目次

略語一覧表 6
2.7.3 臨床的有効性 7
2.7.3.1 背景及び概観 7
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた試験の概要 7
2.7.3.1.2 治験デザイン 11
2.7.3.1.3 治験対象の選択 18
2.7.3.1.4 有効性評価項目 22
2.7.3.1.5 有効性の統計解析方法 32
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 36
2.7.3.2.1 国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3002 試験） 36
2.7.3.2.2 海外第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験（MRX-502 試験） 55
2.7.3.2.3 海外第 3 相長期投与試験（MRX-503 試験） 74
2.7.3.2.4 海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験） 78
2.7.3.2.5 海外第 2 相非盲検非対照試験（LUM001-501 試験） 84
2.7.3.2.6 海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験） 93
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 95
2.7.3.3.1 試験対象集団 95
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 98
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 112
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 115
2.7.3.4.1 用法及び用量又は使用方法 115
2.7.3.4.2 用法・用量の設定根拠 115
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 117
2.7.3.5.1 そう痒及び sBA に対する有効性の持続 117
2.7.3.6 参考文献 117

表

表 2.7.3.1-P-1　進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）の有効性評価に用いた臨床試験一覧 8
表 2.7.3.1-P-2　国内外ピボタル試験の選択・除外基準 – 3002 試験、502 試験 19
表 2.7.3.1-P-3　主な有効性評価項目 – 3002、502、503、801、501、800 試験 23
表 2.7.3.1-P-4　国内外ピボタル試験の有効性評価項目 – 3002 試験、502 試験 25
表 2.7.3.1-P-5　ALGS 304 試験及び PFIC 502 試験における ItchRO の質問及び回答 30
表 2.7.3.2-P-1　人口統計学的及びその他の特性 – 3002 試験（ITT Set） 37
表 2.7.3.2-P-2　主要コホート及び全コホートにおけるベースラインから Week 26 までの血清胆汁酸（μmol/L）の変化量 – 3002 試験（ITT Set） 41

表 2.7.3.2-P-3　主要コホート及び全コホートにおけるベースラインから Week 26 までに血清胆汁酸の良好なコントロールが得られた被験者の割合 – 3002 試験（ITT Set） 43
表 2.7.3.2-P-4　主要コホート及び全コホートにおけるベースラインから Week 48 までの血清胆汁酸（μmol/L）の変化量 – 3002 試験（ITT Set） 44
表 2.7.3.2-P-5　主要コホート及び全コホートにおけるベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量 – 3002 試験（ITT Set） 46
表 2.7.3.2-P-6　主要コホート及び全コホートにおけるベースラインから Week 48 までの ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量 – 3002 試験（ITT Set） 48
表 2.7.3.2-P-7　主要コホート及び全コホートにおけるベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量 – 3002 試験（ITT Set） 51
表 2.7.3.2-P-8　主要コホート及び全コホートにおけるベースラインから Week 48 までの ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量 – 3002 試験（ITT Set） 52
表 2.7.3.2-P-9　主要コホート及び全コホートにおけるベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）週平均重症度スコアの変化量 – 3002 試験（ITT Set） 54
表 2.7.3.2-P-10　人口統計学的及びその他の特性 – 502 試験（Safety Set） 58
表 2.7.3.2-P-11　主要コホート及び PFIC コホートにおけるベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた、血清胆汁酸（μmol/L）の変化量の LS 平均値 – 502 試験（ITT Set） 66
表 2.7.3.2-P-12　主要コホート及び PFIC コホートにおけるベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量の平均値 – 502 試験（ITT Set） 68
表 2.7.3.2-P-13　主要コホート及び PFIC コホートにおけるベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた、肝酵素及びビリルビンの変化量の LS 平均値 – 502 試験（ITT Set） 71
表 2.7.3.2-P-14　主要コホート及び PFIC コホートにおけるベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた、身長及び体重 z-score の変化量の LS 平均値 – 502 試験（ITT Set） 73
表 2.7.3.2-P-15　主要コホート及び PFIC コホートにおけるベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた、PedsQL Total スコア（Parent）の変化量の平均値 – 502 試験（ITT Set） 74
表 2.7.3.2-P-16　人口統計学的及びその他の特性 – 801 試験（Safety Set） 79
表 2.7.3.2-P-17　血清胆汁酸（μmol/L）のベースラインから Week 29 までの変化量 – 801 試験（Safety Set） 81
表 2.7.3.2-P-18　CSS スコアのベースラインから Week 29 までの変化量 – 801 試験（Safety Set） 82
表 2.7.3.2-P-19　ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインから Week 21 までの変化量 – 801 試験（Safety Set） 83

表 2.7.3.2-P-20　人口統計学的及びその他の特性 – 501 試験（Safety Set） 85
表 2.7.3.2-P-21　人口統計学的及びその他の特性 – 800 試験（Safety Set） 94
表 2.7.3.3-P-1　主な人口統計学的及びその他の特性の比較 – 3002 試験、502 試験、801 試験 96
表 2.7.3.3-P-2　主要コホートにおける主な有効性成績 – 3002 試験及び 502 試験（ITT Set） 99
表 2.7.3.3-P-3　被験者ごとの ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの推移及び変化量 – 3002 試験主要コホート（ITT Set） 100
表 2.7.3.3-P-4　被験者ごとの sBA（μmol/L）の推移及び変化量 – 3002 試験主要コホート（ITT Set） 101
表 2.7.3.3-P-5　主な有効性成績 – 3002 試験（全コホート）及び 502 試験（PFIC コホート）（ITT Set） 103
表 2.7.3.3-P-6　ItchRO（Obs）朝の重症度スコアが 0 であるレコードにおける、同日の ItchRO（Obs）朝のそう痒の発現頻度スコア – 502 試験（ITT Set） 104
表 2.7.3.3-P-7　PFIC1 における主な有効性成績（ITT Set） 106
表 2.7.3.3-P-8　被験者ごとの ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの推移及び変化量 – 3002 試験追加コホート（PFIC1）（ITT Set） 107
表 2.7.3.3-P-9　被験者ごとの sBA（μmol/L）の推移及び変化量 – 3002 試験追加コホート（PFIC1）（ITT Set） 107
表 2.7.3.3-P-10　被験者ごとの ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインから Week 26 までの推移 – 502 試験（PFIC1）（ITT Set） 108
表 2.7.3.3-P-11　被験者ごとの sBA（μmol/L）のベースラインから Week 26 までの推移 – 502 試験（PFIC1）（ITT Set） 109
表 2.7.3.3-P-12　主な有効性評価項目のベースラインからの変化量の比較 – 501 試験（Week 48 時点）、503 試験（Week 46 時点） 111
表 2.7.3.3-P-13　部分集団解析（年齢別）の結果 – 3002 試験（ITT Set） 113
表 2.7.3.3-P-14　部分集団解析（性別）の結果 – 3002 試験（ITT Set） 113
表 2.7.3.3-P-15　部分集団解析（年齢別）の結果 – 502 試験（ITT Set） 114
表 2.7.3.3-P-16　部分集団解析（性別）の結果 – 502 試験（ITT Set） 115

図

図 2.7.3.1-P-1　治験デザインの概略図 – 3002 試験 12
図 2.7.3.1-P-2　治験デザインの概略図 – 502 試験 14
図 2.7.3.1-P-3　治験デザインの概略図 – 503 試験 15
図 2.7.3.1-P-4　治験デザインの概略図 – 801 試験 16
図 2.7.3.1-P-5　治験デザインの概略図（Week 72 まで） – 501 試験 17
図 2.7.3.1-P-6　治験デザインの概略図 – 800 試験 18
図 2.7.3.2-P-1　主要コホート及び全コホートにおける血清胆汁酸（μmol/L）のベースラインから Week 26 までの平均値（±SE）の推移 – 3002 試験（ITT Set） 42

図 2.7.3.2-P-2　主要コホート及び全コホートにおける血清胆汁酸（μmol/L）のベースラインから Week 48 までの平均値（±SE）の推移 – 3002 試験（ITT Set） 45
図 2.7.3.2-P-3　主要コホート及び全コホートにおける ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインから Week 26 までの変化量（±SE）の平均値の推移 – 3002 試験（ITT Set） 47
図 2.7.3.2-P-4　主要コホート及び全コホートにおける ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインから Week 48 までの変化量（±SE）の平均値の推移 – 3002 試験（ITT Set） 49
図 2.7.3.2-P-5　主要コホート及び全コホートにおける ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアのベースラインから Week 48 までの変化量（±SE）の平均値の推移 – 3002 試験（ITT Set） 53
図 2.7.3.2-P-6　被験者コホートの略図 – 502 試験 56
図 2.7.3.2-P-7　主要コホートにおける MMRM での血清胆汁酸（μmol/L）のベースラインからの変化量の LS 平均値の推移 – 502 試験（ITT Set） 66
図 2.7.3.2-P-8　PFIC コホートにおける MMRM での血清胆汁酸（μmol/L）のベースラインからの変化量の LS 平均値の推移 – 502 試験（ITT Set） 67
図 2.7.3.2-P-9　主要コホートにおける MMRM での ItchRO（Obs）朝の重症度スコアのベースラインからの変化量の LS 平均値の推移 – 502 試験（ITT Set） 69
図 2.7.3.2-P-10　PFIC コホートにおける MMRM での ItchRO（Obs）朝の重症度スコアのベースラインからの変化量の LS 平均値の推移 – 502 試験（ITT Set） 69
図 2.7.3.2-P-11　PFIC コホートにおける血清胆汁酸(μmol/L)の変化量の平均値の推移 – 503 試験（ITT Set） 76
図 2.7.3.2-P-12　PFIC コホートにおける ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量の平均値の推移 – 503 試験（ITT Set） 77
図 2.7.3.2-P-13　PFIC タイプ別の血清胆汁酸（μmol/L）のベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移 – 501 試験（ITT Set） 90
図 2.7.3.2-P-14　PFIC タイプ別の ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移 – 501 試験（ITT Set） 91
図 2.7.3.3-P-1　被験者ごとの ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインから Week 26 までの推移 – 3002 試験主要コホート（ITT Set） 100
図 2.7.3.3-P-2　被験者ごとの sBA（μmol/L）のベースラインから Week 26 までの推移 – 3002 試験主要コホート（ITT Set） 101
図 2.7.3.3-P-3　被験者ごとの ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアのベースラインから Week 26 までの推移 – 3002 試験主要コホート（ITT Set） 102
図 2.7.3.3-P-4　被験者ごとの ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインから Week 26 までの推移 – 3002 試験追加コホート（PFIC1）（ITT Set） 106
図 2.7.3.3-P-5　被験者ごとの sBA（μmol/L）のベースラインから Week 26 までの推移 – 3002 試験追加コホート（PFIC1）（ITT Set） 107
図 2.7.3.3-P-6　被験者ごとの ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインから Week 26 までの推移 – 3002 試験及び 502 試験（PFIC1）（ITT Set） 108

図 2.7.3.3-P-7　被験者ごとの sBA のベースラインから Week 26 までの推移 – 3002 試験及び 502 試験（PFIC1）（ITT Set） 109

略語一覧表

略号	略していない表現又は説明
ALGS	Alagille syndrome（アラジール症候群）
ALP	alkaline phosphatase（アルカリフォスファターゼ）
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）
BID	twice daily（1 日 2 回）
BMI	body mass index（体格指数）
BSEP	bile salt excretion pump（胆汁酸塩排出ポンプ）
CI	confidence interval（信頼区間）
CSS	Clinician Scratch Scale
EOT	end of treatment（投与終了）
ET	early termination（早期中止）
fBA	fecal bile acid（糞便中胆汁酸）
GLP	Good Laboratory Practice（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準）
IBAT	ileal bile acid transporter（回腸胆汁酸トランスポーター）
ID	identification
ItchRO	Itch Reported Outcome
ItchRO（Obs）	Itch Reported Outcome (Observer)
ItchRO（Pt）	Itch Reported Outcome (Patient)
ITT	intent/intention-to-treat
LC-MS	liquid chromatography-mass spectrometry
LS	least squares（最小二乗）
LTE	long-term extension
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
MITT	modified intent/intention-to-treat
MMRM	mixed effect model for repeated Measures（反復測定混合効果モデル）
nt-PFIC2	non-truncating PFIC2
PEBD	partial external biliary diversion（部分的胆汁外瘻術）
PedsQL	Pediatric Quality of Life（小児 QoL 評価尺度）
PFIC	progressive familial intrahepatic cholestasis（進行性家族性肝内胆汁うっ滞症）
QD	once daily（1 日 1 回）
QOL	quality of life
sBA	serum bile acid（血清胆汁酸）
SD	standard deviation（標準偏差）
SE	standard error（標準誤差）
SOC	system organ class（器官別大分類）
TAK-625	マラリキシバット塩化物（Maralixibat Chloride、旧称 SD-5613、SHP625 及び LUM001）
t-PFIC2	truncating PFIC2

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた試験の概要

TAK-625 の進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）の有効性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.7.3.1-P-1 に示した。

TAK-625 の有効性は、日本人 PFIC 患者（1 ヵ月齢以上）を対象として国内で実施中の第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3002 試験）、及び PFIC 患者（12 ヵ月齢以上）を対象とした海外第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験（MRX-502 試験）、並びに、PFIC 及びアラジール症候群（ALGS）患者（12 ヵ月齢未満）を対象とした海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）、PFIC 患者（12 ヵ月齢以上）を対象とした海外第 2 相非盲検非対照試験（LUM001-501 試験）、海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）及び海外第 3 相長期投与試験（MRX-503 試験）を用いて評価した。

MRX-502 試験（以下、502 試験）は、12 ヵ月齢以上の海外 PFIC 患者を対象にプラセボを対照群として実施した海外ピボタル試験であり、TAK-625 の有効性を示す重要な根拠となる。TAK-625-3002 試験（以下、3002 試験）は、日本人 PFIC 患者を対象とした国内第 3 相試験であり、非盲検非対照の試験デザインであるが、対象年齢を 1 ヵ月齢以上に拡大した点以外は概ね 502 試験の設定を踏襲し、502 試験における外国人患者の TAK-625 群のデータの類似性を確認可能なデザインとした。3002 試験及び 502 試験を評価資料と位置付け、これら 2 試験を中心に TAK-625 の有効性の成績を評価した。

また、12 ヵ月齢未満の患者については、海外で実施した MRX-801 試験（以下、801 試験）のデータを提示し、外国人での 12 ヵ月齢未満の成績を補足した。

上記に加え、502 試験に先立ち海外で実施した非盲検非対照試験の LUM001-501 試験（以下、501 試験）においても、TAK-625 の有効性を支持する成績が得られており、501 試験の成績も提示した。さらに、TAK-625 の長期投与時の有効性に関しては、長期投与試験である MRX-503 試験（以下、503 試験）及び MRX-800 試験（以下、800 試験）の成績も提示した。これら 4 試験は、参考資料として評価した。

なお、本承認申請時点で、3002 試験、503 試験、801 試験及び 800 試験は継続中であり、これらの試験ではそれぞれの中間解析時のデータを提示する。また、801 試験及び 800 試験は PFIC 及び ALGS のいずれの患者も対象とした試験であるが、本臨床的有効性の概要では PFIC 患者の試験成績について記載する。

表 2.7.3.1-P-1　進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）の有効性評価に用いた臨床試験一覧

試験番号 試験の種類 資料区分 〔添付資料番号〕	実施国	開発相、試験デザイン	主な有効性評価項目／主目的	用法・用量 剤形	試験集団	投与被験者数（安全性）	試験期間 施設数
TAK-625-3002 非盲検非対照試験 評価資料 〔5.3.5.2-9〕	日本	第 3 相、非盲検、非対照、多施設共同	ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量	用量漸増期〔4 週間（最長 6 週間）〕： 150 μg/kg BID から開始し最大 600 μg/kg BID まで 1 週ごとに用量漸増し経口投与 維持投与期（44 週間）： Week 4 若しくは Week 6 の用量又はそれ以下の最大耐量で経口投与 追跡調査期： Week 4 若しくは Week 6 の用量又はそれ以下の最大耐量で経口投与 液剤	PFIC 患者（1 ヵ月齢以上、体重 3.0 kg 以上）	TAK-625：5 例 主要コホート：3 例 追加コホート：2 例	2023 年 1 月～ （実施中） 4 施設
MRX-502 （MARCH-PFIC） プラセボ対照二重盲検比較試験 評価資料 〔5.3.5.1-4〕	米国、カナダ、ブラジル、シンガポール、トルコ、英国を含む 16 ヵ国	第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同	主要コホート（nt-PFIC2 患者）におけるベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコア（4 週間の平均値）の変化量の平均値	用量漸増期〔4 週間（最長 6 週間）〕： TAK-625 150 μg/kg BID から開始し最大 600 μg/kg BID まで 1 週ごとに用量漸増、又はプラセボを経口投与 維持投与期（20～22 週間）： TAK-625 600 μg/kg/BID 若しくはそれ以下の最大耐量、又はプラセボを経口投与 TAK-625 とプラセボの無作為割付比 1:1 液剤	小児 PFIC 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳未満）	TAK-625：47 例 プラセボ：46 例	2019 年 7 月～2022 年 9 月 29 施設
MRX-503 長期投与試験 参考資料 〔5.3.5.2-10〕	米国、カナダ、ブラジル、シンガポール、トルコ、英国を含む 16 ヵ国	第 3 相、MRX-502 試験の多施設共同非盲検継続投与試験	ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの TAK-625 ベースラインからの経時的な変化量の平均値	用量漸増期〔4 週間（最長 6 週間）〕： 150 μg/kg BID から開始し最大 600 μg/kg BID まで 1 週ごとに用量漸増し経口投与 維持投与期： 600 μg/kg BID 又はそれ以下の最大耐量で経口投与 液剤	MRX-502 試験を完了した小児 PFIC 患者	TAK-625：85 例 ※中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点の投与被験者数	2020 年 1 月～ （実施中） 28 施設

表 2.7.3.1-P-1　進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）の有効性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

試験番号 試験の種類 資料区分 〔添付資料番号〕	実施国	開発相、試験デザイン	主な有効性評価項目／主目的	用法・用量 剤形	試験集団	投与被験者数（安全性）	試験期間 施設数
MRX-801 （RISE） 非盲検非対照試験 参考資料 〔5.3.5.2-4、5.3.5.2-8〕	米国、ブラジル、フランス、英国を含む 6 ヵ国	第 2 相、非盲検、多施設共同	乳児被験者における安全性及び忍容性の評価（主目的）	13 週間の主要試験期（用量漸増期及び維持投与期）、及び長期継続投与期からなる 1 ヵ月齢以上の被験者 ALGS：最大 400 µg/kg QD 又はそれ以下の最大耐量で経口投与 PFIC：最大 600 µg/kg BID 又はそれ以下の最大耐量で経口投与 1 ヵ月齢未満の被験者 ALGS 及び PFIC：TAK-625 75 µg/kg QD を経口投与（被験者が 1 ヵ月齢以上となり次第、上記の内容に従って用量漸増を実施） 液剤	乳児 ALGS 又は PFIC 患者（12 ヵ月齢未満、体重 2.5 kg 以上）	TAK-625： ALGS 被験者：8 例 ※中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点の投与被験者数 PFIC 被験者：10 例	2021 年 9 月～ （実施中） 10 施設
LUM001-501 （INDIGO） 非盲検非対照試験 参考資料 〔5.3.5.2-6〕	米国、英国、フランス及びポーランド	第 2 相、非盲検、多施設共同	MITT Population における空腹時 sBA のベースラインから Week 13/ET までの変化量	用量漸増期（4 週間）： 14 µg/kg QD から開始し最大 140 µg/kg QD まで 1 週ごとに用量漸増し経口投与 維持投与期（4 週間）： 140 µg/kg QD で経口投与 維持投与期（5 週間）： 280 µg/kg QD で 5 週間経口投与 長期投与期（59 週間）： 維持投与期の用量で経口投与 任意の追跡調査期： 安全性及び有効性の評価に基づき、560 µg/kg/day（280 µg/kg BID）まで増量可 液剤	小児 PFIC 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	TAK-625：33 例	2014 年 2 月～2020 年 5 月 10 施設

表 2.7.3.1-P-1　進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）の有効性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

試験番号 試験の種類 資料区分 〔添付資料番号〕	実施国	開発相、試験デザイン	主な有効性評価項目／ 主目的	用法・用量 剤形	試験集団	投与被験者数 （安全性）	試験期間 施設数
MRX-800 （MERGE） 長期投与試験 参考資料 〔5.3.5.2-3、 5.3.5.2-7〕	ALGS：米国、オーストラリア、ポーランド、英国を含む 8 ヵ国 PFIC：米国、ポーランド、英国	第 2 相、TAK-625 の長期、多施設共同、非盲検	長期安全性の評価 （主目的）	ALGS：最大 450 µg/kg QD まで経口投与、又は先行試験で 450 µg/kg BID を経口投与されていた場合はその用量を継続 PFIC：最大 600 µg/kg BID まで経口投与 液剤	TAK-625 の臨床試験に過去に参加したことがある、胆汁うっ滞性肝疾患と診断された患者	TAK-625： ALGS 被験者：40 例 PFIC 被験者：12 例	2020 年 1 月 ～ （実施中） ALGS : 17 施設 PFIC : 5 施設

ALGS：アラジール症候群、BID：1 日 2 回、ET：早期中止、ItchRO (Obs)：Itch Reported Outcome (Observer)、MITT：modified intent-to-treat、nt-PFIC2：non-truncating PFIC2、PFIC：進行性家族性肝内胆汁うっ滞症、QD：1 日 1 回、sBA：血清胆汁酸

2.7.3.1.2 治験デザイン

2.7.3.1.2.1 国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3002 試験）

：**添付資料番号 5.3.5.2-9（評価）**

（1）治験デザイン

3002 試験は、日本人 PFIC 患者における、TAK-625 の有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、非対照国内第 3 相試験である（本承認申請時点で継続中）。

本試験の対象は、試験開始時は同意取得時に体重が 5.0 kg 以上、12 ヵ月齢以上の日本人 PFIC 患者で胆汁うっ滞を認める者としたが、後に 801 試験の結果を踏まえて体重は 3.0 kg 以上、月齢は 1 ヵ月齢以上まで拡大した（選択除外基準の詳細は 2.7.3.1.3 参照）。

本試験の治験デザインの概略を図 2.7.3.1-P-1 に示した。

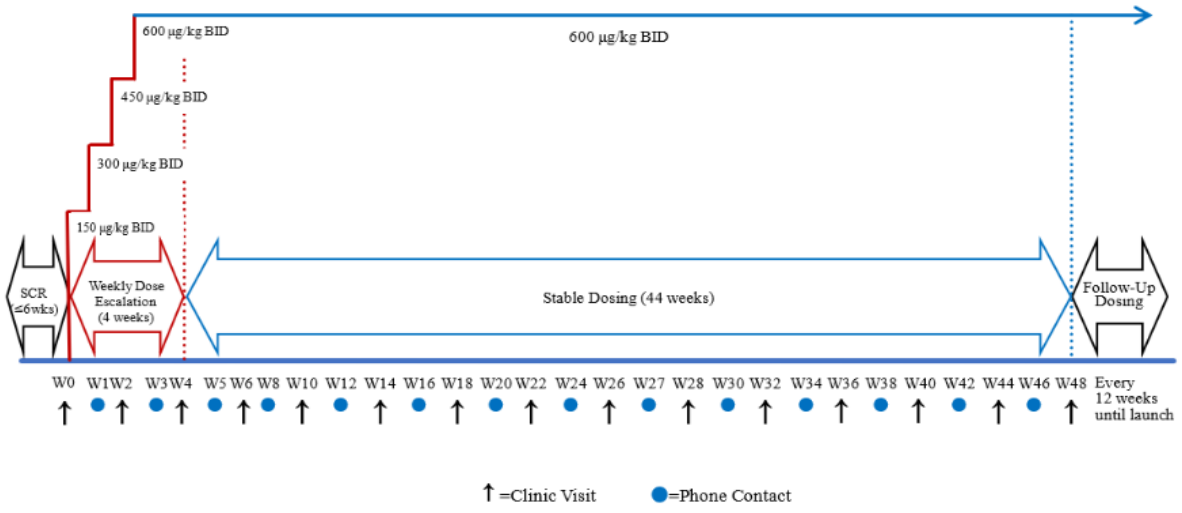
本試験は、スクリーニング期（治験薬投与前 6 週間以内）、4 週間（最長 6 週間）の用量漸増期、44 週間の維持投与期、及び追跡調査期（治験実施計画書で定めた中止基準に合致するまで）で構成された。

用量漸増期〔4 週間（最長 6 週間）：Week 0～4（6）〕：ベースライン来院（Week 0/Visit 2）時に、150 µg/kg 1 日 2 回（BID）の経口投与を開始した。治験薬は各来院（Week 0/Visit 2、Week 2/Visit 3、Week 4/Visit 4）時に交付され、被験者への連絡（電話連絡）は、Week 1 及び 3 に実施された。用量は、重大な安全性又は忍容性の懸念がない場合、週 1 回増量した（150 µg/kg から 300 µg/kg、450 µg/kg、600 µg/kg BID）。安全性の懸念がある被験者は、忍容性用量まで 1 週間にわたって減量することを可能とした。最低用量は 150 µg/kg BID とし、この用量に耐えられない被験者は試験参加を中止した。用量漸増期は、安全性又は忍容性の懸念に応じて最長 6 週間まで延長できた。

維持投与期（44 週間：Week 5～48）：Week 4 又は Week 6 の用量（最大耐量）で治験薬の投与を継続した。被験者は Week 6、10、14、18、22、26、28、32、36、40、44、48 に実施医療機関にて診察を受けた。維持投与期を通じて適宜被験者への連絡（電話連絡）を実施した。被験者及び介護者は、試験期間を通じて 1 日 2 回、Itch Reported Outcome（ItchRO）を記録した。

追跡調査期（Week 48 終了以降）：治験薬の投与を継続し、Week 48 から 12 週間ごとにすべての被験者を対象に安全性評価を実施した。長期有効性は、血清胆汁酸（sBA）及び ItchRO を用いて評価した。追跡調査期は、治験実施計画書で定めた中止基準に合致するまで継続された。

安全性フォローアップ（最終来院／早期中止後）：被験者／介護者は、最終治験来院又は早期中止来院から 7 日後に、被験者の最終安全性フォローアップ（電話連絡）を行った（スクリーニング時脱落例を除く）。



BID = 1 日 2 回、SCR = スクリーニング、W = Week
a 用量漸増期は、安全性又は忍容性の懸念に応じて最長 6 週間まで延長できる
3002 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Figure 9.a から引用

図 2.7.3.1-P-1　治験デザインの概略図 – 3002 試験

（2）治験デザインの主な設定根拠

本試験の計画時、海外 501 試験では、non-truncating PFIC2（nt-PFIC2）の被験者において TAK-625 は安全かつ有効であり、長期にわたって効果が持続することが示唆されており、さらに海外では第 3 相ピボタル試験として 502 試験を実施中であった。

502 試験は無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であったが、PFIC は希少な疾患であり、国内において比較対照試験を実施することは困難であると考えられた。また、TAK-625 は PFIC2 サブタイプの患者で臨床的に有意な sBA 及び Itch Reported Outcome (Observer)〔ItchRO（Obs）〕スコアの改善が 501 試験で確認されたことから、可能な限り多くの症例で TAK-625 の有効性及び安全性を評価するという観点から、本試験は非盲検非対照試験と設定し、502 試験の結果との類似性を確認できるようデザインした。

PFIC の診断基準は、海外と国内で同様である[1]。治療方針についても、本試験の対象となる外科治療前の患者では、国内外においてウルソデオキシコール酸などによる対症療法が行われているのみであり、診断から治療までの流れに国内外で違いがないことから、海外 502 試験と同様の選択除外基準を設定した。また、PFIC のサブタイプの取扱いについても 502 試験と同様に、主たる評価対象となる主要コホートは nt-PFIC2 患者のみとした。501 試験より高用量の 600 µg/kg BID を用いる 502 試験では nt-PFIC2 以外の PFIC にも効果が期待されることから、追加コホートとしてすべての PFIC 患者を組み入れており、3002 試験でも同様とした。さらに、いずれのサブタイプでも高いアンメット・メディカル・ニーズがあることから、すべての PFIC サブタイプの患者が本試験に参加できる設定とした。

年齢の選択基準として、502 試験では上限が 18 歳と設定されたが、18 歳以上の治療対象患者も投与可能とするため、国内第 3 相試験では年齢の上限は設けないこととした。また、年齢の下限については、試験開始時は 502 試験に基づき 12 ヵ月齢以上の患者としていたが、海外 801 試験の中間解析（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で、中等度から重度の胆汁うっ滞を有する 12 ヵ月齢未満の PFIC 患者において良好な忍容性が示されたことから、国

内で 12 ヵ月齢未満の PFIC 患者にも投与可能とするため、3002 試験では治験実施計画書改訂 2 により年齢の下限を 1 ヵ月齢以上に変更した。801 試験は、0 日齢以上の PFIC 患者が登録対象であったが、PFIC の発症年齢から、実際に投与される可能性がある月齢として、本試験の登録年齢の下限は 1 ヵ月齢とした。

用量については、502 試験では最高用量として 600 µg/kg BID が投与されており、本試験でも同様とした。また、502 試験では 150 µg/kg BID から 600 µg/kg BID まで 4 段階で 1 週間ずつ漸増するデザインとなっており、502 試験との類似性を確認するため本試験でも同一の漸増方法を用いることとした。

2.7.3.1.2.2 海外第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験（MRX-502 試験）

：**添付資料番号 5.3.5.1-4（評価）**

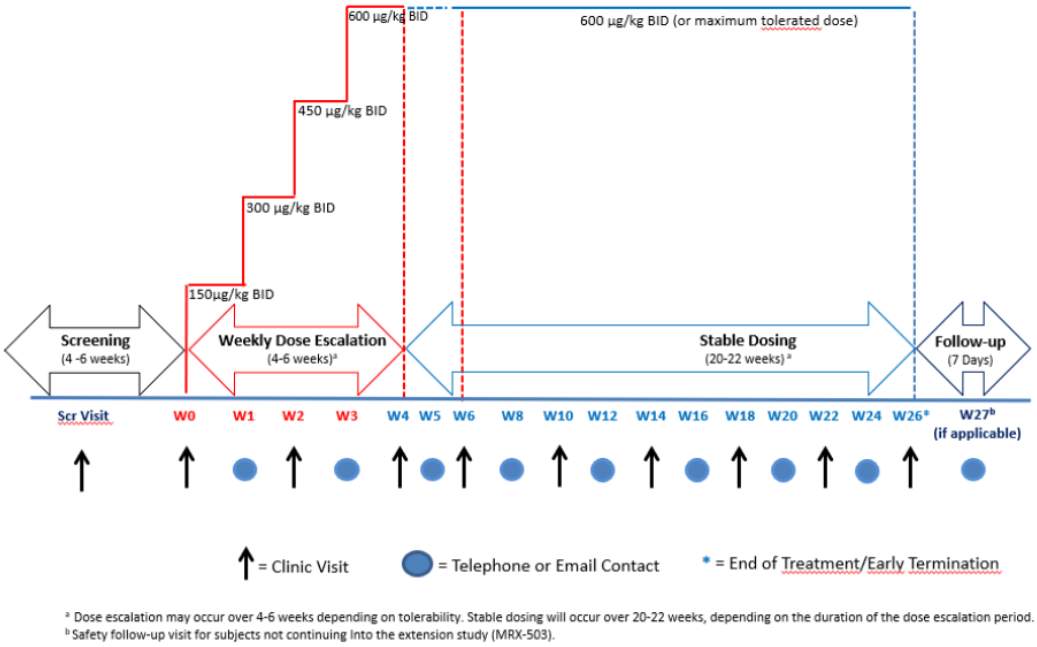
（1）治験デザイン

502 試験は、PFIC 患者を対象として TAK-625 の有効性及び安全性を評価する多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検第 3 相試験である。

本試験の対象は、ベースライン時に 12 ヵ月齢以上 18 歳未満の PFIC 患者であり、胆汁うっ滞を認める者とした（選択除外基準の詳細は 2.7.3.1.3 参照）。

本試験の治験デザインの概略を図 2.7.3.1-P-2 に示した。

本試験は、スクリーニング期（最長 6 週間）、用量漸増期（4～6 週間）、維持投与期（20～22 週間）、及び安全性追跡調査期（7 日間。治験薬を投与中止した被験者及び継続投与試験である 503 試験に移行しない被験者）で構成された。26 週間の二重盲検投与期間の終了時に、被験者は長期継続投与試験である 503 試験に登録することができた。503 試験に登録しなかった被験者又は本試験中に投与中止した被験者には、本試験における治験薬の最終投与から 7 日後に安全性に関する最終追跡調査を電話連絡で行った。安全性の理由から試験を中止した被験者に対しては、臨床的に必要な場合又は有害事象の更なる改善が見込めない時点まで追跡調査した。



BID=twice daily; Scr=screening; W=week.
502 試験　総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Figure 1 から引用

図 2.7.3.1-P-2　治験デザインの概略図 – 502 試験

（2）治験デザインの主な設定根拠

先行して実施された 501 試験での中間解析結果から、TAK-625 QD 投与により、PFIC2 サブタイプの患者で臨床的に有意な改善が認められた。sBA は大きく低下又は正常化し、ItchRO（Obs）スコアは減少、また、ベースライン時に総ビリルビン及び ALT が高値の患者で正常化がみられた。また、複数の評価項目によるレスポンダー解析では、BID 投与によりさらに高い反応率が得られた。この 501 試験の結果に基づき、本 502 試験ではより高用量を投与し、PFIC 患者での有効性を評価することとした。501 試験で治療に反応を示したのは PFIC2 患者であったことから、主要評価項目の主解析は PFIC2 サブグループ患者を対象とした。

TAK-625 は、広範囲の PFIC サブタイプの患者で sBA 高値及びそう痒を軽減する可能性があることから、本試験では、PFIC1、PFIC2、PFIC3、PFIC4、PFIC5、PFIC6 を含む、すべてのサブタイプの患者を登録可能とし有効性及び安全性を評価した。

2.7.3.1.2.3 海外第 3 相長期投与試験（MRX-503 試験）

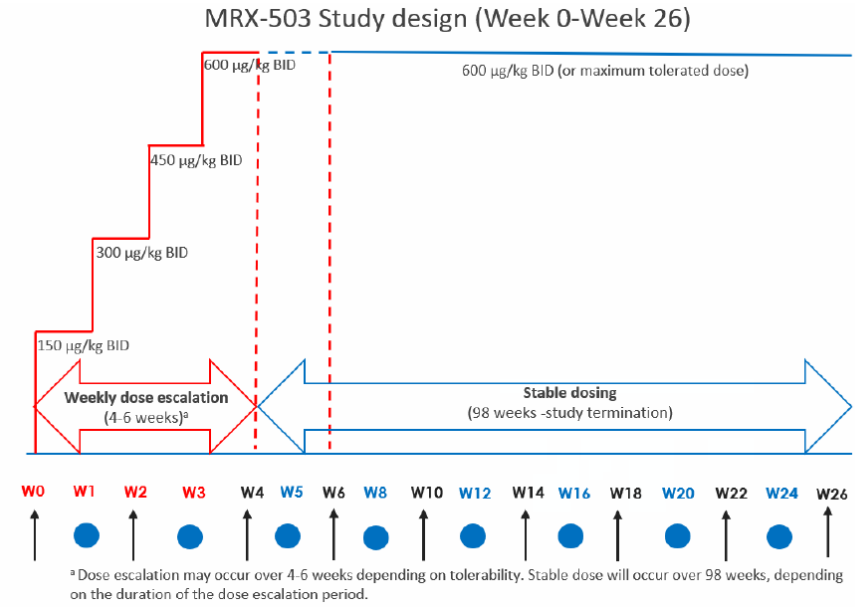
：添付資料番号 5.3.5.2-10（参考）

503 試験は、502 試験を完了した PFIC 患者を対象とした多施設共同、非盲検、第 3 相継続投与試験である（本承認申請時点で継続中）。

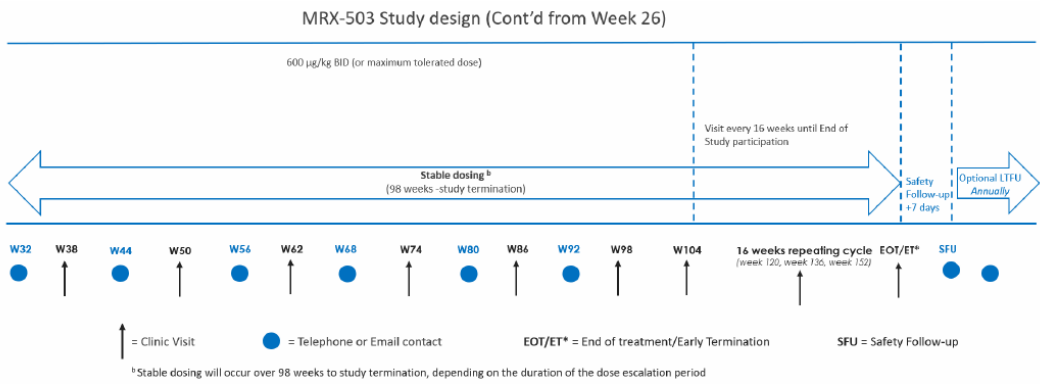
本試験の治験デザインの概略を図 2.7.3.1-P-3 に示した。

本試験は、用量漸増期（4～6 週間）、維持投与期（安全性・有効性の評価を 16 週間ごとに実施）及び安全性追跡調査期（7 日間）で構成された。治験薬の投与は、治験実施計画書で定めた中止基準に合致するまで継続された。

実施中の MRX-502 試験の盲検性を維持するため、本試験のすべての被験者は、502 試験の投与群にかかわらず、150 µg/kg BID（1 週間）で用量漸増を開始した。本試験の Visit 1 から Visit 9（Week 26）までの試験スケジュールは、502 試験の試験スケジュールと同じとした。



BID=twice daily; W=week.



BID=twice daily; cont'd=continued; LTFU=long-term follow-up; W=week.
503 試験 Abbreviated Interim 総括報告書 Revised（5.3.5.2-10）Figure 1 から引用

図 2.7.3.1-P-3　治験デザインの概略図 – 503 試験

2.7.3.1.2.4 海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-8（参考）

（1）治験デザイン

801 試験は、ALGS 又は PFIC を有する乳児（新生児を含む）における TAK-625 の安全性及び忍容性を評価する多施設共同、非盲検第 2 相試験である（本承認申請時点で継続中）。

本試験の対象は、体重 2.5 kg 以上、ベースライン時に 12 ヵ月齢未満の ALGS 又は PFIC 患者であり、胆汁うっ滞を認める者とした。

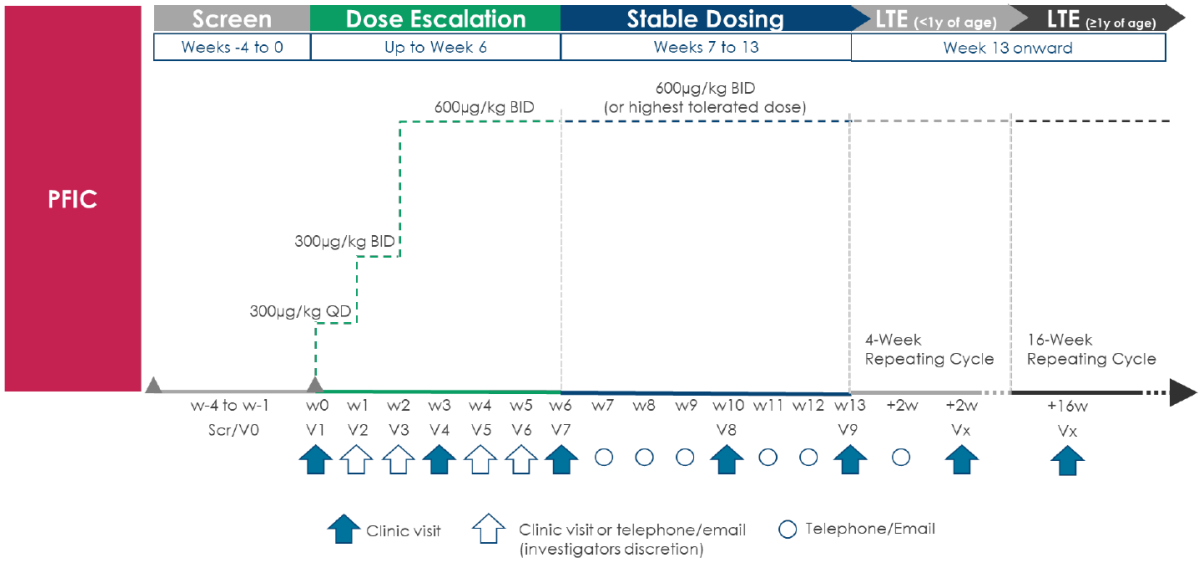
本試験の治験デザインの概略を図 2.7.3.1-P-4 に示した。

本試験は 2 つのコホート（ALGS 及び PFIC）で構成され、各コホートに 6 例以上の被験者を登録することとした。試験期間は、それぞれのコホートで、スクリーニング期（最長 4 週

間）、主要試験期〔13 週間：用量漸増期（Week 1～6）、維持投与期（Week 7～13）〕及び長期継続投与期（long-term extension phase：LTE 期）で構成された。

投与期間中、被験者は許容される併用薬並びに治験担当医師及び介護者の要望に合わせた標準治療に加えて TAK-625 の投与を受けた。

治験薬の投与は、治験実施計画書で定めた中止基準に合致するまで継続された。治験来院は被験者が 12 ヵ月齢になるまで 4 週間ごと、12 ヵ月齢を超えると 16 週間ごとに実施した。来院と来院の間に電話連絡を行った。試験期間中のいずれかの時点で早期中止した被験者には、治験薬の最終投与から 7 日後に安全性の追跡調査として電話連絡を行った。



BID=twice daily; LTE=long-term extension; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; QD=once daily; V=visit; w=week.
801 試験 改訂 Abbreviated Interim（PFIC）総括報告書（5.3.5.2-8）Figure 9-2 から引用

図 2.7.3.1-P-4　治験デザインの概略図 – 801 試験

（2）治験デザインの主な設定根拠

本試験の目的は、12 ヵ月齢未満の乳児（新生児を含む）ALGS／PFIC 患者における TAK-625 の安全性及び忍容性を評価することである。

TAK-625 は、本試験開始時点で既に、12 ヵ月齢以上の胆汁うっ滞性肝疾患患者 150 例超を含む 1,600 例超の被験者で安全で忍容性があることが示されていたが、12 ヵ月齢未満の乳児では評価されていなかった。そのため、本試験を実施し、12 ヵ月齢未満の乳児における TAK-625 の安全性及び忍容性を評価することとした。

2.7.3.1.2.5 海外第 2 相非盲検非対照試験（LUM001-501 試験）

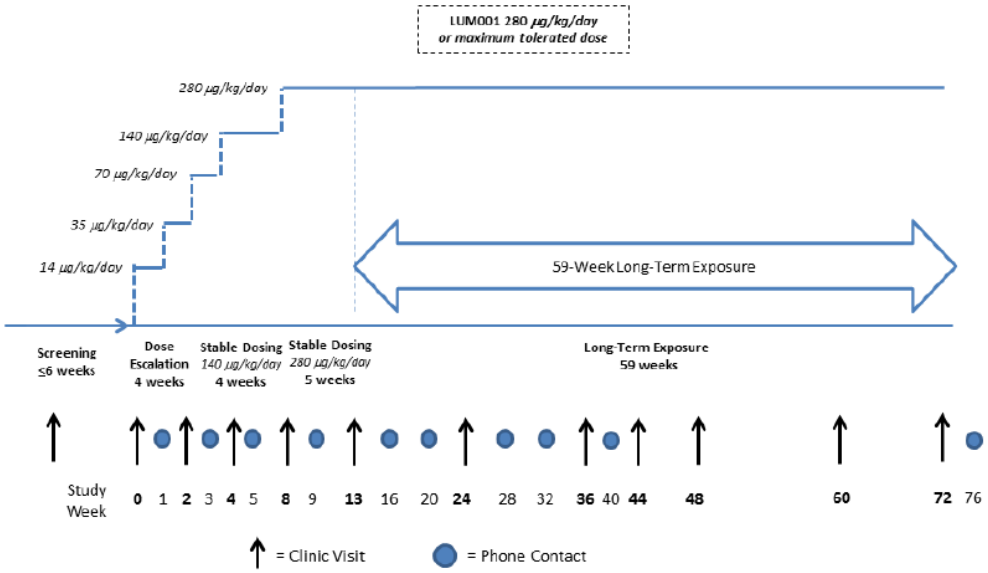
：添付資料番号 5.3.5.2-6（参考）

501 試験は、PFIC を有する小児患者を対象とし、TAK-625 の有効性及び長期安全性を評価する多施設共同、非盲検第 2 相試験である。

本試験の対象は、12 ヵ月齢～18 歳の PFIC 患者であり、胆汁うっ滞を認める者とした。

本試験の治験デザイン（Week 72 まで）の概略を図 2.7.3.1-P-5 に示した。

本試験は、用量漸増期（4 週間）、維持投与期（140 µg/kg QD、4 週間）、維持投与期（280 µg/kg QD、5 週間）、長期投与期（59 週間）、及び TAK-625 の投与継続を希望する適格な被験者での任意の追跡調査期から構成された。任意の追跡調査期中、被験者は有効性（sBA 及び ItchRO スコア）及び安全性評価結果に基づき、TAK-625 の用量を最大 560 µg/kg/day（280 µg/kg BID）まで増量してもよいこととした。任意の追跡調査期は、治験実施計画書で定めた中止基準に合致するまで継続された。



501 試験 総括報告書 Addendum（5.3.5.2-6）Figure 3-1 から引用

図 2.7.3.1-P-5　治験デザインの概略図（Week 72 まで） – 501 試験

本試験では Week 72 までのデータで中間解析（データカットオフ日：2018 年 2 月 [redacted] 日）を行い、その後任意の追跡調査期（Week 72 以降）のデータを含めて最終解析（データベースロック日：2020 年 7 月 [redacted] 日）を行っている。

2.7.3.1.2.6 海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-7（参考）

800 試験は、TAK-625 の試験に過去に参加したことがある胆汁うっ滞性肝疾患の患者を対象とした多施設共同、長期安全性第 2 相試験である（本承認申請時点で継続中）。

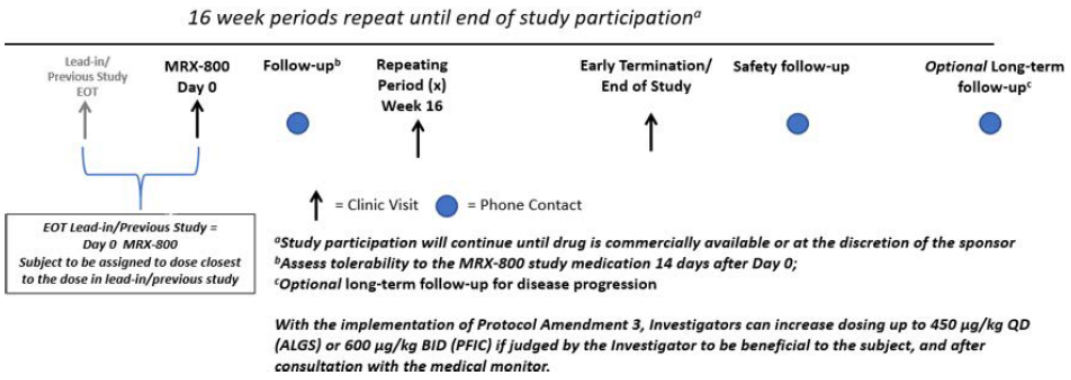
本試験の対象は、過去に TAK-625 試験に参加した胆汁うっ滞性肝疾患の 1 歳以上の患者とした。

本試験の治験デザインの概略を図 2.7.3.1-P-6 に示した。

本試験は、安全性及びそう痒等に対する有効性を長期的に評価するようデザインされた。患者及び介護者の quality of life（QOL）への影響に対して、長期治療効果も評価する。

先行試験の投与終了（EOT）日を本試験の Day 0 とし、先行試験で投与された用量に最も近い用量で投与開始し、14 日後に TAK-625 の忍容性を評価した。被験者は 16 週間ごとに来院して評価を受け、試験終了まで 16 週間の投与期間を繰り返した。なお、本試験の登録は TAK-625 が市販されるまで、又は治験依頼者が判断するまで継続される。

TAK-625 の投与が被験者にとって有益であると判断された場合、最大 600 µg/kg BID（PFIC の場合）まで増量できることとした。



ALGS=Alagille syndrome; BID=twice daily; EOT=end of treatment; MRX=maralixibat; MRX-800=Study MRX-800; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; QD=once daily.
Note: Participants return to the site every 16 weeks after Day 0 for assessments and procedures.

800 試験 Abbreviated Interim（PFIC）総括報告書（5.3.5.2-7）Figure 9-1 から引用

図 2.7.3.1-P-6　治験デザインの概略図 – 800 試験

2.7.3.1.3 治験対象の選択

国内第 3 相試験である 3002 試験の選択・除外基準は、海外ピボタル試験である第 3 相 502 試験の成績との比較可能性を考慮し、可能な限り 502 試験と同様の設定とした。PFIC の国内での診断基準は既述のとおり海外と同様であり、治療方針も、3002 試験の対象とした外科治療前の患者では国内外で同様の治療法が用いられており、国内における診断から治療までの流れに海外との違いはない。PFIC のサブタイプの取扱いは 502 試験と同様とし、すべての PFIC サブタイプの患者が参加できるよう設定した。年齢の選択基準は、上限及び下限の設定が 502 試験と異なる（2.7.3.1.2.1 参照）が、その他の選択・除外基準は両試験間で同様である。

801 試験では年齢の選択基準が 12 ヵ月齢未満であったが、その他の試験では 12 ヵ月齢以上を対象とされており、年齢以外の基準については、いずれの海外試験も 502 試験と概ね同様であった。

評価資料とした国内外ピボタル試験の 3002 試験及び 502 試験について、選択・除外基準を表 2.7.3.1-P-2 に示した。

表 2.7.3.1-P-2　国内外ピボタル試験の選択・除外基準 – 3002 試験、502 試験

試験	TAK-625-3002 試験	MRX-502 試験
選択基準	治験手順が行われる前に、同意・説明文書／アセント（該当する場合）及び必要な個人情報の使用許諾に、被験者による署名及び日付記入が可能な者 被験者が 18 歳未満である場合、治験責任医師又は治験分担医師は、当該被験者からだけでなく、代諾者からも書面による同意を取得する責任を負う。	治験審査委員会／独立倫理委員会で承認された同意及びアセント（該当する場合）ができる者
	同意取得時に体重が 3.0 kg 以上、1 ヵ月齢以上の日本人の男性又は女性 12 ヵ月齢未満の被験者は、出生時の在胎期間が 36 週以上であること。在胎期間が 32～36 週である被験者は、月経後年齢が 36 週以上である必要がある。月経後年齢は、最後の月経の開始日から出生日までの期間と出生後の期間の合計と定義する。	ベースライン時に体重 5 kg 以上の 12 ヵ月齢以上 18 歳未満の男性又は女性
	胆汁うっ滞〔総 sBA が ULN の 3 倍以上であることにより確認〕を有する者（主要コホートのみに適用）	胆汁うっ滞（総 sBA が ULN の 3 倍以上であることにより確認）を有する者（主要コホートのみに適用）
	スクリーニング期間中に連続した 4 週間で ItchRO（Obs）朝の平均スコアが 1.5 以上で、ベースライン来院（Week 0/Visit 2）に至った者。乳幼児ではそう痒の評価が困難であるため、スクリーニング時の年齢が 12 ヵ月齢未満で、そう痒の評価がやむを得ず困難である被験者は、必ずしも上記のスコアを満たす必要はない	スクリーニング期間中に連続した 4 週間で ItchRO（Obs）朝の平均スコアが 1.5 以上で、ベースライン来院（Visit 1）に至った者
	介護者により、スクリーニング期間中に連続した 4 週間で有効*な朝の ItchRO（Obs）が少なくとも 21 回入力され、ベースライン来院（Week 0/Visit 2）に至った者〔*有効な報告は入力完了及び「I don’t know（不明）」以外の回答が該当。無効な報告が認められる最大回数は 7 回、ベースライン来院（Week 0/Visit 2）前の過去 7 日間に無効な報告が 2 回以下〕	スクリーニング期間中に連続した 4 週間で有効*な朝の ItchRO（Obs）が少なくとも 21 回入力され、ベースライン来院に至った者〔*有効な報告は入力完了及び「I don’t know（不明）」以外の回答が該当。無効な報告が認められる最大回数は 7 回、無作為化前の過去 7 日間に無効な報告が 2 回以下〕
	以下に基づき PFIC と診断された者： 慢性胆汁うっ滞〔持続性（6 ヵ月超*）のそう痒、並びに生化学的検査での異常及び／又は進行性肝疾患の病理学的所見により確認〕（*12 ヵ月齢未満の被験者については 6 ヵ月以内でもよい） かつ 主要コホート： a 遺伝子型判定に基づき、疾患を引き起こす ABCB11 の変異に一致する遺伝子検査結果（PFIC2）を有する者 追加コホート： a 遺伝子型判定に基づき、疾患を引き起こす ATP8B1（PFIC1）、ABCB4（PFIC3）又は TJP2（PFIC4）の変異に一致する遺伝子検査結果を有する者 b 既知の変異がない又は上記以外の既知の変異がある PFIC 表現型を有する者 c PFIC を有し、胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術歴を有する者や、胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術を有した者	以下に基づき PFIC と診断された者： 慢性胆汁うっ滞〔持続性（6 ヵ月超）のそう痒、並びに生化学的検査での異常及び／又は進行性肝疾患の病理学的所見により確認〕、かつ、 主要コホートでは以下を満たす a 遺伝子型判定に基づき、両アレルに疾患を引き起こす ABCB11 の変異に一致する遺伝子検査結果（PFIC2）を有する者 追加コホートでは以下を満たす a 遺伝子型判定に基づき、両アレルに疾患を引き起こす ATP8B1（PFIC1）、ABCB4（PFIC3）又は TJP2（PFIC4）の変異に一致する遺伝子検査結果を有する者 b 既知の変異を伴わない若しくは上記以外の既知の変異がある PFIC 表現型を有する者、又は sBA の変動を認める間欠的な胆汁うっ滞を伴う者 c PFIC 患者で、胆汁内瘻術若しくは外瘻術の術後、又は、それらの手術の術後に再建された者

表 2.7.3.1-P-2　国内外ピボタル試験の選択・除外基準 - 3002 試験、502 試験（続き）

試験	TAK-625-3002 試験	MRX-502 試験
選択基準（続き）	避妊手術を受けた男性又は妊娠する可能性がない女性。避妊手術を受けていない男性及び妊娠又は授乳中でない妊娠する可能性のある女性で、性生活を持つ場合、試験期間中及び治験薬の最終投与後 30 日間は、許容される避妊法を使用することに同意しなければならない。妊娠可能な女性は妊娠検査の結果が陰性でなければならない。	男性及び妊娠する可能性がない女性。男性及び妊娠又は授乳中ではない妊娠可能な女性で、性生活を持つ場合は、試験期間中及び治験薬の最終投与後 30 日間は、許容される避妊法を使用することに同意しなければならない。妊娠可能な女性は、妊娠検査の結果が陰性でなければならない。
	規定の遠隔来院〔被験者への連絡（電話連絡）〕の実施のために電話連絡が可能である被験者（可能な場合）及び介護者	規定の遠隔来院時の電子メール又は電話連絡を受けることができる者
	介護者及びアセント取得年齢を超える被験者はいずれも、質問票を読んで理解できること	介護者及びアセント取得年齢を超える被験者はいずれも、質問票を読んで理解できること
	本試験中、同一の介護者に連絡が取れることとする。 本試験中に一貫性を保つため、被験者が成人（18 歳以上）であっても、ItchRO（Obs）は同一の介護者が記入する。	試験期間中に一貫した介護者が存在する者
	-	被験者及び介護者は、すべての治験来院及び要件を遵守する意思があること
除外基準	遺伝子型判定に基づき、ABCB11 変異の種類によって BSEP 機能の完全欠損が予測される ABCB11 変異により PFIC2 と診断された者（t-PFIC2）（主要コホートのみに適用）。当該被験者は（PFIC サブタイプの選択基準に基づき）追加コホートで本試験に登録され得る（詳細は治験実施計画書参照）	遺伝子型判定に基づき、BSEP 機能の完全欠損が予測される ABCB11 変異により PFIC2 と診断された者（t-PFIC2）（主要コホートのみに適用）。当該被験者は（PFIC サブタイプの選択基準のいずれかに該当する場合、追加コホートで本試験に登録可能である。
	疾患進行を伴わない間欠性の胆汁うっ滞の既往歴に基づき、良性反復性肝内胆汁うっ滞症と診断された者	sBA が ULN の 3 倍未満であること又はそう痒が間欠的であることから反復性肝内胆汁うっ滞症と考えられる者（主要コホートのみに適用）
	アトピー性皮膚炎、又はそう痒を伴うその他の非胆汁うっ滞性疾患の合併又は最近の既往（1 年未満）を有する者	アトピー性皮膚炎又はそう痒を伴うその他の非胆汁うっ滞性疾患の合併又は直近（1 年未満）の既往を有する者
	腸肝循環の外科的遮断の既往がある者（主要コホートのみに適用）	腸肝循環を遮断する外科手術歴のある者（主要コホートのみに適用）
	スクリーニング時又はスクリーニング前 6 ヵ月間に、静脈内輸液又は栄養介入が必要な慢性下痢及び／又はその後遺症を有する者	スクリーニング時又はスクリーニング前 6 ヵ月間に、静脈内輸液又は栄養介入が必要な慢性下痢及び／又はその後遺症を有する者
	肝移植歴、又は現在、緊急の肝移植を要する者	肝移植の既往、又は現在、緊急に肝移植を要する者
	非代償性肝硬変（INR が 1.5 超、及び／又はアルブミンが 30 g/L 未満、臨床的に問題となる腹水及び／又は静脈瘤出血及び／又は脳症の既往又は存在）を有する者	非代償性肝硬変（INR 1.5 超、及び／又はアルブミンが 30 g/L 未満、臨床的に問題となる腹水及び／又は静脈瘤からの出血及び／又は肝性脳症の既往又は存在）を有する者
	スクリーニング時に ALT 又は血清総ビリルビンが ULN の 15 倍超の者	スクリーニング時に ALT 又は血清総ビリルビンが ULN の 15 倍超の者
	その他の肝疾患を有する者	他の肝疾患を有する者
	薬剤の吸収・分布・代謝・排泄、腸管における胆汁酸塩の代謝に影響を与えることが知られている疾患又は症状があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者（例：炎症性腸疾患）	薬剤の吸収・分布・代謝・排泄、腸管における胆汁酸塩の代謝に影響を与えることが知られている疾患又は症状があると治験担当医師が判断した者（例：炎症性腸疾患）

表 2.7.3.1-P-2　国内外ピボタル試験の選択・除外基準 - 3002 試験、502 試験（続き）

試験	TAK-625-3002 試験	MRX-502 試験
除外基準（続き）	スクリーニング時の超音波検査を含む画像検査で肝臓に悪性の可能性がある腫瘍を指摘された者	スクリーニング時の超音波検査を含む画像検査で肝臓に悪性の可能性がある腫瘍を指摘された者
	HIV 感染の既往がある者	HIV 感染の既往がある者
	スクリーニング来院（Visit 1）前 5 年以内にがん（上皮内癌を除く）と診断された者	スクリーニング来院（Visit 0）前 5 年以内にがんの診断（上皮内癌を除く）を受けた者
	薬物乱用又はアルコール乱用の既往がある者	アルコール又は薬物乱用の既往のある患者
	スクリーニング前 28 日以内及び試験期間を通じて、胆汁酸、脂質吸着樹脂又は IBAT 阻害薬の投与を受けた者（詳細は治験実施計画書を参照）	スクリーニング期間中の胆汁酸、脂質吸着樹脂又はフェニル酪酸ナトリウムを投与された者
	スクリーニング開始時点で、投与期間が 6 ヵ月未満のフェニル酪酸ナトリウムの投与を受けている者（詳細は治験実施計画書を参照）	IBAT 阻害薬の投与歴のある者
	スクリーニング前の 28 日以内又は半減期の 5 倍（いずれか長い方）の期間内に別の臨床試験に参加した者	スクリーニング期間に治験として医薬品又は生物学的製剤の投与を受けた者若しくは医療機器を使用した者
	同意取得の妥当性を損なったり、被験者の安全性を損なったり、治験実施計画書の不遵守又は治験手順の実施不能につながる可能性がある、その他の理由（例：医療レジメンの不遵守、信頼性の欠如、疾患、精神不安定性、認知障害）により、治験責任医師又は治験分担医師若しくは治験依頼者のメディカルモニターが対象として不適当と判断した者	治験担当医師又はメディカルモニターにより、同意取得の妥当性を損なう、被験者の安全性を損なう、又は治験実施計画書の不遵守若しくは治験手順の実施不能につながる可能性があると判断される医療レジメンの不遵守、信頼性の欠如、疾患、精神不安定性、認知障害）の既往のある者
	TAK-625 又はそのいずれかの成分に対する過敏症が既知である者	TAK-625 又はその賦形剤に対する過敏症が既知である者

－：特に規定せず

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、BSEP：胆汁酸塩排出ポンプ、HIV：ヒト免疫不全ウイルス、INR：国際標準比、IBAT：回腸胆汁酸トランスポーター、ItchRO（Obs）：Itch Reported Outcome (Observer)、ItchRO（Pt）：Itch Reported Outcome (Patient)、PFIC：進行性家族性肝内胆汁うっ滞症、sBA：血清胆汁酸、t-PFIC2：truncating PFIC2、ULN：基準値上限

2.7.3.1.4 有効性評価項目

TAK-625 の有効性評価に用いた 6 試験の有効性に関する主な評価項目を表 2.7.3.1-P-3、評価資料とした国内外ピボタル試験の 3002 試験及び 502 試験について、有効性評価項目を表 2.7.3.1-P-4 に示した。

表 2.7.3.1-P-3　主な有効性評価項目 – 3002、502、503、801、501、800 試験

◎：主要評価項目 ○：副次評価項目 △：探索的／その他の評価項目	3002 試験			502 試験				503 試験	801 試験	501 試験		800 試験
	BL～W15-26 平均値の変化量	BL～W26 の変化量	BL～の変化量	BL～W15-26 平均値の変化量	BL～W18/22/26 平均値の変化量	W15/18～W26 の変化量	BL～の変化量	BL[a]～の変化量	BL～の変化量	BL～W13/ET の変化量	BL～の変化量	BL[a]～の変化量
sBA												
空腹時 sBA	-	○[b]	△	-	○[b, c] ○[d]	-	△	○	○[i]	◎	△	○
sBA レスポンダーの割合	-	○	-	-	-	○[c, d]	-	○	-	-	△	-
そう痒												
ItchRO（Obs）で評価												
週平均重症度スコア[f]	○	-	-	-	-	-	△	△	△	○	△	-
週平均発現頻度スコア[f]	-	-	-	-	-	-	△	△		-	-	-
朝の平均重症度スコア[f]	◎	-	△	◎[c] ○[d]	-	-	△	◎[e]	△	○	△	○
朝の平均発現頻度スコア[f]	○[b]	-	△	-	-	-	△	○	-	-	-	○
晩/夜間の平均重症度スコア[f]	-	-	△	-	-	-	△	△	△	○	△	-
晩/夜間の平均発現頻度スコア[f]	-	-	△	-	-	-	△	△	-	-	-	-
レスポンダーの割合	-	-	-	-	-	○[c, d]	-	○	-	-	△	△
ItchRO (Pt)で評価												
週平均重症度スコア[f]	-	-	-	-	-	-	△	△	-	○	△	-
週平均発現頻度スコア[f]	-	-	-	-	-	-	△	△		-	-	-
朝の平均重症度スコア[f]	-	-	-	-	-	-	△	△	-	○	△	-
朝の平均発現頻度スコア[f]	-	-	-	-	-	-	△	△	-	-	-	-
晩/夜間の平均重症度スコア[f]	-	-	-	-	-	-	△	△	-	○	△	-
晩/夜間の平均発現頻度スコア[f]	-	-	-	-	-	-	△	△	-	-	-	-
CSS で評価	-	-	△	-	△	-	△	△	△	-	△	○
PedsQL	-	-	△	△	△	-	△	-	-	-	△	-
身長・体重 z-score	-	-	△	-	-	-	△	○	△	-	△	○
肝酵素（ALT、ALP）	-	-	△[g]	-	-	-	△	△	○[g, i]	○[g]	△[g]	-
ビリルビン（総、直接）	-	-	△	-	-	-	△	△	○[h, i]	○	△	○[h]

ALP : アルカリフォスファターゼ、ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、BL : ベースライン、CSS : Clinician Scratch Scale、ET : 早期中止、ItchRO（Obs）: Itch Reported Outcome (Observer)、ItchRO（Pt）: Itch Reported Outcome (Patient)、PedsQL：小児 QoL 評価尺度、sBA：血清胆汁酸、W：Week（週）

a 長期投与試験である 503 試験及び 800 試験では、ベースラインは「TAK-625 ベースライン」を指す。TAK-625 ベースラインとは、先行試験又は移行後の各長期投与試験において、被験者が TAK-625 を最初に投与した日。すなわち、503 試験では、先行試験（502 試験）で TAK-625 群の被験者では先行試験の TAK-625 初回投与日であり、プラセボ群の被験者では長期投与試験移行後の TAK-625 初回投与日となる。

b 重要な副次評価項目

c 主要コホートで評価

d PFIC コホートで評価
e ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアに基づく治療効果の経時的な維持（副次評価項目）も含む
f 平均値の算出方法は試験により異なる（週平均スコア、同一日の朝と晩のスコアのうち大きい方を当該日のスコアとした週平均スコア、朝の 4 週又は 6 週平均スコア、晩の 4 週又は 6 週平均スコア、Week 15 から Week 26 までの平均値等）
g ALT のみ
h 総ビリルビンのみ
i Week 13 までの変化量

表 2.7.3.1-P-4　国内外ピボタル試験の有効性評価項目 – 3002 試験、502 試験

試験	TAK-625-3002 試験	MRX-502 試験
主要評価項目	ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量	主要コホートにおけるベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコア（4 週間の平均値）の変化量の平均値（MMRM）
副次評価項目	重要な副次評価項目 · ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量 · ベースラインから Week 26 までの総 sBA の変化量 副次評価項目 · ベースラインから Week 26 までに sBA の良好なコントロール（102 µmol/L 未満への低下、又は 75%超の低下、又は正常化と定義）が得られた被験者の割合 · ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）週平均重症度スコア（朝晩の最大重症度に基づくスコア）の変化量	重要な副次評価項目 · 主要コホートにおけるベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値との間の総 sBA の変化量の平均値 副次評価項目 · PFIC コホートにおけるベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコア（4 週間の平均値）の変化量の平均値 · PFIC コホートにおけるベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた、総 sBA の変化量の平均値 · 主要コホートにおける Week 15 から Week 26 までの ItchRO（Obs）レスポンダーの割合 · PFIC コホートにおける Week 15 から Week 26 までの ItchRO（Obs）レスポンダーの割合 · 主要コホートにおける Week 18 から Week 26 までの sBA レスポンダーの割合 · PFIC コホートにおける Week 18 から Week 26 までの sBA レスポンダーの割合
探索的／その他の評価項目	· ベースラインから特定の各来院時までの変化量 ➢ ItchRO（Obs）晩の重症度及び平均発現頻度スコア ➢ ItchRO（Obs）朝の重症度及び平均発現頻度スコア ➢ 総 sBA ➢ 肝臓関連の臨床検査値〔ALT、総ビリルビン及び直接ビリルビン（抱合型）〕、胆汁酸分画、7αC4、FGF-19*、オートタキシン*、非侵襲的線維化マーカー（FIB-4 及び APRI） *体格が小さすぎるために必要な量の血液を採取できない被験者については、FGF-19 及びオートタキシンは必須ではない。 ➢ 身長 z-score 又は体重 z-score（ベースラインからの変化量が 0 超） ➢ 白取の痒み重症度基準スコア及び CSS · PedsQL をパラメータとした QOL の経時的変化 · 肝関連イベントまでの期間〔PEBD、肝移植の待機登録、非代償性肝硬変（肝性脳症、静脈瘤出血、腹水、特発性細菌性腹膜炎）、HCC、及び死亡〕	特に記載がない限り、主要コホート及び PFIC コホートで評価 · 総 sBA：Week 2、6、10、14、18、22 及び 26 までのベースラインからの変化量の平均値 · 肝生化学的検査値（ALT、AST、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン、GGT、アルブミン）：Week 2、6、10、14、18、22 及び 26 までの、並びに Week 18、22 及び 26 の平均値におけるベースラインからの変化量の平均値 · 非侵襲的線維化マーカー（肝機能マーカー：FIB-4、APRI、MELD 及び PELD スコア）：Week 2、6、10、14、18、22 及び 26 までの、並びに Week 18、22 及び 26 の平均値におけるベースラインからの変化量の平均値 · ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコア：Week 6、10、14、18、22、及び 26 までのベースラインからの変化量の平均値（Week 6 以降は 6 週間の平均値、それ以降は 4 週間の平均値を用いる）

表 2.7.3.1-P-4　国内外ピボタル試験の有効性評価項目 – 3002 試験、502 試験（続き）

試験	TAK-625-3002 試験	MRX-502 試験
探索的／その他の評価項目（続き）		· Week 6、10、14、18、22 及び 26 までのベースラインからの変化量の平均値（Week 6 は 6 週間の平均値、それ以降は 4 週間の平均値、及び Week 15 から Week 26 までの平均値を用いる） ➢ ItchRO（Obs）晩の平均重症度スコア ➢ ItchRO（Obs）平均重症度スコアの 1 日最大スコア ➢ ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコア ➢ ItchRO（Obs）晩の発現頻度スコア ➢ ItchRO（Obs）平均発現頻度スコアの 1 日最大スコア ➢ ItchRO（Pt）朝の平均重症度スコア ➢ ItchRO（Pt）晩の平均重症度スコア ➢ ItchRO（Pt）平均重症度スコアの 1 日最大スコア ➢ ItchRO（Pt）朝の平均発現頻度スコア ➢ ItchRO（Pt）晩の平均発現頻度スコア ➢ ItchRO（Pt）平均発現頻度スコアの 1 日最大スコア ➢ EDQ（Obs）朝の平均重症度スコア ➢ EDQ（Obs）晩の平均重症度スコア ➢ EDQ（Obs）平均重症度スコアの 1 日最大スコア ➢ EDQ（Obs）朝の平均睡眠障害スコア · ItchRO（Obs）朝の重症度スコアが、本試験の 84 日間（Day 99～182）に 1 以下であった日数 · CSS：Week 2、4、6、10、14、18、22 及び 26 まで、並びに Week 18、22 及び 26 の平均値におけるベースラインからの変化量の平均値 · CIS：Week 4、6、10、14、18、22 及び 26 まで、並びに Week 18、22 及び 26 の平均値におけるベースラインからの変化量の平均値 · PIS：Week 4、6、10、14、18、22 及び 26 まで、並びに Week 18、22 及び 26 の平均値におけるベースラインからの変化量の平均値 · ItchRO（Obs）朝の重症度スコアが、ベースライン後 Week 6、Week 7～10、Week 11～14、Week 15～18、Week 19～22、Week 23～26 及び Week 15～26 までに 1 以下となった被験者数及び割合 · PedsQL Total スコア（Parent）により評価した quality of life：Week 4、6、10、14、18、22 及び 26 までの、並びに Week 18、22 及び 26 の平均値におけるベースラインからの変化量の平均値の推移 · EDQ（Obs）朝の睡眠障害スコアの改善：Week 6、10、14、18、22 及び 26 時点でベースラインから改善（ベースラインからの変化 0 未満）した被験者の割合（Week 6 は 6 週間の平均値、それ以降は 4 週間の平均値を用いる）

表 2.7.3.1-P-4　国内外ピボタル試験の有効性評価項目 – 3002 試験、502 試験（続き）

試験	TAK-625-3002 試験	MRX-502 試験
探索的／その他の評価項目（続き）		· EDQ（Obs）朝の睡眠障害スコア：ベースライン後 Week 26 までに 2 以下となった被験者の割合 · 成長（身長 z-score 及び体重 z-score）：Week 2、4、6、10、14、18、22 及び 26 まで、並びに Week 18、22 及び 26 の平均値におけるベースラインからの変化量の平均値 · 総 sBA：Week 2、6、10、14、18、22 及び 26 まで、並びに Week 18、22 及び 26 の平均値におけるベースラインからの変化量の平均値及び変化率 · 総 sBA%が、ベースラインから Week 2、6、10、14、18、22 及び 26 までに、75%超、0～75%及び 0%未満のカテゴリーで低下した被験者数及び割合 · 7αC4、FGF-19 及びオートタキシン：主要コホートで、Week 6、10、18 及び 26 までのベースラインからの変化量の平均値 · 最初の肝関連イベント発現までの期間〔PEBD、肝移植の待機登録、非代償性肝硬変（肝性脳症、静脈瘤出血、腹水、特発性細菌性腹膜炎）、HCC 及び死亡〕

7αC4：7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン、ALP：アルカリフォスファターゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、APRI：AST／血小板比指数、AST；アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、BID：1 日 2 回、CSS：Clinician Scratch Scale、EDQ（Obs）：Exploratory Diary Questionnaire (Observer)、CIS：Caregiver Impression of Severity、FGF-19：線維芽細胞増殖因子 19、FIB-4：fibrosis-4 Index、GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、HCC：肝細胞癌、ItchRO（Obs）：Itch Reported Outcome (Observer)、ItchRO（Pt）：Itch Reported Outcome (Patient)、MELD：Model for End-Stage Liver Disease、MMRM：反復測定混合効果モデル、PFIC：進行性家族性肝内胆汁うっ滞症、PEBD：部分的胆汁外瘻術、PELD：Pediatric End-Stage Liver Disease、PedsQL：小児 QoL 評価尺度、PIS：Patient Impression of Severity of Pruritus、QOL：quality of life、sBA：血清胆汁酸

a　TAK-625 用量の詳細は表 2.7.3.1-P-1 又は各試験の試験デザイン（2.7.3.1.2）参照。

2.7.3.1.4.1 空腹時 sBA

TAK-625 は膜貫通タンパク質である回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）の経口阻害薬であり、胆汁酸の再吸収を阻害し、それにより糞便中胆汁酸（fBA）の排泄を増強し、sBA を低下させる。sBA は IBAT 阻害の薬力学的マーカーであり、TAK-625 の PFIC における有効性の指標としても使用した。胆汁うっ滞性肝疾患における sBA の上昇は、そう痒を引き起こし、自己肝生存に悪影響を及ぼす可能性がある[2][3]。そのため、sBA の低下は臨床的な意義を有すると考えられる。国内 3002 試験、並びに 502 試験及び 503 試験では、sBA の変化量を重要な副次評価項目として有効性を評価した。801 試験では副次評価項目とし、501 試験では主要評価項目とした。

sBA の臨床的意義のある変化としては、胆汁分流術を施術した後、sBA が 102 µmol/L 未満に低下又は 75%以上低下した PFIC2 患者は、自己肝生存率が有意に高い（p<0.001）という報告がある。また、胆汁分流術の施術直後に sBA が 102 µmol/L 未満に低下又は 75%以上低下した PFIC2 患者では、術後 15 年間以上自己肝生存が見込まれ[4]、sBA が 65 µmol/L 未満に低下した PFIC1 患者でも自己肝生存期間の延長が報告されている[5]。

sBA に対する TAK-625 の有効性は、sBA が低下した被験者の割合によっても評価された。海外ピボタル試験の 502 試験では、PFIC2 患者において sBA の低下が長期予後の改善と関連することを示した報告での閾値に基づいて[4]、sBA がベースライン時の 102 µmol/L 以上から 102 µmol/L 未満に低下した被験者又はベースラインから平均 75%以上低下した被験者を sBA レスポンダーと定義した。

2.7.3.1.4.2 そう痒－ItchRO（Obs）／ItchRO（Pt）及び CSS

PFIC 患者における胆汁うっ滞は、そう痒を引き起こす。そう痒は体力の消耗や QOL の低下の原因の一つであり、PFIC 患者で胆汁分流術や肝移植に至る主たる原因である[5][6]ことから、そう痒を TAK-625 の有効性評価項目に設定した。TAK-625 の全試験で、ItchRO スコアを用いてそう痒を評価した。ItchRO は、TAK-625 の開発プログラムにおいて、小児胆汁うっ滞性肝疾患患者のそう痒を評価するために開発された痒み評価スケールである。介護者用評価ツールである ItchRO（Obs）と、被験者が 9 歳以上の場合に使用する被験者用評価ツールである Itch Reported Outcome (Patient)〔ItchRO（Pt）〕の 2 種類がある[7][8]。

ItchRO（Obs）では介護者、ItchRO（Pt）では被験者がそれぞれ 1 日 2 回、夜間の痒みについては朝、日中の痒みについては晩に、それぞれの質問に対して 5～6 段階の選択肢から回答する。この ItchRO スケールのこのバージョンは、国内 3002 試験及び海外ピボタル試験の 502 試験、並びに 503 試験及び 801 試験で使用された（表 2.7.3.1-P-5 参照）。

主な ItchRO スコアの定義は下表のとおりであり、詳細は各試験の解析計画書に記載されている。下表で定義する ItchRO スコアのすべてで高い相関がみられており、これらのスコアの一貫性が示唆されている[8]。

朝の週平均スコア	規定来院前 1 週間の朝の ItchRO スコアの 7 日間の平均
晩の週平均スコア	規定来院前 1 週間の晩の ItchRO スコアの 7 日間の平均
週平均（1 日最大値）スコア	規定来院前 1 週間の 1 日の ItchRO 最大スコア（朝と晩のスコアの最大値）の 7 日間の平均
4 週間平均スコア	規定来院前 28 日間の ItchRO スコアの平均（上記の定義を使用）

注：平均値は、ItchRO の 1 日のスコアの合計（7 日間又は 28 日間）を ItchRO による痒みの評価が完了できた日数で除して算出した。

ItchRO の臨床的意義のある変化を検討するために、朝の週平均重症度スコアの尺度特性（psychometric properties）の評価を目的とした定量的研究が海外で実施された結果、スコアのばらつきの評価では、ItchRO（Obs 及び Pt）で 1.0 ポイント以上の変化に意味があることが示された（[8] Appendix G）。経験的累積分布関数曲線を用いた意味のある変化の評価の解釈は、サンプルサイズのために限界があるものの、結果は予想された改善パターンと一致し、そう痒の主要な評価指標として ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアを用いた。意味のある変化の推定値の算出から得られた結果が優勢（preponderance）であることに基づき、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの低下がベースラインから 1.0 ポイント以上の変化を示す被験者をレスポンダーとした。

そう痒に対する TAK-625 の有効性の評価には、臨床医が掻破痕や掻破による皮膚損傷の程度に基づいてそう痒の重症度を評価する Clinician Scratch Scale（CSS）も含まれる。CSS は 5 段階の評価尺度である（0=なし、1=気を紛らわす事ができないときにこする又は軽く掻く、2=明らかな皮膚の擦過傷はないが盛んに掻く、3=明らかな擦過傷がある、4=明らかな皮膚損傷、出血、及び瘢痕がある）[9]。なお、12 ヵ月齢未満の患者を対象とした 801 試験では、12 ヵ月齢未満の被験者に対して一般に保護者によるそう痒の評価の難しさがあるため、治験開始時はそう痒の評価項目として CSS のみ設定していたが、その後、治験実施計画書を改訂し、ItchRO（Obs）を追加した。

国内第 3 相試験（TAK-625-3002 試験）で用いる ItchRO のバージョンについて

ItchRO にはいくつかのバージョンがある。第 1 版は「Itch/Scratch Reported Outcome」として、患者 2 例及び介護者 10 例を対象に開発された。その後、患者及び介護者によるデブリーフィング等を経て ItchRO は改訂され、PFIC を対象とした 501 試験及び ALGS を対象とした 5 試験（LUM001-304 試験、LUM001-302 試験、LUM001-301 試験、LUM001-303 試験及び LUM001-305 試験）では同じバージョンが使用された。これらの試験の開始後、さらに改訂が行われ、ItchRO（Obs）においては、質問票で規定された期間に子供（患者）の観察や質問をする機会がなかった場合の選択肢として、「わからない（I don't know）」という選択肢が加えられるとともに、ItchRO（Pt）に症状の頻度の項目が追加された。このバージョンは、PFIC を対象とした 502 試験、503 試験及び 801 試験で用いられた。

国内 3002 試験は、502 試験と結果を比較することが目的であることから、修正後の ItchRO（Obs）及び ItchRO（Pt）を用いて評価を行った。なお、ALGS 患者を対象とした国内 3001 試験では、304 試験と比較することを重視したため、最新のバージョンではなく、304 試験で使用されたバージョンを使用した。そのため、3002 試験と 3001 試験とで用いる ItchRO（Obs 及び Pt）質問票のバージョンは異なる（表 2.7.3.1-P-5）。これら国内 2 試験では、ItchRO の日本語版を使用しており、日本語バリデーションを試験実施前に実施した。

表 2.7.3.1-P-5　ALGS 304 試験及び PFIC 502 試験における ItchRO の質問及び回答

質問	304 試験の回答（日本語版） 3001 試験の回答	502 試験の回答（日本語版） 3002 試験の回答
ItchRO(Obs)：朝の日誌 お子さんのかゆみに関する様子やあなたに話した内容から、昨夜お子さんが寝てから今朝起きるまでの間にお子さんのかゆみに関する症状（こする、ひっかく、皮膚を傷つける、睡眠障害やいらいらすること）はどの程度ありましたか？	あてはまる回答をひとつ選んでください。 □ 症状は見られず､子どもからの訴えもなかった（0 点） □ 軽度（1 点） □ 中等度（2 点） □ 重度（3 点） □ 非常に重度（4 点）	あてはまる回答をひとつ選んでください。 □ なかった（0 点） □ 軽度（1 点） □ 中等度（2 点） □ 重度（3 点） □ 非常に重度（4 点） □ わからない
ItchRO(Obs)：朝の日誌 昨夜お子さんが寝てから今朝起きるまでのお子さんの様子から、お子さんはどの程度こすったり、ひっかいたりしていましたか？	あてはまる回答をひとつ選んでください。 □ まったく見られなかった（0 点） □ まれに（1 点） □ ときどき（2 点） □ かなりの時間（3 点） □ ほぼ常に／ずっと（4 点）	あてはまる回答をひとつ選んでください。 □ なかった（0 点） □ まれに（1 点） □ ときどき（2 点） □ かなりの時間（3 点） □ ほぼ常に／ずっと（4 点） □ わからない
ItchRO(Obs)：夜の日誌 お子さんのかゆみの様子やあなたが聞く内容から、今朝起きてから寝るまでのかゆみに関する症状（こする、ひっかく、皮膚を傷つける、睡眠障害やいらいらすること）はどの程度ありましたか？	あてはまる回答をひとつ選んでください。 □ 症状は見られず､子どもからの訴えもなかった（0 点） □ 軽度（1 点） □ 中等度（2 点） □ 重度（3 点） □ 非常に重度（4 点）	あてはまる回答をひとつ選んでください。 □ なかった（0 点） □ 軽度（1 点） □ 中等度（2 点） □ 重度（3 点） □ 非常に重度（4 点） □ わからない
ItchRO(Obs)：夜の日誌 今朝起きてから寝るまでのお子さんの様子から、お子さんはどの程度こすったり、ひっかいたりしていましたか？	あてはまる回答をひとつ選んでください。 □ まったく見られなかった（0 点） □ まれに（1 点） □ ときどき（2 点） □ かなりの時間（3 点） □ ほぼ常に／ずっと（4 点）	あてはまる回答をひとつ選んでください。 □ なかった（0 点） □ まれに（1 点） □ ときどき（2 点） □ かなりの時間（3 点） □ ほぼ常に／ずっと（4 点） □ わからない
ItchRO(Pt)：朝の日誌 きのうの夜に布団に入ってから今日の朝起きるまで、どのくらいかゆみを感じましたか？	回答をひとつえらんでください □ かゆみを感じなかった（0 点） □ 少しかゆみを感じた（1 点） □ けっこうかゆみを感じた（2 点） □ とてもかゆみを感じた（3 点） □ とてもひどいかゆみを感じた（4 点）	回答をひとつえらんでください □ かゆみを感じなかった（0 点） □ 少しかゆみを感じた（1 点） □ けっこうかゆみを感じた（2 点） □ とてもかゆみを感じた（3 点） □ とてもひどいかゆみを感じた（4 点）
ItchRO(Pt)：朝の日誌 夜の間、かゆみのせいでどのくらいこすったり、ひっかいたりしましたか？	NA	□ まったくなかった（0 点） □ 夜の間たまに（1 点） □ 夜の半分くらい（2 点） □ 夜の間ほとんど（3 点） □ 夜の間ずっと（4 点）

表 2.7.3.1-P-5　ALGS 304 試験及び PFIC 502 試験における ItchRO の質問及び回答（続き）

質問	304 試験の回答（日本語版） 3001 試験の回答	502 試験の回答（日本語版） 3002 試験の回答
ItchRO(Pt)：夜の日誌 今日一日、起きてから今まで、どのくらいかゆみを感じましたか？	回答をひとつえらんでください □ かゆみを感じなかった（0 点） □ 少しかゆみを感じた（1 点） □ けっこうかゆみを感じた（2 点） □ とてもかゆみを感じた（3 点） □ とてもひどいかゆみを感じた（4 点）	回答をひとつえらんでください □ かゆみを感じなかった（0 点） □ 少しかゆみを感じた（1 点） □ けっこうかゆみを感じた（2 点） □ とてもかゆみを感じた（3 点） □ とてもひどいかゆみを感じた（4 点）
ItchRO (Pt)：夜の日誌 今日、かゆみのせいでどのくらいこすったり、ひっかいたりしましたか？	NA	□ まったくなかった（0 点） □ 一日の間たまに（1 点） □ 一日の半分くらい（2 点） □ 一日の間ほとんど（3 点） □ 一日中（4 点）

ItchRO(Obs)：Itch Reported Outcome（Observer）、ItchRO(Pt)：Itch Reported Outcome（Patient）、NA：該当なし

2.7.3.1.4.3 肝酵素及びビリルビン

肝酵素及びビリルビンは胆汁うっ滞性肝疾患で上昇することが知られており、PFIC の特徴の一つである。肝酵素及びビリルビンは、主に安全性の評価項目として評価するが、TAK-625 は IBAT を阻害することにより胆汁酸プールを減少させ、胆汁酸による肝細胞障害に対しても効果をもたらす可能性が示唆されるため、TAK-625 の有効性の評価項目としても使用した。

2.7.3.1.4.4 成長評価

PFIC では成長障害を伴うことが知られていることから、成長のパラメータとして身長及び体重を全試験で計測し、健康な小児集団と比較するために、z-score を計算した。

2.7.3.1.4.5 PedsQL（小児 QoL 評価尺度）

被験者及びその家族の生活の質は、一般的な小児 QoL 評価尺度（PedsQL）のコアモジュールを用いて評価した。PedsQL は、身体機能（8 項目）、情緒機能（5 項目）、社会機能（5 項目）、学校機能（5 項目）の 4 つの領域にわたる小児の健康関連 QOL を評価する計 23 項目で構成される。Total スコアは、PFIC 試験で全 23 項目について報告された。各項目は 5 段階（0～4 点）の選択肢で構成されている。PedsQL は、1～12 ヵ月齢、13～24 ヵ月齢、2～4 歳、5～7 歳、8～12 歳、13～18 歳ごとの年齢に応じて適切に記入できるよう設計されている。5～18 歳の小児及び青年被験者には自己記入用の PedsQL Child Report を用い、2～18 歳の小児及び青年被験者には介護者記入用の PedsQL Parent Report を用いる。被験者は、ベースライン時の年齢に応じた質問票を試験期間を通して使用した。

一般的な PedsQL コアモジュールに加えて、疲労を評価する Multidimensional Fatigue Scale スコア（5 歳以上の小児及び介護者）も評価した。疲労は PFIC 患者に多くみられる特徴であり、特にそう痒による睡眠障害で惹起される。PFIC 患者では、夜間の睡眠が 1 時間未満であることも珍しくない。PedsQL Parent Report の Multidimensional Fatigue Scale スコアは、疲労全般、睡眠／安静時の疲労、精神的な疲労の 3 つの領域から成り、それぞれ 6 つの質問について 5 段階（0～4 点）で評価する。24 ヵ月齢未満の被験者では Multidimensional Fatigue Scale スコアは使用しなかった。

国内第 3 相 3002 試験においても、年齢に応じた PedsQL モジュールを用いて、海外第 2 相試験と同様に小児の健康関連 QOL を評価した。

2.7.3.1.5 有効性の統計解析方法

2.7.3.1.5.1 国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3002 試験）

：**添付資料番号** 5.3.5.2-9（**評価**）

本試験の有効性の解析には次の解析対象集団を用いた。

- ITT（intent-to-treat）Set：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
- Per Protocol Set：ITT Set のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の治験実施計画規定を満たし、主要評価項目が評価可能なすべての被験者

コホートは次のとおりとした。

- 主要コホート:1 ヵ月齢以上の日本人 PFIC 患者。PFIC2 と診断された患者のうち、ABCB11 の変異から胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）の機能が残存していると予測される被験者（nt-PFIC2 被験者）。
- 追加コホート：その他の PFIC サブタイプ〔truncating PFIC2（t-PFIC2）、PFIC1、PFIC3、PFIC4、及びその他の PFIC 変異〕を有する被験者又は術後の被験者

主要評価項目である「ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量」について、主解析では ITT Set を対象として要約統計量及び平均値の両側 95% CI を算出した。補足的解析の観点から、副解析として、Per Protocol Set のうち主要コホートを対象として主解析と同様の解析を行い、結果の頑健性を検討した。また、当該コホートに十分な計画被験者数が存在する場合、ITT Set のうち追加コホート、全コホート、PFIC1 サブコホート及び PFIC3 サブコホートを対象として、主解析と同様の解析を行うこととした（コホートごとに解析を実施）。

重要な副次評価項目である「ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量」及び「ベースラインから Week 26 までの sBA の変化量」について、ITT Set のうち主要コホートを対象として主要評価項目と同様の解析を行った。また、補足的解析の観点から、Per Protocol Set のうち主要コホートを対象として同様の解析を行い、結果の頑健性を検討した。さらに、当該コホートに十分な計画被験者数が存在する場合、主要評価項目と同様に、コホートごとの解析を実施することとした。

副次評価項目である「ベースラインから Week 26 までに sBA の良好なコントロールが得られた被験者の割合」及び「ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）週平均重症度スコアの変化量」については、ITT Set のうち主要コホートを対象として、主要評価項目及び重要な副次評価項目と同様の解析を行った。

本試験は本承認申請時点で継続中であり、本臨床的有効性の概要では、主な有効性の解析を実施している Week 26 までの中間解析時の最終被験者来院／連絡日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、以下、Week 26 までの中間解析時）のデータを中心に記載し、この中間解析では各被験者の Day 197 までのデータを用いた。また、Week 48 までの期間を対象とした評価については、

Week 48 までの中間解析時の最終被験者来院／連絡日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、以下、Week 48 までの中間解析時）のデータを記載し、この中間解析では各被験者の Day 351 までのデータを用いた。

2.7.3.1.5.2 海外第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験（MRX-502 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-4（評価）

本試験の有効性の解析には次の解析対象集団を用いた。

- ITT Set：治験薬に割付けられたすべての被験者
- Per Protocol Set：ITT Set のうち、治験薬を 1 回以上投与され、有効性の解析に影響を与え得る重大な治験実施計画書違反がないすべての被験者
- Safety Set：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者

解析のためのコホートは次のとおりとした。

- 主要コホート：試験登録時に主要コホートに登録されたすべての nt-PFIC2 被験者（ただし、ヘテロ接合を有する nt-PFIC2 被験者、sBA が低値若しくは変動する被験者、又は PFIC 治療のための手術歴がある被験者を除く）。
- PFIC コホート：試験登録時に主要コホート又は追加コホートに登録された被験者のうち、PFIC1、nt-PFIC2、PFIC3、PFIC4 及び PFIC6 被験者（すなわち、既知のすべての確定遺伝子型の被験者。ただし、t-PFIC2 の被験者、ヘテロ接合を有する被験者、sBA が低値若しくは変動する被験者、PFIC 治療のための手術歴がある被験者、又は PFIC 疾患に関連する変異が確定していない被験者を除く）。
- 全被験者コホート：登録されたすべての被験者。上記の主要コホート及び PFIC コホートの被験者以外に、追加コホートに登録されたが PFIC コホートの基準を満たさなかった被験者も含めた。

主要評価項目である「主要コホートにおけるベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量の平均値」について、主解析では ITT Set を対象とし、固定順検定（hierarchical testing procedure）を用いた。また、副解析として、Per Protocol Set のうち主要コホートを対象として主解析と同様の解析を行った。

重要な副次評価項目である「主要コホートにおけるベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた、sBA の変化量の平均値」については、主要評価項目と同様とした。

副次評価項目における「PFIC コホートにおけるベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量の平均値」等の解析では、ITT Set を対象とし、固定順検定を用いた。

なお、有効性評価項目のうち連続変数については反復測定混合効果モデル（MMRM）にて解析を行い、変化量を応答とし、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用項、ベースライン値及びベースライン値と評価時点の交互作用項を固定効果の因子として MMRM のモデルに含めた。また、PFIC コホートの解析では、MMRM 解析にて PFIC タイプを共変量として使用した。この MMRM 解析では、症例数が少なかったため、PFIC4 と PFIC6 をグルー

プ化した。PFIC コホート内では、4 種類の PFIC タイプ〔nt-PFIC2、PFIC1、PFIC3 及びその他（PFIC4 及び PFIC6）群〕を共変量に含めた。

2.7.3.1.5.3 海外第 3 相長期投与試験（MRX-503 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-10（参考）

本試験の有効性の解析には次の解析対象集団を用いた（502 試験と同様）。

- ITT Set：本試験で治験薬に割付けられたすべての被験者
- Per Protocol Set：ITT Set のうち、本試験中に治験薬を 1 回以上投与され、有効性の解析に影響を与え得る重大な治験実施計画書違反がないすべての被験者
- Safety Set：本試験中に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者

解析のためのコホートは、502 試験と同様に定義し、主要コホート、PFIC コホート、全被験者コホートとした。

主要評価項目である「ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの TAK-625 ベースラインからの経時的な変化量の平均値」について、主解析は ITT Set を対象とし、主要コホートと PFIC コホートで別々に実施した。また、副解析として Per Protocol Set を対象に主解析と同様の解析を行った。

副次評価項目である「ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコア、sBA 及び身長・体重 z-score の TAK-625 ベースラインからの経時的な変化量の平均値」等についても、ITT Set を対象とし、主要コホートと PFIC コホートで別々に実施した。

なお、TAK-625 ベースラインは、502 試験で TAK-625 群であった被験者では 502 試験の TAK-625 初回投与日、502 試験でプラセボ群であった被験者では本試験の TAK-625 初回投与日と定義した。

本試験は本承認申請時点で継続中であり、本臨床的有効性の概要では中間解析時点（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）のデータを記載した。

2.7.3.1.5.4 海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

：**添付資料番号** 5.3.5.2-8（参考）

本試験の有効性の解析には次の解析対象集団を用いた。

・Safety Set：本試験に登録され、TAK-625 投与を 1 回以上受けたすべての被験者

・Efficacy Set：本試験に登録されたすべての被験者

副次評価項目である「sBA 及び肝臓関連パラメータのベースラインから Week 13 までの変化量」について、Efficacy Set を対象として要約統計量を算出した。「ItchRO（Obs）及び CSS のベースラインからの変化量」（探索的評価項目）についても同様とした。

本試験は本承認申請時点で継続中であり、本臨床的有効性の概要では中間解析時点（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）のデータを記載した。

2.7.3.1.5.5 海外第 2 相非盲検非対照試験（LUM001-501 試験）

：**添付資料番号** 5.3.5.2-6（参考）

本試験の有効性の解析には次の解析対象集団を用いた。

・MITT（modified intent-to-treat）Set：本試験に登録されて治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン後の有効性評価を 1 回以上実施したすべての被験者

・ITT Set：本試験に登録され、TAK-625 投与を 1 回以上受けたすべての被験者

・Per Protocol Set：MITT Set のうち、組入れ基準違反を含め、重大な治験実施計画書違反がなかったすべての被験者

主要評価項目である「sBA のベースラインから Week 13／早期中止（ET）までの変化量」について、MITT Set を対象として PFIC タイプ別に解析を行った。

副次評価項目である「ALT／ビリルビン及び ItchRO（Obs）スコアの Week 13／ET までの変化量」について、主要評価項目と同様の解析を行った。

2.7.3.1.5.6 海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）

：**添付資料番号** 5.3.5.2-7（参考）

本試験の有効性の解析には次の解析対象集団を用いた。

・Safety Set：本試験に登録され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者

有効性の評価項目は、「ItchRO（Obs）、sBA 等の各種項目における TAK-625 ベースラインからの変化量」であるが、中間解析時には有効性の解析は実施されなかった。

なお、TAK-625 ベースラインは、被験者が先行試験で TAK-625 を最初に投与した日と定義した。

本試験は本承認申請時点で継続中であり、本臨床的有効性の概要では中間解析時点（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）のデータを記載した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

有効性評価に用いた各試験の主な有効性成績を以下に示した。なお、これらの試験における被験者の曝露状況については 2.7.4 PFIC に記載した。

2.7.3.2.1 国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3002 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-9（評価）

2.7.3.2.1.1 被験者の内訳及び主な特性

（1）被験者の内訳

本試験では、主要コホートに nt-PFIC2 患者の 3 例が、追加コホートに nt-PFIC2 以外の PFIC 患者の 2 例の計 5 例が登録された。5 例は全例とも Week 26 までの治験薬投与を完了し、Week 48 の中間解析時でも投与継続中であった。また、5 例全例を ITT Set とした。

追加コホートに組み入れられた 2 例はいずれも PFIC1 で、かつ PFIC コホートへの組入れ基準を満たしており、本試験における全コホート（主要コホート 3 例及び追加コホート 2 例の併合コホート）は、次項（2.7.3.2.2 参照）に記載した 502 試験の PFIC コホート及び全被験者コホートのいずれにも相当する集団となった。ただし、502 試験では、t-PFIC2 を除く PFIC サブタイプにおける TAK-625 の有効性は、全被験者コホートでなく PFIC コホートで評価されており、また、本 3002 試験では t-PFIC2 患者が登録されなかったことから、後述する本 3002 試験の全コホートとの比較においては、502 試験の PFIC コホートの結果を用いることとした（表 2.7.3.3-P-5 参照）。

（2）人口統計学的及びその他の特性

ベースライン時の人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.3.2-P-1 に示した。

全コホートの年齢の平均値（SD）は 7.8（3.11）歳（範囲：4～11 歳）であり、男性 2 例、女性 3 例であった。最初の PFIC の診断からの期間の平均値（SD）は 90.74（44.047）ヵ月（範囲：27.2～137.1 ヵ月）であり、全例が本試験前にそう痒の治療歴があった。多く使用された治療は、ウルソデオキシコール酸（5 例）、ステロイド外用薬（4 例）、抗痙攣薬、抗ヒスタミン薬及び IBAT 阻害薬（各 3 例）であった。ベースライン時の ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコア〔4 週間の平均値（SD）〕は 2.557（0.3487）（範囲：2.04～2.89）であり、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコア〔4 週間の平均値（SD）〕は 2.806（0.3970）（範囲：2.23～3.32）であった。sBA の平均値（SD）は 289.040（178.7608）µmol/L（範囲：67.30～566.30 µmol/L）であった。

主要コホート（nt-PFIC 患者 3 例）では、年齢の平均値（SD）は 7.7（3.21）歳（範囲：4～10 歳）であり、男性 1 例、女性 2 例であった。最初の PFIC の診断からの期間の平均値（SD）は 83.80（49.083）ヵ月（範囲：27.2～114.7 ヵ月）であり、全例が本試験前にそう痒の治療歴があった。ステロイド外用薬、ウルソデオキシコール酸及び IBAT 阻害薬（各 3 例）、抗ヒスタミン外用薬、抗痙攣薬及び抗ヒスタミン薬（各 1 例）が使用された。ベースライン時の ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコア〔4 週間の平均値（SD）〕は 2.618（0.2159）（範囲：2.42～2.85）であり、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコア〔4 週間の平均値（SD）〕は 2.634（0.3711）（範囲：2.23～2.96）であった。sBA の平均値（SD）は 296.333（252.0058）µmol/L（範囲：67.30～566.30 µmol/L）であった。

追加コホート（PFIC 患者 2 例）では、年齢の平均値（SD）は 8.0（4.24）歳（範囲：5～11 歳）であり、男性 1 例、女性 1 例であった。最初の PFIC の診断からの期間の平均値（SD）は 101.14（50.807）ヵ月（範囲：65.2～137.1 ヵ月）であり、2 例とも本試験前にそう痒の治療歴があり、抗痙攣薬、抗ヒスタミン薬、ウルソデオキシコール酸（各 2 例）、ステロイド外用薬、抗ヒスタミン外用薬、抗胆汁抑制薬及び腸肝循環の外科的遮断（各 1 例）が使用された。ベースライン時の ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコア〔4 週間の平均値（SD）〕は 2.466（0.6041）（範囲：2.04～2.89）であり、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコア〔4 週間の平均値（SD）〕は 3.065（0.3633）（範囲：2.81～3.32）であった。sBA の平均値（SD）は 278.100（20.2233）μmol/L であり、範囲は 263.80～292.40 μmol/L であった。

表 2.7.3.2-P-1　人口統計学的及びその他の特性 – 3002 試験（ITT Set）

Characteristic	Primary Cohort (N=3)	Supplemental Cohort (N=2)	All Cohorts (N=5)
Age (years)			
n	3	2	5
Mean (SD) (SE)	7.7 (3.21) (1.86)	8.0 (4.24) (3.00)	7.8 (3.11) (1.39)
Median	9.0	8.0	9.0
Q1, Q3	4.0, 10.0	5.0, 11.0	5.0, 10.0
Min, Max	4, 10	5, 11	4, 11
Age Categories (years) [n (%)]			
Min<= - <9	1 (33.3)	1 (50.0)	2 (40.0)
9<= - <=18	2 (66.7)	1 (50.0)	3 (60.0)
18< - <=Max	0	0	0
Age Categories (years) [n (%)]			
Min<= - <7	1 (33.3)	1 (50.0)	2 (40.0)
7<= - <=Max	2 (66.7)	1 (50.0)	3 (60.0)
Gender [n (%)]			
Male	1 (33.3)	1 (50.0)	2 (40.0)
Female	2 (66.7)	1 (50.0)	3 (60.0)

表 2.7.3.2-P-1 人口統計学的及びその他の特性 - 3002 試験（ITT Set）（続き）

Characteristic	Primary Cohort (N=3)	Supplemental Cohort (N=2)	All Cohorts (N=5)
Height (cm)			
n	3	2	5
Mean (SD) (SE)	116.17 (14.257) (8.231)	102.55 (10.677) (7.550)	110.72 (13.629) (6.095)
Median	114.70	102.55	110.10
Q1, Q3	102.70, 131.10	95.00, 110.10	102.70, 114.70
Min, Max	102.7, 131.1	95.0, 110.1	95.0, 131.1
Weight (kg)			
n	3	2	5
Mean (SD) (SE)	21.87 (4.761) (2.749)	19.10 (4.525) (3.200)	20.76 (4.330) (1.936)
Median	21.50	19.10	21.50
Q1, Q3	17.30, 26.80	15.90, 22.30	17.30, 22.30
Min, Max	17.3, 26.8	15.9, 22.3	15.9, 26.8
BMI (kg/m^2)			
n	3	2	5
Mean (SD) (SE)	16.11 (0.451) (0.260)	18.01 (0.551) (0.389)	16.87 (1.120) (0.501)
Median	16.34	18.01	16.40
Q1, Q3	15.59, 16.40	17.62, 18.40	16.34, 17.62
Min, Max	15.6, 16.4	17.6, 18.4	15.6, 18.4
Height z-score			
n	3	2	5
Mean (SD) (SE)	-1.847 (1.3881) (0.8014)	-4.524 (0.9760) (0.6901)	-2.918 (1.8306) (0.8187)
Median	-1.296	-4.524	-3.426
Q1, Q3	-3.426, -0.819	-5.214, -3.834	-3.834, -1.296
Min, Max	-3.43, -0.82	-5.21, -3.83	-5.21, -0.82
Weight z-score			
n	3	2	5
Mean (SD) (SE)	-1.241 (1.0651) (0.6149)	-2.947 (1.2793) (0.9046)	-1.924 (1.3600) (0.6082)
Median	-1.386	-2.947	-2.043
Q1, Q3	-2.226, -0.111	-3.852, -2.043	-2.226, -1.386
Min, Max	-2.23, -0.11	-3.85, -2.04	-3.85, -0.11
BMI z-score			
n	3	2	5
Mean (SD) (SE)	-0.021 (0.7183) (0.4147)	0.757 (0.8510) (0.6017)	0.290 (0.7877) (0.3523)
Median	-0.091	0.757	0.155
Q1, Q3	-0.702, 0.730	0.155, 1.359	-0.091, 0.730
Min, Max	-0.70, 0.73	0.16, 1.36	-0.70, 1.36
Time Since Original Diagnosis of PFIC (months)			
n	3	2	5
Mean (SD) (SE)	83.80 (49.083) (28.338)	101.14 (50.807) (35.926)	90.74 (44.047) (19.698)
Median	109.50	101.14	109.50
Q1, Q3	27.20, 114.69	65.22, 137.07	65.22, 114.69
Min, Max	27.2, 114.7	65.2, 137.1	27.2, 137.1
Used Anything to Treat Itch in the Past [n (%)]			
Yes	3 (100)	2 (100)	5 (100)
No	0	0	0
Type of Therapy Used to Treat Itch in the Past [n (%)] [a]			
Topical	3 (100)	1 (50.0)	4 (80.0)
Oral	3 (100)	2 (100)	5 (100)
Other	0	1 (50.0)	1 (20.0)

表 2.7.3.2-P-1　人口統計学的及びその他の特性 - 3002 試験（ITT Set）（続き）

Characteristic	Primary Cohort (N=3)	Supplemental Cohort (N=2)	All Cohorts (N=5)
Topical Therapies [n (%)] [a]			
Topical Corticosteroids	3 (100)	1 (50.0)	4 (80.0)
Topical Calcineurin Inhibitors	0	0	0
Topical Antihistamines	1 (33.3)	1 (50.0)	2 (40.0)
Menthol	0	0	0
Capsaicin	0	0	0
Salicylic acid	0	0	0
Local Anesthetics	0	0	0
Oral Therapies [n (%)] [a]			
Androgens	0	0	0
Anticholestatic Agents	0	1 (50.0)	1 (20.0)
Anticonvulsants	1 (33.3)	2 (100)	3 (60.0)
Antidepressants	0	0	0
Antihistamines	1 (33.3)	2 (100)	3 (60.0)
Anti-Oxidants	0	0	0
Binding Resins	0	0	0
Colchicine	0	0	0
Cannabinoid Agonist	0	0	0
Enzyme Inducers	0	0	0
Immunosuppressants	0	0	0
Opiate Antagonists	0	0	0
Serotonin Antagonists	0	0	0
Ursodeoxycholic Acid	3 (100)	2 (100)	5 (100)
IBAT Inhibitors	3 (100)	0	3 (60.0)
Other Therapies [n (%)] [a]			
Surgical Interruption of the Enterohepatic Circulation	0	1 (50.0)	1 (20.0)
Phototherapy	0	0	0
Hemofiltration	0	0	0
Plasmapheresis	0	0	0
Nasal Biliary Drainage	0	0	0
Other	0	0	0
ItchRO (Obs) 4-week Morning Average Severity Score [b]			
n	3	2	5
Mean (SD) (SE)	2.618 (0.2159) (0.1247)	2.466 (0.6041) (0.4272)	2.557 (0.3487) (0.1559)
Median	2.593	2.466	2.593
Q1, Q3	2.417, 2.846	2.038, 2.893	2.417, 2.846
Min, Max	2.42, 2.85	2.04, 2.89	2.04, 2.89
ItchRO (Obs) 4-week Morning Average Frequency Score [b]			
n	3	2	5
Mean (SD) (SE)	2.634 (0.3711) (0.2142)	3.065 (0.3633) (0.2569)	2.806 (0.3970) (0.1775)
Median	2.708	3.065	2.808
Q1, Q3	2.231, 2.962	2.808, 3.321	2.708, 2.962
Min, Max	2.23, 2.96	2.81, 3.32	2.23, 3.32
Clinician Scratch Scale Score [n (%)]			
0	0	0	0
1	0	0	0
2	0	0	0
3	2 (66.7)	0	2 (40.0)
4	1 (33.3)	2 (100)	3 (60.0)

表 2.7.3.2-P-1 人口統計学的及びその他の特性 - 3002 試験（ITT Set）（続き）

Characteristic	Primary Cohort (N=3)	Supplemental Cohort (N=2)	All Cohorts (N=5)
sBA (LC-MS) (µmol/L)			
n	3	2	5
Mean (SD) (SE)	296.333 (252.0058) (145.4956)	278.100 (20.2233) (14.3000)	289.040 (178.7608) (79.9443)
Median	255.400	278.100	263.800
Q1, Q3	67.300, 566.300	263.800, 292.400	255.400, 292.400
Min, Max	67.30, 566.30	263.80, 292.40	67.30, 566.30
PFIC Subtype [n (%)]			
PFIC1	0	2 (100)	2 (40.0)
PFIC2	3 (100)	0	3 (60.0)
PFIC3	0	0	0
PFIC4	0	0	0
PFIC5	0	0	0
PFIC6	0	0	0
Other	0	0	0
Subjects with Any Reported Medical History	2 (66.7)	0	2 (40.0)
Gastrointestinal disorders	2 (66.7)	0	2 (40.0)
Constipation	2 (66.7)	0	2 (40.0)
Subjects with Any Concurrent Medical Condition	3 (100)	2 (100)	5 (100)
Blood and lymphatic system disorders	1 (33.3)	0	1 (20.0)
Iron deficiency anaemia	1 (33.3)	0	1 (20.0)
Congenital, familial and genetic disorders	1 (33.3)	1 (50.0)	2 (40.0)
Congenital hypothyroidism	0	1 (50.0)	1 (20.0)
Hypospadias	1 (33.3)	0	1 (20.0)
Gastrointestinal disorders	1 (33.3)	1 (50.0)	2 (40.0)
Constipation	1 (33.3)	1 (50.0)	2 (40.0)
General disorders and administration site conditions	1 (33.3)	0	1 (20.0)
Developmental delay	1 (33.3)	0	1 (20.0)
Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (50.0)	1 (20.0)
Stoma site hypergranulation	0	1 (50.0)	1 (20.0)
Metabolism and nutrition disorders	1 (33.3)	0	1 (20.0)
Hypovitaminosis	1 (33.3)	0	1 (20.0)
Hypozincaemia	1 (33.3)	0	1 (20.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	1 (50.0)	1 (20.0)
Chordoma	0	1 (50.0)	1 (20.0)
Nervous system disorders	0	1 (50.0)	1 (20.0)
Intellectual disability	0	1 (50.0)	1 (20.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	2 (100)	2 (40.0)
Bronchitis chronic	0	1 (50.0)	1 (20.0)
Epistaxis	0	1 (50.0)	1 (20.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (33.3)	0	1 (20.0)
Eczema asteatotic	1 (33.3)	0	1 (20.0)

BMI=body mass index; IBAT=ileal bile acid transporter; ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; LC-MS=liquid chromatography-mass spectrometry; Max=maximum; MedDRA=Medical Dictionary for

Regulatory Activities; Min=minimum; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; sBA=serum bile acid; SD=standard deviation; SE=standard error.

a A subject who had received several therapies was counted once in each appropriate category.

b Baseline 4-week average morning ItchRO (Obs) scores are calculated as the sum of the morning ItchRO (Obs) scores divided by the number of morning ItchRO (Obs) severity scores for the 4-week (28 days) time periods (i.e., Day -28 to Day -1).

Medical histories were those medical conditions or diseases that ended prior to signing informed consent.

Concurrent medical conditions were those ongoing medical conditions or diseases that were present at signing of informed consent.

Medical histories and concurrent medical conditions were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.

Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.

3002 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 15.1.4.1、Table 15.1.4.2、Table 15.1.4.3 から引用

2.7.3.2.1.2 主要評価項目及び主な有効性評価項目の結果の概要

（1）空腹時 sBA

ベースラインから Week 26 までの変化量

ベースラインから Week 26 までの sBA の変化量は、本試験の重要な副次評価項目であった。

ベースラインから Week 26 までの sBA の変化量及び sBA のベースラインから Week 26 までの推移について、それぞれ表 2.7.3.2-P-2 及び図 2.7.3.2-P-1 に示した。主要コホート及び全コホートのいずれとも、ベースラインから Week 26 にかけて sBA の変化量の平均値は低下を示し、それぞれ-149.900（95% CI：-561.4008、261.6008）μmol/L 及び-97.240（95% CI：-268.3678、73.8878）μmol/L であった。

表 2.7.3.2-P-2　主要コホート及び全コホートにおけるベースラインから Week 26 までの血清胆汁酸（μmol/L）の変化量 – 3002 試験（ITT Set）

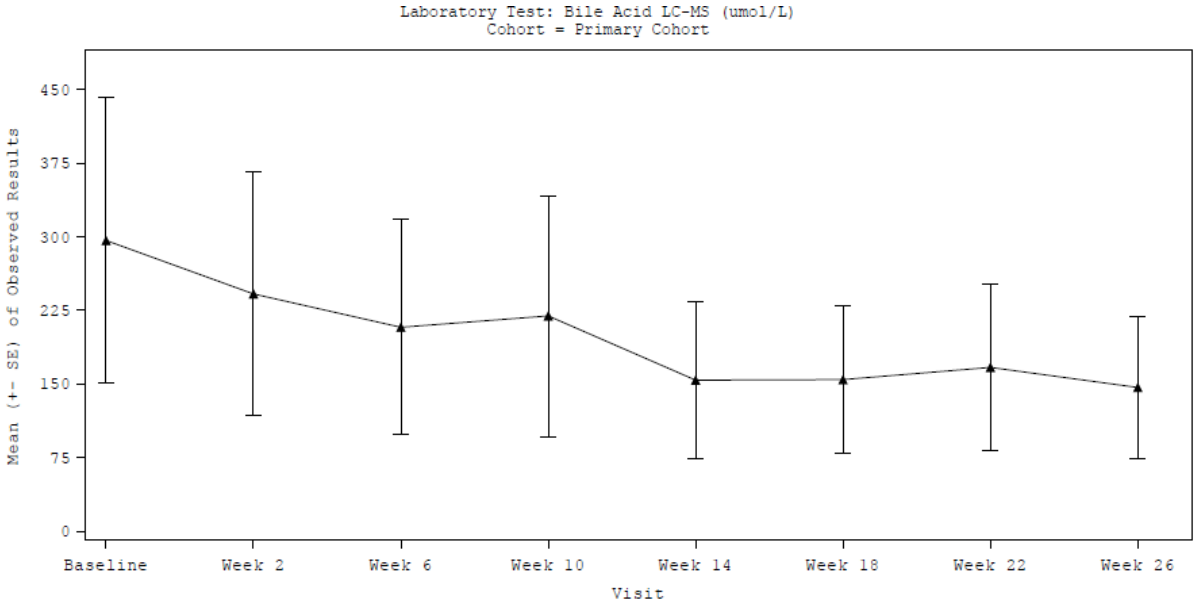
	Primary Cohort (N=3)		All Cohorts (N=5)	
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Baseline				
n	3	-	5	-
Mean (SD)	296.333 (252.0058)	-	289.040 (178.7608)	-
(SE)	(145.4956)		(79.9443)	
95% CI of Mean	(-329.6837, 922.3503)	-	(67.0791, 511.0009)	-
Median	255.400	-	263.800	-
Q1, Q3	67.300, 566.300	-	255.400, 292.400	-
Min, Max	67.30, 566.30	-	67.30, 566.30	-
Week 26				
n	3	3	5	5
Mean (SD)	146.433 (126.0301)	-149.900 (165.6514)	191.800 (108.6411)	-97.240 (137.8214)
(SE)	(72.7635)	(95.6389)	(48.5858)	(61.6356)
95% CI of Mean	(-166.6428, 459.5094)	(-561.4008, 261.6008)	(56.9042, 326.6958)	(-268.3678, 73.8878)
Median	212.600	-66.200	225.600	-42.800
Q1, Q3	1.100, 225.600	-340.700, -42.800	212.600, 257.800	-66.200, -30.500
Min, Max	1.10, 225.60	-340.70, -42.80	1.10, 261.90	-340.70, -6.00

CI=confidence interval; ITT=intention-to-treat; LC-MS=liquid chromatography-mass spectrometry; Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; SD=standard deviation; SE=standard error.

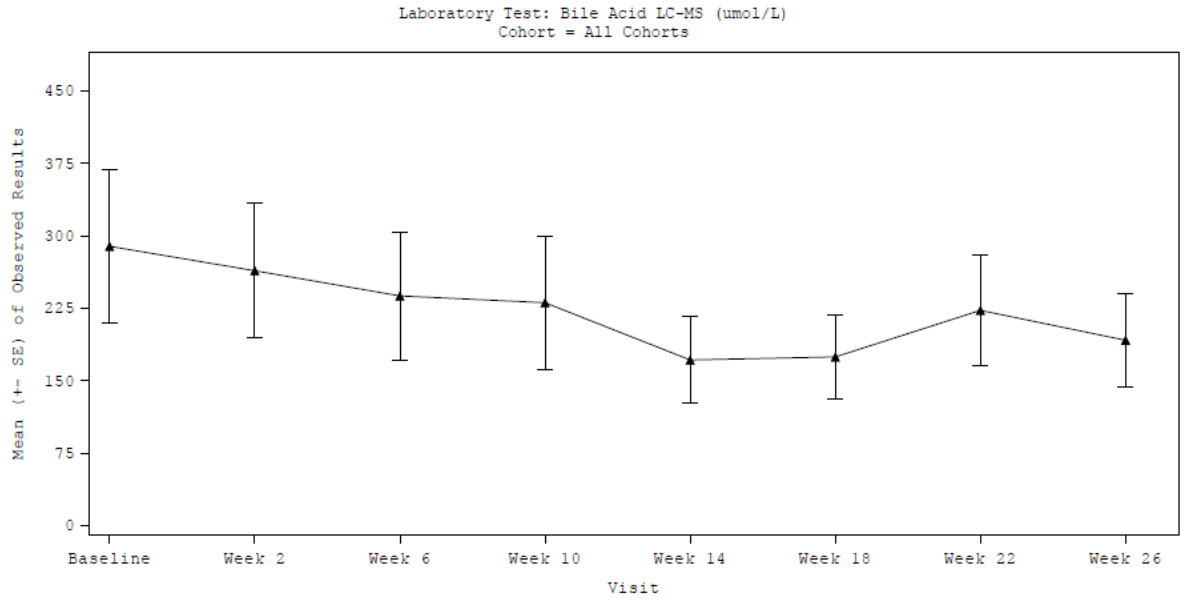
Laboratory Test: Bile Acid LC-MS (μmol/L)

3002 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 15.2.2.2 から引用

主要コホート：



全コホート：



ITT=intention-to-treat; LC-MS = liquid chromatography-mass spectrometry; SE=standard error.
Laboratory Test: Bile Acid LC-MS (µmol/L)
3002 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Figure 15.2.3.1 から引用

図 2.7.3.2-P-1　主要コホート及び全コホートにおける血清胆汁酸（µmol/L）のベースラインから Week 26 までの平均値（±SE）の推移 – 3002 試験（ITT Set）

ベースラインから Week 26 までに sBA の良好なコントロールが得られた被験者の割合

ベースラインから Week 26 までに sBA の良好なコントロール（102 µmol/L 未満への低下、又は 75%超の低下、又は正常化と定義）が得られた被験者の割合は、本試験の副次評価項目であった。

ベースラインから Week 26 までに sBA の良好なコントロールが得られた被験者の割合を表 2.7.3.2-P-3 に示した。良好なコントロールが得られた被験者の割合は、主要コホート及び全コホートでそれぞれ 33.3%（1/3 例）及び 20.0%（1/5 例）であった。

表 2.7.3.2-P-3　主要コホート及び全コホートにおけるベースラインから Week 26 までに血清胆汁酸の良好なコントロールが得られた被験者の割合 – 3002 試験（ITT Set）

Study Visit	Primary Cohort (N=3)	All Cohorts (N=5)
Overall		
N	3	5
Responders (% and 95% CI)	1 (33.3 [0.84, 90.57])	1 (20.0 [0.51, 71.64])
Non-responders (%)	2 (66.7)	4 (80.0)

CI=confidence interval; ITT=intention-to-treat; sBA=serum bile acid.
Responders for sBA control is defined as subjects with a reduction to <102 µmol/L, or a reduction of >75%, or normalization at any timepoint from baseline through Week 26.
A two-sided 95% CI is calculated based on the Clopper–Pearson interval method.
3002 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 15.2.4.1 から引用

ベースラインから Week 48 までの各来院時における変化量

sBA のベースラインから特定の各来院時までの変化量は、本試験の探索的評価項目であった。

ベースラインから Week 48 までの sBA の変化量及び sBA のベースラインから Week 48 までの推移について、それぞれ表 2.7.3.2-P-4 及び図 2.7.3.2-P-2 に示した。Week 48 までの各来院時において、主要コホート及び全コホートともに sBA のベースラインからの低下（改善）が認められた。sBA の主要コホート及び全コホートにおけるベースラインからの変化量の平均値は、Week 26 で-149.900（95% CI：-561.4008、261.6008）µmol/L 及び-97.240（95% CI：-268.3678、73.8878）µmol/L、Week 48 で-254.033（95% CI：-909.1834、401.1167）µmol/L 及び-193.660（95% CI：-448.9773、61.6573）µmol/L であり、両コホートともに Week 48 で最大低下が示された。

表 2.7.3.2-P-4　主要コホート及び全コホートにおけるベースラインから Week 48 までの血清胆汁酸（μmol/L）の変化量 – 3002 試験（ITT Set）

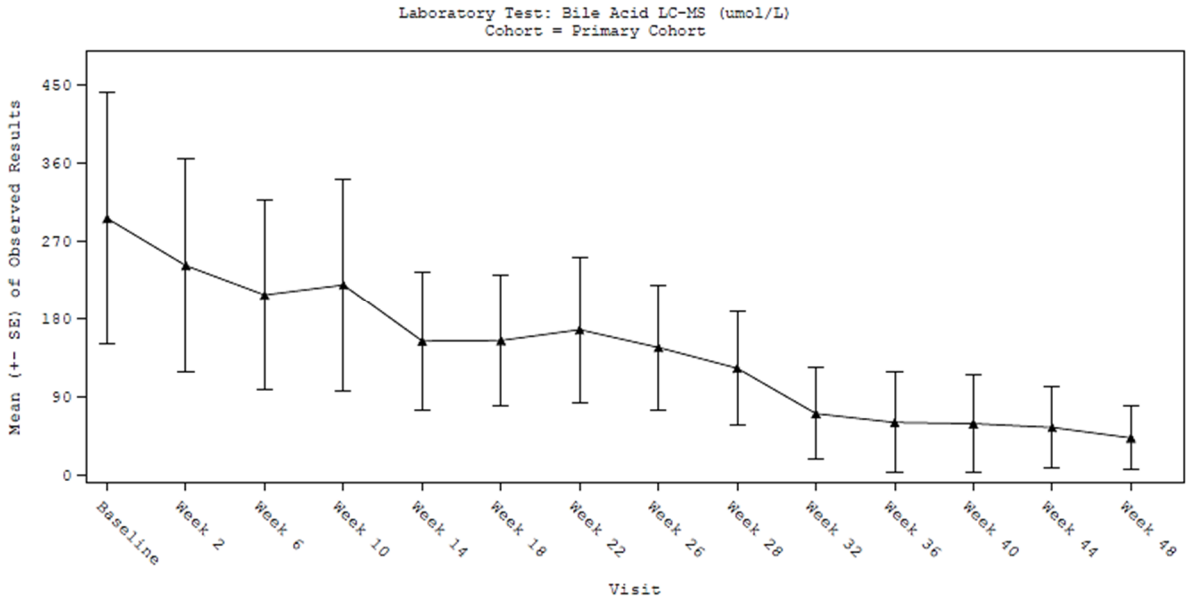
Study Visit	Primary Cohort (N=3)		All Cohorts (N=5)	
	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Baseline				
n	3	-	5	-
Mean (SD)	296.333 (252.0058)	-	289.040 (178.7608)	-
(SE)	(145.4956)		(79.9443)	
95% CI of Mean	(-329.6837, 922.3503)	-	(67.0791, 511.0009)	-
Median	255.400	-	263.800	-
Q1, Q3	67.300, 566.300	-	255.400, 292.400	-
Min, Max	67.30, 566.30	-	67.30, 566.30	-
Week 26				
n	3	3	5	5
Mean (SD)	146.433 (126.0301)	-149.900 (165.6514)	191.800 (108.6411)	-97.240 (137.8214)
(SE)	(72.7635)	(95.6389)	(48.5858)	(61.6356)
95% CI of Mean	(-166.6428, 459.5094)	(-561.4008, 261.6008)	(56.9042, 326.6958)	(-268.3678, 73.8878)
Median	212.600	-66.200	225.600	-42.800
Q1, Q3	1.100, 225.600	-340.700, -42.800	212.600, 257.800	-66.200, -30.500
Min, Max	1.10, 225.60	-340.70, -42.80	1.10, 261.90	-340.70, -6.00
Week 48				
n	3	3	5	5
Mean (SD)	42.300 (64.1239)	-254.033 (263.7334)	95.380 (87.1055)	-193.660 (205.6251)
(SE)	(37.0219)	(152.2665)	(38.9548)	(91.9583)
95% CI of Mean	(-116.9925, 201.5925)	(-909.1834, 401.1167)	(-12.7758, 203.5358)	(-448.9773, 61.6573)
Median	10.600	-139.300	116.100	-139.300
Q1, Q3	0.200, 116.100	-555.700, -67.100	10.600, 152.700	-139.700, -67.100
Min, Max	0.20, 116.10	-555.70, -67.10	0.20, 197.30	-555.70, -66.50

CI=confidence interval; ITT=intention-to-treat; LC-MS=liquid chromatography-mass spectrometry; Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; SD=standard deviation; SE=standard error.

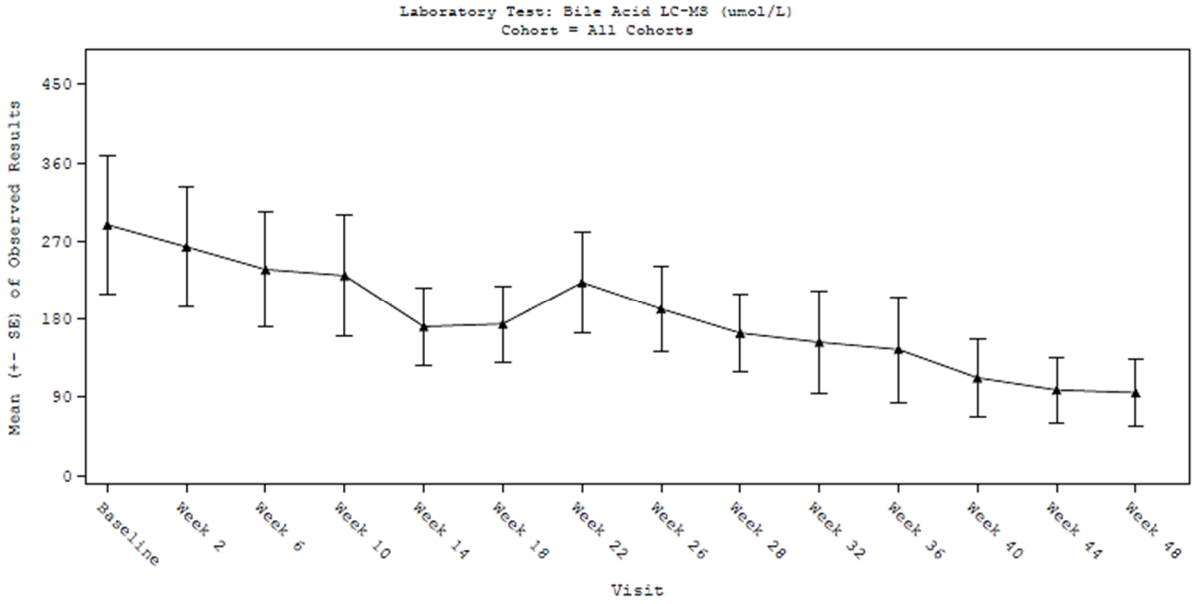
Laboratory Test: Bile Acid LC-MS (μmol/L)

3002 試験 改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 15.2.1.3 から引用

主要コホート：



全コホート：



ITT=intention-to-treat; LC-MS = liquid chromatography-mass spectrometry; SE=standard error.
Laboratory Test: Bile Acid LC-MS (µmol/L)
3002 試験 改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Figure 15.2.3.1 から引用

図 2.7.3.2-P-2　主要コホート及び全コホートにおける血清胆汁酸（µmol/L）のベースラインから Week 48 までの平均値（±SE）の推移 – 3002 試験（ITT Set）

（2）そう痒－ItchRO（Obs）

ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量

ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量は、本試験の主要評価項目であった。

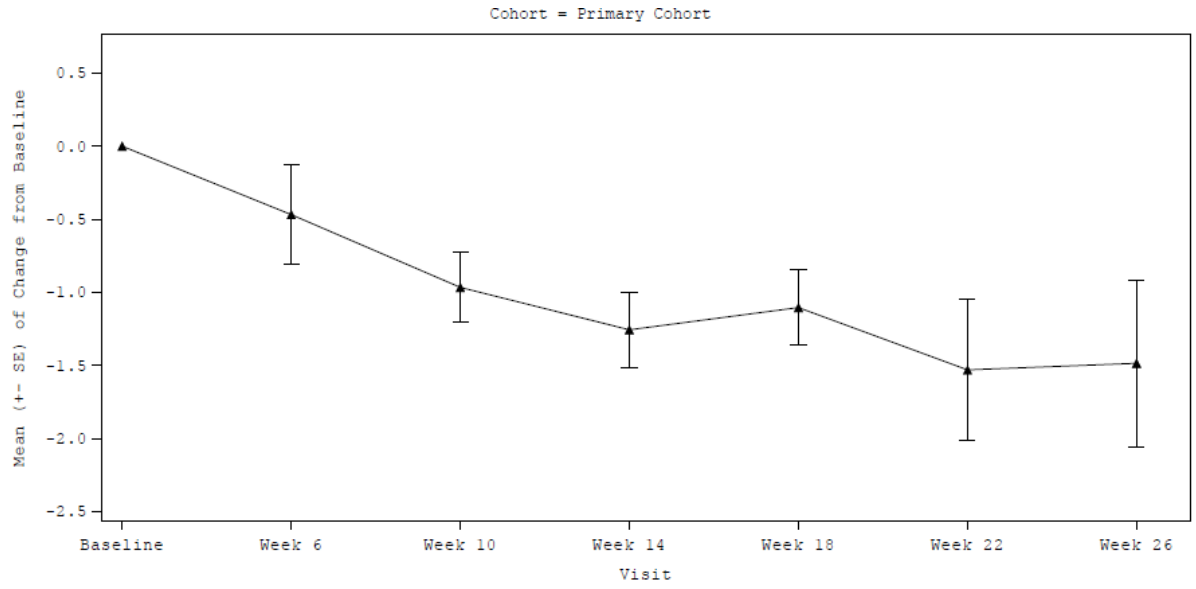
ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量及び ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインから Week 26 までの変化量の推移について、それぞれ表 2.7.3.2-P-5 及び図 2.7.3.2-P-3 に示した。主要コホート及び全コホートのいずれとも、ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量の平均値は減少を示し、それぞれ-1.514（95% CI：-3.6541、0.6255）及び-0.989（95% CI：-2.1838、0.2048）であった。

表 2.7.3.2-P-5　主要コホート及び全コホートにおけるベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量 – 3002 試験（ITT Set）

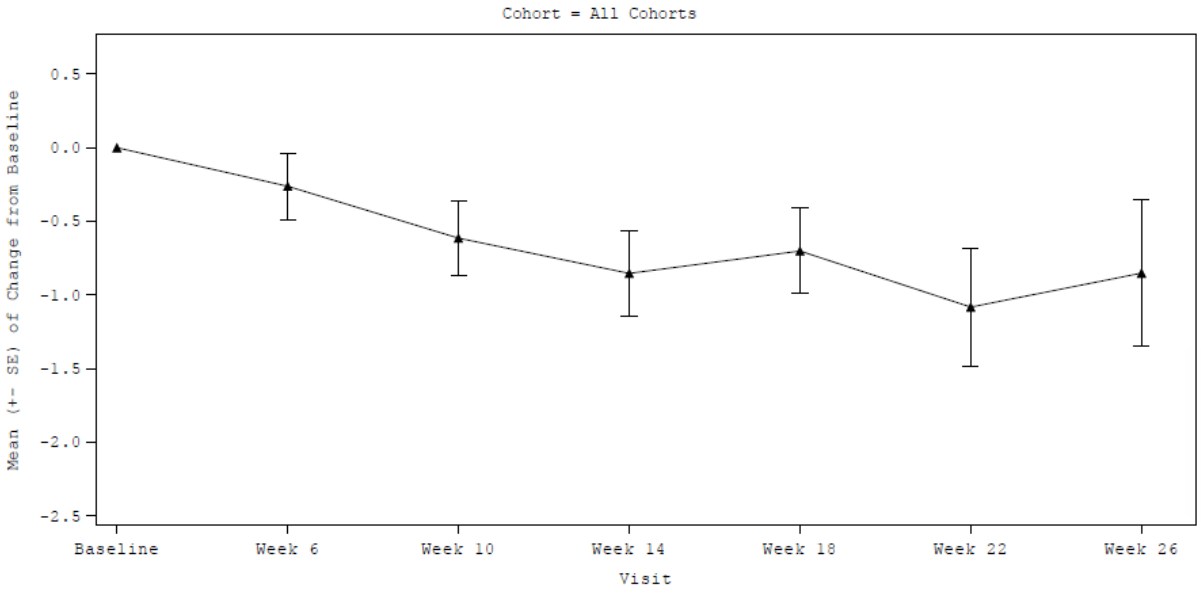
	Primary Cohort (N=3)		All Cohorts (N=5)	
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Baseline				
n	3	-	5	-
Mean (SD)(SE)	2.618 (0.2159)(0.1247)	-	2.557 (0.3487)(0.1559)	-
95% CI of Mean	(2.0821, 3.1548)	-	(2.1244, 2.9903)	-
Median	2.593	-	2.593	-
Q1, Q3	2.417, 2.846	-	2.417, 2.846	-
Min, Max	2.42, 2.85	-	2.04, 2.89	-
Week 15-18				
n	2	2	4	4
Mean (SD)(SE)	1.615 (0.5439)(0.3846)	-1.104 (0.3646)(0.2578)	1.891 (0.4539)(0.2270)	-0.701 (0.5788)(0.2894)
95% CI of Mean	(-3.2716, 6.5024)	(-4.3801, 2.1721)	(1.1692, 2.6137)	(-1.6221, 0.2200)
Median	1.615	-1.104	2.037	-0.739
Q1, Q3	1.231, 2.000	-1.362, -0.846	1.615, 2.167	-1.104, -0.298
Min, Max	1.23, 2.00	-1.36, -0.85	1.23, 2.26	-1.36, 0.04
Week 19-22				
n	3	3	5	5
Mean (SD)(SE)	1.088 (1.0520)(0.6074)	-1.530 (0.8363)(0.4828)	1.476 (0.9138)(0.4087)	-1.082 (0.8999)(0.4025)
95% CI of Mean	(-1.5250, 3.7018)	(-3.6075, 0.5473)	(0.3412, 2.6105)	(-2.1989, 0.0359)
Median	1.000	-1.593	2.037	-0.816
Q1, Q3	0.083, 2.182	-2.333, -0.664	1.000, 2.077	-1.593, -0.664
Min, Max	0.08, 2.18	-2.33, -0.66	0.08, 2.18	-2.33, 0.00
Week 23-26				
n	3	3	5	5
Mean (SD)(SE)	1.133 (1.2055)(0.6960)	-1.485 (0.9896)(0.5714)	1.706 (1.1837)(0.5294)	-0.851 (1.1167)(0.4994)
95% CI of Mean	(-1.8614, 4.1281)	(-3.9435, 0.9733)	(0.2365, 3.1760)	(-2.2376, 0.5355)
Median	1.000	-1.593	2.222	-0.446
Q1, Q3	0.000, 2.400	-2.417, -0.446	1.000, 2.400	-1.593, 0.016
Min, Max	0.00, 2.40	-2.42, -0.45	0.00, 2.91	-2.42, 0.18
Average of Week 15 through Week 26				
n	-	3	-	5
Mean (SD)(SE)	-	-1.514 (0.8614)(0.4973)	-	-0.989 (0.9619)(0.4302)
95% CI of Mean	-	(-3.6541, 0.6255)	-	(-2.1838, 0.2048)
Median	-	-1.516	-	-0.652
Q1, Q3	-	-2.375, -0.652	-	-1.516, -0.477
Min, Max	-	-2.38, -0.65	-	-2.38, 0.07

CI=confidence interval; ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; SD=standard deviation; SE=standard error.
3002 試験　総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 15.2.1.1 から引用

主要コホート：



全コホート：



ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; SE=standard error.
Baseline morning ItchRO (Obs) scores are calculated as the sum of the morning ItchRO (Obs) scores divided by the number of morning ItchRO (Obs) scores for the 4-week (28 days) time periods (i.e., Day -28 to Day -1).
Post-baseline average morning ItchRO (Obs) scores are calculated as the sum of the morning ItchRO (Obs) scores divided by the number of morning ItchRO (Obs) scores for the 4-week (28 days) time periods (i.e., Weeks 15-18, 19-22, and 23-26).
3002 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Figure 15.2.1.2 から引用

図 2.7.3.2-P-3　主要コホート及び全コホートにおける ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインから Week 26 までの変化量（±SE）の平均値の推移 – 3002 試験（ITT Set）

ベースラインから Week 48 までの各来院時における ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量

ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインから特定の各来院時までの変化量は、本試験の探索的評価項目であった。

ベースラインから Week 48 までの ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量及び ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインから Week 48 までの変化量の推移について、それぞれ表 2.7.3.2-P-6 及び図 2.7.3.2-P-4 に示した。Week 48 までの各来院時において、主要コホート及び全コホートともに ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインからの減少（改善）が認められた。ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの主要コホート及び全コホートにおけるベースラインからの変化量の平均値は、Week 26 で-1.485（95% CI : -3.9435、0.9733）及び-0.851（95% CI : -2.2376、0.5355）、Week 48 で-1.876（95% CI : -4.5894、0.8373）及び-1.281（95% CI : -2.7233、0.1614）であり、両コホートともに Week 48 で最大減少が示された。

表 2.7.3.2-P-6　主要コホート及び全コホートにおけるベースラインから Week 48 までの ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量 – 3002 試験（ITT Set）

	Primary Cohort (N=3)		All Cohorts (N=5)	
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Baseline				
n	3	-	5	-
Mean (SD)(SE)	2.618 (0.2159)(0.1247)	-	2.557 (0.3487)(0.1559)	-
95% CI of Mean	(2.0821, 3.1548)	-	(2.1244, 2.9903)	-
Median	2.593	-	2.593	-
Q1, Q3	2.417, 2.846	-	2.417, 2.846	-
Min, Max	2.42, 2.85	-	2.04, 2.89	-
Week 26				
n	3	3	5	5
Mean (SD)(SE)	1.133 (1.2055)(0.6960)	-1.485 (0.9896)(0.5714)	1.706 (1.1837)(0.5294)	-0.851 (1.1167)(0.4994)
95% CI of Mean	(-1.8614, 4.1281)	(-3.9435, 0.9733)	(0.2365, 3.1760)	(-2.2376, 0.5355)
Median	1.000	-1.593	2.222	-0.446
Q1, Q3	0.000, 2.400	-2.417, -0.446	1.000, 2.400	-1.593, 0.016
Min, Max	0.00, 2.40	-2.42, -0.45	0.00, 2.91	-2.42, 0.18
Week 48				
n	3	3	5	5
Mean (SD)(SE)	0.742 (1.2859)(0.7424)	-1.876 (1.0923)(0.6306)	1.276 (1.1668)(0.5218)	-1.281 (1.1616)(0.5195)
95% CI of Mean	(-2.4520, 3.9368)	(-4.5894, 0.8373)	(-0.1724, 2.7252)	(-2.7233, 0.1614)
Median	0.000	-2.417	2.071	-0.810
Q1, Q3	0.000, 2.227	-2.593, -0.619	0.000, 2.083	-2.417, -0.619
Min, Max	0.00, 2.23	-2.59, -0.62	0.00, 2.23	-2.59, 0.03

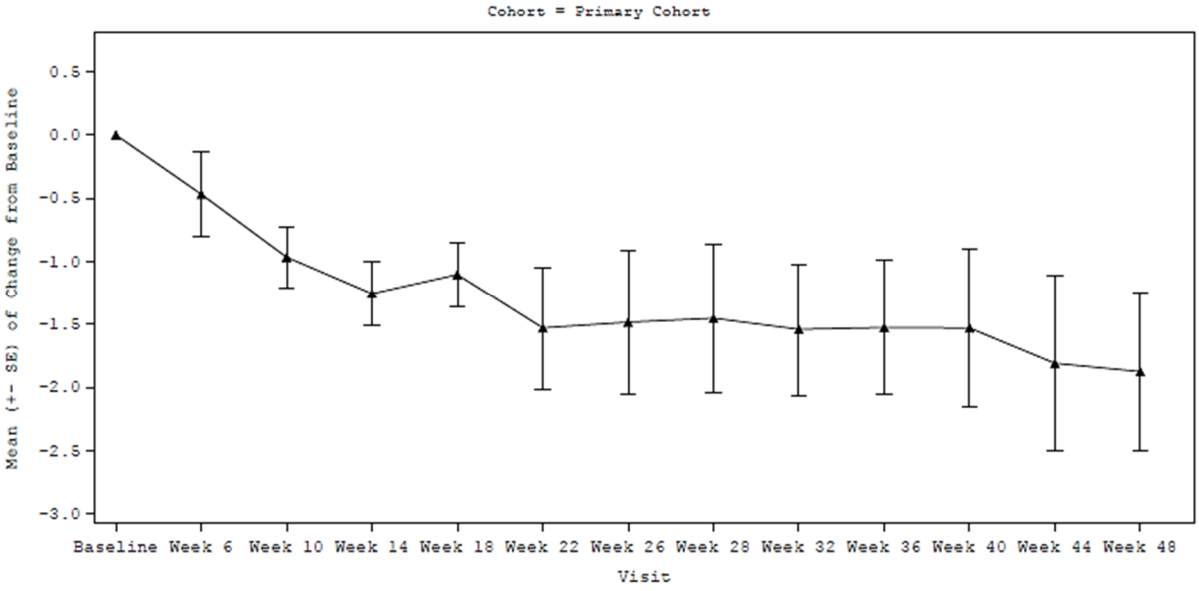
CI=confidence interval; ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; SD=standard deviation; SE=standard error.

Baseline morning ItchRO (Obs) scores are calculated as the sum of the morning ItchRO (Obs) scores divided by the number of morning ItchRO (Obs) scores for the 4-week (28 days) time periods (i.e., Day -28 to Day -1).

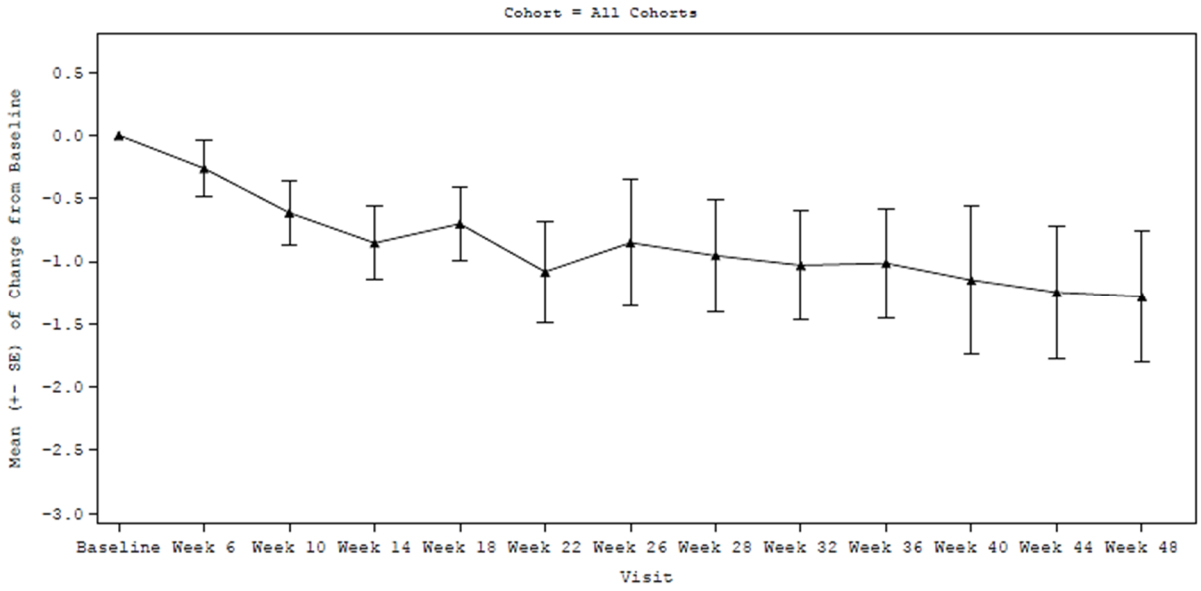
Post-baseline average morning ItchRO (Obs) scores are calculated as the sum of the morning ItchRO (Obs) scores divided by the number of morning ItchRO (Obs) severity scores for the 4-week (28 days) time periods.

3002 試験 改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 15.2.1.1 から引用

主要コホート：



全コホート：



ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; SE=standard error.
Baseline morning ItchRO (Obs) scores are calculated as the sum of the morning ItchRO (Obs) scores divided by the number of morning ItchRO (Obs) scores for the 4-week (28 days) time periods (i.e., Day -28 to Day -1).
Post-baseline average morning ItchRO (Obs) scores are calculated as the sum of the morning ItchRO (Obs) scores divided by the number of morning ItchRO (Obs) scores for the 4-week (28 days) time periods.
3002 試験 改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Figure 15.2.1.2 から引用

図 2.7.3.2-P-4　主要コホート及び全コホートにおける ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインから Week 48 までの変化量（±SE）の平均値の推移 – 3002 試験（ITT Set）

ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量

ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量は、本試験の重要な副次評価項目であった。

ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量を表 2.7.3.2-P-7 に示した。主要コホート及び全コホートのいずれとも、ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量の平均値は減少を示し、それぞれ-0.740（95% CI：-4.8063、3.3254）及び-0.738（95% CI：-1.4256、-0.0503）であった。なお、電子日誌の仕様により、ItchRO（Obs）の重症度スコアが 0 の場合は、発現頻度スコアが入力できなかった（欠測となった）ことがデータ固定後に判明した。主要コホート及び全コホートにおける ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの減少が、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの減少に比べて小さかった原因として、この電子日誌の設定による欠測が影響した可能性が挙げられる。

表 2.7.3.2-P-7　主要コホート及び全コホートにおけるベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量 – 3002 試験（ITT Set）

	Primary Cohort (N=3)		All Cohorts (N=5)	
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Baseline				
n	3	-	5	-
Mean (SD)(SE)	2.634 (0.3711)(0.2142)	-	2.806 (0.3970)(0.1775)	-
95% CI of Mean	(1.7117, 3.5554)	-	(2.3131, 3.2988)	-
Median	2.708	-	2.808	-
Q1, Q3	2.231, 2.962	-	2.708, 2.962	-
Min, Max	2.23, 2.96	-	2.23, 3.32	-
Week 15-18				
n	2	2	4	4
Mean (SD)(SE)	1.867 (0.1335)(0.0944)	-0.729 (0.3832)(0.2710)	2.139 (0.3352)(0.1676)	-0.691 (0.3731)(0.1865)
95% CI of Mean	(0.6676, 3.0667)	(-4.1721, 2.7141)	(1.6059, 2.6726)	(-1.2847, -0.0974)
Median	1.867	-0.729	2.133	-0.729
Q1, Q3	1.773, 1.962	-1.000, -0.458	1.867, 2.411	-1.009, -0.374
Min, Max	1.77, 1.96	-1.00, -0.46	1.77, 2.52	-1.02, -0.29
Week 19-22				
n	2	2	4	4
Mean (SD)(SE)	1.838 (0.0275)(0.0195)	-0.758 (0.4892)(0.3459)	2.011 (0.2711)(0.1355)	-0.819 (0.4880)(0.2440)
95% CI of Mean	(1.5901, 2.0852)	(-5.1536, 3.6366)	(1.5797, 2.4424)	(-1.5958, -0.0427)
Median	1.838	-0.758	1.909	-0.758
Q1, Q3	1.818, 1.857	-1.104, -0.413	1.838, 2.184	-1.232, -0.406
Min, Max	1.82, 1.86	-1.10, -0.41	1.82, 2.41	-1.36, -0.40
Week 23-26				
n	2	2	4	4
Mean (SD)(SE)	1.862 (0.0315)(0.0223)	-0.734 (0.4852)(0.3431)	2.127 (0.3341)(0.1670)	-0.703 (0.4448)(0.2224)
95% CI of Mean	(1.5789, 2.1458)	(-5.0931, 3.6254)	(1.5953, 2.6585)	(-1.4113, 0.0043)
Median	1.862	-0.734	2.056	-0.734
Q1, Q3	1.840, 1.885	-1.077, -0.391	1.862, 2.391	-1.086, -0.321
Min, Max	1.84, 1.88	-1.08, -0.39	1.84, 2.56	-1.09, -0.25
Average of Week 15 through Week 26				
n	-	2	-	4
Mean (SD)(SE)	-	-0.740 (0.4525)(0.3200)	-	-0.738 (0.4322)(0.2161)
95% CI of Mean	-	(-4.8063, 3.3254)	-	(-1.4256, -0.0503)
Median	-	-0.740	-	-0.740
Q1, Q3	-	-1.060, -0.420	-	-1.109, -0.367
Min, Max	-	-1.06, -0.42	-	-1.16, -0.31

CI=confidence interval; ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; SD=standard deviation; SE=standard error.

Post-baseline average morning ItchRO (Obs) frequency scores are calculated as the sum of the morning ItchRO (Obs) frequency scores divided by the number of morning ItchRO (Obs) frequency scores for the 4-week (28 days) time periods (i.e., Weeks 15-18, 19-22, and 23-26).

3002 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 15.2.2.1 から引用

ベースラインから Week 48 までの各来院時における ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量

ベースラインから Week 48 までの各来院時における ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量は、本試験の探索的評価項目であった。

ベースラインから Week 48 までの ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量及び ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアのベースラインから Week 48 までの変化量の推移に

ついて、それぞれ表 2.7.3.2-P-8 及び図 2.7.3.2-P-5 に示した。Week 48 までの各来院時において、主要コホート及び全コホートともに ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアのベースラインからの減少（改善）が認められたが、主要コホートの Week 40、44 及び 48 及び全コホートの Week 40 での減少はそれぞれ小さかった。ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの主要コホート及び全コホートにおけるベースラインからの変化量の平均値は、Week 26 で-0.734（95% CI：-5.0931、3.6254）及び-0.703（95% CI：-1.4113、0.0043）、Week 48 で-0.140（95% CI：-、-）及び-0.570（95% CI：-1.8737、0.7341）であった。なお、Week 48 までの ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアについても、前述の「ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量」と同様に、電子日誌の仕様により、ItchRO（Obs）の重症度スコアが 0 の場合は、発現頻度スコアが入力できなかったため、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの減少が、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの減少に比べて小さかった原因として、この電子日誌の設定による欠測が影響した可能性が考えられる。

表 2.7.3.2-P-8　主要コホート及び全コホートにおけるベースラインから Week 48 までの ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量 – 3002 試験（ITT Set）

	Primary Cohort (N=3)		All Cohorts (N=5)	
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Baseline				
n	3	-	5	-
Mean (SD)(SE)	2.634 (0.3711)(0.2142)	-	2.806 (0.3970)(0.1775)	-
95% CI of Mean	(1.7117, 3.5554)	-	(2.3131, 3.2988)	-
Median	2.708	-	2.808	-
Q1, Q3	2.231, 2.962	-	2.708, 2.962	-
Min, Max	2.23, 2.96	-	2.23, 3.32	-
Week 26				
n	2	2	4	4
Mean (SD)(SE)	1.862 (0.0315)(0.0223)	-0.734 (0.4852)(0.3431)	2.127 (0.3341)(0.1670)	-0.703 (0.4448)(0.2224)
95% CI of Mean	(1.5789, 2.1458)	(-5.0931, 3.6254)	(1.5953, 2.6585)	(-1.4113, 0.0043)
Median	1.862	-0.734	2.056	-0.734
Q1, Q3	1.840, 1.885	-1.077, -0.391	1.862, 2.391	-1.086, -0.321
Min, Max	1.84, 1.88	-1.08, -0.39	1.84, 2.56	-1.09, -0.25
Week 48				
n	1	1	3	3
Mean (SD)(SE)	2.091 (-)(-)	-0.140 (-)(-)	2.217 (0.1571)(0.0907)	-0.570 (0.5249)(0.3031)
95% CI of Mean	(-, -)	(-, -)	(1.8266, 2.6071)	(-1.8737, 0.7341)
Median	2.091	-0.140	2.167	-0.415
Q1, Q3	2.091, 2.091	-0.140, -0.140	2.091, 2.393	-1.155, -0.140
Min, Max	2.09, 2.09	-0.14, -0.14	2.09, 2.39	-1.15, -0.14

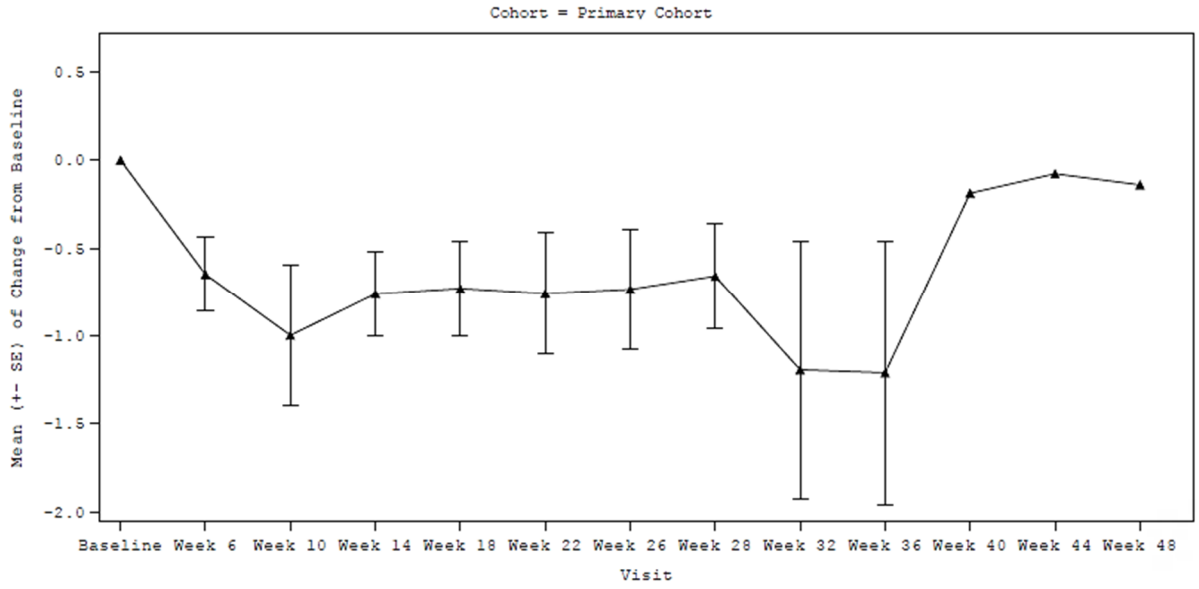
CI=confidence interval; ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; SD=standard deviation; SE=standard error.

Baseline morning ItchRO (Obs) scores are calculated as the sum of the morning ItchRO (Obs) scores divided by the number of morning ItchRO (Obs) scores for the 4-week (28 days) time periods (i.e., Day -28 to Day -1).

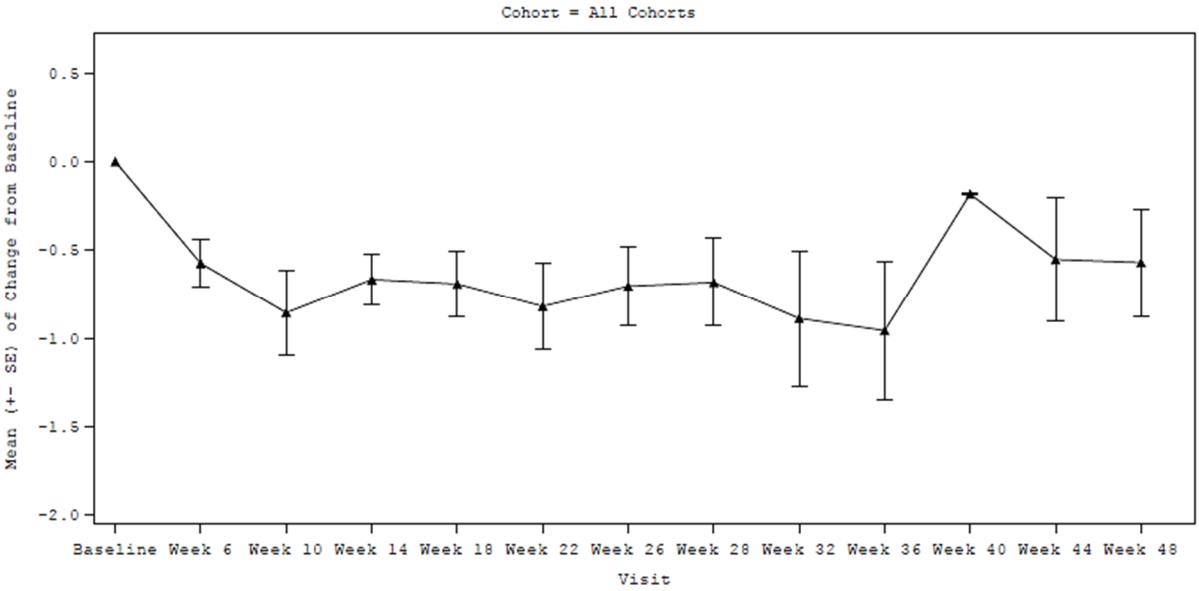
Post-baseline average morning ItchRO (Obs) frequency scores are calculated as the sum of the morning ItchRO (Obs) frequency scores divided by the number of morning ItchRO (Obs) frequency scores for the 4-week (28 days) time periods.

