フェニル酪酸ナトリウム

ブフェニール錠 500 mg

ブフェニール顆粒 94%

第 2 部 CTD の概要

2.5 臨床に関する概括評価

株式会社オーファンパシフィック

略号一覧表

略語・略号	省略しない表現（英語）	省略しない表現（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 Blood Concentration-Time Curve	血漿中濃度－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）
C_{max}	Maximum Drug Concentration	最高血中濃度
D-Bil	Direct Bilirubin	直接ビリルビン
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FIC1	Familial Intrahepatic Cholestasis 1	家族性肝内胆汁うっ滞 1
FXR	Farnesoid X Receptor	ファルネソイド X 受容体
MDR3	Multidrug Resistance 3 P-glycoprotein	多剤耐性 P 糖タンパク 3
NaPB	Sodium Phenylbutyrate	フェニル酪酸ナトリウム
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
PELD スコア	Pediatric End-Stage Liver Disease Score	小児の末期肝疾患スコア
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
QOL	Quality of Life	生活の質
SD	Sprague Dawley (Rat Strain)	Sprague Dawley（ラットの系統名）
$t_{1/2}$	Half-Life Period	消失半減期
TBA	Total Bile Acid	総胆汁酸
T-Bil	Total Bilirubin	総ビリルビン
TJP2	Tight Junction Protein 2	タイトジャンクションタンパク 2
T_{max}	Maximum Drug ConcentrationTime	最高濃度到達時間
UCD	Urea Cycle Disorders	尿素サイクル異常症
UDCA	Ursodeoxycholic Acid	ウルソデオキシコール酸
VAS	Visual Analogue Scale	視覚的アナログスケール
γ-GTP	Gamma-Glutamyl Transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチターゼ

目次

頁
略号一覧表 2
2.5 臨床に関する概括評価 5
2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 緒言 5
2.5.1.2 疾患の概要 5
2.5.1.2.1 疫学及び病因 5
2.5.1.2.2 症状及び兆候 6
2.5.1.3 治療の現状 7
2.5.1.4 NaPB の特徴及び作用機序 8
2.5.1.5 臨床開発計画 8
2.5.1.5.1 臨床開発の経緯 8
2.5.1.5.2 臨床データパッケージ 9
2.5.1.5.3 規制当局によるガイダンス及び助言 9
2.5.1.5.3.1 [redacted]相談（平成 2[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日実施） 9
2.5.1.5.3.2 [redacted]相談（オーファン以外）（令和[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日実施） 11
2.5.1.5.4 申請適応症 11
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 12
2.5.2.1 使用薬剤 12
2.5.2.2 食事の影響の評価 12
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 12
2.5.3.1 KDN-413-P2 試験における薬物動態の要約 12
2.5.3.2 臨床研究における薬物動態の要約 13
2.5.3.2.1 健康成人における薬物動態（CR-4 試験） 13
2.5.3.2.2 PFIC 2 型患児における薬物動態（CR-2 試験） 13
2.5.4 有効性の概括評価 13
2.5.4.1 臨床試験の方法及びデザイン 13
2.5.4.1.1 KDN-413-P2 試験 13
2.5.4.1.2 国内臨床研究 14
2.5.4.1.2.1 CR-1 試験 14
2.5.4.1.2.2 CR-2 試験 14
2.5.4.1.2.3 CR-3 試験 14
2.5.4.2 有効性の評価項目 14
2.5.4.2.1 KDN-413-P2 試験 14
2.5.4.2.2 国内臨床研究 15
2.5.4.3 被験者の内訳及び人口統計学的特性 15
2.5.4.3.1 KDN-413-P2 試験 15
2.5.4.3.2 国内臨床研究 15
2.5.4.4 有効性の結果 15
2.5.4.4.1 KDN-413-P2 試験 15

2.5.4.4.1.1 24 週後の肝組織像スコアにおける有効割合 15
2.5.4.4.1.2 肝組織像スコアの変化 15
2.5.4.4.1.3 病理判定結果の信頼性評価 16
2.5.4.4.1.4 血液マーカー（AST、ALT、γ-GTP、T-Bil 及び D-Bil）の値の変化 16
2.5.4.4.1.5 皮膚そう痒感の変化 17
2.5.4.4.1.6 生存率 17
2.5.4.4.1.7 肝移植回避生存率 17
2.5.4.4.1.8 PELD スコアの変化 17
2.5.4.4.2 国内臨床研究 17
2.5.4.4.2.1 CR-1 試験 17
2.5.4.4.2.2 CR-2 試験 17
2.5.4.4.2.3 CR-3 試験 17
2.5.4.5 有効性の結果の考察 18
2.5.4.5.1 有効性の結論 18
2.5.4.5.2 推奨用法・用量に関する臨床情報 18
2.5.5 安全性の概括評価 19
2.5.5.1 KDN-413-P2 試験の安全性の結果 19
2.5.5.1.1 患者集団及び曝露 19
2.5.5.1.2 有害事象の簡潔な要約 19
2.5.5.1.3 比較的よく見られる有害事象 19
2.5.5.1.4 死亡 20
2.5.5.1.5 その他の重篤な有害事象 20
2.5.5.1.6 その他の重要な有害事象 20
2.5.5.1.7 臨床検査値の評価 20
2.5.5.2 臨床研究の安全性の結果 20
2.5.5.3 用量と有害事象の関係 21
2.5.5.3.1 発現時期別の有害事象発現 21
2.5.5.4 市販後使用経験 21
2.5.5.4.1 海外における市販後データ 21
2.5.5.4.2 本邦における市販後データ 22
2.5.5.5 安全性の結論 22
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 22
2.5.6.1 治療の背景 22
2.5.6.1.1 疾患又は症状 22
2.5.6.1.2 現行の治療 22
2.5.6.2 ベネフィット 23
2.5.6.3 リスク 24
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 24
2.5.7 参考文献 25

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　緒言

フェニル酪酸ナトリウム（Sodium Phenylbutyrate：NaPB）は、本邦では 2012 年に尿素サイクル異常症（UCD）の治療薬として製造販売承認を取得し、ブフェニール錠 500 mg、ブフェニール顆粒 94%の販売名で販売されている。

NaPB は *in vitro* 及び *in vivo* にて胆汁酸輸送タンパク質（トランスポーター）（Bile salt export pump：BSEP）の細胞膜発現量を増加させ、胆汁酸の細胞外排泄を促進する作用を有することが見出された。進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型（Progressive familial intrahepatic cholestasis：PFIC 2 型）は、肝実質細胞毛細胆管側膜上における BSEP の発現量低下が発症原因であることから、NaPB が PFIC 2 型の治療薬となることが期待された。また、少数例の限定的な臨床的研究において、PFIC 2 型の患者を対象に UCD の治療用量範囲内の NaPB 投与によって、肝生検組織像の改善、肝生化学検査値の改善と共にそう痒感の改善が確認された。

これらの知見を踏まえ、PFIC 2 型患者を対象として NaPB の有効性及び安全性を検討する目的で医師主導治験が実施され、その結果 NaPB は PFIC 2 型患者に対して有効性を示し、臨床上安全性に問題はなく長期投与可能な薬剤であることが示唆された。

そこで、医師主導治験の成績に基づき、効能追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

2.5.1.2　疾患の概要

2.5.1.2.1　疫学及び病因

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症は、乳児期に発症し、常染色体劣性遺伝形式をとる家族性の肝内胆汁うっ滞症である。PFIC は、小児慢性特定疾患であり、指定難病である（指定難病 338)。

PFIC の全世界的な疫学としては、5 万から 10 万出生に 1 名の患者発生率が推測されている[Davit-Spraul, 2009]。一方、国内では、発生頻度が明確となる疫学調査は実施されていないが、患者数は約 100 人といわれている[難病情報センター]。2014 年 11 月に日本小児栄養消化器肝臓学会の会員が所属する全国 207 施設に対して実施された PFIC に関する実数調査では、回答があった 100 施設のうち、症例を有していたのは 20 施設であり、患者の内訳は PFIC 確定診断 1 型：24 例、2 型：26 例、3 型：4 例、未診断で GGT 正常、胆汁うっ滞型肝障害：15 例であった[厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）分担研究報告書]。

従来、欠損する原因遺伝子により PFIC 1-5 の 5 病型が報告されていたが、近年発症原因となる新たな遺伝子異常が確認され、現在 PFIC 1-13 型が Online Mendelian Inheritance in Man （OMIM）に登録されている。

