

maralixibat chloride (JAN)

**マラリキシバット塩化物**

回腸胆汁酸トランスポーター阻害剤

391

**【基本電子添文】 リブマーリ内用液2025年3月作成**【製品】 規制等：[処方] 《リブマーリ内用液10mg/mL  
2025.03.27承認》

リブマーリ Livmarli 内用液10mg/mL（武田薬品）

【組成】 [内用液]：1mL中10mg（マラリキシバットとして  
9.5mg）。pH：3.8～4.8【効能・効果】 次の疾患における胆汁うっ滞に伴う痒疹：アラ  
ジール症候群、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症【効能関連注意】 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症：*ABCB11*遺  
伝子変異を有する患者のうち、胆汁酸塩排出ポンプ蛋白質  
（BSEP）の機能を完全に喪失する変異を有する患者では、本  
剤の効果は期待できない【用法・用量】 マラリキシバット塩化物として ①アラジール  
症候群：1日1回200 $\mu$ g/kgを食前に経口投与。1週間後、1日1回  
400 $\mu$ g/kgに増量する ②進行性家族性肝内胆汁うっ滞症：1日  
1回300 $\mu$ g/kgを食前に経口投与。1週間後、1回300 $\mu$ g/kg 1日2  
回に増量する。更に、1週間後、1回600 $\mu$ g/kg 1日2回に増量す  
る【用法関連注意】 ①効能共通：3ヵ月間投与しても効果が認めら  
れない場合には、投与継続の是非を検討する ②アラジール症  
候群：投与に際しては、次の体重別投与量を参考にする。〔体  
重：200 $\mu$ g/kgの1回投与量（mL）・400 $\mu$ g/kgの1回投与量  
（mL）〕4kg：0.1・0.15，5～6kg：0.1・0.2，7～9kg：0.15・  
0.3，10～12kg：0.2・0.45，13～15kg：0.3・0.6，16～19kg：  
0.35・0.7，20～24kg：0.45・0.9，25～29kg：0.5・1，30～  
34kg：0.6・1.25，35～39kg：0.7・1.5，40～49kg：0.9・  
1.75，50～59kg：1・2.25，60～69kg：1.25・2.5，70kg以上：  
1.5・3 ③進行性家族性肝内胆汁うっ滞症：投与に際しては、  
次の体重別投与量を参考にする。〔体重：300 $\mu$ g/kgの1回投与  
量（mL）・600 $\mu$ g/kgの1回投与量（mL）〕3kg：0.1・0.2，  
4kg：0.1・0.25，5kg：0.15・0.3，6～7kg：0.2・0.4，8～  
9kg：0.25・0.5，10～12kg：0.35・0.6，13～15kg：0.4・0.8，  
16～19kg：0.5・1，20～24kg：0.6・1.25，25～29kg：0.8・  
1.5，30～34kg：0.9・2，35～39kg：1.25・2.25，40～49kg：  
1.25・2.75，50～59kg：1.5・3，60～69kg：2・3，70～79kg：  
2.25・3，80kg以上：2.5・3**【禁忌】** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者【重要な基本的注意】 ①投与中に腹痛や下痢が持続し、他の原因  
が認められない場合は、減量又は休薬を検討する。下痢によ  
る脱水に注意し、異常が認められた場合には速やかに適切な処  
置を行う ②投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行  
い、患者の状態を十分に観察する ③投与開始前及び投与中は  
定期的に血中脂溶性ビタミン（A，D，E，K）濃度及びプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）を測定して患者の状態につ  
いて十分に観察を行い、必要に応じて脂溶性ビタミンの補給を  
考慮する 【特定背景関連注意】 ①妊婦：妊婦又は妊娠してい  
る可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると  
判断される場合のみ投与する ②授乳婦：治療上の有益性及  
び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する  
③小児等：1ヵ月齢未満の新生児を対象とした臨床試験は実施  
されていない【副作用】 次の副作用が現れることがあるので、観察を十分に  
行い、異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行  
う