3002 試験 改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 15.2.1.1 から引用

主要コホート：



全コホート：



ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; SE=standard error.
Baseline morning ItchRO (Obs) scores are calculated as the sum of the morning ItchRO (Obs) scores divided by the number of morning ItchRO (Obs) scores for the 4-week (28 days) time periods (i.e., Day -28 to Day -1).
Post-baseline average morning ItchRO (Obs) scores are calculated as the sum of the morning ItchRO (Obs) scores divided by the number of morning ItchRO (Obs) scores for the 4-week (28 days) time periods.
3002 試験 改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Figure 15.2.2.2 から引用

図 2.7.3.2-P-5　主要コホート及び全コホートにおける ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアのベースラインから Week 48 までの変化量（±SE）の平均値の推移 – 3002 試験（ITT Set）

ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）週平均重症度スコアの変化量

ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）週平均重症度スコア（朝晩の最大重症度に基づくスコア）の変化量は、本試験の副次評価項目であった。

ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）週平均重症度スコアの変化量を表 2.7.3.2-P-9 に示した。主要コホート及び全コホートのいずれとも、ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）週平均重症度スコアの変化量の平均値は減少を示し、それぞれ-1.629（95% CI：-3.5064、0.2481）及び-1.079（95% CI：-2.2608、0.1026）であった。

表 2.7.3.2-P-9　主要コホート及び全コホートにおけるベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）週平均重症度スコアの変化量 – 3002 試験（ITT Set）

	Primary Cohort (N=3)		All Cohorts (N=5)	
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Baseline				
n	3	-	5	-
Mean (SD)(SE)	2.738 (0.2681)(0.1548)	-	2.650 (0.4083)(0.1826)	-
95% CI of Mean	(2.0722, 3.4040)	-	(2.1430, 3.1570)	-
Median	2.750	-	2.750	-
Q1, Q3	2.464, 3.000	-	2.464, 3.000	-
Min, Max	2.46, 3.00	-	2.04, 3.00	-
Average of Week 15 through Week 26				
n	-	3	-	5
Mean (SD)(SE)	-	-1.629 (0.7557)(0.4363)	-	-1.079 (0.9517)(0.4256)
95% CI of Mean	-	(-3.5064, 0.2481)	-	(-2.2608, 0.1026)
Median	-	-1.667	-	-0.855
Q1, Q3	-	-2.365, -0.855	-	-1.667, -0.580
Min, Max	-	-2.37, -0.86	-	-2.37, 0.07

CI=confidence interval; ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; SD=standard deviation; SE=standard error.
3002 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 15.2.4.2 から引用

（3）肝酵素及びビリルビン

主要コホート及び全コホートの ALT 及びビリルビンについて、ベースラインからの変化量を評価した。

ALT のベースライン時の平均値（SD）は、主要コホートで 34.7（10.02）U/L、全コホートで 38.8（11.95）U/L であった。両コホートとも、ALT の平均値は Week 2～6 においてベースラインから減少したが、Week 10～26 では減少はみられなかった。ただし、Week 32～48 においては、主要コホートの Week 32 を除き、両コホートともに平均値のベースラインからの減少が認められ、最大減少は、主要コホートで Week 48 の-18.7（95% CI：-64.49、27.16）U/L、全コホートで Week 48 の-14.2（95% CI：-35.19、6.79）U/L であった。なお、主要コホートの 1 例で、ALT 増加を含む肝機能パラメータの異常がみられており、本被験者の ALT 増加〔Week 10（Day 71）に発現、Week 40（Day 281）に消失〕が主要コホート及び全コホートの ALT の平均値に影響を及ぼした可能性があった。

総ビリルビンのベースライン時の平均値（SD）は、主要コホートで 51.1980（62.48214）μmol/L、全コホートで 60.4797（53.42332）μmol/L であった。投与開始後の総ビリルビンの平均値は、両コホートとも Week 2 及び 6 を除く Week 10～48 においてベースラインからの減少が認め

られ、最大減少は、主要コホートで Week 48 の-40.4795（95% CI:-203.65448、122.69555）μmol/L、全コホートで Week 48 の-18.8144（95% CI：-90.85842、53.22962）μmol/L であった。

直接ビリルビンのベースライン時の平均値（SD）は、主要コホートで 28.5637（43.40138）μmol/L、全コホートで 38.3472（38.67517）μmol/L であった。投与開始後の直接ビリルビンの平均値は、主要コホートでは Week 2、6 及び 10 を除く Week 14～48 において、全コホートでは Week 2、6 及び 32 を除く Week 10～26、40 及び 48 において、それぞれベースラインからの減少が認められ、最大減少は、主要コホートで Week 48 の-26.7393（95% CI：-134.84466、81.36615）μmol/L、全コホートで Week 22 の-12.7596（95% CI：-33.31692、7.79776）μmol/L であった。

（4）成長評価

身長及び体重 z-score は、主要コホート及び全コホートで、Week 48 までベースライン値を維持し、ほとんど変動がなかった。

（5）PedsQL（小児 QoL 評価尺度）

PedsQL Total スコア（Parent）は、主要コホート及び全コホートで、Week 48 までの特定の各来院時においてベースラインからの増加（改善）が認められた。PedsQL Total スコア（Parent）の主要コホート及び全コホートにおけるベースラインからの変化量の平均値は、Week 26 で 20.86（95% CI：-13.018、54.733）及び 24.47（95% CI：5.169、43.773）、Week 48 で 17.41（95% CI：2.336、32.478）及び 22.40（95% CI：2.099、42.703）であった。平均値の最大増加は、主要コホートで Week 40 の 21.39（95% CI：0.247、42.538）、全コホートで Week 28 の 26.69（95% CI：8.156、45.217）であった。

2.7.3.2.2 海外第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験（MRX-502 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-4（評価）

2.7.3.2.2.1 被験者の内訳及び主な特性

（1）被験者の内訳

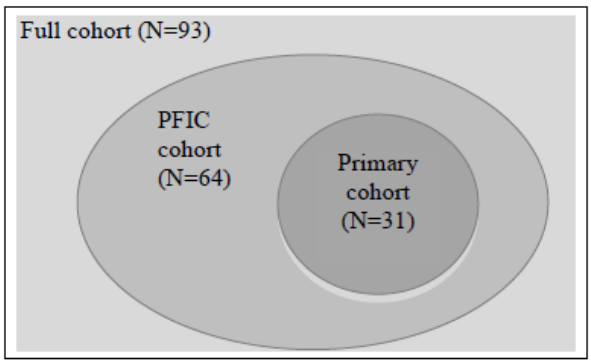
本試験に計 93 例が登録され（TAK-625 群 47 例、プラセボ群 46 例）、86 例（92.5%）が試験を完了した（TAK-625 群 44 例、プラセボ群 42 例）。試験を中止したのは 7 例であった。兄弟姉妹は 5 組（10 例）が本試験に登録された。

本試験における各評価項目の解析に使用された被験者コホートの略図を図 2.7.3.2-P-6 に示した。全被験者コホートは、PFIC コホート（64 例、主要コホートの 31 例を含む）と、PFIC コホートの基準を満たしていない 29 例（t-PFIC2、ヘテロ接合を有する、sBA が低値若しくは変動する、PFIC 治療のための手術歴がある、又は PFIC 疾患に関連する変異が確定していない被験者）の計 93 例で構成された。

- 主要コホートには、nt-PFIC2 被験者 31 例が登録された（TAK-625 群 14 例、プラセボ群 17 例）。28 例（90.3%）が試験を完了し（TAK-625 群 13 例、プラセボ群 15 例）、3 例が試験を中止した（TAK-625 群 1 例、プラセボ群 2 例）。
- PFIC コホートには、64 例（PFIC1、nt-PFIC2、PFIC3、PFIC4、PFIC6）が登録された（TAK-625 群 33 例、プラセボ群 31 例）。PFIC5 患者は登録されなかった。60 例（93.8%）が試験

を完了し（TAK-625 群 32 例、プラセボ群 28 例）、4 例が試験を中止した（TAK-625 群 1 例、プラセボ群 3 例）。

・PFIC コホートの基準を満たさなかった患者は計 29 例であり、全被験者コホートの一部として登録された（TAK-625 群 14 例、プラセボ群 15 例）。26 例（89.7%）が試験を完了し（TAK-625 群 12 例、プラセボ群 14 例）、3 例が試験を中止した（TAK-625 群 2 例、プラセボ群 1 例）。



BSEP=bile salt excretion pump; nt-PFIC=nontruncating progressive familial intrahepatic cholestasis; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; sBAs=serum bile acids; t-PFIC=truncating progressive familial intrahepatic cholestasis.
Notes: The primary cohort included participants with nt-PFIC2 (except for nt-PFIC2 participants with heterozygosis, participants with low or fluctuating sBAs, or participants with previous surgery to treat PFIC). The PFIC cohort included participants with PFIC1, nt-PFIC2, PFIC3, PFIC4, and PFIC6 participants (i.e., all known established genotypes except for t-PFIC2 participants and participants with heterozygosis, participants with low or fluctuating sBAs, participants with previous surgery to treat PFIC, or participants who had no established variant associated with PFIC disease). The full cohort included all participants enrolled: primary cohort, PFIC cohort and participants with truncated BSEP mutations (t-PFIC2), heterozygosis or no established variant associated with PFIC disease, participants with low of fluctuating sBAs and those with previous surgery to treat PFIC.
502 試験 総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Figure 3 から引用

図 2.7.3.2-P-6　被験者コホートの略図 – 502 試験

全被験者コホートでは、93 例を ITT Set 及び Safety Set とした。PFIC コホートでは、64 例を ITT Set 及び Safety Set とし、そのうち 58 例を Per Protocol Set とした。主要コホートでは、31 例を ITT Set 及び Safety Set とし、そのうち 26 例を Per Protocol Set とした。

（2）人口統計学的及びその他の特性

ベースライン時の人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.3.2-P-10 に示した。

全被験者コホートで、男性 42 例（45.2%）より女性 51 例（54.8%）が多かった。年齢の平均値（SD）は 4.7（3.85）歳であり、1～17 歳の範囲であった。大半の被験者〔61 例（65.6%）〕は 1～6 歳未満であった。被験者は大部分が白人〔70 例（75.3%）〕であった。全被験者コホートで、ベースラインの人口統計学的特性は投与群間で概ね類似していた。主要コホート及び PFIC コホートにおいても、性別、平均年齢、人種（主要コホートのみ）、体重／体格指数（BMI）z-score、身長 z-score（主要コホートのみ）を除き、ベースライン特性は投与群間で概ね類似していた。

PFIC コホートでは、被験者の PFIC サブタイプは nt-PFIC2、PFIC1、PFIC3、PFIC4、PFIC6 であり、PFIC5 の被験者はいなかった。最初の PFIC の診断から治験薬投与までの期間の平均

値（SD）は、TAK-625 群で 34.3（34.21）ヵ月、プラセボ群で 27.5（31.28）ヵ月であった。ベースライン時に薬剤を使用していた被験者数は、ウルソデオキシコール酸はプラセボ群（96.8%）より TAK-625 群（81.8%）の方が少なく、リファンピシンはプラセボ群（48.4%）より TAK-625 群（54.5%）の方が多かった。ベースライン時の ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコア（4 週間の平均）の平均値は、両群間で同程度であった（TAK-625 群 2.850、プラセボ群 2.732）。sBA の平均値も両群間で同程度であった（TAK-625 群 254.327 µmol/L、プラセボ群 272.297 µmol/L）。肝酵素（ALT 及び AST）の平均値はプラセボ群の方が高かった。

全被験者コホート及び主要コホートの病歴及びベースラインの疾患特性も、PFIC コホートと同様であり、投与群間で概ね類似していた。

表 2.7.3.2-P-10　人口統計学的及びその他の特性 – 502 試験（Safety Set）

	Primary Cohort			PFIC Cohort			Full Cohort		
Status or category	TAK-625 (N=14)	Placebo (N=17)	Overall (N=31)	TAK-625 (N=33)	Placebo (N=31)	Overall (N=64)	TAK-625 (N=47)	Placebo (N=46)	Overall (N=93)
Age, in years [a]									
Mean	6.3	4.2	5.1	4.9	4.4	4.6	4.8	4.7	4.7
SD (SE)	5.24 (1.40)	3.56 (0.86)	4.45 (0.80)	4.10 (0.71)	3.61 (0.65)	3.85 (0.48)	4.15 (0.61)	3.57 (0.53)	3.85 (0.40)
Median	4.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.5	3.0
Q1, Q3	3.0, 11.0	1.0, 7.0	1.0, 8.0	2.0, 7.0	1.0, 7.0	1.0, 7.0	2.0, 7.0	1.0, 7.0	2.0, 7.0
Min, max	1, 15	1, 13	1, 15	1, 15	1, 13	1, 15	1, 17	1, 14	1, 17
Age category [a], No. (%) of participants									
1 to <6 years	9 (64.3)	11 (64.7)	20 (64.5)	22 (66.7)	19 (61.3)	41 (64.1)	32 (68.1)	29 (63.0)	61 (65.6)
6 to <13 years	2 (14.3)	5 (29.4)	7 (22.6)	8 (24.2)	11 (35.5)	19 (29.7)	11 (23.4)	15 (32.6)	26 (28.0)
13 to 18 years	3 (21.4)	1 (5.9)	4 (12.9)	3 (9.1)	1 (3.2)	4 (6.3)	4 (8.5)	2 (4.3)	6 (6.5)
Sex, No. (%) of participants									
Male	7 (50.0)	6 (35.3)	13 (41.9)	17 (51.5)	13 (41.9)	30 (46.9)	20 (42.6)	22 (47.8)	42 (45.2)
Female	7 (50.0)	11 (64.7)	18 (58.1)	16 (48.5)	18 (58.1)	34 (53.1)	27 (57.4)	24 (52.2)	51 (54.8)
Race, No. (%) of participants									
American Indian or Alaska Native	3 (21.4)	3 (17.6)	6 (19.4)	3 (9.1)	4 (12.9)	7 (10.9)	3 (6.4)	4 (8.7)	7 (7.5)
Asian	0	0	0	3 (9.1)	0	3 (4.7)	3 (6.4)	0	3 (3.2)
Black or African American	1 (7.1)	2 (11.8)	3 (9.7)	1 (3.0)	2 (6.5)	3 (4.7)	1 (2.1)	2 (4.3)	3 (3.2)
White	9 (64.3)	9 (52.9)	18 (58.1)	24 (72.7)	19 (61.3)	43 (67.2)	36 (76.6)	34 (73.9)	70 (75.3)
More than one race	1 (7.1)	2 (11.8)	3 (9.7)	2 (6.1)	4 (12.9)	6 (9.4)	3 (6.4)	4 (8.7)	7 (7.5)
Not reported	0	1 (5.9)	1 (3.2)	0	2 (6.5)	2 (3.1)	1 (2.1)	2 (4.3)	3 (3.2)
Ethnicity, No. (%) of participants									
Hispanic or Latino	9 (64.3)	7 (41.2)	16 (51.6)	16 (48.5)	13 (41.9)	29 (45.3)	18 (38.3)	17 (37.0)	35 (37.6)
Not Hispanic or Latino	5 (35.7)	9 (52.9)	14 (45.2)	17 (51.5)	16 (51.6)	33 (51.6)	28 (59.6)	27 (58.7)	55 (59.1)
Not reported	0	1 (5.9)	1 (3.2)	0	2 (6.5)	2 (3.1)	1 (2.1)	2 (4.3)	3 (3.2)
Region, No. (%) of participants									
Asia	0	0	0	2 (6.1)	0	2 (3.1)	2 (4.3)	0	2 (2.2)
Europe	3 (21.4)	5 (29.4)	8 (25.8)	7 (21.2)	7 (22.6)	14 (21.9)	14 (29.8)	10 (21.7)	24 (25.8)
Middle East	1 (7.1)	0	1 (3.2)	5 (15.2)	5 (16.1)	10 (15.6)	7 (14.9)	9 (19.6)	16 (17.2)
North America	6 (42.9)	9 (52.9)	15 (48.4)	9 (27.3)	12 (38.7)	21 (32.8)	13 (27.7)	19 (41.3)	32 (34.4)
South and Central America	4 (28.6)	3 (17.6)	7 (22.6)	10 (30.3)	7 (22.6)	17 (26.6)	11 (23.4)	8 (17.4)	19 (20.4)

表 2.7.3.2-P-10　人口統計学的及びその他の特性 - 502 試験（Safety Set）（続き）

Status or category	Primary Cohort			PFIC Cohort			Full Cohort		
	TAK-625 (N=14)	Placebo (N=17)	Overall (N=31)	TAK-625 (N=33)	Placebo (N=31)	Overall (N=64)	TAK-625 (N=47)	Placebo (N=46)	Overall (N=93)
Height z-score [b]									
N	14	17	31	33	31	64	47	46	93
Mean	-1.964	-2.191	-2.088	-2.081	-2.064	-2.073	-2.009	-1.913	-1.962
SD (SE)	1.3882 (0.3710)	1.4149 (0.3432)	1.3842 (0.2486)	1.2924 (0.2250)	1.4798 (0.2658)	1.3752 (0.1719)	1.3330 (0.1944)	1.3234 (0.1951)	1.3219 (0.1371)
Median	-1.979	-2.337	-2.056	-1.961	-2.335	-2.034	-1.961	-1.965	-1.961
Q1, Q3	-2.580, -1.057	-3.389, -1.812	-3.249, -1.057	-2.828, -1.189	-3.368, -0.961	-3.059, -1.123	-2.828, -1.057	-2.926, -0.961	-2.828, -1.057
Min, max	-4.92, 0.67	-4.15, 0.76	-4.92, 0.76	-4.92, 0.67	-4.54, 0.88	-4.92, 0.88	-4.92, 0.67	-4.54, 0.88	-4.92, 0.88
Weight z-score [b]									
N	14	17	31	33	31	64	47	46	93
Mean	-1.526	-1.242	-1.370	-1.752	-1.283	-1.525	-1.560	-1.224	-1.394
SD (SE)	1.3796 (0.3687)	1.4962 (0.3629)	1.4281 (0.2565)	1.2925 (0.2250)	1.3251 (0.2380)	1.3193 (0.1649)	1.3627 (0.1988)	1.2239 (0.1805)	1.2998 (0.1348)
Median	-1.430	-1.090	-1.231	-1.464	-1.090	-1.313	-1.396	-1.143	-1.231
Q1, Q3	-1.748, -1.171	-2.084, -0.648	-1.989, -0.682	-2.454, -0.946	-2.259, -0.327	-2.396, -0.703	-2.414, -0.910	-2.100, -0.327	-2.142, -0.682
Min, max	-5.08, 1.01	-3.88, 1.46	-5.08, 1.46	-5.08, 1.01	-3.88, 1.46	-5.08, 1.46	-5.08, 1.08	-3.88, 1.46	-5.08, 1.46
BMI z-score [b],									
N	14	17	31	33	31	64	47	46	93
Mean	-0.370	0.294	-0.006	-0.451	0.142	-0.164	-0.261	0.068	-0.098
SD (SE)	1.2266 (0.3278)	1.1837 (0.2871)	1.2297 (0.2209)	1.0921 (0.1901)	1.1275 (0.2025)	1.1402 (0.1425)	1.1121 (0.1622)	1.1641 (0.1716)	1.1439 (0.1186)
Median	-0.497	0.248	0.109	-0.531	0.110	-0.308	-0.473	0.117	-0.126
Q1, Q3	-0.821, 0.335	-0.568, 1.087	-0.753, 1.016	-0.884, 0.330	-0.645, 1.057	-0.791, 0.581	-0.810, 0.557	-0.660, 1.016	-0.763, 0.775
Min, max	-3.55, 1.87	-2.64, 2.34	-3.55, 2.34	-3.55, 1.87	-2.64, 2.34	-3.55, 2.34	-3.55, 2.14	-2.64, 2.34	-3.55, 2.34
Analysis PFIC Type (genotype), No. (%) of participants									
PFIC2 (ABCB11) [c]	14 (100.0)	17 (100.0)	31 (100.0)	14 (42.4)	17 (54.8)	31 (48.4)	23 (48.9)	22 (47.8)	45 (48.4)
nt-PFIC2	14 (100.0)	17 (100.0)	31 (100.0)	14 (42.4)	17 (54.8)	31 (48.4)	18 (38.3)	18 (39.1)	36 (38.7)
BSEP1	2 (14.3)	6 (35.3)	8 (25.8)	2 (6.1)	6 (19.4)	8 (12.5)	4 (8.5)	6 (13.0)	10 (10.8)
BSEP2	12 (85.7)	11 (64.7)	23 (74.2)	12 (36.4)	11 (35.5)	23 (35.9)	14 (29.8)	12 (26.1)	26 (28.0)
t-PFIC2 (BSEP3)	0	0	0	0	0	0	5 (10.6)	4 (8.7)	9 (9.7)
PFIC1 (ATP8B1)	0	0	0	7 (21.2)	6 (19.4)	13 (20.3)	9 (19.1)	8 (17.4)	17 (18.3)
PFIC3 (ABCB4)	0	0	0	4 (12.1)	5 (16.1)	9 (14.1)	4 (8.5)	5 (10.9)	9 (9.7)
PFIC4 (TJP2)	0	0	0	6 (18.2)	1 (3.2)	7 (10.9)	6 (12.8)	2 (4.3)	8 (8.6)
PFIC6 (MYO5B)	0	0	0	2 (6.1)	2 (6.5)	4 (6.3)	2 (4.3)	2 (4.3)	4 (4.3)
Heterozygous variant [d]	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.3)	2 (2.2)
No-variant-found	0	0	0	0	0	0	3 (6.4)	5 (10.9)	8 (8.6)

表 2.7.3.2-P-10　人口統計学的及びその他の特性 - 502 試験（Safety Set）（続き）

	Primary Cohort			PFIC Cohort			Full Cohort		
Status or category	TAK-625 (N=14)	Placebo (N=17)	Overall (N=31)	TAK-625 (N=33)	Placebo (N=31)	Overall (N=64)	TAK-625 (N=47)	Placebo (N=46)	Overall (N=93)
Time since original diagnosis of PFIC, in months [e]									
Mean	45.9	33.5	39.1	34.3	27.5	31.0	31.7	32.7	32.2
SD (SE)	45.73 (12.22)	36.64 (8.89)	40.76 (7.32)	34.21 (5.95)	31.28 (5.62)	32.74 (4.09)	31.50 (4.59)	30.12 (4.44)	30.66 (3.18)
Median	31.5	20.0	29.0	28.0	12.0	22.0	28.0	29.0	28.0
Q1, Q3	12.0, 48.0	4.0, 53.0	4.0, 53.0	12.0, 44.0	3.0, 39.0	5.5, 40.0	9.0, 42.0	6.0, 41.0	9.0, 41.0
Min, max	2, 136	1, 109	1, 136	2, 136	1, 109	1, 136	1, 136	1, 110	1, 136
Baseline UDCA usage, No. (%) of participants									
Yes	11 (78.6)	17 (100.0)	28 (90.3)	27 (81.8)	30 (96.8)	57 (89.1)	39 (83.0)	39 (84.8)	78 (83.9)
No	3 (21.4)	0	3 (9.7)	6 (18.2)	1 (3.2)	7 (10.9)	8 (17.0)	7 (15.2)	15 (16.1)
Baseline rifampicin usage, No. (%) of participants									
Yes	6 (42.9)	9 (52.9)	15 (48.4)	18 (54.5)	15 (48.4)	33 (51.6)	26 (55.3)	23 (50.0)	49 (52.7)
No	8 (57.1)	8 (47.1)	16 (51.6)	15 (45.5)	16 (51.6)	31 (48.4)	21 (44.7)	23 (50.0)	44 (47.3)
Liver masses detected at baseline, No. (%) of participants									
Yes	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.6)	1 (2.1)	0	1 (1.1)
No	14 (100.0)	17 (100.0)	31 (100.0)	32 (97.0)	31 (100.0)	63 (98.4)	46 (97.9)	46 (100.0)	92 (98.9)
CSS Score									
Mean	2.8	2.5	2.6	2.8	2.6	2.7	2.7	2.7	2.7
SD (SE)	0.80 (0.21)	0.94 (0.23)	0.88 (0.16)	0.74 (0.13)	0.99 (0.18)	0.87 (0.11)	0.85 (0.12)	0.95 (0.14)	0.90 (0.09)
Median	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Q1, Q3	2.0, 3.0	2.0, 3.0	2.0, 3.0	2.0, 3.0	2.0, 3.0	2.0, 3.0	2.0, 3.0	2.0, 3.0	2.0, 3.0
Min, max	2, 4	1, 4	1, 4	1, 4	1, 4	1, 4	0, 4	1, 4	0, 4
ItchRO(Obs) 4-wk morning avg severity score									
Mean	2.876	2.611	2.731	2.850	2.732	2.793	2.842	2.921	2.881
SD (SE)	0.9123 (0.2438)	0.8927 (0.2165)	0.8965 (0.1610)	0.8763 (0.1525)	0.8812 (0.1583)	0.8737 (0.1092)	0.8345 (0.1217)	0.8364 (0.1233)	0.8318 (0.0863)
Median	3.044	2.229	2.884	2.929	2.571	2.888	2.929	2.951	2.929
Q1, Q3	1.829, 3.625	1.821, 3.143	1.821, 3.625	2.271, 3.554	1.920, 3.714	1.964, 3.615	2.149, 3.554	2.000, 3.714	2.143, 3.625
Min, max	1.54, 4.00	1.67, 4.00	1.54, 4.00	1.00, 4.00	1.67, 4.00	1.00, 4.00	1.00, 4.00	1.67, 4.00	1.00, 4.00

表 2.7.3.2-P-10　人口統計学的及びその他の特性 - 502 試験（Safety Set）（続き）

	Primary Cohort			PFIC Cohort			Full Cohort		
Status or category	TAK-625 (N=14)	Placebo (N=17)	Overall (N=31)	TAK-625 (N=33)	Placebo (N=31)	Overall (N=64)	TAK-625 (N=47)	Placebo (N=46)	Overall (N=93)
Total serum bile acid, in μmol/L									
N	12	17	29	31	31	62	45	46	91
Mean	311.879	312.278	312.113	254.327	272.297	263.312	262.615	243.306	252.854
SD (SE)	157.5957 (45.4940)	151.9863 (36.8621)	151.5160 (28.1358)	139.5156 (25.0577)	147.4035 (26.4745)	142.6205 (18.1128)	150.7223 (22.4684)	152.9405 (22.5498)	151.3137 (15.8620)
Median	352.459	312.610	330.852	246.033	262.093	250.456	254.879	226.464	234.161
Q1, Q3	219.358, 422.849	218.071, 442.306	218.071, 435.833	162.198, 362.803	183.953, 348.007	179.687, 355.932	162.198, 389.247	155.043, 336.386	155.043, 362.803
Min, max	24.43, 503.53	25.54, 539.08	24.43, 539.08	4.25, 503.53	2.10, 549.20	2.10, 549.20	4.25, 536.39	2.10, 549.20	2.10, 549.20
Alkaline phosphatase, in U/L									
Mean	535.8	442.9	484.8	630.1	517.7	575.7	594.9	512.9	554.3
SD (SE)	320.88 (85.76)	156.33 (37.92)	244.66 (43.94)	285.81 (49.75)	290.49 (52.17)	291.34 (36.42)	292.16 (42.62)	255.11 (37.61)	276.07 (28.63)
Median	414.3	422.7	422.5	517.0	470.5	489.8	498.0	471.0	487.0
Q1, Q3	377.0, 631.5	336.0, 516.0	352.0, 553.0	422.5, 754.0	339.0, 595.5	389.0, 717.0	389.0, 732.5	339.0, 603.5	380.0, 647.0
Min, max	317, 1575	187, 759	187, 15755	317, 1575	187, 1741	187, 1741	109, 1575	187, 1741	109, 1741
Aspartate aminotransferase, in U/L									
Mean	103.8	158.1	133.5	96.9	129.8	112.8	119.6	125.6	122.6
SD (SE)	73.84 (19.73)	125.62 (30.47)	107.40 (19.29)	54.98 (9.57)	100.90 (18.12)	81.60 (10.20)	100.46 (14.65)	95.91 (14.14)	97.75 (10.14)
Median	82.8	103.5	86.5	82.5	85.5	84.8	86.5	89.8	86.5
Q1, Q3	54.0, 109.5	77.0, 246.0	57.0, 209.7	59.5, 109.5	73.5, 157.0	60.0, 122.8	59.5, 124.0	62.0, 152.0	61.5, 134.5
Min, max	46, 282	38, 462	38, 462	46, 282	38, 462	38, 462	26, 524	25, 462	25, 524
Alanine aminotransferase, in U/L									
Mean	98.4	154.9	129.4	87.8	127.3	107.0	107.9	121.2	114.5
SD (SE)	79.89 (21.35)	127.55 (30.94)	110.73 (19.89)	61.84 (10.77)	103.98 (18.68)	86.53 (10.82)	90.48 (13.20)	99.20 (14.63)	94.62 (9.81)
Median	82.5	119.0	86.5	72.5	92.0	82.0	80.5	84.5	81.5
Q1, Q3	49.5, 87.0	65.5, 199.0	56.0, 155.5	49.5, 101.5	58.0, 148.5	52.0, 127.3	49.5, 129.0	57.5, 142.0	53.0, 131.5
Min, max	36, 335	34, 527	34, 527	25, 335	34, 527	25, 527	25, 381	18, 527	18, 527

表 2.7.3.2-P-10　人口統計学的及びその他の特性 - 502 試験（Safety Set）（続き）

	Primary Cohort			PFIC Cohort			Full Cohort		
Status or category	TAK-625 (N=14)	Placebo (N=17)	Overall (N=31)	TAK-625 (N=33)	Placebo (N=31)	Overall (N=64)	TAK-625 (N=47)	Placebo (N=46)	Overall (N=93)
Total bilirubin, in mg/dL									
Mean	3.475	2.714	3.058	4.118	4.041	4.081	4.099	3.796	3.950
SD (SE)	3.9038 (1.0433)	2.9592 (0.7177)	3.3797 (0.6070)	3.8036 (0.6621)	4.4567 (0.8004)	4.0998 (0.5125)	3.7355 (0.5449)	4.6406 (0.6842)	4.1874 (0.4342)
Median	1.725	1.850	1.850	2.800	2.550	2.725	2.800	2.375	2.550
Q1, Q3	0.600, 5.500	0.800, 3.850	0.750, 4.150	1.350, 5.500	0.800, 5.500	0.945, 5.500	1.333, 5.300	0.800, 3.950	1.150, 4.900
Min, max	0.30, 12.05	0.30, 12.40	0.30, 12.40	0.30, 14.65	0.25, 17.00	0.25, 17.00	0.30, 14.65	0.25, 21.40	0.25, 21.40
Direct bilirubin, in mg/dL									
Mean	2.421	1.919	2.146	2.979	2.934	2.957	2.989	2.769	2.880
SD (SE)	2.9238 (0.7814)	2.1409 (0.5192)	2.4927 (0.4477)	2.8209 (0.4911)	3.3465 (0.6010)	3.0619 (0.3827)	2.7965 (0.4079)	3.5212 (0.5192)	3.1602 (0.3277)
Median	1.075	1.300	1.250	2.050	1.850	2.025	2.050	1.700	1.900
Q1, Q3	0.350, 3.200	0.450, 2.950	0.350, 2.967	0.900, 4.000	0.450, 4.300	0.650, 4.075	0.900, 3.950	0.550, 2.967	0.750, 3.450
Min, max	0.15, 9.00	0.15, 8.70	0.15, 9.00	0.15, 10.35	0.10, 12.65	0.10, 12.65	0.15, 10.35	0.10, 16.40	0.10, 16.40
FGF-19, in pg/mL									
N	11	16	27	27	30	57	38	44	82
Mean	1051.10	3053.22	2237.54	534.28	1703.76	1149.80	1043.27	1326.15	1195.06
SD (SE)	1418.194 (427.602)	6465.035 (1616.259)	5088.420 (979.267)	997.481 (191.965)	4876.849 (890.387)	3622.920 (479.867)	2759.981 (447.728)	4077.218 (614.664)	3510.651 (387.687)
Median	156.00	324.00	323.00	80.00	152.50	128.00	103.40	142.00	133.50
Q1, Q3	67.50, 1593.00	98.90, 2041.00	73.80, 1593.00	41.00, 650.00	42.40, 515.00	42.20, 554.00	42.20, 681.00	50.10, 480.50	45.30, 581.00
Min, max	35.6, 4465.0	19.3, 22267.0	19.3, 22267.0	21.7, 4465.0	19.3, 22267.0	19.3, 22267.0	14.1, 16050.0	19.3, 22267.0	14.1, 22267.0

表 2.7.3.2-P-10　人口統計学的及びその他の特性 - 502 試験（Safety Set）（続き）

	Primary Cohort			PFIC Cohort			Full Cohort		
Status or category	TAK-625 (N=14)	Placebo (N=17)	Overall (N=31)	TAK-625 (N=33)	Placebo (N=31)	Overall (N=64)	TAK-625 (N=47)	Placebo (N=46)	Overall (N=93)
Autotaxin, in ng/mL									
N	12	15	27	28	29	57	41	43	84
Mean	2471.7	2363.1	2411.3	2969.9	2913.0	2940.9	2817.3	2993.0	2907.3
SD (SE)	836.12 (241.37)	944.04 (243.75)	882.43 (169.82)	1070.83 (202.37)	1705.69 (316.74)	1417.17 (187.71)	1212.79 (189.41)	1720.13 (262.32)	1487.92 (162.35)
Median	2576.5	2255.0	2274.0	2880.5	2354.0	2673.0	2604.0	2354.0	2519.0
Q1, Q3	1898.0, 2888.0	1919.0, 2648.0	1919.0, 2806.0	2182.5, 3673.0	1973.0, 3375.0	2046.0, 3601.0	2010.0, 3407.0	1835.0, 3877.0	1974.5, 3609.0
Min, max	1014, 4171	1047, 5201	1014, 5201	1014, 6401	351, 7228	351, 7228	486, 6401	351, 7228	351, 7228
7αC4, in ng/mL									
N	12	16	28	30	30	60	43	45	88
Mean	4.263	5.808	5.145	5.914	7.060	6.487	5.440	6.366	5.913
SD (SE)	4.3075 (1.2435)	5.2182 (1.3045)	4.8263 (0.9121)	9.2118 (1.6818)	7.7223 (1.4099)	8.4472 (1.0905)	8.1067 (1.2363)	6.6648 (0.9935)	7.3762 (0.7863)
Median	1.920	4.970	3.335	2.800	4.970	3.180	2.600	4.860	3.065
Q1, Q3	1.250, 7.050	1.250, 9.055	1.250, 8.970	1.250, 8.260	1.250, 10.100	1.250, 8.970	1.250, 8.260	1.250, 9.060	1.250, 8.285
Min, max	1.25, 14.20	1.25, 20.10	1.25, 20.10	1.25, 49.90	1.25, 33.20	1.25, 49.90	1.25, 49.90	1.25, 33.20	1.25, 49.90
FIB-4									
N	8	13	21	22	23	45	33	33	66
Mean	0.332	0.126	0.204	0.230	0.232	0.231	0.209	0.250	0.230
SD (SE)	0.4279 (0.1513)	0.1141 (0.0317)	0.2871 (0.0627)	0.3211 (0.0685)	0.2834 (0.0591)	0.2990 (0.0446)	0.2731 (0.0475)	0.3069 (0.0534)	0.2890 (0.0356)
Median	0.081	0.089	0.089	0.071	0.124	0.087	0.076	0.124	0.099
Q1, Q3	0.058, 0.651	0.028, 0.220	0.044, 0.253	0.057, 0.268	0.027, 0.336	0.044, 0.295	0.057, 0.268	0.033, 0.328	0.050, 0.295
Min, max	0.01, 1.07	0.01, 0.34	0.01, 1.07	0.01, 1.07	0.01, 1.12	0.01, 1.12	0.01, 1.07	0.01, 1.27	0.01, 1.27

表 2.7.3.2-P-10　人口統計学的及びその他の特性 - 502 試験（Safety Set）（続き）

	Primary Cohort			PFIC Cohort			Full Cohort		
Status or category	TAK-625 (N=14)	Placebo (N=17)	Overall (N=31)	TAK-625 (N=33)	Placebo (N=31)	Overall (N=64)	TAK-625 (N=47)	Placebo (N=46)	Overall (N=93)
PELD [f]									
N	11	16	27	29	30	59	42	44	86
Mean	-3.2	-2.4	-2.7	-1.3	-1.9	-1.6	-0.9	-2.3	-1.6
SD (SE)	8.14 (2.45)	8.34 (2.09)	8.11 (1.56)	7.01 (1.30)	7.63 (1.39)	7.28 (0.95)	7.75 (1.20)	7.05 (1.06)	7.39 (0.80)
Median	-6.7	-3.8	-5.7	-1.5	-2.6	-1.8	-2.2	-3.5	-3.0
Q1, Q3	-10.0, 4.0	-9.3, 1.7	-9.4, 2.6	-7.6, 4.0	-9.3, 2.8	-8.6, 3.4	-7.4, 4.1	-7.8, 2.4	-7.4, 3.0
Min, max	-11, 12	-11, 18	-11, 18	-11, 12	-11, 18	-11, 18	-11, 21	-11, 18	-11, 21

7αC4=7α-hydroxy-4-cholesten-3-one; Avg=average; BMI=body mass index; CSS=Clinician Scratch Scale; FGF-19= fibroblast growth factor-19; FIB-4=fibrosis 4; N/A=not applicable; PELD=pediatric end-stage liver disease; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; Q1=25th percentile; Q3=75th percentile; SAP=Statistical Analysis Plan; SD=standard deviation; SE=standard error of the mean; UDCA=ursodeoxycholic acid.

Note: Percentages are 100*n/N, unless otherwise noted. Participants with PFIC1 through PFIC6 all have the biallelic disease.

a Age at baseline visit.

b Height, weight, and BMI z-scores are based on a participant's sex and age at the baseline visit. The World Health Organization (WHO) growth charts were used to derive z-scores for participants <24 months old and the Center for Disease Control (CDC) growth charts were used to derive z-scores for participants equal to or >24 months old.

c nt-PFIC2=partial loss of BSEP function; t-PFIC2=complete loss of BSEP function. Only applicable for PFIC2 participants, with exception of 1 nt-PFIC2 participant (015002) with heterozygosis ABCB11 mutation; N/A for all other participants.

d One participant (015002) had heterozygous ABCB11 mutation, and another (021006) had heterozygous ATP8B1 mutation.

e Partial dates were imputed based on the SAP.

f PELD score is calculated for children <12 years of age at the baseline visit; 11:16 and 29:30 participants, respectively, for the primary and PFIC cohorts (TAK-625:placebo).

502 試験 総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Table 4、Table 5 から引用

2.7.3.2.2.2 主要評価項目及び主な有効性評価項目の結果の概要

（1）空腹時 sBA

ITT Set の主要コホート及び PFIC コホートにおけるベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた、sBA の変化量の平均値を表 2.7.3.2-P-11 に示した。

1）主要コホート

主要コホートにおけるベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた、sBA の変化量の平均値は、本試験の重要な副次評価項目であった。

ITT Set において、ベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた、sBA の変化量の TAK-625 群とプラセボ群の最小二乗（LS）平均値の差は、統計学的に有意であった〔-186.723 µmol/L（95% CI：-293.454、-79.992）、p=0.0013〕。固定順検定における 2 つ目の評価として、本評価項目の p 値は統計学的に有意とみなされた。

TAK-625 群において、ベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた、sBA の変化量の LS 平均値に、統計学的に有意な低下（改善）が認められた〔-175.536 µmol/L（95% CI：-256.716、-94.356）、p=0.0001〕。一方、プラセボ群では、当該変化量の LS 平均値に有意な変化は認められなかった〔11.187 µmol/L（95% CI：-58.073、80.446）、p=0.7428〕。この結果は Per Protocol Set でも一貫していた。

MMRM での sBA のベースラインからの変化量の LS 平均値の推移を図 2.7.3.2-P-7 に示した。sBA のベースラインからの変化量の LS 平均値は、TAK-625 群で急速な低下を示し、Week 2 から低下を示し、Week 22 に最大の低下を示した。ベースラインから Week 26 までの変化量の LS 平均値（SE）は、-164.638（40.9748）（95% CI：-248.894、-80.381、p=0.0005）であり、統計学的に有意な低下を示した。

2）PFIC コホート

PFIC コホートにおけるベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた、sBA の変化量の平均値は、本試験の副次評価項目であった。

ITT Set において、ベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた、sBA の変化量の TAK-625 群とプラセボ群の LS 平均値の差は、統計学的に有意であった〔-160.403 µmol/L（95% CI：-220.836、-99.970）、p<0.0001〕。固定順検定における 4 つ目の評価として、本評価項目の p 値は統計学的に有意とみなされた。

TAK-625 群において、ベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた、sBA の変化量の LS 平均値に、統計学的に有意な低下が認められた〔-157.489 µmol/L（95% CI：-200.276、-114.703）、p<0.0001〕。一方、プラセボ群では、当該変化量の LS 平均値に有意な変化は認められなかった〔2.913 µmol/L（95% CI：-42.320、48.146）、p=0.8980〕。

MMRM での sBA のベースラインからの変化量の LS 平均値の推移を図 2.7.3.2-P-8 に示した。sBA のベースラインからの変化量の LS 平均値は、TAK-625 群で急速な低下を示し、ベースラインから Week 26 までの変化量の LS 平均値（SE）は、-149.678（22.0346）（95% CI：-193.810、-105.546、p<0.0001）であり、統計学的に有意な低下を示した。

表 2.7.3.2-P-11　主要コホート及び PFIC コホートにおけるベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた、血清胆汁酸（μmol/L）の変化量の LS 平均値 – 502 試験（ITT Set）

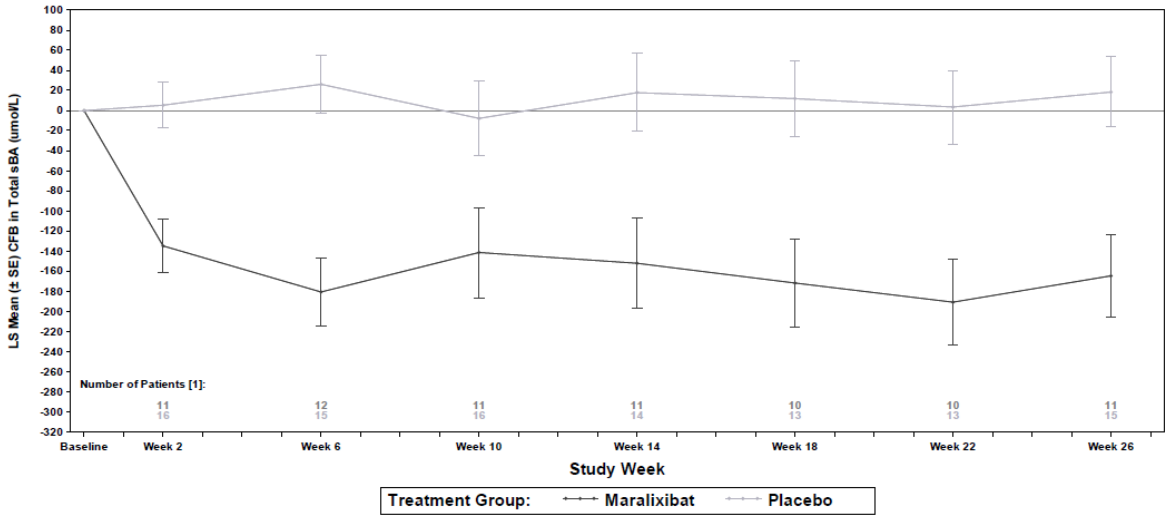
	Primary Cohort		PFIC Cohort	
Analysis Visit Statistic [a]	TAK-625 (N=14)	Placebo (N=17)	TAK-625 (N=33)	Placebo (N=31)
sBA, in μmol/L				
Weeks 18–26 [b]				
LS mean (SE)	-175.536 (39.4850)	11.187 (33.7413)	-157.489 (21.3609)	2.913 (22.6264)
95% CI for LS mean	-256.716, -94.356	-58.073, 80.446	-200.276, -114.703	-42.320, 48.146
p-value (CFB LS mean=0)	0.0001	0.7428	<0.0001	0.8980
LS mean (SE) change from placebo	-186.723 (51.9501)	-	-160.403 (30.1827)	-
95% CI for LS mean change from placebo	-293.454, -79.992	-	-220.836, -99.970	-
p-value (TAK-625 LS mean=placebo LS mean)	0.0013	-	<0.0001	-

CFB=change from baseline; CI=confidence interval; ITT=intent to treat; LS=least-squares; MMRM=mixed model for repeated measures; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; sBA=serum bile acid; SE=standard error of the mean.

a Estimates are from a MMRM with change from baseline as the dependent variable and fixed categorical effects of treatment group, analysis visit, and treatment-by-visit interaction as well as the continuous fixed covariates of average baseline score and baseline score-by-visit interaction. For the PFIC cohort, PFIC type is included in the model as an additional covariate.

b Average of Weeks 18, 22, and 26 obtained from the MMRM as an equally weighted average of the 3 individual visit-specific estimates.

502 試験 総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Table 10、Table 13 から引用

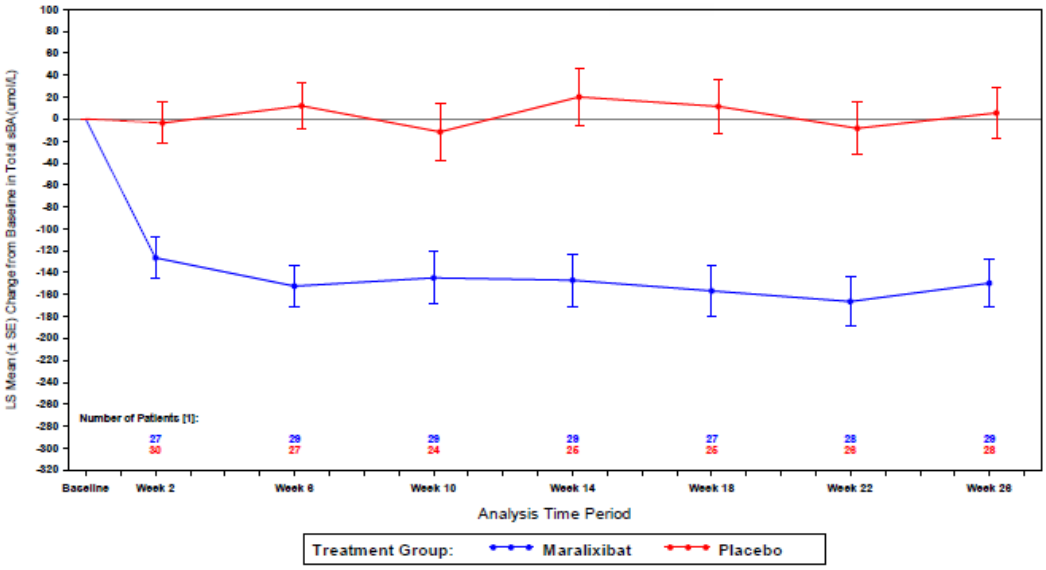


CFB=change from baseline; ITT=intent to treat; LS=least squares; MMRM=mixed model repeated measures; sBA=serum bile acid; SE=standard error.

Note: Sample sizes are the number of participants with nonmissing CFB baseline values, at the specified time point, used in the MMRM analysis.

502 試験 総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Figure 5 から引用

図 2.7.3.2-P-7　主要コホートにおける MMRM での血清胆汁酸（μmol/L）のベースラインからの変化量の LS 平均値の推移 – 502 試験（ITT Set）



ITT=intent to treat; LS=least squares; MMRM=mixed model repeated measures; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; sBA=serum bile acid; SE=standard error.
Notes: Sample sizes are the number of participants with non-missing change from baseline values, at the specified time point, used in the MMRM analysis.
502 試験 総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Table 14.2.2.2.1 から作成

図 2.7.3.2-P-8　PFIC コホートにおける MMRM での血清胆汁酸（µmol/L）のベースラインからの変化量の LS 平均値の推移 – 502 試験（ITT Set）

（2）そう痒－ItchRO（Obs）

ITT Set の主要コホート及び PFIC コホートにおけるベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量の平均値を表 2.7.3.2-P-12 に示した。

1）主要コホート

主要コホートにおけるベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量の平均値は、本試験の主要評価項目であった。

ITT Set において、ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量の TAK-625 群とプラセボ群の LS 平均値の差は、統計学的に有意であった〔-1.089（95% CI：-1.845、-0.334）、p=0.0063〕（表 2.7.3.2-P-12）。固定順検定における 1 つ目の評価として、本評価項目の p 値は統計学的に有意とみなされた。

TAK-625 群において、ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量の LS 平均値に、統計学的に有意な減少（改善）が認められた〔-1.718（95% CI：-2.272、-1.163）、p<0.0001〕。一方、プラセボ群での減少は小さかった〔-0.628（95% CI：-1.136、-0.121）、p=0.0171〕。この結果は、Per Protocol Set でも一貫していた。また、感度分析を行った結果、主要評価項目の主解析の結果と一致していた。

主要コホートにおける MMRM での ItchRO（Obs）朝の重症度スコアのベースラインからの変化量の LS 平均値の推移を図 2.7.3.2-P-9 に示した。ItchRO（Obs）朝の重症度スコアのベ

ースラインからの変化量の LS 平均値は、TAK-625 群で急速な減少を示し、Week 1～6 には減少が認められ、Week 11～14 に最大の減少を示した。

2）PFIC コホート

PFIC コホートにおけるベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量の平均値は、本試験の副次評価項目であった。

ITT Set において、ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量の TAK-625 群とプラセボ群の LS 平均値の差は、統計学的に有意であった〔-1.200（95% CI：-1.727、-0.674）、p<0.0001）〕。固定順検定における 3 つ目の評価として、本評価項目の p 値は統計学的に有意とみなされた。

TAK-625 群において、ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量の LS 平均値に、統計学的に有意な減少（改善）が認められた〔-1.811（95% CI：-2.178、-1.444）、p<0.0001〕。一方、プラセボ群での減少は小さかった〔-0.610（95% CI：-1.000、-0.221）、p=0.0026〕。

MMRM での ItchRO（Obs）朝の重症度スコアのベースラインからの変化量の LS 平均値の推移を図 2.7.3.2-P-10 に示した。ItchRO（Obs）朝の重症度スコアのベースラインからの変化量の LS 平均値は、TAK-625 群で急速な減少を示し、Week 1～6 には減少が認められ、Week 11～14 に最大の減少を示した。

表 2.7.3.2-P-12　主要コホート及び PFIC コホートにおけるベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量の平均値 – 502 試験（ITT Set）

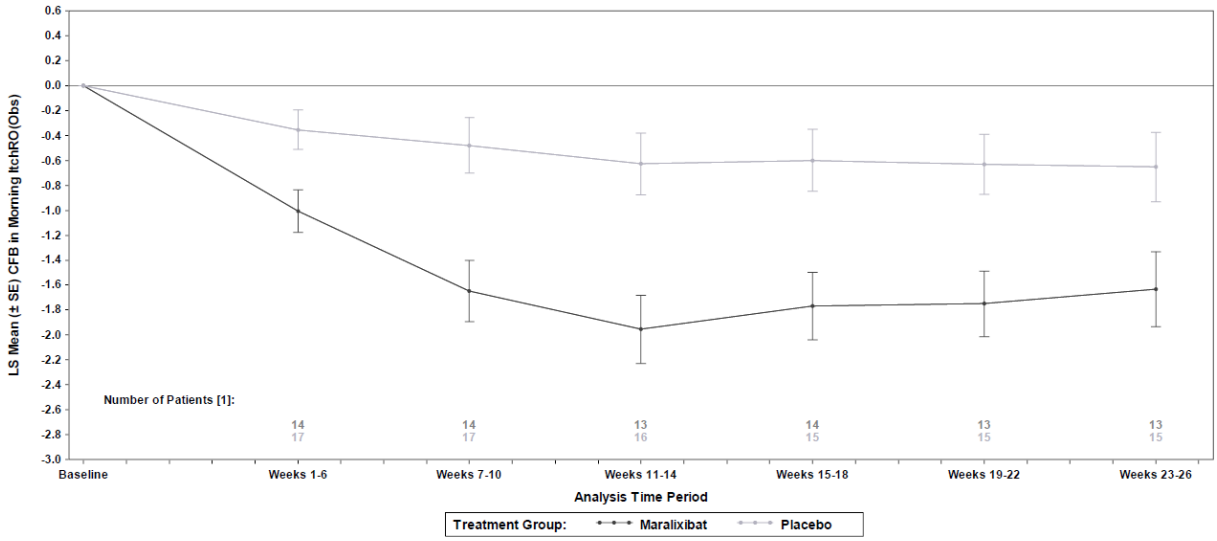
Post-Baseline Analysis Visit	Primary Cohort		PFIC Cohort	
Time Period	TAK-625	Placebo	TAK-625	Placebo
Statistic [a]	(N=14)	(N=17)	(N=33)	(N=31)
ItchRO (Obs)				
Weeks 15–26 [b]				
LS mean (SE)	-1.718 (0.2708)	-0.628 (0.2479)	-1.811 (0.1834)	-0.610 (0.1947)
95% CI for LS mean	-2.272, -1.163	-1.136, -0.121	-2.178, -1.444	-1.000, -0.221
p-value (CFB LS mean=0)	<0.0001	0.0171	<0.0001	0.0026
LS mean (SE) change from placebo	-1.089 (0.3691)	-	-1.200 (0.2630)	-
95% CI for LS mean change from placebo	-1.845, -0.334	-	-1.727, -0.674	-
p-value (TAK-625 LS mean=placebo LS mean)	0.0063	-	<0.0001	-

CFB=change from baseline; CI=confidence interval; ItchRO(Obs)=Itch Reported Outcome (observer); ITT=intent to treat; LS=least-squares; MMRM=mixed model for repeated measures; SE=standard error of the mean.

a Estimates are from a MMRM with change from baseline as the dependent variable and fixed categorical effects of treatment group, time period and treatment-by-time period interaction as well as the continuous fixed covariates of average baseline score and baseline score-by-time period interaction.

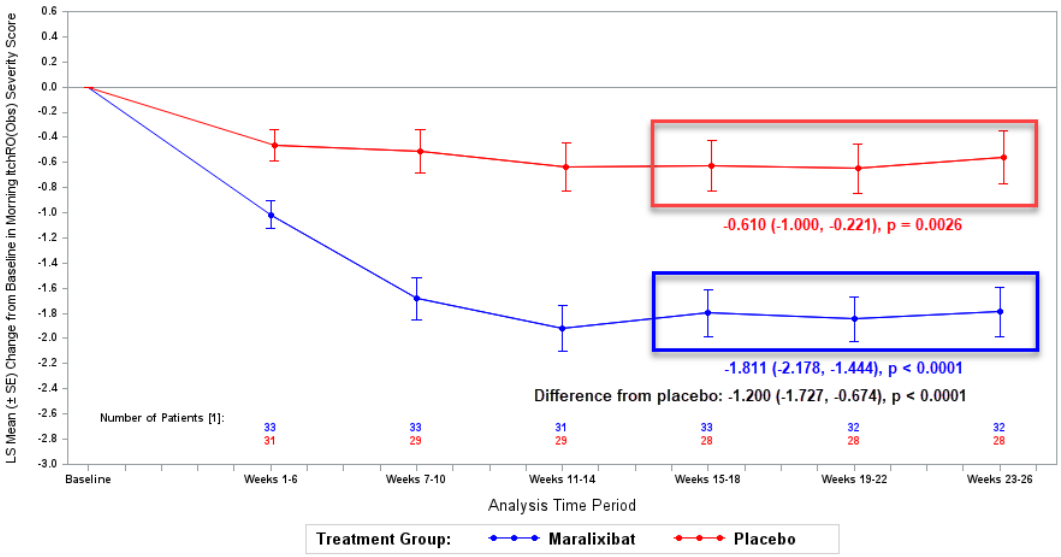
b Average of time periods Weeks 15–18, 19–22, and 23–26 obtained from the MMRM as an equally weighted average of the 3 individual visit-specific estimates.

502 試験 総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Table 7、Table 12 から引用



CFB=change from baseline; ItchRO(Obs)=Itch Reported Outcome (Observer); ITT=intent to treat; LS=least squares; MMRM=mixed model repeated measures; SE=standard error.
Note: Sample sizes are the number of participants with nonmissing CFB baseline values, at the specified time point, used in the MMRM analysis.
502 試験 総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Figure 4 から引用

図 2.7.3.2-P-9　主要コホートにおける MMRM での ItchRO（Obs）朝の重症度スコアのベースラインからの変化量の LS 平均値の推移 – 502 試験（ITT Set）



ItchRO(Obs)=Itch Reported Outcome(Observer); ITT=intent to treat; LS=least squares; MMRM=mixed model for repeated measures; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; SE=standard error of the mean.
Notes: Estimates are from an MMRM with change from baseline as the dependent variable and fixed categorical effects of treatment group, time period and treatment-by-time period interaction as well as the continuous fixed covariates of average baseline score, baseline score-by-time period interaction, and PFIC type. Change from baseline at baseline visit is added for display purposes. Numbers are the LS mean (95% CI) change in average morning ItchRO(Obs) severity score between baseline and Weeks 15–26. Sample sizes are the number of patients with nonmissing change from baseline values, at the specified time point, used in the MMRM analysis.
502 試験 総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Table 14.2.2.1.1 から作成

図 2.7.3.2-P-10　PFIC コホートにおける MMRM での ItchRO（Obs）朝の重症度スコアのベースラインからの変化量の LS 平均値の推移 – 502 試験（ITT Set）

（3）肝酵素及びビリルビン

主要コホート及び PFIC コホートの肝酵素（ALT、ALP）及びビリルビンについて、ベースラインから Week 2、6、10、14、18、22 及び 26 までの、並びに Week 18、22 及び 26 の平均値における変化量の平均値を評価した（探索的評価項目）。主要コホート及び PFIC コホートにおけるベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた、肝酵素及びビリルビンの変化量の LS 平均値を表 2.7.3.2-P-13 に示した。

1）主要コホート

ベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた、肝酵素及びビリルビンの変化量について、ALT を除くパラメータは、TAK-625 群においてベースラインから減少（改善）がみられたが統計学的に有意ではなく、また、プラセボ群との間にも統計学的有意差は認められなかった。プラセボ群では、ALP、総ビリルビン及び直接ビリルビンのベースラインからの増加（悪化）が認められた。

2）PFIC コホート

ベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた、肝酵素及びビリルビンの変化量について、ALT を除くパラメータは、TAK-625 群においてベースラインから減少（改善）がみられたが統計学的に有意ではなかった。プラセボ群では、総ビリルビン及び直接ビリルビンのベースラインからの増加（悪化）がみられ、TAK-625 群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた（総ビリルビン：p=0.0471、直接ビリルビン：p=0.0480）。

表 2.7.3.2-P-13　主要コホート及び PFIC コホートにおけるベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた、肝酵素及びビリルビンの変化量の LS 平均値 – 502 試験（ITT Set）

	Primary Cohort		PFIC Cohort	
Analysis Visit Statistic [a]	TAK-625 (N=14)	Placebo (N=17)	TAK-625 (N=33)	Placebo (N=31)
ALT in U/L, Weeks 18–26 [b]				
LS mean (SE)	3.913 (19.6890)	-8.067 (18.1493)	9.670 (10.3639)	-6.977 (11.1283)
95% CI for LS mean	-36.760, 44.586	-45.575, 29.441	-11.058, 30.398	-29.212, 15.259
p-value (CFB LS mean=0)	0.8442	0.6608	0.3545	0.5329
LS mean (SE) change from placebo	11.980 (27.1064)	-	16.647 (14.9716)	-
95% CI for LS mean change from placebo	-44.055, 68.015	-	-13.309, 46.603	-
p-value (TAK-625 LS mean=placebo LS mean)	0.6626	-	0.2707	-
ALP in U/L, Weeks 18–26 [b]				
LS mean (SE)	-1.986 (35.7728)	12.520 (32.9263)	-49.808 (33.0454)	-40.552 (35.4502)
95% CI for LS mean	-75.569, 71.597	-55.184, 80.223	-115.948, 16.333	-111.432, 30.329
p-value (CFB LS mean=0)	0.9562	0.7069	0.1371	0.2571
LS mean (SE) change from placebo	-14.506 (49.0369)	-	-9.256 (47.5592)	-
95% CI for LS mean change from placebo	-115.359, 86.347	-	-104.468, 85.957	-
p-value (TAK-625 LS mean=placebo LS mean)	0.7697	-	0.8464	-
Total bilirubin, in mg/dL, Weeks 18–26 [b]				
LS mean (SE)	-0.397 (1.3149)	1.601 (1.2087)	-1.073 (0.6813)	0.931 (0.7236)
95% CI for LS mean	-3.313, 2.519	-1.070, 4.273	-2.448, 0.303	-0.528, 2.389
p-value (CFB LS mean=0)	0.7685	0.2130	0.1231	0.2051
LS mean (SE) change from placebo	-1.999 (1.8010)	-	-2.003 (0.9786)	-
95% CI for LS mean change from placebo	-5.981, 1.983	-	-3.980, -0.027	-
p-value (TAK-625 LS mean=placebo LS mean)	0.2916	-	0.0471	-
Direct bilirubin, in mg/dL, Weeks 18–26 [b]				
LS mean (SE)	-0.338 (1.0576)	1.427 (0.9723)	-0.755 (0.5247)	0.787 (0.5566)
95% CI for LS mean	-2.682, 2.007	-0.720, 3.574	-1.816, 0.306	-0.337, 1.911
p-value (CFB LS mean=0)	0.7559	0.1710	0.1582	0.1651
LS mean (SE) change from placebo	-1.764 (1.4463)	-	-1.542 (0.7548)	-
95% CI for LS mean change from placebo	-4.961, 1.432	-	-3.068, -0.015	-
p-value (TAK-625 LS mean=placebo LS mean)	0.2488	-	0.0480	-

ALT=alanine aminotransferase; CFB=change from baseline; CI=confidence interval; ITT=intent to treat; LS=least-squares; MMRM=mixed model for repeated measures; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; SE=standard error of the mean.

Note: For analysis of direct bilirubin, one-half of the LLOQ (0.2 mg/dL) was used for values reported as <0.2 mg/dL.

a Estimates are from a MMRM with change from baseline as the dependent variable and fixed categorical effects of treatment group, analysis visit, and treatment-by-visit interaction as well as the continuous fixed covariates of average baseline score and baseline score-by-visit interaction. For the PFIC cohort, PFIC type is included in the model as an additional covariate.

b Average of Weeks 18, 22, and 26 obtained from the MMRM as an equally weighted average of the 3 individual visit-specific estimates.

502 試験 総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Table 23、Table 24、Table 25、Table 14.2.4.9.1 から引用

（4）成長評価

主要コホート及びPFICコホートにおける身長z-score及び体重z-scoreのベースラインからWeek 2、4、6、10、14、18、22及び26まで、並びにWeek 18、22及び26の平均値におけるベースラインからの変化量の平均値を評価した（探索的評価項目）。主要コホート及びPFICコホートにおけるベースラインと、Week 18、22及び26の平均値を用いた、身長z-score及び体重z-scoreの変化量のLS平均値を表 2.7.3.2-P-14 に示した。

1）主要コホート

TAK-625群で、身長z-scoreのベースラインとWeek 18、22及び26の平均値との間に増加（改善）が認められたが、プラセボ群と比較して統計学的な差は認められなかった。

体重z-scoreについては、TAK-625群でベースラインとWeek 18、22及び26の平均値との間に統計学的に有意な増加（改善）が認められた（p=0.0034）が、プラセボ群との比較で統計学的に有意ではなかった。

2）PFICコホート

主要コホートと同様に、TAK-625群で、身長z-scoreのベースラインとWeek 18、22及び26の平均値との間に増加（改善）が認められたが、プラセボ群と比較して統計学的な差は認められなかった。

体重z-scoreについては、TAK-625群でベースラインとWeek 18、22及び26の平均値との間に統計学的に有意な増加（改善）が認められ（p<0.0001）、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった（p=0.0391）。

表 2.7.3.2-P-14　主要コホート及び PFIC コホートにおけるベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた、身長及び体重 z-score の変化量の LS 平均値 – 502 試験（ITT Set）

	Primary Cohort		PFIC Cohort	
Analysis Visit Statistic [a]	TAK-625 (N=14)	Placebo (N=17)	TAK-625 (N=33)	Placebo (N=31)
Height z-Score, Weeks 18–26 [b]				
LS mean (SE)	0.095 (0.1310)	-0.127 (0.1185)	0.078 (0.0851)	-0.131 (0.0909)
95% CI for LS mean	-0.174, 0.364	-0.370, 0.116	-0.093, 0.248	-0.312, 0.051
p-value (CFB LS mean=0)	0.4734	0.2941	0.3652	0.1555
LS mean (SE) change from placebo	0.222 (0.1768)	-	0.208 (0.1223)	-
95% CI for LS mean change from placebo	-0.141, 0.585	-	-0.036, 0.453	-
p-value (TAK-625 LS mean=placebo LS mean)	0.2201	-	0.0939	-
Weight z-Score, Weeks 18–26 [b]				
LS mean (SE)	0.320 (0.0989)	0.207 (0.0896)	0.347 (0.0738)	0.120 (0.0779)
95% CI for LS mean	0.116, 0.523	0.023, 0.391	0.199, 0.494	-0.036, 0.275
p-value (CFB LS mean=0)	0.0034	0.0286	<0.0001	0.1301
LS mean (SE) change from placebo	0.112 (0.1342)	-	0.227 (0.1075)	-
95% CI for LS mean change from placebo	-0.163, 0.388	-	0.012, 0.442	-
p-value (TAK-625 LS mean=placebo LS mean)	0.4096	-	0.0391	-

CFB=change from baseline; CI=confidence interval; ITT=intent to treat; LS=least-squares; MMRM=mixed model for repeated measures; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; SE=standard error of the mean.

Notes: z-scores are based on a participant's sex and age at each analysis visit. For participants <24 months of age, the World Health Organization (WHO) growth charts are used to derive z-scores. For participants ≥24 months of age, the Center for Disease Control (CDC) growth charts are used to derive z-scores.

a Estimates are from a MMRM with change from baseline as the dependent variable and fixed categorical effects of treatment group, analysis visit, and treatment-by-visit interaction as well as the continuous fixed covariates of average baseline score and baseline score-by-visit interaction. For the PFIC cohort, PFIC type is included in the model as an additional covariate.

b Average of Weeks 18, 22, and 26 obtained from the MMRM as an equally weighted average of the 3 individual visit-specific estimates.

502 試験 総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Table 27 から引用

（5）PedsQL（小児 QoL 評価尺度）

主要コホート及び PFIC コホートにおける PedsQL Total スコアの Week 4、6、10、14、18、22 及び 26 までの、並びに Week 18、22 及び 26 の平均値におけるベースラインからの変化量の平均値を評価した（探索的評価項目）。主要コホート及び PFIC コホートにおけるベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた、PedsQL Total スコア（Parent）の変化量の LS 平均値を表 2.7.3.2-P-15 に示した。

1）主要コホート

TAK-625 群で、PedsQL Total スコア（Parent）のベースラインと Week 18、22 及び 26 の平均値との間に、統計学的に有意な増加（改善）が認められた（p=0.0018）が、プラセボ群との比較では統計学的な有意差は認められなかった。

2）PFIC コホート

主要コホートと同様に、TAK-625 群で、PedsQL Total スコア（Parent）のベースラインと Week 18、22 及び 26 の平均値との間に、統計学的に有意な増加（改善）が認められた（p<0.0001）が、プラセボ群との比較では統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.7.3.2-P-15　主要コホート及び PFIC コホートにおけるベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた、PedsQL Total スコア（Parent）の変化量の平均値 – 502 試験（ITT Set）

	Primary Cohort		PFIC Cohort	
Analysis Visit Statistic [a]	TAK-625 (N=14)	Placebo (N=17)	TAK-625 (N=33)	Placebo (N=31)
Peds QL (Parent) Total Score				
Weeks 18–26[b]				
LS mean (SE)	16.624 (4.7528)	3.988 (3.9162)	15.255 (3.2703)	11.306 (3.5029)
95% CI for LS mean	6.816, 26.433	-4.089, 12.064	8.698, 21.811	4.297, 18.315
p-value (CFB LS mean=0)	0.0018	0.3185	<0.0001	0.0020
LS mean (SE) change from placebo	12.637 (6.4199)	-	3.948 (4.7035)	-
95% CI for LS mean change from placebo	-0.612, 25.885	-	-5.478, 13.374	-
p-value (TAK-625 LS mean=placebo LS mean)	0.0607	-	0.4049	-

CFB=change from baseline; CI=confidence interval; HRQoL=health-related quality of life; ITT=intent to treat; LS=least-squares; MMRM=mixed model for repeated measures; PedsQL=Pediatric Quality of Life Inventory; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; SE=standard error of the mean.

Notes: PedsQL individual item scores (0-4 scale) are reverse-scored and linearly transformed to a 0-100 scale (0=100, 1=75, 2=50, 3=25, 4=0), so that higher scores indicate better HRQoL (less negative impact). If >50% of the items in the scale are missing, the scale score is not computed.

a Estimates are from a MMRM with change from baseline as the dependent variable and fixed categorical effects of treatment group, analysis visit, and treatment-by-visit interaction as well as the continuous fixed covariates of average baseline score and baseline score-by-visit interaction. For the PFIC cohort, PFIC type is included in the model as an additional covariate.

b Average of Weeks 18, 22, and 26 obtained from the MMRM as an equally weighted average of the 3 individual visit-specific estimates.

502 試験 総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Table 28 から引用

2.7.3.2.3 海外第 3 相長期投与試験（MRX-503 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-10（参考）

2.7.3.2.3.1 被験者の内訳及び主な特性

（1）被験者の内訳

502 試験に計 93 例（TAK-625 群 47 例、プラセボ群 46 例）が登録された。

・502 試験終了時、計 86 例（TAK-625 群 44 例、プラセボ群 42 例）が試験を完了した。

・中間解析時点（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）で、74 例が 502 試験から本試験に移行した。502 試験での TAK-625 群が 36 例、プラセボ群が 38 例であった。

502 試験で TAK-625 群であった被験者 47 例全例が、503 試験で MRX-MRX 群とされた。

502 試験でプラセボを投与され、中間解析時点までに 503 試験に登録された被験者 38 例が、503 試験で PBO-MRX 群とされた。

MRX 全体群（n=85）は、MRX-MRX 群と PBO-MRX 群の併合であり、本試験にまだ登録されていない 502 試験のプラセボ群を除く、MRX-502 試験に登録されたすべての被験者で構成された。

全被験者コホートでは、85 例を ITT Set 及び Safety Set とし、そのうち 78 例を Per Protocol Set とした。PFIC コホートでは、57 例を ITT Set 及び Safety Set とし、そのうち 51 例を Per Protocol Set とした。主要コホートでは、27 例を ITT Set 及び Safety Set とし、そのうち 22 例を Per Protocol Set とした。

（2）人口統計学的及びその他の特性

本試験は 502 試験からの継続投与試験であるため、被験者の人口統計学的及びその他の特性は先行する 502 試験の項に記載した（2.7.3.2.2.1（2））。

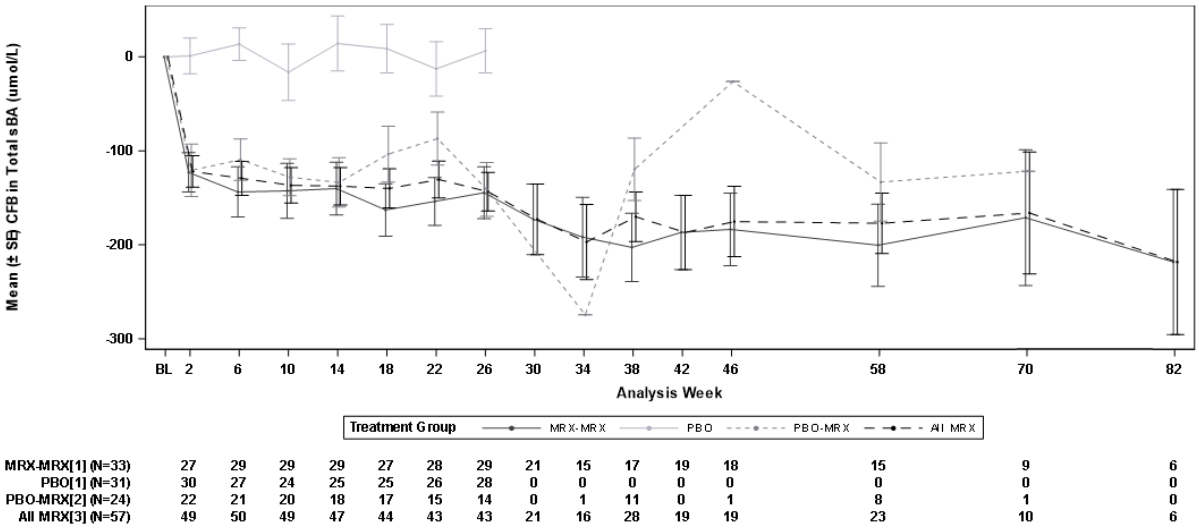
2.7.3.2.3.2 主要評価項目及び主な有効性評価項目の結果の概要

（1）空腹時 sBA

sBA の TAK-625 ベースラインからの経時的な変化量の平均値は、本試験の副次評価項目であった。

sBA の TAK-625 ベースラインからの経時的な変化量の平均値は、MRX-MRX 群では低下（改善）を示し、治療効果の継続がみられた。PBO-MRX 群でも sBA は低下し、統計学的に有意であった。MRX-MRX 群及び PBO-MRX 群の両投与群で、TAK-625 投与開始から最初の 26 週間で、sBA の統計学的に有意な TAK-625 ベースラインからの経時的な低下が、ITT Set の主要コホート及び PFIC コホートでそれぞれ認められた。

MRX-MRX 群及び PBO-MRX 群の両投与群を合わせた全被験者で、主要コホートでは Week 70 まで（この時点の評価対象被験者数は 5 例）、PFIC コホートでは Week 94 まで（4 例）、sBA は統計学的に有意な低下を示した。PFIC コホートにおける sBA の変化量の平均値の推移を図 2.7.3.2-P-11 に示した。



MRX-MRX[1] (N=33)	27	29	29	29	27	28	29	21	15	17	19	18	15	9	6
PBO[1] (N=31)	30	27	24	25	25	26	28	0	0	0	0	0	0	0	0
PBO-MRX[2] (N=24)	22	21	20	18	17	15	14	0	1	11	0	1	8	1	0
All MRX[3] (N=57)	49	50	49	47	44	43	43	21	16	28	19	19	23	10	6

CFB=change from baseline; ITT=intent to treat; MRX-MRX= participants who were assigned TAK-625 during Study MRX-502 and received TAK-625 in Study MRX-503; PBO=participants who were assigned placebo during Study MRX-502; PBO-MRX=participants who were assigned placebo during Study MRX-502 and received TAK-625 during Study MRX-503; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; SE=standard error of the mean.
[1] Change from Study MRX-502 baseline.
[2] Change from Study MRX-503 baseline.
[3] Combines MRX-MRX and PBO-MRX treatment groups. Baseline for MRX-MRX is from Study MRX-502 and for PBO-MRX from Study MRX-503.
Note: Time points with data from <5 participants in the All MRX group are not shown (for these time points, data are summarized in the source table).
503 試験 Abbreviated Interim 総括報告書 Revised（5.3.5.2-10）Figure 8 から引用

図 2.7.3.2-P-11　PFIC コホートにおける血清胆汁酸（μmol/L）の変化量の平均値の推移 – 503 試験（ITT Set）

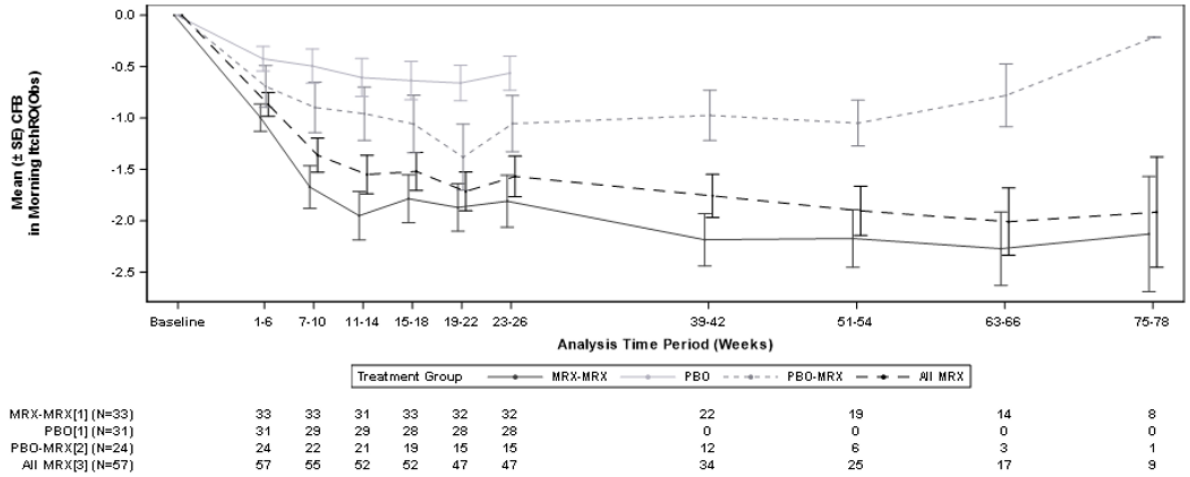
（2）そう痒－ItchRO（Obs）

ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの TAK-625 ベースラインからの経時的な変化量の平均値は、本試験の主要評価項目であった。

ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの TAK-625 ベースラインからの経時的な変化量の平均値は、MRX-MRX 群では減少（改善）を示し、治療効果の継続がみられた。PBO-MRX 群でもそう痒スコアは減少し、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。

MRX-MRX 群及び PBO-MRX 群の両投与群で、TAK-625 投与開始から最初の 26 週間で、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの統計学的に有意かつ臨床的に意味のある TAK-625 ベースラインからの経時的な減少〔ItchRO（Obs）スコアがベースラインから平均値で 1 以上減少〕が、ITT Set の主要コホート及び PFIC コホートでそれぞれ認められた。

MRX-MRX 群及び PBO-MRX 群の両投与群を合わせた全被験者で、Week 1～6 から Week 75～78 までの長期にわたり、主要コホート及び PFIC コホートのいずれにおいても ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアは統計学的に有意な減少を示した（この時点の評価対象被験者数は主要コホートで 5 例、PFIC コホートで 9 例）。PFIC コホートにおける ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量の平均値の推移をそれぞれ図 2.7.3.2-P-12 に示した。



MRX-MRX[1] (N=33)	33	33	31	33	32	32	22	19	14	8
PBO[1] (N=31)	31	29	29	28	28	28	0	0	0	0
PBO-MRX[2] (N=24)	24	22	21	19	15	15	12	6	3	1
All MRX[3] (N=57)	57	55	52	52	47	47	34	25	17	9

CFB=change from baseline; ITT=intent to treat; MRX-MRX= participants who were assigned TAK-625 during Study MRX-502 and received TAK-625 in Study MRX-503; PBO=participants who were assigned placebo during Study MRX-502; PBO-MRX=participants who were assigned placebo during Study MRX-502 and received TAK-625 during Study MRX-503; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; SE=standard error of the mean.
[1] Change from Study MRX-502 baseline.
[2] Change from Study MRX-503 baseline.
[3] Combines MRX-MRX and PBO-MRX treatment groups. Baseline for MRX-MRX is from Study MRX-502 and for PBO-MRX from Study MRX-503.
Note: Time points with data from <5 participants in the All MRX group are not shown (for these time points, data are summarized in the source table).
503 試験 Abbreviated Interim 総括報告書 Revised（5.3.5.2-10）Figure 5 から引用

図 2.7.3.2-P-12　PFIC コホートにおける ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量の平均値の推移 – 503 試験（ITT Set）

（3）肝酵素及びビリルビン

総ビリルビン及び直接ビリルビンは、ITT Set の MRX-MRX 群及び PBO-MRX 群の両投与群で TAK-625 ベースラインから減少（改善）した。特に、MRX-MRX 群ではその減少は持続した。

総ビリルビンは、MRX-MRX 群及び PBO-MRX 群の両投与群を合わせた全被験者で、主要コホートでは Week 94 まで、PFIC コホートでは Week 106 まで、一貫してベースラインからの減少が示された。PFIC コホートでは、両投与群を合わせた全被験者における総ビリルビンのベースラインからの減少は-0.692～-4.275 の範囲にあり、Week 70 までの多くの時点でその減少は統計学的に有意であった。

直接ビリルビンは、MRX-MRX 群及び PBO-MRX 群の両投与群を合わせた全被験者で、主要コホートでは追跡期間を通して Week 106 まで、一貫してベースラインからの減少が示された。PFIC コホートでは、両投与群を合わせた全被験者における直接ビリルビンのベースラインからの減少は-0.553～-3.238 の範囲にあり、Week 70 までの多くの時点でその減少は統計学的に有意であった（その後、被験者数は 12 例未満となった）。

ALT 及び ALP については、総括報告書を参照のこと〔503 試験 Abbreviated Interim 総括報告書 Revised（5.3.5.2-10）Table 14.2.3.1.1、Table 14.2.3.1.2、Table 14.2.3.5.1、Table 14.2.3.5.2〕。

（4）成長評価

身長及び体重 z-score の TAK-625 ベースラインからの経時的な変化量の平均値は、本試験の副次評価項目であった。

ITT Set の主要コホート及び PFIC コホートのいずれも、MRX-MRX 群及び PBO-MRX 群で、身長及び体重 z-score に追跡調査期まで一貫した増加（改善）が認められた。

身長 z-score は、主要コホートの MRX-MRX 群では、Week 46 に統計学的に有意な増加を示し、Week 58 まで持続した（その後、被験者数は 7 例未満となった）。PFIC コホートの MRX-MRX 群では、身長 z-score の増加は Week 30 に統計学的に有意となり、Week 70 まで持続した（その後、被験者数は 10 例未満となった）。PBO-MRX 群では、主要コホート及び PFIC コホートのいずれも、身長 z-score に TAK-625 ベースラインから追跡調査期まで一貫した増加が認められた。PFIC コホートでは、増加は Week 18 に統計学的に有意となり、Week 26 まで持続した（その後、被験者数は 14 例未満となった）。

体重 z-score は、MRX-MRX 群では、主要コホートの Week 6～58 及び PFIC コホートの Week 4～70 に、TAK-625 ベースラインからの一貫した増加が認められた。PBO-MRX 群でも、主要コホート及び PFIC コホートで、TAK-625 ベースラインからの体重 z-score の増加が認められたが、症例数が少なく統計学的有意性は認められなかった（Week 10 を除く）。

（5）PedsQL（小児 QoL 評価尺度）

中間解析時点に PedsQL の解析は実施しなかった。

2.7.3.2.4 海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-8（参考）

2.7.3.2.4.1 被験者の内訳及び主な特性

（1）被験者の内訳

本試験の登録は完了し、PFIC 被験者 10 例（12 ヵ月齢未満）が登録された。中間解析では、登録例全例（10 例）を Safety Set とした。データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、9 例（90.0%）が 13 週間の主要試験期を完了し、他の 1 例（10.0%）は有害事象により主要試験期を中止した。LTE 期では 9 例が登録され、このうち 8 例はデータカットオフ日時点で LTE 期を継続中であり、他の 1 例は TAK-625 の Expanded Access Program に移行したため LTE 期を中止した。

（2）人口統計学的及びその他の特性

ベースライン時の人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.3.2-P-16 に示した。試験登録時の年齢の平均値（SD）は 6.6（3.89）ヵ月齢であり、範囲は 1～11 ヵ月齢であった。性別は男性 7 例（70.0%）及び女性 3 例（30.0%）であり、体重 z-score 及び身長 z-score の平均値（SD）はそれぞれ-1.49（0.946）及び-1.55（1.134）であった。ABCB11、ATP8B1 及び TJP2 遺伝子型を有する被験者は、それぞれ 7 例（70.0%）、2 例（20.0%）及び 1 例（10.0%）であった。ベースライン時には、肝臓パラメータの異常が認められ、平均値（SD）は ALT 149.00（110.108）U/L、AST 159.10（97.034）U/L 及び総ビリルビン 41.02（23.651）μmol/L であった。総 sBA は 10 例中 9 例で高値が示され、ベースライン時の平均値（SD）は 228.32（107.525）μmol/L、

範囲は 60.9～391.7 µmol/L であった。なお、他の 1 例の総 sBA のベースライン値は、検体採取量が不十分であったため収集できなかった。7 例を対象とした ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースライン時の平均値（SD）は 1.010（0.9077）であった。なお、この ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアに基づくそう痒評価は、治験実施計画書の改訂により試験途中で追加された。このため、登録例 10 例のうち、治験実施計画書の当該改訂後に ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの評価が可能であった実施医療機関に登録された 7 例からスコアは収集された。ベースライン時の CSS スコア評価では、7 例（70%）にそう痒が認められ、CSS スコアは 1（気を紛らわす事ができないときにこする又は軽く掻く）～3（明らかな擦過傷がある）であった。

表 2.7.3.2-P-16　人口統計学的及びその他の特性 – 801 試験（Safety Set）

Variable Statistics or Category	Participants with PFIC (N=10)
Age, in months	
Mean	6.6
SD (SE)	3.89 (1.23)
Median	6.0
Minimum, Maximum	1, 11
Sex, n (%)[a]	
Male	7 (70.0)
Female	3 (30.0)
Race, n (%)[a]	
White	6 (60.0)
Not reported	4 (40.0)
Weight z-score	
Mean	-1.49
SD (SE)	0.946 (0.299)
Median	-1.41
Minimum, Maximum	-3.8, -0.4
Height z-score	
Mean	-1.55
SD (SE)	1.134 (0.359)
Median	-1.12
Minimum, Maximum	-3.4, -0.4
PFIC Genotype, n (%)[a]	
ABCB11	7 (70.0)
ATP8B1	2 (20.0)
TJP2	1 (10.0)
ALT, U/L	
Mean	149.00
SD (SE)	110.108 (34.819)
Median	125.00
Minimum, Maximum	43.0, 416.0
AST, U/L	
Mean	159.10
SD (SE)	97.034 (30.685)
Median	158.00
Minimum, Maximum	69.0, 383.0

表 2.7.3.2-P-16　人口統計学的及びその他の特性 - 801 試験（Safety Set）（続き）

Variable Statistics or Category	Participants with PFIC (N=10)
Direct bilirubin, µmol/L	
Mean	30.96
SD (SE)	18.648 (5.897)
Median	25.34
Minimum, Maximum	8.7, 64.8
Total bilirubin, µmol/L	
Mean	41.02
SD (SE)	23.651 (7.479)
Median	33.63
Minimum, Maximum	12.9, 79.3
sBA, µmol/L	
n	9
Mean	228.32
SD (SE)	107.525 (35.842)
Median	234.88
Minimum, Maximum	60.9, 391.7
ItchRO(Obs) Weekly Morning Average	
n	7
Mean	1.010
SD (SE)	0.9077 (0.3431)
Median	1.000
Minimum, Maximum	0.00, 2.29
CSS, 0–4	
Mean	1.55
SD (SE)	1.212 (0.383)
Median	2.00
Minimum, Maximum	0.0, 3.0
CSS Individual Responses, 0–4, n (%)[a]	
0	3 (30.0)
1	1 (10.0)
2	3 (30.0)
2.5	1 (10.0)
3	2 (20.0)

CSS=Clinician Scratch Scale; ItchRO(Obs)=Itch Reported Outcome (Observer); PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; sBA=serum bile acid; SD=standard deviation; SE=standard error.
Notes: Baseline sBAs are calculated as the mean of 2 last nonmissing assessments before the first dose of TAK-625 or the last nonmissing assessment if only a single assessment is available. Baseline CSS scores are calculated as the mean of 2 last nonmissing assessments before the first dose of TAK-625 or the last nonmissing assessment if only a single assessment is available.
CSS Score values: 0=none (no known itching or scratching); 1=rubbing or mild scratching when undistracted; 2=active scratching without evident skin abrasions; abrasion evident; 3=abrasion evident; and 4=cutaneous mutilation, hemorrhage, and scarring evident.
a　Percentages are 100*n/N based on participants in the Safety Set.
801 試験 改訂 Abbreviated Interim（PFIC）総括報告書（5.3.5.2-8）Table 10-2、Table 10-3、Table 10-4 から引用

2.7.3.2.4.2 主要評価項目及び主な有効性評価項目の結果の概要

（1）空腹時 sBA

sBA のベースラインから Week 13（主要試験期の最終時点）までの変化量は、本試験の副次評価項目であった。Safety Set における sBA のベースラインから Week 13 までの変化量、並びに LTE 期の Week 29 までの変化量を表 2.7.3.2-P-17 に示した。

sBA のベースライン値は 10 例中 9 例で収集され、他の 1 例では検体採取量が不十分であったため、ベースライン値は収集できなかった。これらの 9 例の sBA のベースライン値は全例とも高値であり、平均値（SD）は 228.32（107.525）μmol/L であった。

sBA のベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 13 で-107.96（146.766）μmol/L、Week 29 で-67.87（139.396）μmol/L であった。

個々の被験者のベースラインから Week 13 までの sBA の推移は、評価対象の 8 例中 7 例が低下、1 例が上昇を示し、また、sBA の低下を示した 7 例中 4 例の低下率は 31%～96%であった。sBA の低下は Week 29 においてもほとんどの被験者で維持され、ベースラインから Week 29 までの sBA の推移は、評価対象の 8 例中 6 例が低下、2 例が上昇を示し、また、sBA の低下を示した 6 例中 4 例の低下率は 22%～96%であった。以上の結果より、13 週間の主要試験期及び LTE 期の Week 29 ともに、TAK-625 投与による sBA のベースラインからの大きな低下が示された。

表 2.7.3.2-P-17　血清胆汁酸（μmol/L）のベースラインから Week 29 までの変化量 －801 試験（Safety Set）

Analysis Visit	Participants with PFIC (N=10)	
Statistic	Observed Value	Change from Baseline (Day 1)
Baseline		
n	9	-
Mean	228.32	-
SD (SE)	107.525 (35.842)	-
Median	234.88	-
Min, Max	60.9, 391.7	-
Week 13		
n	8	8
Mean	130.33	-107.96
SD (SE)	88.204 (31.185)	146.766 (51.890)
Median	167.00	-72.34
Min, Max	5.6, 214.9	-332.1, 81.7
Week 29		
n	8	8
Mean	170.43	-67.87
SD (SE)	109.387 (38.674)	139.396 (49.284)
Median	216.61	-42.40
Min, Max	6.8, 306.9	-330.8, 101.1

Max=maximum; Min=minimum; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; SD=standard deviation; SE=standard error.
Notes: Serum bile acid values are provided as μmol/L.
801 試験 改訂 Abbreviated Interim（PFIC）総括報告書（5.3.5.2-8）Table 11-3 から引用

（2）そう痒－CSS

本試験では、CSS によるそう痒の評価を行った。CSS のベースラインからの変化量は、本試験の探索的評価項目であった。Safety Set における CSS のベースラインから Week 13（主要試験期の最終時点）までの変化量、並びに LTE 期の Week 29 までの変化量を表 2.7.3.2-P-18 に示した。

ベースライン時､CSS スコアで評価したそう痒(CSS スコアが 1 以上)は 10 例中 7 例(70.0%)に認められた。また、CSS スコアが 0（そう痒なし）であった 3 例を含む計 10 例の CSS スコアのベースライン値の平均値（SD）は 1.55（1.212）であった。

CSS スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 13 で 0.15（1.415）、Week 29 で-0.17（1.696）であった。

個々の被験者のベースラインから Week 13 までの CSS スコアの推移は、評価対象の 10 例中 2 例が減少〔2 例ともスコアは 0 に減少（完全寛解）〕、3 例が増加、5 例が不変であった。また、ベースラインから Week 29 までの CSS スコアの推移は、評価対象の 9 例中 4 例が減少〔うち 3 例はスコアが 0 に減少（完全寛解）〕、3 例が増加、2 例が不変であり、ベースラインからの CSS スコアの減少（改善）例数が増加した。

表 2.7.3.2-P-18 CSS スコアのベースラインから Week 29 までの変化量 – 801 試験（Safety Set）

Analysis Visit	Participants with PFIC (N=10)	
Statistic	Observed Value	Change from Baseline (Day 1)
Baseline		
n	10	-
Mean	1.55	-
SD (SE)	1.212 (0.383)	-
Median	2.00	-
Min, Max	0.0, 3.0	-
Week 13		
n	10	10
Mean	1.70	0.15
SD (SE)	1.567 (0.496)	1.415 (0.448)
Median	2.00	0.00
Min, Max	0.0, 4.0	-2.5, 3.0
Week 29		
n	9	9
Mean	1.56	-0.17
SD (SE)	1.424 (0.475)	1.696 (0.565)
Median	1.00	0.00
Min, Max	0.0, 3.0	-2.5, 3.0

CSS= Clinician Scratch Scale; Max=maximum; Min=minimum; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; SD=standard deviation; SE=standard error.
Note: For Clinician Scratch Scale Score, baseline is calculated as the mean of 2 last nonmissing assessments before the first dose of TAK-625 or the last nonmissing assessment if only a single assessment is available.
801 試験 改訂 Abbreviated Interim（PFIC）総括報告書（5.3.5.2-8）Table 11-2 から引用

(3) そう痒－ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコア

本試験では、治験実施計画書が試験途中で改訂され、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアに基づくそう痒評価が追加された。このため、本項では、治験実施計画書の当該改訂後に ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの評価が可能であった実施医療機関に登録された 7 例を対象とした解析結果を示した。

ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインからの変化量は、本試験の探索的評価項目であった。Safety Set における ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインから

Week 13（主要試験期の最終時点）までの変化量、並びに LTE 期の Week 21 までの変化量を表 2.7.3.2-P-19 に示した。

5 ヵ月齢未満の被験者（4 例）でのベースライン時の ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアはいずれも 2 未満であったのに対し、5 ヵ月齢以上の被験者では 3 例中 2 例でスコアは 2 を超えていた。6 ヵ月齢未満の被験者では掻破等の細かな動作を行う能力が十分に発達していないため、介護者が被験者のそう痒症状を見逃すことで過小評価してしまう可能性、並びに被験者の月齢間で一貫した評価がなされない可能性が考えられる。

ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースライン値の平均値（SD）は、1.010（0.9077）であった。また、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 13（主要試験期の最終時点）で 0.286（1.8070）、Week 21 で 0.045（1.0869）であった。

個々の被験者のベースラインから Week 13 までの ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの推移は、評価対象の 5 例中 2 例が減少〔うち 1 例はスコアが 0 に減少（完全寛解）〕、2 例が増加、1 例が不変であった。また、ベースラインから Week 21 までの ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの推移は、評価対象の 4 例中 3 例が減少〔うち 1 例はスコアが 0 に減少（完全寛解）〕、1 例が増加を示した。なお、中間解析のデータカットオフ日時点では、Week 21 以降の ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの評価対象例は少なかった。

表 2.7.3.2-P-19　ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインから Week 21 までの変化量 – 801 試験（Safety Set）

Analysis Visit	Participants with PFIC (N=10)	
Statistic	Observed Value	Change from Baseline (Day 1)
Baseline		
n	7	-
Mean	1.010	-
SD (SE)	0.9077 (0.3431)	-
Median	1.000	-
Min, Max	0.00, 2.29	-
Week 13		
n	5	5
Mean	1.600	0.286
SD (SE)	1.2873 (0.5757)	1.8070 (0.8081)
Median	2.000	0.000
Min, Max	0.00, 3.14	-1.57, 3.00
Week 21		
n	4	4
Mean	1.027	0.045
SD (SE)	1.0608 (0.5304)	1.0869 (0.5435)
Median	0.982	-0.196
Min, Max	0.00, 2.14	-1.00, 1.57

ItchRO(Obs)=Itch-Reported Outcome (Observer); Max=maximum; Min=minimum; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; SD=standard deviation; SE=standard error.

Note: ItchRO(Obs) score values: 0=none; 1=mild; 2=moderate; 3=severe; and 4=very severe.

801 試験 改訂 Abbreviated Interim（PFIC）総括報告書（5.3.5.2-8）Table 11-1 から引用

（4）肝酵素及びビリルビン

中間解析では、有効性評価としての肝臓関連パラメータの評価は行わなかった。

（5）成長評価

中間解析では、有効性評価としての成長評価は行わなかった。

（6）PedsQL（小児 QoL 評価尺度）

本試験では、PedsQL による評価は行わなかった。

2.7.3.2.5 海外第 2 相非盲検非対照試験（LUM001-501 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-6（参考）

2.7.3.2.5.1 被験者の内訳及び主な特性

（1）被験者の内訳

計 33 例の被験者が登録され、PFIC1 が 8 例、PFIC2 が 25 例であり、兄弟姉妹（すべて PFIC2 被験者）が 2 組登録された。

中間解析時点（データカットオフ日：2018 年 2 月 [redacted] 日）で、Week 72 時点で治験薬投与を継続していた被験者は 22 例（66.7%）であり、11 例（33.3%）は Week 72 より前に投与を中止した。

Week 72 時点で投与継続していた 22 例（66.7%）のうち、4 例（12.1%）は Week 72 時点で試験を終了（任意の追跡調査期に移行せず）、3 例（9.1%）は Week 72 から Week 124 の間に投与を中止し、15 例（45.5%）が Week 124 時点で投与を継続していた。

Week 124 時点で投与継続していた 15 例のうち、3 例（9.1%）が Week 124 から EOT の間に投与を中止し、12 例（36.4%）が EOT まで投与を継続した。

全被験者 33 例（PFIC1 8 例、PFIC2 25 例）を ITT Set 及び Safety Set とし、31 例（PFIC1 8 例、PFIC2 23 例）を MITT Set とした。

（2）人口統計学的及びその他の特性

ベースラインの人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.3.2-P-20 に示した。被験者全体で、女性が男性よりわずかに多かった〔女性 19 例（57.6%）、男性 14 例（42.4%）〕。年齢の平均値は 4.2 歳であり、範囲は 1～13 歳であった。白人 26 例（78.8%）、アジア人 3 例（9.1%）、人種の報告なし 3 例（9.1%）、複数の人種として報告あり 1 例（3.0%）であった。

被験者全体で、最初の PFIC の診断からの期間の中央値は 32.2 ヵ月（範囲：4.6～127.0 ヵ月）であり、PFIC の家族歴なしは 23 例（69.7%）であった。そう痒の治療歴ありは 28 例（84.8%）であり、経口薬投与が最も多く 27 例（81.8%）であった。過去に最も多く使用されたそう痒治療は、リファンピシン及び経口ウルソデオキシコール酸であり、それぞれ 22 例（66.7%）であった。CSS スコアの要約では、患者の大部分が「3=明らかな擦過傷がある」〔21 例（63.6%）〕又は「4=明らかな皮膚損傷、出血、及び瘢痕がある」〔5 例（15.2%）〕を有していた。

表 2.7.3.2-P-20　人口統計学的及びその他の特性 – 501 試験（Safety Set）

Variable	PFIC1	PFIC2			Overall
		nt-PFIC2	t-PFIC2	Overall	
Statistic or Category	(N=8)	(N=19)	(N=6)	(N=25)	(N=33)
Age (years)[a]					
n	8	19	6	25	33
Mean	3.0	4.1	6.3	4.6	4.2
SD (SE)	2.00 (0.71)	3.43 (0.79)	3.39 (1.38)	3.49 (0.70)	3.24 (0.56)
Median	2.0	3.0	7.0	4.0	3.0
Min, Max	1, 7	1, 13	1, 10	1, 13	1, 13
Age category[a] n (%)					
<2 years	1 (12.5)	5 (26.3)	1 (16.7)	6 (24.0)	7 (21.2)
2 to 4 years	5 (62.5)	9 (47.4)	1 (16.7)	10 (40.0)	15 (45.5)
5 to 8 years	2 (25.0)	2 (10.5)	2 (33.3)	4 (16.0)	6 (18.2)
9 to 12 years	0	2 (10.5)	2 (33.3)	4 (16.0)	4 (12.1)
13 to 18 years	0	1 (5.3)	0	1 (4.0)	1 (3.0)
Gender n (%)					
Male	6 (75.0)	6 (31.6)	2 (33.3)	8 (32.0)	14 (42.4)
Female	2 (25.0)	13 (68.4)	4 (66.7)	17 (68.0)	19 (57.6)
Height z-score					
n	8	19	6	25	33
Mean	-2.963	-1.066	-1.982	-1.286	-1.693
SD (SE)	1.4690 (0.5194)	1.0007 (0.2296)	0.5252 (0.2144)	0.9839 (0.1968)	1.3156 (0.2290)
Median	-2.500	-1.356	-1.901	-1.493	-1.653
Min, Max	-6.06, -1.62	-2.73, 0.77	-2.81, -1.34	-2.81, 0.77	-6.06, 0.77
Weight z-score					
n	8	19	6	25	33
Mean	-2.704	-0.402	-1.331	-0.625	-1.129
SD (SE)	2.8179 (0.9963)	0.7687 (0.1764)	0.8836 (0.3607)	0.8774 (0.1755)	1.7700 (0.3081)
Median	-1.775	-0.216	-1.267	-0.342	-0.844
Min, Max	-9.14, -0.29	-1.83, 0.60	-2.73, -0.20	-2.73, 0.60	-9.14, 0.60
BMI z-score					
n	8	19	6	25	33
Mean	-0.035	0.463	-0.036	0.344	0.252
SD (SE)	1.3138 (0.4645)	0.9417 (0.2160)	0.7638 (0.3118)	0.9132 (0.1826)	1.0150 (0.1767)
Median	-0.279	0.372	0.078	0.165	0.049
Min, Max	-2.39, 2.01	-1.12, 1.94	-1.13, 0.88	-1.13, 1.94	-2.39, 2.01
Race n (%)					
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
Asian	2 (25.0)	0	1 (16.7)	1 (4.0)	3 (9.1)
Black or African American	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0
White	6 (75.0)	18 (94.7)	2 (33.3)	20 (80.0)	26 (78.8)
More than 1 race	0	1 (5.3)	0	1 (4.0)	1 (3.0)
Not reported	0	0	3 (50.0)	3 (12.0)	3 (9.1)
Ethnicity n (%)					
Hispanic or Latino	0	1 (5.3)	0	1 (4.0)	1 (3.0)
Not Hispanic or Latino	8 (100.0)	18 (94.7)	3 (50.0)	21 (84.0)	29 (87.9)
Not Reported	0	0	3 (50.0)	3 (12.0)	3 (9.1)
Country n (%)					
France	0	0	3 (50.0)	3 (12.0)	3 (9.1)
Great Britain	3 (37.5)	9 (47.4)	2 (33.3)	11 (44.0)	14 (42.4)
Poland	0	1 (5.3)	0	1 (4.0)	1 (3.0)
United States	5 (62.5)	9 (47.4)	1 (16.7)	10 (40.0)	15 (45.5)

表 2.7.3.2-P-20　人口統計学的及びその他の特性 - 501 試験（Safety Set）（続き）

Variable	PFIC1	PFIC2			Overall
		nt-PFIC2	t-PFIC2	Overall	
Statistic or Category	(N=8)	(N=19)	(N=6)	(N=25)	(N=33)
Time Since Original Diagnosis of PFIC (months)					
n	8	19	6	25	33
Mean	33.66	36.50	67.60	43.97	41.47
SD (SE)	23.478 (8.301)	30.374 (6.968)	40.161 (16.396)	34.809 (6.962)	32.395 (5.639)
Median	23.38	27.14	54.88	33.08	32.23
Min, Max	12.5, 78.9	4.6, 118.6	18.5, 127.0	4.6, 127.0	4.6, 127.0
Family History of PFIC n (%)					
Yes	3 (37.5)	3 (15.8)	0	3 (12.0)	6 (18.2)
No	5 (62.5)	15 (78.9)	3 (50.0)	18 (72.0)	23 (69.7)
Unknown	0	1 (5.3)	3 (50.0)	4 (16.0)	4 (12.1)
Used Anything to Treat Itch in the Past n (%)					
Yes	7 (87.5)	16 (84.2)	5 (83.3)	21 (84.0)	28 (84.8)
No	1 (12.5)	3 (15.8)	1 (16.7)	4 (16.0)	5 (15.2)
Type of Therapy Used to Treat Itch in the Past[b] n (%)					
Topical	1 (12.5)	3 (15.8)	1 (16.7)	4 (16.0)	5 (15.2)
Oral	7 (87.5)	15 (78.9)	5 (83.3)	20 (80.0)	27 (81.8)
Other	2 (25.0)	9 (47.4)	0	9 (36.0)	11 (33.3)
Specific Therapy Used to Treat Itch in the Past[b] n (%)					
Topical Antihistamines	1 (12.5)	2 (10.5)	0	2 (8.0)	3 (9.1)
Topical Calcineurin Inhibitors	0	1 (5.3)	0	1 (4.0)	1 (3.0)
Topical Corticosteroids	0	2 (10.5)	1 (16.7)	3 (12.0)	3 (9.1)
Topical Local Anesthetics	1 (12.5)	1 (5.3)	0	1 (4.0)	2 (6.1)
Topical Menthol	0	1 (5.3)	0	1 (4.0)	1 (3.0)
Oral Anticonvulsants	1 (12.5)	4 (21.1)	1 (16.7)	5 (20.0)	6 (18.2)
Oral Antidepressants	0	0	2 (33.3)	2 (8.0)	2 (6.1)
Oral Antihistamines	3 (37.5)	11 (57.9)	1 (16.7)	12 (48.0)	15 (45.5)
Oral Anti-oxidants	0	1 (5.3)	0	1 (4.0)	1 (3.0)
Oral Binding Resins	2 (25.0)	9 (47.4)	1 (16.7)	10 (40.0)	12 (36.4)
Oral Enzyme Inducers	5 (62.5)	12 (63.2)	5 (83.3)	17 (68.0)	22 (66.7)
Oral Opiate Antagonists	2 (25.0)	5 (26.3)	1 (16.7)	6 (24.0)	8 (24.2)
Oral Serotonin Antagonists	2 (25.0)	5 (26.3)	0	5 (20.0)	7 (21.2)
Oral Ursodiol (UDCA)	5 (62.5)	14 (73.7)	3 (50.0)	17 (68.0)	22 (66.7)
Other Hemofiltration (MARS)	0	1 (5.3)	0	1 (4.0)	1 (3.0)
Other Nasal Biliary Drainage	0	1 (5.3)	0	1 (4.0)	1 (3.0)
Other	2 (25.0)	7 (36.8)	0	7 (28.0)	9 (27.3)
Clinician Scratch Scale Score[c]					
n	8	19	6	25	33
Mean	2.8	2.9	2.7	2.9	2.8
SD (SE)	0.46 (0.16)	1.03 (0.24)	0.52 (0.21)	0.93 (0.19)	0.83 (0.15)
Median	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Min, Max	2, 3	0, 4	2, 3	0, 4	0, 4
0, n (%)	0	1 (5.3)	0	1 (4.0)	1 (3.0)
1, n (%)	0	1 (5.3)	0	1 (4.0)	1 (3.0)
2, n (%)	2 (25.0)	1 (5.3)	2 (33.3)	3 (12.0)	5 (15.2)
3, n (%)	6 (75.0)	11 (57.9)	4 (66.7)	15 (60.0)	21 (63.6)
4, n (%)	0	5 (26.3)	0	5 (20.0)	5 (15.2)

表 2.7.3.2-P-20　人口統計学的及びその他の特性 - 501 試験（Safety Set）（続き）

Variable	PFIC1	PFIC2			Overall
		nt-PFIC2	t-PFIC2	Overall	
Statistic or Category	(N=8)	(N=19)	(N=6)	(N=25)	(N=33)
ItchRO(Obs) Weekly Average Score[d]					
n	8	19	6	25	33
Mean	2.138	2.139	2.881	2.317	2.274
SD (SE)	0.7458 (0.2637)	0.8480 (0.1945)	0.6801 (0.2777)	0.8604 (0.1721)	0.8264 (0.1439)
Median	2.071	1.929	2.714	2.286	2.214
Min, Max	1.07, 3.43	0.14, 3.29	2.21, 3.79	0.14, 3.79	0.14, 3.79
ItchRO(Pt) Weekly Average Score[d]					
n	2	5	4	9	11
Mean	1.393	2.086	2.750	2.381	2.201
SD (SE)	0.3536 (0.2500)	1.0144 (0.4537)	0.7107 (0.3554)	0.9091 (0.3030)	0.9130 (0.2753)
Median	1.393	2.357	2.607	2.357	2.214
Min, Max	1.14, 1.64	0.43, 3.14	2.14, 3.64	0.43, 3.64	0.43, 3.64
ItchRO(Obs) Weekly Morning Average Score[e]					
n	8	19	6	25	33
Mean	2.307	2.090	2.929	2.291	2.295
SD (SE)	0.8613 (0.3045)	0.8237 (0.1890)	0.5010 (0.2045)	0.8335 (0.1667)	0.8267 (0.1439)
Median	2.000	2.143	2.857	2.286	2.286
Min, Max	1.14, 3.60	0.14, 3.14	2.29, 3.57	0.14, 3.57	0.14, 3.60
ItchRO(Obs) Weekly Evening Average Score[e]					
n	8	19	6	25	33
Mean	1.985	2.188	2.833	2.343	2.256
SD (SE)	0.7428 (0.2626)	0.8858 (0.2032)	0.8733 (0.3565)	0.9091 (0.1818)	0.8746 (0.1522)
Median	2.071	2.000	2.571	2.143	2.143
Min, Max	1.00, 3.43	0.14, 3.43	2.00, 4.00	0.14, 4.00	0.14, 4.00
Serum Bile Acid (μmol/L)					
n	8	19	6	25	33
Mean	261.81	373.35	404.92	380.93	352.05
SD (SE)	99.574 (35.205)	161.950 (37.154)	112.398 (45.886)	149.974 (29.995)	147.395 (25.658)
Median	216.40	422.88	389.56	407.63	373.89
Min, Max	159.7, 423.4	34.3, 601.4	255.7, 602.1	34.3, 602.1	34.3, 602.1
Alkaline Phosphatase (U/L)					
n	8	19	6	25	33
Mean	696.6	467.2	464.8	466.6	522.4
SD (SE)	220.00 (77.78)	156.38 (35.88)	142.59 (58.21)	150.26 (30.05)	193.75 (33.73)
Median	674.0	464.0	419.5	455.0	483.0
Min, Max	310, 974	227, 765	306, 672	227, 765	227, 974
Aspartate Aminotransferase (U/L)					
n	8	19	6	25	33
Mean	77.3	147.9	205.7	161.8	141.3
SD (SE)	23.75 (8.40)	165.10 (37.88)	167.30 (68.30)	164.04 (32.81)	147.16 (25.62)
Median	65.5	94.0	164.5	97.0	94.0
Min, Max	51, 114	28, 672	57, 521	28, 672	28, 672
Alanine Aminotransferase (U/L)					
n	8	19	6	25	33
Mean	56.1	116.0	152.3	124.7	108.1
SD (SE)	29.74 (10.51)	109.15 (25.04)	150.96 (61.63)	118.04 (23.61)	107.40 (18.70)
Median	37.0	91.0	88.5	91.0	85.0
Min, Max	32, 109	13, 379	30, 438	13, 438	13, 438

表 2.7.3.2-P-20　人口統計学的及びその他の特性 - 501 試験（Safety Set）（続き）

		PFIC2			
Variable	PFIC1	nt-PFIC2	t-PFIC2	Overall	Overall
Statistic or Category	(N=8)	(N=19)	(N=6)	(N=25)	(N=33)
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)					
n	8	19	6	25	33
Mean	17.8	21.9	50.2	28.7	26.1
SE (SE)	6.07 (2.14)	19.07 (4.37)	26.13 (10.67)	23.80 (4.76)	21.34 (3.72)
Median	16.0	16.0	47.0	17.0	17.0
Min, Max	11, 27	6, 89	11, 83	6, 89	6, 89
FGF-19 (pg/mL)					
n	8	19	6	25	33
Mean	194.4	627.6	3567.9	1333.3	1057.2
SE (SE)	227.14 (80.31)	910.65 (208.92)	2990.79 (1220.98)	2031.77 (406.35)	1831.12 (318.76)
Median	92.3	140.9	4115.4	252.5	180.7
Min, Max	19, 700	53, 3754	39, 6944	39, 6944	19, 6944
Bilirubin (mg/dL)					
n	8	19	6	25	33
Mean	5.45	1.81	2.87	2.06	2.88
SD (SE)	5.131 (1.814)	1.781 (0.409)	1.495 (0.610)	1.748 (0.350)	3.197 (0.557)
Median	2.95	1.20	2.90	1.60	1.80
Min, Max	0.9, 15.1	0.1, 6.5	1.1, 4.5	0.1, 6.5	0.1, 15.1
Direct Bilirubin (mg/dL)					
n	8	19	6	25	33
Mean	4.038	1.387	2.300	1.606	2.195
SD (SE)	3.6707 (1.2978)	1.3323 (0.3056)	1.3008 (0.5310)	1.3573 (0.2715)	2.3343 (0.4063)
Median	2.150	1.000	2.050	1.300	1.300
Min, Max	0.70, 10.00	0.05, 4.60	0.90, 3.90	0.05, 4.60	0.05, 10.00
Cholesterol (mg/dL)					
n	8	19	6	25	33
Mean	112.9	193.3	233.5	202.9	181.1
SD (SE)	23.22 (8.21)	52.40 (12.02)	46.47 (18.97)	53.08 (10.62)	61.37 (10.68)
Median	111.5	196.0	231.0	196.0	189.0
Min, Max	79, 155	105, 269	187, 282	105, 282	79, 282
Triglycerides (mg/dL)					
n	8	19	6	25	33
Mean	124.5	175.2	200.7	181.3	167.5
SD (SE)	31.27 (11.06)	81.56 (18.71)	64.91 (26.50)	77.39 (15.48)	72.92 (12.69)
Median	133.0	170.0	200.5	181.0	158.0
Min, Max	64, 162	44, 409	121, 279	44, 409	44, 409
7α hydroxyl-4-cholesten-3-one (ng/mL)					
n	8	19	6	25	33
Mean	2.71	2.76	10.50	4.62	4.16
SD (SE)	2.190 (0.774)	1.988 (0.456)	18.228 (7.442)	9.141 (1.828)	8.025 (1.397)
Median	2.45	2.30	3.70	2.70	2.70
Min, Max	0.2, 5.8	0.2, 7.7	0.2, 47.3	0.2, 47.3	0.2, 47.3
Retinol (μg/dL)					
n	8	19	6	25	33
Mean	73.45	51.41	39.60	48.58	54.61
SD (SE)	35.984 (12.722)	21.548 (4.943)	23.701 (9.676)	22.176 (4.435)	27.735 (4.828)
Median	73.50	46.00	38.65	43.00	46.00
Min, Max	17.2, 119.0	17.2, 89.0	14.3, 83.0	14.3, 89.0	14.3, 119.0

表 2.7.3.2-P-20　人口統計学的及びその他の特性 - 501 試験（Safety Set）（続き）

Variable	PFIC1	PFIC2			Overall
Statistic or Category	(N=8)	nt-PFIC2 (N=19)	t-PFIC2 (N=6)	Overall (N=25)	(N=33)
25-Hydroxyvitamin D (ng/mL)					
n	8	18	5	23	31
Mean	37.88	28.58	23.48	27.47	30.16
SD (SE)	17.334 (6.129)	10.435 (2.459)	13.399 (5.992)	11.018 (2.297)	13.437 (2.413)
Median	39.54	29.00	22.04	29.00	29.00
Min, Max	10.0, 66.9	11.6, 52.0	9.2, 40.9	9.2, 52.0	9.2, 66.9
Alpha Tocopherol (mg/dL)					
n	8	19	6	25	33
Mean	0.343	0.418	0.703	0.486	0.452
SD (SE)	0.1673 (0.0591)	0.2773 (0.0636)	0.4885 (0.1994)	0.3505 (0.0701)	0.3196 (0.0556)
Median	0.353	0.461	0.615	0.461	0.430
Min, Max	0.12, 0.65	0.04, 0.95	0.09, 1.31	0.04, 1.31	0.04, 1.31
International Normalized Ratio (INR)					
n	8	19	6	25	33
Mean	1.08	1.21	1.10	1.18	1.16
SD (SE)	0.089 (0.031)	0.387 (0.089)	0.126 (0.052)	0.344 (0.069)	0.304 (0.053)
Median	1.05	1.10	1.10	1.10	1.10
Min, Max	1.0, 1.2	0.9, 2.7	0.9, 1.3	0.9, 2.7	0.9, 2.7

Abbreviations: BMI=body mass index; ItchRO(Obs) = Itch Reported Outcome (Observer); ItchRO(Pt) = Itch Reported Outcome (Patient); Max=maximum; Min=minimum; n=number in a given category; N=number of participants; nt-PFIC2=non-truncating PFIC2; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; SE=standard error of the mean; t-PFIC2=truncating PFIC2; UDCA=ursodeoxycholic acid

a Age at time of baseline visit.

b Each medication/therapy was pre-specified on the case report form.

c The clinician scratch scale uses a 5-point scale, where 0 = none, 1 = rubbing or mild scratching when undistracted, 2 = active scratching without evident skin abrasions, 3 = abrasion evident, 4 = cutaneous mutilation, hemorrhage, and scarring evident.

d ItchRO Weekly Average Score = sum of daily scores divided by the number of days ItchRO was completed, using the 7 days prior to the baseline visit. Caregivers for all participants completed the observer instrument: ItchRO(Obs). Children at least 9 years of age completed the patient instrument: ItchRO(Pt). Children between the ages of 5 and 8 years of age completed the ItchRO(Pt) with the assistance of their caregiver. There is no ItchRO(Pt) report for participants under the age of 5.

e ItchRO Weekly Morning/Evening Average Score = sum of morning/evening scores divided by the number of days ItchRO was completed, based upon up to 7 days prior to the baseline visit.

Note: Percentages are 100*n/N. For analysis of laboratory tests, one-half of the LLOQ is used for values reported as <LLOQ or ≤LLOQ; the ULOQ is used for values reported as >ULOQ or ≥ULOQ.

501 試験 総括報告書 Addendum（5.3.5.2-6）Table 14.1.3、Table 14.1.4 から引用

2.7.3.2.5.2 主要評価項目及び主な有効性評価項目の結果の概要

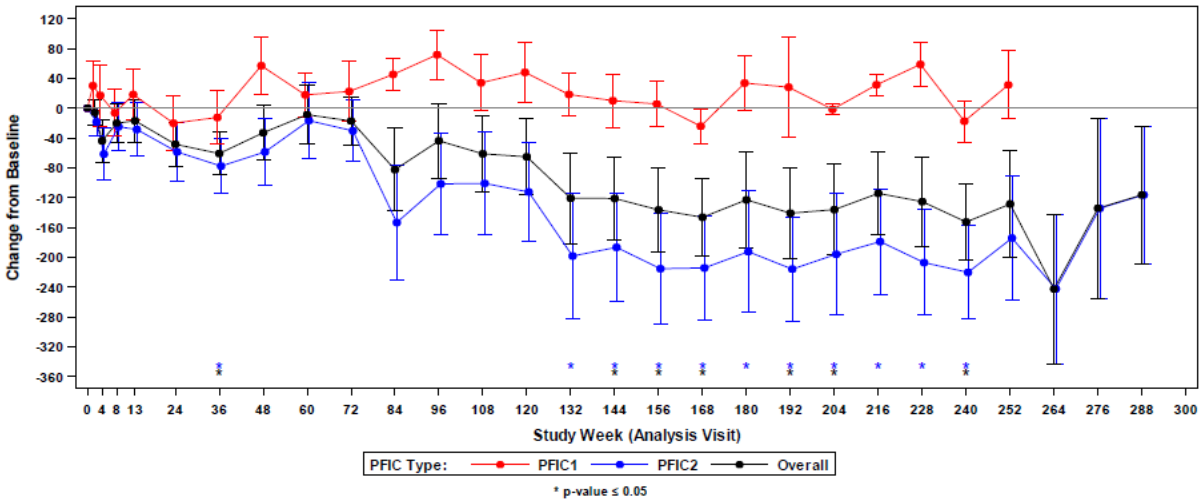
（1）空腹時 sBA

MITT Set における sBA のベースラインから Week 13/ET までの変化量は、本試験の主要評価項目であった。

MITT Set において、被験者全体では、ベースラインから Week 13/ET までの変化量の平均値（SD）は-23（161.0）μmol/L であり、数値上の低下（改善）が認められた。PFIC2 被験者では、変化量の平均値（SD）が-38（177.7）μmol/L であり数値上の低下が認められたが、PFIC1 被験者では低下は認められなかった。

ベースラインから最終評価時点（Week 72/ET）までの変化量（探索的評価項目）では、MITT Set において、被験者全体での sBA の変化量の平均値（SD）は、-2（146.0）μmol/L であり、数値上の低下が認められた。PFIC2 被験者では、変化量の平均値（SD）は-10（162.8）μmol/L であり数値上の低下が認められたが、PFIC1 被験者では低下は認められなかった。

ITT Set における sBA のベースラインからの変化量の長期的な推移を PFIC タイプ別に図 2.7.3.2-P-13 に示した。試験期間中、PFIC2 被験者では、sBA の平均値においてベースラインからの明らかな数値上の低下が認められた。最初の低下後、Week 60 でベースラインに近い値に戻ったが、Week 72 から持続的な低下が認められた。Week 132 以降はほぼ一定となった。全体として、PFIC2 被験者では sBA が低下の推移を示し、Week 36 及び Week 132～240 にベースラインから統計学的に有意な低下が認められた。これらの低下は、t-PFIC2 被験者よりも nt-PFIC2 被験者でより顕著であった。nt-PFIC2 被験者では Week 2、4、36、108 及び 120～240 にベースラインからの統計学的に有意な低下が認められたが、t-PFIC2 被験者ではベースラインからの統計学的に有意な低下は認められなかった。これは、中間解析時に PFIC2 被験者でみられた Week 13 及び Week 72 での sBA の低下が、その後も継続したことを示している。PFIC1 被験者では、症例数が少ない（n=8）ことを考慮する必要があるが、PFIC1 被験者ではこのような持続的な数値上の明らかな低下、又はベースラインからの統計学的に有意な変化は認められず、利用可能なデータのある 24 回の評価時点のうち、sBA のベースラインからの低下が認められたのは 6 回のみであった。



Abbreviations: CFB = change from baseline; PFIC = progressive familial intrahepatic cholestasis; SE = standard error of the mean
Note: Baseline was defined as the last observation obtained before the first dose. Only analysis visits with an overall n ≥4 were summarized. Participants that did not complete at least 1 post-Week 72 assessment were excluded from all post-Week 72 analyses. Participants that did not complete at least 1 post-Week 124 assessment were excluded from all post-Week 124 analyses. * Paired t-test used to test if mean change is statistically significant (null hypothesis is that the mean CFB is equal to zero).
501 試験 総括報告書 Addendum（5.3.5.2-6）Figure 5-4 から引用

図 2.7.3.2-P-13　PFIC タイプ別の血清胆汁酸（μmol/L）のベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移 – 501 試験（ITT Set）

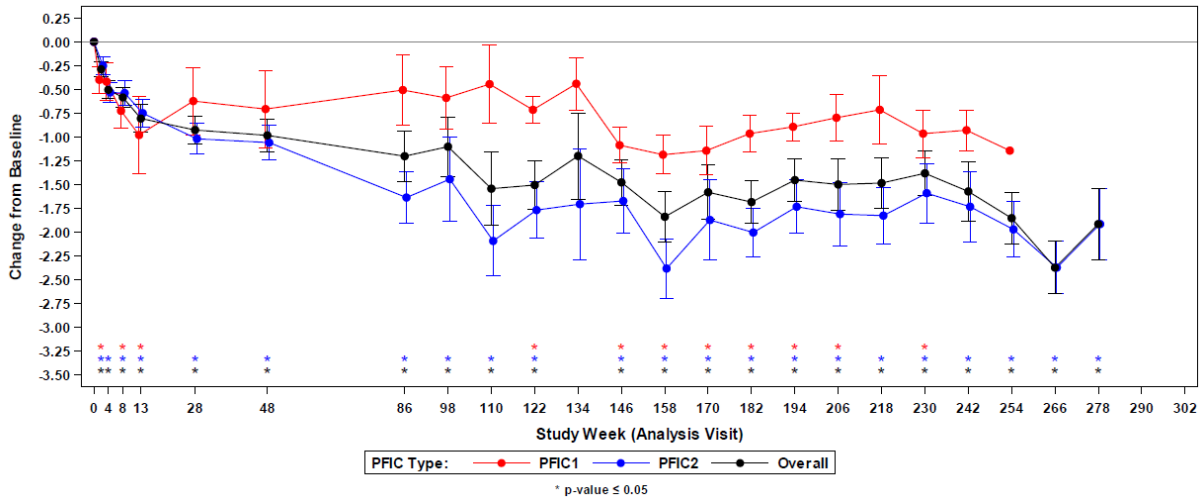
（2）そう痒－ItchRO（Obs）

MITT Set における ItchRO（Obs）朝の 4 週平均重症度スコアのベースラインから Week 13/ET までの変化量は、本試験の副次評価項目であった。

MITT Set において、被験者全体での ItchRO（Obs）朝の 4 週平均重症度スコアのベースラインから Week 13/ET までの変化量の平均値（SD）は-0.7（0.65）であり、数値上の減少（改善）が認められた。PFIC1 及び PFIC2 被験者でも同様であった。

ベースラインから最終評価時点（Week 48/ET）までの変化量（探索的評価項目）では、MITT Set において、被験者全体での ItchRO（Obs）朝の 4 週平均重症度スコアの変化量の平均値（SD）は-0.9（0.94）であり、数値上の減少が認められた。PFIC2 被験者の平均値（SD）は、-1.0（0.96）であり、数値上の減少が認められた。ItchRO（Obs）朝の 4 週平均重症度スコアの数値上の減少は PFIC1 被験者でも認められた。

ITT Set における ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースラインからの変化量の長期的な推移を PFIC タイプ別に図 2.7.3.2-P-14 に示した。被験者全体で、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの平均値はベースラインからの段階的な数値上の減少が認められ、Week 134 を除き、利用可能なデータのあるすべての評価時点来院でベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた。PFIC1 及び PFIC2 被験者（PFIC1 被験者の Week 218 を除く）では、Week 146～230 にベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた。すべての被験者で、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの平均値で Week 13 に最初の減少が認められ、その後、短期間で平均スコアは安定し、ベースラインから大きく減少した。PFIC2 被験者では Week 98 から、PFIC1 被験者では Week 122 からの 2 回目の減少が認められた。ベースラインからの変化量は PFIC1 被験者よりも PFIC2 被験者で顕著であった。nt-PFIC2 被験者は特に顕著な反応を示した。ベースラインからの減少は、Week 134 を除き、すべての評価時点来院で統計学的に有意であった（ただし Week 134 の nt-PFIC2 被験者は 2 例であった）。



Abbreviations: CFB = change from baseline; PFIC = progressive familial intrahepatic cholestasis; SE =standard error of the mean
Note: Baseline was defined as the average of daily scores in the week consisting of the 7 days immediately before the first dose. Only analysis visits with an overall n ≥4 were summarized. Participants that did not complete at least 1 post-Week 72 assessment were excluded from all post-Week 72 analyses. Participants that did not complete at least 1 post-Week 124 assessment were excluded from all post-Week 124 analyses. * Paired t-test used to test if mean change is statistically significant (null hypothesis is that the mean CFB is equal to zero).
501 試験 総括報告書 Addendum（5.3.5.2-6）Figure 5-2 から引用

図 2.7.3.2-P-14　PFIC タイプ別の ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移 – 501 試験（ITT Set）

ItchRO（Obs）週平均重症度スコア、朝の週平均重症度スコア及び晩の週平均重症度スコアでも、ITT Set において、ItchRO（Obs）のすべての評価時点で同様の結果が認められ、PFIC2 被験者と比較して、PFIC1 被験者ではベースラインからの減少は数値上小さかった。

（3）肝酵素及びビリルビン

MITT Set における ALT、総ビリルビン、直接ビリルビンのベースラインから Week 13/ET までの変化量は、本試験の副次評価項目であった。

MITT Set において、被験者全体でのベースラインから Week 13/ET までの変化量の平均値（SD）は、ALT で-9（61.8）U/L、総ビリルビンで-0.2（1.65）mg/dL、直接ビリルビンで-0.1（1.12）mg/dL であり、数値上の減少（改善）が認められた。PFIC1 及び PFIC2 被験者でも同様であった。

ITT Set における ALT、総ビリルビン及び直接ビリルビンの経時的な変化は以下のとおりであった。

- ALT は、試験期間中に被験者全体で平均値のベースラインからの数値上の減少が認められた。PFIC1 被験者では、最初に ALT の増加（悪化）が認められたが、Week 84 から Week 168 までは数値上の減少が認められた。Week 168 以降は症例数が 5 例未満となったため、平均値の減少はみられなかった。PFIC2 被験者では、ALT はベースラインから数値上の減少を示し、Week 120 以降はほぼ一定となった。Week 36、120、132、156、168、216 及び 240 に PFIC2 被験者でベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた。PFIC2 全体の結果は、PFIC2 サブタイプの結果と同様であった。これらの結果は、中間解析時に報告された PFIC2 被験者の Week 72 での ALT の改善がそれ以降も持続したことを示しており、PFIC1 被験者での ALT の長期的な改善も示唆された。
- 総ビリルビンは、Week 72 で報告された PFIC1 及び PFIC2 被験者における平均値の増加は、長期的に持続することはなかった。Week 204 から Week 240 の間（Week 240 以降は全体の症例数は 10 例未満となった）に、総ビリルビンの平均値は、PFIC2 被験者でベースライン時に近い値にまで回復し、PFIC1 被験者ではベースラインからの減少を示した。ただし、統計学的に有意な減少は認められなかった。
- 直接ビリルビンも同様に、Week 72 で報告された PFIC1 及び PFIC2 被験者における直接ビリルビンの平均値の増加は、長期的に持続することはなかった。Week 204 から Week 240 の間（Week 240 以降は全体の症例数は 10 例未満となった）に、PFIC1 及び PFIC2 被験者で、直接ビリルビンの平均値はベースラインから減少したが、統計学的に有意な減少は認められなかった。

（4）成長評価

ITT Set において、身長 z-score の経時的な変化は、被験者全体及び PFIC2 被験者では認められなかった。PFIC1 被験者では、身長 z-score の平均値はベースラインから最初増加（改善）したが、Week 36 に減少した。その後、Week 168 以降に身長 z-score はさらに減少し、経時的に悪化する傾向となり、年齢及び性別が同じ健常人の基準から大きく逸脱した。

体重 z-score についても、ITT Set において、被験者全体及び PFIC2 被験者では経時的な変化は認められなかった。PFIC1 被験者では、体重 z-score の平均値はベースラインから増加（改善）し、利用可能なデータがあるすべての評価時点来院で、Week 72 以降、年齢及び性別が同じ健常人の基準と比較しても体重増加の傾向が示された。

（5）PedsQL（小児 QoL 評価尺度）

PedsQL のベースラインからの経時的な変化については、総括報告書を参照のこと〔501 試験 総括報告書 Addendum（5.3.5.2-6）Table 14.2.17.1〕。

2.7.3.2.6 海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）

：**添付資料番号 5.3.5.2-7（参考）**

2.7.3.2.6.1 被験者の内訳及び主な特性

（1）被験者の内訳

PFIC 被験者 12 例が登録された。被験者は、501 試験を完了した後、本試験に登録された。本試験では、1 例が肝移植のため治験薬の投与を中止した。

12 例全例を Safety Set とした。

（2）人口統計学的及びその他の特性

人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.3.2-P-21 に示した。ベースライン時の年齢の平均値（SD）は 8.8（2.82）歳であり、範囲は 5～15 歳であった。男性が 5 例（41.7%）、女性が 7 例（58.3%）であった。

被験者のほとんどはビタミン剤（91.7%）及びウルソデオキシコール酸（58.3%）の投与歴があった。リファンピシンの投与歴のある被験者も多かった（50.0%）。

表 2.7.3.2-P-21 人口統計学的及びその他の特性 – 800 試験（Safety Set）

	Results by TAK-625 Total Daily Dose (μg/kg/day)		
Participant Status or Category	300 (N=4)	600 (N=8)	Overall PFIC (N=12)
Age, in years [a]			
Mean	11.0	7.8	8.8
SD (SE)	2.83 (1.41)	2.25 (0.80)	2.82 (0.81)
Median	10.0	7.5	9.0
Minimum, maximum	9, 15	5, 11	5, 15
Age category, no. (%)			
<2 years	0	0	0
2 to 4 years	0	0	0
5 to 8 years	0	4 (50.0)	4 (33.3)
9 to 12 years	3 (75.0)	4 (50.0)	7 (58.3)
13 to 18 years	1 (25.0)	0	1 (8.3)
>18 years	0	0	0
Sex, no. (%)			
Male	2 (50.0)	3 (37.5)	5 (41.7)
Female	2 (50.0)	5 (62.5)	7 (58.3)
Country, no. (%)			
Poland	0	1 (12.5)	1 (8.3)
United Kingdom	1 (25.0)	2 (25.0)	3 (25.0)
United States	3 (75.0)	5 (62.5)	8 (66.7)
Height z-score [b]			
Mean	-0.962	-2.133	-1.743
SD (SE)	0.4717 (0.2358)	1.9909 (0.7039)	1.7075 (0.4929)
Median	-1.126	-2.351	-1.294
Minimum, maximum	-1.30, -0.29	-5.37, 0.43	-5.37, 0.43
Weight z-score [b]			
Mean	-1.103	-1.595	-1.431
SD (SE)	0.1441 (0.0720)	2.2575 (0.7981)	1.8186 (0.5250)
Median	-1.094	-1.591	-1.094
Minimum, maximum	-1.29, -0.94	-6.04, 0.65	-6.04, 0.65
BMI z-score [b]			
Mean	-0.863	0.047	-0.256
SD (SE)	0.5847 (0.2923)	0.9354 (0.3307)	0.9225 (0.2663)
Median	-0.777	0.331	-0.397
Minimum, maximum	-1.65, -0.25	-1.53, 1.00	-1.65, 1.00
Previous TAK-625 exposure, in years			
Mean	5.363	4.906	5.059
SD (SE)	0.1753 (0.0877)	0.3268 (0.1155)	0.3564 (0.1029)
Median	5.432	4.831	5.091
Minimum, maximum	5.10, 5.49	4.49, 5.50	4.49, 5.50

BMI=body mass index, PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; SD=standard deviation; SE=standard error of the mean

Notes: Percentages are 100*n/N, where N is the number of participants in the Safety Population.

First dose of TAK-625 in Study MRX-800 is used to determine the TAK-625 dose level shown in the column header.

a Age at time of the baseline visit.

b Height, weight, and BMI z-scores are based on a participant's sex and age at visit. The World Health Organization growth charts were used to derive z-scores for participants <2 years old and the Center for Disease Control growth charts were used to derive z-scores for participants ≥2 years old.

800 試験 Abbreviated Interim（PFIC）総括報告書（5.3.5.2-7）Table 10-2 から引用

2.7.3.2.6.2 主要評価項目及び主な有効性評価項目の結果の概要

中間解析時（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に有効性解析は実施しなかった。有効性の評価は、最終解析時に実施する。

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 試験対象集団

3002 試験、502 試験及び 801 試験の主な人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.3.3-P-1 に示した。

3002 試験と 502 試験で患者の組み入れられた PFIC サブタイプは異なるものの、各被験者の患者背景は概ね一致していた。

なお、801 試験は 1 歳未満（12 ヵ月齢未満）の患者を対象とした試験であったことから、3002 試験及び 502 試験とは被験者の年齢は異なっていた。

表 2.7.3.3-P-1　主な人口統計学的及びその他の特性の比較 – 3002 試験、502 試験、801 試験

Parameter	TAK-625-3002		MRX-502			MRX-801
	Primary Cohort	All Cohorts	Primary Cohort	PFIC Cohort	Full Cohort	
category	N=3	N=5	N=31	N=64	N=93	N=10
Age	（years）	（years）	(years)	(years)	(years)	(months)
Mean	7.7	7.8	5.1	4.6	4.7	6.6
SD	3.21	3.11	4.45	3.85	3.85	3.89
Median	9.0	9.0	3.0	3.0	3.0	6.0
Min, Max	4, 10	4, 11	1, 15	1, 15	1, 17	1, 11
Weight z-score						
Mean	-1.241	-1.924	-1.370	-1.525	-1.394	-1.49
SD	1.0651	1.3600	1.4281	1.3193	1.2998	0.946
Median	-1.386	-2.043	-1.231	-1.313	-1.231	-1.41
Min, Max	-2.23, -0.11	-3.85, -0.11	-5.08, 1.46	-5.08, 1.46	-5.08, 1.46	-3.8, -0.4
Gender, n (%)						
Male	1 (33.3)	2 (40.0)	13 (41.9)	30 (46.9)	42 (45.2)	7 (70.0)
Female	2 (66.7)	3 (60.0)	18 (58.1)	34 (53.1)	51 (54.8)	3 (30.0)
Analysis PFIC Type (genotype), n (%)						
PFIC1 (ATP8B1)	0	2 (40.0)	0	13 (20.3)	17 (18.3)	2 (20.0)
PFIC2 (ABCB11)	3 (100)	3 (60.0)	31 (100.0)	31 (48.4)	45 (48.4)	7 (70.0)
PFIC3 (ABCB4)	0	0	0	9 (14.1)	9 (9.7)	-
PFIC4 (TJP2)	0	0	0	7 (10.9)	8 (8.6)	1 (10.0)
PFIC6 (MYO5B)	0	0	0	4 (6.3)	4 (4.3)	-
Time since original diagnosis of PFIC, in months						
Mean	83.80	90.74	39.1	31.0	32.2	-
SD	49.083	44.047	40.76	32.74	30.66	-
Median	109.50	109.50	29.0	22.0	28.0	-
Min, Max	27.2, 114.7	27.2, 137.1	1, 136	1, 136	1, 136	-
Liver masses detected at baseline, n (%)						
Yes	-	-	0	1 (1.6)	1 (1.1)	-
No	-	-	31 (100.0)	63 (98.4)	92 (98.9)	-

表 2.7.3.3-P-1　主な人口統計学的及びその他の特性の比較 - 3002 試験、502 試験、801 試験（続き）

Parameter	TAK-625-3002		MRX-502			MRX-801
	Primary Cohort	All Cohorts	Primary Cohort	PFIC Cohort	Full Cohort	
category	N=3	N=5	N=31	N=64	N=93	N=10
Clinician Scratch Scale Score						
Mean	3.3	3.6	2.6	2.7	2.7	1.55
SD	0.58	0.55	0.88	0.87	0.90	1.212
Median	3.0	4.0	3.0	3.0	3.0	2.0
Min, Max	3, 4	3, 4	1, 4	1, 4	0, 4	0, 3
ItchRO(Obs) 4-wk morning avg severity score						(N=7)
Mean	2.618	2.557	2.731	2.793	2.881	1.010
SD	0.2159	0.3487	0.8965	0.8737	0.8318	0.9077
Median	2.593	2.593	2.884	2.888	2.929	1.000
Min, Max	2.42, 2.85	2.04, 2.89	1.54, 4.00	1.00, 4.00	1.00, 4.00	0.00, 2.29
Serum Bile Acid (µmol/L)			(N=29)	(N=62)	(N=91)	(N=9)
Mean	296.333	289.040	312.113	263.312	252.854	228.32
SD	252.0058	178.7608	151.5160	142.6205	151.3137	107.525
Median	255.400	263.800	330.852	250.456	234.161	234.88
Min, Max	67.30, 566.30	67.30, 566.30	24.43, 539.08	2.10, 549.20	2.10, 549.20	60.9, 391.7

avg=average; ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; Max=maximum; Min=minimum; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; SD=standard deviation.

3002 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 15.1.4.1、Table 15.2.5.10；502 試験 総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Table 4、Table 5 (Table 14.1.4)；801 試験 改訂 Abbreviated Interim（PFIC）総括報告書（5.3.5.2-8）Table 10-2、Table 10-3、Table 10-4 から引用

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 国内 3002 試験と海外 502 試験及び 801 試験の結果の比較

3002 試験及び 502 試験の各 ITT Set における主な有効性成績を表 2.7.3.3-P-2 に示した。

3002 試験の主要コホート（nt-PFIC2 患者）において、主要評価項目と設定した「ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量」の平均値は、-1.51（95% CI：-3.65、0.63）であった。一方、502 試験の主要コホート（nt-PFIC2 患者）の TAK-625 群における「ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量」の LS 平均値は、-1.72（95% CI：-2.27、-1.16）であった。2.5.1.5.2 に示した「類似性の基準」に従い、3002 試験及び 502 試験の TAK-625 群における「ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量」の点推定値及び 95% CI を比較したところ、両者の点推定値に大きな差はなく、95% CI も概ね重なっていた。また、当該変化量について、3002 試験の点推定値は 502 試験のプラセボ群の点推定値（-0.63）と比較して低値であり、より大きな改善が認められたことから、両試験間での有効性の結果は類似していることが示された。

3002 試験の重要な副次評価項目と設定した「ベースラインから Week 26 までの sBA の変化量」、並びに 3002 試験の探索的評価項目（502 試験の重要な副次評価項目）として設定した「ベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた、sBA の変化量」についても、3002 試験の主要コホートの結果は 502 試験の主要コホートの TAK-625 群の結果と類似していることが示された。

3002 試験の重要な副次評価項目の一つである「ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量」の平均値については、主要コホート（nt-PFIC2 患者）では-0.74（95% CI：-4.81、3.33）であった。一方、502 試験の主要コホート（nt-PFIC2 患者）の TAK-625 群における「ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量」の LS 平均値は、-1.64（95% CI：-2.18、-1.09）であった。本評価項目に関しては、3002 試験の電子日誌の仕様により、ItchRO（Obs）の重症度スコアが 0 の場合は発現頻度スコアが入力できなかった（欠測となった）ことがデータ固定後に判明した。欠測の影響については、以下の（1）項で考察する。なお、3002 試験では、502 試験との比較の観点から、多くの評価項目を 502 試験と同一としていたが、3002 試験開始後に 502 試験の治験実施計画書の改訂があり、定量的研究にてその臨床的意義が検証された ItchRO（Obs）朝の重症度スコアがより重視され[8]、3002 試験で重要な副次評価項目としていた「ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量」は 502 試験の副次評価項目から探索的評価項目に変更された。また、当該変更は、評価項目の位置づけの変更であり、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアをデータとして取得すること自体に変更はないため、3002 試験では治験実施計画書の改訂は行わず、引き続き重要な副次評価項目と設定した。

3002 試験の個々の被験者に着目すると、図 2.7.3.3-P-1 及び図 2.7.3.3-P-2 の主要コホートにおける ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコア及び sBA の個別推移図に示すように、3 例中 2 例でいずれにも改善を認めた（被験者ごとのそれぞれの推移及び変化量は表 2.7.3.3-P-3 及び

表 2.7.3.3-P-4 参照）。一方、3002 試験の主要コホートにおける ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの個別推移図（図 2.7.3.3-P-3）に示すように、sBA 及び ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアが改善した 2 例のうち、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアが Week26 で 0 となった 1 例（ID：[redacted]）は、上述のように重症度スコアが 0 の場合に発現頻度スコアが入力されず欠測となったため、Week 10 以降のデータは得られなかったものの、データが得られた Week 10 までは明らかな改善傾向が確認され、また、他の 1 例（ID：[redacted]）ではベースラインから Week 26 までに 1 点以上の改善がみられた。

以上の結果を踏まえると、3002 試験の主要コホートにおいて、日本人 PFIC 患者における TAK-625 の有効性を支持する結果が得られていると考えられた。

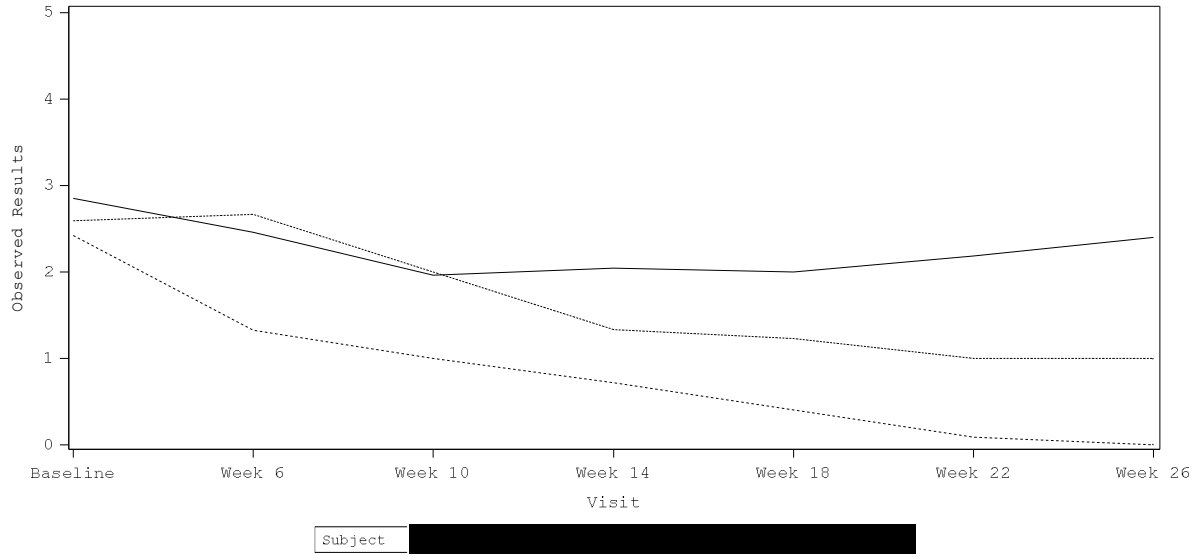
表 2.7.3.3-P-2　主要コホートにおける主な有効性成績 – 3002 試験及び 502 試験（ITT Set）

		3002 試験	502 試験	
3002 試験における主な有効性評価項目		TAK-625 (N=3)	TAK-625 (N=14)	プラセボ (N=17)
主要評価項目	ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量の平均値	-1.51	-1.72[a]	-0.63[a]
	95% CI	[-3.65, 0.63]	[-2.27, -1.16]	[-1.14, -0.12]
重要な副次評価項目	ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量の平均値	-0.74	-1.64[a]	-0.58[a]
	95% CI	[-4.81, 3.33]	[-2.18, -1.09]	[-1.07, -0.08]
	ベースラインから Week 26 までの sBA の変化量の平均値（μmol/L）	-149.90	-164.64[a]	18.55[a]
	95% CI	[-561.40, 261.60]	[-248.89, -80.38]	[-53.22, 90.31]
探索的評価項目	ベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた、sBA の変化量の平均値（μmol/L）	-140.39	-175.54[a]	11.19[a]
	95% CI	[-581.56, 300.79]	[-256.72, -94.36]	[-58.07, 80.45]

CI=confidence interval; ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; LS=least squares; sBA=serum bile acid.

a LS mean.

3002 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 15.2.1.1、Table 15.2.2.1、Table 15.2.2.2、Table 15.2.5.11；502 試験 総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Table 14.2.1.1、Table 14.2.2.2.1、Table 14.2.4.17.1.1 から引用



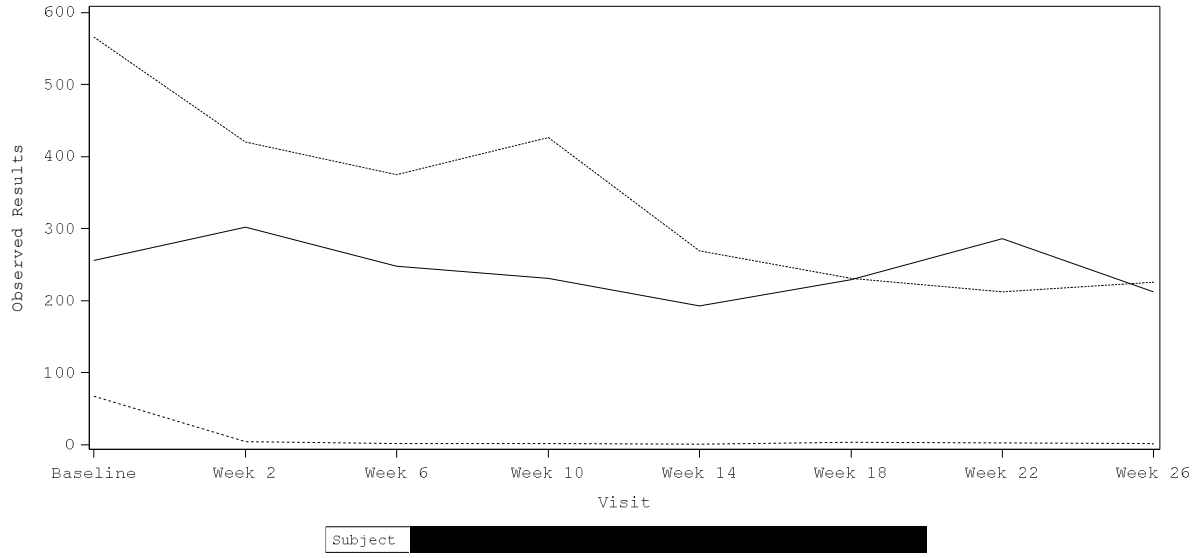
ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat.
3002 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Figure 15.2.7.1 から引用

図 2.7.3.3-P-1　被験者ごとの ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインから Week 26 までの推移 – 3002 試験主要コホート（ITT Set）

表 2.7.3.3-P-3　被験者ごとの ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの推移及び変化量 – 3002 試験主要コホート（ITT Set）

被験者識別コード	PFIC サブタイプ	ベースライン	Week 6	Week10	Week14	Week18	Week22	Week 26	Average of week 15-26（変化量）
[redacted]	nt-PFIC2	2.85	2.46	1.96	2.04	2	2.18	2.4	2.19（-0.65）
[redacted]	nt-PFIC2	2.42	1.33	1	0.71	-	0.08	0	0.04（-2.38）
[redacted]	nt-PFIC2	2.59	2.67	2	1.33	1.23	1	1	1.08（-1.52）

ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; nt-PFIC2=non-truncating PFIC2; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis.
3002 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Listing 16.2.6.2.2 から作成



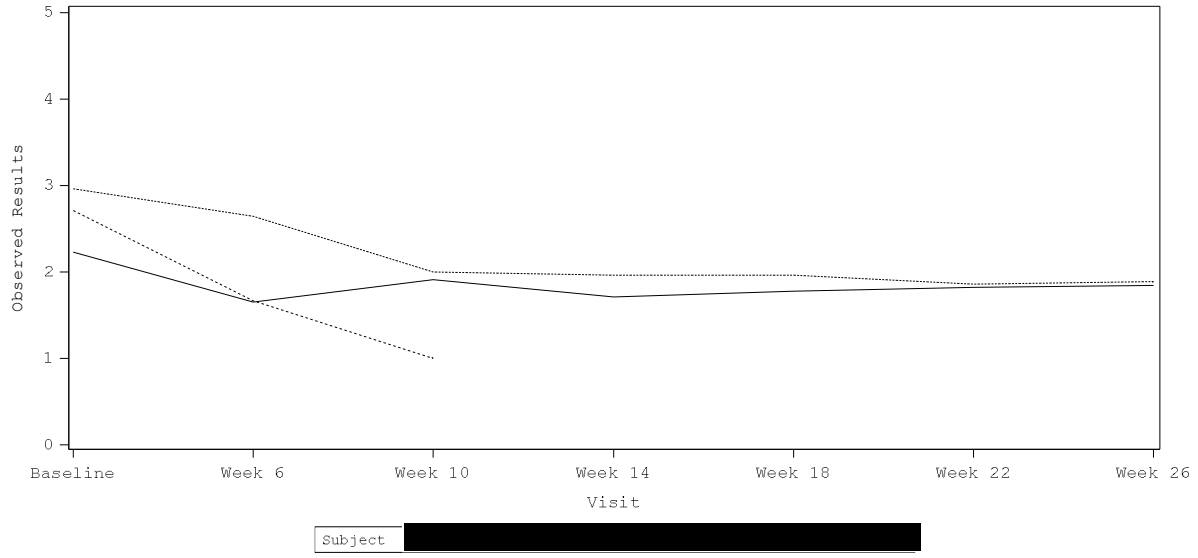
ITT=intention-to-treat; sBA=serum bile acid.
3002 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Figure 15.2.9.1 から引用

図 2.7.3.3-P-2　被験者ごとの sBA（μmol/L）のベースラインから Week 26 までの推移 – 3002 試験主要コホート（ITT Set）

表 2.7.3.3-P-4　被験者ごとの sBA（μmol/L）の推移及び変化量 – 3002 試験主要コホート（ITT Set）

被験者識別コード	PFIC サブタイプ	ベースライン	Week 6	Week10	Week14	Week18	Week22	Week 26	Average of week 18-26（変化量）
[redacted]	nt-PFIC2	255.4	247.3	230.6	192.4	229.4	285.6	212.6	242.53 (-12.87)
[redacted]	nt-PFIC2	67.3	1.2	1.3	0.6	2.9	2.7	1.1	2.23 (-65.07)
[redacted]	nt-PFIC2	566.3	375	426.3	268.7	231.2	212.4	225.6	223.07 (-343.23)

ITT=intention-to-treat; nt-PFIC2=non-truncating PFIC2; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; sBA=serum bile acid.
3002 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Listing 16.2.6.1 から作成



ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat.
3002 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Figure 15.2.8.1 から引用

図 2.7.3.3-P-3　被験者ごとの ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアのベースラインから Week 26 までの推移 – 3002 試験主要コホート（ITT Set）

また、3002 試験の全コホートでは、表 2.7.3.3-P-5 に示すように、いずれの評価項目も 502 試験の PFIC コホートの TAK-625 群との比較において 95% CI の重なりが示され、点推定値についても改善は認められたものの、その程度は小さかった。加えて、3002 試験の全コホートでは、主要コホートとの比較においても改善の程度は小さく、追加コホートに組み入れられた nt-PFIC2 以外の被験者のデータが影響した可能性が考えられた。そこで、3002 試験の追加コホートの成績及び nt-PFIC2 以外の PFIC サブタイプの有効性に対する考察を以下の（2）項及び（3）項で行った。

また、3002 試験の登録できなかった 1 歳未満の PFIC 患者についても 801 試験の成績に基づき、以下の（4）項で考察した。

表 2.7.3.3-P-5　主な有効性成績 – 3002 試験（全コホート）及び 502 試験（PFIC コホート）（ITT Set）

		3002 試験	502 試験	
3002 試験における主な有効性評価項目		TAK-625 (N=5)	TAK-625 (N=33)	プラセボ (N=31)
主要評価項目	ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量の平均値	-0.99	-1.81[a]	-0.61[a]
	95% CI	[-2.18, 0.20]	[-2.18, -1.44]	[-1.00, -0.22]
重要な副次評価項目	ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量の平均値	-0.74	-1.71[a]	-0.54[a]
	95% CI	[-1.43, -0.05]	[-2.08, -1.35]	[-0.93, -0.16]
	ベースラインから Week 26 までの sBA の変化量の平均値（μmol/L）	-97.24	-149.68[a]	5.80[a]
	95% CI	[-268.37, 73.89]	[-193.81, -105.55]	[-40.71, 52.31]

CI=confidence interval; ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; LS=least squares; sBA=serum bile acid.
a LS mean.
3002 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 15.2.1.1、Table 15.2.2.1、Table 15.2.2.2；502 試験 総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Table 14.2.2.1.1、Table 14.2.2.2.1、Table 14.2.4.17.2.1 から引用

（1）ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量に関する考察

前述のとおり、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアに関しては、3002 試験では、ItchRO（Obs）の重症度スコアが 0 でそう痒がみられなかった場合の発現頻度スコアが欠測となった。一方、502 試験では、表 2.7.3.3-P-6 のとおり、502 試験においても重症度スコアが 0 と回答された時点において、発現頻度が 0 でない症例も観察されたものの、ほとんどの発現頻度は 0 であり、3002 試験においても、そう痒の重症度スコアが 0（重症度に関する回答が「なかった」）の場合には、そう痒そのものがないため発現頻度も 0 となる場合が多いと推測された。

以上の経緯より、3002 試験と 502 試験の「ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量」について、一定程度の比較を行う目的で、502 試験の「ItchRO（Obs）朝の重症度・発現頻度スコア」の頻度分布から、3002 試験において ItchRO（Obs）重症度スコアが 0 である部分（そう痒の頻度に関する質問項目が欠測である部分）を多重補完法により欠測補完した上で、3002 試験における「ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量」を再集計し、以下のとおり、502 試験の結果との比較を実施した。

まず、502 試験において、ItchRO（Obs）朝の重症度スコアが 0 である場合の、同日の ItchRO（Obs）朝のそう痒の発現頻度スコアの頻度分布は表 2.7.3.3-P-6 のとおりであった。また、3002 試験において、ItchRO（Obs）朝の発現頻度スコアの欠測割合は 8.7%（84/963 件）であり、欠測となった場合の ItchRO（Obs）朝の重症度スコアはいずれも 0 であった。

表 2.7.3.3-P-6　ItchRO（Obs）朝の重症度スコアが 0 であるレコードにおける、同日の ItchRO（Obs）朝のそう痒の発現頻度スコア – 502 試験（ITT Set）

投与群	ItchRO（Obs）朝のそう痒の発現頻度スコア					合計
	0	1	2	3	4	
TAK-625	1942 (94.5%)	112 (5.4%)	2 (0.1%)	0	0	2056
プラセボ	356 (85.2%)	57 (13.6%)	3 (0.7%)	2 (0.5%)	0	418
投与群併合	2298 (92.9%)	169 (6.8%)	5 (0.2%)	2 (0.1%)	0	2474

ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat.
TAK-625 Analysis Results for CTD 5 Other analysis（5.3.5.3-6）Table 3.2.3.15 から引用

次に、502 試験における「ItchRO（Obs）朝の重症度スコアが 0 である場合の、同日の ItchRO（Obs）朝のそう痒の発現頻度スコアの頻度分布（投与群併合）」を元に、3002 試験における ItchRO（Obs）朝の発現頻度スコアの欠測値を乱数により補完することを 1000 回繰り返した後（多重補完による完全データの生成）、補完後のそれぞれの完全データに対して解析を行い、Rubin の方法により 1 つの結果に統合することで、3002 試験における「ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量」を再集計した。

3002 試験の主要コホート（nt-PFIC2 患者）における「ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量」（平均値、多重補完法による結果）は、-1.34（95% CI：-10.98、8.31）〔TAK-625 Analysis Results for CTD 5 Other analysis（5.3.5.3-6）Table 3.2.3.14〕であり、502 試験の主要コホート（nt-PFIC2 患者）の TAK-625 群における「ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量」は、-1.64（95% CI：-2.18、-1.09）であった。両試験の点推定値に差はなく、95% CI も概ね重なっていた。また、当該変化量について、3002 試験の点推定値は 502 試験のプラセボ群と比較して低値であり、より大きな改善が認められた。なお、感度分析の観点から、502 試験における「ItchRO（Obs）朝の重症度スコアが 0 である場合の、同日の ItchRO（Obs）朝のそう痒の発現頻度スコアの頻度分布（プラセボ群）」を元に、3002 試験の主要コホートにおける「ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量」（平均値、多重補完法による結果）を算出したところ、-1.31（95% CI：-10.55、7.93）〔TAK-625 Analysis Results for CTD 5 Other analysis（5.3.5.3-6）Table 3.2.3.14〕であり、同様の結果であった。

また、3002 試験の全コホートにおける「ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量」（平均値、多重補完法による結果）は、-1.10（95% CI：-4.06、1.87）〔TAK-625 Analysis Results for CTD 5 Other analysis（5.3.5.3-6）Table 3.2.3.14〕であり、502 試験の PFIC コホートの TAK-625 群における「ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量」は、-1.71（95% CI：-2.08、-1.35）であった。両試験の点推定値に大きな差はなく、95% CI も概ね重なっていた。また、当該変化量について、3002 試験の点推定値は 502 試験のプラセボ群と比較して低値であり、より大きな改善が認められた。なお、感度分析の観点から、502 試験における「ItchRO（Obs）朝の重症度スコアが 0 である場合の、同日の ItchRO（Obs）朝のそう痒の発現頻度スコアの頻度分布（プラセボ群）」を元に、3002 試験の主要コホートにおける「ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、

ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量」（平均値、多重補完法による結果）を算出したところ、-1.08（95% CI : -3.93、1.77）〔TAK-625 Analysis Results for CTD 5 Other analysis（5.3.5.3-6）Table 3.2.3.14〕であり、同様の結果であった。

以上より、3002 試験においては ItchRO（Obs）の重症度スコアが 0 である部分を多重補完法により欠測補完した後の結果ではあるが、重要な副次評価項目の一つである「ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量」について、3002 試験と 502 試験の TAK-625 群の点推定値に大きな差はなく、95% CI も概ね重なっており、502 試験のプラセボ群の点推定値よりも改善が認められたことから、両試験間での有効性の結果は一定程度の類似性がみられたと考えられる。

（2）追加コホートの ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコア及び sBA の結果及び考察

3002 試験の追加コホートには、nt-PFIC2 以外のすべての PFIC サブタイプの患者を組入れ対象としていた。国内における PFIC 患者数自体が極めて少ない状況であったが、nt-PFIC2 以外の PFIC サブタイプとして 2 例の PFIC1 被験者を 3002 試験の追加コホートに組み入れることができた。ただし、当該サブタイプは、PFIC1 のみであり、症例数も 2 例のみと限られているため、502 試験の TAK-625 群の PFIC1 被験者の成績と比較検討した。

3002 試験の追加コホート（PFIC1）及び 502 試験の PFIC1 被験者における「ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量」及び「ベースラインから Week 26 までの sBA の変化量」を表 2.7.3.3-P-7 に示した。また、3002 試験の PFIC1 被験者の個々の結果について、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの推移を図 2.7.3.3-P-4 及び表 2.7.3.3-P-8 に、sBA の推移を図 2.7.3.3-P-5 及び表 2.7.3.3-P-9 にそれぞれ示した。

3002 試験の追加コホートに組み入れられた 2 例の PFIC1 被験者においては、「ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量」及び「ベースラインから Week 26 までの sBA の変化量」のいずれもベースラインから悪化することなく、ベースラインと同程度を維持した。

一方、502 試験の TAK-625 群における PFIC1 に対するサブグループ解析では、「ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量」及び「ベースラインから Week 26 までの sBA の変化量」のいずれの評価項目においてもベースラインからの低下が認められた。

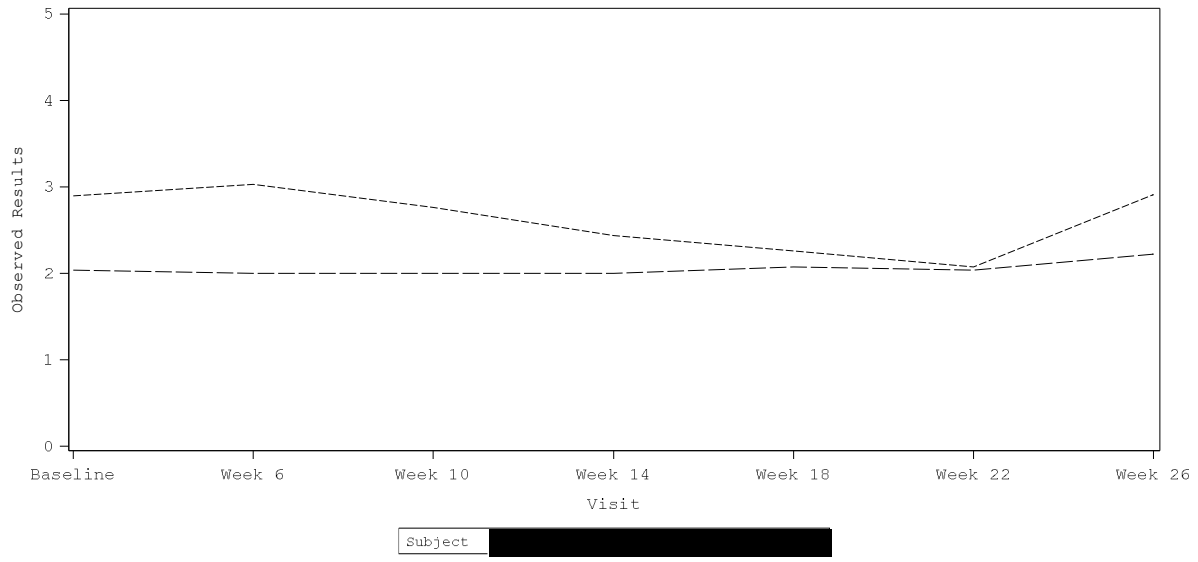
表 2.7.3.3-P-7　PFIC1 における主な有効性成績（ITT Set）

		3002 試験	502 試験	
3002 試験における主な有効性評価項目		TAK-625 (N=2)	TAK-625 (N=7)	プラセボ (N=6)
主要評価項目	ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量の平均値	-0.20	-1.40[a]	-0.26[a]
	95% CI	[-3.70, 3.29]	[-2.51, -0.29]	[-1.46, 0.94]
重要な副次評価項目	ベースラインから Week 26 までの sBA の変化量の平均値（μmol/L）	-18.25	-85.10[a]	50.75[a]
	95% CI	[-173.90, 137.40]	[-163.52, -6.69]	[-33.94, 135.44]
	ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量の平均値	-0.74	-1.27[a]	-0.22[a]
	95% CI	[-6.09, 4.62]	[-2.41, -0.13]	[-1.46, 1.02]

CI=confidence interval; ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; LS=least squares; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; sBA=serum bile acid.

a LS mean.

3002 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 15.2.1.1、Table 15.2.2.1、Table 15.2.2.2；502 試験 総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Table 14.2.5.1.3、Table 14.2.5.1.4；TAK-625 Analysis Results for CTD 5 Other analysis（5.3.5.3-6）Table 3.2.3.9 から引用



ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis.

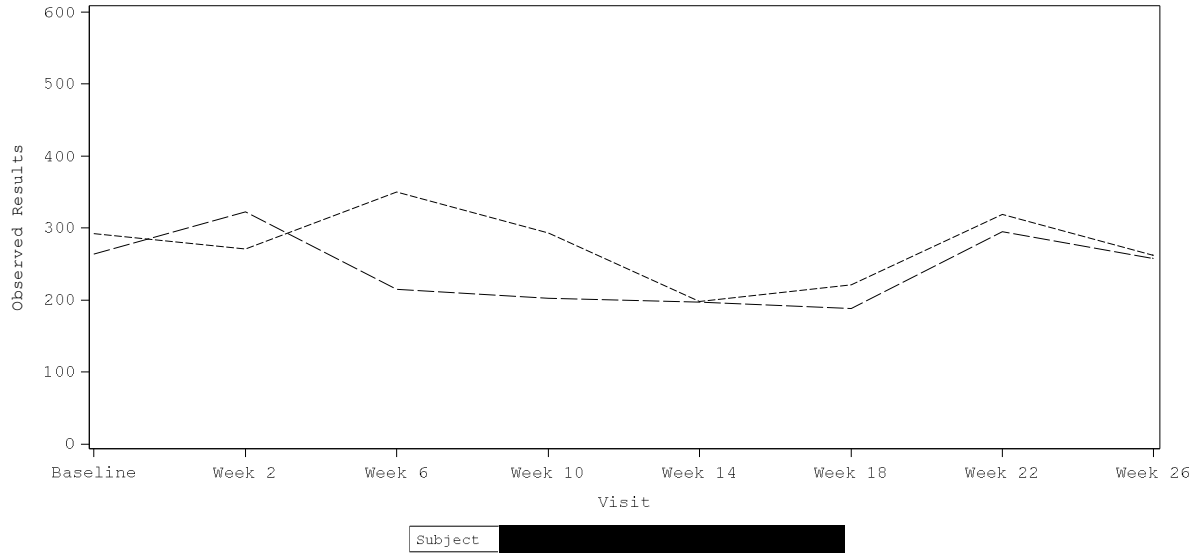
3002 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Figure 15.2.7.1 から引用

図 2.7.3.3-P-4　被験者ごとの ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインから Week 26 までの推移 – 3002 試験追加コホート（PFIC1）（ITT Set）

表 2.7.3.3-P-8　被験者ごとの ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの推移及び変化量 – 3002 試験追加コホート（PFIC1）（ITT Set）

被験者識別コード	PFIC サブタイプ	ベースライン	Week 6	Week10	Week14	Week18	Week22	Week 26	Average of week 15-26（変化量）
[redacted]	PFIC1	2.89	3.03	2.76	2.43	2.26	2.08	2.91	2.42（-0.48）
[redacted]	PFIC1	2.04	2	2	2	2.07	2.04	2.22	2.11（0.07）

ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis.
3002 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Listing 16.2.6.2.2 から作成



ITT=intention-to-treat; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; sBA=serum bile acid.
3002 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Figure 15.2.9.1 から引用

図 2.7.3.3-P-5　被験者ごとの sBA（μmol/L）のベースラインから Week 26 までの推移 – 3002 試験追加コホート（PFIC1）（ITT Set）

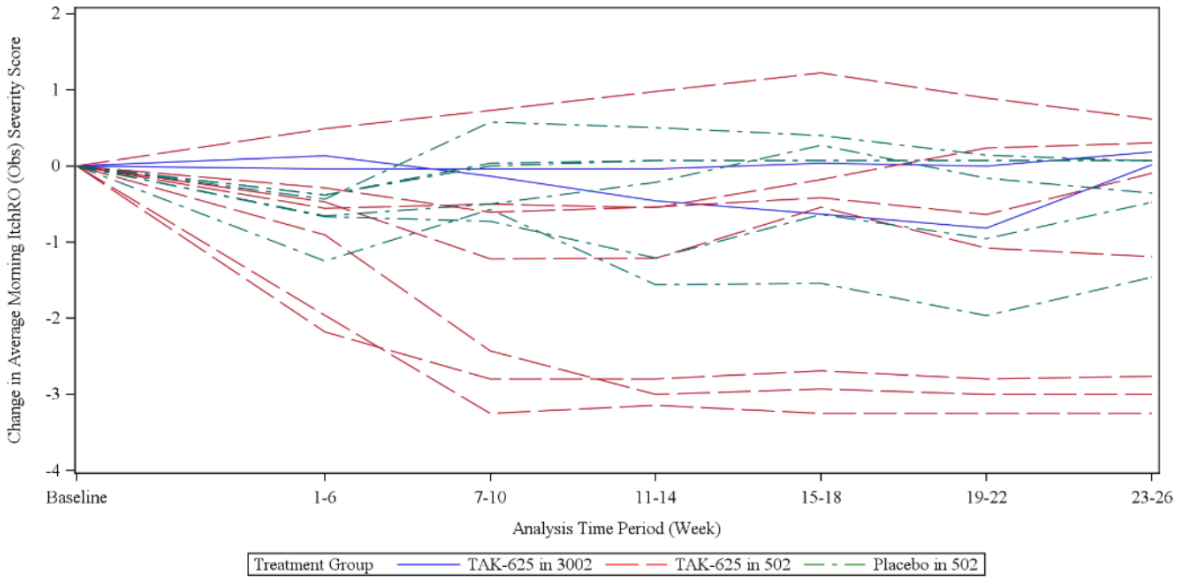
表 2.7.3.3-P-9　被験者ごとの sBA（μmol/L）の推移及び変化量 – 3002 試験追加コホート（PFIC1）（ITT Set）

被験者識別コード	PFIC サブタイプ	ベースライン	Week 6	Week10	Week14	Week18	Week22	Week 26	Average of week 15-26（変化量）
[redacted]	PFIC1	292.4	350.1	293	198.1	220.7	318.6	261.9	267.07 (-25.33)
[redacted]	PFIC1	263.8	214.9	202.1	197.3	188.5	294.5	257.8	246.93 (-16.87)

ITT=intention-to-treat; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; sBA=serum bile acid.
3002 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Listing 16.2.6.1 から作成

502 試験及び 3002 試験に登録された PFIC1 被験者における個々の ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコア及び sBA の推移をそれぞれ図 2.7.3.3-P-6 及び図 2.7.3.3-P-7 に、また、502 試験に登録された PFIC1 被験者における個々の ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコア及び sBA の推移をそれぞれ表 2.7.3.3-P-10 及び表 2.7.3.3-P-11 に示した。

上述のとおり、3002 試験の PFIC1 被験者においては、両被験者ともに ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアも sBA もベースラインからの維持にとどまっていたものの、502 試験の PFIC1 被験者では、TAK-625 群であっても改善から維持まで推移には幅がみられ、3002 試験の PFIC1 被験者と同様の推移を示す被験者も認められたことから、3002 試験の PFIC1 被験者での結果は、502 試験における海外 PFIC1 被験者間のばらつきの範疇の推移と考えられた。



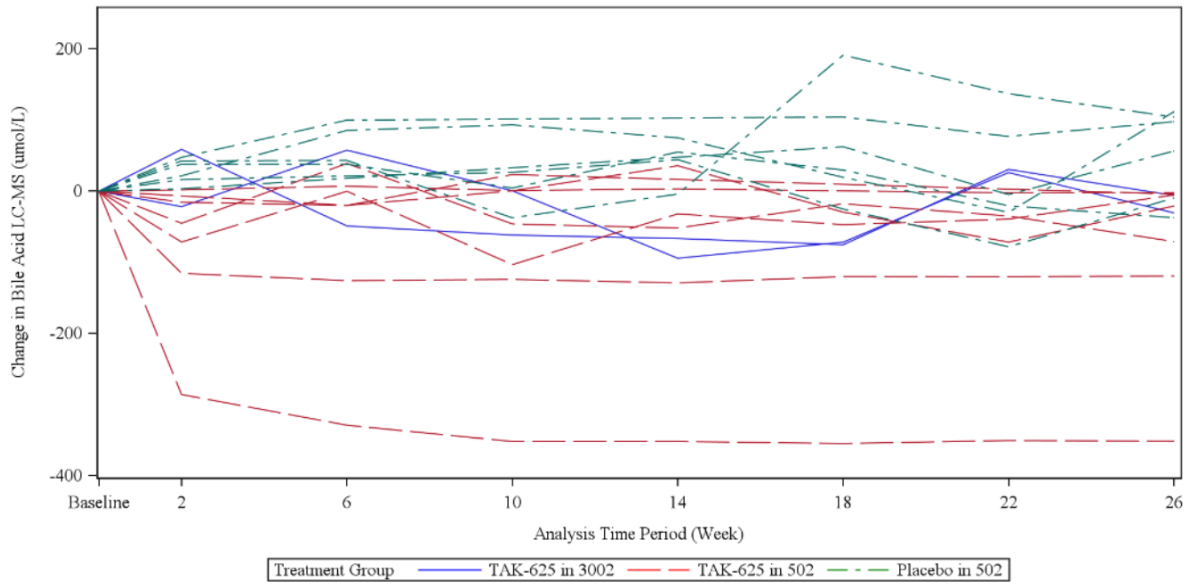
ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis.
TAK-625 Analysis Results for CTD 5 Other analysis（5.3.5.3-6）Figure 3.2.3.11-1 から引用

図 2.7.3.3-P-6　被験者ごとの ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインから Week 26 までの推移 – 3002 試験及び 502 試験（PFIC1）（ITT Set）

表 2.7.3.3-P-10　被験者ごとの ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインから Week 26 までの推移 – 502 試験（PFIC1）（ITT Set）

被験者識別コード	PFIC サブタイプ	グループ	ベースライン	Week 6	Week10	Week14	Week18	Week22	Week 26
[redacted]	PFIC1	TAK-625	2.80	0.62	0.00	0.00	0.11	0.00	0.04
	PFIC1	TAK-625	4.00	3.10	1.57	1.00	1.07	1.00	1.00
	PFIC1	TAK-625	3.51	3.04	2.29	2.30	2.97	2.43	2.32
	PFIC1	TAK-625	3.25	1.29	0.00	0.11	0.00	0.00	0.00
	PFIC1	TAK-625	2.93	2.64	2.32	2.39	2.51	2.29	2.83
	PFIC1	TAK-625	3.46	2.91	2.96	2.92	3.29	3.70	3.77
	PFIC1	TAK-625	2.27	2.76	3.00	3.25	3.49	3.16	2.89
	PFIC1	プラセボ	2.48	1.81	1.75	1.27	1.84	1.52	2.00
	PFIC1	プラセボ	2.90	2.46	3.48	3.40	3.30	3.04	2.96
	PFIC1	プラセボ	3.25	2.60	2.75	3.04	3.52	3.09	2.89
	PFIC1	プラセボ	3.93	3.55	3.96	4.00	4.00	4.00	4.00
	PFIC1	プラセボ	3.85	2.60	3.28	2.29	2.31	1.89	2.39
	PFIC1	プラセボ	3.93	3.55	3.93	4.00	4.00	4.00	4.00

ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis.
502 試験 総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Listing 16.1.1 から作成



ITT=intention-to-treat; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; sBA=serum bile acid.
TAK-625 Analysis Results for CTD 5 Other analysis（5.3.5.3-6）Figure 3.2.3.11-2 から引用

図 2.7.3.3-P-7　被験者ごとの sBA のベースラインから Week 26 までの推移 – 3002 試験及び 502 試験（PFIC1）（ITT Set）

表 2.7.3.3-P-11　被験者ごとの sBA（μmol/L）のベースラインから Week 26 までの推移 – 502 試験（PFIC1）（ITT Set）

被験者識別コード	PFIC サブタイプ	グループ	ベースライン	Week 2	Week 6	Week 10	Week 14	Week 18	Week 22	Week 26
[redacted]	PFIC1	TAK-625	132	16	6	8	3	12	11	12
	PFIC1	TAK-625	356	70	27	4	4	1	5	4
	PFIC1	TAK-625	309	264	348	263	257	291	274	238
	PFIC1	TAK-625	4	6	11	5	8	-	2	2
	PFIC1	TAK-625	186	115	186	83	154	139	147	181
	PFIC1	TAK-625	255	240	235	255	291	225	183	234
	PFIC1	TAK-625	199	-	179	222	-	-	-	195
	PFIC1	プラセボ	221	238	-	248	266	196	143	212
	PFIC1	プラセボ	200	203	-	-	-	262	195	256
	PFIC1	プラセボ	93	141	193	-	-	198	170	191
	PFIC1	プラセボ	184	227	227	147	180	375	321	288
	PFIC1	プラセボ	292	314	378	385	367	312	262	404
	PFIC1	プラセボ	243	281	281	248	298	273	223	206

ITT=intention-to-treat; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; sBA=serum bile acid.
502 試験 総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Listing 16.1.1 から作成

3002 試験の追加コホートに登録された PFIC1 被験者は 2 例のみのため、その評価には限界があるものの、3002 試験の PFIC1 被験者での結果は、上述したとおり 502 試験における海外 PFIC1 被験者間の sBA 及び ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのばらつきの範疇の推移と考えられる。502 試験の成績では PFIC1 に対して有効性が示されていることから、日本人の PFIC1 患者に対しても本薬の有効性は期待できるものと考える。

（3）PFIC サブタイプによらない有効性の考察

国内では PFIC3 以降のサブタイプは、PFIC1 や PFIC2 と比べてまれであり、3002 試験の追加コホートでは PFIC3 以降の患者を登録することができなかった。一方、502 試験には PFIC1 と PFIC2 に加えて、PFIC3、PFIC4 及び PFIC6 も組み入られ、また、502 試験の主要コホート（表 2.7.3.3-P-2）と PFIC コホート（表 2.7.3.3-P-5）間の成績で大きな違いはみられなかったため、502 試験において本薬は PFIC サブタイプによらず有効性が示されたと考える。

本薬は回腸末端からの胆汁酸の再吸収を阻害する機序により sBA を低下させる薬剤であり、PFIC はいずれのサブタイプも肝細胞から胆汁を排泄する機能に関わる遺伝子の変異によって発症し、結果的にすべての PFIC サブタイプで胆汁うっ滞を生じていること、本薬の標的受容体である IBAT の遺伝子配列及び発現、並びに PFIC の病態及び原因遺伝子等の疾患背景に民族差はないと考えられることから、502 試験に組み入れられたサブタイプのみでなく、すべての PFIC サブタイプについて本薬の有効性は期待できるものと考えられた。以上より、日本人 PFIC 患者においても、海外と同様に本薬は有効であると考える。

（4）1 歳未満の PFIC 患者における有効性

3002 試験では、1 歳未満の PFIC 患者を登録できなかった。このため、1 歳未満の PFIC 患者における有効性は、海外 801 試験の成績に基づき評価した。801 試験の試験デザイン並びに有効性の成績は、それぞれ 2.7.3.1.2.4 及び 2.7.3.2.4.2 に示した。安全性の成績については、2.7.4 PFIC 参照のこと。

2.7.3.2.4.2 で示したとおり、801 試験の 1 歳未満の PFIC 患者において、sBA、並びに CSS 及び ItchRO（Obs）で評価したそう痒が改善しており、有効性が示されている。また、3002 試験及び 502 試験での結果より、国内の 1 歳以上の PFIC 患者では海外と同程度の改善が期待されること、及び本薬の作用機序、PFIC における国内外の患者背景及び医療環境に差異はないと考えられることから、国内の 1 歳未満の PFIC 患者においても TAK-625 の有効性が期待でき、また、安全に使用できると考えられた。

2.7.3.3.2.2 長期投与時の変化量の比較

長期投与時の有効性の評価を行った試験は、海外では 501 試験及び 503 試験であった。503 試験はプラセボ対照二重盲検試験の 502 試験を完了した被験者を対象とした長期継続投与試験であったが、501 試験及び 503 試験ともに、非盲検非対照の長期投与試験であった。

501 試験では 4 週間の用量漸増期、140 µg/kg QD での 4 週間の維持投与期、280 µg/kg QD での 5 週間の維持投与期後、最大 560 µg/kg/day（280 µg/kg BID）まで増量可であった。503 試験では、150 µg/kg BID から 1 週間ごとに 150 µg/kg ずつ 600 µg/kg BID まで用量漸増し、残りの期間を 600 µg/kg BID で継続する試験であった。

501 試験及び 503 試験の主な有効性評価項目について、ベースラインから Week 48（503 試験では Week 46 又は Week 51～54）までの変化量の平均値を表 2.7.3.3-P-12 に示した。

全体的に、各評価項目のベースライン（503 試験では TAK-625 ベースライン）からの変化量は、長期投与により改善がみられた。ItchRO（Obs）重症度スコアは、海外 2 試験とも、投与を継続していた被験者においてベースラインから減少（改善）し、PFIC コホートでは統計学的に有意に減少し（$p<0.0001$）、効果の持続性が示された。

表 2.7.3.3-P-12　主な有効性評価項目のベースラインからの変化量の比較 – 501 試験（Week 48 時点）、503 試験（Week 46 時点）

	Mean (SD) p-value			
	MRX-501[a]		MRX-503[a]	
Statistic	PFIC2	Overall (PFIC1+2)	Primary Cohort	PFIC Cohort
Time Point	Week 48		Week 46[c]	
sBA (μmol/L)	n=21	n=27	n=6	n=19
	-58.66 (204.117)	-32.96 (190.011)	-280.628 (162.3499)	-175.354 (163.1199)
	0.2027	0.3757	0.0082	0.0002
ItchRO(Obs)[b]	n=22	n=28	n=12	n=25
	-1.058 (0.8713)	-0.983 (0.8917)	-1.937 (1.2354)	-1.902 (1.1960)
	<0.0001	<0.0001	0.0002	<0.0001

ItchRO(Obs) = itch reported outcome (observer); sBA = serum bile acids; SD = standard deviation

a Intent-to-treat population for Studies MRX-501 and MRX-503

b Weekly morning average severity score.

c For ItchRO (Obs), average score between Weeks 51-54 is used.