PFIC 1-5 型の特徴について表 2.5-1 に示した[近藤, 2022]。

表 2.5-1　PFIC の分類と特徴

PFIC 病型	原因遺伝子（MIM 番号・遺伝子座位）/遺伝子産物	推測される病態発症メカニズム	臨床症状
1 型	*ATP8B1*（602397・18q21.31）/ FIC1	FIC1 は、肝細胞における毛細胆管側膜の脂質二重層の非対称性を維持することで胆汁酸の界面活性作用から肝細胞を保護している。また、FIC1 の異常により肝細胞、小腸細胞において FXR の発現を低下させる。肝での FXR の低下は BSEP の発現低下を引き起こし、胆汁分泌を妨げる。	胆汁うっ滞、肝腫大、下痢、難聴、膵炎、体重増加不良、低身長、特異的指趾、そう痒症
2 型	*ABCB11*（603201・2q31.1）/ BSEP	BSEP の異常により胆管内に胆汁酸を分泌できず、胆汁酸が蓄積し、巨細胞性肝炎、胆汁うっ滞をきたす。	胆汁うっ滞、肝腫大、そう痒症、成長障害
3 型	*ABCB4*（171060・7q21.12）/ MDR3	MDR3 の異常により、胆汁中のリン脂質が不足し、胆汁酸とのミセル形成ができなくなり、胆汁酸の界面活性作用により胆管上皮や胆管細胞の障害をきたす。	胆汁うっ滞、肝腫大、そう痒症、GGT 高値
4 型	*TJP2*（607709・9q21.11）/ TJP2	TJP2 欠損により毛細胆管の構造異常から、胆汁が肝実質へ漏出し,周囲の肝細胞や胆管細胞に障害を与え巨細胞性肝炎、胆汁うっ滞をきたす。	胆汁うっ滞、肝腫大、難聴、呼吸器疾患、神経疾患
5 型	*NR1H4*（603826・12q23.1）/ FXR	FXR は BSEP や MDR3、FGF19 の転写を制御する核内受容体であり FXR の欠損により巨細胞性肝炎、胆汁うっ滞をきたす。	胆汁うっ滞、肝腫大、ビタミン K 非依存性血液凝固障害

MIM , mendelian inheritance in man; *ATP8B1*, ATPase phospholipid transporting 8B1; *ABCB11*, ATP binding cassette subfamily B member 11; *ABCB4*, ATP binding cassette subfamily B member 4; *NR1H4*, nuclear receptor subfamily 1 group H member 4; FIC1, familial intrahepatic cholestasis 1; BSEP, bile salt export pump; MDR3, multidrug resistance 3 P-glycoprotein; *TJP2*, tight junction protein 2; FXR, farnesoid X receptor; FGF19, fibroblast growth factor 19; GGT, gamma-glutamyl transferase

PFIC 1 型の原因遺伝子は *ATP8B1* であり、type IV P-type ATPase subfamily の familial intrahepatic cholestasis 1（FIC1）蛋白をコードする。FIC1 蛋白の異常により、肝細胞、小腸細胞において胆汁酸代謝にかかわる核内受容体 farnesoid X receptor（FXR）の発現を低下させる。肝での FXR の低下は、胆汁酸トランスポーターである BSEP の発現低下を引き起こし、胆汁分泌を妨げる。PFIC 2 型の原因遺伝子は *ABCB11* であり[Jansen, 1999; Strautnieks, 1998]、BSEP 蛋白をコードする。BSEP は肝細胞の毛細胆管膜に発現し、一次胆汁酸を毛細胆管腔に分泌させる。BSEP の本機能は、肝臓の主要な機能のひとつである「胆汁の流れ（胆汁流）」を生み出す原動力であり、PFIC 2 型患児では胆汁流が著しく低下する（肝内胆汁うっ滞）。その結果、本来は胆汁として排泄されるべき物質が肝臓に蓄積し、肝障害が発症・進展する。PFIC 3 型の原因遺伝子は *ABCB4* であり、multidrug resistance 3 P-glycoprotein （MDR3）蛋白をコードする。MDR3 蛋白の異常により、胆汁中のリン脂質が不足し、胆汁酸とのミセル形成ができなくなり、胆汁酸の界面活性作用により胆管上皮や胆管細胞の障害を来す。PFIC 4 型の原因遺伝子は *TJP2* 遺伝子であり、タイトジャンクション蛋白 TJP2 をコードし、TJP2 欠損により毛細胆管の構造異常から PFIC が発症する。PFIC 5 型の原因遺伝子は NR1H4 遺伝子であり、*ABCB11* の転写因子として働く FXR をコードする。そのため FXR 欠損により BSEP の機能低下が生じ、PFIC が発症する。

2.5.1.2.2　症状及び兆候

PFIC は PFIC 3 型を除き、血清直接ビリルビン（D-Bil）、総胆汁酸（TBA）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）・アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の高値を呈するが、γ-グルタミルトランスペプチターゼ（γ-GTP）値が正常若しくは軽度高値であることが特徴と

されている。症状はいずれも乳児期から慢性肝内胆汁うっ滞による肝脾腫や著明なそう痒感を呈し、進行性の経過をとる。

PFIC 1 型は、乳児期から遷延性黄疸として発症し、成長障害、肝不全へと進行する。また肝脾腫、著明なそう痒感を呈する。その他、低身長、特異的指趾（stubby fingers）を呈する。FIC1 は肝臓のほか、腎臓、小腸、膵臓、蝸牛有毛細胞、膀胱、胃でも発現しているため、胆汁うっ滞性肝障害とともに、肝外症状として下痢や膵炎、難聴をきたすこともある。血液検査では D-Bil、TBA 及び AST・ALT の高値を呈するが、血清コレステロール、γ-GTP 値は上昇しない。肝組織では、胆汁うっ滞が小葉間胆管よりも毛細胆管でみられることが特徴である。電子顕微鏡では毛細胆管内に Byler's bile と呼ばれる粗雑な胆汁の顆粒が認められる（PFIC 2 型では胆汁は無構造である）。間欠的に症状を呈する軽症型の存在が知られ、良性反復性肝内胆汁うっ滞症 （benign recurrent intrahepatic cholestasis; BRIC） 1 型と呼ばれているが、遺伝子変異と疾患の重症度の相関は知られていない。

PFIC 2 型は、胆汁うっ滞による黄疸と重症のそう痒感が特徴的であり、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。PFIC 1 型と比して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。血液検査では PFIC 1 型と同様に D-Bil、TBA 及び AST・ALT の高値を呈するが、γ-GTP 値は上昇しない。また、早期より肝硬変像を呈する。PFIC 1 型と同様に、間欠的に症状を呈する軽症型の存在が知られ、良性反復性肝内胆汁うっ滞症 2 型（BRIC 2 型）が存在する。

PFIC 3 型は乳児期に遷延性黄疸で発症するものから妊娠中に胆石症などで発症する例まで様々である。PFIC 3 型では D-Bil 値、TBA、AST・ALT 高値とともに γ-GTP 値も高値を示す。

PFIC 患者のそう痒は皮膚掻爬による血痂やびらんなどの皮膚症状だけでなく、夜間の睡眠障害をきたすため PFIC の進行は患者自身の Quality of Life （QOL）はもちろん、家族の睡眠障害による QOL まで著しく低下させる。その他の症状としては、胆汁酸が分泌されないため脂溶性ビタミン欠乏症をきたし、血液凝固機能の低下、ビタミン D 欠乏性くる病、低身長、体重増加不良も見られる。

PFIC 3-5 型は日本人では発症が極めて稀である[難病情報センター]。

2.5.1.3　治療の現状

PFIC の胆汁うっ滞性肝障害に対する根治的な内科療法はなく、また、肝硬変、肝不全への病態の進行を抑制できる治療法も確立されていない。

PFIC に対する薬物療法は、肝内胆汁うっ滞に伴う症状に対する対症療法のみである。ウルソデオキシコール酸（UDCA）、リファンピシン、コレスチラミン、フェノバルビタールの内服と脂溶性ビタミンの補充、必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラミルク（MCT ミルク）などが用いられている。また、重症のそう痒感を伴うことが多く、抗ヒスタミン剤、陰イオン交換樹脂、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、オピオイド受容体拮抗薬などが用いられるが、十分な改善効果が得られず患者の QOL の低下につながっている。2025 年 3 月にはアラジール症候群及び PFIC における胆汁うっ滞に伴うそう痒の治療薬としてリブマーリ内用液 10 mg/mL（一般名：マラリキシバット塩化物）が承認された。

PFIC 2 型は、胆汁うっ滞性肝障害から肝硬変、肝癌、肝不全による死亡へと進行する。現時点ではこの病態の進行を抑制できる治療法は確立されていない。肝移植は PFIC 2 型では根治的な治療法であるが、身体的な負担が大きく、医療コストが高額であること、免疫抑制剤の服用が必要

となること、ドナーが不足していること、更には BSEP 蛋白に対する自己抗体の出現による疾患の再発[Jara, 2009; Keitel, 2009]などの問題がある。PFIC 1 型では、肝移植後も小腸吸収不全は解消せず、更に下痢の悪化やグラフト肝が脂肪肝となるなど必ずしも術後の QOL は良くない[Hori, 2011; Okamoto, 2021]。

2.5.1.4 NaPB の特徴及び作用機序

NaPB は、UCD 患者に対して長期の治療管理に有用な薬剤として 1996 年に米国で承認された。この米国での申請資料に基づき、EU（1999 年）、韓国（2005 年）でも承認され、Buphenyl（米国及び韓国）、Ammonaps（EU）の販売名で販売されている。本邦でも 2012 年に UCD の治療薬として製造販売承認を取得し、ブフェニール錠 500 mg、ブフェニール顆粒 94%の販売名で販売されている。

PFIC 2 型は、BSEP をエンコードする *ABCB11* 遺伝子の異常により肝細胞内から胆汁酸を分泌できず肝細胞内胆汁うっ滞をきたす。

PFIC 2 型の患者が高頻度で保有する 2 つのヒト BSEP 変異体発現細胞（E297 G 変異型、D482 G 変異型）で解析を行ったところ、これらの変異を保因する PFIC 2 型の患者では、BSEP の細胞膜上への移行過程に異常を引き起こすことが明らかになり、肝実質細胞毛細胆管側膜における BSEP 発現量が減少するために、単位細胞当たりの BSEP 機能が低下していることが示唆された[Hayashi, 2005]。その一方で、BSEP 自体の胆汁酸輸送活性は、変異による影響を受けていないことが確認されている。

in vitro での培養細胞における検討では、NaPB が細胞膜分画における BSEP の発現量を増加させ、胆汁酸の細胞外排泄を促進する作用を有することが報告されている。また、SD ラットの肝実質細胞における BSEP の発現量と胆汁酸の細胞外排泄を検討したところ、NaPB の投与によりいずれも増加することが確認されている[Hayashi, 2007]。

