は、尿素サイクル異常症を参考に「通常、体重 20 kg 未満の乳幼児及び小児には、フェニル酪酸ナトリウムとして1日あたり 300～600 mg/kg を3回に分割し、食前に経口投与する。投与は1日あたり 450 mg/kg より開始し、安全性に問題がないことを確認した後、600 mg/kg に増量する。また、成人及び体重 20 kg 以上の小児には、フェニル酪酸ナトリウムとして1日あたり 6.5～13.0 g/m²（体表面積）を3回に分割し、食前に経口投与する。なお、症状により適宜増減することができる。」と設定したものの、KDN-413-P2 試験の規定²⁰⁾ のとおりとすることが妥当と考えた。

なお、PFIC 1 型患者 3 例を対象とした CR-3 試験では、200 mg/kg/日で投与を開始し、4 週後に 350 mg/kg/日に増量し、さらに 4 週後に 500 mg/kg/日で増量し、計 24 週間投与され、KDN-413-P2 試験に比べて十分な薬効が期待できる高用量域の時期が短かったものの、肝組織像の明らかな悪化は認められず、また、PFIC 1 型及び 2 型との間で本薬の安全性プロファイルに変更が生じる可能性は低いと考えることから、PFIC 1 型についても 2 型と同様の用法・用量とすることが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。

KDN-413-P2 試験において、PFIC 2 型における本薬の有効性（7.R.2.1 参照）及び安全性（7.R.3 参照）の結果を踏まえると、本薬の用法・用量を KDN-413-P2 試験に準じて設定するとの申請者の説明は妥当である。なお、成人及び体重 20 kg 以上の小児に対する本薬の用量を体重換算から体表面積換算に変更したことについて、KDN-413-P2 試験では試験開始時に規定されていなかったものの、体重換算で投与した場合に、年齢が上がることに伴って血漿中 PAA 濃度が上昇し、神経学的事象のリスクが高まる可能性があることは PFIC でも同様であり、体表面積換算に変更した3例において特段の問題は生じていないことから、既承認効能・効果と同じく成人及び 20 kg 以上の小児に対しては体表面積換算とすることは妥当である。

用法・用量の詳細な記載については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

¹⁹⁾ 治験実施計画書第 18 版、2024 年 10 月 22 日改訂

²⁰⁾ 通常、体重 20 kg 未満の乳幼児及び小児には、フェニル酪酸ナトリウムとして1日あたり 450 mg/kg を3回に分割し、食前に経口投与する。投与開始 4 週後を目安として安全性に問題がないことを確認した後、600 mg/kg に増量する。なお、減量が必要となった場合には、1日あたり 600 mg/kg の場合には 450 mg/kg へ、1日あたり 450 mg/kg の場合には 300 mg/kg へ減量する。体重が 20 kg 以上になった場合には、300 mg/kg の場合は 6.5 g/m²（体表面積）、450 mg/kg の場合は 9.75 g/m²、600 mg/kg の場合は 13.0 g/m²に変更し、3回に分割して食前に経口投与する。通常、体重 20 kg 以上の小児及び成人には、フェニル酪酸ナトリウムとして1日あたり 9.75 g/m²（体表面積）を3回に分割し、食前に経口投与する。投与開始 4 週後を目安として安全性に問題がないことを確認した後、13.0 g/m²に増量する。なお、減量が必要となった場合には、1日あたり 13.0 g/m² の場合には 9.75 g/m²へ、1日あたり 9.75 g/m² の場合には 6.5 g/m²へ減量する。

7.R.6 既存治療薬との併用について

申請者は、既存治療薬との併用について、以下のように説明している。

PFIC に対する主な既存治療薬として、胆汁うっ滞を伴う肝疾患における肝機能の改善及び利胆作用を有するウルソデオキシコール酸、胆汁うっ滞性疾患において胆汁酸排泄促進作用を有するフェノバルビタール、鎮静作用による睡眠改善を目的とする抗ヒスタミン剤が用いられている。KDN-413-P2 試験において、ウルソデオキシコール酸は 6 例全例で併用され、52 週時点で 4 例が継続していたが、本薬と併用することにより副作用が増強される傾向は認められなかった。フェノバルビタールは、本薬が投与された 6 例のうち 2 例で併用され、52 週時点で 1 例が併用を継続していたが、副作用が増強される傾向は認められなかった。抗ヒスタミン薬は、皮膚そう痒感軽減作用が有効性評価項目に影響する可能性があるため、KDN-413-P2 試験では併用しない設定としていた。いずれの既存治療薬も本薬との併用により安全性に影響を与える可能性は低いと考えられるため、担当医の判断のもと、これらの既存治療薬と本薬を併用することは可能であると考ええる。