501 試験 総括報告書 Addendum（5.3.5.2-6）Table 14.2.2.1、Table 14.2.3.2.1 ; 503 試験 Abbreviated Interim 総括報告書 Revised（5.3.5.2-10）Table 14.2.1.1、Table 14.2.1.2、Table 14.2.2.1、Table 14.2.2.2 から引用

国内試験である 3002 試験の Week 48 においても、TAK-625 600 μg/kg BID の sBA 及びそう痒に対する有効性は認められており、sBA のベースラインからの変化量の平均値（SD）は、主要コホート及び全コホートでそれぞれ-254.033（263.7334）μmol/L 及び-193.660（205.6251）μmol/L であり（2.7.3.2.1.2 の表 2.7.3.2-P-4 参照）、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、主要コホート及び全コホートでそれぞれ-1.876（1.0923）及び-1.281（1.1616）であった（2.7.3.2.1.2 の表 2.7.3.2-P-6 参照）。

501 試験及び 503 試験において、sBA 及び ItchRO（Obs）スコアは長期にわたって改善した（図 2.7.3.2-P-11、図 2.7.3.2-P-12、図 2.7.3.2-P-13、図 2.7.3.2-P-14）。

sBA は、501 試験では PFIC2 被験者で低下（改善）の推移を示し、Week 36 及び Week 132～240 にベースラインから統計学的に有意な低下が認められた。これらの低下は、t-PFIC2 被験者よりも nt-PFIC2 被験者でより顕著であり、nt-PFIC2 被験者ではいくつかの評価時点でベースラインからの低下は統計学的に有意であった。503 試験では、MRX-MRX 群及び PBO-MRX 群の両投与群を合わせた全被験者で、主要コホートでは Week 70 まで、PFIC コホートでは Week 94 まで、統計学的に有意な低下を示した。

ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアは、501 試験では、被験者全体で段階的な減少（改善）が認められ、Week 134 を除くすべての評価時点来院で統計学的に有意な減少がみられた。PFIC1 及び PFIC2 被験者では、Week 146～230 のベースラインからの減少は統計学的に有意であった（PFIC1 被験者の Week 218 を除く）。503 試験では、MRX-MRX 群及び PBO-MRX 群の両投与群を合わせた全被験者で、Week 75～78 まで、主要コホート及び PFIC コホートのいずれにおいても ItchRO（Obs）スコアは統計学的に有意な減少を示した。

2.7.3.3.2.3 各有効性試験の結果の比較検討

海外ピボタル試験である 502 試験では、主要な有効性評価項目である ItchRO スコア及び sBA において臨床的に意味のある改善が認められ、特に PFIC コホートでは統計学的に有意

であった。502 試験の長期継続投与試験である 503 試験では、長期にわたって各有効性評価項目の改善が認められた。これらの試験に先行して実施された 501 試験においても主要な有効性評価項目においていくつかの臨床的に意味のある改善が長期にわたって認められ、PFIC1 被験者に比べて PFIC2 被験者で顕著であった。501 試験で認められた効果の程度は、502 試験及び 503 試験と比較すると大きくはなかったが、これは 501 試験では他の 2 試験より低い用量を用いたことによると考えられ、501 試験で得られた結果は海外ピボタル試験である 502 試験及びその長期継続投与試験である 503 試験の成績を支持するものであった。

国内試験である 3002 試験では、主要な有効性評価項目で臨床的に意味のある改善が認められ、海外ピボタル 502 試験との比較により、主要評価項目である「ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量」及び重要な副次評価項目である「ベースラインから Week 26 までの sBA の変化量」において予め定めた類似性の基準を満たすことが確認された。また、Week 48 においても、TAK-625 の有効性は継続して認められた。

このように、主要な有効性の評価項目について、試験間で大きな違いはなく、有効性の結果の類似性を支持するものであった。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

TAK-625 の有効性に対する被験者背景の影響を検討するため、sBA 及び ItchRO（Obs）の変化量について、国内第 3 相 3002 試験及び海外第 3 相 502 試験の ITT Set を対象とした部分集団解析を行った。3002 試験では主要コホート／全コホート別、502 試験では主要コホート／PFIC コホート別に解析した。部分集団解析における層別因子は以下のとおりである。

- 年齢：7 歳未満、7 歳以上
- 性別：男性、女性

2.7.3.3.3.1 国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3002 試験）

：**添付資料番号 5.3.5.2-9（評価）**

ベースラインから Week 26 までの sBA の変化量、並びにベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO (Obs) 朝の平均重症度スコアの変化量について、3002 試験の ITT Set における部分集団解析の結果を表 2.7.3.3-P-13 (年齢別) 及び表 2.7.3.3-P-14 (性別) に示した。

年齢別（7 歳未満、7 歳以上）では、主要コホート及び全コホートの両年齢層ともに、sBA のベースラインからの低下、並びに ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインからの減少が認められ、全体集団と同様の傾向が示された。

性別についても、主要コホート及び全コホートの男女ともに、sBA のベースラインからの低下、並びに ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインからの減少が認められ、全体集団と同様の傾向が示された。

表 2.7.3.3-P-13　部分集団解析（年齢別）の結果 – 3002 試験（ITT Set）

	Primary Cohort		All Cohorts	
	<7 years (N=1)	≥7 years (N=2)	<7 years (N=2)	≥7 years (N=3)
Change in total sBA level between baseline and Week 26 (µmol/L)				
n	1	2	2	3
Mean	-340.700	-54.500	-173.350	-46.500
SD (SE)	- (-)	16.5463 (11.7000)	236.6686 (167.3500)	18.1353 (10.4704)
Median	-340.700	-54.500	-173.350	-42.800
Min, Max	-340.70, -340.70	-66.20, -42.80	-340.70, -6.00	-66.20, -30.50
Change in avg morning ItchRO (Obs) severity score between baseline and avg of Week 15 through Week 26				
n	1	2	2	3
Mean	-1.516	-1.514	-0.722	-1.168
SD (SE)	- (-)	1.2182 (0.8614)	1.1231 (0.7942)	1.0488 (0.6055)
Median	-1.516	-1.514	-0.722	-0.652
Min, Max	-1.52, -1.52	-2.38, -0.65	-1.52, 0.07	-2.38, -0.48

avg=average; sBA = serum bile acids; ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation; SE=standard error.
3002 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 15.2.8.1、Table 15.2.8.3 から引用

表 2.7.3.3-P-14　部分集団解析（性別）の結果 – 3002 試験（ITT Set）

	Primary Cohort		All Cohorts	
	Male (N=1)	Female (N=2)	Male (N=2)	Female (N=3)
Change in total sBA level between baseline and Week 26 (µmol/L)				
n	1	2	2	3
Mean	-340.700	-54.500	-173.350	-46.500
SD (SE)	- (-)	16.5463 (11.7000)	236.6686 (167.3500)	18.1353 (10.4704)
Median	-340.700	-54.500	-173.350	-42.800
Min, Max	-340.70, -340.70	-66.20, -42.80	-340.70, -6.00	-66.20, -30.50
Change in avg morning ItchRO (Obs) severity score between baseline and avg of Week 15 through Week 26				
n	1	2	2	3
Mean	-1.516	-1.514	-0.722	-1.168
SD (SE)	- (-)	1.2182 (0.8614)	1.1231 (0.7942)	1.0488 0.6055
Median	-1.516	-1.514	-0.722	-0.652
Min, Max	-1.52, -1.52	-2.38, -0.65	-1.52, 0.07	-2.38, -0.48

avg=average; sBA = serum bile acids; ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation; SE=standard error.
3002 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 15.2.9.1、Table 15.2.9.3 から引用

2.7.3.3.3.2 海外第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験（MRX-502 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-4（評価）

ベースラインから Week 26 までの sBA の変化量、並びにベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量について、502 試験の ITT Set における部分集団解析の結果を表 2.7.3.3-P-15（年齢別）及び表 2.7.3.3-P-16（性別）に示した。

年齢別（7 歳未満、7 歳以上）では、主要コホート及び PFIC コホートの両年齢層ともに、sBA 及び ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのいずれにおいても、プラセボ群と比較して TAK-625 群で改善がみられた。

性別についても、主要コホート及び PFIC コホートの男女ともに、sBA 及び ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのいずれにおいても、プラセボ群と比較して TAK-625 群で改善がみられた。

各部分集団解析では、全体集団と同様の傾向が示されたことから、年齢又は性別の違いによる有効性への影響はみられていないものと考えられた。

表 2.7.3.3-P-15 部分集団解析（年齢別）の結果 – 502 試験（ITT Set）

	<7 years		≥7 years	
Primary Cohort	TAK-625 (N=9)	Placebo (N=12)	TAK-625 (N=5)	Placebo (N=5)
Change in total sBA level between baseline and Week 26 (μmol/L)				
n	7	10	4	5
Mean	-118.541	-1.598	-277.098	63.399
SD (SE)	117.9836 (44.5936)	80.1385 (25.3420)	215.3291 (107.6645)	223.9605 (100.1582)
Median	-62.566	-14.446	-372.776	0.019
Min, Max	-292.07, 11.49	-124.82, 158.08	-407.29, 44.45	-154.19, 440.12
Change in avg morning ItchRO (Obs) severity score between baseline and avg of Week 15 through Week 26				
n	9	10	5	5
Mean	-1.535	-0.713	-2.285	-0.370
SD (SE)	1.0329 (0.3443)	0.8178 (0.2586)	1.8855 (0.8432)	1.3269 (0.5934)
Median	-1.988	-0.356	-3.308	-0.058
Min, Max	-3.28, -0.10	-2.36, 0.00	-3.84, 0.15	-2.45, 1.11
PFIC Cohort	TAK-625 (N=24)	Placebo (N=23)	TAK-625 (N=9)	Placebo (N=8)
Change in total sBA level between baseline and Week 26 (μmol/L)				
n	21	20	8	8
Mean	-95.171	11.589	-274.511	-6.685
SD (SE)	115.0512 (25.1062)	81.5294 (18.2305)	155.4920 (54.9747)	203.2301 (71.8527)
Median	-52.313	8.001	-347.086	-10.999
Min, Max	-416.03, 11.49	-134.87, 158.08	-407.29, 44.45	-195.72, 440.12
Change in avg morning ItchRO (Obs) severity score between baseline and avg of Week 15 through Week 26				
n	24	20	9	8
Mean	-1.578	-0.751	-2.382	-0.288
SD (SE)	1.2822 (0.2617)	0.8168 (0.1826)	1.3727 (0.4576)	1.0204 (0.3608)
Median	-1.345	-0.503	-2.821	-0.060
Min, Max	-4.00, 0.91	-2.36, 0.20	-3.84, 0.15	-2.45, 1.11

avg=average; ItchRO(Obs)=Itch Reported Outcome (Observer); ITT=intention-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; sBA=serum bile acid; SD=standard deviation; SE=standard error.
TAK-625 Analysis Results for CTD 4 Other analysis（5.3.5.3-5）Table 3.2.3.3.1.1、Table 3.2.3.3.2.1 から引用

表 2.7.3.3-P-16　部分集団解析（性別）の結果 – 502 試験（ITT Set）

	Male		Female	
Primary Cohort	TAK-625 (N=7)	Placebo (N=6)	TAK-625 (N=7)	Placebo (N=11)
Change in total sBA level between baseline and Week 26 (μmol/L)				
n	5	4	6	11
Mean	-166.026	70.298	-184.675	1.802
SD (SE)	171.7502 (76.8090)	258.6685 (129.3342)	183.1248 (74.7604)	76.1737 (22.9672)
Median	-159.448	-17.052	-177.316	-13.068
Min, Max	-407.29, 11.49	-124.82, 440.12	-387.75, 44.45	-154.19, 158.08
Change in the avg morning ItchRO (Obs) severity score between baseline and avg of Week 15 through Week 26				
n	7	4	7	11
Mean	-1.638	0.215	-1.967	-0.895
SD (SE)	1.4547 (0.5498)	0.6055 (0.3027)	1.3836 (0.5230)	0.9348 (0.2819)
Median	-0.742	0.000	-1.988	-0.665
Min, Max	3.76, -0.10	-0.25, 1.11	-3.84, 0.15	-2.45, 0.23
PFIC Cohort	TAK-625 (N=17)	Placebo (N=13)	TAK-625 (N=16)	Placebo (N=18)
Change in total sBA level between baseline and Week 26 (μmol/L)				
n	15	11	14	17
Mean	-144.966	33.184	-144.299	-10.983
SD (SE)	153.7505 (39.6982)	172.1307 (51.8994)	149.1899 (39.8727)	82.1590 (19.9265)
Median	-84.908	55.859	-99.146	-13.068
Min, Max	-416.03, 11.49	-174.47, 440.12	-387.75, 44.45	-195.72, 158.08
Change in the avg morning ItchRO (Obs) severity score between baseline and avg of Week 15 through Week 26				
n	17	11	16	17
Mean	-1.608	-0.410	-1.997	-0.754
SD (SE)	1.4836 (0.3598)	0.9539 (0.2876)	1.1735 (0.2934)	0.8403 (0.2038)
Median	-1.000	-0.062	-2.053	-0.558
Min, Max	-4.00, 0.91	-1.89, 1.11	-3.84, 0.15	2.45, 0.23

avg=average; ItchRO(Obs)=Itch Reported Outcome (Observer); ITT=intention-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; sBA=serum bile acid; SD=standard deviation; SE=standard error.
TAK-625 Analysis Results for CTD 4 Other analysis（5.3.5.3-5）Table 3.2.3.3.1.2、Table 3.2.3.3.2.2 から引用

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 用法及び用量又は使用方法

添付文書（案）の「用法及び用量（案）」は、以下のとおりとした。

用法及び用量（案）
＜進行性家族性肝内胆汁うっ滞症＞
通常、マラリキシバット塩化物として、300 μg/kg を 1 日 1 回食前に経口投与する。1 週間後、1 回 300 μg/kg 1 日 2 回に増量する。さらに、1 週間後、1 回 600 μg/kg 1 日 2 回に増量する。

2.7.3.4.2 用法・用量の設定根拠

1 歳未満の患者も含むすべての患者において、PFIC 患者に対して予定している国内の用法及び用量（案）は前項に示したとおりである。

米国及び欧州における臨床推奨用量（最大用量）600 μg/kg BID は、主に 502 試験の安全性及び有効性データに基づき設定された。501 試験では最大 280 μg/kg BID までの増量が可能とされ、より高用量で、かつ 1 日 1 回投与よりも 1 日 2 回投与でより多くの患者で有効性が確

認された。また、過体重及び肥満の成人を対象に実施した SHP625-101 試験でも、高用量の 1 日 2 回投与で fBA 排泄が増加することが確認されている。TAK-625 は極めて低いバイオアベイラビリティを背景として、良好な安全性も得られていることから、海外ピボタル試験である 502 試験では最高用量として 600 μg/kg BID が投与された。その結果、502 試験では、PFIC 被験者において、600 μg/kg BID の投与により臨床的に意味のある、かつ統計学的に有意なそう痒の改善が示された。また、501 試験での 280 μg/kg QD 又は BID 投与と比較して、502 試験での 600 μg/kg BID 投与はより大きなそう痒の改善と sBA の低下をもたらした（2.7.3.2.2 項、2.7.3.2.5 参照）。さらに、600 μg/kg BID は 502 試験で概ね安全かつ忍容性は良好であり、503 試験での長期延長投与によってもその安全性及び忍容性は継続した（2.7.4 PFIC 参照）。加えて、1 歳未満の PFIC 患者を対象とした 801 試験において、600 μg/kg BID の有効性が示され、安全性及び忍容性は良好であった。

国内第 3 相 3002 試験では、502 試験で設定された 600 μg/kg BID で日本人における有効性及び安全性を確認した。その結果、主要コホート及び全コホートにおいて、主要評価項目である「ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）の朝の平均重症度スコアの変化量」及び重要な副次評価項目である「ベースラインから Week 26 までの sBA の変化量」について、502 試験と類似した有効性が示された。また、すべての患者において最高用量である 600 μg/kg BID で試験の継続が可能であり、Week 48 においても 600 μg/kg BID の有効性は継続して認められた。安全性についても、Week 48 までに発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、下痢と皮膚炎の 1 例ずつのみであった。

以上より、国内における臨床推奨用量（最大用量）は 600 μg/kg BID とした。

低用量から開始し、忍容性に応じて増量する設定は、502 試験及び 801 試験の PFIC 被験者データに基づき設定した。

- 502 試験では 4 段階で増量を行った。150 μg/kg BID（300 μg/kg/day）から開始し、300 μg/kg BID、450 μg/kg BID、さらに、600 μg/kg BID まで増量した。
- 801 試験では 3 段階で増量を行った。502 試験と同じ 1 日投与量（150 μg/kg BID）である 300 μg/kg QD から開始し、300 μg/kg BID、さらに、600 μg/kg BID まで増量した。

801 試験の増量方法により、安全性の懸念が生じなかったこと、また、患者の利便性も考慮して、801 試験と同様に開始用量 300 μg/kg QD の 3 段階増量が妥当と考えられた。

国内第 3 相 3002 試験では、502 試験と同様の 4 段階で増量し、すべての患者において最高用量である 600 μg/kg BID で試験の継続が可能であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は下痢と皮膚炎の 1 例ずつのみであったことから、日本人 PFIC 患者においても、海外 PFIC 患者と同様の安全性プロファイルが示されたと考えられた。したがって、日本人 PFIC 患者においても、TAK-625 の忍容性は良好であり、801 試験と同様の 3 段階の増量方法で安全に使用可能と考えられた。

以上より、国内の用法及び用量（案）は、1 歳未満も含む全年齢で、300 μg/kg QD の経口投与から開始し、1 週間後に 300 μg/kg BID に増量し、さらに、1 週間後に 600 μg/kg BID ま

で増量することとした。また、TAK-625 の投与タイミングは、502 試験及び 3002 試験の規定に準じて食前投与とした。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1 そう痒及び sBA に対する有効性の持続

TAK-625 のそう痒及び sBA に対する効果は長期間持続し、耐薬性又は有効性の欠如は認められていない。502 試験及び長期継続投与試験の 503 試験で示された sBA 及び ItchRO（Obs）の平均値のベースラインからの減少（改善）は、統計学的に有意であり、かつ 1 年以上にわたって持続した（図 2.7.3.2-P-11、図 2.7.3.2-P-12）。また、国内で実施した 3002 試験でも、Week 48 において TAK-625 のそう痒及び sBA に対する効果の持続性が確認された。

さらに、502 試験及び 503 試験の結果を支持する結果が 501 試験から得られている。501 試験では、低用量（280 μg/kg QD）で投与したため、502 試験に比べると観察された効果は低かったが、6 年間の長期にわたって有効性が認められた。501 試験終了後に長期投与試験の 800 試験に参加した患者のうち、sBA が改善した 7 例（nt-PFIC2 被験者）では、5 年以上にわたって自己肝のまま TAK-625 の投与が継続され、ItchRO（Obs）スコアの 1 ポイント以上の減少、ビリルビン及び肝酵素値の改善、成長の改善、並びに自己肝生存等の劇的な治療効果が得られた。臨床的に問題となる事象の発現はなかった。7 例のうち、501 試験の登録前に肝移植が予定されていた 2 例では臨床症状が良好のため肝移植の必要がなくなり、7 例全例で肝移植の必要はないとされた[10]。

以上より、TAK-625 は長期的に投与する意義があると考えられる。

2.7.3.6 参考文献

[1] Amer S, Hajira A. A Comprehensive Review of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC): Genetic Disorders of Hepatocanalicular Transporters. Gastroenterology Res. 2014;7(2):39-43.

[2] Herndon JH Jr. Pathophysiology of pruritus associated with elevated bile acid levels in serum. Arch Intern Med. 1972;130:632-7.

[3] Monte MJ, Marin JJ, Antelo A, Vazquez-Tato J. Bile acids: chemistry, physiology, and pathophysiology. World J Gastroenterol. 2009;15:804-16.

[4] van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Sokal E, Grammatikopoulos T, et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. J Hepatol. 2020;73(1):84-93.

[5] van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Sokal E, Grammatikopoulos T, et al. Impact of genotype, serum bile acids, and surgical biliary diversion on native liver survival in FIC1 deficiency. Hepatol. 2021;74:892-906.

[6] Bjørnland K, Hukkinen M, Gatzinsky V, Arnell H, Pakarinen MP, Almaas R, et al. Partial Biliary Diversion May Promote Long-Term Relief of Pruritus and Native Liver Survival in Children with Cholestatic Liver Diseases. Eur J Pediatr Surg. 2021;31:341-6.

[7] Kamath BM, Abetz-Webb L, Kennedy C, Hepburn B, Gauthier M, Johnson N, et al. Development of a Novel Tool to Assess the Impact of Itching in Pediatric Cholestasis. Patient. 2018;11:69-82.

[8] ItchRO Dossier: Development of the Pediatric ItchRO: A Clinical Outcome Assessment Tool for the Evaluation of Itching in Pediatric Cholestatic Liver Disease. 28 August 2020.

[9] Whitington PF, Whitington GL. Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritus associated with intrahepatic cholestasis. Gastroenterology. 1988;95:130-6.

[10] Loomes KM, Squires RH, Kelly D, Rajwal S, Soufi N, Lachaux A, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: long-term, IBAT inhibition in an open-label, phase 2 study. Hepatol Commun. 2022;6:2379-90.

目次

略号一覧表 4
2.7.4 臨床的安全性 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
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 18
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的及びその他の特性 28
2.7.4.2 有害事象 29
2.7.4.2.1 有害事象の解析 29
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 64
2.7.4.3 臨床検査値の評価 64
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 65
2.7.4.4.1 バイタルサイン 65
2.7.4.4.2 心電図 66
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 67
2.7.4.5.1 内因性要因 67
2.7.4.5.2 外因性要因 82
2.7.4.5.3 薬物相互作用 82
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 89
2.7.4.5.5 過量投与 89
2.7.4.5.6 薬物乱用 90
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 90
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 90
2.7.4.6 市販後データ 90
2.7.4.7 参考文献 91
2.7.4.8 付録 92

表

表 2.7.4.1-A-1　アラジール症候群（ALGS）の安全性評価に用いた臨床試験一覧 6
表 2.7.4.1-A-2　各試験における有害事象等の収集期間及び集計対象 15
表 2.7.4.1-A-3　各試験における有害事象等の程度の評価方法 16
表 2.7.4.1-A-4　各有害事象の治験薬との因果関係 16
表 2.7.4.1-A-5　各試験における臨床的に注目すべき又は特に注目すべき有害事象*の カテゴリー 17
表 2.7.4.1-A-6　治験薬の曝露状況（Week 22 までの中間解析時） – 3001 試験 （安全性データの解析対象集団） 18

表 2.7.4.1-A-7　治験薬の曝露状況（Week 48 までの中間解析時） – 3001 試験 （安全性データの解析対象集団） 19
表 2.7.4.1-A-8　治験薬の曝露状況 – 304 試験（安全性データの解析対象集団） 21
表 2.7.4.1-A-9　治験薬の曝露状況 – 801 試験（安全性データの解析対象集団） 22
表 2.7.4.1-A-10　治験薬の曝露状況 – 301 試験（安全性データの解析対象集団） 23
表 2.7.4.1-A-11　治験薬の曝露状況 – 302 試験（安全性データの解析対象集団） 24
表 2.7.4.1-A-12　治験薬の曝露状況 – 303 試験（安全性データの解析対象集団） 25
表 2.7.4.1-A-13　治験薬の曝露状況 – 305 試験（安全性データの解析対象集団） 26
表 2.7.4.1-A-14　治験薬の曝露状況 – 800 試験（安全性データの解析対象集団） 27
表 2.7.4.2-A-1　すべての有害事象（Week 22 までの中間解析時） – 3001 試験 （安全性データの解析対象集団） 29
表 2.7.4.2-A-2　すべての有害事象（Week 48 までの中間解析時） – 3001 試験 （安全性データの解析対象集団） 30
表 2.7.4.2-A-3　試験期間全体で 3 例以上にみられた有害事象 – 304 試験（安全性データの解析対象集団） 32
表 2.7.4.2-A-4　すべての有害事象 – 801 試験（安全性データの解析対象集団） 35
表 2.7.4.2-A-5　程度別の有害事象（Week 22 までの中間解析時） – 3001 試験 （安全性データの解析対象集団） 37
表 2.7.4.2-A-6　程度別の有害事象（Week 48 までの中間解析時） – 3001 試験 （安全性データの解析対象集団） 38
表 2.7.4.2-A-7　程度別の有害事象 – 304 試験（安全性データの解析対象集団） 39
表 2.7.4.2-A-8　程度別の有害事象 – 801 試験（安全性データの解析対象集団） 40
表 2.7.4.2-A-9　程度別の有害事象 – 301 試験（安全性データの解析対象集団） 41
表 2.7.4.2-A-10　程度別の有害事象 – 302 試験（安全性データの解析対象集団） 41
表 2.7.4.2-A-11　程度別の有害事象 – 303 試験（安全性データの解析対象集団） 42
表 2.7.4.2-A-12　程度別の有害事象 – 305 試験（安全性データの解析対象集団） 42
表 2.7.4.2-A-13　程度別の有害事象 – 800 試験（安全性データの解析対象集団） 43
表 2.7.4.2-A-14　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度 – 304 試験(安全性データの解析対象集団） 45
表 2.7.4.2-A-15　重篤な有害事象の発現頻度 – 304 試験(安全性データの解析対象集団） 50
表 2.7.4.2-A-16　重篤な有害事象の発現頻度 – 801 試験(安全性データの解析対象集団） 52
表 2.7.4.2-A-17　治験中止に至った有害事象の発現頻度 – 304 試験（安全性データの解析対象集団） 55
表 2.7.4.2-A-18　特に注目すべき有害事象の発現頻度 – 304 試験（安全性データの解析対象集団） 59
表 2.7.4.5-A-1　有害事象の年齢別部分集団解析（Week 22 までの中間解析時） – 3001 試験 （安全性データの解析対象集団） 68

表 2.7.4.5-A-2　有害事象の年齢別部分集団解析（Week 48 までの中間解析時） – 3001 試験 （安全性データの解析対象集団） 69
表 2.7.4.5-A-3　有害事象の年齢別部分集団解析 – 304 試験（7 歳未満の全体で 3 例以上又は 7 歳以上の全体で 2 例以上発現した有害事象）（安全性データの解析対象集団） 71
表 2.7.4.5-A-4　有害事象の性別部分集団解析（Week 22 までの中間解析時） – 3001 試験 （安全性データの解析対象集団） 75
表 2.7.4.5-A-5　有害事象の性別部分集団解析（Week 48 までの中間解析時） – 3001 試験 （安全性データの解析対象集団） 76
表 2.7.4.5-A-6　有害事象の性別部分集団解析 – 304 試験（男性又は女性の全体で 3 例以上発現した有害事象）（安全性データの解析対象集団） 78
表 2.7.4.5-A-7　解析対象とした CYP3A4 基質薬一覧 82
表 2.7.4.5-A-8　CYP3A4 基質薬の併用「有り」群における TAK-625 の投与量、CYP3A4 基質薬の種類の詳細及び併用期間中の有害事象一覧 （Week 48 までの中間解析時） – 3001 試験 84
表 2.7.4.5-A-9　CYP3A4 基質薬の併用「有り」群における TAK-625 の投与量、CYP3A4 基質薬の種類の詳細及び併用期間中の有害事象一覧 – 304 試験 85
表 2.7.4.5-A-10　CYP3A4 基質薬の併用「有り」群における TAK-625 の投与量、CYP3A4 基質薬の種類の詳細及び併用期間中の有害事象一覧 – 801 試験 87
表 2.7.4.5-A-11　CYP3A4 基質薬の併用「有り」群における TAK-625 の投与量、CYP3A4 基質薬の種類の詳細及び併用期間中の有害事象一覧 – 800 試験 88

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
7αC4	7α-hydroxy-4-cholesten-3-one（7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン）
AFP	α-fetoprotein（α-フェトプロテイン）
ALGS	Alagille syndrome（アラジール症候群）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
aPTT	activated partial thromboplastin time（活性化部分トロンボプラスチン時間）
ARW	after randomized withdrawal
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
BID	twice daily（1 日 2 回）
BMI	body mass index（体格指数）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events（有害事象共通用語規準）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
EEA	European Economic Area（欧州経済領域）
EU	European Union（欧州連合）
GGT	gamma-glutamyl transferase（γ-グルタミルトランスフェラーゼ）
HDL	high-density lipoprotein（高比重リポタンパク質）
INR	international normalized ratio（国際標準比）
ItchRO	Itch Reported Outcome
ItchRO（Obs）	Itch Reported Outcome (Observer)
LDL	low-density lipoprotein（低比重リポタンパク質）
LTE	long-term extension
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
OL	open-label
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
PFIC	progressive familial intrahepatic cholestasis（進行性家族性肝内胆汁うっ滞症）
PT	preferred term（基本語）
QD	once daily（1 日 1 回）
QOL	quality of life
RBP	retinol-binding protein（レチノール結合タンパク質）
RWD	randomized withdrawal
sBA	serum bile acid（血清胆汁酸）
SD	standard deviation（標準偏差）
SOC	system organ class（器官別大分類）
TAK-625	マラリキシバット塩化物（Maralixibat Chloride、旧称 SD-5613、SHP625 及び LUM001）
TEAE	treatment-emergent adverse event（治験治療下で発現した有害事象）
ULN	upper limit of normal range（基準値上限）

2.7.4 臨床的安全性

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

TAK-625 のアラジール症候群（ALGS）の安全性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.7.4.1-A-1 に示した。

TAK-625 の安全性は、日本人 ALGS 患者（1 ヵ月齢以上）を対象とした国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3001 試験）、及び外国人 ALGS 患者（12 ヵ月齢以上）を対象とした海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-304 試験）を評価資料とし、ALGS 及び進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）患者（12 ヵ月齢未満）を対象とした海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）、ALGS 患者（12 ヵ月齢以上）を対象とした海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-301 試験、LUM001-302 試験）及び海外第 2 相長期投与試験（LUM001-303 試験、LUM001-305 試験、MRX-800 試験）を参考資料として評価した。

TAK-625-3001 試験（以下、3001 試験）では、200 µg/kg を 1 日 1 回（QD）経口投与から開始し、1 週間後に忍容性を確認のうえ 400 µg/kg に増量し投与した。海外ピボタル試験である LUM001-304 試験（以下、304 試験）では、6 段階の漸増ステップ（14、35、70、140、280、400 µg/kg QD）で TAK-625 を投与した（図 2.7.3.1-A-2）。さらに、304 試験の 2 期目の任意の長期追跡調査期では、1 日 2 回（BID）とし、午後に投与する用量は、2 段階の漸増ステップ（140 µg/kg、400 µg/kg）で増量し、1 日用量を最大 800 µg/kg/day（400 µg/kg BID）とした。12 ヵ月齢未満の患者を対象に海外で実施した MRX-801 試験（以下、801 試験）では、200 µg/kg を QD 経口投与から開始し、Week 6 までに 400 µg/kg QD に増量した。TAK-625 の安全性は、主にこれら 3001 試験、304 試験及び 801 試験の成績を中心に安全性データを示した。また、LUM001-301 試験（以下、301 試験）、LUM001-302 試験（以下、302 試験）、LUM001-303 試験（以下、303 試験）、LUM001-305 試験（以下、305 試験）及び MRX-800 試験（以下、800 試験）の安全性については、TAK-625 の安全性を補強するデータとして成績を簡潔に示した（用法・用量は表 2.7.4.1-A-1 を参照）。

3001 試験は、本承認申請時点で継続中であり、Week 22 までの中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）及び Week 48 までの中間解析時の最終被験者来院／連絡日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、以下、Week 48 までの中間解析時）のデータに基づき安全性を評価した。また、海外で実施した 801 試験及び 800 試験も本承認申請時点では継続中のため、中間解析時（データカットオフ日：それぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までのデータに基づき安全性を評価した。その他の試験は、既に試験が完了しており、最終解析時の安全性データに基づき安全性を評価した。また、801 試験及び 800 試験は ALGS 及び PFIC のいずれの患者も対象とした試験であるが、本臨床的安全性の概要では ALGS 患者の試験成績について記載する。

表 2.7.4.1-A-1　アラジール症候群（ALGS）の安全性評価に用いた臨床試験一覧

試験番号、試験の種類、資料区分〔添付資料番号〕	実施国	開発相、試験デザイン	用法・用量、剤形	試験集団	投与被験者数（安全性）	試験期間、施設数
TAK-625-3001 非盲検非対照試験 評価資料 〔5.3.5.2-5〕	日本	第 3 相、非盲検、非対照、多施設共同	用量漸増期（2 週間）： 200 µg/kg QD から開始し、1 週間後に 400 µg/kg QD へ増量し経口投与 維持投与期（46 週間）： Week 3 の用量で経口投与 追跡調査期： Week 48 の用量で経口投与 液剤	ALGS 患者（1 ヵ月齢以上、体重 3.0 kg 以上）	TAK-625：7 例	2023 年 1 月～（実施中） 4 施設
LUM001-304 （ICONIC） プラセボ対照二重盲検比較試験 評価資料 〔5.3.5.1-1〕	オーストラリア、フランスを含む 6 ヵ国	第 2 相、プラセボ対照、無作為化治験薬休薬期二重盲検、長期非盲検、多施設共同	非盲検導入期（18 週間）： 6 週間かけて最大 400 µg/kg QD 又は最大 20 mg QD まで 1 週ごとに漸増し経口投与 その後、Week 6 に投与した用量（400 µg/kg QD 又はそれ以下の最大耐量）で、12 週間経口投与 無作為化、二重盲検、プラセボ対照での治験薬休薬期（4 週間）： TAK-625 とプラセボの無作為割付比 1:1 で 4 週間経口投与 維持投与期（26 週間）： 最大 400 µg/kg QD 又は最大 20 mg QD まで経口投与 任意の長期追跡調査期 2 期： 1 期目、最大 400 µg/kg/day 又はそれ以下の最大耐量で 52 週間経口投与 その後、適格であれば、2 期目が検討され、最大 800 µg/kg/day（400 µg/kg BID）まで増量可 液剤	小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	TAK-625：31 例 無作為化治験薬休薬期中： TAK-625：13 例 プラセボ：16 例	2014 年 10 月～2020 年 5 月 9 施設

表 2.7.4.1-A-1　アラジール症候群（ALGS）の安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

試験番号、試験の種類、資料区分〔添付資料番号〕	実施国	開発相、試験デザイン	用法・用量、剤形	試験集団	投与被験者数（安全性）	試験期間、施設数
MRX-801 （RISE） 非盲検非対照試験 参考資料 〔5.3.5.2-4、5.3.5.2-8〕	米国、ブラジル、フランス、英国を含む 6 ヵ国	第 2 相、非盲検、多施設共同	13 週間の主要試験期（用量漸増期及び維持投与期）、及び長期継続投与期からなる 1 ヵ月齢以上の被験者 ALGS：最大 400 µg/kg QD 又はそれ以下の最大耐量で経口投与 PFIC：最大 600 µg/kg BID 又はそれ以下の最大耐量で経口投与 1 ヵ月齢未満の被験者 ALGS 及び PFIC：TAK-625 75 µg/kg QD を経口投与（被験者が 1 ヵ月齢以上となり次第、上記の内容に従って用量漸増を実施） 液剤	乳児 ALGS 又は PFIC 患者（12 ヵ月齢未満、体重 2.5 kg 以上）	TAK-625： ALGS 被験者：8 例 ※中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点の投与被験者数 PFIC 被験者：10 例	2021 年 9 月～（実施中） 10 施設
LUM001-301 （ITCH） プラセボ対照二重盲検比較試験 参考資料 〔5.3.5.1-2〕	米国、カナダ	第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同	TAK-625 高用量： 280 µg/kg/day（最大 20 mg/day まで）を経口投与 TAK-625 中用量： 140 µg/kg/day（最大 10 mg/day まで）を経口投与 TAK-625 低用量： 70 µg/kg/day（最大 5 mg/day まで）を経口投与 プラセボ （TAK-625 とプラセボの無作為割付比 2:1） qAM で 13 週間経口投与 液剤	小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	TAK-625：25 例 プラセボ：12 例	2014 年 11 月～2016 年 11 月 12 施設
LUM001-302 プラセボ対照二重盲検比較試験 参考資料 〔5.3.5.1-3〕	英国	第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同	コホート A： TAK-625 140 µg/kg/day、又はプラセボ コホート B： TAK-625 70 又は 280 µg/kg/day、又はプラセボ TAK-625 とプラセボの無作為割付比 2:1 qAM で 13 週間経口投与 液剤	小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	TAK-625：14 例 プラセボ：6 例	2013 年 9 月～2015 年 2 月 3 施設

表 2.7.4.1-A-1　アラジール症候群（ALGS）の安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

試験番号、試験の種類、資料区分〔添付資料番号〕	実施国	開発相、試験デザイン	用法・用量、剤形	試験集団	投与被験者数（安全性）	試験期間、施設数
LUM001-303 （IMAGINE） 長期投与試験 参考資料 〔5.3.5.2-2〕	英国	第 2 相、LUM001-302 試験の多施設共同二重盲検継続投与試験	用量漸増期（4 週間）： LUM001-302 試験のプラセボ群の被験者には目標用量 140 µg/kg/day 又は最大総投与量 10 mg/day まで投与、その他の被験者には LUM001-302 試験の Week 13 の用量で経口投与 用量最適化期（8 週間）： 最大 280 µg/kg/day 又は総投与量 20 mg/day まで、そう痒を最適にコントロールできる忍容可能な用量に調節して経口投与 維持投与期（60 週間）： Week 12 の用量又はそれ以下の最大耐量で経口投与 任意の追跡調査期（52 週間）： Week 72 の用量で経口投与 任意の長期追跡調査期： 最大 560 µg/kg/day（280 µg/kg BID）まで経口投与 液剤	小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	TAK-625：19 例	2013 年 10 月～2020 年 6 月 3 施設

表 2.7.4.1-A-1　アラジール症候群（ALGS）の安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

試験番号、試験の種類、資料区分〔添付資料番号〕	実施国	開発相、試験デザイン	用法・用量、剤形	試験集団	投与被験者数（安全性）	試験期間、施設数
LUM001-305 （IMAGINE-II） 長期投与試験 参考資料 〔5.3.5.2-1〕	米国、カナダ	第 2 相、LUM001-301 試験の多施設共同二重盲検継続投与試験	用量漸増期（4 週間）： LUM001-301 試験のプラセボ群の被験者には、目標用量 140 µg/kg/day までの TAK-625 を 1 週ごとに漸増し qAM 経口投与 LUM001-301 試験の TAK-625 群の被験者には、LUM001-301 試験の Week 13 の用量で qAM 経口投与 用量最適化期（8 週間）： TAK-625 最大 280 µg/kg/day 又は総投与量 20 mg/day まで、そう痒に対する忍容性及び効果の評価に基づき用量調節して qAM 経口投与 維持投与期（36 週間）： Week 12 の用量又はそれ以下の最大耐量で qAM 経口投与 安全性モニタリング期（48 週間）： Week 12 の用量又はそれ以下の最大耐量で qAM 経口投与 任意の長期追跡調査期（124 週間）： Week 96 の用量又はそれ以下の最大耐量で qAM 経口投与 液剤	小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	TAK-625：34 例	2015 年 3 月～ 2020 年 6 月 11 施設
MRX-800 （MERGE） 長期投与試験 参考資料 〔5.3.5.2-3、5.3.5.2-7〕	ALGS：米国、オーストラリア、ポーランド、英国を含む 8 ヵ国 PFIC：米国、ポーランド、英国	第 2 相、TAK-625 の長期、多施設共同、非盲検	ALGS：最大 450 µg/kg QD まで経口投与、又は先行試験で 450 µg/kg BID を経口投与されていた場合はその用量を継続 PFIC：最大 600 µg/kg BID まで経口投与 液剤	TAK-625 の臨床試験に過去に参加したことがある、胆汁うっ滞性肝疾患と診断された患者	TAK-625： ALGS 被験者：40 例 PFIC 被験者：12 例	2020 年 1 月～（実施中） ALGS：17 施設 PFIC：5 施設

ALGS：アラジール症候群、BID：1 日 2 回、PFIC：進行性家族性肝内胆汁うっ滞症、qAM：毎朝、QD：1 日 1 回

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

TAK-625 の安全性評価に用いた各試験の治験デザインの概要を以下に示した。治験デザインの詳細については、2.7.6 を参照のこと。

（1）国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-5（評価）

3001 試験は、日本人 ALGS 患者における、TAK-625 の有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、非対照国内第 3 相試験である（本承認申請時点で継続中）。

本試験の対象は、試験開始時は同意取得時に体重が 5.0 kg 以上、12 ヵ月齢以上の日本人 ALGS 患者で胆汁うっ滞を認める者としたが、後に 801 試験の結果を踏まえて体重は 3.0 kg 以上、月齢は 1 ヵ月齢以上まで拡大した。

本試験は、スクリーニング期（治験薬投与前 6 週間以内）、2 週間の用量漸増期、46 週間の維持投与期、及び追跡調査期（治験実施計画書で定めた中止基準に合致するまで）で構成された。

用量漸増期（2 週間：Week 0～2）：治験薬の用量は、2 週間かけて 400 µg/kg/day まで増量した。増量方法は、200 µg/kg/day を投与開始から 1 週間投与し、残りの期間は 400 µg/kg/day とした。

維持投与期（46 週間：Week 3～48）：Week 3 の用量（200 又は 400 µg/kg/day）で治験薬の投与を継続した。被験者及び介護者は、試験期間を通じて 1 日 2 回、Itch Reported Outcome（ItchRO）を記録した。

追跡調査期（Week 48 終了以降）：Week 48 の用量（200 又は 400 µg/kg/day）で治験薬の投与を継続した。安全性評価は Week 48 から 12 週間ごとに実施した。

安全性フォローアップ（最終来院／早期中止後）：最終治験来院又は早期中止来院から 7 日後に、最終安全性フォローアップ（電話連絡）を行った（スクリーニング時脱落例を除く）。

主な安全性評価項目として、有害事象（重篤な有害事象、臨床的に注目すべき有害事象を含む）、臨床検査値、バイタルサイン、心電図等を評価した。

本承認申請においては、Week 48 までの安全性評価が完了している。

（2）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-304 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

304 試験は、ALGS 患者を対象として、TAK-625 の安全性及び有効性を評価する多施設共同、プラセボ対照、無作為化治験薬休薬期二重盲検及び長期非盲検第 2 相試験である。

本試験の対象は、12 ヵ月齢～18 歳の ALGS 患者であり、胆汁うっ滞を認める者とした。

本試験は、18 週間の非盲検導入期（open-label phase：OL 期）、4 週間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照での治験薬休薬期（randomized withdrawal phase：RWD 期）、400 µg/kg/day までの用量での 26 週間の維持投与期（after randomized withdrawal phase：ARW 期）及び任意の長期追跡調査期（long-term extension phase：LTE 期）2 期で構成された。2 期目の任意の長期追跡調査期中は、有効性及び安全性評価に基づき、TAK-625 の用量を最大 800 µg/kg/day（400 µg/kg BID）まで増量してもよいこととした。被験者は、治験実施計画書に定めた中止基準に合致するまで、任意の長期追跡調査期の参加を継続した。

主な安全性評価項目として、有害事象（重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象を含む）、臨床検査値、バイタルサイン等を評価した。

（3）海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

：**添付資料番号 5.3.5.2-4（参考）**

801 試験は、ALGS 又は PFIC を有する乳児（新生児を含む）における TAK-625 の安全性及び忍容性を評価する多施設共同、非盲検第 2 相試験である（本承認申請時点で継続中）。

本試験の対象は、体重 2.5 kg 以上、ベースライン時に 12 ヵ月齢未満の ALGS 又は PFIC 患者であり、胆汁うっ滞を認める者とした。

本試験は 2 つのコホート（ALGS 及び PFIC）で構成され、各コホートに 6 例以上の被験者を登録することとした。試験期間は、それぞれのコホートで、スクリーニング期（最長 4 週間）、主要試験期〔13 週間：用量漸増期（Week 1～6）、維持投与期（Week 7～13）〕及び長期継続投与期（LTE 期）で構成された。

投与期間中、被験者は許容される併用薬並びに治験担当医師及び介護者の要望に合わせた標準治療に加えて TAK-625 の投与を受けた。

治験薬の投与は、治験実施計画書で定めた中止基準に合致するまで継続された。治験来院は被験者が 12 ヵ月齢になるまで 4 週間ごと、12 ヵ月齢を超えると 16 週間ごとに実施した。来院と来院の間に電話連絡を行った。試験期間中のいずれかの時点で早期中止した被験者には、治験薬の最終投与から 7 日後に安全性の追跡調査として電話連絡を行った。

主な安全性評価項目として、有害事象（重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象を含む）、臨床検査値、バイタルサイン、心電図等を評価した。

本承認申請時点では、中間解析時までの安全性評価が完了している。

（4）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-301 試験）

：**添付資料番号 5.3.5.1-2（参考）**

301 試験は、ALGS 患者を対象とした 13 週間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同第 2 相試験である。

本試験の対象は、12 ヵ月齢～18 歳の ALGS 患者であり、胆汁うっ滞が認められ、Itch Reported Outcome（Observer）〔ItchRO（Obs）〕質問票の平均デイリースコアが 2 点以上の者とした。

本試験は、4 週間のスクリーニング期、5 週間の用量漸増期、8 週間の維持投与期及び 4 週間の追跡調査期から構成された。被験者を、プラセボ、又は TAK-625 の 3 用量［低用量（70 μg/kg/day）、中用量（140 μg/kg/day）、高用量〔280 μg/kg/day、治験実施計画書改訂版 2 で新設〕］のいずれかに無作為に割り付けた。

TAK-625 は、用量漸増期とそれに続く維持投与期にわたり 13 週間以上連日投与された。

主な安全性評価項目として、有害事象（重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象を含む）、臨床検査値、バイタルサイン、心電図等を評価した。

（5）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-302 試験）

：**添付資料番号 5.3.5.1-3（参考）**

302 試験は、ALGS 患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同第 2 相試験である。

本試験の対象は、12 ヵ月齢～18 歳の ALGS 患者であり、血清胆汁酸（sBA）が年齢ごとの基準値上限（ULN）の 3 倍超の胆汁うっ滞を有する者とした。

本試験は、最長 4 週間のスクリーニング期、最長 13 週間の投与期〔用量漸増期（最長 5 週間）、維持投与期（最長 11 週間）〕及び 4 週間の追跡調査期で構成された。

2 つの用量コホートそれぞれで、適格な被験者を 2：1（実薬対プラセボ）の割合で無作為に割り付けた。

・コホート A：TAK-625 経口液剤 140 µg/kg/day、又はプラセボ

・コホート B：TAK-625 経口液剤 70 若しくは 280 µg/kg/day、又はプラセボ

主な安全性評価項目として、有害事象（重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象を含む）、臨床検査値、バイタルサイン、心電図等を評価した。

（6）海外第 2 相長期投与試験（LUM001-303 試験）

：**添付資料番号 5.3.5.2-2（参考）**

303 試験は、302 試験を完了した ALGS 患者を対象とした TAK-625 の多施設共同、二重盲検、長期投与第 2 相試験である。

302 試験では、被験者は TAK-625 又はプラセボのいずれかに無作為割付された。本 303 試験では、全被験者が TAK-625 の投与を受けた。本試験は、4 週間の用量漸増期、8 週間の用量最適化期、60 週間の維持投与期、52 週間の追跡調査期、及び治験実施計画書に定めた中止基準に合致するまで投与を継続する長期追跡調査期（治験実施計画書改訂版 5 で新設）から構成された。302 試験で TAK-625 群の被験者では、本試験でも用量の盲検性が維持された。

用量漸増期では、302 試験でプラセボ群の被験者には目標用量 140 µg/kg/day 以下の最大耐量まで週 1 回増量し、302 試験で TAK-625 群の被験者には、302 試験の Week 13 時点の用量で投与を継続した。用量最適化期では、最大 280 µg/kg/day 以下の最大耐量まで増量（35、70、140 又は 280 µg/kg/day）した。維持投与期では前期終了時点の用量までの最大耐量の投与を継続した。追跡調査期では、投与継続の意思のある適格な被験者で、TAK-625 の最終投与から 7 日未満の被験者では最終投与時の用量を継続し、7 日以上の被験者では 35 µg/kg/day から 4 週間で最大 280 µg/kg/day まで用量を漸増した。投与継続の意思がない又は不適格な被験者には、最終投与から 30 日後に安全性フォローアップ（電話連絡）を行った。長期追跡調査期では、投与継続の意思のある適格な被験者に最大 560 µg/kg/day（280 µg/kg BID）まで増量した。

主な安全性評価項目として、有害事象（重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象を含む）、臨床検査値、バイタルサイン等を評価した。

（7）海外第 2 相長期投与試験（LUM001-305 試験）

：**添付資料番号 5.3.5.2-1（参考）**

305 試験は、301 試験を完了した ALGS 患者を対象とした TAK-625 の多施設共同、二重盲検第 2 相試験である。

301 試験では、プラセボ又は TAK-625 のいずれかに無作為割付された。本 305 試験では、全被験者が TAK-625 の投与を受けた。本試験は、4 週間の用量漸増期、8 週間の用量最適化期、36 週間の維持投与期、48 週間安全性モニタリング期、及び 124 週間の任意の長期追跡調査期から構成された。301 試験で TAK-625 群の被験者では、本試験でも用量の盲検性が維持された。

用量漸増期では、301 試験でプラセボ群の被験者には目標用量 140 µg/kg/day まで週 1 回増量し、301 試験で TAK-625 群の被験者には、301 試験の Week 13 時点の用量で投与を継続した。用量最適化期では、最大 280 µg/kg/day 以下の最大耐量まで増量（35、70、140 又は 280 µg/kg/day）した。維持投与期及び安全性モニタリング期では、前期終了時点の用量までの最大耐量を投与した。長期追跡調査期（Week 97～220）では、投与継続の意思のある適格な被験者に、治験実施計画書に定めた中止基準に合致するまで投与を継続した。投与継続の意思がない被験者には、最終投与から約 30 日後にフォローアップ（電話連絡）を行った。

主な安全性評価項目として、有害事象（重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象を含む）、臨床検査値、バイタルサイン等を評価した。

（8）海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）

：**添付資料番号 5.3.5.2-3（参考）**

800 試験は、TAK-625 の試験に過去に参加したことがある胆汁うっ滞性肝疾患の患者を対象とした多施設共同、長期安全性第 2 相試験である（本承認申請時点で継続中）。

本試験の対象は、過去に TAK-625 試験に参加した胆汁うっ滞性肝疾患の 1 歳以上の患者とした。

本試験は、安全性及びそう痒等に対する有効性を長期的に評価するようデザインされた。患者及び介護者の quality of life（QOL）への影響に対して、長期治療効果も評価する。

先行試験の投与終了（EOT）日を本試験の Day 0 とし、先行試験で投与された用量に最も近い用量で投与開始し、14 日後に TAK-625 の忍容性を評価した。被験者は 16 週間ごとに来院して評価を受け、試験終了まで 16 週間の投与期間を繰り返した。なお、本試験の登録は TAK-625 が市販されるまで、又は治験依頼者が判断するまで継続される。

TAK-625 の投与が被験者にとって有益であると判断された場合、最大 450 µg/kg QD（ALGS の場合）まで増量できることとした。

主な安全性評価項目として、有害事象（重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象を含む）、臨床検査値、バイタルサイン等を評価した。

本承認申請時点では、中間解析時までの安全性評価が完了している。

2.7.4.1.1.2 安全性データの評価方法

TAK-625 の安全性は各試験の「Safety Analysis Set 又は Safety Population（以下、安全性データの解析対象集団）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者」を対象に評価した。

各安全性評価項目について、評価方法を以下に要約した（評価方法の詳細は 2.7.6 又は第 5 部の個々の総括報告書を参照のこと）。

（1）有害事象

有害事象とは、治験薬を使用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であり、治験薬との因果関係の有無は問わない。2.7.4 では、原則として、治験治療下で発現した有害事象（TEAE）を「有害事象」とし、治験治療下以外に発現した有害事象を含む場合には「有害事象等」と表記した。

重篤な有害事象等は、①死に至るもの、②生命を脅かすもの、③入院又は入院期間の延長が必要となるもの、④永続的若しくは顕著な障害又は機能不全に陥るもの、⑤先天異常をきたすもの、⑥その他の重要な医学的事象と定義した。なお、⑥に含まれるものとして、TAK-625-3001 試験では、「上記①～⑤のような結果に至らぬように処置や治療を必要とするもの」、「即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、被験者を危険にさらすもの」と定義した。

また、各試験における有害事象等の収集期間及び集計対象は表 2.7.4.1-A-2 に示した。

表 2.7.4.1-A-2　各試験における有害事象等の収集期間及び集計対象

試験番号	有害事象等の収集期間	集計対象の有害事象
TAK-625-3001	すべての有害事象等について、被験者の同意取得時から、安全性フォローアップ（最終治験来院又は早期中止来院から 7 日後）の終了まで収集する（現在継続中）。	被験者の治験薬初回投与後から Week 22 まで及び Week 48（Day 351）までに収集された有害事象をそれぞれ集計した。
LUM001-304	すべての有害事象等について、被験者の同意取得時から、治験薬最終投与 30 日後まで収集する。	被験者の治験薬初回投与後から治験薬最終投与 14 日後までに収集された有害事象を集計した。
MRX-801	すべての有害事象について、治験薬の初回投与から、評価スケジュールに規定された時点での治験来院終了まで収集する（現在継続中）。 重篤な有害事象等は、同意取得時から、評価スケジュールに規定された時点での治験来院終了まで収集する（現在継続中）。	被験者の治験薬初回投与後から中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに収集された有害事象を集計した。
LUM001-301	すべての有害事象等について、被験者の同意取得時から、追跡調査期（Week 17）の終了まで収集する。 重篤な有害事象等は、被験者の同意取得時から、追跡調査期（Week 17）の終了又は Week 13 より前に中止した場合は治験薬最終投与 28 日後まで収集する。	被験者の治験薬初回投与後から治験薬最終投与 14 日後までに収集された有害事象を集計した。
LUM001-302	すべての有害事象等について、被験者の同意取得時から、追跡調査期（Week 17）の終了まで収集する。 重篤な有害事象等は、被験者の同意取得時から、追跡調査期（Week 17）の終了又は Week 13 より前に中止した場合は治験薬最終投与 30 日後まで収集する。	被験者の治験薬初回投与後から治験薬最終投与 14 日後までに収集された有害事象を集計した。
LUM001-303	すべての有害事象等について、被験者の同意取得時から、治験薬最終投与 30 日後まで収集する。	被験者の治験薬初回投与後から治験薬最終投与 14 日後までに収集された有害事象を集計した。
LUM001-305	すべての有害事象等について、被験者の同意取得時から、治験薬最終投与 30 日後まで収集する。	被験者の治験薬初回投与後から治験薬最終投与 14 日後までに収集された有害事象を集計した。
MRX-800	すべての有害事象等について、同意取得から、規定の追跡調査期間（安全性フォローアップ：治験薬最終投与 14 日後）まで収集する（現在継続中）。	被験者の治験薬初回投与後から中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに収集された有害事象を集計した。

有害事象の解析では、試験間で有害事象を比較するため、すべての試験の有害事象を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 26.0 を用いて読み替えた（3001 試験の表 2.7.4.2-A-2、並びに 2.7.4.2.1.3（1）項、2.7.4.2.1.5（1）項、2.7.4.2.1.7（1）項及び 2.7.4.3（1）項の有害事象は version 27.0 を用いて読み替えたが、当該試験で発現した有害事象で version 26.0 と 27.0 との間で PT の変更はなかった）。

すべての有害事象の発現例数及び発現頻度の集計では、有害事象が 1 件以上みられた被験者をカウントした。同一の被験者で同一の基本語（PT）又は器官別大分類（SOC）の有害事象が複数回発現した場合、その PT 又は SOC に 1 例を計上した。

また、各試験における有害事象等の程度の評価方法を表 2.7.4.1-A-3 に示した。

程度別の頻度集計では、同一の被験者で複数の有害事象が発現した場合、最も程度の高い重症度又は有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade の有害事象について 1 例計上した。それらの程度判定がすべて同じであった場合、そのカテゴリーに 1 例を計上した。

表 2.7.4.1-A-3　各試験における有害事象等の程度の評価方法

試験番号	程度
TAK-625-3001	軽度、中等度、高度の 3 段階
LUM001-304 LUM001-301 LUM001-302 LUM001-303 LUM001-305	米国国立がん研究所の CTCAE 第 4.0 版を用いて Grade 1～5 の 5 段階 ※CTCAE に該当する有害事象の Grade 分類がない場合は、軽度（Grade 1）、中等度（Grade 2）、高度（Grade 3）で評価した。
MRX-801 MRX-800	米国国立がん研究所の CTCAE 第 5.0 版を用いて Grade 1～5 の 5 段階 ※CTCAE に該当する有害事象の Grade 分類がない場合は、軽度（Grade 1）、中等度（Grade 2）、高度（Grade 3）、生命を脅かす（Grade 4）、死亡（Grade 5）で評価した。

CTCAE：有害事象共通用語規準

各試験において、各有害事象の治験薬との因果関係は表 2.7.4.1-A-4 のカテゴリーで判定した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現頻度の集計では、該当カテゴリーの有害事象について、すべての有害事象の集計と同様の方法で行った。

表 2.7.4.1-A-4　各有害事象の治験薬との因果関係

	TAK-625-3001 MRX-801 MRX-800	LUM001-304 LUM001-301 LUM001-302 LUM001-303 LUM001-305
治験薬との因果関係が否定できる有害事象	関連なし	関連なし
		おそらく／ほぼ関連なし
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	関連あり	関連があるかもしれない
		関連あり
		評価欠測

有害事象の解析では、以下の有害事象について評価した。

- 比較的よくみられる有害事象（SOC 及び PT 別）
- 程度別の有害事象
- 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 及び PT 別）
- 死亡に至った有害事象
- 重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）
- 治験中止に至った有害事象（SOC 及び PT 別）
- 臨床的に注目すべき又は特に注目すべき有害事象（カテゴリー、SOC 及び PT 別）

TAK-625 の作用機序、及び各試験開始時に得られていた非臨床・臨床試験データに基づき、科学的・医学的に懸念される事象を臨床的に注目すべき又は特に注目すべき有害事象として試験ごとに定義し、評価した。各試験における臨床的に注目すべき又は特に注目すべき有害事象のカテゴリーは表 2.7.4.1-A-5 に示した。

表 2.7.4.1-A-5　各試験における臨床的に注目すべき又は特に注目すべき有害事象*のカテゴリー

試験番号	カテゴリー
TAK-625-3001	·脂溶性ビタミン欠乏症 ·肝機能パラメータの異常
LUM001-304 LUM001-303 LUM001-305	·下痢関連事象 ·脂溶性ビタミン欠乏症 ·トランスアミナーゼ増加 ·ビリルビン増加
MRX-801 MRX-800	· 治験薬の投与中止に至った脂溶性ビタミン欠乏症 · 治験薬の投与中断及び／又は用量変更に至った肝臓パラメータの異常 · プロピレングリコール毒性が疑われる及び／又は起因することが確認された事象（神経学的合併症、溶血及び不整脈に限定しない）（MRX-801 試験のみ）
LUM001-301 LUM001-302	·胃腸関連事象 ·肝不全の進行に関連する事象 ·甲状腺機能異常症（LUM001-301 試験のみ） ·脂溶性ビタミン欠乏症（LUM001-301 試験のみ） ·成長障害（LUM001-301 試験のみ）

*TAK-625-3001 試験では「臨床的に注目すべき有害事象」、それ以外の試験では「特に注目すべき有害事象」であった。

（2）臨床検査値

TAK-625 の安全性評価に用いた各試験の臨床検査として、血液学的検査、生化学的検査及び尿検査を実施した。その他の検査として、凝固〔活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）（秒）、国際標準比（INR）、プロトロンビン時間（秒）〕、脂質パネル〔総コレステロール、低比重リポタンパク質（LDL）コレステロール（直接法）、高比重リポタンパク質（HDL）コレステロール、トリグリセリド〕、胆汁うっ滞バイオマーカー〔sBA、7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン（7αC4）等〕、脂溶性ビタミン〔25-ヒドロキシビタミン D、レチノール、レチノール結合タンパク質（RBP）、α-トコフェロール等〕を実施した。3001 試験、304 試験、303 試験及び 800 試験では、肝細胞癌マーカーとして α-フェトプロテイン（AFP）を実施した。計量値について、検査値及びベースラインからの変化量の要約統計量を評価時点ごとに算出した。また、計数値について、投与前後のシフトテーブルを作成した。

また、臨床検査値の推移より臨床的に問題があると治験担当医師が判断した場合（すなわち、何らかの処置若しくは診療行為を必要とする場合、又は治験担当医師が、被験者の正常な生理的変動値域を超えた変化であると判断した場合）には、有害事象等として評価した。

（3）バイタルサイン

バイタルサインとして、血圧、心拍数、体温及び呼吸数を測定し、検査値及びベースラインからの変化量の要約統計量を評価時点ごとに算出した。

また、バイタルサインの推移より臨床的に問題があると治験担当医師が判断した場合（すなわち、何らかの処置若しくは診療行為を必要とする場合、又は治験担当医師が被験者の正常な生理的変動値域を超えた変化であると判断した場合）には、有害事象等として評価した。

（4）心電図

3001 試験、301 試験、302 試験及び 801 試験では心電図を測定した。3001 試験では、計量値について、検査値及びベースラインからの変化量の要約統計量を評価時点ごとに算出した。

また、計数値について、投与前後のシフトテーブルを作成した。301 試験及び 302 試験では、治験担当医師による心電図判定（Normal：正常、Abnormal：異常）について、各評価時点で評価した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

TAK-625 の安全性評価に用いた各試験の全般的な曝露状況を以下に示した。

（1）国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3001 試験）

本試験の Week 22 までの中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、登録された 7 例全例が治験薬の投与を受けて「安全性データの解析対象集団」に採用された。「安全性データの解析対象集団」における Week 22 までの中間解析時の被験者の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-A-6 に示した。

Week 22 の治験薬投与を 7 例全例が完了し、中間解析のデータカットオフ時点でも投与継続中であった。

Week 22 までの中間解析時における TAK-625 の投与期間の平均値は、被験者全体で 165.0 日（中央値：169.0 日）であった。治験実施計画書に従い、全被験者が最大用量 400 µg/kg/day まで漸増した。1 日投与量及び総投与量の平均値は、それぞれ 373.46 µg/kg/day 及び 61,577.35 µg/kg であった。

表 2.7.4.1-A-6　治験薬の曝露状況（Week 22 までの中間解析時）　- 3001 試験（安全性データの解析対象集団）

	1 Year or Older [redacted]	Total (N=7)
Duration of Exposure to Study Drug (days) [a]		
n	[redacted]	7
Mean (SD) (SE)	165.3 (5.99) (2.44)	165.0 (5.54) (2.09)
Median	169.0	169.0
Q1, Q3	161.0, 169.0	161.0, 169.0
Min, Max	155, 169	155, 169
Total Drug Exposure (µg/kg) [b]		
n	[redacted]	7
Mean (SD) (SE)	61482.33 (1900.566) (775.903)	61577.35 (1753.090) (662.606)
Median	61873.16	62147.46
Q1, Q3	59426.89, 63270.53	59426.89, 63270.53
Min, Max	59043.7, 63406.5	59043.7, 63406.5
Average Daily Dose (µg/kg/day) [c]		
n	[redacted]	7
Mean (SD) (SE)	372.15 (14.226) (5.808)	373.46 (13.436) (5.079)
Median	371.98	374.38
Q1, Q3	366.73, 375.19	366.73, 381.27
Min, Max	351.6, 395.4	351.6, 395.4

Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; SD=standard deviation; SE=standard error.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
[a] Duration of exposure to study drug (days) is calculated as (Date of last dose of study drug - date of first dose of study drug) + 1.
[b] Total drug exposure (µg/kg) is calculated as sum of {number of study drugs taken * dose level received (µg/kg)}. Dose level is calculated as strength of study drug taken (mg) / (last available body weight (kg) prior to or on the day of study drug taken) * 1000.
[c] Average Daily Dose (µg/kg/day) is calculated as total drug exposure (µg/kg) / duration of exposure to study drug (days).
3001 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 15.1.6.1 から引用

Week 22 までの中間解析時に投与継続中であった 7 例は、全例とも Week 48 までの中間解析時に投与を継続していた。「安全性データの解析対象集団」における Week 48 までの中間解析時の被験者の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-A-7 に示した。

Week 48 までの中間解析時における TAK-625 の投与期間の平均値は、被験者全体で 351 日であった。治験実施計画書に従い、全被験者が最大用量 400 µg/kg/day まで漸増した。1 日投与量及び総投与量の平均値は、それぞれ 383.90 µg/kg/day 及び 134,749.87 µg/kg であった。

表 2.7.4.1-A-7　治験薬の曝露状況（Week 48 までの中間解析時）　- 3001 試験
（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)	
	1 Year or Older [redacted]	Total (N=7)
Duration of Exposure to Study Drug (days) [a]		
n	[redacted]	7
Mean (SD) (SE)	351.0 (0.00) (0.00)	351.0 (0.00) (0.00)
Median	351.0	351.0
Q1, Q3	351.0, 351.0	351.0, 351.0
Min, Max	351, 351	351, 351
Total Drug Exposure (µg/kg) [b]		
n	[redacted]	7
Mean (SD) (SE)	135210.35 (6934.144) (2830.852)	134749.87 (6446.156) (2436.418)
Median	133908.61	131986.98
Q1, Q3	129128.34, 141126.64	129128.34, 141126.64
Min, Max	128560.7, 144629.2	128560.7, 144629.2
Average Daily Dose (µg/kg/day) [c]		
n	[redacted]	7
Mean (SD) (SE)	385.21 (19.755) (8.065)	383.90 (18.365) (6.941)
Median	381.51	376.03
Q1, Q3	367.89, 402.07	367.89, 402.07
Min, Max	366.3, 412.0	366.3, 412.0

Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; SD=standard deviation; SE=standard error.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
[a] Duration of exposure to study drug (days) is calculated as (Date of last dose of study drug - date of first dose of study drug) + 1.
[b] Total drug exposure (µg/kg) is calculated as sum of {number of study drugs taken * dose level received (µg/kg)}. Dose level is calculated as strength of study drug taken (mg) / (last available body weight (kg) prior to or on the day of study drug taken) * 1000.
[c] Average Daily Dose (µg/kg/day) is calculated as total drug exposure (µg/kg) / duration of exposure to study drug (days).
3001 試験 改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 15.1.6.1 から引用

（2）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-304 試験）

本試験では、登録した被験者 31 例が治験薬の投与を受けて「安全性データの解析対象集団」に採用された。「安全性データの解析対象集団」における被験者の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-A-8 に示した。

本試験を中止した被験者は 17 例であった（QD 投与時：16 例、BID 投与時：1 例）。QD 投与時の 16 例の中止理由は、治験実施計画書改訂版 3 に同意せず 5 例（16.1%）、治験実施計画書改訂版 4 に同意せず 4 例（12.9%）、有害事象 5 例（16.1%）、医師の判断及び介護者による中止が各 1 例であった。全体で 15 例（48.4%）が BID 投与を開始し、そのうち 1 例が BID 投与時に有害事象により試験を中止した。

OL 期中に 2 例が有害事象により中止した。TAK-625 の投与期間の平均値は 121.4 日であった。また、TAK-625 の 1 日投与量及び総投与量の平均値は、それぞれ 302.61 µg/kg/day 及び 37,792.2 µg/kg であった。

4 週間のプラセボ対照の RWD 期〔Week 19（Weeks>18、すなわち Week 18 来院日+1 日）～22〕中に中止した被験者はいなかった。投与期間の平均値は TAK-625 群 13 例で 29.9 日、プラセボ群 16 例で 29.1 日であった。また、TAK-625 群の 1 日投与量及び総投与量の平均値は、それぞれ 398.90 µg/kg/day 及び 11,938.5 µg/kg であった。

ARW 期中に 6 例（治験実施計画書改訂版 3 に同意せず：5 例、有害事象：1 例）が中止した。TAK-625 の投与期間の平均値は 182.1 日であった。また、TAK-625 の 1 日投与量及び総投与量の平均値は、それぞれ 366.39 µg/kg/day 及び 66,712.2 µg/kg であった。

LTE 期中に 9 例（治験実施計画書改訂版 4 に同意せず 4 例、有害事象 3 例、医師の判断 1 例、介護者による中止 1 例）が中止した。

試験期間全体の TAK-625 の投与期間の平均値は 1016.7 日（中央値：714.0 日）であった。また、TAK-625 の 1 日投与量及び総投与量の平均値は、それぞれ 445.82 µg/kg/day 及び 535,608.0 µg/kg であった。

表 2.7.4.1-A-8　治験薬の曝露状況 – 304 試験（安全性データの解析対象集団）

	Open-label Phase (Day 1 to Week 18)	Randomized Withdrawal Phase (Weeks >18 to 22)		ARW Phase (Weeks >22 to 48)	From Week 0 to Week 22	From Week 0 to Week 48	Overall
Variable	TAK-625	TAK-625	Placebo	TAK-625	TAK-625	TAK-625	TAK-625
Statistics	(N=31)	(N=13)	(N=16)	(N=29)	(N=31)	(N=31)	(N=31)
Treatment Duration (Days)							
n	31	13	16	29	31	31	31
Mean	121.4	29.9	29.1	182.1	133.9	304.3	1016.7
SD (SE)	22.66 (4.07)	4.09 (1.13)	2.94 (0.74)	15.44 (2.87)	29.95 (5.38)	73.83 (13.26)	663.07 (119.09)
Median	126.0	28.0	28.0	185.0	132.0	316.0	714.0
Min, Max	36, 135	25, 40	25, 35	116, 203	36, 175	36, 357	36, 1768
Total Drug Exposure (µg/kg)							
n	31	13	-	29	31	31	31
Mean	37792.2	11938.5	-	66712.2	42798.7	105206.9	535608.0
SD (SE)	9120.15 (1638.03)	1656.07 (459.31)	-	8042.39 (1493.43)	11965.68 (2149.10)	29451.64 (5289.67)	425099.52 (76350.13)
Median	40173.0	11200.0	-	66573.0	42173.0	105946.0	273633.0
Min, Max	4173, 43113	10000, 16000	-	46400, 81200	4173, 57723	4173, 132573	4173, 1089641
Average Daily Dose (µg/kg/day)							
n	31	13	-	29	31	31	31
Mean	302.61	398.90	-	366.39	309.34	332.22	445.82
SD (SE)	49.338 (8.861)	3.962 (1.099)	-	29.205 (5.423)	51.604 (9.268)	59.113 (10.617)	142.108 (25.523)
Median	318.83	400.00	-	347.82	321.93	335.27	383.24
Min, Max	115.9, 322.5	385.7, 400.0	-	327.0, 400.0	115.9, 335.7	115.9, 371.4	115.9, 626.2

Note: ARW=after randomized withdrawal, n=number of subjects, SD=standard deviation, SE=standard error of the mean

TAK-625 Analysis Results for CTD 2 Exposure Analysis（5.3.5.3-4）Table 3.2.2-4 から引用

（3）海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

本試験の中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、登録された 8 例全例が治験薬の投与を受けて「安全性データの解析対象集団」に採用された。「安全性データの解析対象集団」における中間解析時の被験者の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-A-9 に示した。

全体として、7 例が 13 週間の主要試験期を完了し、1 例が LTE 期に移行する前に試験を中止した（保護者による中止）。主要試験期を完了した 7 例のうち、LTE 期に 6 例が移行し、残りの 1 例は市販品の投与に移行した。LTE 期から Expanded Access Program に 1 例が登録し、残りの 5 例が LTE 期を継続中である。

中間解析時における TAK-625 の投与期間の平均値は 149.0 日であり、最大値は 250 日であった。また、TAK-625 の 1 日投与量及び総投与量の平均値は、それぞれ 378.06 µg/kg/day 及び 56,412.5 µg/kg であった。

表 2.7.4.1-A-9　治験薬の曝露状況 – 801 試験（安全性データの解析対象集団）

Variable Statistic	TAK-625 (N=8)
Treatment Duration (Days)	
n	8
Mean	149.0
SD (SE)	50.02 (17.69)
Median	136.5
Min, Max	101, 250
Total Drug Exposure (µg/kg)	
n	8
Mean	56412.5
SD (SE)	19398.63 (6858.45)
Median	50250.0
Min, Max	38900, 94800
Average Daily Dose (µg/kg/day)	
n	8
Mean	378.06
SD (SE)	15.578 (5.508)
Median	385.24
Min, Max	346.3, 390.9

Note: Exposure is based on treatment duration relative to the first day of study drug administration after enrolling in MRX-801.
For subjects on study drug at the time of the data cutoff date, the last dose date was imputed as [redacted]20[redacted].
Treatment duration is derived as the last dose date minus the first dose date plus 1 day.
TAK-625 Analysis Results for CTD 2 Exposure Analysis（5.3.5.3-4）Table 3.2.2-8 から引用

（4）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-301 試験）

本試験では、無作為割付された 37 例（TAK-625 群全体：25 例、プラセボ群：12 例）全例が治験薬の投与を受けて「安全性データの解析対象集団」に採用された。「安全性データの解析対象集団」における被験者の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-A-10 に示した。

合計 35 例（94.6%）が治験薬投与を完了し、2 例が早期に試験を中止した。中止例の 1 例（2.7%）は有害事象による治験薬の投与中止であり、他の 1 例（2.7%）は追跡不能であった。

試験期間全体の投与期間の平均値は、TAK-625 群全体で 88.5 日、プラセボ群で 85.3 日であった。また、TAK-625 群全体の 1 日投与量及び総投与量の平均値は、それぞれ 120.83 µg/kg/day 及び 11,041.52 µg/kg であった。

表 2.7.4.1-A-10　治験薬の曝露状況 – 301 試験（安全性データの解析対象集団）

	TAK-625				
Variable	70	140	280	Overall	Placebo
Statistic	(N=8)	(N=11)	(N=6)	(N=25)	(N=12)
Treatment Duration (Days)					
n	8	11	6	25	12
Mean	81.1	92.6	90.7	88.5	85.3
SD (SE)	32.49 (11.49)	3.78 (1.14)	1.37 (0.56)	18.48 (3.70)	18.28 (5.28)
Median	92.5	91.0	91.0	91.0	91.0
Min, Max	1, 96	86, 98	88, 92	1, 98	28, 96
Total Drug Exposure (µg/kg)					
n	8	11	6	25	-
Mean	5100.38	10860.82	19294.33	11041.52	-
SD (SE)	2063.459 (729.543)	563.440 (169.884)	291.781 (119.119)	5495.437 (1099.087)	-
Median	5792.50	10738.00	19393.50	10633.00	-
Min, Max	14.0, 6048.0	9933.0, 11613.0	18753.0, 19565.0	14.0, 19565.0	-
Average Daily Dose (µg/kg/day)					
n	8	11	6	25	-
Mean	56.83	117.20	212.81	120.83	-
SD (SE)	17.308 (6.119)	1.861 (0.561)	1.007 (0.411)	59.796 (11.959)	-
Median	63.00	116.85	212.88	116.85	-
Min, Max	14.0, 63.3	114.5, 120.2	211.1, 213.8	14.0, 213.8	-

Note: Percentages are 100*n/N. Treatment groups are based on treatment received. For active treatment, the dose received at the end of the dose escalation period, or the last dose received if the subject discontinued from the study during the dose escalation period, is presented.
TAK-625 Analysis Results for CTD 2 Exposure Analysis（5.3.5.3-4）Table 3.2.2-1 から引用

（5）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-302 試験）

本試験では、無作為割付された 20 例（TAK-625 群全体：14 例、プラセボ群：6 例）全例が治験薬の投与を受けて「安全性データの解析対象集団」に採用された。TAK-625 群の「安全性データの解析対象集団」における被験者の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-A-11 に示した。

無作為割付された 20 例のうち、19 例が本試験を完了し、1 例が有害事象により早期中止した。

試験期間全体の投与期間の平均値は、TAK-625 群全体で 92.1 日であった。また、TAK-625 群全体の 1 日投与量及び総投与量の平均値は、それぞれ 171.78 µg/kg/day 及び 15,817.5 µg/kg であった。

表 2.7.4.1-A-11　治験薬の曝露状況 – 302 試験（安全性データの解析対象集団）

	TAK-625		
Variable	140	280	Overall
Statistic	(N=6)	(N=8)	(N=14)
Treatment Duration (Days)			
n	6	8	14
Mean	92.5	91.9	92.1
SD (SE)	2.51 (1.02)	2.80 (0.99)	2.60 (0.69)
Median	91.0	91.0	91.0
Min, Max	91, 97	87, 96	87, 97
Total Drug Exposure (µg/kg)			
n	6	8	14
Mean	10773.0	19600.9	15817.5
SD (SE)	410.584 (167.620)	860.186 (304.122)	4584.385 (1225.228)
Median	10685.5	19453.0	18515.0
Min, Max	10255, 11473	18333, 20853	10255, 20853
Average Daily Dose (µg/kg/day)			
n	6	8	14
Mean	116.44	213.28	171.78
SD (SE)	2.001 (0.817)	3.744 (1.324)	49.821 (13.315)
Median	116.66	213.77	208.09
Min, Max	112.7, 118.3	205.5, 217.2	112.7, 217.2

Max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation.
Note: Percentages are 100*n/N. Treatment groups are based on treatment received. For active treatment, the dose received at the end of the dose escalation period, or the last dose received if the subject discontinued early from the study, is presented. Only subjects receiving LUM001 are included in the analysis.
TAK-625 Analysis Results for CTD 2 Exposure Analysis（5.3.5.3-4）Table 3.2.2-2 から引用

（6）海外第 2 相長期投与試験（LUM001-303 試験）

本試験では、登録された 19 例全例が治験薬の投与を受けて「安全性データの解析対象集団」に採用された〔302 試験でプラセボ群であった被験者（PBO-MRX 群）：5 例、TAK-625 群であった被験者（MRX-MRX 群）：14 例〕。「安全性データの解析対象集団」における被験者の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-A-12 に示した。

試験期間全体で 19 例のうち 6 例（31.6%）が投与を完了〔PBO-MRX 群で 2 例（40.0%）、MRX-MRX 群で 4 例（28.6%）〕し、13 例が本試験を中止した。そのうち、52 週間の追跡調査期に移行する意思がなかった被験者が 8 例（42.1%）であった。その他の中止理由は、介護者による中止が MRX-MRX 群の 3 例（15.8%）、被験者による中止が MRX-MRX 群の 1 例（5.3%）、有害事象が PBO-MRX 群の 1 例（5.3%）であった。

試験期間全体の TAK-625 の投与期間の平均値は 883.0 日であり、最大値は 1988 日であった。また、TAK-625 の 1 日投与量及び総投与量の平均値は、それぞれ 294.39 µg/kg/day 及び 288,271.1 µg/kg であった。

表 2.7.4.1-A-12　治験薬の曝露状況 – 303 試験（安全性データの解析対象集団）

Variable Statistic	TAK-625 (N=19)
Treatment Duration (Days)	
n	19
Mean	883.0
SD (SE)	674.76 (154.80)
Median	516.0
Min, Max	58, 1988
Total Drug Exposure (µg/kg)	
n	19
Mean	288271.1
SD (SE)	275445.34 (63191.49)
Median	140560.0
Min, Max	16240, 799015
Average Daily Dose (µg/kg/day)	
n	19
Mean	294.39
SD (SE)	60.666 (13.918)
Median	278.89
Min, Max	220.4, 401.9

Note: n=number of subjects, SD=standard deviation, SE=standard error of the mean
The exposure record before TAK-625 administration (USUBJID=LUM001-302-[redacted], ASTDT=10Jun2014, ASTDY=-1) was excluded from the analysis.
TAK-625 Analysis Results for CTD 2 Exposure Analysis（5.3.5.3-4）Table 3.2.2-3 から引用

（7）海外第 2 相長期投与試験（LUM001-305 試験）

本試験では、登録された 34 例全例が治験薬の投与を受けて「安全性データの解析対象集団」に採用された〔301 試験でプラセボ群であった被験者（PBO-MRX 群）：11 例、TAK-625 群であった被験者（MRX-MRX 群）：23 例〕。「安全性データの解析対象集団」における被験者の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-A-13 に示した。

試験期間全体で中止したのは 14 例（41.2%）で、そのうち 2 例（5.9%）が安全性モニタリング期への参加に同意しなかった。中止例 14 例の中止理由は、有害事象 6 例（17.6%）、服薬不遵守 1 例（2.9%）、疾患進行 3 例（8.8%）、介護者による中止 2 例（5.9%）、被験者による中止 1 例（2.9%）、その他 1 例（2.9%）であった。

試験期間全体の投与期間の平均値は 1039.8 日であり、最大値は 1525 日であった。また、1 日投与量及び総投与量の平均値は、それぞれ 221.13 µg/kg/day 及び 246,513.0 µg/kg であった。

表 2.7.4.1-A-13　治験薬の曝露状況 – 305 試験（安全性データの解析対象集団）

Variable Statistic	TAK-625 (N=34)
Treatment Duration (Days)	
n	34
Mean	1039.8
SD (SE)	520.52 (89.27)
Median	1360.5
Min, Max	25, 1525
Total Drug Exposure (µg/kg)	
n	34
Mean	246513.0
SD (SE)	146791.44 (25174.52)
Median	220062.5
Min, Max	1078, 420805
Average Daily Dose (µg/kg/day)	
n	34
Mean	221.13
SD (SE)	70.631 (12.113)
Median	266.39
Min, Max	43.1, 280.0

Note: n=number of subjects; SD=standard deviation; SE=standard error of the mean
Treatment durations without study drug administration (i.e., with 0 dose level [ug/kg/day]) were excluded from the analysis.
TAK-625 Analysis Results for CTD 2 Exposure Analysis（5.3.5.3-4）Table 3.2.2-5 から引用

（8）海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）

本試験の中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、登録された 40 例全例が治験薬の投与を受けて「安全性データの解析対象集団」に採用された。「安全性データの解析対象集団」における中間解析時の被験者の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-A-14 に示した。

本試験を中止したのは 3 例（7.5%、中止理由：有害事象 2 例、肝移植の待機登録 1 例）であった。本試験を完了した 1 例が、市販品の投与に移行した（20[redacted] 年 [redacted] 月）。

中間解析時における TAK-625 の投与期間の平均値は 567.2 日であり、最大値は 676 日であった。また、TAK-625 の 1 日投与量及び総投与量の平均値は、それぞれ 490.04 µg/kg/day 及び 282,806.3 µg/kg であった。

表 2.7.4.1-A-14　治験薬の曝露状況 – 800 試験（安全性データの解析対象集団）

	TAK-625 Total Daily Dose (μg/kg/day)					
Status or Category	150 (N=6)	300 (N=17)	450 (N=1)	600 (N=4)	900 (N=12)	Overall (N=40)
Treatment duration (days)						
Mean	499.3	585.8	646.0	473.8	599.3	567.2
SD (SE)	243.71 (99.49)	47.60 (11.54)	NE	222.50 (111.25)	31.78 (9.17)	121.93 (19.28)
Median	592.0	589.0	646.0	584.5	591.5	589.0
Minimum, maximum	3, 631	438, 676	646, 646	140, 586	562, 668	3, 676
Total Dose (μg/kg)						
Mean	88800.0	177661.8	289350.0	282000.0	528487.5	282806.3
SD (SE)	55005.88 (22456.06)	16441.61 (3987.68)	NE	133204.73 (66602.36)	30865.63 (8910.14)	176960.95 (27979.98)
Median	88050.0	176100.0	289350.0	348000.0	516600.0	192750.0
Minimum, maximum	450, 174150	131100, 201300	289350, 289350	82200, 349800	494100, 590850	450, 590850
Average daily dose (μg/kg/day)						
Mean	173.77	303.23	447.91	593.71	881.79	490.04
SD (SE)	60.721 (24.789)	12.261 (2.974)	NE	4.631 (2.315)	14.387 (4.153)	282.069 (44.599)
Median	150.00	299.49	447.91	594.87	882.93	308.31
Minimum, maximum	147.5, 297.7	290.7, 333.1	447.9, 447.9	587.1, 597.9	849.0, 900.0	147.5, 900.0

NE=not evaluable; SD=standard deviation; SE=standard error.

Note: First dose in Study MRX-800 is used to determine the column header.

800 試験 総括報告書 INTERIM REPORT（ALGS）（5.3.5.2-3）Table 14.3.5.1.1 から引用

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的及びその他の特性

安全性評価に用いた各試験における人口統計学的及びその他の特性を以下に示した。

3001 試験では、女性〔2 例（28.6%）〕よりも男性〔5 例（71.4%）〕が多かった。年齢の平均値（SD）は 6.143（3.8675）歳（範囲：0.33～10.00 歳）であり、12 ヵ月齢未満は 1 例であった（3001 試験の詳細な人口統計学的及びその他の特性は 2.7.3.2.1.1（2）ALGS 参照）。

304 試験では、女性（38.7%）よりも男性（61.3%）が多く、この男女の割合は、RWD 期に TAK-625 に割り付けられた群（RWD TAK-625 群）と RWD 期にプラセボに割り付けられた群（RWD プラセボ群）でも同程度であった。年齢の平均値（SD）は 5.4（4.25）歳（範囲：1～15 歳）であり、RWD TAK-625 群と RWD プラセボ群で同程度であった（304 試験の詳細な人口統計学的及びその他の特性は 2.7.3.2.2.1（2）ALGS 参照）。

801 試験では、性別は主に男性（87.5%）であった。年齢の平均値（SD）は 6.5（2.51）ヵ月齢（範囲：2～10 ヵ月齢）であった（801 試験の詳細な人口統計学的及びその他の特性は 2.7.3.2.3.1（2）ALGS 参照）。

301 試験では、全体で女性（43.2%）よりも男性（56.8%）がやや多く、年齢の平均値（SD）は 6.8（4.48）歳（範囲：1～17 歳）であった。TAK-625 280 µg/kg/day 群で、年齢は平均値（SD）が 5.5（4.76）歳と低く、女性が多かった〔4 例（66.7%）〕が、それ以外は各 TAK-625 群のベースライン時の特性は概ね均衡していた。プラセボ群の年齢は平均値（SD）が 5.5（4.19）歳であり、TAK-625 群全体よりやや低かった（301 試験の詳細な人口統計学的及びその他の特性は 2.7.3.2.4.1（2）ALGS 参照）。

302 試験では、全体で男性と女性は同じ割合（50.0%）であった。TAK-625 群全体では男性は 9 例（64.3%）であったが、プラセボ群では 1 例（16.7%）のみであり、女性は両投与群で同数（5 例、TAK-625 群全体：35.7%、プラセボ群：83.3%）であった。年齢の平均値（SD）は、5.9（4.93）歳（範囲：1～16 歳）であった〔TAK-625 群全体は 6.4（5.69）歳、プラセボ群は 4.7（2.42）歳〕（302 試験の詳細な人口統計学的及びその他の特性は 2.7.3.2.5.1（2）ALGS 参照）。

303 試験では、女性（47.4%）よりも男性（52.6%）がやや多かった。PBO-MRX 群では、男性〔1 例（20.0%）〕よりも女性〔4 例（80.0%）〕が多く、MRX-MRX 群では、女性〔5 例（35.7%）〕よりも男性〔9 例（64.3%）〕が多かった。全体で TAK-625 ベースライン時[1]の年齢の平均値（SD）は 6.0（5.02）歳（範囲：1～16 歳）であった（303 試験の詳細な人口統計学的及びその他の特性は 2.7.3.2.6.1（2）ALGS 参照）。

305 試験では、全体で女性（41.2%）よりも男性（58.8%）がやや多かった。TAK-625 ベースライン時の年齢の平均値（SD）は 7.0（4.55）歳（範囲：1～17 歳）であった（305 試験の詳細な人口統計学的及びその他の特性は 2.7.3.2.7.1（2）ALGS 参照）。

1 TAK-625ベースラインとは、先行試験又は移行後の各長期投与試験において、被験者にTAK-625を最初に投与した日。すなわち、303試験及び305試験では、先行試験（302試験、301試験）でTAK-625群の被験者では先行試験のTAK-625初回投与日であり、プラセボ群の被験者では長期投与試験移行後のTAK-625初回投与日となる。

800 試験では、女性（47.5%）よりも男性（52.5%）がやや多かった。試験ベースライン時の年齢の平均値（SD）は 12.0（4.28）歳（範囲：6～21 歳）であった（800 試験の詳細な人口統計学的及びその他の特性は 2.7.3.2.8.1（2）ALGS 参照）。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

TAK-625 の安全性評価に用いた各試験の有害事象について以下に要約した。なお、有害事象の評価方法は 2.7.4.1.1.2（1）を参照のこと。

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

（1）国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3001 試験）

本試験の Week 22 までの中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられたすべての有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.4.2-A-1 に示した。

有害事象は 5 例（71.4%）にみられた。被験者全体で、最も多く報告された有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」及び「傷害、中毒および処置合併症」各 3 例（42.9%）であった。PT 別の有害事象はすべて各 1 例（14.3%）であった。

表 2.7.4.2-A-1　すべての有害事象（Week 22 までの中間解析時）　- 3001 試験
（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)	
System Organ Class Preferred Term	1 Year or Older (N=6)	Total (N=7)
Subjects With Any TEAE	4 (66.7)	5 (71.4)
胃腸障害	1 (16.7)	1 (14.3)
便意切迫	1 (16.7)	1 (14.3)
感染症および寄生虫症	2 (33.3)	3 (42.9)
COVID-19	0	1 (14.3)
上咽頭炎	1 (16.7)	1 (14.3)
上気道感染	1 (16.7)	1 (14.3)
傷害、中毒および処置合併症	2 (33.3)	3 (42.9)
節足動物咬傷	1 (16.7)	1 (14.3)
眼瞼損傷	1 (16.7)	1 (14.3)
皮膚擦過傷	0	1 (14.3)
代謝および栄養障害	0	1 (14.3)
体重増加不良	0	1 (14.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)	1 (14.3)
慢性気管支炎	1 (16.7)	1 (14.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	1 (14.3)
おむつ皮膚炎	1 (16.7)	1 (14.3)

TEAE=treatment-emergent adverse event.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
3001 試験　総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 15.3.1.1.2.から引用

本試験の Week 48 までの中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられたすべての有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.4.2-A-2 に示した。

有害事象は 7 例全例（100%）にみられた。最も多く報告された有害事象は、SOC で「感染症および寄生虫症」6 例（85.7%）であった。多く報告された有害事象は、上気道感染 3 例（42.9%）、並びにインフルエンザ、上気道の炎症及びおむつ皮膚炎各 2 例（28.6%）であり、その他の有害事象はすべて各 1 例（14.3%）であった。

表 2.7.4.2-A-2　すべての有害事象（Week 48 までの中間解析時）　- 3001 試験
（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)	
System Organ Class Preferred Term	1 Year or Older (N=6)	Total (N=7)
Subjects With Any TEAE	6 (100)	7 (100)
血液およびリンパ系障害	0	1 (14.3)
貧血	0	1 (14.3)
眼障害	0	1 (14.3)
眼充血	0	1 (14.3)
胃腸障害	1 (16.7)	2 (28.6)
口唇のひび割れ	0	1 (14.3)
便意切迫	1 (16.7)	1 (14.3)
下痢	0	1 (14.3)
嘔吐	0	1 (14.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (14.3)
投与部位溢出	0	1 (14.3)
感染症および寄生虫症	5 (83.3)	6 (85.7)
上気道感染	3 (50.0)	3 (42.9)
インフルエンザ	2 (33.3)	2 (28.6)
COVID-19	0	1 (14.3)
上咽頭炎	1 (16.7)	1 (14.3)
中耳炎	1 (16.7)	1 (14.3)
傷害、中毒および処置合併症	2 (33.3)	3 (42.9)
節足動物咬傷	1 (16.7)	1 (14.3)
眼瞼損傷	1 (16.7)	1 (14.3)
皮膚擦過傷	0	1 (14.3)
臨床検査	1 (16.7)	1 (14.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	1 (14.3)
代謝および栄養障害	0	1 (14.3)
高コレステロール血症	0	1 (14.3)
栄養障害	0	1 (14.3)
体重増加不良	0	1 (14.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (50.0)	3 (42.9)
上気道の炎症	2 (33.3)	2 (28.6)
慢性気管支炎	1 (16.7)	1 (14.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (33.3)	3 (42.9)
おむつ皮膚炎	1 (16.7)	2 (28.6)
アトピー性皮膚炎	0	1 (14.3)
皮膚乾燥	1 (16.7)	1 (14.3)
そう痒症	0	1 (14.3)

TEAE=treatment-emergent adverse event.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 27.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
3001 試験 改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 15.3.1.1.2 から引用

（2）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-304 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」において、試験期間全体で 3 例以上にみられた有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.4.2-A-3 に示した（すべての有害事象については TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-2.1 参照）。

有害事象は、OL 期 30 例（96.8%）及び ARW 期 25 例（86.2%）で同程度であり、大多数の被験者に有害事象が発現した。4 週間のプラセボ対照の RWD 期では、TAK-625 群 7 例（53.8%）がプラセボ群 12 例（75.0%）と比較して低かった。

OL 期で、最も多く報告された有害事象は下痢（41.9%）であり、次いで腹痛（38.7%）、嘔吐（35.5%）であった。

RWD 期で、SOC「胃腸障害」の発現頻度は TAK-625 群（15.4%）がプラセボ群（18.8%）と比較して低かった。この期間で、腹痛、下痢及び嘔吐はそれぞれの群で 1 例報告された。また、そう痒症の発現頻度は、TAK-625 群（7.7%）がプラセボ群（31.3%）と比較して低かった。

ARW 期で、最も多く報告された有害事象は上咽頭炎（27.6%）であり、次いで発熱（24.1%）、腹痛（20.7%）であった。

また、国内 3001 試験との比較のために、3001 試験と同じ区分（Week 0～22、Week 0～48、及び LTE 期を含めた試験期間全体）に分けて集計を行った（比較結果は 2.5.5.4.1.5 を参照のこと）。ただし、RWD 期でプラセボを投与された被験者のプラセボ投与期間中に発現した有害事象は除外した。

Week 22 までに有害事象は 30 例（96.8%）にみられた。発現頻度が 30%以上であった SOC は「感染症および寄生虫症」23 例（74.2%）及び「胃腸障害」22 例（71.0%）であった。発現頻度が 10%以上であった有害事象は下痢 13 例（41.9%）、腹痛 12 例（38.7%）、嘔吐 11 例（35.5%）、発熱及び上気道感染各 6 例（19.4%）、上咽頭炎及び頭痛各 5 例（16.1%）、転倒及びそう痒症各 4 例（12.9%）であった。

Week 48 までに有害事象は 30 例（96.8%）にみられた。発現頻度が 30%以上であった SOC は「感染症および寄生虫症」24 例（77.4%）、「胃腸障害」23 例（74.2%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」各 14 例（45.2%）、「傷害、中毒および処置合併症」11 例（35.5%）であった。発現頻度が 10%以上であった有害事象は下痢 15 例（48.4%）、腹痛 13 例（41.9%）、嘔吐 12 例（38.7%）、上咽頭炎 11 例（35.5%）、発熱 10 例（32.3%）、上気道感染 8 例（25.8%）、転倒、頭痛及び咳嗽各 6 例（19.4%）、耳感染及びそう痒症各 5 例（16.1%）、インフルエンザ及び口腔咽頭痛各 4 例（12.9%）であった。

試験期間全体で有害事象はすべての被験者 31 例（100%）にみられた。発現頻度が 50%以上であった SOC は「感染症および寄生虫症」28 例（90.3%）、「胃腸障害」26 例（83.9%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」21 例（67.7%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」20 例（64.5%）及び「傷害、中毒および処置合併症」17 例（54.8%）であった。発現頻度が 20%以上であった有害事象は腹痛 18 例（58.1%）、下痢 17 例（54.8%）、嘔吐及び発熱各 16 例（51.6%）、上咽頭炎及び咳嗽各 13 例（41.9%）、上気道感染及び頭痛各 9 例（29.0%）、耳感染及びウイルス感染各 8 例（25.8%）、胃腸炎及び口腔咽頭痛各 7 例（22.6%）であった。

表 2.7.4.2-A-3　試験期間全体で 3 例以上にみられた有害事象 – 304 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)						
	Open-label Phase (Day 1 to Week 18)	Randomized Withdrawal Phase (Weeks >18 to 22)		ARW Phase (Weeks >22 to 48)	From Week 0 to Week 22*	From Week 0 to Week 48*	Overall*
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=31)	TAK-625 (N=13)	Placebo (N=16)	TAK-625 (N=29)	TAK-625 (N=31)	TAK-625 (N=31)	TAK-625 (N=31)
Subjects With Any TEAEs	30 (96.8)	7 (53.8)	12 (75.0)	25 (86.2)	30 (96.8)	30 (96.8)	31 (100.0)
耳および迷路障害	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)	2 (6.5)	4 (12.9)	5 (16.1)
耳痛	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)	1 (3.2)	3 (9.7)	3 (9.7)
胃腸障害	22 (71.0)	2 (15.4)	3 (18.8)	14 (48.3)	22 (71.0)	23 (74.2)	26 (83.9)
腹痛	12 (38.7)	1 (7.7)	1 (6.3)	6 (20.7)	12 (38.7)	13 (41.9)	18 (58.1)
下痢	13 (41.9)	1 (7.7)	1 (6.3)	5 (17.2)	13 (41.9)	15 (48.4)	17 (54.8)
嘔吐	11 (35.5)	1 (7.7)	1 (6.3)	3 (10.3)	11 (35.5)	12 (38.7)	16 (51.6)
便秘	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.2)	2 (6.5)	3 (9.7)
白色便	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	2 (6.5)	3 (9.7)	3 (9.7)
胃炎	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	3 (9.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (22.6)	0 (0.0)	3 (18.8)	10 (34.5)	7 (22.6)	14 (45.2)	21 (67.7)
発熱	6 (19.4)	0 (0.0)	2 (12.5)	7 (24.1)	6 (19.4)	10 (32.3)	16 (51.6)
疲労	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.2)	2 (6.5)	3 (9.7)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.5)	3 (9.7)
感染症および寄生虫症	21 (67.7)	6 (46.2)	4 (25.0)	15 (51.7)	23 (74.2)	24 (77.4)	28 (90.3)
上咽頭炎	4 (12.9)	1 (7.7)	1 (6.3)	8 (27.6)	5 (16.1)	11 (35.5)	13 (41.9)
上気道感染	6 (19.4)	2 (15.4)	0 (0.0)	3 (10.3)	6 (19.4)	8 (25.8)	9 (29.0)
耳感染	3 (9.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (13.8)	3 (9.7)	5 (16.1)	8 (25.8)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.5)	7 (22.6)
ウイルス感染	1 (3.2)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)	2 (6.5)	3 (9.7)	8 (25.8)
インフルエンザ	2 (6.5)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)	3 (9.7)	4 (12.9)	5 (16.1)
中耳炎	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)	2 (6.5)	4 (12.9)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.7)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.2)	3 (9.7)
鼻炎	1 (3.2)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)	2 (6.5)	3 (9.7)
扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.2)	3 (9.7)

表 2.7.4.2-A-3　試験期間全体で 3 例以上にみられた有害事象 - 304 試験（安全性データの解析対象集団）（続き）

	Number of Subjects (%)						
	Open-label Phase (Day 1 to Week 18)	Randomized Withdrawal Phase (Weeks >18 to 22)		ARW Phase (Weeks >22 to 48)	From Week 0 to week 22*	From Week 0 to week 48*	Overall*
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=31)	TAK-625 (N=13)	Placebo (N=16)	TAK-625 (N=29)	TAK-625 (N=31)	TAK-625 (N=31)	TAK-625 (N=31)
傷害、中毒および処置合併症	8 (25.8)	0 (0.0)	1 (6.3)	6 (20.7)	8 (25.8)	11 (35.5)	17 (54.8)
転倒	4 (12.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)	4 (12.9)	6 (19.4)	6 (19.4)
挫傷	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	4 (12.9)
頭部損傷	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	2 (6.5)	2 (6.5)	3 (9.7)
肉離れ	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.2)	2 (6.5)	3 (9.7)
鼻部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.5)	3 (9.7)
皮膚擦過傷	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	2 (6.5)	3 (9.7)	3 (9.7)
皮膚裂傷	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	1 (3.2)	2 (6.5)	3 (9.7)
臨床検査	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	2 (6.5)	3 (9.7)	8 (25.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.9)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.2)	1 (3.2)	8 (25.8)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.9)
神経系障害	7 (22.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	7 (22.6)	8 (25.8)	12 (38.7)
頭痛	5 (16.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	5 (16.1)	6 (19.4)	9 (29.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (25.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (24.1)	8 (25.8)	14 (45.2)	20 (64.5)
咳嗽	3 (9.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)	3 (9.7)	6 (19.4)	13 (41.9)
口腔咽頭痛	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)	1 (3.2)	4 (12.9)	7 (22.6)
鼻漏	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	2 (6.5)	3 (9.7)	4 (12.9)
皮膚および皮下組織障害	4 (12.9)	2 (15.4)	5 (31.3)	3 (10.3)	6 (19.4)	7 (22.6)	11 (35.5)
そう痒症	3 (9.7)	1 (7.7)	5 (31.3)	2 (6.9)	4 (12.9)	5 (16.1)	5 (16.1)

ARW=after randomized withdrawal, TEAE=treatment-emergent adverse events.

Percentages are based on Safety Analysis Set.

TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.

Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.

*RWD 期でプラセボを投与された被験者のプラセボ投与期間中に発現した有害事象は除外した。

TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-2.1 から引用

（3）海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

本試験の中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の「安全性データの解析対象集団」でみられたすべての有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.4.2-A-4 に示した。

有害事象は 7 例（87.5%）にみられた。最も多く報告された有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」6 例（75.0%）であり、次いで「胃腸障害」5 例（62.5%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」4 例（50.0%）であった。最も多く報告された有害事象は上咽頭炎 4 例（50.0%）であり、次いで腹痛、下痢、生歯及び発熱各 3 例（37.5%）であった。ほとんどの有害事象は Grade 1 であった。

表 2.7.4.2-A-4　すべての有害事象 – 801 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=8)
Subjects With Any TEAEs	7 (87.5)
血液およびリンパ系障害	1 (12.5)
リンパ節症	1 (12.5)
胃腸障害	5 (62.5)
腹痛	3 (37.5)
下痢	3 (37.5)
生歯	3 (37.5)
乳児仙痛	1 (12.5)
乳児嘔吐	1 (12.5)
嘔吐	1 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (50.0)
発熱	3 (37.5)
泣き	1 (12.5)
発育遅延	1 (12.5)
感染症および寄生虫症	6 (75.0)
上咽頭炎	4 (50.0)
細気管支炎	1 (12.5)
結膜炎	1 (12.5)
コロナウイルス感染	1 (12.5)
エプスタイン・バーウイルス血症	1 (12.5)
胃腸炎	1 (12.5)
喉頭炎	1 (12.5)
中耳炎	1 (12.5)
鼻炎	1 (12.5)
上気道感染	1 (12.5)
水痘	1 (12.5)
ウイルス感染	1 (12.5)
ウイルス性発疹	1 (12.5)
ウイルス性上気道感染	1 (12.5)
臨床検査	1 (12.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.5)
血中重炭酸塩減少	1 (12.5)
筋力異常	1 (12.5)
感覚レベル異常	1 (12.5)
神経系障害	2 (25.0)
協調運動異常	1 (12.5)
脳神経障害	1 (12.5)
嗜眠	1 (12.5)
筋緊張性障害	1 (12.5)
反射異常	1 (12.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (37.5)
鼻漏	2 (25.0)
咳嗽	1 (12.5)
鼻閉	1 (12.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (25.0)
おむつ皮膚炎	1 (12.5)
そう痒症	1 (12.5)

TEAE=treatment-emergent adverse events.

Percentages are based on Safety Analysis Set.

TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.

Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.

TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-3.1 から引用

（4）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-301 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられたすべての有害事象を SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-4.1 に示した。

有害事象は TAK-625 群全体 22/25 例（88.0%）及びプラセボ群 12/12 例（100%）にみられた。有害事象の発現頻度は、TAK-625 群とプラセボ群で概ね同程度であったが、次に示した有害事象は TAK-625 群で発現頻度が高かった。SOC「臨床検査」では、TAK-625 群全体で ALT 増加、GGT 増加、INR 増加及び好中球数減少が各 2 例（8.0%）、プラセボ群ではみられなかった（0.0%）。「感染症および寄生虫症」では、TAK-625 群全体で上咽頭炎 3 例（12.0%）及び耳感染 2 例（8.0%）、プラセボ群ではいずれもみられなかった（0.0%）。「神経系障害」では、TAK-625 群全体で頭痛 3 例（12.0%）、プラセボ群ではみられなかった（0.0%）。「呼吸器、胸郭および縦隔障害」では、TAK-625 群全体で咳嗽 6 例（24.0%）及び鼻閉 2 例（8.0%）、プラセボ群ではいずれもみられなかった（0.0%）。

TAK-625 群全体で最も多く報告された有害事象の SOC は「胃腸障害」15 例（60.0%）であった。次いで「感染症および寄生虫症」10 例（40.0%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」9 例（36.0%）、「臨床検査」8 例（32.0%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」7 例（28.0%）であった。

TAK-625 群全体で多く報告された有害事象は下痢 8 例（32.0%）、発熱及び咳嗽各 6 例（24.0%）、腹痛 4 例（16.0%）、上腹部痛、嘔吐、上咽頭炎及び頭痛各 3 例（12.0%）であった。

（5）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-302 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられたすべての有害事象を SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-5.1 に示した。有害事象は TAK-625 群全体 13/14 例（92.9%）及びプラセボ群 4/6 例（66.7%）にみられた。TAK-625 群全体で最も多く報告された有害事象の SOC は「胃腸障害」〔11 例（78.6%）、プラセボ群：4 例（66.7%）〕、次いで「感染症および寄生虫症」〔7 例（50.0%）、プラセボ群：4 例（66.7%）〕、「神経系障害」〔6 例（42.9%）、プラセボ投与群：なし〕、「皮膚および皮下組織障害」〔6 例（42.9%）、プラセボ群：1 例（16.7%）〕であった。

TAK-625 群全体で最も多く報告された有害事象は下痢〔9 例（64.3%）、プラセボ群：2 例（33.3%）〕、次いで腹痛〔6 例（42.9%）、プラセボ群：1 例（16.7%）〕、上気道感染〔4 例（28.6%）、プラセボ群：3 例（50.0%）〕であった。

（6）海外第 2 相長期投与試験（LUM001-303 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられたすべての有害事象を SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-6.1 に示した。

有害事象は 18/19 例（94.7%）にみられた。被験者全体で最も多く報告された有害事象の SOC は「胃腸障害」16 例（84.2%）、次いで「感染症および寄生虫症」16 例（84.2%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」13 例（68.4%）、「傷害、中毒および処置合併症」11 例（57.9%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」10 例（52.6%）であった。多く報告された有害事象は、腹痛、下痢及び上気道感染各 11 例（57.9%）、咳嗽 10 例（52.6%）であった。

（7）海外第 2 相長期投与試験（LUM001-305 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられたすべての有害事象を SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-7.1 に示した。

有害事象は試験期間全体ですべての被験者である 34/34 例（100%）にみられた。被験者全体で、最も多く報告された有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」28 例（82.4%）、次いで「呼吸器、胸郭および縦隔障害」27 例（79.4%）、「胃腸障害」26 例（76.5%）、「臨床検査」23 例（67.6%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」20 例（58.8%）であった。多く報告された有害事象は、上気道感染 16 例（47.1%）、発熱 15 例（44.1%）、下痢及び咳嗽各 13 例（38.2%）、頭痛 12 例（35.3%）であった。

（8）海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）

本試験の中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の「安全性データの解析対象集団」でみられたすべての有害事象を SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-8.1 に示した。

有害事象は 35/40 例（87.5%）にみられた。最も多く報告された有害事象の SOC は「胃腸障害」19 例（47.5%）、次いで「感染症および寄生虫症」17 例（42.5%）であった。多く報告された有害事象は、発熱 8 例（20.0%）、上咽頭炎 7 例（17.5%）、腹痛 6 例（15.0%）、鼻出血 5 例（12.5%）、コロナウイルス感染、頭痛、悪心及び上気道感染各 4 例（10.0%）、うつ病、下痢、口腔咽頭痛、四肢痛、季節性アレルギー及びワクチン接種合併症各 3 例（7.5%）であった。

2.7.4.2.1.2 程度別の有害事象

（1）国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3001 試験）

本試験の Week 22 までの中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を程度別に表 2.7.4.2-A-5 に示した。

すべての有害事象の程度は軽度又は中等度であった〔軽度：4 例（57.1%）、中等度：1 例（14.3%）〕。高度の有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-A-5　程度別の有害事象（Week 22 までの中間解析時）　- 3001 試験
（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)
	TAK-625 (N=7)
Subjects With Any TEAEs	5 (71.4)
Intensity of TEAEs	
Mild	4 (57.1)
Moderate	1 (14.3)
Severe	0 (0.0)
Unknown	0 (0.0)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event 3001 3002 IA1（5.3.5.3-3）Table 3.2.1.3-1.7 から引用

本試験の Week 48 までの中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を程度別に表 2.7.4.2-A-6 に示した。

すべての有害事象の程度は軽度又は中等度であった〔軽度：5 例（71.4%）、中等度 2 例（28.6%）〕。高度の有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-A-6　程度別の有害事象（Week 48 までの中間解析時）　- 3001 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)
	TAK-625 (N=7)
Subjects With Any TEAEs	7 (100.0)
Intensity of TEAEs	
Mild	5 (71.4)
Moderate	2 (28.6)
Severe	0 (0.0)
Unknown	0 (0.0)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 3001 3002 801PFIC IA2（5.3.5.3-10）Table 3.2.1.3-1.7 から引用

（2）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-304 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を程度別に表 2.7.4.2-A-7 に示した。有害事象の程度は、ほとんどが Grade 1 又は 2 であった。

試験期間全体の Grade 3 及び 4 の有害事象は、9 例（29.0%）及び 5 例（16.1%）にみられた。腹痛（いずれも Grade 3）及び ALT 増加（Grade 3 及び 4）が 2 例で発現した以外はいずれの有害事象も各 1 例であった。被験者ごとの Grade 3 及び 4 の有害事象の内訳は、「腹痛（2 件：いずれも Grade 3）」、「凝血異常（Grade 3）」、「心機能障害（Grade 3）」、「前腕骨折（2 件：いずれも Grade 3）」、「血中ビリルビン増加（Grade 3）」、「そう痒症（Grade 3）」、「鎖骨下動脈狭窄（Grade 3）」、「ALT 増加（Grade 3）」、「ALT 増加（2 件：Grade 3 及び 4）」、「腹痛、便秘及び血小板減少症（いずれも Grade 3）並びに各種物質毒性（2 件：Grade 3 及び 4）」、「インフルエンザ様疾患、カンピロバクター胃腸炎及びインフルエンザ（いずれも Grade 3）」、「赤芽球癆及び骨髄過形成（いずれも Grade 4）」、「硬膜外血腫及び硬膜下出血（いずれも Grade 4）」、「高血圧（Grade 3）及び急性腎障害（Grade 4）」であった〔304 試験 総括報告書 V2.0（5.3.5.1-1）Table 14.3.2.2 及び Listing 16.6.1〕。

各期別の Grade 3 及び 4 の有害事象の発現頻度及びその内訳は、2.7.6.9.2.5（2）3）を参照のこと。

表 2.7.4.2-A-7　程度別の有害事象 – 304 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)						
	Open-label Phase (Day 1 to Week 18)	Randomized Withdrawal Phase (Weeks >18 to 22)		ARW Phase (Weeks >22 to 48)	From Week 0 to Week 22*	From Week 0 to Week 48*	Overall*
	TAK-625 (N=31)	TAK-625 (N=13)	Placebo (N=16)	TAK-625 (N=29)	TAK-625 (N=31)	TAK-625 (N=31)	TAK-625 (N=31)
Subjects With Any TEAEs	30 (96.8)	7 (53.8)	12 (75.0)	25 (86.2)	30 (96.8)	30 (96.8)	31 (100.0)
CTCAE Grade of TEAEs							
Grade 1	13 (41.9)	6 (46.2)	3 (18.8)	13 (44.8)	13 (41.9)	8 (25.8)	2 (6.5)
Grade 2	13 (41.9)	1 (7.7)	8 (50.0)	9 (31.0)	13 (41.9)	15 (48.4)	15 (48.4)
Grade 3	3 (9.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	3 (9.7)	5 (16.1)	9 (29.0)
Grade 4	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (3.4)	1 (3.2)	2 (6.5)	5 (16.1)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ARW=after randomized withdrawal, TEAE=treatment-emergent adverse events.

Percentages are based on Safety Analysis Set.

TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.

Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.

*RWD 期でプラセボを投与された被験者のプラセボ投与期間中に発現した有害事象は除外した。

TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-2.7 から引用

（3）海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

本試験の中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を程度別に表 2.7.4.2-A-8 に示した。

有害事象の程度は、Grade 1 : 2 例（25.0%）、Grade 2 : 1 例（12.5%）、Grade 3 : 4 例（50.0%）であった。Grade 3 の有害事象の内訳は、乳児仙痛及び泣きが 1 例、コロナウイルス感染及び水痘が 1 例、下痢及び発熱（2 件）が 1 例、ウイルス感染が 1 例で、すべて治験薬との関連なしと判断され、TAK-625 の用量変更なく消失した〔801 試験 Abbreviated Interim 総括報告書（ALGS）（5.3.5.2-4）Listing 16.7.1〕。

表 2.7.4.2-A-8　程度別の有害事象 – 801 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)
	TAK-625 (N=8)
Subjects With Any TEAEs	7 (87.5)
CTCAE Grade of TEAEs	
Grade 1	2 (25.0)
Grade 2	1 (12.5)
Grade 3	4 (50.0)
Grade 4	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)
Unknown	0 (0.0)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-3.7 から引用

（4）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-301 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を程度別に表 2.7.4.2-A-9 に示した。

有害事象の程度は、ほとんどが Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の有害事象は、TAK-625 群 2 例（8.0%）及びプラセボ群 2 例（16.7%）にみられた。内訳は、TAK-625 群では ALT 増加が 1 例、嘔吐、頭痛及び痙攣発作が 1 例、プラセボ群では、腹痛及びダニ皮膚炎が各 1 例であった〔301 試験 総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.3.2.3.1 及び Listing 16.2.7.1〕。

表 2.7.4.2-A-9　程度別の有害事象 – 301 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)				
	70 µg/kg/day (N=8)	140 µg/kg/day (N=11)	280 µg/kg/day (N=6)	TAK-625 ALL (N=25)	Placebo (N=12)
Subjects With Any TEAEs	8 (100.0)	9 (81.8)	5 (83.3)	22 (88.0)	12 (100.0)
CTCAE Grade of TEAEs					
Grade 1	4 (50.0)	5 (45.5)	2 (33.3)	11 (44.0)	5 (41.7)
Grade 2	2 (25.0)	4 (36.4)	3 (50.0)	9 (36.0)	5 (41.7)
Grade 3	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	2 (16.7)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-4.7 から引用

（5）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-302 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を程度別に表 2.7.4.2-A-10 に示した。有害事象の程度は、すべて Grade 1 又は 2 であった。

表 2.7.4.2-A-10　程度別の有害事象 – 302 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)			
	140 µg/kg/day (N=6)	280 µg/kg/day (N=8)	TAK-625 ALL (N=14)	Placebo (N=6)
Subjects With Any TEAEs	6 (100.0)	7 (87.5)	13 (92.9)	4 (66.7)
CTCAE Grade of TEAEs				
Grade 1	4 (66.7)	5 (62.5)	9 (64.3)	2 (33.3)
Grade 2	2 (33.3)	2 (25.0)	4 (28.6)	2 (33.3)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-5.7 から引用

（6）海外第 2 相長期投与試験（LUM001-303 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を程度別に表 2.7.4.2-A-11 に示した。

有害事象の程度は、ほとんどが Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の有害事象は、4 例（21.1%）にみられた。内訳は、腹痛及び異常便が 1 例、低酸素症、処置後出血及び低血圧が 1 例、骨痛及び貧血が各 1 例であった〔303 試験 総括報告書 Final Report（5.3.5.2-2）Listing 16.6.1〕。

表 2.7.4.2-A-11　程度別の有害事象 – 303 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)
	TAK-625 (N=19)
Subjects With Any TEAEs	18 (94.7)
CTCAE Grade of TEAEs	
Grade 1	7 (36.8)
Grade 2	7 (36.8)
Grade 3	4 (21.1)
Grade 4	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)
Unknown	0 (0.0)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-6.7 から引用

（7）海外第 2 相長期投与試験（LUM001-305 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を程度別に表 2.7.4.2-A-12 に示した。

有害事象の程度は、ほとんどが Grade 2 又は 3 で、Grade 4 以上の有害事象はなかった。

Grade 3 の有害事象は、15 例（44.1%）にみられた。2 例以上にみられた Grade 3 の有害事象の内訳は、ALT 増加 6 例（17.6%）、AST 増加、GGT 増加及びそう痒症各 2 例（5.9%）であった〔305 試験 総括報告書 Final Report（5.3.5.2-1）Table 14.3.2.2〕。

表 2.7.4.2-A-12　程度別の有害事象 – 305 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)
	TAK-625 (N=34)
Subjects With Any TEAEs	34 (100.0)
CTCAE Grade of TEAEs	
Grade 1	3 (8.8)
Grade 2	16 (47.1)
Grade 3	15 (44.1)
Grade 4	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)
Unknown	0 (0.0)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-7.7 から引用

（8）海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）

本試験の中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を程度別に表 2.7.4.2-A-13 に示した。

有害事象の程度は、ほとんどが Grade 1 又は 2 であった。Grade 4 の有害事象は 2 例に発現したが、いずれも治験薬との関連なしと判断された〔肝肺症候群（未回復、治験薬の用量変

更なし）及び動静脈奇形（回復、治験薬の用量変更なし）〕〔800 試験 総括報告書 INTERIM REPORT（ALGS）（5.3.5.2-3）Listing 16.2.7.1〕。

表 2.7.4.2-A-13　程度別の有害事象 – 800 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)
	TAK-625 (N=40)
Subjects With Any TEAEs	35 (87.5)
CTCAE Grade of TEAEs	
Grade 1	14 (35.0)
Grade 2	12 (30.0)
Grade 3	7 (17.5)
Grade 4	2 (5.0)
Grade 5	0 (0.0)
Unknown	0 (0.0)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-8.7 から引用

2.7.4.2.1.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

（1）国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3001 試験）

本試験の Week 22 までの中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象を SOC 及び PT 別に 3001 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 15.3.1.2 に示した。

治験薬との因果関係が否定できない（治験薬との関連あり）の有害事象は、被験者全体で便意切迫 1 例（14.3%）であった〔Week 48 までの中間解析時では追加症例なし（3001 試験 改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 15.3.1.2 参照）〕。

（2）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-304 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.4.2-A-14 に示した。

OL 期の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 12 例（38.7%）でみられた。最も多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC は「胃腸障害」11 例（35.5%）であり、腹痛 9 例（29.0%）、下痢 6 例（19.4%）、嘔吐 3 例（9.7%）であった。その他の治験薬との因果関係が否定できない有害事象はすべて各 1 例（3.2%）であった。

4 週間のプラセボ対照の RWD 期では、TAK-625 群 1 例（7.7%）、プラセボ群 3 例（18.8%）でみられ、発現頻度は TAK-625 群で低かった。内訳は、そう痒症（TAK-625 群 1 例、プラセボ群 3 例）、睡眠の質低下（プラセボ群で 1 例）であった。

ARW 期では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 1 例（3.4%）のみでみられ、下痢及び黄疸であった。

国内 3001 試験と同じ区分での集計では、Week 22 までに治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 12 例（38.7%）でみられた。最も多く報告された治験薬との因果関係が否定で

きない有害事象の SOC は「胃腸障害」11 例（35.5%）であり、腹痛 9 例（29.0%）、下痢 6 例（19.4%）、嘔吐 3 例（9.7%）であった。その他の治験薬との因果関係が否定できない有害事象はすべて各 1 例（3.2%）であった。

Week 48 までに治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 12 例（38.7%）でみられた。最も多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC は「胃腸障害」11 例（35.5%）であり、腹痛 9 例（29.0%）、下痢 7 例（22.6%）、嘔吐 3 例（9.7%）であった。その他の治験薬との因果関係が否定できない有害事象はすべて各 1 例（3.2%）であった。

試験期間全体で治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、16 例（51.6%）でみられた。最も多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC は「胃腸障害」13 例（41.9%）であった。多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、腹痛 11 例（35.5%）、下痢 7 例（22.6%）、ALT 増加 4 例（12.9%）、嘔吐 3 例（9.7%）であった。

表 2.7.4.2-A-14　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度 – 304 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)						
	Open-label Phase (Day 1 to Week 18)	Randomized Withdrawal Phase (Weeks >18 to 22)		ARW Phase (Weeks >22 to 48)	From Week 0 to Week 22*	From Week 0 to Week 48*	Overall*
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=31)	TAK-625 (N=13)	Placebo (N=16)	TAK-625 (N=29)	TAK-625 (N=31)	TAK-625 (N=31)	TAK-625 (N=31)
Subjects With Any Drug-Related TEAEs	12 (38.7)	1 (7.7)	3 (18.8)	1 (3.4)	12 (38.7)	12 (38.7)	16 (51.6)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
視力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
胃腸障害	11 (35.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	11 (35.5)	11 (35.5)	13 (41.9)
腹痛	9 (29.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (29.0)	9 (29.0)	11 (35.5)
下痢	6 (19.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	6 (19.4)	7 (22.6)	7 (22.6)
嘔吐	3 (9.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.7)	3 (9.7)	3 (9.7)
白色便	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
悪心	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)
肛門周囲痛	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
黄疸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
感染症および寄生虫症	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	2 (6.5)
耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
ブドウ球菌感染	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	2 (6.5)
過量投与	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
皮膚擦過傷	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (16.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
神経系障害	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)	2 (6.5)	3 (9.7)
頭痛	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	2 (6.5)
嗜眠	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠の質低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.2-A-14　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度 - 304 試験（安全性データの解析対象集団）（続き）

	Number of Subjects (%)						
	Open-label Phase (Day 1 to Week 18)	Randomized Withdrawal Phase (Weeks >18 to 22)		ARW Phase (Weeks >22 to 48)	From Week 0 to week 22*	From Week 0 to week 48*	Overall*
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=31)	TAK-625 (N=13)	Placebo (N=16)	TAK-625 (N=29)	TAK-625 (N=31)	TAK-625 (N=31)	TAK-625 (N=31)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (7.7)	3 (18.8)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	2 (6.5)
そう痒症	0 (0.0)	1 (7.7)	3 (18.8)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)

ARW=after randomized withdrawal, TEAE=treatment-emergent adverse events.

Percentages are based on Safety Analysis Set.

TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.

Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.

*RWD 期でプラセボを投与された被験者のプラセボ投与期間中に発現した有害事象は除外した。

TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-2.2 から引用

（3）海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

本試験の中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象を SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-3.2 に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象が 2/8 例(25.0%)でみられた。いずれも Grade 1 の下痢であり、TAK-625 投与の中断又は減量なく消失した。

（4）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-301 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象を SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-4.2 に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は TAK-625 群全体 15/25 例（60.0%）及びプラセボ群 7/12 例（58.3%）にみられた。

最も多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC は「胃腸障害」で、TAK-625 群全体及びプラセボ群の発現頻度は同程度であった〔TAK-625 群全体:10 例(40.0%)、プラセボ群：5 例（41.7%）〕。最も多く報告された有害事象は、下痢〔同：8 例（32.0%）、4 例（33.3%）〕及び腹痛〔（同：3 例（12.0%）、1 例（8.3%）〕であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象で SOC「臨床検査」は、TAK-625 群全体の方がプラセボ群よりも多かった〔4 例（16.0%）、1 例（8.3%）〕。内訳は、TAK-625 群全体で好中球数減少が 2 例、ALT 増加、血中 ALP 増加及び INR 増加が各 1 例、プラセボ群で血中重炭酸塩減少が 1 例であった。

（5）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-302 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象を SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-5.2 に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は TAK-625 群全体 12/14 例（85.7%）及びプラセボ群 4/6 例（66.7%）にみられた。治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象のほとんどは SOC「胃腸障害」の事象であり〔TAK-625 群全体：11 例（78.6%）、プラセボ群：4 例（66.7%）〕、下痢〔TAK-625 群全体：8 例（57.1%）、プラセボ群：2 例（33.3%）〕及び腹痛〔TAK-625 群全体：4 例（28.6%）、プラセボ群：1 例（16.7%）〕であった。また、肛門損傷が TAK-625 群全体で 2 例〔14.3%、プラセボ群：0 例（0.0%）〕であった。治験薬との因果関係が否定できないと判断されたその他の有害事象は、TAK-625 群全体又はプラセボ群のいずれかで 1 例のみの発現であった。多くの場合、同一被験者で報告された複数の有害事象は、同時期に発現したものであった。例えば、下痢を発現した被験者では腹痛及び肛門周囲痛も同時に認められた。

（6）海外第 2 相長期投与試験（LUM001-303 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象を SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-6.2 に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象が 15/19 例（78.9%）でみられた。多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象（被験者全体の発現頻度 10%以上）は、腹痛 9 例（47.4%）、下痢 8 例（42.1%）、INR 増加及びビタミン D 欠乏各 2 例（10.5%）であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 1 例（5.3%、280 μg/kg/day の用量で発現）に ALT 増加（Grade 2）がみられ、治験薬は永続的に中止され、中間解析時のデータカットオフ時点で未回復であった（最終解析時のデータでも未回復）。

（7）海外第 2 相長期投与試験（LUM001-305 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象を SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-7.2 に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象が 22/34 例（64.7%）でみられた。多く報告された有害事象（被験者全体で発現頻度 10%以上）は、ALT 増加 9 例（26.5%）、AST 増加 7 例（20.6%）、下痢 6 例（17.6%）、嘔吐 5 例（14.7%）、上腹部痛及び INR 増加各 4 例（11.8%）であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 2 例（5.9%）でみられた。内訳は、貧血及び血便排泄が 1 例、自己免疫性肝炎 1 例であった。

（8）海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）

本試験の中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象を SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-8.2 に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象が 1/40 例（2.5%）でみられた。Grade 1 の咽喉刺激感が 1 件であり、用量の変更はせず、回復した。

2.7.4.2.1.4 死亡

TAK-625 の安全性評価に用いたいずれの試験も、各試験の安全性の評価期間に、死亡に至った有害事象はみられなかった。しかし、800 試験の 1 例（被験者番号 [redacted]）は、安全性の評価期間外（中間解析時のデータカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）の肝移植後に死亡した。死因は出血性ショックであり、TAK-625 との関連はなかった。死亡例の個別報告は、第 5 部の個々の総括報告書に記載した。

2.7.4.2.1.5 その他の重篤な有害事象

（1）国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3001 試験）

本試験の Week 22 までの中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた重篤な有害事象を SOC 及び PT 別に 3001 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 15.3.1.6 に示した。

重篤な有害事象は 1 例（14.3%）にみられ、Day 30 及び Day 161 に 2 件の体重増加不良であった。最初の重篤な有害事象は発現から 4 日後に回復し、約 4 ヵ月後に重篤な有害事象が再発し、中間解析のデータカットオフ時点で軽快していた。

本試験の Week 48 までの中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた重篤な有害事象を SOC 及び PT 別に 3001 試験 改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 15.3.1.6 に示した。また、本試験でみられたすべての重篤な有害事象を表 2.7.6.17-17 に一覧表示した。

重篤な有害事象は 1 例（14.3%）にみられ、体重増加不良 2 件及び栄養障害 2 件であった。栄養障害のうち 1 件は中等度、それ以外はいずれも軽度であった。すべての重篤な有害事象は、治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。

（2）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-304 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた重篤な有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.4.2-A-15 に示した。また、本試験でみられたすべての重篤な有害事象を表 2.7.6.9-15 に一覧表示した。

重篤な有害事象は OL 期 4 例（12.9%）及び ARW 期 5 例（17.2%）で同程度であった。RWD 期では、TAK-625 群とプラセボ群の重篤な有害事象の発現頻度は同程度であった（各 1 例、7.7%及び 6.3%）。いずれかの期で 2 例以上にみられた重篤な有害事象はなかった。

国内 3001 試験と同じ区分での集計では、重篤な有害事象は Week 22 までに 4 例（12.9%）、Week 48 までに 8 例（25.8%）、及び試験期間全体で 13 例（41.9%）にみられたが、いずれも治験薬との関連なしと判断された。また、2 例以上にみられた重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-A-15　重篤な有害事象の発現頻度 – 304 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)						
	Open-label Phase (Day 1 to Week 18)	Randomized Withdrawal Phase (Weeks >18 to 22)		ARW Phase (Weeks >22 to 48)	From Week 0 to Week 22*	From Week 0 to Week 48*	Overall*
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=31)	TAK-625 (N=13)	Placebo (N=16)	TAK-625 (N=29)	TAK-625 (N=31)	TAK-625 (N=31)	TAK-625 (N=31)
Subjects With Any Serious TEAEs	4 (12.9)	1 (7.7)	1 (6.3)	5 (17.2)	4 (12.9)	8 (25.8)	13 (41.9)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
赤芽球癆	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
心機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
胃腸障害	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	1 (3.2)	3 (9.7)	3 (9.7)
腹痛	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
感染症および寄生虫症	2 (6.5)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (6.9)	3 (9.7)	5 (16.1)	7 (22.6)
カンピロバクター胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
エプスタイン・バーウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
ロタウイルス感染	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)
扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
ウイルス感染	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)
ウイルス性咽頭炎	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (3.4)	1 (3.2)	2 (6.5)	3 (9.7)
硬膜外血腫	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)
前腕骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
多発性外傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脾破裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硬膜下出血	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)
各種物質毒性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)

表 2.7.4.2-A-15　重篤な有害事象の発現頻度 - 304 試験（安全性データの解析対象集団）（続き）

	Number of Subjects (%)						
	Open-label Phase (Day 1 to Week 18)	Randomized Withdrawal Phase (Weeks >18 to 22)		ARW Phase (Weeks >22 to 48)	From Week 0 to Week 22*	From Week 0 to Week 48*	Overall*
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=31)	TAK-625 (N=13)	Placebo (N=16)	TAK-625 (N=29)	TAK-625 (N=31)	TAK-625 (N=31)	TAK-625 (N=31)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
骨髄過形成	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
神経系障害	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)
痙攣発作	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
急性腎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
出血性ショック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ARW=after randomized withdrawal, TEAE=treatment-emergent adverse events.

Percentages are based on Safety Analysis Set.

TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.

Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.

*RWD 期でプラセボを投与された被験者のプラセボ投与期間中に発現した有害事象は除外した。

TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-2.3 から引用

（3）海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

本試験の中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた重篤な有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.4.2-A-16 に示した。また、本試験でみられたすべての重篤な有害事象を表 2.7.6.16-4 に一覧表示した。

重篤な有害事象が 4 例（50.0%）にみられたが、いずれも治験薬との関連なしと判断された。内訳は、乳児仙痛及び泣きが 1 例、コロナウイルス感染及び水痘が 1 例、発熱（2 件）が 1 例、ウイルス感染が 1 例であった。

表 2.7.4.2-A-16　重篤な有害事象の発現頻度 – 801 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=8)
Subjects With Any Serious TEAEs	4 (50.0)
胃腸障害	1 (12.5)
乳児仙痛	1 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (25.0)
泣き	1 (12.5)
発熱	1 (12.5)
感染症および寄生虫症	2 (25.0)
コロナウイルス感染	1 (12.5)
水痘	1 (12.5)
ウイルス感染	1 (12.5)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-3.3 から引用

（4）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-301 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた重篤な有害事象を SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-4.3 に示した。また、本試験でみられたすべての重篤な有害事象を表 2.7.6.10-5 に一覧表示した。

重篤な有害事象は 70 µg/kg/day 群で 1/8 例〔12.5%、TAK-625 群全体で 1/25 例（4.0%）〕にみられ、入院を要する Grade 3 の嘔吐であった（治験薬とおそらく／ほぼ関連なし）。

（5）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-302 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた重篤な有害事象はなかった。

（6）海外第 2 相長期投与試験（LUM001-303 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた重篤な有害事象を SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-6.3 に示した。また、本試験でみられたすべての重篤な有害事象を表 2.7.6.14-4 に一覧表示した。

重篤な有害事象が 6/19 例（31.6%）、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が 1 例（5.3%）にみられた。2 例以上にみられた重篤な有害事象はなかった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 1 例（5.3%、280 µg/kg/day の用量で発現）に ALT

増加（Grade 2）がみられ、治験薬は永続的に中止され、中間解析時のデータカットオフ時点で未回復であった（最終解析時のデータでも未回復）。

（7）海外第 2 相長期投与試験（LUM001-305 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた重篤な有害事象を SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-7.3 に示した。また、本試験でみられたすべての重篤な有害事象を表 2.7.6.13-5 に一覧表示した。

重篤な有害事象は 6/34 例（17.6%）、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 2 例（5.9%）でみられた。多く報告された重篤な有害事象は SOC で「胃腸障害」2 例（5.9%、吐血及び血便排泄：各 1 例）及び「肝胆道系障害」2 例（5.9%、自己免疫性肝炎及び慢性肝不全：各 1 例）であった。すべての重篤な有害事象が各 1 例（2.9%）で報告された。

（8）海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）

本試験の中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた重篤な有害事象を SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-8.3 に示した。また、本試験でみられたすべての重篤な有害事象を表 2.7.6.15-4 に一覧表示した。

重篤な有害事象は 9/40 例（22.5%）でみられたが、いずれも治験薬との関連なしと判断された。内訳は、動静脈奇形、大動脈縮窄、潰瘍性大腸炎、胃腸処置合併症及び尺骨骨折（各 1 例）、線維素性気管支炎及び大腿骨骨折（両事象で 1 例）、脳出血及び痙攣発作（両事象で 1 例）、腹部腫瘤、結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫、便秘、悪心、神経痛及び高血圧（全 6 事象で 1 例）、肝肺症候群及び末梢性浮腫（両事象で 1 例）であった〔800 試験 総括報告書 INTERIM REPORT（ALGS）（5.3.5.2-3）Listing 16.2.7.1〕。

2.7.4.2.1.6 治験中止に至った有害事象

（1）国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3001 試験）

本試験の Week 48 までの中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた治験中止に至った有害事象はなかった。

（2）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-304 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた治験中止に至った有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.4.2-A-17 に示した。

治験中止に至った有害事象は、OL 期 2 例（6.5%）及び ARW 期 2 例（6.9%）でみられた。OL 期では、Grade 4 の硬膜外血腫及び硬膜下出血が 1 例に発現し、治験担当医師により治験薬とおそらく／ほぼ関連なしと判断されたが、投与は中止された。他の 1 例で発現した Grade 2 のブドウ球菌感染では、治験薬との関連があるかもしれないと判断され、投与は中止された。ARW 期では、Grade 4 の急性腎障害及び Grade 3 の血中ビリルビン増加が各 1 例に発現し、いずれも治験薬との関連なしと判断されたが、投与は中止された。硬膜外血腫、硬膜下出血、急性腎障害及び血中ビリルビン増加は重篤な有害事象であった。

国内 3001 試験と同じ区分での集計では、治験中止に至った有害事象は Week 22 までに 2 例（6.5%、内訳は OL 期を参照）、Week 48 までに 4 例（12.9%、内訳は OL 期及び AWD 期を参照）、及び試験期間全体で 6 例（19.4%）にみられた。Week 48 以降で発現した治験中止に至った有害事象は、Grade 3 の ALT 増加が 1 例で、治験薬との関連ありと判断され、投与が中止された。Grade 2 の ALT 増加も 1 例に発現し、治験薬との関連があるかもしれないと判断され、投与が中止された。

表 2.7.4.2-A-17　治験中止に至った有害事象の発現頻度 – 304 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)						
	Open-label Phase (Day 1 to Week 18)	Randomized Withdrawal Phase (Weeks >18 to 22)		ARW Phase (Weeks >22 to 48)	From Week 0 to Week 22*	From Week 0 to Week 48*	Overall*
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=31)	TAK-625 (N=13)	Placebo (N=16)	TAK-625 (N=29)	TAK-625 (N=31)	TAK-625 (N=31)	TAK-625 (N=31)
Subjects With Any TEAE Leading to Study Drug Discontinuation	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (6.5)	4 (12.9)	6 (19.4)
感染症および寄生虫症	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)
ブドウ球菌感染	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)
硬膜外血腫	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)
硬膜下出血	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.2)	3 (9.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
急性腎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)

ARW=after randomized withdrawal, TEAE=treatment-emergent adverse events.

Percentages are based on Safety Analysis Set.

TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.

Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.

*RWD 期でプラセボを投与された被験者のプラセボ投与期間中に発現した有害事象は除外した。

TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-2.5 から引用

（3）海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

本試験の中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた治験中止に至った有害事象はなかった。

（4）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-301 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた治験中止に至った有害事象を SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-4.5 に示した。

治験中止に至った有害事象が 70 µg/kg/day 群で 1/8 例〔12.5%、TAK-625 群全体で 1/25 例（4.0%）〕のみでみられた。事象は ALT 増加であり、治験薬とおそらく／ほぼ関連なしと判断された。

（5）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-302 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた治験中止に至った有害事象を SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-5.5 に示した。

治験中止に至った有害事象がプラセボ群 1/6 例（16.7%）でみられた。事象は異常行動であり、治験薬との関連なしと判断された。

（6）海外第 2 相長期投与試験（LUM001-303 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた治験中止に至った有害事象を SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-6.5 に示した。

TAK-625 の投与中止に至った有害事象は 1/19 例（5.3%、280 µg/kg/day の用量で発現）に認められた。事象は ALT 増加（Grade 2）であり、治験薬は永続的に中止され、データカットオフ時点で未回復であった（最終解析時のデータでも未回復）。この事象は重篤な有害事象であった。

（7）海外第 2 相長期投与試験（LUM001-305 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた治験中止に至った有害事象を SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-7.5 に示した。

治験中止に至った有害事象は、被験者全体で 6/34 例（17.6%）に報告された。内訳は、ALT 増加 3 例（8.8%）、自己免疫性肝炎、血中ビリルビン増加、貧血及び血便排泄各 1 例（2.9%、貧血及び血便排泄は同一症例）であった。自己免疫性肝炎、貧血及び血便排泄は重篤な有害事象であった。

（8）海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）

本試験の中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた治験中止に至った有害事象を SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-8.5 に示した。

治験中止に至った有害事象は 1/40 例（2.5%）に発現したが、治験薬との関連なしと判断された（結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫、体重減少、悪心、便秘、神経痛及び高血圧）。

2.7.4.2.1.7 その他の重要な有害事象

本項では、TAK-625 の安全性評価に用いた各試験の有害事象データから、各試験で定義された臨床的に注目すべき又は特に注目すべき有害事象をそれぞれ抽出して評価した。

（1）国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3001 試験）

本試験では、臨床的に注目すべき有害事象は、「脂溶性ビタミン欠乏症」及び「肝機能パラメータの異常」と定義した。

本試験の Week 22 までの中間解析時の「安全性データの解析対象集団」で臨床的に注目すべき有害事象はみられなかった。

本試験の Week 48 までの中間解析時の「安全性データの解析対象集団」にみられた臨床的に注目すべき有害事象を 3001 試験 改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 15.3.1.8 に示した。

「肝機能パラメータの異常」の臨床的に注目すべき有害事象が 1 例（14.3%）にみられ、ALT 増加であった。当該有害事象の程度は軽度であり、治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。

「脂溶性ビタミン欠乏症」の臨床的に注目すべき有害事象はみられなかった。

（2）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-304 試験）

本試験では、特に注目すべき有害事象のカテゴリーは、「下痢関連事象」、「脂溶性ビタミン欠乏症」、「トランスアミナーゼ増加」及び「ビリルビン増加」と定義した。各カテゴリーの具体的な有害事象名（PT）は本試験の統計解析計画書〔304 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）〕を参照。

本試験の「安全性データの解析対象集団」にみられた特に注目すべき有害事象をカテゴリー、SOC 及び PT 別に表 2.7.4.2-A-18 に示した。

特に注目すべき有害事象は、OL 期で「下痢関連事象」及び「脂溶性ビタミン欠乏症」がみられたが、「トランスアミナーゼ増加」及び「ビリルビン増加」はみられなかった。OL 期に発現した「下痢関連事象」はすべて下痢で 13 例（41.9%）であった。「脂溶性ビタミン欠乏症」で最も多く報告された SOC は、「臨床検査」2 例（6.5%、INR 増加及びビタミン D 減少：各 1 例）であった。その他の「脂溶性ビタミン欠乏症」は、SOC 及びその PT ともに各 1 例（3.2%）であった。

RWD 期で「下痢関連事象」は、下痢が TAK-625 群 1 例（7.7%）及びプラセボ群 1 例（6.3%）、胃腸炎がプラセボ群 1 例（6.3%）であった。RWD 期では、他のカテゴリーの特に注目すべき有害事象はみられなかった。

ARW 期で、「下痢関連事象」は 7 例〔24.1%、下痢 : 5 例（17.2%）、胃腸炎 : 2 例（6.9%）〕、「ビリルビン増加」は 1 例（3.4%、血中ビリルビン増加）、「脂溶性ビタミン欠乏症」は 1 例（3.4%、疲労）であった。

国内 3001 試験と同じ区分での集計では、特に注目すべき有害事象は Week 22 までに 18 例（53.1%）、Week 48 までに 21 例（67.7%）、及び試験期間全体で 27 例（87.1%）にみられた。「トランスアミナーゼ増加」は、Week 48 までの期間ではなかったが、Week 48 以降で報告された（4 例、12.9%）。内訳は、ALT 増加 4 例（12.9%）、AST 増加 2 例（6.5%）であった。

「下痢関連事象」のほとんどは Grade 1 から Grade 2 であり、治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。治験薬との関連があるかもしれない又は関連ありと判断された「下痢関連事象」は 7 例であったが、いずれも Grade 1 又は 2 であった。このうち 6 例が用量を変更せずに回復し、残りの 1 例が用量を減量した。重篤な有害事象は 2 例でみられ、内訳は下痢（Grade 1）及び胃腸炎（Grade 2）で、いずれも治験薬との関連はなしと判断され、用量を変更せずに回復した。

「脂溶性ビタミン欠乏症」のほとんどは Grade 1 又は 2 であった。治験薬との関連があるかもしれないと判断された「脂溶性ビタミン欠乏症」は 1 例 2 件であった〔Grade 2 の鼻出血（転帰 : 回復）、Grade 1 の視力低下（転帰 : 未回復）〕。その他の「脂溶性ビタミン欠乏症」はすべて治験薬との関連なし又はおそらく／ほぼ関連なしと判断された。重篤な有害事象は 1 例でみられ、痙攣発作（Grade 2）で、治験薬との関連なしと判断され、用量を変更せずに回復した。

「トランスアミナーゼ増加」は、1 件の治験薬との関連なしと判断された Grade 3 の ALT 増加を除き、治験薬との関連があるかもしれない又は関連ありと判断された。「トランスアミナーゼ増加」の重篤な有害事象はなかった。

「ビリルビン増加」は、試験期間全体で 1 例（3.2%、ARW 期の 1 件のみ）にみられた。血中ビリルビン増加（Grade 3）で重篤な有害事象であったが、治験薬との関連なしと判断された。有害事象は継続中（未回復）で、治験薬の投与中止に至った。

表 2.7.4.2-A-18　特に注目すべき有害事象の発現頻度 – 304 試験（安全性データの解析対象集団）

Special/Clinical Interest by Category	Number of Subjects (%)						
	Open-label Phase (Day 1 to Week 18)	Randomized Withdrawal Phase (Weeks >18 to 22)		ARW Phase (Weeks >22 to 48)	From Week 0 to Week 22*	From Week 0 to Week 48*	Overall*
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=31)	TAK-625 (N=13)	Placebo (N=16)	TAK-625 (N=29)	TAK-625 (N=31)	TAK-625 (N=31)	TAK-625 (N=31)
Subjects With Any TEAEs of Special/Clinical Interest	18 (58.1)	1 (7.7)	2 (12.5)	7 (24.1)	18 (58.1)	21 (67.7)	27 (87.1)
下痢関連事象	13 (41.9)	1 (7.7)	2 (12.5)	7 (24.1)	13 (41.9)	17 (54.8)	22 (71.0)
胃腸障害	13 (41.9)	1 (7.7)	1 (6.3)	5 (17.2)	13 (41.9)	15 (48.4)	17 (54.8)
下痢	13 (41.9)	1 (7.7)	1 (6.3)	5 (17.2)	13 (41.9)	15 (48.4)	17 (54.8)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.5)	7 (22.6)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.5)	7 (22.6)
ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
トランスアミナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.9)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)
脂溶性ビタミン欠乏症	7 (22.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	7 (22.6)	8 (25.8)	11 (35.5)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
視力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
胃腸障害	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	2 (6.5)
血便排泄	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	2 (6.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.2)	2 (6.5)	3 (9.7)
疲労	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.2)	2 (6.5)	3 (9.7)
臨床検査	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)	2 (6.5)	2 (6.5)
国際標準比増加	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)
ビタミンＤ減少	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)
代謝および栄養障害	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)
ビタミンＡ欠乏	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
成長遅延	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
神経系障害	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)
痙攣発作	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)

表 2.7.4.2-A-18　特に注目すべき有害事象の発現頻度 - 304 試験（安全性データの解析対象集団）（続き）

Special/Clinical Interest by Category System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) Open-label Phase (Day 1 to Week 18) TAK-625 (N=31)	Randomized Withdrawal Phase (Weeks >18 to 22) TAK-625 (N=13)	 Placebo (N=16)	ARW Phase (Weeks >22 to 48) TAK-625 (N=29)	From Week 0 to Week 22* TAK-625 (N=31)	From Week 0 to Week 48* TAK-625 (N=31)	Overall* TAK-625 (N=31)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	2 (6.5)
鼻出血	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	2 (6.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)
脱毛症	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)

ARW=after randomized withdrawal, TEAE=treatment-emergent adverse events.

Percentages are based on Safety Analysis Set.

TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.

Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.

*RWD 期でプラセボを投与された被験者のプラセボ投与期間中に発現した有害事象は除外した。

TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-2.6 から引用

（3）海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

本試験では、特に注目すべき有害事象は以下のように定義した。

・治験薬の投与中止に至った「脂溶性ビタミン欠乏症」
・治験薬の投与中断及び／又は用量変更に至った「肝臓パラメータの異常」
・プロピレングリコール毒性が疑われる及び／又は起因することが確認された事象（神経学的合併症、溶血及び不整脈に限定しない）

本試験の中間解析時の「安全性データの解析対象集団」で特に注目すべき有害事象はみられなかった。

（4）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-301 試験）

本試験では、特に注目すべき有害事象は、「胃腸関連事象」、「肝不全の進行に関連する事象」、「甲状腺機能異常症」、「脂溶性ビタミン欠乏症」及び「成長障害」と定義した。各カテゴリーの具体的な有害事象名（PT）は本試験の統計解析計画書〔301 試験 総括報告書（5.3.5.1-2）〕を参照。

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた特に注目すべき有害事象をカテゴリー、SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-4.6 に示した。

特に注目すべき有害事象は、TAK-625 群全体 17/25 例（68.0%）及びプラセボ 11/12 例（91.7%）にみられた。

「胃腸関連事象」は、TAK-625 群全体 13 例（52.0%）及びプラセボ群 7 例（58.3%）にみられた。多く報告された有害事象は下痢〔TAK-625 群全体：8 例（32.0%）、プラセボ群：6 例（50.0%）〕、腹痛〔同：4 例（16.0%）、2 例（16.7%）〕であった。「胃腸関連事象」の発現における TAK-625 との明らかな関連性はみられなかった。

「肝不全の進行に関連する事象」は、TAK-625 群全体 15 例（60.0%）及びプラセボ群 9 例（75.0%）にみられ、発現頻度は同程度であった。これは「肝不全の進行に関連する事象」の SOC「胃腸障害」でも同様であった〔TAK-625 群全体：15 例（60.0%）、プラセボ群：7 例（58.3%）〕。SOC「代謝および栄養障害」の発現頻度は、TAK-625 群全体で、プラセボ群と比較してわずかに低かった〔同：1 例（4.0%）、3 例（25.0%）〕。「肝不全の進行に関連する事象」は、TAK-625 群間で均衡がとれており、用量反応関係はみられなかった。

「脂溶性ビタミン欠乏症」は、TAK-625 群全体 4 例（16.0%）及びプラセボ群 6 例（50.0%）にみられ、TAK-625 群全体の発現頻度の方が低かった。TAK-625 群全体で 2 例以上にみられた有害事象は、INR 増加 2 例（8.0%、70 µg/kg/day 群及び 140 µg/kg/day 群：各 1 例）のみであり、鼻出血及びビタミン E 欠乏が各 1 例（9.1%）でいずれも 140 µg/kg/day 群にみられた。プラセボ群で発現した有害事象は、すべて 1 例（8.3%）であった。

「甲状腺機能異常症」及び「成長障害」のカテゴリーで、特に注目すべき有害事象はみられなかった。

（5）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-302 試験）

本試験では、特に注目すべき有害事象は、「胃腸関連事象」及び「肝不全の進行に関連する事象」と定義した。各カテゴリーの具体的な有害事象名（PT）は本試験の統計解析計画書〔302 試験 総括報告書 Amendment 1（5.3.5.1-3）〕を参照。

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた特に注目すべき有害事象をカテゴリー、SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-5.6 に示した。

特に注目すべき有害事象は、TAK-625 群全体 11/14 例（78.6%）及びプラセボ 4/6 例（66.7%）にみられた。すべての「胃腸関連事象」及び「肝不全の進行に関連する事象」は Grade 1 及び Grade 2 であった。

「胃腸関連事象」は、TAK-625 群全体 11 例（78.6%）及びプラセボ群 4 例（66.7%）にみられた。TAK-625 群全体で 2 例以上にみられた有害事象は下痢 9 例〔64.3%、プラセボ群：2 例（33.3%）〕、腹痛 6 例〔42.9%、プラセボ群：1 例（16.7%）〕及び嘔吐 2 例〔14.3%、プラセボ群：1 例（16.7%）〕であった。

「肝不全の進行に関連する事象」は、TAK-625 群全体 11 例（78.6%）及びプラセボ群 4 例（66.7%）にみられた。TAK-625 群全体で 2 例以上にみられた有害事象は下痢 9 例〔64.3%、プラセボ群：2 例（33.3%）〕、腹痛 6 例〔42.9%、プラセボ群：1 例（16.7%）〕及び嘔吐 2 例〔14.3%、プラセボ群：1 例（16.7%）〕であった。

（6）海外第 2 相長期投与試験（LUM001-303 試験）

本試験では、特に注目すべき有害事象は、「下痢関連事象」、「脂溶性ビタミン欠乏症」、「トランスアミナーゼ増加」及び「ビリルビン増加」と定義した。各カテゴリーの具体的な有害事象名（PT）は本試験の統計解析計画書〔303 試験 総括報告書 Interim Report（5.3.5.2-2）〕を参照。

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた特に注目すべき有害事象をカテゴリー、SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-6.6 に示した。

特に注目すべき有害事象は、被験者全体で 13/19 例（68.4%）にみられた。

「下痢関連事象」は、被験者全体で 11 例（57.9%）にみられた。下痢は 11 例（57.9%）にみられ、そのうちの 1 例（5.3%）は胃腸炎も報告された。

「脂溶性ビタミン欠乏症」は、被験者全体で 9 例（47.4%）にみられた。多く報告された事象（被験者全体で 2 例以上に発現）は、疲労、INR 増加及び鼻出血各 3 例（15.8%）、血便排泄、ビタミン D 減少及びビタミン D 欠乏各 2 例（10.5%）であった。

「トランスアミナーゼ増加」は被験者全体で 1 例（5.3%）にみられた。ALT 増加 1 例（5.3%）で、治験中止に至った治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象であった。

「ビリルビン増加」は被験者全体で 1 例（5.3%）にみられた。血中ビリルビン増加 1 例（5.3%）であった。

（7）海外第 2 相長期投与試験（LUM001-305 試験）

本試験では、特に注目すべき有害事象は、「下痢関連事象」、「脂溶性ビタミン欠乏症」、「トランスアミナーゼ増加」及び「ビリルビン増加」と定義した。各カテゴリーの具体的な有害事象名（PT）は本試験の統計解析計画書〔305 試験 総括報告書 Interim Report（5.3.5.2-1）〕を参照。

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた特に注目すべき有害事象をカテゴリー、SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-7.6 に示した。

特に注目すべき有害事象は、被験者全体で 28/34 例（82.4%）にみられた。

「下痢関連事象」は、被験者全体で 14 例（41.2%）にみられた。その内訳は、下痢 13 例（38.2%）、胃腸炎 1 例（2.9%）であった。すべての有害事象が程度は Grade 1 から Grade 2 であった。治験薬との関連があるかもしれないとされた有害事象は 9 例に認められた。

「脂溶性ビタミン欠乏症」は、被験者全体で 22 例（64.7%）にみられた。被験者全体で 2 例以上にみられた有害事象は、鼻出血 8 例（23.5%）、INR 増加 7 例（20.6%）、ビタミン D 欠乏 5 例（14.7%）、不安、ビタミン D 減少、ビタミン K 欠乏及び血便排泄各 2 例（5.9%）であった。重篤な有害事象は 2 件報告された。1 件は、Grade 3 で重篤な鼻出血であり、治験薬との関連なしとされ、投薬、入院及び内視鏡検査を必要としたが回復した。他の 1 件は Grade 3 で重篤な血便排泄であり、治験薬との関連があるかもしれないとされ、本事象により TAK-625 の投与を中止し、投薬及び入院を必要としたが回復した。

「トランスアミナーゼ増加」は、被験者全体で 10 例（29.4%）にみられた。ALT 増加及び AST 増加が 8 例（23.5%）、ALT 増加のみが 2 例であった。1 例で、治療を必要とする事象が 2 件発現した。治験中止に至った有害事象は ALT 増加の 3 例（8.8%）であったが、重篤な有害事象はなかった。

「ビリルビン増加」は、被験者全体で 2 例（5.9%）にみられた。いずれも血中ビリルビン増加の有害事象であった。治験中止に至った有害事象は 1 例にみられたが、重篤な有害事象はなかった。

（8）海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）

本試験では、特に注目すべき有害事象は以下のように定義した。

・治験薬の投与中止に至った「脂溶性ビタミン欠乏症」

・治験薬の投与中断及び／又は用量変更に至った「肝臓パラメータの異常」

本試験の中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた特に注目すべき有害事象をカテゴリー、SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-8.6 に示した。

特に注目すべき有害事象は、被験者全体で 1/40 例（2.5%）にみられ、治験薬の投与中断に至った「肝臓パラメータの異常」が 1 例（Grade 3 の高ビリルビン血症）にみられた。治験薬の投与中止に至った「脂溶性ビタミン欠乏症」を発現した被験者はいなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な有害事象等の個別報告は、第 5 部の個々の総括報告書に記載した。なお、評価資料〔3001 試験（Week 48 までの中間解析時）及び 304 試験〕において、死亡、その他の重篤な有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できないものはなかった。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

TAK-625 の安全性評価に用いた各試験の臨床検査値について以下に要約した。なお、臨床検査値の評価方法は 2.7.4.1.1.2（2）を参照のこと。

（1）国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3001 試験）

本試験の Week 48 までの中間解析時では、1 例で ALT の顕著な上昇が Week 38 で最初に報告され、肝機能パラメータの異常（ALT 増加）の臨床的に注目すべき有害事象として報告された。その他の被験者では、臨床的に意味のある ALT の変化はみられなかった。血液学的検査、生化学的検査及び尿検査におけるその他のパラメータでは、臨床的に意味のある変化又は所見はみられなかった。

（2）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-304 試験）

本試験の血液学的検査及び生化学的検査で、安全性の懸念を示唆する臨床的に意味のある傾向は認められなかった。また、その他の検査においても、明らかに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

本試験の臨床検査に関連した有害事象を含む結果の詳細は 2.7.6.9.2.5（3）を参照のこと。

（3）海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

本試験の中間解析時の生化学的検査の結果、12 ヵ月齢超の小児でも認められた ALT 及び AST に経時的な変動[1]が、本試験の ALGS 集団でも認められ、典型的な自然歴を示した。ビリルビンの平均値は、TAK-625 投与下で改善傾向を示すことが示唆された。また、胆汁うっ滞に対する標準治療ビタミン補給下の乳児 ALGS 集団において、脂溶性ビタミン濃度はほぼ維持されることが示唆された。中間解析時に血液学的検査の安全性解析は実施しなかった。

本試験の臨床検査に関連した有害事象を含む結果の詳細は 2.7.6.16.2.4（2）を参照のこと。

（4）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-301 試験）

本試験の血液学的検査及び生化学検査で、安全性の懸念を示唆する臨床的に意味のある傾向は認められなかった。また、尿検査においても臨床的に意味のある所見は認められなかった。

本試験の臨床検査に関連した有害事象を含む結果の詳細は 2.7.6.10.2.4（3）を参照のこと。

（5）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-302 試験）

本試験の有害事象として報告された正常範囲外の血液学的検査値及び生化学的検査値を示した被験者はいなかった。

本試験の臨床検査に関連した有害事象を含む結果の詳細は 2.7.6.11.2.4（3）を参照のこと。

（6）海外第 2 相長期投与試験（LUM001-303 試験）

本試験の血液学的検査、生化学的検査、凝固及び脂溶性ビタミンで、安全性の懸念を示唆する臨床的に意味のある臨床検査値異常の傾向は認められなかった。

本試験の臨床検査に関連した有害事象を含む結果の詳細は 2.7.6.14.2.4（2）を参照のこと。

（7）海外第 2 相長期投与試験（LUM001-305 試験）

本試験の生化学的検査で、安全性の懸念を示唆する臨床的に意味のある臨床検査値異常の傾向は認められなかった。

本試験の臨床検査に関連した有害事象を含む結果の詳細は 2.7.6.13.2.4（2）を参照のこと。

（8）海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）

本試験の中間解析時の生化学的検査の結果、肝機能検査値異常では、軽度の血中ビリルビン増加の有害事象が 1 例で報告された。また、高ビリルビン血症（Grade 3）が特に注目すべき有害事象として 1 例に報告され、治験薬の投与中断に至った。本被験者では治験薬の投与は再開されず、試験が中止され、肝移植の待機登録となった。中間解析時に血液学的検査の安全性解析は実施しなかった。

脂溶性ビタミンの臨床検査データでは、明らかに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

本試験の臨床検査に関連した有害事象を含む結果の詳細は 2.7.6.15.2.4（2）を参照のこと。

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

TAK-625 の安全性評価に用いた各試験のバイタルサインについて以下に要約した。また、安全性に関連する他の観察項目として、心電図についても評価した（TAK-625 では Thorough QT 試験は実施していない）。なお、これらの評価方法は 2.7.4.1.1.2（3）及び 2.7.4.1.1.2（4）を参照のこと。

2.7.4.4.1 バイタルサイン

（1）国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3001 試験）

本試験の Week 48 までの中間解析時では、バイタルサインにおける臨床的に意味のある変化又は所見はみられなかった。

（2）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-304 試験）

本試験の収縮期及び拡張期血圧を評価時点別に解析した結果、明らかに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。心拍数、体温、呼吸数及び体格指数（BMI）z-score の評価時点別の解析においても、明らかに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

本試験のバイタルサインに関連した有害事象を含む結果の詳細は 2.7.6.9.2.5（4）を参照のこと。

（3）海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

中間解析時にバイタルサイン及び心電図等の安全性解析は実施しなかった。これらの評価は、最終解析時に実施する。

（4）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-301 試験）

本試験の収縮期及び拡張期血圧を評価時点別に解析した結果、明らかに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

本試験のバイタルサインに関連した有害事象を含む結果の詳細は 2.7.6.10.2.4（4）を参照のこと。

（5）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-302 試験）

本試験では、臨床的に意味のあるベースラインからの検査値の変化が認められたが、被験者は ALGS 患者であることから、臨床的に意味のある変化とはみなされなかった。

バイタルサインに関連した有害事象は、TAK-625 280 µg/kg/day 群で Grade 1 の徐脈及び体温上昇が各 1 例でみられた。これらの有害事象はいずれも治験薬との関連なしであった〔302 試験 総括報告書 Amendment 1（5.3.5.1-3）Listing 16.2.7.1〕。

（6）海外第 2 相長期投与試験（LUM001-303 試験）

本試験では、試験期間を通して、バイタルサインに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

バイタルサインに関連した有害事象は、Grade 3 の低血圧が 1 例、Grade 2 の徐脈が 1 例、Grade 1 の体温上昇、低血圧及び高血圧が各 1 例でみられた。これらの有害事象はいずれも治験薬との関連なしであった〔303 試験 総括報告書 Final Report（5.3.5.2-2）Listing 16.6.1〕。

（7）海外第 2 相長期投与試験（LUM001-305 試験）

本試験の収縮期及び拡張期血圧を評価時点別に解析した結果、明らかに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。心拍数、体温及び呼吸数の評価時点別の解析においても、明らかに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

本試験のバイタルサインに関連した有害事象を含む結果の詳細は 2.7.6.13.2.4（3）を参照のこと。

（8）海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）

本試験のバイタルサインでは、臨床的に意味のある傾向又は変化は認められなかった。

2.7.4.4.2 心電図

（1）国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3001 試験）

本試験の Week 48 までの中間解析時では、心電図検査における臨床的に意味のある変化又は所見はみられなかった。心電図検査の総合的評価は、ベースライン時では 6 例が正常、1 例が臨床的に意味のない異常に分類され、Week 12、Week 28 及び Week 48 で悪化したカテゴリーに移行した被験者はいなかった。

（2）海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

中間解析時にバイタルサイン及び心電図等の安全性解析は実施しなかった。これらの評価は、最終解析時に実施する。

（3）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-301 試験）

試験期間中、いずれの投与群においても、正常から異常への意味のある変化は認められなかった。

心電図に関連した有害事象を含む結果の詳細は 2.7.6.10.2.4（5）を参照のこと。

（4）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-302 試験）

スクリーニング時に、被験者の半数以上が心電図異常〔TAK-625 群全体で 7/14 例（50.0%）、プラセボ群で 4/6 例（66.7%）〕であった。投与後も、心電図異常の割合は、試験期間を通して概ね同じであった。

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

TAK-625 の安全性に対する被験者背景の影響を検討するため、TAK-625 の安全性評価に用いた各試験の「安全性データの解析対象集団」を対象に、年齢別（7 歳未満、7 歳以上）及び性別の部分集団解析を行った。

（1）年齢

1）国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3001 試験）

本試験の Week 22 までの中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「7 歳未満」及び「7 歳以上」で層別して SOC 及び PT 別に表 2.7.4.5-A-1 に示した。

有害事象は、「7 歳未満」3 例（100%）及び「7 歳以上」2 例（50.0%）にみられた。PT 別の有害事象はすべて、各 1 例であった。

本試験の 12 ヵ月齢未満の被験者[redacted]でみられた有害事象は、COVID-19、皮膚擦過傷及び体重増加不良であった（体重増加不良は重篤な有害事象）。いずれも程度は軽度かつ治験薬との関連なしと判断された。

表 2.7.4.5-A-1　有害事象の年齢別部分集団解析（Week 22 までの中間解析時）　– 3001 試験
（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)	
	7 歳未満	7 歳以上
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=3)	TAK-625 (N=4)
Subjects With Any TEAEs	3 (100.0)	2 (50.0)
胃腸障害	1 (33.3)	0 (0.0)
便意切迫	1 (33.3)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	2 (66.7)	1 (25.0)
COVID-19	1 (33.3)	0 (0.0)
上咽頭炎	1 (33.3)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	1 (25.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (66.7)	1 (25.0)
節足動物咬傷	1 (33.3)	0 (0.0)
眼瞼損傷	0 (0.0)	1 (25.0)
皮膚擦過傷	1 (33.3)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (33.3)	0 (0.0)
体重増加不良	1 (33.3)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (33.3)	0 (0.0)
慢性気管支炎	1 (33.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (33.3)	0 (0.0)
おむつ皮膚炎	1 (33.3)	0 (0.0)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event 3001 3002 IA1（5.3.5.3-3）Table 3.2.1.4-1.1 から引用

本試験の Week 48 までの中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「7 歳未満」及び「7 歳以上」で層別して SOC 及び PT 別に表 2.7.4.5-A-2 に示した。

有害事象は、「7 歳未満」及び「7 歳以上」ともに 1 件以上の有害事象がすべての被験者にみられた。

本試験の 12 ヵ月齢未満の被験者[redacted]でみられた有害事象は、COVID-19、皮膚擦過傷、口唇のひび割れ、貧血、嘔吐、そう痒症、下痢、おむつ皮膚炎、投与部位溢出、高コレステロール血症、眼充血、アトピー性皮膚炎、体重増加不良及び栄養障害であった（体重増加不良及び栄養障害は重篤な有害事象）。大部分の程度は軽度（高コレステロール血症及び 2 件中 1 件の栄養障害のみ中等度）で、いずれも治験薬との関連なしと判断された。

表 2.7.4.5-A-2　有害事象の年齢別部分集団解析（Week 48 までの中間解析時） – 3001 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)	
	7 歳未満	7 歳以上
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=3)	TAK-625 (N=4)
Subjects With Any TEAEs	3 (100.0)	4 (100.0)
血液およびリンパ系障害	1 (33.3)	0 (0.0)
貧血	1 (33.3)	0 (0.0)
眼障害	1 (33.3)	0 (0.0)
眼充血	1 (33.3)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (66.7)	0 (0.0)
口唇のひび割れ	1 (33.3)	0 (0.0)
便意切迫	1 (33.3)	0 (0.0)
下痢	1 (33.3)	0 (0.0)
嘔吐	1 (33.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3)	0 (0.0)
投与部位溢出	1 (33.3)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	2 (66.7)	4 (100.0)
上気道感染	0 (0.0)	3 (75.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	2 (50.0)
COVID-19	1 (33.3)	0 (0.0)
上咽頭炎	1 (33.3)	0 (0.0)
中耳炎	0 (0.0)	1 (25.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (66.7)	1 (25.0)
節足動物咬傷	1 (33.3)	0 (0.0)
眼瞼損傷	0 (0.0)	1 (25.0)
皮膚擦過傷	1 (33.3)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	1 (25.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (25.0)
代謝および栄養障害	1 (33.3)	0 (0.0)
高コレステロール血症	1 (33.3)	0 (0.0)
栄養障害	1 (33.3)	0 (0.0)
体重増加不良	1 (33.3)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (33.3)	2 (50.0)
上気道の炎症	0 (0.0)	2 (50.0)
慢性気管支炎	1 (33.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	1 (25.0)
おむつ皮膚炎	2 (66.7)	0 (0.0)
アトピー性皮膚炎	1 (33.3)	0 (0.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (25.0)
そう痒症	1 (33.3)	0 (0.0)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 3001 3002 801PFIC IA2（5.3.5.3-10）Table 3.2.1.4-1.1 から引用

2）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-304 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「7 歳未満」及び「7 歳以上」で層別して SOC 及び PT 別に表 2.7.4.5-A-3 に示した。なお、表 2.7.4.5-A-3 では「7 歳未満」の全体で 3 例以上又は「7 歳以上」の全体で 2 例以上発現した有害事象を表示した

〔層別したすべての有害事象については TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.4-2.1 参照〕。

Week 22 までの有害事象は、「7 歳未満」22 例（100%）及び「7 歳以上」8 例（88.9%）にみられた。

「7 歳未満」で最も多く報告された有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」〔7 歳未満：16 例（72.7%）、7 歳以上：7 例（77.8%）〕、次いで「胃腸障害」〔同：15 例（68.2%）、7 例（77.8%）〕であった。「7 歳以上」で最も多く報告された有害事象の SOC は「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」であった。いずれの層でも下痢、腹痛及び嘔吐は発現頻度が高かった〔7 歳未満：40.9%、36.4%及び 31.8%、7 歳以上：いずれも 44.4%〕。

発熱の発現頻度は「7 歳未満」では 27.3%であったが、「7 歳以上」ではみられなかった（0.0%）。頭痛の発現頻度は「7 歳以上」では 44.4%であったが、「7 歳未満」では 4.5%であった。

Week 48 までの有害事象の発現頻度は Week 22 までの期間と変わらなかった〔「7 歳未満」22 例（100%）、「7 歳以上」8 例（88.9%）〕。

最も多く報告された有害事象の SOC はいずれの層でも Week 22 までの期間と変わらなかった〔「感染症および寄生虫症」（7 歳未満：77.3%、7 歳以上：77.8%）、「胃腸障害」（同：72.7%、77.8%）〕。いずれの層でも下痢、腹痛及び嘔吐は発現頻度が高かった〔7 歳未満：45.5%、40.9%及び 36.4%、7 歳以上：55.6%、44.4%及び 44.4%〕。

発熱及び咳嗽の発現頻度は「7 歳未満」ではそれぞれ 40.9%及び 27.3%であったが、「7 歳以上」ではそれぞれ 11.1%及び 0.0%であった。頭痛の発現頻度は「7 歳以上」では 55.6%であったが、「7 歳未満」では 4.5%であった。

試験期間全体で、「7 歳未満」及び「7 歳以上」ともに 1 件以上の有害事象がすべての被験者にみられた。

「7 歳未満」で最も多く報告された有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」〔7 歳未満：20 例（90.9%）、7 歳以上：8 例（88.9%）〕、次いで「胃腸障害」〔同：17 例（77.3%）、9 例（100%）〕であった。「7 歳以上」で最も多く報告された有害事象の SOC は「胃腸障害」、次いで「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」〔同：4 例（18.2%）、8 例（88.9%）〕であった。頭痛の発現頻度は「7 歳以上」では 77.8%であったが、「7 歳未満」では 9.1%であった。いずれの層でも下痢、腹痛及び嘔吐は発現頻度が高かった〔7 歳未満：54.5%、54.5%及び 50.0%、7 歳以上：55.6%、66.7%及び 55.6%〕。上気道感染の発現頻度は「7 歳未満」では 36.4%であったが、「7 歳以上」では 11.1%であった。

発熱及び咳嗽の発現頻度は「7 歳未満」ではそれぞれ 59.1%及び 54.5%であったが、「7 歳以上」ではそれぞれ 33.3%及び 11.1%であった。胃腸炎の発現頻度は「7 歳以上」では 55.6%であったが、「7 歳未満」では 9.1%であった。

表 2.7.4.5-A-3　有害事象の年齢別部分集団解析 – 304 試験（7 歳未満の全体で 3 例以上又は 7 歳以上の全体で 2 例以上発現した有害事象）
（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)					
	7 歳未満			7 歳以上		
	From Week 0 to Week 22*	From Week 0 to Week 48*	Overall*	From Week 0 to Week 22*	From Week 0 to Week 48*	Overall*
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=22)	TAK-625 (N=22)	TAK-625 (N=22)	TAK-625 (N=9)	TAK-625 (N=9)	TAK-625 (N=9)
Subjects With Any TEAEs	22 (100.0)	22 (100.0)	22 (100.0)	8 (88.9)	8 (88.9)	9 (100.0)
耳および迷路障害	2 (9.1)	4 (18.2)	4 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
耳痛	1 (4.5)	3 (13.6)	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	15 (68.2)	16 (72.7)	17 (77.3)	7 (77.8)	7 (77.8)	9 (100.0)
腹痛	8 (36.4)	9 (40.9)	12 (54.5)	4 (44.4)	4 (44.4)	6 (66.7)
下痢	9 (40.9)	10 (45.5)	12 (54.5)	4 (44.4)	5 (55.6)	5 (55.6)
嘔吐	7 (31.8)	8 (36.4)	11 (50.0)	4 (44.4)	4 (44.4)	5 (55.6)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (11.1)	2 (22.2)	2 (22.2)
白色便	2 (9.1)	3 (13.6)	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (31.8)	11 (50.0)	16 (72.7)	0 (0.0)	3 (33.3)	5 (55.6)
発熱	6 (27.3)	9 (40.9)	13 (59.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	3 (33.3)
疲労	1 (4.5)	2 (9.1)	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	16 (72.7)	17 (77.3)	20 (90.9)	7 (77.8)	7 (77.8)	8 (88.9)
上咽頭炎	3 (13.6)	8 (36.4)	9(40.9)	2 (22.2)	3 (33.3)	4 (44.4)
上気道感染	5 (22.7)	7 (31.8)	8 (36.4)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)
耳感染	2 (9.1)	3 (13.6)	4 (18.2)	1 (11.1)	2 (22.2)	4 (44.4)
胃腸炎	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (55.6)
ウイルス感染	1 (4.5)	2 (9.1)	5 (22.7)	1 (11.1)	1 (11.1)	3 (33.3)
インフルエンザ	1 (4.5)	2 (9.1)	2 (9.1)	2 (22.2)	2 (22.2)	3 (33.3)
中耳炎	2 (9.1)	2 (9.1)	4 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	1 (4.5)	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	5 (22.7)	7 (31.8)	13 (59.1)	3 (33.3)	4 (44.4)	4 (44.4)
転倒	1 (4.5)	2 (9.1)	2 (9.1)	3 (33.3)	4 (44.4)	4 (44.4)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.6)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)
臨床検査	1 (4.5)	2 (9.1)	6 (27.3)	1 (11.1)	1 (1.1)	2 (22.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)

表 2.7.4.5-A-3　有害事象の年齢別部分集団解析 - 304 試験（7 歳未満の全体で 3 例以上又は 7 歳以上の全体で 2 例以上発現した有害事象）
（安全性データの解析対象集団）（続き）

	Number of Subjects (%)					
	7 歳未満			7 歳以上		
	From Week 0 to Week 22*	From Week 0 to Week 48*	Overall*	From Week 0 to Week 22*	From Week 0 to Week 48*	Overall*
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=22)	TAK-625 (N=22)	TAK-625 (N=22)	TAK-625 (N=9)	TAK-625 (N=9)	TAK-625 (N=9)
代謝および栄養障害	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (9.1)	2 (22.2)	3 (33.3)	3 (33.3)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (22.2)	2 (22.2)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (18.2)	1 (11.1)	1 (11.1)	4 (44.4)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
神経系障害	3 (13.6)	3 (13.6)	4 (18.2)	4 (44.4)	5 (55.6)	8 (88.9)
頭痛	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (9.1)	4 (44.4)	5 (55.6)	7 (77.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (27.3)	10 (45.5)	14 (63.6)	2 (22.2)	4 (44.4)	6 (66.7)
咳嗽	3 (13.6)	6 (27.3)	12 (54.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	3 (13.6)	5 (22.7)	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (22.2)
鼻漏	2 (9.1)	2 (9.1)	3 (13.6)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	3 (13.6)	4 (18.2)	7 (31.8)	3 (33.3)	3 (33.3)	4 (44.4)
そう痒症	3 (13.6)	4 (18.2)	4 (18.2)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (22.2)

TEAE=treatment-emergent adverse events.

Percentages are based on Safety Analysis Set.

TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.

Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.