過去に NaPB の投与及び肝移植施行がなされた日本人 UCD 患者の、確定診断の目的で採取された肝生検サンプル（NaPB 非投与時）及び肝移植で生じる摘出肝（NaPB 投与後）を用いて BSEP 発現量を評価したところ、投与後では投与前に比し約 3 倍の発現増加が認められた。また、血清中の胆汁酸濃度は有意に低下していた[Hayashi, 2012a; Hayashi, 2012b]。

PFIC 2 型の発症の原因は、先天的な遺伝子異常であり、肝実質細胞内から毛細胆管への胆汁酸の輸送を担うトランスポーターである BSEP の発現が低下若しくは欠如することが報告されている[Hayashi, 2005]ドラッグ・リポジショニング研究から、NaPB は BSEP の肝実質細胞毛細胆管側膜における発現量を増加させ、肝実質細胞内から毛細胆管への胆汁酸の排泄を増強することが明らかになっており、BSEP の発現量低下を伴う PFIC 2 型患者への有効性が期待された[Hayashi, 2007; Hayashi, 2012a]。

2.5.1.5 臨床開発計画

2.5.1.5.1 臨床開発の経緯

PFIC 2 型は、先天的な遺伝子異常であり新生児から発症する。無治療の場合、致死性の経過をたどるため治療薬の開発が切望されてきたが、未だ治療薬は開発されていない。東京大学の Hayashi は、ドラッグ・リポジショニング研究から、肝細胞内の胆汁酸、ビリルビンの胆汁排泄を担うトランスポーターである BSEP が、UCD 治療薬の NaPB により、活性化することを独自に見出し[Hayashi, 2007; Hayashi, 2012a; Hayashi, 2012b]、探索的臨床研究を行った。

CR-1 試験［2.7.6.2］[Naoi, 2014]ではパキスタン人女児 1 例、CR-2 試験［2.7.6.3］[Nakano, 2019]では日本人男児 2 例の PFIC 2 型の患者を対象に、UCD の治療用量範囲内の NaPB 投与によって肝生化学検査値の改善と共に皮膚そう痒感の改善、肝生検組織像の改善が確認された。また、一連の臨床研究期間中に、NaPB の投与によると考えられる有害事象は観察されなかった。これらの探索的臨床研究の結果を基に、PFIC 2 型患者に対する NaPB の有効性、安全性の検討を目的とした医師主導治験（KDN-413-P2 試験）が計画された。

KDN-413-P2 試験は、平成 27 年度 AMED 創薬基盤推進研究事業「ドラッグ・リポジショニングによる難治性小児肝内胆汁鬱滞症の特効薬開発を指向したフェニル酪酸ナトリウムの有効性と安全性の検討を目的とした臨床研究（課題番号：17ak0101036h0103）」（平成 27-29 年度）として採択された。また、平成 29 年度 AMED 難治性疾患実用化研究事業（3 次公募）「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型に対する世界初・日本発の内科的治療法の確立に向けたブフェニールの医薬品開発研究（課題番号：20ek0109298h0004）」（平成 29 年度-令和 2 年度）に採択された。

2.5.1.5.2　臨床データパッケージ

本申請で用いる臨床データパッケージを表 2.5-2 に示した。PFIC 2 型患者を対象として NaPB の有効性、安全性及び薬物動態を検討した医師主導治験である KDN-413-P2 試験を評価資料とし、国内で実施された臨床研究を参考資料とした。

表 2.5-2　臨床データパッケージ

試験の種類	試験番号	Phase	試験の目的	対象	評価/参考資料の別
医師主導治験	KDN-413-P2	2	NaPB の有効性、安全性、薬物動態の検討	PFIC 2 型患者	評価
臨床研究	CR-1	－	NaPB の有効性、安全性の検討	PFIC 2 型患者	参考
臨床研究	CR-2	－	NaPB の薬物動態に及ぼす食事の影響及び治療効果の検討	PFIC 1 型患者 PFIC 2 型患者 PFIC 様患者	参考
臨床研究	CR-3	－	NaPB の治療効果の検討	PFIC 1 型患者	参考
臨床研究	CR-4	1	NaPB の薬物動態に及ぼす食事の影響、アミノ酸利用率の変化	健康成人	参考

2.5.1.5.3　規制当局によるガイダンス及び助言

医師主導治験（KDN-413-P2 試験）の計画に先立ち、治験実施計画について助言を得るため独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）との[redacted]相談が実施された。また、KDN-413-P2 試験結果に基づく製造販売承認事項一部変更承認申請に先立ち、[redacted]などに関して助言を得るため、機構との[redacted]相談を実施した。

これらの相談における相談事項、機構からの助言を以下に示す。なお、これらの対面助言の議事録を［1.13.2］に添付する。

2.5.1.5.3.1　[redacted]相談（平成 2[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日実施）

相談事項

- [redacted]の適切性について

計画中の医師主導治験（以下、「本試験」）の[redacted]

とすることを計画している。[redacted]とすることを計画している。この適切性について、機構の意見を聴きたい。

- [redacted]の適切性について

本試験における[redacted]の適切性について、機構の意見を聴きたい。

- [redacted]の検討について

本試験における[redacted]の適切性について、機構の意見を聴きたい。

機構より以下の助言を得た。

- [redacted]であることは理解する。本試験の[redacted]よう計画することを勧める。
- [redacted]ことは理解するが、治験終了後に経過（診断）を確認できるよう、事後観察について検討しておくことを勧める。
- [redacted]ことについては特に異論はない。
- 本試験の除外基準[redacted]について、[redacted]に基づいて判定されることが明確となるように、実施計画書の選択・除外基準の記載を変更すること。
- [redacted]とすることに、特に異論はない。
- [redacted]で本試験を実施することは、特に異論はない。ただし、相談者は[redacted]と想定しているが、本剤の[redacted]ことが予想されることから、[redacted]については患者の利便性なども考慮した上で決定することを勧める。
- [redacted]における安全性及び有効性を評価するとされていることから[redacted]とすること。
- [redacted]などを考慮すると、[redacted]とすることはやむを得ないと考える。
- 本剤の PFIC に対する[redacted]などの結果も踏まえて総合的に検討する必要があると考える。また、[redacted]は確立していないことから、[redacted]の妥当性については、本試験の結果などを踏まえて検討する必要があると考える。
- 本試験の組入れ対象患者には新規発生患者も想定されることから、症例数の確保に当たっては関連学会に協力を依頼する等して、可能な限り多くの被験者を本試験に組み入れるよ

うに努力すべきと考える。

- 本剤の[redacted]において検討すること及び相談者が設定した[redacted]について特に異論はない。

2.5.1.5.3.2 [redacted]相談（オーファン以外）（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

相談事項

- [redacted]について
- [redacted]の妥当性について
- [redacted]の提出範囲について

機構より以下の助言を得た。

- 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（以下、「PFIC」）2 型患者を対象とした本薬の医師主導治験（KDN-413-P2 試験、以下、「本試験」）成績に基づき、[redacted]本薬の医薬品承認事項一部変更承認申請（以下、「承認申請」）を行うことは受入れ可能と考える。
- [redacted]ことの適否について、再度検討することを勧める。
- [redacted]することは差し支えない。
- [redacted]することに異論はない。
- [redacted]とするとの相談者の方針に異論はない。

2.5.1.5.4 申請適応症

本剤の効能・効果は下記のとおり設定した。

・ 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

PFIC 2 型は、肝実質細胞毛細胆管側膜上における BSEP の発現量の低下に伴い、肝細胞内から毛細胆管へ胆汁酸を分泌できず、肝細胞内に胆汁うっ滞をきたすことが発症原因である。本剤の有効成分である NaPB は *in vitro* 及び *in vivo* にて BSEP の細胞膜発現量を増加させ、胆汁酸の細胞外排泄を促進する作用を有することから、本剤投与による症状の改善が期待される。

KDN-413-P2 試験では、PFIC 2 型患者 6 例を対象に、本剤 450～600 mg/kg/日を 1 日 3 回に分割し、食前 15 分に 52 週間経口投与したときの有効性及び安全性を検討した。

その結果、本剤は PFIC 2 型の患者に対して有効であり、臨床上安全性に問題なく、長期投与可能な薬剤であることが示唆された。

3 例の PFIC 1 型患者を対象とした CR-3 試験［2.7.6.4］[Hasegawa, 2014]では、本剤投与により皮膚そう痒スコアの著明な改善を認めた。BSEP の発現量増加が見られたことから、利胆作用（胆汁分泌促進作用）を発揮することにより、PFIC 1 型の難治性そう痒症状を改善することが期待される。

その他の PFIC のサブタイプに対して本剤を投与した経験はないが、副次的な BSEP の機能低下[Chen, 2004; Girard, 2014; Gomez-Ospina, 2016; Pan, 2021; Paulusma, 2006; Paulusma, 2009; Xu, 2021]

により、胆汁流が著明に低下すること（肝内胆汁うっ滞）が肝障害の原因であることから、本剤投与による肝障害の改善、肝病態進展の抑制が期待できる。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　使用薬剤