その他の副作用

	5%以上
消化器	下痢（23.3%）、腹痛（13.3%）

【適用上の注意】 ①薬剤交付時の注意 ④患者又は保護者に対  
し、使用説明書及び投与量に応じた専用の経口投与用ディス  
ペンサーを渡し、服用方法を指導する ⑥小児の手の届かない所  
に保管するよう指導する ⑦開封後は室温（1～30℃）で保管  
するよう指導する ⑧開封後は130日以内に使用し、使用され  
なかった薬液は廃棄するよう指導する ⑨薬剤投与時の注意：  
内服用にのみ使用させる 【保存等】 室温保存。有効期間：30  
ヵ月 【承認条件】 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に  
実施する【薬物動態】〔#：承認用量（最大投与量）は、アラジール  
症候群患者には400 $\mu$ g/kg 1日1回，進行性家族性肝内胆汁うっ  
滞症患者には1回600 $\mu$ g/kg 1日2回，経口投与〕 ①血中濃度  
②単回投与：健康成人12例を対象に、30mg<sup>#</sup>を空腹時に単回経  
口投与時のT<sub>max</sub>の中央値は0.75時間，C<sub>max</sub>及びAUC<sub>last</sub>  
の平均値（標準偏差）はそれぞれ1.65（1.10）ng/mL及び  
3.43（2.13）ng・hr/mL。t<sub>1/2</sub>の平均値は1.8時間（外国人デ  
ータ） ③反復投与 ④日本人のアラジール症候群患者7例（4  
ヵ月齢～10歳）及び進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）患  
者5例（4～11歳）にそれぞれ400 $\mu$ g/kgを1日1回，600 $\mu$ g/kg  
を1日2回反復経口投与時の血漿中濃度の平均値は、400 $\mu$ g/kg  
を1日1回経口投与での投与4時間後では0.96ng/mL，600 $\mu$ g/kg  
を1日2回経口投与での投与2.5時間後では0.39ng/mLであり、日  
本人のアラジール症候群患者2例及びPFIC患者2例で定量下限  
（0.25ng/mL）未満 ⑤健康成人8例を対象に、100mg<sup>#</sup>を食  
前に1日1回反復経口投与時、血漿中での蓄積は認められなかつ  
た（外国人データ） ⑥吸収 食事の影響：健康成人各群12例  
を対象に、30mg又は45mg<sup>#</sup>を高脂肪食摂取後に単回経口投与時  
のAUC<sub>last</sub>及びC<sub>max</sub>は、空腹時投与と比較して、69.3%  
～85.8%及び64.8%～73.2%減少（外国人データ） ⑦分布：*in*  
*vitro*試験において、ヒト血漿蛋白結合率は91% ⑧代謝：健康  
成人8例を対象に、<sup>14</sup>C-標識体5mg<sup>#</sup>を空腹時に単回経口投与  
時、血漿中に代謝物は認められなかった（外国人データ） ⑨排  
泄：健康成人8例を対象に、<sup>14</sup>C-標識体5mg<sup>#</sup>を空腹時に単回経  
口投与時、72%が糞中に、0.066%が尿中に排泄され、糞中の放  
射能の94%が未変化体であった（外国人データ） ⑩薬物相互  
作用 *in vitro*試験：本剤はOATP2B1に対する阻害作用を示し  
た 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験（#：痒疹の  
評価尺度で、介護者が0点（無症状）～4点（非常に重度）の5

