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

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

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）
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
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
UCD	Urea Cycle Disorders	尿素サイクル異常症

目次

頁
略号一覧表 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 試験で使用したフェニル酪酸ナトリウム製剤 4
2.7.1.1.2 生物学的分析法 4
2.7.1.1.2.1 薬物濃度の測定法 4
2.7.1.1.2.2 血漿によるバリデーション及び生物学的分析 4
2.7.1.1.2.2.1 試験方法 4
2.7.1.1.2.2.2 試験結果 5
2.7.1.1.2.2.3 結論 5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 6
2.7.1.3.1 食事の影響 6

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

2.7.1.1　背景及び概観

フェニル酪酸ナトリウム（NaPB）は、本邦では尿素サイクル異常症（UCD）を効能・効果として 2012 年 9 月 28 日に承認を取得している。本申請は進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）の効能・効果及び用法・用量の追加を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請である。PFIC 2 型を対象とした医師主導治験である KDN-413-P2 試験の成績を評価資料とし、NaPB が投与され治療効果又は薬物動態が報告された臨床研究を参考資料とした。NaPB は国内又は海外の市販品を使用して試験を行った。血漿中の薬物濃度測定は液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）を用い、KDN-413-P2 試験での薬物濃度測定に際し測定法のバリデーションを実施した。

2.7.1.1.1　試験で使用したフェニル酪酸ナトリウム製剤

KDN-413-P2 試験並びに臨床研究で使用した NaPB は以下のとおりである（表 2.7.1-1）。いずれも国内又は海外で市販されている NaPB 顆粒 94%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 2.7.1-1　試験で使用したフェニル酪酸ナトリウム

試験	使用したフェニル酪酸ナトリウム
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

2.7.1.1.2　生物学的分析法

2.7.1.1.2.1　薬物濃度の測定法

フェニル酪酸（PBA）、フェニル酢酸（PAA）及びフェニルアセチルグルタミン（PAG）は、内標準物質として 4-Phenylbutyric Acid-d_{11} 及び Phenylacetyl-d_5 L-Glutamine（Toronto Research Chemicals Inc.）を用い、高速液体クロマトグラフィーシステム　LC-20AD　System（島津製作所）を備えた LC-MS/MS API4000（SCIEX 社）を用いて定量した［5.3.1-1］[尾崎, 2021]。

2.7.1.1.2.2　血漿によるバリデーション及び生物学的分析

KDN-413-P2 試験の実施に当たり、LC-MS/MS を用いて、ヒト血漿中 PBA、PAA 及びPAG の濃度測定法バリデーションを実施した［5.3.1-2］[奥薗, 2018]。

2.7.1.1.2.2.1　試験方法

- 試験番号：RA-5162
- 試験標題：ヒト血漿中フェニル酪酸、フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミンの濃度測定法バリデーション
- 試験実施施設：[redacted]
- 試験責任者：[redacted]
- 試験期間：試験開始　20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、試験終了　20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

- 実施基準：医薬品医療機器等法施行規則第 43 条「申請資料の信頼性の基準」及び薬食審査発 0711 第 1 号「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」に従って実施した。
- バリデーション項目：選択性、検量線、日内再現性、日間再現性、キャリーオーバー、回収率、マトリックス効果、希釈再現性、オートサンプラー中安定性、長期安定性、短期安定性、凍結融解安定性、標準溶液安定性（それぞれの許容基準は［5.3.1-2］を参照）

2.7.1.1.2.2.2 試験結果

- 選択性：PBA、PAA、PAG、内標準物質である 4-Phenylbutyric Acid-d_{11} 及び Phenylacetyl-d_5 L-Glutamine の溶出位置付近に内因性ピーク以外の夾雑ピークは検出されなかった。
- 検量線：PBA、PAA、PAG いずれも許容基準を満たしたため、検量線範囲を 0.5～500 μg/mL と定義した。
- 日内及び日間再現性：日内及び日間再現性の結果は許容基準を満たした。
- キャリーオーバー：許容基準を満たしたため、キャリーオーバーの影響がないことが確認された。
- 回収率：PBA、PAA、PAG の回収率はそれぞれ 92.1～108.6%、93.9～103.0%、89.2～103.6%であった。4-Phenylbutyric Acid-d_{11} 及び Phenylacetyl-d_5 L-Glutamine の回収率は、それぞれ 88.4～94.4%及び 92.0～94.9%であった。
- マトリックス効果:許容基準を満たしたため､マトリックスの影響がないことが確認された。
- 希釈再現性；許容基準を満たしたため、10 倍までの希釈が可能であることが確認された。
- オートサンプラー中安定性：許容基準を満たしたため、抽出溶液中の PBA、PAA 及び PAG は、設定温度 10°C のオートサンプラーで 48 時間安定であることが確認された。
- 長期安定性：許容基準を満たしたため、ヒト血漿中 PBA、PAA 及び PAG は、冷凍庫（許容範囲；-30.0～-10.0°C）及び超低温フリーザー（許容範囲；-90.0～-70.0°C）で 363 日間安定であることが確認された。
- 短期安定性：許容基準を満たしたため、ヒト血漿中 PBA、PAA 及び PAG は、室温で 4 時間安定であることが確認された。
- 凍結融解安定性：許容基準を満たしたため、ヒト血漿中 PBA、PAA 及び PAG は、凍結融解 5 サイクル後において安定であることが確認された。
- 標準溶液安定性：許容基準を満たしたため、標準溶液（0.5～500 μg/mL）は、冷蔵庫（許容範囲；1.0～10.0°C）で 363 日間安定であることが確認された。

2.7.1.1.2.2.3 結論

LC-MS/MS によるヒト血漿中 PBA、PAA 及び PAG の濃度測定法バリデーションを実施した。全てのバリデーションの結果が許容基準を満たした。したがって、本測定法は、0.5～500 μg/mL の検量線範囲でバリデートされた。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

本項の臨床薬理試験の結果は、食事の影響を含め［2.7.2.2］に記載する。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 食事の影響

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ることが明らかとなった。

また、NaPB 投与直後から投与 30 分後までの食物摂取は、PBA の薬物動態に影響を与えなかった。

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

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理の概要

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）
AA	Amino Acid	アミノ酸
AUC	Area Under The Blood Concentration-Time Curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}4\ hr}$	AUC from Time 0 to 4 Hour	投与後 0 時間から 4 時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}10\ hr}$	AUC from Time 0 to 10 Hour	投与後 0 時間から 10 時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}720\ min}$	AUC from Time 0 to 720 Minuite	投与後 0 時間から 360 分までの AUC
AUC_{inf}	AUC from Time 0 Extrapolated to Infinite Time	投与後 0 時間から無限時間まで外挿した AUC
BCAA	Branched-Chain Amino Acids	分岐鎖アミノ酸
BF	Breakfast	朝食
BLQ	Below the Limit of Quantification	定量下限値
CI	Confidence Interval	信頼区間
C_{max}	Maximum Drug Concentration	最高血中濃度
HD	High Dose	高用量
$iAUC_{0\text{-}5\ hr}$	Incremental AUC from 0 to 5 Hour	投与後 0 時間から 5 時間までの AUC の増分値
k_{el}	Elimination Rate Constant	消失速度定数
LD	Low Dose	低用量
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
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
$t_{1/2}$	Half-Life Period	消失半減期
T_{max}	Maximum Drug ConcentrationTime	最高濃度到達時間
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
2.7.2 臨床薬理の概要 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.1.1 KDN-413-P2 試験 4
2.7.2.1.1.1 試験デザイン 4
2.7.2.1.1.2 評価項目 4
2.7.2.1.1.2.1 投与 1 日目及び投与 2 日目の薬物動態 4
2.7.2.1.1.2.2 服薬終了後 240 分の血漿中薬物濃度 5
2.7.2.1.1.3 統計解析手法 5
2.7.2.1.2 薬物動態の参考とした臨床研究 5
2.7.2.1.2.1 試験デザイン 5
2.7.2.1.2.1.1 CR-2 試験 5
2.7.2.1.2.1.2 CR-4 試験 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.2.2.1 KDN-413-P2 試験 7
2.7.2.2.1.1 試験の対象集団 7
2.7.2.2.1.1.1 症例の内訳 7
2.7.2.2.1.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 7
2.7.2.2.1.2 用法・用量 7
2.7.2.2.1.2.1 投与 1 日目及び投与 2 日目の薬物動態 7
2.7.2.2.1.2.2 服薬終了後 240 分の血漿中薬物濃度 7
2.7.2.2.1.3 薬物動態の評価結果 7
2.7.2.2.1.3.1 投与 1 日目及び投与 2 日目の薬物動態パラメータ 7
2.7.2.2.1.3.2 PBA、PAA 及び PAG の服薬終了後 240 分の血漿中濃度の推移 11
2.7.2.2.2 薬物動態の参考とした臨床研究 11
2.7.2.2.2.1 CR-2 試験 11
2.7.2.2.2.1.1 対象集団 11
2.7.2.2.2.1.2 用法・用量 11
2.7.2.2.2.1.3 PBA の薬物動態 12
2.7.2.2.2.2 CR-4 試験 13
2.7.2.2.2.2.1 対象集団 13
2.7.2.2.2.2.2 用法・用量 13
2.7.2.2.2.2.3 PBA の薬物動態 13
2.7.2.2.2.2.4 NaPB の薬力学（血漿中 AA に及ぼす影響） 14
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 16
2.7.2.4 特別な試験 16
2.7.2.5 参考文献 16

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）2 型患者を対象とした医師主導治験である KDN-413-P2 試験から得られた成績を用いてフェニル酪酸ナトリウム（NaPB）の薬物動態を評価した。なお、KDN-413-P2 試験は本申請資料の提出時点で実施中であることから 2020 年 9 月 30 日でデータカットオフし、各被験者の 52 週後までに得られた薬物動態データを集計した結果を評価資料とした。

また、公表論文として NaPB の薬物動態が報告されている下記の臨床研究を本剤の薬物動態を評価する上での参考資料とした。

＜薬物動態を評価した医師主導治験＞

- KDN-413-P2 試験［5.3.5.2-1］

＜薬物動態の参考とした臨床研究＞

- CR-2 試験 : 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及び PFIC 2 型患者における NaPB の治療効果を検討した臨床研究［5.3.3.2-1］[Nakano, 2019]
- CR-4 : 健康成人における NaPB の薬物動態に及ぼす食事の影響及びアミノ酸利用率の変化を検討した臨床研究［5.3.3.1-1］[Osaka, 2021]

2.7.2.1.1 KDN-413-P2 試験

2.7.2.1.1.1 試験デザイン

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、非盲検試験の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。

KDN-413-P2 試験では 1 g 中に NaPB として 940 mg を含有する顆粒剤を使用した。1 日投与量について、体重は kg 単位で小数点第 2 位を四捨五入して小数点第 1 位まで用い、体重当たりの mg を乗じて算出した。端数については g 単位で小数点第 3 位以下を切り捨てた。

投与 1 日目は NaPB として 150 mg/kg/日を 1 日 1 回食前 5～10 分あけて経口投与し、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 分あけて経口投与し、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 4 週間食前 15 分を目安として経口投与した。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 20 週間食前 15 分を目安として経口投与した。24 週投与終了後は 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。40 週目までの薬物濃度を測定、集計した。

2.7.2.1.1.2 評価項目

2.7.2.1.1.2.1 投与 1 日目及び投与 2 日目の薬物動態

測定項目：血漿中のフェニル酪酸（PBA）、フェニル酢酸（PAA）及びフェニルアセチルグルタミン（PAG）の濃度

測定時期：治験薬投与開始 1 日目、2 日目

服薬及び採血時間：

1）投与開始 1 日目

服薬方法：KDN-413 は NaPB として 150 mg/kg を食前 5～10 分に経口投与

採血時間：服薬前、服薬終了後 15 分、30 分、60 分、120 分、180 分、240 分、360 分、480 分、720 分

2）投与開始 2 日目

服薬方法：KDN-413 は NaPB として 150 mg/kg を食前 15～20 分に経口投与

採血時間：服薬前、服薬終了後 15 分、30 分、60 分、120 分、180 分、240 分、360 分、480 分、720 分

2.7.2.1.1.2.2 服薬終了後 240 分の血漿中薬物濃度

測定項目：血漿中の PBA、PAA 及び PAG の濃度

測定時期：投与開始 4、8、12、16、20、24、40 週目

服薬方法：KDN-413 は NaPB として 200 mg/kg を、食前 15～20 分に経口投与。600 mg/kg/日へと増量しない被験者の場合の 1 回服薬量は 150 mg/kg とした。有害事象により減量する場合は、600 mg/kg/日の場合は 450 mg/kg/日に、450 mg/kg/日の場合は 300 mg/kg/日に減量することとし、それぞれ 1 回服薬量は 150 mg/kg、100 mg/kg とした。

採血時間：服薬終了後 240 分（許容範囲: ± 15 分）

2.7.2.1.1.3 統計解析手法

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（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。血漿中濃度データ及び薬物動態パラメータについて、要約統計量を算出した。

2.7.2.1.2 薬物動態の参考とした臨床研究

2.7.2.1.2.1 試験デザイン

2.7.2.1.2.1.1 CR-2 試験

本試験は、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（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った。

PFIC 患者に NaPB として 150 mg/kg を一晩絶食後の朝食 30 分前、直前（<10 分）、直後（<10 分）に経口投与した。

測定項目：血漿中の PBA の濃度

採血時間：薬物投与前、投与直後、投与後 15、30、60、90、120、180、240 及び 300 分

評価項目： PBA の C_{max}、$AUC_{0\text{-}4\ hr}$、T_{max}、k_{el}、$t_{1/2}$

2.7.2.1.2.1.2 CR-4 試験

本試験は、健康成人を対象に NaPB の薬物動態に及ぼす食事の影響及びアミノ酸利用率の変化を検討することを目的とした第 1 相、無作為化、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 NaPB 服薬時には 24 時間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

- 薬物動態

測定項目：血漿中の PBA の濃度

採血時間：薬物投与前、投与後 0、15、30、60、90、120、180、240、300、360、420、480 及び 600 分

評価項目：PBA の C_{max}、T_{max}、$AUC_{0\text{-}10\ hr}$、k_{el}、$t_{1/2}$

- 血漿中アミノ酸（AA）に対する NaPB の影響

測定項目：血漿中の 9 種の AA（グルタミン、ロイシン、イソロイシン、バリン、トレオニン、メチオニン、ヒスチジン、フェニルアラニン、リジン）の濃度

採血時間：薬物投与前、投与後 0、30、90、180 及び 300 分

評価項目：各 AA のベースライン（朝食前濃度）からの変化率、投与後 0 時間から 5 時間までの AUC の増分値（$iAUC_{0\text{-}5\ hr}$）

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　KDN-413-P2 試験

［資料番号：5.3.5.2-1（評価資料）］

2.7.2.2.1.1　試験の対象集団

2.7.2.2.1.1.1　症例の内訳

本治験参加のために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 週まで投与を完了した。薬物動態パラメータ解析集団は 6 例であった。

2.7.2.2.1.1.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

本試験に組み入れられた被験者 6 例は男性が 4 例及び女性が 2 例であり、被験者の平均年齢（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値（標準偏差）は 68.55（5.922）cm 及び 7.79（1.905）kg であった［2.7.3.3.1.1］。

2.7.2.2.1.2　用法・用量

2.7.2.2.1.2.1　投与 1 日目及び投与 2 日目の薬物動態

投与開始 1 日目は NaPB として 150 mg/kg を食前 5～10 分に経口投与し、投与開始 2 日目は NaPB として 150 mg/kg を食前 15～20 分に経口投与し、薬物動態を確認した。PBA、PAA 及び PAG の血漿中濃度の測定は、服薬前、服薬終了後 15 分、30 分、60 分、120 分、180 分、240 分、360 分、480 分、720 分に採血し実施した。

2.7.2.2.1.2.2　服薬終了後 240 分の血漿中薬物濃度

投与開始 4 週目の血漿中薬物濃度測定時の 1 回服薬量は、6 例が 150 mg/kg であった。投与開始 8 週目の 1 回服薬量は、4 例が 200 mg/kg、1 例が 100 mg/kg であり、試験を中止した 1 例を除き 5 例が 52 週まで投与を完了した。投与開始 16 週目の 1 回服薬量は、3 例が 200 mg/kg、1 例が 150 mg/kg、1 例が 100 mg/kg であり、52 週まで維持された［2.7.3.3.1.2］及び［2.7.4.1.2.1.2］。40 週目までの薬物濃度を測定、集計した。

2.7.2.2.1.3　薬物動態の評価結果

2.7.2.2.1.3.1　投与 1 日目及び投与 2 日目の薬物動態パラメータ

表 2.7.2-1 に薬物動態パラメータを示した。PBA の AUC_{inf} 及び $AUC_{0\text{-}720\ min}$（幾何平均値 ± 幾何標準偏差）は、それぞれ投与 1 日目及び投与 2 日目で 290.64 ± 2.081 及び 332.53 ± 1.946 hr･μg/mL 並びに 290.52 ± 2.083 及び 310.51 ± 1.856 hr･μg/mL であった。PBA の C_{max}（幾何平均値 ± 幾何標準偏差）は、それぞれ投与 1 日目及び投与 2 日目で 230.08 ± 2.062 及び 231.22 ± 1.738 μg/mL であった。PBA の T_{max}（中央値：最小値～最大値）は、それぞれ投与 1 日目及び投与 2 日目で 0.367（0.25～0.52）及び 0.375（0.23～0.53）時間であった。PBA の $t_{1/2}$（幾何平均値 ± 幾何標準偏差）は、それぞれ投与 1 日目及び投与 2 日目で 0.454 ± 1.660 及び 0.602 ± 1.347 時間であった。

PAA の AUC_{inf} 及び $AUC_{0\text{-}720\ min}$（幾何平均値 ± 幾何標準偏差）は、それぞれ投与 1 日目及び投与 2 日目で 122.77 ± 3.124 及び 238.64 ± 2.797 hr･μg/mL 並びに 128.29 ± 3.860 及び 155.23 ± 2.882 hr･μg/mL であった。なお、投与 1 日目の PAA の AUC_{inf} と $AUC_{0\text{-}720\ min}$ で倍近く差があった理由は、被験者番号 [redacted] の症例で、投与 1 日目で定量下限値（BLQ）になる手前（360 分）時点の血

漿中薬物濃度が高くなったことに起因すると推測された。PAA の C_{max}（幾何平均値 ± 幾何標準偏差）は、それぞれ投与 1 日目及び投与 2 日目で 33.96 ± 3.410 及び 40.33 ± 2.261 μg/mL であった。PAA の T_{max}（中央値：最小値～最大値）は、それぞれ投与 1 日目及び投与 2 日目で 2.042（1.00～4.07）及び 3.017（2.00～3.10）時間であった。PAA の $t_{1/2}$（幾何平均値 ± 幾何標準偏差）は、それぞれ投与 1 日目及び投与 2 日目で 1.416 ± 3.427 及び 1.141 ± 1.372 時間であった。

PAG の AUC_{inf} 及び $AUC_{0\text{-}720\,min}$（幾何平均値 ± 幾何標準偏差）は、それぞれ投与 1 日目及び投与 2 日目で 137.83 ± 2.086 及び 159.54 ± 1.392 hr･μg/mL 並びに 117.55 ± 2.115 及び 126.07 ± 1.571 hr･μg/mL であった。PAG の C_{max}（幾何平均値 ± 幾何標準偏差）は、それぞれ投与 1 日目及び投与 2 日目で 22.12 ± 1.992 及び 21.74 ± 1.618 μg/mL であった。PAG の T_{max}（中央値：最小値～最大値）は、それぞれ投与 1 日目及び投与 2 日目で 3.042（2.00～4.08）及び 3.067（2.00～8.03）時間であった。PAG の $t_{1/2}$（幾何平均値 ± 幾何標準偏差）は、それぞれ投与 1 日目及び投与 2 日目で 1.408 ± 1.139 及び 1.382 ± 1.347 時間であった。

PBA、PAA 及び PAG の薬物動態パラメータは、いずれも投与 1 日目（食前 5～10 分投与）と投与 2 日目（食前 15～20 分投与）で類似していた。この結果から、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。

表 2.7.2-1　薬物動態パラメータ（薬物動態パラメータ解析対象集団）

項目	統計量	PBA		PAA		PAG	
		1 日目	2 日目	1 日目	2 日目	1 日目	2 日目
血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC_{inf}) (hr･μg/mL)	例数	6	5	5	4	5	4
	平均値（標準偏差）	355.42 (225.369)	388.69 (220.300)	189.75 (172.572)	315.96 (193.750)	165.69 (94.824)	166.21 (54.872)
	幾何平均値(幾何標準偏差)	290.64 (2.081)	332.53 (1.946)	122.77 (3.124)	238.64 (2.797)	137.83 (2.086)	159.54 (1.392)
	変動係数	63.41	56.68	90.95	61.32	57.23	33.01
	中央値（最小値,最大値）	307.18 (96.8, 668.8)	326.58 (120.5, 697.0)	105.36 (24.4, 438.1)	373.67 (52.9, 463.6)	197.02 (49.4, 259.1)	159.58 (109.9, 235.8)
血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}720\ min}$) (hr･μg/mL)	例数	6	6	6	6	6	6
	平均値（標準偏差）	355.48 (225.623)	360.68 (208.808)	234.07 (218.967)	233.35 (196.171)	145.72 (94.314)	136.83 (59.293)
	幾何平均値(幾何標準偏差)	290.52 (2.083)	310.51 (1.856)	128.29 (3.860)	155.23 (2.882)	117.55 (2.115)	126.07 (1.571)
	変動係数	63.47	57.89	93.55	84.07	64.72	43.33
	中央値（最小値,最大値）	307.23 (96.5, 669.3)	309.75 (120.7, 697.2)	190.60 (24.1, 526.0)	190.81 (46.8, 459.9)	138.79 (49.3, 257.6)	123.70 (63.9, 228.2)
$AUC_{0\text{-}720\ min}$/AUC_{inf} 比	例数	6	5	5	4	5	4
	平均値（標準偏差）	0.9996 (0.00142)	1.0009 (0.00076)	0.8599 (0.30976)	0.9983 (0.00565)	0.9914 (0.01096)	0.9888 (0.01589)
	中央値（最小値,最大値）	1.0002 (0.997, 1.001)	1.0005 (1.000, 1.002)	0.9979 (0.306, 1.006)	0.9976 (0.992, 1.006)	0.9945 (0.972, 0.999)	0.9909 (0.968, 1.006)
最高血中濃度 (C_{max}) (μg /mL)	例数	6	6	6	6	6	6
	平均値（標準偏差）	281.48 (177.821)	260.33 (129.628)	55.26 (45.377)	51.08 (32.600)	26.56 (16.202)	23.75 (9.971)
	幾何平均値(幾何標準偏差)	230.08 (2.062)	231.22 (1.738)	33.96 (3.410)	40.33 (2.261)	22.12 (1.992)	21.74 (1.618)
	変動係数	63.17	49.79	82.12	63.82	61.01	41.98
	中央値（最小値,最大値）	269.50 (94.9, 499.0)	251.00 (106.0, 428.0)	59.20 (7.5, 104.0)	53.65 (13.7, 91.0)	25.15 (9.3, 49.0)	25.65 (11.5, 34.6)
最高血中濃度到達時間(T_{max}) (hr)	例数	6	6	6	6	6	6
	平均値（標準偏差）	0.375 (0.1373)	0.378 (0.1467)	2.372 (1.0602)	2.711 (0.5329)	3.206 (0.7829)	3.703 (2.2488)
	幾何平均値(幾何標準偏差)	0.353 (1.462)	0.353 (1.500)	2.170 (1.610)	2.663 (1.237)	3.120 (1.300)	3.277 (1.671)
	変動係数	36.6229	38.8302	44.6933	19.6555	24.4238	60.7318
	中央値（最小値,最大値）	0.367 (0.25, 0.52)	0.375 (0.23, 0.53)	2.042 (1.00, 4.07)	3.017 (2.00, 3.10)	3.042 (2.00, 4.08)	3.067 (2.00, 8.03)
消失半減期($t_{1/2}$) (hr)	例数	6	5	5	4	5	4
	平均値（標準偏差）	0.503 (0.2432)	0.625 (0.2111)	3.125 (5.0846)	1.184 (0.3574)	1.418 (0.1907)	1.426 (0.3889)
	幾何平均値(幾何標準偏差)	0.454 (1.660)	0.602 (1.347)	1.416 (3.427)	1.141 (1.372)	1.408 (1.139)	1.382 (1.347)
	変動係数	48.3107	33.7702	162.7131	30.1942	13.4461	27.2707
	中央値（最小値,最大値）	0.469 (0.24, 0.84)	0.564 (0.45, 0.99)	1.026 (0.56, 12.21)	1.209 (0.79, 1.53)	1.387 (1.21, 1.72)	1.488 (0.92, 1.80)
分布容積(Vd/F) (mL)	例数	6	5	5	4	5	4
	平均値（標準偏差）	4.27 (5.189)	3.53 (2.294)	56.23 (79.894)	14.36 (20.344)	21.81 (16.539)	15.95 (6.023)
	幾何平均値(幾何標準偏差)	2.57 (2.865)	2.80 (2.274)	20.11 (5.366)	7.34 (3.471)	17.61 (2.049)	15.11 (1.467)
	変動係数	121.43	64.97	142.08	141.66	75.82	37.76
	中央値（最小値,最大値）	1.93 (0.9, 14.3)	3.66 (0.9, 6.1)	12.04 (4.2, 190.6)	4.94 (2.8, 44.8)	14.90 (8.7, 48.4)	15.22 (9.4, 24.0)

表 2.7.2-1 薬物動態パラメータ（薬物動態パラメータ解析対象集団）（続き）

項目	統計量	PBA		PAA		PAG	
		1 日目	2 日目	1 日目	2 日目	1 日目	2 日目
クリアランス (Cl/F) (mL/hr)	例数	6	5	5	4	5	4
	平均値（標準偏差）	4.86 (3.664)	4.15 (3.266)	15.14 (17.317)	7.61 (9.405)	10.73 (7.843)	8.24 (3.340)
	幾何平均値（幾何標準偏差）	3.92 (2.040)	3.23 (2.239)	9.84 (2.696)	4.46 (3.158)	8.67 (2.085)	7.58 (1.670)
	変動係数	75.43	78.68	114.39	123.58	73.09	40.51
	中央値（最小値,最大値）	4.25 (1.5, 11.8)	3.80 (1.2, 9.5)	10.81 (3.4, 45.5)	3.54 (1.8, 21.5)	7.82 (3.5, 23.1)	9.11 (3.6, 11.2)

Source：KDN-413-P2 CSR 表 11-13

2.7.2.2.1.3.2　PBA、PAA 及び PAG の服薬終了後 240 分の血漿中濃度の推移

表 2.7.2-2 に PBA、PAA 及び PAG の服薬終了後 240 分の血漿中濃度の推移を示した。投与 1 日目、投与 2 日目、投与 4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週及び投与 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 週まで定常状態であった。治験参加期間に付随した治験薬及びその代謝物の蓄積は認められなかった。なお、投与 40 週後の PBA の値が増加した理由は、被験者番号 [redacted] の投与 40 週後の PBA の値が 129.000 µg/mL と高値を示したことによるものであるが、原因は不明である。

表 2.7.2-2　PBA、PAA 及び PAG の服薬終了後 240 分の血漿中濃度の推移（安全性解析対象集団）

項目	時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
PBA (µg/mL)	投与 1 日目 240 分	6	5.23	8.239	0.0	0.79	20.3
	投与 2 日目 240 分	6	5.75	7.296	0.0	2.04	17.1
	4 週	6	14.80	31.295	0.0	2.37	78.6
	8 週	5	10.01	18.543	0.8	1.10	43.1
	12 週	5	1.41	1.188	0.0	1.30	2.7
	16 週	5	2.73	3.433	0.5	1.29	8.8
	20 週	5	2.80	3.682	0.0	1.00	9.0
	24 週	5	5.82	7.328	0.0	0.83	15.3
	40 週	5	27.82	56.605	1.0	1.79	129.0
PAA (µg/mL)	投与 1 日目 240 分	6	41.49	42.940	1.8	31.55	104.0
	投与 2 日目 240 分	6	38.26	38.056	3.7	30.73	86.6
	4 週	6	76.12	52.358	17.1	73.55	146.0
	8 週	5	200.00	296.997	2.0	74.70	722.0
	12 週	5	79.25	82.447	0.8	52.90	203.0
	16 週	5	67.41	54.745	2.3	79.20	128.0
	20 週	5	69.65	45.812	1.6	63.90	122.0
	24 週	5	83.46	59.214	2.9	80.20	166.0
	40 週	5	49.44	32.181	1.5	53.10	90.9
PAG (µg/mL)	投与 1 日目 240 分	6	23.80	15.780	8.4	22.15	44.5
	投与 2 日目 240 分	6	20.82	8.848	9.3	21.25	32.1
	4 週	6	37.92	10.681	16.5	41.50	44.6
	8 週	5	56.68	35.204	13.1	53.60	94.5
	12 週	5	32.91	15.484	9.2	38.50	50.1
	16 週	5	37.20	17.228	18.3	38.20	61.3
	20 週	5	39.12	21.843	9.4	45.50	67.1
	24 週	5	49.28	23.009	18.0	60.30	68.4
	40 週	5	46.40	32.268	13.8	38.00	86.6

Source：KDN-413-P2 CSR　表 11-14

2.7.2.2.2　薬物動態の参考とした臨床研究

2.7.2.2.2.1　CR-2 試験

［資料番号：5.3.3.2-1（参考資料）］[Nakano, 2019]

2.7.2.2.2.1.1　対象集団

正常 γ-グルタミルトランスペプチターゼ（γ-GTP）PFIC と確定診断された 7 例（男児 2 名、女児 5 名）が Pharmacokinetics（PK）試験に登録された。登録患者の年齢、身長、体重（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 4.6 ± 2.1 歳、89.3 ± 13.4 cm、13.0 ± 4.0 kg であった。

2.7.2.2.2.1.2　用法・用量

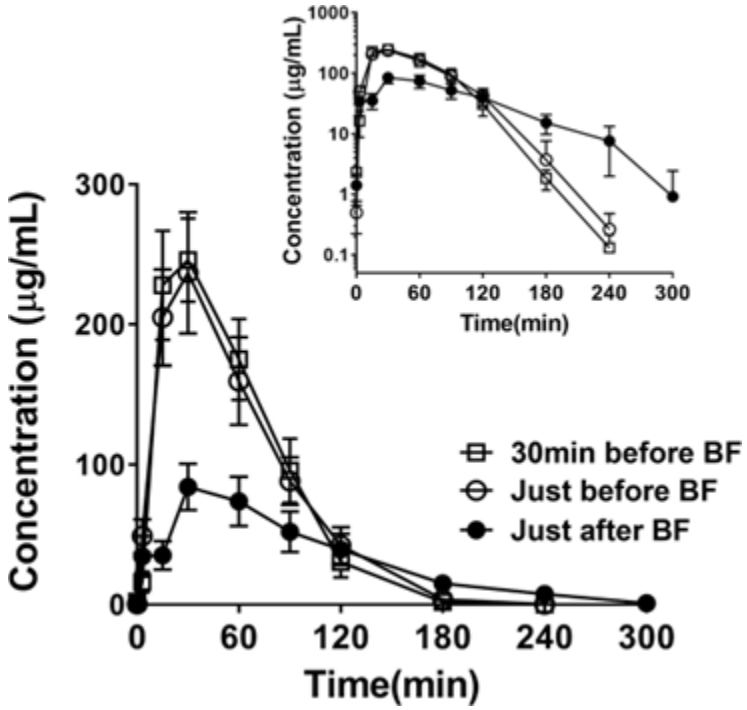
NaPB として 150 mg/kg を一晩絶食後の朝食 30 分前、直前（<10 分）、直後（<10 分）に経口投

与し、NaPB の薬物動態に及ぼす食事タイミングの影響を検討した。6 例が PK 試験を完了した。

2.7.2.2.2.1.3 PBA の薬物動態

図 2.7.2-1 に NaPB 経口投与後の PBA 全身曝露に対する食事のタイミングの影響を示した。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。薬物動態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。朝食直後の NaPB 投与後の PBA の最高血中濃度（C_{max}）及び投与 4 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}4\,hr}$）は、朝食直前の投与より 2.47 倍［95%信頼区間（CI）: 1.96～2.97、p=0.003］及び 2.43 倍（95% CI : 1.66～3.21、p=0.005）低く、朝食 30 分前の投与より 2.54 倍（95% CI : 1.31～3.77、p=0.029）及び 2.52 倍（95% CI : 1.39～3.64、p=0.016）低かった。食後投与の T_{max} は食前投与より遅延した。k_{el} は NaPB 投与前の食物摂取により減少した。朝食直後投与の $t_{1/2}$ は、朝食直前及び朝食 30 分前投与のそれぞれ 3.25 倍（95% CI : 2.09～4.41、p=0.001）及び 3.03 倍（95% CI : 2.36～3.70、p<0.001）長かった。

図 2.7.2-1 NaPB 経口投与後の PBA 全身曝露に対する食事のタイミングの影響



Effect of meal timing on PBA systemic exposure after oral administration of NaPB in patients with normal γ-GTP PFIC. NaPB (150 mg/kg) was administered orally to patients with normal-γ-GTP PFIC 30 min before, just before (< 10 min), and just after (< 10 min) breakfast following an overnight fast. Each regimen was separated by a washout period of more than 24 hr. Plasma concentrations of PBA were determined at the times shown. Data concerning all the patients excluding Patient 5, who refused to take NaPB after breakfast, are shown as means ± SEM (n=6) of the plasma concentrations. The inset depicts the same data on a logarithmic scale. Plasma concentrations of PBA at 300 min after the preprandial dosing of NaPB were below the lower limit of quantification. BF: breakfast.

2.7.2.2.2.2　CR-4 試験

［資料番号：5.3.3.1-1（参考資料）］[Osaka, 2021]

2.7.2.2.2.2.1　対象集団

健康成人 20 例（男性 7 例、女性 13 例）が PK 試験に登録され、年齢、身長、体重、ボディマスインデックスの平均値 ± 標準偏差は、それぞれ 29.3 ± 5.7 歳、163.7 ± 9.0 cm、57.7 ± 10.3 kg、及び 21.5 ± 3.4 であった。

18 例（男性 7 例、女性 11 例）が全ての試験を完了した。同意の撤回のため試験を中止した 2 例のデータは PBA の PK の解析から除外した。

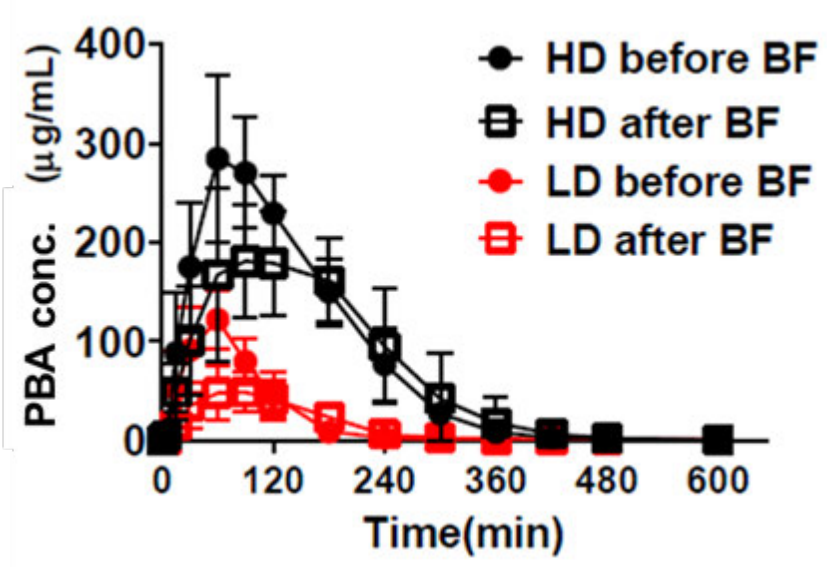
2.7.2.2.2.2.2　用法・用量

本臨床研究は、健康成人を対象に、HD（4.3 g/m^2）又は LD（1.4 g/m^2）の NaPB を朝食の 30 分前又は朝食直後（<10 分）に経口投与した。

2.7.2.2.2.2.3　PBA の薬物動態

図 2.7.2-2 に NaPB 単回経口投与時の PBA の平均血漿中濃度－時間曲線を示した。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。朝食後投与における PBA の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}10\,hr}$ は、HD でそれぞれ 1.37 倍（95% CI : 1.25～1.49、p=0.001）及び 1.21 倍（95% CI : 1.09～1.32、p=0.13）、LD で 2.33 倍（95% CI : 1.91～2.53、p=0.001）及び 1.59 倍（95% CI : 1.43～1.75、p=0.003）、朝食前投与時の各パラメータに対して低かった。いずれの用量においても、朝食後投与時の PBA の T_{max} は朝食前投与時よりも遅延した。LD では、PBA の k_{el} は NaPB 投与前の朝食摂取により減少したが、HD では減少しなかった。その結果、NaPB の朝食後 LD 投与の PBA の $t_{1/2}$ は、その朝食前投与より 1.81 倍（95% CI : 1.59～2.12、p=0.003）長かった。

図 2.7.2-2　NaPB 単回経口投与時の PBA の平均血漿中濃度－時間曲線



Effect of food on the systemic exposure and PK parameters of PBA after oral administration of NaPB in healthy subjects. NaPB [4.3 g/m^2 (HD), 1.4 g/m^2 (LD)] was given orally to healthy subjects either 30 min before or just (< 10 min) after breakfast following an overnight fast. Systemic exposure. Plasma concentrations of PBA were determined at the times shown. Data are shown as means ± SD (N=18) of the plasma concentrations. BF: breakfast; HD: high dose; LD: low dose.