日本で実施中の KDN-413-P2 試験及び臨床研究で使用した NaPB 製剤は以下のとおりである（表 2.5-3）。いずれも国内又は海外で市販されている NaPB の 94%顆粒剤と同一の製剤であった。顆粒剤は気密容器にて室温（1～30°C）保存し、開栓後は防湿に留意することとした。

表 2.5-3　試験で使用した NaPB 製剤

試験	使用した NaPB 製剤（94%顆粒剤）
KDN-413-P2 試験	Buphenyl；OrphanPacific, Tokyo, Japan 製造
CR-1 試験	Ammonnaps；Swedish Orphan Inter AB, Sweden 製造
CR-2 試験	Buphenyl；OrphanPacific, Tokyo, Japan 製造
CR-3 試験	Ammonnaps；Swedish Orphan Inter AB, Sweden 製造
CR-4 試験	Buphenyl；OrphanPacific, Tokyo, Japan 製造

2.5.2.2　食事の影響の評価

KDN-413-P2 試験及び臨床研究（CR-2 試験及び CR-4 試験）において、NaPB の薬物動態に及ぼす食事の影響について検討した。食前投与に比し食後投与では、本剤の血漿中濃度及び曝露量は低下した（2.5.3）。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　KDN-413-P2 試験における薬物動態の要約

6 例の PFIC 2 型患者に対して、投与 1 日目 150 mg/kg/日を 1 日 1 回食前 5～10 分に、投与 2 日目 150 mg/kg/日を 1 日 1 回食前 15～20 分に、投与開始 3 日目以降 450 mg/kg/日を 1 日 3 回に分割して 4 週間、食前 15 分を目安として、投与開始 4 週間以降 600 mg/kg/日を 1 日 3 回に分割して 20 週間、食前 15 分を目安として経口投与した。

測定項目は、血漿中のフェニル酪酸（PBA）、フェニル酢酸（PAA）、フェニルアセチルグルタミン（PAG）とし、各臨床サンプルの測定結果に基づき、被験者ごとに各種薬物動態パラメータ（PK パラメータ）（C_{max}、T_{max}、AUC、AUC_t/AUC_{inf} 比、$t_{1/2}$、クリアランス、分布容積）を推定した。なお、検出限界以下は値を 0 とした。血中濃度データ、PK パラメータについて、要約統計量を算出した。

PBA、PAA 及び PAG の薬物動態は、投与 1 日目（食前 5～10 分投与）と投与 2 日目（食前 15～20 分投与）とで類似していた。この結果から、NaPB の食前 5～20 分の間での投与は、PBA、PAA 及び PAG の薬物動態に影響を与えないことが示唆された。

投与 1 日目、投与 2 日目、投与 4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週及び 40 週の服薬終了後 240 分に PBA、PAA 及び PAG の血漿中濃度を測定した結果、PBA を除いて、いずれも投与 12 週以降投与 40 週まで一定であった。40 週間の投与において治験薬及びその代謝物の蓄積性は認められなかった。

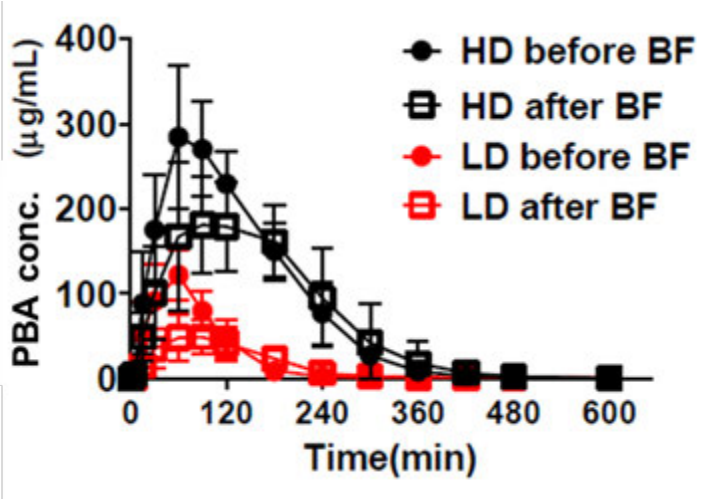
2.5.3.2　臨床研究における薬物動態の要約

2.5.3.2.1　健康成人における薬物動態（CR-4 試験）

NaPB 治療のための最適な用法を決定するための第 1 相、無作為化、単一施設、オープンラベル、5 期、4 順序、クロスオーバー試験であった。投与方法は、NaPB 4.3 g/m^2（高用量、HD）朝食前経口投与、NaPB 4.3 g/m^2（HD）朝食後経口投与、NaPB 1.4 g/m^2（低用量、LD）朝食前経口投与、NaPB 1.4 g/m^2（LD）朝食後経口投与の 4 種類とした。

各投与法における NaPB 単回経口投与時の PBA の平均血漿中濃度－時間曲線は図 2.5-1 のとおりであった。PBA の薬物動態に対する食事の影響を評価するため、PK パラメータを算出した。LD でより顕著であるものの、HD と LD の両方で、朝食後投与は PBA の血漿中濃度を低下させた［2.7.6.5］[Osaka, 2021]。

図 2.5-1　NaPB 単回経口投与時の PBA の平均血漿中濃度-時間曲線



2.5.3.2.2　PFIC 2 型患児における薬物動態（CR-2 試験）

NaPB の薬物動態に及ぼす食事のタイミングの影響を調べるために、PFIC 2 型 3 例を含む正常 γ-GTP の PFIC 患者 6 例に NaPB 150 mg/kg を、一晩絶食後の朝食 30 分前、朝食直前（<10 分）、朝食直後（<10 分）に経口投与し、薬物動態を評価した。

NaPB 投与前の食物摂取は PBA の血漿中濃度を低下させ、血中からの消失を遅延させた。これらのパラメータに関して、朝食の 30 分前の NaPB 投与と朝食直前の NaPB 投与の間に有意差はなかった［2.7.6.3］[Nakano, 2019]。

2.5.4　有効性の概括評価

本項では、PFIC 2 型患者を対象とした医師主導治験（KDN-413-P2 試験）で得られた NaPB の有効性を要約し、詳細なデータは［2.7.3.3.1］に提示した。また、国内で実施された臨床研究（CR-1 試験、CR-2 試験及び CR-3 試験）で報告された有効性について併せて要約した。

2.5.4.1　臨床試験の方法及びデザイン

2.5.4.1.1　KDN-413-P2 試験

KDN-413-P2 試験は、PFIC 2 型を有する患者を対象として KDN-413 の有効性及び安全性の検討を目的とした多施設共同非対照非盲検試験であり、医師主導治験であった。KDN-413-P2 試験の

対象患者集団は、PFIC 2 型の診断が確定された患者とした。また、PFIC 2 型の診断基準は、直接ビルリビンの異常高値（施設基準値上限値以上）かつ両側アレルに *ABCB11* 遺伝子の変異を有すること、又は直接ビルリビンの異常高値（施設基準値上限値以上）及び片側アレルに *ABCB11* 遺伝子の変異を有し、胆汁うっ滞性肝疾患に関連する網羅的遺伝子解析にて他疾患の除外ができていること並びに臨床的に他疾患の除外ができていることとした。投与 1 日目は NaPB として 150 mg/kg/日を 1 日 1 回食前 5～10 分に経口投与し、薬物動態を確認した。投与 2 日目は NaPB として 150 mg/kg/日を 1 日 1 回食前 15～20 分に経口投与し、薬物動態を確認した。投与開始 3 日目以降、NaPB として 450 mg/kg/日を 1 日 3 回に分割して食前 15 分を目安として 4 週間経口投与した。投与開始 4 週間以降、高アンモニア血症が発現していないことを確認し、NaPB として 600 mg/kg/日を 1 日 3 回に分割して食前 15 分を目安として 20 週間経口投与した。24 週後以降は、NaPB として 600 mg/kg/日を 1 日 3 回に分割して食前 15 分を目安として経口投与した。

2.5.4.1.2 国内臨床研究

2.5.4.1.2.1 CR-1 試験

本臨床研究は NaPB の有効性、安全性の検討を目的に実施された単一施設、非対照、非盲検、用量漸増試験であった。PFIC 2 型と診断された患者を対象に、NaPB として 200 mg/kg/日を 4 回に分けて食前又は食間に 1 ヵ月間経口投与した。次に 350 mg/kg/日に増量し同様に 1 ヵ月間経口投与した。治療効果及び安全性を確認し、更に用量を 500 mg/kg/日に増量し、食前又は食間に 4 ヵ月間経口投与を継続した。

2.5.4.1.2.2 CR-2 試験

本臨床研究は、進行性家族性肝内胆汁うっ滞（PFIC）患者における NaPB の薬物動態に及ぼす食事タイミングの影響を検討することを主要目的とした多施設共同試験であり、副次目的として PFIC 2 型患者 2 名において NaPB の治療効果を検討した。

患者 1 では食事中又は食直後に、NaPB として 200 mg/kg/日を 3 回に分けて投与を開始し、500 mg/kg/日を上限に漸増し、12 ヵ月間維持した。NaPB の有効性が確認できなかったため、食前投与に切り替え、500 mg/kg/日での NaPB 治療を、更に 12 ヵ月間継続した。