*RWD 期でプラセボを投与された被験者のプラセボ投与期間中に発現した有害事象は除外した。

TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.4-2.1 から引用

3）海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

本試験はベースライン来院時に 12 ヵ月齢未満の乳児（新生児を含む）を対象に実施され、本試験の中間解析時の「安全性データの解析対象集団」における年齢の範囲は 2～10 ヵ月齢であった。中間解析時の安全性の結果では、特に注目すべき有害事象、中止又は死亡に至った有害事象は報告されなかった。ほとんどの有害事象の程度は Grade 1 であり、TAK-625 投与の変更なく消失した。Grade 3 かつ重篤な有害事象が 4 例に認められたが、いずれも治験薬との関連なしであった。全体として、TAK-625 の忍容性は良好であった。

4）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-301 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「7 歳未満」及び「7 歳以上」で層別して SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.4-4.1 に示した。

有害事象は、「7 歳未満」の TAK-625 群全体及びプラセボ群でそれぞれ 10/11 例（90.9%）及び 9/9 例（100%）、「7 歳以上」の TAK-625 群全体及びプラセボ群でそれぞれ 12/14 例（85.7%）及び 3/3 例（100%）にみられ、同程度であった。

最も多く報告された有害事象の SOC は、「7 歳未満」及び「7 歳以上」ともに「胃腸障害」であった〔7 歳未満：6 例（54.5%）、7 歳以上：9 例（64.3%）〕。「7 歳未満」で最も多く報告された有害事象は発熱及び咳嗽で、それぞれ 5 例（45.5%）であり、「7 歳以上」ではそれぞれ 1 例（7.1%）のみであった。「7 歳未満」で他に 2 例以上にみられた有害事象は、下痢及び上咽頭炎各 3 例（27.3%）、腹痛及び嘔吐各 2 例（18.2%）であった。「7 歳以上」で 2 例以上にみられた有害事象は、下痢 5 例（35.7%）、上腹部痛 3 例（21.4%）、腹痛及び頭痛各 2 例（14.3%）であった。

5）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-302 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「7 歳未満」及び「7 歳以上」で層別して SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.4-5.1 に示した。

有害事象は、「7 歳未満」の TAK-625 群全体及びプラセボ群でそれぞれ 7/8 例（87.5%）及び 2/4 例（50%）、「7 歳以上」の TAK-625 群全体及びプラセボ群でそれぞれ 6/6 例（100%）及び 2/2 例（100%）にみられた。

最も多く報告された有害事象の SOC は、「7 歳未満」及び「7 歳以上」ともに「胃腸障害」であった〔7 歳未満：6 例（75.0%）、7 歳以上：5 例（83.3%）〕。「7 歳未満」で 2 例以上にみられた有害事象は、下痢 5 例（62.5%）、腹痛 4 例（50.0%）、嘔吐、上気道感染、上咽頭炎、肛門損傷、咳嗽及び発疹各 2 例（25.0%）であった。「7 歳以上」で 2 例以上にみられた有害事象は、下痢 4 例（66.7%）、頭痛 3 例（50.0%）腹痛、上気道感染及び四肢痛各 2 例（33.3%）であった。

6）海外第 2 相長期投与試験（LUM001-303 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「7 歳未満」及び「7 歳以上」で層別して SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.4-6.1 に示した。

有害事象は、被験者全体で「7 歳未満」11/11 例（100%）及び「7 歳以上」7/8 例（87.5%）にみられた。

最も多く報告された有害事象の SOC は、「7 歳未満」及び「7 歳以上」ともに「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」であった〔いずれも 7 歳未満：10 例（90.9%）、7 歳以上：6 例（75.0%）〕。また、「7 歳以上」では「神経系障害」も最も多く報告された有害事象の SOC であった〔7 歳未満：2 例（18.2%）、7 歳以上：6 例（75.0%）〕。

「7 歳未満」で多く報告された有害事象は、下痢及び咳嗽各 7 例（63.6%）、上気道感染 6 例（54.5%）、腹痛、嘔吐及び発熱各 5 例（45.5%）であった。「7 歳以上」で、咳嗽及び嘔吐は、3 例（37.5%）及び 1 例（12.5%）のみであった。

「7 歳以上」で多く報告された有害事象は、腹痛 6 例（75.0%）、上気道感染、頭痛及び口腔咽頭痛各 5 例（62.5%）、下痢、上咽頭炎及び四肢痛各 4 例（50.0%）であった。「7 歳未満」で、頭痛及び四肢痛は 1 例（9.1%）及び 0 例（0.0%）であった。

7）海外第 2 相長期投与試験（LUM001-305 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「7 歳未満」及び「7 歳以上」で層別して SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.4-7.1 に示した。

有害事象は、「7 歳未満」及び「7 歳以上」ともに 1 件以上の有害事象がすべての被験者（7 歳未満：18 例、7 歳以上：16 例）にみられた。

「7 歳未満」で最も多く報告された有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」〔同：15 例（83.3%）、13 例（81.3%）〕で、次いで「臨床検査」〔同：13 例（72.2%）、10 例（62.5%）〕及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」〔同：13 例（72.2%）、14 例（87.5%）〕であった。「7 歳以上」で最も多く報告された有害事象の SOC は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「胃腸障害」〔同：12 例（66.7%）、14 例（87.5%）〕であった。

「7 歳未満」で多く報告された有害事象は、発熱 11 例（61.1%）、上気道感染 9 例（50.0%）であった。「7 歳以上」で、発熱は 4 例（25.0%）のみであった。

「7 歳以上」で多く報告された有害事象は、頭痛及び口腔咽頭痛各 9 例（56.3%）、下痢 8 例（50.0%）、上気道感染及び咳嗽各 7 例（43.8%）であった。「7 歳未満」で、頭痛及び口腔咽頭痛は 3 例（16.7%）及び 0 例（0.0%）であった。

8）海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）

本試験の中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「7 歳未満」及び「7 歳以上」で層別して SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.4-8.1 に示した。

有害事象は、被験者全体で「7 歳未満」3/3 例（100%）及び「7 歳以上」32/37 例（86.5%）にみられた。

中間解析時の「安全性データの解析対象集団」の大部分は 7 歳以上であり、「7 歳未満」の層は被験者数が少数であったため、有害事象の傾向について年齢層間の適切な比較は困難であった。「7 歳未満」の層でみられた有害事象の多くは「7 歳以上」の層でもみられた有害事象であり、年齢層間で有害事象のプロファイルの明らかな違いはみられなかった。「7 歳以上」の層でみられず、「7 歳未満」の層のみでみられた有害事象は、レンサ球菌性咽頭炎、ビタミン D 欠乏及び発疹（各 1 例）であった。

9）年齢における結論

一部の有害事象では年齢層間の発現頻度に違いがみられる場合があるものの、年齢層間で有害事象のプロファイルの明らかな違いはみられなかった。また、3001 試験及び 801 試験の結果より、12 ヵ月齢未満の被験者に対しても TAK-625 の忍容性は良好であった。

（2）性別

1）国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3001 試験）

本試験の Week 22 までの中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「男性」及び「女性」で層別して SOC 及び PT 別に表 2.7.4.5-A-4 に示した。

有害事象は、「男性」4 例（80.0%）及び「女性」1 例（50.0%）にみられた。PT 別の有害事象はすべて、各 1 例であった。

表 2.7.4.5-A-4　有害事象の性別部分集団解析（Week 22 までの中間解析時） – 3001 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)	
	Male	Female
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=5)	TAK-625 (N=2)
Subjects With Any TEAEs	4 (80.0)	1 (50.0)
胃腸障害	1 (20.0)	0 (0.0)
便意切迫	1 (20.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	2 (40.0)	1 (50.0)
COVID-19	0 (0.0)	1 (50.0)
上咽頭炎	1 (20.0)	0 (0.0)
上気道感染	1 (20.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (40.0)	1 (50.0)
節足動物咬傷	1 (20.0)	0 (0.0)
眼瞼損傷	1 (20.0)	0 (0.0)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	1 (50.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (50.0)
体重増加不良	0 (0.0)	1 (50.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (20.0)	0 (0.0)
慢性気管支炎	1 (20.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (20.0)	0 (0.0)
おむつ皮膚炎	1 (20.0)	0 (0.0)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event 3001 3002 IA1（5.3.5.3-3）Table 3.2.1.4-1.2 から引用

本試験の Week 48 までの中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「男性」及び「女性」で層別して SOC 及び PT 別に表 2.7.4.5-A-5 に示した。

有害事象は、「男性」及び「女性」ともに 1 件以上の有害事象がすべての被験者にみられた。

最も多く報告された有害事象の SOC は、「男性」及び「女性」ともに「感染症および寄生虫症」〔男性：4 例（80.0%）、女性：2 例（100%）〕であった。

表 2.7.4.5-A-5　有害事象の性別部分集団解析（Week 48 までの中間解析時）　– 3001 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)	
	Male	Female
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=5)	TAK-625 (N=2)
Subjects With Any TEAEs	5 (100.0)	2 (100.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (50.0)
貧血	0 (0.0)	1 (50.0)
眼障害	0 (0.0)	1 (50.0)
眼充血	0 (0.0)	1 (50.0)
胃腸障害	1 (20.0)	1 (50.0)
口唇のひび割れ	0 (0.0)	1 (50.0)
便意切迫	1 (20.0)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	1 (50.0)
嘔吐	0 (0.0)	1 (50.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (50.0)
投与部位溢出	0 (0.0)	1 (50.0)
感染症および寄生虫症	4 (80.0)	2 (100.0)
上気道感染	2 (40.0)	1 (50.0)
インフルエンザ	1 (20.0)	1 (50.0)
COVID-19	0 (0.0)	1 (50.0)
上咽頭炎	1 (20.0)	0 (0.0)
中耳炎	1 (20.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (40.0)	1 (50.0)
節足動物咬傷	1 (20.0)	0 (0.0)
眼瞼損傷	1 (20.0)	0 (0.0)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	1 (50.0)
臨床検査	1 (20.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (20.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (50.0)
高コレステロール血症	0 (0.0)	1 (50.0)
栄養障害	0 (0.0)	1 (50.0)
体重増加不良	0 (0.0)	1 (50.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (60.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	2 (40.0)	0 (0.0)
慢性気管支炎	1 (20.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (40.0)	1 (50.0)
おむつ皮膚炎	1 (20.0)	1 (50.0)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (50.0)
皮膚乾燥	1 (20.0)	0 (0.0)
そう痒症	0 (0.0)	1 (50.0)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 3001 3002 801PFIC IA2（5.3.5.3-10）Table 3.2.1.4-1.2 から引用

2）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-304 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「男性」及び「女性」で層別して SOC 及び PT 別に表 2.7.4.5-A-6 に示した。なお、表 2.7.4.5-A-6 では、「男性」又は「女性」の全体で 3 例以上発現した有害事象を表示した〔層別したすべての有害事象については TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.4-2.2 参照〕。

Week 22 までの有害事象は、「男性」19/19 例（100%）及び「女性」11/12 例（91.7%）にみられた。

最も多く報告された有害事象の SOC は、「男性」では「胃腸障害」〔男性 : 15 例（78.9%）、女性 : 7 例（58.3%）〕及び「感染症および寄生虫症」〔同 : 15 例（78.9%）、8 例（66.7%）〕であり、「女性」では「感染症および寄生虫症」であった。多く報告された有害事象である下痢及び腹痛は、「女性」（それぞれ 25.0%及び 33.3%）よりも「男性」（それぞれ 52.6%及び 42.1%）で発現頻度が高かったが、嘔吐は「女性」（41.7%）よりも「男性」（31.6%）で低かった。「男性」では上気道感染（31.6%）、上咽頭炎（26.3%）及びそう痒症（21.1%）がみられたが、「女性」ではみられなかった。発熱の発現頻度は「男性」21.1%及び「女性」16.7%であった。

Week 48 までの有害事象は、Week 22 までの期間と変わらず「男性」19/19 例（100%）及び「女性」11/12 例（91.7%）にみられた。

最も多く報告された有害事象の SOC も Week 22 までの期間と変わらず、「男性」では「胃腸障害」〔同 : 16 例（84.2%）、7 例（58.3%）〕及び「感染症および寄生虫症」〔同 : 16 例（84.2%）、女性 8 例（66.7%）〕であり、「女性」では「感染症および寄生虫症」であった。多く報告された有害事象である下痢及び腹痛の発現頻度は、「女性」（それぞれ 25.0%及び 33.3%）よりも「男性」（それぞれ 63.2%及び 47.4%）で高かった。

試験期間全体で、「男性」及び「女性」ともに 1 件以上の有害事象がすべての被験者にみられた。

最も多く報告された有害事象の SOC は、「男性」及び「女性」ともに「感染症および寄生虫症」〔同 : 17 例（89.5%）、11 例（91.7%）〕、次いで「胃腸障害」〔同 : 16 例（84.2%）、10 例（83.3%）〕であった。「男性」で多く報告された有害事象は、下痢（73.7%）、腹痛、発熱及び上咽頭炎（各 57.9%）、嘔吐（52.6%）、上気道感染及び咳嗽（各 47.4%）であった。「女性」で多く報告された有害事象は、腹痛（58.3%）、嘔吐（50.0%）、発熱及びウイルス感染（各 41.7%）、頭痛及び咳嗽（各 33.3%）であった。下痢、上咽頭炎及び上気道感染は、「女性」より「男性」の発現頻度が高かったが、ウイルス感染は「女性」より「男性」が低かった。

表 2.7.4.5-A-6　有害事象の性別部分集団解析 – 304 試験（男性又は女性の全体で 3 例以上発現した有害事象）（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)					
	Male			Female		
	From Week 0 to Week 22*	From Week 0 to Week 48*	Overall*	From Week 0 to Week 22*	From Week 0 to Week 48*	Overall*
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=19)	TAK-625 (N=19)	TAK-625 (N=19)	TAK-625 (N=12)	TAK-625 (N=12)	TAK-625 (N=12)
Subjects With Any TEAEs	19 (100.0)	19 (100.0)	19 (100.0)	11 (91.7)	11 (91.7)	12 (100.0)
耳および迷路障害	1 (5.3)	3 (15.8)	3 (15.8)	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)
耳痛	1 (5.3)	3 (15.8)	3 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	15 (78.9)	16 (84.2)	16 (84.2)	7 (58.3)	7 (58.3)	10 (83.3)
腹痛	8 (42.1)	9 (47.4)	11 (57.9)	4 (33.3)	4 (33.3)	7 (58.3)
下痢	10 (52.6)	12 (63.2)	14 (73.7)	3 (25.0)	3 (25.0)	3 (25.0)
嘔吐	6 (31.6)	7 (36.8)	10 (52.6)	5 (41.7)	5 (41.7)	6 (50.0)
白色便	2 (10.5)	3 (15.8)	3 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (26.3)	10 (52.6)	14 (73.7)	2 (16.7)	4 (33.3)	7 (58.3)
発熱	4 (21.1)	7 (36.8)	11 (57.9)	2 (16.7)	3 (25.0)	5 (41.7)
疲労	1 (5.3)	2 (10.5)	3 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	15 (78.9)	16 (84.2)	17 (89.5)	8 (66.7)	8 (66.7)	11 (91.7)
上咽頭炎	5 (26.3)	11 (57.9)	11 (57.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)
上気道感染	6 (31.6)	8 (42.1)	9 (47.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳感染	3 (15.8)	5 (26.3)	5 (26.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (25.0)
胃腸炎	0 (0.0)	2 (10.5)	4 (21.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (25.0)
ウイルス感染	1 (5.3)	2 (10.5)	3 (15.8)	1 (8.3)	1 (8.3)	5 (41.7)
インフルエンザ	2 (10.5)	3 (15.8)	4 (21.1)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)
中耳炎	1 (5.3)	1 (5.3)	3 (15.8)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)
鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	2 (16.7)	3 (25.0)
傷害、中毒および処置合併症	6 (31.6)	8 (42.1)	12 (63.2)	2 (16.7)	3 (25.0)	5 (41.7)
転倒	3 (15.8)	4 (21.1)	4 (21.1)	1 (8.3)	2 (16.7)	2 (16.7)
挫傷	1 (5.3)	1 (5.3)	4 (21.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭部損傷	2 (10.5)	2 (10.5)	3 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肉離れ	1 (5.3)	2 (10.5)	3 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻部損傷	0 (0.0)	2 (10.5)	3 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	2 (10.5)	3 (15.8)	6 (31.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)

表 2.7.4.5-A-6　有害事象の性別部分集団解析 - 304 試験（男性又は女性の全体で 3 例以上発現した有害事象）（安全性データの解析対象集団）
（続き）

	Number of Subjects (%)					
	Male			Female		
	From Week 0 to Week 22*	From Week 0 to Week 48*	Overall*	From Week 0 to Week 22*	From Week 0 to Week 48*	Overall*
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=19)	TAK-625 (N=19)	TAK-625 (N=19)	TAK-625 (N=12)	TAK-625 (N=12)	TAK-625 (N=12)
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.3)	1 (5.3)	5 (26.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (25.0)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
神経系障害	3 (15.8)	4 (21.1)	6 (31.6)	4 (33.3)	4 (33.3)	6 (50.0)
頭痛	3 (15.8)	4 (21.1)	5 (26.3)	2 (16.7)	2 (16.7)	4 (33.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (26.3)	10 (52.6)	13 (68.4)	3 (25.0)	4 (33.3)	7 (58.3)
咳嗽	2 (10.5)	5 (26.3)	9 (47.4)	1 (8.3)	1 (8.3)	4 (33.3)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	2 (10.5)	5 (26.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	2 (16.7)
鼻漏	2 (10.5)	3 (15.8)	4 (21.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	6 (31.6)	6 (31.6)	9 (47.4)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (16.7)
そう痒症	4 (21.1)	4 (21.1)	4 (21.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)

TEAE=treatment-emergent adverse events.

Percentages are based on Safety Analysis Set.

TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.

Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.

*RWD 期でプラセボを投与された被験者のプラセボ投与期間中に発現した有害事象は除外した。

TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.4-2.2 から引用

3）海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

本試験の中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「男性」及び「女性」で層別して SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.4-3.2 に示した。

有害事象は、「男性」6/7 例（85.7%）及び「女性」1/1 例（100%）にみられた。

中間解析時の「安全性データの解析対象集団」の大部分は男性であり、「女性」の層は被験者数が 1 例のみであったため、有害事象の傾向について性別層間の適切な比較は困難であった。「女性」の層でみられた有害事象の多くは「男性」の層でもみられた有害事象であり、性別層間で有害事象のプロファイルの明らかな違いはみられなかった。「男性」の層でみられず、「女性」の層のみでみられた有害事象は、嘔吐及びウイルス性発疹（各 1 例）であった。

4）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-301 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「男性」及び「女性」で層別して SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.4-4.2 に示した。

有害事象は、TAK-625 群全体で「男性」14/15 例（93.3%）及び「女性」8/10 例（80.0%）にみられた。

最も多く報告された有害事象の SOC は、「男性」及び「女性」ともに「胃腸障害」で、発現頻度は同じであった〔男性：9 例（60.0%）、女性：6 例（60.0%）〕。下痢の発現頻度は「男性」よりも「女性」で高かった〔同：3 例（20.0%）、5 例（50.0%）〕が、嘔吐では「男性」よりも「女性」で低かった〔同：3 例（20.0%）、0 例（0.0%）〕。

SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」〔同：7 例（46.7%）、2 例（20.0%）〕のうち、咳嗽の発現頻度は「男性」よりも「女性」で低かった〔同：5 例（33.3%）、1 例（10.0%）〕。

発熱は、「男性」3 例（20.0%）、「女性」3 例（30.0%）であった。

5）海外第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験（LUM001-302 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「男性」及び「女性」で層別して SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.4-5.2 に示した。

有害事象は、TAK-625 群全体で「男性」8/9 例（88.9%）及び「女性」5/5 例（100%）にみられた。

最も多く報告された有害事象の SOC は、「男性」及び「女性」ともに「胃腸障害」で、発現頻度は「男性」よりも「女性」で高かった〔男性：6 例（66.7%）、女性：5 例（100%）〕。下痢の発現頻度は「男性」よりも「女性」で高かった〔同：4 例（44.4%）、5 例（100%）〕。

SOC「感染症および寄生虫症」〔同：5 例（55.6%）、2 例（40.0%）〕のうち、上咽頭炎の発現頻度は「男性」よりも「女性」で低かった〔同：3 例（33.3%）、0 例（0.0%）〕。

発熱は、「男性」1 例（11.1%）、「女性」0 例（0.0%）であった。

6）海外第 2 相長期投与試験（LUM001-303 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「男性」及び「女性」で層別して SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.4-6.2 に示した。

有害事象は、「男性」10/10 例（100%）及び「女性」8/9 例（88.9%）にみられた。

最も多く報告された有害事象の SOC は、「男性」及び「女性」ともに「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」であった〔いずれも男性：8 例（80.0%）、女性：8 例（88.9%）〕。最も多く報告された有害事象は、「男性」及び「女性」ともに腹痛、下痢及び上気道感染であった〔いずれも男性：6 例（60.0%）、女性：5 例（55.6%）〕。また、「女性」では咳嗽も最も多く報告された有害事象であった〔男性：5 例（50.0%）、女性：5 例（55.6%）〕。発熱及び頭痛は、それぞれ「男性」はいずれも 4 例（40.0%）、「女性」は 4 例（44.4%）及び 2 例（22.2%）であった。

7）海外第 2 相長期投与試験（LUM001-305 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「男性」及び「女性」で層別して SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.4-7.2 に示した。

有害事象は、「男性」及び「女性」ともに 1 件以上の有害事象がすべての被験者（男性：20 例、女性：14 例）にみられた。

最も多く報告された有害事象の SOC は、「男性」では「感染症および寄生虫症」〔男性：17 例（85.0%）、女性：11 例（78.6%）〕で、そのうち多く報告された有害事象は上気道感染及び上咽頭炎であり、それぞれ「男性」が 10 例（50.0%）及び 6 例（30.0%）、「女性」が 6 例（42.9%）及び 4 例（28.6%）であった。「女性」で最も多く報告された有害事象の SOC は「胃腸障害」〔同：14 例（70.0%）、12 例（85.7%）〕で、そのうち多く報告された有害事象は下痢及び嘔吐であり、「男性」ではいずれも 6 例（30.0%）、「女性」はそれぞれ 7 例（50.0%）及び 4 例（28.6%）であった。

INR 増加は、「男性」6 例（30.0%）であったが、「女性」では 1 例（7.1%）であった。発熱及び頭痛は、それぞれ「男性」は 9 例（45.0%）及び 6 例（30.0%）、「女性」はいずれも 6 例（42.9%）であった。

8）海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）

本試験の中間解析時「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「男性」及び「女性」で層別して SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.4-8.2 に示した。

有害事象は、「男性」18/21 例（85.7%）及び「女性」17/19 例（89.5%）にみられた。

最も多く報告された有害事象の SOC は、「男性」では「胃腸障害」〔男性：10 例（47.6%）、女性：9 例（47.4%）〕、「女性」では「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」〔同：8 例（38.1%）、9 例（47.4%）〕であり、当該 SOC は「男性」と「女性」で同程度であった。そのうち多く報告された有害事象は、腹痛及び上咽頭炎であった〔同：いずれも 4 例（19.0%）、2 例（10.5%）及び 3 例（15.8%）〕。

発熱及び頭痛の発現頻度は、「男性」よりも「女性」が高かった〔同：2 例（9.5%）及び 1 例（4.8%）、6 例（31.6%）及び 3 例（15.8%）〕。本試験の「女性」で最も多く発現した有害事象は発熱であった。

9）性別における結論

一部の有害事象では男女間の発現頻度に違いがみられる場合があるものの、男女間で有害事象のプロファイルの明らかな違いはみられなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.3 を参照のこと。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

3001 試験、304 試験及び 801 試験及び 800 試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象をチトクローム P450（CYP）3A4 基質薬の併用有無で層別して PT 別にそれぞれ TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event 3001 3002 IA1（5.3.5.3-3）Table 3.2.1.5-1（3001 試験の Week 22 までの中間解析時）、TAK-625 Analysis Results for CTD 3001 3002 801PFIC IA2（5.3.5.3-10）Table 3.2.1.5-1（3001 試験の Week 48 までの中間解析時）、並びに TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.5-2（304 試験）、Table 3.2.1.5-3（801 試験）及び Table 3.2.1.5-4（800 試験）に示した（304 試験以外は中間解析時の「安全性データの解析対象集団」）。これらの表の集計条件の詳細は以下のとおり。

・CYP3A4 基質薬は、「FDA Drug Development and Drug Interactions | Table of Substrates, Inhibitors and Inducers（更新日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）」における「Table 1: CYP Enzyme- and Transporter System-Based Clinical Substrates, Inhibitors, or Inducers)」[2]から検索抽出した薬剤（Sensitive substrates 及び Moderate sensitive substrates、表 2.7.4.5-A-7 参照）を対象とした。

表 2.7.4.5-A-7　解析対象とした CYP3A4 基質薬一覧

Sensitive substrates	Moderate sensitive substrates
Drugs that demonstrate an increase in AUC of ≥5-fold with strong inhibitors of a given metabolic pathway: alfentanil, avanafil, budesonide, buspirone, conivaptan, darifenacin, darunavir, dasatinib, dronedarone, eletriptan, eplerenone, everolimus, felodipine, ibrutinib, indinavir, isavuconazole, ivabradine, lemborexant, lomitapide, lovastatin, lurasidone, maraviroc, midazolam, mobocertinib, naloxegol, nisoldipine, quetiapine, saquinavir, sildenafil, simvastatin, sirolimus, tacrolimus, ticagrelor, tipranavir, tolvaptan, triazolam, vardenafil, venetoclax	Drugs that demonstrate an increase in AUC of ≥2 to <5-fold with strong inhibitors of a given metabolic pathway: alprazolam, aprepitant, atorvastatin, colchicine, eliglustat pimozide, rilpivirine, rivaroxaban, tadalafil

AUC：濃度－時間曲線下面積、CYP：チトクローム P450

・有害事象発現時における CYP3A4 基質薬の併用の有無にかかわらず、試験期間中に対象となる CYP3A4 基質薬の併用があった被験者にみられた有害事象はすべて CYP3A4 基質薬の併用「有り」に含め集計した。

各試験の CYP3A4 基質薬の併用有無別の有害事象の発現頻度は、以下のとおりであり、発現頻度に大きな違いはなかった。

・3001 試験：Week 22 までの中間解析時で「有り」の群 0/1 例（0.0%）、「無し」の群 5/6 例（83.3%）、及び Week 48 までの中間解析時で「有り」の群 1/1 例（100%）、「無し」の群 6/6 例（100%）
・304 試験:「有り」の群 Week 22 まで、Week 48 まで及び試験期間全体いずれも 6/6 例（100%）、「無し」の群 Week 22 まで及び Week 48 まで 24/25 例（96.0%）、並びに試験期間全体 25/25 例（100%）
・801 試験：中間解析時で「有り」の群 1/1 例（100%）、「無し」の群 6/7 例（85.7%）
・800 試験：中間解析時で「有り」の群 4/5 例（80.0%）、「無し」の群 31/35 例（88.6%）

CYP3A4 基質薬の併用が「有り」の群のうち、CYP3A4 基質薬の併用期間中に有害事象の発現があった被験者は、3001 試験で 1/1 例（Week 48 までの中間解析時、Week22 までの中間解析時は 0/1 例）、304 試験で 6/6 例（試験期間全体）、801 試験で 1/1 例（中間解析時）及び 800 試験で 3/5 例（中間解析時）であった。CYP3A4 基質薬の併用期間中に有害事象の発現があった被験者について、TAK-625 の投与量、CYP3A4 基質薬の種類の詳細及び CYP3A4 基質薬の併用期間中の有害事象発現状況を試験ごとにそれぞれ表 2.7.4.5-A-8、表 2.7.4.5-A-9、表 2.7.4.5-A-10 及び表 2.7.4.5-A-11 に示した。

表 2.7.4.5-A-8　CYP3A4 基質薬の併用「有り」群における TAK-625 の投与量、CYP3A4 基質薬の種類の詳細及び併用期間中の有害事象一覧
（Week 48 までの中間解析時） – 3001 試験

被験者識別コード	TAK-625 の情報			併用した CYP3A4 基質薬			有害事象の情報		
	投与開始日	投与終了日	有害事象発現時の投与量（μg/kg/day）	医薬品名	投与期間	投与経路	有害事象（PT）	発現日	消失日
[redacted]-[redacted]	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	20[redacted]/[redacted]/[redacted]*	400	Atorvastatin calcium	20[redacted]/[redacted]/[redacted]～20[redacted]/[redacted]/[redacted]*時点で継続中	経口	インフルエンザ	投与216日目**	投与232日目**
			400	Atorvastatin calcium	20[redacted]/[redacted]/[redacted]～20[redacted]/[redacted]/[redacted]*時点で継続中	経口	上気道感染	投与239日目**	投与267日目**

CYP：チトクローム P450、PT：基本語
事象名：MedDRA ver 26.0
*当該被験者の Day 351
3001 試験 改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Listing 16.2.5.1、Listing 16.2.4.4、Listing 16.2.7.1 及び Listing 16.2.8.6 から作成

**新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.5-A-9　CYP3A4 基質薬の併用「有り」群における TAK-625 の投与量、CYP3A4 基質薬の種類の詳細及び併用期間中の有害事象一覧
– 304 試験

被験者識別コード	TAK-625 の情報			併用した CYP3A4 基質薬			有害事象の情報			
	投与開始日	投与終了日	有害事象発現時の投与量（μg/kg/day）	医薬品名	投与期間	投与経路	有害事象（PT）	発現日	消失日	
[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	14	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]時点で継続中	経口	頭痛	投与3日目*	投与5日目*	
			14	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]時点で継続中	経口	皮膚感染	投与7日目*	投与14日目*	
			70	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]時点で継続中	経口	口腔咽頭痛	投与29日目*	投与31日目*	
			70	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]時点で継続中	経口	血便排泄	投与35日目*	投与38日目*	
			400	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]時点で継続中	経口	尿路感染	投与79日目*	投与80日目*	
			400	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]時点で継続中	経口	皮膚感染	投与233日目*	投与239日目*	
			400	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]時点で継続中	経口	ウイルス感染	投与417日目*	投与419日目*	
			400	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]時点で継続中	経口	赤芽球癆	投与622日目*	投与1079日目*	
			400	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]時点で継続中	経口	骨髄過形成	投与622日目*	投与1079日目*	
[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	400	Midazolam	20[redacted]～20[redacted]	経口	口腔ヘルペス	投与400日目*	継続中	
			400	Midazolam	20[redacted]～20[redacted]	経口	上咽頭炎	投与548日目*	投与554日目*	
[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	400	Midazolam	20[redacted]～20[redacted]	経口	包茎	投与479日目*	投与588日目*	
[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	35	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]	経口	上咽頭炎	投与10日目*	投与14日目*	
			400	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]	経口	上気道感染	投与74日目*	投与82日目*	
			400	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]	経口	ビタミンＡ欠乏	投与84日目*	投与1537日目*	
			400	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]	経口	上気道感染	投与89日目*	投与90日目*	
			400	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]	経口	嘔吐	投与90日目*	投与90日目*	
			400	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]	経口	上咽頭炎	投与224日目*	投与225日目*	
			400	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]	経口	腹痛	投与263日目*	投与263日目*	
			400	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]	経口	上咽頭炎	投与305日目*	投与313日目*	
			400	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]	経口	上咽頭炎	投与360日目*	投与368日目*	
			400	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]	経口	頭痛	投与360日目*	投与360日目*	
			400	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]	経口	免疫反応	投与378日目*	投与379日目*	
			400	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]	経口	上咽頭炎	投与401日目*	投与403日目*	
			400	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]	経口	咳嗽	投与404日目*	投与477日目*	
			400	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]	経口	咳嗽	投与489日目*	投与538日目*	
			400	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]	経口	頭部損傷	投与494日目*	投与494日目*	
			400	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]	経口	嘔吐	投与551日目*	投与552日目*	

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.5-A-9　CYP3A4 基質薬の併用「有り」群における TAK-625 の投与量、CYP3A4 基質薬の種類の詳細及び併用期間中の有害事象一覧
- 304 試験（続き）

被験者識別コード	TAK-625 の情報			併用した CYP3A4 基質薬			有害事象の情報		
	投与開始日	投与終了日	有害事象発現時の投与量（μg/kg/day）	医薬品名	投与期間	投与経路	有害事象（PT）	発現日	消失日
			400	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]	経口	発熱	投与551日目*	投与552日目*
			400	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]	経口	上咽頭炎	投与646日目*	投与689日目*
			400	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]	経口	嘔吐	投与654日目*	投与654日目*
			400	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]	経口	下気道感染	投与655日目*	投与660日目*
			35	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]	経口	上咽頭炎	投与808日目*	投与879日目*
			70	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]	経口	四肢痛	投与813日目*	継続中
			800	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]	経口	上咽頭炎	投与982日目*	投与989日目*
			800	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]	経口	上咽頭炎	投与1018日目*	投与1028日目*
			800	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]	経口	上腹部痛	投与1061日目*	投与1061日目*
			800	Atorvastatin calcium	20[redacted]～20[redacted]	経口	上気道感染	投与1173日目*	投与1174日目*
[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	800	Budesonide	20[redacted]～20[redacted]	吸入	腹痛	投与1055日目*	継続中
			800	Budesonide	20[redacted]～20[redacted]	吸入	インフルエンザ様疾患	投与1372日目*	投与1376日目*
[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	14	Sildenafil	20[redacted]～20[redacted]時点で継続中	経口	ブドウ球菌感染	投与6日目*	継続中

CYP：チトクローム P450、PT：基本語
事象名：MedDRA ver 26.0
304 試験 総括報告書 V2.0（5.3.5.1-1）Listing 16.6.1 及び Listing 16.9.1 から作成

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.5-A-10　CYP3A4 基質薬の併用「有り」群における TAK-625 の投与量、CYP3A4 基質薬の種類の詳細及び併用期間中の有害事象一覧
– 801 試験

被験者識別コード	TAK-625 の情報			併用した CYP3A4 基質薬			有害事象の情報		
	投与開始日	投与終了日	有害事象発現時の投与量（μg/kg/day）	医薬品名	投与期間	投与経路	有害事象（PT）	発現日	消失日
[redacted]-[redacted]	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	20[redacted]/[redacted]/[redacted]*	200	Budesonide	20[redacted]/[redacted]/[redacted]～20[redacted]/[redacted]/[redacted]	吸入	上気道感染	投与6日目**	投与21日目**
			400	Budesonide	20[redacted]/[redacted]/[redacted]～20[redacted]/[redacted]/[redacted]	吸入	上気道感染	投与52日目**	投与64日目**
					20[redacted]/[redacted]/[redacted]～20[redacted]/[redacted]/[redacted]				
			400	Budesonide	20[redacted]/[redacted]/[redacted]～20[redacted]/[redacted]/[redacted]	吸入	喉頭炎	投与66日目**	投与77日目**
			400	Budesonide	20[redacted]/[redacted]/[redacted]～20[redacted]/[redacted]/[redacted]	吸入	上気道感染	投与81日目**	投与88日目**

CYP：チトクローム P450、PT：基本語
事象名：MedDRA ver 26.0
**新薬承認情報提供時に置き換え
*中間解析時のデータカットオフ日
801 試験 Abbreviated Interim 総括報告書（ALGS）（5.3.5.2-4）Listing 16.7.1 から作成

表 2.7.4.5-A-11　CYP3A4 基質薬の併用「有り」群における TAK-625 の投与量、CYP3A4 基質薬の種類の詳細及び併用期間中の有害事象一覧 – 800 試験

被験者識別コード	TAK-625 の情報			併用した CYP3A4 基質薬			有害事象の情報		
	投与開始日	投与終了日	有害事象発現時の投与量（μg/kg/day）	医薬品名	投与期間	投与経路	有害事象（PT）	発現日	消失日
[redacted]	20[redacted]	20[redacted]*	300	Lovastatin	20[redacted]～20[redacted]*時点で継続中	経口	嘔吐	投与166日目**	投与167日目**
			0	Lovastatin	20[redacted]～20[redacted]*時点で継続中	経口	脳出血	投与171日目**	投与175日目**
			0	Lovastatin	20[redacted]～20[redacted]*時点で継続中	経口	脳出血	投与171日目**	投与180日目**
			0	Lovastatin	20[redacted]～20[redacted]*時点で継続中	経口	痙攣発作	投与171日目**	投与171日目**
[redacted]	20[redacted]	20[redacted]*	300	Lovastatin	20[redacted]～20[redacted]	経口	骨減少症	投与65日目**	継続中
			300	Lovastatin	20[redacted]～20[redacted]	経口	国際標準比増加	投与140日目**	投与151日目**
			300	Lovastatin	20[redacted]～20[redacted]	経口	自己免疫性甲状腺炎	投与183日目**	継続中
			300	Lovastatin	20[redacted]～20[redacted]	経口	慢性腎臓病	投与183日目**	継続中
[redacted]	20[redacted]	20[redacted]*	900	Budesonide	20[redacted]～20[redacted]	吸入	肝肺症候群	投与109日目**	継続中
			900	Budesonide	20[redacted]～20[redacted]	吸入	ビタミンＡ欠乏	投与326日目**	継続中
			900	Budesonide	20[redacted]～20[redacted]	吸入	末梢性浮腫	投与394日目**	継続中
			900	Budesonide	20[redacted]～20[redacted]	吸入	両耳難聴	投与437日目**	継続中
			900	Budesonide	20[redacted]～20[redacted]	吸入	咳嗽	投与515日目**	継続中

CYP：チトクローム P450、PT：基本語

事象名：MedDRA ver 26.0

**新薬承認情報提供時に置き換え

*中間解析時のデータカットオフ日

800 試験 総括報告書 INTERIM REPORT（ALGS）（5.3.5.2-3）Listing 16.2.7.1 及び Listing 16.2.9.1 から作成

CYP3A4 基質薬の併用が「有り」の群において、併用期間中の有害事象発現時の TAK-625 の投与量は、多くの症例において用量漸増後の最大用量が投与されていた。発現した有害事象のほとんどは Grade 1（軽度）又は 2（中等度）であり、CYP3A4 基質薬の併用継続下で消失した。

TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event 3001 3002 IA1（5.3.5.3-3）Table 3.2.1.5-1（3001 試験の Week 22 までの中間解析時）、TAK-625 Analysis Results for CTD 3001 3002 801PFIC IA2（5.3.5.3-10）Table 3.2.1.5-1（3001 試験の Week 48 までの中間解析時）、並びに TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.5-2（304 試験）、Table 3.2.1.5-3（801 試験）及び Table 3.2.1.5-4（800 試験）で示したとおり、CYP3A4 基質の併用有無別で有害事象の発現傾向に大きな違いはなく、CYP3A4 基質薬の治療効果の増強と考えられる事象等、CYP3A4 基質薬との併用投与に起因すると考えられる有害事象はなかった。

いずれの試験においても、CYP3A4 基質薬の併用が「有り」の群が少数であったため結果の解釈には限界があるものの、3001 試験、304 試験、801 試験及び 800 試験における安全性成績に基づくと、全体的に投与群間での有害事象のプロファイルに大きな違いはみられず、CYP3A4 を介した臨床的に意味のある相互作用が生じる可能性は低いと考える。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

TAK-625 の安全性評価に用いた各試験において、妊娠可能年齢である ALGS 被験者の妊娠はなかった。また、妊娠中又は授乳中の ALGS 患者を対象とした TAK-625 試験は実施していない。

2.7.4.5.5 過量投与

304 試験では、Week 22 以降に、TAK-625 群で 1 例に 1 日 400 µg/kg 超の有害事象としての過量投与があった。過量投与を受けた被験者は、別の被験者の治験薬を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで 24 日間服用していた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 585）、過量投与を受けた被験者の体重は 14.1 kg であったが、過量投与となった治験薬は体重 44.5 kg に基づいていたため、この過量投与を受けた被験者は、約 1300 µg/kg、1 日 1 回の用量を約 3 週間投与されたこととなった（この時点の過量投与を受けた被験者の用量は 400 µg/kg、1 日 1 回であった）。過量投与による他の有害事象はみられなかった〔304 試験 総括報告書 V2.0（5.3.5.1-1）Listing 16.6.1〕。

301 試験では、280 µg/kg/day 群で 1 例に有害事象として過量投与があった。過量投与を受けた被験者は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 18）に不注意により 2 倍の用量の治験薬を投与された（70 µg/kg ではなく、140 µg/kg を投与）。過量投与による他の有害事象はみられなかった〔301 試験 総括報告書（5.3.5.1-2）Listing 16.2.7.1〕。

これらの過量投与の有害事象のうち、いずれの試験でも重篤と報告されたものはなく、いずれも程度は Grade 1 であった。

上記 3 例の他に、3001 試験で 1 例、304 試験 5 例（計 6 例）、301 試験 3 例（計 4 例）、303 試験 4 例及び 305 試験 3 例に過量投与があった〔3001 試験 改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Listing 16.2.5.2、304 試験 総括報告書 V2.0（5.3.5.1-1）Listing 16.3 及び Listing 16.4.2、301 試

験 総括報告書（5.3.5.1-2）Listing 16.2.5.1、303 試験 総括報告書 Final Report（5.3.5.2-2）Listing 16.4.2 及び 305 試験 総括報告書 Final Report（5.3.5.2-1）Listing 16.4.2〕。いずれの被験者においても、過量投与による有害事象はみられなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

該当なし。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

304 試験では、Week 19～22 に RWD 期を設け、この期間中に被験者は TAK-625 400 µg/kg QD 又はプラセボに無作為割付され、治験薬投与を継続した。RWD 期中の有害事象は 400 µg/kg/day である TAK-625 群で 7/13 例（53.8%）であり、発現頻度はプラセボ群で高かった〔12/16 例（75.0%）〕。

304 試験では最初の 18 週間の OL 期と同様に、RWD 期中に多く報告された有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であった。「胃腸障害」はプラセボ群 3/16 例（18.8%）よりも、TAK-625 群 2/13 例（15.4%）で発現頻度は低く、腹痛、下痢及び嘔吐はそれぞれの投与群ともに 1 例であった。

RWD 期中の有害事象を治験薬との関連性で評価した場合、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は TAK-625 群 1/13 例（7.7%）、プラセボ群 3 例（18.8%）でみられた。内訳は、そう痒症（TAK-625 群 1 例、プラセボ群 3 例）、睡眠の質低下（プラセボ群で 1 例）であった。

304 試験の RWD 期の運用の一環としての中断、又は 304 試験の LTE 期若しくは 2 つの長期投与試験（303 試験及び 305 試験）での運用上の理由による中断のいずれかにより TAK-625 の投与中断した被験者は、ベースライン時のそう痒の重症度と同程度であるか、それを超えない効果減弱（そう痒症の再発）がみられた。

RWD 期はわずか 4 週間であったが、TAK-625 投与を中止した被験者におけるそう痒症の再発を除き、投与に関連する明らかな離脱症状はなかった。

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

該当なし。

2.7.4.6 市販後データ

TAK-625 は、2021 年 9 月 29 日に米国で初めて承認され、その後 2022 年 12 月 9 日に欧州連合（EU）／欧州経済領域（EEA）で承認された（国際誕生日及び EU Reference Date はいずれも 2021 年 9 月 29 日）。2024 年 3 月 28 日現在、39 ヵ国（そのうち 30 ヵ国は EU/EEA 内）で承認されている。

TAK-625 は、2024 年 3 月 28 日時点では、ALGS の小児及び成人患者における胆汁うっ滞性のそう痒の治療薬として 39 ヵ国（EU/EEA の 30 ヵ国を含む）で、並びに PFIC の小児及び成人患者における胆汁うっ滞性のそう痒の治療薬として 1 ヵ国（米国）で承認され、その後 2024 年 6 月に EU でも承認された。

最新の Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（PBRER）（調査単位期間：2023 年 9 月 29 日～2024 年 3 月 28 日）（5.3.6-2）における製造販売後の推定累積患者曝露は 618 人であり、この PBRER の調査単位期間では推定 156 人の患者に処方された。これまでに収集された情報の評価では、承認された適応症における TAK-625 のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼすと考えられる新たな安全性上の懸念は特定されなかった（5.3.6-1 及び 5.3.6-2）。承認された ALGS 及び PFIC の適応症では、TAK-625 の全体的なベネフィット・リスクバランスに変更はなく、良好であった。

2.7.4.7 参考文献

[1] Kamath BM, Ye W, Goodrich NP, Loomes KM, Romero R, Heubi JE, et al. Outcomes of childhood cholestasis in Alagille syndrome: results of a multicenter observational study. Hepatol Commun. 2020;4:387–98.

[2] FDA Drug Development and Drug Interactions | Table of Substrates, Inhibitors and Inducers（更新日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）. Table 1: CYP Enzyme- and Transporter System-Based Clinical Substrates, Inhibitors, or Inducers. 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日閲覧 https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/healthcare-professionals-fdas-examples-drugs-interact-cyp-enzymes-and-transporter-systems

2.7.4.8 付録

該当なし。

目次

略号一覧表 4
2.7.4 臨床的安全性 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
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 14
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的及びその他の特性 22
2.7.4.2 有害事象 23
2.7.4.2.1 有害事象の解析 23
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 47
2.7.4.3 臨床検査値の評価 47
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 48
2.7.4.4.1 バイタルサイン 48
2.7.4.4.2 心電図 49
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 49
2.7.4.5.1 内因性要因 49
2.7.4.5.2 外因性要因 69
2.7.4.5.3 薬物相互作用 69
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 73
2.7.4.5.5 過量投与 73
2.7.4.5.6 薬物乱用 73
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 73
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 73
2.7.4.6 市販後データ 74
2.7.4.7 参考文献 74
2.7.4.8 付録 75

表

表 2.7.4.1-P-1　進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）の安全性評価に用いた臨床試験一覧 6
表 2.7.4.1-P-2　各試験における有害事象等の収集期間及び集計対象 11
表 2.7.4.1-P-3　各試験における有害事象等の程度の評価方法 12
表 2.7.4.1-P-4　各有害事象の治験薬との因果関係 12
表 2.7.4.1-P-5　各試験における臨床的に注目すべき又は特に注目すべき有害事象*の カテゴリー 13
表 2.7.4.1-P-6　治験薬の曝露状況（Week 26 までの中間解析時） – 3002 試験 （安全性データの解析対象集団） 15

*新

表 2.7.4.1-P-7　治験薬の曝露状況（Week 48 までの中間解析時） – 3002 試験 （安全性データの解析対象集団） 16
表 2.7.4.1-P-8　治験薬の曝露状況 – 502 試験（安全性データの解析対象集団） 18
表 2.7.4.1-P-9　治験薬の曝露状況 – 503 試験（安全性データの解析対象集団） 19
表 2.7.4.1-P-10　治験薬の曝露状況 – 801 試験（安全性データの解析対象集団） 20
表 2.7.4.1-P-11　治験薬の曝露状況 – 501 試験（安全性データの解析対象集団） 21
表 2.7.4.1-P-12　治験薬の曝露状況 – 800 試験（安全性データの解析対象集団） 22
表 2.7.4.2-P-1　すべての有害事象（Week 26 までの中間解析時） – 3002 試験 （安全性データの解析対象集団） 24
表 2.7.4.2-P-2　すべての有害事象（Week 48 までの中間解析時） – 3002 試験 （安全性データの解析対象集団） 25
表 2.7.4.2-P-3　いずれかの投与群で 3 例以上にみられた有害事象の発現頻度– 502 試験（安全性データの解析対象集団） 26
表 2.7.4.2-P-4　3 例以上にみられた有害事象の発現頻度 – 503 試験 （安全性データの解析対象集団） 27
表 2.7.4.2-P-5　2 例以上にみられた有害事象の発現頻度 – 801 試験 （安全性データの解析対象集団） 29
表 2.7.4.2-P-6　程度別の有害事象（Week 26 までの中間解析時） – 3002 試験 （安全性データの解析対象集団） 30
表 2.7.4.2-P-7　程度別の有害事象（Week 48 までの中間解析時） – 3002 試験 （安全性データの解析対象集団） 30
表 2.7.4.2-P-8　程度別の有害事象 – 502 試験（安全性データの解析対象集団） 31
表 2.7.4.2-P-9　程度別の有害事象 – 503 試験（安全性データの解析対象集団） 32
表 2.7.4.2-P-10　程度別の有害事象 – 801 試験（安全性データの解析対象集団） 32
表 2.7.4.2-P-11　程度別の有害事象 – 501 試験（安全性データの解析対象集団） 33
表 2.7.4.2-P-12　程度別の有害事象 – 800 試験（安全性データの解析対象集団） 33
表 2.7.4.2-P-13　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度 – 502 試験（安全性データの解析対象集団） 34
表 2.7.4.2-P-14　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度 – 503 試験（安全性データの解析対象集団） 35
表 2.7.4.2-P-15　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度 – 801 試験（安全性データの解析対象集団） 36
表 2.7.4.2-P-16　重篤な有害事象の発現頻度 – 502 試験(安全性データの解析対象集団) 37
表 2.7.4.2-P-17　重篤な有害事象の発現頻度 – 503 試験(安全性データの解析対象集団) 38
表 2.7.4.2-P-18　重篤な有害事象の発現頻度 – 801 試験(安全性データの解析対象集団) 39
表 2.7.4.2-P-19　治験中止に至った有害事象の発現頻度 – 503 試験 （安全性データの解析対象集団） 41

表 2.7.4.2-P-20　臨床的に注目すべき有害事象の発現頻度(Week 48 までの中間解析時) – 3002 試験（安全性データの解析対象集団） 42
表 2.7.4.2-P-21　臨床的に注目すべき有害事象の発現頻度 – 502 試験 （安全性データの解析対象集団） 44
表 2.7.4.2-P-22　臨床的に注目すべき有害事象の発現頻度 – 503 試験 （安全性データの解析対象集団） 45
表 2.7.4.5-P-1　有害事象の年齢別部分集団解析（Week 26 までの中間解析時） – 3002 試験 （安全性データの解析対象集団） 50
表 2.7.4.5-P-2　有害事象の年齢別部分集団解析（Week 48 までの中間解析時） – 3002 試験 （安全性データの解析対象集団） 51
表 2.7.4.5-P-3　有害事象の年齢別部分集団解析 – 502 試験（7 歳未満のいずれかの投与群で 3 例以上又は 7 歳以上のいずれかの投与群で 2 例以上発現した有害事象）（安全性データの解析対象集団） 52
表 2.7.4.5-P-4　有害事象の年齢別部分集団解析 – 503 試験（7 歳未満又は 7 歳以上で 3 例以上発現した有害事象）（安全性データの解析対象集団） 54
表 2.7.4.5-P-5　有害事象の性別部分集団解析（Week 26 までの中間解析時） – 3002 試験 （安全性データの解析対象集団） 57
表 2.7.4.5-P-6　有害事象の性別部分集団解析（Week 48 までの中間解析時） – 3002 試験 （安全性データの解析対象集団） 58
表 2.7.4.5-P-7　有害事象の性別部分集団解析 – 502 試験（男性又は女性のいずれかの投与群で 3 例以上発現した有害事象）（安全性データの解析対象集団） 59
表 2.7.4.5-P-8　有害事象の性別部分集団解析 – 503 試験（男性又は女性で 3 例以上発現した有害事象）（安全性データの解析対象集団） 60
表 2.7.4.5-P-9　有害事象の性別部分集団解析（男性又は女性で 2 例以上発現した有害事象） – 801 試験（安全性データの解析対象集団） 62
表 2.7.4.5-P-10　有害事象の PFIC タイプ別部分集団解析（Week 26 までの中間解析時） – 3002 試験（安全性データの解析対象集団） 64
表 2.7.4.5-P-11　有害事象の PFIC タイプ別部分集団解析（Week 48 までの中間解析時） – 3002 試験（安全性データの解析対象集団） 65
表 2.7.4.5-P-12　有害事象の PFIC タイプ別部分集団解析 – 502 試験（「主要コホート」のいずれかの投与群で 2 例以上又は「主要コホート以外」のいずれかの投与群で 3 例以上発現した 有害事象）（安全性データの解析対象集団） 66
表 2.7.4.5-P-13　有害事象の PFIC タイプ別部分集団解析 – 503 試験（主要コホート又は主要コホート以外のコホートのいずれかの層で 3 例以上発現した有害事象） （安全性データの解析対象集団） 67
表 2.7.4.5-P-14　解析対象とした CYP3A4 基質薬一覧 70
表 2.7.4.5-P-15　CYP3A4 基質薬の併用「有り」群における TAK-625 の投与量、CYP3A4 基質薬の種類の詳細及び併用期間中の有害事象一覧 – 503 試験 71
表 2.7.4.5-P-16　CYP3A4 基質薬の併用「有り」群における TAK-625 の投与量、CYP3A4 基質薬の種類の詳細及び併用期間中の有害事象一覧 – 801 試験 72

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
7αC4	7α-hydroxy-4-cholesten-3-one（7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン）
AFP	α-fetoprotein（α-フェトプロテイン）
ALGS	Alagille syndrome（アラジール症候群）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
aPTT	activated partial thromboplastin time（活性化部分トロンボプラスチン時間）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
BID	twice daily（1 日 2 回）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events（有害事象共通用語規準）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
EOT	end of treatment（投与終了）
HDL	high-density lipoprotein（高比重リポタンパク質）
INR	international normalized ratio（国際標準比）
ItchRO	Itch Reported Outcome
LDL	low-density lipoprotein（低比重リポタンパク質）
LTE	long-term extension
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
nt-PFIC2	non-truncating PFIC2
PFIC	progressive familial intrahepatic cholestasis（進行性家族性肝内胆汁うっ滞症）
PT	preferred term（基本語）
QD	once daily（1 日 1 回）
QOL	quality of life
RBP	retinol-binding protein（レチノール結合タンパク質）
sBA	serum bile acid（血清胆汁酸）
SD	standard deviation（標準偏差）
SOC	system organ class（器官別大分類）
TAK-625	マラリキシバット塩化物（Maralixibat Chloride、旧称 SD-5613、SHP625 及び LUM001）
TEAE	treatment-emergent adverse event（治験治療下で発現した有害事象）

2.7.4 臨床的安全性

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

TAK-625 の進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）の安全性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.7.4.1-P-1 に示した。

TAK-625 の安全性は、日本人 PFIC 患者（1 ヵ月齢以上）を対象とした国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3002 試験）、及び外国人 PFIC 患者（12 ヵ月齢以上）を対象とした海外第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験（MRX-502 試験）を評価資料とし、並びに、PFIC 及びアラジール症候群（ALGS）患者（12 ヵ月齢未満）を対象とした海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）、PFIC 患者（12 ヵ月齢以上）を対象とした海外第 2 相非盲検非対照試験（LUM001-501 試験）、海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）及び海外第 3 相長期投与試験（MRX-503 試験）を参考資料として評価した。

TAK-625-3002 試験（以下、3002 試験）は、MRX-502 試験（以下、502 試験）及び MRX-503 試験（以下、503 試験）と同じく、150 µg/kg を 1 日 2 回（BID）経口投与から開始し、300 µg/kg BID、450 µg/kg BID、さらに 600 µg/kg BID まで増量した。12 ヵ月齢未満の患者を対象に海外で実施した MRX-801 試験（以下、801 試験）では、300 µg/kg を 1 日 1 回（QD）経口投与から開始し、300 µg/kg BID、さらに 600 µg/kg BID まで増量した。TAK-625 の安全性は、主にこれら 3002 試験、502 試験、503 試験及び 801 試験の成績を中心に安全性データを示した。また、LUM001-501 試験（以下、501 試験）及び MRX-800 試験（以下、800 試験）の安全性については、TAK-625 の安全性を補強するデータとして成績を簡潔に示した（用法・用量は表 2.7.4.1-P-1 を参照）。

3002 試験は、本承認申請時点で継続中であり、Week 26 までの中間解析時の最終被験者来院／連絡日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、以下、Week 26 までの中間解析時）及び Week 48 までの中間解析時の最終被験者来院／連絡日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、以下、Week 48 までの中間解析時）のデータに基づき安全性を評価した。また、海外で実施した 503 試験、801 試験及び 800 試験も本承認申請時点では継続中のため、中間解析時（データカットオフ日：503 試験は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、801 試験は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 800 試験は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までのデータに基づき安全性を評価した。その他の試験は、既に試験が完了しており、最終解析時の安全性データに基づき安全性を評価した。また、801 試験及び 800 試験は PFIC 及び ALGS のいずれの患者も対象とした試験であるが、本臨床的安全性の概要では PFIC 患者の試験成績について記載する。

表 2.7.4.1-P-1　進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）の安全性評価に用いた臨床試験一覧

試験番号、試験の種類、資料区分〔添付資料番号〕	実施国	開発相、試験デザイン	用法・用量、剤形	試験集団	投与被験者数（安全性）	試験期間、施設数
TAK-625-3002 非盲検非対照試験 評価資料 〔5.3.5.2-9〕	日本	第 3 相、非盲検、非対照、多施設共同	用量漸増期〔4 週間（最長 6 週間）〕： 150 µg/kg BID から開始し最大 600 µg/kg BID まで 1 週ごとに用量漸増し経口投与 維持投与期（44 週間）： Week 4 若しくは Week 6 の用量又はそれ以下の最大耐量で経口投与 追跡調査期： Week 4 若しくは Week 6 の用量又はそれ以下の最大耐量で経口投与 液剤	PFIC 患者（1 ヵ月齢以上、体重 3.0 kg 以上）	TAK-625：5 例 主要コホート：3 例 追加コホート：2 例	2023 年 1 月～（実施中） 4 施設
MRX-502 （MARCH-PFIC） プラセボ対照二重盲検比較試験 評価資料 〔5.3.5.1-4〕	米国、カナダ、ブラジル、シンガポール、トルコ、英国を含む 16 ヵ国	第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同	用量漸増期〔4 週間（最長 6 週間）〕： TAK-625 150 µg/kg BID から開始し最大 600 µg/kg BID まで 1 週ごとに用量漸増、又はプラセボを経口投与 維持投与期（20～22 週間）： TAK-625 600 µg/kg/BID 若しくはそれ以下の最大耐量、又はプラセボを経口投与 TAK-625 とプラセボの無作為割付比 1:1 液剤	小児 PFIC 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳未満）	TAK-625：47 例 プラセボ：46 例	2019 年 7 月～2022 年 9 月 29 施設
MRX-503 長期投与試験 参考資料 〔5.3.5.2-10〕	米国、カナダ、ブラジル、シンガポール、トルコ、英国を含む 16 ヵ国	第 3 相､MRX-502 試験の多施設共同非盲検継続投与試験	用量漸増期〔4 週間（最長 6 週間）〕： 150 µg/kg BID から開始し最大 600 µg/kg BID まで 1 週ごとに用量漸増し経口投与 維持投与期： 600 µg/kg BID 又はそれ以下の最大耐量で経口投与 液剤	MRX-502 試験を完了した小児 PFIC 患者	TAK-625：85 例 ※中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点の投与被験者数	2020 年 1 月～（実施中） 28 施設

表 2.7.4.1-P-1　進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）の安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

試験番号、試験の種類、資料区分〔添付資料番号〕	実施国	開発相、試験デザイン	用法・用量、剤形	試験集団	投与被験者数（安全性）	試験期間、施設数
MRX-801 （RISE） 非盲検非対照試験 参考資料 〔5.3.5.2-4、5.3.5.2-8〕	米国、ブラジル、フランス、英国を含む 6 ヵ国	第 2 相、非盲検、多施設共同	13 週間の主要試験期（用量漸増期及び維持投与期）、及び長期継続投与期からなる 1 ヵ月齢以上の被験者 ALGS：最大 400 µg/kg QD 又はそれ以下の最大耐量で経口投与 PFIC：最大 600 µg/kg BID 又はそれ以下の最大耐量で経口投与 1 ヵ月齢未満の被験者 ALGS 及び PFIC：TAK-625 75 µg/kg QD を経口投与（被験者が 1 ヵ月齢以上となり次第、上記の内容に従って用量漸増を実施） 液剤	乳児 ALGS 又は PFIC 患者（12 ヵ月齢未満、体重 2.5 kg 以上）	TAK-625： ALGS 被験者：8 例 ※中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点の投与被験者数 PFIC 被験者：10 例	2021 年 9 月～（実施中） 10 施設
LUM001-501 （INDIGO） 非盲検非対照試験 参考資料 〔5.3.5.2-6〕	米国、英国、フランス及びポーランド	第 2 相、非盲検、多施設共同	用量漸増期（4 週間）： 14 µg/kg QD から開始し最大 140 µg/kg QD まで 1 週ごとに用量漸増し経口投与 維持投与期（4 週間）： 140 µg/kg QD で経口投与 維持投与期（5 週間）： 280 µg/kg QD で 5 週間経口投与 長期投与期（59 週間）： 維持投与期の用量で経口投与 任意の追跡調査期： 安全性及び有効性の評価に基づき、560 µg/kg/day（280 µg/kg BID）まで増量可 液剤	小児 PFIC 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	TAK-625：33 例	2014 年 2 月～2020 年 5 月 10 施設
MRX-800 （MERGE） 長期投与試験 参考資料 〔5.3.5.2-3、5.3.5.2-7〕	ALGS：米国、オーストラリア、ポーランド、英国を含む 8 ヵ国 PFIC：米国、ポーランド、英国	第 2 相、TAK-625 の長期、多施設共同、非盲検	ALGS：最大 450 µg/kg QD まで経口投与、又は先行試験で 450 µg/kg BID を経口投与されていた場合はその用量を継続 PFIC：最大 600 µg/kg BID まで経口投与 液剤	TAK-625 の臨床試験に過去に参加したことがある、胆汁うっ滞性肝疾患と診断された患者	TAK-625： ALGS 被験者：40 例 PFIC 被験者：12 例	2020 年 1 月～（実施中） ALGS：17 施設 PFIC：5 施設

ALGS：アラジール症候群、BID：1 日 2 回、PFIC：進行性家族性肝内胆汁うっ滞症、QD：1 日 1 回

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

TAK-625 の安全性評価に用いた各試験の治験デザインの概要を以下に示した。治験デザインの詳細については、2.7.6 を参照のこと。

（1）国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3002 試験）

：**添付資料番号 5.3.5.2-9（評価）**

3002 試験は、日本人 PFIC 患者における、TAK-625 の有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、非対照国内第 3 相試験である（本承認申請時点で継続中）。

本試験の対象は、試験開始時は同意取得時に体重が 5.0 kg 以上、12 ヵ月齢以上の日本人 PFIC 患者で胆汁うっ滞を認める者としたが、後に 801 試験の結果を踏まえて体重は 3.0 kg 以上、月齢は 1 ヵ月齢以上まで拡大した。

本試験は、スクリーニング期（治験薬投与前 6 週間以内）、4 週間（最長 6 週間）の用量漸増期、44 週間の維持投与期、及び追跡調査期（治験実施計画書で定めた中止基準に合致するまで）で構成された。

用量漸増期〔4 週間（最長 6 週間）：Week 0～4（6）〕：ベースライン来院（Week 0/Visit 2）時に、150 µg/kg BID の経口投与を開始した。治験薬は各来院（Week 0/Visit 2、Week 2/Visit 3、Week 4/Visit 4）時に交付され、被験者への連絡（電話連絡）は、Week 1 及び 3 に実施された。用量は、重大な安全性又は忍容性の懸念がない場合、週 1 回増量した〔150 µg/kg から 300 µg/kg、450 µg/kg、600 µg/kg BID〕。

維持投与期（44 週間：Week 5～48）：Week 4 又は Week 6 の用量（最大耐量）で治験薬の投与を継続した。被験者は Week 6、10、14、18、22、26、28、32、36、40、44、48 に実施医療機関にて診察を受けた。維持投与期を通じて適宜被験者への連絡（電話連絡）を実施した。被験者及び介護者は、試験期間を通じて 1 日 2 回、Itch Reported Outcome（ItchRO）を記録した。

追跡調査期（Week 48 終了以降）：治験薬の投与を継続し、Week 48 から 12 週間ごとにすべての被験者を対象に安全性評価を実施した。長期有効性は、血清胆汁酸（sBA）及び ItchRO を用いて評価した。追跡調査期は、治験実施計画書で定めた中止基準に合致するまで継続された。

安全性フォローアップ（最終来院／早期中止後）：被験者／介護者は、最終治験来院又は早期中止来院から 7 日後に、被験者の最終安全性フォローアップ（電話連絡）を行った（スクリーニング時脱落例を除く）。

主な安全性評価項目として、有害事象（重篤な有害事象、臨床的に注目すべき有害事象を含む）、臨床検査値、バイタルサイン、心電図等を評価した。

本承認申請においては、Week 48 までの安全性評価が完了している。

（2）海外第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験（MRX-502 試験）

：**添付資料番号 5.3.5.1-4（評価）**

502 試験は、PFIC 患者を対象として TAK-625 の有効性及び安全性を評価する多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検第 3 相試験である。

本試験の対象は、ベースライン時に 12 ヵ月齢以上 18 歳未満の PFIC 患者であり、胆汁うっ滞を認める者とした。

本試験は、スクリーニング期（最長 6 週間）、用量漸増期（4～6 週間）、維持投与期（20～22 週間）、及び安全性追跡調査期（7 日間。治験薬を投与中止した被験者及び継続投与試験である 503 試験に移行しない被験者）で構成された。26 週間の二重盲検投与期間の終了時に、被験者は長期継続投与試験である 503 試験に登録することができた。503 試験に登録しなかった被験者又は本試験中に投与中止した被験者には、本試験における治験薬の最終投与から 7 日後に安全性に関する最終追跡調査を電話連絡で行った。安全性の理由から試験を中止した被験者は、臨床的に必要な場合又は有害事象の更なる改善が見込めない時点まで追跡調査した。

主な安全性評価項目として、有害事象（重篤な有害事象、臨床的に注目すべき有害事象を含む）、臨床検査値、バイタルサイン、心電図等を評価した。

（3）海外第 3 相長期投与試験（MRX-503 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-10（参考）

503 試験は、502 試験を完了した PFIC 被験者を対象とした多施設共同、非盲検、第 3 相継続投与試験である（本承認申請時点で継続中）。

本試験は、用量漸増期（4～6 週間）、維持投与期（安全性・有効性の評価を 16 週間ごとに実施）及び安全性追跡調査期（7 日間）で構成された。治験薬の投与は、治験実施計画書で定めた中止基準に合致するまで継続された。

実施中の MRX-502 試験の盲検性を維持するため、本試験のすべての被験者は、502 試験の投与群にかかわらず、150 µg/kg BID（1 週間）で用量漸増を開始した。本試験の Visit 1 から Visit 9（Week 26）までの試験スケジュールは、502 試験の試験スケジュールと同じとした。

主な安全性評価項目として、有害事象（重篤な有害事象、臨床的に注目すべき有害事象を含む）、臨床検査値、バイタルサイン等を評価した。

本承認申請時点では、中間解析時までの安全性評価が完了している。

（4）海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-8（参考）

801 試験は、ALGS 又は PFIC を有する乳児（新生児を含む）における TAK-625 の安全性及び忍容性を評価する多施設共同、非盲検第 2 相試験である（本承認申請時点で継続中）。

本試験の対象は、体重 2.5 kg 以上、ベースライン時に 12 ヵ月齢未満の ALGS 又は PFIC 患者であり、胆汁うっ滞を認める者とした。

本試験は 2 つのコホート（ALGS 及び PFIC）で構成され、各コホートに 6 例以上の被験者を登録することとした。試験期間は、それぞれのコホートで、スクリーニング期（最長 4 週間）、主要試験期〔13 週間：用量漸増期（Week 1～6）、維持投与期（Week 7～13）〕及び長期継続投与期（long-term extension phase：LTE 期）で構成された。

投与期間中、被験者は許容される併用薬並びに治験担当医師及び介護者の要望に合わせた標準治療に加えて TAK-625 の投与を受けた。

治験薬の投与は、治験実施計画書で定めた中止基準に合致するまで継続された。治験来院は被験者が 12 ヵ月齢になるまで 4 週間ごと、12 ヵ月齢を超えると 16 週間ごとに実施した。来院と来院の間に電話連絡を行った。試験期間中のいずれかの時点で早期中止した被験者には、治験薬の最終投与から 7 日後に安全性の追跡調査として電話連絡を行った。

主な安全性評価項目として、有害事象（重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象を含む）、臨床検査値、バイタルサイン、心電図等を評価した。

本承認申請時点では、中間解析時までの安全性評価が完了している。

（5）海外第 2 相非盲検非対照試験（LUM001-501 試験）

：**添付資料番号** 5.3.5.2-6（**参考**）

501 試験は、PFIC を有する小児患者を対象とし TAK-625 の有効性及び長期安全性を評価する多施設共同、非盲検第 2 相試験である。

本試験の対象は、12 ヵ月齢～18 歳の PFIC 患者であり、胆汁うっ滞を認める者とした。

本試験は、用量漸増期（4 週間）、維持投与期（140 µg/kg QD、4 週間）、維持投与期（280 µg/kg QD、5 週間）、長期投与期（59 週間）、及び TAK-625 の投与継続を希望する適格な被験者での任意の追跡調査期から構成された。任意の追跡調査期中、被験者は有効性（sBA 及び ItchRO スコア）及び安全性評価結果に基づき、TAK-625 の用量を最大 560 µg/kg/day（280 µg/kg BID）まで増量してもよいこととした。任意の追跡調査期は、治験実施計画書で定めた中止基準に合致するまで継続された。

主な安全性評価項目として、有害事象（重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象を含む）、臨床検査値、バイタルサイン等を評価した。

（6）海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）

：**添付資料番号** 5.3.5.2-7（**参考**）

800 試験は、TAK-625 の試験に過去に参加したことがある胆汁うっ滞性肝疾患の患者を対象とした多施設共同、長期安全性第 2 相試験である（本承認申請時点で継続中）。

本試験の対象は、過去に TAK-625 試験に参加した胆汁うっ滞性肝疾患の 1 歳以上の患者とした。

本試験は、安全性及びそう痒等に対する有効性を長期的に評価するようデザインされた。患者及び介護者の quality of life（QOL）への影響に対して、長期治療効果も評価する。

先行試験の投与終了（EOT）日を本試験の Day 0 とし、先行試験で投与された用量に最も近い用量で投与開始し、14 日後に TAK-625 の忍容性を評価した。被験者は 16 週間ごとに来院して評価を受け、試験終了まで 16 週間の投与期間を繰り返した。なお、本試験の登録は TAK-625 が市販されるまで、又は治験依頼者が判断するまで継続される。

TAK-625 の投与が被験者にとって有益であると判断された場合、最大 600 µg/kg BID（PFIC の場合）まで増量できることとした。

主な安全性評価項目として、有害事象（重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象を含む）、臨床検査値、バイタルサイン等を評価した。

本承認申請時点では、中間解析時までの安全性評価が完了している。

2.7.4.1.1.2 安全性データの評価方法

TAK-625 の安全性は各試験の「Safety Analysis Set 又は Safety Population（以下、安全性データの解析対象集団）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者」を対象に評価した。

各安全性評価項目について、評価方法を以下に要約した（評価方法の詳細は 2.7.6 又は第 5 部の個々の総括報告書を参照のこと）。

（1）有害事象

有害事象とは、治験薬を使用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であり、治験薬との因果関係の有無は問わない。2.7.4 では、原則として、治験治療下で発現した有害事象（TEAE）を「有害事象」とし、治験治療下以外に発現した有害事象を含む場合には「有害事象等」と表記した。

重篤な有害事象等は、①死に至るもの、②生命を脅かすもの、③入院又は入院期間の延長が必要となるもの、④永続的若しくは顕著な障害又は機能不全に陥るもの、⑤先天異常をきたすもの、⑥その他の重要な医学的事象と定義した。なお、⑥に含まれるものとして、TAK-625-3002 試験では、「上記①～⑤のような結果に至らぬように処置や治療を必要とするもの」、「即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、被験者を危険にさらすもの」と定義した。

また、各試験における有害事象等の収集期間及び集計対象は表 2.7.4.1-P-2 に示した。

表 2.7.4.1-P-2　各試験における有害事象等の収集期間及び集計対象

試験番号	有害事象等の収集期間	集計対象の有害事象
TAK-625-3002	すべての有害事象等について、被験者の同意取得時から、安全性フォローアップ（最終治験来院又は早期中止来院から 7 日後）の終了まで収集する（現在継続中）。	被験者の治験薬初回投与後から Week 26（Day 197）まで及び Week 48（Day 351）までに収集された有害事象をそれぞれ集計した。
MRX-502	すべての有害事象等について、被験者の同意取得時から、安全性追跡調査期（治験薬最終投与 7 日間）まで収集する。	被験者の治験薬初回投与後から治験薬最終投与 7 日後までに収集された有害事象を集計した。
MRX-503	すべての有害事象等について、被験者の同意取得時から、安全性追跡調査期（治験薬最終投与 7 日間）まで収集する。	中間解析時（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに収集された有害事象のうち、被験者の治験薬初回投与後から治験薬最終投与 7 日後までに発現した有害事象を集計した。
MRX-801	すべての有害事象について、治験薬の初回投与から、評価スケジュールに規定された時点での治験来院終了まで収集する（現在継続中）。 重篤な有害事象等は、同意取得時から、評価スケジュールに規定された時点での治験来院終了まで収集する（現在継続中）。	被験者の治験薬初回投与後から中間解析時（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに収集された有害事象を集計した。
LUM001-501	すべての有害事象等について、被験者の同意取得時から、治験薬最終投与 30 日後まで収集する。	被験者の治験薬初回投与後から治験薬最終投与 14 日後までに収集された有害事象を集計した。
MRX-800	すべての有害事象等について、同意取得から、規定の追跡調査期間（安全性フォローアップ：治験薬最終投与 14 日後）まで収集する（現在継続中）。	被験者の治験薬初回投与後から中間解析時（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに収集された有害事象を集計した。

有害事象の解析では、試験間で有害事象を比較するため、すべての試験の有害事象を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 26.0 を用いて読み替えた（3002 試験の表 2.7.4.2-P-2 及び表 2.7.4.2-P-20、並びに 2.7.4.2.1.3（1）項及び 2.7.4.3（1）項の有害事象は version 26.1 を用いて読み替えたが、当該試験で発現した有害事象で version 26.0 と 26.1 との間で PT の変更はなかった）。

すべての有害事象の発現例数及び発現頻度の集計では、有害事象が 1 件以上みられた被験者をカウントした。同一の被験者で同一の基本語（PT）又は器官別大分類（SOC）の有害事象が複数回発現した場合、その PT 又は SOC に 1 例を計上した。

また、各試験における有害事象等の程度の評価方法を表 2.7.4.1-P-3 に示した。

程度別の頻度集計では、同一の被験者で複数の有害事象が発現した場合、最も程度の高い重症度又は有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade の有害事象について 1 例計上した。それらの程度判定がすべて同じであった場合、そのカテゴリーに 1 例を計上した。

表 2.7.4.1-P-3　各試験における有害事象等の程度の評価方法

試験番号	程度
TAK-625-3002 MRX-502 MRX-503	軽度、中等度、高度の 3 段階
MRX-801 MRX-800	米国国立がん研究所の CTCAE 第 5.0 版を用いて Grade 1～5 の 5 段階 ※CTCAE に該当する有害事象の Grade 分類がない場合は、軽度（Grade 1）、中等度（Grade 2）、高度（Grade 3）、生命を脅かす（Grade 4）、死亡（Grade 5）で評価した。
LUM001-501	米国国立がん研究所の CTCAE 第 4.0 版を用いて Grade 1～5 の 5 段階 ※CTCAE に該当する有害事象の Grade 分類がない場合は、軽度（Grade 1）、中等度（Grade 2）、高度（Grade 3）で評価した。

CTCAE：有害事象共通用語規準

各試験において、各有害事象の治験薬との因果関係は表 2.7.4.1-P-4 のカテゴリーで判定した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現頻度の集計では、該当カテゴリーの有害事象について、すべての有害事象の集計と同様の方法で行った。

表 2.7.4.1-P-4　各有害事象の治験薬との因果関係

	TAK-625-3002、MRX-502、MRX-503、MRX-801、MRX-800	LUM001-501
治験薬との因果関係が否定できる有害事象	関連なし	関連なし
		おそらく／ほぼ関連なし
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	関連あり	関連があるかもしれない
		関連あり
		評価欠測

有害事象の解析では、以下の有害事象について評価した。

- 比較的よくみられる有害事象（SOC 及び PT 別）
- 程度別の有害事象
- 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 及び PT 別）
- 死亡に至った有害事象
- 重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）

○ 治験中止に至った有害事象（SOC 及び PT 別）
○ 臨床的に注目すべき又は特に注目すべき有害事象（カテゴリー、SOC 及び PT 別）

TAK-625 の作用機序、及び各試験開始時に得られていた非臨床・臨床試験データに基づき、科学的・医学的に懸念される事象を臨床的に注目すべき又は特に注目すべき有害事象として試験ごとに定義し、評価した。各試験における臨床的に注目すべき又は特に注目すべき有害事象のカテゴリーは表 2.7.4.1-P-5 に示した。

表 2.7.4.1-P-5　各試験における臨床的に注目すべき又は特に注目すべき有害事象*のカテゴリー

試験番号	カテゴリー
TAK-625-3002	・脂溶性ビタミン欠乏症 ・肝機能パラメータの異常
MRX-502 MRX-503 LUM001-501	・下痢関連事象 ・脂溶性ビタミン欠乏症 ・トランスアミナーゼ増加 ・ビリルビン増加
MRX-801 MRX-800	・治験薬の投与中止に至った脂溶性ビタミン欠乏症 ・治験薬の投与中断及び／又は用量変更に至った肝臓パラメータの異常 ・プロピレングリコール毒性が疑われる及び／又は起因することが確認された事象（神経学的合併症、溶血及び不整脈に限定しない）（MRX-801 試験のみ）

*TAK-625-3002 試験、MRX-502 試験及び MRX-503 試験では「臨床的に注目すべき有害事象」、MRX-801 試験、LUM001-501 試験及び MRX-800 試験では「特に注目すべき有害事象」であった。

（2）臨床検査値

TAK-625 の安全性評価に用いた各試験の臨床検査として、血液学的検査、生化学的検査及び尿検査を実施した。その他の検査として、凝固〔活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）（秒）、国際標準比（INR）、プロトロンビン時間（秒）〕、脂質パネル〔総コレステロール、低比重リポタンパク質（LDL）コレステロール（直接法）、高比重リポタンパク質（HDL）コレステロール、トリグリセリド〕、胆汁うっ滞バイオマーカー〔sBA、7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン（7αC4）等〕、脂溶性ビタミン〔25-ヒドロキシビタミン D、レチノール、レチノール結合タンパク質（RBP）、α-トコフェロール等〕を実施した。801 試験以外の試験では、肝細胞癌マーカーとして α-フェトプロテイン（AFP）を実施した。計量値について、検査値及びベースラインからの変化量の要約統計量を評価時点ごとに算出した。また、計数値について、投与前後のシフトテーブルを作成した。

また、臨床検査値の推移より臨床的に問題があると治験担当医師が判断した場合（すなわち、何らかの処置若しくは診療行為を必要とする場合、又は治験担当医師が、被験者の正常な生理的変動値域を超えた変化であると判断した場合）には、有害事象等として評価した。

（3）バイタルサイン

バイタルサインとして、血圧、心拍数、体温及び呼吸数を測定し、検査値及びベースラインからの変化量の要約統計量を評価時点ごとに算出した。

また、バイタルサインの推移より臨床的に問題があると治験担当医師が判断した場合（すなわち、何らかの処置若しくは診療行為を必要とする場合、又は治験担当医師が被験者の正常な生理的変動値域を超えた変化であると判断した場合）には、有害事象等として評価した。

（4）心電図

3002 試験、502 試験及び 801 試験では心電図を測定した。計量値について、3002 試験及び 502 試験は検査値及びベースラインからの変化量の要約統計量を評価時点ごとに算出した。計数値について、3002 試験では投与前後のシフトテーブルを作成し、502 試験では治験担当医師による心電図判定（Normal：正常、Abnormal-NCS：異常だが臨床的に意味はない異常、Abnormal-CS：臨床的に意味のある異常）について、各評価時点で評価した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

TAK-625 の安全性評価に用いた各試験の全般的な曝露状況を以下に示した。

（1）国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3002 試験）

本試験の Week 26 までの中間解析時、登録された 5 例（主要コホートに 3 例、追加コホート 2 例）全例が治験薬の投与を受けて「安全性データの解析対象集団」に採用された。「安全性データの解析対象集団」における Week 26 までの中間解析時の被験者の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-P-6 に示した。

Week 26 の治験薬投与を 5 例全例が完了し、中間解析時点で投与継続中であった。

全コホートにおいて、投与期間は全被験者で 197 日であった。治験実施計画書に従い、全被験者が最大用量 600 µg/kg BID まで漸増した。1 日投与量及び総投与量の平均値は、それぞれ 1,037.59 µg/kg/day 及び 204,404.30 µg/kg であった。

表 2.7.4.1-P-6　治験薬の曝露状況（Week 26 までの中間解析時）　- 3002 試験
（安全性データの解析対象集団）

	Primary Cohort (N=3)	Supplemental Cohort (N=2)	All Cohorts (N=5)
Duration of Exposure to Study Drug (days) [a]			
n	3	2	5
Mean (SD) (SE)	197.0 (0.00) (0.00)	197.0 (0.00) (0.00)	197.0 (0.00) (0.00)
Median	197.0	197.0	197.0
Q1, Q3	197.0, 197.0	197.0, 197.0	197.0, 197.0
Min, Max	197, 197	197, 197	197, 197
Total Drug Exposure (µg/kg) [b]			
n	3	2	5
Mean (SD) (SE)	204501.99 (9965.196) (5753.409)	204257.77 (29575.929) (20913.340)	204404.30 (16381.525) (7326.041)
Median	209909.22	204257.77	209909.22
Q1, Q3	193001.98, 210594.77	183344.43, 225171.11	193001.98, 210594.77
Min, Max	193002.0, 210594.8	183344.4, 225171.1	183344.4, 225171.1
Average Daily Dose (µg/kg/day) [c]			
n	3	2	5
Mean (SD) (SE)	1038.08 (50.585) (29.205)	1036.84 (150.132) (106.159)	1037.59 (83.155) (37.188)
Median	1065.53	1036.84	1065.53
Q1, Q3	979.71, 1069.01	930.68, 1143.00	979.71, 1069.01
Min, Max	979.7, 1069.0	930.7, 1143.0	930.7, 1143.0

Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; SD=standard deviation; SE=standard error.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
[a] Duration of exposure to study drug (days) is calculated as (Date of last dose of study drug - date of first dose of study drug) + 1.
[b] Total drug exposure (µg/kg) is calculated as the sum of number of study drugs taken * dose level received (µg/kg). Dose level received (µg/kg) is calculated as strength of study drug taken (mg) / (last available body weight (kg) prior to or on the day of study drug taken) * 1000.
[c] Average daily dose (µg/kg/day) is calculated as total drug exposure (µg/kg) / duration of exposure to study drug (days).
3002 試験　総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 15.1.6.1 から引用

Week 26 までの中間解析時に投与継続中であった 5 例は、全例とも Week 48 までの中間解析時に投与を継続していた。「安全性データの解析対象集団」における Week 48 までの中間解析時の被験者の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-P-7 に示した。

全コホートにおいて、投与期間は全被験者で 351 日であった。1 日投与量及び総投与量の平均値は、それぞれ 1,049.04 µg/kg/day 及び 368,214.43 µg/kg であった。

表 2.7.4.1-P-7　治験薬の曝露状況（Week 48 までの中間解析時）　- 3002 試験
（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)		
	Primary Cohort (N=3)	Supplemental Cohort (N=2)	All Cohorts (N=5)
Duration of Exposure to Study Drug (days) [a]			
n	3	2	5
Mean (SD) (SE)	351.0 (0.00) (0.00)	351.0 (0.00) (0.00)	351.0 (0.00) (0.00)
Median	351.0	351.0	351.0
Q1, Q3	351.0, 351.0	351.0, 351.0	351.0, 351.0
Min, Max	351, 351	351, 351	351, 351
Total Drug Exposure (µg/kg) [b]			
n	3	2	5
Mean (SD) (SE)	370489.44 (14609.184) (8434.616)	364801.92 (52184.609) (36900.091)	368214.43 (28235.206) (12627.168)
Median	377991.65	364801.92	377991.65
Q1, Q3	353653.39, 379823.29	327901.83, 401702.01	353653.39, 379823.29
Min, Max	353653.4, 379823.3	327901.8, 401702.0	327901.8, 401702.0
Average Daily Dose (µg/kg/day) [c]			
n	3	2	5
Mean (SD) (SE)	1055.53 (41.622) (24.030)	1039.32 (148.674) (105.128)	1049.04 (80.442) (35.975)
Median	1076.90	1039.32	1076.90
Q1, Q3	1007.56, 1082.12	934.19, 1144.45	1007.56, 1082.12
Min, Max	1007.6, 1082.1	934.2, 1144.5	934.2, 1144.5

Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; SD=standard deviation; SE=standard error.

Percentages are based on Safety Analysis Set

[a] Duration of exposure to study drug (days) is calculated as (Date of last dose of study drug - date of first dose of study drug) + 1.

[b] Total drug exposure (µg/kg) is calculated as the sum of number of study drugs taken * dose level received (µg/kg). Dose level received (µg/kg) is calculated as strength of study drug taken (mg) / (last available body weight (kg) prior to or on the day of study drug taken) * 1000.

[c] Average daily dose (µg/kg/day) is calculated as total drug exposure (µg/kg) / duration of exposure to study drug (days).

3002 試験 改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 15.1.6.1 から引用

（2）海外第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験（MRX-502 試験）

本試験では、無作為割付された 93 例（TAK-625 群：47 例、プラセボ群：46 例）全例が治験薬の投与を受けて「安全性データの解析対象集団」に採用された。TAK-625 群の「安全性データの解析対象集団」における被験者の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-P-8 に示した。

86 例（92.5%）が試験を完了した（TAK-625 群 44 例、プラセボ群 42 例）。試験を中止したのは 7 例であった（中止理由：同意撤回 4 例、有害事象、肝移植及び疾患進行各 1 例）。

試験期間全体における TAK-625 の投与期間の平均値は、被験者全体で 177.1 日（中央値：183.0 日）であった。主要コホート[1]では TAK-625 の投与期間の平均値は 178.9 日（範囲：108～193 日）、PFIC コホートでは 184.4 日（範囲：108～256 日）であった。被験者全体の TAK-625 の 1 日投与量及び総投与量の平均値は、それぞれ 962.35 µg/kg/day 及び 172,662.8 µg/kg であった。

1 502試験及び503試験の解析には、以下の被験者コホートを用いた。被験者コホートは、中央判定によるPFICタイプに従って特定した。

- 主要コホート：すべてのnon-truncating PFIC2（nt-PFIC2）被験者。
- PFICコホート：PFIC1、nt-PFIC2、PFIC3、PFIC4及びPFIC6被験者。
- 全被験者コホート：登録されたすべての被験者。主要コホート及びPFICコホートに登録された被験者以外に、追加コホートに登録されたがPFICコホートの基準を満たさなかった被験者も含めた。

表 2.7.4.1-P-8　治験薬の曝露状況 – 502 試験（安全性データの解析対象集団）

Variable Statistic	TAK-625 Primary Cohort (N=14)	 PFIC Cohort (N=33)	 All Subjects (N=47)
Treatment Duration (days)			
n	14	33	47
Mean	178.9	184.4	177.1
SD (SE)	20.69 (5.53)	18.77 (3.27)	36.57 (5.33)
Median	183.0	183.0	183.0
Q1, Q3	182.0, 185.0	183.0, 186.0	182.0, 187.0
Min, Max	108, 193	108, 256	12, 256
Total Dose (µg/kg)			
n	14	33	47
Mean	187800.0	184081.8	172662.8
SD (SE)	25113.31 (6711.82)	26754.74 (4657.40)	46999.64 (6855.60)
Median	194550.0	190200.0	188850.0
Q1, Q3	180300.0, 204000.0	177300.0, 203700.0	170250.0, 203700.0
Min, Max	110550, 207600	110400, 211800	2550, 213150
Average Daily Dose (µg/kg/day)			
n	14	33	47
Mean	1049.22	1005.77	962.35
SD (SE)	67.496 (18.039)	146.494 (25.501)	210.054 (30.639)
Median	1071.80	1041.80	1029.51
Q1, Q3	1023.61, 1095.33	979.56, 1091.80	934.20, 1091.80
Min, Max	920.3, 1122.2	431.3, 1126.6	212.5, 1126.6

SD=standard deviation; SE=standard error of the mean; Q1=25th percentile; Q3=75th percentile
Note: Only subjects exposed to TAK-625 are included. Treatment duration (days)=Date of last dose of study drug - Date of first dose of study drug + 1 day. Treatment exposure (days)=Treatment duration in days - Number of days both morning and evening doses were missed.
502 試験 総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Table 14.3.1 から引用

（3）海外第 3 相長期投与試験（MRX-503 試験）

本試験の中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、登録された 85 例全例が治験薬の投与を受けて「安全性データの解析対象集団」に採用された〔502 試験でプラセボ群であった被験者（PBO-MRX 群）：38 例、TAK-625 群であった被験者（MRX-MRX 群）：47 例〕。「安全性データの解析対象集団」における中間解析時の被験者の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-P-9 に示した。

中間解析時で中止例は 13 例であった（中止理由：有害事象 4 例、肝移植 3 例、同意撤回 1 例、被験者又は保護者による中止 5 例）。

中間解析時における TAK-625 の投与期間の平均値は 336.7 日であり、最大値は 841 日であった。また、TAK-625 の 1 日投与量及び総投与量の平均値は、それぞれ 989.96 µg/kg/day 及び 347,202.4 µg/kg であった。

表 2.7.4.1-P-9　治験薬の曝露状況 – 503 試験（安全性データの解析対象集団）

Variable Statistics	TAK-625 (N=85)
Duration of Exposure to Study Drug (days)	
n	85
Mean	336.7
SD (SE)	202.80 (22.00)
Median	324.0
Min, Max	10, 841
Total Drug Exposure (µg/kg)	
n	85
Mean	347202.4
SD (SE)	233623.75 (25340.05)
Median	305400.0
Min, Max	2550, 996000
Average Daily Dose (µg/kg/day)	
n	85
Mean	989.96
SD (SE)	176.641 (19.159)
Median	1040.88
Min, Max	255.0, 1184.3

SD=standard deviation; SE = standard error of the mean

Note: Only subjects exposed to TAK-625 are included. Duration of Exposure to Study Drug (days)=Date of last dose of study drug - Date of first dose of study drug + 1 day. For subjects that are missing the date of last dose of study drug, the last known contact date is used to calculate treatment duration.

TAK-625 Analysis Results for CTD 2 Exposure Analysis（5.3.5.3-4）Table 3.2.2-6 から引用

（4）海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

本試験の中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、登録された 10 例全例が治験薬の投与を受けて「安全性データの解析対象集団」に採用された。「安全性データの解析対象集団」における中間解析時の被験者の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-P-10 に示した。

データカットオフ日時点で、9 例（90.0%）が 13 週間の主要試験期を完了し、他の 1 例（10.0%）は有害事象により主要試験期を中止した。LTE 期では 9 例が登録され、このうち 8 例はデータカットオフ日時点で LTE 期を継続中であり、他の 1 例は TAK-625 の Expanded Access Program に移行したため LTE 期を中止した。

中間解析時における TAK-625 の投与期間の平均値は 355.5 日であった。また、TAK-625 の 1 日投与量及び総投与量の平均値は、それぞれ 957.75 µg/kg/day 及び 373,050.0 µg/kg であった。

表 2.7.4.1-P-10　治験薬の曝露状況 – 801 試験（安全性データの解析対象集団）

Variable Statistic	TAK-625 (N=10)
Treatment Duration (Days)	
n	10
Mean	355.5
SD (SE)	178.89 (56.57)
Median	313.5
Min, Max	24, 624
Total Drug Exposure (µg/kg)	
n	10
Mean	373050.0
SD (SE)	251523.20 (79538.62)
Median	344700.0
Min, Max	6300, 737400
Average Daily Dose (µg/kg/day)	
n	10
Mean	957.75
SD (SE)	383.015 (121.120)
Median	1143.78
Min, Max	22.9, 1181.7

Note: Exposure is based on treatment duration relative to the first day of study drug administration after enrolling in MRX-801.
For subjects on study drug at the time of the data cutoff date, the last dose date was imputed as [redacted]20[redacted].
Treatment duration is derived as the last dose date minus the first dose date plus 1 day.
TAK-625 Analysis Results for CTD 3001 3002 801PFIC IA2（5.3.5.3-10）Table 3.2.2-9 から引用

（5）海外第 2 相非盲検非対照試験（LUM001-501 試験）

本試験に、登録された 33 例全例が治験薬の投与を受けて「安全性データの解析対象集団」に採用された。「安全性データの解析対象集団」における被験者の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-P-11 に示した。

中間解析時の Week 72 まで治験薬投与を完了した被験者は 22 例(66.7%)であった。Week 72 より前に早期中止となったのは 11 例（33.3%）〔中止理由：有害事象 3 例（9.1%）、疾患進行及び介護者による中止各 2 例（6.1%）、治験薬の不遵守、医師の判断、被験者による中止及びその他の理由で中止各 1 例（3.0%）〕であった。

Week 124 時点で試験を継続していた被験者は計 15 例（45.5%）であった。Week 72 から Week 124 の間に中止した被験者は 3 例（9.1%）であった〔中止理由：有害事象 2 例（6.1%）、その他の理由で中止 1 例（3.0%）〕。

Week 124 時点で試験を継続していた被験者 15 例のうち、EOT まで治験薬投与を継続したのは計 12 例（36.4%）であった。Week 124 から EOT の間に中止した被験者は 3 例（9.1%）であった〔中止理由：有害事象、疾患進行及びその他の理由で中止各 1 例（3.0%）〕。

試験期間全体における被験者全体の投与期間の平均値は 1019.0 日であった。また、TAK-625 の 1 日投与量及び総投与量の平均値は、それぞれ 292.6 µg/kg/day 及び 342,241.9 µg/kg であった。

表 2.7.4.1-P-11　治験薬の曝露状況 – 501 試験（安全性データの解析対象集団）

	280 QD			280 BID			Any Dose		
Variable	PFIC1	PFIC2	Overall	PFIC1	PFIC2	Overall	PFIC1	PFIC2	Overall
Statistic or Category	(N=8)	(N=25)	(N=33)	(N=5)	(N=5)	(N=10)	(N=8)	(N=25)	(N=33)
Treatment Duration (days)									
n	8	25	33	5	5	10	8	25	33
Mean	608.0	786.6	743.3	856.0	964.0	910.0	1143.0	979.4	1019.0
SD (SE)	245.62 (86.84)	569.19 (113.84)	512.07 (89.14)	310.98 (139.07)	250.71 (112.12)	272.31 (86.11)	698.44 (246.94)	710.66 (142.13)	700.40 (121.92)
Median	678.0	563.0	599.0	981.0	1071.0	984.5	1407.5	563.0	599.0
Min, Max	213, 873	112, 2004	112, 2004	302, 1043	526, 1132	302, 1132	213, 1881	112, 2009	112, 2009
Total Drug Exposure (µg/kg)									
n	8	25	33	5	5	10	8	25	33
Mean	149345.9	203404.6	190299.5	467992.0	534828.0	501410.0	441840.9	310370.2	342241.9
SD (SE)	61707.04 (21816.73)	159835.18 (31967.04)	143341.85 (24952.61)	170700.84 (76339.73)	139871.68 (62552.52)	151283.06 (47839.90)	329924.74 (116646.01)	279262.92 (55852.58)	292532.79 (50923.42)
Median	164682.0	147413.0	150367.0	540820.0	594300.0	545860.0	508417.0	147413.0	150367.0
Min, Max	49413, 221893	20713, 546238	20713, 546238	165480, 578340	290360, 630000	165480, 630000	49413, 800233	20713, 865753	20713, 865753
Average Daily Dose (µg/kg/day)									
n	8	25	33	5	5	10	8	25	33
Mean	245.9	246.4	246.3	546.8	554.5	550.7	338.6	277.9	292.6
SD (SE)	30.41 (10.75)	28.97 (5.79)	28.84 (5.02)	13.77 (6.16)	1.87 (0.83)	10.12 (3.20)	94.69 (33.48)	75.67 (15.13)	83.39 (14.52)
Median	261.7	257.7	258.6	553.0	554.9	553.9	343.9	258.6	261.3
Min, Max	178, 267	166, 275	166, 275	523, 556	552, 557	523, 557	232, 437	166, 444	166, 444

Note: Percentages are 100*n/N. Study drug exposure estimates exclude dosing gaps due to subject being off study (between protocol amendments). The 280 QD dose includes all QD doses ≤ 280 µg/kg. The 280 BID dose includes the dose of 420 µg/kg daily for 2 weeks as part of a dose-escalation. SD=standard deviation; SE=standard error of the mean

501 試験 総括報告書 Addendum（5.3.5.2-6）Table 14.3.1 から引用

（6）海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）

本試験の中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、登録された 12 例全例が治験薬の投与を受けて「安全性データの解析対象集団」に採用された。「安全性データの解析対象集団」における中間解析時の被験者の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-P-12 に示した。

本試験では、1 例が肝移植のため治験薬の投与を中止した。

中間解析時における TAK-625 の投与期間の平均値は 612.3 日であり、最大値は 711 日であった。また、TAK-625 の 1 日投与量及び総投与量の平均値は、それぞれ 489.41 µg/kg/day 及び 297,012.5 µg/kg であった。

表 2.7.4.1-P-12　治験薬の曝露状況 – 800 試験（安全性データの解析対象集団）

Variable Statistics	TAK-625 (N=12)
Treatment Duration (Days)	
n	12
Mean	612.3
SD (SE)	120.48 (34.78)
Median	639.0
Min, Max	255, 711
Total Drug Exposure (µg/kg)	
n	12
Mean	297012.5
SD (SE)	111501.98 (32187.85)
Median	349200.0
Min, Max	151500, 435300
Average Daily Dose (µg/kg/day)	
n	12
Mean	489.41
SD (SE)	153.049 (44.182)
Median	582.48
Min, Max	250.5, 630.9

Note: Total Drug Exposure (ug/kg) / Average Daily Dose (ug/kg/day) comes from prescribed dose level not from calculated ones based on the actual dosage and baseline body weight.
TAK-625 Analysis Results for CTD 2 Exposure Analysis（5.3.5.3-4）Table 3.2.2-7 から引用

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的及びその他の特性

安全性評価に用いた各試験における人口統計学的及びその他の特性を以下に示した。

3002 試験では、全コホートで男性 2 例（40.0%）、女性 3 例（60.0%）であった。年齢の平均値（SD）は 7.8（3.11）歳（範囲：4～11 歳）であった（3002 試験の詳細な人口統計学的及びその他の特性は 2.7.3.2.1.1（2）PFIC 参照）。

502 試験では、全被験者コホートで男性（45.2%）よりも女性（54.8%）がやや多かった。年齢の平均値（SD）は 4.7（3.85）歳（範囲：1～17 歳）であった。大部分の被験者（65.6%）は 1～6 歳未満であった。全被験者コホートで、ベースラインの人口統計学的は投与群間で概ね類似していた（502 試験の詳細な人口統計学的及びその他の特性は 2.7.3.2.2.1（2）PFIC 参照）。

503 試験は、502 試験からの継続投与試験であるため、被験者の人口統計学的及びその他の特性は先行試験である 502 試験の結果と同一であった。

801 試験では、男性 7 例（70.0%）及び女性 3 例（30.0%）であった。年齢の平均値（SD）は 6.6（3.89）ヵ月齢（範囲：1～11 ヵ月齢）であった（801 試験の詳細な人口統計学的及びその他の特性は 2.7.3.2.4.1（2）PFIC 参照）。

501 試験では、被験者全体で男性（42.4%）よりも女性（57.6%）がやや多かった。年齢の平均値（SD）は 4.2（3.24）歳（範囲：1～13 歳）であった（501 試験の詳細な人口統計学的及びその他の特性は 2.7.3.2.5.1（2）PFIC 参照）。

800 試験では、男性（41.7%）よりも女性（58.3%）がやや多かった。試験ベースライン時の年齢の平均値（SD）は 8.8（2.82）歳（範囲：5～15 歳）であった（800 試験の詳細な人口統計学的及びその他の特性は 2.7.3.2.6.1（2）PFIC 参照）。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

TAK-625 の安全性評価に用いた各試験の有害事象について以下に要約した。なお、有害事象の評価方法は 2.7.4.1.1.2（1）を参照のこと。

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

（1）国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3002 試験）

本試験の Week 26 までの中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられたすべての有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.4.2-P-1 に示した。

有害事象は 4 例（80.0%）にみられた。全コホートで、最も多く報告された有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」4 例（80.0%）、次いで「傷害、中毒および処置合併症」3 例（60.0%）であった。最も多く報告された有害事象は上気道感染 4 例（80.0%）であり、その他の有害事象はすべて各 1 例（20.0%）であった。

表 2.7.4.2-P-1　すべての有害事象（Week 26 までの中間解析時）　- 3002 試験
（安全性データの解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) Primary Cohort (N=3)	 Supplemental Cohort (N=2)	 All Cohorts (N=5)
Subjects With Any TEAE	3 (100)	1 (50.0)	4 (80.0)
胃腸障害	1 (33.3)	0	1 (20.0)
下痢	1 (33.3)	0	1 (20.0)
感染症および寄生虫症	3 (100)	1 (50.0)	4 (80.0)
上気道感染	3 (100)	1 (50.0)	4 (80.0)
胃腸炎	0	1 (50.0)	1 (20.0)
インフルエンザ	1 (33.3)	0	1 (20.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (66.7)	1 (50.0)	3 (60.0)
耳介血腫	0	1 (50.0)	1 (20.0)
転倒	1 (33.3)	0	1 (20.0)
皮膚擦過傷	1 (33.3)	0	1 (20.0)
サンバーン	1 (33.3)	0	1 (20.0)
臨床検査	1 (33.3)	0	1 (20.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0	1 (20.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0	1 (20.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (50.0)	1 (20.0)
腱炎	0	1 (50.0)	1 (20.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (33.3)	0	1 (20.0)
喘息	1 (33.3)	0	1 (20.0)
鼻出血	1 (33.3)	0	1 (20.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (33.3)	0	1 (20.0)
皮膚炎	1 (33.3)	0	1 (20.0)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
3002 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 15.3.1.1.2 から引用

本試験の Week 48 までの中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられたすべての有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.4.2-P-2 に示した。

有害事象は 5 例全例（100%）にみられた。全コホートで、最も多く報告された有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」5 例（100%）、次いで「傷害、中毒および処置合併症」3 例（60.0%）であった。多く報告された有害事象は上気道感染 4 例（80.0%）、COVID-19 3 例（60.0%）及び皮膚炎 2 例（40.0%）であり、その他の有害事象はすべて各 1 例（20.0%）であった。

表 2.7.4.2-P-2　すべての有害事象（Week 48 までの中間解析時）　- 3002 試験
（安全性データの解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) Primary Cohort (N=3)	 Supplemental Cohort (N=2)	 All Cohorts (N=5)
Subjects With Any TEAE	3 (100)	2 (100)	5 (100)
胃腸障害	1 (33.3)	0	1 (20.0)
下痢	1 (33.3)	0	1 (20.0)
感染症および寄生虫症	3 (100)	2 (100)	5 (100)
上気道感染	3 (100)	1 (50.0)	4 (80.0)
COVID-19	1 (33.3)	2 (100)	3 (60.0)
胃腸炎	0	1 (50.0)	1 (20.0)
インフルエンザ	1 (33.3)	0	1 (20.0)
上咽頭炎	1 (33.3)	0	1 (20.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (66.7)	1 (50.0)	3 (60.0)
耳介血腫	0	1 (50.0)	1 (20.0)
転倒	1 (33.3)	0	1 (20.0)
皮膚擦過傷	1 (33.3)	0	1 (20.0)
サンバーン	1 (33.3)	0	1 (20.0)
臨床検査	1 (33.3)	1 (50.0)	2 (40.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0	1 (20.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0	1 (20.0)
血中ビリルビン増加	0	1 (50.0)	1 (20.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (50.0)	1 (20.0)
腱炎	0	1 (50.0)	1 (20.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (33.3)	0	1 (20.0)
喘息	1 (33.3)	0	1 (20.0)
鼻出血	1 (33.3)	0	1 (20.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	0	2 (40.0)
皮膚炎	2 (66.7)	0	2 (40.0)

TEAE=treatment-emergent adverse event.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.1 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
3002 試験 改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 15.3.1.1.2 から引用

（2）海外第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験（MRX-502 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」において、いずれかの投与群で 3 例以上にみられた有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.4.2-P-3 に示した（すべての有害事象については TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-10.1 参照）。

有害事象は、TAK-625 群 47 例全例（100%）及びプラセボ群 43 例（93.5%）でみられた。

TAK-625 群で多く報告された有害事象の SOC は「胃腸障害」35 例（74.5%）、「感染症および寄生虫症」26 例（55.3%）、「臨床検査」24 例（51.1%）であった。多く報告された有害事象は下痢 27 例（57.4%）、発熱 17 例（36.2%）及び腹痛 10 例（21.3%）であった。

プラセボ群で多く報告された有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」25 例（54.3%）、「臨床検査」18 例（39.1%）、「胃腸障害」17 例（37.0%）であった。多く報告された有害事象は、発熱 13 例（28.3%）、下痢 9 例（19.6%）及びそう痒症 8 例（17.4%）であった。

表 2.7.4.2-P-3　いずれかの投与群で 3 例以上にみられた有害事象の発現頻度– 502 試験
（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)	
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=47)	Placebo (N=46)
Subjects With Any TEAEs	47 (100.0)	43 (93.5)
胃腸障害	35 (74.5)	17 (37.0)
下痢	27 (57.4)	9 (19.6)
腹痛	10 (21.3)	3 (6.5)
嘔吐	3 (6.4)	5 (10.9)
上腹部痛	2 (4.3)	4 (8.7)
便秘	4 (8.5)	2 (4.3)
血便排泄	3 (6.4)	1 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (38.3)	13 (28.3)
発熱	17 (36.2)	13 (28.3)
肝胆道系障害	2 (4.3)	10 (21.7)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	5 (10.9)
感染症および寄生虫症	26 (55.3)	25 (54.3)
上気道感染	3 (6.4)	6 (13.0)
インフルエンザ	6 (12.8)	2 (4.3)
コロナウイルス感染	3 (6.4)	4 (8.7)
上咽頭炎	5 (10.6)	2 (4.3)
胃腸炎	3 (6.4)	2 (4.3)
尿路感染	3 (6.4)	1 (2.2)
ウイルス性上気道感染	3 (6.4)	1 (2.2)
臨床検査	24 (51.1)	18 (39.1)
血中ビリルビン増加	7 (14.9)	4 (8.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (12.8)	3 (6.5)
ビタミン E 減少	4 (8.5)	3 (6.5)
ビタミン D 減少	4 (8.5)	2 (4.3)
国際標準比増加	1 (2.1)	4 (8.7)
代謝および栄養障害	11 (23.4)	11 (23.9)
ビタミン D 欠乏	4 (8.5)	4 (8.7)
ビタミン E 欠乏	3 (6.4)	4 (8.7)
神経系障害	3 (6.4)	1 (2.2)
頭痛	3 (6.4)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (31.9)	10 (21.7)
鼻漏	8 (17.0)	5 (10.9)
咳嗽	7 (14.9)	5 (10.9)
皮膚および皮下組織障害	10 (21.3)	12 (26.1)
そう痒症	5 (10.6)	8 (17.4)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-10.1 から引用

（3）海外第 3 相長期投与試験（MRX-503 試験）

本試験の中間解析時（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の「安全性データの解析対象集団」において、3 例以上にみられた有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.4.2-P-4 に示した（すべての有害事象については TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-11.1 参照）。

長期投与試験である本試験の TAK-625 の安全性データは、先行試験である 502 試験で TAK-625 群に無作為割付された被験者で報告された有害事象、及び非盲検試験である本試験で 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日までに報告され有害事象を統合したデータである。

有害事象は、82 例（96.5%）でみられた。多く報告された有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」64 例（75.3%）、「胃腸障害」63 例（74.1%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」42 例（49.4%）であった。多く報告された有害事象は下痢 43 例（50.6%）、発熱 40 例（47.1%）、咳嗽 22 例（25.9%）及び腹痛 21 例（24.7%）であった。

表 2.7.4.2-P-4　3 例以上にみられた有害事象の発現頻度 – 503 試験
（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=85)
Subjects With Any TEAEs	82 (96.5)
血液およびリンパ系障害	10 (11.8)
貧血	5 (5.9)
凝血異常	3 (3.5)
心臓障害	4 (4.7)
不整脈	3 (3.5)
胃腸障害	63 (74.1)
下痢	43 (50.6)
腹痛	21 (24.7)
便秘	9 (10.6)
嘔吐	9 (10.6)
上腹部痛	4 (4.7)
血便排泄	4 (4.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	42 (49.4)
発熱	40 (47.1)
感染症および寄生虫症	64 (75.3)
上咽頭炎	15 (17.6)
コロナウイルス感染	13 (15.3)
インフルエンザ	11 (12.9)
上気道感染	11 (12.9)
胃腸炎	7 (8.2)
鼻炎	7 (8.2)
尿路感染	5 (5.9)
ウイルス感染	5 (5.9)
ウイルス性上気道感染	5 (5.9)
結膜炎	4 (4.7)
耳感染	4 (4.7)
気管支炎	3 (3.5)
ウイルス性消化管感染	3 (3.5)
口腔ヘルペス	3 (3.5)
中耳炎	3 (3.5)
急性中耳炎	3 (3.5)
咽頭炎	3 (3.5)
扁桃炎	3 (3.5)

表 2.7.4.2-P-4　3 例以上にみられた有害事象の発現頻度 - 503 試験
（安全性データの解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-625 (N=85)
臨床検査	38 (44.7)
血中ビリルビン増加	11 (12.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (11.8)
ビタミン D 減少	7 (8.2)
ビタミン E 減少	6 (7.1)
国際標準比増加	5 (5.9)
α1 フェトプロテイン増加	3 (3.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (3.5)
プロトロンビン時間延長	3 (3.5)
トランスアミナーゼ上昇	3 (3.5)
代謝および栄養障害	20 (23.5)
ビタミン D 欠乏	8 (9.4)
ビタミン A 欠乏	5 (5.9)
食欲減退	4 (4.7)
ビタミン E 欠乏	4 (4.7)
神経系障害	6 (7.1)
頭痛	6 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36 (42.4)
咳嗽	22 (25.9)
鼻漏	14 (16.5)
鼻出血	4 (4.7)
口腔咽頭痛	4 (4.7)
皮膚および皮下組織障害	18 (21.2)
そう痒症	10 (11.8)
発疹	4 (4.7)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-11.1 から引用

（4）海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

本試験の中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の「安全性データの解析対象集団」において、2 例以上にみられた有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.4.2-P-5 に示した（すべての有害事象については TAK-625 Analysis Results for CTD 3001 3002 801PFIC IA2（5.3.5.3-10）Table 3.2.1.3-12.1 参照）。

有害事象は 10 例全例（100%）でみられた。多く報告された有害事象は、嘔吐 5 例（50.0%）及び上咽頭炎 4 例（40.0%）であった。

表 2.7.4.2-P-5　2 例以上にみられた有害事象の発現頻度 – 801 試験
（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=10)
Subjects With Any TEAEs	10 (100.0)
血液およびリンパ系障害	2 (20.0)
凝血異常	2 (20.0)
胃腸障害	7 (70.0)
嘔吐	5 (50.0)
下痢	3 (30.0)
生歯	2 (20.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (30.0)
発熱	3 (30.0)
感染症および寄生虫症	10 (100.0)
上咽頭炎	4 (40.0)
上気道感染	3 (30.0)
コロナウイルス感染	2 (20.0)
インフルエンザ	2 (20.0)
ウイルス感染	2 (20.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (60.0)
咳嗽	3 (30.0)
鼻漏	3 (30.0)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 3001 3002 801PFIC IA2（5.3.5.3-10）Table 3.2.1.3-12.1 から引用

（5）海外第 2 相非盲検非対照試験（LUM001-501 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられたすべての有害事象を SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-13.1 に示した。

有害事象は 33 例全例（100%）でみられた。多く報告された有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」30 例（90.9%）、「胃腸障害」28 例（84.8%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」26 例（78.8%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」25 例（75.8%）であった。多く報告された有害事象は、発熱 20 例（60.6%）、下痢 19 例（57.6%）、咳嗽 18 例（54.5%）、嘔吐 17 例（51.5%）であった。

（6）海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）

本試験の中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の「安全性データの解析対象集団」でみられたすべての有害事象を SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-14.1 に示した。

有害事象は 11/12 例（91.7%）でみられた。最も多く報告された有害事象の SOC は「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」各 8 例（66.7%）であり、次いで「臨床検査」5 例（41.7%）であった。「胃腸障害」で多く報告された有害事象は、歯痛 3 例（25.0%）、腹痛及び齲歯各 2 例（16.7%）であり、「感染症および寄生虫症」で多く報告された有害事象は、上気道感染 4 例（33.3%）、コロナウイルス感染及び上咽頭炎各 2 例（16.7%）であった。

多く報告された有害事象は、上気道感染 4 例（33.3%）、四肢痛及び歯痛各 3 例（25.0%）、腹痛、齲歯、コロナウイルス感染、上咽頭炎及び肝酵素上昇各 2 例（16.7%）であった。

2.7.4.2.1.2 程度別の有害事象

（1）国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3002 試験）

本試験の Week 26 までの中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を程度別に表 2.7.4.2-P-6 に示した。

すべての有害事象の程度は軽度又は中等度であった〔各 2 例（40.0%）〕。高度の有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-P-6　程度別の有害事象（Week 26 までの中間解析時）　- 3002 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)
	TAK-625 (N=5)
Subjects With Any TEAEs	4 (80.0)
Intensity of TEAEs	
Mild	2 (40.0)
Moderate	2 (40.0)
Severe	0 (0.0)
Unknown	0 (0.0)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event 3001 3002 IA1（5.3.5.3-3）Table 3.2.1.3-9.7 から引用

本試験の Week 48 までの中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を程度別に表 2.7.4.2-P-7 に示した。

すべての有害事象の程度は軽度又は中等度であった〔軽度 3 例（60.0%）、中等度 2 例（40.0%）〕。高度の有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-P-7　程度別の有害事象（Week 48 までの中間解析時）　- 3002 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)
	TAK-625 (N=5)
Subjects With Any TEAEs	5 (100.0)
Intensity of TEAEs	
Mild	3 (60.0)
Moderate	2 (40.0)
Severe	0 (0.0)
Unknown	0 (0.0)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 3001 3002 801PFIC IA2（5.3.5.3-10）Table 3.2.1.3-9.7 から引用

（2）海外第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験（MRX-502 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を程度別に表 2.7.4.2-P-8 に示した。

有害事象の程度は、ほとんどが軽度又中等度であった。高度の有害事象は、TAK-625 群 3 例（6.4%）及びプラセボ群 3 例（6.5%）にみられ、発現頻度は同程度であった。TAK-625 群でみられた高度の有害事象は、便秘、そう痒症及び尿路感染が各 1 例、プラセボ群ではそう痒症 2 例、α1 フェトプロテイン増加 1 例であった。高度と判断された下痢の有害事象はなかった〔502 試験 総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Listing 16.8.6〕。

表 2.7.4.2-P-8　程度別の有害事象 – 502 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)	
	TAK-625 (N=47)	Placebo (N=46)
Subjects With Any TEAEs	47 (100.0)	43 (93.5)
Intensity of TEAEs		
Mild	26 (55.3)	17 (37.0)
Moderate	18 (38.3)	23 (50.0)
Severe	3 (6.4)	3 (6.5)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-10.7 から引用

（3）海外第 3 相長期投与試験（MRX-503 試験）

本試験の中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を程度別に表 2.7.4.2-P-9 に示した。

502 試験及び本試験の統合したデータでは、有害事象の程度は、ほとんどが軽度又中等度であった。高度の有害事象は 7 例（8.2%）にみられたが、いずれも治験薬との関連なしであった。503 試験でみられた高度の有害事象の内訳は、急性胆嚢炎、菌血症及び進行性家族性肝内胆汁うっ滞 1 例、アデノウイルス感染及びコロナウイルス感染 1 例、そう痒症、血中ビリルビン増加及び出血 1 例、血便排泄 1 例、胃腸炎 1 例、並びに胆管炎 1 例であった（そう痒症 2 件を除き、各 1 件）。高度と判断された下痢の有害事象はなかった〔503 試験 Abbreviated Interim 総括報告書 Revised（5.3.5.2-10）Listing 16.8.6〕。

表 2.7.4.2-P-9　程度別の有害事象 – 503 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)
	TAK-625 (N=85)
Subjects With Any TEAEs	82 (96.5)
Intensity of TEAEs	
Mild	34 (40.0)
Moderate	41 (48.2)
Severe	7 (8.2)
Unknown	0 (0.0)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-11.7 から引用

（4）海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

本試験の中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を程度別に表 2.7.4.2-P-10 に示した。

有害事象の程度は、ほとんどが Grade 1 であった。Grade 3 以上の有害事象は 1 例にみられ、医師の報告用語で A 型インフルエンザウイルス感染（SOC：感染症および寄生虫症、PT：インフルエンザ）、腹部敗血症を合併した急性穿孔性虫垂炎、間欠性便秘による腸管部分閉塞（SOC：胃腸障害、PT：腸閉塞）、及び宿便（SOC：胃腸障害、PT：糞塊）が発現し、いずれも治験薬との関連なしと判断され、転帰は回復であった。

表 2.7.4.2-P-10　程度別の有害事象 – 801 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)
	TAK-625 (N=10)
Subjects With Any TEAEs	10 (100.0)
CTCAE Grade of TEAEs	
Grade 1	4 (40.0)
Grade 2	5 (50.0)
Grade 3	1 (10.0)
Grade 4	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)
Unknown	0 (0.0)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 3001 3002 801PFIC IA2（5.3.5.3-10）Table 3.2.1.3-12.7 から引用

（5）海外第 2 相非盲検非対照試験（LUM001-501 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を程度別に表 2.7.4.2-P-11 に示した。

有害事象の程度は、ほとんどが Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の有害事象は 14 例（42.4%）にみられた。Grade 4 の有害事象は 2 例（6.1%）で、内訳は高ビリルビン血症（治験薬との関連があるかもしれない）が 1 例、ALT 増加（治験薬とおそらく／ほぼ関連なし）

及び AST 増加（治験薬との関連なし）が 1 例であった。Grade 3 の有害事象は 12 例（36.4%）にみられた。Grade 3 の有害事象は、血中ビリルビン増加が 4 例（12.1%）、下痢、疾患進行及びそう痒症各 2 例（6.1%）、腹痛、血性下痢、膵不全、膵炎、高ビリルビン血症、上肢骨折、ALT 増加、抱合ビリルビン増加、鉄欠乏、栄養障害、脳症、痙攣発作、易刺激性及び睡眠時無呼吸症候群各 1 例（3.0%）であった〔501 試験 総括報告書 Addendum（5.3.5.2-6）Listing 16.8.5.1〕。

表 2.7.4.2-P-11　程度別の有害事象 – 501 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)
	TAK-625 (N=33)
Subjects With Any TEAEs	33 (100.0)
CTCAE Grade of TEAEs	
Grade 1	6 (18.2)
Grade 2	13 (39.4)
Grade 3	12 (36.4)
Grade 4	2 (6.1)
Grade 5	0 (0.0)
Unknown	0 (0.0)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-13.7 から引用

（6）海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）

本試験の中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を程度別に表 2.7.4.2-P-12 に示した。

有害事象の程度は、ほとんどが Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の有害事象が 1 例（8.3%）でみられ、状態悪化（PFIC の悪化）であった〔800 試験 Abbreviated Interim（PFIC）総括報告書（5.3.5.2-7）Table 14.3.1.2.2 及び Listing 16.2.7.1〕。

表 2.7.4.2-P-12　程度別の有害事象 – 800 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)
	TAK-625 (N=12)
Subjects With Any TEAEs	11 (91.7)
CTCAE Grade of TEAEs	
Grade 1	6 (50.0)
Grade 2	4 (33.3)
Grade 3	1 (8.3)
Grade 4	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)
Unknown	0 (0.0)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-14.7 から引用

2.7.4.2.1.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

（1）国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3002 試験）

本試験の Week 26 までの中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象を SOC 及び PT 別に 3002 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 15.3.1.2 に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 1 例（20.0%、主要コホートの被験者）でみられ、下痢及び皮膚炎であった〔Week 48 までの中間解析時では追加症例なし（3002 試験改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 15.3.1.2 参照）〕。

（2）海外第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験（MRX-502 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.4.2-P-13 に示した。

多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、TAK-625 群では下痢 13 例（27.7%）、腹痛及び血中ビリルビン増加各 3 例（6.4%）であった。プラセボ群では下痢及び嘔吐が各 1 例（2.2%）であり、2 例以上でみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-P-13　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度 – 502 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)	
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=47)	Placebo (N=46)
Subjects With Any Drug-Related TEAEs	18 (38.3)	2 (4.3)
胃腸障害	14 (29.8)	2 (4.3)
下痢	13 (27.7)	1 (2.2)
腹痛	3 (6.4)	0 (0.0)
嘔吐	1 (2.1)	1 (2.2)
軟便	1 (2.1)	0 (0.0)
排便回数増加	1 (2.1)	0 (0.0)
血便排泄	1 (2.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.1)	0 (0.0)
歩行障害	1 (2.1)	0 (0.0)
臨床検査	5 (10.6)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	3 (6.4)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.1)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.1)	0 (0.0)
肝酵素上昇	1 (2.1)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	1 (2.1)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (2.1)	0 (0.0)
ビタミン E 欠乏	1 (2.1)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.1)	0 (0.0)
咽喉刺激感	1 (2.1)	0 (0.0)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-10.2 から引用

（3）海外第 3 相長期投与試験（MRX-503 試験）

本試験の中間解析の「安全性データの解析対象集団」でみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.4.2-P-14 に示した。

502 試験及び本試験の統合したデータでは、多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は下痢 20 例（23.5%）、腹痛 6 例（7.1%）及び血中ビリルビン増加 5 例（5.9%）であった。

表 2.7.4.2-P-14　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度 – 503 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=85)
Subjects With Any Drug-Related TEAEs	29 (34.1)
胃腸障害	21 (24.7)
下痢	20 (23.5)
腹痛	6 (7.1)
軟便	1 (1.2)
排便回数増加	1 (1.2)
血便排泄	1 (1.2)
嘔吐	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.2)
歩行障害	1 (1.2)
臨床検査	9 (10.6)
血中ビリルビン増加	5 (5.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.5)
トランスアミナーゼ上昇	3 (3.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)
肝酵素上昇	1 (1.2)
国際標準比増加	1 (1.2)
代謝および栄養障害	1 (1.2)
ビタミン E 欠乏	1 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2)
咽喉刺激感	1 (1.2)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-11.2 から引用

（4）海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

本試験の中間解析の「安全性データの解析対象集団」でみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.4.2-P-15 に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 3 例（30.0%）にみられ、発現した有害事象はいずれも SOC が「胃腸障害」であった（下痢、腹部不快感、腹痛、排便回数増加）。いずれも程度は Grade 1 であり、転帰は回復であった。

表 2.7.4.2-P-15　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度 – 801 試験
（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=10)
Subjects With Any Drug-Related TEAEs	3 (30.0)
胃腸障害	3 (30.0)
下痢	2 (20.0)
腹部不快感	1 (10.0)
腹痛	1 (10.0)
排便回数増加	1 (10.0)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 3001 3002 801PFIC IA2（5.3.5.3-10）Table 3.2.1.3-12.2 から引用

（5）海外第 2 相非盲検非対照試験（LUM001-501 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象を SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-13.2 に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象が 26/33 例（78.8%）でみられた。最も多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は SOC で「胃腸障害」21 例（63.6%）であった。多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、下痢 13 例（39.4%）、腹痛 9 例（27.3%）、上腹部痛 6 例（18.2%）、嘔吐 5 例（15.2%）及び INR 増加 5 例（15.2%）であった。

（6）海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）

本試験の中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.4 死亡

TAK-625 の安全性評価に用いたいずれの試験も、各試験の安全性の評価期間に、死亡に至った有害事象はみられなかった。503 試験の中間解析時で死亡が MRX-MRX 群で 2 例（肝機能異常：1 例、気道感染：1 例）に報告されたが、いずれの死亡も有害事象等の収集期間外であったため、治験治療下で発現した有害事象（TEAE）とみなされなかった[2]。なお、2 例の有害事象はいずれも治験薬との関連なしであった〔503 試験 Abbreviated Interim 総括報告書 Revised（5.3.5.2-10）Table 14.3.4.3〕。

2「肝機能異常」の被験者は、データカットオフ時（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）には転帰が「死亡」と報告されたため、503試験 Abbreviated Interim総括報告書Revised（5.3.5.2-10）のTable及びListingでは治験治療下で発現した死亡となっているが、安全性報告期間を超えた時期での死亡と判明し、治験依頼者内のレビューの結果、治験治療下で発現した死亡ではないと判断された（本件は、最終解析時の総括報告書で修正予定）。

2.7.4.2.1.5 その他の重篤な有害事象

（1）国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3002 試験）

本試験の Week 48 までの中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた重篤な有害事象はなかった。

（2）海外第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験（MRX-502 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた重篤な有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.4.2-P-16 に示した。また、本試験でみられたすべての重篤な有害事象を表 2.7.6.12-9 に一覧表示した。

重篤な有害事象は TAK-625 群 5 例（10.6%）及びプラセボ群 3 例（6.5%）でみられ、発現頻度は同程度であった。

最も多く報告された重篤な有害事象は尿路感染で、TAK-625 群の 2 例（4.3%）に発現した。プラセボ群では、2 例以上にみられた重篤な有害事象はなかった。

重篤な有害事象で治験薬との因果関係が否定できないと判断されたのは、主要コホートの TAK-625 群の血中ビリルビン増加 1 件のみであり、その経過等の詳細を表 2.7.6.12-10 に示した。重篤な有害事象のほとんどは中等度であり、治験薬の投与の変更は行われなかった。すべての重篤な有害事象は回復した。

表 2.7.4.2-P-16　重篤な有害事象の発現頻度 – 502 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)	
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=47)	Placebo (N=46)
Subjects With Any Serious TEAEs	5 (10.6)	3 (6.5)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (2.2)
凝血異常	0 (0.0)	1 (2.2)
胃腸障害	1 (2.1)	0 (0.0)
便秘	1 (2.1)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (2.1)	0 (0.0)
胆汁うっ滞	1 (2.1)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	2 (4.3)	1 (2.2)
尿路感染	2 (4.3)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (2.2)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (2.2)
偶発的製品曝露	0 (0.0)	1 (2.2)
臨床検査	1 (2.1)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (2.1)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (2.2)
ビタミン K 欠乏	0 (0.0)	1 (2.2)
神経系障害	0 (0.0)	1 (2.2)
痙攣発作	0 (0.0)	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.1)	0 (0.0)
特発性肺炎症候群	1 (2.1)	0 (0.0)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-10.3 から引用

（3）海外第 3 相長期投与試験（MRX-503 試験）

本試験の中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた重篤な有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.4.2-P-17 に示した。また、本試験でみられたすべての重篤な有害事象を表 2.7.6.22-3 に一覧表示した。

502 試験及び本試験の統合したデータでは、重篤な有害事象は 14 例（16.5%）にみられた。最も多く報告された重篤な有害事象は、胃腸炎 3 例（3.5%）であった。

治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象は 1 例でみられ、血中ビリルビン増加であった。この有害事象は 502 試験の期間中に発現し、当該被験者は本試験に移行しなかった。

本試験中にのみ発現した重篤な有害事象の一覧は、本試験の Abbreviated Interim 総括報告書 Revised（5.3.5.2-10）Listing 16.8.4.1 に示した。

表 2.7.4.2-P-17　重篤な有害事象の発現頻度 – 503 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=85)
Subjects With Any Serious TEAEs	14 (16.5)
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (2.4)
進行性家族性肝内胆汁うっ滞	2 (2.4)
胃腸障害	3 (3.5)
便秘	1 (1.2)
血便排泄	1 (1.2)
食道静脈瘤出血	1 (1.2)
肝胆道系障害	5 (5.9)
胆管炎	1 (1.2)
急性胆嚢炎	1 (1.2)
胆汁うっ滞	1 (1.2)
肝機能異常	1 (1.2)
黄疸	1 (1.2)
感染症および寄生虫症	6 (7.1)
胃腸炎	3 (3.5)
尿路感染	2 (2.4)
アデノウイルス感染	1 (1.2)
コロナウイルス感染	1 (1.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.2)
偶発的製品曝露	1 (1.2)
臨床検査	1 (1.2)
血中ビリルビン増加	1 (1.2)
代謝および栄養障害	1 (1.2)
脱水	1 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2)
特発性肺炎症候群	1 (1.2)
血管障害	1 (1.2)
血腫	1 (1.2)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-11.3 から引用

（4）海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

本試験の中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた重篤な有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.4.2-P-18 に示した。また、本試験でみられたすべての重篤な有害事象を表 2.7.6.20-4 に一覧表示した。

重篤な有害事象は 2 例（20.0%）にみられ、その内訳は、アデノウイルス性胃腸炎が 1 例（治験薬の投与中断）、並びにアデノウイルス感染、インフルエンザ、腹部敗血症を合併した急性穿孔性虫垂炎及び腸閉塞が同一被験者に各 1 件報告された（腹部敗血症を合併した急性穿孔性虫垂炎では治験薬の投与中断、その他の 3 件は投与変更なし）。すべての重篤な有害事象が治験薬との関連なしであった。

表 2.7.4.2-P-18　重篤な有害事象の発現頻度 – 801 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)
System Organ Class 　Preferred Term	TAK-625 (N=10)
Subjects With Any Serious TEAEs	2 (20.0)
胃腸障害	1 (10.0)
腸閉塞	1 (10.0)
感染症および寄生虫症	2 (20.0)
アデノウイルス感染	1 (10.0)
アデノウイルス性胃腸炎	1 (10.0)
インフルエンザ	1 (10.0)
Uncoded	1 (10.0)
腹部敗血症を合併した急性穿孔性虫垂炎	1 (10.0)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 3001 3002 801PFIC IA2（5.3.5.3-10）Table 3.2.1.3-12.3 から引用

（5）海外第 2 相非盲検非対照試験（LUM001-501 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた重篤な有害事象を SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-13.3 に示した。また、本試験でみられたすべての重篤な有害事象を表 2.7.6.18-5 に一覧表示した。

重篤な有害事象は 15/33 例（45.5%）にみられた。2 例以上にみられた重篤な有害事象は腹痛、下痢及び胃腸炎のみであり、各 2 例（6.1%）であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 5 例（15.2%）にみられた。内訳は、腹痛、上腹部痛、下痢、膵炎、血中ビリルビン増加及び INR 増加であり、各 1 例（腹痛及び下痢は同一被験者）であった〔TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-13.4〕。

（6）海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた重篤な有害事象を SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-14.3 に示した。また、本試験でみられたすべての重篤な有害事象を表 2.7.6.19-4 に一覧表示した。

重篤な有害事象は被験者全体で 1/12 例（8.3%、600 µg/kg/day 投与群）でみられ、裂肛（1 件）及び状態悪化（2 件、PFIC の悪化及び原疾患の増悪）であった。いずれの重篤な有害事象も治験薬との関連なしであった。

2.7.4.2.1.6 治験中止に至った有害事象

（1）国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3002 試験）

本試験の Week 48 までの中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた治験中止に至った有害事象はなかった。

（2）海外第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験（MRX-502 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた治験中止に至った有害事象を SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-10.5 に示した。

治験中止に至った有害事象は、TAK-625 群で 1/47 例（2.1%）にみられた。軽度の下痢であり、治験薬との因果関係が否定できないとされた。プラセボ群では、有害事象により投与中止に至った被験者はなかった。

（3）海外第 3 相長期投与試験（MRX-503 試験）

本試験の中間解析時の「安全性データの解析対象集団」における治験中止に至った有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.4.2-P-19 に示した。

502 試験及び本試験の統合したデータでは、治験中止に至った有害事象が 3 例（3.5%）にみられた。内訳は、502 試験の期間中に発現した下痢が 1 例、本試験の期間中に発現した ALT 増加及び血中ビリルビン増加が 1 例、肝硬変が 1 例であった。下痢の程度は軽度で、治験薬との関連ありであった。ALT 増加及び血中ビリルビン増加の程度は中等度であり、治験薬との関連ありであった。当該被験者は肝生検の結果、疾患進行が確認され（その他の重要な所見はみられなかった）、本試験を中止した。血中ビリルビン値は、TAK-625 投与を中止した後も増加を続け、ALT の経時的な変動はベースライン値に近い結果となった。肝硬変の程度は中等度で、治験薬との関連なしであった。

表 2.7.4.2-P-19　治験中止に至った有害事象の発現頻度 – 503 試験
（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=85)
Subjects With Any TEAE Leading to Study Drug Discontinuation	3 (3.5)
胃腸障害	1 (1.2)
下痢	1 (1.2)
肝胆道系障害	1 (1.2)
肝硬変	1 (1.2)
臨床検査	1 (1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)
血中ビリルビン増加	1 (1.2)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-11.5 から引用

（4）海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

本試験の中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた治験中止に至った有害事象を SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 3001 3002 801PFIC IA2（5.3.5.3-10）Table 3.2.1.3-12.5 に示した。

治験中止に至った有害事象は、TAK-625 群で 1/10 例（10.0%）にみられ、ALT 増加であった。当該事象は、特に注目すべき有害事象のうち、治験薬の投与中断及び／又は用量変更に至った「肝臓パラメータの異常」の有害事象として報告された（詳細は 2.7.4.2.1.7（4）を参照のこと）。

（5）海外第 2 相非盲検非対照試験（LUM001-501 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた治験中止に至った有害事象を SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-13.5 に示した。

治験中止に至った有害事象が 10/33 例（30.3%）でみられた。内訳は、血中ビリルビン増加 4 例（12.1%、治験薬との関連なし：2 例、おそらく／ほぼ関連なし：2 例）、疾患進行 2 例（6.1%、いずれも治験薬との関連なし）、肝腫瘤 1 例（3.0%、治験薬との関連なし）、ビタミン E 減少 1 例（3.0%、治験薬との関連があるかもしれない）、膵炎 1 例（3.0%、治験薬との関連あるかもしれない）、そう痒症 1 例（3.0%、治験薬との関連があるかもしれない）であった。治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、そう痒症、膵炎及びビタミン E 減少の 3 件であった。本試験は試験期間が 6 年であったため、他の試験と比較して中止の割合が高かった。

（6）海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）

本試験の中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた治験中止に至った有害事象はみられなかった。

2.7.4.2.1.7 その他の重要な有害事象

本項では、TAK-625 の安全性評価に用いた各試験の有害事象データから、各試験で定義された臨床的に注目すべき又は特に注目すべき有害事象をそれぞれ抽出して評価した。

（1）国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3002 試験）

本試験では、臨床的に注目すべき有害事象は、「脂溶性ビタミン欠乏症」及び「肝機能パラメータの異常」と定義した。

本試験の Week 26 までの中間解析時の「安全性データの解析対象集団」にみられた臨床的に注目すべき有害事象を 3002 試験 総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 15.3.1.8 に示した。

「肝機能パラメータの異常」は全コホートで、肝機能パラメータの異常（ALT 増加及び AST 増加）の臨床的に注目すべき有害事象が 1 例（20.0%、主要コホートの被験者）にみられた。Day 71 に発現したこれらの有害事象は、治験担当医師によりいずれも中等度かつ治験薬との関連なしと判断された。

本試験の Week 48 までの中間解析時の「安全性データの解析対象集団」にみられた臨床的に注目すべき有害事象を表 2.7.4.2-P-20 に示した。

全コホートで、「肝機能パラメータの異常」の臨床的に注目すべき有害事象が 2 例（40.0%）にみられ、追加コホートの被験者 1 例が Week 26 の中間解析時から追加となった。血中ビリルビン増加を Day 224 に発現し、治験担当医師により軽度かつ治験薬との関連なしと判断された。

「脂溶性ビタミン欠乏症」の臨床的に注目すべき有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-P-20　臨床的に注目すべき有害事象の発現頻度（Week 48 までの中間解析時）
- 3002 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)		
System Organ Class Preferred Term	Primary Cohort (N=3)	Supplemental Cohort (N=2)	All Cohorts (N=5)
Any TEAE of Clinical Interest	1 (33.3)	1 (50.0)	2 (40.0)
臨床検査	1 (33.3)	1 (50.0)	2 (40.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0	1 (20.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0	1 (20.0)
血中ビリルビン増加	0	1 (50.0)	1 (20.0)

TEAE=treatment-emergent adverse event.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.1 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
Adverse events of clinical interest are defined as lipid soluble vitamin deficiency events and liver parameter disruption.
3002 試験 改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 15.3.1.8 から引用

（2）海外第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験（MRX-502 試験）

本試験では、臨床的に注目すべき有害事象のカテゴリーは、「下痢関連事象」、「脂溶性ビタミン欠乏症」、「トランスアミナーゼ増加」及び「ビリルビン増加」と定義した。各カテゴリーの具体的な有害事象名（PT）は本試験の統計解析計画書〔502 試験 総括報告書 03 January 2023（5.3.5.1-4）〕を参照のこと。

本試験の「安全性データの解析対象集団」にみられた臨床的に注目すべき有害事象をカテゴリー、SOC 及び PT 別に表 2.7.4.2-P-21 に示した。

臨床的に注目すべき有害事象は、全被験者コホートで TAK-625 群 40 例（85.1%）及びプラセボ群 27 例（58.7%）であった。

「下痢関連事象」は、TAK-625 群 29 例（61.7%）及びプラセボ群 9 例（19.6%）であり、プラセボ群より TAK-625 群で発現頻度が高かった。下痢は TAK-625 群 27 例（57.4%）及びプラセボ群 9 例（19.6%）、胃腸炎は TAK-625 群 3 例（6.4%）及びプラセボ群 2 例（4.3%）にみられた。

重篤な「下痢関連事象」はなく、中等度が 1 件のみで、他はすべて軽度であった（高度の事象はなし）。「下痢関連事象」のほとんど（28 件）は治験薬との関連なしであった。

治験中止に至った「下痢関連事象」は、TAK-625 群の 1 例 1 件であった。被験者は、Day 1 から Day 13 まで軽度の下痢が続き、治験薬との関連ありと判断された。下痢に対する治療は行われなかったが、治験薬は中止され、回復した。

「脂溶性ビタミン欠乏症」は、TAK-625 群 12 例（25.5%）及びプラセボ群 15 例（32.6%）であり、プラセボ群より TAK-625 群で発現頻度が低かった。

TAK-625 群で多く報告された「脂溶性ビタミン欠乏症」は、ビタミン E 減少、ビタミン D 減少及びビタミン D 欠乏各 4 例（8.5%）、ビタミン E 欠乏 3 例（6.4%）であった。

プラセボ群で多く報告された「脂溶性ビタミン欠乏症」は、INR 増加、ビタミン D 欠乏及びビタミン E 欠乏各 4 例（8.7%）、ビタミン E 減少 3 例（6.5%）であった。

重篤な「脂溶性ビタミン欠乏症」は、プラセボ群の 1 例 1 件のみであった。被験者は、Day 45 から Day 46 まで中等度のビタミン K 欠乏を来たしたが、治験薬との関連なしであった。被験者は INR 増加に伴う出血事象により入院を必要としたが、治験薬の変更なしに INR 及び部分トロンボプラスチン時間は改善した。

「脂溶性ビタミン欠乏症」のほとんどは軽度又は中等度であった（高度の事象はなし）。「脂溶性ビタミン欠乏症」のほとんどは治験薬との関連なしであり、治験中止に至った「脂溶性ビタミン欠乏症」はなかった。

「トランスアミナーゼ増加」は、TAK-625 群 7 例（14.9%）及びプラセボ群 3 例（6.5%）であり、プラセボ群より TAK-625 群で発現頻度が高かった。

重篤な「トランスアミナーゼ増加」はなく、すべて軽度又は中等度であった（高度の事象はなし）。「トランスアミナーゼ増加」のほとんど（11 件）は治験薬との関連なしであり、治験中止に至った「トランスアミナーゼ増加」はなかった。

「ビリルビン増加」は、TAK-625 群 7 例（14.9%）及びプラセボ群 9 例（19.6%）であり、プラセボ群より TAK-625 群で発現頻度が低かった。高ビリルビン血症は、TAK-625 群ではみられなかったが、プラセボ群では 5 例（10.9%）にみられた。血中ビリルビン増加は、TAK-625 群 7 例（14.9%）及びプラセボ群 4 例（8.7%）にみられた。

重篤な「ビリルビン増加」は、TAK-625 群の 1 例 1 件のみであった。被験者は、Day 74 から Day 183 まで軽度のビリルビン増加（ビリルビン値は 5.0～6.7 mg/dL）を示し、治験薬との関連ありであった。治験薬の投与は中断され、事象は消失した。

「ビリルビン増加」のほとんどは軽度又は中等度であった（高度の事象はなし）。ほとんど（13 件）が治験薬との関連なしと判断され、治験中止に至った「ビリルビン増加」はなかった。

表 2.7.4.2-P-21　臨床的に注目すべき有害事象の発現頻度 – 502 試験
（安全性データの解析対象集団）

Special/Clinical Interest by Category	Number of Subjects (%)	
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=47)	Placebo (N=46)
Subjects With Any TEAEs of Special/Clinical Interest	40 (85.1)	27 (58.7)
下痢関連事象	29 (61.7)	9 (19.6)
胃腸障害	27 (57.4)	9 (19.6)
下痢	27 (57.4)	9 (19.6)
感染症および寄生虫症	3 (6.4)	2 (4.3)
胃腸炎	3 (6.4)	2 (4.3)
ビリルビン増加	7 (14.9)	9 (19.6)
肝胆道系障害	0 (0.0)	5 (10.9)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	5 (10.9)
臨床検査	7 (14.9)	4 (8.7)
血中ビリルビン増加	7 (14.9)	4 (8.7)
トランスアミナーゼ増加	7 (14.9)	3 (6.5)
臨床検査	7 (14.9)	3 (6.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (12.8)	3 (6.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.3)	1 (2.2)
トランスアミナーゼ上昇	1 (2.1)	0 (0.0)
脂溶性ビタミン欠乏症	12 (25.5)	15 (32.6)
臨床検査	6 (12.8)	7 (15.2)
ビタミン E 減少	4 (8.5)	3 (6.5)
ビタミン D 減少	4 (8.5)	2 (4.3)
国際標準比増加	1 (2.1)	4 (8.7)
ビタミン A 減少	0 (0.0)	1 (2.2)
代謝および栄養障害	7 (14.9)	9 (19.6)
ビタミン D 欠乏	4 (8.5)	4 (8.7)
ビタミン E 欠乏	3 (6.4)	4 (8.7)
ビタミン A 欠乏	2 (4.3)	2 (4.3)
ビタミン K 欠乏	0 (0.0)	1 (2.2)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-10.6 から引用

（3）海外第 3 相長期投与試験（MRX-503 試験）

本試験では、臨床的に注目すべき有害事象のカテゴリーは、「下痢関連事象」、「脂溶性ビタミン欠乏症」、「トランスアミナーゼ増加」及び「ビリルビン増加」と定義した。各カテゴリーの具体的な有害事象名（PT）は本試験の統計解析計画書〔503 試験 Abbreviated Interim 総括報告書 18 January 2023（5.3.5.2-10）〕を参照のこと。

本試験の中間解析時の「安全性データの解析対象集団」にみられた臨床的に注目すべき有害事象をカテゴリー、SOC 及び PT 別に表 2.7.4.2-P-22 に示した。

502 試験及び本試験の統合したデータでは、臨床的に注目すべき有害事象は 65 例（76.5%）でみられた。

「下痢関連事象」は、47 例（55.3%）にみられた。下痢が 43 例（50.6%）、胃腸炎が 7 例（8.2%）であった。重篤な「下痢関連事象」は胃腸炎 3 例（3.5%）にみられ、いずれも治験薬との関連なしであった〔503 試験 Abbreviated Interim 総括報告書 Revised（5.3.5.2-10）Listing 16.8.4.1〕。治験中止に至った「下痢関連事象」は、502 試験期間中に発現した下痢 1 例（1.2%）のみであった。

「脂溶性ビタミン欠乏症」は、23 例（27.1%）にみられた。重篤又は治験中止に至った「脂溶性ビタミン欠乏症」はなかった。

「トランスアミナーゼ増加」は、13 例（15.3%）にみられた。治験中止に至った「トランスアミナーゼ増加」は 1 例にみられ、中等度の ALT 増加であった（治験薬との関連あり）〔503 試験 Abbreviated Interim 総括報告書 Revised（5.3.5.2-10）Listing 16.8.5〕。重篤な「トランスアミナーゼ増加」はなかった。

「ビリルビン増加」は、11 例（12.9%）にみられた。重篤な「ビリルビン増加」は、502 試験期間中に発現した血中ビリルビン増加 1 例のみであった。治験中止に至った「ビリルビン増加」は 1 例にみられ、中等度の血中ビリルビン増加であった（治験薬との関連あり、治験中止に至った「トランスアミナーゼ増加」の 1 例と同一被験者）。

表 2.7.4.2-P-22　臨床的に注目すべき有害事象の発現頻度 – 503 試験
（安全性データの解析対象集団）

Special/Clinical Interest by Category	Number of Subjects (%)
System Organ Class	TAK-625
Preferred Term	(N=85)
Subjects With Any TEAEs of Special/Clinical Interest	65 (76.5)
下痢関連事象	47 (55.3)
胃腸障害	43 (50.6)
下痢	43 (50.6)
感染症および寄生虫症	7 (8.2)
胃腸炎	7 (8.2)
ビリルビン増加	11 (12.9)
臨床検査	11 (12.9)
血中ビリルビン増加	11 (12.9)
トランスアミナーゼ増加	13 (15.3)
臨床検査	13 (15.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (11.8)
トランスアミナーゼ上昇	3 (3.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.4)
脂溶性ビタミン欠乏症	23 (27.1)
臨床検査	13 (15.3)
ビタミン D 減少	7 (8.2)
ビタミン E 減少	6 (7.1)
国際標準比増加	5 (5.9)
代謝および栄養障害	13 (15.3)
ビタミン D 欠乏	8 (9.4)
ビタミン A 欠乏	5 (5.9)
ビタミン E 欠乏	4 (4.7)
ビタミン K 欠乏	2 (2.4)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-11.6 から引用

（4）海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

本試験では、特に注目すべき有害事象は以下のように定義した。

・治験薬の投与中止に至った「脂溶性ビタミン欠乏症」
・治験薬の投与中断及び／又は用量変更に至った「肝臓パラメータの異常」
・プロピレングリコール毒性が疑われる及び／又は起因することが確認された事象（神経学的合併症、溶血及び不整脈に限定しない）

本試験の中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた特に注目すべき有害事象をカテゴリー、SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 3001 3002 801PFIC IA2（5.3.5.3-10）Table 3.2.1.3-12.6 に示した。

特に注目すべき有害事象は、1/10 例（10.0%）にみられ、治験薬の投与中断に至った「肝臓パラメータの異常」で Grade 2 の ALT 増加であった。当該事象は治験薬との関連なしであった。治験薬の投与中断基準を満たしたため、治験薬の投与を中断し、その後、被験者は本試験を中止した。

他の 2 つのカテゴリー（治験薬の投与中止に至った「脂溶性ビタミン欠乏症」、並びにプロピレングリコール毒性が疑われる及び／又は起因することが確認された事象）に該当する有害事象はなかった。

（5）海外第 2 相非盲検非対照試験（LUM001-501 試験）

本試験では、特に注目すべき有害事象のカテゴリーは、「下痢関連事象」、「脂溶性ビタミン欠乏症」、「トランスアミナーゼ増加」及び「ビリルビン増加」と定義した。各カテゴリーの具体的な有害事象名（PT）は本試験の統計解析計画書〔501 試験 総括報告書 Addendum（5.3.5.2-6）〕を参照のこと。

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた特に注目すべき有害事象をカテゴリー、SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-13.6 に示した。

特に注目すべき有害事象は、被験者全体で 31/33 例（93.9%）にみられた。

「下痢関連事象」は 20 例（60.6%）でみられ、そのうち 3 例（9.1%）で Grade 3 以上であった。「下痢関連事象」の内訳は、下痢 19 例（57.6%）、胃腸炎 5 例（15.2%）及び血性下痢 1 例（3.0%）であった。

「脂溶性ビタミン欠乏症」は 22 例（66.7%）でみられ、そのうち 2 例（6.1%）で Grade 3 以上であった。多く報告された「脂溶性ビタミン欠乏症」は、鼻出血 9 例（27.3%）、INR 増加 7 例（21.2%）、易刺激性 5 例（15.2%）、疲労及びビタミン D 欠乏各 4 例（12.1%）、ビタミン E 減少、血便排泄、INR 異常及び脱毛症各 2 例（6.1%）であった。

「トランスアミナーゼ増加」は 3 例（9.1%）でみられ、そのうち 2 例（6.1%）で Grade 3 以上であった。3 例（9.1%）すべての被験者で ALT 増加及び AST 増加の両有害事象がみられた。

「ビリルビン増加」は 9 例（27.3%）でみられ、そのうち 6 例（18.2%）で Grade 3 以上であった。「ビリルビン増加」の内訳は、血中ビリルビン増加 6 例（18.2%）、高ビリルビン血症 3 例（9.1%）、抱合ビリルビン増加 1 例（3.0%）であった。

（6）海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）

本試験では、特に注目すべき有害事象は以下のように定義した。

・治験薬の投与中止に至った「脂溶性ビタミン欠乏症」

・治験薬の投与中断及び／又は用量変更に至った「肝臓パラメータの異常」

本試験の中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた特に注目すべき有害事象をカテゴリー、SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.3-14.6 に示した。

特に注目すべき有害事象は、1/12 例（8.3%）にみられ、治験薬の投与中断に至った「肝臓パラメータの異常」で Grade 2 の肝酵素上昇であった。当該事象は治験薬との関連なしであり、事象は消失したため、治験薬はその後、再開された。

治験薬の投与中止に至った「脂溶性ビタミン欠乏症」の特に注目すべき有害事象はみられなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な有害事象等の個別報告は、第 5 部の個々の総括報告書に記載した。なお、評価資料〔3002 試験（Week 48 までの中間解析時）及び 502 試験〕において、死亡、その他の重篤な有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の個別報告は 2.7.6 に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

TAK-625 の安全性評価に用いた各試験の臨床検査値について以下に要約した。なお、臨床検査値の評価方法は 2.7.4.1.1.2（2）を参照のこと。

（1）国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3002 試験）

本試験の Week 48 までの中間解析時では、主要コホートの 1 例で、Day 71 に ALT 及び AST の顕著な上昇が報告され、追加コホートの 1 例で、Day 224 に直接ビリルビン及び総ビリルビンの顕著な上昇が報告された。これらの異常は、肝機能パラメータの異常（ALT 増加、AST 増加及び血中ビリルビン増加）の臨床的に注目すべき有害事象として報告された。その他の被験者では、ALT、AST、直接ビリルビン及び総ビリルビンにおける臨床的に意味のある変化はみられなかった。また、生化学的検査、血液学的検査及び尿検査におけるその他のパラメータでは、臨床的に意味のある変化又は所見はみられなかった。

（2）海外第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験（MRX-502 試験）

本試験の血液学的検査及び生化学的検査で、ベースラインから投与後への臨床的に意味のある変化はなく、投与群間の差も認められなかった。

本試験の臨床検査に関連した有害事象を含む結果の詳細は 2.7.6.12.2.4（3）を参照のこと。

（3）海外第 3 相長期投与試験（MRX-503 試験）

本試験の中間解析時の血液学的検査及び生化学的検査で、TAK-625 ベースライン[3]から投与後への臨床的に意味のある変化はなく、投与群間の差も認められなかった。

本試験の臨床検査に関連した有害事象を含む結果の詳細は 2.7.6.22.2.4（2）を参照のこと。

（4）海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

本試験の中間解析時の生化学的検査で、ベースラインから投与後への臨床的に意味のある変化は認められなかった。中間解析時に血液学的検査の安全性解析は実施しなかった。

本試験の臨床検査に関連した有害事象を含む結果の詳細は 2.7.6.20.2.4（2）を参照のこと。

（5）海外第 2 相非盲検非対照試験（LUM001-501 試験）

本試験の血液学的検査及び生化学的検査で、ベースラインから投与後への臨床的に意味のある変化は認められなかった。

本試験の臨床検査に関連した有害事象を含む結果の詳細は 2.7.6.18.2.4（3）を参照のこと。

（6）海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）

本試験の中間解析時の生化学的検査で、TAK-625 ベースラインから投与後への臨床的に意味のある変化は認められなかった。中間解析時に血液学的検査の安全性解析は実施しなかった。

本試験の臨床検査に関連した有害事象を含む結果の詳細は 2.7.6.19.2.4（2）を参照のこと。

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

TAK-625 の安全性評価に用いた各試験のバイタルサインについて以下に要約した。また、安全性に関連する他の観察項目として、心電図についても評価した（TAK-625 では Thorough QT 試験は実施していない）。なお、これらの評価方法は 2.7.4.1.1.2（3）及び 2.7.4.1.1.2（4）を参照のこと。

2.7.4.4.1 バイタルサイン

3002 試験の Week 48 までの中間解析時では、バイタルサインにおける臨床的に意味のある変化又は所見はみられなかった。

502 試験、503 試験（中間解析時）、501 試験及び 800 試験（中間解析時）のバイタルサインのベースラインからの変化はわずかであった。801 試験の中間解析時にバイタルサイン及び心電図等の安全性解析は実施しなかった。

3 TAK-625ベースラインとは、先行試験又は移行後の各長期投与試験において、被験者にTAK-625を最初に投与した日。すなわち、503試験では、先行試験（502試験）でTAK-625群の被験者では先行試験のTAK-625初回投与日であり、プラセボ群の被験者では長期投与試験移行後のTAK-625初回投与日となる。

2.7.4.4.2 心電図

（1）国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3002 試験）

本試験の Week 48 までの中間解析時では、心電図検査における臨床的に意味のある変化又は所見はみられなかった。全コホートにおいて、心電図検査の総合的評価は、ベースライン時に全被験者で正常に分類された。追加コホートの 1 例が Week 48 に「臨床的に問題とならない異常」に移行したが、その他の被験者で、ベースライン後に悪化したカテゴリーに移行した被験者はなかった。

（2）海外第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験（MRX-502 試験）

ベースライン時、Week 10 及び 26 で、ほとんどの被験者の心電図は正常であり、臨床的に意味のある所見は認められなかった。

（3）海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

中間解析時にバイタルサイン及び心電図等の安全性解析は実施しなかった。これらの評価は、最終解析時に実施する。

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

TAK-625 の安全性に対する被験者背景の影響を検討するため、TAK-625 の安全性評価に用いた各試験の「安全性データの解析対象集団」を対象に、年齢別（7 歳未満、7 歳以上）、性別及び PFIC タイプ別の部分集団解析を行った。

（1）年齢

1）国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3002 試験）

本試験の Week 26 までの中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「7 歳未満」及び「7 歳以上」で層別して SOC 及び PT 別に表 2.7.4.5-P-1 に示した。

有害事象は、「7 歳未満」1 例（50.0%）及び「7 歳以上」3 例（100%）にみられた。

表 2.7.4.5-P-1　有害事象の年齢別部分集団解析（Week 26 までの中間解析時）　- 3002 試験
（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)	
	7 歳未満	7 歳以上
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=2)	TAK-625 (N=3)
Subjects With Any TEAEs	1 (50.0)	3 (100.0)
胃腸障害	1 (50.0)	0 (0.0)
下痢	1 (50.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (50.0)	3 (100.0)
上気道感染	1 (50.0)	3 (100.0)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (33.3)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (33.3)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	3 (100.0)
耳介血腫	0 (0.0)	1 (33.3)
転倒	0 (0.0)	1 (33.3)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	1 (33.3)
サンバーン	0 (0.0)	1 (33.3)
臨床検査	1 (50.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (50.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (50.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (33.3)
腱炎	0 (0.0)	1 (33.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (50.0)	0 (0.0)
喘息	1 (50.0)	0 (0.0)
鼻出血	1 (50.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (50.0)	0 (0.0)
皮膚炎	1 (50.0)	0 (0.0)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event 3001 3002 IA1（5.3.5.3-3）Table 3.2.1.4-9.1 から引用

本試験の Week 48 までの中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「7 歳未満」及び「7 歳以上」で層別して SOC 及び PT 別に表 2.7.4.5-P-2 に示した。

有害事象は、「7 歳未満」及び「7 歳以上」ともに 1 件以上の有害事象がすべての被験者にみられた。

表 2.7.4.5-P-2　有害事象の年齢別部分集団解析（Week 48 までの中間解析時）　- 3002 試験
（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)	
	7 歳未満	7 歳以上
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=2)	TAK-625 (N=3)
Subjects With Any TEAEs	2 (100.0)	3 (100.0)
胃腸障害	1 (50.0)	0 (0.0)
下痢	1 (50.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	2 (100.0)	3 (100.0)
上気道感染	1 (50.0)	3 (100.0)
COVID-19	1 (50.0)	2 (66.7)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (33.3)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (33.3)
上咽頭炎	1 (50.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	3 (100.0)
耳介血腫	0 (0.0)	1 (33.3)
転倒	0 (0.0)	1 (33.3)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	1 (33.3)
サンバーン	0 (0.0)	1 (33.3)
臨床検査	1 (50.0)	1 (33.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (50.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (50.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (33.3)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (33.3)
腱炎	0 (0.0)	1 (33.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (50.0)	0 (0.0)
喘息	1 (50.0)	0 (0.0)
鼻出血	1 (50.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (50.0)	1 (33.3)
皮膚炎	1 (50.0)	1 (33.3)

TEAE = treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 3001 3002 801PFIC IA2（5.3.5.3-10）Table 3.2.1.4-9.1 から引用

2）海外第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験（MRX-502 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「7 歳未満」及び「7 歳以上」で層別して SOC 及び PT 別に表 2.7.4.5-P-3 に示した。なお、表 2.7.4.5-P-3 では「7 歳未満」のいずれかの投与群で 3 例以上又は「7 歳以上」のいずれかの投与群で 2 例以上発現した有害事象を表示した（層別したすべての有害事象については TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.4-10.1 参照）。

有害事象は、TAK-625 群では「7 歳未満」及び「7 歳以上」ともに 1 件以上の有害事象がすべての被験者にみられた。プラセボ群では「7 歳未満」及び「7 歳以上」でそれぞれ 33 例（97.1%）及び 10 例（83.3%）にみられた。

TAK-625 群において、最も多く報告された有害事象の SOC は「7 歳未満」及び「7 歳以上」ともに「胃腸障害」〔7 歳未満：24 例（68.6%）、7 歳以上：11 例（91.7%）〕であり、次いで「感染症および寄生虫症」〔同：21 例（60.0%）、5 例（41.7%）〕、「臨床検査」〔同：18 例（51.4%）、6 例（50.0%）〕であった。

最も多く報告された有害事象は「7 歳未満」及び「7 歳以上」ともに下痢であった〔同：19 例（54.3%）、8 例（66.7%）〕。

発熱の発現頻度は「7 歳未満」では 40.0%であったが、「7 歳以上」では 25.0%であった。頭痛の発現頻度は「7 歳以上」では 25.0%であったが、「7 歳未満」ではみられなかった（0.0%）。

表 2.7.4.5-P-3　有害事象の年齢別部分集団解析 – 502 試験（7 歳未満のいずれかの投与群で 3 例以上又は 7 歳以上のいずれかの投与群で 2 例以上発現した有害事象）
（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)			
	7 歳未満		7 歳以上	
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=35)	Placebo (N=34)	TAK-625 (N=12)	Placebo (N=12)
Subjects With Any TEAEs	35 (100.0)	33 (97.1)	12 (100.0)	10 (83.3)
心臓障害	0 (0.0)	1 (2.9)	3 (25.0)	0 (0.0)
不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)
胃腸障害	24 (68.6)	13 (38.2)	11 (91.7)	4 (33.3)
下痢	19 (54.3)	7 (20.6)	8 (66.7)	2 (16.7)
腹痛	6 (17.1)	1 (2.9)	4 (33.3)	2 (16.7)
嘔吐	2 (5.7)	4 (11.8)	1 (8.3)	1 (8.3)
上腹部痛	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (16.7)	2 (16.7)
便秘	2 (5.7)	2 (5.9)	2 (16.7)	0 (0.0)
血便排泄	3 (8.6)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (42.9)	11 (32.4)	3 (25.0)	2 (16.7)
発熱	14 (40.0)	11 (32.4)	3 (25.0)	2 (16.7)
肝胆道系障害	1 (2.9)	9 (26.5)	1 (8.3)	1 (8.3)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	5 (14.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	21 (60.0)	21 (61.8)	5 (41.7)	4 (33.3)
上気道感染	3 (8.6)	6 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	3 (8.6)	2 (5.9)	3 (25.0)	0 (0.0)
コロナウイルス感染	2 (5.7)	2 (5.9)	1 (8.3)	2 (16.7)
上咽頭炎	5 (14.3)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	3 (8.6)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	3 (8.6)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	18 (51.4)	12 (35.3)	6 (50.0)	6 (50.0)
血中ビリルビン増加	5 (14.3)	3 (8.8)	2 (16.7)	1 (8.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (17.1)	3 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミン E 減少	4 (11.4)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (16.7)
ビタミン D 減少	4 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)
国際標準比増加	0 (0.0)	2 (5.9)	1 (8.3)	2 (16.7)
代謝および栄養障害	6 (17.1)	8 (23.5)	5 (41.7)	3 (25.0)
ビタミン D 欠乏	3 (8.6)	2 (5.9)	1 (8.3)	2 (16.7)
ビタミン E 欠乏	1 (2.9)	4 (11.8)	2 (16.7)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	1 (2.9)	3 (25.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (25.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (37.1)	7 (20.6)	2 (16.7)	3 (25.0)
鼻漏	7 (20.0)	3 (8.8)	1 (8.3)	2 (16.7)
咳嗽	7 (20.0)	4 (11.8)	0 (0.0)	1 (8.3)

表 2.7.4.5-P-3　有害事象の年齢別部分集団解析 - 502 試験（7 歳未満のいずれかの投与群で 3 例以上又は 7 歳以上のいずれかの投与群で 2 例以上発現した有害事象）
（安全性データの解析対象集団）（続き）

	Number of Subjects (%)			
	7 歳未満		7 歳以上	
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=35)	Placebo (N=34)	TAK-625 (N=12)	Placebo (N=12)
皮膚および皮下組織障害	8 (22.9)	10 (29.4)	2 (16.7)	2 (16.7)
そう痒症	4 (11.4)	7 (20.6)	1 (8.3)	1 (8.3)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.4-10.1 から引用

3）海外第 3 相長期投与試験（MRX-503 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「7 歳未満」及び「7 歳以上」で層別して SOC 及び PT 別に表 2.7.4.5-P-4 に示した。なお、表 2.7.4.5-P-4 では「7 歳未満」又は「7 歳以上」で 3 例以上発現した有害事象を表示した（層別したすべての有害事象については TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.4-11.1 参照）。

有害事象は、「7 歳未満」59 例（98.3%）及び「7 歳以上」23 例（92.0%）にみられた。

多く報告された有害事象の SOC は「7 歳未満」及び「7 歳以上」ともに「感染症および寄生虫症」〔7 歳未満：47 例（78.3%）、7 歳以上：17 例（68.0%）〕及び「胃腸障害」〔同：44 例（73.3%）、19 例（76.0%）〕であった。

「7 歳未満」で最も多く報告された有害事象は、発熱で 33 例（55.0%）にみられたが、「7 歳以上」では 7 例（28.0%）であった。「7 歳以上」で最も多く報告された有害事象は下痢 12 例（48.0%）で、「7 歳未満」31 例（51.7%）と同程度であった。

頭痛の発現頻度は「7 歳以上」では 24.0%であったが、「7 歳未満」ではみられなかった（0.0%）。

表 2.7.4.5-P-4　有害事象の年齢別部分集団解析 – 503 試験（7 歳未満又は 7 歳以上で 3 例以上発現した有害事象）（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)	
	7 歳未満	7 歳以上
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=60)	TAK-625 (N=25)
Subjects With Any TEAEs	59 (98.3)	23 (92.0)
血液およびリンパ系障害	9 (15.0)	1 (4.0)
貧血	4 (6.7)	1 (4.0)
凝血異常	3 (5.0)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	4 (16.0)
不整脈	0 (0.0)	3 (12.0)
胃腸障害	44 (73.3)	19 (76.0)
下痢	31 (51.7)	12 (48.0)
腹痛	12 (20.0)	9 (36.0)
便秘	3 (5.0)	6 (24.0)
嘔吐	7 (11.7)	2 (8.0)
上腹部痛	1 (1.7)	3 (12.0)
血便排泄	3 (5.0)	1 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	34 (56.7)	8 (32.0)
発熱	33 (55.0)	7 (28.0)
感染症および寄生虫症	47 (78.3)	17 (68.0)
上咽頭炎	12 (20.0)	3 (12.0)
コロナウイルス感染	8 (13.3)	5 (20.0)
インフルエンザ	5 (8.3)	6 (24.0)
上気道感染	9 (15.0)	2 (8.0)
胃腸炎	7 (11.7)	0 (0.0)
鼻炎	6 (10.0)	1 (4.0)
尿路感染	3 (5.0)	2 (8.0)
ウイルス感染	3 (5.0)	2 (8.0)
ウイルス性上気道感染	5 (8.3)	0 (0.0)
耳感染	3 (5.0)	1 (4.0)
気管支炎	3 (5.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	3 (5.0)	0 (0.0)
中耳炎	3 (5.0)	0 (0.0)
臨床検査	25 (41.7)	13 (52.0)
血中ビリルビン増加	8 (13.3)	3 (12.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (15.0)	1 (4.0)
ビタミン D 減少	6 (10.0)	1 (4.0)
ビタミン E 減少	5 (8.3)	1 (4.0)
国際標準比増加	3 (5.0)	2 (8.0)
α1 フェトプロテイン増加	3 (5.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (5.0)	0 (0.0)
プロトロンビン時間延長	3 (5.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	13 (21.7)	7 (28.0)
ビタミン D 欠乏	6 (10.0)	2 (8.0)
ビタミン A 欠乏	3 (5.0)	2 (8.0)
神経系障害	0 (0.0)	6 (24.0)
頭痛	0 (0.0)	6 (24.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25 (41.7)	11 (44.0)
咳嗽	19 (31.7)	3 (12.0)
鼻漏	10 (16.7)	4 (16.0)
口腔咽頭痛	1 (1.7)	3 (12.0)

表 2.7.4.5-P-4　有害事象の年齢別部分集団解析 - 503 試験（7 歳未満又は 7 歳以上で 3 例以上発現した有害事象）（安全性データの解析対象集団）（続き）

	Number of Subjects (%)	
	7 歳未満	7 歳以上
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=60)	TAK-625 (N=25)
皮膚および皮下組織障害	15 (25.0)	3 (12.0)
そう痒症	8 (13.3)	2 (8.0)
発疹	4 (6.7)	0 (0.0)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.4-11.1 から引用

4）海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

本試験はベースライン来院時に 12 ヵ月齢未満の乳児（新生児を含む）を対象に実施され、本試験の中間解析時の「安全性データの解析対象集団」における年齢の範囲は 1～11 ヵ月齢であった。中間解析時の安全性の結果では、重篤な有害事象は 2 例に 5 件報告されたが、いずれも治験薬との関連なしと判断された。特に注目すべき有害事象及び治験中止に至った有害事象は ALT 増加が 1 例にみられた。死亡は報告されなかった。ほとんどの有害事象の程度は Grade 1 であり、特に治療薬を必要とせず、消失した。Grade 3 以上の有害事象は 1 例報告された。全体として、TAK-625 の忍容性は良好であった。

5）海外第 2 相非盲検非対照試験（LUM001-501 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「7 歳未満」及び「7 歳以上」で層別して SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.4-13.1 に示した。

有害事象は、「7 歳未満」及び「7 歳以上」ともに 1 件以上の有害事象がすべての被験者（7 歳未満：26 例、7 歳以上：7 例）にみられた。

多く報告された有害事象の SOC は「7 歳未満」及び「7 歳以上」ともに「感染症および寄生虫症」〔7 歳未満：23 例（88.5%）、7 歳以上：7 例（100%）〕、「胃腸障害」〔同：21 例（80.8%）、7 例（100%）〕、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」〔同：20 例（76.9%）、6 例（85.7%）〕、「一般・全身障害および投与部位の状態」〔同：19 例（73.1%）、6 例（85.7%）〕であった。

「7 歳未満」で多く報告された有害事象は、発熱 17 例（65.4%）、咳嗽 15 例（57.7%）、下痢 14 例（53.8%）であった。「7 歳以上」で多く報告された有害事象は、下痢、嘔吐及び腹痛各 5 例（71.4%）、上腹部痛及び口腔咽頭痛各 4 例（57.1%）であり、これらの有害事象の発現頻度は「7 歳未満」のほうが低かった〔下痢 14 例（53.8%）、嘔吐 12 例（46.2%）、腹痛 10 例（38.5%）、上腹部痛 4 例（15.4%）、口腔咽頭痛 9 例（34.6%）〕

6）海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）

本試験の中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「7 歳未満」及び「7 歳以上」で層別して SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.4-14.1 に示した。

有害事象は、「7 歳未満」4/4 例（100%）及び「7 歳以上」7/8 例（87.5%）にみられた。

最も多く報告された有害事象の SOC は「7 歳未満」及び「7 歳以上」ともに「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」であった〔いずれも 7 歳未満：3 例（75.0%）、7 歳以上：5 例（62.5%）〕。「7 歳以上」では SOC「臨床検査」も最も多く報告された有害事象であった〔7 歳未満：0 例（0.0%）、7 歳以上：5 例（62.5%）〕

「7 歳未満」で報告された有害事象はすべて 1 例（25.0%）であった。「7 歳以上」で 2 例以上にみられた有害事象は、上気道感染及び四肢痛各 3 例（37.5%）、歯痛、コロナウイルス感染、上咽頭炎及び肝酵素上昇各 2 例（25.0%）であった。

7）年齢における結論

一部の有害事象では年齢層間の発現頻度に違いがみられる場合があるものの、年齢層間で有害事象のプロファイルの明らかな違いはみられなかった。また、801 試験の結果より、12 ヵ月齢未満の被験者に対しても TAK-625 の忍容性は良好であった。

（2）性別

1）国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3002 試験）

本試験の Week 26 までの中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「男性」及び「女性」で層別して SOC 及び PT 別に表 2.7.4.5-P-5 に示した。

有害事象は、「男性」1 例（50.0%）及び「女性」3 例（100.0%）にみられた。

表 2.7.4.5-P-5　有害事象の性別部分集団解析（Week 26 までの中間解析時）　- 3002 試験
（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)	
	Male	Female
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=2)	TAK-625 (N=3)
Subjects With Any TEAEs	1 (50.0)	3 (100.0)
胃腸障害	1 (50.0)	0 (0.0)
下痢	1 (50.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (50.0)	3 (100.0)
上気道感染	1 (50.0)	3 (100.0)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (33.3)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (33.3)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	3 (100.0)
耳介血腫	0 (0.0)	1 (33.3)
転倒	0 (0.0)	1 (33.3)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	1 (33.3)
サンバーン	0 (0.0)	1 (33.3)
臨床検査	1 (50.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (50.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (50.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (33.3)
腱炎	0 (0.0)	1 (33.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (50.0)	0 (0.0)
喘息	1 (50.0)	0 (0.0)
鼻出血	1 (50.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (50.0)	0 (0.0)
皮膚炎	1 (50.0)	0 (0.0)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event 3001 3002 IA1（5.3.5.3-3）Table 3.2.1.4-9.2 から引用

本試験の Week 48 までの中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「男性」及び「女性」で層別して SOC 及び PT 別に表 2.7.4.5-P-6 に示した。

有害事象は、「男性」及び「女性」ともに 1 件以上の有害事象がすべての被験者にみられた。

表 2.7.4.5-P-6　有害事象の性別部分集団解析（Week 48 までの中間解析時）　- 3002 試験
（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)	
	Male	Female
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=2)	TAK-625 (N=3)
Subjects With Any TEAEs	2 (100.0)	3 (100.0)
胃腸障害	1 (50.0)	0 (0.0)
下痢	1 (50.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	2 (100.0)	3 (100.0)
上気道感染	1 (50.0)	3 (100.0)
COVID-19	1 (50.0)	2 (66.7)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (33.3)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (33.3)
上咽頭炎	1 (50.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	3 (100.0)
耳介血腫	0 (0.0)	1 (33.3)
転倒	0 (0.0)	1 (33.3)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	1 (33.3)
サンバーン	0 (0.0)	1 (33.3)
臨床検査	1 (50.0)	1 (33.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (50.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (50.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (33.3)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (33.3)
腱炎	0 (0.0)	1 (33.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (50.0)	0 (0.0)
喘息	1 (50.0)	0 (0.0)
鼻出血	1 (50.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (50.0)	1 (33.3)
皮膚炎	1 (50.0)	1 (33.3)

TEAE = treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 3001 3002 801PFIC IA2（5.3.5.3-10）Table 3.2.1.4-9.2 から引用

2）海外第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験（MRX-502 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「男性」及び「女性」で層別して SOC 及び PT 別に表 2.7.4.5-P-7 に示した。なお、表 2.7.4.5-P-7 では、「男性」又は「女性」のいずれかの投与群で 3 例以上発現した有害事象を表示した（層別したすべての有害事象については TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.4-10.2 参照）。

有害事象は、TAK-625 群では「男性」及び「女性」ともに 1 件以上の有害事象がすべての被験者にみられた。プラセボ群では「男性」及び「女性」でそれぞれ 20 例（90.9%）及び 23 例（95.8%）にみられた。高度かつ治験薬との関連ありと分類された有害事象は、TAK-625 群及びプラセボ群の男女ともになかった。重篤な有害事象は、両投与群の女性〔TAK-625 群：2 例（7.4%）、プラセボ群：1 例（4.2%）〕よりも男性〔同：3 例（15.0%）、2 例（9.1%）〕で発現頻度は高かった。TAK-625 群の女性 1 例で有害事象により治験薬投与を中止した。

TAK-625 群において、最も多く報告された有害事象の SOC は「男性」及び「女性」ともに「胃腸障害」であった〔男性：16 例（80.0%）、女性：19 例（70.4%）〕。また、最も多く報告された有害事象は「男性」及び「女性」ともに下痢であり女性（48.1%）よりも男性（70.0%）で多かった。

表 2.7.4.5-P-7　有害事象の性別部分集団解析 – 502 試験（男性又は女性のいずれかの投与群で 3 例以上発現した有害事象）（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)			
	Male		Female	
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=20)	Placebo (N=22)	TAK-625 (N=27)	Placebo (N=24)
Subjects With Any TEAEs	20 (100.0)	20 (90.9)	27 (100.0)	23 (95.8)
胃腸障害	16 (80.0)	9 (40.9)	19 (70.4)	8 (33.3)
下痢	14 (70.0)	7 (31.8)	13 (48.1)	2 (8.3)
腹痛	3 (15.0)	1 (4.5)	7 (25.9)	2 (8.3)
嘔吐	1 (5.0)	2 (9.1)	2 (7.4)	3 (12.5)
便秘	3 (15.0)	2 (9.1)	1 (3.7)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (45.0)	8 (36.4)	9 (33.3)	5 (20.8)
発熱	9 (45.0)	8 (36.4)	8 (29.6)	5 (20.8)
肝胆道系障害	0 (0.0)	7 (31.8)	2 (7.4)	3 (12.5)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	3 (13.6)	0 (0.0)	2 (8.3)
感染症および寄生虫症	11 (55.0)	14 (63.6)	15 (55.6)	11 (45.8)
上気道感染	2 (10.0)	3 (13.6)	1 (3.7)	3 (12.5)
インフルエンザ	3 (15.0)	1 (4.5)	3 (11.1)	1 (4.2)
コロナウイルス感染	2 (10.0)	1 (4.5)	1 (3.7)	3 (12.5)
上咽頭炎	1 (5.0)	1 (4.5)	4 (14.8)	1 (4.2)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (4.5)	3 (11.1)	1 (4.2)
臨床検査	8 (40.0)	8 (36.4)	16 (59.3)	10 (41.7)
血中ビリルビン増加	4 (20.0)	2 (9.1)	3 (11.1)	2 (8.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (15.0)	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (12.5)
ビタミン D 減少	1 (5.0)	0 (0.0)	3 (11.1)	2 (8.3)
代謝および栄養障害	6 (30.0)	5 (22.7)	5 (18.5)	6 (25.0)
ビタミン D 欠乏	2 (10.0)	3 (13.6)	2 (7.4)	1 (4.2)
ビタミン E 欠乏	0 (0.0)	1 (4.5)	3 (11.1)	3 (12.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (30.0)	4 (18.2)	9 (33.3)	6 (25.0)
鼻漏	2 (10.0)	1 (4.5)	6 (22.2)	4 (16.7)
咳嗽	3 (15.0)	3 (13.6)	4 (14.8)	2 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	4 (20.0)	5 (22.7)	6 (22.2)	7 (29.2)
そう痒症	2 (10.0)	3 (13.6)	3 (11.1)	5 (20.8)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.4-10.2 から引用

3）海外第 3 相長期投与試験（MRX-503 試験）

本試験の中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「男性」及び「女性」で層別して SOC 及び PT 別に表 2.7.4.5-P-8 に示した。なお、表 2.7.4.5-P-8 では、「男性」又は「女性」で 3 例以上発現した有害事象を表示した（層別したすべての有害事象

については TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.4-11.2 参照）。

有害事象は、「男性」35 例（97.2%）及び「女性」47 例（95.9%）にみられた。

多く報告された有害事象の SOC は、「男性」及び「女性」ともに「感染症および寄生虫症」〔男性：26 例（72.2%）、女性：38 例（77.6%）〕及び「胃腸障害」〔同：26 例（72.2%）、37 例（75.5%）〕であった。最も多く報告された有害事象は「男性」及び「女性」ともに下痢〔同：21 例（58.3%）、22 例（44.9%）〕、次いで発熱〔同：20 例（55.6%）、20 例（40.8%）〕であった。

表 2.7.4.5-P-8　有害事象の性別部分集団解析 – 503 試験（男性又は女性で 3 例以上発現した有害事象）（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)	
	Male	Female
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=36)	TAK-625 (N=49)
Subjects With Any TEAEs	35 (97.2)	47 (95.9)
血液およびリンパ系障害	3 (8.3)	7 (14.3)
貧血	1 (2.8)	4 (8.2)
凝血異常	0 (0.0)	3 (6.1)
胃腸障害	26 (72.2)	37 (75.5)
下痢	21 (58.3)	22 (44.9)
腹痛	6 (16.7)	15 (30.6)
便秘	5 (13.9)	4 (8.2)
嘔吐	3 (8.3)	6 (12.2)
上腹部痛	1 (2.8)	3 (6.1)
血便排泄	1 (2.8)	3 (6.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (55.6)	22 (44.9)
発熱	20 (55.6)	20 (40.8)
感染症および寄生虫症	26 (72.2)	38 (77.6)
上咽頭炎	6 (16.7)	9 (18.4)
コロナウイルス感染	8 (22.2)	5 (10.2)
インフルエンザ	6 (16.7)	5 (10.2)
上気道感染	4 (11.1)	7 (14.3)
胃腸炎	2 (5.6)	5 (10.2)
鼻炎	3 (8.3)	4 (8.2)
尿路感染	2 (5.6)	3 (6.1)
ウイルス感染	2 (5.6)	3 (6.1)
ウイルス性上気道感染	2 (5.6)	3 (6.1)
結膜炎	1 (2.8)	3 (6.1)
耳感染	1 (2.8)	3 (6.1)
口腔ヘルペス	3 (8.3)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	3 (6.1)
扁桃炎	0 (0.0)	3 (6.1)
臨床検査	15 (41.7)	23 (46.9)
血中ビリルビン増加	5 (13.9)	6 (12.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (11.1)	6 (12.2)
ビタミン D 減少	3 (8.3)	4 (8.2)
ビタミン E 減少	3 (8.3)	3 (6.1)
国際標準比増加	3 (8.3)	2 (4.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	3 (6.1)

表 2.7.4.5-P-8　有害事象の性別部分集団解析 - 503 試験（男性又は女性で 3 例以上発現した有害事象）（安全性データの解析対象集団）（続き）

	Number of Subjects (%)	
	Male	Female
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=36)	TAK-625 (N=49)
代謝および栄養障害	11 (30.6)	9 (18.4)
ビタミン D 欠乏	4 (11.1)	4 (8.2)
ビタミン A 欠乏	2 (5.6)	3 (6.1)
ビタミン E 欠乏	0 (0.0)	4 (8.2)
神経系障害	2 (5.6)	4 (8.2)
頭痛	2 (5.6)	4 (8.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (36.1)	23 (46.9)
咳嗽	8 (22.2)	14 (28.6)
鼻漏	5 (13.9)	9 (18.4)
口腔咽頭痛	1 (2.8)	3 (6.1)
皮膚および皮下組織障害	8 (22.2)	10 (20.4)
そう痒症	5 (13.9)	5 (10.2)
発疹	1 (2.8)	3 (6.1)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.4-11.2 から引用

4）海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

本試験の中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「男性」及び「女性」で層別して SOC 及び PT 別に表 2.7.4.5-P-9 に示した。なお、表 2.7.4.5-P-9 では、「男性」又は「女性」で 2 例以上発現した有害事象を表示した（層別したすべての有害事象については TAK-625 Analysis Results for CTD 3001 3002 801PFIC IA2（5.3.5.3-10）Table 3.2.1.4-12.2 参照）。

有害事象は、「男性」及び「女性」ともに 1 件以上の有害事象がすべての被験者にみられた。多く報告された有害事象の SOC は、「男性」及び「女性」ともに「感染症および寄生虫症」であり、すべての被験者にみられた。SOC「胃腸障害」の発現頻度は、「女性」よりも「男性」で高かった〔男性：6 例（85.7%）、女性：1 例（33.3%）〕。最も多く報告された有害事象は、「男性」では嘔吐 5 例（71.4%）、次いで下痢及び鼻漏各 3 例（42.9%）であった。「女性」では上咽頭炎及びウイルス感染各 2 例（66.7%）であり、それ以外の有害事象はすべて 1 例（33.3%）であった。

表 2.7.4.5-P-9　有害事象の性別部分集団解析（男性又は女性で 2 例以上発現した有害事象）－801 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)	
	Male	Female
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=7)	TAK-625 (N=3)
Subjects With Any TEAEs	7 (100.0)	3 (100.0)
胃腸障害	6 (85.7)	1 (33.3)
嘔吐	5 (71.4)	0 (0.0)
下痢	3 (42.9)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (28.6)	1 (33.3)
発熱	2 (28.6)	1 (33.3)
感染症および寄生虫症	7 (100.0)	3 (100.0)
上咽頭炎	2 (28.6)	2 (66.7)
上気道感染	2 (28.6)	1 (33.3)
インフルエンザ	2 (28.6)	0 (0.0)
ウイルス感染	0 (0.0)	2 (66.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (57.1)	2 (66.7)
咳嗽	2 (28.6)	1 (33.3)
鼻漏	3 (42.9)	0 (0.0)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 3001 3002 801PFIC IA2（5.3.5.3-10）Table 3.2.1.4-12.2 から引用

5）海外第 2 相非盲検非対照試験（LUM001-501 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「男性」及び「女性」で層別して SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.4-13.2 に示した。

有害事象は、「男性」及び「女性」ともに 1 件以上の有害事象がすべての被験者（男性：14 例、女性：19 例）にみられた。

多く報告された有害事象の SOC は、「男性」及び「女性」ともに「感染症および寄生虫症」〔男性：12 例（85.7%）、女性：18 例（94.7%）〕、「胃腸障害」〔同：11 例（78.6%）、17 例（89.5%）〕、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」〔同：11 例（78.6%）、15 例（78.9%）〕、「一般・全身障害および投与部位の状態」〔同：10 例（71.4%）、15 例（78.9%）〕であった。最も多く報告された有害事象は、「男性」及び「女性」ともに発熱であった〔同：8 例（57.1%）、12 例（63.2%）〕。また、「女性」では下痢も最も多く報告された有害事象であった〔同：7 例（50.0%）、12 例（63.2%）〕。

6）海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）

本試験の中間解析時「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「男性」及び「女性」で層別して SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.4-14.2 に示した。

有害事象は、「男性」4/5 例（80.0%）及び「女性」7/7 例（100%）にみられた。

「男性」で最も多く報告された有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」及び「臨床検査」でいずれも 3 例（60.0%）であった。「女性」で最も多く報告された有害事象の SOC は

「胃腸障害」6 例（85.7%）であり、次いで「感染症および寄生虫症」5 例（71.4%）であった。最も多く報告された有害事象は、「男性」では上気道感染、コロナウイルス感染、肝酵素上昇及び四肢痛各 2 例（40.0%）、「女性」では歯痛及び上気道感染各 2 例（28.6%）であった。

7）性別における結論

一部の有害事象では男女間の発現頻度に違いがみられる場合があるものの、男女間で有害事象のプロファイルの明らかな違いはみられなかった。

（3）PFIC タイプ

1）国内第 3 相非盲検非対照試験（TAK-625-3002 試験）

本試験の Week 26 までの中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「主要コホート（nt-PFIC2）」及び「主要コホート以外」で層別して SOC 及び PT 別に表 2.7.4.5-P-10 に示した。

有害事象は、「主要コホート」3 例（100%）及び「主要コホート以外」1 例（50.0%）にみられた。

表 2.7.4.5-P-10　有害事象の PFIC タイプ別部分集団解析（Week 26 までの中間解析時）
- 3002 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)	
	Primary Cohort	Other than Primary Cohort
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=3)	TAK-625 (N=2)
Subjects With Any TEAEs	3 (100.0)	1 (50.0)
胃腸障害	1 (33.3)	0 (0.0)
下痢	1 (33.3)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	3 (100.0)	1 (50.0)
上気道感染	3 (100.0)	1 (50.0)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (50.0)
インフルエンザ	1 (33.3)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (66.7)	1 (50.0)
耳介血腫	0 (0.0)	1 (50.0)
転倒	1 (33.3)	0 (0.0)
皮膚擦過傷	1 (33.3)	0 (0.0)
サンバーン	1 (33.3)	0 (0.0)
臨床検査	1 (33.3)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (50.0)
腱炎	0 (0.0)	1 (50.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (33.3)	0 (0.0)
喘息	1 (33.3)	0 (0.0)
鼻出血	1 (33.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (33.3)	0 (0.0)
皮膚炎	1 (33.3)	0 (0.0)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event 3001 3002 IA1（5.3.5.3-3）Table 3.2.1.4-9.3 から引用

本試験の Week 48 までの中間解析時の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「主要コホート（nt-PFIC2）」及び「主要コホート以外」で層別して SOC 及び PT 別に表 2.7.4.5-P-11 に示した。

有害事象は、「主要コホート」及び「主要コホート以外」ともに 1 件以上の有害事象がすべての被験者にみられた。

表 2.7.4.5-P-11　有害事象の PFIC タイプ別部分集団解析（Week 48 までの中間解析時）
- 3002 試験（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)	
	Primary Cohort	Other than Primary Cohort
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=3)	TAK-625 (N=2)
Subjects With Any TEAEs	3 (100.0)	2 (100.0)
胃腸障害	1 (33.3)	0 (0.0)
下痢	1 (33.3)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	3 (100.0)	2 (100.0)
上気道感染	3 (100.0)	1 (50.0)
COVID-19	1 (33.3)	2 (100.0)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (50.0)
インフルエンザ	1 (33.3)	0 (0.0)
上咽頭炎	1 (33.3)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (66.7)	1 (50.0)
耳介血腫	0 (0.0)	1 (50.0)
転倒	1 (33.3)	0 (0.0)
皮膚擦過傷	1 (33.3)	0 (0.0)
サンバーン	1 (33.3)	0 (0.0)
臨床検査	1 (33.3)	1 (50.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (50.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (50.0)
腱炎	0 (0.0)	1 (50.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (33.3)	0 (0.0)
喘息	1 (33.3)	0 (0.0)
鼻出血	1 (33.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	0 (0.0)
皮膚炎	2 (66.7)	0 (0.0)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 3001 3002 801PFIC IA2（5.3.5.3-10）Table 3.2.1.4-9.3 から引用

2）海外第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験（MRX-502 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「主要コホート（nt-PFIC2）」及び「主要コホート以外」で層別して SOC 及び PT 別に表 2.7.4.5-P-12 に示した。なお、表 2.7.4.5-P-12 では「主要コホート」のいずれかの投与群で 2 例以上又は「主要コホート以外」のいずれかの投与群で 3 例以上発現した有害事象を表示した〔層別したすべての有害事象については TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.4-10.3 参照〕。

有害事象は、TAK-625 群では「主要コホート」及び「主要コホート以外」ともに 1 件以上の有害事象がすべての被験者にみられた。プラセボ群では「主要コホート」及び「主要コホート以外」でそれぞれ 16 例（94.1%）及び 27 例（93.1%）にみられた。

TAK-625 群において、最も多く報告された有害事象の SOC は「主要コホート」及び「主要コホート以外」ともに「胃腸障害」〔主要コホート：12 例（85.7%）、主要コホート以外：23 例（69.7%）〕であり、最も多く報告された有害事象もともに下痢〔同：8 例（57.1%）、19 例（57.6%）〕であった。

発熱の発現頻度は「主要コホート」では 50.0%であったが、「主要コホート以外」では 30.3%であった。

表 2.7.4.5-P-12　有害事象の PFIC タイプ別部分集団解析 – 502 試験（「主要コホート」のいずれかの投与群で 2 例以上又は「主要コホート以外」のいずれかの投与群で 3 例以上発現した有害事象）（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)			
	Primary Cohort		Other than Primary Cohort	
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=14)	Placebo (N=17)	TAK-625 (N=33)	Placebo (N=29)
Subjects With Any TEAEs	14 (100.0)	16 (94.1)	33 (100.0)	27 (93.1)
胃腸障害	12 (85.7)	10 (58.8)	23 (69.7)	7 (24.1)
下痢	8 (57.1)	3 (17.6)	19 (57.6)	6 (20.7)
腹痛	3 (21.4)	2 (11.8)	7 (21.2)	1 (3.4)
嘔吐	2 (14.3)	4 (23.5)	1 (3.0)	1 (3.4)
上腹部痛	2 (14.3)	2 (11.8)	0 (0.0)	2 (6.9)
便秘	2 (14.3)	1 (5.9)	2 (6.1)	1 (3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (50.0)	1 (5.9)	11 (33.3)	12 (41.4)
発熱	7 (50.0)	1 (5.9)	10 (30.3)	12 (41.4)
肝胆道系障害	1 (7.1)	3 (17.6)	1 (3.0)	7 (24.1)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	4 (13.8)
感染症および寄生虫症	6 (42.9)	7 (41.2)	20 (60.6)	18 (62.1)
上気道感染	0 (0.0)	2 (11.8)	3 (9.1)	4 (13.8)
インフルエンザ	3 (21.4)	0 (0.0)	3 (9.1)	2 (6.9)
コロナウイルス感染	2 (14.3)	2 (11.8)	1 (3.0)	2 (6.9)
上咽頭炎	1 (7.1)	1 (5.9)	4 (12.1)	1 (3.4)
尿路感染	2 (14.3)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.4)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.1)	1 (3.4)
傷害、中毒および処置合併症	3 (21.4)	4 (23.5)	3 (9.1)	4 (13.8)
挫傷	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	7 (50.0)	9 (52.9)	17 (51.5)	9 (31.0)
血中ビリルビン増加	3 (21.4)	3 (17.6)	4 (12.1)	1 (3.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (14.3)	3 (17.6)	4 (12.1)	0 (0.0)
ビタミン E 減少	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.1)	3 (10.3)
ビタミン D 減少	0 (0.0)	1 (5.9)	4 (12.1)	1 (3.4)
国際標準比増加	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.0)	3 (10.3)
代謝および栄養障害	3 (21.4)	6 (35.3)	8 (24.2)	5 (17.2)
ビタミン D 欠乏	0 (0.0)	1 (5.9)	4 (12.1)	3 (10.3)
ビタミン E 欠乏	0 (0.0)	1 (5.9)	3 (9.1)	3 (10.3)
食欲減退	1 (7.1)	2 (11.8)	1 (3.0)	0 (0.0)
神経系障害	2 (14.3)	1 (5.9)	1 (3.0)	0 (0.0)
頭痛	2 (14.3)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (35.7)	3 (17.6)	10 (30.3)	7 (24.1)
鼻漏	2 (14.3)	2 (11.8)	6 (18.2)	3 (10.3)
咳嗽	2 (14.3)	2 (11.8)	5 (15.2)	3 (10.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (14.3)	6 (35.3)	8 (24.2)	6 (20.7)
そう痒症	2 (14.3)	3 (17.6)	3 (9.1)	5 (17.2)
発疹	0 (0.0)	2 (11.8)	1 (3.0)	0 (0.0)

TEAE = treatment-emergent adverse events.