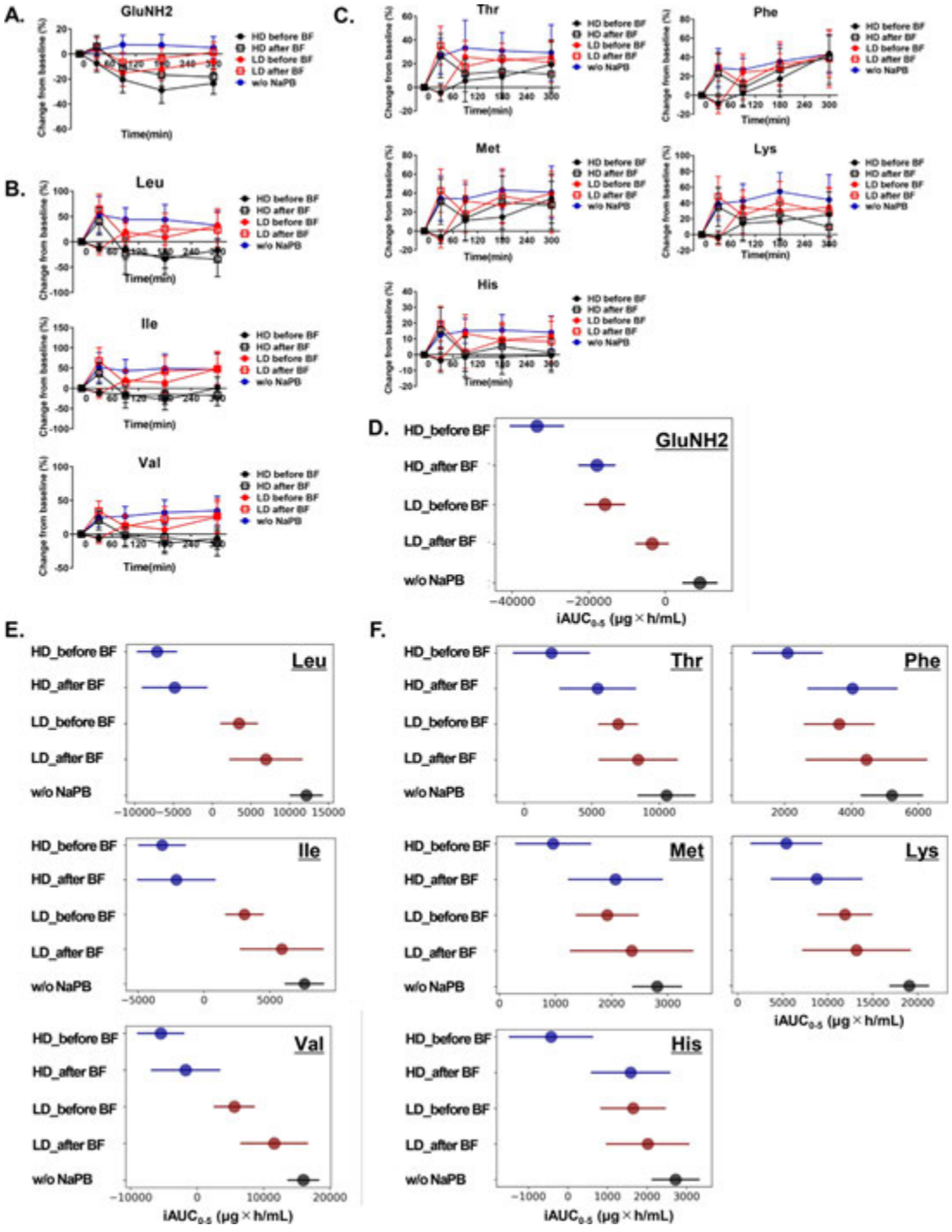
2.7.2.2.2.2.4 NaPB の薬力学（血漿中 AA に及ぼす影響）

NaPB 単回経口投与の各投与法における朝食後の各時点における血漿中グルタミン、分岐鎖アミノ酸（BCAA）、その他の必須 AA の変化量の平均値を図 2.7.2-3 A～C に示す。朝食からの AA 摂取に対する NaPB の影響を評価するために、グルタミン、BCAA、その他の必須 AA について、朝食後から昼食までの期間の iAUC 値（$iAUC_{0-5\ hr}$）を算出した（図 2.7.2-3 D～F）。

NaPB は HD 及び LD 共にグルタミンの $iAUC_{0-5\ hr}$ を減弱させ、その効果は朝食前投与の方が朝食後投与よりも顕著に認められた（図 2.7.2-3 D）。朝食前投与と NaPB 非投与のグルタミンの $iAUC_{0-5\ hr}$ の差分は、朝食後投与と NaPB 非投与の差に比べて有意に小さかった。また、朝食後 HD 投与と朝食前 LD 投与の間でグルタミンの $iAUC_{0-5\ hr}$ に有意差は認められなかった。食事の影響は、NaPB 投与後の BCAA の利用率の変化には反映されなかった（図 2.7.2-3 E）。朝食前 HD 投与は他の必須 AA の $iAUC_{0-5\ hr}$ を低下させたが、他の用法・用量では低下させなかった（図 2.7.2-3 F）。

NaPB 投与前の朝食摂取は PBA の全身曝露量を低下させ、それにより血漿中グルタミンを消費する力価を低下させた。

図 2.7.2-3　健常被験者における朝食後の AA 利用率に対する NaPB の効果



Effect of NaPB on AA availability after breakfast in healthy subjects. NaPB [4.3 g/m^2 (HD), 1.4 g/m^2 (LD)] was given orally to healthy subjects either 30 min before or just (< 10 min) after breakfast following an overnight fast. (A-C) Change rate from the baseline of glutamine (A), BCAAs (B), and the other essential AAs (C) after breakfast. Plasma concentrations of each AA were determined at the times shown. Change rate fromthe baseline (pre-breakfast concentration) is calculated for each AA and is shown asmeans ± SD (N=18). (D-F) Availability of glutamine (D), BCAAs (E), and the other essential AAs (F) after breakfast. iAUC$_{0\text{-}5\ hr}$ of AAs was calculated as described in Materials and Methods. Data are presented as means (circles) and 95% CI (horizontal lines) (N=18). BF: breakfast; GluNH$_2$: glutamine; HD: high dose; His: histidine; Ile: isoleucine; LD: low dose; Leu: leucine; Lys: lysine; Met: methionine; Phe: phenylalanine; Thr: threonine; Val: valine; w/o NaPB: without NaPB treatment.

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

KDN-413-P2 試験において、NaPB を食前 5～10 分に投与した場合と食前 15～20 分に投与した場合とで、PBA 並びにその代謝物である PAA 及び PAG の薬物動態は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 患者を対象にした CR-2 試験においても、朝食 30 分前の NaPB 投与と朝食直前の NaPB 投与の間で PBA の薬物動態パラメータに有意差はなかった。KDN-413-P2 試験及び CR-2 試験において NaPB を食前投与した成績は類似しており、NaPB の朝食直前～朝食 30 分前投与は PBA の薬物動態に影響与を与えないことが推察された。

CR-2 試験では、朝食 30 分前及び朝食直前投与に比し、朝食直後投与では PBA の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}4\,hr}$ は低下した。また、健康成人を対象にした CR-4 試験においても、朝食 30 分前投与に比し、朝食後（<10 分）投与では、PBA の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}10\,hr}$ は低下した。本剤の食前及び食後投与の薬物動態を比較した CR-2 試験及び CR-4 試験の成績は類似しており、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。

2.7.2.4 特別な試験

該当する試験データはない。

2.7.2.5 参考文献

1) 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.
2) 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.

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

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性の概要

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
$AUC_{0\text{-}10\ hr}$	AUC from Time 0 to 10 Hour	投与後 0 時間から 10 時間までの AUC
BSEP	Bile Salt Export Pump	胆汁酸輸送タンパク質（トランスポーター）
CI	Confidence Interval	信頼区間
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
HD	High Dose	高用量
ICC	Intracass Correlation Coefficient	級内相関係数
LD	Low Dose	低用量
MELD スコア	Model for End-stage Liver Disease score	末期肝疾患モデルスコア
NaPB	Sodium Phenylbutyrate	フェニル酪酸ナトリウム
PBA	Phenylbutyric Acid	フェニル酪酸
PELD スコア	Pediatric End-stage Liver Disease score	小児の末期肝疾患スコア
PFIC	Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPS	Per Protocol Set	実施計画書適合対象集団
TBA	Total Bile Acid	総胆汁酸
T-Bil	Total Bilirubin	総ビリルビン
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
2.7.3 臨床的有効性の概要 5
2.7.3.1 背景及び概観 5
2.7.3.1.1 KDN-413-P2 試験 5
2.7.3.1.1.1 試験デザイン 5
2.7.3.1.1.2 有効性評価項目 6
2.7.3.1.1.3 統計解析の手法 8
2.7.3.1.1.3.1 症例数設定の根拠 8
2.7.3.1.1.3.2 解析対象集団 8
2.7.3.1.1.3.3 有効性の解析 8
2.7.3.1.2 臨床研究 9
2.7.3.1.2.1 試験デザイン 9
2.7.3.1.2.1.1 CR-1 試験 9
2.7.3.1.2.1.2 CR-2 試験 9
2.7.3.1.2.1.3 CR-3 試験 10
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 11
2.7.3.2.1 KDN-413-P2 試験 11
2.7.3.2.2 臨床研究 11
2.7.3.2.2.1 CR-1 試験 11
2.7.3.2.2.2 CR-2 試験 12
2.7.3.2.2.3 CR-3 試験 12
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.3.3.1 KDN-413-P2 試験 13
2.7.3.3.1.1 試験対象集団 13
2.7.3.3.1.1.1 症例の内訳 13
2.7.3.3.1.1.2 試験の中止例 13
2.7.3.3.1.1.3 被験者の背景 13
2.7.3.3.1.1.4 人口統計学的及び他の基準値の特性 14
2.7.3.3.1.2 用法・用量 15
2.7.3.3.1.3 全有効性の評価結果 16
2.7.3.3.1.3.1 主要評価項目 16
2.7.3.3.1.3.2 副次評価項目 16
2.7.3.3.1.3.2.1 肝組織像スコアの変化（FAS） 16
2.7.3.3.1.3.2.2 病理判定結果の信頼性評価 17
2.7.3.3.1.3.2.3 血液マーカーの肝機能検査値（AST、ALT、γ-GTP、T-Bil 及び D-Bil） 17
2.7.3.3.1.3.2.4 皮膚そう痒感の変化 20
2.7.3.3.1.3.2.5 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、アルギニン）、血清アンモニア濃度の変化 21
2.7.3.3.1.3.2.6 生存率 21

2.7.3.3.1.3.2.7 肝移植回避生存率 22
2.7.3.3.1.3.2.8 PELD スコア（若しくは MELD スコア）の変化 23
2.7.3.3.2 臨床研究 24
2.7.3.3.2.1 CR-1 試験 25
2.7.3.3.2.2 CR-2 試験 26
2.7.3.3.2.3 CR-3 試験 27
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 28
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 29
2.7.3.4.1 用法 29
2.7.3.4.2 用量 29
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 30
2.7.3.6 参考文献 30

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

フェニル酪酸ナトリウム（NaPB）は、本邦では尿素サイクル異常症（UCD）を効能・効果として 2012 年 9 月 28 日に承認を取得している。本申請は、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）の効能・効果及び用法・用量の追加を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請である。PFIC 患者を対象とした医師主導治験である KDN-413-P2 試験から得られた成績を用いて NaPB の有効性を評価した。なお、KDN-413-P2 試験は、本申請時点で実施中であることから 2020 年 9 月 30 日でデータカットオフし、各被験者の 52 週後までのデータを集計した結果を評価資料とした。

また、PFIC 患者に対して NaPB が投与され有効性又は治療効果が報告された下記の臨床研究を有効性の参考資料とした。

＜有効性を評価した医師主導治験＞

- KDN-413-P2 試験［5.3.5.2-1］

＜有効性評価の参考とした臨床研究＞

- CR-1 試験：PFIC 2 型患者に対する NaPB の有効性及び安全性を検討した臨床研究［5.3.5.4-1］
- CR-2 試験：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及び PFIC 2 型患者における NaPB の治療効果を検討した臨床研究［5.3.3.2-1］
- CR-3 試験：PFIC 1 型患者における NaPB の治療効果を評価した臨床研究［5.3.5.4-2］

2.7.3.1.1 KDN-413-P2 試験

2.7.3.1.1.1 試験デザイン

KDN-413-P2 試験（本治験）は、PFIC 2 型患者を対象として NaPB 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。

本治験の対象となる PFIC 2 型患者数は極めて少ないと予想された。そのため、比較対照試験を実施するだけの症例数を確保することが困難と考えられた。また、本治験薬の有効成分である NaPB には不快な味、匂い（ウイスキー様臭）があり、本治験薬（顆粒剤）に占める NaPB の含量は 94%であることから、味、匂いについて識別不能性の担保は不可能であった。すなわち、プラセボ顆粒は製造できなかった。以上のことから、本治験は非盲検非対照試験で実施することとした。

本治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、以下の 1 かつ 2 又は 1 かつ 3～5 の全てを満たす患者を PFIC 2 型と診断した。

1) 直接ビルリビンの異常高値（施設基準値上限値以上）を有すること
2) 両側アレルに *ABCB11* 遺伝子の変異を有すること
3) 片側アレルに *ABCB11* 遺伝子の変異を有すること
4) 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
5) 臨床的に他疾患の除外ができていること

また、肝移植が実施された患者、胆汁瘻を手術・処置により有する患者、腎機能障害を有する

患者、*ABCB11* の遺伝子変異解析により変異が確認された患者で変異により胆汁酸輸送タンパク質（トランスポーター）（BSEP）の胆汁酸輸送活性が欠損していることが想定される患者、肝硬変と診断された患者などは対象から除外した。

本治験では、1 g 中に NaPB として 940 mg を含有する顆粒剤を使用した。1 日投与量について、体重は kg 単位で小数点第 2 位を四捨五入して小数点第 1 位まで用い、体重あたりの mg を乗じて算出した。端数については g 単位で小数点第 3 位以下を切り捨てた。

投与 1 日目は NaPB として 150 mg/kg 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 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 3 日目以降は、NaPB として 450 mg/kg 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。投与後 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 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 週投与終了後は NaPB として 600 mg/kg を 1 日 3 回に分割して食前 15 分を目安として承認時まで経口投与することとした。

血清アンモニア濃度が施設基準値の 2 倍以上を示す場合、また有害事象により治験責任医師又は治験分担医師が当該被験者の治験薬投与の減量が妥当であると判断した場合は減量した。患者の症状を観察しつつ、600 mg/kg/日の場合は 450 mg/kg/日に、450 mg/kg/日の場合は 300 mg/kg/日に減量した。

＜KDN-413-P2 試験における NaPB の用法・用量の設定根拠＞

PFIC 2 型患者に対する NaPB の有効性、安全性を検討するための探索的臨床研究 CR-1 試験及び CR-2 試験を実施した結果、NaPB を 500 mg/kg/日を服用することで肝組織像及び血液生化学検査値の改善が認められた。また、臨床研究期間中に、NaPB の服用によると考えられる有害事象は観察されなかった。これらのことから PFIC 2 型患者に対する NaPB の有効性の検証及び安全性の確認を目的に本治験を計画した。PFIC 2 型患者は極めて稀少であり、かつ病状は迅速に進行するため、対照患者、盲検化の設定は行わず、非対照非盲検試験とした。

本邦で承認されている用法、用量は、「体重 20 kg 未満の新生児、乳幼児及び小児には NaPB 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」とされている。しかし、PFIC 患児 2 例について、PBA の血中濃度は食後投与より 2 時間絶食時において高い血中濃度が得られることが確認された（CR-2 試験）。また、食前投与時間検討のため別の 1 例において食前 30 分投与における血中濃度を、投与後 15 分値を含めて検討したところ、投与後 15 分で血中濃度がピークに達した（CR-1 試験）。以上より、食前 15 分の服用で高い血中濃度が得られると考えられた。そこで本治験において食前 5～10 分での薬物動態も評価することとして、本治験における用法は、実際のアドヒアランスの問題と、承認後の服用の際の利便性も考慮し、「食前 15 分を目安として」経口投与とし、実際の服薬時間については、服薬手帳により確認することとした。

また、休薬可能な期間を連続した 2 週間と設定した。

2.7.3.1.1.2　有効性評価項目

KDN-413-P2 試験の有効性評価項目を表 2.7.3-1 に示した。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。

表 2.7.3-1　KDN-413-P2 試験の有効性評価項目

主要評価項目	治験薬投与開始前と比較して治験薬投与開始後 24 週での肝生検による肝組織像の変化
副次評価項目	①肝組織像スコアの変化 ②病理判定結果の信頼性評価 ③血液マーカー［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）、γ-グルタミルトランスペプチターゼ（γ-GTP）、総ビリルビン（T-Bil）、直接ビリルビン（D-Bil）］の値の変化 ④皮膚そう痒感の変化 ⑤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、アルギニン）、血清アンモニア濃度 ⑥生存率 ⑦肝移植回避生存率（肝移植が必要な患者が治験薬投与によって肝移植施行されない割合） ⑧薬物動態 ⑨PELD スコア（Pediatric End-stage Liver Disease score）

肝組織像スコア

専門家 3 名が盲検化した状態で、肝生検の組織変化を細則に従ってスコア化した評価方法であり、治験薬投与開始前と治験薬投与開始 24 週のスコアに基づいて「改善」、「変化なし」、「悪化」、「判定不能」、「データなし」を判定した。

各スコアが治療前より低値となると改善と評価された。また、総合評価は、「胆汁うっ滞」、「肝細胞障害」、「門脈域の変化」、「線維化の進展」の 4 項目のスコアの変化に準じて、以下の基準で改善、悪化、変化なしと総合評価した。

- 「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。若しくは、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。若しくは、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。

評価項目における 4 つの大項目のスコアの変化が治験薬投与による組織の変化を反映するが、全ての項目の変化が並行して発生するとは限らず、治験薬により「改善」したと判定する場合は、少なくとも 1 項目で有意な改善があり、他に悪化している項目がないことを前提とした。一方で、「悪化」したと判定する場合は、少なくとも 1 項目で有意な悪化があり、他の項目の変化は問わない。なお、針生検は必ずしも肝臓全体の変化を反映しているとは限らない。そのため、1 項目でのスコア 1 の変化だけでは、「改善」、「悪化」とする根拠に乏しいと考えられ、少なくとも 1 項目でスコア 2 以上の増減、若しくは 2 項目でスコア 1 以上の増減を有意な変化として評価することとした。「改善」、「悪化」以外は全て「変化なし」と判定することとした。

3 名の委員の総合評価に基づき、2 名の事務局員により中央判定委員会総合評価シートを用いて、以下のように各症例の肝組織変化の最終評価を行った。最終評価を主要評価として用いた。

- 「改善」「変化なし」「悪化」が 3 名とも一致する場合：最終評価はこの評価をそのまま選択した。
- 「改善」「変化なし」若しくは「変化なし」「悪化」が 2 名と 1 名又は 1 名と 2 名に分かれる

場合：最終評価は 2 名が選択した評価を選択した。

- 「改善」「変化なし」「悪化」がそれぞれ 1 名ずつに分かれる、「改善」「悪化」が 2 名と 1 名又は 1 名と 2 名に分かれる場合：最終評価は「判定不能」とした。最終評価で「判定不能」とされた症例の取扱いは以下のとおりとした。
  a) 前回の連結可能匿名化の際の符号とは異なる符号で再匿名化し、中央判定委員会事務局から各委員へ肝組織標本及び評価シートを送付した。
  b) 各委員は肝組織標本を検鏡し、評価シートに評価を記載して、肝組織標本及び評価シートを中央判定委員会事務局へ返送した。
  c) 中央判定委員会事務局は受け取った評価シートの判定を元に「改善」、「変化なし」、「悪化」の総合評価を行い、各委員の総合評価から最終評価（副次）を行った。得られた最終評価（副次）は副次評価として用いた。
  d) 最終評価（副次）で「改善」「変化なし」「悪化」のいずれかに定まるまで、上記 a）～c）を繰り返した。繰り返しは最大 2 回までとし、一致しない場合の最終評価（副次）は「判定不能」とした。

2.7.3.1.1.3 統計解析の手法

2.7.3.1.1.3.1 症例数設定の根拠

PFIC は生後 1～3 ヵ月に発症することが多く、その時点で肝線維化が見られる症例が多い。また、1 歳未満でも肝線維化が進み短期間のうちに肝硬変へと悪化する。一方、本治験薬は進行した線維化、肝硬変を呈する症例では効果が期待できない。したがって、本治験の対象は新たに PFIC 2 型と診断された患者となるため、患者数は極めて少ないと予想された。出生数から算出した PFIC 患者数及びこれまでに研究者が行った全国アンケート調査によると、PFIC 1 型、2 型の年間出生数は合計で毎年 10 例程度と推定された。したがって、1 年間で集積可能な PFIC 2 型の被験者数は 6 例程度と予測されることから、目標症例数を 6 例と設定した。

2.7.3.1.1.3.2 解析対象集団

主要な有効性解析対象集団は最大の解析対象集団（FAS）とした。FAS は登録された症例から、（1）治験薬が投与されなかった症例及び（2）治験薬投与後、有効性評価項目に関するデータが全くない症例を除いたものとした。

その他に、以下の集団を設定した。

- 実施計画書適合対象集団（PPS：Per Protocol Set）： FAS から、1) 適格基準違反症例、2) 主要評価項目に関してプロトコル違反のある症例及び 3) 主要評価項目に欠損のある症例を除いたものとした。
- 安全性解析対象集団：登録された症例から、1) 治験薬が投与されなかった症例及び 2) 治験薬投与後、安全性に関するデータが全くない症例を除いたものとした。
- 薬物動態解析対象集団：治験薬が投与された全ての症例のうち、薬物動態解析用採血が実施された症例の集団とした。

2.7.3.1.1.3.3 有効性の解析

主要な被験者特性について、被験者ごとに一覧で示した。肝組織像の変化（「改善」、「変化なし」、「悪化」、「判定不能」、「データなし」）について、被験者ごとに総合評価（各病理評価者の結果）

と最終評価を一覧で示した。なお、最終評価が「判定不能」となった症例については、再評価を行い得られた最終評価は副次評価として用いた。「改善」「変化なし」「悪化」のいずれかに定まるまで、再評価は最大 2 回まで繰り返した。それでも一致しない場合の最終評価（副次）は「判定不能」とした。

また、最終評価が「変化なし」又は「改善」であることを有効と定め、有効となった割合について、その推定値と 95%信頼区間（CI）を示した。このとき、最終評価において最初に「判定不能」と評価された症例がある場合は、当該症例は「判定不能」という評価を採用し、上述の有効割合を求める際の分母には含めるが分子には含めなかった。これを主解析とし、「判定不能」症例に対する再評価後の「判定不能」ではない最終評価を用いた解析は副次解析とし、有効割合を算出した。

各病理評価者による病理判定評価スコアを、被験者ごとに一覧に示した。

病理判定結果の妥当性検討のため、各病理評価者の病理判定評価スコアをもとに、級内相関係数（ICC）などを用いて信頼性評価を行った。

血液マーカー（AST、ALT、γ-GTP、T-Bil 及び D-Bil）については、被験者別経時推移を一覧に示すとともに被験者別の折れ線グラフで示した。Segmented regression を用いて治験薬投与前の値の推移（傾き）と投与 52 週後までの値の推移（傾き）とを比較した。有意水準は両側 5%とした。

皮膚そう痒感評価について、VAS、5-D かゆみスケール及び Pruritus Score の各指標を用いて被験者別経時推移を一覧に示すとともに被験者別の折れ線グラフで示した。また、Segmented regression を用いて治験薬投与前の値の推移（傾き）と投与 52 週後までの値の推移（傾き）とを比較した。有意水準は両側 5%とした。

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）、血清アンモニア濃度について被験者別経時推移を一覧に示すとともに被験者別の折れ線グラフで示した。

Kaplan-Meier 法を用いて承認時の時点の生存率の推定値を求め、Greenwood の公式により生存率の 95% CI を示した。

Kaplan-Meier 法を用いて承認時の時点の肝移植回避生存率の推定値を求め、Greenwood の公式により生存率の 95% CI を示した。

2.7.3.1.2 臨床研究

2.7.3.1.2.1 試験デザイン

2.7.3.1.2.1.1 CR-1 試験

本試験は 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。生後 4 ヵ月のパキスタン人女児 1 例が臨床研究の対象とされた。

この女児は、生後 2 ヵ月の段階で、肝生検により PFIC 2 型と診断され、ウルソデオキシコール酸（UDCA）120 mg/日の投与を開始した。しかし、重度の胆汁うっ滞、持続する難治性のかゆみ、黄疸、下痢及び発育不全の継続を認めていた。

NaPB として 200 mg/kg を 1 日 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 を食前又は食間に 1 ヵ月間経口投与した。治療効果及び副作用も認められなかったため、更に用量を 500 mg/kg/日に増量し食前又は食間に経口投与を 4 ヵ月間継続した。

2.7.3.1.2.1.2 CR-2 試験

本試験は、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、PFIC 2 型患者における NaPB の治療効果を評価することを副次目的として実施された。

本試験の対象は、肝移植を受けていない血清 γ-GTP 正常の PFIC 患者であった。PFIC 以外の疾患に罹患していないことは、病歴、完全な診察、バイタルサイン、尿検査及び血液検査により、担当医師により確認された。

肝臓の生化学的及び組織学的評価は PFIC 2 型と確定診断された 2 例の患者を対象として実施した。

患者 1 では食事中又は食直後に、NaPB として 200 mg/kg を 1 日 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 を 1 日 3 回に分けて投与を開始し、500 mg/kg/日を上限に漸増し、その後 25 ヵ月間維持した。

2.7.3.1.2.1.3 CR-3 試験

本試験は、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 3 例（患者 1：2 歳の男児、患者 2：6 歳の男児、患者 3：16 歳の男児）が対象とされた。

NaPB として 200 mg/kg を 1 日 4 回に分けて 1 ヵ月間経口投与した。次に、350 mg/kg/日を 1 ヵ月間経口投与した。治療効果及び副作用も認められなかったため、更に 500 mg/kg/日に増量し、4 ヵ月間経口投与を継続した。

そう痒評価のかゆみスコアは、0：なし、1：皮膚をさする、軽く掻く、2：あきらかな皮膚びらんはないが、強く掻く、3：皮膚びらんがある及び 4：皮膚損傷、血痂、瘢痕がある、の 5 段階で評価した。また、肝組織像は NaPB 療法開始前日と終了後に肝生検を行い、標本を比較した。年齢を一致させた対照被験者の標本は、NaPB を投与していないオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症患者が肝移植を受けた際のものから得た。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

各試験の有効性結果の詳細は評価項目ごとに 2.7.3.3 に記載した。

2.7.3.2.1 KDN-413-P2 試験

［資料番号：5.3.5.2-1（評価資料）］

KDN-413-P2 試験は、PFIC 2 型を対象とした NaPB の有効性と安全性の検討を目的として実施された。投与 1 日目は NaPB として 150 mg/kg を 1 日 1 回食前 5～10 分に経口投与した。投与 2 日目は NaPB として 150 mg/kg を 1 日 1 回食前 15～20 分に経口投与した。投与 3 日目以降、NaPB として 450 mg/kg 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 週間後以降、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 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 週投与終了後は NaPB として 600 mg/kg を 1 日 3 回に分割して食前 15 分を目安として承認時まで経口投与することとした。

有効性解析対象集団である FAS は 6 例であった。

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）であり、有効割合の 95% CI は 11.81～88.19%であった。

病理判定結果の信頼性評価では、大項目の ICC は、投与前及び投与 24 週後で、ともに肝細胞障害（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。

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、投与後経時的に低下した。皮膚そう痒感の評価である VAS、5-D かゆみスケール及び Pruritus scale は、投与前に比べ、いずれも経時的に低下した。

血漿中イソロイシン及び血清中アンモニアは、投与前に比べて、投与 4 週以降投与 52 週まで低下した。血漿中グルタミン、グルタミン酸及びアルギニンは、投与前に比べて、投与 4 週以降投与 52 週まで変化はなかった。

投与 52 週時点の Kaplan-Meier 法で推定した生存率は、1.0（95% CI：1.0～1.0）であった。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% CI：0.27～0.97）であった。

PELD スコア（平均値）は、投与前では−2.2、投与 4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48 及び 52 週後では、各々−4.2、−6.0、−4.6、−5.4、−5.6、−5.4、−6.8、−7.0、−7.4、−7.6、−6.8、−7.4 及び−7.6 であった。

2.7.3.2.2 臨床研究

2.7.3.2.2.1 CR-1 試験

［資料番号：5.3.5.4-1（参考資料）］[Naoi, 2014]

本試験は生後 4 ヵ月のパキスタン人女児 1 例を対象に NaPB の有効性、安全性の検討を目的に実施された。

肝機能検査とかゆみスコアは、NaPB 200 mg/kg/日と 350 mg/kg/日の用量での NaPB 治療期間中に改善しなかった。用量を 500 mg/kg/日に増量後、AST 及び ALT は低下し、最終的に基準範囲（AST<55 U/L、ALT<40 U/L）に近い 70~85 U/L の範囲に達した。加えて、T-Bil 及び D-Bil の濃度も、AST 及び ALT の低下と一致して、500 mg/kg/日での治療開始直後から低下し、1 ヵ月後には、いずれの測定値も基準範囲内（T-Bil<18 μM、D-Bil<5 μM）に正常化した。肝機能検査値の改善に伴い、かゆみスコアは低下した。そう痒の改善に伴う患児の睡眠障害が改善し、その結果、

患児の QOL が向上した。

2.7.3.2.2.2 CR-2 試験

［資料番号：5.3.3.2-1（参考資料）］[Nakano, 2019]

本試験は、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が主要目的とされ、NaPB の治療効果が副次目的として PFIC 2 型と確定診断された 2 例の患者を対象として評価された。

NaPB の食前経口投与により、肝機能検査値は正常化又はほぼ正常化し、黄疸、難治性かゆみ、睡眠障害は著明に改善した。肝病理検査では、胆汁うっ滞が軽減し、肝線維化の進行は認められなかった。

2.7.3.2.2.3 CR-3 試験

［資料番号：5.3.5.4-2（参考資料）］[Hasegawa, 2014]

本試験は、PFIC 1 型と確定診断された患者 3 例を対象に NaPB の治療効果を評価した。

そう痒に対する治療効果は、治療終了時、患者の皮膚の出血と痂皮は減少し、新鮮な正常皮膚の領域がはっきりと現れた。NaPB 療法終了後 4～6 週間はかゆみスコアは不変であったが、その後徐々に増悪し、激しい掻破のため再びびらん、出血を認めた。

肝組織像は、治療開始前に門脈域の線維性拡大、軽度の炎症と部分的な bridging fibrosis を伴う線維化が見られ、NaPB 投与によりこれらの肝組織像には顕著な変化は認められなかった。BSEP 蛋白の発現量は、NaPB 療法後にその mRNA 発現に影響を及ぼすことなく増加した。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

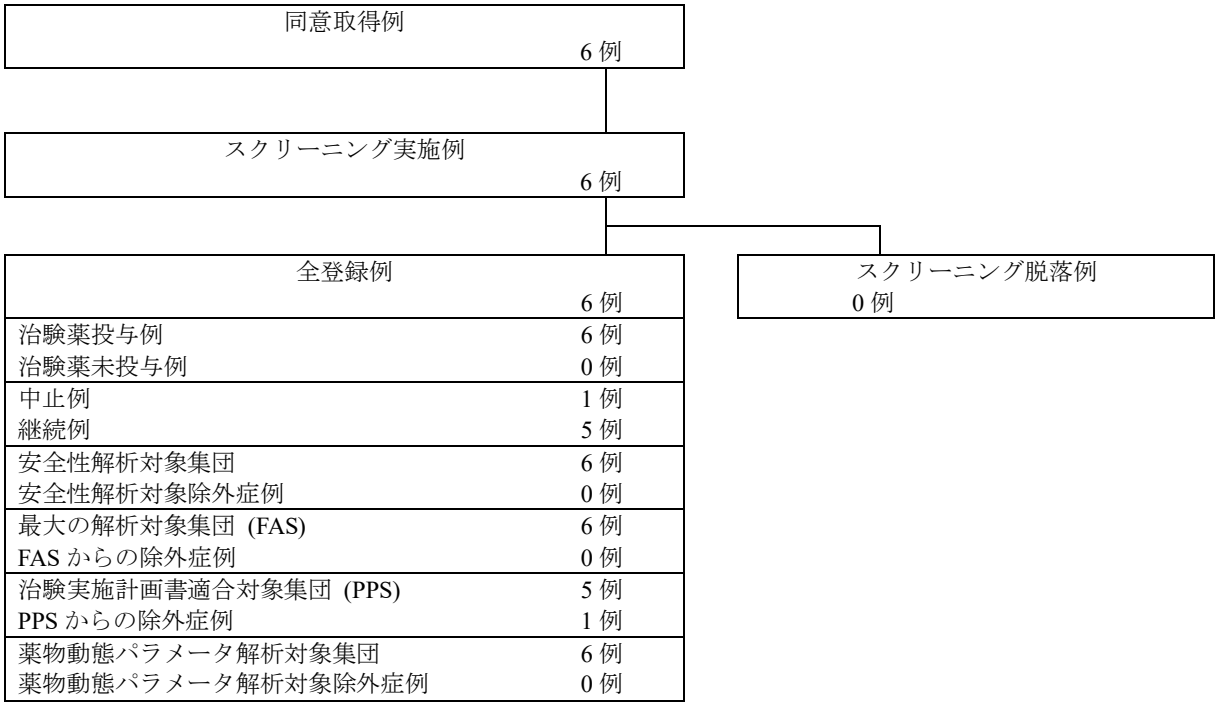
2.7.3.3.1 KDN-413-P2 試験

2.7.3.3.1.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1.1 症例の内訳

有効性は、データカットオフ日である、最後の症例の投与 52 週後の観察日の 2020 年 9 月 30 日時点のデータに基づき、各被験者の投与 52 週後までのデータを評価した。症例の内訳を図 2.7.3-1 に示した。本治験参加のために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 週まで投与を完了した。

図 2.7.3-1　医師主導治験の症例の内訳



治験薬投与例	6 例
治験薬未投与例	0 例
中止例	1 例
継続例	5 例
安全性解析対象集団	6 例
安全性解析対象除外症例	0 例
最大の解析対象集団 (FAS)	6 例
FAS からの除外症例	0 例
治験実施計画書適合対象集団 (PPS)	5 例
PPS からの除外症例	1 例
薬物動態パラメータ解析対象集団	6 例
薬物動態パラメータ解析対象除外症例	0 例

Source：KDN-413-P2 CSR　図 10-1

2.7.3.3.1.1.2 試験の中止例

治験薬投与例の 6 例中 1 例が 52 週までに試験を中止した。本中止例（被験者番号[redacted]）は、「効果不十分」により投与 63 日後に治験を中止したため、投与 24 週後の主要評価項目は評価されず、PPS から除外された。その後、投与 88 日後に他院で肝移植が実施された。なお、投与 479 日後に「肝移植に移行」により治験を中止した 1 例（被験者番号[redacted]）は、治験総括報告書（CSR）では中止例として取り扱われているが［5.3.5.2-1］、投与 52 週時点では投与継続中であり各評価項目は評価されているため、本申請資料では継続例としている。

2.7.3.3.1.1.3 被験者の背景

被験者の背景を表 2.7.3-2 に示した。被験者は、月齢[redacted]～1[redacted]ヵ月の小児であり、男性 4 例、女性 2 例であった。

表 2.7.3-2　医師主導治験の被験者の背景

被験者番号	月齢 性別	身長 体重	既往歴	合併症	併用薬
[redacted]	生後 1[redacted] M [redacted]性	73.5 cm 7.6 kg	なし	発疹	アルファロール内用液、パンビタン末調剤用、ユベラ顆粒、フェノバール散 10%、ウルソ顆粒、ケイツーシロップ 0.2%
[redacted]	生後[redacted] M [redacted]性	63.5 cm 6.0 kg	腹腔内出血	鉄欠乏性貧血	チョコラ A 滴、アルファロール内用液、ユベラ顆粒、ケイツーシロップ 0.2%、ウルソ顆粒、ホスリボン配合顆粒、ピアーレシロップ 65%
[redacted]	生後[redacted] M [redacted]性	61.0 cm 5.7 kg	自閉症スペクトラム障害	鼠径ヘルニア、鉄欠乏性貧血、卵円孔開存症	チョコラ A 滴、アルファロール内用液、ユベラ顆粒、ケイツーシロップ、ウルソ顆粒
[redacted]	生後 1[redacted] M [redacted]性	68.5 cm 9.8 kg	臍ヘルニア	右鼠径ヘルニア、皮膚炎、おむつかぶれ	ウルソ顆粒
[redacted]	生後[redacted] M [redacted]性	68.0 cm 7.4 kg	急性硬膜下血腫	皮脂欠乏性湿疹、急性硬膜下血腫、斜視	ウルソ顆粒、フェノバルビタール散 10%、調剤用パンビタン末、アルファロール散、ユベラ顆粒、ケイツーシロップ 0.2%、チョコラ A 末、チョコラ A 錠
[redacted]	生後 1[redacted] M [redacted]性	76.8 cm 10.3 kg	なし	皮脂欠乏症	ウルソ顆粒、カチーフ N 散、ユベラ顆粒、アルファロール内用液

Source：KDN-413-P2 CSR　表 16.2.4.1、表 16.2.4.2、表 16.2.4.3

2.7.3.3.1.1.4　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的データの要約（FAS）を表 2.7.3-3 に示した。本試験に組み入れられた被験者 6 例は男性が 4 例及び女性が 2 例であり、被験者の平均齢（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値（標準偏差）は 68.55（5.922）cm 及び 7.79（1.905）kg であった。

表 2.7.3-3　人口統計学的データの要約（FAS）

項目	区分／ 要約統計	(n=6) n (%)／統計量
性別	男 女	4 (66.7) 2 (33.3)
既往歴	無 有	2 (33.3) 4 (66.7)
合併症	無 有	0 (0.0) 6 (100.0)
アレルギー	無 有	5 (83.3) 1 (16.7)
治験参加歴	無 有	6 (100.0) 0 (0.0)
同意取得時齢（ヵ月）	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値，最大値） 第一四分位点（Q1） 第三四分位点（Q3） 四分位範囲（Q3-Q1）	6 10.0 (5.22) 9.0 ([redacted], 1[redacted]) 6.0 12.0 6.0
身長（cm）	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値，最大値） 第一四分位点（Q1） 第三四分位点（Q3） 四分位範囲（Q3-Q1）	6 68.55 (5.922) 68.25 (61.0, 76.8) 63.50 73.50 10.00
体重（kg）	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値，最大値） 第一四分位点（Q1） 第三四分位点（Q3） 四分位範囲（Q3-Q1）	6 7.79 (1.905) 7.50 (5.7, 10.3) 5.96 9.80 3.84
肥満度（BMI）（kg/m^2）	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値，最大値） 第一四分位点（Q1） 第三四分位点（Q3） 四分位範囲（Q3-Q1）	6 16.42 (2.469) 15.65 (14.1, 20.9) 14.80 17.40 2.60

Source：KDN-413-P2 CSR　表 11-2

2.7.3.3.1.2　用法・用量

投与状況、投与期間を表 2.7.3-4 に示した。

表 2.7.3-4　医師主導治験の各被験者の投与状況、投与期間

試験 （症例数）	被験者 番号	投与状況 [a)]	総投与期間
医師主導治験 （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→有害事象の回復後に 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

a)　投与開始 3 日目以降（薬物動態検討終了後）の投与状況
Source：KDN-413-P2 CSR　表 11-4 より改編

2.7.3.3.1.3　全有効性の評価結果

2.7.3.3.1.3.1　主要評価項目

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% CI は 11.81～88.19%であった。

2.7.3.3.1.3.2　副次評価項目

2.7.3.3.1.3.2.1　肝組織像スコアの変化（FAS）

肝組織像スコア（大項目分類）一覧（FAS）を表 2.7.3-5 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。被験者番号 [redacted] では「改善」、被験者番号 [redacted] では「改善」、被験者番号 [redacted] では「悪化」、被験者番号 [redacted] では「悪化」、被験者番号 [redacted] では「改善」であった。なお、被験者番号 [redacted] 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 日目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 2.7.3-5　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

2.7.3.3.1.3.2.2　病理判定結果の信頼性評価

病理判定信頼性評価（FAS）を表 2.7.3-6 に示した。大項目の級内相関係数は、投与前及び投与 24 週後で、ともに肝細胞障害（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。

表 2.7.3-6　病理判定信頼性評価（FAS）

時点	大項目	級内相関係数（ICC）	小項目	2 次重み付き κ 係数			
				評価者 1-2	評価者 1-3	評価者 2-3	相加平均
投与前	胆汁うっ滞	0.626	胆汁うっ滞（肝細胞胞体内）	0.348	0.878	0.444	0.557
			胆汁うっ滞（胆汁栓）	0.667	0.500	0.328	0.498
			肝細胞線房様配列	0.839	0.286	0.444	0.523
	肝細胞障害	0.868	実質内炎症壊死	1.000	0.000	0.000	0.333
			実質内亜広汎壊死	-	-	-	-
			肝細胞巨細胞性変化	0.909	0.902	0.833	0.881
			肝細胞腫大	0.762	0.750	0.667	0.726
	門脈域の変化	0.480	門脈域炎症	0.000	0.667	0.000	0.222
			interface hepatitis	0.118	1.000	0.118	0.412
			細胆管反応	0.167	−0.429	0.286	0.008
	線維化の進展	0.707	線維化	1.000	0.583	0.583	0.722
			肝細胞周囲の線維化	0.000	0.667	0.000	0.222
24 週時点	胆汁うっ滞	0.389	胆汁うっ滞（肝細胞胞体内）	0.255	1.000	0.255	0.504
			胆汁うっ滞（胆汁栓）	0.074	0.286	0.762	0.374
			肝細胞線房様配列	0.000	0.000	0.615	0.205
	肝細胞障害	0.667	実質内炎症壊死	0.000	0.286	0.000	0.095
			実質内亜広汎壊死	-	-	-	-
			肝細胞巨細胞性変化	0.615	0.615	1.000	0.744
			肝細胞腫大	0.400	1.000	0.400	0.600
	門脈域の変化	0.273	門脈域炎症	0.000	0.615	0.000	0.205
			interface hepatitis	0.000	0.000	0.118	0.039
			細胆管反応	0.545	0.286	0.118	0.316
	線維化の進展	0.520	線維化	0.583	0.839	0.348	0.590
			肝細胞周囲の線維化	0.000	0.545	0.000	0.182