患者 2 では食前に、NaPB として 200 mg/kg/日を 3 回に分けて投与を開始し、500 mg/kg/日を上限に漸増し、25 ヵ月間維持した。

2.5.4.1.2.3 CR-3 試験

本臨床研究は、PFIC 1 型における NaPB の治療効果を評価した単一施設、非対照、非盲検、用量漸増試験であった。PFIC 1 型と確定診断された患者に NaPB として 200 mg/kg/日を 4 回に分けて投与を開始し、治療効果と安全性を確認しながら 500 mg/kg/日を上限に漸増し、6 ヵ月間 NaPB による治療を行った。

2.5.4.2 有効性の評価項目

2.5.4.2.1 KDN-413-P2 試験

KDN-413-P2 試験における有効性の主要評価項目は、治験薬投与開始前と比較して治験薬投与開始 24 週での肝生検による肝組織像の変化であった。有効性の副次評価項目は、肝組織像スコアの変化、病理判定結果の信頼性評価、血液マーカー［AST、ALT、γ-GTP、総ビリルビン（T-Bil）

及び D-Bil］の値の変化、皮膚そう痒感の変化、血漿アミノ酸分画（イソロイシン、グルタミン、グルタミン酸及びアルギニン）及び血清アンモニア濃度、生存率、肝移植回避生存率、薬物動態及び小児の末期肝疾患（PELD）スコアとした。

有効性の解析対象は最大の解析集団（FAS）とした。

2.5.4.2.2　国内臨床研究

CR-1、CR-2 及び CR-3 のいずれの試験においても、有効性の評価項目は NaPB による治療開始前後での肝組織像の変化、肝機能検査値の変化及びそう痒感の改善であった。

2.5.4.3　被験者の内訳及び人口統計学的特性

2.5.4.3.1　KDN-413-P2 試験

KDN-413-P2 試験において、文書による同意を取得した被験者（同意取得例）は 6 例であり、全例に治験薬が投与された。6 例中 5 例が 52 週までの投与を完了した。

本試験に組み入れられた被験者 6 例（男児 4 例、女児 2 例）の平均年齢（範囲）は 10.0 ヵ月（[redacted]～1[redacted] ヵ月）であった。また、身長及び体重の平均（標準偏差）は 68.55（5.922）cm 及び 7.79（1.905）kg であった。

2.5.4.3.2　国内臨床研究

CR-1 試験における被験者は、生後 4 ヵ月の PFIC 2 型のパキスタン人女児であった。

CR-2 試験における有効性評価対象は、PFIC 2 型と診断された日本人女児 2 例（14 ヵ月齢、22 ヵ月齢）であった。

CR-3 試験における被験者は、PFIC 1 型と診断された日本人男児 3 例（2 歳、6 歳及び 16 歳）であった。

2.5.4.4　有効性の結果

2.5.4.4.1　KDN-413-P2 試験

2.5.4.4.1.1　24 週後の肝組織像スコアにおける有効割合

主要有効性評価項目である、投与 24 週後の肝組織像スコアにおける有効割合は 50.0%（3/6 例）であり、有効割合の 95%信頼区間は 11.81～88.19%であった。

2.5.4.4.1.2　肝組織像スコアの変化

肝組織像スコア（大項目分類）一覧を表 2.5-4 に示した。肝組織像スコアの変化の最終評価は、改善 3 例、悪化 2 例であった。

なお、被験者番号[redacted]では、感染症を契機に腹水が著明に貯留、急速に肝硬変、肝不全へと進行し、投与開始 63 日後に治験を中止したため、肝組織像の評価は実施されなかった。

表 2.5-4　肝組織像スコア（大項目分類）一覧（FAS）

被験者番号	評価者	時期	胆汁うっ滞	肝細胞障害	門脈域の変化	線維化の進展	各評価者の総合評価	最終評価
[redacted]	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		
[redacted]	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		
[redacted]	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		
[redacted]	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		
[redacted]	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		

a)　治験薬投与開始前、b)　治験薬投与開始 24 週
Source：KDN-413-P2 CSR　表 11-7

2.5.4.4.1.3　病理判定結果の信頼性評価

病理判定結果の信頼性評価では、大項目の級内相関係数は、投与前及び投与 24 週後で、共に肝細胞障害（0.868 及び 0.667）が最も高く、門脈域の変化（0.480 及び 0.273）が最も低かった。小項目の 2 次重み付き κ 係数の相加平均は、投与前及び投与 24 週後で肝細胞巨細胞性変化（0.881 及び 0.744）が最も高く、最も低かった項目は、投与前で細胆管反応（0.008）、投与 24 週後で interface hepatitis（0.039）であった［2.7.3.3.1.3.2.2］。

2.5.4.4.1.4　血液マーカー（AST、ALT、γ-GTP、T-Bil 及び D-Bil）の値の変化

血液マーカーの肝機能検査値（AST、ALT、γ-GTP、T-Bil 及び D-Bil）は、いずれの項目も投与前に比べ、投与 52 週後まで経時的に低下した。セグメント回帰分析の結果、T-Bil は投与前後で統計学的な有意差が認められたが、AST、ALT、γ-GTP 及び D-Bil のいずれも、統計学的有意差は認められなかった［2.7.3.3.1.3.2.3］。

2.5.4.4.1.5 皮膚そう痒感の変化

皮膚そう痒感の評価である Visual Analogue Scale （VAS）、5-D かゆみスケール及び Pruritus scale は、投与前に比べ、投与 52 週後までいずれも経時的に改善（低下）した。セグメント回帰分析の結果、VAS、5-D かゆみスケール及び Pruritus scale のいずれも、統計学的有意差は認められなかった［2.7.3.3.1.3.2.4］。

2.5.4.4.1.6 生存率

投与 52 週時点の Kaplan-Meier 法で推定した生存率は、1.0（95%信頼区間：1.0～1.0）であった［2.7.3.3.1.3.2.6］。

2.5.4.4.1.7 肝移植回避生存率

投与 52 週時点の Kaplan-Meier 法で推定した肝移植回避生存率は、0.83（95%信頼区間：0.27～0.97）であった。なお、このデータは、最終登録された 6 例目（被験者番号[redacted]）が 52 週経過した時点でのデータであり、また、治験薬投与中の観察期間内のみのデータであった［2.7.3.3.1.3.2.7］。

2.5.4.4.1.8 PELD スコアの変化

PELD スコア（平均値）は、投与前では−2.2、投与 4～52 週後では−4.2～−7.6 であり、悪化は認められなかった［2.7.3.3.1.3.2.8］。

2.5.4.4.2 国内臨床研究

2.5.4.4.2.1 CR-1 試験

NaPB 200 又は 350 mg/kg/日の用量では効果を認めなかったが、500 mg/kg/日の用量で肝機能検査値及びかゆみが有意に改善した。NaPB を 500 mg/kg/日の用量に増量 4 ヵ月後に実施した肝生検標本では、NaPB 治療前に比して、BSEP の肝毛細胆管側膜発現が部分的に回復し、肝小葉の巨細胞性変化及び門脈・小葉の炎症は軽減し、胆汁うっ滞はほぼ消失した。NaPB の投与終了 1 ヵ月半後の肝機能検査値及びかゆみスコアは投与終了時と同程度であったが、その後徐々に NaPB 投与前の値に戻った。

2.5.4.4.2.2 CR-2 試験

食前投与した患者 2 では、T-Bil、D-Bil、AST、ALT の血清中濃度は低下し、肝機能検査値の改善が認められた。

食事中又は食直後投与した患者 1 では肝機能検査値の改善を認めなかったため、NaPB 500 mg/kg/日の食前投与に切り替え、その後肝機能検査値は基準範囲に近い値まで徐々に低下した。いずれの患者も肝機能検査値の改善に伴い、黄疸、かゆみは消失し、睡眠障害も消失した。血清 TBA の濃度は、NaPB 療法の期間中変化しなかった。

NaPB の 1 年間の食前投与により、BSEP 発現が部分的（年齢を一致させた対照被験者の 12～20%）に回復し、胆汁うっ滞と肝細胞腫大が著明に軽減し、肝線維化の進行が抑制された。

2.5.4.4.2.3 CR-3 試験

PFIC 1 型の 3 例は、NaPB 500 mg/kg/日の治療により難治性そう痒が著明に改善し、患者の睡眠

障害及び患者とその家族の QOL が改善した。NaPB の投与により BSEP の発現量は増加したが肝組織像には変化を認めず、また、投与期間中、肝機能検査値の改善は認められなかった。

2.5.4.5　有効性の結果の考察

2.5.4.5.1　有効性の結論

KDN-413-P2 試験では、有効性の主要評価項目である投与 24 週後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。NaPB は、肝組織像、肝機能検査値及びそう痒の指標を改善し、臨床研究の成績が裏付けられ、PFIC 2 型の患者に対して有効であると考えられた。

また、PFIC 1 型に対する臨床研究にて難治性のそう痒に対する著明な改善が得られたことから PFIC 1 型に対する有効性も期待できる。

2.5.4.5.2　推奨用法・用量に関する臨床情報

本邦で承認されている UCD に対する NaPB の用法及び用量は以下のとおりである。

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/m^2（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。

KDN-413-P2 試験では PFIC 2 型を対象に、NaPB として 450 mg/kg/日を 1 日 3 回に分割して食前 15 分を目安として経口投与し、被験者の状態を 4 週間観察した後、600 mg/kg/日に増量して食前投与を継続した。その結果、主要評価項目である投与 24 週後の肝組織像の改善が認められ、また、副次評価項目である肝機能検査値及びそう痒感の改善が認められた。52 週までの安全性評価では、死亡例、中止に至った有害事象はなく、臨床上問題となる有害事象及び副作用は認められなかった。600 mg/kg/日への増量はおおむね問題なく行われたが、増量する場合には、本剤の安全性が確認できた後に行う必要があると考えられた。