さらに、本邦で 2025 年に PFIC に伴うそう痒に係る効能・効果で承認された IBAT 阻害剤（マラリキシバット塩化物、オデビキシバット水和物）については、KDN-413-P2 試験計画時には未承認であったため、本薬と IBAT 阻害剤を併用したデータは得られていないが、IBAT 阻害剤は回腸で局所的に作用し、その多くが吸収されず未変化体として排泄されることから、全身曝露量は低く、薬物相互作用により副作用が増強される可能性は低いと考える。また、本薬と IBAT 阻害剤を併用した場合の有効性については、本薬による毛細胆管への胆汁酸の排泄促進、及び IBAT 阻害剤による回腸末端部での胆汁酸再吸収阻害による腸肝循環中の胆汁酸濃度の低下により、そう痒の改善に対して相加的な効果が期待される。したがって、担当医の判断のもとで、IBAT 阻害剤と本薬を併用することは可能であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

PFIC の既存治療薬及び IBAT 阻害剤との併用について、実際に併用された患者における安全性等の情報は限られているものの、これらの薬剤の作用機序から想定される安全性を踏まえると、薬物相互作用による臨床的な問題が生じる可能性は低いとの申請者の説明は妥当である。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

KDN-413-P2 試験において、本薬を 52 週間投与したときに臨床上問題となる有害事象は認められず、発現した有害事象及び副作用の多くは尿素サイクル異常症を対象とした臨床試験で報告されたものと同様であり、PFIC 患者における本薬の安全性プロファイルには新たな懸念は見出されなかった。

本邦においては、2013 年 1 月より尿素サイクル異常症患者を対象とした一般使用成績調査（全例調査方式）が実施されている。当該一般使用成績調査において、PFIC 患者 9 例を含む安全性解析対象例数 311 例に特記すべき有害事象は認められておらず、PFIC 患者 9 例のいずれの患者において安全性上の懸念は認められなかった。再審査期間中に入手した自発報告を含む副作用等の安全管理情報においても、特段の安全確保措置を要する事象は認められなかった。以上の結果を踏まえ、本薬は 2024 年 10 月 2 日医薬品再審査確認等結果通知書が発出されている。

また、現時点までに得られている副作用・感染症自発報告、研究報告、措置報告等からは、新たな安全性確保のための措置が必要となる知見は得られていないことから、追加の医薬品安全性監視活動を設定せず、通常の医薬品安全性監視活動下で安全性情報を収集し、新たな懸念が生じた場合は、改めて追加の医薬品安全性監視活動の可否を検討する。

機構は、以下のように考える。

以下の点を踏まえると、追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要はないとの申請者の説明は妥当であると考ええる。

- KDN-413-P2 試験において、本薬を 52 週間投与したときに臨床上問題となる有害事象は認められず、発現した有害事象及び副作用の多くは尿素サイクル異常症を対象とした臨床試験及び本薬の使用成績調査で報告されたものと同様であり、PFIC 患者において、新たな懸念は生じていないこと。
- 既承認効能・効果での本薬の製造販売後において、現時点で新たな対応が必要な安全性の問題は認められていないこと。

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適合性書面調査を実施した。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 5.3.5.2-1）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 PFIC 1 型及び 2 型に対する有効性は期待され、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。本品目は PFIC 1 型及び 2 型における新たな治療選択肢として、臨床的意義があると考ええる。

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 8 年 7 月 17 日

申請品目

〔販 売 名〕	ブフェニール錠 500 mg、同顆粒 94%
〔一 般 名〕	フェニル酪酸ナトリウム
〔申 請 者〕	株式会社オーファンパシフィック
〔申請年月日〕	令和 7 年 8 月 27 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 有効性について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 有効性について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