段階で評価) ①アラジール症候群 ②国内第Ⅲ相試験(非盲検非対照試験):日本人アラジール症候群患者7例(4ヵ月齢~10歳)を対象に、非盲検下、2週間の用量漸増後、400 μg/kgを1日1回経口投与 ③18週から22週までの空腹時血清総胆汁酸濃度(主要評価項目)及びItch Reported Outcome (Observer) [ItchRO (Obs)] スコアで測定した朝の痒痒の週平均重症度スコアの変化量(ITT解析対象集団。平均値 ± 標準偏差 [両側95%信頼区間])は、空腹時血清総胆汁酸濃度(μmol/L): 17.64 ± 53.29 [-31.64, 66.92], 痒痒 ItchRO (Obs) スコア#: -0.28 ± 0.43 [-0.68, 0.12] ④ベースラインから18週までの空腹時血清総胆汁酸濃度及びItchRO (Obs) スコアで測定した朝の痒痒の週平均重症度スコアの変化量(ITT解析対象集団。平均値 ± 標準偏差 [両側95%信頼区間])は、空腹時血清総胆汁酸濃度(μmol/L): 8.30 ± 49.43 [-37.41, 54.01], 痒痒 ItchRO (Obs) スコア#: -1.33 ± 0.84 [-2.11, -0.55] ⑤副作用発現頻度(48週まで)は14.3% (1/7例)で、認められた副作用は便秘切迫 ⑥海外第Ⅱ相試験(プラセボ対照二重盲検比較試験):1歳以上のアラジール症候群患者31例を対象に、非盲検下、6週間の用量漸増後、本剤400 μg/kgを1日1回12週間経口投与し、二重盲検下、プラセボ又は本剤400 μg/kgを1日1回4週間経口投与。なお、その後、すべての患者に非盲検下で本剤400 μg/kgを1日1回投与 ⑦18週から22週までの空腹時血清総胆汁酸濃度(主要評価項目)及びItchRO (Obs) で測定した朝の痒痒の週平均重症度スコアの変化量(Modified ITT解析対象集団<sup>※</sup>。最小二乗平均値 ± 標準誤差 [両側95%信頼区間])は次のとおり。空腹時血清総胆汁酸濃度(μmol/L): プラセボ(10例) 95.55 ± 30.49 [29.12, 161.97], 本剤(5例) -21.73 ± 43.13 [-115.69, 72.23], 群間差 -117.28 ± 52.83 [-232.38, -2.18]。痒痒 ItchRO (Obs) スコア#: プラセボ(10例) 2.11 ± 0.20 [1.69, 2.54], 本剤(5例) 0.07 ± 0.28 [-0.54, 0.68], 群間差 -2.05 ± 0.35 [-2.80, -1.29]。<sup>※</sup>: 治験薬を18週間投与され、12週又は18週の時点で空腹時血清総胆汁酸濃度がベースラインから50%以上低下したすべての被験者をModified ITT解析対象集団に含めた ⑧ベースラインから18週までの空腹時血清総胆汁酸濃度及びItchRO (Obs) スコアで測定した朝の痒痒の週平均重症度スコアの変化量(ITT解析対象集団。平均値 ± 標準偏差 [両側95%信頼区間])は次のとおり。空腹時血清総胆汁酸濃度(μmol/L): 本剤(29例) -87.73 ± 119.98 [-133.37, -42.09]。痒痒 ItchRO (Obs) スコア#: 本剤(29例) -1.70 ± 0.91 [-2.05, -1.36] ⑨副作用発現頻度(48週まで)は、本剤投与において38.7% (12/31例)で、主な副作用は腹痛29.0% (9/31例), 下痢22.6% (7/31例) ⑩進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 ⑪国内第Ⅲ相試験(非盲検非対照試験):日本人PFIC患者5例(4~11歳)を対象に、非盲検下、4週間(最長6週間)の用量漸増後、本剤600 μg/kgを1日2回経口投与 ⑫PFIC2 (BSEP欠損, ただしBSEP機能の完全喪失を除く)患者において、ItchRO (Obs) スコアで測定した朝の痒痒の重症度スコアの15週から26週までの平均値を用いたベースラインからの変化量(主要評価項目)及びベースラインから26週までの空腹時血清総胆汁酸濃度の変化量(3例。平均値 ± 標準偏差 [両側95%信頼区間])は、空腹時血清総胆汁酸濃度(μmol/L): -149.90 ± 165.65 [-561.40, 261.60], 痒痒 ItchRO (Obs) スコア#: -1.51 ± 0.86 [-3.65, 0.63] ⑬本試験に組み入れられた全PFIC (PFIC1 (FIC1欠損), PFIC2