PFIC 2 型を対象とした CR-1 試験及び CR-2 試験では、食前投与にて NaPB として 200 mg/kg/日から開始し 500 mg/kg/日を上限に漸増した。いずれの試験においても 500 mg/kg/日の食前投与にて、肝組織像、肝機能検査値、そう痒感の改善が認められた。CR-2 試験で食事中又は食直後投与にて治療を開始した 1 例は、NaPB 500 mg/kg/日を 12 ヵ月間投与したが改善が得られず、食前投与に切り替えて治療を継続したところ、肝機能検査値はほぼ正常化し、黄疸、難治性そう痒感、睡眠障害が著明に改善した。PFIC 1 型を対象とした CR-3 試験では、同様に NaPB 500 mg/kg/日の治療により、難治性そう痒が著明に改善した［2.7.6.4.3.1］。

KDN-413-P2 試験において、PBA 及びその代謝物である PAA 及び PAG の薬物動態は、投与 1 日目（食前 5～10 分投与）と投与 2 日目（食前 15～20 分投与）の間で類似していたことから、NaPB の食前 5～20 分投与は、PBA、PAA 及び PAG の薬物動態に影響を与えないことが示唆された。

PFIC 患者を対象とした NaPB の薬物動態に及ぼす食事のタイミングの影響を検討した結果、PBA の薬物動態の検討では、朝食前 30 分及び朝食直前投与に比し、朝食直後投与では AUC 及び C_{max} は低下した［2.7.6.3.3.2］。健康成人を対象に NaPB 4.3 g/m^2（HD）又は NaPB 1.4 g/m^2（LD）の朝食前 30 分又は朝食後（<10 分）に NaPB を単回経口投与した結果、朝食後投与に比し、朝食前投与時の PBA の C_{max} と $AUC_{0\text{-}10\ hr}$ は、有意に高かった［2.7.6.5.3.1］。

KDN-413-P2 試験は長期にわたり試験を継続中である。体重 20 kg 以上の被験者には UCD と同様に過剰投与のリスクを避けるため体表面積換算で NaPB の投与量を設定し投与を継続した。

2.5.5　安全性の概括評価

本項では、日本で実施中の KDN-413-P2 試験の 52 週の成績、及び臨床研究（CR-1 試験、CR-2 試験及び CR-3 試験）での NaPB の安全性の結果を要約する。各試験の安全性評価例数、投与状況と投与期間を表 2.5-5 に示した（個々の症例の投与状況の詳細は［2.7.4.1.2.1.2］を参照）。

表 2.5-5　各試験の安全性評価例数、投与状況と投与期間

試験 評価症例数	症例	投与状況	総投与期間
KDN-413-P2 試験 （6 例）	[redacted]	食前：450 mg/kg/日 4 週→有害事象発現により 2 週休薬→300 mg/kg/日にて継続投与	52 週間
	[redacted]	食前：450 mg/kg/日 4 週→600 mg/kg/日 5 週、効果不十分のため投与中止	9 週間
	[redacted]	食前：450 mg/kg/日 4 週→600 mg/kg/日にて継続投与	52 週間
	[redacted]	食前：450 mg/kg/日 4 週→600 mg/kg/日 10 週→有害事象の回復後 450 mg/kg/日にて継続投与	52 週間
	[redacted]	食前：450 mg/kg/日 4 週→600 mg/kg/日にて継続投与	52 週間
	[redacted]	食前：450 mg/kg/日 3 週→600 mg/kg/日にて継続投与	52 週間
CR-1 試験 （1 例）	患者 1	食前又は食間： 200 mg/kg/日 1 ヵ月→350 mg/kg/日 1 ヵ月→500 mg/kg/日 4 ヵ月	6 ヵ月間
CR-2 試験 （2 例）[a)]	患者 1	食事中/食直後：200 mg/kg/日 1 ヵ月→350 mg/kg/日 1 ヵ月→500 mg/kg/日 12 ヵ月→食前投与：500 mg/kg/日 12 ヵ月	26 ヵ月間
	患者 2	食前：200 mg/kg/日 1 ヵ月→350 mg/kg/日 1 ヵ月→500 mg/kg/日 25 ヵ月	27 ヵ月間
CR-3 試験 （3 例）	患者 1	200 mg/kg/日 1 ヵ月→350 mg/kg/日 1 ヵ月→500 mg/kg/日 4 ヵ月	6 ヵ月間
	患者 2		
	患者 3		

a)　PK 試験に登録された 7 例中 PFIC 2 型は 3 例であり、うち 2 例について安全性評価を実施

2.5.5.1　KDN-413-P2 試験の安全性の結果

2.5.5.1.1　患者集団及び曝露

治験薬は 6 例に投与され、6 例全例を安全性解析対象集団とした。各被験者の投与 52 週後までの有害事象を集計した。

中止例は 1 例であった。中止理由は「効果不十分」であった。

投与開始から投与 52 週までの全期間では、総投与量（最小値～最大値）は 205.26～2653.52 g であり、服薬日数（最小値～最大値）は 63～372 日であった［2.7.4.1.2.1.2］。

2.5.5.1.2　有害事象の簡潔な要約

有害事象及び副作用の発現割合は、いずれも 83.3%（5/6 例）であった。

重篤な有害事象は 2 例（33.3%）に認められ、中止に至った有害事象は認められなかった。その他の重要な有害事象として、減量に至った有害事象は 2 例に認められた［5.3.5.2-1］。

2.5.5.1.3　比較的よく見られる有害事象

安全性解析対象集団の 6 例中 5 例で有害事象が認められた。報告された有害事象は合計 32 件

であり、このうち治験薬との因果関係が否定できない事象（副作用）は 11 件であった。

有害事象の内訳は、上咽頭炎が 4 例（66.7%）、アミノ酸濃度減少が 3 例（50.0%）、高尿酸血症及び肝酵素上昇が各 2 例（33.3%）であった。

副作用の内訳は、アミノ酸濃度減少が 3 例（50.0%）、肝酵素上昇が 2 例（33.3%）であった［2.7.4.2.1.1.1］。

2.5.5.1.4　死亡

死亡例の報告はなかった。

2.5.5.1.5　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、2 例に 3 件（肝硬変、プロカルシトニン増加及び高尿酸血症が各 1 件）認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、治験薬の投与量を変更せず、有害事象に対する処置後に回復した［2.7.4.2.1.3］。

2.5.5.1.6　その他の重要な有害事象

中止に至った有害事象はなかった。重要な有害事象として、減量に至った有害事象は 2 例に 3 件（肝酵素上昇、悪心及び嘔吐が各 1 件）認められ、治験薬との因果関係はいずれも「関連あり」と判断され、転帰はいずれも「回復」であった。また、いずれも重症度が「中等度」と判定された［2.7.4.2.1.4］。

2.5.5.1.7　臨床検査値の評価

治験期間を通じて、臨床上問題となる臨床検査値異常は認められなかった。

臨床検査項目に関する副作用は、アミノ酸濃度減少が 3 例に 4 件、肝酵素上昇が 2 例に 2 件、アミノ酸濃度増加、高尿酸血症及び高アルカリホスファターゼ血症が各 1 例に 1 件に認められた。重症度が「高度」と判定された副作用はなく、「中等度」と判定された副作用は、肝酵素上昇が 1 件であり、それ以外は「軽度」であった。

本治験では、いずれの被験者でも臨床的に問題となる重要な異常は認められなかった。

2.5.5.2　臨床研究の安全性の結果

CR-1 試験にて、PFIC 2 型患者 1 例に、UDCA 併用下に NaPB 500 mg/kg/日を最大用量とする用量漸増試験を実施した（200 mg/kg/日、1 ヵ月間投与→350 mg/kg/日、1 ヵ月間投与→500 mg/kg/日、4 ヵ月間投与。経口にて 4 回に分割投与）。6 ヵ月間の治療中及び治療後に重篤な副作用は認められなかった。

CR-2 試験では、PFIC 2 型 2 例を対象に、500 mg/kg/日を最大用量とする用量漸増試験を実施した。患者 1 では食事中又は食直後、患者 2 では食前にて NaPB の経口投与を開始した。NaPB の 1 日投与量は 200 mg/kg/日を 3 回に分けて開始し、1 ヵ月後には 350 mg/kg/日に増量し、更に 1 ヵ月間維持した。その後、500 mg/kg/日まで増量した。患者 2 では 500 mg/kg/日での NaPB 治療を次の 25 ヵ月間維持した。患者 1 では NaPB の有効性が確認できなかったため、食前投与に切り替え、500 mg/kg/日での NaPB 治療を 12 ヵ月間継続した。NaPB の投与に起因する臨床的に望ましくない徴候又は症状は検出されなかった。

CR-3 試験では、PFIC 1 型 3 例を対象に、500 mg/kg/日を最大用量とする用量漸増試験を実施し

た（200 mg/kg/日、1 ヵ月間投与→350 mg/kg/日、1 ヵ月間投与→500 mg/kg/日、4 ヵ月間投与。経口にて 4 回に分割投与）。6 ヵ月間の治療中及び治療後に重篤な副作用は認められなかった。

2.5.5.3　用量と有害事象の関係

2.5.5.3.1　発現時期別の有害事象発現

KDN-413-P2 試験における有害事象を、450 mg/kg/日にて投与を開始し、被験者の状態を観察し投与量を増減した「漸増期」と、個々の被験者の投与量が定まって同一用量を継続投与した「維持用量期」に分けて、検討した［2.7.4.2.1.1.3］。