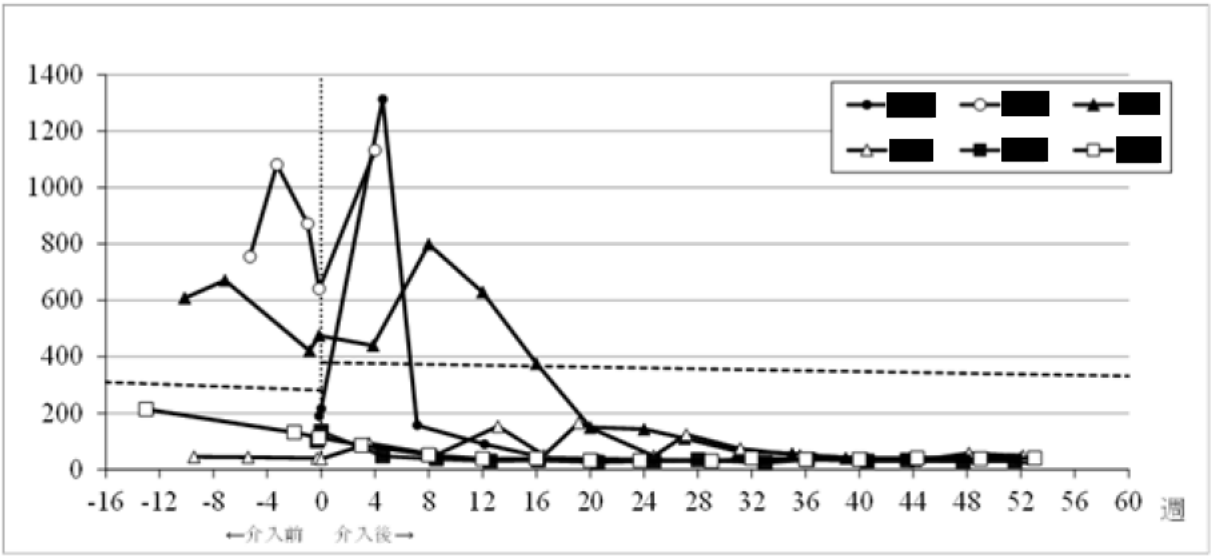
Source：KDN-413-P2 CSR　表 11-8

2.7.3.3.1.3.2.3　血液マーカーの肝機能検査値（AST、ALT、γ-GTP、T-Bil 及び D-Bil）

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（Segmented regression）の結果、投与前の値の推移（傾き）と投与後の値の推移（傾き）の差は、AST で 0.9835（95% CI：−1.6976～3.6647、p=0.467）、ALT で 0.9788（95% CI：−1.1442～3.1019、p=0.361）、γ-GTP で 0.0257（95% CI：−0.1361～0.1874、p=0.753）、T-Bil で 0.0227（95% CI：0.0043～0.0411、p=0.016）、D-Bil で 0.0125（95% CI：−0.0038～0.0287、p=0.130）であり、T-Bil は投与前後で統計学的な有意差が認められた。

血液マーカー（AST、ALT、γ-GTP、T-Bil 及び D-Bil）の推移及び解析（FAS）を、それぞれ図 2.7.3-2～6 に示した。

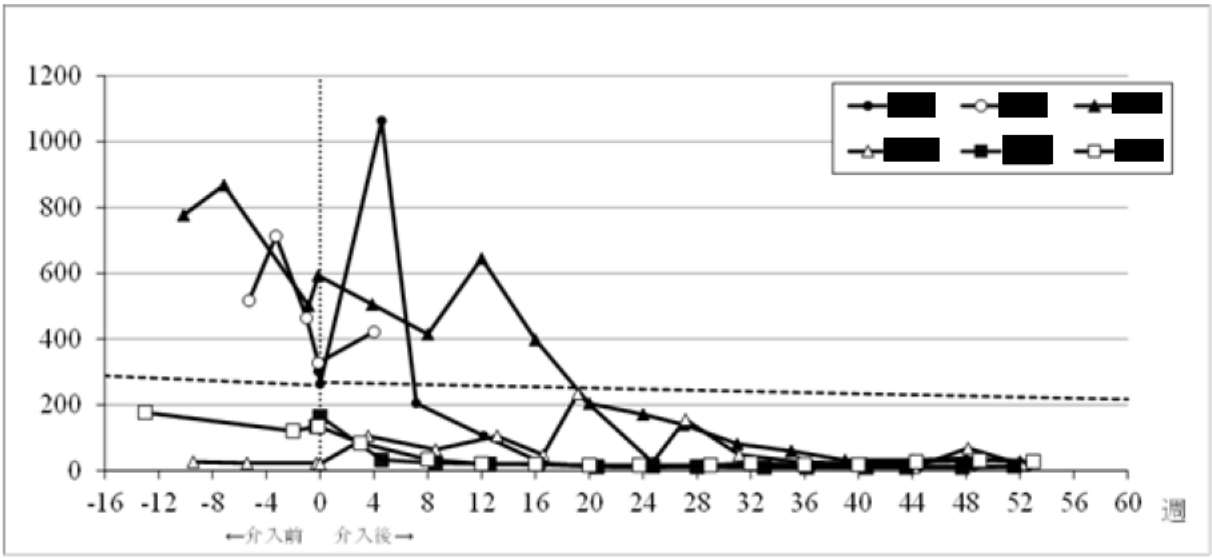
図 2.7.3-2　AST の推移及び解析（FAS）（52 週）



効果		推定値	95% CI	p 値 a)
切片		281.3120	−63.9783 , 626.6023	p=0.092
時間（TIME）		−1.7808	−4.4933 , 0.9316	p=0.195
介入前後（DRUG）	切片の差	98.2580	−22.1166 , 218.6326	p=0.108
交互作用項（TIME*DRUG）	傾きの差	0.9835	−1.6976 , 3.6647	p=0.467

a) Segmented regression
Source：KDN-413-P2 CSR　図 11-1

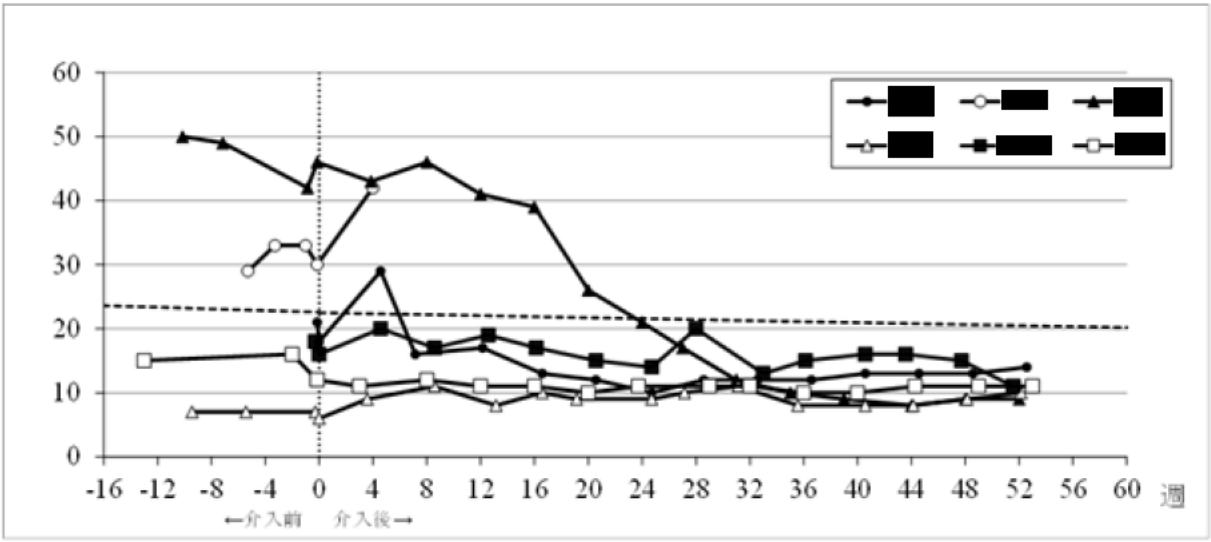
図 2.7.3-3　ALT の推移及び解析（FAS）（52 週）



効果		推定値	95% CI	p 値 a)
切片		259.2590	16.5862 , 501.9318	p=0.040
時間（TIME）		−1.8347	−4.0361 , 0.3668	p=0.101
介入前後（DRUG）	切片の差	9.1923	−85.6814 , 104.0661	p=0.847
交互作用項（TIME*DRUG）	傾きの差	0.9788	−1.1442 , 3.1019	p=0.361

a) Segmented regression
Source：KDN-413-P2 CSR　図 11-2

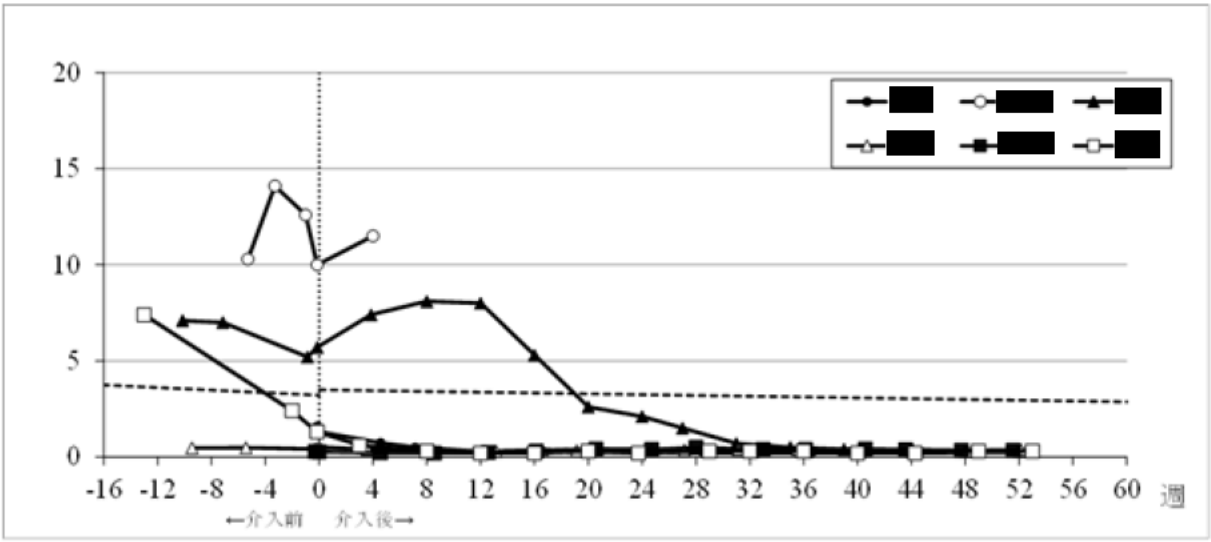
図 2.7.3-4　γ-GTP の推移及び解析（FAS）（52 週）



効果		推定値	95% CI	p 値 a)
切片		22.5784	16.9073 , 28.2495	P<0.001
時間（TIME）		−0.0642	−0.2243 , 0.0960	p=0.428
介入前後（DRUG）	切片の差	−0.0866	−7.6608 , 7.4875	p=0.982
交互作用項（TIME*DRUG）	傾きの差	0.0257	−0.1361 , 0.1874	p=0.753

a) Segmented regression
Source：KDN-413-P2 CSR　図 11-3

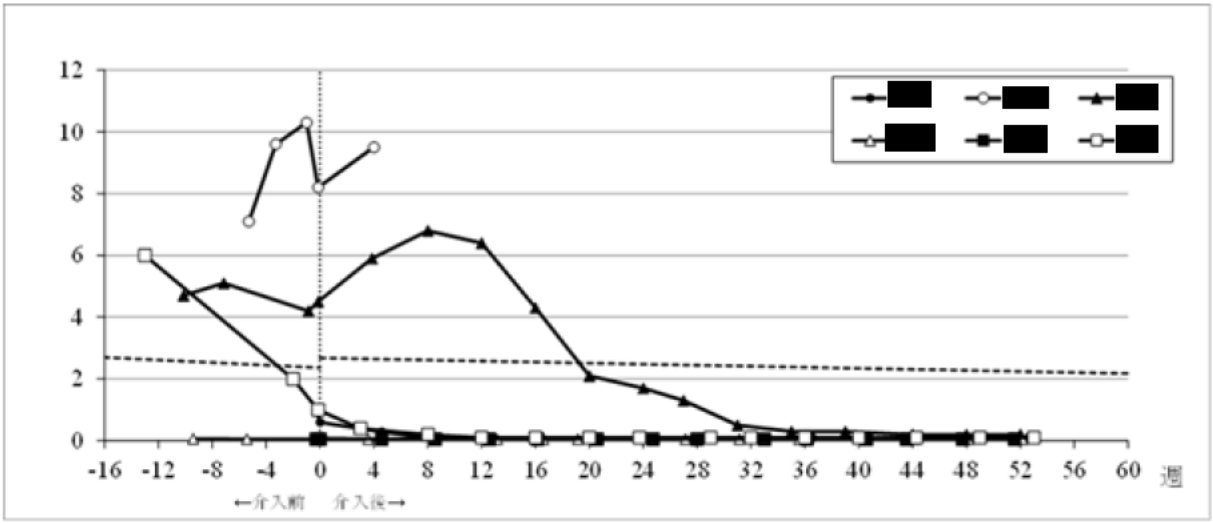
図 2.7.3-5　T-Bil の推移及び解析（FAS）（52 週）



効果		推定値	95% CI	p 値 a)
切片		3.2064	−1.4173 , 7.8300	p=0.136
時間（TIME）		−0.0333	−0.0551 , −0.0115	p=0.004
介入前後（DRUG）	切片の差	0.2880	−0.5176 , 1.0937	p=0.478
交互作用項（TIME*DRUG）	傾きの差	0.0227	0.0043 , 0.0411	p=0.016

a) Segmented regression
Source：KDN-413-P2 CSR　図 11-4

図 2.7.3-6　D-Bil の推移及び解析（FAS）（52 週）



効果		推定値	95% CI	p 値 a)
切片		2.3643	−1.2803 , 6.0089	p=0.158
時間（TIME）		−0.0209	−0.0392 , −0.0025	p=0.027
介入前後（DRUG）	切片の差	0.3137	−0.3940 , 1.0213	p=0.380
交互作用項（TIME*DRUG）	傾きの差	0.0125	−0.0038 , 0.0287	p=0.130

a) Segmented regression
Source：KDN-413-P2 CSR　図 11-5

2.7.3.3.1.3.2.4　皮膚そう痒感の変化

皮膚そう痒感の評価の変化（FAS）を表 2.7.3-7 に示した。

皮膚そう痒感の評価である 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低下した。セグメント回帰分析（Segmented regression）の結果、投与前の値の推移（傾き）と投与後の値の推移（傾き）の差は、VAS で−1.0817（95% CI：−2.4058～0.2423、p=0.108）、5-D かゆみスケールで−0.1701（95% CI：−0.4008～0.0607、p=0.142）、pruritus scale で−0.0597（95% CI：−0.1361～0.0167、p=0.123）であり、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。

表 2.7.3-7　皮膚そう痒感の評価の変化（FAS）（52 週）

時期	項目	VAS	5-D itch scale	Pruritus scale
投与前（投与開始 1 日目も含む）	例数	6	4	6
	平均値（標準偏差）	31.8 (27.0)	11.3 (2.6)	1.7 (1.2)
	中央値（最小値，最大値）	23.5 (5 , 70)	10.5 (9 , 15)	1.0 (1 , 4)
4 週	例数	6	4	6
	平均値（標準偏差）	30.0 (22.6)	12.0 (2.9)	1.3 (0.5)
	中央値（最小値，最大値）	30.0 (5 , 60)	11.5 (9 , 16)	1.0 (1 , 2)
8 週	例数	5	2	5
	平均値（標準偏差）	34.0 (27.0)	10.5 (0.7)	1.0 (0.7)
	中央値（最小値，最大値）	30.0 (0 , 70)	10.5 (10 , 11)	1.0 (0 , 2)
12 週	例数	5	2	5
	平均値（標準偏差）	26.0 (18.5)	10.0 (1.4)	1.2 (0.4)
	中央値（最小値，最大値）	30.0 (5 , 50)	10.0 (9 , 11)	1.0 (1 , 2)
16 週	例数	5	2	5
	平均値（標準偏差）	25.6 (14.1)	10.0 (1.4)	1.2 (0.4)
	中央値（最小値，最大値）	30.0 (5 , 40)	10.0 (9 , 11)	1.0 (1 , 2)
20 週	例数	5	3	5
	平均値（標準偏差）	26.6 (16.3)	9.7 (1.2)	1.4 (0.5)
	中央値（最小値，最大値）	35.0 (6 , 40)	9.0 (9 , 11)	1.0 (1 , 2)
24 週	例数	5	2	5
	平均値（標準偏差）	15.0 (12.25)	10.0 (1.41)	0.8 (0.45)
	中央値（最小値，最大値）	20.0 (0 , 30)	10.0 (9 , 11)	1.0 (0 , 1)
28 週	例数	5	2	5
	平均値（標準偏差）	20.2 (16.13)	10.5 (0.71)	1.0 (0.71)
	中央値（最小値，最大値）	20.0 (0 , 41)	10.5 (10 , 11)	1.0 (0 , 2)
32 週	例数	5	1	5
	平均値（標準偏差）	24.8 (19.94)	9.0 (-)	1.0 (0.71)
	中央値（最小値，最大値）	29.0 (0 , 50)	9.0 (9 , 9)	1.0 (0 , 2)
36 週	例数	5	2	5
	平均値（標準偏差）	22.0 (18.23)	8.0 (1.41)	1.2 (0.84)
	中央値（最小値，最大値）	30.0 (0 , 40)	8.0 (7 , 9)	1.0 (0 , 2)
40 週	例数	5	1	5
	平均値（標準偏差）	22.0 (18.23)	13.0 (-)	1.2 (0.84)
	中央値（最小値，最大値）	30.0 (0 , 40)	13.0 (13 , 13)	1.0 (0 , 2)
44 週	例数	5	2	5
	平均値（標準偏差）	21.0 (17.46)	10.0 (4.24)	1.2 (0.84)
	中央値（最小値，最大値）	30.0 (0 , 40)	10.0 (7 , 13)	1.0 (0 , 2)
48 週	例数	5	2	5
	平均値（標準偏差）	25.0 (12.75)	11.5 (2.12)	1.4 (0.55)
	中央値（最小値，最大値）	30.0 (5 , 35)	11.5 (10 , 13)	1.0 (1 , 2)
52 週	例数	5	2	5
	平均値（標準偏差）	25.0 (23.45)	10.5 (4.95)	1.0 (1.00)
	中央値（最小値，最大値）	35.0 (0 , 50)	10.5 (7 , 14)	1.0 (0 , 2)

Source：KDN-413-P2 CSR　表 11-10

2.7.3.3.1.3.2.5　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、アルギニン）、血清アンモニア濃度の変化

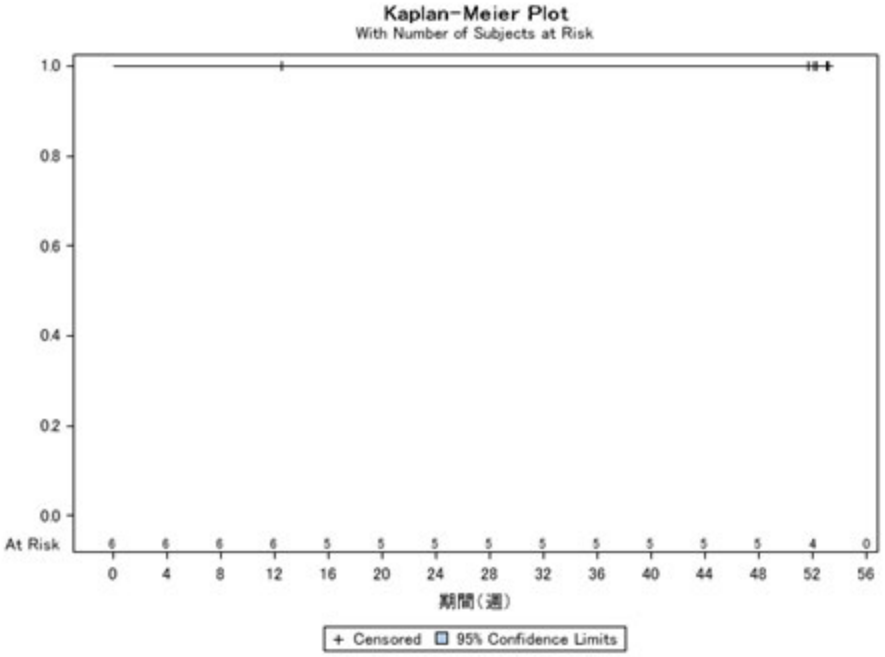
血漿中イソロイシン及び血清中アンモニアは、投与前に比べて、投与 4 週以降投与 52 週まで低下した。血漿中グルタミン、グルタミン酸及びアルギニンは、投与前に比べて、投与 4 週以降投与 52 週まで変化はなかった。

2.7.3.3.1.3.2.6　生存率

生存率曲線（FAS）を図 2.7.3-7 に示した。

投与 52 週時点の Kaplan-Meier 法で推定した生存率は、1.0（95% CI：1.0～1.0）であった。生存期間の中央値は、未到達であった。

図 2.7.3-7　生存率曲線（FAS）（52 週）



項目	推定値	95% CI
52 週（364 日）の生存率 a)	1.0	1.0, 1.0
生存期間の中央値 b)	-	-

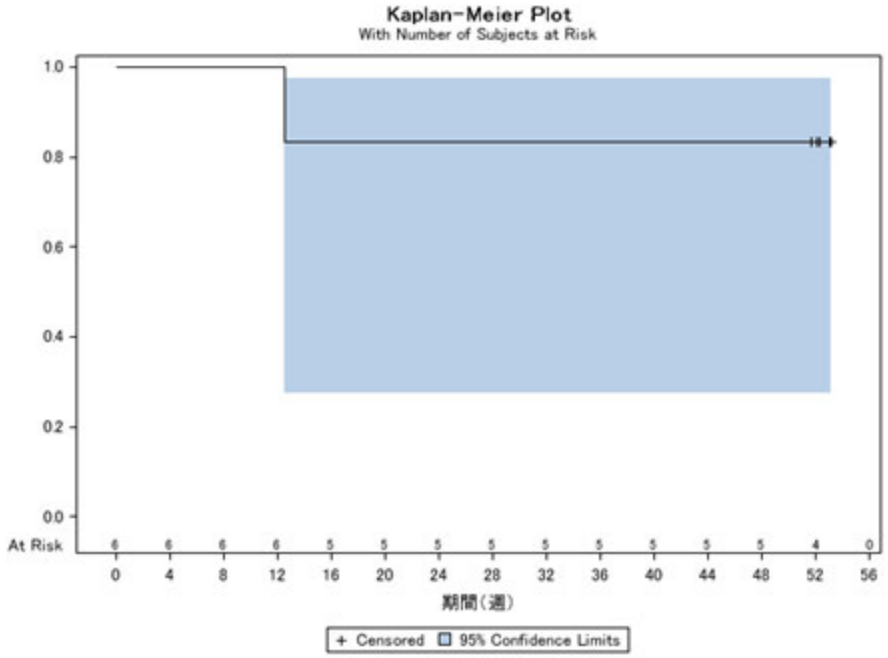
a)　生存率の CI は Greenwood の公式により算出
b)　生存期間の中央値の CI は Brookmeyer and Crowley の方法により算出
Source：KDN-413-P2 CSR　図 11-14

2.7.3.3.1.3.2.7　肝移植回避生存率

肝移植回避生存率曲線（FAS）を図 2.7.3-8 に示した。

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% CI：0.27～0.97）であった。肝移植回避生存期間の中央値は未到達であった。投与 52 週時点では、肝移植に移行した被験者は 1 例（被験者番号[redacted]）のみであった。中止理由が「肝移植に移行」であった被験者[redacted]は、治験薬投与開始 70 週目に肝移植が実施されたため、投与 52 週時点では肝移植移行例に含まれなかった。

図 2.7.3-8　肝移植回避生存率曲線（FAS）（52 週）



項目	推定値	95% CI
52 週（364 日）の生存率 a)	0.83	0.27, 0.97
肝移植回避生存期間の中央値 b)	-	12.57, -

a) 肝移植回避生存率の CI は Greenwood の公式により算出
b) 肝移植回避生存期間の中央値の CI は Brookmeyer and Crowley の方法により算出
Source：KDN-413-P2 CSR　図 11-15

2.7.3.3.1.3.2.8　PELD スコア（若しくは MELD スコア）の変化

PELD スコアの変化（FAS）（52 週）を表 2.7.3-8 に、PELD スコアの推移（FAS）（52 週）を図 2.7.3-9 に示した。

本治験では、被験者は全て 12 歳未満のため PELD スコアのみ評価した。

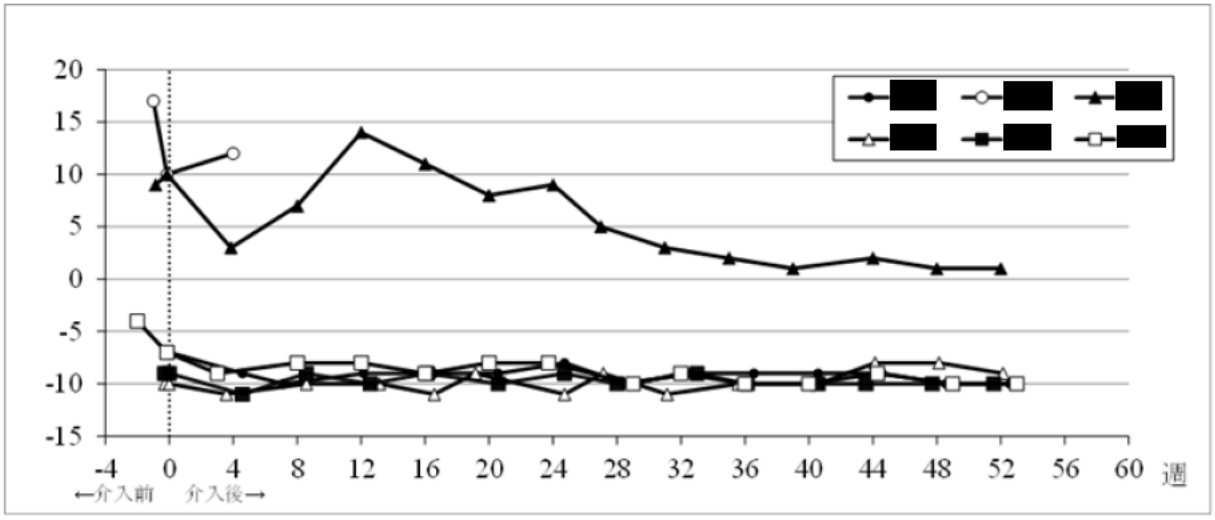
PELD スコアは、10 点を超えると肝移植を考慮する目安となるとされ、数字が 10 を超えて大きいほど肝硬変へと進行していると見なされる。PELD スコア（平均値 ± 標準偏差）は、投与前では−2.2 ± 9.50、投与 4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48 及び 52 週後では、各々−4.2 ± 9.52、−6.0 ± 7.31、−4.6 ± 10.43、−5.4 ± 9.21、−5.6 ± 7.64、−5.4 ± 8.14、−6.8 ± 6.61、−7.0 ± 5.66、−7.4 ± 5.27、−7.6 ± 4.83、−6.8 ± 4.97、−7.4 ± 4.77 及び−7.6 ± 4.83 であり、悪化はしなかった。

表 2.7.3-8　PELD スコアの変化（FAS）（52 週）

時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値 (Q2)	最大値
投与前（投与開始 1 日目も含む）	6	−2.2	9.50	−10	−7.0	10
4 週	6	−4.2	9.52	−11	−9.0	12
8 週	5	−6.0	7.31	−10	−9.0	7
12 週	5	−4.6	10.43	−10	−9.0	14
16 週	5	−5.4	9.21	−11	−9.0	11
20 週	5	−5.6	7.64	−10	−9.0	8
24 週	5	−5.4	8.14	−11	−8.0	9
28 週	5	−6.8	6.61	−10	−10.0	5
32 週	5	−7.0	5.66	−11	−9.0	3
36 週	5	−7.4	5.27	−10	−10.0	2
40 週	5	−7.6	4.83	−10	−10.0	1
44 週	5	−6.8	4.97	−10	−9.0	2
48 週	5	−7.4	4.77	−10	−10.0	1
52 週	5	−7.6	4.83	−10	−10.0	1

PELD スコア：血清ビリルビン値、血清アルブミン値、プロトロンビン時間国際標準比に基づき算出
Source：KDN-413-P2 CSR　表 11-12

図 2.7.3-9　PELD スコアの推移（FAS）（52 週）



Source: KDN-413-P2 CSR　図 11-16

2.7.3.3.2　臨床研究

探索的な臨床研究の結果を以下に要約する。対象は PFIC 1 型及び 2 型患者である。有効性を評価した各症例の投与状況を表 2.7.3-9 に示した。いずれも 1 日投与量 200 mg/kg を 1 日 3 又は 4 回に分割して投与し、500 mg/kg/日を上限に漸増した。

表 2.7.3-9　各試験の有効性評価例数、投与状況と投与期間

試験 対象患者 評価例数	症例	投与状況	総投与期間
CR-1 PFIC 2 型 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 PFIC 2 型 2 例	患者 1	食事中/食直後投与：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	食前投与：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 PFIC 1 型 3 例	患者 1 患者 2 患者 3	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

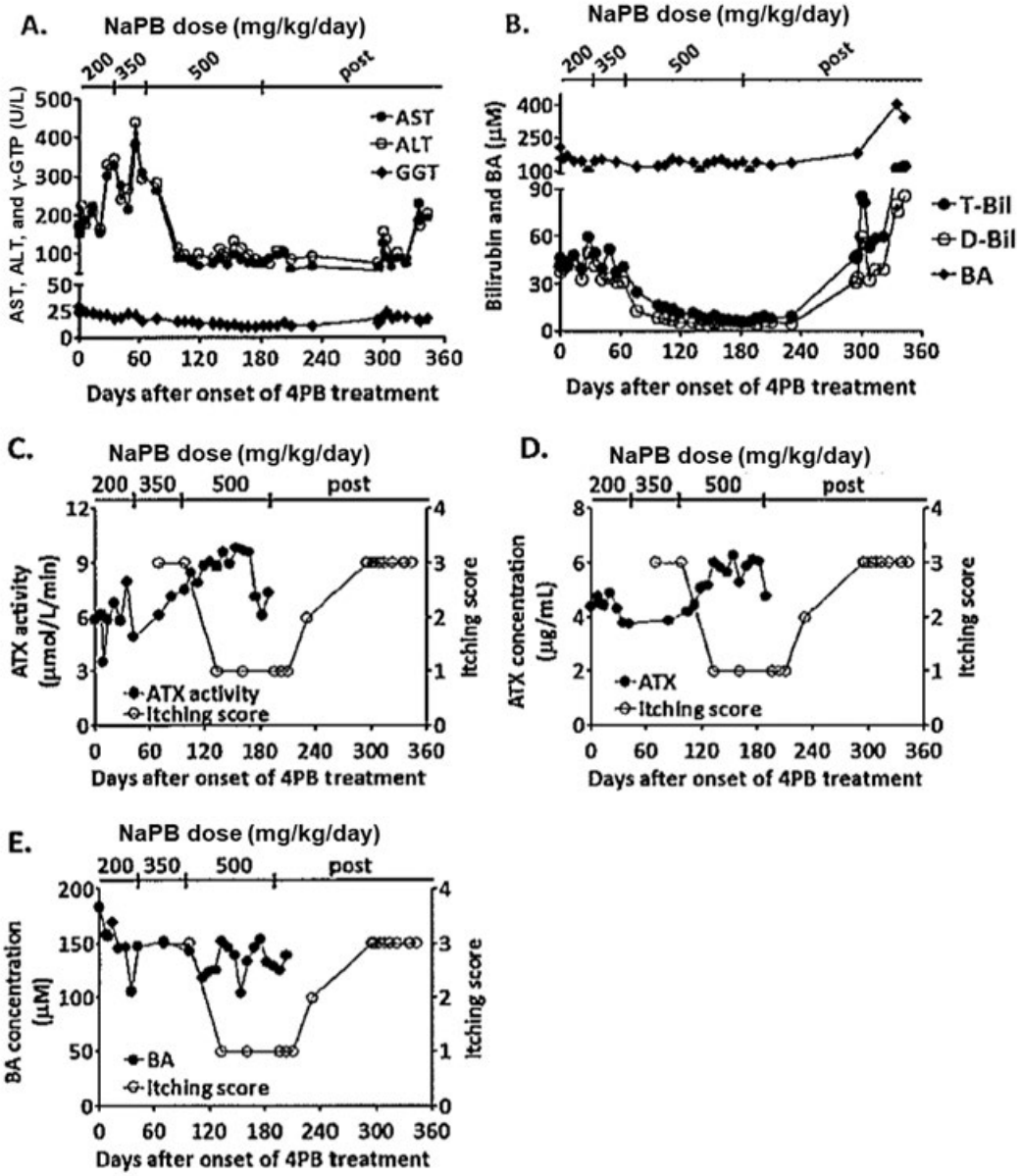
Source: 5.3.5.4-1、5.3.3.2-1、5.3.5.4-2

2.7.3.3.2.1　CR-1 試験

対象は生後 4 ヵ月の PFIC 2 型のパキスタン人女児。生後 2 ヵ月で肝生検により PFIC 2 型と診断され、UDCA 120 mg/日の投与を開始したが、重度の胆汁うっ滞、難治性のかゆみ、黄疸、下痢及び発育不全の持続を認めていた。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。治療期間は 6 ヵ月であった（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。1 日投与量を 4 回に分割経して経口投与）。

NaPB 200 又は 350 mg/kg/日の用量では効果が認められなかったが、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（図 2.7.3-10）。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 治療前と比べて、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。

図 2.7.3-10 肝機能検査値の推移、かゆみスコアの推移



A, B, Levels of A, serum AST, ALT, γ-GTP and B, T-Bil, and bile acid were monitored during and after the period of PBA therapy. C-E, Correlation diagram of itching scores for the patient with PFIC 2 with C, autotaxin activity and D, serum concentrations of autotaxin and E, bile acid in the patient during and after PBA therapy. Pruritus severity was scored ranging from 0 (no pruritus) to 4 (cutaneous mutilation, with bleeding and scarring). ATX: autotaxin; BA: bile acid.

2.7.3.3.2.2 CR-2 試験

日本人 PFIC 2 型女児 2 例（14 ヵ月齢、22 ヵ月齢）を対象に、500 mg/kg/日を最大用量とする用量漸増試験にて NaPB の有効性を評価した。PFIC 2 型患者の肝機能検査値の推移（血清 T-Bil, D-Bil, TBA, AST, ALT 及び γ-GTP 値）を図 2.7.3-11 に示した。

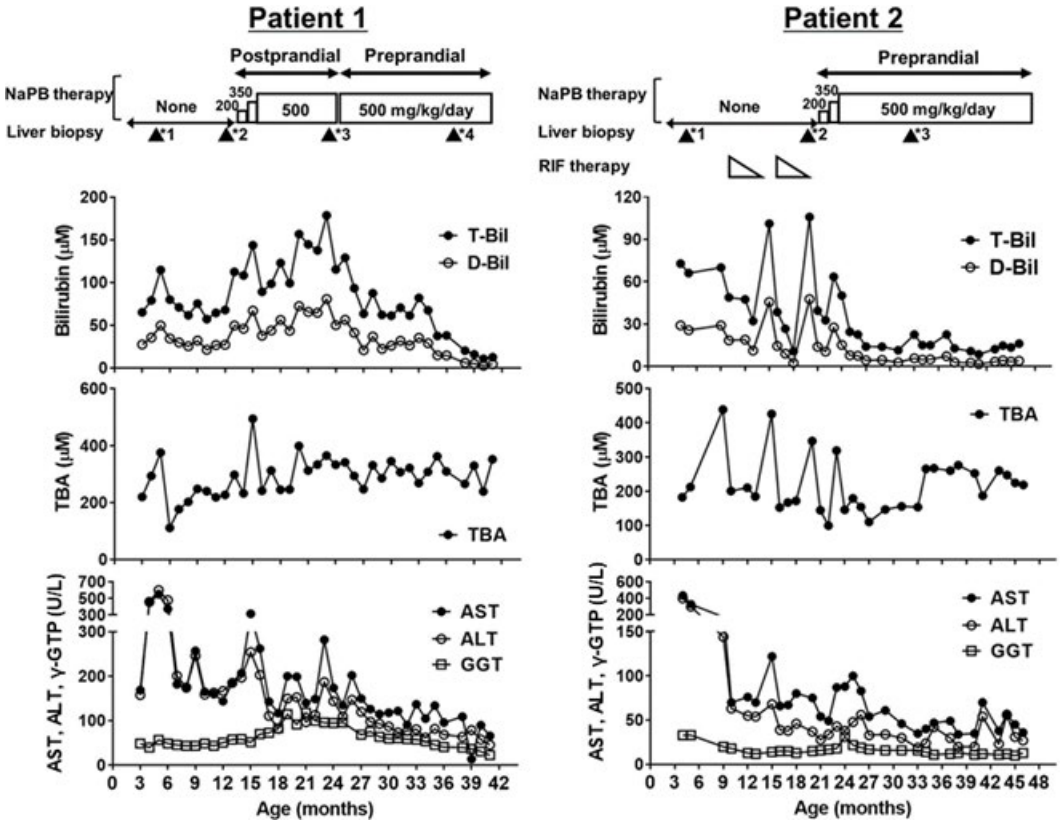
患者 1 では食事中又は食直後に、NaPB として 200 mg/kg を 1 日 3 回に分けて投与を開始し、500 mg/kg/日を上限に漸増し、その後 12 ヵ月間維持した。NaPB の有効性が確認できなかったため、食前投与に切り替え、500 mg/kg/日での NaPB 治療を更に 12 ヵ月間継続した。

患者 2 では食前に、NaPB として 200 mg/kg を 1 日 3 回に分けて投与を開始し、500 mg/kg/日を上限に漸増し、その後 25 ヵ月間維持した。

患者 2 では、T-Bil 及び 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。

食事中又は食後投与した患者 1 では肝機能検査値の低下を認めなかったため、NaPB 500 mg/kg/日の食前経口投与に切り替え、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。肝機能検査値の改善に伴い、黄疸、かゆみはいずれも消失し、睡眠障害も解消した。血清総胆汁酸（TBA）の濃度は、NaPB 療法の期間中変化しなかった。NaPB の 1 年間の食前経口投与により、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。

図 2.7.3-11 PFIC 2 型患者の肝機能検査値の推移（血清 T-Bil,D-Bil,TBA, AST, ALT 及び γ-GTP 値）



Liver function tests in PFIC 2 patients (Patients 1 and 2) before and during the course of NaPB therapy. Patients 1 and 2 underwent NaPB therapy as described in the Methods. Serum T-Bil, D-Bil, TBA, AST,ALT, and γ-GTP levels were monitored. The dosage and regimen of NaPB administration during the course of therapy is shown at the top. Closed triangles represent times when a liver biopsy was performed. RIF: rifampicin; TBA: total bile acids.