その上で、以下の意見が出された。

- KDN-413-P2 試験の主要評価項目について、個々の参加者における肝組織像スコアの具体的な変化量を確認すると、「改善」と判定された参加者のスコアの変化量と比較して、「悪化」と判定された参加者のスコアは大きく悪化していない。当該結果は本薬の有効性を判断する上で重要な情報であり、審査報告書に記載することが有用と考える。

機構は、KDN-413-P2 試験の主要評価項目について、個々の参加者における投与後 24 週目の肝組織像スコアの変化量は表 13 のとおりであることを確認しており、専門協議における議論等を踏まえ、当該結果についても有用な情報として、本審査報告書に記載することとした。

表 13 投与後 24 週目の肝組織像スコアの変化 (FAS)

参加者	評価者	評価時期	胆汁うっ滞	肝細胞障害	門脈域の変化	線維化の進展	総合評価 ^{c)}	最終評価 ^{d)}
参加者 1	評価者 1	開始前 ^{a)}	3	4	2	4	改善	改善
		24 週 ^{b)}	1	1	1	2		
	評価者 2	開始前 ^{a)}	5	2	2	4	変化なし	
		24 週 ^{b)}	2	2	3	4		
	評価者 3	開始前 ^{a)}	3	2	1	3	改善	
		24 週 ^{b)}	2	0	1	2		
参加者 3	評価者 1	開始前 ^{a)}	4	7	2	5	改善	改善
		24 週 ^{b)}	2	3	2	4		
	評価者 2	開始前 ^{a)}	6	7	3	4	改善	
		24 週 ^{b)}	4	4	3	4		
	評価者 3	開始前 ^{a)}	5	5	1	3	変化なし	
		24 週 ^{b)}	3	3	1	4		
参加者 4	評価者 1	開始前 ^{a)}	1	0	0	1	変化なし	悪化
		24 週 ^{b)}	0	0	0	1		
	評価者 2	開始前 ^{a)}	1	1	1	2	悪化	
		24 週 ^{b)}	1	2	2	3		
	評価者 3	開始前 ^{a)}	0	0	0	0	悪化	
		24 週 ^{b)}	0	0	0	2		
参加者 5	評価者 1	開始前 ^{a)}	1	3	2	4	変化なし	悪化
		24 週 ^{b)}	1	3	2	4		
	評価者 2	開始前 ^{a)}	4	3	3	4	悪化	
		24 週 ^{b)}	6	3	3	4		
	評価者 3	開始前 ^{a)}	2	3	1	3	悪化	
		24 週 ^{b)}	3	2	3	4		
参加者 6	評価者 1	開始前 ^{a)}	6	3	2	3	改善	改善
		24 週 ^{b)}	0	1	0	3		
	評価者 2	開始前 ^{a)}	7	3	3	3	改善	
		24 週 ^{b)}	2	1	2	3		
	評価者 3	開始前 ^{a)}	3	2	4	3	変化なし	
		24 週 ^{b)}	0	0	0	4		

本薬が投与された 6 例のうち 1 例 (参加者 2) は肝組織像の評価が実施されなかった

a) 本薬投与開始前、b) 本薬投与後 24 週目、c) 表 6 に基づき判定

d) 評価者 3 名ともに評価が一致する場合は当該結果を、「改善」及び「変化なし」又は「変化なし」及び「悪化」が 2 名と 1 名に分かれる場合は 2 名の判定結果を、3 名がそれぞれ異なる評価であった場合、又は「改善」及び「悪化」のいずれかが 2 名と 1 名に分かれる場合は「判定不能」を最終評価とした。

1.2 安全性について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.3 安全性について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.3 効能・効果及び臨床的位置付けについて

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.4 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、効能・効果を以下のとおり設定するとともに、承認申請時の効能・効果に関連する注意について、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型及び 2 型以外のサブタイプに関する記載を削除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]

- ・尿素サイクル異常症
- ・進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型及び 2 型

(下線部追加)

[効能・効果に関連する注意]

- ◆ ~~進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型及び 2 型以外の病態への使用経験はない。~~
- ◆ ~~進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の原因遺伝子の種類により、本剤の効果が期待できない場合や効果の発現に伴って胆汁酸による胆管の傷害や肝障害の悪化が生じるおそれがあるので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。~~

(取消線部削除)

1.4 用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.5 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支持された。