Percentages are based on Safety Analysis Set.

TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.

Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.

TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.4-10.3 から引用

3）海外第 3 相長期投与試験（MRX-503 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「主要コホート（nt-PFIC2）」及び「主要コホート以外」で層別して SOC 及び PT 別に表 2.7.4.5-P-13 に示した。なお、表 2.7.4.5-P-13 では「主要コホート」又は「主要コホート以外」で 3 例以上発現した有害事象を表示した（層別したすべての有害事象については TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.4-11.3 参照）。

有害事象は、「主要コホート」26 例（96.3%）及び「主要コホート以外」56 例（96.6%）にみられた。

多く報告された有害事象の SOC は「主要コホート」及び「主要コホート以外」ともに「感染症および寄生虫症」〔主要コホート：19 例（70.4%）、主要コホート以外：45 例（77.6%）〕及び「胃腸障害」〔同：19 例（70.4%）、44 例（75.9%）〕であった。

多く報告された有害事象は、「主要コホート」及び「主要コホート以外」ともに発熱〔同：11 例（40.7%）、29 例（50.0%）〕、下痢〔同：10 例（37.0%）、33 例（56.9%）〕、咳嗽〔同：7 例（25.9%）、15 例（25.9%）〕及び腹痛〔同：7 例（25.9%）、14 例（24.1%）〕であった。

表 2.7.4.5-P-13　有害事象の PFIC タイプ別部分集団解析 – 503 試験（主要コホート又は主要コホート以外のコホートのいずれかの層で 3 例以上発現した有害事象）
（安全性データの解析対象集団）

	Number of Subjects (%)	
	Primary Cohort	Other than Primary Cohort
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=27)	TAK-625 (N=58)
Subjects With Any TEAEs	26 (96.3)	56 (96.6)
血液およびリンパ系障害	1 (3.7)	9 (15.5)
貧血	1 (3.7)	4 (6.9)
凝血異常	0 (0.0)	3 (5.2)
胃腸障害	19 (70.4)	44 (75.9)
下痢	10 (37.0)	33 (56.9)
腹痛	7 (25.9)	14 (24.1)
便秘	3 (11.1)	6 (10.3)
嘔吐	3 (11.1)	6 (10.3)
血便排泄	1 (3.7)	3 (5.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (44.4)	30 (51.7)
発熱	11 (40.7)	29 (50.0)
感染症および寄生虫症	19 (70.4)	45 (77.6)
上咽頭炎	2 (7.4)	13 (22.4)
コロナウイルス感染	3 (11.1)	10 (17.2)
インフルエンザ	5 (18.5)	6 (10.3)
上気道感染	4 (14.8)	7 (12.1)
胃腸炎	3 (11.1)	4 (6.9)
鼻炎	4 (14.8)	3 (5.2)
尿路感染	3 (11.1)	2 (3.4)
ウイルス感染	3 (11.1)	2 (3.4)
ウイルス性上気道感染	1 (3.7)	4 (6.9)
結膜炎	0 (0.0)	4 (6.9)
中耳炎	0 (0.0)	3 (5.2)

表 2.7.4.5-P-13　有害事象の PFIC タイプ別部分集団解析 - 503 試験（主要コホート又は主要コホート以外のコホートのいずれかの層で 3 例以上発現した有害事象）
（安全性データの解析対象集団）（続き）

	Number of Subjects (%)	
	Primary Cohort	Other than Primary Cohort
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=27)	TAK-625 (N=58)
臨床検査	12 (44.4)	26 (44.8)
血中ビリルビン増加	5 (18.5)	6 (10.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (14.8)	6 (10.3)
ビタミン D 減少	1 (3.7)	6 (10.3)
ビタミン E 減少	1 (3.7)	5 (8.6)
国際標準比増加	2 (7.4)	3 (5.2)
プロトロンビン時間延長	3 (11.1)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	3 (5.2)
代謝および栄養障害	5 (18.5)	15 (25.9)
ビタミン D 欠乏	2 (7.4)	6 (10.3)
ビタミン A 欠乏	1 (3.7)	4 (6.9)
食欲減退	1 (3.7)	3 (5.2)
ビタミン E 欠乏	0 (0.0)	4 (6.9)
神経系障害	4 (14.8)	2 (3.4)
頭痛	4 (14.8)	2 (3.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (40.7)	25 (43.1)
咳嗽	7 (25.9)	15 (25.9)
鼻漏	3 (11.1)	11 (19.0)
鼻出血	1 (3.7)	3 (5.2)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	4 (6.9)
皮膚および皮下組織障害	3 (11.1)	15 (25.9)
そう痒症	3 (11.1)	7 (12.1)
発疹	1 (3.7)	3 (5.2)

TEAE=treatment-emergent adverse events.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.4-11.3 から引用

4）海外第 2 相非盲検非対照試験（MRX-801 試験）

本試験では被験者が少ないため、PFIC タイプ別の部分集団解析を行わなかった。

5）海外第 2 相非盲検非対照試験（LUM001-501 試験）

本試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象を、「nt-PFIC2」及び「nt-PFIC2 以外」で層別して SOC 及び PT 別に TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.4-13.3 に示した。

有害事象は、「nt-PFIC2」及び「nt-PFIC2 以外」ともに 1 件以上の有害事象がすべての被験者（nt-PFIC2：19 例、nt-PFIC2 以外：14 例）にみられた。

多く報告された有害事象の SOC は、「nt-PFIC2」及び「nt-PFIC2 以外」ともに「感染症および寄生虫症」〔nt-PFIC2：19 例（100%）、nt-PFIC2 以外：11 例（78.6%）〕、「胃腸障害」〔同：17 例（89.5%）、11 例（78.6%）〕、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」〔同：15 例（78.9%）、11 例（78.6%）〕、「一般・全身障害および投与部位の状態」〔同：14 例（73.7%）、11 例

（78.6%）〕であった。「臨床検査」は「nt-PFIC2 以外」では 11 例（78.6%）であったが、「nt-PFIC2」では 3 例（15.8%）であった。

「nt-PFIC2」で最も多く報告された有害事象は嘔吐及び上咽頭炎でいずれも 12 例（63.2%）にみられたが、「nt-PFIC2 以外」ではそれぞれ 5 例（35.7%）及び 3 例（21.4%）であった。「nt-PFIC2」で次いで多く報告された有害事象は、下痢、発熱及び咳嗽でいずれも 11 例（57.9%）にみられ、これらの有害事象は「nt-PFIC2 以外」でも多く報告された有害事象であった〔それぞれ 8 例（57.1%）、9 例（63.4%）及び 7 例（50.0%）〕。

6）海外第 2 相長期投与試験（MRX-800 試験）

本試験では被験者が少ないため、PFIC タイプ別の部分集団解析を行わなかった。

7）PFIC タイプにおける結論

一部の有害事象では PFIC タイプ間の発現頻度に違いがみられる場合があるものの、PFIC タイプ間で有害事象のプロファイルの明らかな違いはみられなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.3 を参照のこと。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

3002 試験、801 試験、502 試験、503 試験及び 800 試験の「安全性データの解析対象集団」でみられた有害事象をチトクローム P450（CYP）3A4 基質薬の併用有無で層別して PT 別にそれぞれ TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event 3001 3002 IA1（5.3.5.3-3）Table 3.2.1.5-5（3002 試験の Week 26 までの中間解析時）、TAK-625 Analysis Results for CTD 3001 3002 801PFIC IA2（5.3.5.3-10）Table 3.2.1.5-5（3002 試験の Week 48 までの中間解析時）及び Table 3.2.1.5-8（801 試験）、並びに TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.5-6（502 試験）、Table 3.2.1.5-7（503 試験）及び Table 3.2.1.5-9（800 試験）に示した（502 試験以外は中間解析時の「安全性データの解析対象集団」）。これらの表の集計条件の詳細は以下のとおり。

- CYP3A4 基質薬は、「FDA Drug Development and Drug Interactions | Table of Substrates, Inhibitors and Inducers（更新日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）」における「Table 1: CYP Enzyme- and Transporter System-Based Clinical Substrates, Inhibitors, or Inducers)」[1]から検索抽出した薬剤（Sensitive substrates 及び Moderate sensitive substrates、表 2.7.4.5-P-14 参照）を対象とした。

表 2.7.4.5-P-14　解析対象とした CYP3A4 基質薬一覧

Sensitive substrates	Moderate sensitive substrates
Drugs that demonstrate an increase in AUC of ≥5-fold with strong inhibitors of a given metabolic pathway: alfentanil, avanafil, budesonide, buspirone, conivaptan, darifenacin, darunavir, dasatinib, dronedarone, eletriptan, eplerenone, everolimus, felodipine, ibrutinib, indinavir, isavuconazole, ivabradine, lemborexant, lomitapide, lovastatin, lurasidone, maraviroc, midazolam, mobocertinib, naloxegol, nisoldipine, quetiapine, saquinavir, sildenafil, simvastatin, sirolimus, tacrolimus, ticagrelor, tipranavir, tolvaptan, triazolam, vardenafil, venetoclax	Drugs that demonstrate an increase in AUC of ≥2 to <5-fold with strong inhibitors of a given metabolic pathway: alprazolam, aprepitant, atorvastatin, colchicine, eliglustat pimozide, rilpivirine, rivaroxaban, tadalafil

AUC：濃度－時間曲線下面積、CYP：チトクローム P450

・有害事象発現時における CYP3A4 基質薬の併用の有無にかかわらず、試験期間中に対象となる CYP3A4 基質薬の併用があった被験者にみられた有害事象はすべて CYP3A4 基質薬の併用「有り」に含め集計した。

3002 試験、502 試験及び 800 試験では、CYP3A4 基質薬の併用「有り」の被験者はいなかった。

CYP3A4 基質薬の併用が「有り」の被験者がみられた 503 試験で有害事象は CYP3A4 基質薬の併用が「有り」の群 7/7 例（100%）及び「無し」の群 75/78 例（96.2%）、801 試験で CYP3A4 基質薬の併用が「有り」の群 2/2 例（100%）及び「無し」の群 8/8 例（100%）であり、発現頻度に大きな違いはなかった。CYP3A4 基質薬の併用が「有り」の群のうち、CYP3A4 基質薬の併用期間中に有害事象の発現があった被験者は、503 試験で 6/7 例、801 試験で 2/2 例であった。CYP3A4 基質薬の併用期間中に有害事象の発現があった被験者について、TAK-625 の投与量、CYP3A4 基質薬の種類の詳細及び CYP3A4 基質薬の併用期間中の有害事象発現状況を試験ごとにそれぞれ表 2.7.4.5-P-15 及び表 2.7.4.5-P-16 に示した。

表 2.7.4.5-P-15　CYP3A4 基質薬の併用「有り」群における TAK-625 の投与量、CYP3A4 基質薬の種類の詳細及び併用期間中の有害事象一覧 – 503 試験

被験者識別コード	TAK-625 の情報			併用した CYP3A4 基質薬			有害事象の情報		
	投与開始日	投与終了日	有害事象発現時投与量（μg/kg/day）	医薬品名	投与期間	投与経路	有害事象（PT）	発現日	消失日
[redacted]	20[redacted]	20[redacted]*	600	Budesonide	20[redacted]～20[redacted]	吸入	喉頭炎	投与196日目**	投与202日目**
			1200	Budesonide	20[redacted]～20[redacted]	吸入	咳嗽	投与214日目**	投与225日目**
			1200	Budesonide	20[redacted]～20[redacted]	吸入	上気道感染	投与331日目**	投与348日目**
			1200	Budesonide	20[redacted]～20[redacted]	吸入	咽頭炎	投与635日目**	投与642日目**
[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	1200	Budesonide	20[redacted]～20[redacted]	吸入	気管支炎	投与231日目**	投与246日目**
					20[redacted]～20[redacted]				
			1200	Budesonide	20[redacted]～20[redacted]	吸入	喉頭炎	投与282日目**	投与289日目**
					20[redacted]～20[redacted]				
[redacted]	20[redacted]	20[redacted]*	900	Budesonide	20[redacted]～20[redacted]	吸入	上気道感染	投与17日目**	投与22日目**
[redacted]	20[redacted]	20[redacted]*	1200	Budesonide	20[redacted]～20[redacted]	経鼻	咳嗽	投与605日目**	投与611日目**
			1200	Budesonide	20[redacted]～20[redacted]	経鼻	発熱	投与654日目**	投与654日目**
			1200	Budesonide	20[redacted]～20[redacted]	経鼻	咽頭扁桃炎	投与654日目**	投与660日目**
[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	1200	Tacrolimus	20[redacted]～20[redacted]時点で継続中	経口	ビタミンE減少	投与96日目**	継続中
			600	Tacrolimus	20[redacted]～20[redacted]時点で継続中	経口	ビタミン D 減少	投与380日目**	継続中
			1200	Tacrolimus	20[redacted]～20[redacted]時点で継続中	経口	進行性家族性肝内胆汁うっ滞	投与419日目**	投与442日目**
[redacted]	20[redacted]	20[redacted]*	1200	Budesonide	20[redacted]～20[redacted]	吸入	上咽頭炎	投与82日目**	投与87日目**
			600	Budesonide	20[redacted]～20[redacted]	吸入	過角化	投与99日目**	継続中
			1200	Budesonide	20[redacted]～20[redacted]	吸入	上咽頭炎	投与101日目**	投与106日目**

CYP：チトクローム P450、PT：基本語
事象名：MedDRA ver 26.0
*中間解析時のデータカットオフ日
**新薬承認情報提供時に置き換え
503 試験 Abbreviated Interim 総括報告書 Revised（5.3.5.2-10）Listing 16.4.4 及び Listing 16.8.1 から作成

表 2.7.4.5-P-16　CYP3A4 基質薬の併用「有り」群における TAK-625 の投与量、CYP3A4 基質薬の種類の詳細及び併用期間中の有害事象一覧
– 801 試験

被験者識別コード	TAK-625 の情報			併用した CYP3A4 基質薬			有害事象の情報		
	投与開始日	投与終了日	有害事象発現時投与量（μg/kg/day）	医薬品名	投与期間	投与経路	有害事象（PT）	発現日	消失日
[redacted]	20[redacted]	20[redacted]*	300	Budesonide	20[redacted]～20[redacted]	吸入	原発性副甲状腺機能亢進症	投与5日目**	継続中
			1200	Budesonide	20[redacted]～20[redacted]	吸入	気道感染	投与245日目**	投与254日目**
			1200	Budesonide	20[redacted]～20[redacted]	吸入	気道感染	投与275日目**	投与284日目**
			1200	Budesonide	20[redacted]～20[redacted]	吸入	喉頭炎	投与321日目**	投与326日目**
			1200	Budesonide	20[redacted]～20[redacted]	吸入	外耳炎	投与321日目**	投与326日目**
[redacted]	20[redacted]	20[redacted]*	1200	Budesonide	20[redacted]～20[redacted]	吸入	筋緊張	投与22日目**	継続中
			1200	Budesonide	20[redacted]～20[redacted]	吸入	上気道の炎症	投与104日目**	投与113日目**

CYP：チトクローム P450、PT：基本語
事象名：MedDRA ver 26.0
**新薬承認情報提供時に置き換え
*中間解析時のデータカットオフ日
801 試験 改訂 Abbreviated Interim（PFIC）（5.3.5.2-8）Listing 16.2.3 及び Listing 16.2.7.1 から作成

503 試験及び 801 試験の CYP3A4 基質薬の併用が「有り」の群において、併用期間中の有害事象発現時の TAK-625 の投与量は、多くの症例において用量漸増後の最大用量が投与されていた。発現した有害事象のほとんどは軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であり、CYP3A4 基質薬の併用継続下で消失した。

CYP3A4 基質薬の併用が「有り」の被験者がいた 503 試験及び 801 試験の層別解析結果〔TAK-625 Analysis Results for CTD 1 Adverse Event（5.3.5.3-2）Table 3.2.1.5-7 及び TAK-625 Analysis Results for CTD 3001 3002 801PFIC IA2（5.3.5.3-10）Table 3.2.1.5-8〕で示したとおり、CYP3A4 基質の併用有無別で有害事象の発現傾向に大きな違いはなく、CYP3A4 基質薬の治療効果の増強と考えられる事象等、CYP3A4 基質薬との併用投与に起因すると考えられる有害事象はなかった。

503 試験及び 801 試験では、CYP3A4 基質薬の併用が「有り」の群が少数であったため結果の解釈には限界があるものの、503 試験及び 801 試験における安全性成績に基づくと、全体的に投与群間での有害事象のプロファイルに大きな違いはみられず、CYP3A4 を介した臨床的に意味のある相互作用が生じる可能性は低いと考える。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

TAK-625 の安全性評価に用いた各試験において、妊娠可能年齢である PFIC 被験者の妊娠はなかった。また、妊娠中又は授乳中の PFIC 患者を対象とした TAK-625 試験は実施していない。

2.7.4.5.5 過量投与

TAK-625 の安全性評価に用いた各試験のいずれの被験者においても、過量投与による有害事象はみられなかった。

501 試験では、2 例の過量投与があった。1 例目の過量投与の被験者は、朝に規定用量の 2 倍投与（両親が投与）を 3 回受けた〔1 日 1 回投与中の Day 341 及び Day 446、並びに 1 日 2 回投与中の Day 1014〕。2 例目の過量投与の被験者は、1 日 1 回投与中の Day 6 に 1 日早く用量漸増され（規定では Day 7 に用量漸増）、さらに、1 日 2 回の投与中の Day 731 の晩に規定用量の 2 倍投与（両親が投与）を受けた〔501 試験 総括報告書 Addendum（5.3.5.2-6）Listing 16.6.1〕。

2.7.4.5.6 薬物乱用

該当なし。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

該当なし。

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

該当なし。

2.7.4.6 市販後データ

承認状況及び市販後データは 2.7.4.6 ALGS を参照のこと。

2.7.4.7 参考文献

[1] FDA Drug Development and Drug Interactions | Table of Substrates, Inhibitors and Inducers（更新日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）. Table 1: CYP Enzyme- and Transporter System-Based Clinical Substrates, Inhibitors, or Inducers. 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日閲覧 https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/healthcare-professionals-fdas-examples-drugs-interact-cyp-enzymes-and-transporter-systems

2.7.4.8 付録

該当なし。

目次

2.7.5 参考文献.....2
2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献.....2
2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献.....2
2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献.....2
2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献.....2

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

2.7.1.4 参考文献に記載

2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献

2.7.2.5 参考文献に記載

2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献

2.7.3.6 ALGS 参考文献に記載

2.7.3.6 PFIC 参考文献に記載

2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献

2.7.4.7 ALGS 参考文献に記載

2.7.4.7 PFIC 参考文献に記載

目次

略号一覧表 3
2.7.6 個々の試験のまとめ 6
2.7.6.1 海外第１相　NB4-02-06-002：単回投与試験（参考） 2.7.6.1-1
2.7.6.2 海外第１相　NB4-02-06-004：マスバランス試験（参考） 2.7.6.2-1
2.7.6.3 海外第１相　NB4-02-06-003：反復投与試験（参考） 2.7.6.3-1
2.7.6.4 海外第１相　MRX-102：食事の影響試験（参考） 2.7.6.4-1
2.7.6.5 海外第１相　NB4-01-06-019：
シンバスタチン、ロバスタチンとの薬物相互作用試験（参考） 2.7.6.5-1
2.7.6.6 海外第１相　NB4-02-06-020：
アトルバスタチンとの薬物相互作用試験（参考） 2.7.6.6-1
2.7.6.7 海外第１相　SHP625-101（過体重及び肥満被験者）：
薬力学評価試験（参考） 2.7.6.7-1
2.7.6.8 海外第２相　NB4-02-06-014（原発性高コレステロール血症患者）：
プラセボ対照二重盲検比較試験（参考） 2.7.6.8-1
2.7.6.9 海外第２相　LUM001-304（アラジール症候群患者）：
プラセボ対照二重盲検比較試験（評価） 2.7.6.9-1
2.7.6.10 海外第２相　LUM001-301（アラジール症候群患者）：
プラセボ対照二重盲検比較試験（参考） 2.7.6.10-1
2.7.6.11 海外第２相　LUM001-302（アラジール症候群患者）：
プラセボ対照二重盲検比較試験（参考） 2.7.6.11-1
2.7.6.12 海外第３相　MRX-502（進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者）：
プラセボ対照二重盲検比較試験（評価） 2.7.6.12-1
2.7.6.13 海外第２相　LUM001-305（アラジール症候群患者）：
長期投与試験（参考） 2.7.6.13-1
2.7.6.14 海外第２相　LUM001-303（アラジール症候群患者）：
長期投与試験（参考） 2.7.6.14-1
2.7.6.15 海外第２相　MRX-800（アラジール症候群患者）：
長期投与試験（参考） 2.7.6.15-1
2.7.6.16 海外第２相　MRX-801（アラジール症候群患者）：
非盲検非対照試験（参考） 2.7.6.16-1
2.7.6.17 国内第３相　TAK-625-3001（アラジール症候群患者）：
非盲検非対照試験（評価） 2.7.6.17-1
2.7.6.18 海外第２相　LUM001-501（進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者）：
非盲検非対照試験（参考） 2.7.6.18-1
2.7.6.19 海外第２相　MRX-800（進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者）：
長期投与試験（参考） 2.7.6.19-1
2.7.6.20 海外第２相　MRX-801（進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者）：
非盲検非対照試験（参考） 2.7.6.20-1

2.7.6.21 国内第 3 相　TAK-625-3002（進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者）：
非盲検非対照試験（評価）.....2.7.6.21-1
2.7.6.22 海外第 3 相　MRX-503（進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者）：
長期投与試験（参考）.....2.7.6.22-1
2.7.6.23 海外第 2 相　LUM001-201（原発性胆汁性胆管炎患者）：
プラセボ対照二重盲検比較試験（参考）.....2.7.6.23-1
2.7.6.24 海外第 2 相　LUM001-401（原発性硬化性胆管炎患者）：
非盲検非対照試験（参考）.....2.7.6.24-1

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
5-D Itch	validated instrument to measure pruritus
7αC4	7α-hydroxy-4-cholesten-3-one（7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン）
AASLD	American Association for the Study of Liver Disease（米国肝臓病学会）
ADE	afternoon dose escalation（午後の用量漸増）
ADME	absorption, distribution, metabolism and excretion（吸収、分布、代謝、排泄）
Adult ItchRO	Adult Itch Reported Outcome
AFP	α-fetoprotein（α-フェトプロテイン）
AIDS	acquired immune deficiency syndrome（後天性免疫不全症候群）
ALGS	Alagille syndrome（アラジール症候群）
ALP	alkaline phosphatase（アルカリフォスファターゼ）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AMA	anti-mitochondrial antibodies（抗ミトコンドリア抗体）
ANCOVA	analysis of covariance（共分散分析）
ANOVA	analysis of variance（分散分析）
apoAI	apolipoprotein A-I（アポリポタンパク質 A-I）
apoB	apolipoprotein B（アポリポタンパク質 B）
aPTT	activated partial thromboplastin time（活性化部分トロンボプラスチン時間）
APRI	AST to platelet ratio index（AST／血小板比指数）
ARW	after randomized withdrawal
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	area under the concentration-time curve（濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{(0-t)}$	area under the concentration-time curve from 0 to t hours（投与後 0 時間から t 時間までの濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{(0-inf)}$ AUC_{∞}	area under the concentration-time curve from 0 to infinity（投与後 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{(0-lqc)}$ AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time zero to last quantifiable concentration（投与後 0 時間から最終定量可能時点までの濃度－時間曲線下面積）
β-hCG	β-human chorionic gonadotropin（β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン）
BID	twice daily（1 日 2 回）
BMI	body mass index（体格指数）
BSEP	bile salt excretion pump（胆汁酸塩排出ポンプ）
CGTB	Caregiver Global Therapeutic Benefit
ChiLDReN	Childhood Liver Disease Research Network
CI	confidence interval（信頼区間）
CIC	Caregiver Impression of Change
CIS	Caregiver Impression of Severity
CL/F	apparent (plasma) oral clearance（見かけの全身クリアランス）
C_{max}	maximum observed (plasma) concentration（最高血漿中又は血中濃度）
CSS	Clinician Scratch Scale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events（有害事象共通用語規準）
CV（%）	(percent) coefficient of variation（変動係数）
ECG	electrocardiogram（心電図）
EDQ（Obs）	Exploratory Diary Questionnaire (Observer)
EOS	end of study（試験終了）

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
EOT	end of treatment（投与終了）
ERC	endoscopic retrograde cholangiography（内視鏡的逆行性胆管造影）
ET	early termination（早期中止）
fBA	fecal bile acid（糞便中胆汁酸）
FDSC	Fixed Drug Substance Concentration
FGF-19	fibroblast growth factor 19（線維芽細胞増殖因子 19）
FGF-21	fibroblast growth factor 21（線維芽細胞増殖因子 21）
FIB-4	fibrosis-4
GeoCV%	geometric percent coefficient of variation（幾何 CV%）
GeoMean	geometric mean（幾何平均値）
GGT	gamma-glutamyl transferase（γ-グルタミルトランスフェラーゼ）
GISS	gastrointestinal signs and symptoms（消化器関連の徴候及び症状）
HBsAg	hepatitis B surface antigen（B 型肝炎表面抗原）
HCC	hepatocellular carcinoma（肝細胞癌）
HCV	hepatitis C virus（C 型肝炎ウイルス）
HDL	high-density lipoprotein（高比重リポタンパク質）
HIV	human immunodeficiency virus（ヒト免疫不全ウイルス）
HPLRC	high performance liquid radio chromatography（高速液体ラジオクロマトグラフィー）
HR	heart rate（心拍数）
HRQoL	health related quality of life（健康関連の Quality of life）
IBAT	ileal bile acid transporter（回腸胆汁酸トランスポーター）
IBW	ideal body weight（理想体重）
Ig	Immunoglobulin（免疫グロブリン）
INR	international normalized ratio（国際標準比）
ItchRO	Itch Reported Outcome
ItchRO（Obs）	Itch Reported Outcome (Observer)
ItchRO（Pt）	Itch Reported Outcome (Patient)
ITT	intent/intention-to-treat
K_{el}	terminal phase elimination rate constant（終末相における消失速度定数）
LDL	low-density lipoprotein（低比重リポタンパク質）
LOCF	last observation carried forward
Lp(a)	lipoprotein(a)〔リポタンパク質（a）〕
LS	least squares（最小二乗）
LTE	long-term extension
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
MITT	modified intent/intention-to-treat
MMRM	mixed effect model for repeated measures（反復測定混合効果モデル）
MOS-Sleep	Medical Outcomes Study Sleep
MRC	magnetic resonance cholangiography（磁気共鳴胆管造影）
MRT	mean residence time（平均滞留時間）
NASH	non-alcoholic steatohepatitis（非アルコール性脂肪性肝炎）
NCEP	National Cholesterol Education Program

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
nt-PFIC2	non-truncating PFIC2
OL	open-label
PBC	primary biliary cholangitis（原発性胆汁性胆管炎）
PBC-40	PBC-specific health related quality of life instrument
PEBD	partial external biliary diversion（部分的胆汁外瘻術）
PedsQL	Pediatric Quality of Life（小児 QoL 評価尺度）
PELD	Pediatric End-Stage Liver Disease
PFIC	progressive familial intrahepatic cholestasis（進行性家族性肝内胆汁うっ滞症）
PGTB	Patient Global Therapeutic Benefit
PIC	Patient Impression of Change
PIS	Patient Impression of Severity of Pruritus
PK	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PSC	primary sclerosing cholangitis（原発性硬化性胆管炎）
PT	preferred term（基本語）
PTC	percutaneous transhepatic cholangiography（経皮経肝胆管造影）
qAM	every morning（毎朝）
QD	once daily（1 日 1 回）
QOL	quality of life
qPM	every evening（毎晩）
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's correction formula（Fridericia 補正式で補正した QT 間隔）
RBP	retinol-binding protein（レチノール結合タンパク質）
RNA	ribonucleic acid（リボ核酸）
RWD	randomized withdrawal
SAP	statistical analysis plan（統計解析計画書）
sBA	serum bile acid（血清胆汁酸）
SD	standard deviation（標準偏差）
SE	standard error（標準誤差）
SI 単位	Système International units（国際単位）
SOC	system organ class（器官別大分類）
$t_{1/2}$ $t_{1/2,z}$	(terminal phase) elimination half life〔（終末相における）消失半減期〕
TAK-625	マラリキシバット塩化物（Maralixibat Chloride、旧称 SD-5613、SHP625 及び LUM001）
TEAE	treatment-emergent adverse event（治験治療下で発現した有害事象）
t_{last}	time of the last point with quantifiable concentration（最終定量可能時点）
t_{max}	time to C_{max}（C_{max} 到達時間）
TNF	tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）
t-PFIC2	truncating PFIC2
UDCA	ursodeoxycholic acid, ursodiol（ウルソデオキシコール酸）
ULN	upper limit of normal range（基準値上限）
VLDL	very low-density lipoprotein（超低比重リポタンパク質）
Vz/F	apparent volume of distribution during terminal phase（終末相における見かけの分布容積）

2.7.6 個々の試験のまとめ

試験番号、試験の種類、資料区分〔添付資料番号〕	実施国	開発相、試験デザイン	用法・用量、剤形	試験集団	投与被験者数（安全性）	試験期間、施設数
NB4-02-06-002 単回投与試験 参考資料 〔5.3.3.1-1〕	米国	第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与	TAK-625：1、2.5、5、10、20、50、100、300、500 mg 又はプラセボを単回経口投与 カプセル剤	健康成人	TAK-625：60 例 プラセボ：22 例	19[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 1 施設
NB4-02-06-004 マスバランス試験 参考資料 〔5.3.3.1-2〕	米国	第 1 相、非盲検、単回投与	[^{14}C]TAK-625：5 mg を単回経口投与 液剤	健康成人男性	TAK-625：8 例	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 1 施設
NB4-02-06-003 反復投与試験 参考資料 〔5.3.3.1-3〕	米国	第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増反復投与	TAK-625：qAM で 0.5、1、2.5、5、10、20、60、100 mg、qPM で 5 mg、用量調節で 0.5～5 mg 又はプラセボ 28 日間経口投与 カプセル剤	健康成人	TAK-625：147 例 プラセボ：20 例	19[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 1 施設
MRX-102 食事の影響試験 参考資料 〔5.3.3.1-4〕	米国	第 1 相、単盲検、無作為化、3 コホート	コホート 1：投与期 1 で食後投与した後、投与期 2 で空腹時投与する群、又は投与期 1 で空腹時投与した後、投与期 2 で食後投与する群に無作為割付し、TAK-625 30 mg を単回経口投与 コホート 2：投与期 1 で食後投与した後、投与期 2 で空腹時投与する群、又は投与期 1 で空腹時投与した後、投与期 2 で食後投与する群に無作為割付し、TAK-625 45 mg を単回経口投与 コホート 3：TAK-625 100 mg を空腹時にのみ単回経口投与 液剤	健康成人	TAK-625：36 例	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 1 施設
NB4-01-06-019 シンバスタチン、ロバスタチンとの薬物相互作用試験 参考資料 〔5.3.3.4-1〕	米国	第 1 相、非盲検、無作為化、反復投与、2 群 4 期のクロスオーバーデザイン	投与 A：シンバスタチン 20 mg 投与 B：TAK-625 5 mg+シンバスタチン 20 mg 投与 C：ロバスタチン 20 mg 投与 D：TAK-625 5 mg+ロバスタチン 20 mg 2 つの投与順（ABCD 又は CDAB）のいずれかに無作為割付され、4 つの投与法は各 5 日間経口投与 錠剤	健康成人	全被験者で 4 つの投与法を実施：24 例	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 1 施設

6

試験番号、試験の種類、資料区分〔添付資料番号〕	実施国	開発相、試験デザイン	用法・用量、剤形	試験集団	投与被験者数（安全性）	試験期間、施設数
NB4-02-06-020 アトルバスタチンとの薬物相互作用試験 参考資料 〔5.3.3.4-2〕	米国	第 1 相、非盲検、無作為化、反復投与、2 群 4 期のクロスオーバーデザイン	投与 A：アトルバスタチン 20 mg（AM） 投与 B：TAK-625 5 mg+アトルバスタチン 20 mg（AM） 投与 C：アトルバスタチン 20 mg（PM） 投与 D：TAK-625 5 mg+アトルバスタチン 20 mg（PM） 2 つの投与順（ABCD 又は CDAB）のいずれかに無作為割付され、4 つの投与法は各 5 日間経口投与 錠剤	健康成人	全被験者で 4 つの投与法を実施：24 例	20[redacted] 年 [redacted] 月～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 1 施設
SHP625-101 薬力学評価試験 参考資料 〔5.3.4.1-1〕	米国	第 1 相、盲検、プラセボ対照、無作為化、反復投与	コホート 1 及び 2： TAK-625 10 mg、又はプラセボ／QD TAK-625 20 mg、又はプラセボ／QD Volixibat 10 mg、又はプラセボ／QD Volixibat 20 mg、又はプラセボ／QD コホート 3： TAK-625 50 mg、又はプラセボ／BID コホート 4： TAK-625 100 mg、又はプラセボ／QD コホート 5： TAK-625 50 mg、又はプラセボ／QD 7 日間経口投与 液剤	過体重及び肥満男性（18 歳以上～65 歳以下）	TAK-625：50 例 Volixibat：20 例 プラセボ：14 例	2015 年 6 月～ 2015 年 12 月 1 施設
NB4-02-06-014 プラセボ対照二重盲検比較試験 参考資料 〔5.3.4.2-1〕	米国	第 2 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、漸増反復投与	TAK-625：0.1、0.3、1、2.5、5 mg qAM、又はプラセボ 14 日間経口投与 カプセル剤	青年期原発性高コレステロール血症患者	TAK-625：40 例 プラセボ：10 例	20[redacted] 年 [redacted] 月～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 1 施設

7

試験番号、試験の種類、資料区分〔添付資料番号〕	実施国	開発相、試験デザイン	用法・用量、剤形	試験集団	投与被験者数（安全性）	試験期間、施設数
LUM001-304 （ICONIC） プラセボ対照二重盲検比較試験 評価資料 〔5.3.5.1-1〕	オーストラリア、フランスを含む6ヵ国	第2相、プラセボ対照、無作為化治験薬休薬期二重盲検、長期非盲検、多施設共同	非盲検導入期（18週間）： 6週間かけて最大400 µg/kg QD又は最大20 mg QDまで1週ごとに漸増し経口投与 その後、Week 6に投与した用量（400 µg/kg QD又はそれ以下の最大耐量）で、12週間経口投与 無作為化、二重盲検、プラセボ対照での治験薬休薬期（4週間）： TAK-625とプラセボの無作為割付比1:1で4週間経口投与 維持投与期（26週間）： 最大400 µg/kg QD又は最大20 mg QDまで経口投与 任意の長期追跡調査期2期： 1期目、最大400 µg/kg/day又はそれ以下の最大耐量で52週間経口投与 その後、適格であれば、2期目が検討され、最大800 µg/kg/day（400 µg/kg BID）まで増量可 液剤	小児ALGS患者（12ヵ月齢以上18歳以下）	TAK-625：31例 無作為化治験薬休薬期中： TAK-625：13例 プラセボ：16例	2014年10月～2020年5月 9施設
LUM001-301 （ITCH） プラセボ対照二重盲検比較試験 参考資料 〔5.3.5.1-2〕	米国、カナダ	第2相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同	TAK-625高用量： 280 µg/kg/day（最大20 mg/dayまで）を経口投与 TAK-625中用量： 140 µg/kg/day（最大10 mg/dayまで）を経口投与 TAK-625低用量： 70 µg/kg/day（最大5 mg/dayまで）を経口投与 プラセボ （TAK-625とプラセボの無作為割付比2:1） qAMで13週間経口投与 液剤	小児ALGS患者（12ヵ月齢以上18歳以下）	TAK-625：25例 プラセボ：12例	2014年11月～2016年11月 12施設

8

試験番号、試験の種類、資料区分〔添付資料番号〕	実施国	開発相、試験デザイン	用法・用量、剤形	試験集団	投与被験者数（安全性）	試験期間、施設数
LUM001-302 プラセボ対照二重盲検比較試験 参考資料 〔5.3.5.1-3〕	英国	第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同	コホート A： TAK-625 140 µg/kg/day、又はプラセボ コホート B： TAK-625 70 又は 280 µg/kg/day、又はプラセボ TAK-625 とプラセボの無作為割付比 2:1 qAM で 13 週間経口投与 液剤	小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	TAK-625：14 例 プラセボ：6 例	2013 年 9 月～ 2015 年 2 月 3 施設
MRX-502 （MARCH-PFIC） プラセボ対照二重盲検比較試験 評価資料 〔5.3.5.1-4〕	米国、カナダ、ブラジル、シンガポール、トルコ、英国を含む 16 ヵ国	第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同	用量漸増期〔4 週間（最長 6 週間）〕： TAK-625 150 µg/kg BID から開始し最大 600 µg/kg BID まで 1 週ごとに用量漸増、又はプラセボを経口投与 維持投与期（20～22 週間）： TAK-625 600 µg/kg/BID 若しくはそれ以下の最大耐量、又はプラセボを経口投与 TAK-625 とプラセボの無作為割付比 1:1 液剤	小児 PFIC 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳未満）	TAK-625：47 例 プラセボ：46 例	2019 年 7 月～ 2022 年 9 月 29 施設

試験番号、試験の種類、資料区分〔添付資料番号〕	実施国	開発相、試験デザイン	用法・用量、剤形	試験集団	投与被験者数（安全性）	試験期間、施設数
LUM001-305 （IMAGINE-II） 長期投与試験 参考資料 〔5.3.5.2-1〕	米国、カナダ	第 2 相、LUM001-301 試験の多施設共同二重盲検継続投与試験	用量漸増期（4 週間）： LUM001-301 試験のプラセボ群の被験者には、目標用量 140 µg/kg/day までの TAK-625 を 1 週ごとに漸増し qAM 経口投与 LUM001-301 試験の TAK-625 群の被験者には、LUM001-301 試験の Week 13 の用量で qAM 経口投与 用量最適化期（8 週間）： TAK-625 最大 280 µg/kg/day 又は総投与量 20 mg/day まで、そう痒に対する忍容性及び効果の評価に基づき用量調節して qAM 経口投与 維持投与期（36 週間）： Week 12 の用量又はそれ以下の最大耐量で qAM 経口投与 安全性モニタリング期（48 週間）： Week 12 の用量又はそれ以下の最大耐量で qAM 経口投与 任意の長期追跡調査期（124 週間）： Week 96 の用量又はそれ以下の最大耐量で qAM 経口投与 液剤	小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	TAK-625：34 例	2015 年 3 月～2020 年 6 月 11 施設

10

試験番号、試験の種類、資料区分〔添付資料番号〕	実施国	開発相、試験デザイン	用法・用量、剤形	試験集団	投与被験者数（安全性）	試験期間、施設数
LUM001-303 （IMAGINE） 長期投与試験 参考資料 〔5.3.5.2-2〕	英国	第 2 相、LUM001-302 試験の多施設共同二重盲検継続投与試験	用量漸増期（4 週間）： LUM001-302 試験のプラセボ群の被験者には目標用量 140 µg/kg/day 又は最大総投与量 10 mg/day まで投与、その他の被験者には LUM001-302 試験の Week 13 の用量で経口投与 用量最適化期（8 週間）： 最大 280 µg/kg/day 又は総投与量 20 mg/day まで、そう痒を最適にコントロールできる忍容可能な用量に調節して経口投与 維持投与期（60 週間）： Week 12 の用量又はそれ以下の最大耐量で経口投与 任意の追跡調査期（52 週間）： Week 72 の用量で経口投与 任意の長期追跡調査期： 最大 560 µg/kg/day（280 µg/kg BID）まで経口投与 液剤	小児 ALGS 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	TAK-625：19 例	2013 年 10 月～ 2020 年 6 月 3 施設
MRX-800 （MERGE） 長期投与試験 参考資料 〔5.3.5.2-3、5.3.5.2-7〕	ALGS：米国、オーストラリア、ポーランド、英国を含む 8 ヵ国 PFIC：米国、ポーランド、英国	第 2 相、TAK-625 の長期、多施設共同、非盲検	ALGS：最大 450 µg/kg QD まで経口投与、又は先行試験で 450 µg/kg BID を経口投与されていた場合はその用量を継続 PFIC：最大 600 µg/kg BID まで経口投与 液剤	TAK-625 の臨床試験に過去に参加したことがある、胆汁うっ滞性肝疾患と診断された患者	TAK-625： ALGS 被験者：40 例 PFIC 被験者：12 例	2020 年 1 月～（実施中） ALGS：17 施設 PFIC：5 施設

11

試験番号、試験の種類、資料区分〔添付資料番号〕	実施国	開発相、試験デザイン	用法・用量、剤形	試験集団	投与被験者数（安全性）	試験期間、施設数
MRX-801 （RISE） 非盲検非対照試験 参考資料 〔5.3.5.2-4、5.3.5.2-8〕	米国、ブラジル、フランス、英国を含む 6 ヵ国	第 2 相、非盲検、多施設共同	13 週間の主要試験期（用量漸増期及び維持投与期）、及び長期継続投与期からなる 1 ヵ月齢以上の被験者 ALGS：最大 400 µg/kg QD 又はそれ以下の最大耐量で経口投与 PFIC：最大 600 µg/kg BID 又はそれ以下の最大耐量で経口投与 1 ヵ月齢未満の被験者 ALGS 及び PFIC：TAK-625 75 µg/kg QD を経口投与（被験者が 1 ヵ月齢以上となり次第、上記の内容に従って用量漸増を実施） 液剤	乳児 ALGS 又は PFIC 患者（12 ヵ月齢未満、体重 2.5 kg 以上）	TAK-625： ALGS 被験者：8 例 ※中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点の投与被験者数 PFIC 被験者：10 例	2021 年 9 月～（実施中） 10 施設
TAK-625-3001 非盲検非対照試験 評価資料 〔5.3.5.2-5〕	日本	第 3 相、非盲検、非対照、多施設共同	用量漸増期（2 週間）： 200 µg/kg QD から開始し、1 週間後に 400 µg/kg QD へ増量し経口投与 維持投与期（46 週間）： Week 3 の用量で経口投与 追跡調査期： Week 48 の用量で経口投与 液剤	ALGS 患者（1 ヵ月齢以上、体重 3.0 kg 以上）	TAK-625：7 例	2023 年 1 月～（実施中） 4 施設

12

試験番号、試験の種類、資料区分〔添付資料番号〕	実施国	開発相、試験デザイン	用法・用量、剤形	試験集団	投与被験者数（安全性）	試験期間、施設数
LUM001-501 （INDIGO） 非盲検非対照試験 参考資料 〔5.3.5.2-6〕	米国、英国、フランス及びポーランド	第 2 相、非盲検、多施設共同	用量漸増期（4 週間）： 14 µg/kg QD から開始し最大 140 µg/kg QD まで 1 週ごとに用量漸増し経口投与 維持投与期（4 週間）： 140 µg/kg QD で経口投与 維持投与期（5 週間）： 280 µg/kg QD で 5 週間経口投与 長期投与期（59 週間）： 維持投与期の用量で経口投与 任意の追跡調査期： 安全性及び有効性の評価に基づき、560 µg/kg/day（280 µg/kg BID）まで増量可 液剤	小児 PFIC 患者（12 ヵ月齢以上 18 歳以下）	TAK-625：33 例	2014 年 2 月～ 2020 年 5 月 10 施設
TAK-625-3002 非盲検非対照試験 評価資料 〔5.3.5.2-9〕	日本	第 3 相、非盲検、非対照、多施設共同	用量漸増期〔4 週間（最長 6 週間）〕： 150 µg/kg BID から開始し最大 600 µg/kg BID まで 1 週ごとに用量漸増し経口投与 維持投与期（44 週間）： Week 4 若しくは Week 6 の用量又はそれ以下の最大耐量で経口投与 追跡調査期： Week 4 若しくは Week 6 の用量又はそれ以下の最大耐量で経口投与 液剤	PFIC 患者（1 ヵ月齢以上、体重 3.0 kg 以上）	TAK-625：5 例 主要コホート：3 例 追加コホート：2 例	2023 年 1 月～ （実施中） 4 施設
MRX-503 長期投与試験 参考資料 〔5.3.5.2-10〕	米国、カナダ、ブラジル、シンガポール、トルコ、英国を含む 16 ヵ国	第 3 相、MRX-502 試験の多施設共同非盲検継続投与試験	用量漸増期〔4 週間（最長 6 週間）〕： 150 µg/kg BID から開始し最大 600 µg/kg BID まで 1 週ごとに用量漸増し経口投与 維持投与期： 600 µg/kg BID 又はそれ以下の最大耐量で経口投与 液剤	MRX-502 試験を完了した小児 PFIC 患者	TAK-625：85 例 ※中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点の投与被験者数	2020 年 1 月～ （実施中） 28 施設

13

試験番号、試験の種類、資料区分〔添付資料番号〕	実施国	開発相、試験デザイン	用法・用量、剤形	試験集団	投与被験者数（安全性）	試験期間、施設数
LUM001-201 （CLARITY） プラセボ対照二重盲検比較試験 参考資料 〔5.3.5.4-1〕	米国、英国、カナダ	第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同	用量漸増期： 割り付けられたコホートに応じて 2～4 週間 コホート A： TAK-625 10 mg/day+UDCA、又はプラセボ+UDCA コホート B： TAK-625 5 mg 又は 20 mg/day+UDCA、又はプラセボ+UDCA 〔各コホートの TAK-625 とプラセボの無作為割付比 2:1〕 維持投与期： 割り付けられたコホートに応じて 9～11 週間 計 13 週間経口投与 錠剤	成人 PBC 患者（18 歳以上 80 歳以下）	TAK-625：42 例 プラセボ：24 例	2013 年 8 月～ 2015 年 4 月 21 施設
LUM001-401 （CAMEO） 非盲検非対照試験 参考資料 〔5.3.5.4-2〕	米国、英国、カナダ	第 2 相、非盲検、単群、多施設共同	用量漸増期（6 週間）： 10 mg/day までの用量で経口投与 維持投与期（8 週間）： 10 mg/day で経口投与 錠剤	成人 PSC 患者（18 歳以上 80 歳以下）	TAK-625：27 例	2014 年 4 月～ 2016 年 2 月 8 施設

ALGS：アラジール症候群、AM：朝投与、BID：1 日 2 回、PBC：原発性胆汁性胆管炎、PFIC：進行性家族性肝内胆汁うっ滞症、PM：晩投与、PSC：原発性硬化性胆管炎、qAM：毎朝、QD：1 日 1 回、qPM：毎晩、UDCA：ウルソデオキシコール酸

14

2.7.6.1 海外第 1 相　NB4-02-06-002：単回投与試験

添付資料番号 5.3.3.1-1（参考）

2.7.6.1.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	健康成人を対象に、用量漸増単回経口投与における SD-5613（以下、TAK-625）の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
治験の目的	主目的 健康成人に TAK-625 を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 副目的 · 健康成人に TAK-625 を空腹時及び食直前に単回経口投与したときの血漿、全血及び尿中の薬物動態プロファイルを評価する。 · TAK-625 又はプラセボ投与前後の、薬力学マーカーとしての血清総胆汁酸（総 sBA）濃度及び糞便中総胆汁酸（総 fBA）排泄のプロファイルを評価する。 · TAK-625 又はプラセボの投与前後の血清中脂質濃度のプロファイルを評価する。
治験の種類	第 1 相
治験のデザイン	本試験は、健康成人を対象に、用量漸増単回経口投与における TAK-625 の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。本試験は単一施設で実施された。投与パネルは、朝食直前に TAK-625 又はプラセボのいずれかを単回投与するパネルが 10 パネル、投与後 5 時間絶食とする TAK-625 10 mg 又はプラセボを投与するパネルが 1 パネルである。TAK-625 10、20、50、100、300 及び 500 mg、又はプラセボを段階的に投与し、各用量の安全性（臨床検査結果、有害事象の徴候及び症状）を評価することで、被験者の TAK-625 曝露を最小限に抑えた。その後、前の投与パネルの予備的な薬力学成績に基づいて、TAK-625 5、2.5 及び 1 mg パネルを評価した。 本試験は、14 日間の投与前スクリーニング期、4 日間の投与前食事導入期、Day 1 のみ TAK-625 を単回投与する 4 日間の投与期及び 1 日間（Day 5）の投与終了期の 4 つの試験期間から構成された。総 sBA の食後上昇幅を増加させ、ばらつきを少なくするため、体重に基づき設定した高脂肪量（総カロリーの 40%）及びカロリーを含有した治験食が被験者に提供された。 TAK-625 の安全性及び忍容性は、有害事象の徴候及び症状の確認、臨床検査（血液学的検査、生化学的検査及び尿検査）、便の重量、硬さ及び頻度の評価、身体検査並びに心電図（ECG）によって評価した。ノンコンパートメント解析のため、血漿及び全血中 TAK-625 濃度測定用の血液検体を採取した。TAK-625 により誘発される急性薬力学的反応を、投与前後に総 sBA 濃度及び総 fBA 排泄量を測定することにより評価した。また、TAK-625 の単回経口投与後に急性脂質反応を評価した。 TAK-625 は、0.5、2、5、10 及び 100 mg の白色、不透明、硬ゼラチンカプセルであり、プラセボカプセルの外観は同一のものを用いた。治験薬は被験者ごとに個別に包装された。
対象	主な選択基準は、18～45 歳の健康男性（60～85 kg）又は女性（55～80 kg、妊娠又は授乳中ではない、妊娠の可能性がない）で、低比重リポタンパク質（LDL）コレステロールは 190 mg/dL（4.91 mmol/L）以下、トリグリセリドは 300 mg/dL（3.39 mmol/L）以下であり、薬物／アルコールスクリーニング検査結果が陰性で、5 日間の観察のための入院が可能な、座位 5 分後に利き腕での測定で正常血圧（収縮期血圧 140 mmHg 以下及び拡張期血圧 90 mmHg 以下）の者。 主な除外基準は、慢性疾患の既往歴、又はスクリーニング前の 3 ヵ月以内に回腸切除、下痢、便秘、胆汁うっ滞性肝疾患、胆嚢摘出術若しくは総胆管括約筋切開術を含む臨床的に重要な疾患の既往がある者。食事の嗜好又は制限により治験食が摂取できない者。試験開始前の指定の期間に薬剤、サプリメント、ドラッグ、アルコール、カフェイン及び避妊薬を使用した者。TAK-625 又は他の回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害剤に対する過敏症の既往がある者。過去に本試験又は TAK-625 の他の試験に参加したことがある者。
計画被験者数	82 例

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>投与方法・投与量及び投与期間</td><td>健康成人に TAK-625 1、2.5、5、10、20、50、100、300 及び 500 mg を単回経口投与した（パネル 1～11）。被験者は Day 1 の午前 8 時頃に TAK-625 又はプラセボのいずれかを単回投与された。パネル 8 では空腹時 10 mg 投与群（10 mg F）として、投与後 5 時間絶食とした。パネル 8 を除くすべての投与パネルでは、被験者は投与直後に朝食を摂取した。

投与パネルごとの各治験薬投与被験者数は以下のとおり。
<table>
<tr><th rowspan="2">投与
パネル</th><th rowspan="2">プラ
セボ</th><th colspan="9">TAK-625 (mg)</th></tr>
<tr><th>1</th><th>2.5</th><th>5</th><th>10</th><th>20</th><th>50</th><th>100</th><th>300</th><th>500</th></tr>
<tr><td>1</td><td>2</td><td></td><td></td><td></td><td>2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>2</td><td>2</td><td></td><td></td><td></td><td>4</td><td>2</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>3</td><td>2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>4</td><td>2</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>4</td><td>2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>4</td><td>2</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>5</td><td>2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>4</td><td>2</td><td></td></tr>
<tr><td>6</td><td>2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>4</td><td>2</td></tr>
<tr><td>7</td><td>2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>4</td></tr>
<tr><td>8 (Fasted)</td><td>2</td><td></td><td></td><td></td><td>6</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>9</td><td>2</td><td></td><td></td><td>6</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>10</td><td>2</td><td></td><td>6</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>11</td><td>2</td><td>6</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td><u>安全性</u>
有害事象、臨床検査、便の重量、硬さ及び頻度、身体検査、ECG 並びにバイタルサイン
<u>薬力学</u>
総 sBA 濃度、総 sBA の濃度－時間曲線下面積（総 sBA の AUC、0～4 時間及び 0～15 時間）、総 fBA 排泄量及び血清中脂質プロファイル
<u>薬物動態</u>
$AUC_{(0\text{-}24)}$：投与後 0 時間から 24 時間までの血漿及び／又は全血中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}96)}$：投与後 0 時間から 96 時間までの血漿及び／又は全血中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}lqc)}$：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿及び／又は全血中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}inf)}$：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿及び／又は全血中濃度－時間曲線下面積
C_{max}：最高血漿又は最高全血中濃度
t_{max}：C_{max} 到達時間
K_{el}：終末相における消失速度定数
$t_{1/2}$：終末相における消失半減期</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td><u>安全性</u>
有害事象の発現頻度を集計した。ベースライン（Day 1 の投与前）、Day 2 及び 5 の臨床検査値、並びに Day 1～5 のバイタルサインについて、要約統計量（ベースラインからの変化量の平均値を含む）を示した。Day -3～5 の便の重量、便の頻度、及び水様又は軟便の頻度を要約統計量（平均値、SD）で示した。
<u>薬力学</u>
Day -1、1 及び 2 に、総 sBA 濃度の平均値、並びにベースライン調整及び未調整の総 sBA の AUC（0～4 時間及び 0～15 時間）の要約統計量を示した。総 sBA の AUC の結果を、1 日ごとにプラセボと比較した。Day -1、1 及び 2 の総 fBA 排泄量の要約統計量を示した。脂質プロファイルは、Day -1 及び 1 の-0.5（投与前）及び 4 時間における各投与群内の平均値、1 日変化量の平均値、1 日変化量の平均値の割合及び 1 日ごとの変化量の平均値の差を、投与群別に示した。
<u>薬物動態</u>
TAK-625 が定量された被験者数（%）及び評価項目に記載した各パラメータの要約統計量を示した。</td></tr>
<tr><td>治験実施国（施設数）</td><td>米国（1 施設）</td></tr>
<tr><td>試験期間</td><td>19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日</td></tr>
</table>

2.7.6.1.2 試験成績

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳

無作為割付された被験者 82 例のうち、22 例がプラセボに、60 例が TAK-625 の 10 種類の投与レジメンに均等に（各 6 例）割り付けられた。被験者 82 例全員が本試験を完了した。

2.7.6.1.2.2 被験者背景

（1）人口統計学的及びその他の特性

人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.6.1-2 に示した。82 例の被験者の大部分が 26～45 歳（81.7%）であり、ほとんどがヒスパニック系（68.3%）又は白人（23.2%）であり、男性（86.6%）がほとんどであった。男性（及び女性）の体重及び身長の平均値は投与群間で同様であった。

表 2.7.6.1-2　人口統計学的及びその他の特性

		TAK-625 (mg) (single oral dose)									
Characteristic	Placebo	1	2.5	5	10	10 F	20	50	100	300	500
All Treated Subjects	22	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
AGE n (%)											
18-25 (years)	3 (13.6)	2 (33.3)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	3 (50.0)	0	0	2 (33.3)
26-35	8 (36.4)	3 (50.0)	4 (66.7)	0	1 (16.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	0	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (50.0)
36-45	11 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	4 (66.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	4 (66.7)	4 (66.7)	1 (16.7)
Mean	35.0	28.5	34.8	34.0	34.8	30.3	31.3	33.5	36.2	36.3	28.0
RACE n (%)											
Asian	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
Black	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0
Caucasian	4 (18.2)	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (66.7)	0	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)
Hispanic	17 (77.3)	6 (100)	6 (100)	4 (66.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	5 (83.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (50.0)
Other	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
GENDER n (%)											
Female	5 (22.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
Male	17 (77.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	6 (100)	6 (100)	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	6 (100)	6 (100)	5 (83.3)

F=Fasting
総括報告書（5.3.3.1-1）Table 8.a から引用

（2）治験薬の曝露状況

無作為割付された被験者 82 例全例が治験薬を単回投与され、全例を安全性解析対象とした。

2.7.6.1.2.3 薬物動態の評価

- 朝食直前に TAK-625 を低用量（1、2.5、5 及び 10 mg）投与した被験者の血漿中に TAK-625（遊離型）は検出されなかった（定量下限 0.25 ng/mL）が、20 mg 以上の用量群及び空腹時 10 mg 群の一部の被験者で、血漿中に低濃度で検出された。
- TAK-625（遊離型）は、全血 TAK-625 濃度を唯一検討した 100 mg 群で、全血では検出されなかった（定量下限 1 ng/mL）。

- 100 及び 500 mg 群の C_{max} の平均値はそれぞれ 0.727 及び 2.401 ng/mL、$AUC_{(0-24)}$の平均値はそれぞれ 1.67 及び 14.19 hr*ng/mL、t_{max} の平均値はそれぞれ 2.7 及び 2.8 時間であった。$t_{1/2}$ の平均値は 500 mg 群では 3.8 時間であったが、100 mg 群では評価できなかった。
- TAK-625 20～500 mg 群では、用量の増加に伴い $AUC_{(0-24)}$及び C_{max} の平均値は用量依存的な増加を示した（用量比例性は示さなかった）。
- TAK-625 が 2 例以上で検出された群では、t_{max} は 2.3～2.8 時間であった。

2.7.6.1.2.4 薬力学の評価

（1）血清総胆汁酸

- TAK-625 1～500 mg を Day 1 に各用量を単回投与したとき、通常みられる食後の総 sBA 濃度上昇をほぼ完全に抑制した。
- TAK-625 による食後の総 sBA 濃度上昇に対する抑制は速やかであった（食後 30 分以内、経口投与 60 分以内）。
- TAK-625 による食後の総 sBA 濃度上昇に対する抑制期間は、空腹時 10 mg 群を除くすべての用量で相対的に延長した。抑制は、Day 1 の 15 時間のサンプリング期間全体でみられ、少なくとも Day 2 の最初の 4 時間においても認められた。
- Day 1 の 0～4 時間における総 sBA の AUC の平均値（ベースライン調整及び未調整）の減少は、1 mg 群（検討した最低用量）でほぼ頭打ちとなり、高用量群でも同期間で同様の減少を示した。
- Day 1 の 0～15 時間におけるベースライン調整した総 sBA の AUC の平均値の減少はやや用量反応関係を認めた。1 及び 2.5 mg では 5～500 mg と比較して総 sBA の AUC の減少は小さかった。
- Day 2 の総 sBA の AUC 減少には用量反応関係が認められ、50 mg では、低用量群と比較してベースライン調整した総 sBA の $AUC_{(0-4)}$及び $AUC_{(0-15)}$の平均値が大きく減少した。
- TAK-625 10 mg 投与後に 5 時間の絶食を行った被験者では、昼食又は夕食後の総 sBA 濃度上昇に対する抑制は認められなかった。

（2）糞便中総胆汁酸排泄

- 総 fBA 排泄量の平均値は、いずれの TAK-625 群でも Day 1 に増加し、総 sBA 濃度の平均値の低下と関連していた。

（3）血清中脂質プロファイル

- TAK-625 の単回投与では、プラセボと比較して、総コレステロール、直接 LDL コレステロール、高比重リポタンパク質（HDL）コレステロール、アポリポタンパク質 B（apoB）、アポリポタンパク質 A-I（apoAI）、リポタンパク質（a）〔Lp(a)〕及び超低比重リポタンパク質（VLDL）コレステロールに、ベースラインからの統計学的に有意な変化は認められなかった。
- TAK-625 の Day 1 での単回投与により、ベースライン（Day 1）と比較して、食後 4 時間の総トリグリセリド及び VLDL トリグリセリドの増加は抑制された。

2.7.6.1.2.5 安全性の評価

（1）有害事象

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.1-3 に示した。

- 胃腸系の有害事象は TAK-625 の各投与群の方がプラセボ群より発現頻度が高く、TAK-625 群全体で腹痛 13.3%（8/60 例）、下痢 10%（6/60 例）、悪心 5%（3/60 例）であった。
- TAK-625 10 mg 以上を投与した被験者で最も多く報告された腹痛を除き、有害事象の発現頻度に明らかな用量反応関係はなかった。
- TAK-625 群で報告された有害事象はすべて軽度であり、有害事象が報告された 14 例中 12 例（85.7%）では治験薬との関連は不明であると考えられた。
- 死亡例はなく、重篤な有害事象、その他の重要な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.1-3　有害事象の発現頻度

Adverse Event	TAK-625 (mg) (single oral dose)										
	Placebo	1	2.5	5	10	10 F	20	50	100	300	500
Treated Subjects	22	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Any Event	3 (13.6)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)
腹痛	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)
下痢	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
悪心	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0
嘔吐	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
便秘	1 (4.5)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	1 (4.5)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
ゆるい便	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
静脈穿刺刺激感	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
しぶり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
裂肛	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
肛門出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
陰部そう痒症	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

F=Fasting.
数字は例数、( ) 内は%
事象名：本試験の治験総括報告書では、世界保健機関の副作用用語集（WHO-ART）を用いてコード化されているため、MedDRA/J ver 26.0 に基づき日本語名称を表記した。MedDRA/J ver 26.0 の用語と一致しないものについては、適切な和訳を表記した。
総括報告書（5.3.3.1-1）Table 9.a から引用

（2）便分析

- TAK-625 の各投与群では、Day 1 で便重量の平均値が増加した。Day 1 で便重量の平均値に明らかな用量反応関係はみられなかった。
- 水様便の平均回数、及び水様又は軟便の平均回数は高用量群で増加しており、水様便の平均回数に用量反応関係が認められた。

・Day 2 では、TAK-625 群で、プラセボ群と比較して、水様便の平均回数、並びに水様又は軟便の平均回数の増加は認められなかった。

（3）臨床検査値

血液学的検査、生化学的検査及び尿検査パラメータに、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

（4）安全性に関連する他の観察項目

身体検査、バイタルサインについて臨床的に意味のある変化は認められなかった。投与前及び Day 5 の ECG に認められたわずかな差は、臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。

2.7.6.1.3 結論

本試験では、TAK-625 の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学に関する以下のことが示された。

・有害事象、臨床検査、ECG 及び身体検査に基づき、TAK-625 の単回経口投与（1～500 mg）の安全性及び忍容性が示された。
・TAK-625 の単回投与で多く報告された有害事象は、腹痛及び下痢であり、これは総 fBA 排泄量の増加及び便重量の増加と相関した。
・TAK-625（遊離型）の全身曝露量は非常に低く、ほとんど吸収されないと考えられた。
・TAK-625 の単回投与により、通常みられる食後の総 sBA 濃度上昇が抑制された。これは腸管での胆汁酸の吸収阻害と一致する結果であった。
・TAK-625 は、単回投与後の総 sBA プロファイルを踏まえると、速やかに（1 時間以内）、比較的長期間（24 時間以上）作用することが示された。

2.7.6.2 海外第 1 相　NB4-02-06-004：マスバランス試験

添付資料番号 5.3.3.1-2（参考）

2.7.6.2.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	健康成人男性における[^{14}C]SD-5613（以下、TAK-625）単回経口投与の薬物動態試験
治験の目的	[^{14}C]TAK-625 経口液剤の吸収、分布、代謝、排泄（ADME）プロファイルを評価する。
治験の種類	第 1 相
治験のデザイン	本試験は、[^{14}C]TAK-625 経口液剤を用いた非盲検、1 期、単回投与試験である。健康成人男性 8 例に、5 mg の[^{14}C]TAK-625 を含有する経口液剤（1 回あたり約 100 μCi 含有）を投与した。血液検体は投与前及び投与 72 時間後、尿検体は投与前及び投与 168 時間後、糞便は投与前及び投与 216 時間後に採取した。血漿、全血、尿及び糞便検体を用いて総放射能を分析し、特定の糞便検体を用いて TAK-625 及び関連する代謝物濃度を分析した。さらに、特定の糞便検体中の代謝プロファイルを、高速液体ラジオクロマトグラフィー（HPLRC）を使用して確認した。 ただし、被験者は Day 5（投与 96 時間後）の午前 8 時以降に以下の基準を満たすと早期に本試験を終了することができた。 1. 個々の被験者の放射能の総累積排泄量（尿及び糞便）が 90%、又は 2. 血漿 1 mL 当たりの放射能が放射能のバックグラウンド濃度の 3 倍未満であり、24 時間蓄尿検体が連続 2 回で投与量の 0.5%未満 投与 216 時間後に上記のいずれの基準も満たさなかった場合でも、被験者は本試験を終了となった。
対象	健康成人男性
計画被験者数	8 例
投与方法・投与量及び投与期間	治験依頼者は、5 mg の[^{14}C]TAK-625 を含有する 1.0 mL エタノール溶液（1 mg/mL）のバイアルを用いて、実施医療機関で投与前に約 100 mL のリンゴジュースで希釈した。各被験者には、リンゴジュースで希釈した経口液剤（5 mg の[^{14}C]TAK-625 を含有）を単回投与した。
評価項目	薬物動態 血漿、全血、尿及び糞便中総放射能、糞便検体の代謝プロファイル 安全性 有害事象、バイタルサイン、臨床検査パラメータ、心電図（ECG）及び身体検査
解析方法	薬物動態 全登録症例で、血漿、全血、尿及び糞便中に回収された放射能の総放射能及びその割合を算出した。TAK-625 及びその代謝物について、特定の糞便検体を用いて代謝プロファイルを求め、総放射能の割合及び糞便中放射能の割合を求めた。 安全性 有害事象の発現頻度を集計し、試験中止に至った有害事象又は重篤な有害事象があれば一覧で示した。バイタルサイン〔体温、呼吸数、脈拍数、及び血圧（座位）〕は、ベースライン、Day 1～10 の測定値を被験者ごとに一覧で示し、平均値及び SD を集計した。生化学的、血液学的検査及び尿検査の臨床検査データを要約した。
治験実施国（施設数）	米国（1 施設）
試験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

8 例が登録され、本試験を完了した。そのうち 6 例が本試験の早期終了基準を満たし、投与 96 時間後に退院した。残り 2 例は投与 216 時間後まで本試験を継続した。

2.7.6.2.2.2 被験者背景

（1）人口統計学的及びその他の特性

人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.6.2-2 に示した。登録された被験者は全員男性であり、年齢の範囲は 21～40 歳、中央値は 26.5 歳であった。被験者は 1 例を除き白人であった。

表 2.7.6.2-2　人口統計学的及びその他の特性

Parameter	All Enrolled Subjects (N=8)
Age (years)	
Median±SD	26.5±7.79
Range	21-40
Race/Ethnic Origin (N, %)	
Caucasian	7 (87.5%)
Other	1 (12.5%)
Gender	
Male	8 (100.0%)
Weight (kg) (Mean±SD)	74.8±7.16
Height (cm) (Mean±SD)	176.7±6.26

総括報告書（5.3.3.1-2）Table 2 から引用

（2）治験薬の曝露状況

8 例全例に[^{14}C]TAK-625 5 mg を単回経口投与した。

2.7.6.2.2.3 薬物動態の評価

血漿、全血又は尿中に検出された放射能は 1%未満であった。総放射能の 72%が糞便中から検出された。

糞便検体の特性評価から、糞便中放射能の 94%超が TAK-625 未変化体（遊離型）によるものであった。3 つの糞便中代謝物（M1、M3 及び M4）が検出された。これらの代謝物が糞便中総放射能に占める割合は 3%未満であった。

2.7.6.2.2.4 安全性の評価

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.2-3 に示した。

[^{14}C]TAK-625 の忍容性は良好であった。2 例（25%）の被験者が有害事象を報告した。投与日に発現した有害事象は軽度の下痢及び軽度の腹痛であった。すべての有害事象が、治験薬との関連は不明と判断された。試験中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は報告されなかった。臨床検査、身体検査、ECG 又はバイタルサインに臨床的に意味のある所見は認められなかった。

表 2.7.6.2-3　有害事象の発現頻度

Body System Adverse Event	[^{14}C]TAK-625 5 mg N (%)
All Body Systems	
Any Event	2 (25.0%)
神経系障害	
頭痛	1 (12.5%)
胃腸障害	
腹痛	1 (12.5%)
下痢	1 (12.5%)
嘔吐	1 (12.5%)
精神障害	
不眠症	1 (12.5%)

事象名：本試験の治験総括報告書では、世界保健機関の副作用用語集（WHO-ART）を用いてコード化されているため、MedDRA/J ver 26.0 に基づき日本語名称を表記した。MedDRA/J ver 26.0 の用語と一致しないものについては、適切な和訳を表記した。
総括報告書（5.3.3.1-2）Table 5 から引用

2.7.6.2.3 結論

- [^{14}C]TAK-625 の吸収はわずかで、血漿又は全血中で検出された放射能は 1%未満であった。
- 糞便中排泄が主な排泄経路であり、放射能の約 72%が糞便中に検出されたのに対し、尿中では 1%未満であった。
- [^{14}C]TAK-625 の代謝はわずかであった。糞便中放射能の 94%超が TAK-625 未変化体（遊離型）によるものであった。3 つの代謝物（M1、M3 又は M4）の総放射能に占める割合は 3%未満であった。
- [^{14}C]TAK-625 5 mg 単回経口投与の忍容性は良好であった。

2.7.6.3 海外第 1 相　NB4-02-06-003：反復投与試験

添付資料番号 5.3.3.1-3（参考）

2.7.6.3.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	健康成人を対象に、用量漸増反復経口投与における SD-5613（以下、TAK-625）の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
治験の目的	主目的 健康成人に、TAK-625 を用量漸増により朝 1 日 1 回（QD）28 日間経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 副目的 1. TAK-625 の薬物動態プロファイルを評価する。 2. 血清総胆汁酸（総 sBA）及び糞便中総胆汁酸（総 fBA）をバイオマーカーとして用いて、TAK-625 の薬力学特性を評価する。 3. 低比重リポタンパク質（LDL）コレステロール及びその他の脂質パラメータを用いて、TAK-625 の各用量及び投与レジメンの有効性を評価する。 4. 脂肪吸収パラメータに対する TAK-625 の影響を評価する。
治験の種類	第 1 相
治験のデザイン	本試験は、健康成人を対象に TAK-625 を用量漸増反復経口投与する無作為化二重盲検プラセボ対照、安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学試験である。本試験は単一施設で実施された。TAK-625 の投与パネルは 13 種類あり、0.5、1、2.5(1)(2)（すなわち同用量を 2 パネル実施）、5(1)(2)、10、20(1)(2)、60 及び 100 mg を毎朝（qAM）、5 mg を毎晩（qPM）、並びに 0.5～5 mg （用量漸増）は qAM 投与した。ほとんどの投与パネル（0.5 mg qAM、5 mg qPM 及び用量漸増以外）には、対応するプラセボ投与が含まれた。2 つ以上の投与パネルに参加した被験者はなかった。被験者は投与パネルごとに無作為割付され、同じ投与パネル内の全被験者が毎日ほぼ同じ時刻に治験薬の投与を 28 日間受けた。次のパネルの開始前に、その前のパネルの安全性を確認した。 被験者は、治験薬投与前のスクリーニング期（Day -31～-4）に、登録基準に基づき適格性を判断するために外来受診した。適格な被験者は、Day -3 の午前中に実施医療機関にチェックインした。被験者は Day -3 から Day 30 まで実施医療機関に入院した。実施医療機関への入院期間を通して、被験者は摂取カロリーの割合が脂肪 35%、タンパク質 15%、炭水化物 50%である治験食を摂取した。総 sBA、総 fBA、脂質パラメータ及び脂肪吸収パラメータの被験者間及び被験者内のばらつきを少なくするため、被験者の体重に基づき、1 日の総カロリー摂取量を設定し、1 日の各食事で脂肪に基づくカロリーを 3 等分した。 Day 1 に、登録基準を満たした被験者を実施医療機関に入院した順に無作為割付した。同日、被験者は治験薬の投与を開始した。解析には、臨床評価及び臨床検査による安全性評価、並びに薬物動態、薬力学及び脂質パラメータのプロファイルを含めた。 TAK-625 の安全性及び忍容性は、身体検査、有害事象の徴候及び症状の確認、並びに臨床検査によって評価した。薬物動態は、血液及び尿検体を採取して TAK-625 の血漿、全血及び尿中濃度を測定し、評価した。TAK-625 に対する脂質反応は、総コレステロール、LDL コレステロール、高比重リポタンパク質（HDL）コレステロール、超低比重リポタンパク質（VLDL）コレステロール、トリグリセリド、VLDL トリグリセリド、アポリポタンパク質 A-I（apoAI）及び B（apoB）、並びにリポタンパク質（a）〔Lp(a)〕を測定し、評価した。有効性評価には、腸内胆汁酸輸送の阻害の代替マーカーとしての総 fBA の測定を含めた。
対象	空腹時 LDL コレステロール値（計算法）が 130 mg/dL 以上 190 mg/dL 以下、空腹時トリグリセリド値が 300 mg/dL 以下であり、その他のすべての選択／除外基準に合致した 18～65 歳の健康な者。
計画被験者数	約 238 例

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>投与方法・投与量及び投与期間</td><td>qAM 投与パネルでは、投与期間の毎日午前 8 時頃、朝の食事の直前に治験薬を投与した。5 mg qPM 投与パネルでは、投与期間の毎日 22 時頃に治験薬を投与した。
治験薬投与前のスクリーニング期及び食事導入期、又は後観察期中に投与は行わなかった。TAK-625 又はプラセボを、28 日間の投与期に毎日、すべての採血が終わった後に、朝の食事の直前の午前 8 時頃に経口投与した。

投与パネルごとの各治験薬投与被験者数は以下のとおり。
<table>
<tr><th></th><th>Number of
TAK-625 Subjects</th><th>Dose and Regimen</th><th>Number of
Placebo Subjects</th></tr>
<tr><td>1</td><td>8</td><td>10 mg qAM</td><td>2</td></tr>
<tr><td>2</td><td>8</td><td>20 mg qAM</td><td>2</td></tr>
<tr><td>3</td><td>8</td><td>60 mg qAM</td><td>2</td></tr>
<tr><td>4</td><td>8</td><td>100 mg qAM</td><td>2</td></tr>
<tr><td>5</td><td>16</td><td>5 mg qPM</td><td>0</td></tr>
<tr><td>6</td><td>8</td><td>5 mg qAM</td><td>2</td></tr>
<tr><td>7</td><td>8</td><td>2.5 mg qAM</td><td>2</td></tr>
<tr><td>8</td><td>8</td><td>1 mg qAM</td><td>2</td></tr>
<tr><td>9</td><td>8</td><td>20 mg qAM (2)</td><td>2</td></tr>
<tr><td>10</td><td>16</td><td>0.5 mg qAM</td><td>0</td></tr>
<tr><td>11</td><td>16</td><td>0.5 mg qAM on Days 1-7
1 mg qAM on Days 8-14
2.5 mg qAM on Days 15-21
5 mg qAM on Days 22-28</td><td>0</td></tr>
<tr><td>12</td><td>16</td><td>2.5 mg qAM (2)</td><td>2</td></tr>
<tr><td>13</td><td>16</td><td>5 mg qAM (2)</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Total</td><td>147</td><td>All regimens</td><td>20</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td><u>有効性／薬力学</u>
TAK-625 の有効性は、リポタンパク質サブクラスを含む脂質及びコレステロール反応を評価した。また、回腸胆汁酸再吸収阻害の薬力学マーカーとして、総 sBA 及び総 fBA を評価した。コレステロール合成の指標としてメバロン酸の尿中排泄を評価した。
<u>薬物動態</u>
次に示す血漿、全血及び尿中の TAK-625 の薬物動態パラメータを算出した。
$AUC_{(0\text{-}24)}$：投与後 0 時間から 24 時間までの血漿及び／又は全血中濃度－時間曲線下面積（Day 1 及び Day 15 の投与後）
$AUC_{(0\text{-}lqc)}$：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿及び／又は全血中濃度－時間曲線下面積（Day 1 のみ）
$AUC_{(0\text{-}inf)}$:投与後 0 時間から無限大時間までの血漿及び／又は全血中濃度－時間曲線下面積（Day 1 のみ）
C_{max}：最高血漿中濃度
t_{max}：C_{max} 到達時間
K_{el}：終末相における消失速度定数
$t_{1/2}$：終末相における消失半減期
尿中排泄量 $_{(0\text{-}lqc)}$
MRT：平均滞留時間
<u>安全性</u>
TAK-625 の安全性及び忍容性は、身体検査、有害事象の徴候及び症状の確認、並びに臨床検査によって評価した。脂肪吸収パラメータを評価するために、特別な安全性評価も実施した。これらの評価のために、糞便中の脂肪、血清中脂溶性ビタミン濃度〔β-カロテン、レチノール、25-ヒドロキシビタミン D 及び α-トコフェロール〕、ビタミン K ステータスの指標としてのプロトロンビン時間並びに尿中シュウ酸及びカルシウム濃度を定量した。</td></tr>
</table>

項　　目	内　　容
解析方法	有効性／薬力学 各脂質パラメータ及びベースラインからの変化率又は変化量について要約統計量を算出した。総 sBA 濃度、総 sBA の濃度－時間曲線下面積（AUC）、総 fBA 排泄、食後脂質、コレステロール粒子サブクラス、メバロン酸排泄、糞便中中性ステロール、胆汁酸種についても要約統計量を算出した。各脂質パラメータについて最小二乗（LS）平均に関するプラセボ群との差を検定し、治験薬投与後の各評価時点で TAK-625 群とプラセボ群を比較した。総 sBA の AUC、fBA 及びメバロン酸排泄について、TAK-625 群とプラセボ群をベースラインからの変化量で比較する t 検定を実施した。その他の変数については記述統計量を示した。 薬物動態 Day 1 及び Day 15 に測定した TAK-625 の血漿中濃度の要約統計量を算出し、TAK-625 の薬物動態パラメータを投与群別に示した。 安全性 治験薬投与後に発現した有害事象の徴候及び症状の発現頻度を集計した。臨床検査値及びバイタルサインの要約統計量（ベースラインからの変化量の平均値を含む）を示した。ベースラインを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて、各 TAK-625 群のベースラインからの変化量の平均値をプラセボ群の変化量と比較した。本試験中の臨床検査値の変化を示すためにシフトテーブルも使用した。各評価期間（Day 9～14 及び Day 23～28）で、便の重量、頻度及び硬さ、糞便中の脂肪、脂溶性ビタミンの血清中濃度、並びに尿中シュウ酸及びカルシウムの変化量を、TAK-625 群とプラセボ群で比較するため、LS 平均値に関するプラセボ群との差を検定した。
治験実施国（施設数）	米国（1 施設）
試験期間	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3-2 に示した。無作為割付された被験者 167 例（TAK-625：147 例、プラセボ：20 例）のうち、4 例（いずれも TAK-625）を除く全員が本試験を完了した。完了しなかった理由は 4 例とも服薬不遵守によるものだった。

表 2.7.6.3-2　被験者の内訳

		TAK-625 (mg)												
	Placebo	0.5	1	2.5 (1)	2.5 (2)	5 (1)	5 (2)	5 qPM	0.5-5[(a)]	10	20 (1)	20 (2)	60	100
Treated Subjects	20	16	8	9	16	8	18	16	16	8	8	8	8	8
Completed	20	16	8	8	16	8	16	15	16	8	8	8	8	8
Study	(100.0)	(100.0)	(100.0)	(88.9)	(100.0)	(100.0)	(88.9)	(93.8)	(100.0)	(100.0)	(100.0)	(100.0)	(100.0)	(100.0)
Withdrawn	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Reason for Withdrawal[(b)]														
Non-Compliance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: (1) first group at the indicated dosage; (2) second group at the indicated dosage.

(a) Dose titration panel (0.5 mg qAM on Days 1-7, 1 mg qAM on Days 8-14, 2.5 mg qAM on Days 15-21, 5 mg qAM on Days 22-28)

(b) Mutually exclusive and exhaustive categories.

表項目以外の表内の数字は例数、( ) 内は%

総括報告書（5.3.3.1-3）Table T3 から引用

2.7.6.3.2.2 被験者背景

（1）人口統計学的及びその他の特性

無作為割付された被験者 167 例のベースラインの人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.6.3-3 に示した。被験者の大半は 36～55 歳のヒスパニック系男性であった。男女の平均体重及び身長は投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.3-3　人口統計学的及びその他の特性

		TAK-625 (mg)[a]												
Characteristic	Placebo	0.5	1	2.5 (1)	2.5 (2)	5 (1)	5 (2)	5 qPM	0.5-5[b]	10	20 (1)	20 (2)	60	100
Randomized Subjects	20	16	8	9	16	8	18	16	16	8	8	8	8	8
Age (years) n (%)														
18-25	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (6.3)	3 (18.8)	0	0	0	0	0
26-35	3 (15.0)	3 (18.8)	0	3 (33.3)	3 (18.8)	2 (25.0)	2 (11.1)	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (25.0)	0	1 (12.5)	3 (37.5)	1 (12.5)
36-45	8 (40.0)	6 (37.5)	5 (62.5)	5 (55.6)	4 (25.0)	2 (25.0)	9 (50.0)	8 (50.0)	7 (43.8)	2 (25.0)	2 (25.0)	3 (37.5)	3 (37.5)	4 (50.0)
46-55	7 (35.0)	6 (37.5)	3 (37.5)	1 (11.1)	3 (18.8)	4 (50.0)	6 (33.3)	6 (37.5)	5 (31.3)	4 (50.0)	6 (75.0)	4 (50.0)	2 (25.0)	3 (37.5)
56-65	2 (10.0)	0	0	0	6 (37.5)	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
Mean	44.7	41.7	44.6	40.1	48.3	43.8	43.6	42.5	39.8	43.0	47.4	45.3	39.3	42.5
Race n (%)														
Black	0	0	0	1 (11.1)	0	0	2 (11.1)	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
Caucasian	6 (30.0)	1 (6.3)	3 (37.5)	1 (11.1)	3 (18.8)	2 (25.0)	1 (5.6)	5 (31.3)	5 (31.3)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	2 (25.0)
Hispanic	14 (70.0)	15 (93.8)	5 (62.5)	7 (77.8)	12 (75.0)	6 (75.0)	15 (83.3)	11 (68.8)	11 (68.8)	5 (62.5)	7 (87.5)	7 (87.5)	7 (87.5)	5 (62.5)
Other	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0
Gender n (%)														
Female	5 (25.0)	8 (50.0)	2 (25.0)	0	11 (68.8)	3 (37.5)	7 (38.9)	5 (31.3)	1 (6.3)	3 (37.5)	4 (50.0)	0	1 (12.5)	2 (25.0)
Male	15 (75.0)	8 (50.0)	6 (75.0)	9 (100.0)	5 (31.3)	5 (62.5)	11 (61.1)	11 (68.8)	15 (93.8)	5 (62.5)	4 (50.0)	8 (100.0)	7 (87.5)	6 (75.0)
Weight (kg)														
Female (Mean)	62.6	69.0	73.2	-	69.3	60.4	65.1	65.8	61.5	67.9	67.0	-	70.5	65.8
Male (Mean)	79.5	76.8	75.2	76.1	71.4	75.8	77.0	76.6	76.1	68.4	77.2	74.3	75.8	79.1
Height (cm)														
Female (Mean)	159	158	162	-	161	163	158	158	152	158	159	-	162	155
Male (Mean)	172	171	173	169	171	171	174	172	173	168	171	171	171	175

Note: (1) and (2), first and second groups, respectively, at the indicated dosage.

a. All doses are AM except when otherwise noted.

b. Dose titration panel

総括報告書（5.3.3.1-3）Table 10 から引用

（2）治験薬の曝露状況

無作為割付された被験者 167 例全例が治験薬を 1 回以上投与され、全例を安全性解析対象とした。

2.7.6.3.2.3 有効性及び薬力学の評価

（1）薬力学

- TAK-625 0.5～100 mg 投与時では、食後の総 sBA 濃度上昇に対する速やかな抑制がみられたが、その抑制効果は、特に投与 9～15 時間後で、Day 1 と比較して Day 14 で減弱した。
- TAK-625 投与時では、プラセボ投与時と比較して胆汁酸の糞便中排泄の増加が認められた。ほとんどの投与群で、Day 9～14 の期間から Day 23～28 の期間での効果の減弱はみられなかった。

（2）脂質プロファイル

- 脂質低下作用の主要な指標である血清中の LDL コレステロールの減少は、TAK-625 のほぼすべての評価時点及び投与レジメンにおいてプラセボ群と比較して大きく、用量にほぼ比例していた。Day 7 と Day 29 を比較すると、プラセボを含むほとんどの投与群で Day 29 までに血清中の LDL コレステロールの減少幅はわずかに小さくなった。
- HDL コレステロールは、TAK-625 の低用量群（0.5～5 mg）では試験期間を通して平均的には減少を示す傾向があったが、高用量群（10～100 mg）では増加を示す傾向があった。この傾向は Day 7 と Day 29 でほぼ一貫していたが、Day 29 には低用量群での減少幅は小さくなる傾向を示し、一方で高用量群では増加幅がより大きくなる傾向があった。
- non-HDL コレステロールの減少は、すべての高用量群で、プラセボ群と比べ大きかった。低用量群では減少率の平均値は 1～5 mg の用量範囲でほぼ一定であった。高用量群では低用量群と比較して減少幅はより大きかったが、10～100 mg の用量範囲でほぼ一定の減少率であった。この傾向は Day 7 と Day 29 でほぼ一貫していた。
- VLDL コレステロールの平均値は、Day 7 及び Day 29 のいずれにおいても、低用量群ではほぼ増加し、高用量群及びプラセボ群では減少又はわずかな変化を示した。Day 29 でプラセボ群と TAK-625 群間で大きな差であったのは、5 mg 群（1 及び 2 のいずれの投与パネルも）の増加のみであった。
- Day 29 の総コレステロールの減少率は、TAK-625 10 mg 以上の全用量及び用量漸増群でプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった。Day 7 でも同様であったが、Day 7 では TAK-625 1 mg 以上の低用量群でもベースラインからの減少率がプラセボ群と比べ統計学的に有意に高かった。
- TAK-625 低用量群で、トリグリセリドの最大の増加が認められた。Day 29 では、TAK-625 低用量群のほとんどでトリグリセリドのベースラインからの増加がみられ、プラセボ群と比較して大きかった。TAK-625 高用量群では、プラセボ群と比較して差はなかった。Day 7 でも同様の傾向であった。
- 主な脂質パラメータの要約を表 2.7.6.3-4 に示した。

表 2.7.6.3-4　脂質パラメータ：ベースラインから Day 7 及び Day 29 までの変化率の平均値（%）

	Placebo (n=20)		TAK-625 Low Doses: 0.5-5 mg (n=107)		TAK-625 High Doses: 10-100 mg (n=40)	
Lipid Parameter	Day 7	Day 29	Day 7	Day 29	Day 7	Day 29
LDL-C (Direct)	-8.9	-7.7	-30.2 to -16.2*	-28.9 to -12.1*	-37.7 to -23.0*	-33.9 to -20.5*
HDL-C	-5.1	-3.3	-8.5 to -1.4	-15.0 to +1.9*	-0.4 to +6.5*	+1.6 to +9.4*
VLDL-C†	-1.4	-1.4	-0.1 to +12.5*	+0.6 to +20.3*	-6.4 to +1.4	-11.4 to +0.4
Non-HDL-C	-8.3	-7.3	-22.5 to -11.9*	-16.3 to -8.5*	-33.1 to -22.8*	-30.1 to -22.3*
Total Cholesterol	-7.8	-6.8	-18.6 to -11.3*	-15.0 to -6.7*	-25.7 to -17.7*	-24.4 to -16.7*
Total Triglycerides	-0.2	-3.2	+14.0 to +34.9*	+15.7 to +60.5*	+1.3 to +24.9	-12.5 to +18.3
Total Chol/HDL-C†	-0.2	-0.2	-1.0 to -0.2*	-0.7 to -0.03	-1.7 to -1.0*	-1.5 to -1.2*
LDL-C/HDL-C†	-0.2	-0.2	-1.1 to -0.4*	-1.2 to -0.4*	-1.6 to -0.9 *	-1.5 to -0.9*
Lp(a)	-7.8	-8.6	-15.5 to +3.0*	-24.0 to +12.1*	-7.6 to +12.3*	-18.0 to +17.5*
apoB	-9.2	-8.8	-19.9 to -10.9*	-17.9 to -6.8*	-29.8 to -19.0*	-27.5 to -19.2*
apoAI	-5.0	-5.1	-7.9 to +0.7*	-6.2 to +5.0*	-0.6 to +5.6*	+0.4 to +6.3*

apoAI=apolipoprotein A-I, apoB=apolipoprotein B, HDL-C=high-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C=low-density lipoprotein-cholesterol, Lp(a)=lipoprotein(A), VLDL-C=very low-density lipoprotein-cholesterol,

* $p \leq 0.05$ for comparison with placebo for 1 or more TAK-625 groups in this dose range.

† Change is presented as absolute value, rather than percent.

総括報告書（5.3.3.1-3）Synopsis 内の表（Table T14.1、T14.2、T14.4～9 及び T14.11～13）から引用

- 経口投与後 60 分以内（朝食後 30 分）に、すべての投与群（プラセボを含む）で投与前と比較して総トリグリセリドの増加が認められたが、この食後の総トリグリセリドの増加と TAK-625 の関連は明らかではなかった。
- いずれのリポタンパク質コレステロール粒子（VLDL コレステロール、LDL コレステロール及び HDL コレステロール）においても、大きい粒子の濃度は上昇し、小さい粒子の濃度が低下する傾向が TAK-625 投与期間中にみられた。

（3）有効性のその他のパラメータ

- Day 27 までに TAK-625 群のメバロン酸はプラセボ群の 2～3 倍に増加したが、プラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった。
- コレステロール、カンペステロール及びシトステロールは、Day 23～28 で、TAK-625 用量間でほぼ正の相関を示した。その他の糞便中中性ステロールについては用量相関関係は認められなかった。

2.7.6.3.2.4 薬物動態の評価

- TAK-625 20 mg 以下 QD 反復投与後に、TAK-625（遊離型）はほとんど検出されなかった（定量下限 0.25 ng/mL）。
- 60 及び 100 mg の用量でのみ、血漿中薬物動態プロファイルを十分に評価することができた。TAK-625 100 mg を 14 日間 QD 投与後、投与後 2.3 時間（t_{max} の中央値）の C_{max} の平均値は 1.15 ng/mL であった。$AUC_{(0-24)}$の平均値は 4.6 hr*ng/mL、$t_{1/2}$ の平均値は 4.3 時間であった。

2.7.6.3.2.5 安全性の評価

（1）有害事象

- いずれかの投与群で 2 例以上に報告された有害事象の発現頻度を表 2.7.6.3-5 に示した。
- TAK-625 群で多く報告された有害事象は、頭痛、腹痛及び下痢であった。TAK-625 の胃腸関連事象の発現頻度は、0.5～5 mg 群で 10～100 mg 群より低かった。
- ほとんどの有害事象は、治験担当医師により治験薬との関連なし又は不明と判断された。全投与群の有害事象はすべて軽度又は中等度であった。
- 本試験中に死亡及び重篤な有害事象は報告されず、有害事象により本試験を中止した被験者はなかった。

表 2.7.6.3-5　いずれかの投与群で 2 例以上に報告された有害事象の発現頻度

Adverse Event (MedDRA)	Placebo (N=20)	TAK-625 (mg)												
		0.5 (N=16)	1 (N=8)	2.5 (1) (N=9)	2.5 (2) (N=16)	5 (1) (N=8)	5 (2) (N=18)	5 qPM (N=16)	0.5-5[a] (N=16)	10 (N=8)	20 (1) (N=8)	20 (2) (N=8)	60 (N=8)	100 (N=8)
Any Event	10 (50.0)	8 (50.0)	8 (100)	2 (22.2)	13 (81.3)	4 (50.0)	16 (88.9)	10 (62.5)	3 (18.8)	5 (62.5)	6 (75.0)	6 (75.0)	6 (75.0)	6 (75.0)
耳および迷路障害														
耳痛	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (25.0)	0
眼障害														
結膜炎(a)	0	0	0	0	0	0	3 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
眼痛	0	0	0	0	0	2 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害														
腹痛(b)	2 (10.0)	3 (18.8)	3 (37.5)	0	4 (25.0)	1 (12.5)	4 (22.2)	5 (31.3)	1 (6.3)	3 (37.5)	4 (50.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	3 (37.5)
肛門出血	0	0	0	0	0	0	2 (11.1)	0	0	0	0	1 (12.5)	0	2 (25.0)
便秘	2 (10.0)	1 (6.3)	0	0	3 (18.8)	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
下痢(c)	1 (5.0)	0	1 (12.5)	0	5 (31.3)	0	2 (11.1)	0	0	2 (25.0)	0	0	0	3 (37.5)
悪心	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)	0	1 (5.6)	1 (6.3)	0	0	2 (25.0)	0	1 (12.5)	1 (12.5)
肛門そう痒症(d)	0	1 (6.3)	0	1 (11.1)	5 (31.3)	0	4 (22.2)	0	0	0	0	0	0	2 (25.0)
直腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (25.0)	0	1 (12.5)
口腔咽頭痛(e)	2 (10.0)	0	0	0	0	1 (12.5)	2 (11.1)	1 (6.3)	0	0	0	1 (12.5)	0	0
嘔吐(f)	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)	0	0	2 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害(g)														
背部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (25.0)	1 (12.5)	0	0
神経系障害														
浮動性めまい(h)	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)	0	1 (5.6)	2 (12.5)	0	0	2 (25.0)	0	0	1 (12.5)
頭痛(i)	3 (15.0)	2 (12.5)	2 (25.0)	1 (11.1)	6 (37.5)	0	3 (16.7)	3 (18.8)	0	0	3 (37.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
不眠症(j)	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	2 (25.0)	0	1 (12.5)	0	0
皮膚および皮下組織障害(k)														
皮膚炎(l)	1 (5.0)	0	0	0	0	0	2 (11.1)	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)
そう痒症(m)	1 (5.0)	0	1 (12.5)	0	2 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0
丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0

NEC＝not elsewhere classified, NOS＝not otherwise specified

Note: (1) and (2), first and second groups, respectively, at the indicated dosage.

a. Dose titration panel

事象名：本試験の治験総括報告書では、MedDRA を用いてコード化されているがバージョンが不明のため、MedDRA/J ver 26.0 の SOC（器官別大分類）／PT（基本語）に基づき日本語名称を表記した。MedDRA/J ver 26.0 の用語と一致しないものについては、元の英語表記に最も近い MedDRA/J ver 26.0 の SOC/PT を表記し、元の英語表記を脚注に記載した。

(a) Conjunctivitis NEC、(b) Abdominal pain NOS、(c) Diarrhea NOS、(d) Pruritis Ani、(e) Sore Throat、(f) Vomiting NOS、(g) Musculoskeletal, Connective Tissue, and Bone Disorders、(h) Dizziness (Exc. Vertigo)、(i) Headache NOS、(j) Insomnia NEC、(k) Skin and Subcutaneous Disorders、(l) Dermatitis NOS、(m) Pruritis NOS

表項目以外の表内の数字は例数、( ) 内は%

総括報告書（5.3.3.1-3）Table 11 から引用

（2）臨床検査値

・TAK-625 群では、プラセボ群と比較して ALT で、ベースラインからのわずかに増加傾向がみられたが、いずれの TAK-625 群においても、肝機能検査値にベースラインからの臨床的に意味のある変化は認められなかった。肝機能検査値の顕著な高値又は肝機能検査値に関連する有害事象を発現した被験者はいなかった。全体として、血液学的検査、生化学的検査又は尿検査において、臨床的に意味のある臨床検査値の異常は認められなかった。

（3）安全性に関連する他の観察項目

・試験期間中、バイタルサイン、体重、身体検査、心電図（ECG）に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

・TAK-625 5～100 mg の用量では、Day 9～14 及び Day 23～28 の便重量がプラセボと比較して有意に増加したが、ほとんどの投与群で、Day 9～14 の期間から Day 23～28 の期間にかけて平均便重量は減少した。

・TAK-625 2.5～100 mg の用量で、プラセボと比較して、投与期 1 週間以上の間における 1 日の水様便の回数、1 日の水様便及び軟便の合計回数、並びに 1 日の水様便、軟便及び有形便の合計回数で有意な増加がみられたが、ほとんどの投与群で、いずれの種類の便回数も試験期間中に次第に減少した。明らかな用量反応関係はなかったが、すべての種類の便回数が高用量の TAK-625 群で最も多かった。

2.7.6.3.3 結論

本試験では、LDL コレステロールが軽度に高値（130～190 mg/dL）の健康成人を対象に TAK-625 を 28 日間経口投与した結果、1 日 0.5～100 mg の用量範囲で安全であることが示された。

脂質低下作用の主要な指標である血清中の LDL コレステロールの減少は、TAK-625 のほぼすべての評価時点及び投与レジメンにおいて、プラセボ群と比較して大きく、用量にほぼ比例していた。しかし、Day 7 と Day 29 を比較すると、ほとんどの投与群で Day 29 までに血清中の LDL コレステロールの減少幅はやや小さくなることがわかった。

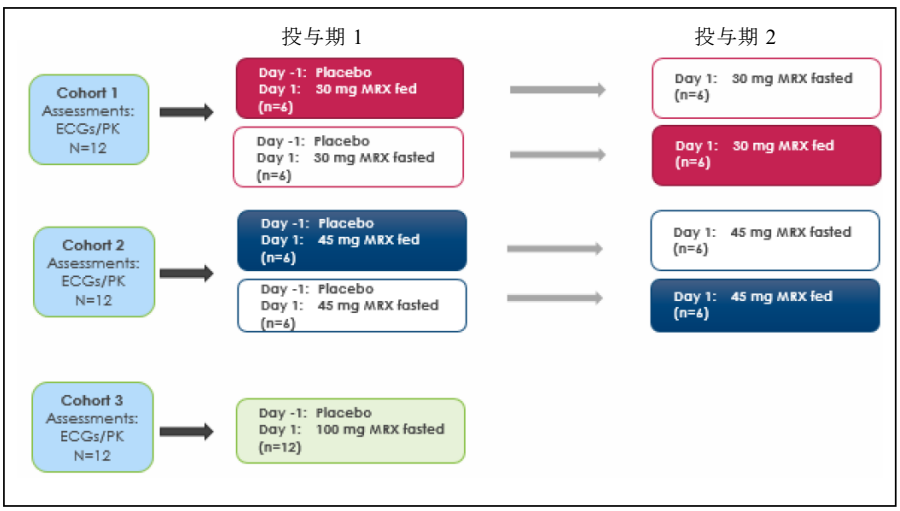
2.7.6.4 海外第 1 相　MRX-102：食事の影響試験

添付資料番号 5.3.3.1-4（参考）

2.7.6.4.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	複数用量の maralixibat（以下、TAK-625）の Fixed Drug Substance Concentration（FDSC）製剤を空腹時単回投与したときの薬物動態を評価する第 1 相、単盲検、無作為化試験
治験の目的	主目的 FDSC 製剤である TAK-625 30 又は 45 mg 液剤を単回投与したときの薬物動態に対する食事の影響を評価する。 副目的 · FDSC 製剤である 100 mg 液剤の単回投与後の TAK-625 の薬物動態を評価する。 · TAK-625 又はプラセボの空腹時投与後のホルター心電図（ECG）の連続モニタリングデータから複数回の 12 誘導 ECG を収集し、可能な解析を実施する。 · 健康被験者を対象に、FDSC 製剤である 30、45 又は 100 mg 液剤を単回経口投与したときの TAK-625 の安全性及び忍容性を評価する。 探索的目的 最高血中濃度（C_{max}）及び／又は投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）に基づき、TAK-625 の空腹時単回投与の用量比例性を評価する。
治験の種類	第 1 相
治験のデザイン	本試験は、健康成人を対象とした単一施設、単盲検、無作為化、3 コホート試験である。3 つのコホートにそれぞれに 12 例、合計 36 例の被験者を登録した。 スクリーニングを完了した被験者は、その後 26 日以内に入院した。被験者は、同意説明文書に署名した時点に基づき 3 つのコホートのうちの 1 つに無作為割付され、本治験に適格であることが確認された。同意説明文書に署名した適格な被験者のうち最初の 12 例をコホート 1 に登録した〔投与期 1 で食後投与した後、投与期 2 で空腹時投与する群、又は投与期 1 で空腹時投与した後、投与期 2 で食後投与する群（6：6）、TAK-625 30 mg を単回投与〕。同意説明文書に署名した次の適格な患者 12 例をコホート 2 に登録した〔投与期 1 で食後投与した後、投与期 2 で空腹時投与する群、又は投与期 1 で空腹時投与した後、投与期 2 で食後投与する群（6：6）、TAK-625 45 mg を単回投与〕。次の適格な患者 12 例をコホート 3 に登録した（空腹時のみ、TAK-625 100 mg を投与）。  ECG=electrocardiogram; MRX=maralixibat; PK=pharmacokinetic.

項　　目	内　　容
治験のデザイン（続き）	コホート 1 及び 2 に登録された被験者は、2 回の投与期を、3 日以上の休薬期を挟んで実施した。実施医療機関は、投与期中は被験者を入院させ、かつ、コホート 1 及び 2 の被験者は、休薬期も入院させた。ベースラインは投与期 1 の Day -1 とした。投与期 1 では、被験者は Day -2 に来院し、一晩絶食後、Day -1 にプラセボ投与を受けた。投与後 4 時間は絶食とした。コホート 1 及び 2 の被験者は、2 つの投与順の群いずれかで TAK-625 の投与を受けるよう無作為割付けされた。12 例中 6 例は TAK-625 を投与期 1 で食後投与した後、投与期 2 で空腹時投与し、他の 6 例は TAK-625 を投与期 1 で空腹時投与した後、投与期 2 で食後投与をした。TAK-625 の投与は一晩絶食後の Day 1 に実施し、投与後 4 時間は絶食とした。投与後の評価は、Day 2 の朝に完了させた。投与期 2 は、投与期 1 と同様としたが、プラセボの投与はなかった。Day 1 の朝、被験者は一晩絶食した後、2 回目の TAK-625 投与を受け、その投与後 4 時間は絶食とした。 全被験者が、TAK-625 投与前に一晩（10 時間以上）絶食した。空腹時投与の投与期では、投与後 4 時間絶食を継続した。食後投与の投与期では、標準的な高脂肪、高カロリーの朝食（総カロリーが約 800～1000 カロリー、総カロリーの約 50%が脂肪）を摂取した。朝食は 30 分以内に全量を摂取し、投与後 4 時間は絶食とした。 コホート 3 に登録された被験者は、実施医療機関で投与期を 1 回実施した。被験者は Day -2 に実施医療機関に来院し、一晩絶食した。ベースラインは Day -1 とした。Day -1 の朝にプラセボを単回投与し、一晩絶食した。Day 1 の朝、被験者は TAK-625 100 mg を単回投与され、投与後 4 時間は絶食を継続した。 すべてのコホートで、各 TAK-625 投与前後に（投与 24 時間後まで）、TAK-625 の薬物動態評価用の血液検体を採取した。また、すべての空腹時投与（プラセボ及び TAK-625）後に、各投与期の Day -1、Day 1 及び Day 2 の朝にホルターECG の連続モニタリングを記録した。 その後、Day 2 に、被験者は治験退院手順に従い、退院した。
対象	同意説明文書の署名時点で年齢が 18～55 歳の健康成人男性又は女性（妊娠又は授乳中ではない）で、体格指数（BMI）18 kg/m^2 以上及び 32 kg/m^2 以下の者。
計画被験者数	36 例
投与方法・投与量及び投与期間	コホート 1 及び 2 の試験期間は約 6 週間であった（スクリーニング期の最長 26 日間を含む）。投与期 1 は 4 日間の入院、投与期 2 は 3 日間の入院とその間に 3 日以上の休薬期があった。コホート 1 及び 2 では、プラセボ投与 1 回及び TAK-625 投与計 2 回が投与された。 最長 26 日間のスクリーニング期を含むコホート 3 の試験期間は約 4.5 週間で、入院 4 日間の投与期であった。 <u>TAK-625（経口液剤）</u> · 10 mg/mL 溶液 3 mL（TAK-625 30 mg）を空腹時又は食後に投与 · 20 mg/mL 溶液 2.25 mL（TAK-625 45 mg）を空腹時又は食後に投与 · 20 mg/mL 溶液 5 mL（TAK-625 100 mg）を空腹時に投与 · 空腹時投与は一晩絶食後に投与とし、食後投与は一晩絶食後、高脂肪の朝食の摂取開始から 30 分後に投与とした。 <u>TAK-625 プラセボ（経口液剤、3 コホートすべてで Day -1 に投与）</u> · 10 mg/mL プラセボ溶液 3 mL（TAK-625 30 mg プラセボ）を空腹時投与 · 20 mg/mL プラセボ溶液 2.25 mL（TAK-625 45 mg プラセボ）を空腹時投与 · 20 mg/mL プラセボ溶液 5 mL（TAK-625 100 mg プラセボ）を空腹時投与 · 空腹時投与は一晩絶食後に投与とした。

項　　目	内　　容
評価項目	薬物動態 · 空腹時及び食後投与後の TAK-625 の血漿中濃度及び TAK-625 の血漿中濃度の定量可能期間 · 空腹時及び食後投与での TAK-625 30 及び 45 mg 投与後の薬物動態パラメータ〔C_{max}、C_{max} 到達時間（t_{max}）、AUC_{last}、及び評価可能であれば投与後 0 時間から無限大時間までの血中濃度－時間曲線下面積（AUC_{∞}）〕 · 空腹時及び食後投与のいずれにおいても、8 例以上の被験者で C_{max}、AUC_{last}、及び／又は AUC_{∞}を計算するのに十分な血漿中濃度推移を示した場合、上記のパラメータの最小二乗（LS）幾何平均値の比（食後／空腹時）及び 95% CI を、利用可能なすべてのデータを用いて算出 · TAK-625 100 mg を空腹時投与後の血漿中薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max} 及び AUC_{last}） · TAK-625 を空腹時投与後の C_{max} 及び AUC_{last} の用量間の比較 · 各用量の C_{max} 及び AUC_{last} を算出し、要約統計量を算出 · C_{max} 及び AUC_{last} について利用可能なすべてのデータを用いて、用量比例性の評価を目的としたパワーモデルを用いた解析 心血管系評価 · TAK-625 又はプラセボの空腹時投与後の薬物動態検体採取時点でのホルターECG の連続モニタリングデータから算出した ECG パラメータ： ➢ 心拍数（HR）、Fridericia 補正式で補正した QT 間隔（QTcF）、PR、QRS、QT 及び RR のベースラインからの変化量（ΔHR、ΔQTcF、ΔPR、ΔQRS、ΔQT 及びΔRR） ➢ HR、QTcF、PR、QRS、QT 及び RR のプラセボ補正後のベースラインからの変化量（ΔΔHR、ΔΔQTcF、ΔΔPR、ΔΔQRS、ΔΔQT 及びΔΔRR） ➢ QTcF 及び QT の外れ値 ➢ 治験治療下で発現した T 波の形態の変化及び U 波の出現の頻度 安全性 身体検査、ECG、バイタルサイン、臨床検査、有害事象の発現頻度及び重症度の評価
解析方法	薬物動態、食事の影響及び用量比例性 **薬物動態（PK）** PK Full Population で、血漿中濃度の一覧及び要約統計量、平均濃度の図、スパゲッティプロット及び被験者ごとの図を示した。PK Evaluable Population で、薬物動態パラメータの一覧、濃度及び薬物動態パラメータの要約統計量、平均濃度の数値及び統計解析結果を示した。被験者及び採取時点ごとに TAK-625 の血漿中濃度－時間を一覧で作成し、線形及び片対数スケールでグラフ表示した。濃度は、表形式で規定時点別、コホート別及び食事条件別に記述的に要約した（該当する場合は、全コホート）。実際の検体採取時間別の個々の血漿中濃度の線形及び片対数プロットを被験者別（1 ページあたり 1 例）に示した。 TAK-625 の平均（SD）血漿中濃度プロファイル－時間（線形及び片対数スケール）のプロットを示し、同じ条件（空腹時又は食後）のすべてのコホートを同じプロットに重ね合わせた。さらに、平均（SD）血漿中濃度プロファイル－時間プロットを用量別に、食後と空腹時の平均プロファイルを同じプロット上に重ね合わせて示した。 スパゲッティプロットは、コホート別及び食事条件別に幾何平均プロファイルを重ね合わせて示した。 コホート別及び食事条件別の各時点の血漿中濃度、並びにコホート別及び食事条件別の各血漿中薬物動態パラメータについて、要約統計量〔例数（n）、平均値、SD、変動係数（CV%）、最小値、最大値、幾何平均値（GeoMean）及び幾何 CV%（GeoCV%）〕を算出した。 すべての薬物動態パラメータを一覧で示した。コホート別、投与期（コホート 1 及び 2）別及び食事条件別に、TAK-625 の薬物動態パラメータの要約統計量（n、平均値、SD、CV%、中央値、最小値、最大値、GeoMean 及び GeoCV%）を算出した。t_{max} については、n、最小値、中央値、最大値のみを提示した。

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	**食事の影響** PK Evaluable Population のコホート 1 及び 2 の各 8 例以上で C_{max}、AUC_{last} 及び／又は AUC_{∞} を計算するのに十分な血漿中濃度推移を示した場合、これらのコホートで、空腹時投与を対照として食事の影響を評価した。 対数変換した TAK-625 の薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{last}、AUC_{∞}）を用いて分散分析（ANOVA）を実施し、空腹時投与と食後投与を比較した。ANOVA モデルには、固定効果として期間、投与順及び食事条件（空腹時又は食後）、並びにランダム効果として投与順に対してネストされた被験者が含まれた。空腹時投与（対照）と食後投与における TAK-625 の薬物動態パラメータ（対数変換した C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}）の LS 平均値の差及びその 90% CI を算出した。これらの値を逆対数変換することにより、LS 幾何平均値の比及びその 90% CI を算出した。 空腹時投与と食後投与の比較で、TAK-625 の薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{last}、AUC_{∞}）の LS 幾何平均値の比及びその 90% CI が 80%～125%の範囲内に収まった場合、食事の影響なしと結論づけた。 **用量比例性** 各コホートにおいて、空腹時での TAK-625 投与後に、少なくとも 6 例の被験者で、C_{max} 及び／又は AUC_{last} を算出するのに十分な評価可能な曝露量が得られた場合は、パワーモデルを用いて、TAK-625 の薬物動態（空腹時の C_{max} 及び／又は AUC_{last} に基づく）の用量比例性を評価する探索的解析を実施した。 PK Evaluable Population で、C_{max} 及び AUC_{last} の用量比例性をパワーモデルを用いて評価した。パワーモデルを用いて用量比例性を推定できるように、各用量コホートで最低 6 例から C_{max} 及び AUC_{last} が得られるようにした。各薬物動態パラメータについて、回帰直線の切片及び傾きを、傾きの 90% CI とともに示した。このモデルに基づく回帰直線の傾きの 90% CI が 1 を含む場合、用量比例性が示されたと結論づけた。 <u>心血管系評価</u> Safety Population で、TAK-625 又はプラセボを空腹時投与後の ECG パラメータを要約した。ECG パラメータは、TAK-625 又はプラセボを空腹時投与後の薬物動態検体採取時点でのホルターECG の連続モニタリングデータから算出した。データには以下を含む： ➢ 測定値及びΔHR、ΔQTcF、ΔPR、ΔQRS、ΔQT、ΔRR。ベースラインは、プラセボ及び空腹時での TAK-625 投与の 45 分、30 分及び 15 分前に実施された 3 つの ECG 測定時点の平均値 ➢ ΔΔHR、ΔΔQTcF、ΔΔPR、ΔΔQRS、ΔΔQT 及びΔΔRR。プラセボ補正は、空腹時での TAK-625 投与日のベースラインからの変化量からプラセボ投与日の対応する時点でのベースラインからの変化量を差し引いたもの ➢ QTcF 及び QT の外れ値 ➢ 治験治療下で発現した T 波の形態の変化及び U 波の出現の頻度 T 波の形態及び U 波の各カテゴリーについて、1 つの測定時点で再現性が認められた場合、そのカテゴリーは存在すると判断した。ベースライン（投与期 1 又は投与期 2 の Day -2 に実施した ECG）については、ベースラインとするすべての測定時点で再現性が認められた場合、そのカテゴリーが存在すると判断した。 ホルターECG の QT 間隔及び QTcF 間隔の絶対値の外れ値（>450、>480、>500 msec）の発現割合、並びに QT 間隔及び QTcF 間隔のベースラインからの変化量（>30 及び>60 msec）を、コホート、食事条件（コホート 1 及び 2）及び日／時点別に要約した。測定値及び割合、並びにベースラインからの変化を要約し、ECG を評価した。 測定値、ベースラインからの変化量及びプラセボ補正後のベースラインからの変化量を、コホート、食事条件（コホート 1 及び 2）及び日／時点別に要約（n、平均値、中央値、SD、最小値及び最大値）した。ECG 結果の個別値及び平均値は一覧で示した。

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	安全性 すべての安全性解析は、Safety Population を用いて示した。表は、該当する場合、コホート及び投与順又は食事条件（コホート 1 及び 2 のみ）別に示した。 **有害事象** すべての有害事象の解析は、治験治療下で発現した有害事象（TEAE）で行った。TEAE は、初回投与後に発現又は悪化した有害事象と定義した。TEAE は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 [redacted] 版に従い、器官別大分類（SOC）／基本語（PT）別に分類した。TEAE は、例数（発現頻度）〔n（%）〕及び事象数（n）の双方で、TEAE 全体、SOC/PT 別、最大重症度別、並びに因果関係別に要約及び集計した。 TEAE の例数及び発現頻度並びに事象数は、薬剤及び食事条件別（コホート 1 及び 2）に、以下の要約を行った：重症度別、有害事象共通用語規準（CTCAE）の Grade 3 又は 4 の TEAE、特に注目すべき有害事象〔下痢、腹痛、悪心等の胃腸関連事象及び臨床的に意味のある肝機能検査値増加（AST、ALT、GGT、ALP 又は総ビリルビン）〕、重篤な有害事象、治験薬（TAK-625 又はプラセボ）との因果関係別（TEAE 及び重篤な有害事象ごと）、試験の中止に至った有害事象（コホート 1 及び 2）、治験薬（TAK-625 又はプラセボ）の投与中止に至った事象（コホート 1 及び 2）、及び死亡に至った事象。 SOC/PT 別の発現頻度については、一人の被験者で同一の SOC/PT の事象が 2 件以上発現した場合、1 件と集計した。重症度別の要約では、一人の被験者で同一の SOC/PT の事象が 2 件以上発現した場合、最大重症度の事象のみを含めた。因果関係別の要約では、一人の被験者で同一の SOC/PT の事象が 2 件以上発現した場合、関連ありに最も近い事象のみを集計した。TEAE の発現頻度は、直近の治験薬投与から TEAE 発現までの時間、SOC/PT 及び重症度別に示した。重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、及び本試験又は治験薬（TAK-625 又はプラセボ）の中止に至った有害事象（コホート 1 及び 2）は、それぞれ分けて提示した。有害事象、特に注目すべき有害事象及び重篤な有害事象は被験者ごとの一覧とした。特に注目すべき有害事象は、コホート及び食事条件ごとに SOC/PT 別に要約した。 **臨床検査評価** 臨床検査データは、SI 単位（国際単位）を用いて要約した。コホートごとに、すべての時点での定量値の記述統計量を表に示した。各パラメータの被験者数及び割合を要約したシフトテーブルを作成した。異常値（生化学的検査、血液学的検査及び尿検査）の一覧も示した。各被験者の臨床検査結果は、治験薬別、来院／測定時点別に一覧にし、基準値を超える値にはフラグを付け、臨床上の意味が報告された。尿検査結果は一覧にした。女性被験者については、本試験中の妊娠に関する情報は被験者ごとに一覧で示した。妊娠及び卵胞刺激ホルモン検査の結果は、必要に応じて生化学的検査と併せて実施した。 **バイタルサイン** コホート別、投与順別（コホート 1 及び 2）及び日別に、絶対値及びベースラインからの変化量の記述統計量を一覧にし、要約した。 **心電図** コホート別、投与順別（コホート 1 及び 2）及び日別に、ECG の数値を一覧にし、記述的に要約した。コホート別、食事条件別（コホート 1 及び 2）、来院／測定時点別に、正常値／異常値のシフトテーブルを示した。ベースライン後に観察された最も悪い所見で要約した。 **身体検査** 身体検査所見及び身体検査異常所見は、規定の時点ごとに個別に一覧で示した。 **併用薬** すべての前治療薬及び併用薬を一覧で示した。
治験実施国（施設数）	米国（1 施設）
試験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.4.2 試験成績

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳

本試験は、36 例全例を無作為割付し、登録、投与及び試験を完了した。

コホート 1 及び 2 では、2 つの投与順の群（コホート 1 及び 2 のいずれも、投与期 1 で食後投与した後、投与期 2 で空腹時投与する群と、投与期 1 で空腹時投与した後、投与期 2 で食後投与する群）に 6 例ずつ無作為割付され、2 コホートでの被験者は合計 24 例であった。24 例全例を、Enrolled Population、Randomized Population、Safety Population、PK Full Population*、及び PK Evaluable Population*に含めた。PK Food Effect Population*には 17 例の被験者が組み入れられた。

* PK Full Population

治験薬の投与を 1 回以上受け、定量可能及び定量下限（0.25 ng/mL）未満にかかわらず投与後の濃度データが 1 点以上あるすべての被験者

PK Evaluable Population

治験薬の投与を 1 回以上受け、評価可能な薬物動態プロファイルを有する被験者。すなわち、定量可能な測定値が 1 点以上、かつ欠測ではない測定値が 2 点以上のパラメータが 1 つ以上得られたすべての被験者

PK Food Effect Population

空腹時投与及び食後投与のいずれにおいても、評価可能な C_{max}、AUC_{last} 及び／又は AUC_{∞}を有するすべての被験者

コホート 3 では、12 例全例が Enrolled Population、Safety Population、PK Full Population、及び PK Evaluable Population に組み入れられた。

2.7.6.4.2.2 被験者背景

（1）人口統計学的及びその他の特性

人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.6.4-2 に示した。

表 2.7.6.4-2 人口統計学的及びその他の特性（Safety Population）

Parameter	Cohort 1 TAK-625 30 mg		Cohort 2 TAK-625 45 mg		Cohort 3 TAK-625 100 mg	
	Fasted-Fed (N=6)	Fed-Fasted (N=6)	Fasted-Fed (N=6)	Fed-Fasted (N=6)	Fasted (N=12)	Overall (N=36)
Age in years						
Mean (SD)	43.8 (9.28)	42.5 (6.28)	38.2 (8.89)	32.7 (14.67)	40.5 (9.13)	39.7 (9.98)
Median	47.0	43.0	36.0	29.5	41.0	40.0
Min, Max	29, 55	34, 50	28, 51	18, 50	28, 53	18, 55
Sex, no. (%)						
Male	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	5 (83.3)	4 (33.3)	15 (41.7)
Female	3 (50.0)	4 (66.7)	5 (83.3)	1 (16.7)	8 (66.7)	21 (58.3)
Race, no. (%)						
American Indian or Alaska Native	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.8)
Asian	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.8)
Black or African American	3 (50.0)	0	1 (16.7)	3 (50.0)	4 (33.3)	11 (30.6)
White	3 (50.0)	6 (100.0)	4 (66.7)	2 (33.3)	8 (66.7)	23 (63.9)
Ethnicity, no. (%)						
Hispanic or Latino	1 (16.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (50.0)	17 (47.2)
Not Hispanic or Latino	5 (83.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	6 (50.0)	19 (52.8)
Weight, in kg						
Mean (SD)	78.40 (6.001)	73.90 (15.805)	64.67 (6.290)	85.18 (15.082)	77.96 (12.814)	76.34 (13.038)
Median	77.55	70.35	63.70	90.05	81.20	74.15
Min, Max	71.3, 85.8	54.5, 94.6	57.9, 73.0	55.2, 96.4	59.3, 105.2	54.5, 105.2
Height, in cm						
Mean (SD)	168.92 (7.586)	174.73 (19.190)	161.37 (11.391)	170.40 (8.700)	168.04 (9.524)	168.58 (11.609)
Median	170.70	169.75	157.80	170.05	166.20	167.30
Min, Max	155.7, 175.2	153.6, 203.5	148.1, 181.6	157.4, 184.2	155.6, 183.1	148.1, 203.5
Body Mass Index, in kg/m^2						
Mean (SD)	27.52 (1.681)	24.10 (2.661)	24.87 (1.711)	29.13 (3.635)	27.45 (2.599)	26.75 (2.983)
Median	27.10	24.05	25.70	30.15	28.00	26.40
Min, Max	25.9, 30.6	20.2, 27.9	22.1, 26.4	22.3, 31.9	24.1, 31.4	20.2, 31.9

Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation.

Notes: Percentages were based on the number of safety participants in each treatment sequence. Age was at the time of signing the informed consent.

総括報告書（5.3.3.1-4）Table 10.1 から引用

（2）治験薬の曝露状況

Study Population の総曝露を表 2.7.6.4-3 に示した。

表 2.7.6.4-3　TAK-625 の総曝露（Study Population）

Participants Who Completed the Study					
Cohort	No. of Participants	Treatment	Treatment Dose	No. of Doses	Total Exposure
1 Fasted-Fed	6	TAK-625	30 mg	2	360 mg
1 Fed-Fasted	6	TAK-625	30 mg	2	360 mg
2 Fasted-Fed	6	TAK-625	45 mg	2	540 mg
2 Fed-Fasted	6	TAK-625	45 mg	2	540 mg
3-Fasted	12	TAK-625	100 mg	1	1200 mg
				Total mg	3000 mg
Discontinued Participants					
There were no discontinued participants					

No.=number.
総括報告書（5.3.3.1-4）Table 12.1 から引用

2.7.6.4.2.3 薬物動態の評価

TAK-625 30 及び 45 mg を液剤として食後単回経口投与における AUC_{last} 及び C_{max} は、空腹時投与での血漿中 AUC_{last} 及び C_{max} の幾何平均値の 22.9%～45.6%であった。TAK-625 の t_{max} の中央値は、空腹時投与と比較して、食後投与では約 2～2.5 時間遅延した（30 mg 及び 45 mg 投与での t_{max} の中央値は、食後投与でそれぞれ 2.5 時間及び 3 時間、空腹時投与で 0.75 時間及び 0.5 時間）。最終定量可能時点（t_{last}）の中央値に基づくと、TAK-625 が定量可能であった時間は、空腹時投与後と食後投与後で同様であり、投与後約 4～5 時間であった。食後投与では全被験者、空腹時投与では大部分の被験者で AUC_{∞} の外挿部分が 20%超であった。AUC_{∞} の外挿部分が 20%超であった被験者では、消失半減期（$t_{1/2}$）、AUC_{∞}、見かけの全身クリアランス（CL/F）及び終末相における見かけの分布容積（V_z/F）は、推定できない又は信頼できない値であった。

食事の影響の統計解析結果を表 2.7.6.4-4 に示した。

表 2.7.6.4-4　食事の影響の評価（PK Food Effect Population）

Cohort	PK Parameter (Units)	No. of Participants (Fed and Fasted)	Test Geometric LSM	Reference Geometric LSM	Test/ Reference Ratio (%)	90% CI for Geometric LSM Test/ Reference Ratio	P-value
TAK-625 30 mg	AUC_{last} (h*ng/mL)	8	0.51	3.60	14.2	5.80 - 34.69	0.0054
	C_{max} (ng/mL)	8	0.45	1.69	26.8	20.22 - 35.56	0.0001
TAK-625 45 mg	AUC_{last} (h*ng/mL)	9	1.39	4.53	30.7	18.16 - 51.92	0.0038
	C_{max} (ng/mL)	9	0.57	1.62	35.2	27.80 - 44.64	0.0001

ANOVA=analysis of variance; AUC=area under the concentration-time curve; $AUC_{\%extrap}$=AUC extrapolated from time t to infinity as a percentage of total AUC; AUC_{last}=AUC from time zero to last measured timepoint; C_{max}=maximum concentration; CI=confidence interval; LSM=least squares means; PK=pharmacokinetic.
Notes: Only balanced observations were used. A mixed effect ANOVA model is used to compare the natural log-transformed C_{max} and AUC_{last} with period, sequence, and fasted condition as fixed effects and participants nested within-sequence as a random effect. Fasted condition was reference and fed condition was test. The PK parameter AUC_{inf} was not included in the statistical analysis because data was available only for the fasted condition with a reliable terminal phase characterization (i.e., $AUC_{\%extrap} \leq 20\%$).
総括報告書（5.3.3.1-4）Table 11.2 から引用

ANOVA の結果に基づくと、TAK-625 30 又は 45 mg の食後単回経口投与時の AUC_{last} 及び C_{max} の LS 幾何平均値は、空腹時投与と比較して、64.8%～85.8%低値であった。AUC_{last} 及び C_{max} のいずれも、空腹時に対する食後の LS 幾何平均値の比の 90% CI は、80%～125%の範囲

から外れていた。したがって、TAK-625 の AUC_{last} 及び C_{max} に対し、食事の影響はないと結論づけることはできなかった。

TAK-625 30、45 及び 100 mg を液剤として空腹時単回経口投与後、血漿中 AUC_{last} 及び C_{max} の幾何平均値は 30 mg から 100 mg の用量の増加（3.3 倍）に対しそれぞれ 4.6 倍及び 2.4 倍に増加し、用量に比例した増加を示した。t_{max} の中央値は 3 つの用量で近似しており、0.5～0.75 時間の範囲であった。$t_{1/2}$ の幾何平均値は 3 用量で同程度で、1.44～1.97 時間の範囲であった。CL/F の幾何平均値は 3 用量でほぼ同程度であり、5,230～7,860 L/h の範囲であった。V_z/F の幾何平均値は用量とともに増加し、30～100 mg の用量で 12,100～22,000 L の範囲であった。

用量比例性の統計解析結果を表 2.7.6.4-5 に示した。

表 2.7.6.4-5　用量比例性の統計解析（PK Evaluable Population）

PK Parameter (Units)	No. of Participants			Slope Estimate	90% CI	Intercept Estimate	p-value
	30 mg	45 mg	100 mg				
C_{max} (ng/mL)	12	12	12	0.75	0.40 - 1.10	-2.36	0.0010
AUC_{last} (h*ng/mL)	12	12	12	1.29	0.69 - 1.90	-3.67	0.0010

AUC_{last}=AUC from time zero to last measured timepoint; CI=confidence interval; C_{max}=maximum concentration; PK=pharmacokinetic.
Notes: All participants were in the fasted state at the time of assessment. Slope estimates and 90% CIs were obtained from a power model with log-transformed PK parameter as the dependent variable and log-transformed dose as the independent variable. The p-value estimate was whether the slope of the doses was significantly different from 0.
総括報告書（5.3.3.1-4）Table 11.3 から引用

パワーモデルを用いた統計解析に基づき、回帰直線の傾きの 90% CI が 1 を含むことから、TAK-625 の AUC_{last} 及び C_{max} は、30～100 mg の用量範囲で用量比例性を示すと結論づけた。

2.7.6.4.2.4 心血管系の評価

コホート 2 の 1 例では、空腹時で Day 1（1 時間）及び Day 1（24 時間）に二相性 T 波が認められた。

コホート 2 の 1 例では、空腹時で Day 1（6 時間）にノッチ T 波が認められた。U 波は認められなかった。

コホート 1（TAK-625 30 mg）の空腹時及び食後投与で QTcF の外れ値は認められなかった。コホート 2（TAK-625 45 mg）の空腹時投与では QTcF の外れ値（450 msec 超～480 msec 以下）が、Day -1（-0.75 時間、2.5 時間及び 4 時間）に 1 例（8.3%）報告された。コホート 2（TAK-625 45 mg）の食後投与では QTcF の外れ値（450 msec 超～480 msec 以下）が、Day -1（-0.75 時間、-0.5 時間、1.5 時間、2.5 時間及び 4 時間）に 1 例（8.3%）、及び Day -1（1 時間）に 2 例（16.7%）報告された。コホート 3（TAK-625 100 mg を空腹時投与）で QTcF の外れ値（450 msec 超～480 msec 以下）は、Day -1（-0.75 時間、2 時間、2.5 時間及び 3 時間）及び Day 1（-0.5 時間、-0.25 時間及び 0 時間）に 1 例（8.3%）報告された。すべてのコホートで、QTcF 間隔の 480 msec 超の外れ値はなく、また、QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 30 msec 超の外れ値もみられなかった。

HR のベースラインからの変化量の平均値は、TAK-625 の全用量の投与後すべての時点で小さく、-3.1～3.2 拍／分の範囲であった。QTcF のベースラインからの変化量の平均値は、

TAK-625 投与後のすべての時点で-4.4 msec〔Day 1（2 時間）〕～8.0 msec〔Day 1（6 時間）〕と小さく、用量反応関係は認められなかった。

2.7.6.4.2.5 安全性の評価

本項以降では治験治療下で発現した有害事象（TEAE）を「有害事象」として示した。

（1）有害事象

食事条件別の有害事象の要約を表 2.7.6.4-6 に示した。有害事象のほとんどは軽度であり、治験薬との関連があるかもしれない又は関連ありと判断された。重症度が CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象、死亡、又は試験若しくは治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.4-6　食事条件別の有害事象の要約（Safety Population）

AE Category	Cohort 1 TAK-625 30 mg		Cohort 2 TAK-625 45 mg		Cohort 3 TAK-625 100 mg	
	Fasted (N=12)	Fed (N=12)	Fasted (N=12)	Fed (N=12)	Fasted (N=12)	Overall (N=36)
	No. (%) of Participants	No. (%) of Participants	No. (%) of Participants	No. (%) of Participants	No. (%) of Participants	No. (%) of Participants
Any TEAE	7 (58.3)	12 (100.0)	11 (91.7)	12 (100.0)	10 (83.3)	34 (94.4)
Any Mild TEAE	6 (50.0)	12 (100.0)	10 (83.3)	12 (100.0)	9 (75.0)	33 (91.7)
Any Moderate TEAE	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	3 (25.0)	1 (8.3)	6 (16.7)
Any Treatment-related TEAE	6 (50.0)	12 (100.0)	11 (91.7)	12 (100.0)	10 (83.3)	34 (94.4)
Any AESI	5 (41.7)	12 (100.0)	11 (91.7)	12 (100.0)	8 (66.7)	32 (88.9)

AE=adverse event; AESI=AE of special interest; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Notes: The TEAEs included AEs reported after placebo administration on Day -1 of Period 1 and were accounted in Period 1. Participants with multiple events within a category were counted only once in the category. Related AEs included those with “Possibly Related” and “Related” relationships. Percentages were based on the number of safety participants in each treatment.
総括報告書（5.3.3.1-4）Table 12.2 から引用

食事条件別の有害事象を表 2.7.6.4-7 に示した。全体として、SOC が胃腸障害の有害事象が多く報告され、PT は下痢、腹痛、悪心、肛門直腸不快感及び消化不良であった。これは、過去の TAK-625 の試験結果と一致していた。

表 2.7.6.4-7　食事条件別の有害事象の発現頻度（Safety Population）

SOC PT	Cohort 1 TAK-625 30 mg		Cohort 2 TAK-625 45 mg		Cohort 3 TAK-625 100 mg	
	Fasted (N=12)	Fed (N=12)	Fasted (N=12)	Fed (N=12)	Fasted (N=12)	Overall (N=36)
	No. (%) of Participants	No. (%) of Participants	No. (%) of Participants	No. (%) of Participants	No. (%) of Participants	No. (%) of Participants
Any TEAE	7 (58.3)	12 (100.0)	11 (91.7)	12 (100.0)	10 (83.3)	34 (94.4)
胃腸障害	6 (50.0)	12 (100.0)	11 (91.7)	12 (100.0)	8 (66.7)	32 (88.9)
下痢	6 (50.0)	11 (91.7)	11 (91.7)	12 (100.0)	8 (66.7)	31 (86.1)
腹痛	1 (8.3)	5 (41.7)	0	1 (8.3)	3 (25.0)	10 (27.8)
悪心	0	3 (25.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	5 (13.9)
肛門直腸不快感	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	0	4 (11.1)
消化不良	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (2.8)
神経系障害	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	0	2 (5.6)
頭痛	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	0	2 (5.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	2 (16.7)	2 (5.6)
口腔咽頭不快感	0	0	0	0	2 (16.7)	2 (5.6)

MedDRA=Medical Dictionary for regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.

Notes: Participants with multiple events within an SOC/PT were counted only once in the SOC/PT. Percentages were based on the number of safety participants in each treatment. The SOC and PT were coded using MedDRA Version [redacted].

総括報告書（5.3.3.1-4）Table 12.3 から引用

（2）臨床検査値及び安全性に関連する他の観察項目

いずれのコホート（空腹時又は食後）においても、臨床検査値、バイタルサイン、身体検査所見又は 12 誘導 ECG の結果で、臨床的に意味のある異常は認められず、経時的にも臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

2.7.6.4.3 結論

- TAK-625 30 又は 45 mg を単回経口投与したとき、TAK-625 の AUC_{last} 及び C_{max} で食事の影響が認められた。
- TAK-625 の単回投与後の AUC_{last} 及び C_{max} には、30～100 mg の用量範囲で用量比例性が認められた。
- 心血管系評価では、二相性又はノッチ T 波及び QT 又は QTcF の外れ値が認められることはまれであった。HR 及び QTcF のベースラインからの変化量の平均値にはばらつきがあり、用量反応関係は認められなかった。
- 健康成人を対象に 30 mg（空腹時又は食後）、45 mg（空腹時又は食後）又は 100 mg（空腹時）の用量で単回投与したときの TAK-625 の安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.5 海外第 1 相　NB4-01-06-019：シンバスタチン、ロバスタチンとの薬物相互作用試験

添付資料番号 5.3.3.4-1（参考）

2.7.6.5.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	健康成人における SD-5613（以下、TAK-625）、シンバスタチン及びロバスタチンの反復経口投与後の薬物動態学的薬物相互作用の評価
治験の目的	TAK-625 と併用したときのシンバスタチンとロバスタチンの定常状態における薬物動態学的相互作用を評価する。
治験の種類	第 1 相
治験のデザイン	本試験は、24 例の健康成人を対象とした、単一施設、非盲検、無作為化、反復投与、2 群 4 期のクロスオーバーデザイン試験である。被験者は前観察期〔治験薬初回投与（Day 1）の 21 日前までに実施〕に、適格性のスクリーニングを受けた。投与期は 28 日間とし、Day -1（治験薬初回投与前日の晩）に開始した。被験者は 2 つの投与順（ABCD 又は CDAB）のいずれかに無作為割付され、4 投与期（I～IV）に以下の 4 つの投与法をすべて受けた。 投与 A：シンバスタチン 20 mg（単独）を 1 日 1 回、5 日間 投与 B：TAK-625 5 mg+シンバスタチン 20 mg を 1 日 1 回、5 日間 投与 C：ロバスタチン 20 mg（単独）を 1 日 1 回、5 日間 投与 D：TAK-625 5 mg+ロバスタチン 20 mg を 1 日 1 回、5 日間 TAK-625 は朝（午前 8 時頃）に投与し、スタチンは晩（午後 7 時頃）に投与した。投与期 II 及び III の間に 7 日間の休薬期を設定した。
対象	主な選択基準は、18～55 歳の健康男性及び女性、非喫煙者、体重 50 kg 超で理想体重（IBW）の 15%以内。スクリーニング時の臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図（ECG）を含む身体検査で、臨床的に重要な所見が認められなかった者。
計画被験者数	24 例
投与方法・投与量及び投与期間	以下の 4 つの投与法のすべてを各被験者に実施した。 投与 A：シンバスタチン 20 mg（単独） 投与 B：TAK-625 5 mg+シンバスタチン 20 mg 投与 C：ロバスタチン 20 mg（単独） 投与 D：TAK-625 5 mg+ロバスタチン 20 mg 各投与期の投与は以下のとおり実施した。

第 I 期、投与 A 又は C	シンバスタチン 20 mg 又はロバスタチン 20 mg を 1 日 1 回、夕食時に 5 日間
第 II 期、投与 B 又は D	TAK-625 5 mg を 1 日 1 回（朝食直前に投与）とシンバスタチン 20 mg 又はロバスタチン 20 mg を 1 日 1 回（夕食時に投与）、5 日間併用投与
休薬期	5 日間の外来を含む 7 日間の休薬
第 III 期、投与 C 又は A	ロバスタチン 20 mg 又はシンバスタチン 20 mg を 1 日 1 回、夕食時に 5 日間
第 IV 期、投与 D 又は B	TAK-625 5 mg を 1 日 1 回（朝食直前に投与）とロバスタチン 20 mg 又はシンバスタチン 20 mg を 1 日 1 回（夕食時に投与）、5 日間併用投与

項　　目	内　　容
評価項目	薬物動態 シンバスタチンの薬物動態に対する TAK-625 の影響を評価するための主要薬物動態評価項目は、シンバスタチン単独投与及びシンバスタチンと TAK-625 の併用投与後におけるシンバスタチン及びβ-ヒドロキシシンバスタチンの投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）及び最高血漿中濃度（C_{max}）の比較における最小二乗（LS）幾何平均値の比及び 90% CI とした。同様に、ロバスタチンの薬物動態に対する TAK-625 の影響を評価するための主要薬物動態評価項目は、ロバスタチン及びβ-ヒドロキシロバスタチンの AUC_{0-24} 及び C_{max} の比較における LS 幾何平均値の比及び 90% CI とした。 安全性 有害事象（発現頻度及び重症度）、臨床検査、12 誘導 ECG、身体検査及びバイタルサイン。これらの安全性データについて正式な統計学的検定は実施しない。
解析方法	全被験者を薬物動態解析及び安全性解析の対象とした。 薬物動態 シンバスタチン、β-ヒドロキシシンバスタチン、ロバスタチン、β-ヒドロキシロバスタチン及び TAK-625（遊離型）（投与 B 及び D のみ）の血漿中濃度は、各投与期の 5 日目に測定した。シンバスタチン、β-ヒドロキシシンバスタチン、ロバスタチン及びβ-ヒドロキシロバスタチンについて薬物動態パラメータ〔C_{max}、C_{max} 到達時間（t_{max}）、AUC_{0-24}、終末相における消失半減期（$t_{1/2,z}$）及び見かけの全身クリアランス（CL/F）〕を算出した。TAK-625 については、ほとんどの血漿中濃度が定量下限（0.25 ng/mL）未満であったため、薬物動態パラメータは算出できなかった。 シンバスタチンでは、シンバスタチン及びβ-ヒドロキシシンバスタチンの C_{max} 及び AUC_{0-24} について分散分析（ANOVA）を実施した。これらの解析でモデルに含まれた要因は、被験者及び投与法であった。シンバスタチン単独投与（対照）と、シンバスタチンと TAK-625 の併用投与における TAK-625 の薬物動態パラメータ（対数変換した C_{max} 及び AUC_{0-24}）の LS 平均値の差及びその 90% CI を算出した。これらの値を逆対数変換することにより、LS 幾何平均値の比及びその 90% CI を算出した。 ロバスタチンでは、ロバスタチン及びβ-ヒドロキシロバスタチンの C_{max} 及び AUC_{0-24} について ANOVA を実施した。これらの解析でモデルに含まれた要因は、被験者及び投与法であった。ロバスタチン単独投与（対照）と、ロバスタチンと TAK-625 の併用投与における TAK-625 の薬物動態パラメータ（対数変換した C_{max} 及び AUC_{0-24}）の LS 平均値の差及びその 90% CI を算出した。これらの値を逆対数変換することにより、LS 幾何平均値の比及びその 90% CI を算出した。 安全性 すべての有害事象をコード化し、投与法別に要約した。有害事象、臨床検査及びバイタルサイン等の適切な安全性パラメータについて記述統計量を示した。
治験実施国（施設数）	米国（1 施設）
試験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.5.2 試験成績

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳

本試験は 24 例の被験者が登録され、2 つの投与順の群に 12 例ずつ無作為割付された。全被験者（100%）が試験を完了した。

2.7.6.5.2.2 被験者背景

（1）人口統計学的及びその他の特性

人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.6.5-2 に示した。男性 8 例、女性 16 例であり、年齢は 18～49 歳で、主にヒスパニック系／ラテン系アメリカ人（24 例中 22 例、92%）であった。被験者の体重は 52.3～91.4 kg、身長は 149～179 cm であった。

表 2.7.6.5-2　人口統計学的及びその他の特性（Randomized Subjects）

	Sequence ABCD N=12	Sequence CDAB N=12
Age (yrs)		
Mean ± SD	37.9±8.03	36.3±9.72
Range	20-47	18-49
Gender (N, %)		
Male	4 (33%)	4 (33%)
Female	8 (67%)	8 (67%)
Race (N, %)		
Caucasian	1 (8%)	0 (0%)
Asian	1 (8%)	0 (0%)
Hispanic/Latin American	10 (83%)	12 (100%)

Treatment: A=Simvastatin 20 mg QD, B=TAK-625 5 mg QD + Simvastatin 20 mg QD, C=Lovastatin 20 mg QD, D=TAK-625 5 mg QD + Lovastatin 20 mg QD
総括報告書（5.3.3.4-1）Table 2 から引用

（2）治験薬の曝露状況

全被験者は、治験実施計画書及び無作為化計画に規定された投与スケジュールに従って、シンバスタチン 20 mg を 1 日 1 回 10 日間、ロバスタチン 20 mg を 1 日 1 回 10 日間、TAK-625 5 mg を 1 日 1 回 10 日間投与された。

2.7.6.5.2.3 薬物動態の評価

（1）シンバスタチン

シンバスタチン単独又は TAK-625 との併用経口投与後のシンバスタチン及び β-ヒドロキシシンバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの平均値（SD）を表 2.7.6.5-3 に示した。

表 2.7.6.5-3　シンバスタチン及び β-ヒドロキシシンバスタチンの薬物動態パラメータ

	Simvastatin Parameters		β-Hydroxysimvastatin Parameters	
Parameters	Simvastatin Alone	Simvastatin+TAK-625	Simvastatin Alone	Simvastatin+TAK-625
$AUC_{0\text{-}24}$ (hr*ng/mL)	26.3 (13.3)	22.5 (13.8)	14.4 (7.7)	14.5 (9.6)
C_{max} (ng/mL)	8.38 (4.12)	8.08 (5.64)	1.28 (0.67)	1.31 (0.91)
t_{max} (hr) [a]	2.0 (1.0, 3.0)	2.0 (1.0, 4.0)	4.0 (1.0, 8.0)	6.0 (1.0, 12.0)
$t_{1/2,z}$ (hr)	2.27 (0.58)	1.97 (0.60)	4.98 (2.22)	6.39 (2.60)
CL/F (L/hr)	1092 (825)	1324 (887)	2234 (2356)	1920 (1002)

[a] Median (range).
数字は平均値、( ) 内は SD
総括報告書（5.3.3.4-1）Table 3 から引用

TAK-625 がシンバスタチンの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、シンバスタチン及び β-ヒドロキシシンバスタチンに対する ANOVA 解析の概要を表 2.7.6.5-4 に示した。

表 2.7.6.5-4　シンバスタチン単独又は TAK-625 との併用投与後のシンバスタチンと β-ヒドロキシシンバスタチンの薬物動態パラメータの比較

		Least Squares Means [a]				Comparison:		
		Test [c]		Reference [c]		Test/Reference [b]		
Analyte	Parameter	N	Mean	N	Mean	Ratio	90% CI	P-value
Simvastatin	AUC_{0-24} (hr*ng/mL)	24	18.55	24	22.49	0.83	0.75, 0.91	0.002
	C_{max} (ng/mL)	24	6.55	24	7.28	0.90	0.77, 1.05	0.249
β-hydroxysimvastatin	AUC_{0-24} (hr*ng/mL)	19	11.18	23	11.66	0.96	0.83, 1.11	0.629
	C_{max} (ng/mL)	24	1.08	24	1.14	0.95	0.85, 1.07	0.463

Results of ANOVA analysis of natural log transformed pharmacokinetic parameters, using a model accounting for subject and treatment effects.
[a] Least squares means are back transformed to original scale.
[b] Ratio of least squares means and 90% confidence interval for comparison of Test to Reference treatment, and the p-value for treatment effect from the ANOVA model.
[c] Test: TAK-625 5 mg once daily + Simvastatin 20 mg once daily; Reference: Simvastatin 20 mg once daily.
総括報告書（5.3.3.4-1）Table 4 から引用

活性を有さない親化合物（シンバスタチン、すなわち不活性なラクトン体）の AUC_{0-24} 及び C_{max} にわずかな減少（それぞれ幾何平均値で 17%及び 10%減少）が認められたが、活性代謝物である β-ヒドロキシシンバスタチンの AUC_{0-24} 及び C_{max} には統計学的に有意な影響は認められなかった。したがって、TAK-625 の併用投与は、シンバスタチンの薬物動態に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

（2）ロバスタチン

ロバスタチン単独又は TAK-625 との併用経口投与後のロバスタチン及び β-ヒドロキシロバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの平均値（SD）を表 2.7.6.5-5 に示した。

表 2.7.6.5-5　ロバスタチン及び β-ヒドロキシロバスタチンの薬物動態パラメータ

	Lovastatin Parameters		β-Hydroxylovastatin Parameters	
Parameters	Lovastatin Alone	Lovastatin+TAK-625	Lovastatin Alone	Lovastatin+TAK-625
AUC_{0-24} (hr*ng/mL)	25.5 (15.4)	25.4 (17.9)	28.8 (17.9)	31.2 (19.7)
C_{max} (ng/mL)	5.53 (4.05)	5.45 (4.88)	3.65 (2.33)	3.49 (2.15)
t_{max} (hr) [a]	2.5 (1.0, 6.0)	3.0 (1.0, 6.0)	5.0 (2.0, 8.0)	6.0 (3.0, 8.0)
$t_{1/2,z}$ (hr)	4.92 (2.55)	5.06 (2.35)	4.46 (2.33)	4.94 (1.97)
CL/F (L/hr)	1072 (590)	1117 (650)	1090 (865)	934 (609)

[a] Median (range).
数字は平均値、( ) 内は SD
総括報告書（5.3.3.4-1）Table 5 から引用

TAK-625 がロバスタチンの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、ロバスタチン及び β-ヒドロキシロバスタチンに対する ANOVA 解析の概要を表 2.7.6.5-6 に示した。

表 2.7.6.5-6　ロバスタチン単独又は TAK-625 との併用投与後のロバスタチンと β-ヒドロキシロバスタチンの薬物動態パラメータの比較

		Least Squares Means [a]				Comparison:		
		Test [c]		Reference [c]		Test/Reference [b]		
Analyte	Parameter	N	Mean	N	Mean	Ratio	90% CI	P-value
Lovastatin	AUC_{0-24} (hr*ng/mL)	24	21.10	24	21.69	0.97	0.88, 1.08	0.653
	C_{max} (ng/mL)	24	4.20	24	4.54	0.93	0.78, 1.10	0.438
β-hydroxylovastatin	AUC_{0-24} (hr*ng/mL)	24	25.85	24	23.40	1.11	0.97, 1.26	0.194
	C_{max} (ng/mL)	24	2.95	24	2.97	0.99	0.86, 1.15	0.941

Results of ANOVA analysis of natural log transformed pharmacokinetic parameters, using a model accounting for subject and treatment effects.
[a] Least squares means are back transformed to original scale.
[b] Ratio of least squares means and 90% confidence interval for comparison of Test to Reference treatment, and the p-value for treatment effect from the ANOVA model.
[c] Test: TAK-625 5 mg once daily + Lovastatin 20 mg once daily; Reference: Lovastatin 20 mg once daily.
総括報告書（5.3.3.4-1）Table 6 から引用

活性を有さない親化合物（ロバスタチン、すなわち不活性なラクトン体）の AUC_{0-24} 及び C_{max} に変化は認められなかった。一方で、活性代謝物である β-ヒドロキシロバスタチンの AUC_{0-24} の増加（幾何平均値で 11%増加）がわずかに認められたが、統計学的及び臨床的に意味はなく、C_{max} にも意味のある変化は認められなかった。したがって、TAK-625 の併用投与は、ロバスタチンの薬物動態に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

2.7.6.5.2.4 安全性の評価

（1）有害事象

本試験では、TAK-625 とシンバスタチン又はロバスタチンの併用投与の忍容性は良好であった。本試験では、死亡例はなく、重篤な有害事象、妊娠又はその他の重要な有害事象は認められなかった。すべての有害事象は軽度であり、有害事象のために試験中止に至った被験者はいなかった。最も多く報告された有害事象は下痢であった。下痢を発現した被験者は、シンバスタチン+TAK-625 投与中に 8 例（33.3%）、ロバスタチン+TAK-625 投与中に 7 例（29.2%）、シンバスタチン単独投与中はなく、ロバスタチン単独投与中に 1 例（4.2%）であった。下痢のほとんどは、治験担当医師により治験薬との関連があるかもしれない又はおそらくありと判断された。その他の有害事象のうち、いずれかの投与法で 2 例以上報告された有害事象は、便秘、痔核、頭痛及び副鼻腔うっ血であった（表 2.7.6.5-7）。

表 2.7.6.5-7　いずれかの投与法で 2 例以上に報告された有害事象の発現頻度

Body System MedDRA Preferred Term	Simvastatin Alone	Simvastatin +TAK-625	Lovastatin Alone	Lovastatin +TAK-625
Treated Subjects	24	24	24	24
Any Event	3 (12.5)	11 (45.8)	5 (20.8)	11 (45.8)
胃腸障害				
下痢(a)	0 (0.0)	8 (33.3)	1 (4.2)	7 (29.2)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)	1 (4.2)
痔核	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害				
頭痛(b)	0 (0.0)	4 (16.7)	1 (4.2)	1 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	2 (8.3)

NOS＝not otherwise specified
事象名：本試験の治験総括報告書では、MedDRA を用いてコード化されているがバージョンが不明のため、MedDRA/J ver 26.0 の SOC（器官別大分類）／PT（基本語）に基づき日本語名称を表記した。MedDRA/J ver 26.0 の用語と一致しないものについては、元の英語表記に最も近い MedDRA/J ver 26.0 の SOC/PT を表記し、元の英語表記を脚注に記載した。
(a) Diarrhea NOS、(b) Headache NOS
数字は例数、( ) 内は%
総括報告書（5.3.3.4-1）Table 7 から引用

（2）臨床検査値及び安全性に関連する他の観察項目

スタチン薬剤の臨床作用により、全被験者で本試験期間中にコレステロールが低下し、コレステロールの平均値は 58.8 mg/dL（1.52 mmol/L）の著しい低下であった（ベースラインから平均値で 31%低下）。ほとんどの被験者でトリグリセリドの上昇傾向も認められた。

臨床検査パラメータで有害事象の報告に至った変化は認められなかった。試験期間中に ALT 増加が 2 例に認められたが、治験薬の投与中止により正常値に戻った。本試験期間中にバイタルサイン又は ECG に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.5.3 結論

健康男性及び女性被験者に TAK-625（朝投与）をシンバスタチン又はロバスタチン（晩投与）と併用投与したとき、これらのスタチンの薬物動態に臨床的に意味のある変化は認められなかった。TAK-625 とシンバスタチン又はロバスタチンの併用投与の忍容性は良好であった。

2.7.6.6 海外第 1 相　NB4-02-06-020：アトルバスタチンとの薬物相互作用試験

添付資料番号 5.3.3.4-2（参考）

2.7.6.6.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	健康成人における SD-5613（以下、TAK-625）とアトルバスタチンの 1 日 1 回朝投与及び 1 日 1 回晩投与の薬物動態学的薬物相互作用の評価
治験の目的	アトルバスタチンの朝投与（AM）又は晩投与（PM）と TAK-625 の朝反復投与を併用したときの定常状態における薬物動態学的相互作用を評価する。
治験の種類	第 1 相
治験のデザイン	本試験は、24 例の健康成人を対象とした、単一施設、非盲検、無作為化、反復投与、2 群 4 期のクロスオーバーデザイン試験である。被験者は前観察期〔治験薬初回投与（Day 1）の 21 日前までに実施〕に、適格性のスクリーニングを受けた。投与期は 28 日間とし、Day -1（治験薬初回投与前日の晩）に開始した。被験者は 2 つの投与順（ABCD 又は CDAB）のいずれかに無作為割付され、4 投与期（I～IV）に以下の 4 つの投与法をすべて受けた。 投与 A：アトルバスタチン 20 mg（単独）を 1 日 1 回朝、5 日間 投与 B：TAK-625 5 mg を 1 日 1 回朝+アトルバスタチン 20 mg を 1 日 1 回朝、5 日間 投与 C：アトルバスタチン 20 mg（単独）を 1 日 1 回晩、5 日間 投与 D：TAK-625 5 mg を 1 日 1 回朝+アトルバスタチン 20 mg を 1 日 1 回晩、5 日間 投与期 II 及び III の間に 7 日間の休薬期を設定した。
対象	主な選択基準は、18～55 歳の健康男性及び女性、非喫煙者、体重 50 kg 超で理想体重（IBW）の 15%以内。スクリーニング時の臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図（ECG）を含む身体検査で、臨床的に重要な所見が認められなかった者。
計画被験者数	24 例
投与方法・投与量及び投与期間	以下の 4 つの投与法のすべてを各被験者に実施した。 投与 A：アトルバスタチン 20 mg（単独） 投与 B：TAK-625 5 mg+アトルバスタチン 20 mg 投与 C：アトルバスタチン 20 mg（単独） 投与 D：TAK-625 5 mg+アトルバスタチン 20 mg 各投与期の投与は以下のとおり実施した。

第 I 期、投与 A 又は C	アトルバスタチン 20 mg を朝（朝食前）又はアトルバスタチン 20 mg を晩（夕食前）に 1 日 1 回、5 日間
第 II 期、投与 B 又は D	TAK-625 5 mg を 1 日 1 回（朝食前）とアトルバスタチン 20 mg を朝（朝食前）又はアトルバスタチン 20 mg を晩（夕食前）に 1 日 1 回、5 日間併用投与
休薬期	5 日間の外来を含む 7 日間の休薬
第 III 期、投与 C 又は A	アトルバスタチン 20 mg を晩（夕食前）又はアトルバスタチン 20 mg を朝（朝食前）に 1 日 1 回、5 日間
第 IV 期、投与 D 又は B	TAK-625 5 mg を 1 日 1 回（朝食前）とアトルバスタチン 20 mg を晩（夕食前）又はアトルバスタチン 20 mg を朝（朝食前）に 1 日 1 回、5 日間併用投与

項　　目	内　　容
評価項目	薬物動態 アトルバスタチンの薬物動態に対する TAK-625 の影響を評価するための主要薬物動態評価項目は、アトルバスタチン単独投与（AM 又は PM）及びアトルバスタチン（AM 又は PM）と TAK-625 の併用投与後におけるアトルバスタチン及びその活性代謝物〔オルト（o）－ヒドロキシアトルバスタチン及びパラ（p）－ヒドロキシアトルバスタチン〕の投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）及び最高血漿中濃度（C_{max}）の比較における最小二乗（LS）幾何平均値の比及び 90% CI とした。 安全性 有害事象の種類及び発現頻度、臨床検査値の変化、12 誘導 ECG 及びバイタルサイン〔心拍数（脈拍）、血圧、呼吸数及び体温等〕を集計及び／又は一覧にし、安全性及び忍容性を評価した。
解析方法	全被験者を薬物動態解析及び安全性解析の対象とした。 薬物動態 アトルバスタチン、o-ヒドロキシアトルバスタチン、p-ヒドロキシアトルバスタチンの血漿中濃度を各投与期の 4 日目又は 5 日目に測定し、TAK-625（遊離型）の血漿中濃度（投与 B 及び D のみ）を各投与期の 5 日目に測定した。アトルバスタチン、o-ヒドロキシアトルバスタチン及び p-ヒドロキシアトルバスタチンについて、薬物動態パラメータ〔C_{max}、C_{max} 到達時間（t_{max}）、AUC_{0-24}、見かけの全身クリアランス（CL/F）及び終末相における消失半減期（$t_{1/2,z}$、アトルバスタチン及び o-ヒドロキシアトルバスタチンのみ推定可能）〕を算出した。ほとんどの TAK-625 の血漿中濃度が定量下限（0.25 ng/mL）未満であったため、いずれの被験者においても TAK-625 の薬物動態パラメータは算出できなかった。アトルバスタチン、o-ヒドロキシアトルバスタチン及び p-ヒドロキシアトルバスタチンのトラフ血漿中濃度を各投与期の 3、4 及び 5 日目に測定し、各投与期の定常状態に到達しているかどうかを評価した。 アトルバスタチン、o-ヒドロキシアトルバスタチン及び p-ヒドロキシアトルバスタチンの t_{max} 及び $t_{1/2,z}$（アトルバスタチンと o-ヒドロキシアトルバスタチンのみ）、並びに C_{max}、AUC_{0-24} 及び CL/F では、アトルバスタチン（AM）及びアトルバスタチン（PM）について別々に分散分析（ANOVA）を実施した。これらの解析でモデルに含まれた要因は、被験者及び投与法であった。アトルバスタチン（AM）単独投与（対照）と、アトルバスタチン（AM）と TAK-625 の併用投与における TAK-625 の薬物動態パラメータ（対数変換した C_{max} 及び AUC_{0-24}）の LS 平均値の差及びその 90% CI を算出した。これらの値を逆対数変換することにより、LS 幾何平均値の比及びその 90% CI を算出した。同様に、アトルバスタチン（PM）単独投与（対照）と、アトルバスタチン（PM）と TAK-625 の併用投与における TAK-625 の薬物動態パラメータ（対数変換した C_{max} 及び AUC_{0-24}）の LS 平均値の差及びその 90% CI を算出した。これらの値を逆対数変換することにより、LS 幾何平均値の比及びその 90% CI を算出した。 安全性 すべての有害事象をコード化し、投与法別に要約した。有害事象、臨床検査及びバイタルサイン等の適切な安全性パラメータについて記述統計量を示した。ECG 所見（正常又は異常）は一覧にした。
治験実施国（施設数）	米国（1 施設）
試験期間	20■ 年 ■ 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日

2.7.6.6.2 試験成績

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳

本試験は 24 例が登録、無作為割付され、20 例が試験を完了した。本試験を中止した 4 例のうち 1 例は、第 II 期の 3 日目に個人的な理由（家族の緊急事態）により中止した。他の 3 例は第 II 期の期間中に有害事象により本試験を中止した。無作為割付された 24 例全例について薬物動態及び安全性の解析を行った。

2.7.6.6.2.2 被験者背景

（1）人口統計学的及びその他の特性

人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.6.6-2 に示した。男性 14 例、女性 10 例であり、年齢は 19～47 歳であった。被験者は白人（58%）、黒人（21%）、アジア人（8%）、ヒスパニック系／ラテン系アメリカ人（13%）であった。被験者の体重は 45.9～93.6 kg、身長は 151～196 cm であった。

表 2.7.6.6-2　人口統計学的及びその他の特性

	Sequence ABCD N = 12	Sequence CDAB N = 12
Age (yrs)		
Mean ± SD	30.9 ± 9.3	29.9 ± 7.4
Range	20 - 47	19 - 40
Gender (N, %)		
Male	8 (67%)	6 (50%)
Female	4 (33%)	6 (50%)
Race (N, %)		
Caucasian	5 (42%)	9 (75%)
Black	2 (17%)	3 (25%)
Asian	2 (17%)	0 (0%)
Hispanic/Latin American	3 (25%)	0 (0%)

Treatment:A=Atorvastatin 20 mg q AM, B=TAK-625 5 mg q AM + Atorvastatin 20 mg q AM, C=Atorvastatin 20 mg q PM, D=TAK-625 5 mg q AM + Atorvastatin 20 mg q PM
総括報告書（5.3.3.4-2）Table 4 から引用

（2）治験薬の曝露状況

本試験を完了した 20 例全例が、試験計画どおり 4 つの投与法すべてを受けた。第 II 期の期間中に中止した 4 例のうち 2 例には、アトルバスタチン 20 mg（AM）を 5 日間、TAK-625 5 mg+アトルバスタチン 20 mg（AM）を 3 日間投与した。また、他の 1 例には、アトルバスタチン 20 mg（AM）を 5 日間、TAK-625 5 mg+アトルバスタチン 20 mg（AM）を 1 日間投与した。残りの 1 例には、アトルバスタチン 20 mg（PM）を 5 日間、TAK-625 5 mg+アトルバスタチン 20 mg（PM）を 1 日間投与した。

2.7.6.6.2.3 薬物動態の評価

アトルバスタチン（AM 又は PM）単独又は TAK-625 との併用経口投与後のアトルバスタチン、o-ヒドロキシアトルバスタチン及び p-ヒドロキシアトルバスタチンの定常状態の薬物動態パラメータの平均値（SD）を表 2.7.6.6-3 に示した。

表 2.7.6.6-3　アトルバスタチン、o-ヒドロキシアトルバスタチン及び p-ヒドロキシアトルバスタチンの薬物動態パラメータの平均値（SD）

Parameters	Atorvastatin 20 mg q AM	TAK-625 5 mg q AM + Atorvastatin 20 mg q AM	Atorvastatin 20 mg q PM	TAK-625 5 mg q AM + Atorvastatin 20 mg q PM
Atorvastatin Parameters				
AUC_{0-24} (hr*ng/mL)	57.8 (32.6)	45.4 (29.4)	52.3 (29.7)	52.4 (39.5)
C_{max} (ng/mL)	10.87 (8.34)	9.58 (9.50)	9.67 (7.21)	8.75 (7.21)
t_{max} (hr) [a]	0.5 (0.5, 6.0)	0.5 (0.5, 2.0)	0.5 (0.5, 3.0)	0.5 (0.5, 6.0)
$t_{1/2,z}$ (hr)	7.19 (1.52)	7.69 (2.71)	9.19 (2.95)	10.09 (3.34)
CL/F (L/hr)	434 (205)	538 (275)	503 (258)	1280 (3510) [b]
ortho-Hydroxyatorvastatin Parameters				
AUC_{0-24} (hr*ng/mL)	52.2 (19.8)	44.2 (21.7)	40.5 (19.7)	44.6 (22.1)
C_{max} (ng/mL)	4.98 (2.03)	4.09 (2.07)	3.35 (1.69)	3.64 (2.40)
t_{max} (hr) [a]	1.0 (0.5, 8.2)	1.0 (0.5, 8.0)	2.0 (0.5, 12.0)	2.5 (0.5, 8.0)
$t_{1/2,z}$ (hr)	8.42 (1.45)	9.02 (2.61)	12.77 (5.80)	17.71 (9.33)
para-Hydroxyatorvastatin Parameters				
AUC_{0-24} (hr*ng/mL)	5.86 (5.80)	4.29 (4.67)	4.67 (5.81)	6.35 (5.94)
C_{max} (ng/mL)	0.43 (0.44)	0.31 (0.27)	0.41 (0.46)	0.46 (0.33)
t_{max} (hr) [a]	6.0 (0.5, 12.0)	4.0 (0.5, 12.0)	8.0 (0.5, 24.0)	0.76 (0.5, 24.0)

[a] Median (range).