2.7.3.3.2.3 CR-3 試験

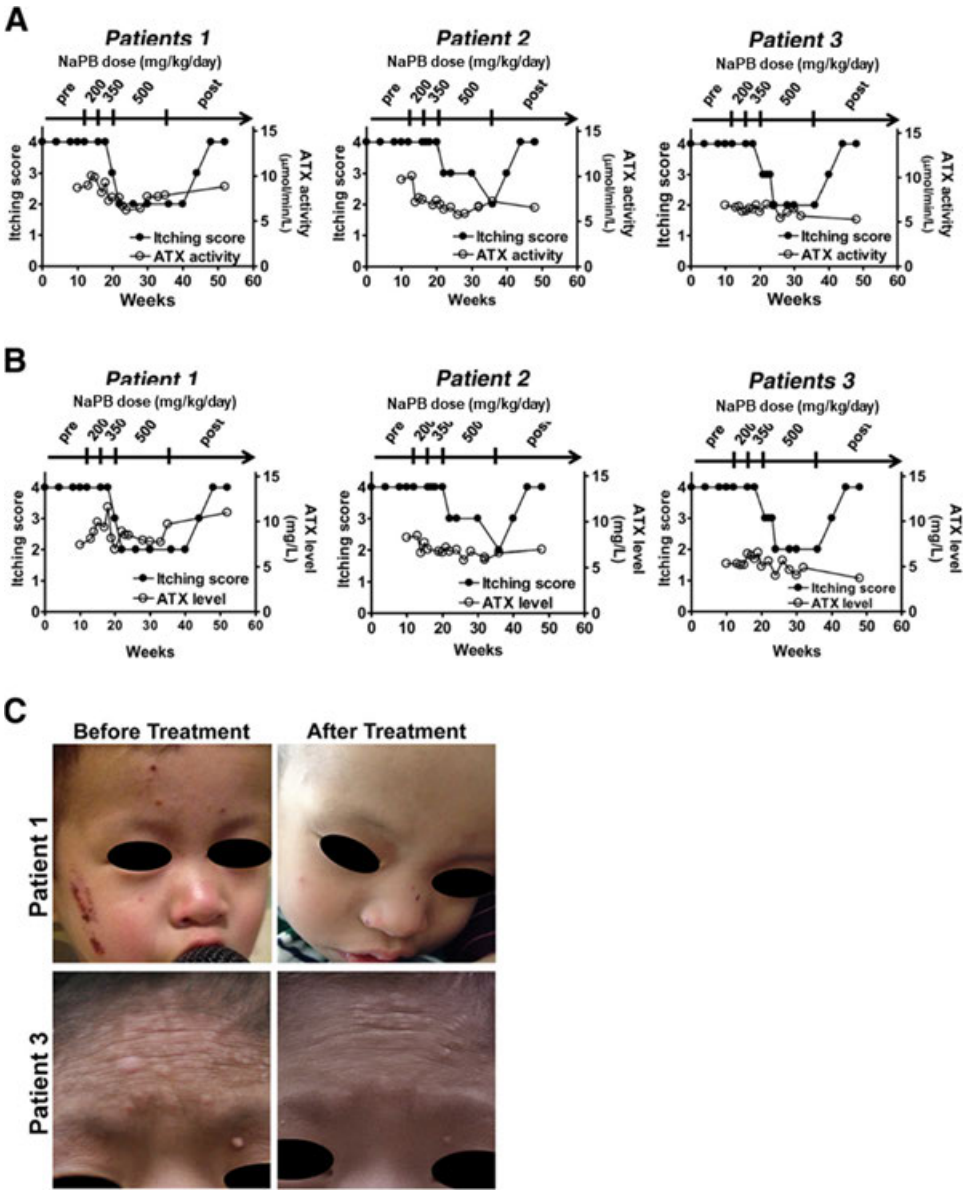
日本人 PFIC 1 型男児 3 例（2 歳、6 歳及び 16 歳）を対象に、NaPB 500 mg/kg/日を最大用量とする用量漸増試験を実施した。

いずれの患者も乳児期に AST、ALT 値の軽度上昇と正常 γ-GTP 値を伴う肝内胆汁うっ滞を発症し、生後 4 ヵ月頃、6 ヵ月頃、4 ヵ月頃にそれぞれ難治性のかゆみのため睡眠障害をきたした。UDCA、局所ステロイド及び抗ヒスタミン薬などの薬物治療をそれぞれ 1.5 年、5 年及び 15 年受けたにもかかわらず、PFIC 1 型の典型的な臨床症状である持続性の難治性かゆみ、黄疸、下痢及び発育不全を伴う重度の胆汁うっ滞は持続していた。NaPB 200 mg/kg を 1 日 4 回に分けて投与を

開始し、1 ヵ月後には 350 mg/kg/日に増量して 1 ヵ月間維持し、更に 500 mg/kg/日まで増量し 4 ヵ月間投与を継続した。

NaPB 500 mg/kg/日の治療により、PFIC 1 型患者の難治性かゆみが著明に改善し、患者の睡眠障害及び患者とその家族の QOL が改善した（図 2.7.3-12）。NaPB の投与により BSEP タンパク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。

図 2.7.3-12　PFIC 1 型患者のかゆみに対する NaPB 療法の有効性



Itching intensity in the patients before, during, and after the course of PBA therapy. (A, B) Correlation diagram of itching scores for the PFIC 1 patients with serum ATX activity (A) and ATX level (B) in the patients before, during, and after PBA therapy. Pruritus severity was scored ranging from 0 (no pruritus) to 4 (cutaneous mutilation, with bleeding and scarring) as described in Patients and Methods. (C) Skin of the patients before and after the PBA therapy.

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

評価被験者数が少ないために、部分集団における結果の比較検討は実施していない。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　用法

本邦で UCD に対して承認されている本剤の用法は、「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。

PFIC 患者 7 例（PFIC 2 型患者 3 例、PFIC 1 型患者 3 例及び PFIC 様患者 1 例）を対象として、一晩絶食の条件下において、単回経口投与により朝食 30 分前、朝食直前及び朝食直後投与時の PBA の薬物動態を検討した。その結果、AUC 及び C_{max} は朝食直後投与では朝食 30 分前及び朝食直前投与の約 60%に低下することが確認された［5.3.3.2-1］。また、NaPB の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価するため、健常被験者を対象に NaPB 4.3 g/m^2（高用量；HD）又は NaPB 1.4 g/m^2（低用量；LD）の朝食 30 分前あるいは朝食直後（<10 分）に NaPB を単回経口投与して検討した。その結果、朝食前投与時の PBA の C_{max} と $AUC_{0\text{-}10\ hr}$ は、朝食後投与に比べて、HD でそれぞれ 1.37 倍（95% CI：1.25～1.49、p=0.001）と 1.21 倍（95% CI：1.09～1.32、p=0.13）、LD で 2.33 倍（95% CI：1.91～2.53、p=0.001）と 1.59 倍（95% CI：1.43～1.75、p=0.003）と高かった［5.3.3.1-1］。

さらに、PFIC 2 型患者を対象とした医師主導治験 KDN-413-P2 試験では、本剤を「食前 15 分を目安として投与する」と規定して実施し、その結果、有効性が認められるとともに、安全性に大きな問題は認められなかった。また、前述の KDN-413-P2 試験において、投与 1 日目を食前 5～10 分投与、投与 2 日目を食前 15～20 分投与とし、投与 1 日目と投与 2 日目の PBA の薬物動態を比較したところ類似していた［5.3.5.2-1］。

これらのことから、PFIC 2 型患者に本剤を投与する場合には、食前投与が推奨されると考えた。

2.7.3.4.2　用量

本邦で UCD に対して承認されている本剤の用量は、「体重 20 kg 未満の小児等には NaPB として 1 日あたり 450～600 mg/kg」、「成人及び体重 20 kg 以上の小児等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）」である。

PFIC 2 型患者を対象に 500 mg/kg/日を最大用量とした 2 つの用量漸増による探索的臨床研究を実施した。CR-1 試験では 1 例の患者に対し、200 mg/kg/日 1 ヵ月間→350 mg/kg/日 1 ヵ月間→500 mg/kg/日 4 ヵ月間経口投与した。その結果、肝機能検査値及びそう痒が大きく改善し、胆汁うっ滞所見、巨細胞性変化が著明に改善した。また、治療期間中、終了後に重篤な有害事象は認められなかった［5.3.5.4-1］。CR-2 試験では 2 例の患者に対し、200 mg/kg/日 1 ヵ月間→350 mg/kg/日 1 ヵ月間→500 mg/kg/日で経口投与した。1 例目は食事中又は食直後で投与を開始し、500 mg/kg/日への増量後、食前投与に切り替えて 12 ヵ月間継続した。2 例目は食前投与にて投与を開始し、500 mg/kg/日を 25 ヵ月間継続した。その結果、肝機能検査値は低下して正常化又はほぼ正常化し、黄疸、難治性そう痒感及び睡眠障害は著明に改善した。また、肝組織学的検査では、胆汁うっ滞が軽減し、肝線維化の進行は認められなかった［5.3.3.2-1］。

PFIC 2 型患者を対象とした KDN-413-P2 試験では、既承認の最小用量である 450 mg/kg/日で被験者の状態を約 1 ヵ月間観察した後、承認されている最大用量である 600 mg/kg/日に増量することを規定して実施した。その結果、有効性が認められると共に、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。なお、2 例の被験者で減量

されたが、600 mg/kg/日に増量後、有害事象の発現により 450 mg/kg/日に減量した被験者（被験者番号[redacted]）では、肝機能検査値とそう痒に対して効果が認められ、減量後長期間の投与継続が可能であった。また、450 mg/kg/日投与時に有害事象の発現により一旦休薬し、300 mg/kg/日に減量して再開した被験者（被験者番号[redacted]）においても同様に、肝組織像、肝機能検査値及びそう痒に対する効果が認められ、減量後長期間の投与継続が可能であった。

KDN-413-P2 試験は長期にわたり現在も試験を継続中である。体重 20 kg 以上に成長した被験者には 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。

なお、PFIC 1 型患者 3 例を対象とした用量漸増による探索的臨床研究（CR-3 試験）では、NaPB 500 mg/kg/日の治療により、PFIC 1 型患者の難治性そう痒が著明に改善した［5.3.5.4-2］。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

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。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 は長期間にわたり持続した効果が得られている。

2.7.3.6　参考文献

1) 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.
2) 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.
3) 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.

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

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性の概要

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）
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
NaPB	Sodium Phenylbutyrate	フェニル酪酸ナトリウム
PFIC	Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPS	Per Protocol Set	実施計画書適合対象集団
PT	Preferred Terms	基本語
SOC	System Organ Class	器官別大分類
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
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
2.7.4 臨床的安全性の概要 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1 安全性の評価に用いた試験 5
2.7.4.1.1.2 試験デザイン 6
2.7.4.1.1.2.1 KDN-413-P2 試験 6
2.7.4.1.1.2.2 臨床研究 6
2.7.4.1.1.2.2.1 CR-1 試験 6
2.7.4.1.1.2.2.2 CR-2 試験 6
2.7.4.1.1.2.2.3 CR-3 試験 7
2.7.4.1.1.3 解析対象集団 7
2.7.4.1.1.4 安全性の評価方法及び解析手法 8
2.7.4.1.1.4.1 有害事象 8
2.7.4.1.1.4.2 臨床検査値及びバイタルサイン 8
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 8
2.7.4.1.2.1 KDN-413-P2 試験 8
2.7.4.1.2.1.1 被験者の内訳 8
2.7.4.1.2.1.2 治験薬の曝露 8
2.7.4.1.2.2 臨床研究 9
2.7.4.1.2.2.1 CR-1 試験 9
2.7.4.1.2.2.1.1 患者の内訳 9
2.7.4.1.2.2.1.2 薬剤の曝露 9
2.7.4.1.2.2.2 CR-2 試験 10
2.7.4.1.2.2.2.1 患者の内訳 10
2.7.4.1.2.2.2.2 薬剤の曝露 10
2.7.4.1.2.2.3 CR-3 試験 10
2.7.4.1.2.2.3.1 患者の内訳 10
2.7.4.1.2.2.3.2 薬剤の曝露 10
2.7.4.1.3 試験中止例 10
2.7.4.1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 10
2.7.4.2 有害事象 12
2.7.4.2.1 KDN-413-P2 試験 12
2.7.4.2.1.1 有害事象の解析 12
2.7.4.2.1.1.1 比較的よく見られた有害事象 12
2.7.4.2.1.1.2 重症度別の有害事象及び副作用 13
2.7.4.2.1.1.3 発現時期別の有害事象及び副作用 14
2.7.4.2.1.1.4 患者ごとの有害事象 16
2.7.4.2.1.2 死亡 16

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 16
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 17
2.7.4.2.1.5 個別有害事象の文章による説明 17
2.7.4.2.2 臨床研究の有害事象の評価 17
2.7.4.2.2.1 CR-1 試験 17
2.7.4.2.2.2 CR-2 試験 17
2.7.4.2.2.3 CR-3 試験 17
2.7.4.3 臨床検査値の評価 18
2.7.4.3.1 KDN-413-P2 試験 18
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 18
2.7.4.4.1 KDN-413-P2 試験 18
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 18
2.7.4.5.1 内因性要因 18
2.7.4.5.2 外因性要因 18
2.7.4.5.3 薬物相互作用 18
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 18
2.7.4.5.5 過量投与 18
2.7.4.5.6 薬物乱用 18
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 18
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 18
2.7.4.6 市販後データ 19
2.7.4.6.1 海外における市販後データ 19
2.7.4.6.2 本邦における市販後データ 19
2.7.4.7 付録 21

2.7.4　臨床的安全性の概要

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性の評価に用いた試験

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型（PFIC 2 型）患者に対するフェニル酪酸ナトリウム（NaPB）の安全性は、国内で実施され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る KDN-413-P2 試験［5.3.5.2-1］で評価した。KDN-413-P2 試験は本申請資料の提出時点で実施中であることから 2020 年 9 月 30 日でデータカットオフし、各被験者の 52 週後までのデータを集計した結果を評価資料とした。

本剤投与期間中の全ての有害事象を記録した。臨床検査データ、バイタルサインは、評価時期ごとに要約統計量を算出した。

また、PFIC 2 型の患者を対象に NaPB の安全性及び有効性が検討された臨床研究 CR-1 試験［5.3.5.4-1］、PFIC 1 型、PFIC 2 型及び PFIC 様患者を対象に NaPB の薬物動態（PK）に及ぼす食事の影響及び治療効果を検討した臨床研究 CR-2 試験［5.3.3.2-1］及び PFIC 1 型の患者を対象に NaPB の治療効果を検討した臨床研究 CR-3 試験［5.3.5.4-2］を参考資料として本申請資料に含めた（表 2.7.4-1）。

表 2.7.4-1　本臨床データパッケージに含めた安全性の評価資料及び参考資料

試験の種類 試験番号	評価 参考	試験の 目的	試験 デザイン	投与方法	対象患者 被験者数 （安全性 評価例 数）	報告書の 種類 添付場所
医師主導治験 KDN-413-P2	評価	有効性 安全性 PK	第 II 相 多施設共同 非対照 非盲検	PK：1 日目は NaPB 150 mg/kg を 1 日 1 回食前 5～10 分に経口投与し、2 日目は NaPB 150 mg/kg を 1 日 1 回食前 15～20 分に経口投与。 有効性・安全性：3 日目以降、NaPB 450 mg/kg を 1 日 3 回に分割して 4 週間、食前 15 分を目安として経口投与。投与後 4 週間以降、安全性を確認し、600 mg/kg/日に増量して同様に経口投与。	PFIC 2 型 6 例	総括報告書 5.3.5.2-1
臨床研究 CR-1	参考	有効性 安全性	症例報告	200 mg/kg を 1 日 4 回に分けて（食前又は食間に）1 ヵ月間経口投与。次に 350 mg/kg/日を（食前又は食間に）1 ヵ月間経口投与。500 mg/kg/日に増量し（食前又は食間に）4 ヵ月間経口投与。	PFIC 2 型 1 例	公表文献 5.3.5.4-1
臨床研究 CR-2	参考	PK 治療効果	多施設共同 非盲検	PK：NaPB 150 mg/kg を一晩絶食後の朝食 30 分前、直前（<10 分）、直後（<10 分）に経口投与。 治療効果：患者 1 は食事中又は食直後、患者 2 では食前にて、NaPB 200 mg/kg を 3 回に分けて投与開始し、1 ヵ月後に 350 mg/kg/日に増量し、更に 1 ヵ月後に 500 mg/kg/日に増量。患者 1 及び 2 では、各々次の 12 ヵ月及び 25 ヵ月間維持した。患者 1 では治療効果が得られず食前投与に切り替えて更に 12 ヵ月間投与した。	PFIC 2 型 3 例を含む PFIC7 例	公表文献 5.3.3.2-1
臨床研究 CR-3	参考	治療効果	症例報告	200 mg/kg を 1 日 4 回に分けて 1 ヵ月間経口投与。次に 350 mg/kg/日を 1 ヵ月間経口投与。さらに 500 mg/kg/日に増量し 4 ヵ月間経口投与。	PFIC 1 型 3 例	公表文献 5.3.5.4-2

Source：KDN-413-P2 CSR、公表文献

2.7.4.1.1.2 試験デザイン

2.7.4.1.1.2.1 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 NaPB 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。

本治験には PFIC 2 型の診断が確定された患者を組み入れ、以下の 1 かつ 2 又は 1 かつ 3～5 の全てを満たす患者を PFIC 2 型と診断した。

1. 直接ビルリビンの異常高値（施設基準値上限値以上）を有すること
2. 両側アレルに *ABCB11* 遺伝子の変異を有すること
3. 片側アレルに *ABCB11* 遺伝子の変異を有すること
4. 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
5. 臨床的に他疾患の除外ができていること

治験薬は 1 g 中に NaPB として 940 mg を含有する顆粒剤を用いた。

投与 1 日目は NaPB として 150 mg/kg 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 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 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。投与後 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 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 週投与終了後は、NaPB として 600 mg/kg を 1 日 3 回に分割して食前 15 分を目安として承認時まで経口投与することとした。

2.7.4.1.1.2.2 臨床研究

2.7.4.1.1.2.2.1 CR-1 試験

臨床研究 CR-1 は、生後 4 ヵ月の PFIC 2 型と確定診断されたパキスタン人女児に NaPB を投与し、治療効果を検討した症例報告であった。

NaPB は 1 g 中に NaPB として 940 mg を含有する顆粒剤（Ammonaps; Swedish Orphan Inter AB, Sweden 製造）を用いた。

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。治療効果及び副作用も認められなかったため、更に用量を 500 mg/kg/日に増量し、食前又は食間に 4 ヵ月間継続して経口投与した。

2.7.4.1.1.2.2.2 CR-2 試験

臨床研究 CR-2 は、PFIC 患者 7 名を対象に NaPB の薬物動態に及ぼす食事のタイミングの影響を検討するための多施設共同、非盲検、単回投与試験であった。

本研究では、肝移植を受けていない血清 γ-グルタミルトランスペプチターゼ（γ-GTP）正常の PFIC 患者を対象とした。血清 γ-GTP 正常の PFIC の臨床診断は以下のとおりとした。

- 生後 1 年以内に、難治性そう痒、成長障害、黄疸、血清 γ-GTP 正常値を呈する寛解不能の肝内胆汁うっ滞を認める
- A 型、B 型、C 型、E 型肝炎、胆道閉鎖症、アラジール症候群、シトリン欠乏による新生児肝内胆汁うっ滞、デュビン・ジョンソン症候群、ウィルソン病は、各種検査にて除外されている

- PFIC 以外の疾患に罹患していない

NaPB は 1 g 中に NaPB として 940 mg を含有する顆粒剤（Buphenyl; OrphanPacific, Tokyo, Japan 製造）を用いた。

NaPB として 150 mg/kg を一晩絶食後の朝食 30 分前、直前（<10 分）、直後（<10 分）に経口投与し、薬物動態を評価した。各試験のウォッシュアウト期間は 24 時間以上とした。

7 例中 PFIC 2 型患者 2 名については本剤の治療効果を検討することとし、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 200 mg/kg を 1 日 3 回に分けて開始し、1 ヵ月後には 350 mg/kg/日に増量して 1 ヵ月間維持した。その後、500 mg/kg/日まで漸増し、患者 1 及び 2 では、それぞれ次の 12 ヵ月及び 25 ヵ月間維持された。患者 1 では治療効果が確認できなかったため 500 mg/kg/日の食前経口投与に切り替え 12 ヵ月間継続した。

2.7.4.1.1.2.2.3 CR-3 試験

臨床研究 CR-3 は、PFIC 1 型と診断された 3 名の男児に NaPB を投与し、治療効果を検討した症例報告であった。

いずれの被験者も PFIC 1 型の典型的な臨床症状を示し、肝生検標本において *ATP8B1* の遺伝子発現が低く、タンパク質発現も低いあるいは検出できないことから PFIC 1 型と診断された。

NaPB は 1 g 中に NaPB として 940 mg を含有する顆粒剤（Ammonaps; Swedish Orphan Inter AB, Sweden 製造）を用いた。

NaPB として 200 mg/kg/日を 4 回に分けて 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。治療効果及び副作用も認められなかったため、更に用量を 500 mg/kg/日に増量し、4 ヵ月間継続して経口投与した。

2.7.4.1.1.3 解析対象集団

KDN-413-P2 試験における安全性の解析対象は安全性解析対象集団とした。解析対象集団の定義を以下に示す。

- 安全性解析対象集団：登録された症例から、1) 治験薬が投与されなかった症例及び 2) 治験薬投与後、安全性に関するデータが全くない症例を除いたものとした
- 最大の解析対象集団（FAS：Full Analysis Set）：登録された症例から、1) 治験薬が投与されなかった症例及び 2) 治験薬投与後、有効性評価項目に関するデータが全くない症例を除いたものとした。
- 実施計画書適合対象集団（PPS：Per Protocol Set）： FAS から、1) 適格基準違反症例、2) 主要評価項目に関してプロトコル違反のある症例及び 3) 主要評価項目に欠損のある症例を除いたものとした。
- 有効性解析対象集団：主要な有効性解析対象集団は FAS とした。解析対象集団は FAS としたが、肝生検が登録前 4 週間以内に実施された症例とそれ以前に実施された症例では肝組織像が変化する可能性があることから、参考としてそれぞれの集団からなる部分集団解析も行うこととした。
- 薬物動態解析対象集団：NaPB が投与された全ての症例のうち、PK 解析用の採血が実施された症例の集団とした。

2.7.4.1.1.4 安全性の評価方法及び解析手法

KDN-413-P2 試験において NaPB の安全性の評価に用いた評価項目は、有害事象、バイタルサイン、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査であった。全ての安全性データは安全性解析対象集団を対象に提示した。

2.7.4.1.1.4.1 有害事象

有害事象用語は、事象名を「MedDRA/J の Version 23.0」を用いて、器官別大分類（SOC）、基本語（PT）別に読み替えて集計した。

有害事象は、「治験薬を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとをいい、必ずしも当該医薬品の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。つまり、当該医薬品との因果関係の有無は問わず、医薬品が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気のことである」と定義された。有害事象には、新たに発現した事象、開始時から重症度が悪化した事象、臨床検査値の異常を含む診断上の異常な結果も含まれた。開始時に病歴として記録されたものは、症状が悪化した場合のみ有害事象として扱った。

有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連なし」以外の有害事象を「副作用」として取り扱った。

有害事象は、被験者ごとの一覧（事象名、発現日、転帰日、持続期間、転帰、重症度、重篤性、因果関係）を示した。また、有害事象の事象別、重症度別、発現時期別及び持続期間別に発現例数、発現件数及び発現割合を集計した。持続期間は「転帰日－発現日+1」（単位は日）と定義した。なお、因果関係が否定できない有害事象及び重篤な有害事象についても同様の集計を行った。

2.7.4.1.1.4.2 臨床検査値及びバイタルサイン

身長、体重、血圧、脈拍数、体温、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査について、検査値の経時推移を被験者別の折れ線グラフで示した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 KDN-413-P2 試験

［資料番号：5.3.5.2-1（評価資料）］

2.7.4.1.2.1.1 被験者の内訳

本治験における同意取得例は 6 例、スクリーニング実施例は 6 例であり、全ての症例に治験薬が投与された。また、継続例は 5 例及び中止例は 1 例であった。スクリーニング脱落例はなかった。中止理由は「効果不十分」であった。

2.7.4.1.2.1.2 治験薬の曝露

本治験の各被験者の曝露量を表 2.7.4-2 に、治験薬の投与状況に関する要約を表 2.7.4-3 に示した（個々の被験者の詳細な投与状況については付録表 2.7.4-14 を参照）。

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。

漸増期では、治験薬総投与量（平均値 ± 標準偏差）は 161.158 ± 175.4591 g、服薬日数（平均値 ± 標準偏差）は 41.3 ± 25.97 日であった。維持用量期では、治験薬総投与量（平均値 ± 標準偏差）

は 1376.755 ± 811.7468 g、服薬日数（平均値 ± 標準偏差）は 275.2 ± 120.98 日であった。全期間では、治験薬総投与量（平均値 ± 標準偏差）は 1537.913 ± 843.1557 g、服薬日数（平均値 ± 標準偏差）は 316.5 ± 124.25 日であった。

表 2.7.4-2　KDN-413-P2 試験の個々の被験者の曝露量（安全性解析対象集団）（52 週）

被験者番号	性別	同意取得時年齢（ヵ月）	漸増期 a)		維持用量期 b)		全期間	
			総投与量 (g)	服薬日数（日）	総投与量 (g)	服薬日数（日）	総投与量 (g)	服薬日数（日）
[redacted]	[redacted]性	1[redacted]ヵ月	108.30	45	960.87	326	1069.17	371
[redacted]	[redacted]性	[redacted]ヵ月	74.70	29	130.56	34	205.26	63
[redacted]	[redacted]性	[redacted]ヵ月	68.26	28	1377.06	337	1445.32	365
[redacted]	[redacted]性	1[redacted]ヵ月	517.89	92	1446.50	274	1964.39	366
[redacted]	[redacted]性	[redacted]ヵ月	102.12	32	1787.70	330	1889.82	362
[redacted]	[redacted]性	1[redacted]ヵ月	95.68	22	2557.84	350	2653.52	372

a) 漸増期：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期間
b) 維持用量期：個々の被検者の投与量が定まって同一用量を継続投与した期間
Source：KDN-413-P2 CSR　表 12-1

表 2.7.4-3　治験薬投与状況に関する要約（安全性解析対象集団）（52 週）

時期	統計量	総投与量（g）	服薬日数（日）
漸増期	例数	6	6
	平均値（標準偏差）	161.158 (175.4591)	41.3 (25.97)
	中央値（最小値, 最大値）	98.900 (68.26, 517.89)	30.5 (22, 92)
	第一四分位点（Q1）	74.700	28.0
	第三四分位点（Q3）	108.300	45.0
	四分位範囲（Q3-Q1）	33.600	17.0
維持用量期	例数	6	6
	平均値（標準偏差）	1376.755 (811.7468)	275.2 (120.98)
	中央値（最小値, 最大値）	1411.780 (130.56, 2557.84)	328.0 (34, 350)
	第一四分位点（Q1）	960.870	274.0
	第三四分位点（Q3）	1787.700	337.0
	四分位範囲（Q3-Q1）	826.830	63.0
全期間	例数	6	6
	平均値（標準偏差）	1537.913 (843.1557)	316.5 (124.25)
	中央値（最小値, 最大値）	1667.570 (205.26, 2653.52)	365.5 (63, 372)
	第一四分位点（Q1）	1069.170	362.0
	第三四分位点（Q3）	1964.390	371.0
	四分位範囲（Q3-Q1）	895.220	9.0

Source：KDN-413-P2 CSR　表 11-3

2.7.4.1.2.2　臨床研究

2.7.4.1.2.2.1　CR-1 試験

［資料番号：5.3.5.4-1（参考資料）］

2.7.4.1.2.2.1.1　患者の内訳

本症例報告の対象は生後 4 ヵ月の PFIC 2 型のパキスタン人女児。

2.7.4.1.2.2.1.2　薬剤の曝露

ウルソデオキシコール酸（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。総投与期間は 6 ヵ月であった（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）。

2.7.4.1.2.2.2　CR-2 試験

［資料番号：5.3.3.2-1（参考資料）］

2.7.4.1.2.2.2.1　患者の内訳

組み入れられた患者は 7 例（男児 2 名、女児 5 名）で、PK 解析対象は 6 例、治療効果評価対象は 2 例であった。患者 3 を除く 6 例が日本人であった。

PK 試験では、試験の前日に入院し、一晩絶食後、朝食 30 分前、朝食直前（<10 分）、朝食直後（<10 分）に 150 mg/kg の NaPB を経口にて服薬した。7 名の患者のうち、6 名が全ての用法にて経口服薬し PK 試験を完了した。

2.7.4.1.2.2.2.2　薬剤の曝露

PK 試験では、用法ごとに 1 日 1 回 150 mg/kg の NaPB を経口投与し、異なる 3 用法に対して計 3 回投与した。

治療効果を評価した患者 1 では、食事中又は食直後に NaPB 200 mg/kg/日を 1 ヵ月間、350 mg/kg/日を 1 ヵ月間、次いで 500 mg/kg/日を 12 ヵ月間経口投与し、更に食前投与に切り替えて 12 ヵ月間投与し、本剤の総投与期間は 26 ヵ月であった。

患者 2 では、食前投与にて NaPB 200 mg/kg/日を 1 ヵ月間、350 mg/kg/日を 1 ヵ月間、次いで 500 mg/kg/日を 25 ヵ月間経口投与し、本剤の総投与期間は 27 ヵ月であった。

2.7.4.1.2.2.3　CR-3 試験

［資料番号：5.3.5.4-2（参考資料）］

2.7.4.1.2.2.3.1　患者の内訳

対象は日本人 PFIC 1 型男児 3 例（2 歳、6 歳及び 16 歳）であった。

2.7.4.1.2.2.3.2　薬剤の曝露

NaPB 200 mg/kg/日を 1 ヵ月間、350 mg/kg/日に増量し 1 ヵ月間、更に 500 mg/kg/日に増量し 4 ヵ月間投与した。総投与期間は 6 ヵ月であった。

2.7.4.1.3　試験中止例

KDN-413-P2 試験では、6 例中 5 例が 52 週まで投与を完了した。

被験者番号[redacted]は、感染症を契機に腹水が著明に貯留、急速に肝硬変、肝不全へと進行したため、「効果不十分」により投与開始 63 日後に治験を中止した。その後、肝移植の適応となり他院にて投与開始 88 日後に肝移植が実施された。

なお、被験者番号[redacted]は、CSR では中止例として取り扱われているが、本症例は投与 52 週時点では投与継続中であり各評価項目は評価された。56 週を超えた時点で有害事象「かゆみ」のため他院受診。併用禁止薬である[redacted]を処方され服用（59 週から 7 日間内服）を契機に肝機能障害が増悪し、投与 479 日後に肝移植の実施が決定し治験を中止し、その 12 日後に肝移植を実施した症例であった。

2.7.4.1.4　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

KDN-413-P2 試験に組み入れられた 6 例の人口統計学的データの要約（FAS）を表 2.7.4-4 に示

した。

本治験に組み入れられた被験者 6 例は男性が 4 例及び女性が 2 例であり、被験者の平均年齢（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。いずれの被験者も生後早い時期に発症し、PFIC 2 型と診断され治験に組み入れられた。

表 2.7.4-4　人口統計学的データの要約（FAS）

項目	区分／ 要約統計	(n=6) n (%)／統計量
性別	男	4 (66.7)
	女	2 (33.3)
既往歴	無	2 (33.3)
	有	4 (66.7)
合併症	無	0 (0.0)
	有	6 (100.0)
アレルギー	無	5 (83.3)
	有	1 (16.7)
治験参加歴	無	6 (100.0)
	有	0 (0.0)
同意取得時年齢（ヵ月）	例数	6
	平均値（標準偏差）	10.0 (5.22)
	中央値（最小値, 最大値）	9.0 ([redacted], 1[redacted])
	第一四分位点（Q1）	6.0
	第三四分位点（Q3）	12.0
	四分位範囲（Q3-Q1）	6.0
身長（cm）	例数	6
	平均値（標準偏差）	68.55 (5.922)
	中央値（最小値, 最大値）	68.25 (61.0, 76.8)
	第一四分位点（Q1）	63.50
	第三四分位点（Q3）	73.50
	四分位範囲（Q3-Q1）	10.00
体重（kg）	例数	6
	平均値（標準偏差）	7.79 (1.905)
	中央値（最小値, 最大値）	7.50 (5.7, 10.3)
	第一四分位点（Q1）	5.96
	第三四分位点（Q3）	9.80
	四分位範囲（Q3-Q1）	3.84
肥満度（BMI）（kg/m^2）	例数	6
	平均値（標準偏差）	16.42 (2.469)
	中央値（最小値, 最大値）	15.65 (14.1, 20.9)
	第一四分位点（Q1）	14.80
	第三四分位点（Q3）	17.40
	四分位範囲（Q3-Q1）	2.60

Source：KDN-413-P2 CSR　表 11-2

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　KDN-413-P2 試験

2.7.4.2.1.1　有害事象の解析

KDN-413-P2 試験の有害事象用語は、事象名を「MedDRA/J の Version 23.0」を用いて、SOC、PT 別に読み替えて集計した。有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連なし」以外の有害事象を「副作用」として取り扱った。

2.7.4.2.1.1.1　比較的よく見られた有害事象

KDN-413-P2 試験における有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4-5 に示した。

2 例以上に認められた有害事象は、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。

また、2 例以上に認められた副作用は、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。

表 2.7.4-5　有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（52 週）

器官別大分類名 基本語名	(n=6)			
	有害事象		副作用	
	件数	n (%)	件数	n (%)
全体	32	5 (83.3)	11	5 (83.3)
感染症および寄生虫症	10	4 (66.7)	0	0 (0.0)
突発性発疹	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
インフルエンザ	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
上咽頭炎	7	4 (66.7)	0	0 (0.0)
咽頭炎	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
代謝および栄養障害	5	3 (50.0)	2	2 (33.3)
高尿酸血症	2	2 (33.3)	1	1 (16.7)
低カルシウム血症	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
高アルカリホスファターゼ血症	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)
栄養障害	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2 (33.3)	0	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
上気道の炎症	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
胃腸障害	2	1 (16.7)	2	1 (16.7)
悪心	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)
嘔吐	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)
肝胆道系障害	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
肝硬変	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
そう痒症	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
臨床検査	9	4 (66.7)	7	4 (66.7)
血小板数減少	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
肝酵素上昇	2	2 (33.3)	2	2 (33.3)
アミノ酸濃度増加	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)
アミノ酸濃度減少	4	3 (50.0)	4	3 (50.0)
プロカルシトニン増加	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
大腿骨骨折	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)

MedDRA/J Ver.23.0
Source : KDN-413-P2 CSR　表 12-3

2.7.4.2.1.1.2　重症度別の有害事象及び副作用

KDN-413-P2 試験において発現した有害事象及び副作用について、重症度別の有害事象を表 2.7.4-6 に、重症度別の副作用を表 2.7.4-7 に示した。

重症度別の有害事象は、「高度」が肝硬変及びプロカルシトニン増加が各 1 例（16.7%）、「中等度」が上咽頭炎 3 例（50.0%）、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、そう痒症、悪心、嘔吐、肝酵素上昇及び大腿骨骨折が各 1 例（16.7%）であった。また、「軽度」はアミノ酸濃度減少 3 例（50.0%）、突発性発疹、上咽頭炎、咽頭炎、高尿酸血症、高アルカリホスファターゼ血症、栄養障害、アレルギー性鼻炎、上気道の炎症、血小板数減少、肝酵素上昇及びアミノ酸濃度増加が各 1 例（16.7%）であった。

重症度別の副作用は、「高度」はなく、「中等度」が悪心、嘔吐及び肝酵素上昇が各 1 例（16.7%）であった。また、「軽度」はアミノ酸濃度減少 3 例（50.0%）、高尿酸血症、高アルカリホスファターゼ血症、肝酵素上昇及びアミノ酸濃度増加が各 1 例（16.7%）であった。

表 2.7.4-6　重症度別の有害事象（安全性解析対象集団）（52 週）

器官別大分類名 基本語名	(n=6)					
	軽度		中等度		高度	
	件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)
全体	15	5 (83.3)	15	4 (66.7)	2	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	3	1 (16.7)	7	3 (50.0)	0	0 (0.0)
突発性発疹	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
インフルエンザ	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
上咽頭炎	1	1 (16.7)	6	3 (50.0)	0	0 (0.0)
咽頭炎	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
代謝および栄養障害	3	2 (33.3)	2	1 (16.7)	0	0 (0.0)
高尿酸血症	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
低カルシウム血症	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
高アルカリホスファターゼ血症	1	1 (16.)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
栄養障害	1	1 (16.)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2 (33.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
上気道の炎症	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
胃腸障害	0	0 (0.0)	2	1 (16.7)	0	0 (0.0)
悪心	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
嘔吐	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
肝胆道系障害	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)
肝硬変	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
そう痒症	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
臨床検査	7	2 (33.3)	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)
血小板数減少	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
肝酵素上昇	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
アミノ酸濃度増加	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
アミノ酸濃度減少	4	3 (50.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
プロカルシトニン増加	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
大腿骨骨折	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)

MedDRA/J Ver.23.0
Source：KDN-413-P2 CSR　表 12-4

表 2.7.4-7　重症度別の副作用（安全性解析対象集団）（52 週）

器官別大分類名 基本語名	(n=6)					
	軽度		中等度		高度	
	件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)
全体	8	3 (50.0)	3	2 (33.3)	0	0 (0.0)
代謝および栄養障害	2	2 (33.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
高尿酸血症	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
高アルカリホスファターゼ血症	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
胃腸障害	0	0 (0.0)	2	1 (16.7)	0	0 (0.0)
悪心	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
嘔吐	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
臨床検査	6	3 (50.0)	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
肝酵素上昇	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
アミノ酸濃度増加	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
アミノ酸濃度減少	4	3 (50.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)

MedDRA/J Ver.23.0
Source：KDN-413-P2 CSR　表 12-5

2.7.4.2.1.1.3　発現時期別の有害事象及び副作用

KDN-413-P2 試験における有害事象を、「漸増期」（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期間）と、「維持用量期」（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期間）に分けて、発現時期別の有害事象を評価した。

発現時期別の有害事象及び副作用を、表 2.7.4-8 及び表 2.7.4-9 に示した。

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 2.7.4-8　発現時期別の有害事象（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		維持用量期		全期間	
	件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)
全体	13	5 (83.3)	19	5 (83.3)	32	5 (83.3)
感染症および寄生虫症	3	2 (33.3)	7	2 (33.3)	10	4 (66.7)
突発性発疹	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)
インフルエンザ	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)
上咽頭炎	2	2 (33.3)	5	2 (33.3	7	4 (66.7)
咽頭炎	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)
血液およびリンパ系障害	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)
鉄欠乏性貧血	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)
代謝および栄養障害	2	2 (33.3)	3	1 (16.7)	5	3 (50.0)
高尿酸血症	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)	2	2 (33.3)
低カルシウム血症	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)	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)
栄養障害	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0 (0.0)	2	2 (33.3)	2	2 (33.3)
アレルギー性鼻炎	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)
上気道の炎症	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)	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)
肝胆道系障害	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)
肝硬変	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)
そう痒症	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)
臨床検査	6	4 (66.7)	3	2 (33.3)	9	4 (66.7)
血小板数減少	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)
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)
プロカルシトニン増加	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)
大腿骨骨折	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)

MedDRA/J Ver.23.0
Source：KDN-413-P2 CSR　表 12-6

表 2.7.4-9　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		維持用量期		全期間	
	件数	n (%)	件数	n (%)	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
Source：KDN-413-P2 CSR　表 12-7

2.7.4.2.1.1.4　患者ごとの有害事象

KDN-413-P2 試験の患者ごとの有害事象の一覧を付録表 2.7.4-15 に添付した。

2.7.4.2.1.2　死亡

KDN-413-P2 試験では死亡例の報告はなかった。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

KDN-413-P2 試験における重篤な有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4-10 に、一覧を表 2.7.4-11 に示した。

重篤な有害事象は、2 例（肝硬変、プロカルシトニン増加及び高尿酸血症が各 1 件）に認められ、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。

表 2.7.4-10　重篤な有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（52 週）

器官別大分類名 基本語名	(n=6)			
	有害事象		副作用	
	件数	n (%)	件数	n (%)
全体	3	2 (33.3)	0	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
高尿酸血症	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
肝胆道系障害	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
肝硬変	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
臨床検査	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
プロカルシトニン増加	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)

MedDRA/J Ver.23.0
Source：KDN-413-P2 CSR　表 12-8

表 2.7.4-11　重篤な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（52 週）

被験者番号	性別	有害事象名	器官別大分類名 基本語名	投与開始からの日数	持続期間	重症度	重篤性	重篤性理由	予測可能性	因果関係	治験薬の処置	有害事象に対する処置の内容	転帰
[redacted]	[redacted]性	肝硬変	肝胆道系障害 肝硬変	49 日	42 日	高度	重篤	3	予測できない	なし	投与量変更せず	あり N 病院で入院加療	回復
		プロカルシトニン上昇	臨床検査 プロカルシトニン増加	56 日	35 日	高度	重篤	3	予測できない	なし	投与量変更せず	あり N 病院で入院加療	回復
[redacted]	[redacted]性	高尿酸血症	代謝および栄養障害 高尿酸血症	57 日	22 日	中等度	重篤	3	予測できない	なし	投与量変更せず	あり ヴィーン D 輸液、メイロン静注 8.4%	回復