(BSEP欠損, ただしBSEP機能の完全喪失を除く))患者において、ItchRO (Obs) スコアで測定した朝の痒痒の重症度スコアの15週から26週までの平均値を用いたベースラインからの変化量及びベースラインから26週までの空腹時血清総胆汁酸濃度の変化量(5例。平均値 ± 標準偏差 [両側95%信頼区間])は、空腹時血清総胆汁酸濃度(μmol/L): -97.24 ± 137.82 [-268.37, 73.89], 痒痒 ItchRO (Obs) スコア#: -0.99 ± 0.96 [-2.18, 0.20] ⑭副作用発現頻度(48週まで)は20.0% (1/5例)で、認められた副作用は下痢, 皮膚炎 ⑮海外第Ⅲ相試験(プラセボ対照二重盲検比較試験):1歳以上のPFIC患者93例を対象に二重盲検下、4週間(最長6週間)の用量漸増後、プラセボ又は本剤600 μg/kgを1日2回経口投与 ⑯本試験に組み入れられたPFIC2 (BSEP欠損, ただしBSEP機能の完全喪失を除く)患者において、ItchRO (Obs) スコアで測定した朝の痒痒の重症度スコアの15週から26週までの平均値を用いたベースラインからの変化量及び空腹時血清総胆汁酸濃度の18週, 22週及び26週の平均値を用いたベースラインからの変化量(最小二乗平均値 ± 標準誤差 [両側95%信頼区間])は次のとおりであり、主要評価項目であるItchRO (Obs) スコアでプラセボに対する本剤の優越性が認められた。空腹時血清総胆汁酸濃度(μmol/L): プラセボ(17例) 11.19 ± 33.74 [-58.07, 80.45], 本剤(14例) -175.54 ± 39.49 [-256.72, -94.36], 群間差<sup>※1</sup> -186.72 ± 51.95 [-293.45, -79.99]。痒痒 ItchRO (Obs) スコア#: プラセボ(17例) -0.63 ± 0.25 [-1.14, -0.12], 本剤(14例) -1.72 ± 0.27 [-2.27, -1.16], 群間差<sup>※2</sup> -1.09 ± 0.37 [-1.85, -0.33], p=0.0063。<sup>※1</sup>: 投与群, 時点, 投与群と時点の交互作用, ベースライン値, ベースライン値と時点の交互作用を説明変数とし, 被験者内誤差の分散共分散構造に無構造を仮定したMixed-effects model for repeated measuresによる推定を行った後, 3時点(18週, 22週, 26週)の各推定値を平均することにより算出。<sup>※2</sup>: 投与群, 期間, 投与群と期間の交互作用, ベースライン値, ベースライン値と期間の交互作用を説明変数とし, 被験者内誤差の分散共分散構造に無構造を仮定したMixed-effects model for repeated measuresによる推定を行った後, 3期間(15~18週, 19~22週, 23~26週)の各推定値を平均することにより算出, 両側有意水準5% ⑰本試験に組み入れられた全PFIC患者 (PFIC1 (FIC1欠損), PFIC2 (BSEP欠損, ただしBSEP機能の完全喪失を除く), PFIC3 (MDR3欠損), PFIC4 (ZO-2欠損), PFIC10 (MyosinVB欠損))において、ItchRO (Obs) スコアで測定した朝の痒痒の重症度スコアの15週から26週までの平均値を用いたベースラインからの変化量及び空腹時血清総胆汁酸濃度の18週, 22週及び26週の平均値を用いたベースラインからの変化量(最小二乗平均値 ± 標準誤差 [両側95%信頼区間])は次のとおり。空腹時血清総胆汁酸濃度(μmol/L): プラセボ(31例) 2.91 ± 22.63 [-42.32, 48.15], 本剤(33例) -157.49 ± 21.36 [-200.28, -114.70], 群間差<sup>※1</sup> -160.40 ± 30.18 [-220.84, -99.97]。痒痒 ItchRO (Obs) スコア#: プラセボ(31例) -0.61 ± 0.19 [-1.00, -0.22], 本剤(33例) -1.81 ± 0.18 [-2.18, -1.44], 群間差<sup>※2</sup> -1.20 ± 0.26 [-1.73, -0.67]。<sup>※1</sup>: 投与群, 時点, 投与群と時点の交互作用, ベースライン値, ベースライン値と時点の交互作用, PFICタイプを説明変数とし, 被験者内誤差の分散共分散構造に無構造を仮定したMixed-effects model for repeated measuresによる

推定を行った後、3時点（18週、22週、26週）の各推定値を平均することにより算出。※2：投与群、期間、投与群と期間の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と期間の交互作用、PFICタイプを説明変数とし、被験者内誤差の分散共分散構造に無構造を仮定したMixed-effects model for repeated measuresによる推定を行った後、3期間（15～18週、19～22週、23～26週）の各推定値を平均することにより算出 ⑦副作用発現頻度は本剤群では38.3%（18/47例）で、主な副作用は下痢27.7%（13/47例）、腹痛6.4%（3/47例）及び血中ビリルビン増加6.4%（3/47例） 【薬効薬理】 ①作用機序：マラリキシバットは、可逆的かつ選択的な回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）の阻害剤である。回腸末端部の管腔内で作用し、

IBATを介した胆汁酸の再吸収を阻害することで胆汁酸の腸肝循環を阻害する ②薬理作用 ③aタウロコール酸の取込みに対する阻害作用：<sup>14</sup>C-タウロコール酸の取込みを阻害した（IC<sub>50</sub> = 0.28nmol/L）（*in vitro*） ③b胆汁うっ滞モデルラットにおける薬力学的作用：胆管を部分結紮することで胆汁うっ滞を誘発する胆汁うっ滞モデルラットにおいて、反復経口投与により糞便中への胆汁酸排泄を増加させ、血清中の総胆汁酸濃度を低下させた。また、血清中のAST、ALT、Al-P、GGT及び総ビリルビン値を低下させた

【性状】 マラリキシバット塩化物は白色～淡黄色の固体。融点：285°C

【備考】 再審査期間中（2025年3月27日から10年）