[b] Mean value affected by outlier (Subject [redacted]). Median value is 439 L/hr.

総括報告書（5.3.3.4-2）Table 5 から引用

TAK-625 がアトルバスタチンの薬物動態に及ぼす影響を評価するために実施した、アトルバスタチン、o-ヒドロキシアトルバスタチン及び p-ヒドロキシアトルバスタチンに対する ANOVA 解析の概要を表 2.7.6.6-4 及び表 2.7.6.6-5 に示した。

表 2.7.6.6-4　アトルバスタチン（AM）単独又は TAK-625 と併用投与したときのアトルバスタチン、o-ヒドロキシアトルバスタチン及び p-ヒドロキシアトルバスタチンの薬物動態パラメータの比較

		Least Squares Means [a]				Comparison: Test/Reference [b]		
		Test [c]		Reference [c]				
Analyte	Parameter	N	Mean	N	Mean	Ratio	90% CI	P-value
Atorvastatin	AUC_{0-24} (hr*ng/mL)	19	42.36	23	51.27	0.83	0.77, 0.89	<0.001
	C_{max} (ng/mL)	19	8.44	23	8.88	0.95	0.81, 1.12	0.600
o-hydroxyatorvastatin	AUC_{0-24} (hr*ng/mL)	19	43.17	23	48.25	0.90	0.81, 0.99	0.081
	C_{max} (ng/mL)	19	4.03	23	4.56	0.88	0.73, 1.07	0.271
p-hydroxyatorvastatin	AUC_{0-24} (hr*ng/mL)	13	5.89	17	6.60	0.89	0.69, 1.16	0.449
	C_{max} (ng/mL)	13	0.45	17	0.51	0.88	0.76, 1.02	0.159

Results of ANOVA of natural log transformed pharmacokinetic parameters, using a model accounting for subject and treatment effects.

[a] Least squares means are back transformed to original scale.

[b] Ratio of least squares means and 90% confidence interval for comparison of Test to Reference treatment, and the p-value for treatment effect from the ANOVA model.

[c] Test: TAK-625 5 mg once daily (AM) + Atorvastatin 20 mg once daily (AM); Reference: Atorvastatin 20 mg once daily (AM).

総括報告書（5.3.3.4-2）Table 6 から引用

表 2.7.6.6-5　アトルバスタチン（PM）単独又は TAK-625 と併用投与したときのアトルバスタチン、o-ヒドロキシアトルバスタチン及び p-ヒドロキシアトルバスタチンの薬物動態パラメータの比較

		Least Squares Means [a]				Comparison:		
		Test [c]		Reference [c]		Test/Reference [b]		
Analyte	Parameter	N	Mean	N	Mean	Ratio	90% CI	P-value
Atorvastatin	AUC_{0-24} (hr*ng/mL)	20	39.20	21	45.42	0.86	0.66, 1.13	0.359
	C_{max} (ng/mL)	20	6.66	21	7.70	0.86	0.61, 1.23	0.478
o-hydroxyatorvastatin	AUC_{0-24} (hr*ng/mL)	20	38.84	21	36.14	1.08	0.98, 1.19	0.218
	C_{max} (ng/mL)	20	3.03	21	2.98	1.02	0.82, 1.27	0.893
p-hydroxyatorvastatin	AUC_{0-24} (hr*ng/mL)	16	5.54	14	3.13	1.77	1.22, 2.57	0.018
	C_{max} (ng/mL)	16	0.52	14	0.46	1.13	0.90, 1.42	0.350

Results of ANOVA of natural log transformed pharmacokinetic parameters, using a model accounting for subject and treatment effects.
[a] Least squares means are back transformed to original scale.
[b] Ratio of least squares means and 90% confidence interval for comparison of Test to Reference treatment, and the p-value for treatment effect from the ANOVA model.
[c] Test: TAK-625 5 mg once daily (AM) + Atorvastatin 20 mg once daily (PM); Reference: Atorvastatin 20 mg once daily (PM).
総括報告書（5.3.3.4-2）Table 7 から引用

TAK-625（AM）とアトルバスタチン（AM）の併用投与では、定常状態のアトルバスタチン及び o-ヒドロキシアトルバスタチンの AUC_{0-24} はわずかに減少した（幾何平均値でそれぞれ 17%及び 10%減少）。TAK-625 とアトルバスタチン（AM）の併用投与で、アトルバスタチンの C_{max} に影響は特に認められなかったが、o-ヒドロキシアトルバスタチンの C_{max} はわずかに低下した（幾何平均値で 12%低下）。アトルバスタチン及び o-ヒドロキシアトルバスタチンの t_{max} の中央値は、アトルバスタチン（AM）の TAK-625 併用下と非併用下で同程度であった。p-ヒドロキシアトルバスタチンについては、多くのパラメータでばらつきが大きい又は定量下限未満であったため明確な結論は得られなかったが、解析結果に基づくと o-ヒドロキシアトルバスタチンとほぼ同様の変化がみられた。

TAK-625（AM）とアトルバスタチン（PM）の併用投与では、定常状態のアトルバスタチンの AUC_{0-24} はわずかに減少し（幾何平均値で 14%減少）、o-ヒドロキシアトルバスタチンの AUC_{0-24} はわずかに増加した（幾何平均値で 8%増加）。TAK-625 とアトルバスタチン（PM）の併用投与で、アトルバスタチンの C_{max} もわずかに減少した（幾何平均値で 14%減少）が、o-ヒドロキシアトルバスタチンの C_{max} に意味のある変化は認められなかった。アトルバスタチン及び o-ヒドロキシアトルバスタチンの t_{max} の中央値は、アトルバスタチン（PM）の TAK-625 併用下と非併用下で同程度であった。p-ヒドロキシアトルバスタチンについては、TAK-625 の併用により C_{max} 及び AUC_{0-24} がわずかに増加したが、多くのパラメータでばらつきが大きい又は定量下限未満であったため、アトルバスタチンの PM においても明確な結論は得られなかった。

アトルバスタチン又はその活性代謝物の薬物動態にみられたこれらのわずかな変化はいずれも臨床的に意味があるとは考えられず、臨床的有効性に影響を及ぼすとは考えられない。

アトルバスタチン（AM 又は PM）との併用投与後の TAK-625 の循環血中への吸収は、全くない（21／24 例）又はごくわずか（2／24 例）であり、血漿中の TAK-625 濃度はほとんどが定量下限未満であった。

2.7.6.6.2.4 安全性の評価

（1）有害事象

本試験では、死亡、重篤な有害事象、妊娠、その他の高度又は重要な有害事象は報告されなかったため、TAK-625 とアトルバスタチンの併用投与の忍容性は良好と考えられた。いずれの有害事象も軽度又は中等度であったが、TAK-625 とアトルバスタチン（AM 及び PM のいずれも）の併用投与時の有害事象の発現頻度は、アトルバスタチン単独投与時より高かった。有害事象は、アトルバスタチン（AM）単独投与を受けた被験者で 21.7%、TAK-625+アトルバスタチン（AM）併用投与を受けた被験者で 65.2%、アトルバスタチン（PM）単独投与を受けた被験者で 28.6%、TAK-625+アトルバスタチン（PM）併用投与を受けた被験者で 76.2%であった。報告された有害事象は、アトルバスタチン又は TAK-625 で既知のものであった。多く報告された有害事象は軟便、腹痛及び悪心であった（表 2.7.6.6-6）。これらの有害事象の大部分（75%以上）は、治験担当医師により治験薬との関連なし又は不明と判断された。3 例の被験者が TAK-625+アトルバスタチン（AM 又は PM）の併用投与中に有害事象〔血便排泄（blood in stool）、皮膚変色（skin discoloration）、斑状皮疹（macular rash）〕により本試験を中止したが、有害事象の程度はいずれも軽度であった。

表 2.7.6.6-6　いずれかの投与法の 2 例以上に報告された有害事象の発現頻度

Body System MedDRA Preferred Term	Atorvastatin 20 mg q AM	TAK-625 5 mg q AM + Atorvastatin 20 mg q AM	Atorvastatin 20 mg q PM	TAK-625 5 mg q AM + Atorvastatin 20 mg q PM
Dosed Subjects	23	23	21	21
Any Event	5 (21.7)	15 (65.2)	6 (28.6)	16 (76.2)
胃腸障害				
軟便(a)	1 (4.3)	14 (60.9)	0 (0.0)	11 (52.4)
腹痛(b)	2 (8.7)	9 (39.1)	1 (4.8)	7 (33.3)
悪心	1 (4.3)	7 (30.4)	1 (4.8)	4 (19.0)
嘔吐(c)	1 (4.3)	3 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害				
浮動性めまい(d)	1 (4.3)	4 (17.4)	1 (4.8)	1 (4.8)
頭痛(e)	2 (8.7)	1 (4.3)	1 (4.8)	1 (4.8)
皮膚および皮下組織障害				
多汗症(f)	0 (0.0)	2 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOS＝not otherwise specified
事象名：本試験の治験総括報告書では、MedDRA を用いてコード化されているがバージョンが不明のため、MedDRA/J ver 26.0 の SOC（器官別大分類）／PT（基本語）に基づき日本語名称を表記した。MedDRA/J ver 26.0 の用語と一致しないものについては、元の英語表記に最も近い MedDRA/J ver 26.0 の SOC/PT を表記し、元の英語表記を脚注に記載した。
(a) Loose Stools、(b) Abdominal pain NOS、(c) Vomiting NOS、(d) Dizziness (Exc. Vertigo)、(e) Headache NOS、(f) Sweating Increased
数字は例数、( ) 内は%
総括報告書（5.3.3.4-2）Table 8 から引用

（2）臨床検査値及び安全性に関連する他の観察項目

TAK-625 及びアトルバスタチンの臨床作用により、本試験期間中に、全被験者でコレステロールが低下し、平均値は 1.76 mmol/L 低下した（ベースラインから平均値で 37%低下）。3 例の被験者は、本試験期間中に血清中のアミラーゼが正常から高値〔基準値上限（ULN）の 1.06 倍から 1.15 倍〕となった。臨床検査値に、その他に臨床的に意味のある所見はみられなかった。バイタルサイン及び ECG に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.6.3 結論

TAK-625 は、アトルバスタチンと併用投与（両薬剤とも朝投与）、又は 12 時間の間隔をあけて投与（TAK-625 は朝投与、アトルバスタチンは晩投与）しても、アトルバスタチン又はその活性代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-24} に臨床的に意味のある影響を与えなかった。これらのデータから、高脂血症の治療において TAK-625 を併用投与したとき、アトルバスタチンの薬物動態に臨床的に意味のある変化はなく、アトルバスタチンの治療効果及び安全性プロファイルは単独投与時と変わらないことが示唆された。本試験の薬物動態の結果から、TAK-625 と共に処方された場合、アトルバスタチンの用量を調節する必要はないと考えられる。

アトルバスタチンとの併用投与（朝又は晩）後の TAK-625 の循環血中への吸収は全くない（92%の被験者）又はごくわずか（8%の被験者）であり、その結果、血漿中の TAK-625 濃度のほとんどが定量下限未満であった。

TAK-625 とアトルバスタチンの併用投与では、重篤、高度又はその他の重要な有害事象が認められなかったことから、忍容性は良好と考えられた。この結果から、TAK-625 のピボタル試験で両薬剤の併用投与を行うことが可能と考えられた。一方で、アトルバスタチン単独投与時と比較して、TAK-625 との併用により、特に軽度及び中等度の軟便、腹痛及び悪心の発現頻度の増加が認められた。結腸内腔の胆汁酸濃度が十分に高い状態では、水や電解質の分泌が誘導される可能性があることが知られていることから、腹痛及び軟便（下痢）は TAK-625 の作用機序に基づくものと考えられる。アトルバスタチンと TAK-625 による脂質低下の治療は長期又は生涯にわたるものであるため、軽度及び中等度の有害事象の発現頻度が増加することにより、臨床現場で患者が両剤を長期にわたり併用することが困難になると予想される。

2.7.6.7 海外第 1 相　SHP625-101（過体重及び肥満被験者）：薬力学評価試験

添付資料番号 5.3.4.1-1（参考）

2.7.6.7.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7-1 に示した。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	過体重及び肥満の成人を対象に LUM001（以下、TAK-625）と SHP626 の反復経口投与の相対効果を糞便中胆汁酸排泄により評価する無作為化、盲検、プラセボ対照、第 1 相試験
治験の目的	主目的 過体重及び肥満の成人を対象に、1 日 1 回（QD）又は 1 日 2 回（BID）で 7 日間反復経口投与したときの TAK-625 と volixibat potassium（以下、volixibat）の相対効果を糞便中胆汁酸（fBA）排泄により評価する。 副目的 · 過体重及び肥満の成人を対象に、TAK-625 及び volixibat を QD 又は BID にて 7 日間反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 · 過体重及び肥満の成人を対象に、fBA 濃度、血清胆汁酸（sBA）濃度、血清 7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン（7αC4）濃度、及び便評価チャートを用いて、TAK-625 及び volixibat の薬力学を評価する。
治験の種類	第 1 相
治験のデザイン	本試験は、過体重及び肥満の成人を対象とした盲検、プラセボ対照、無作為化、反復投与試験である。本試験は単一施設で実施され、18～65 歳の男性及び（妊娠していない）女性被験者約 84 例を登録する計画であった。被験者は、5 つのコホートに各 12 例又は 24 例を登録することとした（男性と女性の比率は定義しなかった）。 各コホートで、以下のように治験薬を無作為に割り付けた。 コホート 1 及びコホート 2 · TAK-625 低用量（10 mg）を QD 投与：5 例、プラセボを投与：1 例 · TAK-625 高用量（20 mg）を QD 投与：5 例、プラセボを投与：1 例 · Volixibat 低用量（10 mg）を QD 投与：5 例、プラセボを投与：1 例 · Volixibat 高用量（20 mg）を QD 投与：5 例、プラセボを投与：1 例 コホート 3 TAK-625 50 mg を BID 投与：10 例、プラセボを投与：2 例 コホート 4 TAK-625 100 mg を QD 投与：10 例、プラセボを投与：2 例 コホート 5 TAK-625 50 mg を QD 投与：10 例、プラセボを投与：2 例 各被験者は、治験薬の初回投与の 28 日前までスクリーニングを受けた。各コホートで、被験者は Day -3 に実施医療機関に入院した。Day -2 及び Day -1 を食事導入期間として低繊維（10 g/day）かつ中脂肪（脂質エネルギー比率は約 30%）の食事を摂取し、その食事を入院期間を通して継続した。Day 1 に治験薬（実薬対プラセボの比率は 5：1）を無作為に割り付け、被験者に Day 1～7 に QD 又は BID 投与した。QD は朝投与、BID は朝及びその 8 時間後投与とした。被験者は Day 8 に実施医療機関を退院した。
対象	主な選択基準は、同意取得時の体格指数（BMI）が 25.0～35.0 kg/m^2 であり、初回スクリーニング来院時の体重が 63.5 kg（140 lb）を超える 18～65 歳の男性又は女性。 主な除外基準は、通常、1 週間に 3 回未満の排便、又は 1 日当たり 3 回を超える排便を報告した者。
計画被験者数	約 84 例（5 つのコホートに各 12 例又は 24 例）

項　　目	内　　容
投与方法・投与量及び投与期間	治験薬として、2 つの実薬 TAK-625 及び volixibat、並びに両剤に対応するプラセボを用いた。TAK-625 は、経口投与用に 10、20 及び 50 mg/mL 含量の液剤として用いた。プラセボは、TAK-625 の活性成分を含まない希釈剤であった。Volixibat は、5 及び 20 mg 含量の粉末カプセル剤として用いた。プラセボは、volixibat の活性成分を含まない賦形剤のカプセル剤であった。 Day 1 に治験薬（実薬又はプラセボの 5:1 の比率）を無作為に割り付け、被験者に Day 1～7 に QD 又は BID 投与した。QD は朝投与、BID は朝及びその 8 時間後投与とした。
評価項目	以下の薬力学パラメータを評価した。 · 糞便中 fBA 排泄：導入期及び投与期中の各 24 時間の採取期間における糞便検体中の総胆汁酸の濃度により評価する。 · 血清 7αC4 濃度：導入期、Day 1 の投与前、投与 5 及び 13 時間後、Day 3 及び 7 の投与前の測定濃度。 · sBA 濃度（総及び分画）：導入期、投与前、Day -1、1、3、6 及び 7 の投与 90（±15）分後の測定濃度。 · 便評価：導入期及び投与期を通して、Bristol Stool Chart の便の硬さの評価尺度（タイプ 1～7：タイプ 1 が最も硬便、タイプ 7 が最も軟便）に対する回答を評価する。 試験期間を通して、バイタルサイン、心電図（ECG）、臨床検査値、有害事象及び併用薬の評価により、臨床検査及び安全性を評価した。薬力学評価も実施した。各被験者は、治験薬の最終投与から 7（±2）日後に追跡調査のために電話連絡を受け、有害事象、重篤な有害事象及び併用療法について報告した。この時点で消失しなかったすべての有害事象及び重篤な有害事象は、終了（転帰が確定する）まで追跡した。追加の安全性追跡調査来院は、治験責任医師及び治験依頼者の判断で実施可能とした。
解析方法	総 fBA 排泄については、各 24 時間の糞便採取期間の合計、Day 6 及び 7 の合計、並びに投与中の総量に対し、投与群別に要約統計量を示した。総 fBA 排泄量のベースラインからの変化量も 24 時間ごとに要約した。総 fBA 排泄量のベースライン及び投与後（Day 6 及び 7）の平均値を被験者及び投与群別に、また、総 fBA 排泄量のベースラインから投与後（Day 6 及び 7）までの変化量の平均値及びその 95% CI、投与期に排泄された累積 fBA、並びに 24 時間ごとの総 fBA 排泄量の平均値をそれぞれ投与群別に図に示した。 血清 7αC4 濃度の要約統計量を投与群及び時点別に算出した。血清 7αC4 濃度の投与前及び投与後の平均値を被験者及び投与群別に図を示した。血清 7αC4 濃度において投与群別にベースラインから各時点までの変化量を要約し、ベースラインから Day 7 までの変化量の平均値及び 95% CI を図に示した。 sBA 濃度の要約統計量を投与群及び時点別に算出した。総 sBA 濃度の投与前及び投与後の平均値を被験者及び投与群別に、並びに総 sBA 濃度のベースラインから Day 7 の投与後までの変化量の平均値及び 95% CI を投与群別に図に示した。 便の硬さを投与群及び日別に要約した。投与中の硬便の頻度の要約を作成し、投与群別にグラフで示した。排便回数の要約統計量を投与群及び日別に算出した。排泄頻度を被験者及び投与群別に、また累積排泄頻度を投与群別に図に示した。 安全性データとして、有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び ECG を要約した。
治験実施国（施設数）	米国（1 施設）
試験期間	2015 年 6 月 ■ 日～2015 年 12 月 ■ 日

2.7.6.7.2 試験成績

2.7.6.7.2.1 被験者の内訳

合計で 84 例の被験者が登録され、Randomized Set（スクリーニングを受け、無作為化番号が割り当てられたすべての被験者）に含まれた。50 例が TAK-625 に、20 例が volixibat に、14 例がプラセボに無作為に割り付けられた。Randomized Set のすべての被験者は、治験薬の投与を 1 回以上受け、十分かつ解釈可能な主要な薬力学のデータを有していたため、Safety Set（治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者）及び Pharmacodynamic Set（Safety Set のうち、

主要な薬力学のデータが十分かつ解釈可能と判断されたすべての被験者）に含めた。すべての被験者が治験を完了した。

2.7.6.7.2.2 被験者背景

（1）人口統計学的及びその他の特性

人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.6.7-2 に示した。全体として、本試験登録時の年齢の平均値（SD）は 38.9（11.11）歳で、84 例全例が男性であった。ほとんどの被験者は白人（47 例、56.0%）、又は黒人若しくはアフリカ系アメリカ人（35 例、41.7%）であり、大多数ヒスパニック系又はラテン系ではなかった（83 例、98.8%）。ベースライン時の体重、身長及び BMI の平均値（SD）は、それぞれ 90.88（10.588）kg、177.0（6.68）cm、及び 28.96（2.506）kg/m^2 であった。人口統計学的及びその他の特性は、ベースライン時に投与群間で概ね同様であった。

表 2.7.6.7-2　人口統計学的及びその他の特性（Safety Set）

Characteristic	Statistic	Placebo (N=14)	10 mg TAK-625 (N=10)	10 mg Volixibat (N=10)	20 mg TAK-625 (N=10)	20 mg Volixibat (N=10)	50 mg QD TAK-625 (N=10)	50 mg BID TAK-625 (N=10)	100 mg TAK-625 (N=10)	Total TAK-625 (N=50)	Total Volixibat (N=20)	Overall (N=84)
Age (years)[a]	n	14	10	10	10	10	10	10	10	50	20	84
	Mean (SD)	38.2 (9.32)	45.4 (11.18)	37.5 (6.74)	32.2 (8.92)	43.7 (14.40)	36.4 (12.87)	39.4 (12.66)	38.5 (9.87)	38.4 (11.58)	40.6 (11.39)	38.9 (11.11)
	Med	38.5	46.0	40.0	28.5	40.5	30.5	36.0	37.0	36.0	40.0	37.0
	Min, Max	20, 55	30, 61	28, 45	20, 46	25, 62	23, 62	23, 62	23, 57	20, 62	25, 62	20, 62
Sex												
Male	n (%)	14 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	50 (100)	20 (100)	84 (100)
Female	n (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ethnicity												
Hispanic or Latino	n (%)	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.2)
Not Hispanic or Latino	n (%)	14 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	9 (90.0)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	50 (100)	19 (95.0)	83 (98.8)
Race												
White	n (%)	7 (50.0)	6 (60.0)	6 (60.0)	3 (30.0)	5 (50.0)	7 (70.0)	6 (60.0)	7 (70.0)	29 (58.0)	11 (55.0)	47 (56.0)
Non-white												
Black or African American	n (%)	6 (42.9)	4 (40.0)	4 (40.0)	7 (70.0)	4 (40.0)	3 (30.0)	4 (40.0)	3 (30.0)	21 (42.0)	8 (40.0)	35 (41.7)
Multiple	n (%)	1 (7.1)	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (5.0)	2 (2.4)
Black or African American, White	n (%)	1 (7.1)	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (5.0)	2 (2.4)
Weight (kg)	n	14	10	10	10	10	10	10	10	50	20	84
	Mean (SD)	91.59 (9.679)	91.88 (8.208)	98.32 (15.467)	89.80 (7.059)	86.66 (11.035)	91.45 (11.799)	90.14 (8.429)	86.89 (10.339)	90.03 (9.106)	92.49 (14.380)	90.88 (10.588)
	Med	94.00	93.05	95.00	88.75	85.45	89.85	90.95	85.80	90.15	92.90	90.65
	Min, Max	75.8, 106.6	77.7, 108.9	75.7, 131.5	82.3, 102.4	72.5, 102.2	71.8, 113.6	80.2, 105.2	73.3, 105.7	71.8, 113.6	72.5, 131.5	71.8, 131.5

表 2.7.6.7-2　人口統計学的及びその他の特性（Safety Set）（続き）

Characteristic	Statistic	Placebo (N=14)	10 mg TAK-625 (N=10)	10 mg Volixibat (N=10)	20 mg TAK-625 (N=10)	20 mg Volixibat (N=10)	50 mg QD TAK-625 (N=10)	50 mg BID TAK-625 (N=10)	100 mg TAK-625 (N=10)	Total TAK-625 (N=50)	Total Volixibat (N=20)	Overall (N=84)
Height (cm)	n	14	10	10	10	10	10	10	10	50	20	84
	Mean (SD)	179.6 (6.08)	178.9 (5.21)	177.0 (8.19)	177.9 (8.28)	173.9 (7.93)	174.8 (4.39)	176.9 (6.61)	175.9 (6.11)	176.9 (6.17)	175.5 (8.00)	177.0 (6.68)
	Med	179.7	178.2	177.2	177.7	172.4	176.0	176.4	178.4	177.4	175.3	177.5
	Min, Max	168, 192	170, 185	164, 194	166, 194	165, 188	166, 181	166, 192	165, 185	165, 194	164, 194	164, 194
BMI (kg/m^2)[b]	n	14	10	10	10	10	10	10	10	50	20	84
	Mean (SD)	28.34 (2.024)	28.70 (1.919)	31.18 (2.330)	28.46 (2.786)	28.54 (2.197)	29.85 (3.004)	28.84 (2.577)	28.05 (2.483)	28.78 (2.545)	29.86 (2.587)	28.96 (2.506)
	Med	28.40	28.75	30.25	27.40	28.55	29.80	28.55	27.65	28.55	29.50	28.95
	Min, Max	25.2, 31.1	26.3, 31.7	28.2, 35.0	24.5, 33.0	25.3, 33.1	25.7, 34.7	26.0, 34.5	25.1, 32.6	24.5, 34.7	25.3, 35.0	24.5, 35.0

BID=twice daily; BMI=body mass index; Max=maximum; Med=median; Min=minimum; QD=once daily

Percentages were based on the safety set. The baseline value for a characteristic was the value from the visit time point as specified in the statistical analysis plan.

[a] Age was calculated as the difference between date of birth and date of informed consent, truncated to years.

[b] Body mass index was calculated as (weight[kg]/height[$m]^2$).

総括報告書（5.3.4.1-1）Table 12 から引用

（2）治験薬の曝露状況

すべての被験者が計画どおり 7 日間治験薬の投与を受けた。

2.7.6.7.2.3 薬力学の評価

（1）糞便中胆汁酸排泄

投与群別のベースライン時及び投与後（Day 6 及び 7）の総 fBA 排泄量（µmol）及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.7-3 に示した。ベースライン時の fBA 排泄量には、投与群間及び投与群内で大きなばらつきが認められた。ベースライン時の fBA 排泄量の平均値（SD）は、TAK-625 群で 138.46（91.660）µmol（20 mg 群）～230.39（231.489）µmol（100 mg 群）、volixibat 群では、10 mg 群で [redacted]（[redacted]）µmol、20 mg 群で [redacted]（[redacted]）µmol であり、プラセボ群では 246.44（113.597）µmol であった。TAK-625 の全用量及び volixibat の両用量で、投与後（Day 6 及び 7）の fBA 排泄量は[redacted]し、プラセボ群ではベースラインからの顕著な変化は認められなかった。被験者数が少なくデータにばらつきがあったが、投与後（Day 6 及び 7）の fBA 排泄量のベースラインからの変化量の平均値は、TAK-625 群の方が同用量の volixibat 群よりも[redacted]。

TAK-625 10 mg 投与では、投与後のベースラインからの変化量の平均値（SD）は 515.11（446.573）µmol（95% CI：195.66、834.57 µmol）であった。TAK-625 20 mg 投与では、投与後のベースラインからの変化量の平均値（SD）は 532.40（660.074）µmol（95% CI：60.22、1004.59 µmol）であった。TAK-625 投与後（Day 6 及び 7）の fBA 排泄量のベースラインからの変化量は、高用量でより大きかった。

表 2.7.6.7-3　投与群別のベースライン時及び投与後（Day 6 及び 7）の総 fBA 排泄量（µmol）及びベースラインからの変化量（Pharmacodynamic Set）

		10 mg		20 mg		50 mg QD	50 mg BID	100 mg
Time Point	Placebo (N=14)	TAK-625 (N=10)	Volixibat (N=10)	TAK-625 (N=10)	Volixibat (N=10)	TAK-625 (N=10)	TAK-625 (N=10)	TAK-625 (N=10)
Baseline								
n	14	10	10	10	10	10	10	10
Mean (SD)	246.44 (113.597)	200.91 (176.918)	[redacted]	138.46 (91.660)	[redacted]	192.40 (235.828)	199.31 (147.859)	230.39 (231.489)
95% CI	180.85, 312.03	74.35, 327.47	[redacted]	72.89, 204.03	[redacted]	23.70, 361.10	93.54, 305.09	64.79, 395.98
After dosing (Days 6 and 7)								
n	14	10	10	10	10	10	10	10
Mean (SD)	234.35 (137.556)	716.02 (481.157)	[redacted]	670.87 (594.283)	[redacted]	1022.94 (609.182)	1450.12 (1023.944)	1374.86 (565.646)
95% CI	154.92, 313.77	371.82, 1060.22	[redacted]	245.74, 1095.99	[redacted]	587.16, 1458.72	717.63, 2182.60	970.23, 1779.50
Change from baseline to after dosing (Days 6 and 7)								
n	14	10	10	10	10	10	10	10
Mean (SD)	-12.09 (141.655)	515.11 (446.573)	[redacted]	532.40 (660.074)	[redacted]	830.54 (557.279)	1250.80 (995.347)	1144.48 (450.042)
95% CI	-93.88, 69.70	195.66, 834.57	[redacted]	60.22, 1004.59	[redacted]	431.89, 1229.20	538.78, 1962.83	822.54, 1466.42

BID=twice daily; CI=confidence interval; QD=once daily; SD=standard deviation

Baseline total fecal bile acid is the average of fecal bile acid values from Day -2, Day -1, and predose on Day 1.

総括報告書（5.3.4.1-1）Table 16 から引用

（2）血清 7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン

投与群別のベースライン時及び Day 7 の血清 7αC4 濃度（ng/mL）及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.7-4 に示した。ベースラインの血清 7αC4 濃度は、投与群間及び投与群内で様々であった。ベースライン時の血清 7αC4 濃度の平均値（SD）は、TAK-625 群で 13.61（5.922）ng/mL（20 mg 群）～26.47（19.841）ng/mL（50 mg QD 群）、volixibat 群では、10 mg 群で [redacted]（[redacted]）ng/mL、20 mg 群で [redacted]（[redacted]）ng/mL であり、プラセボ群で 20.02（11.298）ng/mL であった。TAK-625 の全用量投与後（Day 7）に血清 7αC4 濃度がベースラインから増加した。プラセボ群では、ベースラインからの顕著な変化は認められなかった。TAK-625 と volixibat を比較した用量では、Day 7 の血清 7αC4 濃度ではデータにはばらつきがあったが、ベースラインからの変化量の平均値に両剤間で[redacted]。TAK-625 投与後（Day 7）の血清 7αC4 濃度のベースラインからの変化量の平均値については、被験者数は少なかったものの、50 mg QD、50 mg BID 及び 100 mg の用量では 10 mg 又は 20 mg の用量よりもベースラインからの増加が大きく、用量反応関係が示唆された。Day 7 の血清 7αC4 濃度の平均増加の最大は、50 mg BID 投与後に認められ、変化量の平均値（SD）は 242.37（201.379）ng/mL であった。20 mg 及び 10 mg 投与後の増加量は小さく、変化量の平均値（SD）はそれぞれ 54.14（32.319）ng/mL 及び 68.40（37.498）ng/mL であった。

表 2.7.6.7-4　投与群別のベースライン時及び Day 7 の血清 7αC4 濃度（ng/mL）及びベースラインからの変化量（Pharmacodynamic Set）

Time Point	Placebo (N=14)	10 mg TAK-625 (N=10)	10 mg Volixibat (N=10)	20 mg TAK-625 (N=10)	20 mg Volixibat (N=10)	50 mg QD TAK-625 (N=10)	50 mg BID TAK-625 (N=10)	100 mg TAK-625 (N=10)
Baseline								
n	14	10	10	10	10	10	10	10
Mean (SD)	20.02 (11.298)	21.69 (23.962)	[redacted]	13.61 (5.922)	[redacted]	26.47 (19.841)	22.73 (17.406)	15.50 (14.671)
95% CI	13.50, 26.54	4.54, 38.83	[redacted]	9.37, 17.84	[redacted]	12.28, 40.67	10.28, 35.19	5.00, 25.99
Day 7								
n	14	10	10	10	10	10	10	10
Mean (SD)	21.55 (14.871)	90.09 (59.196)	[redacted]	67.75 (33.525)	[redacted]	149.57 (51.477)	265.10 (208.420)	163.88 (99.111)
95% CI	12.96, 30.13	47.74, 132.44	[redacted]	43.77, 91.73	[redacted]	112.75, 186.39	116.01, 414.19	92.98, 234.78
Change from baseline to Day 7								
n	14	10	10	10	10	10	10	10
Mean (SD)	1.53 (14.414)	68.40 (37.498)	[redacted]	54.14 (32.319)	[redacted]	123.10 (43.368)	242.37 (201.379)	148.38 (90.032)
95% CI	-6.80, 9.85	41.58, 95.23	[redacted]	31.02, 77.26	[redacted]	92.07, 154.12	98.31, 386.42	83.98, 212.79

BID=twice daily; 7αC4=7-α-hydroxy-cholesten-3-one; CI=confidence interval; QD=once daily; SD=standard deviation
Baseline was defined as the last observation before the first dose of investigational medicinal product. Day 7 values are for 13 hours after dosing.
総括報告書（5.3.4.1-1）Table 17 から引用

（3）血清胆汁酸濃度

投与群別のベースライン時及び Day 7 の総 sBA 濃度（μmol/L）及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.7-5 に示した。ベースライン時の総 sBA 濃度には、投与群間及び投与群内で大きなばらつきが認められた。ベースライン時の総 sBA 濃度の平均値（SD）は、TAK-625 群で 2.348（1.2363）μmol/L（50 mg BID 群）～4.028（3.7494）μmol/L（20 mg 群）、volixibat 群では、10 mg 群で [redacted]（[redacted]）μmol/L、20 mg 群で [redacted]（[redacted]）μmol/L であり、プラセボ群で 2.011（1.6046）μmol/L であった。Day 7 の総 sBA 濃度のベースラインからの最大変化量の平均値は、プラセボ群でみられた 2.571（2.3099）ng/mL（95% CI : 1.238、3.905 ng/mL）の増加であった。TAK-625 の全用量で、Day 7 の総 sBA 濃度の平均値にベースラインからの顕著な変化はなかった。

表 2.7.6.7-5　投与群別のベースライン時及び Day 7 の総 sBA 濃度（μmol/L）及びベースラインからの変化量（Pharmacodynamic Set）

Time Point	Placebo (N=14)	10 mg TAK-625 (N=10)	10 mg Volixibat (N=10)	20 mg TAK-625 (N=10)	20 mg Volixibat (N=10)	50 mg QD TAK-625 (N=10)	50 mg BID TAK-625 (N=10)	100 mg TAK-625 (N=10)
Baseline								
n	14	10	10	10	10	10	10	10
Mean (SD)	2.011 (1.6046)	2.540 (1.0523)	[redacted]	4.028 (3.7494)	[redacted]	2.848 (2.7877)	2.348 (1.2363)	2.753 (1.6784)
95% CI	1.084, 2.937	1.787, 3.293	[redacted]	1.346, 6.710	[redacted]	0.854, 4.842	1.464, 3.232	1.552, 3.954
Day 7								
n	14	10	10	10	10	10	10	10
Mean (SD)	4.582 (1.5831)	2.283 (1.1586)	[redacted]	2.659 (0.8027)	[redacted]	2.767 (0.9258)	3.716 (1.8540)	2.958 (1.1299)
95% CI	3.668, 5.496	1.454, 3.112	[redacted]	2.085, 3.233	[redacted]	2.105, 3.429	2.390, 5.042	2.150, 3.766
Change from baseline to Day 7								
n	14	10	10	10	10	10	10	10
Mean (SD)	2.571 (2.3099)	-0.257 (0.9658)	[redacted]	-1.369 (3.3816)	[redacted]	-0.081 (2.6076)	1.368 (2.4013)	0.205 (2.3466)
95% CI	1.238, 3.905	-0.948, 0.434	[redacted]	-3.788, 1.050	[redacted]	-1.946, 1.784	-0.350, 3.086	-1.474, 1.884

BID=twice daily; CI=confidence interval; QD=once daily; SD=standard deviation
Baseline was defined as the last observation before the first dose of investigational medicinal product. Day 7 values are for after dosing on Day 7.
総括報告書（5.3.4.1-1）Table 18 から引用

（4）排便回数と便の硬さ

Day -1 の排便回数の全体の中央値（範囲）は 1.0（0～6）であった。排便回数は投与群間で同程度であり、全群とも 24 時間当たりの排便回数の中央値は 1.0 回であった。Day 7 の排便回数〔中央値（範囲）〕は、プラセボ群〔0.0（0～2）〕より TAK-625 群〔1.0（0～7）〕で多かった。TAK-625 において、排便回数（中央値）は高用量で多い傾向があった。投与期中の累積排便回数は、プラセボ群より TAK-625 群で多かった。Volixibat と比較した 2 つの用量では、累積排便回数は、TAK-625 群の方が volixibat 群より[redacted]。TAK-625 の投与において、累積排便回数は高用量でより多く、用量反応関係が示唆された。

Day 7 で、便評価チャートでタイプ 6 又は 7 の便検体が採取された被験者の割合は、プラセボ群より、TAK-625 群で高い傾向があった。プラセボ群では、タイプ 7 の便検体が採取された被験者はなく、タイプ 6 の便検体は 3 例（21.4%）のみで採取されたのに対し、TAK-625 群では、4～8 例（40.0%～80.0%）でタイプ 6 又は 7 の便検体が採取された。TAK-625 を volixibat と比較した 2 つの用量で、タイプ 6 又は 7 の便検体が採取された被験者の割合に両剤間で[redacted]。TAK-625 群では、タイプ 6 又は 7 の便検体が採取された被験者の割合に、明らかな用量反応関係は認められなかった。最も多かったのは TAK-625 50 mg QD 群で、8 例（80.0%）でタイプ 6 の便検体が採取されたが、この投与群ではタイプ 7 の便検体が採取された被験者はいなかった。

2.7.6.7.2.4 安全性の評価

本項以降では治験治療下で発現した有害事象（TEAE）を「有害事象」として示した。

（1）有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.7-6 に示した。本試験中に 84 例中 73 例（86.9%）で計 177 件の有害事象が発現した。本試験期間中に少なくとも 1 件の有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群より TAK-625 群の方が高かった。有害事象は、TAK-625 群 50 例中 47 例（94.0%）に発現したのに対し、プラセボ群では 14 例中 6 例（42.9%）であった。有害事象の発現頻度に、TAK-625 の各用量群間、及び volixibat との間で[redacted]。

有害事象が発現したすべての被験者で、治験薬との関連ありの有害事象が 1 件以上発現した。本試験期間中に報告された有害事象 177 件のうち 175 件は、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。

死亡、重篤な有害事象又は高度の有害事象は認められず、治験薬の投与中止又は本試験中止に至った有害事象も認められなかった。すべての有害事象の重症度は軽度であった。

表 2.7.6.7-6　有害事象の要約（Safety Set）

	Placebo (N=14)		Total: TAK-625 (N=50)		Total: Volixibat (N=20)		Overall (N=84)	
Category	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Any TEAE	6 (42.9)	10	47 (94.0)	124	[redacted]		73 (86.9)	177
Serious TEAE	0	0	0	0			0	0
TEAE related to IMP	6 (42.9)	8	47 (94.0)	124	[redacted]		73 (86.9)	175
TEAE leading to IMP withdrawal	0	0	0	0			0	0
Severe TEAE	0	0	0	0			0	0
TEAE leading to discontinuation	0	0	0	0			0	0
TEAE leading to death	0	0	0	0			0	0

IMP=investigational medicinal product; m=number of events; n=number of subjects who had an event; TEAE=treatment-emergent adverse event

Percentages are based on all subjects in the safety set. Subjects were counted once per category. Treatment-emergent adverse events were defined as events that either had a start date on or after the first dose of double-blind IMP or had a start date before the date of the first dose of double-blind IMP but increased in severity on or after the date of the first dose of double-blind IMP.

総括報告書（5.3.4.1-1）Table 22 から引用

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.7-7 に示した。最も多く報告された有害事象は、器官別大分類（SOC）で胃腸障害であり、84 例中 71 例（84.5%）に計 161 件の有害事象が発現した。そのうち、最も多く報告された基本語（PT）は下痢であり、70 例（83.3%）で計 139 件発現した。胃腸障害の有害事象の発現頻度は、TAK-625 群の方がプラセボ群より高く、TAK-625 群 50 例中 46 例（92.0%）に発現したのに対し、プラセボ群では 14 例中 5 例（35.7%）に発現した。被験者 1 例当たりの胃腸障害の有害事象の件数も、プラセボ群より TAK-625 群の方が多かった。TAK-625 の各用量群間、及び volixibat との間のいずれにおいても、胃腸障害の有害事象の発現頻度又は被験者当たりの件数に[redacted]、胃腸障害の有害事象は TAK-625 の各用量群で 8～10 例（80.0%～100.0）に認められた。

表 2.7.6.7-7　治験治療下で発現した有害事象の発現頻度（Safety Set）

SOC PT	Placebo (N=14)		Total TAK-625 (N=50)		Total Volixibat (N=20)		Overall (N=84)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
胃腸障害	5 (35.7)	7	46 (92.0)	114	[redacted]		71 (84.5)	161
下痢	5 (35.7)	7	45 (90.0)	96	[redacted]		70 (83.3)	139
悪心	0	0	5 (10.0)	6	[redacted]		8 (9.5)	9
腹痛	0	0	6 (12.0)	6			6 (7.1)	6
肛門直腸不快感	0	0	1 (2.0)	1	[redacted]		2 (2.4)	2
嘔吐	0	0	2 (4.0)	2			2 (2.4)	2
下腹部痛	0	0	1 (2.0)	1			1 (1.2)	1
口内乾燥	0	0	1 (2.0)	1			1 (1.2)	1
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (2.0)	1			1 (1.2)	1
神経系障害	1 (7.1)	1	5 (10.0)	7	[redacted]		9 (10.7)	11
頭痛	1 (7.1)	1	5 (10.0)	6	[redacted]		9 (10.7)	10
浮動性めまい	0	0	1 (2.0)	1			1 (1.2)	1
眼障害	1 (7.1)	1	1 (2.0)	1			2 (2.4)	2
霧視	0	0	1 (2.0)	1			1 (1.2)	1
眼刺激	1 (7.1)	1	0	0			1 (1.2)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (2.0)	1			1 (1.2)	1
四肢痛	0	0	1 (2.0)	1			1 (1.2)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (2.0)	1			1 (1.2)	1
咽喉病変	0	0	1 (2.0)	1			1 (1.2)	1
感染症および寄生虫症	1 (7.1)	1	0	0			1 (1.2)	1
眼窩周囲蜂巣炎	1 (7.1)	1	0	0			1 (1.2)	1

IMP=investigational medicinal product; m=number of events; n=number of subjects who had an event; PT=preferred term; SOC=system organ class.

Percentages are based on all subjects in the safety set. Subjects were counted once per category. Treatment-emergent adverse events were defined as events that either had a start date on or after the first dose of double-blind IMP or had a start date before the date of the first dose of double-blind IMP but increased in severity on or after the date of the first dose of double-blind IMP.

事象名：MedDRA/J ver. 18.0

総括報告書（5.3.4.1-1）Table 24 から引用

（2）臨床検査値

Day 8 ではベースラインと比較したとき、ALT 及び AST の平均値の増加が TAK-625 群でみられた。Day 8 において ALT が最も増加したのは、TAK-625 では 50 mg BID 群〔平均値（SD）：29.5（36.00）U/L〕であった。Day 8 において AST が最も増加したのは、TAK-625

では 50 mg BID 群〔平均値（SD）：8.3（12.01）U/L〕であった。明らかな用量反応関係は認められなかった。プラセボ群では、ALT 及び AST の平均値（SD）にほとんど変化がなく、変化量は ALT で 1.1（6.21）U/L、AST で-1.1（2.82）U/L であった。

また、Day 8 ではベースラインと比較したとき、総コレステロール及び低比重リポタンパク質（LDL）コレステロールの平均値の減少が、TAK-625 群でみられた。TAK-625 で、高用量ほどより大きく減少する傾向がみられた。平均値（SD）が最も減少したのは、総コレステロールでは TAK-625 100 mg 群で-1.47（0.660）mmol/L、LDL コレステロールでは TAK-625 50 mg BID 群で-1.7611（0.40379）mmol/L であった。プラセボ群では、Day 8 で総コレステロール及び LDL コレステロールの平均値（SD）にほとんど変化はみられず、総コレステロールでは 0.07（0.468）mmol/L、LDL コレステロールでは 0.0992（0.42388）mmol/L の変化であった。

ほとんどの被験者は、ベースライン時に総コレステロール及び LDL コレステロールが高く、総コレステロール高値の被験者は 51 例（60.7%）、LDL コレステロールが高値の被験者は 63 例（80.8%）であった。このうち、Day 8 には、TAK-625 群で総コレステロールが 23 例（46.0%）、LDL コレステロールが 24 例（51.1%）正常値となった。プラセボ群では、いずれのパラメータも、ベースライン時の高値が Day 8 に正常値に変化することはなかった。総コレステロール及び LDL コレステロールが減少した被験者の割合は、TAK-625 の高用量群で最も高かった。

（3）安全性に関連する他の観察項目

Day 8（投与終了時）には、TAK-625 20 mg 群を除くすべての投与群で平均体重のわずかな減少（最大約 2 kg）がみられたが、治験責任医師により臨床的に意味があると判断された被験者はなかった。本試験期間中、バイタルサイン及び ECG パラメータに、臨床的に意味のある変化又は投与群間の差はなかった。

2.7.6.7.3 結論

- 投与後（Day 6 及び 7）の総 fBA 排泄量のベースラインからの変化量の平均値は、TAK-625 群の方が同用量の volixibat 群より[redacted]が、被験者間で大きなばらつきがみられた。
- 過体重及び肥満被験者における、胆汁酸、血清 7αC4、排便回数及び便の硬さに対する TAK-625 の薬力学的効果に基づき、胆汁うっ滞性肝疾患（TAK-625）の治療における有用性が示唆された。
- 排便回数の増加及び便の硬さの変化が認められたが、重篤な有害事象又は有害事象による投与中止はなかった。本試験中に発現した有害事象は、治験薬の既知の薬理作用から考え得るものであり、本試験の用量の 7 日間投与では、TAK-625 の忍容性は良好であった。

2.7.6.8 海外第 2 相　NB4-02-06-014（原発性高コレステロール血症患者）：プラセボ対照二重盲検比較試験

添付資料番号 5.3.4.2-1（参考）

2.7.6.8.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.8-1 に示した。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	高コレステロール血症を有する青年患者を対象とした SD-5613（以下、TAK-625）の反復経口投与の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する用量漸増、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
治験の目的	主目的 原発性高コレステロール血症を有する 10～17 歳の青年患者を対象に、TAK-625 を 14 日間経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 副目的 1. TAK-625 の薬物動態プロファイルを評価する。 2. 血清総胆汁酸（総 sBA）をバイオマーカーとして用いて、TAK-625 の薬力学特性を評価する。 3. 低比重リポタンパク質（LDL）コレステロール及びその他の脂質パラメータを解析し、TAK-625 の有効性を評価する。 4. 総 sBA と LDL コレステロールの関係を評価する。
治験の種類	第 2 相
治験のデザイン	本試験は、原発性高コレステロール血症を有する青年患者を対象に TAK-625 を反復経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用の評価を目的とした単一施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、逐次パネル試験である。5 つの逐次投与パネルがあり、被験者にプラセボ又は TAK-625 0.1、0.3、1.0、2.5 又は 5.0 mg を毎朝（qAM）、14 日間投与した。 本試験は、1～7 週間の前観察期、14 日間の投与期、及び 30 日間の後観察期〔Day 15 の最終来院（又は早期中止）及び重篤な有害事象の評価を目的とした 30 日間の追跡調査のための電話連絡を含む〕の 3 つの試験期間で構成され、前観察期及び残りの試験期間は、National Cholesterol Education Program（NCEP）ステップ I の食事療法を受けた。
対象	主な選択基準は、原発性高コレステロール血症を有する 10～17 歳の健康な男性又は女性（妊娠又は授乳中ではない、妊娠の可能性がない）患者で、体格指数（BMI）32 以下、薬物／アルコールスクリーニング検査結果が陰性であり、Day -1 から Day 1 まで及び Day 7 から Day 8 まで実施医療機関に入院することができ、NCEP ステップ I の食事を遵守し、3 日間の食事日誌に記入し、便の頻度及び硬さの日誌をつけることに同意できる者。 主な除外基準は、慢性疾患の既往歴、又はスクリーニング前の 3 ヵ月以内にコントロール不良の心血管、肺、胃腸（下痢又は便秘を含む）、腎臓、肝臓（胆汁うっ滞を含む）、膵臓、血液、泌尿生殖器、内分泌、感染性、免疫学又は神経学的異常を含む臨床的に重要な疾患の既往がある者。胆嚢摘出術、総胆管括約筋切開術、回腸切除又はバイパス術の既往のある者。食事の嗜好又は制限により治験食が摂取できない者。試験開始前の指定の期間に、ビタミン剤、栄養補助食品、ドラッグを含む薬剤の使用がある者。薬物乱用、薬物依存若しくはアルコール依存症の既往、又は投与期前 1 週間から投与期の間にタバコ製品の使用がある者。TAK-625 又は他の回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害剤に対する過敏症の既往がある者。過去に本試験の無作為化投与期間又は TAK-625 の他の試験に参加したことがある者。
計画被験者数	50 例

項　　目	内　　容
投与方法・投与量及び投与期間	無作為割付後、TAK-625 又はプラセボを、投与期の Day1 ～14 の朝食前の午前 8 時頃に経口投与した。被験者は TAK-625 0.1、0.3、1.0、2.5、5.0 mg 又はプラセボのいずれかの投与を受けた。被験者は以下のパネルに無作為割付された。 パネル 1：TAK-625 0.1 mg 又はプラセボ （0.1 mg 製剤の TAK-625 又はプラセボを 1 カプセル） パネル 2：TAK-625 0.3 mg 又はプラセボ （0.1 mg 製剤の TAK-625 又はプラセボを 3 カプセル） パネル 3：TAK-625 1.0 mg 又はプラセボ （0.5 mg 製剤の TAK-625 又はプラセボを 2 カプセル） パネル 4：TAK-625 2.5 mg 又はプラセボ （2.0 mg 製剤の TAK-625 又はプラセボを 1 カプセル及び 0.5 mg 製剤の TAK-625 又はプラセボを 1 カプセル） パネル 5：TAK-625 5.0 mg 又はプラセボ （5.0 mg 製剤の TAK-625 又はプラセボを 1 カプセル）
評価項目	有効性／薬力学 脂質プロファイルの評価により TAK-625 の有効性を評価した。主要有効性評価項目は、LDL コレステロール（計算法）のベースラインから Day 15 までの変化率であった。その他の脂質解析には、総コレステロール、高比重リポタンパク質（HDL）コレステロール、non-HDL コレステロール、総トリグリセリド、アポリポタンパク質 B（apoB）、アポリポタンパク質 A-I（apoAI）及び脂質比（総コレステロール／HDL コレステロール、LDL コレステロール（計算法）／HDL コレステロール及び non-HDL コレステロール／HDL コレステロール）であった。胆汁酸再吸収阻害の薬力学マーカーとして、総 sBA 濃度データから Day 8 の総 sBA の $AUC_{(0-4)}$を算出し、解析した。総 sBA の $AUC_{(0-4)}$及び脂質のベースラインからの変化率との関係を評価した。 薬物動態 Day 8 に血液検体を採取し、TAK-625（遊離型）の血漿中濃度を測定した。そのデータを用いて、以下の TAK-625 の薬物動態パラメータを算出した。 $AUC_{(0-4)}$：投与後 0 時間から 4 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 C_{max}：最高血漿中濃度 t_{max}：C_{max} 到達時間 安全性 TAK-625 の安全性及び忍容性は、有害事象の徴候及び症状の確認、身体検査、バイタルサイン、心電図（ECG）及び臨床検査（血液学的検査、凝固プロファイル、生化学的検査、尿検査）で評価した。その他の安全性評価として、便の頻度及び硬さの解析を行った。
解析方法	有効性／薬力学 各脂質パラメータ、及びベースラインからの変化率又は変化量について要約統計量を算出した。Day 8 の総 sBA 濃度、総 sBA の $AUC_{(0-4)}$、ベースラインで調整した総 sBA の $AUC_{(0-4)}$についても要約統計量を算出した。各脂質パラメータのベースラインからの変化率及び／又は変化量、並びに Day 8 の未調整及びベースラインで調整した総 sBA の $AUC_{(0-4)}$について、投与群を唯一の因子として分散分析（ANOVA）を実施した。各投与群内の相関の t 検定は、ベースラインで調整した総 sBA の $AUC_{(0-4)}$と特定の脂質パラメータのベースラインからの変化率の相関を調べるために実施した。 薬物動態 Day 8 に測定した TAK-625 の血漿中濃度及び薬物動態パラメータの要約統計量を算出し、投与群別に示した。 安全性 臨床検査値及びバイタルサインについて、治験治療下で発現した有害事象の徴候及び症状の発現頻度を集計した。臨床検査値及びバイタルサインの要約統計量（ベースラインからの変化量の平均値を含む）を示した。投与群を唯一の因子とし、ベースラインを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて、各 TAK-625 群のベースラインからの変化量の平均値をプラセボ群と比較した。便の頻度と硬さの 1 日変化量の平均値について、TAK-625 群及びプラセボ群を比較するため、要約統計量の算出と検定を実施した。
治験実施国（施設数）	米国（1 施設）
試験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.8.2 試験成績

2.7.6.8.2.1 被験者の内訳

本試験に登録された 60 例の被験者のうち、50 例が無作為割付され、治験薬が投与された。この 50 例のうち、49 例（98%）が試験を完了した。1 例（0.3 mg 群）が腹痛及び下痢の有害事象により本試験を中止した。

治験薬が投与された 50 例のうち 49 例の被験者を有効性解析対象とした（プラセボ:10 例、TAK-625：39 例）。治験薬を 4 日間投与後に有害事象により本試験を中止した 0.3 mg 群の被験者 1 例は、脂質評価が治験薬最終投与後 2 日を超えて行われたため、有効性解析対象としなかった。

2.7.6.8.2.2 被験者背景

（1）人口統計学的及びその他の特性

人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.6.8-2 に示した。女性被験者の登録は治験実施計画書の改訂版 3 から可能となったため、それまでに登録された 0.1、0.3 及び 1.0 mg 群（パネル 1～3）には女性被験者は含まれなかった。2.5 mg 群の男性の平均体重が比較的高かったことを除き、男女の平均体重及び身長は投与群間で概ね同様であった。

表 2.7.6.8-2　人口統計学的及びその他の特性（All Randomized Subjects）

	Treatment Group					
		TAK-625				
Characteristic	Placebo	0.1 mg	0.3 mg	1.0 mg	2.5 mg	5.0 mg
All randomized subiects	10	8	8	8	8	8
AGE (yrs) n (%)						
10-12	3 (30.0)	3 (37.5)	0 (0.0)	4 (50.0)	2 (25.0)	2 (25.0)
13-15	5 (50.0)	4 (50.0)	7 (87.5)	4 (50.0)	5 (62.5)	2 (25.0)
16-18	2 (20.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	4 (50.0)
Mean	13.7	13.5	13.6	12.4	13.5	14.9
RACE n (%)						
Black	1 (10.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	4 (50.0)	0 (0.0)
Caucasian	9 (90.0)	7 (87.5)	7 (87.5)	8(100.0)	4 (50.0)	8(100.0)
GENDER n (%)						
Female	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (75.0)	6 (75.0)
Male	8 (80.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8(100.0)	2 (25.0)	2 (25.0)
WEIGHT (kg)						
Female (mean)	65.00	-	-	-	69.12	59.87
Male (mean)	60.47	53.11	59.20	56.32	89.15	52.10
HEIGHT (cm)						
Female (mean)	164.60	-	-	-	161.73	165.77
Male (mean)	164.56	160.50	167.41	155.51	167.65	154.30

総括報告書（5.3.4.2-1）Table 8.a から引用

（2）治験薬の曝露状況

無作為割付され、治験薬の投与を受けた被験者 50 例全員を安全性解析対象とした。投与を受けた被験者 50 例中 49 例が投与期 14 日間及び後観察期 1 日間（最終来院：Day 15）を完了した。本試験を早期に中止した 0.3 mg 群の被験者 1 例の治験薬投与期間は 4 日間だった。

2.7.6.8.2.3 有効性の評価

（1）薬物動態

・Day 8 で、投与 4 時間後までに測定した TAK-625（遊離型）血漿中濃度は、ほぼすべての時点で定量下限（0.25 ng/mL）未満であった。

・Day 8 の薬物動態パラメータ（$AUC_{(0-4)}$及び C_{max}）に基づくと、TAK-625（遊離型）の全身曝露量は低かった。TAK-625（遊離型）が定量された群（0.3 及び 5.0 mg 群）における t_{max} は、TAK-625 投与 2～3 時間後であった。

（2）薬力学

・プラセボ群と比較して、未調整及びベースラインで調整した総 sBA の $AUC_{(0-4)}$の平均値に大きな減少がなかったことから、TAK-625 は Day 8 の食後総 sBA の上昇を概ね抑制しなかった。

（3）脂質プロファイル

LDL コレステロール（計算法）のベースラインから Day 8 及び Day 15 までの変化率の平均値、及びその他の脂質パラメータのベースライン値及びベースラインから Day 8 及び Day 15 までの変化率の平均値をそれぞれ表 2.7.6.8-3 及び表 2.7.6.8-4 に示した。

・主要有効性評価項目である LDL コレステロール（計算法）の変化率（ベースラインから Day 15 まで）については、TAK-625 群とプラセボ群の間に統計学的な有意差は認められなかった。1.0 mg 群及び 2.5 mg 群では、Day 8 でプラセボ群と比較して変化率の平均値に統計学的な有意差が認められた。

表 2.7.6.8-3　LDL コレステロール（計算法）：ベースラインから Day 8 及び Day 15 までの変化率の平均値

	Treatment Group					
		TAK-625				
Time of Evaluation	Placebo	0.1 mg	0.3 mg	1.0 mg	2.5 mg	5.0 mg
Baseline (Day 1) [mg/dL]						
N	10	8	8	8	8	8
Mean	195.60	177.88	168.25	149.38	177.50	196.50
std dev	69.23	72.92	58.04	38.35	72.56	40.56
% Change from Day 1 to Day 8						
N	10	8	7	8	8	8
Mean	-2.55	0.79	-4.62	-16.15	-15.84	-5.32
std dev	8.91	10.82	9.51	8.13	4.54	12.44
p-value [a]	-	0.4557	0.6554	0.0038*	0.0045*	0.5354
% Change from Day 1 to Day 15						
N	10	8	7	8	8	8
mean	-5.63	-0.12	-9.38	-18.22	-14.01	-13.49
std dev	14.90	23.05	5.45	9.12	13.37	8.53
p-value [a,b]	-	0.4056	0.5855	0.0618	0.2089	0.2377

[a] P-values were obtained from the pairwise comparisons vs. placebo for the LS means from a one-way ANOVA model using SAS PROC GLM.

[b] P-value is not significant using an overall alpha = 0.05 after incorporating the Bonferroni adjustment.

[*] Statistically significant at the 0.05 level.

総括報告書（5.3.4.2-1）Table 8.d から引用

・総コレステロールでは、1.0 mg 群のみで、Day 8 及び Day 15 にプラセボ群と比較して統計学的な有意な減少が認められた。
・HDL コレステロールでは、TAK-625 群とプラセボ群で変化率の平均値に概ね差がなかったが、Day 15 に 2.5 mg 群で統計学的な有意な減少が認められた。
・総トリグリセリドでは、Day 8 に 2.5 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的な有意な増加が認められた以外、意味のある変化はみられなかった。

表 2.7.6.8-4　その他の脂質パラメータ：ベースライン値及びベースラインから Day 8 及び Day 15 までの変化率の平均値

	Treatment Group					
		TAK-625				
Parameter (units) Time of Evaluation	Placebo (n=10)	0.1 mg (n=8)	0.3 mg (n=7) [a]	1.0 mg (n=8)	2.5 mg (n=8)	5.0 mg (n=8)
Total cholesterol (mg/dL)						
Baseline (Day 1) mean	260.10	246.00	232.88	213.13	257.75	271.75
Mean % change to Day 8	-2.52	-0.13	-4.06	-9.82	-8.47	-3.45
p-value [b]	-	0.4860	0.6660	0.0378*	0.0877	0.7865
Mean % change to Day 15	-3.18	-0.47	-6.75	-13.60	-9.25	-7.45
p-value [b]	-	0.5767	0.4798	0.0362*	0.2146	0.3807
HDL-cholesterol (mg/dL)						
Baseline (Day 1) mean	44.20	42.50	41.38	43.63	53.00	47.75
Mean % change to Day 8	2.70	4.41	2.30	2.44	0.15	4.00
p-value [b]	-	0.7411	0.9408	0.9608	0.6228	0.8017
Mean % change to Day 15	9.75	5.45	2.66	-1.77	-5.09	9.30
p-value [b]	-	0.4661	0.2496	0.0555	0.0149*	0.9380
Total triglycerides (mg/dL)						
Baseline (Day 1) mean	101.70	128.25	116.25	100.63	136.63	138.00
Mean % change to Day 8	-6.55	-1.08	-3.20	5.82	24.17	5.90
p-value [b]	-	0.7155	0.8300	0.4109	0.0453*	0.4080
Mean % change to Day 15	-2.70	-3.41	7.89	-1.27	20.85	-3.23
p-value [b]	-	0.9661	0.5454	0.9324	0.1663	0.9750

[a] For Baseline values, n = 8.
[b] P-values were obtained from the pairwise comparisons vs. placebo for the LS means from a one-way ANOVA model using SAS PROC GLM.
[*] Statistically significant at the 0.05 level.
総括報告書（5.3.4.2-1）Table 8.e から引用

・Non-HDL コレステロールでは、Day 8 に 1.0 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少が認められた以外、意味のある変化はみられなかった。
・ApoAI では、プラセボ群と比較して 1.0 mg 群のみ増加がみられた。
・ApoB では、2.5 mg 群の Day 8 のみでプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少が認められた。
・各脂質比〔総コレステロール／HDL コレステロール、non-HDL コレステロール／HDL コレステロール及び LDL コレステロール（計算法）／HDL コレステロール〕では、プラセボ群と比較していずれの投与群においても統計学的に有意な変化は認められなかった。

（4）血清総胆汁酸と脂質反応データの相関

・Day 8 のベースラインで調整した総 sBA の $AUC_{(0-4)}$と、総コレステロール、LDL コレステロール（計算法）、HDL コレステロール又は総トリグリセリドのベースラインから Day 8 又は Day 15 までの変化率との間に、一貫した相関関係は認められなかった。

2.7.6.8.2.4 安全性の評価

（1）有害事象

いずれかの投与群の 2 例以上に報告された有害事象、並びに中等度及び高度の有害事象の発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.8-5 及び表 2.7.6.8-6 に示した。

・青年被験者における TAK-625 の 14 日間投与は概ね安全であった。TAK-625 群全体で多く報告された有害事象は、下痢、腹痛、軟便及び悪心だった。これらの多く報告された有害事象に明らかな用量反応関係は認められなかったが、TAK-625 高用量群、特に 2.5 及び 5.0 mg 群で最も発現頻度及び重症度が高かった。

・ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であり、治験薬との関連がおそらくあり又は不明と評価された。中等度及び高度の有害事象は TAK-625 の用量増加に伴い発現頻度が高くなる傾向があり、5.0 mg 群で最も多く報告された。高度の有害事象（悪心、下痢又は腹痛）は、TAK-625 群 40 例中 6 例で報告され、概ね投与継続中に消失したが、治験薬との関連がおそらくありと評価された。

・本試験中に、死亡又は重篤な有害事象は報告されなかった。0.3 mg 群の 1 例に、試験中止に至った高度の下痢及び腹痛が認められた。

表 2.7.6.8-5　いずれかの投与群の 2 例以上に報告された有害事象の発現頻度

	Treatment Group					
		TAK-625				
MedDRA Preferred Term	Placebo	0.1 mg	0.3 mg	1.0 mg	2.5 mg	5.0 mg
Treated Subjects	10	8	8	8	8	8
Any Event	7 (70.0)	1 (12.5)	8 (100)	7 (87.5)	6 (75.0)	7 (87.5)
下痢(a)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	5 (62.5)	2 (25.0)	6 (75.0)
腹痛(b)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	3 (37.5)	1 (12.5)	7 (87.5)
上腹部痛	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (37.5)
軟便(c)	1 (10.0)	0 (0.0)	3 (37.5)	0 (0.0)	4 (50.0)	0 (0.0)
悪心	2 (20.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	3 (37.5)
嘔吐(d)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)
頭痛(e)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)

NOS＝not otherwise specified
事象名：本試験の治験総括報告書では、MedDRA を用いてコード化されているがバージョンが不明のため、MedDRA/J ver 26.0 の SOC（器官別大分類）／PT（基本語）に基づき日本語名称を表記した。MedDRA/J ver 26.0 の用語と一致しないものについては、元の英語表記に最も近い MedDRA/J ver 26.0 の SOC/PT を表記し、元の英語表記を脚注に記載した。
(a) Diarrhea NOS、(b) Abdominal Pain NOS、(c) Loose Stools、(d) Vomiting NOS、(e) Headache NOS
数字は例数、( ) 内は%
総括報告書（5.3.4.2-1）Table 9.a から引用

表 2.7.6.8-6　中等度及び高度の有害事象の発現頻度

Body System / MedDRA Preferred Term	Severity [a]	Treatment Group					
			TAK-625				
		Placebo	0.1 mg	0.3 mg	1.0 mg	2.5 mg	5.0 mg
Treated Subjects		10	8	8	8	8	8
Any Event (moderate or severe)		0 (0.0)	0 (0.0)	3 (37.5)	3 (37.5)	6 (75.0)	7 (87.5)
Moderate		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	3 (37.5)	5 (62.5)	4 (50.0)
Severe		0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	3 (37.5)
胃腸障害							
胃腸障害（中等度及び高度）		0 (0.0)	0 (0.0)	3 (37.5)	2 (25.0)	6 (75.0)	7 (87.5)
腹痛(a)	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (50.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
上腹部痛	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (37.5)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	4 (50.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (25.0)
排便回数増加	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟便(b)	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	4 (50.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	1(12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
嘔吐(c)	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態							
倦怠感	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害							
頭痛(d)	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOS＝not otherwise specified

[a] If an adverse event was reported more than once during a treatment period, the greatest severity is presented.

事象名：本試験の治験総括報告書では、MedDRA を用いてコード化されているがバージョンが不明のため、MedDRA/J ver 26.0 の SOC（器官別大分類）／PT（基本語）に基づき日本語名称を表記した。MedDRA/J ver 26.0 の用語と一致しないものについては、元の英語表記に最も近い MedDRA/J ver 26.0 の SOC/PT を表記し、元の英語表記を脚注に記載した。

(a) Abdominal Pain NOS、(b) Loose Stools、(c) Vomiting NOS、(d) Headache NOS

数字は例数、( ) 内は%

総括報告書（5.3.4.2-1）Table 9.b

（2）臨床検査値及び安全性に関連する他の観察項目

・全体として、臨床検査（血液学的検査、凝固プロファイル、生化学的検査又は尿検査パラメータ）、バイタルサイン、体重、身体検査又は ECG に臨床的に重要な異常又は変化は認められなかった。

・ほとんどの TAK-625 群では、1 日排便回数（水様便、水様便と軟便、又は水様便と軟便と有形便）の平均値がベースラインから増加し、TAK-625 高用量（1.0～5.0 mg）群では水様便、及び水様便と軟便が最も多く増加した。ベースラインからの排便回数が最も多く増加したのは、概ね投与 1 週目（Day 1～7）であった。

2.7.6.8.3 結論

本試験では高コレステロール血症の青年被験者を対象集団として、TAK-625 の反復経口投与の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価した。

- 対象集団における TAK-625（0.1～5.0 mg qAM）の 14 日間経口投与は、臨床検査、バイタルサイン、身体検査及び ECG において本試験中に臨床的に重要な異常が認められなかったことから、概ね安全である。
- 対象集団における最大耐量は 1 日 1 回 2.5 mg であり、下痢及び腹痛により忍容性は限定的であった。
- TAK-625 の全身曝露量は低く、吸収は最小限であると考えられた。
- TAK-625 は食後の sBA 濃度の上昇を抑制しなかったことから、sBA 濃度は対象集団においては TAK-625 活性に対する有用なバイオマーカーではない可能性がある。
- TAK-625 の 1 日 1 回 1.0 mg 以上の投与により、対象集団において LDL コレステロールがわずかに減少した。
- 対象集団では、TAK-625 の投与による HDL コレステロール又は総トリグリセリドの臨床的に意味のある変化はほぼ認められなかった。

2.7.6.9 海外第 2 相　LUM001-304（アラジール症候群患者）：プラセボ対照二重盲検比較試験

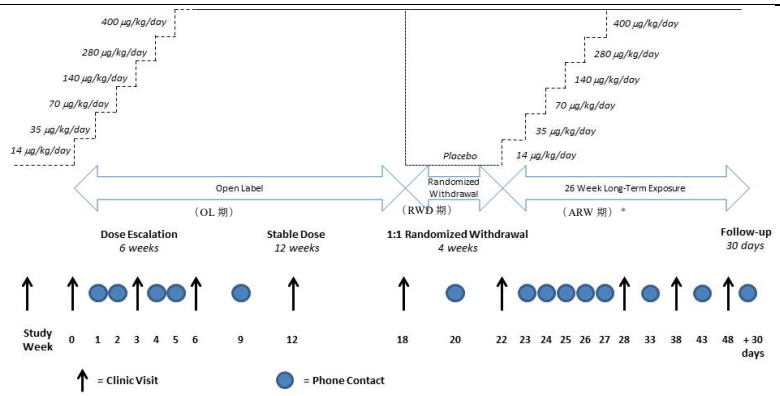
添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

2.7.6.9.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.9-1 に示した。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	アラジール症候群（ALGS）患者を対象とした回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害薬である LUM001（以下、TAK-625）のプラセボ対照、無作為化治験薬休薬期二重盲検及び長期非盲検試験（ICONIC 試験）
治験の目的	本試験（Week 48 まで）の目的は以下のとおり。 · 小児 ALGS 患者における TAK-625 の長期安全性及び忍容性を評価する · 小児 ALGS 患者における血清胆汁酸（sBA）に対する TAK-625 の効果を評価する · 小児 ALGS 患者における胆汁うっ滞及び肝疾患の生化学的マーカーに対する TAK-625 の効果を評価する · 小児 ALGS 患者におけるそう痒に対する TAK-625 の効果を評価する · 小児 ALGS 患者における投与 48 週間の TAK-625 の長期的効果を評価する 任意の長期追跡調査期（Week 48 以降）の目的は以下のとおり。 · 本試験で投与を受けた適格な被験者に対して、以下のいずれかが最初に認められるまで Week 48 以降も治験薬投与を継続する 1）被験者が別の TAK-625 試験への登録に対して適格であると判断される 2）TAK-625 が市販されている 3）治験依頼者が本適応症のプログラム又は開発を中止する · TAK-625 の 1 日 2 回（BID）投与レジメン及びより高用量の 1 日投与量を検討する · 遺伝子型解析の特性を含め、TAK-625 を長期投与した被験者の安全性及び有効性データを評価する · 肝細胞癌のマーカーである α-フェトプロテイン（AFP）を評価する · TAK-625 製剤の嗜好性を評価する
治験の種類	第 2 相
治験のデザイン	本試験は、小児 ALGS 患者を対象として、TAK-625 の安全性及び有効性を評価するプラセボ対照、無作為化治験薬休薬期二重盲検及び長期非盲検試験である。 本試験は、18 週間の非盲検導入期（open-label phase：OL 期）、4 週間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照での治験薬休薬期（randomized withdrawal phase：RWD 期）、400 µg/kg/day までの用量での 26 週間の維持投与期（after randomized withdrawal phase：ARW 期）及び任意の長期追跡調査期 2 期（long-term extension phase：LTE 期。1 期目の 52 週間の任意の長期追跡調査期中でも、治験実施計画書改訂版 4 で新設された 2 期目の任意の長期追跡調査期に、適格性確認のうえで移行可能）で構成された。2 期目の任意の長期追跡調査期中は、sBA 及び Itch Reported Outcome (Observer)〔ItchRO（Obs）〕スコアの有効性及び安全性評価に基づき、被験者の TAK-625 の用量を最大 800 µg/kg/day（400 µg/kg BID）まで増量してもよいこととした。被験者は、以下のいずれかが最初に認められるまで、任意の長期追跡調査期の参加を継続した。 1）被験者が別の TAK-625 試験への登録に対して適格であると判断される 2）TAK-625 が市販されている 3）治験依頼者が本適応症のプログラム又は開発を中止する

項　　目	内　　容
治験のデザイン（続き）	 *ARW 期の後に、任意の長期追跡調査期 2 期（LTE 期）と続く。
対象	12 ヵ月齢～18 歳の ALGS 患者。詳細な選択基準及び除外基準は以下に示した。 選択基準 1. 12 ヵ月齢～18 歳の男性又は女性 2. 治験実施計画書に記載された診断基準に基づき ALGS と診断された者 3. 胆汁うっ滞の所見（以下のうち 1 つ以上） a. 総 sBA が年齢ごとの基準値上限（ULN）の 3 倍超 b. 抱合型ビリルビンが 1 mg/dL 超 c. 胆汁うっ滞以外の理由で説明できない脂溶性ビタミン欠乏症 d. GGT が年齢ごとの ULN の 3 倍超 e. 肝疾患のみによって説明できる難治性そう痒 4. 妊娠可能な女性は、スクリーニング時の血清妊娠検査が陰性の者 5. 性生活を持つ又は現在性生活を持たないが試験期間中及び治験薬の最終投与後 30 日間に性生活を持つ男性及び妊娠可能な女性は、試験期間中は治験実施計画書に規定した許容される避妊法を使用することに同意しなければならない 6. 試験期間中に一貫した介護者が存在する者 7. 治験審査委員会／独立倫理委員会で承認された同意及びアセント（該当する場合）ができる者 8. 実施医療機関から規定の電話連絡を受けることができる者 9. 介護者（及び年齢相応の被験者）は、試験期間中に電子日誌デバイスを使用する意思及び能力がなければならない 10. 介護者（及び年齢相応の被験者）は、電子日誌ソフトウェアのライセンス契約をデジタルで承諾しなければならない 11. 介護者（及び年齢相応の被験者）は、スクリーニング期の連続 2 週間で週に 10 回以上（朝又は晩）（最大報告可能回数=14 回／週）の電子日誌報告を完了しなければならない 12. 治験薬投与前のスクリーニング期の連続 2 週間における Itch Reported Outcome（ItchRO）質問票の平均デイリースコアが 2 点超（最大可能デイリースコアは 4 点）であること。デイリースコアは、朝及び晩の ItchRO スコアの高い方のスコアとする。平均デイリースコアは、すべてのデイリースコアの合計を ItchRO 記録日数で除して求める 除外基準 1. 持続的な静脈内輸液又は栄養療法が必要な慢性下痢を有する者 2. 腸肝循環を遮断する外科手術の既往がある者 3. 過去に肝移植を受けたことがある者 4. 非代償性肝硬変〔ALT が ULN の 15 倍超、国際標準比（INR）が 1.5 超（ビタミン K 療法で改善しないもの）、アルブミンが 3.0 g/dL 未満、臨床的に重要な腹水、静脈瘤出血及び／又は脳症の既往又は合併〕を有する者 5. その他の肝疾患の既往又は合併がある者 6. 腸管での胆汁酸塩の代謝を含む薬剤の吸収、分布、代謝又は排泄を阻害することが知られている他の疾患又は病態（炎症性腸疾患等）の既往又は合併がある者 7. 胆石又は腎結石の既往又は合併がある者 8. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染の既往がある者 9. がんを有する者。ただし、上皮内癌、又はスクリーニングの 5 年以上前にがんの治療を受け再発のエビデンスがない者は除く

項　　目	内　　容
対象（続き）	10. 最近の既往歴又は現在の状態により試験を完了できない可能性が示唆される者 11. 妊娠中若しくは授乳中又は試験期間中に妊娠を計画している女性 12. アルコール又は薬物乱用の既往がある者 13. スクリーニング前 28 日以内及び試験期間全体を通して、胆汁酸／脂質吸着樹脂の投与を受けた者 14. TAK-625 又はそのいずれかの成分に対する過敏症が既知である者 15. スクリーニング前 28 日以内又は治験薬の半減期の 5 倍の期間のいずれか長い方の期間内に治験薬、生物学的製剤又は医療機器の臨床試験に参加した者 16. 治験担当医師の判断に基づき、同意取得の妥当性を損なう、又は治験実施計画書の不遵守につながる可能性がある、医療レジメンの不遵守、信頼性の欠如、精神不安定、又は機能不全の既往がある者 17. 治験担当医師又はメディカルモニターの判断により、被験者の安全性を損なう、又は被験者が本試験に参加若しくは試験を完了するのを妨げる可能性があるその他の状態若しくは異常を有する者 18. スクリーニング時に体重が 50 kg を超える者 1 期目の 52 週間の任意の長期追跡調査期に適格な被験者 以下のいずれかに該当する被験者は、52 週間の任意の長期追跡調査期に移行する。 · 治験実施計画書に基づき Week 48 の来院までを完了し、安全性の懸念はない。また、安全性上の理由により中止した被験者でも、血液検査結果が当該患者集団の正常値までほぼ回復し、治験実施計画書の中止基準のいずれにも該当しない場合、再投与することができる。この決定は、治験担当医師がメディカルモニターと協議して行う · 腸肝循環を遮断する外科手術歴のある患者は、長期追跡調査期へ移行しない · その他の理由で試験を中止した被験者には、症例ごとに 52 週間の任意の長期追跡調査期への移行を検討する。この決定は、治験担当医師がメディカルモニターと協議して行う 2 期目の任意の長期追跡調査期に適格な被験者 TAK-625 の投与中断が 7 日未満又は 7 日以上であった被験者の選択基準 以下の基準を満たす被験者は、2 期目の任意の長期追跡調査期に適格とみなされる。 1. 被験者は以下のいずれかに該当する場合 ➢ 治験実施計画書に基づき Week 48 の来院までを完了し、安全性に関連する重大な懸念はない、又は ➢ 治験薬との関連のない安全性上の理由により中止されたが、臨床検査結果が当該患者集団又は個人で許容できるレベルまで回復し、この長期追跡調査期の登録時に治験実施計画書の中止基準のいずれにも該当しない。この決定は、治験担当医師がメディカルモニターと協議して行う（その他の理由で試験を中止した被験者は、症例ごとに検討する） 2. 妊娠可能な女性は、この長期追跡調査期の登録時に尿又は血清妊娠検査〔β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン（β-hCG）〕が陰性の者 3. 性生活を持つ又は現在性生活を持たないが試験期間中及び治験薬の最終投与後 30 日間に性生活を持つ男性及び妊娠可能な女性は、試験期間中は治験実施計画書に記載するとおり許容される避妊法を使用することに同意しなければならない 4. 治験審査委員会／独立倫理委員会で承認された同意及びアセント（該当する場合）ができる者 5. 実施医療機関から規定の電話連絡を受けることができる者 6. 介護者（及び年齢相応の被験者）は、試験期間中に電子日誌デバイスを使用する意思及び能力がなければならない TAK-625 の投与中断が 7 日以上であった被験者の除外基準 治験実施計画書に記載されているすべての除外基準は、除外基準 18 を除き、任意の長期追跡調査期の登録時も適用となる。
計画被験者数	約 30 例

項　　目	内　　容
投与方法・投与量及び投与期間	各期それぞれ以下のように治験薬を投与した。1回目の投与はその日の最初の食事の30分以上前に行い、2回目の投与がある場合は夕食の30分以上前に行った。 OL期 用量は、6週間かけてTAK-625を最大400 μg/kg/day又は最大20 mg/dayまで1日1回（QD）投与された。用量は以下の週1回のステップで漸増した。 · Week 1：14 μg/kg/day QD · Week 2：35 μg/kg/day QD · Week 3：70 μg/kg/day QD · Week 4：140 μg/kg/day QD · Week 5：280 μg/kg/day QD · Week 6：400 μg/kg/day QD その後、被験者はWeek 6に投与した用量（400 μg/kg/day又はそれ以下の最大耐量）で、さらに12週間投与を継続した。 RWD期 OL期内の12週間の維持投与終了後、被験者は4週間の二重盲検での治験薬休薬期にTAK-625又はプラセボに1：1の割合で無作為に割り付けられた。 ARW期 その後、被験者は26週間の長期のARW期に移行し、RWD期でプラセボを投与された被験者は、OL期と同様のステップで用量漸増され、全被験者はTAK-625を最大400 μg/kg/day若しくは最大20 mg/dayの用量、又は400 μg/kg/dayまでの最大耐量を投与された。 LTE期 被験者が適格であれば、1期目の52週間の任意の長期追跡調査期に参加することが検討され、最大400 μg/kg/day又はそれ以下の最大耐量で投与を継続した。その後も適格であれば、2期目の任意の長期追跡調査が検討され、sBA及びItchRO（Obs）スコアの有効性及び安全性評価に基づき、最大800 μg/kg/day（400 μg/kg BID）まで増量してもよいこととした。 被験者には投与用ディスペンサーが提供され、それを用いて治験薬を経口投与した。QD投与時の必要量（液量）は、スクリーニング時の体重が10 kg未満の被験者は0.5 mL、10 kg以上の被験者は1.0 mLであった。BID投与時の1回の必要量（液量）は、1日量の半分とした。すなわち、体重が10 kg未満の被験者では0.25 mL BID、体重が10 kg以上の被験者では0.50 mL BIDであった。スクリーニング時の体重が10 kg未満であったが、試験中に体重が10 kgに達した場合は、その時点で1日最大投与量を0.5 mL（0.25 mL BID）から1.0 mL（0.50 mL BID）に変更した。 スクリーニング、投与、安全性追跡調査を含む各被験者の全試験期間は約52週間であった。48週間の投与期を完了し、その後の継続投与に適格であった被験者は、1期目の52週間の任意の長期追跡調査期に移行することができた。その後さらに、適格な被験者は、2期目の任意の長期追跡調査期に移行することができ、以下のいずれかが最初に認められるまで、治験薬投与を継続した。 1）被験者が別のTAK-625試験への登録に対して適格であると判断される 2）TAK-625が市販されている 3）治験依頼者が本適応症のプログラム又は開発を中止する
評価項目	有効性 **主要評価項目** 本試験の有効性の主要評価項目は、Week 18からWeek 22までの空腹時sBAの変化量であり、Modified Intent-to-Treat (MITT) Populationにおける解析結果を主として評価するとともに、Intent-to-Treat (ITT) Populationにおいても評価を行った。 **副次評価項目** ITT Populationにて評価を行った。 · Week 18からWeek 22までの以下の変化量 ➢ ALP ➢ ALT ➢ 総ビリルビン ➢ 直接ビリルビン ➢ ItchRO［ItchRO（Obs）及びItch Reported Outcome (Patient)〔ItchRO（Pt）〕］で評価したそう痒

項　　目	内　　容
評価項目（続き）	・ベースラインから Week 18 までの以下の変化量 ➢ 空腹時 sBA ➢ ALP ➢ ALT ➢ 総ビリルビン ➢ 直接ビリルビン ➢ ItchRO〔ItchRO（Obs）及び ItchRO（Pt）〕で評価したそう痒 **その他の評価項目** ITT Population にて評価を行う。 ・Week 18、48、60、72、84、96 及び 100 における以下のレスポンダー解析 ➢ ItchRO〔ItchRO（Obs）及び ItchRO（Pt）〕で評価したそう痒奏効率 ➢ Clinician Scratch Scale（CSS） ・ベースラインから Week 18、22 及び 48、並びにその後は 12 週ごとの以下の変化量 ➢ ItchRO〔ItchRO（Obs）及び ItchRO（Pt）〕で評価したそう痒 ➢ 空腹時 sBA ➢ ALP ➢ ALT ➢ 総ビリルビン ➢ 直接ビリルビン ➢ 胆汁うっ滞のその他の生化学的マーカー〔総コレステロール、低比重リポタンパク質（LDL）コレステロール〕 ➢ 胆汁酸合成〔血清 7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン（7αC4）〕 ・小児 QoL 評価尺度（PedsQL）のベースラインから Week 18、22、48、60、72、84、96 及び 100 の変化量、並びに Week 18 から Week 22 までの変化量 ・Week 18、22、48、84、96 及び 100 における Patient Impression of Change（PIC）、並びに Week 18 から Week 22 までの変化量 ・Week 18、22、48、84、96 及び 100 における Caregiver Impression of Change（CIC）、並びに Week 18 から Week 22 までの変化量 ・Week 18、22、48、84、96 及び 100 における介護者による Caregiver Global Therapeutic Benefit（CGTB）の評価、並びに Week 18 から Week 22 までの変化量 ・Clinician Xanthoma Scale で評価した黄色腫のベースライン（Day 0）から Week 48 までの変化量 ・身長及び体重の、ベースラインから Week 3、6、12、18、18/last observation carried forward (LOCF)、22、28、38、48、48/LOCF、60、72、84、96、100/LOCF、BID Day 0、BID Week 4、BID Week 8、及び 12 週間ごとの反復期の各来院における変化量 ・TAK-625 製剤の嗜好性の推移 ・ベースライン（投与前）からの TAK-625 の血漿中濃度推移 <u>安全性</u> 本試験の安全性及び忍容性評価項目は以下のとおり。 ・重篤な有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象の発現頻度、並びに重症度別、治験薬との関連性有無別有害事象 ・ベースライン（Day 0）から各治験来院までの臨床検査値の変化量（該当する場合） ・Week 18 から Week 22 までの臨床検査値の変化量（該当する場合） ・AFP の推移 ・ベースライン（Day 0）から各治験来院までの身体検査及びバイタルサインの変化量 ・Week 18 から Week 22 までの身体検査及びバイタルサインの変化量 ・併用薬の使用

項　　目	内　　容
解析方法	有効性 有効性の主解析対象集団は、MITT Population とし、試験に組み入れられ、治験薬を 18 週間投与され、Week 12 又は Week 18 の時点で sBA がベースラインから 50%以上低下したすべての被験者と定義した。被験者は割り付けられた投与群別に解析された。 有効性評価項目は、治験来院ごとに例数、平均値、中央値、SD、最小値、最大値、並びに各カテゴリー別の例数及び割合等の要約統計量で示した。実測値及びベースラインからの変化量を示した。ベースラインからの変化量は、対応のある t 検定、又は該当する場合は同等のノンパラメトリック手法で検定した。 本試験の維持投与期における用量ごとの例数が十分ある場合、用量別の潜在的な治療効果を検討した。 ベースラインからの変化量に加えて、レスポンダー解析も検討した。奏効の定義及びその適切な解析方法は、本試験の統計解析計画書（SAP）に概説した。 補足的及び探索的有効性評価は、上記と同様に解析した。解析方法の詳細は SAP に記載した。 薬物動態 TAK-625 の血漿中濃度を治験来院別に記述統計量で要約した。 安全性 安全性解析はすべて Safety Population を対象に実施した。Safety Population とは、治験薬に割り付けられ、1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体検査、併用薬の使用を含む安全性評価は、各期及び試験期間全体〔Week 0 から投与終了（EOT）来院〕にわたって記述的に要約した。量的変数は、各治験来院時の値及びベースラインからの変化量について、例数、平均値、中央値、SD、最小値及び最大値を含む記述統計量を示した。質的変数は、各治験来院時の例数及び割合を要約した。 中間解析 本プログラムの今後の指針を決定するため、Week 48 以降ですべての被験者が試験を完了又は中止した後に中間解析を実施した。中間解析により、本試験は非盲検化された。 兄弟姉妹 兄弟姉妹の登録は可能とした。休薬期の無作為割付で、兄弟姉妹は盲検下で同じ投与群（TAK-625 又はプラセボ）に割り付けられた。安全性解析には、兄弟姉妹を含む登録されたすべての被験者のデータを使用した。有効性の解析には、兄弟姉妹の 1 人のみのデータを用いることとし、盲検が解除される前に、有効性解析に使用する被験者のデータを無作為に選択した。解析方法の詳細は SAP に記載した。 すべてのデータを一覧に示した。
治験実施国（施設数）	オーストラリア、フランスを含む 6 ヵ国（9 施設）
試験期間	2014 年 10 月 [redacted] 日～2020 年 5 月 [redacted] 日

2.7.6.9.2 試験成績

試験成績は、以下の 2 回の解析結果を示した。

・本プログラムの今後の指針を決定するための中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）

・試験終了後の最終解析時（データベースロック日：2020 年 8 月 [redacted] 日）

ただし、最終解析時に未実施の解析については、中間解析時の結果のみを提示した。

2.7.6.9.2.1 被験者の内訳

（1）中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）

被験者の内訳を表 2.7.6.9-2 に示した。本試験に登録した被験者のうち、29 例（93.5%）が OL 期を完了した。RWD 期〔Week 19（Weeks>18、すなわち Week 18 来院日+1 日）～

22〕で TAK-625 群に 13 例、プラセボ群に 16 例が割り付けられ、全被験者が RWD 期を完了した後、28 例（90.3%）が ARW 期を完了した。このうち 23 例（79.3%）が治験実施計画書改訂版 3 で新設された LTE 期の投与継続を選択し、中間解析時のデータカットオフ日（2019 年 12 月 ■ 日）時点で 14 例（60.9%）が試験を継続していた。

試験を中止した被験者は、OL 期中に 2 例〔有害事象 2 例（ブドウ球菌感染及び硬膜外血腫／硬膜下出血）〕、ARW 期中に 6 例〔治験実施計画書改訂版 3 に同意せず 5 例、有害事象 1 例（血中ビリルビン増加／急性腎障害）〕、LTE 期中に 9 例〔治験実施計画書改訂版 4 に同意せず 4 例、有害事象 3 例（ALT 増加：2 例、急性腎障害：1 例）、医師の判断 1 例、介護者による中止 1 例〕であった。RWD 期中に中止した被験者はいなかった。

OL 期では、31 例を Safety Population 及び ITT Population、15 例（48.4%）を MITT Population とした。RWD 期では、TAK-625 群の 13 例及びプラセボ群の 16 例を Safety Population 及び ITT Population とし、そのうち TAK-625 群の 5 例（38.5%）及びプラセボ群の 10 例（62.5%）を MITT Population とした。ARW 期では、29 例を Safety Population 及び ITT Population とし、そのうち 15 例（51.7%）を MITT Population とした。LTE 期では、23 例を Safety Population 及び ITT Population とし、そのうち 15 例（65.2%）を MITT Population とした。

表 2.7.6.9-2　各期別の被験者の内訳（Enrolled Participants）

	Open-label Phase (Day 1 to Week 18)	Randomized Withdrawal Phase (Weeks 19 to 22)		ARW Phase (Weeks >22 to 48)	LTE Phase (Weeks >48)
	MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
Subject or category	N=31 (%)	N=13 (%)	N=16 (%)	N=29 (%)	N=23 (%)
Enrolled/randomized continued	31	13	16	29	23
Safety Population[a]	31	13	16	29	23
ITT Population[b], n (%)	31 (100.0)	13 (100.0)	16 (100.0)	29 (100.0)	23 (100.0)
MITT Population[c], n (%)	15 (48.4)	5 (38.5)	10 (62.5)	15 (51.7)	15 (65.2)
Dose reduced during treatment period, n (%)	0	0	0	0	3 (13.0)
Completed treatment period[d], n (%)	29 (93.5)	13 (100.0)	16 (100.0)	23 (79.3)	14 (60.9)
Discontinued during treatment period[e], n (%)	2 (6.5)	0	0	6 (20.7)	9 (39.1)
Reason for discontinuation[e], n (%)					
Did not consent to PA3	-	-	-	5 (17.2)	-
Did not consent to PA4	-	-	-	-	4 (17.4)
Adverse Event	2 (6.5)	0	0	1 (3.4)	3 (13.0)
Death	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Physician decision	0	0	0	0	1 (4.3)
Withdrawal by caregiver	0	0	0	0	1 (4.3)

ARW=after randomized withdrawal; ITT=intent-to-treat; LTE=long-term extension; MITT=modified intent-to-treat; MRX=TAK-625; PA=protocol amendment; sBA=serum bile acid

a The Safety Population includes all participants who were enrolled and received at least one dose of study drug.

b The ITT Population includes all participants who were enrolled and received at least one dose of study drug.

c The MITT Population includes all participants who were enrolled, received study drug through Week 18, and had a reduction from baseline in sBA of ≥50% at the Week 12 or Week 18 measurement (sBA responder).

d Participants are considered to have completed the treatment period if they were in the study at the time of the data cut.

e Participants who did not consent to the optional long-term treatment extensions (PA3 or PA4) are not considered to have completed treatment.

Note: Percentages are based on the number of participants in the Safety Population within each treatment period and treatment group. Assigned treatment groups are presented. Percentages are 100*n/N.

総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Table 4-1 から引用

（2）最終解析時（データベースロック日：2020 年 8 月 ■ 日）

最終解析時の被験者の内訳を表 2.7.6.9-3 に示した。本試験に登録された 31 例のうち、中間解析時のデータカットオフ日（2019 年 12 月 ■ 日）時点で継続していた 14 例（45.2%）すべてが、その後、試験を中止することなく試験を完了した。

試験を中止した被験者は、中間解析時点で中止していた 17 例であった（QD 投与時：16 例、BID 投与時：1 例）。

QD 投与時の 16 例の中止理由は、治験実施計画書改訂版 3 に同意せず 5 例（16.1%）、治験実施計画書改訂版 4 に同意せず 4 例（12.9%）、有害事象 5 例（16.1%）、医師の判断及び介護者による中止が各 1 例であった。

全体で 15 例（48.4%）が BID 投与を開始し、そのうち 1 例が BID 投与時に有害事象により試験を中止した。

試験期間中、3 例（9.7%）で用量が減量された。

表 2.7.6.9-3　被験者の内訳（All Subjects）

Status or Category	Overall
Enrolled	31
Safety Population[a]	31
ITT Population[b], n (%)	31 (100.0)
MITT Population[c], n (%)	15 (48.4)
Dose reduced during study	3 (9.7)
Completed treatment[d], n (%)	14 (45.2)
Discontinued before completing treatment[d], n (%)	16 (51.6)
Reason for discontinuation[d], n (%)	
Did not consent to PA3	5 (16.1)
Did not consent to PA4	4 (12.9)
Adverse Event	5 (16.1)
Death	0
Lost to follow-up	0
Physician decision	1 (3.2)
Withdrawal by caregiver	1 (3.2)
Started BID dosing	15 (48.4)
Discontinued during BID dosinge	1 (3.2)
Reason for discontinuation during BID dosing	
AE	1 (3.2)

AE=adverse event; BID=twice daily; ITT=intent-to-treat; MITT=modified intent-to-treat; PA=protocol amendment; sBA=serum bile acid.

a The Safety Population includes all participants who were enrolled and received at least one dose of study drug.

b The ITT Population includes all participants who were enrolled and received at least one dose of study drug.

c The MITT Population includes all participants who were enrolled, received study drug through Week 18, and had a reduction from baseline in sBA of ≥50% at the Week 12 or Week 18 measurement (sBA responder).

d Participants who did not consent to the optional long-term treatment extensions (PA3 or PA4) are not considered to have completed treatment. Participants who discontinued during BID dosing are not included in this section.

e Participants are considered to have discontinued during BID dosing if they started to receive BID dosing and discontinued the study after their first BID dose.

Note: Percentages are based on the number of participants in the Safety Population. Percentages are 100*n/N.

総括報告書 V2.0（5.3.5.1-1）Table 4-1 から引用

2.7.6.9.2.2 被験者背景

（1）人口統計学的及びその他の特性

ベースライン時の人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.6.9-4 に示した。

被験者全体（31 例）では、女性（38.7%）よりも男性（61.3%）が多く、この男女の割合は、RWD 期に TAK-625 に割り付けられた群（RWD TAK-625 群、13 例）と RWD 期にプラセボに割り付けられた群（RWD プラセボ群、16 例）でも同程度であった。被験者全体の年齢の平均値（SD）は 5.4（4.25）歳（範囲：1～15 歳）であり、RWD TAK-625 群と RWD プラセボ群で同程度であった。

表 2.7.6.9-4　人口統計学的及びその他の特性（Safety Population）

	Open-label Phase (Day 1 to Week 18)	Randomized Withdrawal Phase (Weeks 19 to 22)		ARW Phase (Weeks >22 to 48)	LTE Phase (Weeks >48)
Variable statistic or category	MRX N=31	MRX N=13	Placebo N=16	MRX N=29	MRX N=23
Age, in years					
Mean age[a], in years	5.4	5.5	5.8	5.7	6.2
SD	4.25	5.03	3.75	4.29	4.26
Median	5.0	4.0	5.0	5.0	5.0
Age category[a], n (%)					
<2 years	6 (19.4)	3 (23.1)	2 (12.5)	5 (17.2)	4 (17.4)
2 to 4 years	9 (29.0)	5 (38.5)	3 (18.8)	8 (27.6)	4 (17.4)
5 to 8 years	9 (29.0)	2 (15.4)	7 (43.8)	9 (31.0)	9 (39.1)
9 to 12 years	4 (12.9)	1 (7.7)	3 (18.8)	4 (13.8)	3 (13.0)
13 to 18 years	3 (9.7)	2 (15.4)	1 (6.3)	3 (10.3)	3 (13.0)
Sex, n (%)					
Male	19 (61.3)	9 (69.2)	10 (62.5)	19 (65.5)	14 (60.9)
Country, n (%)					
Australia	9 (29.0)	5 (38.5)	4 (25.0)	9 (31.0)	9 (39.1)
Belgium	5 (16.1)	1 (7.7)	2 (12.5)	3 (10.3)	3 (13.0)
France	9 (29.0)	3 (23.1)	6 (37.5)	9 (31.0)	6 (26.1)
Spain	3 (9.7)	2 (15.4)	1 (6.3)	3 (10.3)	1 (4.3)
Poland	2 (6.5)	0	2 (12.5)	2 (6.9)	1 (4.3)
United Kingdom	3 (9.7)	2 (15.4)	1 (6.3)	3 (10.3)	3 (13.0)
Height z-score[a]					
Mean	-1.668	-1.541	-1.837	-1.705	-1.677
SD	1.3413	1.2580	1.4830	1.3708	1.3962
Median	-1.584	-1.668	-1.535	-1.584	-1.486
Weight z-score[a]					
Mean	-1.700	-1.697	-1.599	-1.643	-1.463
SD	1.1840	1.3316	0.9843	1.1320	0.9476
Median	-1.629	-1.668	-1.614	-1.629	-1.436

ARW=after randomized withdrawal; LTE=long-term extension; MRX=TAK-625; SD=standard deviation

a At time of baseline visit.

Note: Percentages are 100*n/N. Treatment received groups are presented.

総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Table 4-2 から引用

最初の ALGS の診断から治験薬投与までの期間の平均値は、被験者全体で 66.2 ヵ月であり、RWD TAK-625 群では 64.5 ヵ月、RWD プラセボ群では 73.2 ヵ月であった。被験者全体の 25.8%が ALGS の家族歴を有していた（RWD TAK-625 群 7.7%、RWD プラセボ群 43.8%）。すべての被験者に JAGGED1 変異が認められた。小葉間胆管の減少は、RWD TAK-625 群では 30.8%にあったのに対し、RWD プラセボ群では 75.0%にあった。ほとんどの被験者はそう痒の治療歴があり（全体の 93.5%）、RWD TAK-625 群と RWD プラセボ群で同様であった。過去に多く使用されたそう痒治療（被験者全体の 50%以上が報告）は、リファンピシン及び経口ウルソジオール（ウルソデオキシコール酸）であった。

被験者全体におけるベースライン時の ItchRO（Obs）朝の週平均スコアの平均値（SD）は、重症度 2.909（0.5480）、頻度 3.001（0.5992）であり、RWD TAK-625 群と RWD プラセボ群で同程度であった。ベースラインの CSS スコアは、ほとんどの被験者が「明らかな擦過傷がある（スコア 3、32.3%）」又は「明らかな皮膚損傷、出血、及び瘢痕がある（ス

コア 4、51.6%）」を有し、RWD TAK-625 群と RWD プラセボ群で同程度の割合であった。被験者の半数弱（14 例）が黄色腫を有し、ほとんどは軽微（スコア 1、8 例）であった。

被験者全体のベースラインの ALT の平均値（SD）は 181.0（108.56）U/L であり、RWD TAK-625 群で 217.8（149.93）U/L、RWD プラセボ群で 147.0（54.60）U/L であった。被験者全体のベースラインの総ビリルビンの平均値（SD）は 6.09（5.781）mg/dL、直接ビリルビンの平均値（SD）は 4.57（3.666）mg/dL であり、RWD TAK-625 群と RWD プラセボ群で同程度の値であった。ベースラインの血清 7αC4 の平均値（SD）は、RWD プラセボ群〔6.53（8.728）ng/mL〕よりも RWD TAK-625 群〔14.77（19.874）ng/mL〕で高かった。

（2）治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況については 2.7.4 ALGS に示した。

2.7.6.9.2.3 有効性の評価

（1）血清胆汁酸

1）中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 ■ 日）

有効性の主要評価項目は、MITT Population（治験薬を 18 週間投与され、Week 12 又は Week 18 の時点で sBA がベースラインから 50%以上低下したすべての被験者）における Week 18 から Week 22 までの空腹時 sBA の変化量である。15 例（RWD TAK-625 群 5 例、RWD プラセボ群 10 例）が、MITT Population に含まれた。

sBA（μmol/L）の Week 18 から Week 22 までの変化量、並びに Week 48 まで及び全投与期間のベースラインからの変化量の平均値（±SE）の推移をそれぞれ表 2.7.6.9-5、図 2.7.6.9-1 及び図 2.7.6.9-2 に示した。共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析を行った結果、RWD プラセボ群では Week 18 から Week 22 までの sBA が統計学的に有意に増加したが〔最小二乗（LS）平均値（SE）は 95.55（30.488）μmol/L、p=0.0086〕、RWD TAK-625 群では顕著な変化は認められず〔LS 平均値（SE）は-21.73（43.125）μmol/L、p=0.6234〕、RWD TAK-625 群と RWD プラセボ群との間で sBA に統計学的な有意差が認められた〔-117.28（52.828）μmol/L、p=0.0464〕。

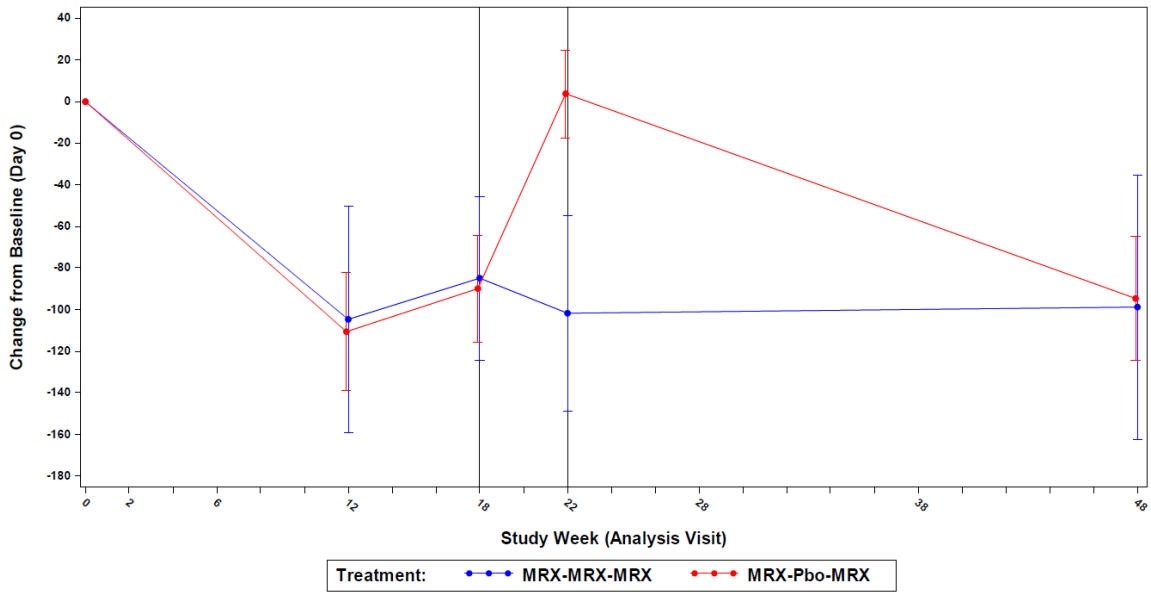
表 2.7.6.9-5　血清胆汁酸（μmol/L）の Week 18 から Week 22 までの変化量（MITT Population）

Analysis Visit	MRX-MRX-MRX		MRX-PBO-MRX	
	OBS	CFB18	OBS	CFB18
Statistic	n=5	n=5	n=10	n=10
Week 18				
LS Mean (SE)	100.22 (24.714)	-	132.13 (17.397)	-
(95% CI for LS Mean)	(46.37, 154.07)	-	(94.23, 170.04)	-
Week 22				
LS Mean (SE)	68.83 (49.589)	-21.73 (43.125)	232.50 (34.908)	95.55 (30.488)
(95% CI for LS Mean)	(-39.21, 176.88)	(-115.69, 72.23)	(156.45, 308.56)	(29.12, 161.97)
p-value (LS Mean=0)	-	0.6234	-	0.0086
LS Mean Change from MRX-PBO-MRX (SE)	-	-117.28 (52.828)	-	-
(95% CI for LS Mean Change from MRX-PBO-MRX)	-	(-232.38, -2.18)	-	-
p-value (MRX LS Mean=MRX-PBO-MRX LS Mean)	-	0.0464	-	-

ANCOVA=analysis of covariance; CFB18=change from Week 18; CI=confidence interval; LS=least squares; MITT=modified intent-to-treat; MRX=TAK-625; OBS=observed values; PBO=placebo; SE=standard error

Note: The MITT Population includes all participants who were enrolled, received study drug through Week 18, and had a reduction from baseline in sBA of ≥50% at the Week 12 or Week 18 measurement (sBA responder). Estimates are from a mixed model with treatment group as a fixed effect and baseline value as a covariate. Analysis uses a tabulation of fitted summary statistic from ANCOVA in the MITT Population.

総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Table 5-1 から引用

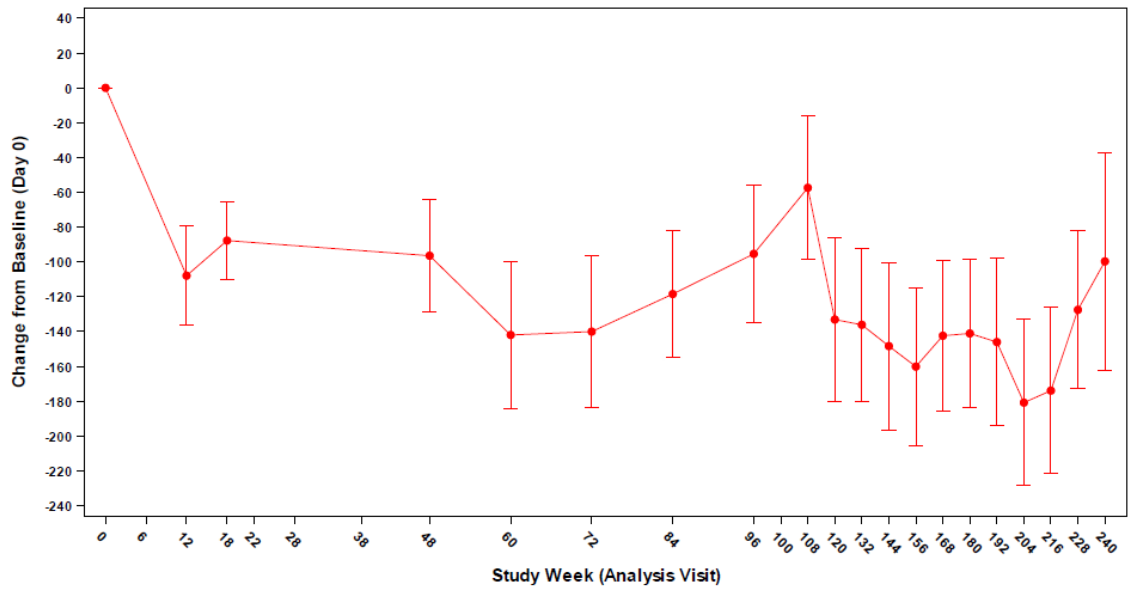


ITT=intent-to-treat; MRX=TAK-625; Pbo=placebo; SE=standard error

Note: Vertical reference lines indicate the randomized withdrawal period (Week 18 and Week 22), during which study participants received either placebo or TAK-625; during all other treatment periods all study participants were treated with TAK-625. An analysis of covariance was used to test for a statistically significant difference between the treatment groups; '**' next to the analysis visit indicates the p-value < 0.05 for this test. Analysis was performed on the ITT Population.

総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Figure 5-1 から引用

図 2.7.6.9-1　血清胆汁酸（μmol/L）のベースラインから Week 48 までの変化量の平均値（±SE）の推移（ITT Population）



ITT = intent-to-treat; SE = standard error
Note: Data from the randomized placebo-controlled withdrawal period (Weeks 19-22) are not displayed. Number of participants after Study Week 240 is <5 and so the data are not displayed. Analysis was performed on the ITT Population.
総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Figure 5-2 から引用

図 2.7.6.9-2　血清胆汁酸（μmol/L）のベースラインからの変化量の平均値（±SE）の推移（ITT Population）

ITT Population でも MITT Population と同様の結果が得られ、Week 18 から Week 22 までの sBA の変化量では LS 平均値で 2 つの投与群間で統計学的な有意差が認められた（p=0.0254）。ITT Population では、sBA はベースラインから Week 18 まで〔ベースラインからの変化量の平均値（SD）は-87.73（119.979）μmol/L、p=0.0005〕、及びベースラインから Week 48 まで〔ベースラインからの変化量の平均値（SD）は-96.44（166.631）μmol/L、p=0.0058〕で統計学的に有意に低下した。Week 108 及び Week 240 以降を除く各時点で、sBA の平均値はベースラインから統計学的に有意に低下した。

2）最終解析時（データベースロック日：2020 年 8 月 [redacted] 日）

ITT Population で、ベースラインからの sBA の変化量の平均値は Week 240（n=10、p=0.0157）及び Week 252（n=9、p=0.0146）で統計学的に有意な低下を示した。sBA の平均値の低下は、Week 264（n=4）、Week 276（n=1）又は Week 288（n=2）では統計学的に有意ではなかった。

（2）ItchRO（Obs）：朝の週平均重症度スコア

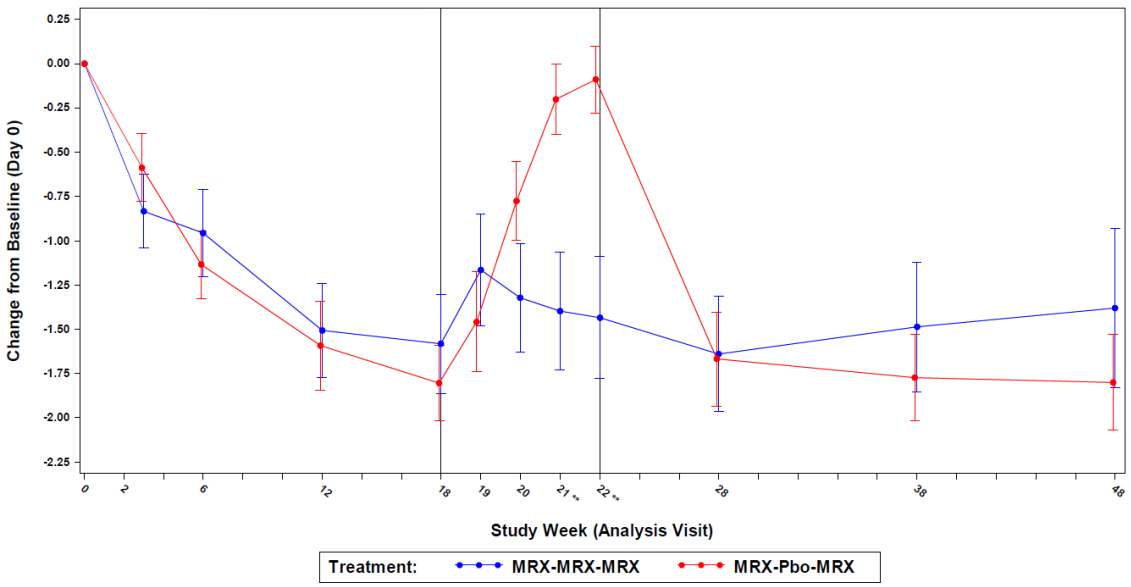
1）中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）

ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの Week 48 まで及び全投与期間のベースラインからの変化量の平均値（±SE）の推移をそれぞれ図 2.7.6.9-3 及び図 2.7.6.9-4 に示した。
Week 18 で、ITT Population における ItchRO（Obs）により評価された朝の週平均重症度スコアの平均値（SD）では、ベースラインから統計学的に有意な減少（改善）が認められ

〔-1.704（0.9114）、p<0.0001〕、RWD TAK-625 群及び RWD プラセボ群を別々に解析した場合も、いずれの群でも同様の減少が認められた。

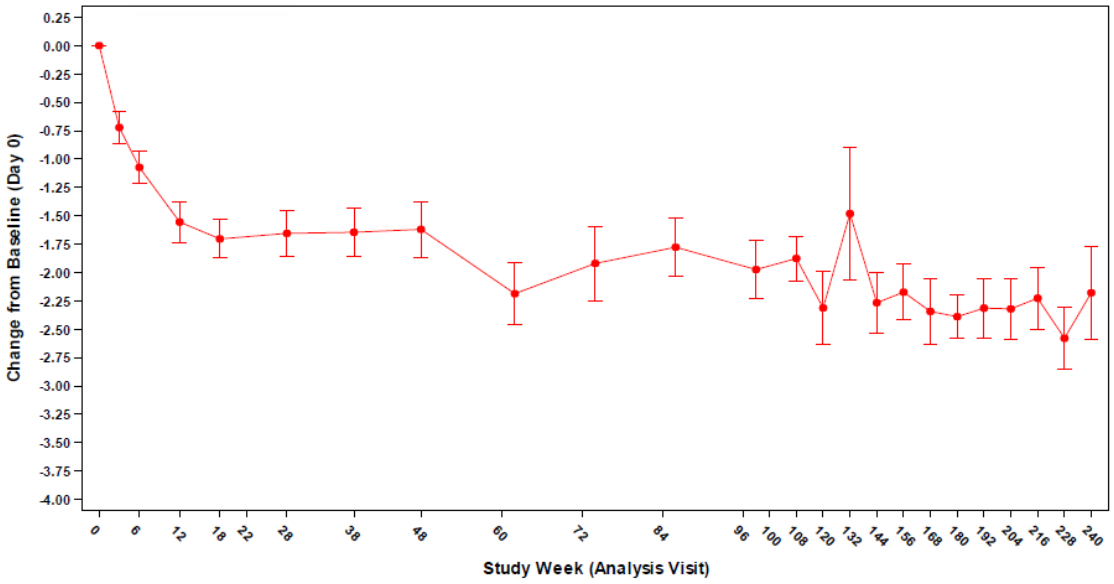
Week 22 では、RWD プラセボ群の ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアで Week 18 からの平均値（SD）に統計学的に有意な増加（悪化）が認められたが〔1.712（1.0054）、p<0.0001〕、RWD TAK-625 群ではこのような変化は認められなかった〔0.201（0.7551）、p=0.3754〕。ANCOVA モデルを用いて解析を行った結果、Week 18 から Week 22 までの ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアは、RWD プラセボ群では統計学的に有意に増加したが〔LS 平均値（SE）は 1.700（0.2031）増加、p<0.0001〕、RWD TAK-625 群では顕著な変化は認められず〔LS 平均値（SE）は 0.217（0.2345）増加、p=0.3639〕、RWD TAK-625 群と RWD プラセボ群との間で ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの変化量に統計学的な有意差を認めた〔-1.483（0.3103）、p<0.0001〕。

Week 48（すべての被験者が TAK-625 投与下）では、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの平均値（SD）に、ベースラインから統計学的に有意な減少（改善）が認められた〔-1.620（1.2999）、p<0.0001〕。被験者全体で、Week 240 までの全試験期間の各治験来院時（5 例のデータのみを含む Week 132 を除く）に、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの平均値がベースラインから統計学的に有意に減少し、そう痒の改善が示された。



ItchRO(Obs)=Itch Reported Outcome (observer); ITT=intent-to-treat; MRX=TAK-625; Pbo=placebo; SE=standard error
Note: Vertical reference lines indicate the randomized withdrawal period (Week 18 to Week 22), during which study participants received either placebo or TAK-625; during all other treatment periods all study participants were treated with TAK-625. An analysis of covariance was used to test for a statistically significant difference between the treatment groups; '**' next to the analysis visit indicates the p-value < 0.05 for this test. Analysis was performed on the ITT Population.
総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Figure 5-3 から引用

図 2.7.6.9-3　ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースラインから Week 48 までの変化量の平均値（±SE）の推移（ITT Population）



ItchRO(Obs)=Itch Reported Outcome (observer); ITT=intent-to-treat; SE=standard error
Note: Data from the randomized placebo-controlled withdrawal period (Weeks 19-22) are not displayed. Number of participants after Study Week 240 is <5 and so the data are not displayed. Analysis was performed on the ITT Population.
総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Figure 5-4 から引用

図 2.7.6.9-4　ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースラインからの変化量の平均値（±SE）の推移（ITT Population）

2）最終解析時（データベースロック日：2020 年 8 月 [redacted] 日）

最終解析では、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースラインからの変化量の平均値は、Week 240（n=10、p=0.0003）及び Week 252（n=4、p=0.0067）で統計学的に有意な減少を示した。ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの減少は、Week 264（n=2）では統計学的に有意ではなく、Week 276 の評価を実施したのは 1 例のみであった。

（3）ItchRO（Obs）：週平均重症度スコア（1 日最大値）

中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）の ItchRO（Obs）週平均重症度スコア、並びにベースラインから Week 18 まで及び Week 18 から Week 22 までの変化量を表 2.7.6.9-6 に示した。ITT Population では、ベースラインの ItchRO（Obs）週平均重症度スコア（朝及び晩の重症度スコアのうち、各日の最大値を用いて算出）の平均値（SD）は 3.129（0.4656）であった。Week 18 で、ItchRO（Obs）スコアの平均値（SD）は 1.382（0.8938）に減少（改善）し、ベースラインからの変化量の平均値（SD）は統計学的に有意であった〔-1.736（0.9559）、p<0.0001〕。RWD TAK-625 群及び RWD プラセボ群を別々に解析した場合も、いずれの群でも同様の減少が認められた。

Week 22 で、RWD プラセボ群において ItchRO（Obs）週平均重症度スコアの Week 18 からの平均値（SD）は統計学的に有意な増加（悪化）がみられたが〔1.781（1.0612）、p<0.0001〕、RWD TAK-625 群では統計学的な有意差は認められなかった〔0.154（0.7201）、p=0.4560）〕。ANCOVA モデルを用いて解析を行った結果、Week 18 から Week 22 までの

ItchRO（Obs）スコアの変化量の LS 平均値は、RWD TAK-625 群と RWD プラセボ群との間で統計学的な有意差を認めた（$p<0.0001$）。

表 2.7.6.9-6　ItchRO（Obs）週平均重症度スコア、並びにベースラインから Week 18 まで及び Week 18 から Week 22 までの変化量

Analysis Visit	Overall MRX (N=31)		MRX-MRX-MRX [a] (N=13)			MRX-PBO-MRX [a] (N=16)		
Statistic	OBS	CFB0	OBS	CFB0	CFB18	OBS	CFB0	CFB18
Baseline								
n	31	-	13	-	-	16	-	-
Mean	3.129	-	3.143	-	-	3.098	-	-
(95% CI)	(2.958, 3.300)	-	(2.891, 3.395)	-	-	(2.823, 3.373)	-	-
SD	0.4656	-	0.4165	-	-	0.5157	-	-
Median	3.143	-	3.286	-	-	3.000	-	-
Week 18								
n	29	29	13	13	-	16	16	-
Mean	1.382	-1.736	1.505	-1.637	-	1.281	-1.817	-
(95% CI)	(1.042, 1.722)	(-2.100, -1.373)	(0.977, 2.034)	(-2.249, -1.025)	-	(0.788, 1.774)	(-2.314, -1.320)	-
SD	0.8938	0.9559	0.8741	1.0129	-	0.9253	0.9324	-
Median	1.286	-1.857	2.000	-1.286	-	1.143	-1.929	-
p-value [b]	-	<0.0001	-	<0.0001	-		<0.0001	-
Week 22								
n	-	-	13	13	13	16	16	16
Mean	-	-	1.659	-1.484	0.154	3.063	-0.036	1.781
(95% CI)	-	-	(1.015, 2.304)	(-2.185, -0.782)	(-0.281, 0.589)	(2.631, 3.494)	(-0.379, 0.308)	(1.216, 2.347)
SD	-	-	1.0667	1.1614	0.7201	0.8098	0.6442	1.0612
Median	-	-	2.000	-1.143	0.286	3.143	0.071	1.786
p-value [b]	-	-	-	0.0006	0.4560	-	0.8275	<0.0001

CFB0=change from baseline (Day 0); CFB18=change from Week 18; CI=confidence interval; ItchRO(Obs)=Itch Reported Outcome (Observer); ITT=intent-to-treat; MRX=TAK-625; OBS=observed values; PBO=placebo; SD=standard deviation

a Treatment sequence for randomized withdrawal phase is presented.

b Student's t-test used to test if mean change is statistically significant.

Note: ItchRO scores have a range from 0 to 4, with the higher score indicating increasing itch severity. ItchRO(Obs) is based on daily maximum of morning and evening scores. Analysis is based on the ITT Population.

総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Table 5-2 から引用

（4）ItchRO（Obs）：その他の解析及びレスポンダー解析

中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 ■ 日）、ANCOVA モデルを用いて解析を行った結果、ITT Population において ItchRO（Obs）の朝の週平均重症度スコア、晩の週平均重症度スコア、朝の 4 週平均重症度スコア、晩の 4 週平均重症度スコア及び週平均重症度スコア（朝及び晩スコアの 1 日平均値）で評価した Week 18 から Week 22 までのそう痒重症度の変化に統計学的に有意な結果が認められた。Week 18 から Week 22 までの ItchRO（Obs）の変化の群間差を見た感度分析では、様々な統計方法、サブグループ、欠測データの処理及び共変量の調整方法にかかわらず、RWD TAK-625 群と RWD プラセボ群の差は統計学的に有意であった。

レスポンダー解析は、ItchRO（Obs）朝の週平均スコアの変化量（減少したポイント）の 4 つの異なるカテゴリーでレスポンダー（臨床的に意義のある変化を示した被験者）を定義して実施し、Week 18 と Week 48 の結果を表 2.7.6.9-7 に示した。Week 22（RWD 期の終了時）では、RWD プラセボ群と比較して RWD TAK-625 群でレスポンダーの割合が一貫して高かった。Week 48 で、レスポンダーを「ItchRO（Obs）重症度スコアのベースラインから 1.0 ポイント以上減少」と定義したカテゴリーでは、レスポンダーの割合は 70%超であった。

表 2.7.6.9-7　レスポンダー解析：ItchRO（Obs）重症度スコアのベースラインからの変化量

	Change from Baseline to:	
	Week 18	Week 48
Responder Definition	n (%)	n (%)
ItchRO(Obs) CFB decreased ≥1.0 point	21 (67.7%)	21 (72.4%)
ItchRO(Obs) CFB decreased ≥1.25 point	18 (58.1%)	17 (58.6%)
ItchRO(Obs) CFB decreased ≥1.33 point	16 (51.6%)	16 (55.2%)
ItchRO(Obs) CFB decreased ≥1.5 point	16 (51.6%)	15 (51.7%)

CFB=change from baseline; ItchRO(Obs)=Itch Reported Outcome (Observer)
Note: Percentages are 100*n/N. All subjects on TAK-625 at time points represented (N = 31 at Week 18, N = 29 at Week 48).
総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Table 5-6 から引用

（5）ItchRO（Pt）：週平均重症度スコア（1 日最大値）

中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 ■ 日）、ITT Population のうち ItchRO（Pt）を適切に記載完了した 14 例におけるベースラインの ItchRO（Pt）週平均重症度スコア（朝及び晩の重症度スコアのうち、各日の最大値を用いて算出）の平均値（SD）は 3.020（0.5926）であった。Week 18 で、ItchRO（Pt）スコアの平均値（SD）は 0.939（0.8134）に減少（改善）し、ItchRO（Pt）のベースラインからの変化量の平均値（SD）は統計学的に有意であり〔-2.082（0.9554）、p<0.0001〕、RWD TAK-625 群及び RWD プラセボ群を別々に解析した場合も、いずれの群でも同様の減少が認められた。

Week 22 では、RWD プラセボ群の ItchRO（Pt）週平均重症度スコアで Week 18 からの平均値（SD）は、統計学的に有意な増加（悪化）が認められたが〔1.968（1.2326）、p=0.0014〕、RWD TAK-625 群ではこのような変化は認められなかった〔-0.143（0.9636）、p=0.7569〕。ANCOVA モデルを用いて解析を行った結果、Week 18 から Week 22 までの ItchRO（Pt）の変化量の LS 平均値（SE）は、RWD TAK-625 群と RWD プラセボ群との間で統計学的な有意差を認めた〔-2.105（0.4628）、p=0.0008〕。

（6）ItchRO（Pt）：朝の週平均重症度スコア

中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）、Week 18 で、ITT Population における ItchRO（Pt）朝の週平均重症度スコアの平均値（SD）は、ベースラインから統計学的に有意な減少（改善）が認められ〔-2.072（0.9931）<0.0001〕、RWD TAK-625 群及び RWD プラセボ群を別々に解析した場合も、いずれの群でも同様の減少が認められた。

Week 22 における RWD プラセボ群では、ItchRO（Pt）スコアの平均値（SD）は、Week 18 から増加し、統計学的に有意な悪化が認められたが〔1.808（1.1367）、p=0.0014〕、RWD TAK-625 群ではこのような変化は認められなかった〔-0.095（1.0311）、p=0.8465〕。ANCOVA モデルを用いて解析を行った結果、Week 18 から Week 22 までの ItchRO（Pt）朝の週平均重症度スコアの変化量の LS 平均値（SE）は、RWD TAK-625 群と RWD プラセボ群との間で統計学的に有意差が認められた〔-1.988（0.4641）、p=0.0013〕。Week 48（すべての被験者が TAK-625 投与時）では、ItchRO（Pt）スコアの平均値（SD）はベースラインから統計学的に有意な減少（改善）が認められた〔-2.254（1.0118）、p<0.0001〕。

（7）Clinician Scratch Scale

中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）、ITT Population において、治験担当医師が CSS を用いて評価したベースラインのそう痒スコアの平均値（SD）は 3.3（0.90）であった。Week 18 では、被験者全体で CSS スコアの平均値（SD）にベースラインからの減少（改善）が認められた〔-1.8（1.53）、p<0.0001〕。Week 22 では、RWD プラセボ群については CSS スコアは Week 18 から増加し、その平均値（SD）に統計学的に有意な悪化が認められたが〔1.6（1.63）、p=0.0016〕、RWD TAK-625 群についてはこのような変化は認められなかった〔0.4（1.26）、p=0.2930〕。ANCOVA モデルを用いて解析を行った結果、Week 18 から Week 22 までの CSS スコアの変化量の LS 平均値に RWD TAK-625 群と RWD プラセボ群との間で統計学的な有意差が認められた（p=0.0311）。Week 48（すべての被験者が TAK-625 投与時）では、CSS スコアの平均値（SD）にベースラインから統計学的に有意な減少（改善）が認められた〔-1.8（1.29）、p<0.0001〕。ベースラインから Week 240 までの被験者全体における CSS の平均値は、すべての週でベースラインから統計学的に有意に減少しており、そう痒の改善が示された。

（8）有効性のその他の評価項目

中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）、ITT Population で、ALT は、ベースラインから Week 22 までの変化量及び Week 18 から Week 22 までの変化量において、RWD TAK-625 群と RWD プラセボ群で統計学的に有意な差は認められなかった。Week 132 まで、ベースラインからの統計学的に有意な ALT の変化は認められなかった。Week 144 以降では、Week 204（p=0.0622）を除き、すべての週で ALT のベースラインからの平均値の増加が統計学的に有意であった（平均値の増加範囲：57.6～104.1、p<0.05）。

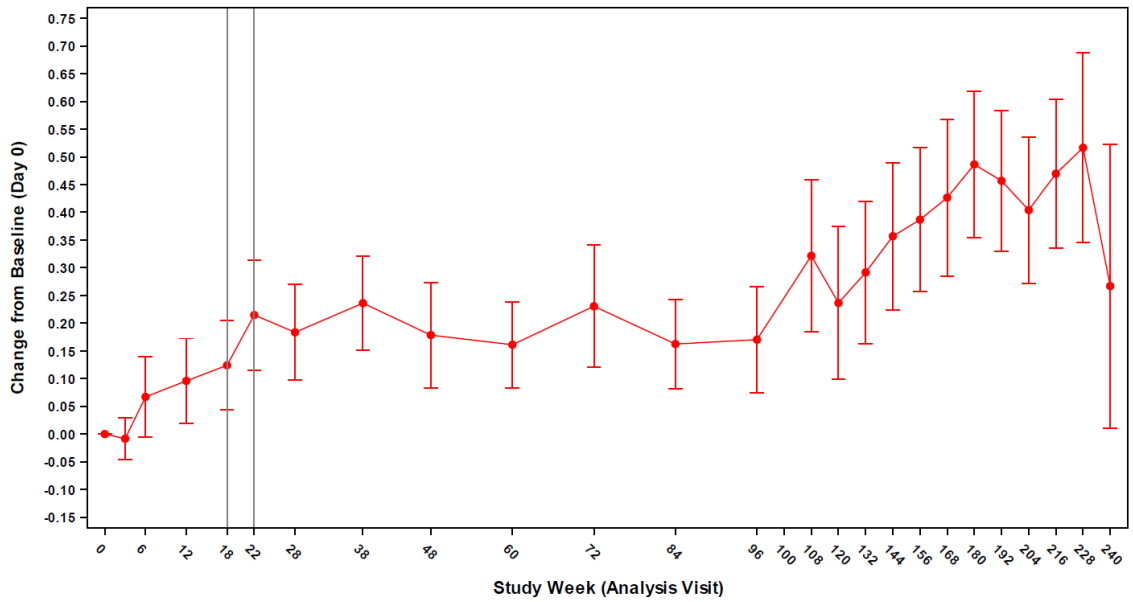
ITT Population で、ALP のベースラインの平均値（SD）は、601.3（274.77）U/L であった。被験者全体で、ベースラインからの ALP の変化量の平均値は、Week 38 及び Week 48（それぞれ p=0.0364 及び p=0.0242）を除き、Week 252 までの時点で統計学的に有意ではなかった。

ITT Population で、総ビリルビンのベースラインの平均値（SD）は 6.09（5.781）mg/dL であった。ほとんどの時点で総ビリルビンの平均値は数値上減少が認められ、Week 6、108、120 及び 132 で統計学的に有意であった。直接ビリルビンのベースラインの平均値（SD）は 4.57（3.666）mg/dL であった。Week 18 で、直接ビリルビンの平均値（SD）は 3.98（3.369）mg/dL に減少し、ベースラインからの変化量の平均値（SD）は統計学的に有意であった〔-0.5（1.012）mg/dL、p=0.0139〕。全体として、すべての時点で直接ビリルビンの平均値は数値上減少が認められ、Week 18、38、72、84、100/LOCF、108、120、132、156 及び 204 ではベースラインから統計学的に有意であった。

被験者全体で、PedsQL Total スコア（Parent）の平均値は、Week 22 及び Week 100/LOCF を除き、Week 108 までのほとんどの時点でベースラインから統計学的に有意に増加（改善）した（平均値の増加範囲：8.10～15.65）。Week 108 より後の時点では、Week 228（p=0.0406）を除き、PedsQL Total スコア（Parent）のベースラインからの変化量の平均値は統計学的に有意ではなかった。PedsQL Multidimensional Fatigue Scale スコア（Parent）のベースラインからの変化は、Week 228 までのすべての週で統計学的に有意な増加（改善）が認められた。

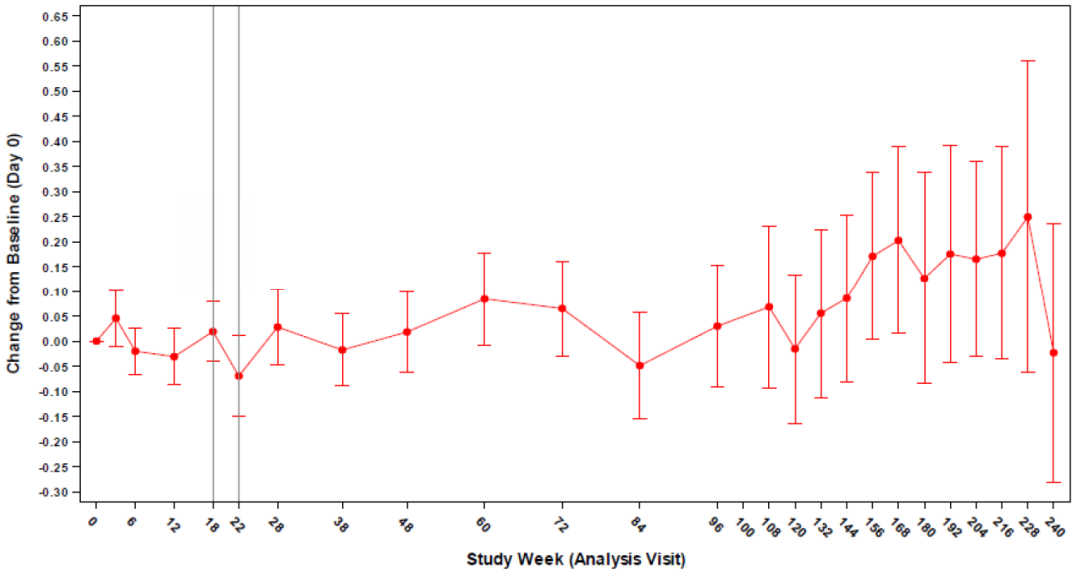
身長及び体重 z-score のベースラインからの変化量の平均値（±SE）の推移を図 2.7.6.9-5 及び図 2.7.6.9-6 に示した。被験者全体では、体重 z-score に統計学的に有意な変化は認められなかったが、身長 z-score の平均値は Week 3 より後の時点から Week 252 までのすべての時点でベースラインから増加（平均値の増加範囲：0.067～0.516）し、Week 28、38、100/LOCF、108 及び 132～228 では統計学的に有意な増加が認められた。

被験者全体で、医師による黄色腫重症度スコアのベースラインの平均値（SD）は、0.9（1.26）であった。Week 48 では、ベースラインからの平均値（SD）に統計学的に有意な減少（改善）が認められた〔-0.4（0.69）、p=0.0095〕。



ITT=intent-to-treat, SE=standard error
Note: Vertical reference lines indicate the randomized withdrawal period (Week 18 to Week 22), during which study participants received either placebo or TAK-625; during all other treatment periods all study participants were treated with TAK-625.
Number of participants after Study Week 240 is <5 and so the data are not displayed.
Analysis was performed on the ITT Population.
総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Figure 5-11 から引用

図 2.7.6.9-5　身長 z-score のベースラインからの変化量の平均値（±SE）の推移（ITT Population）



ITT=intent-to-treat; SE=standard error
Note: Vertical reference lines indicate the randomized withdrawal period (Week 18 to Week 22), during which study participants received either placebo or TAK-625; during all other treatment periods all study participants were treated with TAK-625.
Number of participants after Study Week 240 is <5 and so the data are not displayed.
Analysis was performed on the ITT Population.
総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Figure 5-12 から引用

図 2.7.6.9-6　体重 z-score のベースラインからの変化量の平均値（±SE）の推移（ITT Population）

2.7.6.9.2.4 薬物動態の評価

中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 ■ 日）、Safety Population における TAK-625 濃度はほとんどの被験者で定量下限未満（0.238～0.250 ng/mL）であったため、ノンコンパートメント解析に基づく薬物動態評価は実施できなかった。TAK-625 濃度の最大値は、400 µg/kg/day 投与の Week12 での 5.93 ng/mL であった。

2.7.6.9.2.5 安全性の評価

本項以降では治験治療下で発現した有害事象（TEAE）を「有害事象」として示した。

（1）有害事象の概要

1）中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 ■ 日）

各期別の有害事象の概要を表 2.7.6.9-8 に示した。OL 期、ARW 期及び LTE 期の有害事象の発現頻度は同程度であり、被験者の大多数（86.2%～100%）に有害事象が発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は OL 期及び LTE 期でそれぞれ 38.7%及び 34.8%に発現し、ARW 期に報告されたのは 1 例（3.4%）のみであった。RWD 期で、有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、RWD TAK-625 群（それぞれ 53.8%及び 7.7%）が RWD プラセボ群（それぞれ 75.0%及び 18.8%）と比較して低かった。RWD TAK-625 群及び RWD プラセボ群の各 1 例で重篤な有害事象が報告された。いずれの重篤な有害事象も治験薬との関連なしと判断された。計 6 例に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した。試験期間中に死亡はなかった。

表 2.7.6.9-8　各期別の有害事象の概要（Safety Population）

	Open-label Phase (Day 1 to Week 18)	Randomized Withdrawal Phase (Weeks >18 to 22)[b]		ARW Phase (Weeks >22 to 48)[b]	LTE Phase (Weeks >48)[b]
	MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
Category	N=31 (%)	N=13 (%)	N=16 (%)	N=29 (%)	N=23 (%)
Subjects with at least 1:					
TEAE	30 (96.8)	7 (53.8)	12 (75.0)	25 (86.2)	23 (100.0)
TEAE potentially related to study drug[a]	12 (38.7)	1 (7.7)	3 (18.8)	1 (3.4)	8 (34.8)
SAE	4 (12.9)	1 (7.7)	1 (6.3)	5 (17.2)	6 (26.1)
SAE potentially related to study drug[a]	0	0	0	0	0
TEAE leading to study drug discontinuation	2 (6.5)	0	0	2 (6.9)	2 (8.7)
TEAE leading to death	0	0	0	0	0

AE=adverse event; ARW=after randomized withdrawal; LTE=long-term extension; MRX= TAK-625; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event

a Any TEAE determined as possibly related or related, or is missing, is considered as potentially related to study drug.

b Subjects that terminated the study during the Open-label Phase are not included.

Note: Percentages are 100*n/N. Treatment groups are based on the dose received at the onset of the AE. TEAEs are AEs with a start date on or after the first dose of study drug and started prior to the last dose of study drug plus 14 days. For participants with >14 days of study drug interruption/withdrawal, the definition of a TEAE will consider both the date of the last dose before study drug interruption and the actual last dose. For these participants, AEs that start >14 days after the last dose before study drug interruption and end before the drug is re-administered will not be considered as treatment-emergent. AEs are only counted for the dose that the participant was taking during the start of the event.

総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Table 5-13 から引用

2）最終解析時（データベースロック日：2020 年 8 月 [redacted] 日）

有害事象発現時の用量別の有害事象の概要を表 2.7.6.9-9 に示した。TAK-625 全体の有害事象の発現頻度は 100.0%（31/31 例）であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は 51.6%（16/31 例）であった。全体で 13 例（41.9%）に重篤な有害事象が発現した。いずれの重篤な有害事象も治験薬との関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、計 6 例（19.4%）に発現した。死亡に至った有害事象は、試験期間を通してみられなかった。

全体的に、有害事象の発現状況は中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）と同様であった。

表 2.7.6.9-9　有害事象発現時の用量別の有害事象の概要（Safety Population）

	MRX (μg/kg/day)								MRX
Number (%) of Participants Category	14 (N=31)	35 (N=31)	70 (N=31)	140 (N=31)	280 (N=31)	400 (N=31)	540 (N=15)	800 (N=14)	Overall (N=31)
Participants with at least 1:									
TEAE	16 (51.6)	13 (41.9)	15 (48.4)	12 (38.7)	11 (35.5)	30 (96.8)	5 (33.3)	14 (100.0)	31 (100.0)
TEAE potentially related to study drug[a]	6 (19.4)	3 (9.7)	4 (12.9)	2 (6.5)	1 (3.2)	12 (38.7)	3 (20.0)	5 (35.7)	16 (51.6)
SAE	0	0	0	0	0	9 (29.0)	0	4 (28.6)	13 (41.9)
SAE potentially related to study drug[a]	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TEAE leading to study drug discontinuation	1 (3.2)	0	0	0	0	5 (16.1)	0	0	6 (19.4)
TEAE leading to death	0	0	0	0	0	0	0	0	0

AE=adverse event; MRX= TAK-625; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event.

a Any TEAE determined as possibly related or related, or is missing, is considered as potentially related to study drug.

Notes: Percentages are 100*n/N. Treatment groups are based on the dose received at the onset of the AE. TEAEs are AEs with a start date on or after the first dose of study drug and started prior to the last dose of study drug plus 14 days. For participants with >14 days of study drug interruption/withdrawal, the definition of a TEAE will consider both the date of the last dose before study drug interruption and the actual last dose. For these participants, AEs that start >14 days after the last dose before study drug interruption and end before the drug is re-administered will not be considered as treatment emergent. AEs are only counted for the dose that the participant was taking during the start of the event. If the scheduled dose was not taken during the start of the event, AEs are counted for the last dose taken. Participants will, in general, have their dose doubled weekly, starting at 14 μg/kg/day, until they reach 280 μg/kg/day at Week 5. Following that, participants will be increased to 400 μg/kg/day at week 6 for the stable dosing period. Participants who were given the placebo at Week 18 will follow the same dose escalation schedule as the beginning of the study until they reach 400 μg/kg/day. Participants who escalate to twice a day dosing will receive an afternoon dose of 140 μg/kg for a period of 4 weeks, at which time they will escalate to 400 μg/kg for their afternoon dose (max 800 μg/kg/day).Participants with a dose interruption of at least 7 days had their study dose re-escalated beginning at 35 μg/kg/day.

総括報告書 V2.0（5.3.5.1-1）Table 5-1 から引用

（2）有害事象

1）多く報告された有害事象

① 中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 ■ 日）

いずれかの期間で 2 例以上に報告された有害事象の発現頻度を表 2.7.6.9-10 に示した。多く報告された有害事象（1 つ以上の期間で 30%超）は、腹痛、発熱、下痢、上咽頭炎、嘔吐、咳嗽、そう痒症であった。腹痛の発現頻度は OL 期（12 例、38.7%）及び LTE 期（12 例、52.2%）で高く、ARW 期（6 例、20.7%）では低かった。RWD 期では、腹痛の発現頻度は RWD TAK-625 群と RWD プラセボ群で同程度であった（1 例、7.7%及び 1 例、6.3%）。発熱の発現頻度は LTE 期（10 例、43.5%）で最も高く、OL 期（6 例、19.4%）及び ARW 期（7 例、24.1%）で低かった。RWD 期では、RWD TAK-625 群の発熱の発現頻度は、RWD プラセボ群と比較して低かった（0 例、0%及び 2 例、12.5%）。下痢の発現頻度は、OL 期（13 例、41.9%）及び LTE 期（7 例、30.4%）で高く、ARW 期（5 例、17.2%）では低かった。RWD 期では、下痢の発現頻度は RWD TAK-625 群と RWD プラセボ群で同程度であった（1 例、7.7%及び 1 例、6.3%）。上咽頭炎の発現頻度は、ARW 期（8 例、27.6%）及び LTE 期（9 例、39.1%）で高く、OL 期（4 例、12.9%）では低かった。RWD 期では、上咽頭炎の発現頻度は RWD TAK-625 群と RWD プラセボ群で同程度であった（1 例、7.7%及び 1 例、6.3%）。嘔吐の発現頻度は、OL 期（11 例、35.5%）及び LTE 期（8 例、34.8%）で高く、ARW 期（3 例、10.3%）では低かった。RWD 期では、嘔吐の発現頻度は RWD TAK-625 群と RWD プラセボ群で同程度であった（1 例、7.7%及び 1 例、6.3%）。咳嗽の発現頻度は LTE 期（8 例、34.8%）で最も高く、OL 期（3 例、9.7%）及び ARW 期（3 例、10.3%）では低かった。RWD 期では、いずれの投与群にも咳嗽はみられなかった。そう痒症の発現頻度は、OL 期（3 例、9.7%）、ARW 期（2 例、6.9%）及び LTE 期（0 例、0%）で同程度であった。RWD 期では、RWD TAK-625 群のそう痒症の発現頻度は、RWD プラセボ群と比較して低かった（1 例、7.7%及び 5 例、31.3%）。

表 2.7.6.9-10　いずれかの期間で 2 例以上に報告された有害事象の発現頻度
（Safety Population）

System Organ Class[a] Preferred Term	Open-label Phase (Day 1 to Week 18)	Randomized Withdrawal Phase (Weeks >18 to 22)[b]		ARW Phase (Weeks >22 to 48)[b]	LTE Phase (Weeks >48)[b]
	MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
Category	N=31 (%)	N=13 (%)	N=16 (%)	N=29 (%)	N=23 (%)
Number of Participants with at Least 1 TEAE	30 (96.8)	7 (53.8)	12 (75.0)	25 (86.2)	23 (100.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	2 (8.7)
包茎	0	0	0	0	2 (8.7)
耳および迷路障害	2 (6.5)	0	0	3 (10.3)	3 (13.0)
耳痛	1 (3.2)	0	0	3 (10.3)	1 (4.3)
胃腸障害	22 (71.0)	2 (15.4)	3 (18.8)	14 (48.3)	16 (69.6)
下痢	13 (41.9)	1 (7.7)	1 (6.3)	5 (17.2)	7 (30.4)
腹痛	12 (38.7)	1 (7.7)	1 (6.3)	6 (20.7)	12 (52.2)
嘔吐	11 (35.5)	1 (7.7)	1 (6.3)	3 (10.3)	8 (34.8)
齲歯	0	0	0	0	2 (8.7)
白色便	2 (6.5)	0	0	1 (3.4)	1 (4.3)
悪心	1 (3.2)	1 (7.7)	0	1 (3.4)	2 (8.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (22.6)	0	3 (18.8)	10 (34.5)	12 (52.2)
発熱	6 (19.4)	0	2 (12.5)	7 (24.1)	10 (43.5)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	2 (6.9)	2 (8.7)
感染症および寄生虫症	21 (67.7)	6 (46.2)	4 (25.0)	15 (51.7)	17 (73.9)
上気道感染	6 (19.4)	2 (15.4)	0	3 (10.3)	4 (17.4)
上咽頭炎	4 (12.9)	1 (7.7)	1 (6.3)	8 (27.6)	9 (39.1)
耳感染	3 (9.7)	0	0	4 (13.8)	5 (21.7)
胃腸炎	0	0	1 (6.3)	2 (6.9)	5 (21.7)
気管支炎	0	0	0	1 (3.4)	2 (8.7)
インフルエンザ	2 (6.5)	1 (7.7)	0	1 (3.4)	2 (8.7)
下気道感染	0	0	0	0	2 (8.7)
中耳炎	2 (6.5)	0	0	0	2 (8.7)
咽頭炎	0	0	1 (6.3)	0	3 (13.0)
ロタウイルス感染	2 (6.5)	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (3.2)	1 (7.7)	0	1 (3.4)	4 (17.4)
傷害、中毒および処置合併症	8 (25.8)	0	1 (6.3)	6 (20.7)	11 (47.8)
転倒	4 (12.9)	0	0	3 (10.3)	0
鼻部損傷	0	0	0	2 (6.9)	1 (4.3)
処置による疼痛	0	0	0	0	2 (8.7)
頭部損傷	2 (6.5)	0	0	1 (3.4)	1 (4.3)
皮膚擦過傷	2 (6.5)	0	0	1 (3.4)	1 (4.3)
皮膚裂傷	1 (3.2)	0	0	2 (6.9)	1 (4.3)
挫傷	1 (3.2)	0	0	0	3 (13.0)
肉離れ	1 (3.2)	0	0	1 (3.4)	2 (8.7)
臨床検査	3 (9.7)	0	0	1 (3.4)	6 (26.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	4 (17.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (8.7)
代謝および栄養障害	2 (6.5)	1 (7.7)	0	1 (3.4)	1 (4.3)
食欲減退	2 (6.5)	0	0	0	0

表 2.7.6.9-10　いずれかの期間で 2 例以上に報告された有害事象の発現頻度
（Safety Population）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term	Open-label Phase (Day 1 to Week 18)	Randomized Withdrawal Phase (Weeks >18 to 22)[b]		ARW Phase (Weeks >22 to 48)[b]	LTE Phase (Weeks >48)[b]
	MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
Category	N=31 (%)	N=13 (%)	N=16 (%)	N=29 (%)	N=23 (%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.2)	0	0	1 (3.4)	8 (34.8)
四肢痛	0	0	0	0	4 (17.4)
神経系障害	7 (22.6)	0	1 (6.3)	2 (6.9)	5 (21.7)
頭痛	5 (16.1)	0	0	2 (6.9)	4 (17.4)
嗜眠	2 (6.5)	0	0	0	0
精神障害	3 (9.7)	0	1 (6.3)	0	2 (8.7)
不眠症	1 (3.2)	0	0	0	2 (8.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (25.8)	0	0	7 (24.1)	10 (43.5)
咳嗽	3 (9.7)	0	0	3 (10.3)	8 (34.8)
鼻漏	2 (6.5)	0	0	1 (3.4)	1 (4.3)
鼻出血	1 (3.2)	0	0	0	2 (8.7)
口腔咽頭痛	1 (3.2)	0	0	3 (10.3)	3 (13.0)
皮膚および皮下組織障害	4 (12.9)	2 (15.4)	5 (31.3)	3 (10.3)	4 (17.4)
そう痒症	3 (9.7)	1 (7.7)	5 (31.3)	2 (6.9)	0

AE=adverse event; ARW=after randomized withdrawal; LTE=long-term extension; MRX= TAK-625; OL=open-label; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event
a Adverse events were coded using MedDRA version 22.1.
b Subjects that terminated the study during the Open-label Phase are not included.
Note: Percentages are 100*n/N. Treatment groups are based on the dose received at the onset of the AE. Participants were counted only once for each SOC and PT. SOC and PT are sorted in the order of most frequent in the OL phase.
総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Table 5-14 から引用

② 最終解析時（データベースロック日：2020 年 8 月 ■ 日）

有害事象発現時の用量別で 2 例以上に報告された有害事象の発現頻度を表 2.7.6.9-11 に示した。多く報告された有害事象（全体で 40%超）は、腹痛（58.1%）、下痢（54.8%）、嘔吐及び発熱（各 51.6%）、咳嗽及び上咽頭炎（各 41.9%）であった。

全体的に、多く報告された有害事象の発現状況は中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 ■ 日）と同様であった。

表 2.7.6.9-11　有害事象発現時の用量別で 2 例以上に報告された有害事象の発現頻度（Safety Population）

	MRX (μg/kg/day)								MRX
System Organ Class Preferred Term	14 (N=31)	35 (N=31)	70 (N=31)	140 (N=31)	280 (N=31)	400 (N=31)	540 (N=15)	800 (N=14)	Overall (N=31)
Number of Participants with at Least 1 TEAE	16 (51.6)	13 (41.9)	15 (48.4)	12 (38.7)	11 (35.5)	30 (96.8)	5 (33.3)	14 (100.0)	31 (100.0)
血液およびリンパ系障害									
凝血異常	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	2 (6.5)
先天性、家族性および遺伝性障害									
包茎	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (7.1)	2 (6.5)
耳および迷路障害									
耳痛	0	0	0	0	0	3 (9.7)	0	1 (7.1)	3 (9.7)
胃腸障害									
腹痛	4 (12.9)	3 (9.7)	3 (9.7)	3 (9.7)	3 (9.7)	16 (51.6)	3 (20.0)	4 (28.6)	18 (58.1)
下痢	5 (16.1)	1 (3.2)	1 (3.2)	2 (6.5)	2 (6.5)	11 (35.5)	2 (13.3)	3 (21.4)	17 (54.8)
嘔吐	1 (3.2)	2 (6.5)	2 (6.5)	0	2 (6.5)	11 (35.5)	0	3 (21.4)	16 (51.6)
便秘	0	0	0	0	0	3 (9.7)	0	0	3 (9.7)
白色便	0	0	0	0	0	3 (9.7)	0	1 (7.1)	3 (9.7)
胃炎	0	0	0	0	0	2 (6.5)	0	1 (7.1)	3 (9.7)
腹部不快感	0	0	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	2 (6.5)
上腹部痛	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (7.1)	2 (6.5)
齲歯	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	1 (7.1)	2 (6.5)
血便排泄	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	2 (6.5)
悪心	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	1 (7.1)	2 (6.5)
一般・全身障害および投与部位の状態									
発熱	4 (12.9)	1 (3.2)	2 (6.5)	2 (6.5)	1 (3.2)	15 (48.4)	1 (6.7)	5 (35.7)	16 (51.6)
疲労	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	1 (7.1)	3 (9.7)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	2 (6.5)	0	1 (7.1)	3 (9.7)

表 2.7.6.9-11　有害事象発現時の用量別で 2 例以上に報告された有害事象の発現頻度（Safety Population）（続き）

	MRX (μg/kg/day)								MRX
System Organ Class Preferred Term	14 (N=31)	35 (N=31)	70 (N=31)	140 (N=31)	280 (N=31)	400 (N=31)	540 (N=15)	800 (N=14)	Overall (N=31)
感染症および寄生虫症									
上咽頭炎	2 (6.5)	1 (3.2)	3 (9.7)	1 (3.2)	2 (6.5)	9 (29.0)	3 (20.0)	6 (42.9)	13 (41.9)
上気道感染	2 (6.5)	1 (3.2)	1 (3.2)	0	2 (6.5)	8 (25.8)	0	2 (14.3)	9 (29.0)
耳感染	0	0	0	1 (3.2)	0	6 (19.4)	0	3 (21.4)	8 (25.8)
ウイルス感染	0	1 (3.2)	0	0	0	6 (19.4)	0	1 (7.1)	8 (25.8)
胃腸炎	0	0	0	0	0	5 (16.1)	0	3 (21.4)	7 (22.6)
インフルエンザ	2 (6.5)	0	1 (3.2)	0	0	2 (6.5)	0	1 (7.1)	5 (16.1)
中耳炎	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (3.2)	0	2 (14.3)	4 (12.9)
気管支炎	0	0	0	0	0	3 (9.7)	0	1 (7.1)	3 (9.7)
咽頭炎	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	2 (14.3)	3 (9.7)
鼻炎	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (7.1)	3 (9.7)
扁桃炎	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	2 (14.3)	3 (9.7)
エプスタイン・バーウイルス感染	0	0	0	0	0	2 (6.5)	0	0	2 (6.5)
下気道感染	0	0	0	0	0	2 (6.5)	0	1 (7.1)	2 (6.5)
ロタウイルス感染	0	0	0	0	0	2 (6.5)	0	0	2 (6.5)
傷害、中毒および処置合併症									
転倒	0	0	2 (6.5)	0	2 (6.5)	5 (16.1)	0	0	6 (19.4)
挫傷	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	3 (21.4)	4 (12.9)
頭部損傷	0	0	1 (3.2)	0	0	3 (9.7)	0	0	3 (9.7)
肉離れ	0	0	0	0	0	3 (9.7)	0	0	3 (9.7)
鼻部損傷	0	0	0	0	0	2 (6.5)	0	1 (7.1)	3 (9.7)
皮膚擦過傷	0	0	0	0	1 (3.2)	2 (6.5)	0	0	3 (9.7)
皮膚裂傷	0	0	0	0	0	2 (6.5)	0	1 (7.1)	3 (9.7)
口唇損傷	0	0	0	0	0	2 (6.5)	0	0	2 (6.5)
処置による疼痛	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (7.1)	2 (6.5)
臨床検査									
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	3 (9.7)	0	2 (14.3)	4 (12.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (7.1)	2 (6.5)

表 2.7.6.9-11　有害事象発現時の用量別で 2 例以上に報告された有害事象の発現頻度（Safety Population）（続き）

	MRX (μg/kg/day)								MRX
System Organ Class Preferred Term	14 (N=31)	35 (N=31)	70 (N=31)	140 (N=31)	280 (N=31)	400 (N=31)	540 (N=15)	800 (N=14)	Overall (N=31)
代謝および栄養障害									
食欲減退	0	0	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	2 (6.5)
筋骨格系および結合組織障害									
四肢痛	0	0	1 (3.2)	0	0	3 (9.7)	0	1 (7.1)	4 (12.9)
神経系障害									
頭痛	1 (3.2)	1 (3.2)	0	1 (3.2)	1 (3.2)	6 (19.4)	0	2 (14.3)	9 (29.0)
嗜眠	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	2 (6.5)
精神障害									
不眠症	0	0	0	0	0	2 (6.5)	0	0	2 (6.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
咳嗽	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	11 (35.5)	0	3 (21.4)	13 (41.9)
口腔咽頭痛	0	0	1 (3.2)	0	0	5 (16.1)	0	2 (14.3)	7 (22.6)
鼻漏	0	1 (3.2)	0	0	0	2 (6.5)	0	1 (7.1)	4 (12.9)
鼻出血	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	1 (6.7)	0	2 (6.5)
皮膚および皮下組織障害									
そう痒症	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	4 (12.9)	0	0	5 (16.1)
紅斑	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (7.1)	2 (6.5)
蕁麻疹	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (7.1)	2 (6.5)
血管障害									
高血圧	0	0	0	0	0	2 (6.5)	0	0	2 (6.5)

AE=adverse event; MRX= TAK-625; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.

a AEs were coded using MedDRA version 22.1.

Notes: Percentages are 100*n/N. Treatment groups are based on the dose received at the onset of the AE. A subject with multiple events per SOC or per PT were counted only once at the maximum severity grade. AEs are only counted for the dose at which the subject was taking during the start of the event. If the scheduled dose was not taken during the start of the event, AEs are counted for the last dose taken.

総括報告書 V2.0（5.3.5.1-1）Table 5-2 から引用

2）治験薬との因果関係が否定できない有害事象

中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 ■ 日）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、OL 期（12 例、38.7%）及び LTE 期（8 例、34.8%）で同程度であり、ARW 期（1 例、3.4%）では低かった。OL 期で報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち腹痛、下痢及び嘔吐は、いずれも LTE 期と比較して発現頻度が高かった〔腹痛：それぞれ 9 例（29.0%）及び 4 例（17.4%）、下痢：6 例（19.4%）及び 1 例（4.3%）、嘔吐：3 例（9.7%）及び 0 例（0%）〕。ARW 期では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち下痢が発現したのは 1 例（3.4%）のみであった。治験薬との因果関係が否定できない ALT 増加（4 例、17.4%）及び AST 増加（2 例、8.7%）は LTE 期のみで報告された。RWD 期では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、RWD TAK-625 群（1 例、7.7%）が RWD プラセボ群（3 例、18.8%）と比較して低かった。RWD 期に報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象の内訳は、そう痒症（TAK-625 群 1 例、プラセボ群 3 例）、睡眠の質低下（プラセボ群で 1 例）であった。

3）重症度別の有害事象

① 中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 ■ 日）

Grade 3 及び 4 の重症度別有害事象の発現頻度を表 2.7.6.9-12 に示した。報告された有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。Grade 5（死亡）の事象は報告されなかった。

Grade 3 の有害事象の発現頻度は、OL 期（3 例、9.7%）及び ARW 期（2 例、6.9%）で同程度であり、LTE 期（5 例、21.7%）では高かった。これは LTE 期では投与期間が長いためと予測された。Grade 3 の有害事象は、OL 期で凝血異常、腹痛及びそう痒症（各 1 例）、ARW 期で腹痛、便秘、各種物質毒性（医師の報告用語：故意のパラセタモール中毒）、血中ビリルビン増加及び高血圧（各 1 例）（腹痛、便秘及び各種物質毒性は同一症例）、LTE 期で、血小板減少症、心機能障害（医師の報告用語：心機能障害の悪化）、インフルエンザ様疾患、カンピロバクター胃腸炎、前腕骨折、ALT 増加及び鎖骨下動脈狭窄（各 1 例）であった（インフルエンザ様疾患及びカンピロバクター胃腸炎は同一症例）。RWD 期では、RWD プラセボ群の 1 例に Grade 3 の高血圧及び多発性外傷がみられた。

Grade 4 の有害事象の発現頻度は、OL 期（1 例、3.2%）及び ARW 期（1 例、3.4%）で同程度であり、LTE 期（3 例、13.0%）では高かった。これは Grade 3 の有害事象と同様、LTE 期では投与期間が長いためと予測された。Grade 4 の有害事象は、OL 期で硬膜外血腫及び硬膜下出血（1 例）、ARW 期で急性腎障害（1 例）、LTE 期で赤芽球癆及び骨髄過形成（1 例）、各種物質毒性〔医師の報告用語：自発的なリファジン（リファンピシン）摂取による中毒〕（1 例）、ALT 増加（1 例）であった。RWD 期では、RWD プラセボ群の 1 例（上記 Grade 3 の症例と同一症例）に Grade 4 の脾破裂及び出血性ショックがみられた。

表 2.7.6.9-12　Grade 3 及び 4 の重症度別有害事象の発現頻度（Safety Population）

System Organ Class[a] Preferred Term Severity Grade[b]	Open-label Phase (Day 1 to Week 18)	Randomized Withdrawal Phase (Weeks >18 to 22)		ARW Phase (Weeks >22 to 48)	LTE Phase (Weeks >48)
	MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
Category	N=31 (%)	N=13 (%)	N=16 (%)	N=29 (%)	N=23 (%)
Any System Organ Class					
Any Event (Total)	30 (96.8)	7 (53.8)	12 (75.0)	25 (86.2)	23 (100.0)
Grade 1 (Mild)	13 (41.9)	6 (46.2)	3 (18.8)	13 (44.8)	4 (17.4)
Grade 2 (Moderate)	13 (41.9)	1 (7.7)	8 (50.0)	9 (31.0)	11 (47.8)
Grade 3 (Severe)	3 (9.7)	0	0	2 (6.9)	5 (21.7)
Grade 4 (Life-threatening)	1 (3.2)	0	1 (6.3)	1 (3.4)	3 (13.0)
Grade 5 (Fatal)	0	0	0	0	0
Severity Not Recorded	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害					
凝血異常					
Grade 3 (Severe)	1 (3.2)	0	0	0	0
赤芽球癆					
Grade 4 (Life-threatening)	0	0	0	0	1 (4.3)
血小板減少症					
Grade 3 (Severe)	0	0	0	0	1 (4.3)
心臓障害					
心機能障害					
Grade 3 (Severe)	0	0	0	0	1 (4.3)
胃腸障害					
腹痛					
Grade 3 (Severe)	1 (3.2)	0	0	1 (3.4)	0
便秘					
Grade 3 (Severe)	0	0	0	1 (3.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態					
インフルエンザ様疾患					
Grade 3 (Severe)	0	0	0	0	1 (4.3)
感染症および寄生虫症					
カンピロバクター胃腸炎					
Grade 3 (Severe)	0	0	0	0	1 (4.3)
傷害、中毒および処置合併症					
硬膜外血腫					
Grade 4 (Life-threatening)	1 (3.2)	0	0	0	0
前腕骨折					
Grade 3 (Severe)	0	0	0	0	1 (4.3)
多発性外傷					
Grade 3 (Severe)	0	0	1 (6.3)	0	0
脾破裂					
Grade 4 (Life-threatening)	0	0	1 (6.3)	0	0
硬膜下出血					
Grade 4 (Life-threatening)	1 (3.2)	0	0	0	0
各種物質毒性					
Grade 3 (Severe)	0	0	0	1 (3.4)	0
Grade 4 (Life-threatening)	0	0	0	0	1 (4.3)

表 2.7.6.9-12　Grade 3 及び 4 の重症度別有害事象の発現頻度（Safety Population）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term Severity Grade[b]	Open-label Phase (Day 1 to Week 18)	Randomized Withdrawal Phase (Weeks >18 to 22)		ARW Phase (Weeks >22 to 48)	LTE Phase (Weeks >48)
	MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
Category	N=31 (%)	N=13 (%)	N=16 (%)	N=29 (%)	N=23 (%)
臨床検査					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加					
Grade 3 (Severe)	0	0	0	0	1 (4.3)
Grade 4 (Life-threatening)	0	0	0	0	1 (4.3)
血中ビリルビン増加					
Grade 3 (Severe)	0	0	0	1 (3.4)	0
腎および尿路障害					
急性腎障害					
Grade 4 (Life-threatening)	0	0	0	1 (3.4)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）					
骨髄過形成					
Grade 4 (Life-threatening)	0	0	0	0	1 (4.3)
皮膚および皮下組織障害					
そう痒症					
Grade 3 (Severe)	1 (3.2)	0	0	0	0
血管障害					
高血圧					
Grade 3 (Severe)	0	0	1 (6.3)	1 (3.4)	0
出血性ショック					
Grade 4 (Life-threatening)	0	0	1 (6.3)	0	0
鎖骨下動脈狭窄					
Grade 3 (Severe)	0	0	0	0	1 (4.3)

AE=adverse event; ARW=after randomized withdrawal; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; LTE=long-term extension; MRX=maralixibat

a Adverse events were coded using MedDRA version 22.1.

b Severity grades are reported according to the CTCAE version 4.0. If the CTCAE does not have a grading for a particular adverse event, the severity of the event is reported by the investigator as mild, moderate, or severe.

Note: Percentages are 100*n/N. Treatment groups are based on the dose received at the onset of the AE. A participant with multiple events per system organ class or per preferred term is counted only once at the maximum reported severity grade.

総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Table 5-15 から引用

② 最終解析時（データベースロック日：2020 年 8 月 [redacted] 日）

全体的に、重症度別有害事象の発現状況は中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）と同様であった。

4）死亡

本試験では、死亡に至った有害事象はみられなかった。

5）重篤な有害事象

① 中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）

各期で報告された重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.6.9-13 に示した。重篤な有害事象は、計 33 件（計 14 例）に発現した。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと

判断された重篤な有害事象はなかった。多く報告された重篤な有害事象の器官別大分類（SOC）は、感染症および寄生虫症（7 例）及び胃腸障害（3 例）であった。重篤な有害事象の発現頻度は OL 期（4 例、12.9%）及び ARW 期（5 例、17.2%）で同程度であり、LTE 期でわずかに高かった（6 例、26.1%）。これは LTE 期では投与期間が長いためと予測された。RWD 期では、RWD TAK-625 群と RWD プラセボ群の重篤な有害事象の発現頻度は同程度であった（各 1 例、7.7%及び 6.3%）。

表 2.7.6.9-13　各期で報告された重篤な有害事象の発現頻度（Safety Population）

System Organ Class[a] Preferred Term	Open-label Phase (Day 1 to Week 18)	Randomized Withdrawal Phase (Weeks >18 to 22)[b]		ARW Phase (Weeks >22 to 48)[b]	LTE Phase (Weeks >48)[b]
	MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
Category	N=31 (%)	N=13 (%)	N=16 (%)	N=29 (%)	N=23 (%)
Number of Participants with at Least 1 TE SAE	4 (12.9)	1 (7.7)	1 (6.3)	5 (17.2)	6 (26.1)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (4.3)
赤芽球癆	0	0	0	0	1 (4.3)
心臓障害	0	0	0	0	1 (4.3)
心機能障害	0	0	0	0	1 (4.3)
胃腸障害	1 (3.2)	0	0	2 (6.9)	0
腹痛	1 (3.2)	0	0	0	0
下痢	0	0	0	1 (3.4)	0
嘔吐	0	0	0	1 (3.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (6.3)	0	2 (8.7)
胸痛	0	0	1 (6.3)	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	1 (4.3)
発熱	0	0	1 (6.3)	0	1 (4.3)
感染症および寄生虫症	2 (6.5)	1 (7.7)	0	2 (6.9)	2 (8.7)
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	0	1 (4.3)
エプスタイン・バーウイルス感染	0	0	0	1 (3.4)	0
胃腸炎	0	0	0	1 (3.4)	0
ロタウイルス感染	1 (3.2)	0	0	0	0
扁桃炎	0	0	0	0	1 (4.3)
ウイルス性咽頭炎	1 (3.2)	0	0	0	0
ウイルス感染	0	1 (7.7)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.2)	0	1 (6.3)	1 (3.4)	2 (8.7)
硬膜外血腫	1 (3.2)	0	0	0	0
前腕骨折	0	0	0	0	1 (4.3)
硬膜下出血	1 (3.2)	0	0	0	0
多発性外傷	0	0	1 (6.3)	0	0
脾破裂	0	0	1 (6.3)	0	0
各種物質毒性	0	0	0	1 (3.4)	1 (4.3)
臨床検査	0	0	0	1 (3.4)	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (3.4)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	1 (4.3)
骨髄過形成	0	0	0	0	1 (4.3)
神経系障害	1 (3.2)	0	0	0	0
痙攣発作	1 (3.2)	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	1 (3.4)	0
急性腎障害	0	0	0	1 (3.4)	0
血管障害	0	0	1 (6.3)	1 (3.4)	0
高血圧	0	0	0	1 (3.4)	0
出血性ショック	0	0	1 (6.3)	0	0

AE=adverse event; ARW=after randomized withdrawal; LTE=long-term extension; MRX= TAK-625; SAE=serious adverse event; TE = treatment-emergent

a Adverse events were coded using MedDRA version 22.1.

b Subjects that terminated the study during the Open-label Phase are not included.

Note: Percentages are 100*n/N. Treatment groups are based on the dose received at the onset of the AE. Participants were counted only once for each System Organ Class and Preferred Term.

総括報告書 V1.0（5.3.5.1-1）Table 5-17 から引用

② 最終解析時（データベースロック日：2020 年 8 月 [redacted] 日）

有害事象発現時の用量別の重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.6.9-14 に示した（ただし、RWD プラセボ群に発現した有害事象を除く）。中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）以降に報告された重篤な有害事象は 1 件のみ（Grad 3 のインフルエンザ、治験薬との関連なし）であった。本事象は休薬中に発現した事象であり、休薬前の最後の治験薬投与から 14 日を超えていたため TEAE とみなさなかった。この 1 件は、カンピロバクター胃腸炎（Grade 3）及びインフルエンザ様疾患（Grade 3）が発現した被験者（被験者識別コード [redacted]）に、LTE 期に発現したものであった。重篤な有害事象を発現した症例の一覧を表 2.7.6.9-15 に示した。

表 2.7.6.9-14　有害事象発現時の用量別の重篤な有害事象の発現頻度（Safety Population）

System Organ Class[a] Preferred Term	MRX (μg/kg/day) 14 (N=31)	35 (N=31)	70 (N=31)	140 (N=31)	280 (N=31)	400 (N=31)	540 (N=15)	800 (N=14)	MRX Overall (N=31)
Number of Participants with at Least 1 TE SAE	0	0	0	0	0	9 (29.0)	0	4 (28.6)	13 (41.9)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
赤芽球癆	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
心臓障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (3.2)
心機能障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (3.2)
胃腸障害	0	0	0	0	0	3 (9.7)	0	0	3 (9.7)
腹痛	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
下痢	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
嘔吐	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	0	2 (14.3)	2 (6.5)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (3.2)
発熱	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (3.2)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	5(16.1)	0	2 (14.2)	7 (22.6)
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (3.2)
エプスタイン・バーウイルス感染	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
ロタウイルス感染	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (3.2)
ウイルス感染	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	2 (6.5)	0	1 (7.1)	3 (9.7)
硬膜外血腫	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
前腕骨折	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (3.2)
硬膜下出血	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
各種物質毒性	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)

表 2.7.6.9-14　有害事象発現時の用量別の重篤な有害事象の発現頻度（Safety Population）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term	MRX (μg/kg/day) 14 (N=31)	 35 (N=31)	 70 (N=31)	 140 (N=31)	 280 (N=31)	 400 (N=31)	 540 (N=15)	 800 (N=14)	MRX Overall (N=31)
臨床検査	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
骨髄過形成	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
神経系障害	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
痙攣発作	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
急性腎障害	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
血管障害	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
高血圧	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)

AE=adverse event; MRX= TAK-625; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SAE=serious adverse event; SOC=system organ class; TE=treatment emergent.

a AEs were coded using MedDRA version 22.1.