重篤性理由
1：死に至るもの、2：生命を脅かすもの、3：治療のために入院又は入院期間の延長が必要となるもの、
4：永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、5：先天異常を来たすもの、6：その他、医学的に重要な状態
Source：KDN-413-P2 CSR　表 12-9

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

KDN-413-P2 試験において、治験薬の投与中止に至った有害事象又は減量に至った有害事象をその他の重要な有害事象と定義し、表 2.7.4-12 に示した。

本治験では、投与中止に至った有害事象は認められなかったが、減量に至った有害事象（有害事象の回復後に減量となった例を含む）が 2 例（肝酵素上昇、悪心及び嘔吐が各 1 件）認められた。いずれも治験薬との因果関係は「関連あり」と判断され、重症度は「中等度」と判定された。転帰は、肝酵素上昇が認められた被験者（被験者番号[redacted]）は治験薬の休薬後に回復し、悪心及び嘔吐が認められた被験者（被験者番号[redacted]）は、無処置で回復したが再発を予防するために転帰日に減量判断となった。

表 2.7.4-12　その他の重要な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（52 週）

被験者番号	性別	有害事象名	器官別大分類名 基本語名	投与開始からの日数	持続期間	重症度	重篤性	重篤性理由	予測可能性	因果関係	治験薬の処置	有害事象に対する処置の内容	転帰
[redacted]	[redacted]性	肝酵素上昇	臨床検査 肝酵素上昇	33 日	19 日	中等度	非重篤	-	-	あり	減量	あり 治験薬の休薬後、減量	回復
[redacted]	[redacted]性	嘔気	胃腸障害 悪心	40 日	54 日	中等度	非重篤	-	-	あり	投与量変更せず	なし a)	回復
		嘔吐	胃腸障害 嘔吐	40 日	54 日	中等度	非重篤	-	-	あり	投与量変更せず	なし a)	回復

a) その後の再発を予防するために転帰日に減量判断となった。
重篤性理由
1：死に至るもの、2：生命を脅かすもの、3：治療のために入院又は入院期間の延長が必要となるもの、
4：永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、5：先天異常を来たすもの、6：その他、医学的に重要な状態
Source：　KDN-413-P2 CSR　表 12-10

2.7.4.2.1.5　個別有害事象の文章による説明

KDN-413-P2 試験で認められた重篤な有害事象の叙述は、付録表 2.7.4-16 に記載した。

2.7.4.2.2　臨床研究の有害事象の評価

2.7.4.2.2.1　CR-1 試験

治療中並びに治療後に重篤な副作用は認められなかった。

2.7.4.2.2.2　CR-2 試験

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。

2.7.4.2.2.3　CR-3 試験

治療中並びに治療後に重篤な副作用は認められなかった。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 KDN-413-P2 試験

KDN-413-P2 試験では 52 週までの治験期間を通じ、各検査時点におい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、肝酵素上昇が 2 例、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 例であり、それ以外は「軽度」であった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 KDN-413-P2 試験

KDN-413-P2 試験の 52 週までの治験期間を通じ、各検査時点においてバイタルサイン及び心電図に、臨床上問題となる異常は認められなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

被験者数が少ないことから、年齢、性別及び体重別の人口統計学的層別による検討は実施していない。また、腎機能障害、肝機能障害における影響について、利用可能なデータはない。

2.7.4.5.2 外因性要因

利用可能なデータはない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用を検討する試験は実施していない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠又は授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない。

2.7.4.5.5 過量投与

過量投与の事例はない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本剤の依存性に関する試験、情報はない。

本剤服用患者では、本剤の独特の味、臭いに加え、用量の多さを原因とした服薬アドヒアランスの低下が課題となっており、本剤の乱用は考え難い。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

該当する試験データはない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

該当する試験データはない。

2.7.4.6　市販後データ

2.7.4.6.1　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 か国で Buphenyl 又は Ammonaps の商品名で尿素サイクル異常症（UCD）を適応症として上市されている。本剤の Periodic Safety Update Report では、2022 年 1 月 1 日から 2024 年 12 月 31 日の報告期間において、オフラベル使用として PFIC 患者に対する本剤の使用は 1 例報告されており、生体肝移植後に死亡していた（NaPB との因果関係はなし）。当該症例を含めてオフラベル使用に関連した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［5.3.6-1］。

2.7.4.6.2　本邦における市販後データ

本邦において NaPB は、UCD を効能・効果として 2013 年 1 月にブフェニール錠 500 mg 及びブフェニール顆粒 94%が上市され、2024 年 12 月 11 日に再審査が終了している。再審査期間中に実施した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［5.3.6-2］。本項では、これらの肝内胆汁うっ滞などに起因する疾患を有する患者に対して本剤が投与されたデータを示す（表 2.7.4-13）。

表 2.7.4-13　使用成績調査において 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背景

登録番号	病型	投与開始時の年齢	投与開始日	投与中止日	有害事象の有無
BPN-[redacted]	PFIC 1 型	[redacted]歳	20[redacted]	20[redacted]	無
BPN-[redacted]	PFIC 1 型	[redacted]歳	20[redacted]	20[redacted]	無
BPN-[redacted]	PFIC 1 型	[redacted]歳	20[redacted]	20[redacted]	無
BPN-[redacted]	PFIC 1 型	[redacted]歳	20[redacted]	継続中	無
BPN-[redacted]	PFIC 2 型	[redacted]ヵ月	20[redacted]	20[redacted]	有
BPN-[redacted]	PFIC 2 型	[redacted]歳	20[redacted]	継続中	無
BPN-[redacted]	PFIC 2 型	[redacted]歳	20[redacted]	継続中	無
BPN-[redacted]	PFIC 1 型の疑い	[redacted]歳	20[redacted]	20[redacted]	無
BPN-[redacted]	PFIC の疑い	[redacted]ヵ月	20[redacted]	20[redacted]	有
BPN-[redacted]	胆汁うっ滞性黄疸	[redacted]歳	20[redacted]	20[redacted]	有

Source：5.3.6-2 より社内集計

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。

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 10 例中 3 例に有害事象が報告された。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であった。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。

有害事象による死亡は 1 例に認められた。本症例は PFIC の疑いのあった月齢[redacted]ヵ月の患者で肝不全の悪化（NaPB との因果関係なし）により死亡した。NaPB の投与期間は 1 ヵ月未満であり、「状態がかなり悪い時点での投与開始となり投与期間が短期間となったため効果については判定不能である。」と調査担当医師からコメントされた。

2.7.4.7　付録

表 2.7.4-14　個々の被験者の治験薬投与状況

被験者番号	時期	投与開始日	投与終了日	1日投与量(g)	体重(kg)	体重当たりの1日投与量(mg/kg/日)	投与回数	備考
[redacted]	1週目	20[redacted]	20[redacted]	1.14	7.600	150	分1	PK試験
	1週目	20[redacted]	20[redacted]	3.42	7.600	450	分3	[redacted]肝酵素上昇のため休薬
	7週目	20[redacted]	20[redacted]	2.34	7.800	300	分3	回復後、[redacted]減量して投与再開
	8週目	20[redacted]	20[redacted]	2.49	8.300	300	分3	
	13週目	20[redacted]	20[redacted]	2.61	8.700	300	分3	
	17週目	20[redacted]	20[redacted]	2.79	9.300	300	分3	
	21週目	20[redacted]	20[redacted]	2.91	9.700	300	分3	
	26週目	20[redacted]	20[redacted]	3.06	10.200	300	分3	
	29週目	20[redacted]	20[redacted]	2.82	9.400	300	分3	
	33週目	20[redacted]	20[redacted]	3.12	10.400	300	分3	
	37週目	20[redacted]	20[redacted]	3.21	10.700	300	分3	
	41週目	20[redacted]	20[redacted]	3.24	10.800	300	分3	
	45週目	20[redacted]	20[redacted]	3.30	11.000	300	分3	
	49週目	20[redacted]	20[redacted]	3.27	10.900	300	分3	52週以降投与継続
[redacted]	1週目	20[redacted]	20[redacted]	0.90	5.960	151	分1	PK試験
	1週目	20[redacted]	20[redacted]	2.70	5.960	453	分3	
	5週目	20[redacted]	20[redacted]	3.84	6.365	603	分3	増量後、効果不十分により中止
[redacted]	1週目	20[redacted]	20[redacted]	0.85	5.692	149	分1	PK試験
	1週目	20[redacted]	20[redacted]	2.56	5.692	450	分3	
	5週目	20[redacted]	20[redacted]	3.66	6.110	599	分3	安全性確認後増量
	7週目	20[redacted]	20[redacted]	3.66	6.110	599	分3	
	9週目	20[redacted]	20[redacted]	3.60	5.970	603	分3	
	13週目	20[redacted]	20[redacted]	3.66	6.055	604	分3	
	17週目	20[redacted]	20[redacted]	3.84	6.355	604	分3	
	21週目	20[redacted]	20[redacted]	4.08	6.750	604	分3	
	25週目	20[redacted]	20[redacted]	4.08	6.815	599	分3	
	28週目	20[redacted]	20[redacted]	4.14	6.945	596	分3	
	32週目	20[redacted]	20[redacted]	4.20	7.041	597	分3	
	36週目	20[redacted]	20[redacted]	4.38	7.300	600	分3	
	40週目	20[redacted]	20[redacted]	4.44	7.360	603	分3	
	45週目	20[redacted]	20[redacted]	4.44	7.385	601	分3	
	49週目	20[redacted]	20[redacted]	4.44	7.390	601	分3	52週以降投与継続
[redacted]	1週目	20[redacted]	20[redacted]	1.47	9.800	150	分1	PK試験
	1週目	20[redacted]	20[redacted]	4.41	9.800	450	分3	
	4週目	20[redacted]	20[redacted]	6.00	10.000	600	分3	安全性確認後増量
	9週目	20[redacted]	20[redacted]	6.36	10.600	600	分3	
	14週目	20[redacted]	20[redacted]	4.77	10.600	450	分3	悪心・嘔吐回復後に再発防止ため減量
	17週目	20[redacted]	20[redacted]	4.95	11.000	450	分3	
	20週目	20[redacted]	20[redacted]	4.99	11.100	450	分3	
	26週目	20[redacted]	20[redacted]	5.31	11.800	450	分3	
	28週目	20[redacted]	20[redacted]	5.13	11.400	450	分3	
	32週目	20[redacted]	20[redacted]	5.31	11.800	450	分3	
	36週目	20[redacted]	20[redacted]	5.58	12.400	450	分3	
	45週目	20[redacted]	20[redacted]	5.49	12.200	450	分3	
	49週目	20[redacted]	20[redacted]	5.58	12.400	450	分3	
	53週目	20[redacted]	20[redacted]	5.67	12.600	450	分3	52週以降投与継続

表 2.7.4-14　個々の被験者の治験薬投与状況（続き）

被験者番号	時期	投与開始日	投与終了日	1 日投与量 (g)	体重 (kg)	体重当たりの 1 日投与量 (mg/kg/日)	投与回数	備考
[redacted]	1 週目	20[redacted]	20[redacted]	1.11	7.400	150	分 1	PK 試験
	1 週目	20	20	3.33	7.400	450	分 3	
	5 週目	20	20	4.56	7.600	600	分 3	安全性確認後増量
	9 週目	20	20	4.68	7.800	600	分 3	
	13 週目	20	20	4.98	8.300	600	分 3	
	17 週目	20	20	5.16	8.600	600	分 3	
	21 週目	20	20	5.28	8.800	600	分 3	
	26 週目	20	20	5.52	9.200	600	分 3	
	29 週目	20	20	5.58	9.300	600	分 3	
	34 週目	20	20	5.76	9.600	600	分 3	
	41 週目	20	20	5.88	9.800	600	分 3	
	44 週目	20	20	6.00	10.000	600	分 3	
	48 週目	20	20	6.18	10.300	600	分 3	52 週以降投与継続
[redacted]	1 週目	20	20	1.54	10.275	150	分 1	PK 試験
	1 週目	20	20	4.63	10.275	451	分 3	
	4 週目	20	20	6.30	10.490	601	分 3	安全性確認後増量
	9 週目	20	20	6.36	10.610	599	分 3	
	13 週目	20	20	6.66	11.135	598	分 3	
	17 週目	20	20	6.90	11.495	600	分 3	
	21 週目	20	20	7.10	11.825	600	分 3	
	24 週目	20	20	7.44	12.350	602	分 3	
	30 週目	20	20	7.32	12.210	600	分 3	
	33 週目	20	20	7.38	12.297	600	分 3	
	37 週目	20	20	7.74	12.890	600	分 3	
	41 週目	20	20	8.04	13.420	599	分 3	
	45 週目	20	20	8.22	13.736	598	分 3	
	50 週目	20	20	8.22	13.660	602	分 3	52 週以降投与継続

Source：KDN-413-P2 CSR　表 11-4

表 2.7.4-15　個々の被験者の有害事象

被験者番号 [redacted]

有害事象名	器官別大分類名 基本語名	投与開始からの日数	持続期間	重症度	重篤性	重篤性理由	予測可能性	因果関係	治験薬の処置	有害事象に対する処置の内容	転帰 転帰不明の理由
感冒	感染症および寄生虫症 上咽頭炎	15 日	17 日	中等度	非重篤	-	-	なし	投与量変更せず	あり 去痰薬の処方	回復
肝酵素上昇	臨床検査 肝酵素上昇	33 日	19 日	中等度	非重篤	-	-	あり	減量	あり 治験薬の休薬後、減量	回復
鉄欠乏性貧血	血液およびリンパ系障害 鉄欠乏性貧血	145 日	169 日	中等度	非重篤	-	-	なし	投与量変更せず	あり インクレミンシロップの処方	回復
上気道炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害 上気道の炎症	82 日	9 日	軽度	非重篤	-	-	なし	投与量変更せず	なし	回復

Source：KDN-413-P2 CSR　表 16.2.7.1.

被験者番号 [redacted]

有害事象名	器官別大分類名 基本語名	投与開始からの日数	持続期間	重症度	重篤性	重篤性理由	予測可能性	因果関係	治験薬の処置	有害事象に対する処置の内容	転帰 転帰不明の理由
感冒	感染症および寄生虫症 上咽頭炎	20 日	10 日	軽度	非重篤	-	-	なし	投与量変更せず	あり カルボシステインを処方	回復
鼻咽頭炎	感染症および寄生虫症 咽頭炎	29 日	34 日	軽度	非重篤	-	-	なし	投与量変更せず	あり 投薬	回復
イソロイシン低下	臨床検査 アミノ酸濃度減少	29 日	35 日	軽度	非重篤	-	-	あり	投与量変更せず	なし	不明 追跡不能のため
肝硬変	肝胆道系障害 肝硬変	49 日	42 日	高度	重篤	3	予測できない	なし	投与量変更せず	あり N 病院で入院加療	回復
プロカルシトニン上昇	臨床検査 プロカルシトニン増加	56 日	35 日	高度	重篤	3	予測できない	なし	投与量変更せず	あり N 病院で入院加療	回復
高尿酸血症	代謝および栄養障害 高尿酸血症	29 日	35 日	軽度	非重篤	-	-	あり	投与量変更せず	なし	未回復

Source：KDN-413-P2 CSR　表 16.2.7.1.

被験者番号 [redacted]

有害事象名	器官別大分類名 基本語名	投与開始からの日数	持続期間	重症度	重篤性	重篤性理由	予測可能性	因果関係	治験薬の処置	有害事象に対する処置の内容	転帰 転帰不明の理由
高尿酸血症	代謝および栄養障害 高尿酸血症	57 日	22 日	中等度	重篤	3	予測できない	なし	投与量変更せず	あり ヴィーン D 輸液、メイロン静注 8.4%	回復
血小板数低下	臨床検査 血小板数減少	57 日	29 日	軽度	非重篤	-	-	なし	投与量変更せず	なし	回復
低栄養症	代謝および栄養障害 栄養障害	57 日	29 日	軽度	非重篤	-	-	なし	投与量変更せず	なし	回復
イソロイシン低下	臨床検査 アミノ酸濃度減少	28 日	338 日	軽度	非重篤	-	-	あり	投与量変更せず	なし	未回復
グルタミン低下	臨床検査 アミノ酸濃度減少	28 日	338 日	軽度	非重篤	-	-	あり	投与量変更せず	なし	不明
グルタミン酸上昇	臨床検査 アミノ酸濃度増加	57 日	309 日	軽度	非重篤	-	-	あり	投与量変更せず	なし	未回復
低カルシウム血症	代謝および栄養障害 低カルシウム血症	190 日	267 日	中等度	非重篤	-	-	なし	投与量変更せず	あり 投薬治療（乳酸カルシウム開始、アルファロール増量）	回復
左大腿骨遠位部骨折	傷害、中毒および処置合併症 大腿骨骨折	203 日	31 日	中等度	非重篤	-	-	なし	投与量変更せず	あり 固定と投薬治療（カロナール）	回復
かゆみ	皮膚および皮下組織障害 そう痒症	309 日	171 日	中等度	非重篤	-	-	なし	投与量変更せず	あり 投薬治療[redacted]	軽快

Source：KDN-413-P2 CSR 表 16.2.7.1.

被験者番号 [redacted]

有害事象名	器官別大分類名 基本語名	投与開始からの日数	持続期間	重症度	重篤性	重篤性理由	予測可能性	因果関係	治験薬の処置	有害事象に対する処置の内容	転帰 転帰不明の理由
肝酵素の上昇	臨床検査 肝酵素上昇	26 日	225 日	軽度	非重篤	-	-	あり	投与量変更せず	なし	回復
イソロイシン低下	臨床検査 アミノ酸濃度減少	26 日	225 日	軽度	非重篤	-	-	あり	投与量変更せず	なし	回復
嘔気	胃腸障害 悪心	40 日	54 日	中等度	非重篤	-	-	あり	投与量変更せず	なし	回復
感冒	感染症および寄生虫症 上咽頭炎	93 日	6 日	中等度	非重篤	-	-	なし	投与量変更せず	あり 去痰薬処方	回復
感冒	感染症および寄生虫症 上咽頭炎	139 日	8 日	中等度	非重篤	-	-	なし	投与量変更せず	あり 去痰薬処方	回復
感冒	感染症および寄生虫症 上咽頭炎	191 日	10 日	中等度	非重篤	-	-	なし	投与量変更せず	あり 去痰鎮咳薬の処方	回復
感冒	感染症および寄生虫症 上咽頭炎	298 日	5 日	中等度	非重篤	-	-	なし	投与量変更せず	あり 去痰鎮咳薬の処方	回復
嘔吐	胃腸障害 嘔吐	40 日	54 日	中等度	非重篤	-	-	あり	投与量変更せず	なし	回復

Source：KDN-413-P2 CSR　表 16.2.7.1.

被験者番号 [redacted]

有害事象名	器官別大分類名 基本語名	投与開始からの日数	持続期間	重症度	重篤性	重篤性理由	予測可能性	因果関係	治験薬の処置	有害事象に対する処置の内容	転帰 転帰不明の理由
感冒	感染症および寄生虫症 上咽頭炎	50 日	8 日	中等度	非重篤	-	-	なし	投与量変更せず	あり 近医より内服薬の処方あり	回復
突発疹	感染症および寄生虫症 突発性発疹	210 日	8 日	軽度	非重篤	-	-	なし	投与量変更せず	なし	回復
高アルカリホスファターゼ血症	代謝および栄養障害 高アルカリホスファターゼ血症	22 日	146 日	軽度	非重篤	-	-	あり	投与量変更せず	なし	未回復
インフルエンザA	感染症および寄生虫症 インフルエンザ	326 日	11 日	中等度	非重篤	-	-	なし	投与量変更せず	あり タミフルドライシロップ	回復
アレルギー性鼻炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害 アレルギー性鼻炎	372 日	50 日	軽度	非重篤	-	-	なし	投与量変更せず	なし	回復

重篤性理由
1：死に至るもの、2：生命を脅かすもの、3：治療のために入院又は入院期間の延長が必要となるもの
4：永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、5：先天異常を来たすもの、6：その他、医学的に重要な状態
Source：KDN-413-P2 CSR　表 16.2.7.1.

表 2.7.4-16　個々の被験者の重篤な有害事象の叙述

有害事象名／PT	肝硬変／肝硬変			被験薬	NaPB
発現日	20[redacted]	転帰日	20[redacted]	転帰	回復
被験者番号	[redacted]	年齢（発現時）	1[redacted]ヵ月	性別	[redacted]
重篤と判断した理由	入院又は入院期間の延長	重症度	高度		
投与期間	20[redacted]～20[redacted]	発現時の用量	600 mg/kg/day		
治験薬との因果関係	関連なし	事象発現後の措置	投与量変更せず		
原疾患	PFIC2 型				
合併症	鉄欠乏性貧血				
併用薬	チョコラ A 滴、アルファロール内容液、ユベラ顆粒、ケイツーシロップ 0.2%、ウルソ顆粒、インクレミンシロップ 5%、ホスリボン配合顆粒、ピアーレシロップ 65%、セファゾリンナトリウム点滴静注用、ゾシン静注用、メロペネム点滴静注用				

発現から転帰確認までの経過：

20[redacted]　本治験参加に同意。
20[redacted]　治験薬投与開始。
20[redacted]　他院での定期外来の検査で腹水を認めた。
20[redacted]　他院より、腹水コントロールのために入院となったと連絡を受けた。
20[redacted]　腹部造影 CT 肝腫大。Periportal collar sign 陽性。食道静脈瘤を疑わせる所見なし。
腹水は確認できず。
CRP・プロカルシトニン上昇より、細菌感染症の疑いがあるために静注抗生剤の投与を開始した。
20[redacted]　入院時より腹水減少。
20[redacted]　腹水が増悪していた。
20[redacted]　細菌感染症の疑いに伴い、肝予備能が低下。結果として浮腫及び腹水の増大を認める。
アルブミンと利尿剤で加療するも腹水の改善は認めない。
特発性汎発性腹膜炎を含む、細菌感染症が疑わしい。そのため、原疾患の急激な増悪をきたし、肝予備能が低下し、肝不全に近い状態となった。ご家族へこの状態だと肝移植が必要な状態になりうることを説明した。
20[redacted]　ご家族より、入院先とは別の病院で肝移植を受ける準備をはじめたと連絡あり。
利尿剤治療に対して腹水の反応が悪いため肝硬変と判断し、治療薬投与及び治験を中止した。
20[redacted]　肝移植目的に入院先とは別の病院へ転院となった。
20[redacted]　肝硬変のために父親をドナーとして肝移植施行される。
20[redacted]　状態安定のために一般病棟へ転棟する。

コメント：
入院により重篤な有害事象として報告する。細菌感染症疑いによる原疾患の悪化であり、治験薬との因果関係はないと判断する。
原疾患が悪化し、治療に反応が悪い腹水が出現した。治療に反応が悪い腹水の存在及び他の血液検査結果と併せて肝硬変へと病状が進行していると判断し、治験薬投与を中止する判断を行った。治験実施計画書及び同意説明文書の改訂は不要と判断する。

追加情報（1）：
腹水の原因が原疾患の悪化による肝硬変であると判断し、事象名を「肝硬変」に変更した。肝移植により全身状態は安定、回復していると判断し、本報告にて最終報とする。

追加情報（2）：
投与期間中の用法・用量の記載に誤りがあったため、修正する。

Source：KDN-413-P2 CSR　表 12-11

有害事象名／PT	プロカルシトニン上昇／プロカルシトニン増加			被験薬	NaPB
発現日	20[redacted]	転帰日	20[redacted]	転帰	回復
被験者番号	[redacted]	年齢（発現時）	1[redacted]ヵ月	性別	[redacted]
重篤と判断した理由	入院又は入院期間の延長	重症度	高度		
投与期間	20[redacted]～20[redacted]	発現時の用量	600 mg/kg/日		
治験薬との因果関係	関連なし	事象発現後の措置	投与量変更せず		
原疾患	PFIC 2 型				
合併症	鉄欠乏性貧血				
併用薬	チョコラ A 滴、アルファロール内容液、ユベラ顆粒、ケイツーシロップ 0.2%、ウルソ顆粒、インクレミンシロップ 5%、ホスリボン配合顆粒、ピアーレシロップ 65%、フロセミド注、フロセミド細粒 4%、アルダクトン A 細粒 10%、サムスカ錠、献血アルブミネート 4.4%静注				

発現から転帰確認までの経過：

20[redacted]	本治験参加に同意。
20[redacted]	治験薬投与開始。
20[redacted]	他院での定期外来の検査で腹水を認めた。
20[redacted]	他院より、腹水コントロールのために入院となったと連絡を受けた。
20[redacted]	CRP（2.10 mg/dL）・プロカルシトニン（2.42 ng/mL）上昇により、細菌感染症の疑いがあるために静注抗生剤の投与を開始した。
20[redacted]	細菌感染症の疑いに伴い、肝予備能が低下。結果として浮腫及び腹水の増大を認める。 特発性汎発性腹膜炎を含む、細菌感染症が疑わしい。そのため、原疾患の急激な増悪をきたし、肝予備能が低下し、肝不全に近い状態となった。ご家族へこの状態だと肝移植が必要な状態になりうることを説明した。
20[redacted]	ご家族より、入院先とは別の病院で肝移植を受ける準備をはじめたと連絡あり。 利尿剤治療に対して腹水の反応が悪いため肝硬変と判断し、治験薬投与及び治験を中止した。
20[redacted]	肝移植目的に入院先とは別の病院へ転院となった。
20[redacted]	肝硬変のために父親をドナーとして肝移植施行される。
20[redacted]	状態安定のために一般病棟へ転棟する。

コメント：
入院延長により重篤な有害事象として報告する。細菌感染症の疑いであり、治験薬との因果関係はないと判断する。
細菌感染症疑いにより原疾患が悪化し、治療に反応が悪い腹水が出現した。治療に反応が悪い腹水の存在及び他の血液検査結果と併せて肝硬変へと病状が進行していると判断し、治験薬投与を中止する判断を行った。治験実施計画書及び同意説明文書の改訂は不要と判断する。

追加情報（1）：
CRP 及びプロカルシトニンの上昇より、細菌感染症を疑うも血液培養及び腹水培養がいずれも陰性であったため、細菌検査上は細菌感染症の確定診断ができなかった。そのため、診断名ではなく、事象名を「プロカルシトニン上昇」へと変更した。
今回、有意菌の同定はできなかったが、プロカルシトニン上昇と腹水の存在から特発性汎発性腹膜炎を含む細菌感染症の可能性は否定できず、治験薬との因果関係はないと判断する。
肝移植により全身状態は安定しているため、回復と判断し、本報告にて最終報とする。

追加情報（2）：
投与期間中の用法・用量の記載に誤りがあったため、修正する。

Source：KDN-413-P2 CSR　表 12-11

有害事象名／PT	高尿酸血症／高尿酸血症			被験薬	NaPB
発現日	20[redacted]	転帰日	20[redacted]	転帰	回復
被験者番号	[redacted]	年齢（発現時）	1[redacted]ヵ月	性別	[redacted]
重篤と判断した理由	入院又は入院期間の延長	重症度	中等度		
投与期間	20[redacted]～20[redacted]	発現時の用量	600 mg/kg/日		
治験薬との因果関係	関連なし	事象発現後の措置	投与量変更せず		
原疾患	PFIC 2 型				
合併症	鉄欠乏性貧血、鼠径ヘルニア、卵円孔開存症				
併用薬	チョコラ A 滴、アルファロール内容液、ユベラ顆粒、ケイツーシロップ 0.2%、ウルソ顆粒、インクレミンシロップ 5%				

発現から転帰確認までの経過：

20[redacted]　本治験参加に同意。
20[redacted]　治験薬投与開始（150 mg/kg/日 分 1）。
20[redacted]　治験薬増量（450 mg/kg/日 分 3）。
20[redacted]　投与開始 4 週間後来院：機嫌よく、血液検査上は良くも悪くも変化なし。
翌日 20[redacted] より、治験薬増量（600 mg/kg/日 分 3）。
20[redacted]　体調が優れず、ぐったりしている（20[redacted]当院受診時に保護者より聴取）。
20[redacted]　近医受診し、感染では無さそうだと診断（20[redacted] 当院受診時に保護者より聴取）。
20[redacted]　投与開始 8 週間後来院：定期の血液検査にて高尿酸血症を認める。血液検査では脱水所見なし。高尿酸血症の加療により無尿や腎不全への進行への可能性があることから、入院での観察・加療が必要とご家族へ説明。遠方のため当院での入院は困難との理由により、自宅近医へ入院依頼をし、本日自宅近医へ入院となった。
入院後、ヴィーン D 500 mL+メイロン 8.4% 20 mL の混合液を 15 mL/hr で投与開始した（20[redacted] 付の他院からの情報を確認）。
翌日 20[redacted] より、治験薬投与量変更せず継続（600 mg/kg/日 分 3）。

20[redacted]　尿酸値が正常範囲内へと低下したため、点滴加療終了となった（20[redacted] 付の他院からの情報を確認）。
20[redacted]　尿酸値は正常範囲内であり上昇なく、哺乳量も入院時より改善有り、退院となった（20[redacted] 付の他院からの情報を確認）。
20[redacted]　保護者より、20[redacted] に退院したと電話で報告を受けた。現在は体調回復し、ミルクも飲めていることを確認した。

コメント：
入院により重篤な有害事象として報告する。
現在高尿酸血症に至った原因について精査を行っているが、NaPB の薬理効果と尿酸産生の機序との関連性がないため、治験薬との因果関係はないと判断する。また、治験薬は継続し、現時点での当院での治験継続は可、治験実施計画書及び同意説明文書の改訂は不要と判断する。

追加情報（1）：
高尿酸血症は治験薬概要書より予測可能な事象であることが判明したため「既知」に修正する。
体調は回復し、ミルクも飲めていることより、回復と判断する。詳細情報については入手次第、報告する。

追加情報（2）：
他院より情報を入手し、点滴加療にて回復したため、精査には至らなかったことを確認した。
本事象について原因は不明であるが、治験薬との因果関係はなしとする判断に変更はなく、本報告にて最終報とする。
また、治験継続は可、治験実施計画書及び同意説明文書の改訂は不要との判断にも変更はない。

Source：KDN-413-P2 CSR　表 12-11

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

2.7 臨床概要

2.7.5 参考文献

株式会社オーファンパシフィック

目次

頁
2.7.5 参考文献 3

2.7.5 参考文献

1) 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.
2) 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.
3) 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.
4) 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.
5) 奥薗 剛. ヒト血漿中フェニル酪酸、フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミンの濃度測定法バリデーション. 試験番号：RA-5162. 積水メディカル株式会社. 2018.
6) 尾崎博道. LC/MS/MS 法によるヒト血漿中フェニル酪酸、フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミン濃度の測定. 測定番号：AL-6626-G. 積水メディカル株式会社. 2021.

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

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

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）
AA	Amino Acid	アミノ酸
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
BCAA	Branched-Chain Amino Acids	分岐鎖アミノ酸
BMI	Body Mass Index	肥満度
BSEP	Bile Salt Export Pump	胆汁酸輸送タンパク質（トランスポーター）
CI	Confidence Interval	信頼区間
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
IC	Informed Consent	説明と同意
k_{el}	Elimination Rate Constant	消失速度定数
MELD スコア	Model for End-stage Liver Disease score	末期肝疾患モデルスコア
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
PELD スコア	Pediatric End-stage Liver Disease score	小児の末期肝疾患スコア
PFIC	Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPS	Per Protocol Set	実施計画書適合対象集団
QOL	Quality of Life	生活の質
$t_{1/2}$	Half-Life Period	消失半減期
T-Bil	Total Bilirubin	総ビリルビン
T_{max}	Maximum Drug ConcentrationTime	最高濃度到達時間
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
2.7.6 個々の試験のまとめ 6
2.7.6.1 KDN-413-P2 試験 7
2.7.6.1.1 治験の課題 7
2.7.6.1.2 治験責任医師及び実施医療機関 7
2.7.6.1.3 治験期間 7
2.7.6.1.4 開発のフェーズ 7
2.7.6.1.5 目的 7
2.7.6.1.6 治験方法 7
2.7.6.1.7 診断及び主要な組入れ基準 8
2.7.6.1.8 治療及び投与 9
2.7.6.1.8.1 治験薬 9
2.7.6.1.8.2 併用可能薬・併用禁止薬 9
2.7.6.1.9 評価基準 9
2.7.6.1.9.1 主要評価項目 9
2.7.6.1.9.2 副次評価項目 10
2.7.6.1.10 統計手法 10
2.7.6.1.10.1 目標症例数の設定根拠 10
2.7.6.1.10.2 解析対象集団 10
2.7.6.1.10.3 解析方法 11
2.7.6.1.10.3.1 被験者背景 11
2.7.6.1.10.3.2 主要評価項目 11
2.7.6.1.10.3.3 副次評価項目 11
2.7.6.1.11 治験対象集団の結果 12
2.7.6.1.11.1 被験者の内訳 12
2.7.6.1.11.2 解析対象集団 12
2.7.6.1.11.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 12
2.7.6.1.12 有効性の結果 13
2.7.6.1.12.1 主要評価項目 13
2.7.6.1.12.2 副次評価項目 14
2.7.6.1.12.2.1 肝組織像スコアの変化（FAS） 14
2.7.6.1.12.2.2 病理判定結果の信頼性評価 14
2.7.6.1.12.2.3 血液マーカーの肝機能検査値（AST、ALT、γ-GTP、T-Bil、D-Bil） 15
2.7.6.1.12.2.4 皮膚そう痒感の評価 18
2.7.6.1.12.2.5 血漿アミノ酸分画（グルタミン、グルタミン酸、アルギニン）、血清アンモニア濃度の変化 18
2.7.6.1.12.2.6 生存率 18
2.7.6.1.12.2.7 肝移植回避生存率 18
2.7.6.1.12.2.8 PELD スコア若しくは MELD スコアの変化 19

2.7.6.1.13 安全性の結果 19
2.7.6.1.13.1 治験薬の曝露 19
2.7.6.1.13.2 有害事象 19
2.7.6.1.13.2.1 比較的よく見られた有害事象 19
2.7.6.1.13.2.2 重症度別の有害事象 20
2.7.6.1.13.2.3 発現期間別の有害事象 20
2.7.6.1.13.2.4 治験薬と因果関係が否定できない有害事象 21
2.7.6.1.13.3 重篤な有害事象及びその他重要な有害事象 21
2.7.6.1.13.3.1 死亡 21
2.7.6.1.13.3.2 その他重篤な有害事象 21
2.7.6.1.13.3.3 治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象 21
2.7.6.1.13.4 臨床検査値の評価 22
2.7.6.1.13.5 バイタルサイン 22
2.7.6.1.14 薬物動態 22
2.7.6.1.14.1 投与 1 日目及び投与 2 日目の薬物動態パラメータ 22
2.7.6.1.14.2 個々の被験者の血漿中薬物濃度の推移 25
2.7.6.1.14.3 PBA、PAA 及び PAG の服薬終了後 240 分の血漿中濃度の推移 27
2.7.6.1.15 結論 28
2.7.6.1.16 報告書の日付 29
2.7.6.2 CR-1 試験 30
2.7.6.2.1 試験概要 30
2.7.6.2.2 試験方法 30
2.7.6.2.3 成績 30
2.7.6.2.3.1 有効性の結果 30
2.7.6.2.3.2 安全性の結果 31
2.7.6.2.4 結論 32
2.7.6.3 CR-2 試験 33
2.7.6.3.1 試験概要 33
2.7.6.3.2 試験方法 33
2.7.6.3.3 成績 34
2.7.6.3.3.1 研究対象 34
2.7.6.3.3.2 薬物動態の結果 34
2.7.6.3.3.3 患者 1 及び 2 で報告された NaPB 療法による生化学的及び肝組織学的変化 35
2.7.6.3.3.4 PFIC 2 型患者に対する治療効果 36
2.7.6.3.4 結論 36
2.7.6.4 CR-3 試験 38
2.7.6.4.1 試験概要 38
2.7.6.4.2 試験方法 38
2.7.6.4.3 成績 39
2.7.6.4.3.1 有効性 39
2.7.6.4.3.1.1 そう痒に対する治療効果 39

2.7.6.4.3.1.2 肝組織像 40
2.7.6.4.3.1.3 肝機能検査値 41
2.7.6.4.3.2 安全性 41
2.7.6.4.4 結論 41
2.7.6.5 CR-4 試験 42
2.7.6.5.1 試験概要 42
2.7.6.5.2 試験方法 42
2.7.6.5.3 成績 44
2.7.6.5.3.1 薬物動態の結果 44
2.7.6.5.3.2 NaPB の薬力学（血漿中 AA に及ぼす影響） 45
2.7.6.5.4 結論 47
2.7.6.6 参考文献 48

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表

2.7.6 番号	試験番号	試験区分	試験の標題	対象集団	被験者数	資料区分	報告書添付場所（M5）
2.7.6.1	KDN-413-P2	第 2 相 医師主導治験	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型を対象とした KDN-413 の有効性と安全性の検討を目的とした医師主導治験	PFIC 2 型	6	評価資料	5.3.5.2-1
2.7.6.2	CR-1	臨床研究	Improved liver function and relieved pruritus after 4-phenylbutyrate therapy in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2	PFIC 2 型	1	参考資料	5.3.5.4-1
2.7.6.3	CR-2	臨床研究	Effect of food on the pharmacokinetics and therapeutic efficacy of 4-phenylbutyrate in progressive familial intrahepatic cholestasis	PFIC 1 型、PFIC 2 型、PFIC 様患者	7	参考資料	5.3.3.2-1
2.7.6.4	CR-3	臨床研究	Intractable itch relieved by 4-phenylbutyrate therapy in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 1	PFIC 1 型	3	参考資料	5.3.5.4-2
2.7.6.5	CR-4	臨床研究 第 1 相	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	健康成人	20	参考資料	5.3.3.1-1

2.7.6.1　KDN-413-P2 試験

［資料番号：5.3.5.2-1（評価資料）］

2.7.6.1.1　治験の課題

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）2 型を対象とした KDN-413 の有効性と安全性の検討を目的とした医師主導治験

2.7.6.1.2　治験責任医師及び実施医療機関

大阪大学医学部附属病院　小児科　別所一彦
順天堂大学医学部附属順天堂医院　小児科・思春期科　鈴木光幸
宮城県立こども病院　総合診療科　虻川大樹
久留米大学病院　小児科　水落建輝
鳥取大学医学部附属病院　小児科　村上潤

2.7.6.1.3　治験期間

最初の被験者の同意取得日（被験者番号[redacted]）：2017 年 2 月 15 日
最後の被験者の投与 24 週後の観察日（被験者番号[redacted]）：2020 年 3 月 17 日
中間データカットオフ日：2020 年 9 月 30 日（最後の被験者の投与 52 週後の観察日）

2.7.6.1.4　開発のフェーズ

第 2 相

2.7.6.1.5　目的

PFIC 2 型患者に対する KDN-413 の有効性、安全性の評価

2.7.6.1.6　治験方法

本治験は、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評価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。

本治験の対象となる PFIC 2 型患者数は極めて少ないと予想された。そのため、比較対照試験を実施するだけの症例数を確保することが困難と考えられた。また、本治験薬の有効成分であるフェニル酪酸ナトリウム（NaPB）には不快な味、匂い（ウイスキー様臭）が残っており、本治験薬（顆粒剤）に占める NaPB の含量は 94%であることから、味、匂いについて識別不能性の担保は不可能であった。すなわち、プラセボ顆粒は製造できなかった。以上のことから、本治験は非盲検非対照試験で実施することとした。

主要評価項目として肝組織所見を用いることで、治験薬による有効性の評価が被験者や被験者家族の主観に左右されることを防ぐことが可能と考えた。さらに複数の病理医による鏡検を行うことで、評価者による偏りも無くした。また、副次的評価項目に挙げる大部分の項目も血液検査で得られるデータであり、同様の対策が可能であると考えた。血液検査では明らかにできない皮膚そう痒感の評価にあたっては、汎用されている Visual Analogue Scale（VAS）のみではなく、外観の皮膚所見を用いる Pruritus score 及び 5-D かゆみスケールも用いることとした。

投与 1 日目は NaPB として 150 mg/kg 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 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 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 4 週間後以降、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 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 週投与終了後は NaPB として 600 mg/kg を 1 日 3 回に分割して食前 15 分を目安として承認時まで経口投与することとした。