発現時期別の有害事象は、漸増期ではアミノ酸濃度減少が 3 例（50.0%）、上咽頭炎及び肝酵素上昇が各 2 例（33.3%）、咽頭炎、高尿酸血症、高アルカリホスファターゼ血症、悪心及び嘔吐が各 1 例（16.7%）、維持用量期では上咽頭炎が 2 例（33.3%）、突発性発疹、インフルエンザ、鉄欠乏性貧血、高尿酸血症、低カルシウム血症、栄養障害、アレルギー性鼻炎、上気道の炎症、肝硬変、そう痒症、血小板数減少、アミノ酸濃度増加、プロカルシトニン増加及び大腿骨骨折が各 1 例（16.7%）であった。

発現時期別の副作用は、漸増期ではアミノ酸濃度減少が 3 例（50.0%）、肝酵素上昇が 2 例（33.3%）、高尿酸血症、高アルカリホスファターゼ血症、悪心及び嘔吐が各 1 例（16.7%）、維持用量期ではアミノ酸濃度増加が 1 例（16.7%）であった（表 2.5-6）。

表 2.5-6　発現時期別の副作用（安全性解析対象集団）（52 週）

器官別大分類名 基本語名	(n=6) 漸増期 件数	 n (%)	 維持用量期 件数	 n (%)	 全期間 件数	 n (%)
全体	10	5 (83.3)	1	1 (16.7)	11	5 (83.3)
代謝および栄養障害	2	2 (33.3)	0	0 (0.0)	2	2 (33.3)
高尿酸血症	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)
高アルカリホスファターゼ血症	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)
胃腸障害	2	1 (16.7)	0	0 (0.0)	2	1 (16.7)
悪心	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)
嘔吐	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)
臨床検査	6	4 (66.7)	1	1 (16.7)	7	4 (66.7)
肝酵素上昇	2	2 (33.3)	0	0 (0.0)	2	2 (33.3)
アミノ酸濃度増加	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)
アミノ酸濃度減少	4	3 (50.0)	0	0 (0.0)	4	3 (50.0)

MedDRA/J Ver.23.0

2.5.5.4　市販後使用経験

2.5.5.4.1　海外における市販後データ

NaPB の PFIC に対する開発は、本承認申請時点で本邦以外の国では実施されていない。

本剤は世界 32 ヵ国で Buphenyl 又は Ammonaps の商品名で UCD を適応症として上市されている。本剤の Periodic Safety Update Report（報告期間：2022 年 1 月 1 日～2024 年 12 月 31 日）では、PFIC 患者に対する本剤のオフラベル使用は 1 例報告されており、生体肝移植後に死亡していた（本剤との因果関係はなし）。オフラベル使用例を含めて本報告から本剤の新たな安全性上の懸念は認められなかった［2.7.4.6.1］。

2.5.5.4.2　本邦における市販後データ

NaPB は、本邦において UCD を効能・効果として 2013 年 1 月に上市されており、2024 年 12 月 11 日に再審査が終了している。使用成績調査安全性解析対象 311 例のうち、肝内胆汁うっ滞などに起因する疾患を有する患者として「進行性家族性肝内胆汁うっ滞 」が 9 例、「胆汁うっ滞性黄疸」が 1 例収集された。

NaPB が投与された肝内胆汁うっ滞などに起因する疾患を有する患者の内訳（病型）は、PFIC 1 型及び PFIC 2 型がそれぞれ 4 例及び 3 例であり、他に PFIC 1 型の疑い、PFIC の疑い及び胆汁うっ滞性黄疸が各 1 例であった。NaPB 投与時の年齢範囲は月齢[redacted]ヵ月から[redacted]歳までであり、1 歳未満が 2 例、1 歳以上 2 歳未満が 4 例、2 歳以上 3 歳未満が 2 例、3 歳以上が 2 例であった。10 例中 7 例は既に NaPB の投与を中止しており、1 例は 1 年以上、2 例は 6 年以上投与が継続されていた。

有害事象は 10 例のうち 3 例に報告された。報告された事象は、肝不全、肝不全の悪化及び嘔吐がそれぞれ 1 例であり、いずれの事象も重篤な有害事象として報告された。また、嘔吐は NaPB との因果関係がありと報告されたが、その他は因果関係なしと報告された。

市販後データから新たな安全性上の懸念は認められなかった。

2.5.5.5　安全性の結論

KDN-413-P2 試験では､NaPB の 52 週間の投与により臨床上問題となる有害事象は認められず、また、発現した有害事象、副作用のほとんどは、本剤の UCD 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 2 型患者に食前投与した場合でも本剤の安全性プロファイルに新たな懸念がないことが示唆された。

PFIC 2 型患者に対して、NaPB は臨床上安全性に問題なく長期投与可能な薬剤であると考えられた。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

全世界的な疫学として PFIC は、5 万から 10 万出生に 1 名の患者発生率が推測されている極めてまれな遺伝性疾患であり、常染色体劣性遺伝形式をとる家族性の肝内胆汁うっ滞症である。

PFIC 患者は、いずれも乳児期から慢性肝内胆汁うっ滞による肝障害、難治性そう痒を呈し、肝硬変、肝不全へと進行性の経過をとる。PFIC 2 型は肝不全への進行が比較的早く、若年のうちに肝細胞癌を発症する例もある。難治性そう痒は患者の睡眠障害をきたし QOL の低下につながっている。胆汁酸が分泌されないため脂溶性ビタミン欠乏症をきたし、血液凝固機能の低下、ビタミン D 欠乏性くる病、低身長、体重増加不良も見られる。

2.5.6.1.2　現行の治療

PFIC の胆汁うっ滞性肝障害に対する根治的な内科的治療はなく、また、肝硬変、肝不全への病態の進行を抑制できる治療法も確立されていない。肝内胆汁うっ滞に伴う症状に対する UDCA、抗ヒスタミン剤などの対症療法のみである。また、重症のそう痒感を伴うことが多い。2025 年 3 月には胆汁うっ滞に伴うそう痒に対する治療薬としてリブマーリ内用液 10 mg/mL（一般名：マラリキシバット塩化物）が承認された。そう痒の軽減や病態の進行を遅らせる目的で外胆汁瘻造設

術を施行する場合があるが、最終的には肝移植の適応となる。

PFIC 2 型は、胆汁うっ滞性肝障害から肝硬変、肝癌、肝不全による死亡へと進行する。現時点ではこの病態の進行を抑制できる治療法は確立されていない。肝移植は PFIC 2 型では根治的な治療法であるが、身体的な負担が大きく、医療コストが高額であること、免疫抑制剤の服用が必要となること、ドナーが不足していること、更には移植後の BSEP 蛋白に対する自己抗体の出現による疾患の再発などの問題がある。PFIC 1 型では、肝移植後も小腸吸収不全は解消せず、更に下痢の悪化やグラフト肝が脂肪肝となるなど必ずしも術後の QOL は良くない（2.5.1.3）。

2.5.6.2 ベネフィット

- 肝移植を回避又は時期を遅らせることが期待できる

PFIC 2 型は、胆汁うっ滞性肝障害から肝硬変、肝癌、肝不全による死亡へと進行する。現時点ではこの病態の進行を抑制できる治療法は確立されておらず、肝移植以外に根治的な治療法はない。日本小児栄養消化器肝臓学会の会員が所属する全国 207 施設を対象に 2014-2015 年に実施されたカルテ調査では、日本人 PFIC 2 型患者 14 例中 NaPB を服薬していた 2 例を除く 12 例全例で胆汁うっ滞性肝障害、肝線維化が進行し、肝移植を受けていた。肝移植時の年齢の中央値は 9[4–57]ヵ月（中央値［四分位範囲］）、疾患発症から肝移植まで期間の中央値は 7[3-45]ヵ月であった。PFIC 2 型には肝移植以外に有効な治療法は確立していないため、本調査における肝移植年齢及び疾患発症から肝移植まで期間は国内 PFIC 2 型患者の疾患自然歴を反映していると考えられる。NaPB を服薬していた 2 例は病態の進行が抑制され 60 ヵ月以上肝移植を回避できていた[Kondou, 2024]。

KDN-413-P2 試験に登録された 6 例中 5 例が 52 週評価時点で本剤の投与を継続しており、肝病理組織像の改善、肝機能検査値及び皮膚そう痒感の改善を認め、PFIC 2 型の病態の進行を抑制していた［2.7.3.5］。当該医師主導治験は現在も継続中で、2025 年 4 月時点で 4 例が投与継続中であり、投薬開始から最長 7 年 2 ヵ月間肝移植を回避できている。

以上、NaPB は、PFIC 2 型における肝移植を回避できる又は肝移植までの時期を遅らせる可能性がある薬剤である。本剤は肝移植に代わり得る薬剤としての可能性があり、PFIC 2 型の新たな治療薬として臨床上の意義は大きい。

- 難治性そう痒を改善し QOL の改善が期待できる

PFIC 患者の胆汁うっ滞による皮膚そう痒は、生後 3～4 ヵ月には顕在化し、皮膚掻爬による血痂やびらんなどの皮膚症状だけではなく、夜間の睡眠障害をきたす。そのために患者自身の QOL はもちろん、家族の睡眠障害による QOL まで著しく低下させる。PFIC 2 型を対象とした KDN-413-P2 試験及び臨床研究において皮膚そう痒感の改善が認められた。PFIC 1 型を対象とした臨床研究では、難治性そう痒の著明な改善が認められ、患者の睡眠障害及び患者とその家族の QOL が改善した（2.5.4.4.2.3）。