Notes: Percentages are 100*n/N. Treatment groups are based on the dose received at the onset of the AE. Participants were counted only once for each SOC and PT.

総括報告書 V2.0（5.3.5.1-1）Table 5-4 から引用

表 2.7.6.9-15　重篤な有害事象を発現した症例一覧（Safety Population）

被験者識別コード	発現時投与量[1]（μg/kg/day）	有害事象（PT）	程度[2]	発現日[3]（投与●日目）	持続期間（日間）	転帰	治験薬との因果関係
MRX-MRX-MRX							
[redacted]	400	エプスタイン・バーウイルス感染	Grade 2	285	11	回復	関連なし
[redacted]	400	血中ビリルビン増加	Grade 3	197	継続中	未回復	関連なし
	400	胃腸炎	Grade 2	197	6	回復	関連なし
	400	嘔吐	Grade 1	241	4	回復	関連なし
[redacted]	400	腹痛	Grade 3	67	4	回復	関連なし
	400	腹痛	Grade 3	87	2	回復	おそらく／ほぼ関連なし
	400	ウイルス感染	Grade 2	146	3	回復	関連なし
[redacted]	400	痙攣発作	Grade 2	86	5	回復	関連なし
	400	ロタウイルス感染	Grade 2	118	3	回復	関連なし
MRX-PBO-MRX							
[redacted]	400	下痢	Grade 1	259	2	回復	関連なし
	800	発熱	Grade 2*	1204	4	回復	関連なし
	800	扁桃炎	Grade 2	1375	3	回復	関連なし
[redacted]	400	ウイルス性咽頭炎	Grade 2*	94	12	回復	関連なし
	400	高血圧	Grade 3	221	継続中	未回復	関連なし
	400	急性腎障害	Grade 4*	336	61	回復	関連なし
[redacted]	プラセボ	胸痛	Grade 1*	144	2	回復	おそらく／ほぼ関連なし
	プラセボ	発熱	Grade 1*	144	2	回復	おそらく／ほぼ関連なし
	プラセボ	出血性ショック	Grade 4*	152	7	回復（後遺症あり）	関連なし
	プラセボ	多発性外傷	Grade 3*	152	44	回復（後遺症あり）	関連なし
	プラセボ	脾破裂	Grade 4	152	44	回復（後遺症あり）	関連なし
[redacted]	800	心機能障害	Grade 3	1084	継続中	未回復	関連なし
	400	各種物質毒性	Grade 3*	314	3	回復	関連なし
	400	各種物質毒性	Grade 4*	902	1	回復	関連なし
[redacted]	400	赤芽球癆	Grade 4*	622	458	回復（後遺症あり）	おそらく／ほぼ関連なし
	400	骨髄過形成	Grade 4*	622	458	回復（後遺症あり）	おそらく／ほぼ関連なし
[redacted]	800	前腕骨折	Grade 3	1479	2	回復	関連なし
	800	前腕骨折	Grade 3	1571	3	回復	関連なし
[redacted]	800	カンピロバクター胃腸炎	Grade 3	1219	6	回復	関連なし
	800	インフルエンザ様疾患	Grade 3*	1372	5	回復	関連なし

表 2.7.6.9-15　重篤な有害事象を発現した症例一覧（Safety Population）（続き）

被験者識別コード	発現時投与量[1]（μg/kg/day）	有害事象（PT）	程度[2]	発現日[3]（投与●日目）	持続期間（日間）	転帰	治験薬との因果関係
MRX							
[redacted]	400	硬膜外血腫	Grade 4	37	27	回復	おそらく／ほぼ関連なし
	400	硬膜下出血	Grade 4	37	27	回復	おそらく／ほぼ関連なし

MRX=TAK-625; PBO=placebo

[1] Treatment received (μg/kg/day for MRX) at the time of the start of the event. For AEs that started after the last dose or during drug discontinuation, the last MRX dose received is listed.

[2] AE severity grades are reported according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. If the CTCAE does not have a grading for a particular adverse event, the severity of the event is reported by the investigator as mild, moderate, or severe. Severity grades for which CTCAE grading was not used are indicated by an "*".

[3] Study Day is calculated relative to the date of the first dose of study drug.

事象名：MedDRA ver 22.1

持続期間は、有害事象の（消失日）－（発現日）+1 により算出した。

総括報告書 V2.0（5.3.5.1-1）Listing 16.6.3 から引用

6）治験薬の投与中止に至った有害事象

① 中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）

治験薬の投与中止に至った有害事象は計 6 例に発現し、その内訳は OL 期 2 例（6.5%）、ARW 期 2 例（6.9%）及び LTE 期 2 例（8.7%）であった。OL 期では、Grade 4 の硬膜外血腫及び硬膜下出血が 1 例に発現し、治験担当医師により治験薬とのおそらく／ほぼ関連なしと判断されたが、治験薬の投与は中止された。他の 1 例で発現した中等度のブドウ球菌感染は、治験薬との関連があるかもしれないと判断され、投与が中止された。ARW 期では、Grade 4 の急性腎障害及び高度の血中ビリルビン増加が各 1 例に発現し、いずれも治験薬と関連なしと判断されたが、投与は中止された。LTE 期では、高度の ALT 増加が 1 例に発現し、治験薬との関連ありと判断され、投与が中止された。中等度の ALT 増加も 1 例に発現し、治験薬との関連があるかもしれないと判断され、投与が中止された。

② 最終解析時（データベースロック日：2020 年 8 月 [redacted] 日）

中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）以降、治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

7）特に注目すべき有害事象

① 中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）

特に注目すべき有害事象は、下痢関連事象、脂溶性ビタミン欠乏症、トランスアミナーゼ増加及びビリルビン増加と定義した。発現した下痢関連事象のほとんどは軽度から中等度であり、治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。重篤な下痢関連事象は 3 例に 4 件発現した〔そのうち 1 例 2 件の胃腸炎は治験薬最終投与から 90 日後及び 190 日後に発現しているため、TEAE とはみなさなかった〕。いずれの事象も治験薬との関連なしであった。脂溶性ビタミン欠乏症に関連する有害事象のほとんどは軽度又は中等度と判断された。重篤とされた中等度の痙攣発作が 1 例発現したが、治験担当医師により治験薬との関連なし

と判断され、用量を変更せずに消失した。治験薬との関連があるかもしれないと判断された脂溶性ビタミン欠乏症は、1 例に 2 件発現した。1 件は中等度の鼻出血で消失したが、軽度の視力低下は消失しなかった。脂溶性ビタミン欠乏症に関連するその他の有害事象はすべて、治験薬との関連なし又はおそらく／ほぼ関連なしと判断された。トランスアミナーゼ増加に関連する有害事象は、LTE 期でのみ報告された（4 例、17.4%）。ALT 増加が 4 例（17.4%）に発現し、そのうち 2 例（8.7%）は AST 増加も発現した。トランスアミナーゼ増加に関連する重篤な有害事象は報告されなかった。ビリルビン増加に関連する有害事象は、ARW 期に 1 件（1 例、3.4%）報告された。被験者は、重篤で高度の血中ビリルビン増加を発現し、治験担当医師により治験薬との関連なしと判断されたが、治験薬の投与中止に至った（事象はデータカットオフ時点で未回復）。

② 最終解析時（データベースロック日：2020 年 8 月 ■ 日）

中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 ■ 日）以降に発現した特に注目すべき有害事象は、下痢 1 件であった。中間解析時までに下痢が報告された被験者 1 例に、再度発現したものであった。中間解析時以降、脂溶性ビタミン欠乏症、トランスアミナーゼ増加、ビリルビン増加の特に注目すべき有害事象は報告されなかった。

（3）臨床検査値

中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 ■ 日）の結果を示した。

1）生化学的検査

安全性の懸念を示唆する臨床的に意味のある臨床検査値異常の傾向は認められなかった。

2）血液学的検査

安全性の懸念を示唆する臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

血液学的検査値異常の有害事象が、以下の SOC で報告された。

<u>血液およびリンパ系障害</u>

・貧血：1 例（4.3%、Grade 2）LTE 期で発現

・赤芽球癆：1 例（4.3%、Grade 4）LTE 期で発現

・凝血異常：1 例（3.2%、Grade 3）OL 期及び 1 例（3.4%、Grade 2）ARW 期で発現

・血小板減少症：1 例（4.3%、Grade 3）LTE 期で発現

<u>腎および尿路障害</u>

・急性腎障害：1 例（3.4%、Grade 4）ARW 期で発現

・糸球体腎症：1 例（4.3%、Grade 1）LTE 期で発現

3）脂溶性ビタミン

25-ヒドロキシビタミン D、α-トコフェロール、α-トコフェロール／総脂質比、レチノール結合タンパク質（RBP）、レチノール／RBP モル比、総脂質及びビタミン A 等の脂溶性ビタミンの臨床検査値からは、明らかに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

脂溶性ビタミン異常の有害事象が、以下の SOC で報告された。

臨床検査

・INR の増加：1 例、同一症例で OL 期（3.2%、Grade 1）及び LTE 期（4.3%、Grade 1）で発現
・ビタミン A 異常：1 例（3.2%、Grade 1）OL 期で発現
・ビタミン A 増加：1 例（3.2%、Grade 2）OL 期で発現
・ビタミン D 減少：1 例（3.2%、Grade 2）OL 期で発現

4）肝細胞癌マーカー

肝細胞癌のマーカーの AFP 用の血清検体は、2 期目の任意の長期追跡調査期で、12 週間ごとの反復期の来院時及び EOT 来院時のみ採取した。AFP に、明らかに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

5）臨床的に意味のある臨床検査値異常

生化学的検査値異常の有害事象が、以下の SOC で報告された。

臨床検査

・ALT 増加：4 例（17.4%、Grade 2：2 例、Grade 3：1 例及び Grade 4：1 例）LTE 期で発現
・AST 増加：2 例（8.7%、Grade 2）LTE 期で発現
・血中ビリルビン増加：1 例（3.4%、Grade 3）ARW 期で発現

（4）バイタルサイン

中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）、TAK-625 投与によるバイタルサインの変化はなく、薬剤による影響も認められなかった。

収縮期及び拡張期血圧を評価時点別に解析した結果、明らかに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

心拍数、体温、呼吸数及び体格指数（BMI）z-score の評価時点別の解析においても、明らかに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

バイタルサインのうち、正常範囲外の値として、以下の有害事象が報告された。

・高血圧：3 例、OL 期 1 例（3.2%）、RWD 期 1 例（6.3%）及び ARW 期 1 例（3.4%）で発現
・体重減少：1 例（4.3%）LTE 期で発現

2.7.6.9.3 結論

2.7.6.9.3.1 中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）

本試験では、TAK-625 の投与により sBA の低下及びそう痒のコントロールが認められた。18 週間の投与で、sBA 及び ItchRO 週平均スコアで評価したそう痒は臨床的及び統計学的に有意な改善を示した。4 週間の RWD 期には、この改善は TAK-625 投与を継続した群（RWD TAK-625 群）では維持されたが、プラセボに割り付けられた群（RWD プラセボ群）では sBA 及びそう痒の統計学的に有意な悪化が認められ、ベースライン時に近いレベルま

で増加した。RWD 期後、すべての被験者が再び TAK-625 投与となり、RWD 期での投与群にかかわらず長期にわたって sBA レベル及び ItchRO スコアの持続的改善を示した。

そう痒の改善は、介護者、患者、治験担当医師の評価による複数の尺度（週平均、朝の週平均、晩の週平均、4 週平均、CSS）及び複数の感度分析とサブグループ解析で統計学的に有意であった。Week 48 で、臨床的に意味のある変化（ItchRO（Obs）重症度スコアのベースラインから 1.0 ポイント以上減少）を示したレスポンダーの割合は 70%超であった。

ALT は、Week 132 までベースラインからの統計学的に有意な平均値の変化は認められず、Week 144 以降は Week 204 を除き、ベースラインからの平均値の有意な増加が認められた。総ビリルビンの平均値はほとんどの時点で数値上減少が認められ、4 時点（Week 6、108、120 及び 132）では統計学的に有意であった。直接ビリルビンの平均値は、本試験中に数値上減少が認められ、ほとんどの時点で統計学的に有意であった。4 週間の RWD 期で、RWD TAK-625 群と RWD プラセボ群の間で ALT、総ビリルビン及び直接ビリルビンについて大きな差は認められなかった。

全体として、ほとんどの時点で、PedsQL Total スコア（Parent）及び PedsQL Multidimensional Fatigue Scale スコア（Parent）による quality of Life（QOL）にベースラインからの統計学的に有意な改善が認められた。

身長 z-score の推移で統計学的に有意な改善が示された。体重 z-score には統計学的に有意な改善は認められなかった。

Week 48 で、医師による黄色腫重症度スコアに統計学的に有意な改善が認められた。

本試験では、死亡例はなく、TAK-625 は安全かつ忍容性が良好であった。

計 33 件（14 例）の重篤な有害事象が発現したが、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象はなかった。

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、OL 期と ARW 期で同程度であった。RWD 期では、RWD TAK-625 群は、RWD プラセボ群と比較して有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度が低かった。治験薬の投与中止に至った有害事象は計 6 例に発現した。最も多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、胃腸障害（腹痛、下痢及び嘔吐）であり、次いで ALT 及び AST 増加、そう痒であった。治験薬の投与中止に至った有害事象を除き、ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。

Grade 3 及び 4 の有害事象の発現頻度は、OL 期及び ARW 期で同程度であり、LTE 期では投与期間が長いことから、予測どおり発現頻度が高かった。RWD 期で、RWD TAK-625 群に Grade 3 又は 4 の有害事象はなかったが、RWD プラセボ群で 1 例に Grade 3 の高血圧及び多発性外傷、並びに Grade 4 の出血性ショック及び脾破裂が発現した。それ以外の被験者でみられた Grade 4 の有害事象は、赤芽球癆、硬膜外血腫、硬膜下出血、脾破裂、各種物質毒性、ALT 増加、急性腎障害、骨髄過形成及び出血性ショックであった。

最も多く報告された特に注目すべき有害事象は下痢関連事象（下痢及び胃腸炎）であり、次いで脂溶性ビタミン欠乏症、トランスアミナーゼ増加及びビリルビン増加であった。

全体として TAK-625 は、そう痒では持続的かつ臨床的に意味のある改善を示し、sBA のコントロールと付随する成長、肝臓関連パラメータ、医師による黄色腫重症度スコア及び

QOL 指標の改善がみられた。TAK-625 の忍容性は良好であり、許容可能な長期安全性プロファイルが示された。

2.7.6.9.3.2 最終解析時（データベースロック日：2020 年 8 月 [redacted] 日）

最終の総括報告書は、登録されたすべての被験者が最終〔又は早期中止（ET）〕治験来院を完了した後の最終データ（データベースロック日：2020 年 8 月 [redacted] 日時点）を示した。

中間解析時点（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）で、14 例が本試験継続中であった。この 14 例全員が、試験を完了した。

被験者全体での投与期間の平均値（SD）は、中間解析のデータカットオフ時点で 944.3（587.07）日、最終解析時で 1029.6（667.99）日であった。追跡調査の最終週は、2 例での Week 288 であった。

中間解析で、Week 108 及び Week 240 以降を除き、各時点で統計学的に有意な低下を示したベースラインからの sBA の変化量の平均値は、最終解析では、Week 240（n=10、p=0.0157）及び Week 252（n=9、p=0.0146）で統計学的に有意な低下を示した。sBA の平均値の低下は、Week 264（n=4）、Week 276（n=1）又は Week 288（n=2）では統計学的に有意ではなかった。

中間解析で、Week 240 までの各治験来院時（5 例のデータのみを含む Week 132 を除く）で、統計学的に有意な減少を示した ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースラインからの変化量の平均値は、最終解析では、Week 240（n=10、p=0.0003）及び Week 252（n=4、p=0.0067）で統計学的に有意な減少を示した。ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの減少は、Week 264（n=2）では統計学的に有意ではなく、Week 276 の評価を実施したのは 1 例のみであった。

試験全体として 13 例（41.9%）に重篤な有害事象が報告された（ただし、RWD プラセボ群に発現した有害事象を除く）。いずれの重篤な有害事象も治験薬との関連なしと判断された。多く報告された重篤な有害事象の SOC は、感染症および寄生虫症（7 例）及び胃腸障害（3 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、試験全体として計 6 例に発現したが、中間解析以降に新たに報告されたものはなかった。死亡に至った有害事象は、試験期間を通してみられなかった。

試験全体として、多く報告された有害事象（全体で 40%超）は、腹痛（58.1%）、下痢（54.8%）、嘔吐及び発熱（各 51.6%）、咳嗽及び上咽頭炎（各 41.9%）であった。

報告された有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。Grade 5（死亡）の事象は報告されなかった。RWD プラセボ群に発現した有害事象を除くと、試験全体で計 5 例（16.1%）に Grade 4 の事象が発現し、その内訳は赤芽球癆、硬膜外血腫、硬膜下出血、ALT 増加、急性腎障害及び骨髄過形成であった。

なお、中間解析のデータカットオフ以降に報告された重篤な有害事象は 1 件のみ（Grade 3 のインフルエンザ、TEAE ではない）、特に注目すべき有害事象も 1 件（下痢 1 例）のみであり、中間解析のデータカットオフ以降に治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

全体として、TAK-625 の忍容性は良好であり、許容可能な長期安全性プロファイルが示された。

2.7.6.10 海外第 2 相　LUM001-301（アラジール症候群患者）：プラセボ対照二重盲検比較試験

添付資料番号 5.3.5.1-2（参考）

2.7.6.10.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.10-1 に示した。

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	胆汁うっ滞性肝疾患であるアラジール症候群（ALGS）のそう痒の軽減における回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害薬である LUM001（以下、TAK-625）の評価（ITCH 試験）
治験の目的	小児 ALGS 患者を対象に、 · Itch Reported Outcome（ItchRO）質問票を用いて、そう痒に対する TAK-625 の効果をプラセボと比較して評価する · TAK-625 の安全性及び忍容性を評価する · 血清胆汁酸（sBA）に対する TAK-625 の効果をプラセボと比較して評価する · 胆汁うっ滞及び肝疾患の他の生化学的マーカーに対する TAK-625 の効果をプラセボと比較して検討する
治験の種類	第 2 相
治験のデザイン	本試験は、小児 ALGS 患者を対象とした 13 週間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験である。本試験には、4 週間のスクリーニング期、5 週間の用量漸増期、8 週間の維持投与期及び 4 週間の追跡調査期が含まれた。被験者を、プラセボ（n=12）、又は TAK-625 の 3 用量［低用量（70 µg/kg/day、n=8）、中用量（140 µg/kg/day、n=8）、高用量〔280 µg/kg/day、n=8、治験実施計画書改訂版 2（version 3.0）で新設〕］のいずれかに無作為に割り付けた。
対象	主な選択基準は、12 ヵ月齢～18 歳の ALGS を有し、胆汁うっ滞の既往がある男性又は女性で、スクリーニング期の連続 2 週間における Itch Reported Outcome (Observer)〔ItchRO（Obs）〕質問票の平均デイリースコアが 2 点以上の者とした。 主な除外基準は、腸肝循環を遮断する外科手術、肝移植、ALT が基準値上限（ULN）の 15 倍超、非代償性肝硬変、他の肝疾患の既往又は合併、静脈内輸液又は栄養療法が必要な慢性下痢を有する者とした。
計画被験者数	約 36 例
投与方法・投与量及び投与期間	TAK-625 は 13 週間以上連日投与した。投与期は、用量漸増期とそれに続く維持投与期から構成された。治験薬（液剤）は、スクリーニング時に体重が 10 kg 以上の小児には 1.0 mL、体重が 10 kg 未満の小児には 0.5 mL を、シリンジを用いて経口投与した。一日の最初の食事の 30 分以上前に服用させた。 試験期間（スクリーニング期、投与期及び安全性の追跡調査期を含む）は、約 13 週間（被験者が継続試験に登録された場合）又は約 17 週間（登録されなかった場合）であった。
評価項目	有効性 有効性の主要評価項目は、ItchRO（Obs）で評価したそう痒のベースラインから最終評価時点〔Week 13／早期中止（ET）〕までの変化量の平均値とした。 有効性の副次評価項目は、以下の項目におけるベースラインから最終評価時点（Week 13/ET）までの変化量とした。 · 空腹時 sBA · 肝臓関連パラメータ（ALP、ALT、AST、GGT、総ビリルビン及び直接ビリルビン） 探索的評価項目として、そう痒、胆汁うっ滞バイオマーカー及び quality of life（QOL）に関する指標を追加した。

項　　目	内　　容
評価項目（続き）	安全性 以下の評価を用いて安全性をモニタリングした。 · 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現 · 臨床検査値の変化 · バイタルサイン、体重、身長、体格指数（BMI）などの身体検査所見 · 12 誘導心電図（ECG）の結果 · 併用薬の使用 · 特に注目すべき有害事象を以下の 5 つのカテゴリーで評価〔5 つのカテゴリー内の具体的な有害事象名は統計解析計画書（SAP）にて定義〕 ➢ 胃腸関連事象 ➢ 肝不全の進行に関連する事象 ➢ 甲状腺機能異常症 ➢ 脂溶性ビタミン欠乏症 ➢ 成長障害
解析方法	有効性 有効性の主解析対象集団は Modified Intent-to-Treat (MITT) Population であり、無作為に割り付けられた治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン後の ItchRO（Obs）一日平均スコアが 1 回以上ある全被験者と定義した。被験者は割り付けられた治験薬の投与群別に解析された。有効性の主要評価項目の解析は、Per Protocol Population についても実施した。 有効性の主要評価項目の主解析は、治験薬の投与及びベースラインの ItchRO（Obs）一日平均スコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルに基づいて実施した。ベースラインから評価時点（Week 13/ET）までの変化量の最小二乗（LS）平均値を、LS 平均値の 95% CI 及び p 値とともに、投与群及び併合群ごとに示した。各実薬群について、ベースラインからの変化量におけるプラセボ群との差の LS 平均値を、95% CI 及びプラセボ群との差に関する検定結果の p 値とともに示した。 有効性の解析では、各主要・副次評価項目について、忍容性が最も高い 2 つの用量群を併合した TAK-625 群（TAK-625-2HDC 群と呼ぶ）とプラセボ群との比較検定を最初に実施した。次に、各用量（70 µg/kg/day、140 µg/kg/day、280 µg/kg/day）群とプラセボ群の比較、さらに TAK-625 の全用量群（TAK-625 群全体）とプラセボ群の比較を行った。 有効性評価項目については、例数、平均値及び 95% CI、中央値、SD、最小値及び最大値を含む要約統計量を、治験来院ごとに各投与群別に示した。十分な被験者数が存在する場合、感度分析として反復測定分析の混合効果モデルを実施した。 有効性の副次評価項目も同様に、MITT Population を用いて解析を実施した。連続的な評価項目は、MITT Population を用いて有効性の主解析と同様に解析した。しかし、計画された各時点での、そう痒［ItchRO（Obs）及び Itch Reported Outcome (Patient)〔ItchRO（Pt）〕一日平均スコアとして評価］のベースラインからの変化量の平均値、空腹時 sBA のベースラインからの変化量の平均値、及び肝臓関連パラメータ（ALP、ALT、AST、GGT、総ビリルビン及び直接ビリルビン）のベースラインからの変化量の平均値については、反復測定 ANCOVA を用いて解析した。反復観察に適した方法を用いて、治療効果の推移を検討した。解析方法の詳細は SAP に記載した。 実測値及びベースラインからの変化量に加えて、有効性の探索的評価項目についてレスポンダー解析を実施した。カテゴリカルデータの探索的評価項目はカイ二乗検定を用いて解析し、頻度及び割合を全体及び投与群別に要約した。有効性の副及び探索的解析の p 値は、検証を目的としたものではなく、仮説を示したものと解釈した。本試験の SAP に、様々なパラメータの反応の定義及び適切な解析方法の概要を示した。

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	安全性 Safety Population は、治験薬に無作為に割り付けられ、治験薬を 1 回以上投与された全被験者と定義した。安全性の解析はすべて Safety Population を対象に実施した。被験者は投与された治験薬の投与群別に解析された。被験者が不注意により TAK-625 とプラセボの両方の投与を受けた場合、TAK-625 群に組み入れた。 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、ECG、身体検査及び併用薬の使用を含む安全性評価を、全体及び投与群別に記述的に要約した。 連続変数は、例数、平均値、SD、中央値、最小値及び最大値を含む記述統計量で要約した。質的変数は、各治験来院時の投与群別の例数と割合で要約した。特に明記しない限り、要約は、TAK-625 の各用量群、TAK-625 群全体及びプラセボ群ごとに示した。 薬物動態 TAK-625 の血漿中濃度は、実測値及びベースラインからの変化量の両方について、治験来院〔ベースライン及び Week 2、4、8、13 及び最終評価時点（Week 13/ET）〕及び投与群別に記述統計量で要約した。 すべてのデータを一覧に示した。
治験実施国（施設数）	米国、カナダ（12 施設）
試験期間	2014 年 11 月 [redacted] 日～2016 年 11 月 [redacted] 日

2.7.6.10.2 試験成績

2.7.6.10.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.10-2 に示した。合計 37 例の被験者を Safety Population とした。Safety Population は、治験薬に無作為に割り付けられ、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者が含まれた。Intent-to-Treat（ITT）Population 及び MITT Population は、Safety Population の 37 例全例を対象とした。プラセボ群の 1 例が 28.6%の治験薬を服薬しておらず、評価不能と判断されたため、Per-Protocol Population は 36 例（97.3%）となった。70 µg/kg/day 群に割り付けられ、14 µg/kg/day の単回投与を受けた 1 例が、有害事象により本試験を中止した。この被験者は、Day 3 に治験薬とおそらく／ほぼ関連なしの中等度の ALT 増加が報告され、治験薬の投与が中止された。

合計 35 例（94.6%）が治験薬投与を完了し、2 例が早期に試験を中止した。中止例の 1 例（2.7%）は有害事象による治験薬の投与中止であり（上記の 70 µg/kg/day 群の被験者）、他の 1 例（2.7%）は追跡不能であった。

表 2.7.6.10-2　被験者の内訳

	TAK-625(μg/kg/day)					
Status or Variable	70 (N=8)	140 (N=11)	280 (N=6)	Overall (N=25)	Placebo (N=12)	Overall (N=53)
Screened for Eligibility	-	-	-	-	-	53
Screen Failure[a]	-	-	-	-	-	16
Randomized	8	11	6	25	12	37
Safety Population[b] n (%)	8	11	6	25	12	37
ITT Population[c] n (%)	8 (100.0)	11 (100.0)	6 (100.0)	25 (100.0)	12 (100.0)	37 (100.0)
MITT Population[d] n (%)	8 (100.0)	11 (100.0)	6 (100.0)	25 (100.0)	12 (100.0)	37 (100.0)
Per-Protocol Population[e] n (%)	8 (100.0)	11 (100.0)	6 (100.0)	25 (100.0)	11 (91.7)	36 (97.3)
Completed Study Treatment n (%)	7 (87.5)	11 (100.0)	6 (100.0)	24 (96.0)	11 (91.7)	35 (94.6)
Discontinued Early n (%)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (8.3)	2 (5.4)
Reason for Discontinuation n (%)						
Adverse Event	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.7)

Note: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population. Assigned/planned treatment groups are presented.
ITT=intent-to-treat; MITT=modified intent-to-treat; N=number in population.
a Subjects who have not met eligibility criteria, or otherwise chose not to participate in the study, before or after randomization but prior to the first dose of study drug.
b The Safety Population includes all subjects randomly assigned to study treatment and received any amount of study drug.
c The ITT Population includes all subjects randomly assigned to study treatment and dosed.
d The MITT Population includes all subjects in the Safety Population who have at least 1 postbaseline Itch Reported Outcome (observer instrument).
e The Per-Protocol Population includes all subjects in the MITT Population who did not have a major protocol violation, inclusive of violation of entry criteria.
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 9 から引用

2.7.6.10.2.2 被験者背景

（1）人口統計学的及びその他の特性

ベースライン時の人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.6.10-3 に示した。全体として、男性が女性よりやや多かった〔男性 21 例（56.8%）、女性 16 例（43.2%）〕。年齢の平均値（SD）は 6.8（4.48）歳であり、範囲は 1～17 歳であった。白人が 29 例（78.4%）、非ヒスパニック系及びラテン系が 30 例（81.1%）であった。

TAK-625 280 μg/kg/day 群で、年齢は平均値（SD）が 5.5（4.76）歳と低く、女性が多かった〔4 例（66.7%）〕が、それ以外は各 TAK-625 群のベースライン時の特性は概ね均衡していた。プラセボ群の年齢は平均値（SD）が 5.5（4.19）歳であり、TAK-625 群全体よりやや低かった。

表 2.7.6.10-3 人口統計学的及びその他の特性（All Subjects Dosed）

	TAK-625 (μg/kg/day)					
Status or Variable/Statistic	70 (N=8)	140 (N=11)	280 (N=6)	Overall (N=25)	Placebo (N=12)	Overall (N=37)
Age (years)[a]						
N	8	11	6	25	12	37
Mean (SD)	7.4 (4.75)	8.6 (4.32)	5.5 (4.76)	7.5 (4.55)	5.5 (4.19)	6.8 (4.48)
Median	6.5	7.0	3.5	7.0	5.0	6.0
Min, Max	2, 17	3, 17	1, 12	1, 17	1, 15	1, 17
Age Category[a] n (%)						
<2 years	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.0)	1 (8.3)	2 (5.4)
2 to 4 years	2 (25.0)	2 (18.2)	3 (50.0)	7 (28.0)	5 (41.7)	12 (32.4)
5 to 8 years	3 (37.5)	5 (45.5)	0 (0.0)	8 (32.0)	4 (33.3)	12 (32.4)
9 to 12 years	2 (25.0)	2 (18.2)	2 (33.3)	6 (24.0)	1 (8.3)	7 (18.9)
13 to 18 years	1 (12.5)	2 (18.2)	0 (0.0)	3 (12.0)	1 (8.3)	4 (10.8)
Gender n (%)						
Male	6 (75.0)	7 (63.6)	2 (33.3)	15 (60.0)	6 (50.0)	21 (56.8)
Female	2 (25.0)	4 (36.4)	4 (66.7)	10 (40.0)	6 (50.0)	16 (43.2)
Height (cm)						
N	8	11	6	25	12	37
Mean (SD)	115.3 (30.94)	123.8 (25.98)	103.8 (25.62)	116.3 (27.61)	105.8 (26.01)	112.9 (27.20)
Median	112.5	117.0	96.5	114.0	102.5	111.0
Min, Max	82, 173	95, 178	75, 140	75, 178	78, 162	75, 178
Weight (kg)						
N	8	11	6	25	12	37
Mean	24.74 (17.282)	27.37 (15.670)	17.83 (8.159)	24.24 (14.769)	18.93 (9.579)	22.52 (13.410)
Median	20.40	20.50	15.10	19.50	16.45	18.40
Min, Max	10.1, 63.0	14.8, 61.6	9.4, 30.3	9.4, 63.0	9.3, 41.8	9.3, 63.0
BMI (kg/m^2)						
N	8	11	6	25	12	37
Mean (SD)	16.70 (2.010)	16.58 (2.005)	15.98 (0.667)	16.47 (1.740)	16.09 (0.955)	16.35 (1.527)
Median	16.19	16.07	16.12	16.07	16.14	16.09
Min, Max	14.7, 21.1	13.6, 19.4	15.0, 16.7	13.6, 21.1	13.8, 17.4	13.6, 21.1
Race n (%)						
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
Black or African American	1 (12.5)	1 (9.1)	1 (16.7)	3 (12.0)	2 (16.7)	5 (13.5)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White	6 (75.0)	10 (90.9)	4 (66.7)	20 (80.0)	9 (75.0)	29 (78.4)
More than 1 race	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.7)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
Ethnicity n (%)						
Hispanic or Latino	0 (0.0)	2 (18.2)	3 (50.0)	5 (20.0)	2 (16.7)	7 (18.9)
Not Hispanic or Latino	8 (100.0)	9 (81.8)	3 (50.0)	20 (80.0)	10 (83.3)	30 (81.1)
Country n (%)						
United States	6 (75.0)	10 (90.9)	5 (83.3)	21 (84.0)	12 (100.0)	33 (89.2)
Canada	2 (25.0)	1 (9.1)	1 (16.7)	4 (16.0)	0 (0.0)	4 (10.8)

Note: Percentages are 100*n/N. Assigned/planned treatment groups are presented.

BMI=body mass index; N=number in population; n=number in a given category; SD=standard deviation

a Age at time of the baseline visit.

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 10 から引用

（2）治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況については 2.7.4 ALGS に示した。

2.7.6.10.2.3 有効性の評価

（1）主要評価項目

有効性の主要評価項目である ItchRO（Obs）のベースラインから最終評価時点（Week 13/ET）までの変化量の LS 平均値（SE）は、プラセボ群と比較して TAK-625-2HDC 群で統計学的に有意ではなかった〔-0.473（0.3281、p=0.1594）〕。数値上の ItchRO（Obs）の改善は、280 µg/kg/day 群を除くすべての投与群で認められたが、TAK-625 全体群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。Week 13/ET 時点で、TAK-625 群全体でのプラセボ群に対する変化量の LS 平均値（SE）の群間差は-0.612（0.3071、p=0.0550）であった。この差は主に、70 µg/kg/day 群〔-0.889（0.3969、p=0.0321）〕と 140 µg/kg/day 群〔-0.906（0.3503、p=0.0145）〕で、変化量の LS 平均値（SE）のプラセボ群との群間差が統計学的に有意であったことに起因するものであった。

ItchRO（Obs）のベースラインからの変化量の LS 平均値（SE）は、TAK-625 群全体では-1.192（0.1766、p<0.0001）、プラセボ群では-0.580（0.2453、p=0.0242）であった。ItchRO（Obs）のベースラインからの変化量の LS 平均値（SE）は、70 µg/kg/day 群では-1.470（0.3034、p<0.0001）であり、140 µg/kg/day 群の-1.486（0.2597、p<0.0001）と近似していた。TAK-625-2HDC 群では、-1.053（0.2138、p<0.0001）であった。280 µg/kg/day 群では、ベースラインからの変化量の LS 平均値（SE）は-0.620（0.3575）と小さく、統計学的に有意ではなかった（p=0.0927）。

（2）副次評価項目

1）血清胆汁酸のベースラインからの変化量

副次評価項目である sBA のベースラインから最終評価時点（Week 13/ET）までの変化量は、TAK-625 群全体及び 70 µg/kg/day 群〔それぞれ-61.732 µmol/L（23.9476、p=0.0149）及び -117.401 µmol/L（46.2353、p=0.0163）〕では統計学的に有意な改善が認められたが、140 µg/kg/day 群、280 µg/kg/day 群、TAK-625-2HDC 群及びプラセボ群では認められなかった。プラセボ群と比較して、すべての TAK-625 群で sBA に数値上の改善は認められたが、これらの改善は統計学的に有意な差ではなく、明らかな用量反応関係は認められなかった。
70 µg/kg/day 群でみられた大きな治療効果は、主に、ベースラインの sBA が非常に高い被験者で試験期間を通して大きな変化が認められたこと（外れ値）によるものであった。これは、真の治療効果ではなく、自然変動による可能性が高いと考えられる。

2）肝臓関連パラメータのベースラインからの変化量

副次評価項目である肝臓関連パラメータのベースラインから最終評価時点（Week 13/ET）までの変化量は、プラセボ群では統計学的な有意差のないわずかな低下〔LS 平均値（SE）で AST は-3.691 U/L（13.0114、p=0.7786）、ALT は-11.928 U/L（13.9736、p=0.3999）〕であったのに対し、TAK-625 群全体ではわずかな増加〔AST は 16.211 U/L（9.4036、p=0.0947）、ALT は 19.130 U/L（10.0280、p=0.0657）〕であった。ALP 及び GGT では、ベースラインから又はプラセボ群と比較して統計学的に有意な変化は認められなかった。総ビリルビン及び

直接ビリルビンは、TAK-625 群全体でベースラインから統計学的に有意な低下が認められた〔LS 平均値（SE）はそれぞれ-0.483 mg/dL（0.2072、p=0.0265）及び-0.382 mg/dL（0.1157、p=0.0024）〕。直接ビリルビンのわずかな改善も、プラセボ群と比較して TAK-625 群全体で認められた〔-0.392 mg/dL（0.1973、p=0.0556）〕。

（3）探索的評価項目

低比重リポタンパク質（LDL）コレステロールのベースラインから最終評価時点（Week 13/ET）までの変化量の平均値（SE）は、TAK-625 群全体で-20.8 mg/dL（6.12、p=0.0019）、プラセボ群で 2.4 mg/dL（8.43、p=0.7754）であった。プラセボ群と比較した変化量の LS 平均値（SE）の群間差は、TAK-625 群全体で統計学的に有意であった〔-23.3 mg/dL（10.42、p=0.0329）〕。

レスポンダー〔ベースライン後の ItchRO（Obs）一日平均スコアがそれぞれのベースラインスコアから 0.5 以上低下したと定義〕に分類された被験者の割合は、TAK-625 群全体で 76.0%、プラセボ群で 41.7%であった（p=0.0406）。

ItchRO（Obs）一日平均スコアがベースラインから 1.0 以上低下したのは TAK-625 群全体で 17 例（68.0%）〔プラセボ群 3 例（25.0%）、p=0.0323〕、1.5 以上低下したのは 10 例（40%）〔プラセボ群 1 例（8.3%）、p=0.0642〕であった。

TAK-625 群全体でプラセボ群と比較して、Week 13/ET までに Clinical Scratch Scale スコアが 1 以上低下した被験者の割合が統計学的に有意に高かった（70.8%対 25.0%、p=0.0140）。

血清オートタキシン、線維芽細胞増殖因子 19（FGF-19）及び線維芽細胞増殖因子 21（FGF-21）濃度のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して意味のある差を示さなかった。一方、オートタキシン濃度では、Week 13 で、プラセボ群では増加〔変化量の LS 平均値（SE）：328.42 ng/mL（416.758）〕したのに対し、TAK-625 群全体で中等度の低下が認められた〔変化量の LS 平均値（SE）：-231.97 ng/mL（267.318）〕。血清 7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン（7αC4）濃度に関してわずかな用量反応関係がみられたことから、TAK-625 の生物学的活性が示唆された。しかし、ベースラインから Week 13/ET までの変化量に、各 TAK-625 群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差は認められなかった。

黄色腫を有さない被験者の割合は、TAK-625 群全体でプラセボ群と比較して、Week 13/ET 時点でわずかに高かった（82.6%対 54.5%）。

ビタミン D 濃度が低下〔TAK-625 群全体 7 例（29.2%）、プラセボ群 2 例（18.2%）〕又は国際標準比（INR）1.2 以上〔TAK-625 群全体 7 例（31.8%）、プラセボ群 1 例（11.1%）〕の被験者は、Week 13/ET 時点で、プラセボ群と比較して TAK-625 群全体でわずかに多かった。

小児 QoL 評価尺度（PedsQL）Parent Functioning Summary スコアでは、Week 13/ET 時点でスコアの改善がすべての TAK-625 群で認められた。TAK-625 群全体で、LS 平均値（SE）が 11.628（3.4511、p=0.0024）でベースラインから増加であったのに対し、プラセボ群では減少し、-3.561（5.0990、p=0.4914）であった。TAK-625 群全体の平均値（SD）スコアは、プラセボ群と比較して Week 13/ET 時点で高かった〔それぞれ 77.66（17.120）、66.88（23.223）〕。

QOL で、Week 13/ET に PedsQL Total スコア（Parent）は、TAK-625 群全体では LS 平均値（SE）が 8.432（3.4646、p=0.0216）増加して統計学的に有意な改善が認められたが、プラセボ群はベースラインからの変化はほとんどなかった〔変化量の LS 平均値（SE）：0.743（4.8575、

p=0.8795）〕。TAK-625 群全体とプラセボ群の群間差は統計学的に有意ではなかった（p=0.2162）。

事後レスポンダー解析では、「ベースラインからの sBA 変化量が 50%以上低下かつ Week 13/ET 時点での ItchRO（Obs）が 1 以上減少」をレスポンダーの基準とした。レスポンダーは TAK-625 群全体で 9 例（36.0%）、プラセボ群で 0 例（0.0%）であり、レスポンダーの割合に統計学的な有意差が認められた（p=0.0163）。

2.7.6.10.2.4 安全性の評価

本項以降では治験治療下で発現した有害事象（TEAE）を「有害事象」として示した。

（1）有害事象の概要

本試験中に死亡は報告されなかった。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は 1 例のみであった。本被験者は TAK-625 群で Day 1 に 14 µg/kg/day の単回投与を受け、その後 ALT 増加を発現し、治験担当医師により治験薬とおそらく／ほぼ関連なしと判断されたが、治験薬の投与を中止した。

TAK-625 群全体で、有害事象は 22 例（88.0%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 15 例（60%）で報告された。有害事象の発現頻度に用量反応関係は認められなかった。プラセボ群では、有害事象は 12 例（100%）発現し、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 7 例（58.3%）で報告された。

重篤な有害事象は、70 µg/kg/day 群の被験者 1 例（14.3%）に、入院を要する高度の嘔吐が認められたが、治験薬とおそらく／ほぼ関連なしと判断された。

高度の有害事象は、TAK-625 の 70 µg/kg/day 群の 2 例（28.6%）で報告された。ALT 増加が 1 例、嘔吐、頭痛及び痙攣が 1 例（上記の重篤な有害事象の被験者）であった。プラセボ群の 2 例（16.7%）にも高度の有害事象が発現し、腹痛及びダニ皮膚炎が各 1 例（8.3%）であった。高度の有害事象に用量反応関係は認められなかった。

（2）有害事象

いずれかの投与群で 2 例以上報告された有害事象の発現頻度、及び重篤な有害事象を発現した症例の一覧をそれぞれ表 2.7.6.10-4 及び表 2.7.6.10-5 に示した。TAK-625 群全体では、有害事象が最も多く報告された器官別大分類（SOC）は胃腸障害で 15 例（60.0%）、次いで感染症および寄生虫症で 10 例（40%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害で 9 例（36.0%）、臨床検査で 8 例（32.0%）、一般・全身障害および投与部位の状態で 7 例（28.0%）であった。

全体的に、肝不全の進行に関連する事象は、TAK-625 群全体とプラセボ群で同程度の頻度で報告された〔それぞれ 15 例（60%）、9 例（75%）〕。TAK-625 群で ALT 増加及び INR 増加、鼻咽頭炎、咳嗽の発現頻度がわずかに高いことを除き、TAK-625 群とプラセボ群の間で同様であった。

脂溶性ビタミン欠乏症の発現は、TAK-625 群の被験者で、プラセボ群の被験者と比較して少なかった〔それぞれ 4 例（16.0%）、6 例（50.0%）〕。

表 2.7.6.10-4　いずれかの投与群で 2 例以上報告された有害事象の発現頻度：投与期間全体（Safety Population）

	TAK-625 (μg/kg/day)					
System Organ Class[a] Preferred Term	14 (N=1)	70 (N=7)	140 (N=11)	280 (N=6)	Overall (N=25)	Placebo (N=12)
Number of Subjects with at Least 1 TEAE	1 (100.0%)	7 (100.0%)	9 (81.8%)	5 (83.3%)	22 (88.0%)	12 (100.0%)
胃腸障害	0 (0.0%)	4 (57.1%)	7 (63.6%)	4 (66.7%)	15 (60.0%)	7 (58.3%)
下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (54.5%)	2 (33.3%)	8 (32.0%)	6 (50.0%)
腹痛	0 (0.0%)	2 (28.6%)	1 (9.1%)	1 (16.7%)	4 (16.0%)	2 (16.7%)
上腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (18.2%)	1 (16.7%)	3 (12.0%)	2 (16.7%)
嘔吐	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (9.1%)	1 (16.7%)	3 (12.0%)	1 (8.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	2 (28.6%)	3 (27.3%)	2 (33.3%)	7 (28.0%)	4 (33.3%)
発熱	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (18.2%)	2 (33.3%)	6 (24.0%)	3 (25.0%)
感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	3 (42.9%)	5 (45.5%)	2 (33.3%)	10 (40.0%)	6 (50.0%)
上気道感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (18.2%)	0 (0.0%)	2 (8.0%)	2 (16.7%)
鼻咽頭炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	3 (12.0%)	0 (0.0%)
耳感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (18.2%)	0 (0.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	1 (100.0%)	3 (42.9%)	3 (27.3%)	1 (16.7%)	8 (32.0%)	1 (8.3%)[b]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (100.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)
国際標準比増加	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)
好中球数減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	1 (16.7%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (100.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (8.0%)	3 (25.0%)
四肢痛	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	2 (16.7%)
神経系障害	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (18.2%)	2 (33.3%)	6 (24.0%)	0 (0.0%)
頭痛	0 (0.0%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	3 (12.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	3 (42.9%)	3 (27.3%)	3 (50.0%)	9 (36.0%)	2 (16.7%)
咳嗽	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (18.2%)	2 (33.3%)	6 (24.0%)	0 (0.0%)
鼻閉	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	1 (100.0%)	1 (14.3%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	3 (12.0%)	2 (16.7%)
発疹	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (8.0%)	2 (16.7%)

N=number in population; TEAE=treatment-emergent adverse event

a Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

b A single subject in the placebo group experienced a TEAE of blood bicarbonate decreased.

Note: Percentages are 100*n/N. Treatment groups are based on treatment received. For TAK-625 treatment, the dose received at the end of the dose escalation period, or the last dose received if the subject discontinued from the study during the dose escalation period, is presented. Subjects were counted only once for each System Organ Class and Preferred Term.

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 53 から引用

表 2.7.6.10-5　重篤な有害事象を発現した症例一覧（Safety Population）

被験者識別コード	発現時投与量[1] (μg/kg/day)	有害事象 (PT)	程度	発現日[2] (投与●日目)	持続期間 (日間)	転帰	治験薬との因果関係
TAK-625							
[redacted]	70	嘔吐	Grade 3	68	4	回復	おそらく／ほぼ関連なし

[1] For AEs that started after the last dose or during drug discontinuation, the last treatment received is listed.

[2] Study Day is calculated relative to the date of the first dose of study drug.

事象名：MedDRA ver 16.0

持続期間は、有害事象の（消失日）－（発現日）+1 により算出した。

総括報告書（5.3.5.1-2）Listing 16.2.7.3 から引用

（3）臨床検査値

1）臨床検査値の変動

① 生化学的検査

安全性の懸念を示唆する臨床的に意味のある臨床検査値異常の傾向は認められなかった。

生化学的検査値異常の有害事象が、以下の SOC で報告された。

臨床検査

・ALT 増加（中等度又は高度）：2 例（8.0%）、それぞれ TAK-625 14 又は 70 μg/kg/day 群
・GGT 増加（軽度）：2 例（8.0%）、TAK-625 70 及び 140 μg/kg/day 群
・AST 増加（軽度）：1 例 1 件、TAK-625 14 μg/kg/day 群
・ALP 増加（中等度）1 例 1 件、TAK-625 70 μg/kg/day 群
・血中重炭酸塩減少（中等度）：1 例 1 件、プラセボ群

② 血液学的検査

TAK-625 群全体の結果は、プラセボ群と概ね同様であった。安全性の懸念を示唆する臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

血液学的検査値異常の有害事象が、以下の SOC で報告された。

臨床検査

・好中球数減少（軽度及び中等度）：2 例（8.0%）、TAK-625 140 及び 280 μg/kg/day 群

③ 尿検査

尿検査データに臨床的に懸念のある所見は認められなかった。

④ 凝固

TAK-625 群全体で、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）のベースラインでの平均値（SD）は 35.01（7.850）秒であり、最終評価時点（Week 13/ET）では 34.47（4.235）秒にわずかに変化した。プラセボ群では、ベースラインの平均値（SD）は 34.79（7.958）秒、最終評価時点（Week 13/ET）では 35.77（5.878）秒であった。最終評価時点（Week 13/ET）のベースラインからの変化量の平均値は、TAK-625 群全体及びプラセボ群でそれぞれ 0.55（6.325）秒及び 0.98（4.659）秒であった。

以下の凝固検査値異常が有害事象として報告された。

・INR 増加（軽度及び中等度）：2 例（8.0%）、TAK-625 70 μg/kg/day 群 1 例（14.3%）及び 140 μg/kg/day 群 1 例（9.1%）

⑤ 脂溶性ビタミン

最終評価時点（Week 13/ET）の脂溶性ビタミンは、レチノール結合タンパク質（RBP）を除き、プラセボ群と比較して平均値の低下が大きかったが、いずれも臨床的に意味のある変化ではなかった。

・25-ヒドロキシビタミン D：プラセボ群のベースラインからの変化量の平均値（SD）は 1.3 ng/mL（4.67）と平均値が増加したのに対し、TAK-625 群全体では-0.7 ng/mL（16.95）であった。

・RBP：プラセボ群のベースラインからの変化量の平均値（SD）は-0.20 mg/dL（0.913）であったのに対し、TAK-625 群全体では-0.07 mg/dL（0.772）であった。
・α-トコフェロール：プラセボ群のベースラインからの変化量の平均値（SD）は-0.040 mg/dL（0.1796）であったのに対し、TAK-625 群全体では-0.065 mg/dL（0.2653）であった。
・総脂質：プラセボ群のベースラインからの変化量の平均値（SD）は-62.2 mg/dL（255.32）であったのに対し、TAK-625 群全体では-155.8 mg/dL（543.03）であった。
・ビタミン A（レチノール）：プラセボ群のベースラインからの変化量の平均値（SD）は0.5 µg/dL（7.67）であったのに対し、TAK-625 群全体では-1.7 µg/dL（10.39）であった。

また、脂溶性ビタミン異常の有害事象が、以下の SOC で報告された。
代謝および栄養障害
・ビタミン E 欠乏（軽度又は中等度）：各 1 例 1 件、それぞれ TAK-625 140 µg/kg/day 群又はプラセボ群

⑥ 脂質パネル

最終評価時点（Week 13/ET）における各脂質パラメータは、コレステロールは、TAK-625 群全体〔ベースラインからの変化量の平均値（SD）：-42.5 mg/dL（139.29）〕と比較して、プラセボ群〔同：-60.7 mg/dL（86.25）〕では大きく低下した。LDL コレステロールは、プラセボ群〔同：0.6 mg/dL（33.10）〕は上昇したのに対し、TAK-625 群全体では低下した〔同：-18.0 mg/dL（30.03）〕。高比重リポタンパク質（HDL）コレステロールは、プラセボ群〔同：2.0 mg/dL（18.96）〕に対し、TAK-625 群全体〔同：13.9 mg/dL（19.00）〕では上昇が大きかった。トリグリセリドは、TAK-625 群全体で低下し〔同：-34.8 mg/dL（99.49）〕、プラセボ群で上昇した〔同：14.3 mg/dL（74.37）〕。

⑦ 胆汁うっ滞バイオマーカー

胆汁うっ滞バイオマーカーの解析では、全体的に、TAK-625 群のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して大きかった。特に、オートタキシン濃度では、Week 13 で、プラセボ群での増加〔変化量の LS 平均値（SE）：328.42 ng/mL（416.758）、p=0.2727〕に対し、TAK-625 群全体では中等度の低下が認められた〔変化量の LS 平均値（SE）：-231.97 ng/mL（267.318）〕。

各胆汁うっ滞バイオマーカーについて、TAK-625 群全体及びプラセボ群のベースラインから最終評価時点（Week13/ET）までの変化量の平均値（SD）は以下のとおりであった〔中央値が定量下限を上回る胆汁うっ滞バイオマーカーの結果を記載した〕。

・総抱合胆汁酸（µmol/L）：-62.445 µmol/L（144.3643）及び-6.763 µmol/L（73.3522）
・総 sBA（µmol/L）：-61.525 µmol/L（144.9218）及び-6.589 µmol/L（74.0073）
・グリコケノデオキシコール酸（µmol/L）：-6.802 µmol/L（30.8095）及び 1.228 µmol/L（21.6408）
・グリココール酸（µmol/L）：-29.905 µmol/L（56.7143）及び-6.653 µmol/L（24.0385）

・グリコウルソデオキシコール酸（μmol/L）：-1.930 μmol/L（34.3709）及び 3.593 μmol/L（23.2030）
・タウロケノデオキシコール酸（μmol/L）：-3.285 μmol/L（15.7662）及び 0.928 μmol/L（8.0893）
・タウロコール酸（μmol/L）：-20.875 μmol/L（43.8799）及び-7.191 μmol/L（18.4863）
・タウロウルソデオキシコール酸（μmol/L）：-0.187 μmol/L（7.8341）及び 1.094 μmol/L（3.3790）
・ウルソデオキシコール酸（μmol/L）：TAK-625 群全体：0.545 μmol/L（1.7896）及び 0.206 μmol/L（1.4726）
・7αC4（ng/mL）：4.37 ng/mL（23.849）及び-2.54 ng/mL(2.959)
・オートタキシン（ng/mL）：-670.4009 ng/mL（1726.07635）及び 432.6592 ng/mL（1508.98944）
・FGF-19（pg/mL）：-65.5973 pg/mL（445.07542）及び-173.6516 pg/mL（506.10112）
・FGF-21（pg/mL）：-20.8613 pg/mL（64.80597）及び 6.1342 pg/mL（47.24840）

2）臨床検査値の推移

大部分の被験者で、正常から異常又は異常から正常への臨床的に意味のある変化が認められたが、ほとんどが有害事象とはみなされなかった。

（4）バイタルサイン

治験薬投与によるバイタルサインの変化はなく、薬剤による影響も認められなかった。

収縮期及び拡張期血圧を評価時点別に解析した結果、明らかに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

バイタルサインのうち、正常範囲外の値として、以下の有害事象が報告された。

・発熱：プラセボ群で 3 例（25.0%）（3 例の当該有害事象はすべて軽度）、TAK-625 群全体で 6 例（24.0%）。TAK-625 群全体の内訳は、70、140 及び 280 μg/kg/day 群で各 2 例〔70 及び 140 μg/kg/day 群（両用量とも軽度及び中等度が各 1 例〕、280 μg/kg/day 群（軽度が 2 例）〕であった。
・収縮期血圧上昇（軽度）：TAK-625 280 μg/kg/day 群で 1 例（16.7%）。

（5）安全性に関連する他の観察項目

本試験の被験者の多くは典型的な ALGS 患者であり、先天性心異常を有することから、スクリーニング時及び最終評価時点（Week 13/ET）に ECG を実施した。試験期間中、いずれの投与群においても、正常から異常への意味のある変化は認められなかった。

被験者 1 例で、Day 86 に ECG 異常の有害事象が報告され、左室肥大と判断された。重症度は軽度であり、治験薬とおそらく／ほぼ関連なしと判断された。

ECG のベースラインから変化のうち、以下の変化は臨床的に意味があると判断された。

・右脚ブロック及び異所性心房リズム：1 例、最終評価時点（Week 13/ET）
・左室肥大：1 例（上記の左室肥大と同一症例）、最終評価時点（Week 13/ET）

その他の数例でも ECG のベースラインからの変化が認められたが、臨床的に意味のある変化ではないと判断された。

2.7.6.10.3 結論

- 主解析〔ItchRO（Obs）のベースラインから最終評価時点（Week 13/ET）までの変化量の平均値を TAK-625-2HDC 群とプラセボ群で比較〕では、有効性の主要評価項目は達成されなかった。しかし、TAK-625 群のそう痒の改善は、高用量群（280 µg/kg/day 群）を除き、ItchRO（Obs）スコアが臨床的に意味のある差とされる 1.0 より一貫して大きく、プラセボ群で観察された効果の約 2 倍であった。Week 13/ET 時点で、TAK-625 群全体でのプラセボ群に対する LS 平均値（SE）の群間差は-0.612（0.3071、p=0.0550）であった。この差は、主に 70 µg/kg/day 群〔-0.889（0.3969、p=0.0321）〕及び 140 µg/kg/day 群〔-0.906（0.3503、p=0.0145）〕における統計学的に有意な群間差に起因するものであった。
- すべての TAK-625 群で、空腹時 sBA のベースラインからの低下は、プラセボ群で観察された低下よりも数値上は大きかったが、統計学的に有意な差ではなかった。
- 事後レスポンダー解析では、ItchRO（Obs）及び sBA の臨床的に意味のある減少幅で定義したレスポンダーの割合は、TAK-625 群全体とプラセボ群の間で統計学的な有意差が認められた。具体的には、レスポンダー基準〔ベースラインからの sBA 変化量が 50%以上低下かつ最終評価時点（Week 13/ET）での ItchRO（Obs）が 1 以上減少〕を満たした被験者が、プラセボ群ではなかった（0.0%）のに対し、TAK-625 群全体では 36%であった（p=0.0163）。
- TAK-625 群全体では、主に直接ビリルビンの減少により、総ビリルビンが Week 13/ET 時点でベースラインから統計学的に有意に減少した。また、TAK-625 群ではプラセボ群と比較して ALT/AST の軽微な増加傾向が一貫して認められた。しかし、用量反応関係はなく、統計学的な有意差も認められなかった。
- 嘔吐（おそらく／ほぼ関連なし）の重篤な有害事象が 1 件、ALT 増加（おそらく関連なし）による中止が 1 件報告された。全体として、有害事象は概ね軽度又は中等度であり、TAK-625 群で ALT 増加及び INR 増加、鼻咽頭炎、咳嗽の発現頻度がわずかに高いことを除き、TAK-625 群とプラセボ群の間で同様であった。
- 本試験では死亡は報告されなかった。
- 新たな安全性シグナルは特定されなかった。
- TAK-625 の忍容性は、いずれの用量でも概ね良好であった。

2.7.6.11 海外第 2 相　LUM001-302（アラジール症候群患者）：プラセボ対照二重盲検比較試験

添付資料番号 5.3.5.1-3（参考）

2.7.6.11.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.11-1 に示した。

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	アラジール症候群（ALGS）を有する小児患者を対象に胆汁うっ滞性肝疾患の治療における回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害薬である LUM001（以下、TAK-625）の安全性及び有効性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
治験の目的	· ALGS の小児患者における TAK-625 の安全性及び忍容性を評価する · ALGS に関連する血清胆汁酸（sBA）に対する TAK-625 の効果をプラセボと比較して評価する · ALGS に関連する肝酵素に対する TAK-625 の効果をプラセボと比較して評価する · ALGS に伴うそう痒に対する TAK-625 の効果をプラセボと比較して評価する · ALGS に関連する他の生化学的マーカーに対する TAK-625 の効果をプラセボと比較して検討する
治験の種類	第 2 相
治験のデザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験。 本試験は、慢性胆汁うっ滞性肝疾患を特徴とする遺伝性疾患である ALGS の小児患者を対象とした試験であり、TAK-625 を 13 週間にわたり連日投与したときの効果をプラセボと比較して評価することを目的としてデザインされた。
対象	選択基準 1. 12 ヵ月齢～18 歳の男性又は女性 2. 治験実施計画書に記載された診断基準に基づき ALGS と診断された者 3. 総 sBA が年齢ごとの基準値上限（ULN）の 3 倍超の胆汁うっ滞を有する者 4. 肝疾患のみによって説明できる難治性そう痒の者 5. 無作為化前のスクリーニング期の連続 2 週間における Itch Reported Outcome（ItchRO）質問票の平均デイリースコアが 2 点以上（最大可能デイリースコアは 4 点）であること。デイリースコアは、朝及び晩の ItchRO スコアの高い方のスコアとする。平均デイリースコアは、すべてのデイリースコアの合計を ItchRO 記録日数で除して求める 6. 生来の肝臓 7. 妊娠可能な女性は、スクリーニング時の尿又は血清妊娠検査（β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン）が陰性で、ベースライン来院時に尿妊娠検査が陰性の者 8. 性生活を持つ女性は、試験期間中、効果的な避妊法（1%以下の失敗率）を使用する準備が整えられる者。有効な避妊法は以下のとおり a. ホルモン剤（例：避妊薬、パッチ、筋肉内インプラント又は注射） b. バリア法〔例：殺精子剤と併用したコンドーム（男性又は女性）又はペッサリー〕 c. 子宮内避妊器具 9. 英語を読み、理解する能力のある者（介護者及びアセント取得年齢を超える被験者） 10. 試験期間中に一貫した介護者（複数可）が存在する者 11. 倫理委員会で承認された同意及びアセント（該当する場合）ができる者 12. 実施医療機関から規定の電話連絡を受けることができる者 13. 介護者（及び年齢相応の被験者）は、電子日誌デバイスを少なくとも 20 週間毎日使用する意思及び能力がなければならない 14. 介護者（及び年齢相応の被験者）は、本試験開始時に電子日誌ソフトウェアのライセンス契約をデジタルで承諾しなければならない 15. 介護者（及び年齢相応の被験者）は、無作為化の前に、スクリーニング期の連続 2 週間で週に 10 回以上（朝又は晩）（最大報告可能回数=14 回／週）の電子日誌報告を完了しなければならない

項　　目	内　　容
対象（続き）	除外基準 1. 下痢及び／又はその後遺症のため、静脈内輸液又は栄養療法が必要な慢性下痢を有する者 2. 腸肝循環を遮断する外科手術の既往がある者 3. 過去に肝移植を受けたことがある者 4. 非代償性肝硬変〔国際標準比（INR）が 1.5 超、アルブミン 30 g/L 未満、臨床的に重要な腹水、静脈瘤出血及び／又は脳症の既往又は存在〕を有する者 5. スクリーニング時の ALT 又 AST が ULN の 15 倍超である者 6. その他の肝疾患の既往又は合併がある者 7. 腸管での胆汁酸塩の代謝を含む薬剤の吸収、分布、代謝又は排泄を阻害することが知られている他の疾患又は病態（炎症性腸疾患等）の既往又は合併がある者 8. ヒト免疫不全ウイルス感染の既往がある者 9. がんを有する者。ただし、上皮内癌、又はスクリーニングの 5 年以上前にがんの治療を受け再発のエビデンスがない者は除く 10. 無作為化前 20 週間以内に妊娠若しくは授乳していた又は妊娠を計画していた女性。 11. アルコール又は薬物乱用の既往がある者 12. 無作為化前 30 日以内及び試験期間を通して、胆汁酸／脂質吸着樹脂の投与を受けた者 13. 無作為化前 30 日以内又は治験薬の半減期の 5 倍の期間のいずれか長い方の期間内に治験薬、生物学的製剤又は医療機器の臨床試験に参加した者 14. 治験担当医師の判断に基づき、同意取得の妥当性を損なう、又は治験実施計画書の不遵守につながる可能性がある、医療レジメンの不遵守、信頼性の欠如、精神不安定、又は機能不全の既往がある者 15. 治験担当医師又はメディカルモニターの判断により、被験者の安全性を損なう、又は被験者が本試験に参加若しくは試験を完了するのを妨げる可能性があるその他の状態若しくは異常を有する者
計画被験者数	18 例
投与方法・投与量及び投与期間	2 つの用量コホートがあり、各コホートで、適格な被験者を 2：1（実薬対プラセボ）の割合で無作為に割り付けた。 · コホート A：TAK-625 経口液剤 140 μg/kg/day（n=6）又はプラセボ（n=3） · コホート B：TAK-625 経口液剤 70 若しくは 280 μg/kg/day（n=6）、又はプラセボ（n=3） 試験期間は、最長 4 週間のスクリーニング期、最長 13 週間の投与期〔用量漸増期（最長 5 週間）、維持投与期（最長 11 週間）〕及び 4 週間の追跡調査期であった。
評価項目	有効性 有効性の主要評価は、以下の項目についてのベースラインから Week 13／早期中止（ET）までの変化量をプラセボと比較することであった（被験者が Week 13 に到達しなかった場合、ET データを用いる）。 · 空腹時 sBA 有効性の副次評価は、以下の項目についてのベースラインから Week 13/ET までの変化量をプラセボと比較することであった。 · 肝酵素〔ALT、AST、ALP〕 · Itch Reported Outcome (Observer)〔ItchRO（Obs）〕及び Itch Reported Outcome (Patient)〔ItchRO（Pt）〕で評価したそう痒。一日平均スコアは、ベースラインは投与前 7 日間、Week 13 は最後の投与 7 日間を用いて算出した。 · Week 13 及び最終評価時点（Week 13/ET）における小児 QoL 評価尺度（PedsQL）のベースラインからの変化量 有効性の他の評価には、以下の項目が含まれた。 · Week 13 及び最終評価時点（Week 13/ET）における Patient Impression of Change（PIC） · Week 13 及び最終評価時点（Week 13/ET）における Caregiver Impression of Change（CIC）スコア · Week 13 及び最終評価時点（Week 13/ET）における Caregiver Global Therapeutic Benefit（CGTB）の評価 安全性 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図（ECG）、身体検査、併用薬の使用等の安全性の指標を評価した。

項　　目	内　　容
解析方法	有効性 有効性の主解析対象集団は、Modified Intent-to-Treat（MITT）Population であり、無作為割付され、1 回以上治験薬の投与を受け、1 回以上のベースライン後の有効性評価を受けたすべての被験者と定義した。被験者は、割り付けられた投与群別に解析した。 有効性評価項目は、例数、平均値、中央値、SD、最小値及び最大値を含む要約統計量を、治験来院ごとに投与群別に示した。 ベースラインからの変化量の評価に加えて、レスポンダー解析も検討した。奏効の定義とその適切な解析方法は、本試験の統計解析計画書（SAP）に概説した。 有効性の副次及び探索的評価項目は、上記と同様に解析した。反復観察に適した方法を用いて、治療効果の推移を検討した。また、併用薬の影響を評価した。解析方法の詳細は SAP に記載した。 薬物動態 TAK-625 の血漿中濃度を記述統計量で要約した。 安全性 安全性の解析はすべて Safety Population を対象に実施した。Safety Population は、無作為割付され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。被験者は、割り付けられた投与群別に解析した。 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、ECG、身体検査、併用薬の使用等の安全性評価を記述的に要約した。量的変数は、各治験来院時の測定値自体及び投与群別のベースラインからの変化量について、例数、平均値、中央値、SD、最小値及び最大値を含む記述統計量を示した。質的変数は、各治験来院時の投与群別の例数及び割合を用いて要約した。 すべてのデータを一覧に示した。
治験実施国（施設数）	英国（3 施設）
試験期間	2013 年 9 月 ■ 日～2015 年 2 月 ■ 日

2.7.6.11.2 試験成績

試験成績は、治験総括報告書 Amendment 1（作成日：2017 年 5 月 ■ 日）の解析結果を示した。

2.7.6.11.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.11-2 に示した。無作為割付された 20 例のうち、19 例が本試験を完了し、1 例が有害事象により早期中止した。

表 2.7.6.11-2　被験者の内訳（All Subjects）

	TAK-625 (μg/kg/day)			Placebo			
Status	140	280	Overall	Cohort A	Cohort B	Overall	Overall
Variable/Statistic	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Screened for eligibility	-	-	-	-	-	-	30
Screen failure[a]	-	-	-	-	-	-	10
Randomized	6	8	14	3	3	6	20
Safety population[b]	6	8	14	3	3	6	20
ITT population[c]	6 (100.0)	8 (100.0)	14 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	20 (100.0)
mITT population[d]	6 (100.0)	8 (100.0)	14 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	20 (100.0)
PP population[e]	6 (100.0)	7 (87.5)	13 (92.9)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	19 (95.0)
Completed study treatment	6 (100.0)	8 (100.0)	14 (100.0)	3 (100.0)	2 (66.7)	5 (83.3)	19 (95.0)
Discontinued early	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (5.0)
Reason for discontinuation							
Adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (5.0)

ITT=intent-to-treat; mITT=modified intent-to-treat; PP=per protocol.

a Subjects who had not met eligibility criteria, or otherwise chose not to participate in the study, before or after randomization but prior to the first dose of study drug.

b The Safety population included all subjects randomly assigned to study treatment and who received any amount of study drug.

c The ITT population included all subjects randomly assigned to study treatment and dosed.

d The mITT population included all subjects in the Safety population who had at least 1 postbaseline efficacy assessment.

e The Per Protocol population included all subjects in the Safety population who did not have a major protocol violation.

Note: Percentages are based on the number of subjects in the Safety population. Assigned/planned treatment groups are presented.

総括報告書 Amendment 1（5.3.5.1-3）Table 9 から引用

2.7.6.11.2.2 被験者背景

（1）人口統計学的及びその他の特性

ベースライン時の人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.6.11-3 に示した。被験者全体のベースライン時の年齢の平均値（SD）は、5.9（4.93）歳であったが、TAK-625 群全体は 6.4（5.69）歳、プラセボ群は 4.7（2.42）歳であった。プラセボ群では 9 歳以上の被験者はいなかった。TAK-625 群全体では、9～12 歳で 2 例（14.3%）、13～18 歳で 3 例（21.4%）であった。TAK-625 群全体では男性は 9 例（64.3%）であったが、プラセボ群では 1 例（16.7%）のみであり、女性〔全集団で 10 例（50.0%）〕は両投与群で同数（5 例）であった。

表 2.7.6.11-3　人口統計学的及びその他の特性（Intent-to-treat Population）

Variable	TAK-625 (μg/kg/day)			Placebo			
Baseline Characteristics	140 N=6	280 N=8	Overall N=14	Cohort A N=3	Cohort B N=3	Overall N=6	Overall N=20
Age (yrs)[a]							
n	6	8	14	3	3	6	20
Mean	5.8	6.8	6.4	5.0	4.3	4.7	5.9
SD	4.49	6.73	5.69	2.00	3.21	2.42	4.93
Median	4.5	3.5	3.5	5.0	3.0	4.0	4.0
Min, max	2, 12	1, 16	1, 16	3, 7	2, 8	2, 8	1, 16
Age category (yrs)[a]							
<2 (n, %)	0 (0.0)	3 (37.5)	3 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.0)
2 to 4 (n, %)	3 (50.0)	1 (12.5)	4 (28.6)	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (50.0)	7 (35.0)
5 to 8 (n, %)	1 (16.7)	1 (12.5)	2 (14.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)	5 (25.0)
9 to 12 (n, %)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)
13 to 18 (n, %)	0 (0.0)	3 (37.5)	3 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.0)
Gender							
Male (n,%)	4 (66.7)	5 (62.5)	9 (64.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (16.7)	10 (50.0)
Female (n,%)	2 (33.3)	3 (37.5)	5 (35.7)	3 (100.0)	2 (66.7)	5 (83.3)	10 (50.0)
Race							
Asian	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
Black or African American	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
White	4 (66.7)	7 (87.5)	11 (78.6)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	17 (85.0)
More than 1 race	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
Ethnicity							
Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Hispanic or Latino	6 (100.0)	8 (100.0)	14 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	20 (100.0)

n = number of subjects; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation; yrs = years.
a Age at time of baseline visit
Note: Percentages are 100*n/N. Assigned/planned treatment groups are presented.
治験総括報告書 Amendment 1（5.3.5.1-3）Table 10 から引用

（2）治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況については 2.7.4 ALGS に示した。

2.7.6.11.2.3 有効性の評価

主要評価項目である空腹時 sBA のベースラインから Week 13/ET までの変化量の平均値で、140 μg/kg/day 群、280 μg/kg/day 群及び TAK-625 群全体で、プラセボ群に対する統計学的な有意差は認められなかった。また、140 μg/kg/day 群、280 μg/kg/day 群及び TAK-625 群全体で、空腹時 sBA のベースラインから Week 13/ET までの変化量の平均値に統計学的な有意差は認められなかった。

副次評価項目の肝酵素値の変動に関する解析では、ALT、AST 及び ALP について、TAK-625 群全体でプラセボ群と比較して統計学的な有意差は認められなかった。TAK-625 群全体のベースラインから Week 13/ET までの変化量の平均値は、ALT、AST 及び ALP ともに改善は認められなかった。

ItchRO（Pt）又は ItchRO（Obs）一日平均スコアに、TAK-625 群全体とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった。ベースラインから Week 13/ET までの ItchRO（Obs）

一日平均スコアの統計学的に有意な改善が、140 µg/kg/day 群（p=0.0102）及び TAK-625 群全体（p=0.0037）で認められたが、このような有意な改善は一貫したものではなかった。

いずれの TAK-625 群においても、直接ビリルビンのベースラインからの統計学的な有意差は認められず（280 µg/kg/day 群の Week 5 を除く）、プラセボ群との比較でも、解析した時点全体で統計学的な有意差は認められなかった。

PedsQL スコア（Parent 及び Subject）の解析では、140 µg/kg/day 群及び TAK-625 群全体で、プラセボ群と比較して Week 13/ET で統計学的に有意な改善が認められた。また、ベースラインからの変化量においては、PedsQL スコア（Parent）では 140 µg/kg/day 群、280 µg/kg/day 群及び TAK-625 群全体で統計学的に有意な改善が認められ、PedsQL スコア（Subject）では 140 µg/kg/day 群及び TAK-625 群全体で統計学的に有意な改善が認められた。

2.7.6.11.2.4 安全性の評価

本項以降では治験治療下で発現した有害事象（TEAE）を「有害事象」として示した。

（1）有害事象の概要

本試験で重篤な有害事象及び死亡は報告されなかった。プラセボ群の 1 例が、有害事象（異常行動）により本試験を中止した。本事象は、治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。

（2）有害事象

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.11-4 に示した。有害事象の発現頻度は、TAK-625 群で 13/14（92.9%）〔140 µg/kg/day 群で 6/6 例（100.0%）、280 µg/kg/day 群で 7/8 例（87.5%）〕とプラセボ群で 4/6 例（66.7%）で概ね同程度であった。治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象のほとんどは器官別大分類（SOC）の胃腸障害の事象であり、TAK-625 群全体では 14 例中 8 例（57.1%）に下痢、14 例中 4 例（28.6%）に腹痛が報告された。肛門損傷は、TAK-625 群全体で 14 例中 2 例（14.3%）に報告された。治験薬との因果関係が否定できないと判断されたその他の有害事象は、TAK-625 群全体又はプラセボ群のいずれかで 1 例のみの発現であった。多くの場合、同一被験者で報告された複数の有害事象は、同時期に発現したものであった。例えば、下痢を発現した被験者では腹痛及び肛門周囲痛も同時に認められた。治験薬 TAK-625 の忍容性は概ね良好であり、予測される胃腸関連の有害事象である下痢及び腹痛が最も多く報告された。

表 2.7.6.11-4 治験治療下で発現した有害事象の発現頻度：投与期間全体（Safety Population）

	TAK-625 (μg/kg/day)			
System Organ Class Preferred Term	140 (N=6) n (%)	280 (N=8) n (%)	Overall (N=14) n (%)	Placebo (N=6) n (%)
Number of subjects with at least 1 TEAE	6 (100.0)	7 (87.5)	13 (92.9)	4 (66.7)
心臓障害	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)
徐脈	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)
耳および迷路障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
片耳難聴	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
耳痛	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
中耳の炎症	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
胃腸障害	4 (66.7)	7 (87.5)	11 (78.6)	4 (66.7)
下痢	4 (66.7)	5 (62.5)	9 (64.3)	2 (33.3)
腹痛	1 (16.7)	5 (62.5)	6 (42.9)	1 (16.7)
嘔吐	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (14.3)	1 (16.7)
上腹部痛	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (16.7)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)
下腹部痛	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
悪心	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
肛門周囲痛	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)
歯痛	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
排便回数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)	3 (37.5)	4 (28.6)	0 (0.0)
泣き	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)
異常感	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
倦怠感	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	5 (83.3)	2 (25.0)	7 (50.0)	4 (66.7)
上気道感染	3 (50.0)	1 (12.5)	4 (28.6)	3 (50.0)
鼻咽頭炎	2 (33.3)	1 (12.5)	3 (21.4)	1 (16.7)
耳感染	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
ウイルス性発疹	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (16.7)	2 (25.0)	3 (21.4)	0 (0.0)
肛門損傷	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (14.3)	0 (0.0)
挫傷	1 (16.7)	1 (12.5)	2 (14.3)	0 (0.0)
擦過傷	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)
体温上昇	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)
ビタミンＥ欠乏	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	1 (12.5)	2 (14.3)	0 (0.0)
四肢痛	1 (16.7)	1 (12.5)	2 (14.3)	0 (0.0)
神経系障害	3 (50.0)	3 (37.5)	6 (42.9)	0 (0.0)
頭痛	2 (33.3)	1 (12.5)	3 (21.4)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (16.7)	1 (12.5)	2 (14.3)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
異常行動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (33.3)	2 (25.0)	4 (28.6)	0 (0.0)
咳嗽	1 (16.7)	1 (12.5)	2 (14.3)	0 (0.0)
鼻出血	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)
鼻漏	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)
喘鳴	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.11-4　治験治療下で発現した有害事象の発現頻度：投与期間全体（Safety Population）（続き）

	TAK-625 (μg/kg/day)			
System Organ Class Preferred Term	140 (N=6) n (%)	280 (N=8) n (%)	Overall (N=14) n (%)	Placebo (N=6) n (%)
皮膚および皮下組織障害	4 (66.7)	2 (25.0)	6 (42.9)	1 (16.7)
発疹	1 (16.7)	1 (12.5)	2 (14.3)	0 (0.0)
全身性皮疹	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (16.7)
薬疹	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
多汗症	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)

n=number; TEAE=treatment-emergent adverse event.
a Adverse events were coded using MedDRA, Version 16.0.
Note: Percentages are 100*n/N. Treatment groups are based on treatment received. For active treatment, the dose received at the end of the dose escalation period, or the last dose received if the subject discontinued early from the study, is presented. Subjects were counted only once for each system organ class and preferred term.
総括報告書 Amendment 1（5.3.5.1-3）Table 31 から引用

（3）臨床検査値

1）臨床検査値の変動

ALT、AST、トリグリセリド又は INR に、有害事象、治験薬の投与中止、投与の遅延又は投与量の変更に至った臨床的に意味のあるベースラインからの変化はなかった。

2）臨床検査値の推移

① 生化学的検査

上記のとおり。

② 血液学的検査

有害事象として報告された正常範囲外の血液学的検査値を示した被験者はいなかった。

③ 脂溶性ビタミン

本試験に登録された被験者 20 例のうち 17 例に、ビタミン A、α-トコフェロール、レチノール結合タンパク質及び 25-ヒドロキシビタミン D 等の脂溶性ビタミン濃度のベースラインからの大きな変化が認められた。

④ 個々の被験者における臨床的に意味のある臨床検査値異常

全 20 例の被験者は、血液学的検査、生化学的検査又は尿検査のいずれかで、試験期間中に、ベースラインからの大きな変化を示したが、これらの変化の多くは、低値、正常値又は高値のカテゴリー内での変化（例：ベースライン高値から Week 13 高値への変化）であった。

⑤ 個々の臨床的に重要な異常

有害事象として報告された正常範囲外の生化学的検査値を示した被験者はいなかった。

（4）バイタルサイン

臨床的に意味のあるベースラインからの検査値の変化が認められたが、被験者は ALGS 患者であることから、臨床的に意味のある変化とはみなされなかった。

（5）安全性に関連する他の観察項目

スクリーニング時に、被験者の半数以上が ECG 異常〔TAK-625 群全体で 7/14 例（50.0%）、プラセボ群で 4/6 例（66.7%）〕であった。投与後も、ECG 異常の割合は、試験期間を通して概ね同じであった。

2.7.6.11.3 結論

- 空腹時 sBA のベースラインから Week 13/ET までの変化量の平均値の主解析では、140 µg/kg/day 群、280 µg/kg/day 群及び TAK-625 群全体でプラセボ群との比較に統計学的な有意差は認められなかった。
- 140 µg/kg/day 群、280 µg/kg/day 群及び TAK-625 群全体では、ベースラインから Week 13/ET までの空腹時 sBA の変化に統計学的な有意差は認められなかった。
- 副次評価項目の肝酵素値の変動に関する解析では、TAK-625 群全体とプラセボ群との比較で統計学的な有意差は認められなかった。TAK-625 群全体のベースラインから Week 13/ET までの変化量の平均値は、ALT、AST 及び ALP ともに改善は認められなかった。
- 治験来院ごとの ItchRO（Obs）一日平均スコアのベースラインからの変化量では、全体的に、TAK-625 群全体とプラセボ群との間に一貫した統計学的な有意差は認められなかった。
- 直接ビリルビンのベースラインからの変化量も、全体的に、いずれの TAK-625 群においても、プラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった。治験来院別の共分散分析（ANCOVA）解析の結果、いずれの TAK-625 群でも、ベースライン値と比較して、解析した時点全体でベースライン値との一貫した統計学的な有意差は認められなかった（280 µg/kg/day 群の Week 5 を除く）。
- TAK-625 は、ALGS の小児患者集団において、安全性及び忍容性が概ね良好であった。
- 本試験中に死亡又は重篤な有害事象は報告されず、プラセボ群の被験者 1 例で有害事象による中止が 1 件報告された。
- 有害事象を発現した被験者の割合は、TAK-625 群で 13/14（92.9%）〔140 µg/kg/day 群で 6/6 例（100.0%）、280 µg/kg/day 群で 7/8 例（87.5%）〕とプラセボ群で 4/6 例（66.7%）で概ね同程度であった。
- 報告された主な有害事象は、既知の特に注目すべき有害事象（胃腸関連事象及び肝不全の進行に関連した事象）と概ね一致していた。

2.7.6.12 海外第 3 相　MRX-502（進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者）：プラセボ対照二重盲検比較試験

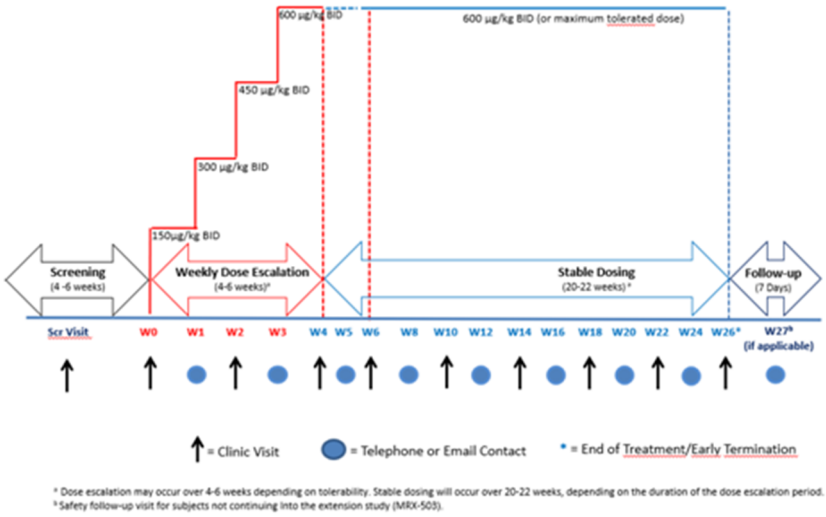
添付資料番号 5.3.5.1-4（評価）

2.7.6.12.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.12-1 に示した。

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）患者を対象とした maralixibat（以下、TAK-625）の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照第 3 相試験（MARCH-PFIC 試験）
治験の目的	主目的 · PFIC2 患者におけるそう痒の重症度に対する TAK-625 の有効性をプラセボと比較して評価する 副目的 · PFIC2 患者における血清総胆汁酸（総 sBA）に対する TAK-625 の有効性をプラセボと比較して評価する · PFIC（PFIC1、PFIC2、PFIC3、PFIC4、PFIC5 及び PFIC6）患者におけるそう痒の重症度に対する TAK-625 の有効性をプラセボと比較して評価する · PFIC（PFIC1、PFIC2、PFIC3、PFIC4、PFIC5 及び PFIC6）患者における総 sBA に対する TAK-625 の有効性をプラセボと比較して評価する · PFIC2 及び PFIC（PFIC1、PFIC2、PFIC3、PFIC4、PFIC5 及び PFIC6）患者におけるそう痒スコア Itch Reported Outcome (Observer)〔ItchRO（Obs）〕で評価したレスポンダーの割合に対する TAK-625 の有効性をプラセボと比較して評価する · PFIC2 及び PFIC（PFIC1、PFIC2、PFIC3、PFIC4、PFIC5 及び PFIC6）患者における sBA でのレスポンダーの割合に対する TAK-625 の有効性をプラセボと比較して評価する · 治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者（Safety Population）を対象に、TAK-625 の安全性、忍容性及び薬物動態をプラセボと比較して評価する 探索的目的 · TAK-625 の有効性に関するパラメータをプラセボと比較して評価する · 医療資源に対する TAK-625 の影響を評価する · sBA とそう痒の重症度との相関をベースラインからの変化量及びレベルの観点から評価する
治験の種類	第 3 相
治験のデザイン	本試験は、PFIC 患者を対象とした 6 ヵ月間の国際共同、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照第 3 相試験である。本試験の後に長期継続投与試験である MRX-503 試験を実施し、本試験を完了したすべての被験者は引き続き TAK-625 による治療を受けられるようにした。 コホートは以下のように定義する。 · 主要コホート：PFIC2 の患者［ただし、胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）機能の完全欠損が予測される ABCB11 変異により PFIC2 と診断された被験者〔truncating PFIC2（t-PFIC2）〕は除外］ · 追加コホート： ➢ PFIC1、PFIC3 又は PFIC4 の患者 ➢ PFIC の症状を有する患者で、既知の変異を伴わない又は上記以外の既知の PFIC に関わる遺伝子変異が確認された患者 ➢ 胆汁内瘻術若しくは外瘻術の術後、又は、それらの手術の術後に再建された PFIC 患者 主要コホートでは、TAK-625 群又はプラセボ群に 1:1 の比で被験者を無作為に割り付けた。追加コホートでは、以下の各サブコホートで TAK-625 群又はプラセボ群に 1:1 の比で被験者を無作為に割り付けた。 a）PFIC1、b）PFIC3、c）その他の追加コホートの被験者 すべての被験者は、鎮痒薬の併用投与等、標準治療に加えて治験薬を投与された。

項　　目	内　　容
治験のデザイン（続き）	本試験は以下の 4 つのパートに分かれた。 1. スクリーニング期（最長 6 週間） 2. 用量漸増期（4～6 週間） 3. 維持投与期（20～22 週間） 4. 安全性追跡調査期（7 日間。治験薬を投与中止した被験者及び継続投与試験である MRX-503 試験に移行しない被験者）  治験薬は 26 週間にわたって 1 日 2 回（BID）投与された。被験者の最長試験期間は 33 週間と予測された。 26 週間の二重盲検投与期間の終了時に、被験者は長期継続投与試験である MRX-503 試験に登録することができた。MRX-503 試験に登録しなかった被験者又は本試験中に投与中止した被験者には、本試験における治験薬の最終投与から 7 日後に安全性に関する最終追跡調査を電話連絡で行った。安全性の理由から試験を中止した被験者は、臨床的に必要な場合又は有害事象の更なる改善が見込めない時点まで追跡調査した。
対象	12 ヵ月齢以上の PFIC 患者。PFIC 患者のうち、PFIC2 の患者は主要コホートとした。詳細な選択基準及び除外基準は以下に示した。 選択基準 1. 治験審査委員会／独立倫理委員会で承認された同意及びアセント（該当する場合）ができる者 2. ベースライン時に体重 5 kg 以上の 12 ヵ月齢以上 18 歳未満の男性又は女性 3. 胆汁うっ滞〔総 sBA が基準値上限（ULN）の 3 倍以上であることにより確認〕を有する者（主要コホートのみに適用） 4. スクリーニング期間中に連続した 4 週間で ItchRO（Obs）朝の平均スコアが 1.5 以上で、ベースライン来院（Visit 1）に至った者 5. スクリーニング期間中に連続した 4 週間で有効*な朝の ItchRO（Obs）が少なくとも 21 回入力され、ベースライン来院に至った者〔*有効な報告は入力完了及び「I don't know（不明）」以外の回答が該当。無効な報告が認められる最大回数は 7 回、無作為化前の過去 7 日間に無効な報告が 2 回以下〕 6. 以下に基づき PFIC と診断された者 慢性胆汁うっ滞〔持続性（6 ヵ月超）のそう痒、並びに生化学的検査での異常及び／又は進行性肝疾患の病理学的所見により確認〕、かつ、 主要コホートでは以下を満たす a. 遺伝子型判定に基づき、両アレルに疾患を引き起こす ABCB11 の変異に一致する遺伝子検査結果（PFIC2）を有する者

項　　目	内　　容
対象（続き）	追加コホートでは以下を満たす a. 遺伝子型判定に基づき、両アレルに疾患を引き起こす ATP8B1（PFIC1）、ABCB4（PFIC3）又は TJP2（PFIC4）の変異に一致する遺伝子検査結果を有する者 b. 既知の変異を伴わない若しくは上記以外の既知の変異がある PFIC 表現型を有する者、又は sBA の変動を認める間欠的な胆汁うっ滞を伴う者 c. PFIC 患者で、胆汁内瘻術若しくは外瘻術の術後、又は、それらの手術の術後に再建された者 7. 男性及び妊娠する可能性がない女性。男性及び妊娠又は授乳中ではない妊娠可能な女性で、性生活を持つ場合は、試験期間中及び治験薬の最終投与後 30 日間は、許容される避妊法を使用することに同意しなければならない。妊娠可能な女性は、妊娠検査の結果が陰性でなければならない 8. 規定の遠隔来院時の電子メール又は電話連絡を受けることができる者 9. 介護者及びアセント取得年齢を超える被験者はいずれも、質問票を読んで理解できること 10. 試験期間中に一貫した介護者が存在する者 11. 被験者及び介護者は、すべての治験来院及び要件を遵守する意思があること <u>除外基準</u> 1. 遺伝子型判定に基づき、BSEP 機能の完全欠損が予測される ABCB11 変異により PFIC2 と診断された者（t-PFIC2）（主要コホートのみに適用）。当該被験者は（選択基準 6.b)又は 6.c)のいずれかに該当する場合、追加コホートで本治験に登録可能である。 2. sBA が ULN の 3 倍未満であること又はそう痒が間欠的であることから反復性肝内胆汁うっ滞症と考えられる者（主要コホートのみに適用） 3. アトピー性皮膚炎又はそう痒を伴うその他の非胆汁うっ滞性疾患の合併又は直近（1 年未満）の既往を有する者 4. 腸肝循環を遮断する外科手術歴のある者（主要コホートのみに適用） 5. スクリーニング時又はスクリーニング前 6 ヵ月間に、静脈内輸液又は栄養介入が必要な慢性下痢及び／又はその後遺症を有する者 6. 肝移植の既往、又は現在、緊急に肝移植を要する者 7. 非代償性肝硬変〔国際標準比（INR）1.5 超、及び／又はアルブミンが 30 g/L 未満、臨床的に問題となる腹水及び／又は静脈瘤からの出血及び／又は肝性脳症の既往又は存在〕を有する者 8. スクリーニング時に ALT 又は血清総ビリルビンが ULN の 15 倍超の者 9. 他の肝疾患を有する者 10. 薬剤の吸収・分布・代謝・排泄、腸管における胆汁酸塩の代謝に影響を与えることが知られている疾患又は症状があると治験担当医師が判断した者（例：炎症性腸疾患） 11. スクリーニング時の超音波検査を含む画像検査で肝臓に悪性の可能性がある腫瘍を指摘された者 12. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染の既往がある者 13. スクリーニング来院（Visit 0）前 5 年以内にがんの診断（上皮内癌を除く）を受けた者 14. アルコール又は薬物乱用の既往のある患者 15. スクリーニング期間中に胆汁酸、脂質吸着樹脂又はフェニル酪酸ナトリウムを投与された者 16. （治験実施計画書改訂版 3 にて削除） 17. スクリーニング期間中に治験として医薬品又は生物学的製剤の投与を受けた者若しくは医療機器を使用した者 18. 回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害薬の投与歴のある者 19. 治験担当医師又はメディカルモニターにより、同意取得の妥当性を損なう、被験者の安全性を損なう、又は治験実施計画書の不遵守若しくは治験手順の実施不能につながる可能性があると判断される医療レジメンの不遵守、信頼性の欠如、疾患、精神不安定性、認知障害の既往のある者 20. TAK-625 又はその賦形剤に対する過敏症が既知である者

項　　目	内　　容
計画被験者数	90 例 主要コホート（PFIC2 被験者）：登録例として最大約 30 例、試験完了例として 26 例（各投与群 13 例） 追加コホート（他の PFIC サブタイプを有する被験者）：登録例として最大 60 例
投与方法・投与量及び投与期間	本試験の用量範囲は、TAK-625 経口液剤 150～600 µg/kg BID であった。治験薬は、朝食時及び夕食時のいずれの食事の約 30 分前に投与した。 治験薬は 26 週間の投与期間にわたって BID 投与で、被験者の試験期間は最長 33 週間であった。 用量漸増期 以下の週 1 回のステップで用量を漸増した。 ➢ 用量 1：TAK-625 150 µg/kg 又はプラセボを BID で 1 週間投与 ➢ 用量 2：TAK-625 300 µg/kg 又はプラセボを BID で 1 週間投与 ➢ 用量 3：TAK-625 450 µg/kg 又はプラセボを BID で 1 週間投与 ➢ 用量 4：TAK-625 600 µg/kg 又はプラセボを BID で残りの試験期間にわたって投与 用量漸増は、治験薬との関連あり又は関連があるかもしれないと考えられる主要な安全性（例：肝臓パラメータ）又は忍容性〔例：消化管関連の治験治療下で発現した有害事象（TEAE）〕の懸念がない場合に実施した。このような安全性の懸念がある被験者は、用量漸増前の 1 週間は、以前に忍容性を示した低用量への減量が許容された。本治験を継続するための最低用量は 150 µg/kg BID であり、この用量に忍容性を示さなかった被験者は本試験を中止とした。 維持投与期 治験担当医師は Week 6 までに各被験者の最大耐量を決定した。再投与又は更なる用量漸増ができなかった被験者では、最短 20 週間の維持投与期を完了させるために、残りの期間は最大耐量で投与を継続した。 減量は、安全性又は忍容性の理由から、最低用量 150 µg/kg BID まで許容し、この用量に忍容性を示さなかった被験者は本試験を中止とした。
評価項目	被験者コホート PFIC タイプ（及び PFIC2 の BSEP サブタイプ）は、遺伝子型判定の報告書に基づいて盲検下の PFIC genetics expert によって中央判定された。解析は、遺伝子型判定ファイルに記録された中央判定による PFIC タイプに従って実施した。 本試験の様々な評価項目の解析には、以下の被験者コホートを用いた。被験者コホートは、中央判定による PFIC タイプに従って特定した。 · 主要コホート：すべての non-truncating PFIC2（nt-PFIC2）被験者（ただし、ヘテロ接合を有する nt-PFIC2 被験者、sBA が低値若しくは変動する被験者、又は PFIC 治療のための手術歴がある被験者を除く）。これらの被験者は主要コホートに登録された。 · PFIC コホート：PFIC1、nt-PFIC2、PFIC3、PFIC4 及び PFIC6 被験者（すなわち、既知のすべての確定遺伝子型の被験者。ただし、t-PFIC2 の被験者、ヘテロ接合を有する被験者、sBA が低値若しくは変動する被験者、PFIC 治療のための手術歴がある被験者、又は PFIC 疾患に関連する変異が確定していない被験者を除く）。これらの被験者は、PFIC コホートの基準を満たすとして、主要コホート又は追加コホートに登録された。 · 全被験者コホート：登録されたすべての被験者。主要コホート及び PFIC コホートに登録された被験者以外に、追加コホートに登録されたが PFIC コホートの基準を満たさなかった被験者も含めた。

項　　目	内　　容
評価項目 （続き）	有効性 **主要評価項目** · 主要コホートにおけるベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコア（4 週間の平均値）の変化量の平均値〔反復測定混合効果モデル（MMRM）〕 ※ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインの定義 治験薬の初回投与前 4 週間の ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコア ItchRO（Obs）は観察者評価で、0（かゆみがなかった）から 4（非常に重度のかゆみ）の 5 段階尺度であった。ItchRO（Obs）の 1 以上の減少は臨床的に意味があると考えられた。 有効性の主要評価項目の主解析は、Intent-to-Treat（ITT）Population で、主要コホートの基準を満たした PFIC2 被験者を対象として実施した。 **重要な副次評価項目** · 主要コホートにおけるベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた、総 sBA の変化量の平均値 **副次評価項目** · PFIC コホートにおけるベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコア（4 週間の平均値）の変化量の平均値 · PFIC コホートにおけるベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた、総 sBA の変化量の平均値 · 主要コホートにおける Week 15 から Week 26 までの ItchRO（Obs）レスポンダーの割合 · PFIC コホートにおける Week 15 から Week 26 までの ItchRO（Obs）レスポンダーの割合 ➢ 効果判定のため、3 つの 4 週間の期間（Week 15～18、19～22、23～26）の平均値を算出し使用した。 ※ItchRO（Obs）レスポンダーの定義 ItchRO（Obs）の臨床的に意味のある変化の基準（レスポンダーの定義）は、統計解析計画書（SAP）に詳細を記載した。 · 主要コホートにおける Week 18 から Week 26 までの sBA レスポンダーの割合 · PFIC コホートにおける Week 18 から Week 26 までの sBA レスポンダーの割合 ➢ 効果判定のため、Week 18、22 及び 26 の平均値を算出し使用した。 ※sBA レスポンダーの定義 - sBA が 75%以上の低下、又は - sBA が 102 μmol/L 未満（ベースライン sBA が 102 μmol/L 以上の場合のみ適用） **探索的評価項目** 本試験の探索的評価項目は、特に記載がない限り、主要コホート及び PFIC コホートで評価した。 · 総 sBA：Week 2、6、10、14、18、22 及び 26 までのベースラインからの変化量の平均値 · 肝生化学的検査値（ALT、AST、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン、GGT、アルブミン）：Week 2、6、10、14、18、22 及び 26 までの、並びに Week 18、22 及び 26 の平均値におけるベースラインからの変化量の平均値 · 非侵襲的線維化マーカー〔肝機能マーカー：fibrosis-4（FIB-4）Index、AST／血小板比指数（APRI）、Model for End-Stage Liver Disease（MELD）及び Pediatric End-Stage Liver Disease（PELD）スコア〕：Week 2、6、10、14、18、22 及び 26 までの、並びに Week 18、22 及び 26 の平均値におけるベースラインからの変化量の平均値 · ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコア：Week 6、10、14、18、22、及び 26 までのベースラインからの変化量の平均値（Week 6 は 6 週間の平均値、それ以降は 4 週間の平均値を用いる） · ItchRO（Obs）晩の平均重症度スコア：Week 6、10、14、18、22 及び 26 までのベースラインからの変化量の平均値（Week 6 は 6 週間の平均値、それ以降は 4 週間の平均値、及び Week 15 から 26 までの平均値を用いる） · ItchRO（Obs）平均重症度スコアの 1 日最大スコア：Week 6、10、14、18、22 及び 26 までのベースラインからの変化量の平均値（Week 6 は 6 週間の平均値、それ以降は 4 週間の平均値、及び Week 15 から 26 までの平均値を用いる）

項　　目	内　　容
評価項目 （続き）	· ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコア：Week 6、10、14、18、22 及び 26 までのベースラインからの変化量の平均値（Week 6 は 6 週間の平均値、それ以降は 4 週間の平均値、及び Week 15 から 26 までの平均値を用いる） · ItchRO（Obs）晩の平均発現頻度スコア：Week 6、10、14、18、22 及び 26 までのベースラインからの変化量の平均値（Week 6 は 6 週間の平均値、それ以降は 4 週間の平均値、及び Week 15 から 26 までの平均値を用いる） · ItchRO（Obs）平均発現頻度スコアの 1 日最大スコア：Week 6、10、14、18、22 及び 26 までのベースラインからの変化量の平均値（Week 6 は 6 週間の平均値、それ以降は 4 週間の平均値、及び Week 15 から 26 までの平均値を用いる） · Itch Reported Outcome (Patient)〔ItchRO（Pt）〕朝の平均重症度スコア：Week 6、10、14、18、22 及び 26 までのベースラインからの変化量の平均値（Week 6 は 6 週間の平均値、それ以降は 4 週間の平均値、及び Week 15 から 26 までの平均値を用いる） · ItchRO（Pt）晩の平均重症度スコア：Week 6、10、14、18、22 及び 26 までのベースラインからの変化量の平均値（Week 6 は 6 週間の平均値、それ以降は 4 週間の平均値、及び Week 15 から 26 までの平均値を用いる） · ItchRO（Pt）平均重症度スコアの 1 日最大スコア：Week 6、10、14、18、22 及び 26 までのベースラインからの変化量の平均値（Week 6 は 6 週間の平均値、それ以降は 4 週間の平均値、及び Week 15 から 26 までの平均値を用いる） · ItchRO（Pt）朝の平均発現頻度スコア：Week 6、10、14、18、22 及び 26 までのベースラインからの変化量の平均値（Week 6 は 6 週間の平均値、それ以降は 4 週間の平均値、及び Week 15 から 26 までの平均値を用いる） · ItchRO（Pt）晩の平均発現頻度スコア：Week 6、10、14、18、22 及び 26 までのベースラインからの変化量の平均値（Week 6 は 6 週間の平均値、それ以降は 4 週間の平均値、及び Week 15 から 26 までの平均値を用いる） · ItchRO（Pt）平均発現頻度スコアの 1 日最大スコア：Week 6、10、14、18、22 及び 26 までのベースラインからの変化量の平均値（Week 6 は 6 週間の平均値、それ以降は 4 週間の平均値、及び Week 15 から 26 までの平均値を用いる） · ItchRO（Obs）朝の重症度スコアが、本試験の 84 日間（Day 99～182）に 1 以下であった日数 · Clinician Scratch Scale（CSS）：Week 2、4、6、10、14、18、22 及び 26 まで、並びに Week 18、22 及び 26 の平均値におけるベースラインからの変化量の平均値 · Caregiver Impression of Severity（CIS）：Week 4、6、10、14、18、22 及び 26 まで、並びに Week 18、22 及び 26 の平均値におけるベースラインからの変化量の平均値 · Patient Impression of Severity of Pruritus（PIS）：Week 4、6、10、14、18、22 及び 26 まで、並びに Week 18、22 及び 26 の平均値におけるベースラインからの変化量の平均値 · Exploratory Diary Questionnaire (Observer)〔EDQ（Obs）〕朝の平均重症度スコア：Week 6、10、14、18、22 及び 26 までのベースラインからの変化量の平均値（Week 6 は 6 週間の平均値、それ以降は 4 週間の平均値、及び Week 15 から 26 までの平均値を用いる） · EDQ（Obs）晩の平均重症度スコア：Week 6、10、14、18、22 及び 26 までのベースラインからの変化量の平均値（Week 6 は 6 週間の平均値、それ以降は 4 週間の平均値、及び Week 15 から 26 までの平均値を用いる） · EDQ（Obs）平均重症度スコアの 1 日最大スコア：Week 6、10、14、18、22 及び 26 までのベースラインからの変化量の平均値（Week 6 は 6 週間の平均値、それ以降は 4 週間の平均値、及び Week 15 から 26 までの平均値を用いる） · ItchRO（Obs）朝の重症度スコアが、ベースライン後 Week 6、Week 7～10、Week 11～14、Week 15～18、Week 19～22、Week 23～26 及び Week 15～26 までに 1 以下となった被験者数及び割合 · 小児 QoL 評価尺度（PedsQL）Total スコア（Parent）により評価した quality of life：Week 4、6、10、14、18、22 及び 26 までの、並びに Week 18、22 及び 26 の平均値におけるベースラインからの変化量の平均値の推移 · EDQ（Obs）朝の平均睡眠障害スコア：Week 6、10、14、18、22 及び 26 までのベースラインからの変化量の平均値（Week 6 は 6 週間の平均値、それ以降は 4 週間の平均値、及び Week 15 から 26 までの平均値を用いる）

項　　目	内　　容
評価項目 （続き）	・EDQ（Obs）朝の睡眠障害スコアの改善：Week 6、10、14、18、22 及び 26 時点でベースラインから改善（ベースラインからの変化 0 未満）した被験者の割合（Week 6 は 6 週間の平均値、それ以降は 4 週間の平均値を用いる） ・EDQ（Obs）朝の睡眠障害スコア：ベースライン後 Week 26 までに 2 以下となった被験者の割合 ・成長（身長 z-score 及び体重 z-score）：Week 2、4、6、10、14、18、22 及び 26 まで、並びに Week 18、22 及び 26 の平均値におけるベースラインからの変化量の平均値 ・総 sBA：Week 2、6、10、14、18、22 及び 26 まで、並びに Week 18、22 及び 26 の平均値におけるベースラインからの変化量の平均値及び変化率 ・総 sBA%が、ベースラインから Week 2、6、10、14、18、22 及び 26 までに、75%超、0～75%及び 0%未満のカテゴリーで低下した被験者数及び割合 ・7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン（7αC4）、線維芽細胞増殖因子 19（FGF-19）及びオートタキシン：主要コホートで、Week 6、10、18 及び 26 までのベースラインからの変化量の平均値 ・最初の肝関連イベントまでの期間〔部分的胆汁外瘻術（PEBD）、肝移植の待機登録、非代償性肝硬変（肝性脳症、静脈瘤出血、腹水、特発性細菌性腹膜炎）、肝細胞癌（HCC）及び死亡〕 <u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値、身体検査所見（体重、身長及び BMI を含む）、バイタルサイン、ECG、併用薬の使用 <u>その他</u> 以下のその他の評価項目は、主要コホート、PFIC コホート、及び全被験者コホートで評価した。 ・ベースラインから Week 27 の追跡調査来院までの来院での医療利用（PFIC 関連の入院、総入院日数、特定の外科的処置、救急治療室への来院、介護者の欠勤日数など）に対する TAK-625 投与の影響 ・Week 10 及び Week 26〔投与終了（EOT）／早期中止（ET）〕の投与前及び朝の投与から約 2.5 時間後の TAK-625 の血漿中濃度
解析方法	<u>有効性</u> 有効性解析は、ITT Population で主要コホートと PFIC コホートで別々に実施し、ITT Population における主要評価項目及び副次評価項目は、固定順検定（hierarchical testing procedure）を用いた。有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目（sBA のベースラインからの変化量）の解析は、Per Protocol Population でも主要コホートに対して実施した。 有効性の探索的評価項目の解析は、ITT Population で主要コホートと PFIC コホートで別々に実施した。 有効性の主解析は、ITT Population で、主要コホートに対し実施した。 すべての有効性解析について、ITT の原則に基づいて、被験者を無作為割付された投与群（TAK-625 又はプラセボ）別に解析した。 PFIC コホートの解析では、MMRM 解析で PFIC タイプを共変量として使用した。この MMRM 解析では、症例数が少なかったため、PFIC4 と PFIC6 をグループ化した。 PFIC コホート内では、4 種類の PFIC タイプ〔nt-PFIC2、PFIC1、PFIC3 及びその他（PFIC4 及び PFIC6）群〕を共変量に含めた。 <u>安全性</u> 安全性解析は、すべて Safety Population で実施した。解析は、主要コホート、PFIC コホート及び全被験者コホートについて別々に実施した。 有害事象、臨床検査値、身体検査所見（体重、身長及び BMI を含む）、バイタルサイン、ECG、及び併用薬の使用を含む安全性評価を記述的に要約した。特に指定がない限り、推測統計検定は実施しなかった。量的変数は、例数、平均値、中央値、SD、最小値及び最大値を含む記述統計量及び各治験来院時のベースラインからの変化量を示した。質的変数は、例数及び割合を用いて要約した。 本試験では、臨床的に注目すべき有害事象は、PFIC 疾患の性質上、下痢関連事象、脂溶性ビタミン欠乏症、トランスアミナーゼ増加及びビリルビン増加と定義した。
治験実施国（施設数）	米国、カナダ、ブラジル、シンガポール、トルコ、英国を含む 16 ヵ国（29 施設）
試験期間	2019 年 7 月 ■ 日～2022 年 9 月 ■ 日

2.7.6.12.2 試験成績

試験成績は、治験総括報告書 Revised（作成日：2023 年 5 月 ■ 日）の解析結果を示した。

2.7.6.12.2.1 被験者の内訳

本試験における各評価項目の解析に使用された被験者コホート別に被験者の内訳を表 2.7.6.12-2 に示した。本試験に計 93 例が登録され（TAK-625 群 47 例、プラセボ群 46 例）、86 例（92.5%）が試験を完了した（TAK-625 群 44 例、プラセボ群 42 例）。試験を中止したのは 7 例であった〔同意撤回 4 例、及び有害事象、肝移植、疾患進行（各 1 例）〕。兄弟姉妹は 5 家族（10 例）が本試験に登録された。

表 2.7.6.12-2　被験者の内訳（Screened）

	No. (%) of Participants								
	Primary Cohort			PFIC Cohort			Full Cohort		
Status or Category	TAK-625	Placebo	Overall	TAK-625	Placebo	Overall	TAK-625	Placebo	Overall
Screened for eligibility	-	-	-	-	-	-	-	-	125
Screen failure	-	-	-	-	-	-	-	-	32
Randomized [a]	14	17	31	33	31	64	47	46	93
Families with siblings enrolled	-	-	1	-	-	4	-	-	5
Total no. of siblings [b]	2	0	2	4	4	8	4	6	10
Safety Population [c]	14	17	31	33	31	64	47	46	93
ITT Population [a, d]	14 (100.0)	17 (100.0)	31 (100.0)	33 (100.0)	31 (100.0)	64 (100.0)	47 (100.0)	46 (100.0)	93 (100.0)
Per Protocol Population [e]	9 (64.3)	17 (100.0)	26 (83.9)	27 (81.8)	31 (100.0)	58 (90.6)	41 (87.2)	45 (97.8)	86 (92.5)
Completed study treatment	13 (92.9)	15 (88.2)	28 (90.3)	32 (97.0)	28 (90.3)	60 (93.8)	44 (93.6)	42 (91.3)	86 (92.5)
Discontinued early [a]	1 (7.1)	2 (11.8)	3 (9.7)	1 (3.0)	3 (9.7)	4 (6.3)	3 (6.4)	4 (8.7)	7 (7.5)
Adverse event	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	1 (1.1)
Liver transplant	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	1 (1.1)
Withdrawal of consent	1 (7.1)	1 (5.9)	2 (6.5)	1 (3.0)	2 (6.5)	3 (4.7)	1 (2.1)	3 (6.5)	4 (4.3)
Disease progression	0	1 (5.9)	1 (3.2)	0	1 (3.2)	1 (1.6)	0	1 (2.2)	1 (1.1)

IRT=interactive response technology; ITT=intent-to-treat; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis.

Notes: Percentages were based on the number of participants in the Safety Population. Siblings (within the same family) were assigned in a blinded manner to the same treatment group.

a Participant [redacted] was randomized in error within the IRT system on [redacted] 20[redacted], the date of the baseline visit. This participant was not dispensed study drug and was discontinued from the study due to "administrative error" on the baseline visit day. On [redacted] 20[redacted], this same participant was re-randomized as Participant [redacted] This participant is counted only once, as Participant [redacted] in the Randomized and ITT Population groups, and not counted in the Discontinued Early group.

b Siblings had the following PFIC types: nt-PFIC2, PFIC1, PFIC3, PFIC6, and no variant found (2 participants each; Listing 16.2.1).

c The Safety Population includes all participants who received ≥1 dose of study drug.

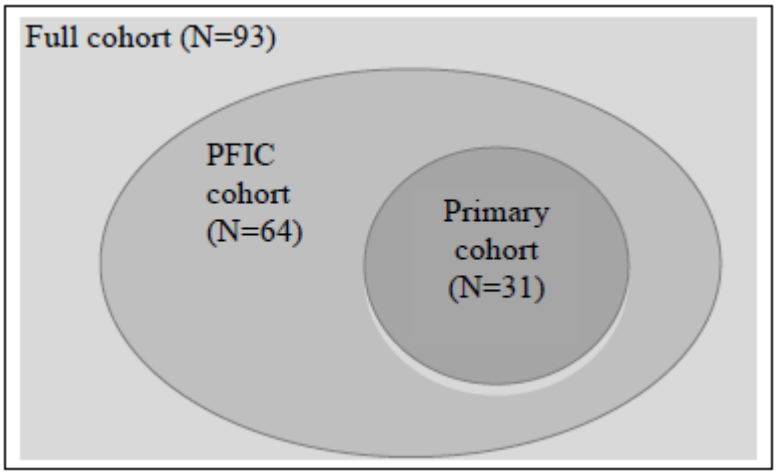
d The ITT Population includes all randomized participants.

e The Per Protocol Population includes all participants in the ITT Population who received ≥1 dose of study drug and did not have any important protocol violations or deviations that had a potential impact on the efficacy analysis.

総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Table 2 から引用

本試験における各評価項目の解析に使用された被験者コホートの略図を図 2.7.6.12-1 に示した。全被験者コホートは、PFIC コホート（64 例、主要コホートの 31 例を含む）と、PFIC コホートの基準を満たしていない 29 例（t-PFIC2、ヘテロ接合を有する、sBA が低値若しくは変動する、PFIC 治療のための手術歴がある、又は PFIC 疾患に関連する変異が確定していない被験者）で構成された。

- 主要コホートでは、nt-PFIC2 被験者 31 例が登録された（TAK-625 群 14 例、プラセボ群 17 例）。28 例（90.3%）が試験を完了し（TAK-625 群 13 例、プラセボ群 15 例）、3 例が試験を中止した（TAK-625 群 1 例、プラセボ群 2 例）。
- PFIC コホートには、64 例（PFIC1、nt-PFIC2、PFIC3、PFIC4、PFIC6）が登録された（TAK-625 群 33 例、プラセボ群 31 例）。PFIC5 患者は登録されなかった。60 例（93.8%）が試験を完了し（TAK-625 群 32 例、プラセボ群 28 例）、4 例が試験を中止した（TAK-625 群 1 例、プラセボ群 3 例）。
- PFIC コホートの基準を満たさなかったのは計 29 例であり、全被験者コホートの一部として登録された（TAK-625 群 14 例、プラセボ群 15 例）。26 例（89.7%）が試験を完了し（TAK-625 群 12 例、プラセボ群 14 例）、3 例が試験を中止した（TAK-625 群 2 例、プラセボ群 1 例）。



BSEP=bile salt excretion pump; nt-PFIC=nontruncating progressive familial intrahepatic cholestasis; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; sBAs=serum bile acids; t-PFIC=truncating progressive familial intrahepatic cholestasis.
Notes: The primary cohort included participants with nt-PFIC2 (except for nt-PFIC2 participants with heterozygosis, participants with low or fluctuating sBAs, or participants with previous surgery to treat PFIC). The PFIC cohort included participants with PFIC1, nt-PFIC2, PFIC3, PFIC4, and PFIC6 participants (i.e., all known established genotypes except for t-PFIC2 participants and participants with heterozygosis, participants with low or fluctuating sBAs, participants with previous surgery to treat PFIC, or participants who had no established variant associated with PFIC disease). The full cohort included all participants enrolled: primary cohort, PFIC cohort and participants with truncated BSEP mutations (t-PFIC2), heterozygosis or no established variant associated with PFIC disease, participants with low of fluctuating sBAs and those with previous surgery to treat PFIC.
総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Figure 3 から引用

図 2.7.6.12-1　被験者コホートの略図

2.7.6.12.2.2 被験者背景

（1）人口統計学的及びその他の特性

ベースラインの人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.6.12-3 に示した。

全被験者コホートで、男性 42 例（45.2%）より女性 51 例（54.8%）が多かった。年齢の平均値（SD）は 4.7（3.85）歳であり、1～17 歳の範囲であった。大半の被験者〔61 例（65.6%）〕は 1～6 歳未満であった。被験者は大部分が白人 70 例（75.3%）であり、次いでアメリカインディアン／アラスカ先住民又は 2 人種以上が各 7 例（7.5%）であった。被験者の過半数〔55 例（59.1%）〕はヒスパニック系又はラテン系ではなかった。全被験者コホートで、ベースラインの人口統計学的特性は投与群間で概ね類似していた。

主要コホートでは、以下の項目を除いてベースライン特性は投与群間で概ね類似していた。

- 女性は、TAK-625 群（50.0%）よりプラセボ群（64.7%）で多かった。
- 年齢の平均値は、TAK-625 群（6.3 歳）よりプラセボ群（4.2 歳）が低かった。
- ヒスパニック系又はラテン系でもない被験者は、TAK-625 群（35.7%）よりプラセボ群（52.9%）に多かった。
- 体重及び BMI z-score の平均値は、プラセボ群より TAK-625 群で低かった。
- 身長 z-score の平均値は、プラセボ群より TAK-625 群で高かった。

PFIC コホートでは、以下の項目を除いてベースライン特性は概ね類似していた。

- 女性は、TAK-625 群（48.5%）よりプラセボ群（58.1%）で多かった。
- 年齢の平均値は、TAK-625 群（4.9 歳）よりプラセボ群（4.4 歳）が低かった。
- 体重及び BMI z-score の平均値は、プラセボ群より TAK-625 群で低かった。

表 2.7.6.12-3　人口統計学的及びその他の特性（Safety Population）

	No. (%) of Participants								
	Primary Cohort			PFIC Cohort			Full Cohort		
Status or category	TAK-625 (N=14)	Placebo (N=17)	Overall (N=31)	TAK-625 (N=33)	Placebo (N=31)	Overall (N=64)	TAK-625 (N=47)	Placebo (N=46)	Overall (N=93)
Age, in years [a]									
Mean	6.3	4.2	5.1	4.9	4.4	4.6	4.8	4.7	4.7
SD (SE)	5.24 (1.40)	3.56 (0.86)	4.45 (0.80)	4.10 (0.71)	3.61 (0.65)	3.85 (0.48)	4.15 (0.61)	3.57 (0.53)	3.85 (0.40)
Median	4.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.5	3.0
Q1, Q3	3.0, 11.0	1.0, 7.0	1.0, 8.0	2.0, 7.0	1.0, 7.0	1.0, 7.0	2.0, 7.0	1.0, 7.0	2.0, 7.0
Min, max	1, 15	1, 13	1, 15	1, 15	1, 13	1, 15	1, 17	1, 14	1, 17
Age category [a]									
1 to <6 years	9 (64.3)	11 (64.7)	20 (64.5)	22 (66.7)	19 (61.3)	41 (64.1)	32 (68.1)	29 (63.0)	61 (65.6)
6 to <13 years	2 (14.3)	5 (29.4)	7 (22.6)	8 (24.2)	11 (35.5)	19 (29.7)	11 (23.4)	15 (32.6)	26 (28.0)
13 to 18 years	3 (21.4)	1 (5.9)	4 (12.9)	3 (9.1)	1 (3.2)	4 (6.3)	4 (8.5)	2 (4.3)	6 (6.5)
Sex									
Male	7 (50.0)	6 (35.3)	13 (41.9)	17 (51.5)	13 (41.9)	30 (46.9)	20 (42.6)	22 (47.8)	42 (45.2)
Female	7 (50.0)	11 (64.7)	18 (58.1)	16 (48.5)	18 (58.1)	34 (53.1)	27 (57.4)	24 (52.2)	51 (54.8)
Race									
American Indian or Alaska Native	3 (21.4)	3 (17.6)	6 (19.4)	3 (9.1)	4 (12.9)	7 (10.9)	3 (6.4)	4 (8.7)	7 (7.5)
Asian	0	0	0	3 (9.1)	0	3 (4.7)	3 (6.4)	0	3 (3.2)
Black or African American	1 (7.1)	2 (11.8)	3 (9.7)	1 (3.0)	2 (6.5)	3 (4.7)	1 (2.1)	2 (4.3)	3 (3.2)
White	9 (64.3)	9 (52.9)	18 (58.1)	24 (72.7)	19 (61.3)	43 (67.2)	36 (76.6)	34 (73.9)	70 (75.3)
More than one race	1 (7.1)	2 (11.8)	3 (9.7)	2 (6.1)	4 (12.9)	6 (9.4)	3 (6.4)	4 (8.7)	7 (7.5)
Not reported	0	1 (5.9)	1 (3.2)	0	2 (6.5)	2 (3.1)	1 (2.1)	2 (4.3)	3 (3.2)
Ethnicity									
Hispanic or Latino	9 (64.3)	7 (41.2)	16 (51.6)	16 (48.5)	13 (41.9)	29 (45.3)	18 (38.3)	17 (37.0)	35 (37.6)
Not Hispanic or Latino	5 (35.7)	9 (52.9)	14 (45.2)	17 (51.5)	16 (51.6)	33 (51.6)	28 (59.6)	27 (58.7)	55 (59.1)
Not reported	0	1 (5.9)	1 (3.2)	0	2 (6.5)	2 (3.1)	1 (2.1)	2 (4.3)	3 (3.2)
Region									
Asia	0	0	0	2 (6.1)	0	2 (3.1)	2 (4.3)	0	2 (2.2)
Europe	3 (21.4)	5 (29.4)	8 (25.8)	7 (21.2)	7 (22.6)	14 (21.9)	14 (29.8)	10 (21.7)	24 (25.8)
Middle East	1 (7.1)	0	1 (3.2)	5 (15.2)	5 (16.1)	10 (15.6)	7 (14.9)	9 (19.6)	16 (17.2)
North America	6 (42.9)	9 (52.9)	15 (48.4)	9 (27.3)	12 (38.7)	21 (32.8)	13 (27.7)	19 (41.3)	32 (34.4)
South and Central America	4 (28.6)	3 (17.6)	7 (22.6)	10 (30.3)	7 (22.6)	17 (26.6)	11 (23.4)	8 (17.4)	19 (20.4)

表 2.7.6.12-3　人口統計学的及びその他の特性（Safety Population）（続き）

	No. (%) of Participants								
	Primary Cohort			PFIC Cohort			Full Cohort		
Status or category	TAK-625 (N=14)	Placebo (N=17)	Overall (N=31)	TAK-625 (N=33)	Placebo (N=31)	Overall (N=64)	TAK-625 (N=47)	Placebo (N=46)	Overall (N=93)
Height z-score [b]									
N	14	17	31	33	31	64	47	46	93
Mean	-1.964	-2.191	-2.088	-2.081	-2.064	-2.073	-2.009	-1.913	-1.962
SD (SE)	1.3882 (0.3710)	1.4149 (0.3432)	1.3842 (0.2486)	1.2924 (0.2250)	1.4798 (0.2658)	1.3752 (0.1719)	1.3330 (0.1944)	1.3234 (0.1951)	1.3219(0.1371)
Median	-1.979	-2.337	-2.056	-1.961	-2.335	-2.034	-1.961	-1.965	-1.961
Q1, Q3	-2.580, -1.057	-3.389, -1.812	-3.249, -1.057	-2.828, -1.189	-3.368, -0.961	-3.059, -1.123	-2.828, -1.057	-2.926, -0.961	-2.828, -1.057
Min, max	-4.92, 0.67	-4.15, 0.76	-4.92, 0.76	-4.92, 0.67	-4.54, 0.88	-4.92, 0.88	-4.92, 0.67	-4.54, 0.88	-4.92, 0.88
Weight z-score [b]									
N	14	17	31	33	31	64	47	46	93
Mean	-1.526	-1.242	-1.370	-1.752	-1.283	-1.525	-1.560	-1.224	-1.394
SD (SE)	1.3796 (0.3687)	1.4962 (0.3629)	1.4281 (0.2565)	1.2925 (0.2250)	1.3251 (0.2380)	1.3193 (0.1649)	1.3627 (0.1988)	1.2239 (0.1805)	1.2998 (0.1348)
Median	-1.430	-1.090	-1.231	-1.464	-1.090	-1.313	-1.396	-1.143	-1.231
Q1, Q3	-1.748, -1.171	-2.084, -0.648	-1.989, -0.682	-2.454, -0.946	-2.259, -0.327	-2.396, -0.703	-2.414, -0.910	-2.100, -0.327	-2.142, -0.682
Min, max	-5.08, 1.01	-3.88, 1.46	-5.08, 1.46	-5.08, 1.01	-3.88, 1.46	-5.08, 1.46	-5.08, 1.08	-3.88, 1.46	-5.08, 1.46
BMI z-score [b]									
N	14	17	31	33	31	64	47	46	93
Mean	-0.370	0.294	-0.006	-0.451	0.142	-0.164	-0.261	0.068	-0.098
SD (SE)	1.2266 (0.3278)	1.1837 (0.2871)	1.2297 (0.2209)	1.0921 (0.1901)	1.1275 (0.2025)	1.1402 (0.1425)	1.1121 (0.1622)	1.1641 (0.1716)	1.1439 (0.1186)
Median	-0.497	0.248	0.109	-0.531	0.110	-0.308	-0.473	0.117	-0.126
Q1, Q3	-0.821, 0.335	-0.568, 1.087	-0.753, 1.016	-0.884, 0.330	-0.645, 1.057	-0.791, 0.581	-0.810, 0.557	-0.660, 1.016	-0.763, 0.775
Min, max	-3.55, 1.87	-2.64, 2.34	-3.55, 2.34	-3.55, 1.87	-2.64, 2.34	-3.55, 2.34	-3.55, 2.14	-2.64, 2.34	-3.55, 2.34

BMI=body mass index; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; SD=standard deviation; SE=standard error of the mean; Q1=25th percentile; Q3=75th percentile.

Note: Percentages are 100*n/N.

a Age at baseline visit.

b Height, weight, and BMI z-scores are based on a participant's sex and age at the baseline visit. The World Health Organization (WHO) growth charts were used to derive z-scores for participants <24 months old and the Center for Disease Control (CDC) growth charts were used to derive z-scores for participants equal to or >24 months old.

総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Table 4 から引用

（2）治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況については 2.7.4 PFIC に示した。

2.7.6.12.2.3 有効性の評価

（1）主要評価項目

本試験では主要評価項目は達成された。主要コホートでのベースラインと、Week 15 から 26 までの平均値を用いた ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量の平均値において、ITT Population で、TAK-625 群とプラセボ群との差は、統計学的に有意であった〔プラセボ群からの変化量の最小二乗（LS）平均値：-1.089（95% CI：-1.845、-0.334）、p=0.0063、〕（表 2.7.6.12-4）。主要コホートの TAK-625 群で、ベースラインと、Week 15 から 26 までの平均値を用いた ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアにおいて統計学的に有意な減少（改善）が認められた〔変化量の LS 平均値：-1.718（95% CI：-2.272、-1.163）、p<0.0001〕。一方、プラセボ群では減少は小さかった〔変化量の LS 平均値：-0.628（95% CI：-1.136、-0.121）、p=0.0171〕。この結果は、Per Protocol Population でも一貫していた。各兄弟姉妹のうち片方のみ（兄弟姉妹の選択は無作為）を用いて、主解析〔主要コホートでベースラインと、Week 15 から 26 までの平均値を用いた ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコア〕の感度分析を ITT Population で行った結果、主解析の結果と一致していた。

主要コホートにおける MMRM での ItchRO（Obs）朝の重症度スコアのベースラインからの変化量の LS 平均値の推移を図 2.7.6.12-2 に示した。ItchRO（Obs）朝の重症度スコアのベースラインからの変化量の LS 平均値は、TAK-625 群で急速に減少し、Week 1～6 には減少が認められ、Week 11～14 に最大の減少を示した。

表 2.7.6.12-4　主要コホートにおけるベースラインと、Week 15 から 26 までの平均値を用いた ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量の平均値（ITT Population）

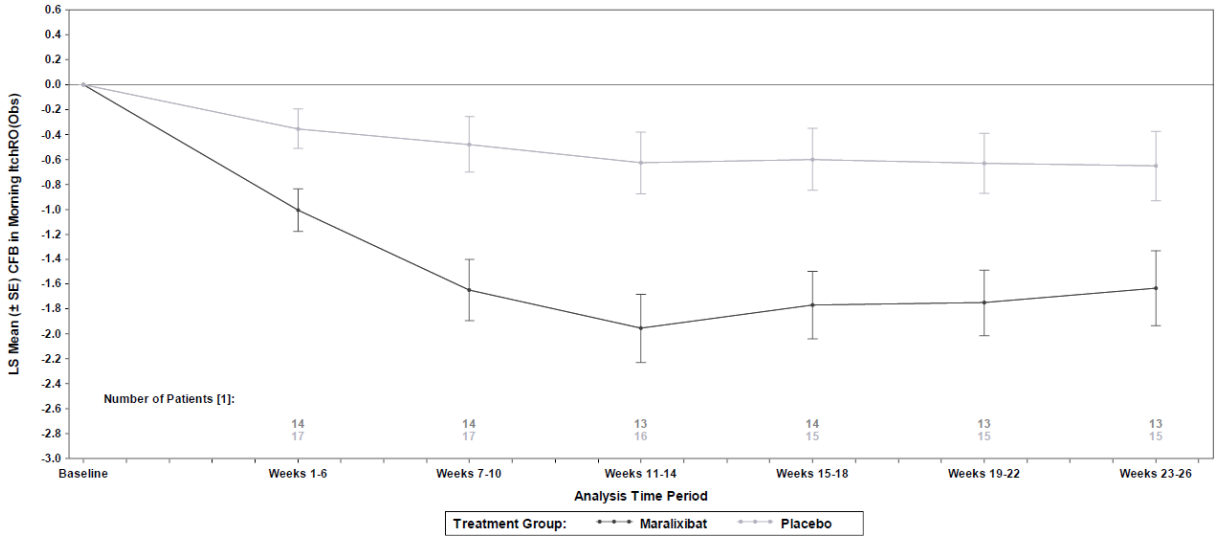
Post-Baseline Analysis Visit Time Period Statistic [a]	TAK-625 (N=14)	Placebo (N=17)
Weeks 15–26 [b]		
LS mean (SE)	-1.718 (0.2708)	-0.628 (0.2479)
95% CI for LS mean	-2.272, -1.163	-1.136, -0.121
p-value (CFB LS mean=0)	<0.0001	0.0171
LS mean (SE) change from placebo	-1.089 (0.3691)	-
95% CI for LS mean change from placebo	-1.845, -0.334	-
p-value (TAK-625 LS mean=placebo LS mean)	0.0063	-

CFB=change from baseline; CI=confidence interval; ItchRO(Obs)=Itch Reported Outcome (observer); ITT=intent to treat; LS=least-squares; MMRM=mixed model for repeated measures; SE=standard error of the mean.

a Estimates are from a MMRM with change from baseline as the dependent variable and fixed categorical effects of treatment group, time period and treatment-by-time period interaction as well as the continuous fixed covariates of average baseline score and baseline score-by-time period interaction.

b Average of time periods Weeks 15–18, 19–22, and 23–26 obtained from the MMRM as an equally weighted average of the 3 individual visit-specific estimates.

総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Table 7 から引用



CFB=change from baseline; ItchRO(Obs)=Itch Reported Outcome (Observer); ITT=intent to treat; LS=least squares; MMRM=mixed model repeated measures; SE=standard error.
Note: Sample sizes are the number of participants with nonmissing CFB baseline values, at the specified time point, used in the MMRM analysis.
総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Figure 4 から引用

図 2.7.6.12-2　主要コホートにおける MMRM での ItchRO（Obs）朝の重症度スコアのベースラインからの変化量の LS 平均値の推移（ITT Population）

（2）重要な副次評価項目

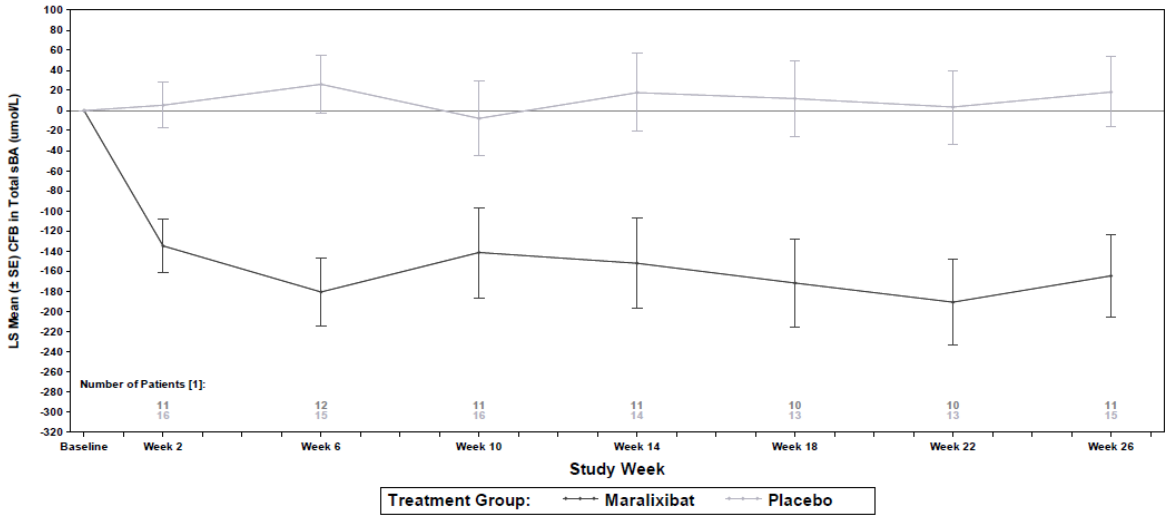
重要な副次評価項目である主要コホートにおけるベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた総 sBA の変化量の平均値において、ITT Population で、TAK-625 群とプラセボ群の差は統計学的に有意であった〔プラセボ群からの変化量の LS 平均値：-186.723 µmol/L（95% CI：-293.454、-79.992）、p=0.0013〕（表 2.7.6.12-5）。主要コホートの TAK-625 群で、ベースラインと Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた総 sBA の変化量の平均値に統計学的に有意な改善が認められた〔変化量の LS 平均値：-175.536 µmol/L（95% CI：-256.716、-94.356）、p=0.0001〕。一方、プラセボ群では、有意な変化は認められなかった〔変化量の LS 平均値：11.187 µmol/L（95%CI：-58.073、80.446）、p=0.7428〕。この結果は Per Protocol Population でも一貫していた。主要評価項目と同様に感度分析を実施した結果、重要な副次評価項目の解析の結果と一致していた。

主要コホートにおける MMRM での総 sBA のベースラインからの変化量の LS 平均値の推移を図 2.7.6.12-3 に示した。総 sBA のベースラインからの変化量の平均値は、TAK-625 群で急速に減少し、Week 2 には減少（改善）が認められ、Week 22 に最大の減少を示した。

表 2.7.6.12-5　主要コホートにおけるベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた総 sBA の変化量の平均値（ITT Population）

Analysis Visit Statistic [a]	TAK-625 (N=14)	Placebo (N=17)
sBA, in µmol/L		
Weeks 18–26 [b]		
LS mean (SE)	-175.536 (39.4850)	11.187 (33.7413)
95% CI for LS mean	-256.716, -94.356	-58.073, 80.446
p-value (CFB LS mean=0)	0.0001	0.7428
LS mean (SE) change from placebo	-186.723 (51.9501)	-
95% CI for LS mean change from placebo	-293.454, -79.992	-
p-value (TAK-625 LS mean=placebo LS mean)	0.0013	-

CFB=change from baseline; CI=confidence interval; ITT=intent to treat; LS=least-squares; MMRM=mixed model for repeated measures; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; sBA=serum bile acid; SE=standard error of the mean.
a Estimates are from a MMRM with change from baseline as the dependent variable and fixed categorical effects of treatment group, analysis visit, and treatment-by-visit interaction as well as the continuous fixed covariates of average baseline score and baseline score-by-visit interaction. For the PFIC cohort, PFIC type is included in the model as an additional covariate.
b Average of Weeks 18, 22, and 26 obtained from the MMRM as an equally weighted average of the 3 individual visit-specific estimates.
総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Table 10 から引用



CFB=change from baseline; ITT=intent to treat; LS=least squares; MMRM=mixed model repeated measures; sBA=serum bile acid; SE=standard error.
Note: Sample sizes are the number of participants with nonmissing CFB baseline values, at the specified time point, used in the MMRM analysis.
総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Figure 5 から引用

図 2.7.6.12-3　主要コホートにおける MMRM での総 sBA のベースラインからの変化量の LS 平均値の推移（ITT Population）

（3）副次評価項目

・PFIC コホートにおける、ベースラインと、Week 15 から 26 までの平均値を用いた ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量において、ITT Population で、TAK-625 群とプラセボ群の差は統計学的に有意であった〔プラセボ群からの変化量の LS 平均値：-1.200（95% CI：-1.727、-0.674）、p<0.0001）〕。ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアは、PFIC コホートの TAK-625 群では統計学的に有意な減少（改善）が認められ

た〔変化量の LS 平均値：-1.811（95% CI：-2.178、-1.444）、p<0.0001〕。一方、プラセボ群では減少は小さかった〔-0.610（95% CI：-1.000, -0.221）、p=0.0026〕。

・PFIC コホートにおけるベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた総 sBA の変化量の平均値において、ITT Population で、TAK-625 群とプラセボ群の差は統計学的に有意であった〔プラセボ群からの変化量の LS 平均値：-160.403 µmol/L（95% CI：-220.836、-99.970）、p<0.0001〕。PFIC コホートの TAK-625 群で、ベースラインと Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた総 sBA の変化量の平均値に統計学的に有意な改善が認められた〔変化量の LS 平均値：-157.489 µmol/L（95% CI：-200.276、-114.703）、p<0.0001〕。一方、プラセボ群では、sBA に有意な変化は認められなかった〔変化量の LS 平均値：2.913 µmol/L（95% CI：-42.320、48.146）、p=0.8980〕。

・ItchRO（Obs）レスポンダーは、ItchRO（Obs）朝の 4 週平均重症度スコアがベースラインから 1.0 以上減少、又は平均重症度スコアが 1.0 以下の被験者と定義した。効果判定は、3 つの 4 週間の期間（Week 15～18、19～22、23～26）の平均重症度スコアで評価した。ベースラインの治験薬の初回投与前 4 週間の平均重症度スコアが欠測であった場合、又はベースライン後の 3 つの 4 週間の平均スコアがすべて欠測であった場合は、その被験者は ItchRO ノンレスポンダーとして取り扱った。

- 主要コホートでは、ItchRO（Obs）レスポンダーの割合は、TAK-625 群で 57.1%、プラセボ群で 23.5%であった。TAK-625 群とプラセボ群の差は統計学的に有意ではなかった（p=0.0736）。
- PFIC コホートでは、ItchRO（Obs）レスポンダーの割合は、TAK-625 群で 63.6%、プラセボ群で 25.8%であった。TAK-625 群とプラセボ群の差に関する名目上の p 値は 0.0023 であった〔固定順検定における 5 つ目の評価である主要コホートでの ItchRO（Obs）レスポンダー解析で統計学的な有意差が認められなかったため、本評価項目の p 値は有意とはみなされない〕。

・sBA レスポンダーは、sBA の平均値が 102 µmol/L 未満（ベースライン sBA が 102 µmol/L 以上の場合のみ適用）、又はベースラインからの変化率の平均値が 75%以上低下の被験者と定義し、Week 18～26 の sBA の平均値を用いた。ベースラインの sBA が欠測であった場合、又は 3 つの時点（Week 18、22 及び 26）の sBA がすべてで欠測であった場合、その被験者は sBA ノンレスポンダーとして取り扱った。

- 主要コホートでは、sBA レスポンダーの割合は、TAK-625 群で 35.7%、プラセボ群で 5.9%であった。TAK-625 群とプラセボ群の差に関する名目上の p 値は 0.0410 であった。
- PFIC コホートでは、sBA レスポンダーの割合は、TAK-625 群で 45.5%、プラセボ群で 6.5%であった。TAK-625 群とプラセボ群の差に関する名目上の p 値は 0.0004 であった。

（4）探索的評価項目

・そう痒：主要コホート及び PFIC コホートの TAK-625 群で、以下の評価項目にベースラインからの統計学的に有意な改善が認められ、さらに、プラセボ群との差は統計学的に有意であった。

- 晩及び 1 日最大の ItchRO（Obs）重症度スコア
- 朝、晩及び 1 日最大の ItchRO（Obs）発現頻度スコア
- 朝、晩及び 1 日最大の ItchRO（Pt）重症度スコア
- 朝及び 1 日最大の ItchRO（Pt）発現頻度スコア
- CSS
- CIS
- EDQ（Obs）重症度スコア

・総 sBA：主要コホート及び PFIC コホートのほとんどの TAK-625 被験者で、ベースラインから Week 26 までの大幅（75%超）な低下が認められた。

・EDQ（Obs）朝の平均睡眠障害スコア：主要コホート及び PFIC コホートの TAK-625 群で、ベースラインと、Week 15 から 26 までの平均値を用いた EDQ（Obs）朝の平均睡眠障害スコアに統計学的に有意な減少（改善）が認められた。プラセボ群との差は統計学的に有意であった。

・肝生化学的検査値：主要コホートで、ALT、総ビリルビン、直接ビリルビン、ALP、GGT 及びアルブミンについて、TAK-625 群とプラセボ群との間に統計学的有意差は認められず、TAK-625 群では総ビリルビン及び直接ビリルビンの経時的な減少（改善）、プラセボ群では経時的な増加（悪化）が認められた。PFIC コホートでは、TAK-625 群で、総ビリルビン及び直接ビリルビンがベースラインと Week 18、22 及び 26 の平均値との間に減少（改善）がみられ、プラセボ群と比較して統計学的な差が認められた。

・非侵襲的線維化マーカー（肝機能マーカー）：主要コホート及び PFIC コホートの TAK-625 群で、PELD スコアのベースラインと Week 18、22 及び 26 の平均値との間に、減少（改善）が認められた。いずれのコホートも、プラセボ群では増加（悪化）が認められた。PFIC コホートでは、TAK-625 群とプラセボ群との差は統計学的に有意であった。

・成長：主要コホート及び PFIC コホートの TAK-625 群で、身長 z-score のベースラインと Week 18、22 及び 26 の平均値との間に増加（改善）が認められたが、プラセボ群と比較して統計学的な差は認められなかった。両コホートの TAK-625 群で、体重 z-score のベースラインと Week 18、22 及び 26 の平均値との間に統計学的に有意な増加（改善）が認められた。この差はプラセボ群と比較して主要コホートでは統計学的に有意ではなかったが、PFIC コホートでは統計学的に有意であった。

・PedsQL Total スコア（Parent）：主要コホート及び PFIC コホートの TAK-625 群で、PedsQL Total スコア（Parent）のベースラインと Week 18、22 及び 26 の平均値との間に、統計学的に有意な増加（改善）が認められた。プラセボ群との比較では統計学的な有意差は認められなかった。

・7αC4 及びオートタキシン：主要コホート及び PFIC コホートの TAK-625 群で、7αC4 のベースラインと Week 18、22 及び 26 の平均値との間に統計学的に有意な増加（改善）

が認められ、プラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。オートタキシンも、両コホートの TAK-625 群で、ベースラインと Week 18、22 及び 26 の平均値との間に統計学的に有意な減少（悪化）が認められ、プラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

・最初の肝関連イベントまでの期間：主要コホート及び PFIC コホートのいずれにおいても、肝関連イベントは認められなかった。

（5）事後解析

・主要コホートを除く PFIC コホート：主要コホートを除く PFIC コホートで、主要評価項目及び重要な副次評価項目において、TAK-625 群で統計学的に有意な改善が認められた。いずれの評価項目も、プラセボ群との差も統計学的に有意であった。

・PFIC1：PFIC1 被験者では、主要評価項目及び重要な副次評価項目において、プラセボ群より TAK-625 群で改善が認められた。プラセボ群との差は、総 sBA（重要な副次評価項目）では統計学的に有意であった。

・PFIC3：PFIC3 被験者では、主要評価項目及び重要な副次評価項目において、プラセボ群より TAK-625 群で改善が認められた。いずれの評価項目も、プラセボ群との差は統計学的に有意ではなかった。

・疲労：主要コホート及び PFIC コホートの TAK-625 群で、PedsQL Multidimensional Fatigue Scale スコア（Parent）において、ベースラインと Week 18、22 及び 26 の平均値との間に統計学的に有意な改善が認められた。プラセボ群との差は、PFIC コホートでは統計学的に有意であった。

・サブグループ（地域、ベースライン時の年齢、性別、人種、ベースライン時の sBA 中央値、ベースライン時のウルソデオキシコール酸の使用、ベースライン時のリファンピシンの使用）：各サブグループ間に明らかな差は認められなかった。

2.7.6.12.2.4 安全性の評価

本項以降では治験治療下で発現した有害事象（TEAE）を「有害事象」として示した。

（1）有害事象の概要

コホート別の有害事象の概要を表 2.7.6.12-6 に示した。全被験者コホートで、有害事象を発現した被験者の割合は投与群間で類似しており、ほとんどの被験者（TAK-625 群 100%、プラセボ群 93.5%）で有害事象が発現した。高度の有害事象は、TAK-625 群 3 例（6.4%）、プラセボ群 3 例（6.5%）と同程度であった。重篤な有害事象は、TAK-625 群〔5 例（10.6%）〕がプラセボ群〔3 例（6.5%）〕よりわずかに高かった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は TAK-625 群の 1 例のみに発現した。治験薬の投与中止に至った非重篤の有害事象も TAK-625 群の 1 例のみに発現した。高度かつ治験薬との関連ありと判断された有害事象、又は死亡に至った有害事象は報告されなかった。

表 2.7.6.12-6　有害事象の概要（Safety Population）

	No. (%) of Participants with ≥1 Treatment Emergent					
	Primary Cohort		PFIC Cohort		Full Cohort	
	TAK-625 (N=14)	Placebo (N=17)	TAK-625 (N=33)	Placebo (N=31)	TAK-625 (N=47)	Placebo (N=46)
Adverse event	14 (100.0)	16 (94.1)	33 (100.0)	30 (96.8)	47 (100.0)	43 (93.5)
Adverse event categorized as severe	1 (7.1)	1 (5.9)	1 (3.0)	1 (3.2)	3 (6.4)	3 (6.5)
Adverse event related to study drug	5 (35.7)	2 (11.8)	12 (36.4)	2 (6.5)	18 (38.3)	2 (4.3)
Adverse event categorized as severe and related to study drug	0	0	0	0	0	0
Serious adverse event	3 (21.4)	1 (5.9)	3 (9.1)	3 (9.7)	5 (10.6)	3 (6.5)
Serious adverse event related to study drug	1 (7.1)	0	1 (3.0)	0	1 (2.1)	0
Adverse event that led to permanent study drug discontinuation	0	0	0	0	1 (2.1)	0
Adverse event resulting in death	0	0	0	0	0	0

AE=adverse event; EOT=end of treatment; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; TEAE=treatment-emergent AE.

Notes: Percentages are 100*n/N. AEs were coded using MedDRA Version 22.1. Participants who reported >1 AE within each category were only counted once. A TEAE is defined as an AE that starts or deteriorates on or after the first dose of study drug and no later than 7 days following the last dose of study drug in Study MRX-502 (for participants who did not participate in the extension study) or reported through the Week 26/EOT visit (for participants who did not participate in the extension study). For participants with >7 days of study drug interruption/withdrawal, the definition of a TEAE considers both the date of the last dose prior to drug interruption and the actual last dose.

総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Table 36 から引用

（2）有害事象

1）多く報告された有害事象

5%以上で報告された有害事象の発現頻度を表 2.7.6.12-7 に示した。

全被験者コホートの TAK-625 群で多く報告された有害事象は、胃腸障害（74.5%）、感染症および寄生虫症（55.3%）、臨床検査（51.1%）の器官別大分類（SOC）であった。

全被験者コホートでのプラセボ群で多く報告された有害事象は、感染症および寄生虫症（54.3%）、臨床検査（39.1%）、胃腸障害（37.0%）の SOC であった。

表 2.7.6.12-7　基本語別 5%以上で報告された有害事象の発現頻度（Safety Population）

	No. (%) of Participants					
	Primary Cohort		PFIC Cohort		Full Cohort	
Preferred Term	TAK-625 (N=14)	Placebo (N=17)	TAK-625 (N=33)	Placebo (N=31)	TAK-625 (N=47)	Placebo (N=46)
With ≥1 TEAE	14 (100.0)	16 (94.1)	33 (100.0)	30 (96.8)	47 (100.0)	43 (93.5)
腹痛	3 (21.4)	2 (11.8)	8 (24.2)	2 (6.5)	10 (21.3)	3 (6.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (14.3)	3 (17.6)	4 (12.1)	3 (9.7)	6 (12.8)	3 (6.5)
血中ビリルビン増加	3 (21.4)	3 (17.6)	5 (15.2)	4 (12.9)	7 (14.9)	4 (8.7)
便秘	2 (14.3)	1 (5.9)	4 (12.1)	2 (6.5)	4 (8.5)	2 (4.3)
コロナウイルス感染	2 (14.3)	2 (11.8)	2 (6.1)	2 (6.5)	3 (6.4)	4 (8.7)
咳嗽	2 (14.3)	2 (11.8)	5 (15.2)	3 (9.7)	7 (14.9)	5 (10.9)
下痢	8 (57.1)	3 (17.6)	19 (57.6)	5 (16.1)	27 (57.4)	9 (19.6)
胃腸炎	1 (7.1)	1 (5.9)	2 (6.1)	2 (6.5)	3 (6.4)	2 (4.3)
血便排泄	1 (7.1)	1 (5.9)	2 (6.1)	1 (3.2)	3 (6.4)	1 (2.2)
頭痛	2 (14.3)	0	3 (9.1)	0	3 (6.4)	0
インフルエンザ	3 (21.4)	0	6 (18.2)	1 (3.2)	6 (12.8)	2 (4.3)
上咽頭炎	1 (7.1)	1 (5.9)	4 (12.1)	1 (3.2)	5 (10.6)	2 (4.3)
そう痒症	2 (14.3)	3 (17.6)	4 (12.1)	5 (16.1)	5 (10.6)	8 (17.4)
発熱	7 (50.0)	1 (5.9)	15 (45.5)	9 (29.0)	17 (36.2)	13 (28.3)
鼻漏	2 (14.3)	2 (11.8)	7 (21.2)	4 (12.9)	8 (17.0)	5 (10.9)
上気道感染	0	2 (11.8)	1 (3.0)	2 (6.5)	3 (6.4)	6 (13.0)
尿路感染	2 (14.3)	0	2 (6.1)	1 (3.2)	3 (6.4)	1 (2.2)
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (3.0)	0	3 (6.4)	1 (2.2)
ビタミン D 減少	0	1 (5.9)	2 (6.1)	2 (6.5)	4 (8.5)	2 (4.3)
ビタミン D 欠乏	0	1 (5.9)	2 (6.1)	3 (9.7)	4 (8.5)	4 (8.7)
ビタミン E 減少	0	0	2 (6.1)	2 (6.5)	4 (8.5)	3 (6.5)
ビタミン E 欠乏	0	1 (5.9)	2 (6.1)	2 (6.5)	3 (6.4)	4 (8.7)
嘔吐	2 (14.3)	4 (23.5)	3 (9.1)	5 (16.1)	3 (6.4)	5 (10.9)

AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; TEAE=treatment-emergent AE.

Notes: Percentages are 100*n/N. AEs were coded using MedDRA Version 22.1. At each level of summarization (System Organ Class and Preferred Term), participants who reported >1 AE were only counted once.

総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Table 38 から引用

2）治験薬との因果関係が否定できない有害事象

全被験者コホートで、多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、TAK-625 群では下痢 13 例（27.7%）、腹痛及び血中ビリルビン増加が各 3 例（6.4%）で発現した。プラセボ群では下痢及び嘔吐が各 1 例であり、2 例以上でみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。

3）重症度別の有害事象

全被験者コホートで、ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。

高度の有害事象は、TAK-625 群 3 例（6.4%）、プラセボ群 3 例（6.5%）にみられ、発現頻度は同程度であった。TAK-625 群でみられた高度の有害事象は、便秘、そう痒症及び尿路感染が各 1 例、プラセボ群では α1 フェトプロテイン増加 1 例、そう痒症 2 例であった。高度と判断された下痢の有害事象はなかった。

4）死亡

本試験では、死亡に至った有害事象はみられなかった。

5）重篤な有害事象

コホート別の重篤な有害事象の発現頻度及びその症例の一覧をそれぞれ表 2.7.6.12-8 及び表 2.7.6.12-9 で示した。

全被験者コホートで、重篤な有害事象は TAK-625 群 5 例（10.6%）及びプラセボ群 3 例（6.5%）に発現した。最も多く報告された重篤な有害事象は尿路感染で、TAK-625 群の 2 例（4.3%）に発現した。プラセボ群では、2 例以上にみられた重篤な有害事象はなかった。

重篤な有害事象で治験薬との因果関係が否定できないと判断されたのは、主要コホートの TAK-625 群の血中ビリルビン増加 1 件のみであり、その経過等の詳細を表 2.7.6.12-10 に示した。重篤な有害事象のほとんどは中等度であり、投与の変更は行われなかった。すべての重篤な有害事象は回復した。

表 2.7.6.12-8　重篤な有害事象の発現頻度（Safety Population）

	No. (%) of Participants					
	Primary Cohort		PFIC Cohort		Full Cohort	
System Organ Class Preferred Term	TAK-625 (N=14)	Placebo (N=17)	TAK-625 (N=33)	Placebo (N=31)	TAK-625 (N=47)	Placebo (N=46)
With ≥1 treatment-emergent SAE	3 (21.4)	1 (5.9)	3 (9.1)	3 (9.7)	5 (10.6)	3 (6.5)
血液およびリンパ系障害	0	1 (5.9)	0	1 (3.2)	0	1 (2.2)
凝血異常	0	1 (5.9)	0	1 (3.2)	0	1 (2.2)
胃腸障害	1 (7.1)	0	1 (3.0)	0	1 (2.1)	0
便秘	1 (7.1)	0	1 (3.0)	0	1 (2.1)	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (2.1)	0
胆汁うっ滞	0	0	0	0	1 (2.1)	0
感染症および寄生虫症	1 (7.1)	0	1 (3.0)	1 (3.2)	2 (4.3)	1 (2.2)
尿路感染	1 (7.1)	0	1 (3.0)	0	2 (4.3)	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (2.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (2.2)
偶発的製品曝露	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (2.2)
臨床検査	1 (7.1)	0	1 (3.0)	0	1 (2.1)	0
血中ビリルビン増加	1 (7.1)	0	1 (3.0)	0	1 (2.1)	0
代謝および栄養障害	0	1 (5.9)	0	1 (3.2)	0	1 (2.2)
ビタミン K 欠乏	0	1 (5.9)	0	1 (3.2)	0	1 (2.2)
神経系障害	0	1 (5.9)	0	1 (3.2)	0	1 (2.2)
痙攣発作	0	1 (5.9)	0	1 (3.2)	0	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.1)	0	1 (3.0)	0	1 (2.1)	0
特発性肺炎症候群	1 (7.1)	0	1 (3.0)	0	1 (2.1)	0

AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; SAE=serious adverse event.

Notes: Percentages are 100*n/N. AEs were coded using MedDRA Version 22.1. At each level of summarization (System Organ Class and Preferred Term), participants who reported >1 AE were only counted once.

総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Table 40 から引用

表 2.7.6.12-9　重篤な有害事象を発現した症例一覧（Safety Population）

被験者識別コード	PFIC タイプ	発現時投与量[1]（μg/kg/day）	有害事象（PT）	程度	発現日[2]（投与●日目）	持続期間（日間）	転帰	治験薬との因果関係
TAK-625								
[redacted]	nt-PFIC2-surg	1200	胆汁うっ滞	中等度	40	14	回復	関連なし
[redacted]	nt-PFIC2	1200	特発性肺炎症候群	中等度	85	6	回復	関連なし
	nt-PFIC2	1200	血中ビリルビン増加	軽度	74	110	回復	関連あり
	nt-PFIC2	1200	尿路感染	中等度	28	8	回復	関連なし
		1200	便秘	高度	61	4	回復	関連なし
		1200	尿路感染	中等度	135	6	回復	関連なし
		1200	尿路感染	中等度	157	8	回復	関連なし
[redacted]	No-variant-found	1200	尿路感染	高度	154	4	回復	関連なし
プラセボ								
[redacted]	PFIC1	プラセボ	偶発的製品曝露	中等度	31	3	回復	関連なし
	nt-PFIC2	プラセボ	凝血異常	中等度	45	2	回復	関連なし
		プラセボ	ビタミン K 欠乏	中等度	45	2	回復	関連なし
		プラセボ	痙攣発作	中等度	65	6	回復	関連なし
[redacted]	PFIC1	プラセボ	ウイルス性胃腸炎	軽度	15	8	回復	関連なし

[1] Treatment received at the start of the event; TAK-625 dose reported in units of μg/kg/day. For AEs that started within 7 days after the last dose of study drug, the last treatment received is listed.

[2] Study Day is calculated relative to the date of the first dose of study drug.

事象名：MedDRA ver 22.1

持続期間は、有害事象の（消失日）－（発現日）+1 により算出した。

総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Listing 16.8.4.1 から引用

表 2.7.6.12-10　TAK-625 群で治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を発現した症例一覧（Safety Population）

投与群	被験者識別コード	人種	性別	年齢(歳)	既往歴／合併症	併用薬	有害事象（基本語）	発現日(投与●日目)	持続期間(日間)	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に対する処置	転帰
TAK-625	[redacted]	白人	男性	1[redacted]	新生児黄疸、肝生検、血便排泄／黄疸、不安障害、胆汁うっ滞、便秘、下痢、吸収不良、そう痒症	セルトラリン、ナルトレキソン、リファンピシン、ヒドロキシジン、ウルソデオキシコール酸、マクロゴール	血中ビリルビン増加	74	110	関連あり	軽度	重篤	中断	回復

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（血中ビリルビン増加）に関する治験担当医師の見解
当該事象は治験薬との関連ありと考える。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（血中ビリルビン増加）に関する治験依頼者の見解
当該事象は、治験薬との関連なしと評価した。追加の診断評価により、被験者は胆石症の既往歴かつ継続中であり、当該事象の代替的な病因である可能性が高い、及び治験薬の投与中断後も総ビリルビンの増加が継続していたことから、治験薬と事象との因果関係は否定的である。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（血中ビリルビン増加）に関する経過

20[redacted]/[redacted]/[redacted]　治験薬を投与。
投与74日目*　軽度の血中ビリルビン増加がみられた〔総ビリルビン値は 5.0 mg/dL（正常範囲：0.3～1.2）〕。事象発現時、TAK-625 の用量は 1200 µg/kg/day。
投与99日目*　総ビリルビンは 12.8 mg/dL（治験薬の中断基準に合致）。
投与106日目*　中断前の再検査で総ビリルビンは 19.9 mg/dL。
投与108日目*　治験薬を投与中断。その後、2 回連続で総ビリルビンが減少した（投与113日目*：総ビリルビン 12 mg/dL、投与116日目*：総ビリルビン 13.4 mg/dL）。
しかし、再び増加し始めた（投与120日目*：総ビリルビンが 16 mg/dL、投与129日目*：総ビリルビンが 19 mg/dL）。
投与130日目*　胆嚢疾患による腹痛、黄疸の悪化（高度の胆石症）及び急性胆嚢炎の疑いで来院し、同日に胆嚢感染と診断され入院。
投与135日目*　総ビリルビン及び直接ビリルビンはそれぞれ 16.2 mg/dL 及び 11.6 mg/dL まで改善し、胆石症は消失。退院。
投与183日目*　当該事象は消失〔総ビリルビン及び直接ビリルビンはそれぞれ 1 mg/dL 及び 0.7 mg/dL、当該事象に対する治療の報告なし〕。被験者は治験薬の味が気に入らず、採血が多いため、同日、本試験を中止。本試験を中止するまで治験薬の投与は中断されていた。

事象名：MedDRA ver.22.1
総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Listing 16.8.4.1、Table 14.3.8 から引用

*新薬承認情報提供時に置き換え

6）治験薬の投与中止に至った有害事象

全被験者コホートで、治験薬の投与中止に至った有害事象は、TAK-625 群での軽度の下痢 1 件のみであり、治験薬との因果関係が否定できないとされた。プラセボ群では、有害事象により投与中止に至った被験者はなかった。

主要コホート又は PFIC コホートでは、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

7）臨床的に注目すべき有害事象

① 下痢関連事象

全被験者コホートで、下痢関連事象は TAK-625 群 29 例（61.7%）、プラセボ群 9 例（19.6%）に発現し、プラセボ群より TAK-625 群で発現頻度が高かった。下痢は TAK-625 群 27 例（57.4%）、プラセボ群 9 例（19.6%）、胃腸炎は TAK-625 群 3 例（6.4%）、プラセボ群 2 例（4.3%）にみられた。

重篤な下痢関連事象はなく、中等度が 1 件のみで、他はすべて軽度であった（高度の事象はなし）。ほとんど（28 件）の下痢関連事象が治験薬との関連なしと判断された。

治験薬の投与中止に至った下痢関連事象は、TAK-625 群の 1 例 1 件であった。被験者は、Day 1 から Day 13 まで軽度の下痢が続き、治験薬との関連ありと判断された。下痢に対する治療は行われなかったが、治験薬は中止され、回復した。

② 脂溶性ビタミン欠乏症

全被験者コホートで、脂溶性ビタミン欠乏症は、TAK-625 群 12 例（25.5%）、プラセボ群 15 例（32.6%）に発現し、プラセボ群より TAK-625 群で発現頻度が低かった。

TAK-625 群で多く報告された事象は、ビタミン E 減少、ビタミン D 減少、ビタミン D 欠乏が各 4 例（8.5%）、及びビタミン E 欠乏 3 例（6.4%）であった。

プラセボ群で多く報告された事象は、INR 増加、ビタミン D 欠乏、ビタミン E 欠乏が各 4 例（8.7%）、ビタミン E 減少 3 例（6.5%）であった。

重篤な脂溶性ビタミン欠乏症は、プラセボ群の 1 例 1 件のみであった。被験者は、Day 45 から Day 46 まで中等度のビタミン K 欠乏を来たしたが、治験薬との関連なしと判断された。被験者は INR 増加に伴う出血事象により入院を必要としたが、治験薬の変更なしに INR 及び部分トロンボプラスチン時間は改善した。

ほとんどの脂溶性ビタミン欠乏症は軽度又は中等度と判断された（高度の事象はなし）。ほとんどの事象は治験薬との関連なしと判断され、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

③ トランスアミナーゼ増加

全被験者コホートで、トランスアミナーゼ増加は、TAK-625 群 7 例（14.9%）、プラセボ群 3 例（6.5%）に発現し、プラセボ群より TAK-625 群で発現頻度が高かった。

重篤なトランスアミナーゼ増加はなく、すべて軽度又は中等度と判断された（高度との事象はなし）。ほとんど（11 件）の事象が治験薬との関連なしと判断され、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

④ ビリルビン増加

全被験者コホートで、ビリルビン増加は、TAK-625 群 7 例（14.9%）、プラセボ群 9 例（19.6%）に発現し、プラセボ群より TAK-625 群で発現頻度が低かった。高ビリルビン血症は、TAK-625 群ではみられなかったが、プラセボ群では 5 例（10.9%）にみられた。血中ビリルビン増加は、TAK-625 群 7 例（14.9%）、プラセボ群 4 例（8.7%）に発現した。

重篤なビリルビン増加は、TAK-625 群の 1 例 1 件のみであった。被験者は、Day 74 から Day 183 まで軽度のビリルビン増加（ビリルビン値は 5.0～6.7 mg/dL）を示し、治験薬との関連ありと判断された。治験薬の投与は中断され、事象は消失した。

ビリルビン増加のほとんどは軽度又は中等度と判断された（高度の事象はなし）。ほとんど（13 件）が治験薬との関連なしと判断され、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

（3）臨床検査値

1）生化学的検査

全体として、生化学的検査値でベースラインから投与後への臨床的に意味のある変化はなく、投与群間の差も認められなかった。

2）血液学的検査

全体として、血液学的検査値でベースラインから投与後への臨床的に意味のある変化はなく、投与群間の差も認められなかった。

3）脂質パネル

コレステロール、低比重リポタンパク質（LDL）コレステロール及びトリグリセリドはベースラインから Week 26 まで減少（改善）し、TAK-625 群でプラセボ群より大きく減少した。主要コホートでのベースラインから Week 26 までの変化量の平均値は以下のとおりであり、PFIC コホートでも同様の結果が認められた。

・コレステロール：TAK-625 群は-21.1 mg/dL、プラセボ群は-1.7 mg/dL
・LDL コレステロール：TAK-625 群は-41.4 mg/dL、プラセボは 2.7 mg/dL
・トリグリセリド：TAK-625 群は-49.6 mg/dL、プラセボ群は 7.8 mg/dL

4）肝細胞癌マーカー（α-フェトプロテイン）

高度の α1 フェトプロテイン増加の有害事象が、プラセボ群の 1 例に発現した。

5）特定の安全性臨床検査

25-ヒドロキシビタミン D、α-トコフェロール、INR、ビタミン A では、特に一定の傾向は認められなかった。

（4）バイタルサイン

バイタルサインに臨床的に意味のある傾向や所見は認められなかった。

（5）安全性に関連する他の観察項目

ベースライン時、Week 10 及び 26 で、ほとんどの被験者の ECG は正常であり、臨床的に意味のある所見は認められなかった。

2.7.6.12.3 結論

TAK-625 は、主要コホート及び PFIC コホートにおいて、そう痒の重症度及び sBA に統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。直接ビリルビン、総ビリルビン、睡眠、疲労、成長（体重 z-score）を含む探索的評価項目では、PFIC コホートの TAK-625 群で改善が示された。TAK-625 群でのこれらの改善はすべて、プラセボ群との比較で統計学的に有意であった。さらに、TAK-625 の忍容性は良好であり、許容可能な安全性プロファイルが示された。本試験で最も多く報告された有害事象は、消化管関連の有害事象であり、既知の作用機序と一致していた。本試験の有効性及び安全性の結果により、TAK-625 の良好なベネフィット／リスク評価が裏づけられた。

2.7.6.13 海外第 2 相　LUM001-305（アラジール症候群患者）：長期投与試験

添付資料番号 5.3.5.2-1（参考）

2.7.6.13.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.13-1 に示した。

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	アラジール症候群（ALGS）を有する小児患者を対象に胆汁うっ滞性肝疾患の治療における回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害薬である LUM001（以下、TAK-625）の治療効果の持続性及び長期安全性を評価する多施設共同継続投与試験（IMAGINE-II 試験）
治験の目的	主目的 ALGS を有する小児患者における TAK-625 の長期安全性及び忍容性を評価する。 副目的 · 血清胆汁酸（sBA）に対する TAK-625 の長期的効果を評価する · そう痒に対する TAK-625 の長期的効果を評価する · 胆汁うっ滞及び肝疾患の他の生化学的マーカーに対する TAK-625 の長期的効果を評価する · 黄色腫に対する TAK-625 の長期的効果を評価する · 当該患者集団に対する最適なベネフィット・リスク比を確認し、必要な用量を特定するために、用量範囲を拡大して検討する 探索的目的 · ALGS を有する小児患者の体重に対する TAK-625 の長期的効果を評価する · Quality of life（QOL）に対する TAK-625 の長期的効果を評価する その他の目的 · TAK-625 の血漿中濃度の推移を評価する
治験の種類	第 2 相
治験のデザイン	本試験は、LUM001-301 試験を完了した ALGS と診断された 12 ヵ月齢以上の小児を対象とした TAK-625 の多施設共同二重盲検試験である。LUM001-301 試験では、プラセボ又は TAK-625 のいずれかに無作為割付された。本試験では、すべての被験者が TAK-625 の投与を受けた。本試験は、用量漸増期、用量最適化期、維持投与期、安全性モニタリング期及び 2 つの任意の長期追跡調査期の 6 つのパートに分かれた。 用量漸増期（Day 1～Week 4） 本試験に参加したすべての被験者は、二重盲検下での 4 週間の用量漸増期に移行し、その期間中に以下を実施した。 · LUM001-301 試験でプラセボ群に割り付けられた被験者は、目標用量 140 µg/kg/day まで、TAK-625 を週 1 回増量した。 · LUM001-301 試験で TAK-625 群に割り付けられた被験者は、LUM001-301 試験の Week 13 に服用していた用量で TAK-625 の投与を継続した。本試験に移行後も TAK-625 の用量は盲検性が維持され、用量漸増期に用量の変更は行わなかった。 用量増量の間隔は 7 日以上あけなければならなかった。 用量最適化期（Week 5～Week 12） 4 週間の用量漸増期終了後、被験者は 8 週間の用量最適化期に移行した。この期では、治験担当医師はそう痒の最適なコントロールを達成する目的のため、被験者が忍容性を示した用量で、TAK-625 を最大 280 µg/kg/day 又は総投与量 20 mg/day まで増量することができた。用量の増減は二重盲検下で実施した。増量はそう痒に対する効果に基づき、減量は忍容性に基づいて行った。減量した被験者では、用量最適化期中に治験担当医師の判断で元の用量に戻すことができた。各被験者は、以下の用量のいずれかの投与を受けた。 · TAK-625 35 µg/kg/day · TAK-625 70 µg/kg/day · TAK-625 140 µg/kg/day · TAK-625 280 µg/kg/day 用量増量の間隔は 7 日以上あけなければならなかった。

項　　目	内　　容
治験のデザイン（続き）	維持投与期及び安全性モニタリング期（Week 13～Week 96） 8 週間の用量最適化期終了後、被験者は 36 週間の維持投与期に移行した。その後、最長 48 週間の安全性モニタリング期に移行した（本安全性モニタリング期の新設を規定した治験実施計画書改訂版 4 の施行前に最初の 48 週間を完了した被験者は、安全性モニタリング期への参加について連絡し、再同意を取得することができた）。維持投与期及び安全性モニタリング期では、被験者は用量最適化期終了時点（Week 12）の用量又はそれを下回る最大耐量を投与した。ただし、消化器症状による不耐性が認められた場合、治験担当医師は Childhood Liver Disease Research Network（ChiLDReN）の protocol chair 及びメディカルモニターと協議のうえ、残りの試験期間は忍容性を示した用量に減量することができた。 長期追跡調査期（Week 97～220） 長期追跡調査期は、本試験開始から 96 週間の投与後、TAK-625 投与を継続することを選択した適格な被験者を対象とした（治験実施計画書改訂版 5 及び 6 に基づき、長期追跡調査期をそれぞれ Week 144 及び Week 216 まで追加し投与を継続した。治験実施計画書改訂版 5 の施行前に本試験の 96 週間を完了した被験者、又は治験実施計画書改訂版 6 の施行前に本試験の 144 週間を完了した被験者、又は ChiLDReN の protocol chair 及びメディカルモニターから許可を得た被験者は、本試験の長期追跡調査期への参加について連絡し、再同意を取得することができた）。 各被験者の治験薬は盲検性が維持され、治験実施計画書に規定された用量漸増レジメンに従って非盲検下で central pharmacist が治験薬の調製を行った。長期追跡調査期への参加は、（i）被験者が 120 週間の追加投与〔Week 96（安全性モニタリング期）後〕を完了するか、（ii）被験者が別の TAK-625 試験への登録に対して適格であると判断されるまで継続した。 長期追跡調査期への参加を希望しなかった被験者には、治験薬の最終投与から約 30 日後に実施医療機関から電話連絡を行った。
対象	主な選択基準は、LUM001-301 試験を完了した 12 ヵ月齢～18 歳までの男性又は女性で、本試験への登録が適格であった者。任意の長期追跡調査期に適格となるには、Week 96 若しくは早期中止（ET）の来院のいずれかまで本試験を完了しているか、又はこの長期追跡調査期に参加する許可を治験依頼者及び ChiLDReN の protocol chair から得る必要があった。 主な除外基準は、LUM001-301 試験中に治験薬との因果関係が否定できない有害事象又は重篤な有害事象が発現し、LUM001-301 試験の中止に至った者。治験担当医師、メディカルモニター又は ChiLDReN の protocol chair が、被験者の安全性を損なう、又は試験参加若しくは完了を妨げると判断した状態又は異常（臨床検査値異常を含む）を発現した者。胆石又は腎結石の既往又は合併がある者。LUM001-301 試験中に、服薬不遵守（80%未満と定義）の既往がある者。治験実施計画書の不遵守につながる可能性がある、又はその他の理由により不適当であると治験担当医師が判断した者。
計画被験者数	約 36 例
投与方法・投与量及び投与期間	治験薬は被験者の体重に基づいて調製した。本試験中、各来院時に体重をモニタリングし、被験者の体重がベースラインから 10%を超えて変化した場合は、用量調節が必要とされた。その後の体重変化率は、前回の用量調節時の体重を用いて算出した。用量調節は、被験者の次の TAK-625 製剤調製時に行った。 TAK-625 を含有するブドウ風味の液剤を、LUM001-301 試験のベースライン時に体重が 10 kg 以上の被験者は 0.1 mL、体重が 10 kg 未満の被験者は 0.5 mL、ディスペンサーを用いて経口投与した。液剤の容量（1.0 又は 0.5 mL）は、試験期間を通して変更しなかった。投与期間は最長 216 週間であった。毎日の投与は、その日の最初の食事の 30 分以上前、朝のほぼ同じ時刻に実施した。

項　　目	内　　容
投与方法・投与量及び投与期間（続き）	用量漸増期 LUM001-301 試験でプラセボ群に割り付けられた被験者、又は本試験への登録の 7 日以上前に LUM001-301 試験を完了した被験者は、本試験の最初の 4 週間で TAK-625 の用量を、週 1 回（Week 1、2、3 及び 4 でそれぞれ 14、35、70 及び 140 μg/kg/day）、又は最大耐量 140 μg/kg/day（最大総投与量 10 mg）未満まで増量した。LUM001-301 試験で TAK-625 群に割り付けられた被験者は、LUM001-301 試験の Week 13 の用量（35、70、140 又は 280 μg/kg/day）をそのまま投与した。治験薬の盲検性を維持し、規定の用量漸増レジメンに従って非盲検下で central pharmacist が調製した。消化器症状による不耐性が認められない場合、治験担当医師の判断で、電話連絡又は規定来院後に、次の用量に漸増した。消化器症状による不耐性が認められた場合、治験担当医師は、ChiLDReN の protocol chair 及びメディカルモニターと協議のうえ、以前に忍容性を示した用量に減量することができた。 用量最適化期 そう痒のコントロールのため臨床的に必要な場合、治験担当医師は各被験者の TAK-625 の用量を、被験者が忍容性を示した用量に増量及び減量することができた。用量最適化は盲検下で漸増法にて実施され、4 つの用量（35、70、140 又は 280 μg/kg/day）から選択された。調整は週 1 回の間隔で行うことができた。最適な TAK-625 用量に達したら、試験期間中、その用量を維持した。 本試験における TAK-625 は最大 280 μg/kg/day 又は総投与量 20 mg/day であった。治験担当医師は、盲検下で、そう痒に対する忍容性及び効果の評価に基づき用量調節を依頼することができた。介護者及び年齢的に適切な被験者は、更に痒みを軽減させるために、より高用量の治験薬を希望するか確認され、希望があった場合は、許容された用量の範囲内で増量を行うことができた。ただし、安全性又は忍容性に懸念がある場合、被験者、介護者、治験担当医師又はメディカルモニターは、増量しないよう勧めることができた。 維持投与期及び安全性モニタリング期 用量最適化期終了後、被験者は、維持投与期及び安全性モニタリング期で投与を継続した。維持投与期及び安全性モニタリング期の終了時点で、本試験での TAK-625 の投与期間は最長 96 週間となった。 試験期間中のいつの時点でも、被験者に消化器症状による不耐性が認められた場合、治験担当医師は、以前に忍容性を示した用量に減量することができた。 長期追跡調査期 維持投与期及び安全性モニタリング期終了後（Week 96）、長期追跡調査期に移行する意思があり、治験担当医師により適格とされたすべての被験者は、Week 96 の用量を維持した。本長期追跡調査期の新設を規定した治験実施計画書改訂版 5 の施行前に連続 7 日間を超えて投与を中断した被験者は、再スクリーニングを受け、治験薬の投与再開時に用量漸増を行った。TAK-625 の用量は、以前に忍容性を示した用量まで週 1 回増量した。 投与中断後の用量漸増 維持投与期、安全性モニタリング期及び長期追跡調査期中に連続 7 日間を超えて TAK-625 投与を中断した被験者は、治験薬の投与再開時に用量漸増を行った。TAK-625 の用量は、以前に忍容性を示した用量まで週 1 回（Week 1、2、3 及び 4 でそれぞれ 35、70、140 及び 280 μg/kg/day）増量した。治験薬の盲検性を維持し、治験実施計画書に規定された用量漸増レジメンに従って非盲検で central pharmacist が調製を行った。試験期間中のこれらの被験者の TAK-625 の総投与期間は 216 週を超えてはならなかった。 試験期間は、4 週間の用量漸増期、8 週間の用量最適化期、36 週間の維持投与期、48 週間の安全性モニタリング期、120 週間の長期追跡調査期から構成された。長期の任意の追跡調査期に登録された各被験者の予定参加期間は最長 220 週間（TAK-625 の最終投与から約 30 日後の安全性追跡調査連絡を含む）であった。

項　　目	内　　容
評価項目	安全性 · 有害事象及び重篤な有害事象 · 臨床検査値 · バイタルサイン · 身体検査の所見 · 併用薬の使用 有効性 **主要評価項目** · 以下の項目の TAK-625 ベースラインから Week 48 までの変化量の平均値 ※TAK-625 ベースラインは、LUM001-301 試験で TAK-625 群であった被験者（MRX-MRX 群）では LUM001-301 試験の TAK-625 初回投与日、LUM001-301 試験でプラセボ群であった被験者（PBO-MRX 群）では本試験の TAK-625 初回投与日と定義した。 ➢ 空腹時 sBA **副次評価項目** · 以下の項目の TAK-625 ベースラインから Week 216／投与終了（EOT）まで及び Week 220／試験終了（EOS）までの変化量の平均値 ➢ 空腹時 sBA ➢ そう痒 - Itch Reported Outcome (Observer)〔ItchRO（Obs）〕で評価したそう痒 - Clinician Scratch Scale（CSS）で評価したそう痒 ➢ 胆汁うっ滞及び肝疾患の生化学的マーカー〔ALP、ALT、AST、GGT、総ビリルビン及び直接ビリルビン〕 ➢ Clinician Xanthoma Scale で評価した黄色腫 **探索的評価項目** · 以下の項目の TAK-625 ベースラインから Week 216（EOT/ET）までの変化量の平均値 ➢ 体重 z-score **その他の評価項目** · 以下の項目の TAK-625 ベースラインから Week 220/EOS までの変化量 ➢ Caregiver Impression of Change（CIC）－黄色腫重症度 ➢ 小児 QoL 評価尺度（PedsQL）の評価による身体的、情緒的、社会的及び学校の機能 · 各用量における被験者の割合 · 全体的なベネフィット・リスク比を評価するため、各用量における被験者の割合を集計 薬物動態 TAK-625 血漿中濃度のベースライン時（投与前）及び投与後の推移
解析方法	本試験の解析対象集団は、Safety Population のみであり、登録され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。 安全性 安全性データを記述的に要約し、個々の被験者一覧を作成した。身長、体重及び体格指数（BMI）z-score を算出した。 有効性 評価項目である TAK-625 ベースラインからの変化量は、例数、平均値、中央値、SD、最小値及び最大値を含む要約統計量を用いて、全体及び LUM001-301 試験で割り付けられた投与群別に集計した。ベースラインからの差は平均値の 95% CI で算出し、要約した。個々の被験者別一覧を作成した。 副次評価項目の ItchRO は、朝の週平均重症度スコアのみを要約した。 Clinician Xanthoma Scale 及び CIC－黄色腫重症度の TAK-625 ベースラインからの実際の変化量を解析した。 各用量における被験者の割合を記述統計量で示し、解析した。 薬物動態 規定の来院別及び採血前に投与した TAK-625 の用量別に記述統計量を示した。
治験実施国（施設数）	米国、カナダ（11 施設）
試験期間	2015 年 3 月 [redacted] 日～2020 年 6 月 [redacted] 日

2.7.6.13.2 試験成績

試験成績は、以下の 2 回の解析結果を示した。

・本プログラムの今後の指針を決定するための中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 ■ 日）

・試験終了後の最終解析時（データベースロック日：2020 年 9 月 ■ 日）

ただし、最終解析時に未実施の解析については、中間解析時の結果のみを提示する。

2.7.6.13.2.1 被験者の内訳

（1）中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 ■ 日）

本試験にはスクリーニングを受けた 34 例が登録された（スクリーニング不適格例なし）。データカットオフ時点で本試験に参加していた被験者は、投与期間を完了したと判断された。全体として、投与期間を完了したのは 21 例（61.8%）、そのうち LUM001-301 試験でプラセボに割り付けられた被験者（PBO-MRX 群）が 6 例、いずれかの用量の TAK-625 に割り付けられた被験者（MRX-MRX 群）が 15 例であった。MRX-MRX 群の 1 例は、治験実施計画書初版の段階で介護者により中止されたが、治験実施計画書改訂版 5 の段階で本試験に再登録された。この被験者はデータカットオフ時点で本試験に参加しており、投与期間を完了したと判断された。

投与期間完了前に中止したのは 13 例（38.2%）で、そのうち 2 例（5.9%）が安全性モニタリング期への参加に同意しなかった。中止例 13 例の中止理由は、有害事象 6 例（17.6%）、服薬不遵守 1 例（2.9%）、疾患進行 2 例（5.9%）、介護者による中止 2 例（5.9%）、被験者による中止 1 例（2.9%）、その他 1 例（2.9%）であった。

（2）最終解析時（データベースロック日：2020 年 9 月 ■ 日）

全試験期間完了前に 14 例が中止した。このうち 13 例は、上記のとおり、中間解析時点での中止例であった。残り 1 例は、その後、疾患進行により中止した。

2.7.6.13.2.2 被験者背景

（1）人口統計学的及びその他の特性

人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.6.13-2 に示した。全体として、女性（41.2%）より男性（58.8%）が多かった。ベースライン（TAK-625 ベースライン）時の年齢の平均値（SD）は 7.0（4.55）歳（範囲：1～17 歳）であった。被験者は米国（88.2%）又はカナダ（11.8%）で試験に参加した。LUM001-301 試験は、各 TAK-625 投与群（70、140 及び 280 µg/kg/day）に 8 例ずつ、プラセボ群に 12 例を割り付けるようデザインされたため、本試験での MRX-MRX 群の被験者数（N=23）は、PBO-MRX 群（N=11）の 2 倍であった。

被験者全体で、最初の ALGS の診断から TAK-625 初回投与までの期間の中央値は 71.9 ヵ月であった。ほとんどの被験者には ALGS の家族歴はなく〔28 例（82.4%）〕、また、小葉間胆管の減少を有していた〔25 例（73.5%）〕。JAGGED1 変異及び NOTCH2 変異は、それぞれ 94.1%及び 5.9%であった。ALGS のその他の臨床的特徴のうち、慢性胆汁うっ滞が最も多く、すべての被験者（100%）で認められた。次いで、特徴的な顔面特徴（94.1%）、心疾患（88.2%）、骨格異常（44.1%）、眼異常（41.2%）であった。過去に 1 種類以上のそう痒

の治療薬投与を受けた被験者は 30 例（88.2%）であり、多く使用された薬剤は、ウルソデオキシコール酸（82.4%）及びリファンピシン（64.7%）であった。

表 2.7.6.13-2　人口統計学的及びその他の特性（Safety Population）

	PBO-MRX[a] (N=11)	MRX-MRX[b] (N=23)	Overall MRX (N=34)
Age (years)[c]			
Mean	5.8	7.6	7.0
SD (SE)	4.21 (1.27)	4.68 (0.98)	4.55 (0.78)
Median	6.0	7.0	6.0
Min, Max	2, 15	1, 17	1, 17
Age category[c]			
<2 years	0	1 (4.3%)	1 (2.9%)
2 to 4 years	5 (45.5%)	6 (26.1%)	11 (32.4%)
5 to 8 years	4 (36.4%)	8 (34.8%)	12 (35.3%)
9 to 12 years	1 (9.1%)	5 (21.7%)	6 (17.6%)
13 to 18 years	1 (9.1%)	3 (13.0%)	4 (11.8%)
Gender			
Male	5 (45.5%)	15 (65.2%)	20 (58.8%)
Female	6 (54.5%)	8 (34.8%)	14 (41.2%)
Country			
Canada	0	4 (17.4%)	4 (11.8%)
United States	11 (100.0%)	19 (82.6%)	30 (88.2%)
Height z-score[c]			
Mean	-1.362	-1.773	-1.640
SD (SE)	0.6618 (0.1995)	1.4012 (0.2922)	1.2165 (0.2086)
Median	-1.320	-1.940	-1.557
Min, Max	-2.24, 0.10	-4.43, 1.58	-4.43, 1.58
Weight z-score[c]			
Mean	-1.258	-1.360	-1.327
SD (SE)	0.8296 (0.2501)	1.1884 (0.2478)	1.0735 (0.1841)
Median	-1.339	-1.359	-1.349
Min, Max	-2.27, 0.11	-3.23, 0.81	-3.23, 0.81
BMI z-score[c]			
Mean	-0.329	-0.171	-0.222
SD (SE)	0.8084 (0.2437)	0.8406 (0.1753)	0.8214 (0.1409)
Median	-0.373	0.045	-0.005
Min, Max	-2.13, 0.75	-1.87, 1.03	-2.13, 1.03

Abbreviations: BMI=body mass index; Max=maximum; Min=minimum; MRX=TAK-625; n=number in a given category; N=number of participants; PBO=placebo; SD=standard deviation; SE=standard error of the mean

Note: Percentages are 100*n/N.

a Participants who were assigned PBO in Study LUM001-301.

b Participants who were assigned any level of dose in Study LUM001-301.

c At the time of the baseline visit (TAK-625 baseline).