なお、投与 24 週後における肝病理組織が投与前と比べ「改善」若しくは「変化なし」の場合においては、被験者に再同意を取得の上、治験薬投与を継続することとした。「悪化」若しくは「判定不能」の場合には、効果安全性評価委員会にて継続の可否を判定し治験責任医師に勧告することとした。なお、76 週以降も投与継続する場合、再度同意取得することとした。

2.7.6.1.7 診断及び主要な組入れ基準

選択基準

以下に挙げた全ての項目を満たす被験者を対象とした。

- PFIC 2 型の診断が確定された患者

以下の 1 かつ 2 又は 1 かつ 3～5 の全てを満たす患者を PFIC 2 型と診断した。

1) 直接ビルリビンの異常高値（施設基準値上限値以上）を有すること
2) 両側アレルに *ABCB11* 遺伝子の変異を有すること
3) 片側アレルに *ABCB11* 遺伝子の変異を有すること
4) 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
5) 臨床的に他疾患の除外ができていること

- 入院若しくは外来患者
- 経口剤を嚥下、若しくは消化管経由で投与でき、継続可能な患者
- 本治験で必要な観察行為の遂行が十分可能であると判断された患者
- 本治験の参加にあたり被験者本人及び／又は代諾者（本人年齢により規定）から自由意思による文書同意が得られた患者

除外基準

主な除外基準は以下のとおりであった。

- 本治験薬、並びに代謝物及び本製剤に使用されている添加物、あるいは安息香酸塩など関連する薬物への過敏症の既往を有する患者
- 肝移植を実施された患者
- 胆汁瘻を手術・処置により有する患者
- うっ血性心不全が認められる患者
- 腎機能障害を有する患者
- *ABCB11* の遺伝子変異解析により変異が確認された患者で、変異により胆汁酸輸送タンパク質（トランスポーター）（BSEP）の胆汁酸輸送活性が欠損していることが想定される患者
- 肝硬変と診断された患者

2.7.6.1.8 治療及び投与

2.7.6.1.8.1 治験薬

KDN-413 は、1 g 中に NaPB として 940 mg を含有する顆粒剤である。製剤は、添加物として軽質無水ケイ酸、ステアリン酸カルシウムを含む。本治験ではロット ALAA01、ロット ALAA02、ロット ALAA03、ロット ALAA04 を用いた。包装は、白色不透明のチャイルドレジスタンスプラスチック容器に、KDN-413（フェニル酪酸ナトリウム顆粒 94%）を 266 g（フェニル酪酸ナトリウムとして 250 g）含有する。

治験薬は治験方法（2.7.6.1.6）に示した用法・用量で投与した。1 日投与量について、体重は kg 単位で小数点第 2 位を四捨五入して小数点第 1 位まで用い、体重あたりの mg を乗じて算出した。端数については g 単位で小数点第 3 位以下を切り捨てた。

血清アンモニア濃度が施設基準値の 2 倍以上を示す場合、また有害事象により治験責任医師又は治験分担医師が当該被験者の治験薬投与の減量が妥当であると判断した場合は減量した。患者の症状を観察しつつ、600 mg/kg/日の場合は 450 mg/kg/日に、450 mg/kg/日の場合は 300 mg/kg/日に減量した。

2.7.6.1.8.2 併用可能薬・併用禁止薬

抗ヒスタミン剤、リファンピシン、オピオイド受容体拮抗剤、ナルフラフィン及び陰イオン交換樹脂剤（コレスチラミン、コレスチミド）は併用禁止薬とした。ただし、抗ヒスタミン剤を既に服用している患者については、1 週間の中止期間を設けた後、治験薬の服用を開始した。リファンピシンを既に服用している患者については、4 週間の中止期間を設けた後、治験薬の服用を開始した。オピオイド受容体拮抗剤、ナルフラフィンを既に服用している患者については、4 週間の中止期間を設けた後、治験薬の服用を開始した。陰イオン交換樹脂剤を既に服用している患者については、2 週間の中止期間を設けた後、治験薬の服用を開始した。

併用禁止療法は、胆汁瘻手術及び 肝移植手術とした。

併用制限薬として、ステロイド剤は治験薬投与開始 2 週間以上前から内服を継続している患者に対しては用法・用量の変更をしない限り併用を認めた。治験薬投与開始 2 週間前から治験終了時まで新たに投与開始することは認めなかった。フェノバルビタールは、治験薬投与開始 4 週間以上前から内服を継続している患者に対しては用法・用量の変更をしない限り併用を認めた。治験薬投与開始 4 週間前から治験終了時まで新たに投与開始することは認めなかった。

2.7.6.1.9 評価基準

2.7.6.1.9.1 主要評価項目

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

主要評価項目の評価基準

病理判定評価スコアは、専門家 3 名が盲検化した状態で、肝生検の組織変化を細則に従ってスコア化した評価方法であり、治験薬投与開始前と治験薬投与開始 24 週のスコアに基づいて「改善」「変化なし」「悪化」を判定した。なお、「改善」「変化なし」「悪化」がそれぞれ 1 名ずつに分かれる、「改善」「悪化」が 2 名と 1 名又は 1 名と 2 名に分かれる場合には、最終評価は「判定不能」とした。このとき、専門家 3 名により肝組織標本を再鏡検し、得られた「改善」「変化なし」「悪化」の最終評価は副次評価として用いた。

2.7.6.1.9.2 副次評価項目

- 肝組織像スコアの変化
- 病理判定結果の信頼性評価
- 治験薬投与開始前と比較した治験薬投与開始後、承認時までの血液マーカー［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）、γ-グルタミルトランスペプチターゼ（γ-GTP）、総ビリルビン（T-Bil）、直接ビリルビン（D-Bil）］の値の変化
- 治験薬投与開始前と比較した治験薬投与開始後、承認時までの皮膚そう痒感の変化
- 治験薬投与開始後、承認時までの血漿アミノ酸分画（グルタミン、グルタミン酸、アルギニン）、血清アンモニア濃度
- 生存率
- 肝移植回避生存率
- 薬物動態
- 治験薬投与開始前と比較して治験薬投与開始後､承認時までの PELD スコア（Pediatric End-stage Liver Disease score）若しくは MELD スコア（Model for End-stage Liver Disease score）の推移
- 有害事象

2.7.6.1.10 統計手法

2.7.6.1.10.1 目標症例数の設定根拠

PFIC は生後 1～3 ヵ月に発症することが多く、その時点で肝線維化が見られる症例が多い。また、1 歳未満でも肝線維化が進み短期間のうちに肝硬変へと悪化する。一方、本治験薬は進行した線維化、肝硬変を呈する症例では効果が期待できない。したがって、本治験の対象者は新たに PFIC 2 型と診断された患者となるため、患者数は極めて少ないと予想された。出生数から算出した PFIC 患者数及びこれまでに研究者が行った全国アンケート調査によると、PFIC 1 型、2 型の年間出生数は合計で毎年 10 例程度と推定された。したがって、1 年間で集積可能な PFIC 2 型の被験者数は 6 例程度と予測されたことから、目標症例数を 6 例と設定した。

2.7.6.1.10.2 解析対象集団

- 最大の解析対象集団（FAS：Full Analysis Set）：登録された症例から、1) 治験薬が投与されなかった症例及び 2) 治験薬投与後、有効性評価項目に関するデータが全くない症例を除いたものとした。
- 実施計画書適合対象集団（PPS：Per Protocol Set）： FAS から、1) 適格基準違反症例、2) 主要評価項目に関してプロトコル違反のある症例及び 3) 主要評価項目に欠損のある症例を除いたものとした。
- 有効性解析対象集団：主要な有効性解析対象集団は FAS とした。肝生検が登録前 4 週間以内に実施された症例とそれ以前に実施された症例では肝組織像が変化する可能性があることから、参考としてそれぞれの集団からなる部分集団解析も行うこととした。
- 安全性解析対象集団：登録された症例から、1) 治験薬が投与されなかった症例及び 2) 治験薬投与後、安全性に関するデータが全くない症例を除いたものとした

- 薬物動態解析対象集団：KDN-413 が投与された全ての症例のうち、薬物動態解析用採血が実施された症例の集団とした。

2.7.6.1.10.3 解析方法

2.7.6.1.10.3.1 被験者背景

主要な被験者特性について、被験者ごとに一覧で示した。

2.7.6.1.10.3.2 主要評価項目

肝組織像の変化（「改善」、「変化なし」、「悪化」）について、被験者ごとに総合評価（各病理評価者の結果）と最終評価を一覧で示した。なお、最終評価が「判定不能」となった症例については、再評価を行い得られた最終評価は副次評価として用いた。「改善」「変化なし」「悪化」のいずれかに定まるまで、再評価は最大 2 回まで繰り返した。それでも一致しない場合の最終評価（副次）は「判定不能」とした。

また、最終評価が「変化なし」又は「改善」であることを有効と定め、有効となった割合について、その推定値と 95%信頼区間（CI）を示した。このとき、最終評価において最初に「判定不能」と評価された症例がある場合は、当該症例は「判定不能」という評価を採用し、上述の有効割合を求める際の分母には含めるが分子には含めなかった。これを主解析とし、「判定不能」症例に対する再評価後の「判定不能」ではない最終評価を用いた解析を副次解析とし、有効割合を算出した。

2.7.6.1.10.3.3 副次評価項目

- 各病理評価者による病理判定評価スコアを、被験者ごとに一覧に示した。
- 病理判定結果の信頼性評価：病理判定結果の妥当性検討のため、各病理評価者の病理判定評価スコアをもとに、級内相関係数などを用いて信頼性評価を行った。
- 治験薬投与開始前と比較した血液マーカー（AST、ALT、γ-GTP、T-Bil、D-Bil）の値の変化：血液マーカー（AST、ALT、γ-GTP、T-Bil、D-Bil）については、被験者別経時推移を一覧に示すとともに被験者別の折れ線グラフで示した。セグメント回帰分析を用いて治験薬投与前の値の推移（傾き）と投与後 52 週までの値の推移（傾き）とを比較した。有意水準は両側 5%とした。
- 治験薬投与開始前と比較した皮膚そう痒感の評価の変化：皮膚そう痒感評価について、VAS、5-D かゆみスケール、Pruritus score の各指標を用いて被験者別経時推移を一覧に示すとともに被験者別の折れ線グラフで示した。また、セグメント回帰分析を用いて治験薬投与前の値の推移（傾き）と投与後 52 週までの値の推移（傾き）とを比較した。有意水準は両側 5%とした。
- 血漿アミノ酸分画（グルタミン、グルタミン酸、アルギニン）、血清アンモニア濃度の変化：血漿アミノ酸分画（グルタミン、グルタミン酸、アルギニン）、血清アンモニア濃度について被験者別経時推移を一覧に示すとともに被験者別の折れ線グラフで示した。
- 生存率：Kaplan-Meier 法を用いて生存率の推定値を求め、Greenwood の公式により生存率の 95% CI を示した。
- 肝移植回避生存率：Kaplan-Meier 法を用いて肝移植回避生存率の推定値を求め、Greenwood の公式により生存率の 95% CI を示した。

- 薬物動態の評価：
  - 薬物動態パラメータの算出：各臨床サンプルの測定結果［フェニル酪酸（PBA）、フェニル酢酸（PAA）及びフェニルアセチルグルタミン（PAG）］に基づき、被験者ごとに各種薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max}、AUC、$t_{1/2}$）を推定した。なお、検出限界以下は値を 0 とした。
  - 薬物動態の解析：血中濃度データ、薬物動態パラメータについて、要約統計量を算出し、被験者ごとに一覧で示し、必要に応じてグラフで示した。
- PELD スコア若しくは MELD スコアの変化：PELD スコア若しくは MELD スコアについて被験者別経時推移を一覧に示すとともに被験者別の折れ線グラフで示した。
- 有害事象：有害事象について、被験者ごとの一覧（事象名、発現日、転帰日、持続期間、転帰、重症度、重篤性、因果関係）を示した。また、有害事象の事象別、重症度別及び持続期間別に発現例数、発現件数及び発現割合を集計した。持続期間は「転帰日－発現日+1」（単位は日）と定義した。なお、因果関係が否定できない有害事象及び重篤な有害事象についても同様の集計を行った。
- 臨床検査値及びバイタルサイン：身長、体重、血圧、脈拍数、体温、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査について、検査値の経時推移を被験者別の折れ線グラフで示した。

2.7.6.1.11 治験対象集団の結果

2.7.6.1.11.1 被験者の内訳

同意取得例は 6 例、スクリーニング実施例は 6 例であり、全ての症例に治験薬が投与された。また、6 例中 1 例が「効果不十分」により投与 63 日後に治験を中止した。

2.7.6.1.11.2 解析対象集団

FAS 及び安全性解析対象集団は、いずれも 6 例であった。FAS の 6 例のうち 1 例は、主要評価項目の評価がないため PPS から除外され、PPS は 5 例であった。また、薬物動態パラメータ解析対象集団は 6 例であった。

2.7.6.1.11.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的データの要約（FAS）を表 2.7.6.1-1 に示した。本治験に組み入れられた被験者 6 例は男性が 4 例及び女性が 2 例であり、被験者の平均年齢（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。

表 2.7.6.1-1　人口統計学的データの要約（FAS）

項目	区分／ 要約統計	(n=6) n (%)／統計量
性別	男 女	4 (66.7) 2 (33.3)
既往歴	無 有	2 (33.3) 4 (66.7)
合併症	無 有	0 (0.0) 6 (100.0)
アレルギー	無 有	5 (83.3) 1 (16.7)
治験参加歴	無 有	6 (100.0) 0 (0.0)
同意取得時年齢（ヵ月）	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値，最大値） 第一四分位点（Q1） 第三四分位点（Q3） 四分位範囲（Q3-Q1）	6 10.0 (5.22) 9.0 ([redacted], 1[redacted]) 6.0 12.0 6.0
身長（cm）	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値，最大値） 第一四分位点（Q1） 第三四分位点（Q3） 四分位範囲（Q3-Q1）	6 68.55 (5.922) 68.25 (61.0, 76.8) 63.50 73.50 10.00
体重（kg）	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値，最大値） 第一四分位点（Q1） 第三四分位点（Q3） 四分位範囲（Q3-Q1）	6 7.79 (1.905) 7.50 (5.7, 10.3) 5.96 9.80 3.84
肥満度（BMI）（kg/m^2）	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値，最大値） 第一四分位点（Q1） 第三四分位点（Q3） 四分位範囲（Q3-Q1）	6 16.42 (2.469) 15.65 (14.1, 20.9) 14.80 17.40 2.60

Source： KDN-413-P2 CSR　表 11-2

2.7.6.1.12　有効性の結果

2.7.6.1.12.1　主要評価項目

投与 24 週後の肝組織像の変化（FAS）を表 2.7.6.1-2 に示した。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% CI は 11.81～88.19%であった。

表 2.7.6.1-2　投与 24 週後の肝組織像の変化（FAS）

対象集団	項目	(n=6)						
		有効例 改善/変化なし	改善	変化なし	悪化	判定不能	データなし	合計
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	肝組織像 有効割合の 95% CI[a)]	3 (50.0) 11.81 - 88.19	3 (50.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	6 (100.0)

a) Clopper-Pearson の正確な信頼区間
Source：KDN-413-P2 CSR　表 11-5 より抜粋

2.7.6.1.12.2　副次評価項目

2.7.6.1.12.2.1　肝組織像スコアの変化（FAS）

被験者ごとの肝組織像スコア（大項目分類）の変化、3 名の評価者の総合評価及び最終評価の一覧（FAS）を、表 2.7.6.1-3 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。被験者番号[redacted] では「改善」、被験者番号[redacted] では「改善」、被験者番号[redacted] では「悪化」、被験者番号[redacted] では「悪化」、被験者番号[redacted] では「改善」であった。なお、被験者番号[redacted] 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 日目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 2.7.6.1-3　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

2.7.6.1.12.2.2　病理判定結果の信頼性評価

病理判定信頼性評価（FAS）を表 2.7.6.1-4 に示した。大項目の級内相関係数は、投与前及び投与 24 週後で、ともに肝細胞障害（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。

表 2.7.6.1-4　病理判定信頼性評価（FAS）

時点	大項目	級内相関係数（ICC）	小項目	2 次重み付き κ 係数			
				評価者 1-2	評価者 1-3	評価者 2-3	相加平均
投与前	胆汁うっ滞	0.626	胆汁うっ滞（肝細胞胞体内）	0.348	0.878	0.444	0.557
			胆汁うっ滞（胆汁栓）	0.667	0.500	0.328	0.498
			肝細胞線房様配列	0.839	0.286	0.444	0.523
	肝細胞障害	0.868	実質内炎症壊死	1.000	0.000	0.000	0.333
			実質内亜広汎壊死	-	-	-	-
			肝細胞巨細胞性変化	0.909	0.902	0.833	0.881
			肝細胞腫大	0.762	0.750	0.667	0.726
	門脈域の変化	0.480	門脈域炎症	0.000	0.667	0.000	0.222
			interface hepatitis	0.118	1.000	0.118	0.412
			細胆管反応	0.167	−0.429	0.286	0.008
	線維化の進展	0.707	線維化	1.000	0.583	0.583	0.722
			肝細胞周囲の線維化	0.000	0.667	0.000	0.222
24 週時点	胆汁うっ滞	0.389	胆汁うっ滞（肝細胞胞体内）	0.255	1.000	0.255	0.504
			胆汁うっ滞（胆汁栓）	0.074	0.286	0.762	0.374
			肝細胞線房様配列	0.000	0.000	0.615	0.205
	肝細胞障害	0.667	実質内炎症壊死	0.000	0.286	0.000	0.095
			実質内亜広汎壊死	-	-	-	-
			肝細胞巨細胞性変化	0.615	0.615	1.000	0.744
			肝細胞腫大	0.400	1.000	0.400	0.600
	門脈域の変化	0.273	門脈域炎症	0.000	0.615	0.000	0.205
			interface hepatitis	0.000	0.000	0.118	0.039
			細胆管反応	0.545	0.286	0.118	0.316
	線維化の進展	0.520	線維化	0.583	0.839	0.348	0.590
			肝細胞周囲の線維化	0.000	0.545	0.000	0.182

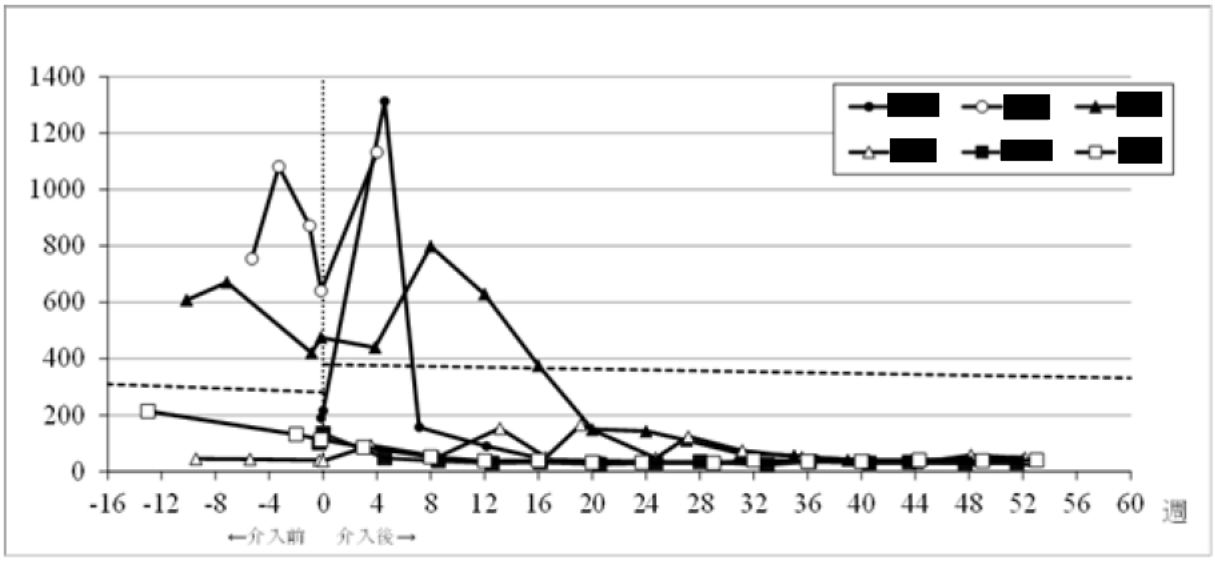
-：評価なし
Source：KDN-413-P2 CSR　表 11-8

2.7.6.1.12.2.3　血液マーカーの肝機能検査値（AST、ALT、γ-GTP、T-Bil、D-Bil）

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、投与前の値の推移（傾き）と投与後の値の推移（傾き）の差は、AST で 0.9835（95% CI: −1.6976～3.6647、p=0.467）、ALT で 0.9788（95% CI: −1.1442～3.1019、p=0.361）、γ-GTP で 0.0257（95% CI: −0.1361～0.1874、p=0.753）、T-Bil で 0.0227（95% CI: 0.0043～0.0411、p=0.016）、D-Bil で 0.0125（95% CI: −0.0038～0.0287、p=0.130）であり、T-Bil は投与前後で統計学的な有意差が認められた。

血液マーカー（AST、ALT、γ-GTP、T-Bil 及び D-Bil）の推移及び解析（FAS）を、それぞれ図 2.7.6.1-1、図 2.7.6.1-2、図 2.7.6.1-3、図 2.7.6.1-4 及び図 2.7.6.1-5 に示した。

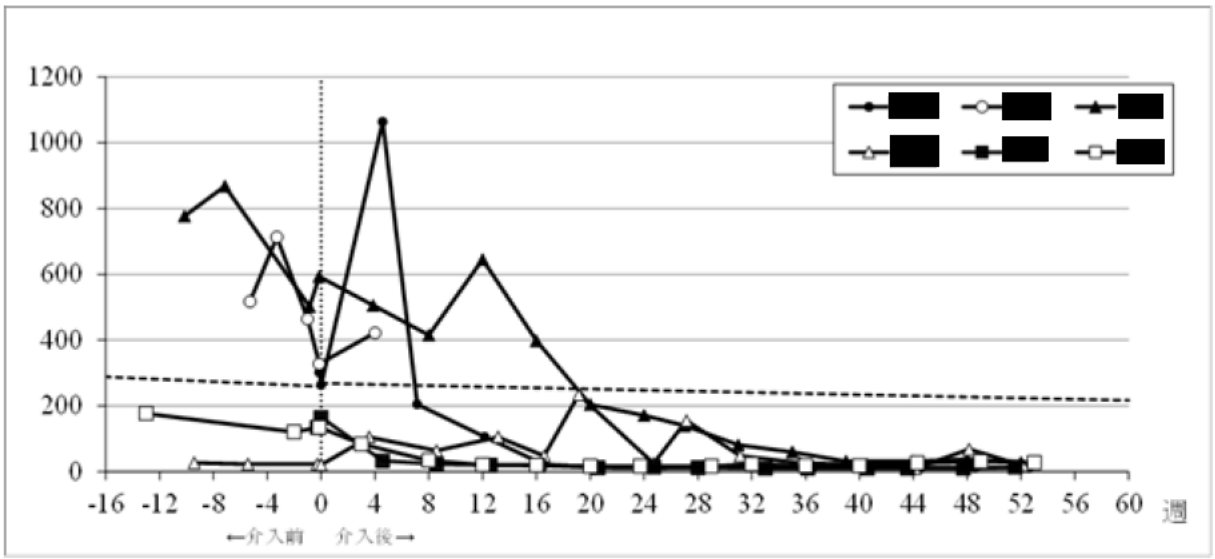
図 2.7.6.1-1　AST の推移及び解析（FAS）（52 週）



効果		推定値	95% CI	p 値 a)
切片		281.3120	−63.9783 , 626.6023	p=0.092
時間（TIME）		−1.7808	−4.4933 , 0.9316	p=0.195
介入前後（DRUG）	切片の差	98.2580	−22.1166 , 218.6326	p=0.108
交互作用項（TIME*DRUG）	傾きの差	0.9835	−1.6976 , 3.6647	p=0.467

a) Segmented regression
Source：KDN-413-P2 CSR　図 11-1

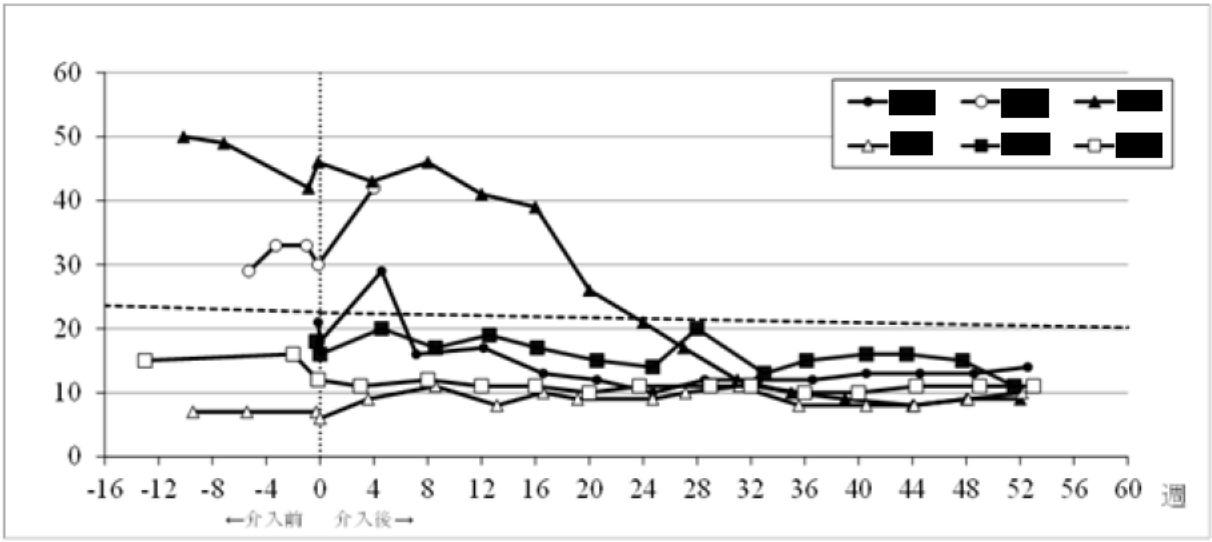
図 2.7.6.1-2　ALT の推移及び解析（FAS）（52 週）



効果		推定値	95% CI	p 値 a)
切片		259.2590	16.5862 , 501.9318	p=0.040
時間（TIME）		−1.8347	−4.0361 , 0.3668	p=0.101
介入前後（DRUG）	切片の差	9.1923	−85.6814 , 104.0661	p=0.847
交互作用項（TIME*DRUG）	傾きの差	0.9788	−1.1442 , 3.1019	p=0.361

a) Segmented regression
Source：KDN-413-P2 CSR　図 11-2

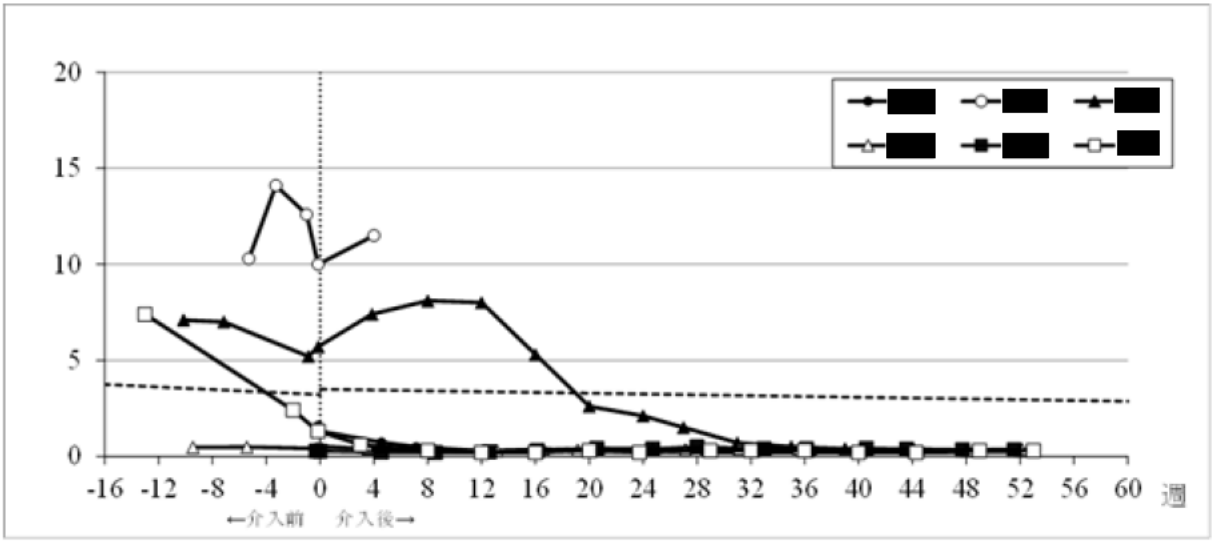
図 2.7.6.1-3　γ-GTP の推移及び解析（FAS）（52 週）



効果		推定値	95% CI	p 値 a)
切片		22.5784	16.9073 , 28.2495	p<0.001
時間（TIME）		−0.0642	−0.2243 , 0.0960	p=0.428
介入前後（DRUG）	切片の差	−0.0866	−7.6608 , 7.4875	p=0.982
交互作用項（TIME*DRUG）	傾きの差	0.0257	−0.1361 , 0.1874	p=0.753

a) Segmented regression
Source：KDN-413-P2 CSR　図 11-3

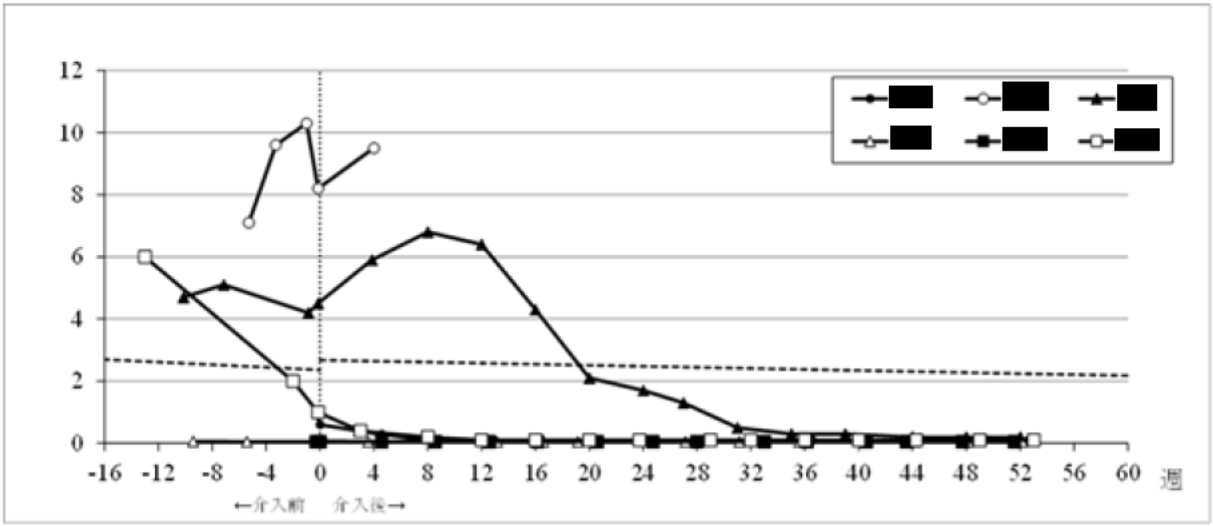
図 2.7.6.1-4　T-Bil の推移及び解析（FAS）（52 週）



効果		推定値	95% CI	p 値 a)
切片		3.2064	−1.4173 , 7.8300	p=0.136
時間（TIME）		−0.0333	−0.0551 , −0.0115	p=0.004
介入前後（DRUG）	切片の差	0.2880	−0.5176 , 1.0937	p=0.478
交互作用項（TIME*DRUG）	傾きの差	0.0227	0.0043 , 0.0411	p=0.016

a) Segmented regression
Source：KDN-413-P2 CSR　図 11-4

図 2.7.6.1-5　D-Bil の推移及び解析（FAS）（52 週）



効果		推定値	95% CI	p 値 a)
切片		2.3643	−1.2803 , 6.0089	p=0.158
時間（TIME）		−0.0209	−0.0392 , −0.0025	p=0.027
介入前後（DRUG）	切片の差	0.3137	−0.3940 , 1.0213	p=0.380
交互作用項（TIME*DRUG）	傾きの差	0.0125	−0.0038 , 0.0287	p=0.130

a) Segmented regression
Source：KDN-413-P2 CSR　図 11-5

2.7.6.1.12.2.4　皮膚そう痒感の評価

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、投与前の値の推移（傾き）と投与後の値の推移（傾き）の差は、VAS で−1.0817（95% CI: −2.4058～0.2423、p=0.108）、5-D かゆみスケールで−0.1701（95% CI: −0.4008～0.0607、p=0.142）、pruritus scale で−0.0597（95% CI: −0.1361～0.0167、p=0.123）であり、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。

2.7.6.1.12.2.5　血漿アミノ酸分画（グルタミン、グルタミン酸、アルギニン）、血清アンモニア濃度の変化

血清中アンモニアは、投与前に比べて、投与 4 週以降投与 52 週まで低下した。血漿中グルタミン、グルタミン酸及びアルギニンは、投与前に比べて、投与 4 週以降投与 52 週まで変化はなかった。

2.7.6.1.12.2.6　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% CI: 1.0～1.0）であった。データは、治験薬投与期間に限定した。生存期間の中央値は未到達であった。

2.7.6.1.12.2.7　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% CI: 0.27～0.97）であった。肝移植回避生存期間の中央値は未到達であった。投与 52 週時点では、肝移植に移行した

被験者は 1 例（被験者番号 [redacted] ）のみであった。中止理由が「肝移植に移行」であった被験者 [redacted] は、治験薬投与開始 70 週目に肝移植が実施されたため、投与 52 週時点では肝移植移行例に含まれなかった。

2.7.6.1.12.2.8 PELD スコア若しくは MELD スコアの変化

本治験では、被験者は全て 12 歳未満のため PELD スコアのみ評価した。

PELD スコアは、10 点を超えると肝移植を考慮する目安となるとされ、数字が 10 を超えて大きいほど肝硬変へと進行していると見なされるが、PELD スコア（平均値 ± 標準偏差）は、投与前では−2.2 ± 9.50、投与 4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48 及び 52 週後では、各々−4.2 ± 9.52、−6.0 ± 7.31、−4.6 ± 10.43、−5.4 ± 9.21、−5.6 ± 7.64、−5.4 ± 8.14、−6.8 ± 6.61、−7.0 ± 5.66、−7.4 ± 5.27、−7.6 ± 4.83、−6.8 ± 4.97、−7.4 ± 4.77 及び−7.6 ± 4.83 であり、悪化はしなかった。

2.7.6.1.13 安全性の結果

2.7.6.1.13.1 治験薬の曝露

治験薬投与状況に関する要約（安全性解析対象集団）（52 週）を表 2.7.6.1-5 に示した。漸増期では、治験薬総投与量（平均値 ± 標準偏差）は 161.158 ± 175.4591 g、服薬日数（平均値 ± 標準偏差）は 41.3 ± 25.97 日であった。維持用量期では、治験薬総投与量（平均値 ± 標準偏差）は 1376.755 ± 811.7468 g、服薬日数（平均値 ± 標準偏差）は 275.2 ± 120.98 日であった。全期間では、治験薬総投与量（平均値 ± 標準偏差）は 1537.913 ± 843.1557 g、服薬日数（平均値 ± 標準偏差）は 316.5 ± 124.25 日であった。

表 2.7.6.1-5 治験薬投与状況に関する要約（安全性解析対象集団）（52 週）

時期	統計量	総投与量（g）	服薬日数（日）
漸増期	例数	6	6
	平均値（標準偏差）	161.158 (175.4591)	41.3 (25.97)
	中央値（最小値，最大値）	98.900 (68.26, 517.89)	30.5 (22, 92)
	第一四分位点（Q1）	74.700	28.0
	第三四分位点（Q3）	108.300	45.0
	四分位範囲（Q3-Q1）	33.600	17.0
維持用量期	例数	6	6
	平均値（標準偏差）	1376.755 (811.7468)	275.2 (120.98)
	中央値（最小値，最大値）	1411.780 (130.56, 2557.84)	328.0 (34, 350)
	第一四分位点（Q1）	960.870	274.0
	第三四分位点（Q3）	1787.700	337.0
	四分位範囲（Q3-Q1）	826.830	63.0
全期間	例数	6	6
	平均値（標準偏差）	1537.913 (843.1557)	316.5 (124.25)
	中央値（最小値，最大値）	1667.570 (205.26, 2653.52)	365.5 (63, 372)
	第一四分位点（Q1）	1069.170	362.0
	第三四分位点（Q3）	1964.390	371.0
	四分位範囲（Q3-Q1）	895.220	9.0

Source：KDN-413-P2 CSR 表 11-3

2.7.6.1.13.2 有害事象

2.7.6.1.13.2.1 比較的よく見られた有害事象

有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（52 週）を表 2.7.6.1-6 に示した。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%）、突発性発疹、インフルエンザ、咽頭炎、鉄欠乏性貧血、低カルシウム血症、高アルカリホスファターゼ血症、栄養障害、アレルギー性鼻炎、上気道の炎症、悪心、嘔吐、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。

表 2.7.6.1-6　有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（52 週）

器官別大分類名 / 基本語名	(n=6)			
	有害事象		副作用	
	件数	n (%)	件数	n (%)
全体	32	5 (83.3)	11	5 (83.3)
感染症および寄生虫症	10	4 (66.7)	0	0 (0.0)
突発性発疹	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
インフルエンザ	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
上咽頭炎	7	4 (66.7)	0	0 (0.0)
咽頭炎	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
代謝および栄養障害	5	3 (50.0)	2	2 (33.3)
高尿酸血症	2	2 (33.3)	1	1 (16.7)
低カルシウム血症	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
高アルカリホスファターゼ血症	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)
栄養障害	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2 (33.3)	0	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
上気道の炎症	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
胃腸障害	2	1 (16.7)	2	1 (16.7)
悪心	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)
嘔吐	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)
肝胆道系障害	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
肝硬変	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
そう痒症	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
臨床検査	9	4 (66.7)	7	4 (66.7)
血小板数減少	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
肝酵素上昇	2	2 (33.3)	2	2 (33.3)
アミノ酸濃度増加	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)
アミノ酸濃度減少	4	3 (50.0)	4	3 (50.0)
プロカルシトニン増加	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
大腿骨骨折	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)

MedDRA/J Ver.23.0
Source：KDN-413-P2 CSR　表 12-3

2.7.6.1.13.2.2　　重症度別の有害事象

重症度が「高度」と判定された有害事象は、肝硬変及びプロカルシトニン増加が各 1 例（16.7%）、重症度が「中等度」と判定された有害事象は、上咽頭炎 3 例（50.0%）、鉄欠乏性貧血、高尿酸血症、悪心、嘔吐、肝酵素上昇、インフルエンザ、低カルシウム血症、そう痒症及び大腿骨骨折が各 1 例（16.7%）であった。それ以外は、「軽度」であった。

2.7.6.1.13.2.3　　発現期間別の有害事象

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各 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。

2.7.6.1.13.2.4　治験薬と因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（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%）、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（表 2.7.6.1-6）。

重症度が「高度」と判定された事象はなく、重症度が「中等度」と判定された副作用は、悪心、嘔吐及び肝酵素上昇が各 1 例（16.7%）であった。それ以外は「軽度」であった。

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。

2.7.6.1.13.3　重篤な有害事象及びその他重要な有害事象

2.7.6.1.13.3.1　死亡

死亡例の報告はなかった。

2.7.6.1.13.3.2　その他重篤な有害事象

重篤な有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（52 週）を表 2.7.6.1-7 に示した。重篤な有害事象は 2 例（肝硬変、プロカルシトニン増加及び高尿酸血症が各 1 件）発現し、いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。いずれの転帰も「回復」であった。肝硬変及びプロカルシトニン増加は重症度が「高度」、高尿酸血症は重症度が「中等度」と判定された。

表 2.7.6.1-7　重篤な有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（52 週）

器官別大分類名　基本語名	(n=6)			
	有害事象		副作用	
	件数	n (%)	件数	n (%)
全体	3	2 (33.3)	0	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
高尿酸血症	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
肝胆道系障害	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
肝硬変	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
臨床検査	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)
プロカルシトニン増加	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)