機構は、用法・用量を以下のとおり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・用量]

〈尿素サイクル異常症〉

通常、成人及び体重 20 kg 以上の小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 9.9～13.0 g/m²

(体表面積) を 3 回～6 回に分割し、食事又は栄養補給とともに若しくは食直後に経口投与する。体重 20 kg 未満の新生児、乳幼児及び小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 450～600 mg/kg を 3 回～6 回に分割し、食事又は栄養補給とともに若しくは食直後に経口投与する。

投与は少量より開始し、患者の状態、血中アンモニア濃度、血漿中アミノ酸濃度等を参考に適宜増減する。また、食事制限及び必須アミノ酸補給等の十分な栄養管理の下に投与する。

〈進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型及び 2 型〉

通常、成人及び体重 20 kg 以上の小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 9.75 g/m² (体表面積) を 3 回に分割し、食前に経口投与する。投与開始 4 週後、1 日あたり 13.0 g/m² に増量する。患者の状態により 1 日あたり 13.0 g/m² は 9.75 g/m² に、1 日あたり 9.75 g/m² は 6.5 g/m² に減量する。体重 20 kg 未満の乳幼児及び小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 450 mg/kg を 3 回に分割し、食前に経口投与する。投与開始 4 週後、1 日あたり 600 mg/kg に増量する。患者の状態により 1 日あたり 600 mg/kg は 450 mg/kg に、1 日あたり 450 mg/kg は 300 mg/kg に減量する。

(下線部追加)

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
11	表 2	40 週目の PBA の血漿中濃度推移 27.8±56.6	40 週目の PBA の血漿中濃度推移 27.8±56.6 ^{b)}
11	140	a) 中央値 [最小値, 最大値]	a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) 1 例の測定値が高値 (129.0 µg/mL) を示した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

- ・尿素サイクル異常症
- ・進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型及び 2 型

(下線部追加)

[用法及び用量]

〈尿素サイクル異常症〉

通常、成人及び体重 20 kg 以上の小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 9.9～13.0 g/m² (体表面積) を 3 回～6 回に分割し、食事又は栄養補給とともに若しくは食直後に経口投与する。体重 20 kg 未満の新生児、乳幼児及び小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 450～600 mg/kg を 3 回～6 回に分割し、食事又は栄養補給とともに若しくは食直後に経口投与する。

投与は少量より開始し、患者の状態、血中アンモニア濃度、血漿中アミノ酸濃度等を参考に適宜増減する。また、食事制限及び必須アミノ酸補給等の十分な栄養管理の下に投与する。

〈進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型及び 2 型〉

通常、成人及び体重 20 kg 以上の小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 9.75 g/m² (体表面積) を 3 回に分割し、食前に経口投与する。投与開始 4 週後、1 日あたり 13.0 g/m² に増量する。患者の状態により 1 日あたり 13.0 g/m² は 9.75 g/m² に、1 日あたり 9.75 g/m² は 6.5 g/m² に減量する。体重 20 kg 未満の乳幼児及び小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 450 mg/kg を 3 回に分割し、食前に経口投与する。投与開始 4 週後、1 日あたり 600 mg/kg に増量する。患者の状態により 1 日あたり 600 mg/kg は 450 mg/kg に、1 日あたり 450 mg/kg は 300 mg/kg に減量する。

(下線部追加)

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
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 versus time curve	濃度－時間曲線下面積
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸輸送タンパク質（トランスポーター）
CL/F	Apparent clearance after administration of the drug	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FXR	Farnesoid X receptor	ファルネソイド X 受容体
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
IBAT	Ileal bile acid transporter	回腸胆汁酸トランスポーター
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MCT	Medium chain triglyceride	中鎖脂肪酸トリグリセリド
MDR3	Multidrug resistance protein 3	－
OTCD	Ornithine transcarbamylase deficiency	オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症
PAA	Phenylacetic acid	フェニル酢酸
PAG	Phenylacetylglutamine	フェニルアセチルグルタミン
PBA	Phenylbutyric acid	フェニル酪酸
PFIC	Progressive familial intrahepatic cholestasis	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
QOL	Quality of life	生活の質
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
VAS	Visual analogue scale	視覚的アナログスケール
Vd/F	Apparent 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	－	フェニル酪酸ナトリウム