本剤は胆汁うっ滞による難治性そう痒を改善し、PFIC 1 型及び 2 型の新たな治療薬として臨床上の意義がある。

1 型、2 型以外の PFIC 患者に対して本剤を投与した実績はない。NaPB は BSEP の発現増加を介して胆汁酸排泄能を改善することにより、1 型、2 型以外の PFIC 患者の胆汁酸排泄能の低下に基づく胆汁うっ滞を改善し関連する症状を改善することが期待される。

2.5.6.3 リスク

KDN-413-P2 試験の 52 週投与時点の安全性評価では、副作用は 6 例中 5 例（83.3%）で報告され、内訳はアミノ酸濃度減少が 3 例（50.0%）、肝酵素上昇が 2 例（33.3%）、高尿酸血症、高アルカリホスファターゼ血症、悪心、嘔吐及びアミノ酸濃度増加が各 1 例（16.7%）であった。開始用量である 450 mg/kg/日投与時（漸増期）の副作用は、増量後の維持量である 600 mg/kg/日投与時（維持用量期）と比べて多く発現しており、安全性が確認できた後に増量する必要があると考えられた。

発現した副作用は、既承認の UCD を対象とした臨床試験で報告されているものと類似しており、PFIC 2 型患者に食前投与した場合でも本剤の安全性プロファイルに新たな懸念はないものと考える。NaPB は忍容性の高い薬剤と考えられた。

1 型、2 型以外の PFIC 患者に対して本剤を投与した実績はないが、PFIC 3 型及び 4 型では、本剤投与により胆汁酸の排泄が促進されることにより､むしろ臨床症状を増悪させる可能性がある。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

PFIC 2 型は、生後早い時期に発症し、胆汁うっ滞性肝障害から肝硬変、肝癌、肝不全による死亡へと進行する遺伝性疾患である。現時点ではこの病態の進行を抑制できる治療法は確立されておらず、肝移植以外に根治的な治療法はない。NaPB は、胆汁うっ滞性肝障害による、肝組織像、肝機能検査値及び皮膚そう痒感を改善し、PFIC 2 型の病態の進行を抑制することで、肝移植までの時期を遅らせる、ひいては肝移植を回避できる可能性がある薬剤である。PFIC 2 型は長期的な治療管理が必要となる疾患であるが、本剤は臨床上問題となる副作用も認められず長期投与が可能な薬剤であり、PFIC 2 型患者の治療薬として有用性は極めて高いと考える。

PFIC 1 型は、乳児期から遷延性黄疸として発症し、胆汁うっ滞による強いそう痒感を伴い、成長障害、肝不全へと進行する。胆汁うっ滞によるそう痒は皮膚症状だけでなく夜間の睡眠障害をきたし、患者及び家族の QOL を著しく低下させる。本剤投与により、難治性そう痒感の改善が認められたことから、PFIC 1 型患者の治療薬としても有用性は高いと考える。

1 型、2 型以外の PFIC 患者に対して本剤を投与した実績はないが、本剤投与により PFIC 患者の胆汁酸排泄能の低下に基づく胆汁うっ滞を改善し関連する症状を改善することが期待される。一方で、PFIC 3 型及び 4 型患者では、胆汁酸の排泄が促進されることにより症状を増悪させる可能性があるため使用に際して注意喚起が必要と考える。

2.5.7 参考文献

1) Chen F, Ananthanarayanan M, Emre S, Neimark E, Bull LN, Knisely AS, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis, type 1, is associated with decreased farnesoid X receptor activity. Gastroenterology. 2004 Mar;126(3):756-64.
2) Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Orphanet J Rare Dis 2009; 4:1.
3) Girard M, Lacaille F, Verkarre V, Mategot R, Feldmann G, Grodet A, et al. MYO5B and bile salt export pump contribute to cholestatic liver disorder in microvillous inclusion disease. Hepatology. 2014 Jul;60(1):301-10.
4) Gomez-Ospina N, Potter CJ, Xiao R, Manickam K, Kim MS, Kim KH, et al. Mutations in the nuclear bile acid receptor FXR cause progressive familial intrahepatic cholestasis. Nat Commun. 2016 Feb 18;7:10713.
5) Hasegawa Y, Hayashi H, Naoi S. Kondou H, Bessho K, Igarashi K, et al. Intractable itch relieved by 4-phenylbutyrate therapy in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 1. Orphanet J Rare Dis 2014; 9: 89.
6) Hayashi H, Takada T, Suzuki H, Akita H, Sugiyama Y. Two common PFIC2 mutations are associated with the impaired membrane trafficking of BSEP/ABCB11. Hepatology 2005; 41: 916-924.
7) Hayashi H, Sugiyama Y. 4-Phenylbutyrate enhances the cell surface expression and the transportcapacity of wild-type and mutated bile salt export pumps. Hepatology 2007; 45: 1506-1516.
8) Hayashi H, Inamura K, Aida K, Naoi S, Horikawa R, Nagasaka H, et al. AP2 adaptor complex mediates bile salt export pump internalization and modulates its hepatocanalicular expression and transport function. Hepatology 2012a; 55: 1889-1900.
9) Hayashi H, Mizuno T, Horikawa R, Nagasaka H, Yabuki T, Takikawa H, et al. 4-Phenylbutyrate modulates ubiquitination of hepatocanalicular MRP2 and reduces serum total bilirubin concentration. J Hepatol 2012b; 56: 1136-1144.
10) Hori T, Egawa H, Takada Y, Ueda M, Oike F, Ogura Y, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: a single-center experience of living-donor liver transplantation during two decades in Japan. Clin Transplant. 2011; 25: 776-785.
11) Jansen PL, Strautnieks SS, Jacquemin E, Hadchouel M, Sokal EM, Hooiveld GJEJ, et al. Hepatocanalicular bile salt export pump deficiency in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. Gastroenterology 1999; 117: 1370-1379.
12) Jara P, Hierro L, Martínez-Fernández P, Alvarez-Doforno R, Yánez F, Diaz MC, et al. Recurrence of bile salt export pump deficiency after liver transplantation. N Engl J Med 2009; 361: 1359-1367.
13) Keitel V, Burdelski M, Vojnisek Z, Schmitt L, Häussinger D, Kubitz R. De novo bile salt transporter antibodies as a possible cause of recurrent graft failure after liver transplantation: a novel mechanism of cholestasis. Hepatology 2009; 50: 510-517.
14) Kondou H, Nakano S, Mizuno T, Bessho K, Hasegawa Y, Nakazawa A, et al. Clinical symptoms, biochemistry, and liver histology during the native liver period of progressive familial intrahepatic cholestasis type 2. Orphanet J Rare Dis 2024; 19: 57.
15) Nakano S, Osaka S, Sabu Y, Minowa K, Hirai S, Kondou H, et al. Effect of food on the pharmacokinetics and therapeutic efficacy of 4-phenylbutyrate in progressive familial intrahepatic

cholestasis. Sci Rep 2019; 9: 17075.

16) Naoi S, Hayashi H, Inoue T, Tanikawa K, Igarashi K, Nagasaka H, et al. Improved liver function and relieved pruritus after 4-phenylbutyrate therapy in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2. J Pediatr 2014; 164: 1219-1227.
17) Okamoto T, Sonoda M, Ogawa E, Ito S, Togawa T, Hayashi H, et al. Long-term outcomes of living-donor liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis type 1. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2021; 72: 425-429.
18) Osaka S, Nakano S, Mizuno T, Hiraoka Y, Minowa K, Hirai S, et al. A randomized trial to examine the impact of food on pharmacokinetics of 4-phenylbutyrate and change in amino acid availability after a single oral administration of sodium 4-phenylbutyrarte in healthy volunteers. Mol Genet Metab 2021; 132: 220-226.
19) Pan Q, Luo G, Qu J, Chen S, Zhang X, Zhao N. A homozygous R148W mutation in Semaphorin 7A causes progressive familial intrahepatic cholestasis. EMBO Mol Med. 2021 Nov 8;13(11):e14563.
20) Paulusma CC, Groen A, Kunne C, Ho-Mok KS, Spijkerboer AL, Rudi de Waart D, et al. Atp8b1 deficiency in mice reduces resistance of the canalicular membrane to hydrophobic bile salts and impairs bile salt transport. Hepatology. 2006 Jul; 44(1): 195-204.
21) Paulusma CC, de Waart DR, Kunne C, Mok KS, Elferink RP. Activity of the bile salt export pump (ABCB11) is critically dependent on canalicular membrane cholesterol content. J Biol Chem. 2009 Apr 10; 284(15): 9947-54.
22) Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, Kocoshis SA, Dahl N, Arnell H, et al. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. Nat Genet 1998; 20: 233-238.
23) Xu J, Kausalya PJ, Van Hul N, Caldez MJ, Xu S, Ong AGM, et al. Protective Functions of ZO-2/Tjp2 Expressed in Hepatocytes and Cholangiocytes Against Liver Injury and Cholestasis. Gastroenterology. 2021 May; 160(6): 2103-2118.
24) 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）分担研究報告書．小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究　進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に関する研究．（H28-難治等（難）-一般-021）. P321-324.
25) 近藤 宏樹. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症. 新薬と臨牀. 2022; 71(4): 442-447.
26) 難病情報センター．進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（指定難病 338）．（https://www.nanbyou.or.jp/entry/22459）2025 年 4 月 1 日アクセス