MedDRA/J Ver.23.0
Source：KDN-413-P2 CSR　表 12-8

2.7.6.1.13.3.3　治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。減量に至った有害事象は、肝酵素上昇、悪心及び嘔吐が各 1 例認められ、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。減量に至った有害事象の重症度はいずれも「中等度」と判定された。

2.7.6.1.13.4　臨床検査値の評価

本治験では、いずれの被験者でも臨床上問題となる臨床検査値異常は認められなかった。

2.7.6.1.13.5　バイタルサイン

バイタルサイン及び心電図に、臨床上問題となる異常は認められなかった。

2.7.6.1.14　薬物動態

2.7.6.1.14.1　投与 1 日目及び投与 2 日目の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ(薬物動態パラメータ解析対象集団)を表 2.7.6.1-8 に示した。PBA の AUC_{inf} 及び $AUC_{0\text{-}720\ min}$（幾何平均値 ± 幾何標準偏差）は、それぞれ投与 1 日目及び投与 2 日目で 290.64 ± 2.081 及び 332.53 ± 1.946 hr･μg/mL 並びに 290.52 ± 2.083 及び 310.51 ± 1.856 hr･μg/mL であった。PBA の C_{max} (幾何平均値 ± 幾何標準偏差) は、投与 1 日目及び投与 2 日目で 230.08 ± 2.062 及び 231.22 ± 1.738 μg/mL であった。PBA の T_{max}（中央値：最小値～最大値）は、投与 1 日目及び投与 2 日目で 0.367（0.25～0.52）及び 0.375（0.23～0.53）時間であった。PBA の $t_{1/2}$（幾何平均値 ± 幾何標準偏差）は、投与 1 日目及び投与 2 日目で 0.454 ± 1.660 及び 0.602 ± 1.347 時間であった。

PAA の AUC_{inf} 及び $AUC_{0\text{-}720\ min}$（幾何平均値 ± 幾何標準偏差）は、それぞれ投与 1 日目及び投与 2 日目で 122.77 ± 3.124 及び 238.64 ± 2.797 hr･μg/mL 並びに 128.29 ± 3.860 及び 155.23 ± 2.882 hr･μg/mL であった。なお、投与 1 日目の PAA の AUC_{inf} と $AUC_{0\text{-}720\ min}$ で倍近く差があった理由は、被験者番号 [redacted] の症例で、投与 1 日目で定量限界以下になる手前（360 分）時点の血中薬物濃度が高くなったことに起因すると推測された。PAA の C_{max}（幾何平均値 ± 幾何標準偏差）は、投与 1 日目及び投与 2 日目で 33.96 ± 3.410 及び 40.33 ± 2.261 μg/mL であった。PAA の T_{max}（中央値：最小値～最大値）は、投与 1 日目及び投与 2 日目で 2.042（1.00～4.07）及び 3.017（2.00～3.10）時間であった。PAA の $t_{1/2}$（幾何平均値 ± 幾何標準偏差）は、投与 1 日目及び投与 2 日目で 1.416 ± 3.427 及び 1.141 ± 1.372 時間であった。

PAG の AUC_{inf} 及び $AUC_{0\text{-}720\ min}$（幾何平均値 ± 幾何標準偏差）は、それぞれ投与 1 日目及び投与 2 日目で 137.83 ± 2.086 及び 159.54 ± 1.392 hr･μg/mL 並びに 117.55 ± 2.115 及び 126.07 ± 1.571 hr･μg/mL であった。PAG の C_{max}（幾何平均値 ± 幾何標準偏差）は、投与 1 日目及び投与 2 日目で 22.12 ± 1.992 及び 21.74 ± 1.618 μg/mL であった。PAG の T_{max}（中央値：最小値～最大値）は、投与 1 日目及び投与 2 日目で 3.042（2.00～4.08）及び 3.067（2.00～8.03）時間であった。PAG の $t_{1/2}$（幾何平均値 ± 幾何標準偏差）は、投与 1 日目及び投与 2 日目で 1.408 ± 1.139 及び 1.382 ± 1.347 時間であった。

表 2.7.6.1-8　薬物動態パラメータ（薬物動態パラメータ解析対象集団）

項目	統計量	PBA		PAA		PAG	
		1 日目	2 日目	1 日目	2 日目	1 日目	2 日目
血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC_{inf}) (hr･μg/mL)	例数	6	5	5	4	5	4
	平均値（標準偏差）	355.42 (225.369)	388.69 (220.300)	189.75 (172.572)	315.96 (193.750)	165.69 (94.824)	166.21 (54.872)
	幾何平均値（幾何標準偏差）	290.64 (2.081)	332.53 (1.946)	122.77 (3.124)	238.64 (2.797)	137.83 (2.086)	159.54 (1.392)
	変動係数	63.41	56.68	90.95	61.32	57.23	33.01
	中央値（最小値，最大値）	307.18 (96.8, 668.8)	326.58 (120.5, 697.0)	105.36 (24.4, 438.1)	373.67 (52.9, 463.6)	197.02 (49.4, 259.1)	159.58 (109.9, 235.8)
血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}720\ min}$) (hr･μg/mL)	例数	6	6	6	6	6	6
	平均値（標準偏差）	355.48 (225.623)	360.68 (208.808)	234.07 (218.967)	233.35 (196.171)	145.72 (94.314)	136.83 (59.293)
	幾何平均値（幾何標準偏差）	290.52 (2.083)	310.51 (1.856)	128.29 (3.860)	155.23 (2.882)	117.55 (2.115)	126.07 (1.571)
	変動係数	63.47	57.89	93.55	84.07	64.72	43.33
	中央値（最小値，最大値）	307.23 (96.5, 669.3)	309.75 (120.7, 697.2)	190.60 (24.1, 526.0)	190.81 (46.8, 459.9)	138.79 (49.3, 257.6)	123.70 (63.9, 228.2)
$AUC_{0\text{-}720\ min}$/AUC_{inf}比	例数	6	5	5	4	5	4
	平均値（標準偏差）	0.9996 (0.00142)	1.0009 (0.00076)	0.8599 (0.30976)	0.9983 (0.00565)	0.9914 (0.01096)	0.9888 (0.01589)
	中央値（最小値，最大値）	1.0002 (0.997, 1.001)	1.0005 (1.000, 1.002)	0.9979 (0.306, 1.006)	0.9976 (0.992, 1.006)	0.9945 (0.972, 0.999)	0.9909 (0.968, 1.006)
最高血中濃度 (C_{max}) (μg /mL)	例数	6	6	6	6	6	6
	平均値（標準偏差）	281.48 (177.821)	260.33 (129.628)	55.26 (45.377)	51.08 (32.600)	26.56 (16.202)	23.75 (9.971)
	幾何平均値（幾何標準偏差）	230.08 (2.062)	231.22 (1.738)	33.96 (3.410)	40.33 (2.261)	22.12 (1.992)	21.74 (1.618)
	変動係数	63.17	49.79	82.12	63.82	61.01	41.98
	中央値（最小値，最大値）	269.50 (94.9, 499.0)	251.00 (106.0, 428.0)	59.20 (7.5, 104.0)	53.65 (13.7, 91.0)	25.15 (9.3, 49.0)	25.65 (11.5, 34.6)
最高血中濃度到達時間(T_{max}) (hr)	例数	6	6	6	6	6	6
	平均値（標準偏差）	0.375 (0.1373)	0.378 (0.1467)	2.372 (1.0602)	2.711 (0.5329)	3.206 (0.7829)	3.703 (2.2488)
	幾何平均値（幾何標準偏差）	0.353 (1.462)	0.353 (1.500)	2.170 (1.610)	2.663 (1.237)	3.120 (1.300)	3.277 (1.671)
	変動係数	36.6229	38.8302	44.6933	19.6555	24.4238	60.7318
	中央値（最小値，最大値）	0.367 (0.25, 0.52)	0.375 (0.23, 0.53)	2.042 (1.00, 4.07)	3.017 (2.00, 3.10)	3.042 (2.00, 4.08)	3.067 (2.00, 8.03)
消失半減期($t_{1/2}$) (hr)	例数	6	5	5	4	5	4
	平均値（標準偏差）	0.503 (0.2432)	0.625 (0.2111)	3.125 (5.0846)	1.184 (0.3574)	1.418 (0.1907)	1.426 (0.3889)
	幾何平均値（幾何標準偏差）	0.454 (1.660)	0.602 (1.347)	1.416 (3.427)	1.141 (1.372)	1.408 (1.139)	1.382 (1.347)
	変動係数	48.3107	33.7702	162.7131	30.1942	13.4461	27.2707
	中央値（最小値，最大値）	0.469 (0.24, 0.84)	0.564 (0.45, 0.99)	1.026 (0.56, 12.21)	1.209 (0.79, 1.53)	1.387 (1.21, 1.72)	1.488 (0.92, 1.80)
分布容積(Vd/F) (mL)	例数	6	5	5	4	5	4
	平均値（標準偏差）	4.27 (5.189)	3.53 (2.294)	56.23 (79.894)	14.36 (20.344)	21.81 (16.539)	15.95 (6.023)
	幾何平均値（幾何標準偏差）	2.57 (2.865)	2.80 (2.274)	20.11 (5.366)	7.34 (3.471)	17.61 (2.049)	15.11 (1.467)
	変動係数	121.43	64.97	142.08	141.66	75.82	37.76
	中央値（最小値，最大値）	1.93 (0.9, 14.3)	3.66 (0.9, 6.1)	12.04 (4.2, 190.6)	4.94 (2.8, 44.8)	14.90 (8.7, 48.4)	15.22 (9.4, 24.0)

表 2.7.6.1-8　薬物動態パラメータ（薬物動態パラメータ解析対象集団）（続き）

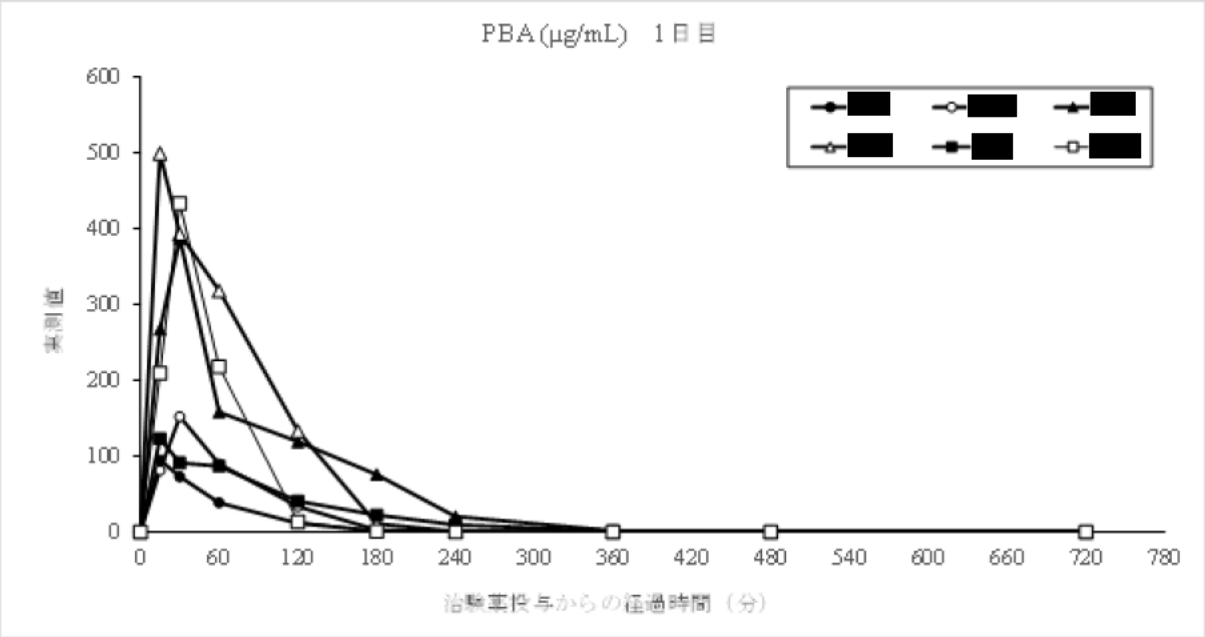
項目	統計量	PBA		PAA		PAG	
		1 日目	2 日目	1 日目	2 日目	1 日目	2 日目
クリアランス (Cl/F) (mL/hr)	例数	6	5	5	4	5	4
	平均値（標準偏差）	4.86 (3.664)	4.15 (3.266)	15.14 (17.317)	7.61 (9.405)	10.73 (7.843)	8.24 (3.340)
	幾何平均値（幾何標準偏差）	3.92 (2.040)	3.23 (2.239)	9.84 (2.696)	4.46 (3.158)	8.67 (2.085)	7.58 (1.670)
	変動係数	75.43	78.68	114.39	123.58	73.09	40.51
	中央値（最小値，最大値）	4.25 (1.5, 11.8)	3.80 (1.2, 9.5)	10.81 (3.4, 45.5)	3.54 (1.8, 21.5)	7.82 (3.5, 23.1)	9.11 (3.6, 11.2)

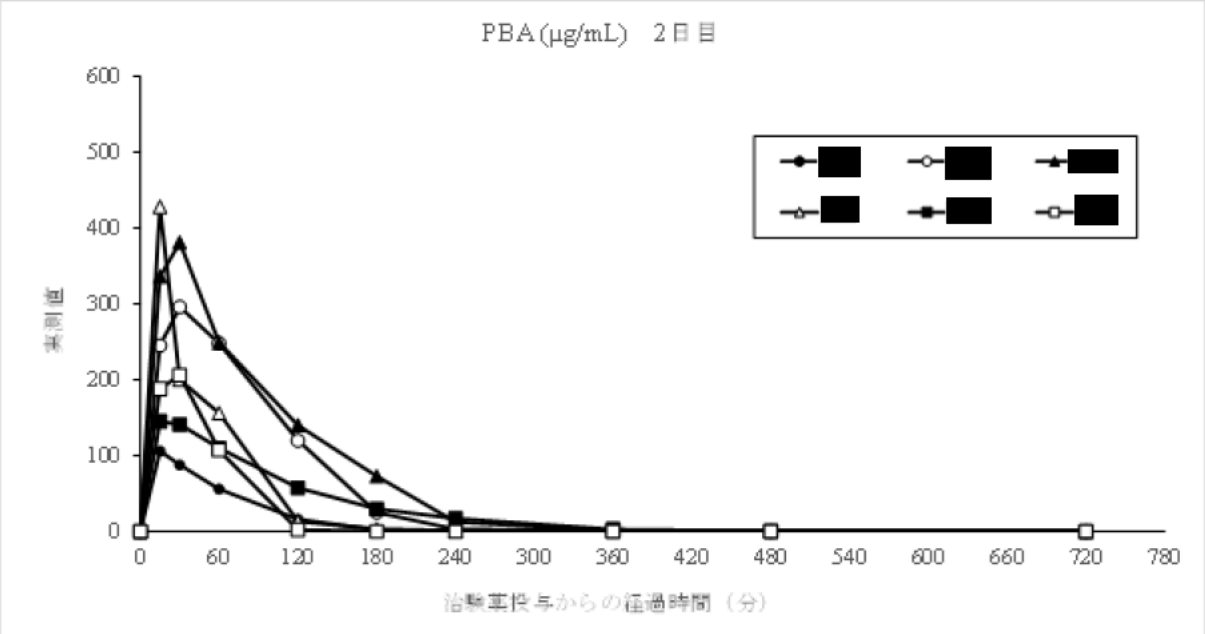
Source：KDN-413-P2 CSR　表 11-13

2.7.6.1.14.2　個々の被験者の血漿中薬物濃度の推移

個々の被験者における投与 1 日目及び投与 2 日目の PBA、PAA 及び PAG の血漿中濃度の推移を、それぞれ図 2.7.6.1-6、図 2.7.6.1-7 及び図 2.7.6.1-8 に示した。

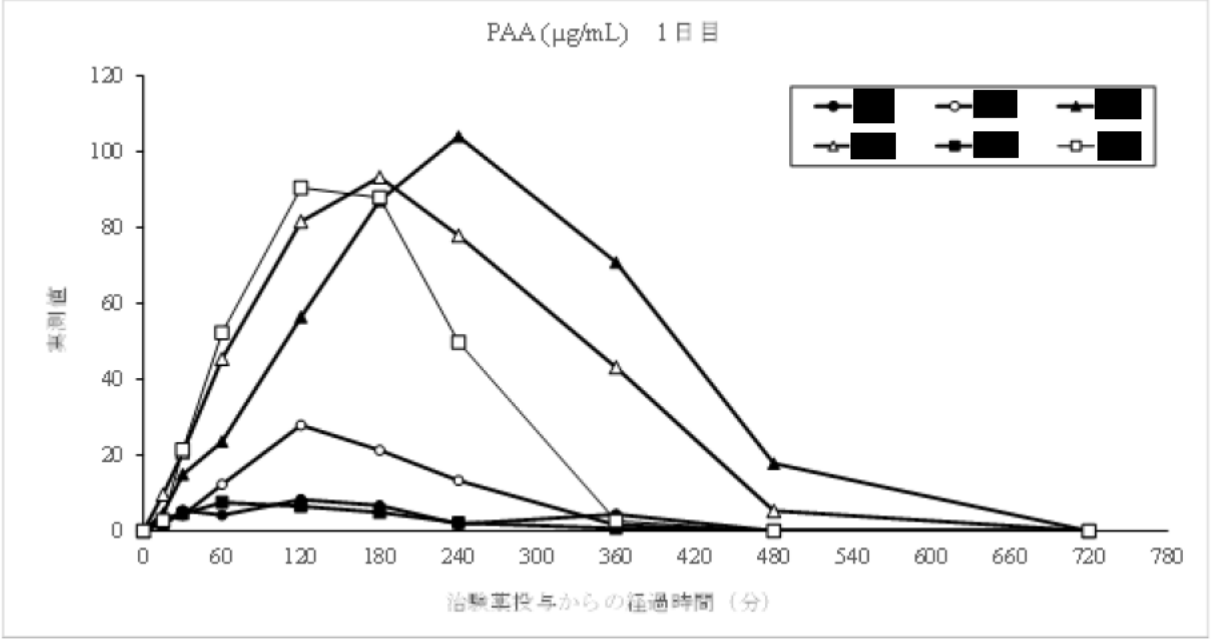
図 2.7.6.1-6　投与 1 日目及び投与 2 日目の PBA の血漿中濃度の推移（安全性解析対象集団）

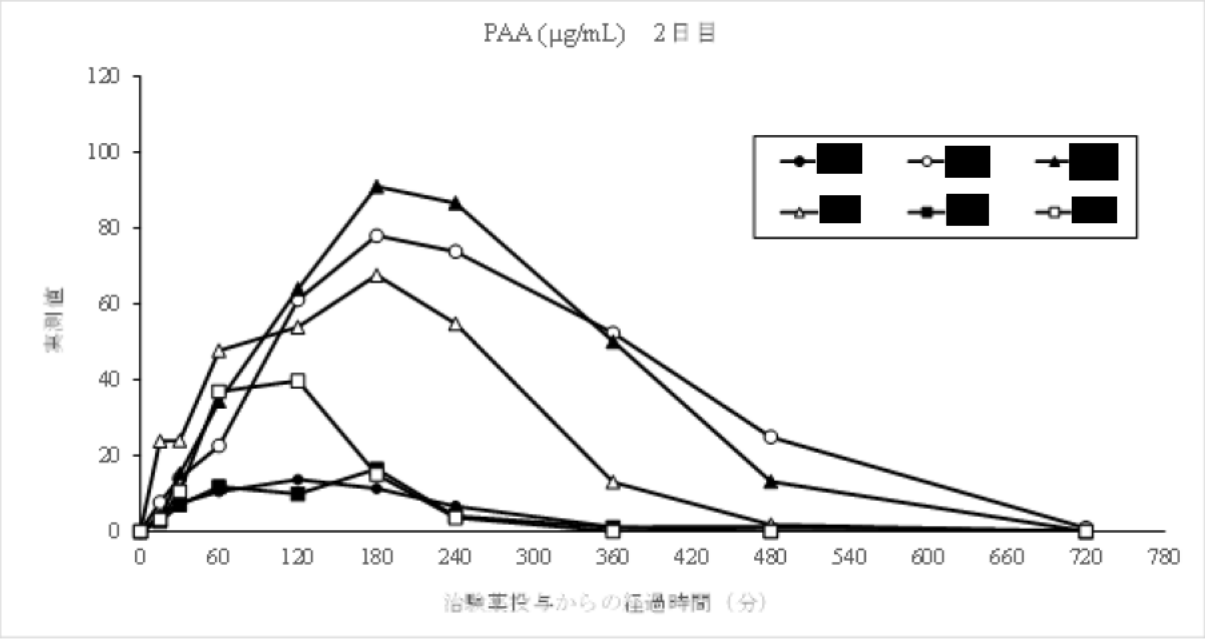




Source：KDN-413-P2 CSR　図 11-17

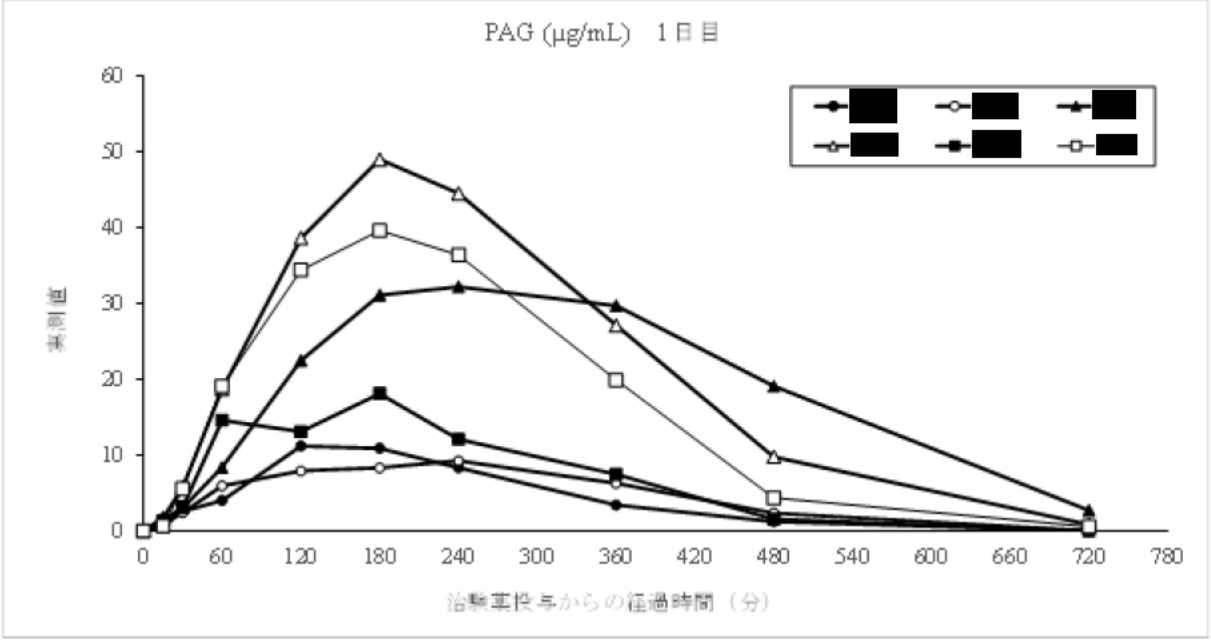
図 2.7.6.1-7　投与 1 日目及び投与 2 日目の PAA の血漿中濃度の推移（安全性解析対象集団）

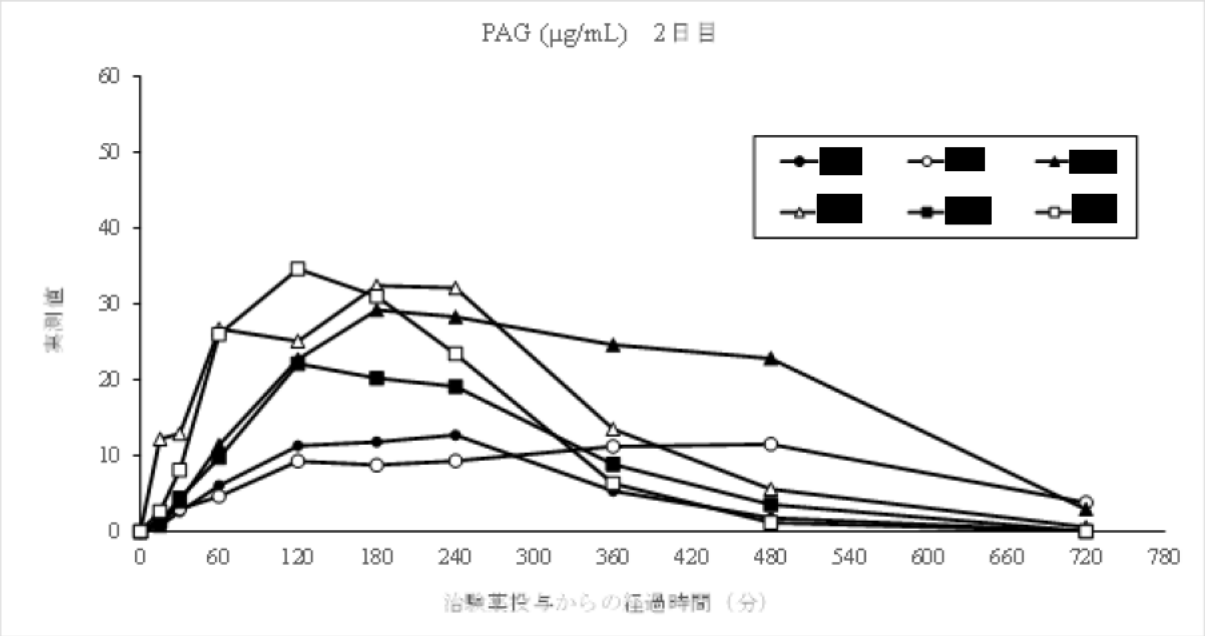




Source：KDN-413-P2 CSR　図 11-18

図 2.7.6.1-8　投与 1 日目及び投与 2 日目の PAG の血漿中濃度の推移（安全性解析対象集団）





Source：KDN-413-P2 CSR　図 11-19

2.7.6.1.14.3　　PBA、PAA 及び PAG の服薬終了後 240 分の血漿中濃度の推移

PBA、PAA 及び PAG の服薬終了後 240 分の血漿中濃度の推移（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.1-9 に示した。服薬終了後 240 分の PBA の血漿中濃度（平均値）は、投与 4 週及び 8 週は 10 μg/mL 以上と高値に推移したが、投与 12 週で 1.41 μg/mL に減少し、投与 12 週以降投与 24 週まで定常状態であったが、投与 40 週後では増加した。

服薬終了後 240 分の PAA の血漿中濃度（平均値）は、投与 8 週で高値を示したが、投与 12 週以降投与 40 週まで定常状態であった。

服薬終了後 240 分の PAG の血漿中濃度（平均値）は、投与 12 週以降投与 40 週まで定常状態で

あった。

表 2.7.6.1-9　PBA、PAA 及び PAG の服薬終了後 240 分の血漿中濃度の推移（安全性解析対象集団）

項目	時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
PBA (μg/mL)	投与 1 日目 240 分	6	5.23	8.239	0.0	0.79	20.3
	投与 2 日目 240 分	6	5.75	7.296	0.0	2.04	17.1
	4 週	6	14.80	31.295	0.0	2.37	78.6
	8 週	5	10.01	18.543	0.8	1.10	43.1
	12 週	5	1.41	1.188	0.0	1.30	2.7
	16 週	5	2.73	3.433	0.5	1.29	8.8
	20 週	5	2.80	3.682	0.0	1.00	9.0
	24 週	5	5.82	7.328	0.0	0.83	15.3
	40 週	5	27.82	56.605	1.0	1.79	129.0
PAA (μg/mL)	投与 1 日目 240 分	6	41.49	42.940	1.8	31.55	104.0
	投与 2 日目 240 分	6	38.26	38.056	3.7	30.73	86.6
	4 週	6	76.12	52.358	17.1	73.55	146.0
	8 週	5	200.00	296.997	2.0	74.70	722.0
	12 週	5	79.25	82.447	0.8	52.90	203.0
	16 週	5	67.41	54.745	2.3	79.20	128.0
	20 週	5	69.65	45.812	1.6	63.90	122.0
	24 週	5	83.46	59.214	2.9	80.20	166.0
	40 週	5	49.44	32.181	1.5	53.10	90.9
PAG (μg/mL)	投与 1 日目 240 分	6	23.80	15.780	8.4	22.15	44.5
	投与 2 日目 240 分	6	20.82	8.848	9.3	21.25	32.1
	4 週	6	37.92	10.681	16.5	41.50	44.6
	8 週	5	56.68	35.204	13.1	53.60	94.5
	12 週	5	32.91	15.484	9.2	38.50	50.1
	16 週	5	37.20	17.228	18.3	38.20	61.3
	20 週	5	39.12	21.843	9.4	45.50	67.1
	24 週	5	49.28	23.009	18.0	60.30	68.4
	40 週	5	46.40	32.268	13.8	38.00	86.6

Source：KDN-413-P2 CSR　表 11-14

2.7.6.1.15　結論

- 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% CI は 11.81～88.19%であった。
- 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、ともに肝細胞障害（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。
- 血液マーカーの肝機能検査値（AST、ALT、γ-GTP、T-Bil、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。
- 皮膚そう痒感の評価である 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。
- KDN-413 は、肝組織像、肝機能検査値及びそう痒の指標を改善したことから、PFIC 2 型の患者に対して有効であることが示唆された。
- 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）の間で類似していると推測された。この結果から、NaPB の食前 5～20 分投与は、PBA、PAA 及び PAG の薬物動態に影響を及ぼさ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 週及び投与 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 週まで定常状態であった。治験参加期間に付随した治験薬及びその代謝物の蓄積は認められなかった。
- KDN-413 は、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。

2.7.6.1.16 報告書の日付

2021 年 4 月 9 日

2.7.6.2 CR-1 試験

［資料番号：5.3.5.4-1（参考資料）］[Naoi, 2014]

2.7.6.2.1 試験概要

項目	内容
論文の標題	Improved Liver Function and Relieved Pruritus after 4-Phenylbutyrate Therapy in a Patient with Progressive Familial lntrahepatic Cholestasis Type 2
著者	Sotaro Naoi, Hisamitsu Hayashi, Takeshi Inoue, Ken Tanikawa, Koji lgarashi, Hironori Nagasaka, et al.
掲載誌	J Pediatr 2014; 164: 1219-1227.
試験実施施設	単一施設
試験期間	6 ヵ月間投与
開発フェーズ	臨床研究

2.7.6.2.2 試験方法

項目	内容
試験の目的	NaPB の有効性、安全性の検討
試験方法	単一施設、非対照、非盲検、用量漸増試験
被験者数	1 例（生後 4 ヵ月、パキスタン人女児）
主な選択基準	PFIC 2 型と確定診断された患者 被験者が 18 歳未満のため、被験者の両親から説明と同意（IC）を取得
診断	生後 2 ヵ月の段階で、肝生検により PFIC 2 型と診断され、ウルソデオキシコール酸（UDCA）120 mg/日の投与を開始した。しかし、重度の胆汁うっ滞、難治性のかゆみ、黄疸、下痢及び発育不全の持続を認めていた。
被験薬	NaPB（AMMONAPS、Swedish Orphan Inter AB, Sweden 製造）
用法・用量	NaPB 200 mg/kg/日を 4 回に分けて（食前又は食間に[注1]）1 ヵ月間経口投与した。次に、350 mg/kg/日を（食前又は食間に[注1]）1 ヵ月間経口投与した。治療効果及び副作用も認められなかったため、更に用量を 500 mg/kg/日に増量し、その後（食前又は食間に[注1]）経口投与を 4 ヵ月間継続した。 注 1：カッコ内の投与の食事とのタイミングは、［5.3.3.2-1］の記載から引用した。

2.7.6.2.3 成績

2.7.6.2.3.1 有効性の結果

肝機能検査値の推移、かゆみスコアの推移を図 2.7.6.2-1 に示した。肝機能検査とかゆみスコアは、NaPB 200 mg/kg/日と 350 mg/kg/日の用量での NaPB 治療期間中に改善しなかった。用量を 500 mg/kg/日に増量後、AST 及び ALT は低下し、最終的に基準範囲（AST<55 U/L、ALT<40 U/L）に近い 70~85 U/L の範囲に達した。加えて、T-Bil 及び D-Bil の濃度も、AST 及び ALT の低下と一致して、500 mg/kg/日での治療開始直後から低下し、1 ヵ月後には、いずれの測定値も基準範囲内（T-Bil<18 μM、D-Bil<5 μM）に正常化した。対照的に、血清胆汁酸の濃度は、NaPB の治療期間中、基準範囲（<10 μM）を超えたままであった。UDCA の併用に起因すると推察される。肝機能検査値の改善に伴い、かゆみスコアは低下した。そう痒の改善に伴い患児の睡眠障害が改善し、その結果、患児の生活の質（QOL）が向上した。しかし、胆汁うっ滞における潜在的なそう痒誘発物質として提唱されているオートタキシン活性、胆汁酸及びオートタキシンの血清中濃度とかゆみスコアとの間に有意な相関は認められなかった。また他の誘発物質である、ヒスタミン、トリプターゼの血清中濃度の低下も同様に観察されなかった。

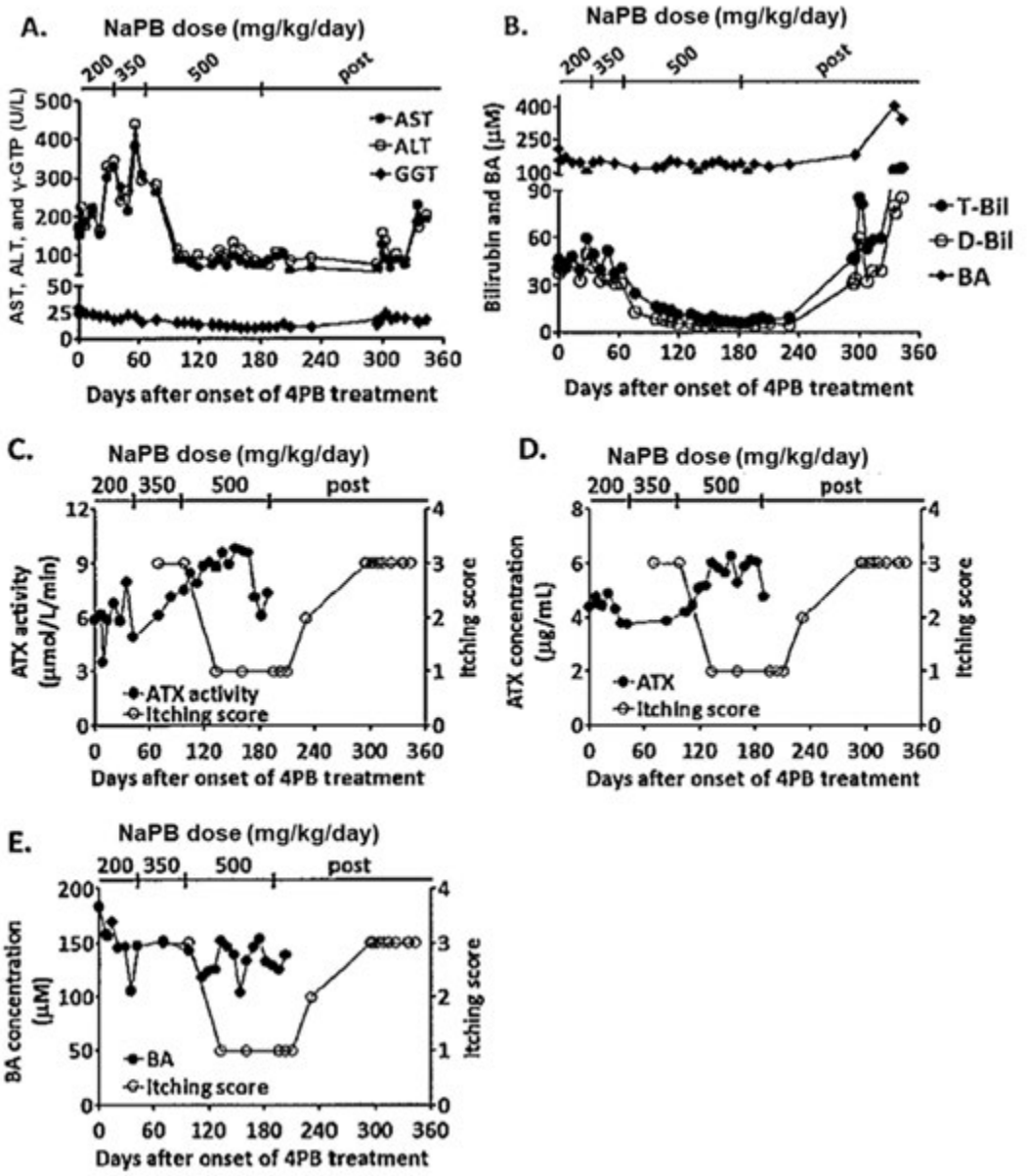
NaPB を 500 mg/kg/日の用量にて投与開始 4 ヵ月後に肝生検を実施し、この介入試験における

NaPB 治療前に実施した肝生検標本と比較検討した。NaPB 治療後の標本では、肝毛細胆管側膜における BSEP の発現が部分的に回復し、肝小葉の巨細胞性変化及び門脈・小葉の炎症が治療前と比較して軽減し、胆汁うっ滞はほぼ消失した。

NaPB 治療終了 1.5 ヵ月後の肝機能検査値及びかゆみスコアは変化がなかったが、その後徐々に本介入試験への登録前とほぼ同様の値に戻った。

患児の身長と体重は、NaPB 治療期間中と終了後 1.5 ヵ月まで増加が継続した。

図 2.7.6.2-1 肝機能検査値の推移、かゆみスコアの推移



A, B, Levels of A, serum AST, ALT, γ-GTP and B, T-Bil, and bile acid were monitored during and after the period of PBA therapy. C-E, Correlation diagram of itching scores for the patient with PFIC2 with C, autotaxin activity and D, serum concentrations of autotaxin and E, bile acid in the patient during and after PBA therapy. Pruritus severity was scored ranging from 0 (no pruritus) to 4 (cutaneous mutilation, with bleeding and scarring). ATX: autotaxin; BA: bile acid.

2.7.6.2.3.2 安全性の結果

NaPB 治療期間中及び終了後に重篤な副作用は認められなかった。

2.7.6.2.4 結論

NaPB 200 mg/kg/日（1 ヵ月間）、350 mg/kg/日（1 ヵ月間）での治療期間中は有益な効果を示さなかったが、500 mg/kg/日の用量で肝機能検査値及びそう痒が有意に改善した。500 mg/kg/日の用量による NaPB 治療開始後 4 ヵ月に実施した肝生検標本では、肝毛細胆管側膜における BSEP の発現が部分的に回復し、肝小葉の巨細胞性変化及び門脈・小葉の炎症が NaPB 治療前と比較して軽減し、胆汁うっ滞はほぼ消失した。NaPB 療法を終了後 1 ヵ月半から徐々に肝機能検査の数値が上昇し、治療前とほぼ同様の数値に戻った。以上より、NaPB 療法は PFIC 2 型患者において治療効果を有する。

2.7.6.3 CR-2 試験

［資料番号：5.3.3.2-1（参考資料）］[Nakano, 2019]

2.7.6.3.1 試験概要

項目	内容
論文の標題	Effect of food on the pharmacokinetics and therapeutic efficacy of 4-phenylbutyrate in progressive familial intrahepatic cholestasis
著者	Satoshi Nakano, Shuhei Osaka, Yusuke Sabu, Kei Minowa, Saeko Hirai, Hiroki Kondou, et al.
掲載誌	Sci Rep 2019; 9: 17075
試験実施施設	多施設共同試験
試験期間	3 年間
開発フェーズ	臨床研究

2.7.6.3.2 試験方法

項目	内容
試験の目的	主要：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 副次：PFIC 2 型患者における NaPB の治療効果を評価する
試験方法	本研究は、NaPB の薬物動態（PK）に及ぼす食事タイミングの影響を検討するための、多施設、非盲検、単回投与研究であった。PFIC 患者に 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、PK を評価した。 NaPB の治療効果の検討は、PFIC 2 型と確定診断された患者を対象として実施した。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 200 mg/kg を 1 日 3 回に分けて開始し、1 ヵ月後には 350 mg/kg/日に増量して 1 ヵ月間維持した。その後、500 mg/kg/日まで増量し、患者 1 及び 2 では、それぞれ次の 12 ヵ月及び 25 ヵ月間維持し、生化学的及び肝臓の組織学的評価を実施した。患者 1 では NaPB の治療効果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。
被験者数	組入れ時：7 例 PK 解析対象：6 例 治療効果評価対象：2 例
診断及び主な組入れ基準	肝移植を受けていない血清 γ-GTP 正常の PFIC 患者を対象とした。 血清 γ-GTP 正常の PFIC の臨床診断は、生後 1 年以内に、難治性そう痒、発育不良、黄疸を伴い血清 γ-GTP が正常である、寛解不能の肝内胆汁うっ滞を認めることである。A 型、B 型、C 型、E 型肝炎、胆道閉鎖症、アラジール症候群、シトリン欠乏による新生児肝内胆汁うっ滞、デュビン・ジョンソン症候群、ウィルソン病は、各種検査にて除外した。 PFIC 以外の疾患に罹患していないことは、病歴、完全な診察、バイタルサイン、尿検査、血液検査により、担当医師により確認された。
被験薬	NaPB（Buphenyl; OrphanPacific, Tokyo, Japan 製造）

評価項目・評価基準	薬物動態： 薬剤投与前、投与直後、投与後 15、30、60、90、120、180、240 及び 300 分に、前腕静脈に留置したカテーテルを通して EDTA-2 Na^+前処理チューブに血液検体を採取した。 主要評価項目： PK パラメータ（PBA の C_{max}、T_{max}、AUC_{0-4}、k_{el}、$t_{1/2}$） 副次評価項目： PFIC 2 型患者 2 名（患者 1、2）に対する治療効果（生化学的及び肝臓の組織学的評価及び安全性評価）
統計手法	C_{max}、AUC_{0-4}、k_{el} 及び $t_{1/2}$ のデータは、反復測定一元配置分散分析を行い、事後 Dunnett 検定を行った。T_{max} 値は、Friedman 検定を用いて比較し、事後 Dunnett 検定を行った。有意水準は $p<0.05$ とした。
薬物動態	患者は PK 試験の前日に入院し、一晩絶食後、朝食 30 分前、朝食直前（<10 分）、朝食直後（<10 分）に 150 mg/kg の NaPB を経口投与した。7 名の患者のうち、6 名が全ての用法にて経口投与した。 各用法のウォッシュアウト期間は 24 時間以上とした。本条件は、NaPB 経口投与後 24 時間以内に、PBA 及びその代謝物の大部分が全身循環から消失し、尿中に排泄される過去の報告に基づく。 全患者は NaPB 投与後 3 時間以内は、いかなる食物の摂取も禁止した。 PK 試験期間中、他の薬剤による治療は継続された。 血液検体は、薬剤投与の直前、直後、15、30、60、90、120、180、240 及び 300 分後に、前腕静脈に留置したカテーテルを通して EDTA-2 Na^+前処理チューブに採取した。血液検体は採取直後に 4°C、3000 rpm で 15 分間遠心分離して血漿を分離し、PBA 濃度を測定した。PK 解析において、C_{max} 及び T_{max} は観察データから直接求めた。AUC_{0-4} は線形台形法を用いて算出した。k_{el} は濃度-時間曲線の終末相から最小二乗回帰分析を用いて推定した。$t_{1/2}$ は 0.693 を k_{el} で除して算出した。

2.7.6.3.3 成績

2.7.6.3.3.1 研究対象

正常 γ-GTP の PFIC 確定診断済及び肝移植を受けていない患者で 2016 年 11 月～2017 年 3 月に PK 試験に登録された 7 例（男児 2 名、女児 5 名）であった。登録患者の年齢、身長、体重は、4.6 ± 2.1 歳、89.3 ± 13.4 cm、13.0 ± 4.0 kg（平均 ± 標準偏差）であった。 これらの患者は、病歴、身体診察、バイタルサイン、尿検査、血液検査から、胆汁うっ滞以外の疾患に罹患していないことが登録前に確認された。

患者 3 を除く全員が日本人であった。PK 試験中、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。

患者 5 以外の全被験者が試験を完了した。

2.7.6.3.3.2 薬物動態の結果

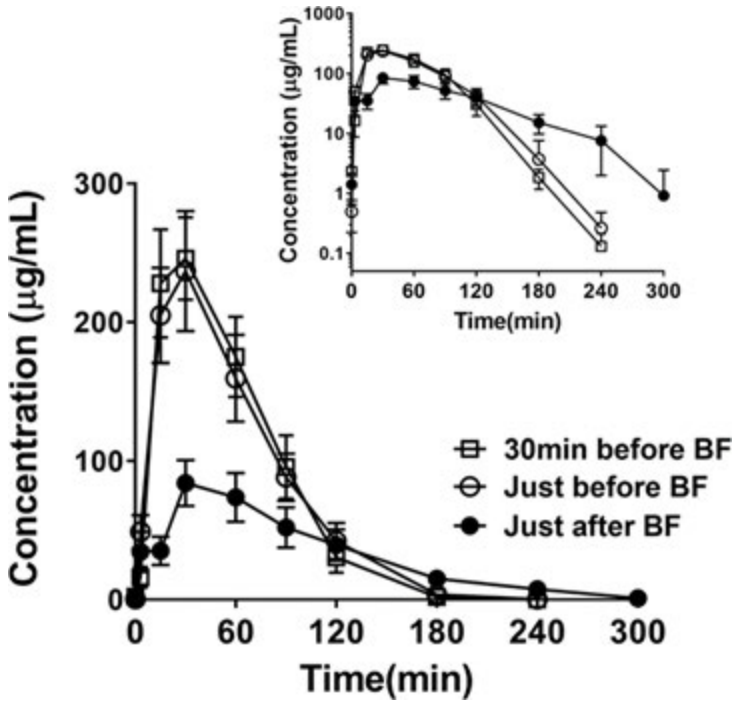
NaPB 経口投与後の PBA 全身曝露に及ぼす食事タイミングの影響を図 2.7.6.3-1 に示した。NaPB 投与前の食物摂取により、PBA の血漿中濃度は著しく低下し、血中からの消失は遅延した。これらのパラメータに関して、朝食 30 分前投与と朝食直前投与の間に有意差はなかった。

朝食直後投与の PBA の最高血中濃度（C_{max}）及び投与 4 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-4}）は、朝食直前投与の 2.47 倍（95% CI: 1.96～2.97、p=0.003）及び 2.43 倍（95% CI : 1.66～3.21、p=0.005）低く、朝食 30 分前投与の 2.54 倍（95% CI : 1.31～3.77、p=0.029）及び 2.52 倍（95% CI : 1.39～3.64、p=0.016）低かった。

食後投与の T_{max} は食前投与より遅延した。 k_{el} は NaPB 投与前の食物摂取により著明に減少した。

朝食直後投与の $t_{1/2}$ は、朝食直前及び朝食 30 分前投与のそれぞれ 3.25 倍（95% CI : 2.09～4.41、p=0.001）及び 3.03 倍（95% CI：2.36～3.70、p<0.001）長かった。

図 2.7.6.3-1 NaPB 経口投与後の PBA 全身曝露に及ぼす食事タイミングの影響



Effect of meal timing on PBA systemic exposure after oral administration of NaPB in patients with normal γ-GTP PFIC. NaPB (150 mg/kg) was administered orally to patients with normal γ-GTP PFIC 30 min before, just before (< 10 min), and just after (< 10 min) breakfast following an overnight fast. Each regimen was separated by a washout period of more than 24 h. Plasma concentrations of PBA were determined at the times shown. Data concerning all the patients excluding Patient 5, who refused to take NaPB after breakfast, are shown as means ± SEM (n = 6) of the plasma concentrations. The inset depicts the same data on a logarithmic scale. Plasma concentrations of PBA at 300 min after the preprandial dosing of NaPB were below the lower limit of quantification. BF, breakfast.

2.7.6.3.3.3 患者 1 及び 2 で報告された NaPB 療法による生化学的及び肝組織学的変化

患者 1 及び 2 の肝機能検査値の推移を図 2.7.6.3-2 に示した。患者 1 では食事中又は食直後で、患者 2 では食前で NaPB の経口投与を開始した。NaPB 200 mg/kg を 1 日 3 回に分けて投与を開始し、1 ヵ月後には 350 mg/kg/日に増量し 1 ヵ月間維持した。その後承認用量の上限である 500 mg/kg/日まで増量し、患者 1 及び 2 では、それぞれ次の 12 ヵ月及び 25 ヵ月間維持された。

患者 2 では、T-Bil、D-Bil、AST 及び ALT の血清中濃度は低下し、基準範囲（T-Bil<20 μM、D-Bil<4.3 μM、AST<55 U/L、ALT<40 U/L）に達したが、患者 1 では達しなかった。

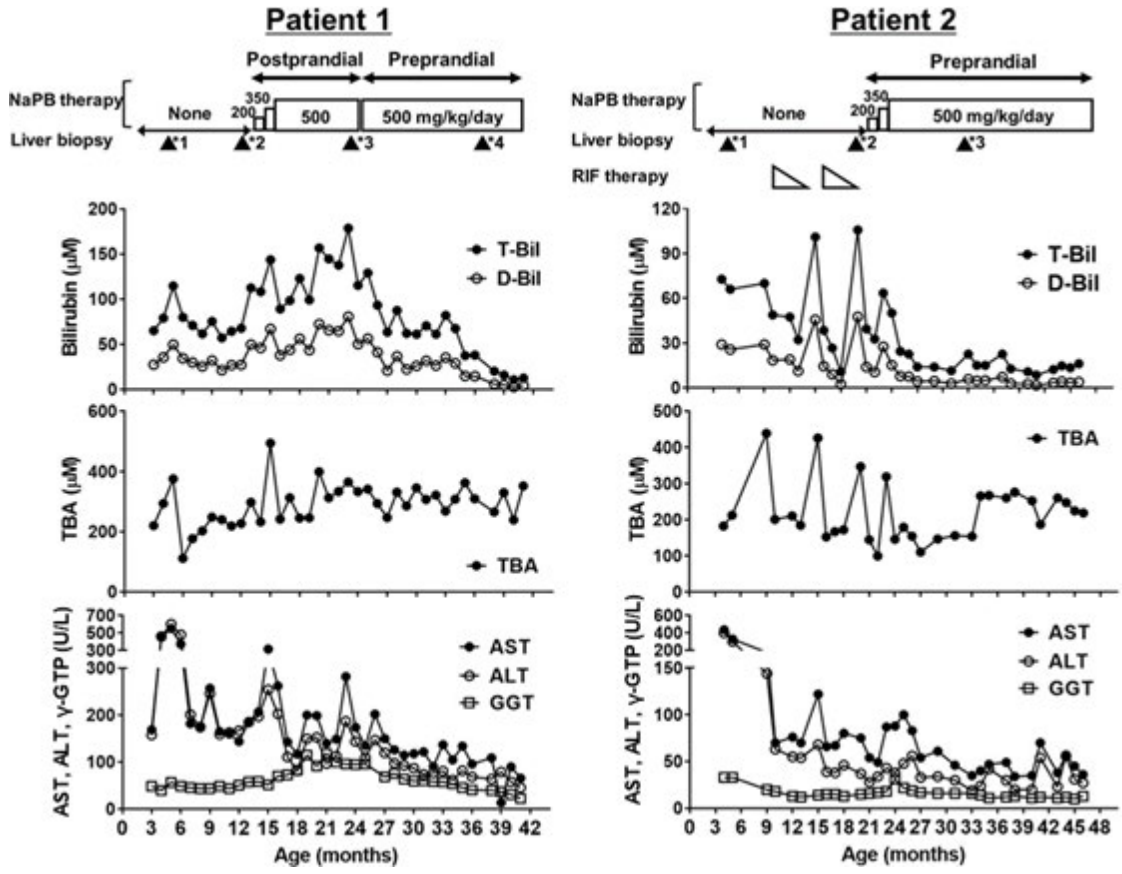
患者 1 では、PBA の全身曝露量を増加させ、PBA の治療効果を高めるために、500 mg/kg/日の食前経口投与に切り替えられた。患者 1 の血清 T-Bil 値及び D-Bil 値は、用法変更後徐々に低下し、10 ヵ月後には基準範囲内に至った。血清 AST 値及び ALT 値も低下し、それぞれ 66 及び 46 U/L に達し、基準範囲近くに到達した。

肝機能検査値の改善に伴い、黄疸、かゆみは消失し、睡眠障害も解消した。血清総胆汁酸（TBA）

の濃度は、NaPB 療法の期間中変化しなかった。また、NaPB 療法中、重篤な副作用は認められなかった。

両患者において、診断時の組織学的検査は、胆汁うっ滞、肝細胞の巨細胞性変化、線維化など、PFIC 2 型に適合する所見であった。NaPB の 1 年間の食前経口投与により、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。

図 2.7.6.3-2 患者 1 及び 2 の肝機能検査値の推移



Liver function tests in PFIC2 patients (Patients 1 and 2) before and during the course of NaPB therapy. Patients 1 and 2 underwent NaPB therapy as described in the Methods. Serum T-Bil, D-Bil, TBA, AST,ALT, and GGT levels were monitored. The dosage and regimen of NaPB administration during the course of therapy is shown at the top. Closed triangles represent times when a liver biopsy was performed. RIF: rifampicin; TBA: total bile acids.

2.7.6.3.3.4 PFIC 2 型患者に対する治療効果

NaPB の食前経口投与により、肝機能検査値は正常化又はほぼ正常化し、黄疸、難治性のかゆみ、睡眠障害は著明に改善した。肝病理検査では、胆汁うっ滞が軽減し、肝線維化の進行は認められなかった。

2.7.6.3.4 結論

NaPB 投与前の食物摂取により、PBA の全身曝露が顕著に低下し、正常 γ-GTP PFIC 患者における NaPB の治療効果が低減することが示唆された。したがって、正常 γ-GTP PFIC 患者における

NaPB の治療効果を最大化するためには食前経口投与が必要である。

2.7.6.4 CR-3 試験

［資料番号：5.3.5.4-2（参考資料）］[Hasegawa, 2014]

2.7.6.4.1 試験概要

項目	内容
論文の標題	Intractable itch relieved by 4-phenylbutyrate therapy in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 1
著者	Yasuhiro Hasegawa, Hisamitsu Hayashi, Sotaro Naoi. Hiroki Kondou, Kazuhiko Bessho, Koji Igarashi, et al.
掲載誌	Orphanet J Rare Dis 2014; 9: 89
試験実施施設	大阪大学医学部附属病院
試験期間	6 ヵ月間投与
開発フェーズ	臨床研究

2.7.6.4.2 試験方法

項目	内容
試験の目的	進行性家族性肝内胆汁うっ滞 1 型（PFIC 1 型）における NaPB の治療効果を評価する
試験方法	単一施設、非対照、非盲検、用量漸増試験
被験者数	3 例（患者 1：2 歳の男児、患者 2：6 歳の男児、患者 3：16 歳の男児）
主な選択基準	PFIC 1 型と確定診断された患者 被験者が 18 歳未満のため、被験者の両親から IC を取得
診断	いずれの被験者も PFIC 1 型の典型的な臨床症状を示し、肝生検標本において *ATP8B1* の mRNA 及びタンパク質発現が低いか検出できないことから PFIC 1 型と診断された。 いずれの患者も乳児期に AST、ALT 値の軽度上昇と正常 γ-GTP 値を伴う肝内胆汁うっ滞を発症し、それぞれ生後 4 ヵ月頃、6 ヵ月頃、4 ヵ月頃に難治性のかゆみのため睡眠障害をきたした。UDCA、局所ステロイド及び抗ヒスタミン薬などの薬物治療をそれぞれ 1.5 年、5 年及び 15 年受けたにもかかわらず、PFIC 1 型の典型的な臨床症状である持続性の難治性のかゆみ、黄疸、下痢及び発育不全を伴う重度の胆汁うっ滞は持続していた。
被験薬	NaPB（AMMONAPS、Swedish Orphan Inter AB, Sweden 製造）
用法・用量	200 mg/kg を 1 日 4 回に分けて 1 ヵ月間経口投与した。次に、350 mg/kg/日を 1 ヵ月間経口投与した。治療効果及び副作用も認められなかったため、更に 500 mg/kg/日に増量し、4 ヵ月間経口投与を継続した。
評価項目・評価基準	そう痒評価：かゆみスコア 0：なし 1：皮膚をさする、軽く掻く 2：あきらかな皮膚びらんはないが、強く掻く 3：皮膚びらんがある 4：皮膚損傷、血痂、瘢痕がある 肝組織像 NaPB 療法開始前日と終了後に肝生検を行い、標本を比較した。年齢を一致させた対照被験者の標本は、NaPB を投与していないオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症患者が肝移植を受けた際のものから得た。 肝機能検査値（血清 AST、ALT、γ-GTP、T-Bil、D-Bil 及び胆汁酸） 安全性

2.7.6.4.3 成績

2.7.6.4.3.1 有効性

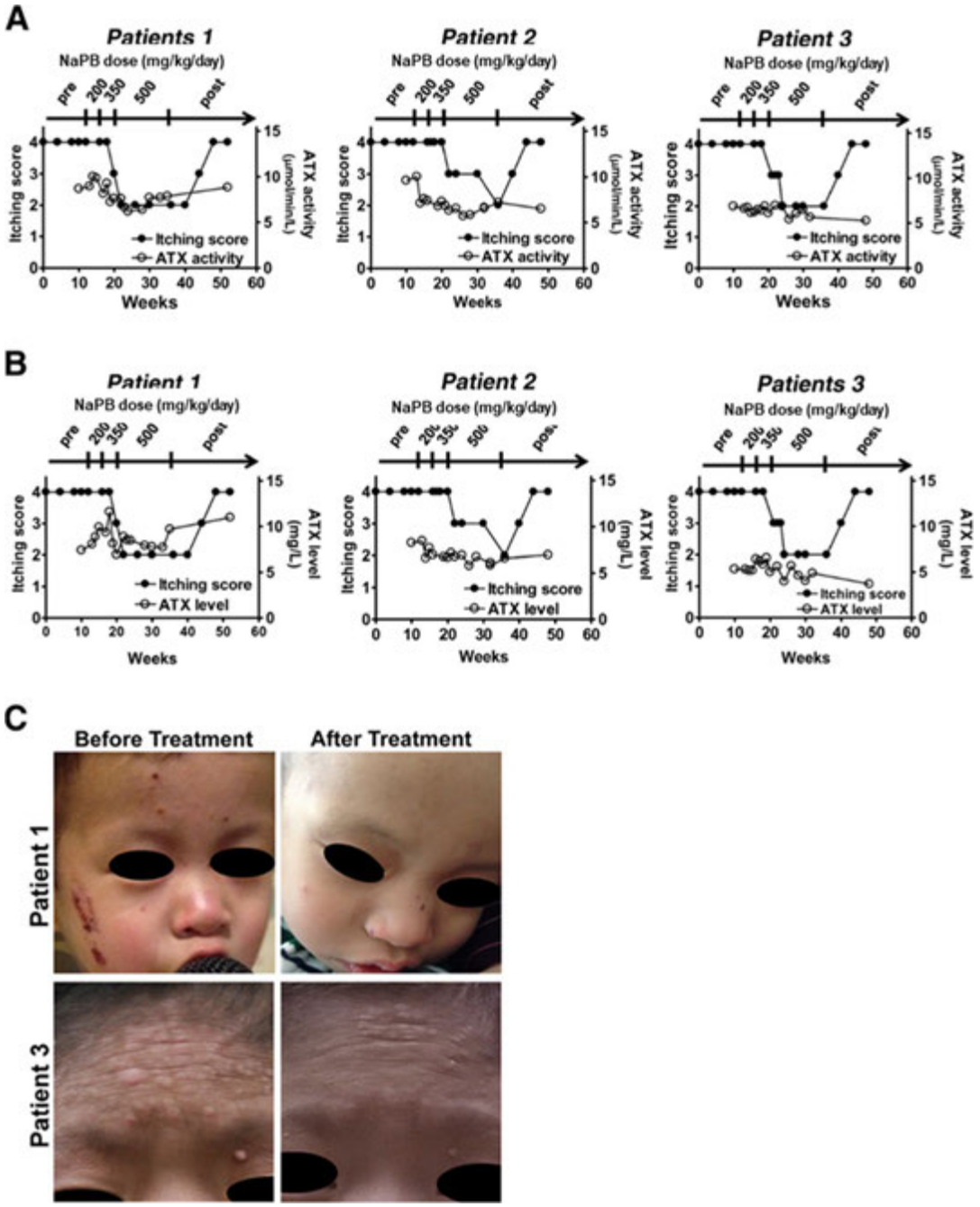
2.7.6.4.3.1.1 そう痒に対する治療効果

全例の皮膚に暗色びらんが多発し、掻破が激しく継続し、患者 3 では象皮病が認められた。350 又は 500 mg/kg/日に増量後、皮膚掻破の頻度及び強度が著しく低下し、皮膚びらん及び出血の減少並びに皮膚外観の改善が認められた（図 2.7.6.4-1 C）。治療終了時、患者の皮膚の出血と痂皮は減少し、新鮮な正常皮膚の領域がはっきりと表れた。かゆみスコアは全例で 4 から 2 に低下した（図 2.7.6.4-1 A, B）。患者の両親も、患者の夜間における睡眠障害及び皮膚状態の改善を認めた。

NaPB 療法終了後 4～6 週間、かゆみスコアは不変であったが、その後徐々に増悪し、激しい掻破のため再びびらん、出血を認めた。NaPB 療法終了後 8 週には全例でかゆみスコアは治療前と同様の値に戻った（図 2.7.6.4-1 A, B）。

一方、胆汁うっ滞における潜在的なそう痒誘発物質として提唱されている胆汁酸及びオートタキシンの血清中濃度並びにオートタキシン活性は、いずれの患者においても NaPB 療法によって低下しなかった。

図 2.7.6.4-1 PFIC 1 型患者のかゆみに対する NaPB 療法の有効性



(A, B) Correlation diagram of itching scores for the PFIC1 patients with serum ATX activity (A) and ATX level (B) in the patients before, during, and after PBA therapy. Pruritus severity was scored ranging from 0 (no pruritus) to 4 (cutaneous mutilation, with bleeding and scarring) as described in Patients and Methods. (C) Skin of the patients before and after the PBA therapy.

2.7.6.4.3.1.2 肝組織像

治療開始前の肝組織像では、門脈域の線維性拡大、軽度の炎症と部分的な bridging fibrosis を伴う線維化が見られたが、NaPB 投与によりこれらの肝組織像には顕著な変化を認めなかった。BSEP 蛋白の発現量は、NaPB 療法後にその mRNA 発現に影響を及ぼすことなく増加した。

2.7.6.4.3.1.3 肝機能検査値

NaPB 投与期間中、いずれの患者についても肝機能検査値の改善は認められなかった。

2.7.6.4.3.2 安全性

NaPB 療法中及び療法後に重篤な副作用は認められなかった。

2.7.6.4.4 結論

NaPB 500 mg/kg/日の治療により、PFIC 1 型患者の難治性そう痒が改善し、患者の睡眠障害、及び患者とその家族の QOL が改善するという臨床的エビデンスが得られた。

2.7.6.5 CR-4 試験

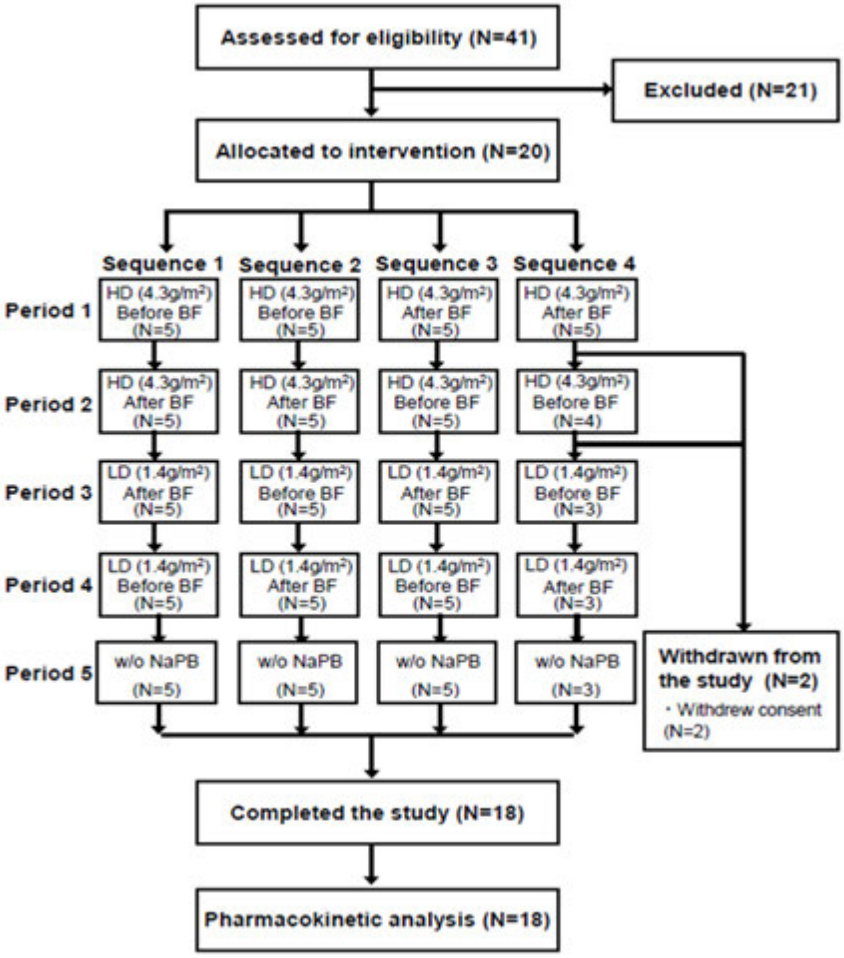
［資料番号：5.3.3.1-1（参考資料）］[Osaka, 2021]

2.7.6.5.1 試験概要

項目	内容
論文の標題	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
著者	Shuhei Osaka, Satoshi Nakano, Tadahaya Mizuno, Yuka Hiraoka, Kei Minowa, Saeko Hirai, et al.
掲載誌	Mol Genet Metab 2021; 132: 220-226.
試験実施施設	順天堂大学大学院医学研究科小児科
試験期間	最初の被験者の登録日： 2017 年 11 月 最後の被験者の完了日： 2018 年 11 月
開発フェーズ	臨床研究 第 1 相

2.7.6.5.2 試験方法

項目	内容
試験の目的	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を検討 健常被験者における NaPB の PK、PD［アミノ酸（AA）利用率の変動］に及ぼす食事の影響を評価する。 窒素排泄に対する NaPB の有効性を決定するために、グルタミンの血漿レベルを測定する。
試験方法	NaPB 治療のための最適な用法を決定するための第 I 相、無作為化、単一施設、非盲検、5 期、4 順序、クロスオーバー試験であった。 被験者は、図 2.7.6.5-1 に示すいずれかの順序で、一晩絶食後、高用量（HD, 4.3 g/m^2）・朝食 30 分前、HD・朝食直後（<10 分）、低用量（LD, 1.4 g/m^2）・朝食 30 分前、LD・朝食直後（<10 分）の 4 つの用法用量で NaPB を経口投与した。各 NaPB 投与時には 24 時間以上のウォッシュアウト期間を設けた。ウォッシュアウト期間は、NaPB の経口投与後 24 時間以内に PBA 及びその代謝物の大部分が全身曝露から消失し、尿中に排泄されることを報告した先行研究に基づいた。朝食時、治療後 4 時間及び 10 時間に標準食を与えた。全ての被験者は、NaPB 投与後 4 時間以内はいかなる食品の摂取も禁止した。 NaPB 治療を受けている UCD 患者では分岐鎖アミノ酸（BCAA）欠乏症のリスクが高いため、血漿中の BCAA を含む必須 AA もモニタリングした。

	図 2.7.6.5-1　被験者の内訳及び各群、各期の投与量、投与例数 
被験者数 （計画時及び解析時）	計画時：20 例 組入れ時：20 例（男性 7 名、女性 13 名） 安全性解析対象集団：18 例（男性 7 名、女性 11 名） PK 解析対象集団：18 例（男性 7 名、女性 11 名）
主な選択基準	以下に挙げた全ての項目を満たす被験者を対象とした。 ・書面による同意を得ることができる ・健常日本人成人ボランティアである ・試験前 2 ヵ月間と試験中、グレープフルーツ、オレンジ又はリンゴジュースを含む飲料、アルコール、薬の摂取、喫煙を禁止する。
被験薬	NaPB（Buphenyl; OrphanPacific, Tokyo, Japan 製造）
用量及び投与方法	HD（4.3 g/m^2）又は LD（1.4 g/m^2）の NaPB を図 2.7.6.5-1 に基づき、朝食の 30 分前又は朝食直後（<10 分）に経口投与した。

評価項目・評価基準	薬物動態： 投与前、薬物投与後 0、15、30、60、90、120、180、240、300、360、420、480 及び 600 分に、前腕静脈に留置したカテーテルを通して EDTA-2 Na^+前処理チューブに血液検体を採取した。PBA の最高血漿中濃度（C_{max}）及び C_{max} 到達時間（T_{max}）は、実測データから直接求めた。NaPB 投与後 0 時間から 10 時間までの PBA の血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}10}$）は線形台形法を用いて算出した。PBA の消失速度定数（k_{el}）は、血漿中濃度－時間曲線の終末後分布相から最小二乗回帰分析を用いて推定した。PB の $t_{1/2}$ は 0.693 を k_{el} で除して算出した。 各 AA の朝食後 0 時間から 5 時間までの曲線下面積の増分($iAUC_{0\text{–}5}$)は、ベースラインからの血漿 AA 値の変化として定義し、線形台形法を用いて各被験者について計算した。

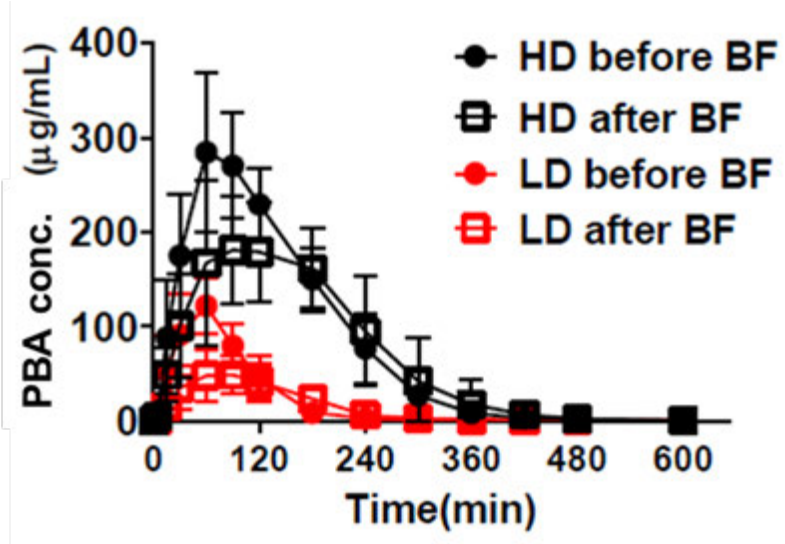
2.7.6.5.3　成績

2.7.6.5.3.1　薬物動態の結果

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 2.7.6.5-2 のとおりであった。PBA の PK に及ぼす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 の血漿中濃度が著しく低下した。

朝食後投与における PBA の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}10}$ は、HD でそれぞれ 1.37 倍（95% CI : 1.25～1.49、p=0.001）及び 1.21 倍（95% CI : 1.09～1.32、p=0.13）、LD で 2.33 倍（95% CI : 1.91～2.53、p=0.001）及び 1.59 倍（95% CI : 1.43～1.75、p=0.003）、朝食前投与時の各パラメータに対して低かった。いずれの用量においても、朝食後投与時の PBA の T_{max} は朝食前投与時よりも遅延した。LD では、PBA の k_{el} は NaPB 投与前の朝食摂取により著明に減少したが、HD では減少しなかった。その結果、NaPB の朝食後 LD 投与の PBA の $t_{1/2}$ は、朝食前投与より 1.81 倍（95% CI : 1.59～2.12、p=0.003）長かった。

図 2.7.6.5-2　NaPB 単回経口投与時の PBA の平均血漿中濃度-時間曲線

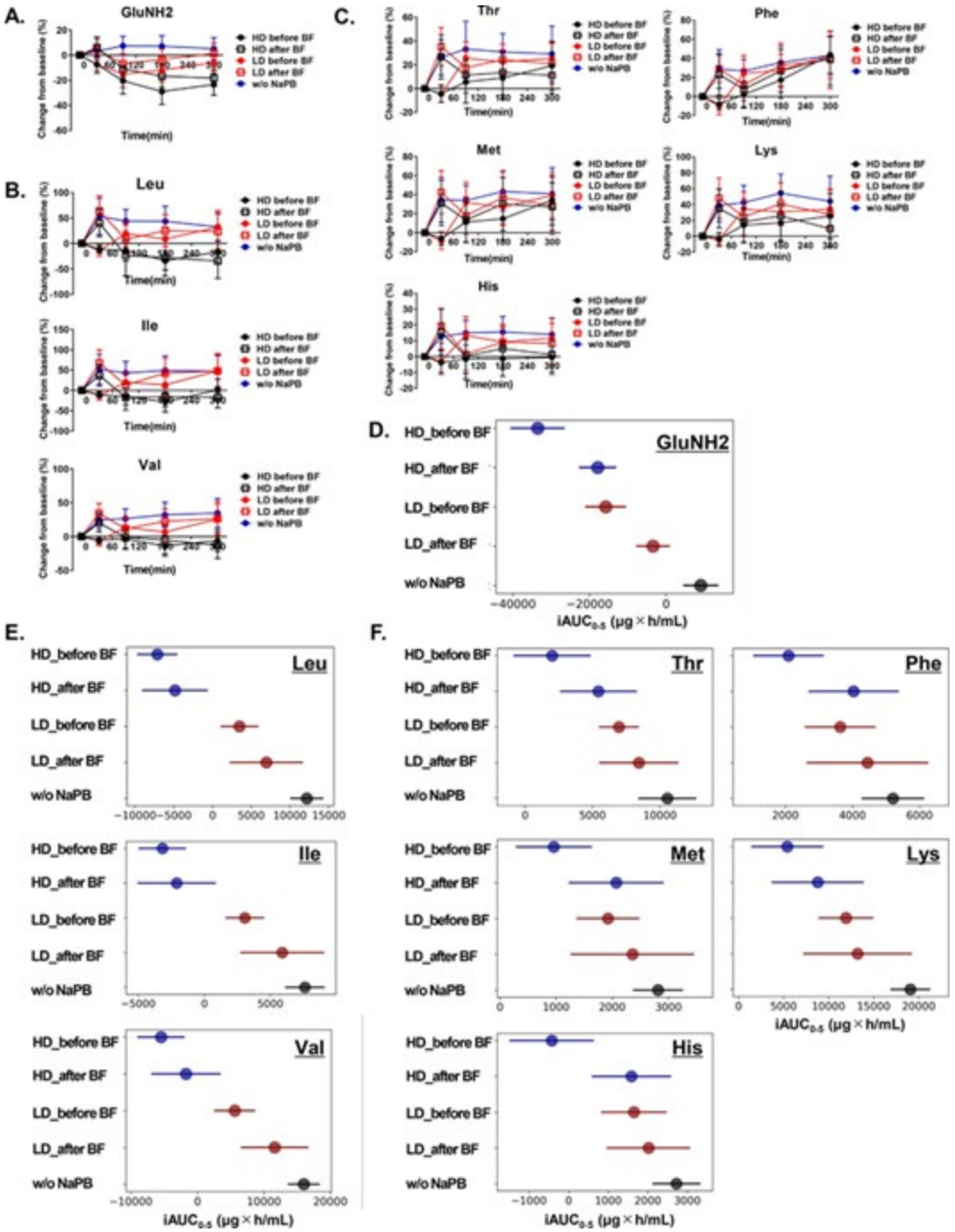


Effect of food on the systemic exposure and PK parameters of PBA after oral administration of NaPB in healthy subjects. NaPB [4.3 g/m^2 (HD), 1.4 g/m^2 (LD)] was given orally to healthy subjects either 30 min before or just (< 10 min) after breakfast following an overnight fast. Systemic exposure. Plasma concentrations of PBA were determined at the times shown. Data are shown as means ± SD (N = 18) of the plasma concentrations. BF: breakfast; HD: high dose; LD: low dose.

2.7.6.5.3.2 NaPB の薬力学（血漿中 AA に及ぼす影響）

NaPB 単回経口投与の各投与法に対する朝食後の各時点における血漿中グルタミン、BCAA、その他の必須 AA の変化量の平均値を図 2.7.6.5-3 A～C に示す。朝食からの AA 摂取量に対する NaPB の影響を評価するため、グルタミン、BCAA、その他の必須 AA について、朝食後から昼食までの期間の iAUC 値（$iAUC_{0-5}$）を算出した（図 2.7.6.5-3 D～F）。 NaPB は HD 及び LD 共にグルタミンの $iAUC_{0-5}$ を減弱させ、その効果は朝食前投与の方が朝食後投与よりも顕著に認められた。朝食前投与と NaPB 非投与のグルタミンの $iAUC_{0-5}$ の差分は、朝食後投与と NaPB 非投与の差分に比べて統計学的に有意に小さく、朝食前 HD 投与 -42579.4 μg×h/mL（95% CI：-50460～ -34700 μg×h/mL）vs 朝食後 HD 投与 -26898.2 μg×h/mL（95% CI： -34020～-19770 μg×h/mL、p=0.001）、朝食前 LD 投与 24838.4 μg×h/mL（95% CI：-24840～ -12840 μg×h/mL）vs 朝食後 LD 投与 -12489.2 μg×h/mL（95% CI：-12490～ -18410 μg×h/mL、p=0.001）であった。また、朝食後 HD 投与と朝食前 LD 投与において、グルタミンの $iAUC_{0-5}$ に統計学的有意差は認められなかった。NaPB は BCAA の $iAUC_{0-5}$ を用量依存的に低下させた。HD と LD の両方で BCAA の $iAUC_{0-5}$ に及ぼす食事の影響は認められなかった（図 2.7.6.5-3 E）。他の必須 AA の $iAUC_{0-5}$ は、朝食前 HD 投与では低下したが、他の用法用量では低下しなかった（図 2.7.6.5-3 F）。

図 2.7.6.5-3 健常被験者における朝食後の AA 利用率に対する NaPB の効果



Effect of NaPB on AA availability after breakfast in healthy subjects. NaPB [4.3 g/m^2 (HD), 1.4 g/m^2 (LD)] was given orally to healthy subjects either 30 min before or just (< 10 min) after breakfast following an overnight fast. (A-C) Change rate from the baseline of glutamine (A), BCAAs (B), and the other essential AAs (C) after breakfast. Plasma concentrations of each AA were determined at the times shown. Change rate from the baseline (pre-breakfast concentration) is calculated for each AA and is shown as means ± SD (N = 18). (D-F) Availability of glutamine (D), BCAAs (E), and the other essential AAs (F) after breakfast. iAUC$_{0\text{-}5}$ of AAs was calculated as described in Materials and Methods. Data are presented asmeans (circles) and 95% CI (horizontal lines) (N = 18). BF: breakfast; GluNH$_2$: glutamine; HD: high dose; His: histidine; Ile: isoleucine; LD: low dose; Leu: leucine; Ly: lysine; Met: methionine; Phe: phenylalanine; Thr: threonine; Val: valine; w/o NaPB: without NaPB treatment.

2.7.6.5.4 結論

NaPB の食前経口投与は、薬剤の全身曝露量を最大にし、それにより血漿グルタミンを消費するその効力を最大にした。NaPB 服用患者では、本薬剤の独特の味、臭いに加え、服薬量の多さを原因とした服薬アドヒアランスの低下が課題となっている。食前投与は、NaPB の臨床的有効用量を低減し、服薬コンプライアンス不良を改善するとともに、NaPB 服用患者に散見される BCAA 欠乏症のリスクを低下させる可能性がある。

2.7.6.6 参考文献

1) 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.
2) 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.
3) 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.
4) 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.