総括報告書 Interim Report（5.3.5.2-1）Table 4-2 から引用

（2）治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況については 2.7.4 ALGS に示した。

2.7.6.13.2.3 有効性の評価

MRX-MRX 群は、PBO-MRX 群より最大 13 週間長いベースライン後の結果を有していることになる。「TAK-625 ベースライン」は、MRX-MRX 群では LUM001-301 試験の TAK-625

初回投与日、PBO-MRX 群では本試験の TAK-625 初回投与日と定義した。Week 48 から Week 100 までの結果の解釈には、治験実施計画書改訂時の試験実施上の理由による投与中断で生じたデータ欠測を考慮した。

（1）血清胆汁酸

1）中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 ■ 日）

被験者全体で、有効性の主要評価項目である TAK-625 ベースラインから Week 48 までの空腹時 sBA の変化量の平均値（SD）は-28.59（89.456）μmol/L であり、空腹時 sBA の低下（改善）が認められた〔PBO-MRX 群では-14.86（80.091）μmol/L、MRX-MRX 群では -35.85（95.575）μmol/L〕。ただし、Week 48 において、MRX-MRX 群では 61 週間の TAK-625 投与であった（LUM001-301 試験で 13 週間投与されていたため）のに対し、PBO-MRX 群では 48 週間の投与であったことは考慮すべきである。

副次評価項目である TAK-625 ベースラインから Week 216 までの空腹時 sBA の変化量の平均値（SD）は、被験者全体で-12.71（51.276）μmol/L であり、空腹時 sBA の低下（改善）が認められた。ただし、Week 48 時点の被験者数は、PBO-MRX 群 9 例、MRX-MRX 群 17 例及び被験者全体で 26 例であったのに対し、Week 216 時点では、それぞれ 3 例、4 例及び 7 例であった。

試験期間中、TAK-625 ベースラインからの sBA の平均値は改善しており、被験者全体での TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値は-98.65 μmol/L（Week 16）～-12.71 μmol/L（Week 216）の範囲であった。Week 2～36、Week 60～120 及び Week 156～192 での TAK-625 ベースラインからの sBA の低下（改善）は、統計学的に有意であった（$p \leq 0.05$）。

2）最終解析時（データベースロック日：2020 年 9 月 ■ 日）

被験者全体で、TAK-625 ベースラインから Week 216 までの sBA の変化量の平均値（SD）は、-45.15（89.934）μmol/L であり、sBA の低下（改善）が認められた。

試験期間中、被験者全体での TAK-625 ベースラインからの sBA の平均値の改善は、ほとんどの時点で統計学的に有意であり（$p \leq 0.05$）、変化量の平均値は-98.65 μmol/L（Week 16）～-28.59 μmol/L（Week 48）の範囲であった。

（2）ItchRO（Obs）

1）中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 ■ 日）

ItchRO（Obs）スコアに基づくそう痒の、Week 216/EOT 及び Week 220/EOS までの TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値は、有効性の副次評価項目であった。ItchRO（Obs）のデータは、Week 12 以降の ItchRO（Obs）データ収集時期の関係から、Week 216 ではなく Week218 として報告された〔詳細は統計解析計画書（SAP）参照〕。

被験者全体で、Week 218 で、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの統計学的に有意な減少が認められた〔TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値（SD）：-2.257（0.7519）、$p=0.0026$〕。TAK-625 ベースラインからの変化量の推移は、MRX-MRX 群及び MRX-PBO 群で同様であった。

試験期間中、被験者全体での ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値は、-0.976（Week 2）～-2.257（Week 218）の範囲であった。ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの TAK-625 ベースラインからの減少（改善）は、すべての時点で統計学的に有意であった（p≤0.05）。

2）最終解析時（データベースロック日：2020 年 9 月 ■ 日）

試験期間中、被験者全体での ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値は、-0.976（Week 2）～-2.353（Week 218）の範囲であった。ItchRO（Obs）の 1 ポイント減少は臨床的に意義があると考えられる。ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの TAK-625 ベースラインからの減少（改善）は、すべての時点で統計学的に有意であった（p≤0.005）。

（3）Clinician Scratch Scale

中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 ■ 日）、有効性の副次評価項目である CSS で評価したそう痒の Week 216/EOT 及び Week 220/EOS までの TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値は、被験者全体で、Week 216 に統計学的に有意な改善が認められた〔TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値（SD）：-1.7（1.38）、p=0.0167〕。TAK-625 ベースラインから Week 216 までのすべての週において、CSS スコアは統計学的に有意な減少を示し〔範囲：-1.0（Week 2）～-2.8（Week 204）〕、そう痒の改善が認められた。

（4）胆汁うっ滞及び肝疾患の生化学的マーカー

ALP、ALT、AST、GGT、総ビリルビン及び直接ビリルビンの TAK-625 ベースラインから Week 216/EOT 及び Week 220/EOS までの変化量の平均値（SD）は、有効性の副次評価項目であった。

中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 ■ 日）、被験者全体で、ALP の TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 216 で-141.6（216.25）U/L であり、ALP は減少した。ALP の変化量の平均値は、61.1 U/L（Week 16）～-145.8 U/L（Week 204）の範囲であり、Week 132、144 及び 156 では、ALP の減少は統計学的に有意であった（p≤0.05）。

ALT の TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 216 で 56.0（119.32）U/L であり、ALT は増加した。ALT の変化量の平均値は、19.7 U/L（Week 4）～75.7 U/L（Week 108）の範囲であり、Week 2～168 では、ALT の TAK-625 ベースラインからの増加は統計学的に有意であった（p≤0.05）。

AST の TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 216 で 47.6（75.68）U/L であり、AST は増加した。AST の変化量の平均値は 10.4 U/L（Week 4）～47.7 U/L（Week 108）の範囲であり、Week 16、36、48、96、108、120、144 及び 156 では、AST の TAK-625 ベースラインからの増加は統計学的に有意であった（p≤0.05）。

GGT の TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 216 で 10.9（245.92）U/L であり、GGT は減少した。GGT の変化量の平均値は、-17.2 U/L（Week 192）～121.2 U/L（Week 96）の範囲であり、TAK-625 ベースラインからの変化に、統計学的に有意な差（p≤0.05）が認められた時点はなかった。

総ビリルビンの TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 216 で-1.29（1.882）mg/dL であり、総ビリルビンは減少した。総ビリルビンの変化量の平均値は、0.20 mg/dL（Week 36）～-1.37 mg/dL（Week 204）の範囲であり、Week 168、192 及び 204 では、総ビリルビンの減少は統計学的に有意であった（p≤0.05）。

直接ビリルビンの TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 216 で-0.943（1.2488）mg/dL であり、直接ビリルビンは減少した。直接ビリルビンの変化量の平均値は、-0.078 mg/dL（Week 48）～-1.078 mg/dL（Week 204）の範囲であり、Week 2、8、12、96、108、168、192 及び 204 では、直接ビリルビンの減少は統計学的に有意であった（p≤0.05）。

（5）医師による黄色腫重症度スコア

Clinician Xanthoma Scale で評価した医師による黄色腫重症度スコアの TAK-625 ベースラインから Week 216/EOT 及び Week 220/EOS までの変化量の平均値は、有効性の副次評価項目であった。

TAK-625 ベースライン時の黄色腫重症度スコアの平均値（SD）は 0.9（1.33）であった。中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）、被験者全体で、Week 216 では TAK-625 ベースラインからの変化はみられなかった〔変化量の平均値（SD）：0.0（0.58）〕。TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値は、-0.3（Week 24、36、48、60 及び 72）～0.0（Week 204 及び 216）の範囲であった。Week 24～48 で、TAK-625 ベースラインからの変化に統計学的に有意な減少（改善）が認められた（p≤0.05）。

（6）有効性のその他の評価項目

中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）、被験者全体で CIC－黄色腫重症度の平均値は、Visit 156 までの評価時点で同程度であった〔平均値（SD）は 2.9（1.39、Week 96）～3.5（1.01、Week 108）の範囲〕。Week 156 では 3.4（1.26）であった。

最大用量である 280 μg/kg/day を投与したのは 24 例（70.6%）であった。すべての用量で、全体的なベネフィット・リスク比は良好であった。

体重 z-score の TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値は-0.179（Week 216）～0.320（Week 60）の範囲であった。Week 84 及び 108 では、体重 z-score の増加は統計学的に有意な改善であった（p≤0.05）。

身長 z-score の TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値は-0.001（Week 16）～0.344（Week 84）の範囲であった。Week 24 及び Week 48～168 では、身長 z-score の増加は統計学的に有意な改善であった（p≤0.05）。

PedsQL の平均値は、以下のとおり、TAK-625 ベースラインから統計学的に有意な増加（改善）を示した（p≤0.05）。

- PedsQL Total スコア（Parent）では、Week 84 を除く、Week 144 までのすべての評価時点。TAK-625 ベースラインから Week 156 までの変化量の平均値は、7.20（Week 24）～16.06（Week 60）の範囲であった。
- PedsQL Multidimensional Fatigue Scale スコア（Parent）では、Week 156 までのすべての評価時点。TAK-625 ベースラインから Week 156 までの変化量の平均値は、12.44（Week 24）～24.44（Week 60）の範囲であった。

・PedsQL Psychosocial Health Summary スコア（Parent）では、Week 48、72、96、108、144 及び 156。TAK-625 ベースラインから Week 156 までの変化量の平均値は、7.18（Week 24）～15.27（Week 108）の範囲であった。
・PedsQL Family Impact Total Scale スコアでは、Week 156 までのすべての評価時点。範囲は、11.09（Week 24）～21.64（Week 144）であった。
・PedsQL Total スコア（Child）では、Week 84 及び Week 144 を除き、Week 156 までのほとんどの評価時点。範囲は、7.60（Week 24）～11.82（Week 84）であった。
・PedsQL Multidimensional Fatigue Scale スコア（Child）では、Week 156 のみ。範囲は、4.86（Week 84）～13.13（Week 60）であった。

2.7.6.13.2.4 安全性の評価

本項以降では治験治療下で発現した有害事象（TEAE）を「有害事象」として示した。

（1）有害事象

1）中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）

有害事象の概要を、TAK-625 用量別に表 2.7.6.13-3 に示した。

すべての被験者で 1 件以上の有害事象が発現した。被験者全体で、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 22 例（64.7%）に発現した。重篤な有害事象は 6 例（17.6%）、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 2 例（5.9%）に、また、治験薬の投与中止に至った有害事象は 6 例（17.6%）にみられた。最高用量（280 µg/kg/day）で有害事象を発現した被験者は多かったが、この用量での投与期間は他の用量より大幅に長かった。本試験中に死亡は報告されなかった。

表 2.7.6.13-3　有害事象の概要（Safety Population）

Category	MRX (μg/kg/day) 14 (N=13)	35 (N=22)	70 (N=27)	140 (N=31)	280 (N=24)	Overall MRX (N=34)
Subjects with at least 1 TEAE	4 (30.8%)	9 (40.9%)	11 (40.7%)	21 (67.7%)	24 (100.0%)	34 (100.0%)
TEAE related to study intervention[a]	1 (7.7%)	2 (9.1%)	3 (11.1%)	10 (32.3%)	13 (54.2%)	22 (64.7%)
Serious TEAE	0	0	1 (3.7%)	2 (6.5%)	3 (12.5%)	6 (17.6%)
Serious TEAE related to study intervention[a]	0	0	1 (3.7%)	0	1 (4.2%)	2 (5.9%)
TEAE leading to study intervention discontinuation	0	0	1 (3.7%)	1 (3.2%)	4 (16.7%)	6 (17.6%)
TEAE leading to death	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: AE=adverse event; MRX=TAK-625; n=number in a given category; N=number of participants; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: Percentages are 100*n/N. Treatment groups were based on the dose received at the onset of the AE. Treatment-emergent AEs are AEs with a start date on or after the first dose of study intervention and started prior to the last dose of study intervention plus 14 days. For participants with >14 days of study intervention interruption/withdrawal, the definition of a TEAE considered both the date of the last dose before study intervention interruption and the actual last dose. For these participants, AEs that started >14 days after the last dose before study intervention interruption and ended before the drug was re-administered were not considered as treatment-emergent. Adverse events were only counted for the dose at which the participant was taking during the start of the event. If the scheduled dose was not taken during the start of the event, AEs were counted for the last dose taken.

a Any TEAE determined as possibly related or related, or is missing, was considered as related to study intervention.

総括報告書 Interim Report（5.3.5.2-1）Table 5-8 から引用

被験者全体で 10%以上に報告された有害事象の発現頻度を表 2.7.6.13-4 に示した。最も多く報告された有害事象は器官別大分類（SOC）で感染症および寄生虫症（82.4%）であり、次いで胃腸障害（76.5%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（76.5%）、臨床検査（61.8%）、一般・全身障害および投与部位の状態（58.8%）であった。最も多く報告された基本語（PT）は、上気道感染（47.1%）であり、次いで発熱（44.1%）、下痢（38.2%）、咳嗽（32.4%）であった。

被験者全体で、いずれの SOC も、有害事象のほとんどは中等度（Grade 2、47.1%）又は高度（Grade 3、44.1%）であった。Grade 4（生命を脅かす）又は Grade 5（死亡）の有害事象は報告されなかった。

被験者全体で 10%以上に報告された有害事象のうち、ほとんどの有害事象は軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であった。

2 例以上に報告された Grade 3 の有害事象は、ALT 増加 6 例（17.6%）、AST 増加 2 例（5.9%）、GGT 増加 2 例（5.9%）及びそう痒症 2 例（5.9%）であった。

被験者全体で 10%以上に報告された有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC は胃腸障害及び臨床検査であった。胃腸障害では、下痢（17.6%）、嘔吐（14.7%）及び上腹部痛（11.8%）であり、臨床検査では、ALT 増加（26.5%）、AST 増加（20.6%）、国際標準比（INR）増加（11.8%）であった。

被験者全体で、重篤な有害事象は 6 例（17.6%）に報告された。多く報告された重篤な有害事象の SOC は、胃腸障害（2 例、5.9%）（吐血、血便排泄）及び肝胆道系障害（2 例、5.9%）（自己免疫性肝炎、慢性肝不全）であった（表 2.7.6.13-5）。2 例以上で報告された重篤な有害事象はなかった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が 2 例（5.9%）に発

現した。1 例では、血便排泄及びそれに併発した貧血が報告され、いずれも治験担当医師により TAK-625 と関連があるかもしれないと判断された。TAK-625 の投与は中止され、被験者は有害事象から回復した。もう 1 例で報告された自己免疫性肝炎は、治験担当医師により TAK-625 と関連があるかもしれないと判断され、TAK-625 の投与は中止され、データカットオフ時点で未回復であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、被験者全体で 6 例（17.6%）に報告された。減量に至った有害事象は 1 例に 2 件発現し、中等度のそう痒症（治験薬との関連があるかもしれない）及び軽度の皮膚肥厚（治験薬とおそらく／ほぼ関連なし）であった。

特に注目すべき有害事象は、下痢関連事象、トランスアミナーゼ増加、脂溶性ビタミン欠乏症及びビリルビン増加とし、以下のとおり報告された。

- 下痢関連事象は、被験者全体で 14 例（41.2%）に発現した。そのうち、13 例（38.2%）は下痢、1 例（2.9%）は胃腸炎であった。すべての事象が重症度は軽度から中等度であった。治験薬との関連があるかもしれないとされた事象は 9 例に認められた。データカットオフ時点で 2 例が未回復であったが、他の 12 例は回復した。
- トランスアミナーゼ増加の事象は、被験者全体で 10 例（29.4%）に 22 件発現した。ALT 増加及び AST 増加が 8 例（23.5%）、ALT 増加のみが 2 例であった。各被験者で発現したトランスアミナーゼ増加の最大重症度は、軽度（Grade 1）が 3 例、中等度（Grade 2）が 1 例、高度（Grade 3）が 6 例であった。重篤又は生命を脅かす（Grade 4）とされたものはなかった。データカットオフ時点で 3 件が未回復とされたが、他の事象はすべて回復した。治験薬との関連があるかもしれない又は関連ありと判断されたトランスアミナーゼ増加の事象は 20 件あった（ALT 増加で 13 件、AST 増加で 7 件）。1 例で、治療を必要とする事象が 2 件発現した。治験薬の投与中止又は中断に至った事象は 4 例に認められ、このうち 3 例が試験を中止した。
- 脂溶性ビタミン欠乏症関連の事象は、被験者全体で 22 例（64.7%）に発現した。2 例以上でよくみられた事象は、鼻出血（23.5%）、INR 増加（20.6%）、ビタミン D 欠乏（14.7%）、不安（5.9%）、ビタミン D 減少（5.9%）、ビタミン K 欠乏（5.9%）及び血便排泄（5.9%）であった。Grade 3 の事象は 3 例（血便排泄、痙攣発作及び鼻出血が各 1 例）に発現した。ほとんどの事象はデータカットオフ時点で回復（92.9%）していたが、6 例では未回復であった。2 例で TAK-625 の投与を変更した（投与中止及び中断が各 1 例）。治験薬との関連があるかもしれないとされた事象は 10 例に認められた。重篤な事象は 2 件報告された。1 件は、高度で重篤な鼻出血であり、治験薬との関連なしとされ、投薬、入院及び内視鏡検査を必要としたが回復した。他の 1 件は高度で重篤な血便排泄であり、治験薬との関連があるかもしれないとされ、本事象により TAK-625 の投与を中止し、投薬及び入院を必要としたが回復した。
- ビリルビン増加（血中ビリルビン増加）の事象は、被験者全体で、治験薬との関連があるかもしれないとされた事象が 2 件、1 例（2.9%）に発現した。2 件とも軽度で非重篤な事象であり、1 件は、TAK-625 の用量を変更することなく回復したが、他の 1 件は、TAK-625 の投与が中止され、その後回復した。

表 2.7.6.13-4　被験者全体で 10%以上に報告された有害事象の発現頻度（Safety Population）

System Organ Class[a] Preferred Term	MRX (μg/kg/day) 14 (N=13)	 35 (N=22)	 70 (N=27)	 140 (N=31)	 280 (N=24)	Overall MRX (N=34)
Number of subjects with at least 1 TEAE	4 (30.8%)	9 (40.9%)	11 (40.7%)	21 (67.7%)	24 (100.0%)	34 (100.0%)
胃腸障害						
下痢	2 (15.4%)	1 (4.5%)	1 (3.7%)	5 (16.1%)	10 (41.7%)	13 (38.2%)
嘔吐	0	0	1 (3.7%)	2 (6.5%)	7 (29.2%)	10 (29.4%)
腹痛	0	0	1 (3.7%)	1 (3.2%)	4 (16.7%)	6 (17.6%)
上腹部痛	1 (7.7%)	2 (9.1%)	1 (3.7%)	3 (9.7%)	2 (8.3%)	6 (17.6%)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (3.2%)	3 (12.5%)	4 (11.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	0	0	1 (3.7%)	7 (22.6%)	7 (29.2%)	15 (44.1%)
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (3.7%)	2 (6.5%)	5 (20.8%)	6 (17.6%)
感染症および寄生虫症						
上気道感染	0	1 (4.5%)	0	6 (19.4%)	11 (45.8%)	16 (47.1%)
上咽頭炎	0	0	1 (3.7%)	4 (12.9%)	6 (25.0%)	10 (29.4%)
耳感染	0	0	0	2 (6.5%)	4 (16.7%)	6 (17.6%)
副鼻腔炎	0	0	1 (3.7%)	3 (9.7%)	3 (12.5%)	6 (17.6%)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	2 (6.5%)	3 (12.5%)	5 (14.7%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (4.5%)	0	0	3 (12.5%)	4 (11.8%)
ウイルス感染	0	1 (4.5%)	0	0	3 (12.5%)	4 (11.8%)
傷害、中毒および処置合併症						
処置による疼痛	0	0	0	0	4 (16.7%)	4 (11.8%)
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (6.5%)	8 (33.3%)	10 (29.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (6.5%)	6 (25.0%)	8 (23.5%)
国際標準比増加	0	0	0	2 (6.5%)	6 (25.0%)	7 (20.6%)
代謝および栄養障害						
ビタミンD欠乏	0	0	0	2 (6.5%)	3 (12.5%)	5 (14.7%)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	0	0	0	2 (6.5%)	2 (8.3%)	4 (11.8%)
四肢痛	0	0	1 (3.7%)	1 (3.2%)	3 (12.5%)	4 (11.8%)
神経系障害						
頭痛	1 (7.7%)	0	2 (7.4%)	2 (6.5%)	6 (25.0%)	10 (29.4%)

表 2.7.6.13-4　被験者全体で 10%以上に報告された有害事象の発現頻度（Safety Population）（続き）

System Organ Class[a] Preferred Term	MRX (μg/kg/day) 14 (N=13)	 35 (N=22)	 70 (N=27)	 140 (N=31)	 280 (N=24)	Overall MRX (N=34)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	0	0	1 (3.7%)	3 (9.7%)	7 (29.2%)	11 (32.4%)
口腔咽頭痛	0	0	0	2 (6.5%)	7 (29.2%)	9 (26.5%)
鼻出血	0	0	1 (3.7%)	1 (3.2%)	6 (25.0%)	8 (23.5%)
鼻漏	0	0	1 (3.7%)	3 (9.7%)	3 (12.5%)	7 (20.6%)
鼻閉	0	0	0	3 (9.7%)	4 (16.7%)	6 (17.6%)
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	0	0	2 (7.4%)	2 (6.5%)	4 (16.7%)	8 (23.5%)
発疹	0	0	0	2 (6.5%)	5 (20.8%)	7 (20.6%)

Abbreviations: AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRX=TAK-625; n=number in a given category; N=number of participants; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: Percentages are 100*n/N. Treatment groups were based on the dose received at the onset of the AE. Treatment-emergent AEs were AEs with a start date on or after the first dose of study intervention and started prior to the last dose of study intervention plus 14 days. For participants with >14 days of study intervention interruption/withdrawal, the definition of a TEAE was considered both the date of the last dose before study intervention interruption and the actual last dose. For these participants, AEs that started >14 days after the last dose before study intervention interruption and ended before the drug was re-administered were not to be considered as treatment-emergent. Adverse events were only counted for the dose at which the participant was taking during the start of the event. If the scheduled dose was not taken during the start of the event, AE were counted for the last dose taken.

a Adverse events were coded using MedDRA version 22.1.

総括報告書 Interim Report（5.3.5.2-1）Table 5-9 から引用

2）最終解析時（データベースロック日：2020 年 9 月 [redacted] 日）

最終解析時の安全性プロファイルは、中間解析時（表 2.7.6.13-3）と同様であった。

中間解析時以降、特に注目すべき有害事象であるビリルビン増加の事象が新たな 1 例で報告された（事象名は血中ビリルビン増加、Grade 2、治験薬とおそらく／ほぼ関連なし）。その他の特に注目すべき有害事象、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した新たな被験者はいなかった。重篤な有害事象を発現した症例の一覧を表 2.7.6.13-5 に示した。

表 2.7.6.13-5　重篤な有害事象を発現した症例一覧（Safety Population）

被験者識別コード	発現時投与量[1]（μg/kg/day）	有害事象（PT）	程度[2]	発現日[3]（投与●日目	持続期間（日間）	転帰	治験薬との因果関係
MRX-MRX							
[redacted]	280	慢性肝不全	Grade 3	1186	1	回復	関連なし
	140	栄養障害	Grade 2	573	7	回復	おそらく／ほぼ関連なし
	140	真菌感染	Grade 2	626	19	回復	関連なし
[redacted]	280	鼻出血	Grade 3	1218	2	回復	関連なし
	280	自己免疫性肝炎	Grade 3	847	継続中	未回復	関連があるかもしれない
PBO-MRX							
[redacted]	70	貧血	Grade 3	25	4	回復	関連があるかもしれない
	70	血便排泄	Grade 3*	25	4	回復	関連があるかもしれない
[redacted]	140	吐血	Grade 2	1696	3	回復	おそらく／ほぼ関連なし

MRX=TAK-625; PBO=placebo

[1] MRX dose received (μg/kg/day) at the time of the start of the event. For AEs that started after the last dose or during drug discontinuation, the last MRX dose received is listed.

[2] AE severity grades are reported according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. If the CTCAE does not have a grading for a particular adverse event, the severity of the event is reported by the investigator as mild, moderate, or severe. Severity grades for which CTCAE grading was not used are indicated by an "*".

[3] Study Day is calculated relative to the date of the first dose of study drug in LUM001-305.

事象名：MedDRA ver 22.1

持続期間は、有害事象の（消失日）－（発現日）+1 により算出した。

総括報告書 Final Report（5.3.5.2-1）Listing 16.6.3 から引用

（2）臨床検査値

中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）の結果を示した。

1）生化学的検査

安全性の懸念を示唆する臨床的に意味のある臨床検査値異常の傾向は認められなかった。

2）血液学的検査

血液学的検査値異常の有害事象が、以下の SOC で報告された。

血液およびリンパ系障害

・リンパ節症（軽度）：2 例（5.9%）

・貧血（高度）：1 例（2.9%）

・脾臓梗塞（中等度）：1 例（2.9%）

臨床検査

・好中球数減少（中等度）：1 例（2.9%）

・血小板数減少（中等度）：1 例（2.9%）
・白血球数増加（中等度）：1 例（2.9%）

3）尿検査

尿検査値異常の有害事象が、以下の SOC で報告された。

腎および尿路障害

・タンパク尿（軽度又は中等度）：2 例（5.9%）
・着色尿（軽度）：1 例（2.9%）
・排尿困難（軽度）：1 例（2.9%）

4）脂溶性ビタミン

脂溶性ビタミン異常の有害事象が、以下の SOC で報告された。

臨床検査

・INR 増加（軽度又は中等度）：7 例（20.6%）
・ビタミン D 減少（軽度）：2 例（5.9%）

代謝および栄養障害

・ビタミン D 欠乏（軽度）：5 例（14.7%）
・ビタミン K 欠乏（軽度又は中等度）：2 例（5.9%）
・ビタミン E 欠乏（軽度）：1 例（2.9%）

5）脂質パネル

脂質異常の有害事象が、以下の SOC で報告された。

代謝および栄養障害

・高トリグリセリド血症（高度）：1 例（2.9%）

6）臨床的に意味のある臨床検査値異常

生化学的検査値異常の有害事象が、以下の SOC で報告された。

臨床検査

・ALT 増加（軽度～高度）：10 例（29.4%）
・AST 増加（軽度～高度）：8 例（23.5%）
・血中 ALP 増加（軽度又は高度）：2 例（5.9%）
・GGT 増加（高度）：2 例（5.9%）
・ALT 異常（高度）：1 例（2.9%）
・AST 異常（高度）：1 例（2.9%）
・血中アルブミン増加（高度）：1 例（2.9%）
・血中重炭酸塩減少（軽度）：1 例（2.9%）
・血中ビリルビン増加（軽度）：1 例（2.9%）
・GGT 異常（高度）：1 例（2.9%）

（3）バイタルサイン

中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 ■ 日）、TAK-625 投与によるバイタルサインの変化はなく、薬剤による影響は認められなかった。

収縮期及び拡張期血圧を評価時点別に解析した結果、明らかに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

心拍数、体温及び呼吸数の評価時点別の解析においても、明らかに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

バイタルサインのうち、正常範囲外の血圧値が、軽度の有害事象（高血圧）として 1 例（2.9%）で報告された。

（4）安全性に関連する他の観察項目

被験者全体で、BMI z-score の TAK-625 ベースライン時の平均値（95% CI）は、-0.222（-0.509、0.065）であった。中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 ■ 日）、BMI z-score の TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値は、いずれの時点でも統計学的に有意ではなかった。

2.7.6.13.3 結論

2.7.6.13.3.1 中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 ■ 日）

- sBA は、TAK-625 投与により、Week 48（有効性の主要評価項目）及び Week 216（有効性の副次評価項目）で、TAK-625 ベースラインからの低下（改善）が認められた。sBA の低下は、Week 2～36、Week 60～120 及び Week 156～192 では統計学的に有意であった。
- ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコア及び CSS で評価したそう痒は、Week 216 までのすべての時点で、TAK-625 ベースラインからの統計学的に有意な改善が認められた。
- 胆汁うっ滞及び肝疾患の複数の生化学的マーカーでは、統計学的に有意な変化が認められた。ALP、総ビリルビン及び直接ビリルビンでは、Week 216 までの時点で、TAK-625 ベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた。ALT 及び AST では、Week 216 までの時点で、統計学的に有意な増加が認められた。GGT は、いずれの時点でも統計学的に有意な差は認められなかった。
- 医師による黄色腫重症度スコアは、Week 24～48 で、TAK-625 ベースラインからの変化における統計学的に有意な減少（改善）が認められた。CIC－黄色腫重症度の平均値は、Week 156 までのすべての評価時点で同程度であった。
- 身長 z-score に統計学的に有意な増加（改善）が示され、被験者は成長の改善というベネフィットを得ることができた。体重 z-score の増加（改善）も認められた。
- PedsQL Total スコア（Parent）、PedsQL Multidimensional Fatigue Scale スコア（Parent）、PedsQL Psychosocial Health Summary スコア（Parent）、PedsQL Family Impact Total Scale スコア及び PedsQL Total スコア（Child）で、TAK-625 ベースラインからの統計学的に有意な改善が認められた。PedsQL Multidimensional Fatigue Scale スコア（Child）では、Week 156 で統計学的に有意な改善が認められた。
- TAK-625 の安全性及び忍容性は良好であった。本試験中に死亡は報告されなかった。

・重篤な有害事象が 6 例で報告された。治験担当医師により治験薬との関連があるかもしれないとされた重篤な有害事象は 2 例に認められた（Grade 3 の貧血、血便排泄及び自己免疫性肝炎）。
・報告された有害事象のほとんどは中等度又は高度であった。Grade 4（生命を脅かす）又は Grade 5（死亡）の有害事象は報告されなかった。2 例以上に報告された Grade 3 の有害事象は、ALT 増加、AST 増加、GGT 増加及びそう痒症であった。
・因果関係が否定できない有害事象は 22 例報告された。多く報告された有害事象（被験者全体で発現頻度 10%以上）は、ALT 増加、AST 増加、下痢、嘔吐、上腹部痛及び INR 増加であった。
・有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は 6 例であった。1 例では減量に至った有害事象が 2 件（そう痒症及び皮膚肥厚）認められた。
・特に注目すべき有害事象の中で、脂溶性ビタミン欠乏症のカテゴリーが最も多く、次いで下痢関連事象、トランスアミナーゼ増加、ビリルビン増加であった。
・全体として、TAK-625 は、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある持続的なそう痒の減少と sBA の低下を示し、それに伴う黄色腫スコアの改善が認められた。TAK-625 の忍容性は良好であり、許容可能な長期安全性プロファイルを示した。

2.7.6.13.3.2 最終解析時（データベースロック日：2020 年 9 月 [redacted] 日）

本試験の有効性及び安全性プロファイルに関する結論は、中間解析時と同様であった。
・TAK-625 投与により、sBA 及びそう痒に臨床的かつ統計学的に有意な改善が認められた。
・最終解析時の安全性の結果は、中間解析時と一致しており、TAK-625 の安全性及び忍容性は良好であった。被験者全体で 10%以上に報告された有害事象のうち、ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。生命を脅かす事象や死亡は認められなかった。
・中間解析時以降、特に注目すべき有害事象を発現した新たな被験者は 1 例のみであった（ビリルビン増加）。その他の特に注目すべき有害事象、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した新たな被験者はいなかった。
・全体として、TAK-625 は、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある持続的なそう痒の減少と sBA の低下を示し、それに伴う黄色腫スコアの改善が認められた。TAK-625 の忍容性は良好であり、許容可能な長期安全性プロファイルを示した。

2.7.6.14 海外第 2 相　LUM001-303（アラジール症候群患者）：長期投与試験

添付資料番号 5.3.5.2-2（参考）

2.7.6.14.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.14-1 に示した。

表 2.7.6.14-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	アラジール症候群（ALGS）を有する小児患者を対象に胆汁うっ滞性肝疾患の治療における回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害薬である LUM001（以下、TAK-625）の治療効果の持続性及び長期安全性を評価する多施設共同継続投与試験（IMAGINE）
治験の目的	主目的（Week 72 まで） · ALGS を有する小児患者を対象とした TAK-625 の長期安全性及び忍容性を評価する 副目的（Week 72 まで） · 血清胆汁酸（sBA）に対する TAK-625 の長期的効果を評価する · そう痒に対する TAK-625 の長期的効果を評価する · 胆汁うっ滞及び肝疾患の他の生化学的マーカーに対する TAK-625 の長期的効果を検討する · 黄色腫に対する TAK-625 の長期的効果を評価する · 当該患者集団に対する最適なベネフィット・リスク比を確認し、必要な用量を特定するために、用量範囲を拡大して検討する 長期追跡調査期の目的 · 本試験の適格な被験者に対して、以下のいずれかが最初に認められるまで治験薬投与を継続する 1）被験者が別の TAK-625 試験への登録に対して適格であると判断される 2）TAK-625 が市販されている 3）治験依頼者が本適応症のプログラム又は開発を中止する · TAK-625 の 1 日 2 回（BID）投与レジメン及びより高用量の 1 日投与量を検討する · TAK-625 を長期投与した被験者の安全性及び有効性データを評価する · 肝細胞癌のマーカーである α-フェトプロテイン（AFP）を評価する · TAK-625 製剤の嗜好性を評価する
治験の種類	第 2 相
治験のデザイン	本試験は、LUM001-302 試験を完了した ALGS と診断された 12 ヵ月齢以上の小児を対象とした TAK-625 の多施設共同二重盲検試験である。LUM001-302 試験では、被験者は TAK-625 又はプラセボのいずれかに無作為割付された。本試験では、すべての被験者が TAK-625 の投与を受けた。本試験は、1）用量漸増期、2）用量最適化期、3）維持投与期、4）52 週間の追跡調査期、及び 5）TAK-625 の投与継続を選択した適格な被験者のための長期追跡調査期の 5 つのパートに分かれた。 用量漸増期（Day 1～Week 4） 本試験に参加したすべての被験者は、二重盲検下での 4 週間の用量漸増期に移行し、その期間中に以下を実施した。 · LUM001-302 試験でプラセボ群に割り付けられた被験者は、目標用量 140 µg/kg/day まで、又は 140 µg/kg/day 未満の最大耐量まで（最大総投与量 10 mg/day）、TAK-625 を週 1 回増量した · LUM001-302 試験で TAK-625 群に割り付けられた被験者は、LUM001-302 試験の Week 13 に服用していた用量で TAK-625 の投与を継続した。本試験に移行後も TAK-625 の用量は盲検性が維持され、用量漸増期に用量の変更は行わなかった。 用量増量の間隔は 7 日以上あけなければならなかった。

項　　目	内　　容
治験のデザイン（続き）	用量最適化期（Week 5～Week 12） 4 週間の用量漸増期終了後、被験者は 8 週間の用量最適化期に移行した。この期では、治験担当医師はそう痒の最適なコントロールを達成する目的のため、被験者が忍容性を示した用量で、TAK-625 を最大 280 µg/kg/day 又は総投与量 20 mg/day まで増量することができた。用量の増減は二重盲検下で実施した。増量は、有効性［sBA 及び Itch Reported Outcome (Observer)〔ItchRO（Obs）〕スコア］及び安全性評価結果に基づき、減量は忍容性に基づいて行った。減量した被験者では、用量最適化期中に治験担当医師の判断で元の用量に戻すことができた。各被験者は、以下の用量のいずれかの投与を受けた。 · TAK-625 35 µg/kg/day · TAK-625 70 µg/kg/day · TAK-625 140 µg/kg/day · TAK-625 280 µg/kg/day 用量増量の間隔は 7 日以上あけなければならなかった。 維持投与期（Week 13～Week 72） 8 週間の用量最適化期終了後、被験者は 60 週間の維持投与期に移行した。この期以降は、被験者には用量最適化期終了時点（Week 12）の用量又はそれを下回る最大耐量を投与した。ただし、消化器症状による不耐性が認められた場合、治験担当医師はメディカルモニターと協議のうえ、忍容性を示した用量に減量することができた。 追跡調査期（Week 73～Week 124） 60 週間の維持投与終了後（Week 72）、治験担当医師はすべての被験者について、Week 72 の用量で TAK-625 の投与を継続する 52 週間の追跡調査期に移行する意思を確認し、適格性を評価した。 · 追跡調査期への移行に適格であった被験者で、TAK-625 の最終投与から 7 日未満の経過であった被験者は最終投与時の用量を継続した。 · 追跡調査期への移行に適格であった被験者で、TAK-625 の最終投与から 7 日以上経過していた被験者は、35 µg/kg/day で開始する 4 週間の用量漸増後、最大 280 µg/kg/day 又は最大耐量まで用量を漸増した。 · 追跡調査期への参加する意思がなかった又は適格でなかった被験者は、TAK-625 の最終投与から 30 日後に安全性フォローアップを行った(実施医療機関からの電話連絡)。 長期追跡調査期（治験実施計画書改訂版 5 で新設）（Week 125～） 長期追跡調査期は、TAK-625 の投与継続を選択した適格な被験者を対象とした。この長期追跡調査期では、有効性（sBA 及び ItchRO スコア）及び安全性評価結果に基づき、被験者は最大 560 µg/kg/day（280 µg/kg BID）まで TAK-625 を増量することができた。長期追跡調査期への参加は、以下のいずれかが最初に認められるまで治験薬投与を継続した。 1）被験者が別の TAK-625 試験への登録に対して適格であると判断される 2）TAK-625 が市販されている 3）治験依頼者が本適応症のプログラム又は開発を中止する
対象	主な選択基準は、LUM001-302 試験を完了した 12 ヵ月齢～18 歳までの男性又は女性。LUM001-302 試験中に治験薬との因果関係が否定できない有害事象又は重篤な有害事象により試験中止に至らなかった者。 主な除外基準は、胆石又は腎結石の既往又は合併がある者。LUM001-302 試験中に、服薬不遵守の既往がある者。 52 週間の追跡調査期に適格な被験者 追跡調査期の開始時点（Week 72）の来院まで治験実施計画書に従って試験を完了し、安全性に懸念がない場合、52 週間の追跡調査期に適格と判断された。 長期追跡調査期に適格な被験者 長期追跡調査期の開始時点（Week 124）又はそれ以前の早期中止の来院のいずれかまで治験実施計画書に従って試験を完了した被験者で、安全性に関連する重大な懸念がない、TAK-625 と関連のない安全性上の理由により試験を中止された、又は臨床検査値が許容できるレベルまで回復したかのいずれかの場合、長期追跡投与期に適格と判断された。また、被験者はこの長期追跡調査期の登録時に、治験実施計画書に規定した中止基準のいずれにも該当しないこと。
計画被験者数	LUM001-302 試験に登録され、本試験の選択基準及び除外基準を満たす約 18 例

項　　目	内　　容
投与方法・投与量及び投与期間	経口 TAK-625 用量：35、70、140、280 µg/kg/day 及び 280 µg/kg BID（560 µg/kg/day） 被験者には、投与用ディスペンサーを用いて、TAK-625 を含有するブドウ風味の液剤を QD 又は BID で経口投与した。1 回目の投与はその日の最初の食事の 30 分以上前に行い、BID での 2 回目の投与は夕食の 30 分以上前に行った。 試験期間は、4 週間の用量漸増期、8 週間の用量最適化期、60 週間の維持投与期、52 週間の追跡調査期及び長期追跡調査期であった。TAK-625 の最終投与から 30 日後に、安全性フォローアップを行った（実施医療機関からの電話連絡）。
評価項目	有効性 **主要評価項目** TAK-625 ベースラインから Week 48 までの空腹時 sBA の変化量の平均値。 ※TAK-625 ベースラインは、LUM001-302 試験で TAK-625 群であった被験者（MRX-MRX 群）では LUM001-302 試験の TAK-625 初回投与日、LUM001-302 試験でプラセボ群であった被験者（PBO-MRX 群）では本試験の TAK-625 初回投与日と定義した。 **副次評価項目** TAK-625 ベースラインから Week 48 までの以下の項目の変化量の平均値。 · 胆汁うっ滞及び肝疾患の生化学的マーカー（ALT、AST、ALP、GGT、総ビリルビン及び直接ビリルビン） · ItchRO（Obs）で介護者が評価したそう痒 · Clinician Xanthoma Scale で評価した黄色腫 安全性 · 有害事象及び重篤な有害事象 · 臨床検査 · バイタルサイン · 体重及び身長を含む身体検査 · 併用薬の使用 · AFP
解析方法	安全性 安全性解析はすべて Safety Population を対象に実施した。Safety Population は、本試験中に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。 有害事象は、投与期間全体、並びに用量漸増期及び用量最適化期について評価した。本試験登録時（ベースライン）の投与群に基づき、各期ごとの有害事象を投与群別に要約した。維持投与期の有害事象についても、全体及び維持投与した用量別に要約した。 臨床検査、バイタルサイン、身体検査、併用薬の使用を含むその他の安全性評価項目を記述的に要約した。量的変数は、各治験来院時の測定値及び事前に規定された基準点からの変化量の平均値により、例数、平均値、中央値、SD、最小値及び最大値を含む記述統計量を示した。質的変数は、各治験来院時のベースライン投与群別の例数及び割合を用いて要約した。 薬物動態 TAK-625 の血漿中濃度を記述統計量で要約した。 中間解析 本開発プログラムの今後の指針を決定するため、本試験実施中に少なくとも 1 回の中間解析を実施することとし、試験開始から約 6 年経過した 2019 年 12 月に（1 回の）中間解析を実施した。 有効性 有効性解析もすべて Safety Population を対象に実施した。 解析方法の詳細は統計解析計画書（SAP）に記載した。 すべてのデータを一覧に示した。
治験実施国（施設数）	英国（3 施設）
試験期間	2013 年 10 月 [redacted] 日～2020 年 6 月 [redacted] 日

2.7.6.14.2 試験成績

試験成績は、以下の 2 回の解析結果を示した。

・本プログラムの今後の指針を決定するための中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）

・試験終了後の最終解析時（データベースロック日：2020 年 9 月 [redacted] 日）

ただし、最終解析時に未実施の解析については、中間解析時の結果のみを提示する。

2.7.6.14.2.1 被験者の内訳

（1）中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）

主要試験期間（Day 1～Week 72）に計 19 例が登録され、治験薬の投与を受けた。内訳は、LUM001-302 試験でプラセボ群であった被験者（PBO-MRX 群）が 5 例、TAK-625 群であった被験者（MRX-MRX 群）が 14 例であった。データカットオフ時点で本試験に参加していた被験者は、投与期間を完了したと判断された。データカットオフ時点で、19 例のうち 6 例（31.6%）が投与を完了〔PBO-MRX 群で 2 例（40.0%）、MRX-MRX 群で 4 例（28.6%）〕し、13 例が本試験を中止した。そのうち、52 週間の追跡調査期に移行する意思がなかった被験者が 8 例（42.1%）であった。その他の中止理由は、介護者による中止が MRX-MRX 群の 3 例（15.8%）、被験者による中止が MRX-MRX 群の 1 例（5.3%）、有害事象が PBO-MRX 群の 1 例（5.3%）であった。

（2）最終解析時（データベースロック日：2020 年 9 月 [redacted] 日）

中間解析時点（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）で試験を継続していた 6 例の被験者は、全例が本試験を完了した。

2.7.6.14.2.2 被験者背景

（1）人口統計学的及びその他の特性

人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.6.14-2 に示した。被験者全体で女性 9 例（47.4%）及び男性 10 例（52.6%）が登録された。PBO-MRX 群では、男性〔1 例（20.0%）〕よりも女性〔4 例（80.0%）〕が多く、MRX-MRX 群では、女性〔5 例（35.7%）〕よりも男性〔9 例 64.3%〕が多かった。被験者全体で、TAK-625 ベースライン時の年齢の平均値（SD）は 6.0（5.02）歳であり、範囲は 1～16 歳であった。被験者のほとんどは白人〔16 例（84.2%）〕で、2～4 歳が 6 例（31.6%）、5～8 歳が 5 例（26.3%）であった。LUM001-302 試験には 2 つの TAK-625 群（140 µg/kg/day 及び 280 µg/kg/day）及びプラセボ群があり、各 TAK-625 群に 6 例ずつ、プラセボ群に 6 例を割り付けるデザインであったため、本試験での MRX-MRX 群の被験者数は 14 例で PBO-MRX 群 5 例の約 3 倍であった。

被験者全体で、最初の ALGS の診断から TAK-625 初回投与までの期間の平均値（SD）は 67.6（61.90）ヵ月であり、範囲は 12～200 ヵ月であった。ほとんどの被験者〔14 例（73.7%）〕に ALGS の家族歴はなかった。ベースライン時に小葉間胆管の減少を有していたのは 9 例（47.4%）であった。ほとんどの被験者〔18 例（94.7%）〕は JAGGED1 変異を有し、NOTCH2 変異を有する被験者はいなかった。1 例（5.3%）では変異は特定されなかった。ほとんどの被験者〔16 例（84.2%）〕はそう痒の治療歴があった。すべての被験者で ALGS のそう痒以

外の臨床的特徴が認められ、比較的よくみられたのは慢性胆汁うっ滞症及び特徴的な顔面特徴（100%）、血管異常（68.4%）、心疾患（63.2%）及び骨格異常（57.9%）であった。

表 2.7.6.14-2　人口統計学的及びその他の特性（Safety Population）

Variable Statistic or Category	PBO-MRX[a] (N=5)	MRX-MRX[b] (N=14)	Overall MRX (N=19)
Age (years)[c]			
Mean	5.0	6.4	6.0
SD (SE)	2.55 (1.14)	5.69 (1.52)	5.02 (1.15)
Median	5.0	3.5	5.0
Min, Max	2, 8	1, 16	1, 16
Age Category[c]			
< 2 years	0	3 (21.4%)	3 (15.8%)
2 to 4 years	2 (40.0%)	4 (28.6%)	6 (31.6%)
5 to 8 years	3 (60.0%)	2 (14.3%)	5 (26.3%)
9 to 12 years	0	2 (14.3%)	2 (10.5%)
13 to 18 years	0	3 (21.4%)	3 (15.8%)
Gender			
Male	1 (20.0%)	9 (64.3%)	10 (52.6%)
Female	4 (80.0%)	5 (35.7%)	9 (47.4%)
Race			
Asian	0	1 (7.1%)	1 (5.3%)
Black or African American	0	1 (7.1%)	1 (5.3%)
White	5 (100.0%)	11 (78.6%)	16 (84.2%)
More than one race	0	1 (7.1%)	1 (5.3%)
Height z-score[c]			
Mean	-2.152	-1.741	-1.850
SD (SE)	0.9244 (0.4134)	1.4366 (0.3839)	1.3095 (0.3004)
Median	-2.348	-1.477	-1.523
Min, Max	-3.24, -1.17	-4.33, 0.28	-4.33, 0.28
Weight z-score[c]			
Mean	-1.458	-1.604	-1.565
SD (SE)	0.7168 (0.3205)	1.1324 (0.3026)	1.0221 (0.2345)
Median	-1.565	-1.526	-1.565
Min, Max	-2.40, -0.72	-4.18, -0.21	-4.18, -0.21
Body Mass Index z-score[c]			
Mean	-0.090	-0.569	-0.443
SD (SE)	1.7797 (0.7959)	0.7891 (0.2109)	1.0957 (0.2514)
Median	0.005	-0.706	-0.646
Min, Max	-2.78, 1.66	-1.61, 0.81	-2.78, 1.66

MRX=TAK-625; PBO=placebo; SD=standard deviation; SE=standard error of the mean

Note: Percentages are 100*n/N.

a Participants who were assigned placebo in Study LUM001-302.

b Participants who were assigned any level of TAK-625 dose in Study LUM001-302.

c At time of the baseline visit (TAK-625 baseline).

総括報告書 Interim Report（5.3.5.2-2）Table 4-3 から引用

（2）治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況については 2.7.4 ALGS に示した。

2.7.6.14.2.3 有効性の評価

本試験の主目的及び副目的は Week 72 までの有効性の評価であるが、各有効性評価項目はベースラインから Week 48 までの変化量で評価した。中間解析（データカットオフ日：2019

年 12 月 ■ 日）には、Week 48 での評価項目の結果、並びに Week 72 及びその後の来院を含む長期の結果を含めた。MRX-MRX 群は、PBO-MRX 群より最大 13 週間長いベースライン後の結果を有していることになる。「TAK-625 ベースライン」は、MRX-MRX 群では LUM001-302 試験の TAK-625 初回投与日、PBO-MRX 群では本試験の TAK-625 初回投与日と定義した。Week 72 から Week 124 までの結果の解釈には、治験実施計画書改訂時の試験実施上の理由による投与中断で生じたデータ欠測を考慮した。

（1）血清胆汁酸

1）中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 ■ 日）

被験者全体で、有効性の主要評価項目である TAK-625 ベースラインから Week 48 までの sBA の変化量の平均値（SD）に統計学的に有意な改善が認められた〔-94.40（98.915）μmol/L、p=0.0012〕。TAK-625 ベースラインから Week 48 までの sBA の変化量の平均値（SD）に、MRX-MRX 群では統計学的な有意差が認められた〔-107.24（110.119）μmol/L、p=0.0062〕が、PBO-MRX 群では有意差は認められなかった〔-63.61（64.110）μmol/L、p=0.0908〕。被験者全体では、Week 4～60、Week 132～156 及び Week 192～252 時点で、TAK-625 ベースラインからの sBA の変化量の平均値は統計学的に有意な改善を示した（p≤0.05）。

2）最終解析時（データベースロック日：2020 年 9 月 ■■ 日）

中間解析時点と同様、被験者全体で、Week 324 までのほとんどの時点で、TAK-625 ベースラインからの sBA の変化量の平均値に統計学的に有意な改善が認められた（p≤0.05）。

ただし、これらの期間での検定結果の解釈には、治験実施計画書改訂時の試験実施上の理由による投与中断があったこと、また症例数が徐々に少数になったことを考慮する必要がある。

（2）ItchRO（Obs）

1）中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 ■ 日）

被験者全体で、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースラインの平均値（SD）は 2.435（0.7952）であった。Week 48 時点で ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの平均値（SD）は、TAK-625 ベースラインから減少し、被験者全体で変化量の平均値に統計学的に有意な改善が認められ〔-1.095（0.7173）、p<0.0001〕、MRX-MRX 群〔-0.852（0.6672）、p=0.0010〕及び PBO-MRX 群〔-1.679（0.4805）、p=0.0014〕でも統計学的に有意な改善がみられた。

2）最終解析時（データベースロック日：2020 年 9 月 ■■ 日）

中間解析時点と同様、被験者全体で、Week 278 までのほとんどの時点で、TAK-625 ベースラインからの ItchRO（Obs）朝の週平均スコアの変化量の平均値に統計学的に有意な改善が認められた（p≤0.05）。

ただし、上記のとおり、これらの期間での検定結果の解釈には、治験実施計画書改訂時の試験実施上の理由による投与中断及び症例数の観点を考慮する必要がある。

（3）胆汁うっ滞及び肝疾患の生化学的マーカー

中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 ■ 日）の結果を以下に示した。

ALP では、被験者全体で TAK-625 ベースラインから Week 48 までの変化量の平均値（SD）は 7.4（210.32）U/L と増加した。

ALT では、被験者全体で TAK-625 ベースラインから Week 48 までの変化量の平均値（SD）は 51.6（89.77）U/L と統計学的に有意に増加した（p=0.0307）。Week 24（p=0.0286）及び Week 36（p=0.0280）においても、ALT の変化量の平均値は統計学的に有意であった。

AST では、被験者全体で TAK-625 ベースラインから Week 48 までの変化量の平均値（SD）は 21.2（58.98）U/L と増加した。

GGT では、被験者全体で TAK-625 ベースラインから Week 48 までの変化量の平均値（SD）は-3.9（257.78）U/L と減少した。GGT の TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 72 のみで統計学的に有意であった〔107.3（148.90）U/L、p=0.0380〕。

総ビリルビンでは、被験者全体で TAK-625 ベースラインから Week 48 までの変化量の平均値（SD）は 0.16（2.348）mg/dL であった。総ビリルビンの TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 8 のみで統計学的に有意であった〔-0.74（1.320）mg/dL、p=0.0296〕。

直接ビリルビンでは、被験者全体で TAK-625 ベースラインから Week 48 までの変化量の平均値（SD）は、-0.15（0.982）mg/dL であった。直接ビリルビンの TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 8 のみで統計学的に有意であった〔-0.36（0.655）mg/dL、p=0.0343〕。

7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン（7αC4）では、被験者全体で TAK-625 ベースラインから変化量の平均値（SD）は、Week 48 のみで統計学的に有意であった〔15.01（25.731）ng/mL、p=0.0340〕。

（4）医師による黄色腫重症度スコア

LUM001-302 試験では Clinician Xanthoma Scale は評価項目になかったため、MRX-MRX 群では TAK-625 ベースラインの医師による黄色腫重症度スコアはなかった。本試験での PBO-MRX 群の TAK-625 ベースラインの黄色腫重症度スコアの平均値（SD）は、0.4（0.55）であった。中間解析時点（データカットオフ日：2019 年 12 月 ■ 日）までの期間で、医師による黄色腫重症度スコアの平均値は被験者全体で 0.0（Week 60）～0.6（Week 144）であった。

（5）その他の有効性評価項目

中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 ■ 日）の結果を示した。

1）身長、体重及び体格指数 z-score

試験期間中、被験者全体で、すべての来院時に、TAK-625 ベースラインからの身長 z-score の増加（改善）が認められた〔範囲：0.008（Week 2）～0.568（Week 252）〕。Week 36、48 及び 60 では、TAK-625 ベースラインからの身長 z-score の平均値の増加は統計学的に有意であった（p≤0.05）。

試験期間中、被験者全体で、TAK-625 ベースラインからの体重 z-score の平均値（SD）は、Week 4 で減少〔-0.002（0.3066）〕したが、それ以外のすべての来院時で増加（改善）が認

められた〔範囲：0.007（Week 36）～0.698（Week 252）〕。体重 z-score では、統計学的な有意差はみられなかった。

試験期間中、被験者全体で、TAK-625 ベースラインからの体格指数（BMI）z-score の平均値（SD）は、Week 12 から Week 156 及び Week 240 で減少〔範囲：-0.007（Week 240）～-0.203（Week 144）〕がみられ、それ以外のすべての来院時では増加（改善）がみられたが、数値にはばらつきがあった〔範囲：0.021（Week 228）～0.271（Week 252）〕。BMI z-score では、統計学的な有意差はみられなかった。

2）脂質

総コレステロールは、TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、被験者全体で、Week 48 のみで統計学的に有意であった〔-27.1（34.19）mg/dL、p=0.0082〕。

低比重リポタンパク質（LDL）コレステロールは、TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、被験者全体で、Week 216 のみで統計学的に有意であった〔-29.6（16.29）mg/dL、p=0.0153〕。

3）Clinician Scratch Scale

被験者全体で、Clinician Scratch Scale（CSS）スコアの TAK-625 ベースラインから Week 48 までの変化量の平均値（SD）は、統計学的に有意であった〔-0.7（0.99）、p=0.0093〕。CSS スコアの TAK-625 ベースラインからの統計学的に有意な減少（p≤0.05）は、試験期間を通してほとんどの来院時でみられた〔範囲：-0.6（Week 24、Week 60 及び Week 72）～-2.0（Week 216）〕。

4）Caregiver Impression of Change－黄色腫重症度

Caregiver Impression of Change（CIC）－黄色腫重症度は 7 段階の尺度であり、スコアが低いほど転帰が良好であることを示す。Week 48 及び Week 72 では、被験者全体で、CIC－黄色腫重症度の平均値は 3.7 以下であった。

5）小児の Quality of Life 評価

被験者全体で、TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値の統計学的に有意な改善が、以下のとおり認められた（p≤0.05）。

- 小児 QoL 評価尺度（PedsQL）Total スコア（Parent）：Week 24（p=0.0217）、Week 48（p=0.0018）、Week 72（p=0.0386）
- PedsQL Multidimensional Fatigue Scale スコア（Parent）及び PedsQL Psychosocial Health Summary スコア（Parent）：Week 48〔TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値（SD）：それぞれ 13.00（17.327）、p=0.0148 及び 11.61（14.472）、p=0.0059〕
- PedsQL Family Impact Total Scale スコア：Week 24〔9.34（12.349）、p=0.0085〕、Week 48〔11.19（12.020）、p=0.0014〕、Week 72〔12.66（13.894）、p=0.0047）〕

2.7.6.14.2.4 安全性の評価

本項以降では治験治療下で発現した有害事象（TEAE）を「有害事象」として示した。

（1）有害事象

1）中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）

被験者全体で、有害事象が 18 例（94.7%）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象が 15 例（78.9%）、重篤な有害事象が 6 例（31.6%）、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が 1 例(5.3%)にみられた。TAK-625 の投与中止に至った有害事象は 1 例(5.3%、280 µg/kg/day の用量で発現）に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。最高用量（560 µg/kg/day）を投与したすべての被験者（100%）で有害事象が発現したが、その用量での投与期間〔平均値（SD）は 555.4（246.30）日〕は、280 µg/kg/day を除く他の用量での投与期間より大幅に長かった。多くの被験者は、560 µg/kg/day（100%）、280 µg/kg/day（94.7%）又は 140 µg/kg/day（76.9%）の用量で有害事象を発現した。280 µg/kg/day では他の用量と比較して投与期間が長く〔平均値（SD）は 565.2（273.00）日〕、重篤な有害事象を発現した患者が多かった。

被験者全体で 2 例以上に報告された有害事象の発現頻度を表 2.7.6.14-3 に示した。多く報告された有害事象（被験者全体で 50%超に発現）は、腹痛（57.9%）、下痢（57.9%）、上気道感染(57.9%)及び咳嗽(52.6%)であった。被験者全体で、ほとんどの被験者に軽度(36.8%)又は中等度（36.8%）の有害事象が認められた。Grade 4（生命を脅かす）又は 5（死亡）の事象は報告されなかった。Grade 3（高度）の有害事象は 4 例（21.1%）に認められた。発現した事象は、貧血、腹痛、異常便、骨痛、低酸素症、処置後出血及び低血圧であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 15 例（78.9%）で発現した。多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象（被験者全体で 10%超に発現）は、腹痛（47.4%）、下痢（42.1%）、国際標準比（INR）増加（10.5%）及びビタミン D 欠乏（10.5%）であった。2 例以上で報告された重篤な有害事象〔基本語（PT）に基づく〕はなかった。280 µg/kg/day で 1 例(5.3%)に、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象(中等度の ALT 増加)が認められ、治験薬は永続的に中止され、データカットオフ時点で未回復であった。本事象以外に、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は報告されなかった。減量に至った有害事象は 2 例（10.5%）に発現した。発現した事象は、腹痛、排便回数増加及び腹部不快感であった。

特に注目すべき有害事象は、下痢関連事象、トランスアミナーゼ増加、脂溶性ビタミン欠乏症及びビリルビン増加とし、以下のとおり報告された。

- 下痢 11 例（57.9%）、胃腸炎 1 例（5.3%）（胃腸炎の 1 例では下痢も報告された）
- ALT 増加 1 例（5.3%）2 件
- 脂溶性ビタミン欠乏症関連の事象：9 例（47.4%）
  多く報告された事象(被験者全体で 2 例以上に発現)は、疲労(15.8%)、INR 増加(15.8%)、鼻出血（15.8%）、血便排泄（10.5%）、ビタミン D 減少（10.5%）及びビタミン D 欠乏（10.5%）であった。
- ビリルビン増加 1 例（5.3%）2 件（軽度及び中等度）

表 2.7.6.14-3　用量、器官別大分類及び基本語別の全体で 2 例以上に報告された有害事象の発現頻度（Safety Population）

	TAK-625 (μg/kg/day)							Overall
System Organ Class[a]	14	35	70	140	280	420	560	MRX
Preferred Term	(N=6)	(N=10)	(N=10)	(N=13)	(N=19)	(N=5)	(N=5)	(N=19)
Number of Participants with at Least 1 TEAE	3 (50.0%)	6 (60.0%)	3 (30.0%)	10 (76.9%)	18 (94.7%)	2 (40.0%)	5 (100.0%)	18 (94.7%)
耳および迷路障害								
耳痛	0	0	0	1 (7.7%)	3 (15.8%)	0	0	4 (21.1%)
胃腸障害								
腹痛	1 (16.7%)	2 (20.0%)	1 (10.0%)	4 (30.8%)	10 (52.6%)	0	1 (20.0%)	11 (57.9%)
下痢	1 (16.7%)	0	1 (10.0%)	2 (15.4%)	7 (36.8%)	0	3 (60.0%)	11 (57.9%)
嘔吐	0	0	0	0	6 (31.6%)	0	0	6 (31.6%)
便秘	0	0	0	0	2 (10.5%)	0	0	2 (10.5%)
齲歯	0	0	0	0	2 (10.5%)	0	0	2 (10.5%)
血便排泄	0	0	0	0	1 (5.3%)	0	1 (20.0%)	2 (10.5%)
悪心	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (20.0%)	0	2 (10.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態								
発熱	0	0	0	2 (15.4%)	7 (36.8%)	0	1 (20.0%)	8 (42.1%)
疲労	0	0	0	0	2 (10.5%)	0	1 (20.0%)	3 (15.8%)
胸痛	0	0	0	0	2 (10.5%)	0	0	2 (10.5%)
免疫系障害								
季節性アレルギー	0	0	0	0	1 (5.3%)	0	1 (20.0%)	2 (10.5%)
感染症および寄生虫症								
上気道感染	0	0	0	3 (23.1%)	10 (52.6%)	0	0	11 (57.9%)
上咽頭炎	0	0	0	2 (15.4%)	7 (36.8%)	0	4 (80.0%)	8 (42.1%)
耳感染	0	0	0	0	4 (21.1%)	0	0	4 (21.1%)
扁桃炎	0	0	0	0	2 (10.5%)	0	3 (60.0%)	4 (21.1%)
水痘	0	1(10.0%)	0	0	2 (10.5%)	0	0	3 (15.8%)
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	3 (15.8%)	0	0	3 (15.8%)
消化管感染	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (20.0%)	2 (10.5%)
傷害、中毒および処置合併症								
創傷出血	0	0	0	2 (15.4%)	3 (15.8%)	0	0	4 (21.1%)
引っかき傷	0	0	0	1 (7.7%)	2 (10.5%)	0	0	3 (15.8%)
挫傷	0	0	0	0	2 (10.5%)	0	0	2 (10.5%)

表 2.7.6.14-3　用量、器官別大分類及び基本語別の全体で 2 例以上に報告された有害事象の発現頻度（Safety Population）（続き）

	TAK-625 (μg/kg/day)							Overall
System Organ Class[a]	14	35	70	140	280	420	560	MRX
Preferred Term	(N=6)	(N=10)	(N=10)	(N=13)	(N=19)	(N=5)	(N=5)	(N=19)
臨床検査								
国際標準比増加	0	1 (10.0%)	0	0	2 (10.5%)	0	1 (20.0%)	3 (15.8%)
ビタミンD減少	0	0	0	0	1 (5.3%)	0	1 (20.0%)	2 (10.5%)
代謝および栄養障害								
ビタミンD欠乏	0	0	0	0	2 (10.5%)	0	0	2 (10.5%)
筋骨格系および結合組織障害								
四肢痛	0	0	0	1 (7.7%)	3 (15.8%)	0	0	3 (15.8%)
関節痛	0	0	0	0	2 (10.5%)	0	0	2 (10.5%)
神経系障害								
頭痛	0	0	0	0	4 (21.1%)	0	1 (20.0%)	5 (26.3%)
嗜眠	0	0	0	0	3 (15.8%)	0	1 (20.0%)	3 (15.8%)
浮動性めまい	0	0	0	0	2 (10.5%)	0	0	2 (10.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咳嗽	0	0	0	4 (30.8%)	8 (42.1%)	0	1 (20.0%)	10 (52.6%)
口腔咽頭痛	0	0	1 (10.0%)	1 (7.7%)	6 (31.6%)	0	3 (60.0%)	7 (36.8%)
鼻出血	0	0	0	0	3 (15.8%)	0	1 (20.0%)	3 (15.8%)
皮膚および皮下組織障害								
そう痒症	0	0	0	0	2 (10.5%)	0	0	2 (10.5%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	1 (7.7%)	1 (5.3%)	0	0	2 (10.5%)
血管障害								
低血圧	0	0	0	0	1 (5.3%)	0	1 (20.0%)	2 (10.5%)

MRX=TAK-625; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: Percentages are 100*n/N. Treatment groups were based on the dose received at the onset of the AE.

a Adverse events were coded using MedDRA version 22.1

総括報告書 Interim Report（5.3.5.2-2）Table 5-5

2）最終解析時（データベースロック日：2020 年 9 月 [redacted] 日）

TAK-625 の安全性プロファイルは、中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）と一致していた。中間解析時以降で、特に注目すべき有害事象、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象を新たに発現した被験者はいなかった。中間解析前に重篤な有害事象を発現していた 1 例に、新たな重篤な有害事象として下気道感染及び右室不全が報告された。この 2 事象は治験薬との関連なしと判断された。重篤な有害事象を発現した症例の一覧を表 2.7.6.14-4 に示した。

表 2.7.6.14-4　重篤な有害事象を発現した症例一覧（Safety Population）

被験者識別コード	発現時投与量[1]（μg/kg/day）	有害事象（PT）	程度	発現日[2]（投与●日目）	持続期間（日間）	転帰	治験薬との因果関係
MRX-MRX							
[redacted]	280	耳出血	Grade 1	464	2	回復	関連なし
	280	医療機器変更	Grade 1	84	3	回復	関連なし
	280	医療機器変更	Grade 1	117	2	回復	関連なし
	280	前腕骨折	Grade 2	372	2	回復	関連なし
[redacted]	280	処置による出血	Grade 1	174	2	回復	関連なし
	280	消化管ストーマ排液減少	Grade 2	-	不明*	回復	関連なし
	280	嘔吐	Grade 1	71	3	回復	関連なし
	280	脱水	Grade 1	71	3	回復	関連なし
PBO-MRX							
[redacted]	70	低酸素症	Grade 3	20	4	回復	関連なし
	280	心嚢液貯留	Grade 2	198	9	回復	関連なし
	280	国際標準比増加	Grade 2	198	9	回復	関連なし
	280	発熱	Grade 1	250	2	回復	関連なし
	280	低酸素症	Grade 1	250	2	回復	関連なし
	280	線維素性気管支炎	Grade 1	1400	4	回復	関連なし
	560	徐脈	Grade 2	1677	1	回復	関連なし
	560	処置後出血	Grade 3	1677	1	回復	関連なし
	560	低血圧	Grade 3	1677	1	回復	関連なし
	560	胃腸出血	Grade 2	1687	4	回復	関連なし
	560	消化管感染	Grade 2	1805	3	回復	関連なし
	560	上腕骨骨折	Grade 2	2068	60	回復（後遺症あり）	関連なし
	560	病的骨折	Grade 2	2075	53	回復（後遺症あり）	関連なし
	560	下気道感染	Grade 1	2249	5	回復（後遺症あり）	関連なし
	560	右室不全	Grade 2	2261	13	回復	関連なし
	560	下気道感染	Grade 2	2261	13	回復	関連なし
[redacted]	280	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Grade 2	406	継続中	未回復	関連あり

MRX=TAK-625; PBO=placebo

[1] MRX dose received (μg/kg/day) at the time of the start of the event. For AEs that started after the last dose or during drug discontinuation, the last MRX dose received is listed.

[2] Study Day is calculated relative to the date of the first dose of study drug in LUM001-303.

*有害事象の発現年は記録されていたが、月日が記録されていなかったため不明とした。

事象名：MedDRA ver 22.1

持続期間は、有害事象の（消失日）－（発現日）+1 により算出した。

総括報告書 Final Report（5.3.5.2-2）Listing 16.6.3 から引用

（2）臨床検査値

中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 [redacted] 日）の結果を示した。

1）生化学的検査

安全性の懸念を示唆する臨床的に意味のある臨床検査値異常の傾向は認められなかった。

生化学的検査値異常の有害事象が、以下の器官別大分類（SOC）で報告された。

臨床検査

・ALT 増加（中等度）：1 例（5.3%）、280 µg/kg/day 投与時

・血中ビリルビン増加（中等度）：1 例（5.3%）、280 µg/kg/day 投与時

代謝および栄養障害

・脱水（軽度）：1 例（5.3%）、280 µg/kg/day 投与時

2）血液学的検査

安全性の懸念を示唆する臨床的に意味のある臨床検査値異常の傾向は認められなかった。

血液学的検査値異常の有害事象が、以下の SOC で報告された。

血液およびリンパ系障害

・貧血（高度）：1 例（5.3%）、560 µg/kg/day 投与時

・リンパ節症（軽度）：1 例（5.3%）、280 µg/kg/day 投与時

3）凝固及び脂溶性ビタミン

安全性の懸念を示唆する臨床的に意味のある凝固又は脂溶性ビタミンの異常の傾向は認められなかった。

凝固及び脂溶性ビタミン濃度は、ほとんどの被験者で概ね十分であった。レチノール／レチノール結合タンパク質（RBP）モル比のみ、TAK-625 ベースライン時及び Week 72 までの各時点で、ほとんどの被験者（90%超）又はすべての被験者（100%）で十分ではなかった（0.8 mol/mol 未満）。

脂溶性ビタミン異常の有害事象が、以下の SOC で報告された。

臨床検査

・INR 増加（軽度から中等度）：3 例（15.8%）、35、280 及び 560 µg/kg/day 投与時

・ビタミン D 減少（軽度）：2 例（10.5%）、280 及び 560 µg/kg/day 投与時

・ビタミン E 減少（軽度）：1 例（5.3%）、280 µg/kg/day 投与時

代謝および栄養障害

・ビタミン D 欠乏（軽度）：2 例（10.5%）、280 µg/kg/day 投与時

4）肝細胞癌マーカー

AFP が、長期追跡調査期の午後の用量漸増（ADE）後の Week 12 及び EOT／早期中止（ET）時に 7 例報告された。すべて正常範囲内（0～8 IU/mL）又は定量下限未満（1 例）であった。

（3）バイタルサイン

試験期間を通して、バイタルサインに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

（4）安全性に関連する他の観察項目

有害事象として、身体検査所見に関する以下の事象が 3 例（10.5%）で報告された。身体検査所見において、臨床的に意味のある新規診断又は悪化は認められなかった。これら 3 例に身体検査所見で以下の有害事象が報告された。

- 疲労（軽度）、骨痛（高度）、胆道障害（軽度）及び耳感染（軽度）：1 例、Week 36 で発現
- エプスタイン・バーウイルス感染（軽度）及びリンパ節症（軽度）：1 例、長期追跡調査期の ADE の Day 0 で発現
- 皮膚潰瘍（中等度）：1 例、長期追跡調査期の ADE 後の反復期 4 の Week 12 で発現

2.7.6.14.3 結論

2.7.6.14.3.1 中間解析時（データカットオフ日：2019 年 12 月 ■ 日）

- TAK-625 投与により、sBA 及びそう痒に臨床的及び統計学的に有意な改善が認められた。sBA の TAK-625 ベースラインからの変化量の平均値の改善は、Week 4～60、Week 132～156、Week 192～252 で、被験者全体で統計学的に有意であった。ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアによる評価では、TAK-625 ベースラインから Week 216 までのすべての治験来院時点で統計学的に有意なそう痒の改善が認められた。
- 全体的に、ALP、AST、総ビリルビン及び直接ビリルビンは試験期間を通してほとんど変化しなかった。ALT は、平均値のわずかな増加が認められ、Week 24、36 及び 48 で統計学的に有意であった。
- 全体的に、PedsQL Total スコア（Parent）、PedsQL Multidimensional Fatigue Scale スコア（Parent）及び PedsQL Family Impact Total Scale スコアにおいて、TAK-625 ベースラインから統計学的に有意な改善が認められた。
- 身長 z-score に統計学的に有意な改善が示され、被験者は成長の改善というベネフィットを得ることができた。体重 z-score では統計学的に有意な改善は認められなかった。
- TAK-625 の安全性及び忍容性は良好であり、生命を脅かす有害事象や死亡は認められなかった。ほとんどの被験者で、発現した有害事象は軽度又は中等度であった。
- Grade 3 の有害事象は 4 例で報告され、貧血、腹痛、異常便、骨痛、低酸素症、処置後出血及び低血圧であった。腹痛及び異常便のみが、治験担当医師により治験薬との関連があるかもしれないと判断された。
- 重篤な有害事象は 6 例で発現し、そのうち 1 例で重篤な有害事象は治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された（280 µg/kg/day の用量で中等度の ALT 増加が発現し、永続的な TAK-625 の投与中止に至った。データカットオフ時点で未回復であった）。この有害事象は、本試験で治験薬の投与中止に至った唯一の有害事象であった。
- 多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、腹痛、下痢、INR 増加及びビタミン D 欠乏であった。
- 最も多く報告された特に注目すべき有害事象は、下痢関連事象（下痢及び胃腸炎）であり、次いで脂溶性ビタミン欠乏症であった。

2.7.6.14.3.2 最終解析時（データベースロック日：2020 年 9 月 ■ 日）

本試験の有効性及び安全性プロファイルに関する結論は、中間解析時と同様であった。

- TAK-625 投与により、sBA 及びそう痒に臨床的及び統計学的に有意な改善が認められた。
- TAK-625 の安全性プロファイルは中間解析時と一致しており、TAK-625 の安全性及び忍容性は良好であった。ほとんどの被験者で、発現した有害事象は軽度又は中等度であった。生命を脅かす有害事象や死亡は認められなかった。
- 中間解析時以降、特に注目すべき有害事象、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象を新たに発現した被験者はなかった。

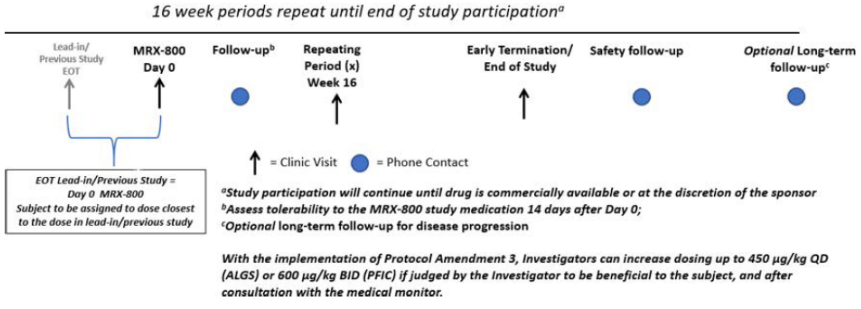
2.7.6.15 海外第 2 相　MRX-800（アラジール症候群患者）：長期投与試験

添付資料番号 5.3.5.2-3（参考）

2.7.6.15.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.15-1 に示した。

表 2.7.6.15-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	Maralixibat（以下、TAK-625）の試験に過去に参加したことがある患者を対象とした胆汁うっ滞性肝疾患の治療における回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害薬である TAK-625 の長期安全性試験（MERGE 試験）
治験の目的	主目的 · 胆汁うっ滞性肝疾患を有する被験者における TAK-625 の長期安全性を評価する。アラジール症候群（ALGS）、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）、胆道閉鎖症を含むが必ずしもこれらに限定しない。 副目的 · そう痒に対する TAK-625 の長期的効果を評価する · 血清胆汁酸（sBA）に対する TAK-625 の長期的効果を評価する · 血清総ビリルビンに対する TAK-625 の長期的効果を評価する · 肝関連イベントまでの期間に対する TAK-625 の長期的効果を評価する〔例：部分的胆汁外瘻術（PEBD）又は肝移植〕 · 成長に対する TAK-625 の長期的効果を評価する 探索的目的 · 長期医療利用に対する TAK-625 の長期的効果を評価する · 介護者の負担に対する TAK-625 の長期的効果を評価する · 健康関連の Quality of life（HRQoL）に対する TAK-625 の有効性を評価する · TAK-625 製剤の嗜好性を評価する（ALGS 及び PFIC 被験者のみ）
治験の種類	第 2 相
治験のデザイン	本試験は、TAK-625 の長期的安全性、並びに関連する血清マーカー（ALT、ビリルビン、sBA）、そう痒、肝関連イベントまでの期間、及び成長パラメータに対する効果を評価するようデザインされた。本試験では、患者及び介護者の quality of life（QOL）への影響に対して、長期治療効果も評価する。本試験は、特に過去の TAK-625 試験（先行試験）で治療効果を得た被験者に、TAK-625 を長期投与することを目的とした。 先行試験の投与終了（EOT）日を本試験の Day 0 とし、初回投与量は、先行試験で各被験者が受けていた用量に最も近い用量とした。Day 0 の 14 日後に TAK-625 に対する忍容性を評価した。被験者は Day 0 から 16 週間ごとに実施医療機関に来院して評価を受け、試験終了まで 16 週間の投与期間を繰り返した。なお、本試験の登録は TAK-625 が市販されるまで、又は治験依頼者が判断するまで継続される。 治験責任医師は、TAK-625 の投与が被験者にとって有益であると判断した場合、メディカルモニターと協議した上で、最大 450 μg/kg 1 日 1 回（QD）（ALGS の場合）又は 600 μg/kg 1 日 2 回（BID）（PFIC の場合）まで増量できることとした。  ALGS=Alagille syndrome; BID=twice daily; EOT=end of treatment; MRX=maralixibat; MRX-800=Study MRX-800; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; QD=once daily. Note: Participants return to the site every 16 weeks after Day 0 for assessments and procedures.

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>対象</td><td>主な選択基準は、過去に TAK-625 試験に参加し、メディカルモニターの承認を得た 1 歳以上の者。過去に TAK-625 試験に参加とは以下のように定義した。
· TAK-625 の第 2 相試験（ALGS では LUM001-303 試験、LUM001-304 試験及び LUM001-305 試験、PFIC では LUM001-501 試験）に参加し、EOT 来院を完了した被験者
· 他の TAK-625 試験（例：MRX-503 試験、MRX-701 試験又はその他の非盲検 TAK-625 試験）に参加した被験者では、試験期間全体（該当する場合、主試験期間及び延長試験期間）を完了した被験者
· 安全性以外の理由で TAK-625 試験を早期中止した被験者で、すべてのスクリーニング手順及び適格性確認の完了後、メディカルモニターから登録の許可を得た被験者
· 過去の非盲検継続投与試験で TAK-625 の維持投与期まで試験を継続した被験者で、1 歳以上の被験者</td></tr>
<tr><td>計画被験者数</td><td>過去に TAK-625 試験に参加した被験者が、本試験に登録された。</td></tr>
<tr><td>投与方法・投与量及び投与期間</td><td>本試験では、すべての被験者に TAK-625 が投与された。
ALGS 被験者の初回投与量は 150 µg/kg QD～450 µg/kg BID の範囲とし、先行試験で各被験者が投与されていた用量に最も近い用量とした（以下の表を参照）。治験実施計画書改訂版 3 により、ALGS 被験者では、450 µg/kg QD までの用量で、sBA 又はそう痒等に対する反応の改善が認められる用量まで増量できることとした。本試験を 450 µg/kg BID で開始した ALGS 被験者は、その用量を継続した。
PFIC 被験者の初回投与量は、300 µg/kg QD 又は 300 µg/kg BID のいずれかの用量とし、LUM001-501 試験で各被験者が投与されていた用量に最も近い用量とした（以下の表を参照）。治験実施計画書改訂版 3 により、PFIC 被験者では 600 µg/kg BID までの用量で、sBA 又はそう痒等に対する反応の改善が認められる用量まで増量できることとした。
<table>
<tr><th>Dose in Previous Study (µg/kg/day)</th><th>Frequency</th><th>Recommended Dose MRX-800 (µg/kg/day)</th><th>Frequency</th></tr>
<tr><td>Up to 140</td><td>QD</td><td>150</td><td>QD</td></tr>
<tr><td>280</td><td>QD</td><td>300</td><td>QD</td></tr>
<tr><td>400</td><td>QD</td><td>450</td><td>QD</td></tr>
<tr><td>280/70 (350 total)</td><td>BID</td><td>300/150 (450 total)</td><td>BID</td></tr>
<tr><td>280/140 (420 total)</td><td>BID</td><td>300/150 (450 total)</td><td>BID</td></tr>
<tr><td>280/280 (560 total)</td><td>BID</td><td>300/300 (600 total)</td><td>BID</td></tr>
<tr><td>400/140 (540 total)</td><td>BID</td><td>300/300 (600 total)
or
450/150 (600 total)</td><td>BID</td></tr>
<tr><td>400/280 (680 total)</td><td>BID</td><td>450/300 (750 total)</td><td>BID</td></tr>
<tr><td>400/400 (800 total)</td><td>BID</td><td>450/450 (900 total)</td><td>BID</td></tr>
<tr><td>600/600 (1200 total)</td><td>BID</td><td>600/600 (1200 total)</td><td>BID</td></tr>
</table>
BID=twice daily dosing; QD=once daily dosing.
Note: For studies that used the commercial maralixibat formulation, subjects will roll over to the same dose they were receiving in the previous study (i.e., up to 600 µg/kg BID).</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td><u>有効性</u>
以下の有効性の評価項目を評価する。
· 以下の項目における試験期間中の TAK-625 ベースラインからの変化量
➢ Itch Reported Outcome (Observer)〔ItchRO（Obs）〕朝の週平均重症度スコア（ALGS 及び PFIC 被験者のみ）
➢ ItchRO（Obs）朝の週平均発現頻度スコア（ALGS 及び PFIC 被験者のみ）
➢ Clinician Scratch Scale（CSS）スコア
➢ sBA
➢ 平均血清総ビリルビン
➢ 身長及び体重 z-score
➢ 皮膚三頭筋、頭囲（2 歳まで）及び中腕周囲 z-score（胆道閉鎖症被験者のみ）
➢ Clinician Xanthoma Scale で評価した黄色腫（ALGS 被験者のみ）
· TAK-625 ベースラインから肝関連イベントまでの期間〔PEBD、肝移植の待機登録、非代償性肝硬変（肝性脳症、静脈瘤出血、腹水、特発性細菌性腹膜炎）、肝細胞癌、肝関連イベントによる死亡〕</td></tr>
</table>

項　　目	内　　容
評価項目（続き）	·治療レスポンダー〔sBA の正常化又は TAK-625 ベースラインからの 70%以上の変化、及び ItchRO（Obs）の TAK-625 ベースラインからの 1.0 以上の変化〕と部分／ノンレスポンダーとの比較（PFIC 被験者のみ） ·治療レスポンダー〔sBA の正常化又は TAK-625 ベースラインからの 50%以上の変化、及び ItchRO（Obs）の TAK-625 ベースラインからの 1.0 以上の変化〕と部分／ノンレスポンダーとの比較（ALGS 被験者のみ） ·ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアが 1.0 以下の日の割合（ALGS 及び PFIC 被験者のみ） ·治療反応の持続性 <u>安全性</u> 以下の安全性及び忍容性の評価項目を評価する。 ·重篤又は非重篤、関連あり又は関連なしの有害事象を含む有害事象 ·特に注目すべき有害事象（治験実施計画書改訂版 3 で新設） ➢ 治験薬の投与中止に至った脂溶性ビタミン欠乏症 ➢ 治験薬の投与中断及び／又は用量変更に至った肝臓パラメータの異常 ·臨床検査（血液学的検査、生化学的検査、尿検査、該当する場合は血清妊娠検査） ·バイタルサイン（体温、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、呼吸数、体重、身長の評価） ·身体検査 ·併用療法／併用薬の使用 ·神経発達評価における TAK-625 ベースラインからの変化（胆道閉鎖症被験者のみ） データモニタリング委員会は、試験期間中、安全性及び治験データを規定の間隔で審査する。
解析方法	<u>統計手法</u> すべての試験データは、被験者一覧に示した。 量的変数は、各治験来院時の値及びベースラインからの変化量について、例数、平均値、中央値、SD、最小値及び最大値を含む記述統計量を示した。質的変数は、各治験来院時の例数及び割合を要約した。 疾患群は、ALGS、PFIC2、その他の PFIC 及び胆道閉鎖症の 4 つの解析群に分類した。 <u>ベースライン</u> 「試験ベースライン」は、本試験のスクリーニング来院である Visit 0（Day 0）と定義した。先行試験の EOT 来院時の評価は、試験ベースライン時の評価とみなした。「試験ベースライン」は安全性解析に用いた。 「TAK-625 ベースライン」は、被験者が先行試験で TAK-625 を最初に投与された日と定義した。「TAK-625 ベースライン」は有効性の解析に用いた。 <u>有効性</u> すべての有効性解析は Safety Population を用いて実施し、疾患群別に要約した。 <u>安全性</u> すべての安全性解析は Safety Population を用いて実施し、全体及び疾患群別に要約した。 Safety Population は、本試験でスクリーニングを受け、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。
治験実施国（施設数）	ALGS：米国、オーストラリア、ポーランド、英国を含む 8 ヵ国（17 施設） PFIC：米国、ポーランド、英国（5 施設）
試験期間	2020 年 1 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（中間解析時データカットオフ日）

2.7.6.15.2 試験成績

本試験への登録は完了しており、登録されたのは ALGS 被験者 40 例及び PFIC 被験者 12 例であった（胆道閉鎖症患者の登録はなかった）。

本項以降の試験成績は、安全性データを対象に行った ALGS 被験者について中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の結果を示した。

2.7.6.15.2.1 被験者の内訳

ALGS 被験者 40 例が登録された。被験者は、先行試験の長期非盲検期を完了した後、本試験に登録された。先行試験の内訳は以下のとおりであった。

· LUM001-303 試験から 6 例
· LUM001-304 試験から 14 例
· LUM001-305 試験から 20 例

本試験を中止したのは 3 例（中止理由：有害事象 2 例、肝移植の待機登録 1 例）であった。本試験を完了した 1 例が、市販品の投与に移行した（20[redacted] 年 [redacted] 月）。

2.7.6.15.2.2 被験者背景

（1）人口統計学的及びその他の特性

人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.6.15-2 に示した。ベースライン時の年齢の平均値（SD）は 12.0（4.28）歳であり、範囲は 6～21 歳であった。男性が 21 例（52.5%）、女性が 19 例（47.5%）であった。

被験者のほとんどはビタミン剤（97.5%）及びウルソデオキシコール酸（85.0%）の投与歴があった。リファンピシンの投与歴のある被験者も多かった（45.0%）。

表 2.7.6.15-2 人口統計学的及びその他の特性（Safety Population）

Participant Status or Category	Results by TAK-625 Total Daily Dose (μg/kg/day) 150 (N=6)	300 (N=17)	450 (N=1)	600 (N=4)	900 (N=12)	Overall (N=40)
Age, in years [a]						
n	6	17	1	4	12	40
Mean	12.2	12.5	9.0	14.5	10.6	12.0
SD (SE)	4.31 (1.76)	4.58 (1.11)	NE	6.45 (3.23)	3.00 (0.87)	4.28 (0.68)
Median	10.5	12.0	9.0	14.5	10.0	10.0
Minimum, maximum	8, 20	6, 21	9, 9	8, 21	6, 18	6, 21
Age Category, no. (%) [b]						
5 to 8 years	1 (16.7)	5 (29.4)	0	1 (25.0)	1 (8.3)	8 (20.0)
9 to 12 years	3 (50.0)	4 (23.5)	1 (100)	1 (25.0)	9 (75.0)	18 (45.0)
13 to 18 years	1 (16.7)	6 (35.3)	0	0	2 (16.7)	9 (22.5)
>18 years	1 (16.7)	2 (11.8)	0	2 (50.0)	0	5 (12.5)
Sex, no. (%)						
Male	5 (83.3)	7 (41.2)	1 (100)	1 (25.0)	7 (58.3)	21 (52.5)
Female	1 (16.7)	10 (58.8)	0	3 (75.0)	5 (41.7)	19 (47.5)
Country, no. (%)						
Australia	0	0	1 (100)	0	3 (25.0)	4 (10.0)
Belgium	0	0	0	0	2 (16.7)	2 (5.0)
Canada	1 (16.7)	1 (5.9)	0	0	0	2 (5.0)
France	0	0	0	0	4 (33.3)	4 (10.0)
Poland	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (2.5)
Spain	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (2.5)
United Kingdom	1 (16.7)	1 (5.9)	0	4 (100)	2 (16.7)	8 (20.0)
United States	3 (50.0)	15 (88.2)	0	0	0	18 (45.0)
Height z-score [c]						
n	5	16	1	3	12	37
Mean	-0.785	-1.334	-0.334	-1.979	-1.527	-1.348
SD (SE)	1.0085 (0.4510)	1.1402 (0.2850)	NE	1.9389 (1.1194)	1.1893 (0.3433)	1.1884 (0.1954)
Median	-0.951	-1.406	-0.334	-2.504	-1.509	-1.464
Minimum, maximum	-1.86, 0.26	-3.09, 1.02	-0.33, -0.33	-3.60, 0.17	-3.98, 0.88	-3.98, 1.02
Weight z-score [c]						
n	5	16	1	3	12	37
Mean	-0.701	-1.253	0.598	-1.393	-1.704	-1.286
SD (SE)	0.6589 (0.2947)	0.7911 (0.1978)	NE	0.9452 (0.5457)	1.2471 (0.3600)	1.0197 (0.1676)
Median	-0.670	-1.060	0.598	-1.795	-1.808	-1.210
Minimum, maximum	-1.71, 0.03	-2.66, -0.01	0.60, 0.60	-2.07, -0.31	-4.32, 0.75	-4.32, 0.75
BMI z-score [c]						
n	5	16	1	3	12	37
Mean	-0.368	-0.651	0.984	-0.180	-1.126	-0.685
SD (SE)	0.5856 (0.2619)	0.9249 (0.2312)	NE	0.6141 (0.3545)	0.9512 (0.2746)	0.9328 (0.1533)
Median	-0.380	-0.799	0.984	-0.413	-1.494	-0.805
Minimum, maximum	-0.92, 0.55	-2.32, 0.82	0.98, 0.98	-0.64, 0.52	-2.12, 1.31	-2.32, 1.31

表 2.7.6.15-2　人口統計学的及びその他の特性（Safety Population）（続き）

Participant Status or Category	Results by TAK-625 Total Daily Dose (μg/kg/day) 150 (N=6)	300 (N=17)	450 (N=1)	600 (N=4)	900 (N=12)	Overall (N=40)
Previous TAK-625 exposure, in years						
n	6	17	1	4	12	40
Mean	3.729	4.298	4.564	5.558	4.691	4.463
SD (SE)	0.9783 (0.3994)	0.2848 (0.0691)	NE	0.2411 (0.1205)	0.1565 (0.0452)	0.6334 (0.1001)
Median	3.967	4.274	4.564	5.663	4.660	4.439
Minimum, maximum	1.93, 4.75	3.91, 5.21	4.56, 4.56	5.20, 5.71	4.46, 4.94	1.93, 5.71

BMI=body mass index, SD=standard deviation; SE=standard error of the mean; NE=not estimable.

Note: First dose in Study MRX-800 is used to determine the column header.

a　Age at time of the baseline visit.

b　There were no participants <5 years of age at baseline of Study MRX-800.

c　Height, weight, and BMI z-scores are based on a participant's sex and age at visit. The World Health Organization (WHO) growth charts were used to derive z-scores for participants less than 24 months of age, and the Center for Disease Control (CDC) growth charts were used to derive z-scores for participants ≥24 months of age.

総括報告書 INTERIM REPORT（5.3.5.2-3）Table 10-2 から引用

（2）治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況については 2.7.4 ALGS に示した。

2.7.6.15.2.3 有効性の評価

中間解析時では、有効性解析は実施しなかった。有効性の評価結果は、最終解析時に提示する。

2.7.6.15.2.4 安全性の評価

本項以降では、治験治療下で発現した有害事象（TEAE）を「有害事象」として示した。なお、有害事象とは、本試験の治験薬の初回投与時、又は投与後に発現若しくは悪化し、治験薬の最終投与後 7 日以内又は EOT／早期中止（ET）来院までに報告された事象と定義した。

（1）有害事象

本試験の試験期間中、全体で 5%超に報告された有害事象の発現頻度を表 2.7.6.15-3 に示した。有害事象は 35 例（87.5%）で報告された。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度と判断された。多く報告された有害事象は、発熱（8 例、20.0%）、上咽頭炎（7 例、17.5%）、腹痛（6 例、15.0%）、鼻出血（5 例、12.5%）、コロナウイルス感染、頭痛、悪心及び上気道感染（各 4 例、10.0%）、うつ病、下痢、口腔咽頭痛、四肢痛、季節性アレルギー及びワクチン接種合併症（各 3 例、7.5%）であった。その他の有害事象はすべて、1 例又は 2 例での発現であった。

Grade 4 の有害事象は 2 例に発現したが、いずれも治験薬との関連なしと判断された〔肝肺症候群（未回復、治験薬の用量変更なし）及び動静脈奇形（回復、治験薬の用量変更なし）〕。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 1 例のみであった〔軽度（Grade 1）の咽喉刺激感（回復、治験薬の用量変更なし）〕。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例に発現したが、治験薬との関連なしと判断された（結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫、体重減少、悪心、便秘、神経痛及び高血圧）。

重篤な有害事象は 9 例（22.5%）で報告され、動静脈奇形、大動脈縮窄、潰瘍性大腸炎、胃腸処置合併症及び尺骨骨折（各 1 例）、線維素性気管支炎及び大腿骨骨折（両事象で 1 例）、脳出血及び痙攣発作（両事象で 1 例）、腹部腫瘤、結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫、便秘、悪心、神経痛及び高血圧（全 6 事象で 1 例）、肝肺症候群及び末梢性浮腫（両事象で 1 例）であった。すべての重篤な有害事象は治験薬との関連なしと判断された。重篤な有害事象を発現した症例の一覧を表 2.7.6.15-4 に示した。

特に注目すべき有害事象として、治験薬の投与中断に至った肝臓パラメータの異常（高度の高ビリルビン血症）が 1 例で発現した。脂溶性ビタミン欠乏症により治験薬の投与中止に至った被験者はなかった。

データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）以前に死亡に至った有害事象はなかった。データカットオフ日以降、1 例が肝移植後に死亡した。死因は出血性ショックであり、TAK-625 との関連はなかった。

表 2.7.6.15-3　全体で 5%超に報告された有害事象の発現頻度（Safety Population）

System Organ Class Preferred Term	No (%) of Participants by TAK-625 Total Daily Dose (μg/kg/day)					
	150 (N=6)	300 (N=17)	450 (N=1)	600 (N=4)	900 (N=12)	Overall (N=40)
Participants with at least 1 TEAE [a]	4 (66.7)	17 (100)	1 (100)	4 (100)	9 (75.0)	35 (87.5)
胃腸障害						
腹痛	1 (16.7)	1 (5.9)	0	1 (25.0)	3 (25.0)	6 (15.0)
悪心	1 (16.7)	1 (5.9)	0	2 (50.0)	0	4 (10.0)
下痢	0	2 (11.8)	0	1 (25.0)	0	3 (7.5)
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	1 (16.7)	3 (17.6)	0	2 (50.0)	2 (16.7)	8 (20.0)
免疫系障害						
季節性アレルギー	0	0	1 (100)	1 (25.0)	1 (8.3)	3 (7.5)
感染症および寄生虫症						
上咽頭炎	1 (16.7)	0	0	3 (75.0)	3 (25.0)	7 (17.5)
コロナウイルス感染	1 (16.7)	2 (11.8)	0	0	1 (8.3)	4 (10.0)
上気道感染	0	2 (11.8)	1 (100)	0	1 (8.3)	4 (10.0)
傷害、中毒および処置合併症						
ワクチン接種合併症	0	1 (5.9)	0	2 (50.0)	0	3 (7.5)
筋骨格系および結合組織障害						
四肢痛	0	0	1 (100)	0	2 (16.7)	3 (7.5)
神経系障害						
頭痛	1 (16.7)	2 (11.8)	0	1 (25.0)	0	4 (10.0)
精神障害						
うつ病	1 (16.7)	2 (11.8)	0	0	0	3 (7.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
鼻出血	0	3 (17.6)	0	1 (25.0)	1 (8.3)	5 (12.5)
口腔咽頭痛	1 (16.7)	0	0	1 (25.0)	1 (8.3)	3 (7.5)

TEAE=treatment-emergent adverse event.

Notes: Adverse events were coded using MedDRA version 22.1.

TEAEs include adverse events from initial dose of MRX-800 until 7 days after the last dose. First dose in Study MRX-800 is used to determine the column of TAK-625 dose level.

a Participants are counted only once for each TEAE

総括報告書 INTERIM REPORT（5.3.5.2-3）Table 12-3 から引用

表 2.7.6.15-4　重篤な有害事象を発現した症例一覧（Safety Population）

被験者識別コード	発現時投与量（μg/kg/day）	有害事象（PT）	程度	発現日[1]（投与●日目）	持続期間（日間）	転帰	治験薬との因果関係
[redacted]	600	線維素性気管支炎	Grade 3	254	52	回復	関連なし
	600	大腿骨骨折	Grade 3	473	不明	回復	関連なし
[redacted]	300	動静脈奇形	Grade 4	469	10	回復	関連なし
	600	尺骨骨折	Grade 3	111	124	回復	関連なし
[redacted]	300	潰瘍性大腸炎	Grade 3	155	12	回復（後遺症あり）	関連なし
[redacted]	300	脳出血	Grade 3	171	5	回復	関連なし
	300	痙攣発作	Grade 3	171	1	回復	関連なし
[redacted]	300	大動脈縮窄	Grade 3	344	1	回復（後遺症あり）	関連なし
[redacted]	300	胃腸処置合併症	Grade 3	536	2	回復	関連なし
	300	腹部腫瘤	Grade 3	345	51	回復	関連なし
	300	結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫	Grade 3	401	157	回復	関連なし
	300	便秘	Grade 3	441	4	回復	関連なし
	300	悪心	Grade 3	441	4	回復	関連なし
	300	神経痛	Grade 3	441	4	回復	関連なし
	300	高血圧	Grade 3	441	4	回復	関連なし
[redacted]	900	肝肺症候群	Grade 4	109	継続中	未回復	関連なし
	900	末梢性浮腫	Grade 3	378	16	回復	関連なし

[1] Study Day is calculated relative to the date of the first dose of study drug in MRX-800.
事象名：MedDRA ver 22.1
持続期間は、有害事象の（消失日）－（発現日）+1 により算出した。発現日又は消失日が特定できない場合には「不明」とした。
総括報告書 INTERIM REPORT（5.3.5.2-3）Listing 16.2.7.1 から引用

（2）臨床検査値

肝機能検査値異常では、軽度の血中ビリルビン増加の有害事象が 1 例で報告された。また、高ビリルビン血症（高度）が特に注目すべき有害事象として 1 例に報告され、治験薬の投与中断に至った。本被験者では治験薬の投与は再開されず、試験が中止され、肝移植の待機登録となった。

脂溶性ビタミンの臨床検査データでは、明らかに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。脂溶性ビタミンに関連する有害事象として以下の事象が報告されたが、治験薬の投与中止に至った事象（特に注目すべき有害事象）はなかった。

・ビタミン A 減少（軽度）：2 例
・ビタミン A 欠乏症（中等度）：2 例
・国際標準比（INR）増加（中等度）：1 例
・ビタミン D 減少（軽度）：1 例
・ビタミン D 欠乏（軽度）：1 例
・ビタミン E 欠乏（中等度）：1 例

（3）バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインでは、臨床的に意味のある傾向又は変化は認められなかった。

肝超音波検査では 6 例に異常を認め、異常の初回検出時期は、本試験登録前～ベースラインの 536 日後までであった。臨床的に意味があると判断された異常は 4 例で、再生結節 2 件及び肝小結節 2 件（1 件は TEAE ではない）が有害事象として報告された。これらは Grade 2 の非重篤の有害事象であり、治験薬との関連なしと判断された。

2.7.6.15.3 結論

本試験に登録された ALGS 被験者 40 例（Safety Population）のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点での結論を示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（Grade 1 の咽喉刺激感）は 1 例で認められたが、有害事象による治験薬の用量変更はなかった。

重篤な有害事象は 9 例に発現したが、治験薬との関連ありと判断されたものはなかった。

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、本試験中に死亡はなかった。データカットオフ日以降、1 例が肝移植後に死亡した。死因は出血性ショックであり、治験薬との関連なしと判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象（結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫、体重減少、悪心、便秘、神経痛及び高血圧）は 1 例に認められたが、治験薬との関連なしと判断された。

特に注目すべき有害事象として、高ビリルビン血症による治験薬の投与中断が 1 例に認められた。

全体として、ALGS を有する被験者において、TAK-625 の忍容性は良好であった。

2.7.6.16 海外第 2 相　MRX-801（アラジール症候群患者）：非盲検非対照試験

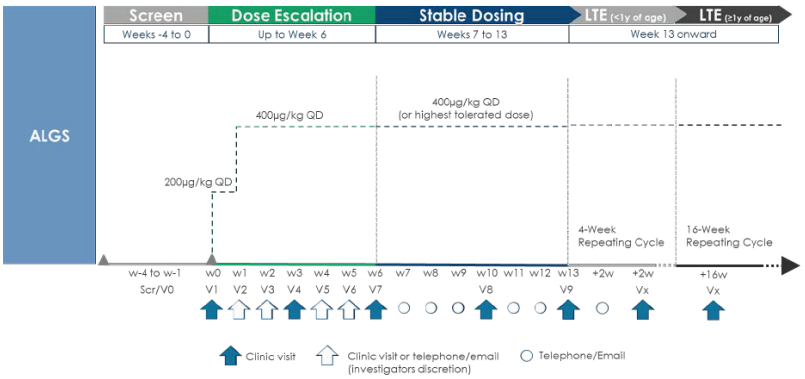
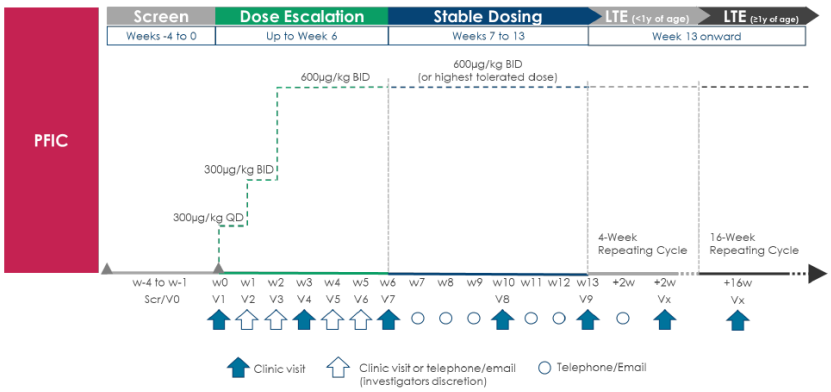
添付資料番号 5.3.5.2-4（参考）

2.7.6.16.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.16-1 に示した。

表 2.7.6.16-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	胆汁うっ滞性肝疾患であるアラジール症候群（ALGS）及び進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）を有する乳児（新生児を含む）の治療における maralixibat（以下、TAK-625）の安全性及び忍容性を評価する非盲検第 2 相試験（RISE 試験）
治験の目的	主目的 · ALGS 又は PFIC を有する乳児被験者における TAK-625 の安全性及び忍容性を評価する 副目的 · 血清胆汁酸（sBA）に対する TAK-625 の治療効果を評価する · 肝酵素（ALT、AST）及びビリルビンに対する効果を評価する · 脂溶性ビタミンに対する影響を評価する · 乳児における TAK-625 の薬物動態を評価する 探索的目的 · ベースライン時にそう痒を有する被験者において、そう痒に対する TAK-625 の効果を評価する · 成長に対する TAK-625 の効果を評価する · TAK-625 の医療資源の利用に対する影響を評価する · TAK-625 の介護者の負担に対する影響を評価する
治験の種類	第 2 相
治験のデザイン	本試験は、2 つのコホート（ALGS 及び PFIC）で構成され、各コホートに 6 例以上の被験者を登録する。それぞれのコホートでは、以下 3 つの試験期間を設けた。 1. スクリーニング期（最長 4 週間） 2. 主要試験期（13 週間） a. 用量漸増期（Week 1～6） b. 維持投与期（Week 7～13） 3. 長期継続投与期（LTE 期） 投与期間中、被験者は許容される併用薬並びに治験担当医師及び介護者の要望に合わせた標準治療に加えて TAK-625 の投与を受けた。 主要試験期の終了時（Week 13）で、Expanded Access Program への参加資格が得られるまで、治験依頼者が本プログラムを中止するまで、又は TAK-625 が市販されるまで、本試験内の LTE 期にて治療を受けた。被験者が 12 ヵ月齢になるまで、治験来院は 4 週間ごととし、来院と来院の間に電話連絡を行った。治験来院は、12 ヵ月齢を超えると 16 週間ごととした。 試験期間中のいずれかの時点で早期中止した被験者には、治験薬の最終投与から 7 日後に安全性の追跡調査として電話連絡を行った。
対象	主な選択基準は以下のとおり。 · 体重 2.5 kg 以上 · ベースライン来院時に 12 ヵ月齢未満（各コホート 3 例以上が、ベースライン来院時 9 ヵ月齢未満でなければならない） · 出生時の在胎期間が 36 週以上であること。在胎期間が 32～36 週である乳児は、月経後年齢が 36 週以上である必要がある。月経後年齢は、最後の月経の開始日から出生日までの期間と出生後の期間の合計と定義した。 · 以下に基づく ALGS 又は PFIC と診断された者 - ALGS：胆汁うっ滞の臨床的又は生化学的エビデンス（以下に定義）とともに、治験実施計画書に概説されている ALGS 診断基準を満たす者

項　　目	内　　容
対象（続き）	- PFIC：胆汁うっ滞の臨床的又は生化学的エビデンス（以下に定義）とともに、PFIC に関連する遺伝子変異が 1 つ以上認められる遺伝子検査結果を有する者［ただし、遺伝子型判定に基づき、胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）機能の完全欠損が予測される ABCB11 変異により PFIC2 と診断された者〔truncating PFIC2（t-PFIC2）〕は除く］ 胆汁うっ滞のエビデンス（以下のうち 1 つ以上） ➢ 総 sBA が年齢ごとの基準値上限（ULN）の 2 倍超 ➢ 抱合型ビリルビンが 1 mg/dL 超 ➢ 胆汁うっ滞以外の理由で説明できない脂溶性ビタミン欠乏症 ➢ GGT が年齢ごとの ULN の 3 倍超 ➢ 肝疾患のみによって説明できる難治性そう痒
計画被験者数	ALGS と PFIC コホートにそれぞれ 6 例以上（計 12 例）。
投与方法・投与量及び投与期間	用量漸増期は 2～6 週間である。維持投与期は、ALGS 被験者では 400 µg/kg を 1 日 1 回（QD）又は最大耐量、PFIC 被験者では 600 µg/kg を 1 日 2 回（BID）又は最大耐量を投与することとした。 1 ヵ月齢以上の ALGS 被験者の場合、用量漸増期のスケジュールは以下のとおり。Week 6 までに目標用量である 400 µg/kg QD まで増量する。 · 用量 1：TAK-625 200 µg/kg QD を 1 週間以上投与 · 用量 2：TAK-625 400 µg/kg QD 又は最大耐量を残りの試験期間投与  ALGS=Alagille syndrome; LTE=long-term extension; QD=once daily; V=visit; w=week. 1 ヵ月齢以上の PFIC 被験者の場合、用量漸増期のスケジュールは以下のとおり。Week 6 までに目標用量である 600 µg/kg BID まで増量する。 · 用量 1：TAK-625 300 µg/kg QD を 1 週間以上投与 · 用量 2：TAK-625 300 µg/kg BID を 1 週間以上投与 · 用量 3：TAK-625 600 µg/kg BID 又は最大耐量を残りの試験期間  BID=twice daily; LTE=long-term extension; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; QD=once daily; V=visit; w=week.

項　　目	内　　容
投与方法・投与量及び投与期間（続き）	Week 6 前に用量漸増期のスケジュールのとおりに投与継続できなかった又は更なる用量漸増に至らなかった場合、被験者は維持投与期で最大耐量を継続する。安全性又は忍容性の理由による減量は、最低用量として ALGS 被験者では 200 µg/kg QD、PFIC 被験者では 150 µg/kg BID まで許容する。これらの最低用量に忍容性のない被験者は試験を中止することとした。 1 ヵ月齢未満の ALGS 被験者及び PFIC 被験者の場合、TAK-625 75 µg/kg QD を投与することとした（被験者が 1 ヵ月齢以上となり次第、上記の内容に従って用量漸増を実施）。
評価項目	主要評価項目 · 安全性〔重篤な有害事象、因果関係が否定できない有害事象、中止に至った有害事象、及び特に注目すべき有害事象を含む治験治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現頻度。さらに、重症度別 TEAE、安全性臨床検査値のベースラインからの変化（臨床的に必要な場合、浸透圧、浸透圧ギャップ、陰イオンギャップを含む）、並びに身体検査所見、バイタルサイン、神経発達評価〕及び忍容性 ※特に注目すべき有害事象は以下のように定義した ➢ 治験薬の投与中止に至った脂溶性ビタミン欠乏症 ➢ 治験薬の投与中断及び／又は用量変更に至った肝臓パラメータの異常 ➢ プロピレングリコール毒性が疑われる及び／又は起因することが確認された事象（神経学的合併症、溶血及び不整脈に限定しない） 副次評価項目 · 以下の項目におけるベースラインから Week 13 までの変化量 ➢ 空腹時 sBA ➢ 肝酵素（血清 ALT、AST）及び血清総ビリルビン ➢ ビタミン A、D、E、K · 特定の時点における投与前及び朝投与後 2.5 時間の血漿中 TAK-625 濃度 探索的評価項目 · Itch Reported Outcome (Observer)〔ItchRO（Obs）〕朝の重症度スコアのベースラインからの変化量 · ItchRO（Obs）晩の重症度スコアのベースラインからの変化量 · ItchRO（Obs）一日重症度スコアのベースラインからの変化量（特定の日の朝と晩のスコアの最大値と定義） · Clinician Scratch Scale（CSS）スコアのベースラインからの変化量 · 身長及び体重、並びに上腕及び頭囲のベースラインからの変化量 · 被験者の疾患に関連した入院回数、救急病棟への来院、入院期間、手術及び処置 · 介護者が就労できなかった日数
解析方法	解析対象集団 Safety Analysis Set は、本試験に登録され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。Efficacy Analysis Set は、登録したすべての被験者と定義した。 安全性解析はすべて Safety Analysis Set を対象に、全体及び疾患群別に実施する。疾患群は ALGS 及び PFIC に分けて解析した。 統計手法 すべての試験データは被験者一覧に示した。 量的変数は、各治験来院時の値及びベースラインからの変化量について、例数、平均値、中央値、SD、最小値及び最大値を含む記述統計量を示した。質的変数は、各治験来院時の例数及び割合を要約した。 安全性解析では、ベースラインは、TAK-625 の初回投与前の最後の欠測のない評価と定義した。有効性解析では、ベースラインは、TAK-625 の初回投与前の最後の 2 回の欠測のない評価の平均値、又は 1 回の評価しかない場合は最後の欠測のない評価と定義した。 安全性及び忍容性の評価項目は以下のとおり。 · 重篤及び非重篤、関連あり及び関連なし、中止に至った TEAE、重症度別、特に注目すべき有害事象 · 臨床検査（血液学的検査、生化学的検査）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	· バイタルサイン（体温、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、呼吸数、体重、身長） · 身体検査所見 · 神経発達評価 · 併用療法／併用薬の使用 有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化した。MedDRA の器官別大分類（SOC）／基本語（PT）に基づいて当該事象を発現した被験者の例数及び割合を、全体及び疾患群別に示した。TEAE は重症度別及び因果関係別に更に要約した。 TAK-625 との因果関係が否定できない有害事象、中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡も要約した。有害事象の被験者一覧には、事象発現時の TAK-625 の用量を記載した。 有効性評価項目は Efficacy Analysis Set で解析し、疾患群別に要約した。被験者が部分的胆汁外瘻術（PEBD）を実施する場合、Efficacy Analysis Set を用いた解析では PEBD 後に収集されたデータを除外した。多重性の調整は行わなかった。有効性データは一覧に示した。 有効性の評価項目として、sBA、ItchRO（Obs）重症度スコア及び CSS のベースラインからの変化量の推移を要約した。 薬物動態 血漿中 TAK-625 濃度は、以下の時点で測定した。 · ベースライン／Week 0 の朝の投与後約 2.5 時間 · Week 6、10、13（主要試験最終来院）の投与前及び朝の投与後約 2.5 時間 TAK-625 濃度の要約統計量（例数、平均値、SD、変動係数、中央値、最小値、最大値及び幾何平均値）は、各規定時点及び採血時間で算出した。 医療資源の利用 医療資源の利用に関する変数には、被験者の疾患に関連した入院回数、救急病棟への来院、入院期間（日数）、手術及び処置、並びに医療資源の利用のために介護者が就労できなかった日数が含まれた。記述統計量は、試験期間を通して全体別及び疾患群別に示した。 中間解析 各試験コホート（ALGS 及び PFIC）で 6 例以上が 13 週間の主要試験期を完了した時点、また、その後 12 例が登録され、各試験コホートの 13 週間の主要試験期を完了した時点に再度、中間解析を実施できることとした。中間解析の結果は最終解析には影響しない。
治験実施国（施設数）	米国、ブラジル、フランス、英国を含む 6 ヵ国（10 施設）
試験期間	ALGS：2021 年 9 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（中間解析時データカットオフ日） PFIC：2021 年 9 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（中間解析時データカットオフ日）

2.7.6.16.2 試験成績

本項以降の試験成績は、ALGS 被験者について中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の結果を示した。

2.7.6.16.2.1 被験者の内訳

データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、ALGS 被験者計 8 例（12 ヵ月齢未満）が本試験に登録された。このうち 7 例が 13 週間の主要試験期を完了し、1 例が LTE 期に移行する前に試験を中止した（保護者による中止）。主要試験期を完了した 7 例のうち、LTE 期に 6 例が移行し、残りの 1 例は市販品の投与に移行した。LTE 期から Expanded Access Program に 1 例が登録し、残りの 5 例が LTE 期を継続中である。

2.7.6.16.2.2 被験者背景

（1）人口統計学的及びその他の特性

人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.6.16-2 に示した。試験登録時の年齢の平均値（SD）は 6.5（2.51）ヵ月齢であり、範囲は 2～10 ヵ月齢であった。主に男性（87.5%）であり、体重 z-score 及び身長 z-score の平均値（SD）はそれぞれ-2.53（1.551）及び-2.64（1.589）であった。ベースライン時には肝臓パラメータの異常が認められ、平均値（SD）は ALT 156.1（101.76）U/L、AST 181.1（123.36）U/L、及び総ビリルビン 161.12（104.873）µmol/L であった。総 sBA は高値で、ベースライン時の平均値（SD）は 347.58（275.099）µmol/L、範囲は 136.2～993.0 µmol/L であった。CSS スコアが 1（軽度）～4（重度）のそう痒は 7 例（87.5%）に認められた。

表 2.7.6.16-2　人口統計学的及びその他の特性（Safety Analysis Set）

Variable Statistics or Category	Participants with ALGS (N=8)
Age, in months	
Mean	6.5
SD (SE)	2.51 (0.89)
Median	7.0
Minimum, maximum	2, 10
Sex, no. (%)[a]	
Male	7 (87.5)
Female	1 (12.5)
Race, no. (%)[a]	
White	5 (62.5)
Not applicable	3 (37.5)
Weight z-score	
Mean	-2.53
SD (SE)	1.551 (0.548)
Median	-2.27
Minimum, maximum	-5.3, -0.0
Height z-score	
Mean	-2.64
SD (SE)	1.589 (0.562)
Median	-2.66
Minimum, maximum	-4.6, 0.5

ALGS=Alagille syndrome; SE=standard error.
a Percentages are 100*n/N based on participants in the Safety Analysis Set.
Abbreviated Interim 総括報告書（5.3.5.2-4）Table 3 から引用

（2）治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況については 2.7.4 ALGS に示した。

2.7.6.16.2.3 有効性の評価

本項では、中間解析時点での、ALGS 被験者 8 例の CSS スコア及び sBA のベースラインからの変化量の解析結果を示した。最終解析時に、全 ALGS 被験者でのすべての有効性の結果を示す。

（1）Clinician Scratch Scale スコア

ベースライン時、CSS スコアで評価したそう痒が 8 例中 7 例で認められ、スコアの平均値（SD）は 2.1（1.32）であった。CSS スコアのベースラインから Week 13 までの変化量の平均値（SD）は-0.2（1.91）であり、範囲は-3～3 であった。CSS スコアは Week 6 及び Week 13 で、ベースラインから減少した。試験期間中、CSS スコアの減少が 4 例で認められ（うち 2 例は Week 13 にスコア 0 で、完全寛解を示した）、3 例で増加し、その範囲は 0.5～3 であった。1 例ではベースライン時のみに CSS スコアが記録された（CSS スコア 3）。

（2）血清胆汁酸

ベースライン時、sBA は 8 例全例で高値であり、平均値（SD）は 347.58（275.099）μmol/L であった。Week 13 におけるベースラインからの sBA の変化量の平均値（SD）は、-88.91（113.348、n=6） μmol/L であった。sBA は Week 3、10 及び 13 の時点で、ベースラインから低下した。sBA の低下が認められたのは 5 例（ベースライン時に[redacted]ヵ月齢及び[redacted]ヵ月齢の[redacted]被験者 2 例を含む）であり、1 例の被験者ではベースラインからわずかな上昇が認められた。残りの 2 例は、sBA はベースライン時のみの測定であった。sBA は 3 例でベースラインから約 20%～40%低下し、他の 2 例では 75%超の低下であり、TAK-625 投与による大きな反応が認められた。

2.7.6.16.2.4 安全性の評価

本項以降では治験治療下で発現した有害事象（TEAE）を「有害事象」として示した。

（1）有害事象

2 例以上の被験者に発現した有害事象の発現頻度を表 2.7.6.16-3 に示した。有害事象は 7 例（87.5%）に発現した。最も多く報告された有害事象は上咽頭炎（4 例、50.0%）であり、次いで腹痛、下痢、生歯、発熱（各 3 例、37.5%）であった。ほとんどの有害事象は Grade 1 であった。

全体で最も多く報告された有害事象の SOC は、感染症および寄生虫症（6 例、75.0%）であり、次いで胃腸障害（5 例、62.5%）、一般・全身障害および投与部位の状態（4 例、50.0%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 2 例（25.0%）に発現したが、いずれも Grade 1 の下痢であり、TAK-625 投与の中断又は減量なく消失した。

Grade 3 以上の有害事象は 4 例（50.0%）で発現したが、すべて治験薬との関連なしと判断され、TAK-625 の用量変更なく消失した。

重篤な有害事象が 4 例（50.0%）に計 7 件発現したが、いずれも治験薬との関連なしと判断された。その内訳は、乳児仙痛及び泣きが 1 例、コロナウイルス感染及び水痘が 1 例、発熱（2 件）が 1 例、ウイルス感染が 1 例であった。すべての重篤な有害事象は、TAK-625 の用量変更なく消失した。重篤な有害事象を発現した症例の一覧を表 2.7.6.16-4 に示した。

特に注目すべき有害事象、治験薬の投与中止又は死亡に至った有害事象はなかった。

本試験の対象となった 12 ヵ月齢未満の ALGS 被験者で、より年長の小児と同程度の忍容性が認められた。

表 2.7.6.16-3　2 例以上で報告された有害事象の発現頻度（Safety Analysis Set）

System Organ Class [a] Preferred Term	No.(%) of Participants [b] (N=8)
Participants with at least 1 TEAE	7 (87.5)
胃腸障害	5 (62.5)
腹痛	3 (37.5)
下痢	3 (37.5)
生歯	3 (37.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (50.0)
発熱	3 (37.5)
感染症および寄生虫症	6 (75.0)
上咽頭炎	4 (50.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (37.5)
鼻漏	2 (25.0)

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Notes: System organ class terms sorted alphabetically, and preferred terms sorted in descending order of frequency within each system organ class.
a Adverse events were coded using MedDRA version 22.1.
b Percentages are 100*n/N based on participants in the Safety Analysis Set.
Abbreviated Interim 総括報告書（5.3.5.2-4）Table 10 から引用

表 2.7.6.16-4　重篤な有害事象を発現した症例一覧（Safety Analysis Set）

被験者識別コード	発現時投与量（μg/kg/day）	有害事象（PT）	程度	発現日[1]（投与●日目）	持続期間（日間）	転帰	治験薬との因果関係
[redacted]	400	発熱	Grade 3	96	3	回復	関連なし
	400	発熱	Grade 3	102	3	回復	関連なし
[redacted]	400	ウイルス感染	Grade 3	184	3	回復	関連なし
	400	コロナウイルス感染	Grade 3	31	6	回復	関連なし
	400	水痘	Grade 3	31	6	回復	関連なし
[redacted]	400	乳児仙痛	Grade 3	35	9	回復	関連なし
	400	泣き	Grade 3	130	5	回復	関連なし

[1] Study Day is calculated relative to the first dose of study drug administration after enrolling in the MRX-801 study.
事象名：MedDRA ver 22.1
持続期間は、有害事象の（消失日）－（発現日）+1 により算出した。
Abbreviated Interim 総括報告書(5.3.5.2-4) Listing 16.7.1 及び TAK-625 Analysis Results for CTD 4 Other analysis part1 (5.3.5.3-5) Table 3.2.3.1 から引用

（2）臨床検査値

1）肝生化学的検査

臨床的に意味があると考えられる臨床検査値異常は有害事象として報告することとされ、肝生化学的検査に関連した有害事象が 1 例に 2 件報告された（ALT 増加及び AST 増加）。いずれも重症度は Grade 1 であり、治験薬との関連なしであった。TAK-625 の減量、投与中断又は投与中止に至った肝酵素値の増加は認められなかった。

試験登録時、すべての被験者で肝機能検査値異常が認められた。ベースライン時の ALT、AST 及び総ビリルビンの平均値（SD）は、それぞれ 156.1（101.76）U/L、181.1（123.36）U/L 及び 161.12（104.873）μmol/L であり、中等度から重度の胆汁うっ滞を有する乳児集団であることが示された。ALGS の自然歴として一般的に報告されているように、ベースラインからのトランスアミナーゼの増加が 8 例中 4 例で認められた。一方、総ビリルビンでは、ベースラインからの減少（改善）が同数の被験者（8 例中 4 例）で認められた。そのうち 2 例では、

総ビリルビンがそれぞれ 89%及び 96%減少し、試験期間中に総ビリルビンの正常化が認められた。

2）脂溶性ビタミン

乳児を対象とした試験では、採血量は制限せざるを得ず、月齢が低いほど採血量も少ない。このため、主要試験期の最初の数週間は脂溶性ビタミンの欠測が多かった。治験実施計画書改訂版 5 により、臨床検査測定を均等に分布させ、より頻繁な脂溶性ビタミン測定を可能にしたことから、主要試験期の後半では脂溶性ビタミンの検体数を増やすことができた。

ビタミン A、D、E の血清中濃度検査を実施した。ビタミン K 欠乏症の評価は、国際標準比（INR）によって行った。

ほとんどの被験者では、主要試験期中に脂溶性ビタミン濃度は維持又は軽度上昇したが、これは慢性胆汁うっ滞の標準治療としての脂溶性ビタミン補給によるものと考えられた。ベースライン時に INR が正常であった被験者のうち、1 例（INR が 3 回、1.7 まで軽度増加）を除き、INR はすべての被験者で正常であった。

この解析の結果、胆汁うっ滞に対する標準治療ビタミン補給下の乳児 ALGS 集団において、脂溶性ビタミン濃度はほぼ維持されることが示唆された。

3）薬物動態

TAK-625 投与後 2.5 時間の血漿中 TAK-625 濃度の平均値（SD）は 0.54（0.62）ng/mL（範囲：0～2.27 ng/mL）であった。この結果は、12 ヵ月齢超の ALGS 患者を対象とした過去の TAK-625 試験の結果と一致した。

（3）バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連するその他の所見は、最終解析時に示す。

2.7.6.16.3 結論

乳児（12 ヵ月齢未満）を対象とした本試験の被験者では、ベースライン時に中等度から重度の胆汁うっ滞と診断される sBA の高値及びそう痒が認められた。すべての ALGS 被験者（2～10 ヵ月齢）が用量漸増スケジュールに従い、目標用量である 400 µg/kg/day までの漸増に成功した。

TAK-625 投与によって、CSS スコア及び sBA の経時的な低下がみられ、そう痒及び sBA が改善した。

TAK-625 は安全で忍容性も良好であった。特に注目すべき有害事象、中止又は死亡に至った有害事象は報告されなかった。ほとんどの有害事象は重症度が Grade 1 であり、TAK-625 投与の変更なく消失した。Grade 3 かつ重篤な有害事象が 4 例に認められたが、いずれも治験薬との関連なしであった。

ALT、AST 及び総ビリルビンに変動が認められたが、総ビリルビンでは、被験者の半数でベースラインからの減少が認められ、改善又は正常化が示唆された。脂溶性ビタミン濃度は、ほとんどの被験者で維持又は軽度上昇したが、これは慢性胆汁うっ滞の標準治療としてのビタミン補給によるものと考えられた。

2 例の被験者で、sBA が大きく低下し、その後そう痒が寛解し（スコア 0）、総ビリルビン値が正常化したことは、注目すべき点である。

低吸収の薬剤で予想されるように、本試験の 12 ヵ月齢未満の ALGS 被験者集団での TAK-625 血漿中濃度は低く、12 ヵ月齢超の患者での結果と一致していた。

全体として、中等度から重度の胆汁うっ滞を有する 12 ヵ月齢未満の ALGS 患者で、そう痒及び胆汁うっ滞の改善が認められ、TAK-625 の忍容性は良好であった。

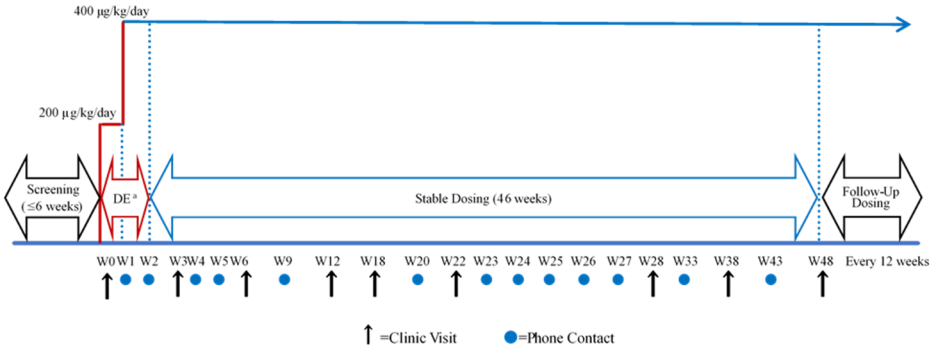
2.7.6.17 国内第 3 相　TAK-625-3001（アラジール症候群患者）：非盲検非対照試験

添付資料番号 5.3.5.2-5（評価）

2.7.6.17.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.17-1 に示した。

表 2.7.6.17-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	アラジール症候群（ALGS）患者の治療における TAK-625 の有効性及び安全性を検討する第 3 相非盲検試験
治験の目的	主目的 ALGS 患者における TAK-625 の有効性及び安全性を評価する。 副目的 · ALGS 患者における TAK-625 の薬物動態を評価する · ALGS 患者における胆汁うっ滞及び肝疾患の生化学的パラメータに対する TAK-625 の有効性を評価する
治験の種類	第 3 相
治験のデザイン	本試験は、日本人の ALGS 患者の治療における、TAK-625 の有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、非対照の国内第 3 相試験である。本試験は、スクリーニング期（治験薬投与前 6 週間以内）、2 週間の用量漸増期、46 週間の維持投与期、及び追跡調査期（TAK-625 が日本で承認若しくは市販されるまで、又は被験者が試験を中止するか、治験担当医師が被験者の参加中止を決定するか、治験依頼者が当該適応症におけるプログラム若しくは開発を中止するまで）で構成された。 用量漸増期（2 週間：Week 0～2） ベースライン（Week 0）来院時に適格とされた被験者に治験薬が交付され、1 日 1 回の経口投与を開始した。治験薬の用量は、2 週間かけ 400 µg/kg/day まで増量した。増量方法は、200 µg/kg/day（用量 1）を投与開始から 1 週間まで投与し、残りの期間は 400 µg/kg/day（用量 2）とした。 被験者に治験治療下で発現した中等度又は重度の治験薬関連の消化管毒性が 400 µg/kg/day で認められた場合、治験薬の用量を 200 µg/kg/day に減量を可能とした。その後、メディカルモニターとの協議のうえで、用量漸増期の間に用量の再増量を試みることを許容した。用量漸増期の間に用量を増量できなかった場合、本試験の残りの期間は当該被験者の用量を 200 µg/kg/day のままとした。 維持投与期（46 週間：Week 3～48） 用量漸増期後の維持投与期では、各被験者は Week 3 の用量、すなわち 200 又は 400 µg/kg/day で治験薬の投与を継続する。被験者及び介護者は、試験期間を通じて 1 日 2 回、Itch Reported Outcome（ItchRO）を記録した。 追跡調査期（Week 48 終了以降） 追跡調査期では、各被験者は Week 48 の用量（200 又は 400 µg/kg/day）で投与を継続した。安全性評価は、Week 48 から 12 週間ごとにすべての被験者を対象に実施した。長期の有効性評価は、血清胆汁酸（sBA）の測定及び ItchRO の評価により実施した。 安全性フォローアップ（最終来院／早期中止後） 被験者／介護者は、最終治験来院又は早期中止来院から 7 日後に、被験者の最終安全性フォローアップ（電話連絡）を行った（スクリーニング時脱落例を除く）。  DE=用量漸増、W=週 [a] 1 週間ごとの用量漸増（2 週間）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>対象</td><td>1 ヵ月齢以上の日本人 ALGS 患者。詳細な選択基準及び除外基準は以下に示した。
選択基準
1. 治験手順が行われる前に、同意・説明文書／アセント（該当する場合）及び必要な個人情報の使用許諾に、被験者による署名及び日付記入が可能な者
被験者が 18 歳未満である場合、治験責任医師又は治験分担医師は、当該被験者からだけでなく、代諾者からも書面による同意を取得する責任を負う。
2. 同意取得時に体重が 3.0 kg 以上、1 ヵ月齢以上の日本人の男性又は女性
12 ヵ月齢未満の被験者は、出生時の在胎期間が 36 週以上であること。在胎期間が 32～36 週である被験者は、月経後年齢が 36 週以上である必要がある。月経後年齢は、最後の月経の開始日から出生日までの期間と出生後の期間の合計と定義する。
3. 以下に記載する診断基準に基づき、ALGS と診断される者
ALGS の主な臨床基準／特徴には、胆汁うっ滞、ALGS に合致する心臓、腎臓、血管、眼球、骨格奇形、又は ALGS に特徴的な顔貌を含む
<table>
<tr><th>ALGS の家族歴 [a]</th><th>小葉間胆管減少</th><th>JAGGED1 又は NOTCH2 の変異</th><th>主な臨床基準/特徴</th></tr>
<tr><td>あり又はなし</td><td>あり</td><td>同定 [b]</td><td>特徴の有無を問わない</td></tr>
<tr><td>なし（発端者）</td><td>なし又は不明</td><td>同定</td><td>1 つ以上の特徴</td></tr>
<tr><td>なし（発端者）</td><td>あり</td><td>非同定 [c]</td><td>3 つ以上の特徴</td></tr>
<tr><td>なし（発端者）</td><td>なし又は不明</td><td>非同定</td><td>4 つ以上の特徴</td></tr>
<tr><td>あり</td><td>なし又は不明</td><td>同定</td><td>特徴の有無を問わない</td></tr>
<tr><td>あり</td><td>あり</td><td>非同定</td><td>1 つ以上の特徴</td></tr>
<tr><td>あり</td><td>なし又は不明</td><td>非同定</td><td>2 つ以上の特徴</td></tr>
</table>
[a]家族歴= 一等親血縁者に ALGS を認めた場合
[b]同定=JAGGED1 又は NOTCH2 変異が臨床検査で同定された場合
[c]非同定=スクリーニングで同定されなかったか、スクリーニングが行われなかった場合

4. 以下の胆汁うっ滞のエビデンスが 1 つ以上認められる者
a) 総 sBA が年齢ごとの基準値上限（ULN）の 3 倍超
b) 直接ビリルビン（抱合型）が 1 mg/dL 超
c) 胆汁うっ滞以外の理由で説明できない脂溶性ビタミン欠乏症
d) GGT が年齢ごとの ULN の 3 倍超
e) 肝疾患のみによって説明できる難治性そう痒
5. 避妊手術を受けた男性又は妊娠する可能性がない女性。避妊手術を受けていない男性及び、妊娠又は授乳中でない妊娠する可能性のある女性で、性生活を持つ者は、試験期間中及び治験薬の最終投与後 30 日間は、許容される避妊法を使用することに同意しなければならない。妊娠可能な女性は妊娠検査の結果が陰性でなければならない。
6. 試験期間中に一貫した介護者が存在する者
7. 実施医療機関から規定の電話連絡を受けることができる者
8. 介護者及びアセント取得年齢を超える被験者はいずれも、質問票を読んで理解できること。
9. 介護者（及び年齢相応の被験者）は、試験中に電子日誌デバイスを使用する意思及び能力がなければならない。
10. 介護者（及び年齢相応の被験者）は、被験者が成人（18 歳超）であっても、スクリーニング期の連続 2 週間で週に 10 回以上（朝又は晩）（最大報告可能回数=14 回／週）電子日誌報告を完了しなければならない。
治験薬投与前のスクリーニング期の連続 2 週間における ItchRO 質問票の平均デイリースコアが 2 点超（最大可能デイリースコアは 4 点）であること。デイリースコアは、朝及び晩の ItchRO スコアの高い方のスコアとする。平均デイリースコアは、すべてのデイリースコアの合計を ItchRO 記録日数で除して求める。乳幼児ではそう痒の評価が困難であるため、スクリーニング時の年齢が 12 ヵ月齢未満で、そう痒の評価がやむを得ず困難である被験者は、必ずしも上記のスコアを満たす必要はない。</td></tr>
</table>

項　　目	内　　容
対象（続き）	除外基準 1. 持続的な静脈内輸液又は栄養療法が必要な慢性下痢を有する者 2. 腸肝循環を遮断する外科手術の既往がある者 3. 過去に肝移植を受けたことがある者 4. 非代償性肝硬変〔ALT が ULN の 15 倍超、国際標準比（INR）が 1.5 超（ビタミン K 療法で改善しないもの）、アルブミンが 3.0 g/dL 未満、臨床的に重要な腹水、静脈瘤出血及び／又は脳症の既往又は合併〕を有する者 5. その他の肝疾患の既往又は合併がある者 6. 腸管での胆汁酸塩の代謝を含む薬剤の吸収、分布、代謝又は排泄を阻害することが知られている他の疾患又は病態（炎症性腸疾患等）の既往又は合併がある者 7. 胆石又は腎結石の既往又は合併がある者 8. スクリーニング時の超音波検査を含む画像検査で肝臓に悪性の可能性がある腫瘍を指摘された者 9. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染の既往がある者 10. がんを有する者。ただし、上皮内癌、又はスクリーニングの 5 年以上前にがんの治療を受け再発のエビデンスがない者は除く 11. 最近の既往歴又は現在の状態により試験を完了できない可能性が示唆される者 12. 妊娠中若しくは授乳中又は試験期間中に妊娠を計画している女性 13. アルコール又は薬物乱用の既往がある者 14. スクリーニング前 28 日以内及び試験期間全体を通して、胆汁酸／脂質吸着樹脂又は回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害薬の投与を受けた者（詳細は治験実施計画書に記載） 15. スクリーニング開始時点で、投与期間が 6 ヵ月未満のフェニル酪酸ナトリウムの投与を受けている者（詳細は治験実施計画書に記載） 16. TAK-625 又はそのいずれかの成分に対する過敏症が既知である者 17. スクリーニング前の 28 日以内又は半減期の 5 倍（いずれか長い方）の期間内に別の臨床試験に参加した者 18. 治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づき、同意取得の妥当性を損なったり、治験実施計画書の不遵守につながる可能性がある、医療レジメンの不遵守、信頼性の欠如、精神不安定、又は機能不全の既往がある者 19. 治験責任医師若しくは治験分担医師、又はメディカルモニターの判断により、被験者の安全性を損なう、又は被験者が試験に参加若しくは試験を完了するのを妨げる可能性があるその他の状態又は異常を有する者 20. その他、治験責任医師又は治験分担医師が対象として不適当と判断した者
計画被験者数	約 5 例
投与方法・投与量及び投与期間	用法・用量 · 用量漸増期 用量漸増期は、以下の週ごとのステップで構成された。 ➢ 用量 1：投与開始から 1 週間までは 200 µg/kg/day、1 日 1 回 ➢ 用量 2：投与開始 1 週間以降は 400 µg/kg/day、1 日 1 回 · 維持投与期 維持投与期では、各被験者は Week 3 の用量、すなわち 200 又は 400 µg/kg/day で治験薬の投与を継続した。 · 追跡調査期 追跡調査期では、各被験者は Week 48 の用量、すなわち 200 又は 400 µg/kg/day で治験薬の投与を継続した。 投与期間 · 用量漸増期：2 週間 · 維持投与期：46 週間 · 追跡調査期：TAK-625 が日本で承認若しくは市販されるまで、又は被験者が試験を中止するか、治験責任医師又は治験分担医師が被験者の参加中止を決定するか、治験依頼者が当該適応症におけるプログラム若しくは開発を中止するまで

項　　目	内　　容
評価項目	有効性 **主要評価項目** · 空腹時 sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量 **重要な副次評価項目** · 以下のパラメータのベースラインから Week 18 までの変化量 ➢ 空腹時 sBA ➢ Itch Reported Outcome (Observer)〔ItchRO（Obs）〕で評価したそう痒：週平均重症度スコア（朝と晩の重症度スコアの 1 日最大値に基づく） ➢ ItchRO（Obs）で評価したそう痒：朝の週平均重症度スコア · 以下のパラメータの Week 18 から Week 22 までの変化量 ➢ ItchRO（Obs）で評価したそう痒：週平均重症度スコア（朝と晩の重症度スコアの 1 日最大値に基づく） ➢ ItchRO（Obs）で評価したそう痒：朝の週平均重症度スコア **副次評価項目** · 以下のパラメータのベースラインから Week 18 までの変化量 ➢ Itch Reported Outcome (Patient)〔ItchRO（Pt）〕で評価したそう痒：週平均重症度スコア（朝と晩の重症度スコアの 1 日最大値に基づく） ➢ ItchRO（Pt）で評価したそう痒：朝の週平均重症度スコア ➢ 肝酵素（ALT、ALP）及びビリルビン（総ビリルビン、直接ビリルビン） · 以下のパラメータの Week 18 から Week 22 までの変化量 ➢ ItchRO（Pt）で評価したそう痒：週平均重症度スコア（朝と晩の重症度スコアの 1 日最大値に基づく） ➢ ItchRO（Pt）で評価したそう痒：朝の週平均重症度スコア ➢ 肝酵素（ALT、ALP）及びビリルビン（総ビリルビン、直接ビリルビン） **探索的評価項目** · 以下のパラメータのベースラインから各規定来院までの変化量 ➢ 空腹時 sBA ➢ 肝酵素（ALT、ALP）及びビリルビン（総ビリルビン、直接ビリルビン） ➢ ItchRO〔ItchRO（Obs）及び ItchRO（Pt）〕の一日の平均値で評価したそう痒 ➢ 脂質、胆汁酸分画、7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン（7αC4）、線維芽細胞増殖因子 19（FGF-19）*、及びオートタキシン* *体格が小さすぎるために必要な量の血液を採取できない被験者については、FGF-19 及びオートタキシンは必須ではない。 ➢ ItchRO（Obs）で評価したそう痒：週平均の朝／晩の重症度／発現頻度 ➢ 小児 QoL 評価尺度（PedsQL） ➢ Clinician Xanthoma Scale で評価した黄色腫 ➢ Clinician Scratch Scale（CSS） ➢ 白取の痒み重症度基準スコア ➢ 身長 z-score 及び体重 z-score ➢ fibrosis-4（FIB-4）Index、AST／血小板比指数（APRI） · 各規定来院時の以下の痒み評価スケールでのレスポンダー解析 ➢ ItchRO（Obs） ➢ CSS ➢ 白取の痒み重症度基準スコア · 肝関連イベントまでの期間〔部分的胆汁外瘻術（PEBD）、肝移植の待機登録、非代償性肝硬変（肝性脳症、静脈瘤出血、腹水、特発性細菌性腹膜炎）、肝細胞癌（HCC）、及び死亡〕 薬物動態 · Week 12 の投与前及び朝の投与から約 4 時間後の TAK-625 の血漿中濃度 · Week 18（又は Week 28 までのいずれかの来院時）の投与前（任意）及び朝の投与から約 30 分後の TAK-625 の血漿中濃度 安全性 · 有害事象（重篤な有害事象、治験薬と関連のある有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び臨床的に注目すべき有害事象を含む）の発現頻度 臨床的に注目すべき有害事象には以下を含める。 ➢ 脂溶性ビタミン欠乏症 ➢ 肝機能パラメータの異常 · 臨床検査値（血液学的検査、生化学的検査、尿検査、その他）、身体検査〔体重、身長、体格指数（BMI）を含む〕、バイタルサイン、及び心電図（ECG）パラメータのベースラインからの変化

項　　目	内　　容
解析方法	有効性 **主要評価項目** 主解析：Intention-to-Treat（ITT）Set を対象として、要約統計量及び平均値の両側 95% CI を算出した。 副解析：補足的解析の観点から、Modified Intention-to-Treat（MITT）Set 及び Per Protocol Analysis Set を対象として、主解析と同様の解析を行い、結果の安定性を検討した。 **重要な副次評価項目** ITT Set を対象として、要約統計量及び平均値の両側 95% CI を算出した。また、補足的解析の観点から、Per Protocol Analysis Set を対象として同様の解析を行い、結果の安定性を検討した。 **副次評価項目** ITT Set を対象として、要約統計量及び平均値の両側 95% CI を算出した。 薬物動態 Safety Analysis Set を対象として、TAK-625 の血漿中濃度について、規定された来院／検体採取時点ごとに、要約統計量を算出した。 安全性 Safety Analysis Set を対象として、以下の解析を行った。 · 治験治療下で発現した有害事象（TEAE） TEAE は、治験薬投与開始後に発現した有害事象とした。TEAE は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語にて要約した。 ➢ すべての TEAE の頻度集計 ➢ 治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE の頻度集計 ➢ すべての TEAE の程度別頻度集計 ➢ 治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE の程度別頻度集計 ➢ 治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE の頻度集計 ➢ 重篤な TEAE の頻度集計 ➢ 臨床的に注目すべき TEAE の頻度集計 · 臨床検査値、バイタルサイン、ECG 及び身体検査（体重、身長及び BMI を含む） 計量値について、検査値及びベースラインからの変化量の要約統計量を評価時点ごとに算出した。また、検査値の個別推移図を作成する。計数値について、投与前後のシフトテーブルを作成した。
治験実施国（施設数）	日本（4 施設）
試験期間	2023 年 1 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Week 48 までの中間解析時の最終被験者来院／連絡日）

2.7.6.17.2 試験成績

試験成績は、以下の 2 回の解析結果を示した。

· Week 22 までの中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

· Week 48 までの中間解析時の最終被験者来院／連絡日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、以下、Week 48 までの中間解析時）。なお、各被験者において Day 351 までのデータを中間解析に用いた。

本試験では、1 歳以上の被験者（12 ヵ月齢未満の被験者を除く）及び被験者全体（12 ヵ月齢未満の被験者を含む）の 2 つの集団について解析した。

2.7.6.17.2.1 被験者の内訳

（1）Week 22 までの中間解析時

本試験における被験者の内訳及び解析対象集団をそれぞれ表 2.7.6.17-2 及び表 2.7.6.17-3 に示した。投与期間に移行したのは 7 例であった。Week 22 の治験薬投与を 7 例全例が完了し、本中間解析のデータカットオフ時点でも投与継続中であった。

表 2.7.6.17-2　被験者の内訳 - Week 22 までの中間解析時

Subject Eligibility (All Subjects Who Signed the Informed Consent Form):

	Number of Subjects (%)
All Subjects Who Signed the Informed Consent Form	8
Eligible for Entrance into the Treatment Period [a]	7 (87.5)
Not Eligible for Entrance into the Treatment Period [a]	1 (12.5)
Primary Reason for Not Eligible for Entrance into the Treatment Period [b]	
Adverse Event	0
Screen Failure	1 (100)
Protocol Deviation	0
Lost to Follow-up	0
Pregnancy	0
Withdrawal by Subject	0
Study Terminated by Sponsor	0
Other	0

[a] Percentages are based on subjects who signed the informed consent form.

[b] Percentages are based on subjects who were not eligible for entrance into the treatment period.

Disposition of Subjects (ITT Set):

	Number of Subjects (%)	
	1 Year or Older [redacted]	Overall (N=7)
Study Drug Completion Status		
Ongoing	[redacted]	7 (100)
Completed Study Drug	0	0
Prematurely Discontinued Study Drug	0	0
Completion Status of All Planned Study Visits		
Ongoing	[redacted]	7 (100)
Completed Study	0	0
Prematurely Discontinued Study	0	0

ITT=intention-to-treat.

総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 10.b から引用

表 2.7.6.17-3　解析対象集団（ITT Set）

	Age Group	
	1 Year or Older [redacted] n (%)	Total (N=7) n (%)
Intention-to-treat Set	[redacted]	7
Modified Intention-to-treat Set	[redacted]	3 (42.9)
Per-Protocol Analysis Set	[redacted]	7 (100)
Safety Analysis Set	[redacted]	7 (100)

ITT=intention-to-treat.

総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 11.a から引用

（2）Week 48 までの中間解析時

本試験における被験者の内訳を表 2.7.6.17-4 に示した。

Week 22 までの中間解析時に継続中であった 7 例はすべて、Week 48 の中間解析時でも投与継続中であった。

表 2.7.6.17-4　被験者の内訳 - Week 48 までの中間解析時（ITT Set）

	Number of Subjects (%)	
	1 Year or Older [redacted]	Overall (N=7)
Study Drug Completion Status		
Ongoing	[redacted] (100)	7 (100)
Completed Study Drug	0	0
Prematurely Discontinued Study Drug	0	0
Completion Status of All Planned Study Visits		
Ongoing	[redacted] (100)	7 (100)
Completed Study	0	0
Prematurely Discontinued Study	0	0

ITT=intention-to-treat.
改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 10.b から引用

2.7.6.17.2.2 被験者背景

（1）人口統計学的及びその他の特性

人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.6.17-5 に示した。被験者全体で、年齢の平均値（SD）は 6.143（3.8675）歳であり、範囲は [redacted] 歳であった。12 ヵ月齢未満は [redacted] であった。性別は、男性 5 例、女性 2 例であった。最初の ALGS の診断からの期間の平均値（SD）は 76.51（53.493）ヵ月であり、範囲は 3.0～125.5 ヵ月であった。7 例全例が本試験前にそう痒の治療歴があり、これにはウルソデオキシコール酸（6 例）、ステロイド外用薬（4 例）、抗ヒスタミン薬（3 例）、抗ヒスタミン外用薬（2 例）、抗痙攣薬、カンナビノイド作動薬、IBAT 阻害薬（各 1 例）が含まれた。ベースライン時の総 sBA の平均値（SD）は 87.729（124.6817）μmol/L であり、範囲は 12.30～367.10 μmol/L であった。ベースライン時の ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの平均値（SD）は 2.580（0.4508）であり、範囲は 2.00～3.29 であった。

表 2.7.6.17-5 人口統計学的及びその他の特性（ITT Set）

Characteristic	1 Year or Older [redacted]	Total (N=7)
Age (years)		
n	[redacted]	7
Mean (SD) (SE)	7.111 (3.1740) (1.2958)	6.143 (3.8675) (1.4618)
Median	8.500	8.000
Q1, Q3	5.000, 9.000	1.667, 9.000
Min, Max	1.67, 10.00	0.33, 10.00
Age Categories (years) [n (%)]		
Min<= - <2	[redacted]	[redacted]
2<= - <=4		
5<= - <=8		
9<= - <=12		
13<= - <=18		
18< - <=Max		
Age Categories (years) [n (%)]		
Min<= - <7	[redacted]	[redacted]
7<= - <=Max		
Gender [n (%)]		
Male	[redacted]	[redacted]
Female		
Height (cm)		
n	[redacted]	7
Mean (SD) (SE)	117.17 (21.766) (8.886)	108.39 (30.570) (11.554)
Median	123.35	118.60
Q1, Q3	105.60, 129.40	80.00, 129.40
Min, Max	80.0, 141.3	55.7, 141.3
Weight (kg)		
n	[redacted]	7
Mean (SD) (SE)	21.98 (8.710) (3.556)	19.51 (10.290) (3.889)
Median	22.00	18.70
Q1, Q3	15.10, 26.70	11.10, 26.70
Min, Max	11.1, 35.0	4.7, 35.0
BMI (kg/m^2)		
n	[redacted]	7
Mean (SD) (SE)	15.51 (1.842) (0.752)	15.46 (1.687) (0.638)
Median	15.69	15.15
Q1, Q3	13.54, 17.34	13.54, 17.34
Min, Max	13.3, 17.5	13.3, 17.5
Height z-score		
n	[redacted]	7
Mean (SD) (SE)	-1.423 (0.9483) (0.3871)	-1.811 (1.3434) (0.5078)
Median	-1.826	-1.895
Q1, Q3	-1.896, -1.417	-2.034, -1.417
Min, Max	-2.03, 0.46	-4.14, 0.46
Weight z-score		
n	[redacted]	7
Mean (SD) (SE)	-1.387 (1.3549) (0.5531)	-1.676 (1.4536) (0.5494)
Median	-1.431	-1.958
Q1, Q3	-2.667, -0.411	-2.917, -0.411
Min, Max	-2.92, 0.53	-3.41, 0.53
BMI z-score		
n	[redacted]	7
Mean (SD) (SE)	-0.636 (1.3359) (0.5454)	-0.718 (1.2384) (0.4681)
Median	-0.583	-1.060
Q1, Q3	-1.905, 0.431	-1.905, 0.431
Min, Max	-2.28, 1.10	-2.28, 1.10

ALGS=Alagille syndrome; BMI=body mass index; ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; sBA=serum bile acid; SD=standard deviation; SE=standard error.
総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 11.c から引用

（2）治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況については 2.7.4 ALGS に示した。

2.7.6.17.2.3 有効性の評価

（1）主要評価項目

空腹時 sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量及び空腹時 sBA のベースラインから Week 22 までの推移をそれぞれ表 2.7.6.17-6 及び図 2.7.6.17-1 に示した。ITT Set の主解析において、被験者全体及び 1 歳以上の被験者で、空腹時 sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量の平均値はそれぞれ 17.643（95% CI：-31.6389、66.9246）μmol/L 及び-1.883（95% CI：-16.8960、13.1293）μmol/L で、いずれも Week 18 時点の値を維持した。

表 2.7.6.17-6　空腹時 sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量（ITT Set）

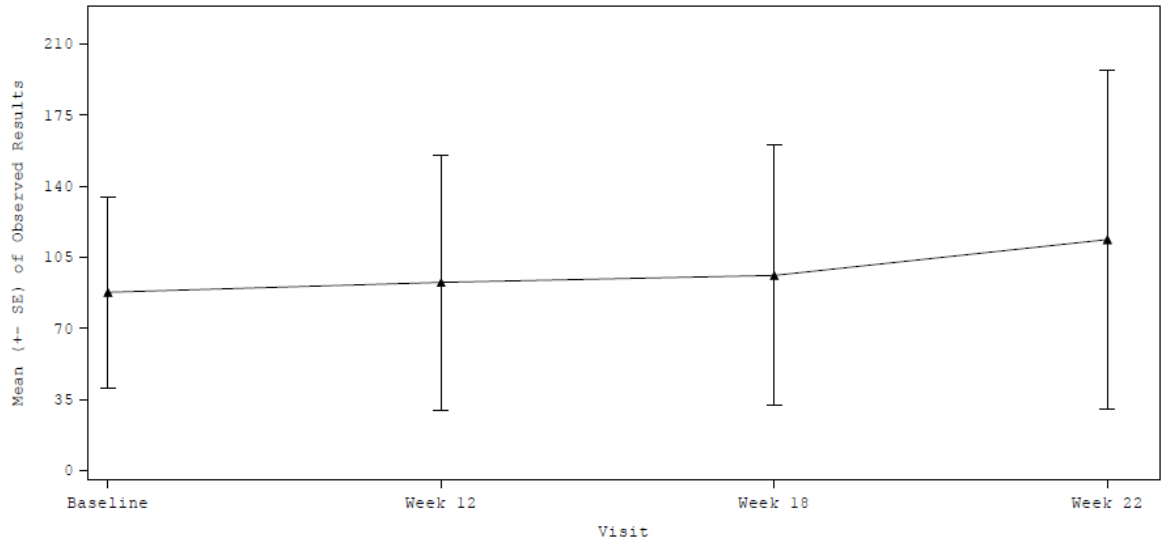
	1 Year or Older [redacted]		Total (N=7)	
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Week 18	Observed Value at Visit	Change from Week 18
Week 18				
n	[redacted]	-	7	-
Mean (SD)(SE)	32.217 (19.3366)(7.8942)	-	96.029 (169.7507)(64.1597)	-
95% CI of Mean	(11.9241, 52.5092)	-	(-60.9646, 253.0218)	-
Median	38.500	-	43.200	-
Q1, Q3	9.100, 48.200	-	9.100, 51.200	-
Min, Max	7.80, 51.20	-	7.80, 478.90	-
Week 22				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	30.333 (18.8462)(7.6939)	-1.883 (14.3054)(5.8402)	113.671 (221.1620)(83.5914)	17.643 (53.2864)(20.1404)
95% CI of Mean	(10.5555, 50.1112)	(-16.8960, 13.1293)	(-90.8693, 318.2122)	(-31.6389, 66.9246)
Median	24.200	-2.250	25.500	1.700
Q1, Q3	22.700, 37.000	-11.100, 13.200	22.700, 64.400	-11.100, 13.800
Min, Max	9.50, 64.40	-22.70, 13.80	9.50, 613.70	-22.70, 134.80

CI=confidence interval; ITT=intention-to-treat; LC-MS=liquid chromatography-mass spectrometry; Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; sBA=serum bile acid; SD=standard deviation; SE=standard error.

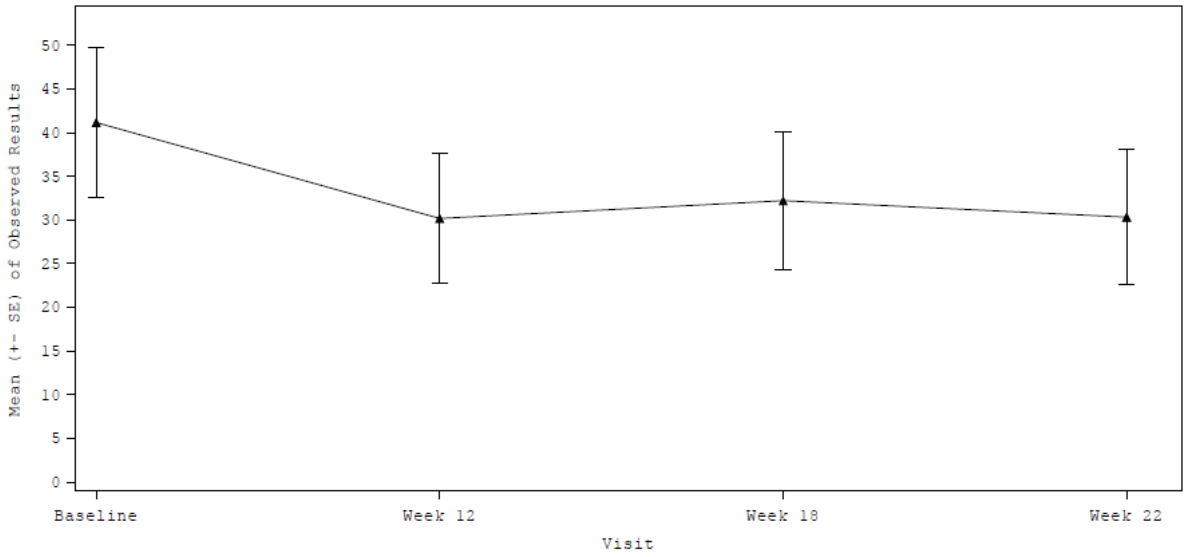
Laboratory Test: Bile Acid LC-MS (μmol/L)

総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 11.i から引用

被験者全体：



1 歳以上の被験者：



ITT=intention-to-treat; LC-MS=liquid chromatography-mass spectrometry; sBA=serum bile acid; SE=standard error.
Laboratory Test: Bile Acid LC-MS (µmol/L)
総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Figure 11.a から引用

図 2.7.6.17-1　空腹時 sBA のベースラインから Week 22 までの平均値（±SE）の推移（ITT Set）

補足的解析として、MITT Set（治験薬を 18 週間投与され、Week 12 又は Week 18 の時点で sBA がベースラインから 50%以上低下したすべての被験者）の感度分析では、空腹時 sBA の Week 18 から Week 22 までで低下が認められ、変化量の平均値は-10.700（95% CI : -41.0187、19.6187）µmol/L であった（表 2.7.6.17-7）。

表 2.7.6.17-7　空腹時 sBA の Week 18 から Week 22 までの変化量（MITT Set）

	1 Year or Older (N=3)		Total (N=3)	
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Week 18	Observed Value at Visit	Change from Week 18
Week 18				
n	3	-	3	-
Mean (SD)(SE)	29.933 (20.4757)(11.8216)	-	29.933 (20.4757)(11.8216)	-
95% CI of Mean	(-20.9311, 80.7977)	-	(-20.9311, 80.7977)	-
Median	33.800	-	33.800	-
Q1, Q3	7.800, 48.200	-	7.800, 48.200	-
Min, Max	7.80, 48.20	-	7.80, 48.20	-
Week 22				
n	3	3	3	3
Mean (SD)(SE)	19.233 (8.5448)(4.9333)	-10.700 (12.2049)(7.0465)	19.233 (8.5448)(4.9333)	-10.700 (12.2049)(7.0465)
95% CI of Mean	(-1.9931, 40.4598)	(-41.0187, 19.6187)	(-1.9931, 40.4598)	(-41.0187, 19.6187)
Median	22.700	-11.100	22.700	-11.100
Q1, Q3	9.500, 25.500	-22.700, 1.700	9.500, 25.500	-22.700, 1.700
Min, Max	9.50, 25.50	-22.70, 1.70	9.50, 25.50	-22.70, 1.70

CI=confidence interval; LC-MS = liquid chromatography-mass spectrometry; Max=maximum; Min=minimum; MITT=modified intention-to-treat; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; sBA=serum bile acid; SD=standard deviation; SE=standard error.
Laboratory Test: Bile Acid LC-MS (µmol/L)
総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 11.k から引用

（2）重要な副次評価項目

1）ベースラインから Week 18 までの変化量

① 空腹時 sBA

空腹時 sBA のベースラインから Week 18 までの変化量を表 2.7.6.17-8 に示した。空腹時 sBA は、被験者全体ではベースラインから Week 18 までの変化量の平均値は 8.300（95% CI：-37.4110、54.0110）µmol/L で低下は認められなかったが、1 歳以上の被験者では、変化量の平均値は-8.950（95% CI：-30.7605、12.8605）µmol/L であり、低下が認められた。

表 2.7.6.17-8　空腹時 sBA のベースラインから Week 18 までの変化量（ITT Set）

	1 Year or Older [redacted]		Total (N=7)	
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Baseline				
n	[redacted]	-	7	-
Mean (SD)(SE)	41.167 (21.0558)(8.5960)	-	87.729 (124.6817)(47.1253)	-
95% CI of Mean	(19.0700, 63.2634)	-	(-27.5828, 203.0399)	-
Median	39.000	-	43.600	-
Q1, Q3	32.700, 48.000	-	32.700, 76.000	-
Min, Max	12.30, 76.00	-	12.30, 367.10	-
Week 18				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	32.217 (19.3366)(7.8942)	-8.950 (20.7830)(8.4846)	96.029 (169.7507)(64.1597)	8.300 (49.4255)(18.6811)
95% CI of Mean	(11.9241, 52.5092)	(-30.7605, 12.8605)	(-60.9646, 253.0218)	(-37.4110, 54.0110)
Median	38.500	0.000	43.200	3.200
Q1, Q3	9.100, 48.200	-26.600, 4.600	9.100, 51.200	-26.600, 10.500
Min, Max	7.80, 51.20	-42.20, 10.50	7.80, 478.90	-42.20, 111.80

CI=confidence interval; ITT=intention-to-treat; LC-MS=liquid chromatography-mass spectrometry; Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; sBA=serum bile acid; SD=standard deviation; SE=standard error.
Laboratory Test: Bile Acid LC-MS (µmol/L)
総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 11.m から引用

② ItchRO（Obs）週平均重症度スコア

ItchRO（Obs）週平均重症度スコアのベースラインから Week 18 までの変化量を表 2.7.6.17-9 に示した。被験者全体及び 1 歳以上の被験者のいずれにおいても、ItchRO（Obs）週平均重症度スコアの減少が認められ、変化量の平均値はそれぞれ-1.531（95% CI : -2.3405、-0.7208）及び-1.833（95% CI：-2.2402、-1.4264）であった。

表 2.7.6.17-9　ItchRO（Obs）週平均重症度スコアのベースラインから Week 18 までの変化量（ITT Set）

	1 Year or Older [redacted]		Total (N=7)	
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Baseline				
n	[redacted]	-	7	-
Mean (SD)(SE)	3.000 (0.2213)(0.0904)	-	2.857 (0.4286)(0.1620)	-
95% CI of Mean	(2.7677, 3.2323)	-	(2.4608, 3.2535)	-
Median	2.929	-	2.857	-
Q1, Q3	2.857, 3.000	-	2.857, 3.000	-
Min, Max	2.86, 3.43	-	2.00, 3.43	-
Week 18				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	1.167 (0.2773)(0.1132)	-1.833 (0.3877)(0.1583)	1.327 (0.4929)(0.1863)	-1.531 (0.8757)(0.3310)
95% CI of Mean	(0.8757, 1.4576)	(-2.2402, -1.4264)	(0.8707, 1.7824)	(-2.3405, -0.7208)
Median	1.071	-1.929	1.143	-1.857
Q1, Q3	1.000, 1.143	-2.000, -1.714	1.000, 1.714	-2.000, -1.143
Min, Max	1.00, 1.71	-2.29, -1.14	1.00, 2.29	-2.29, 0.29

CI=confidence interval; ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; SD=standard deviation; SE=standard error.
Weekly average severity of Pruritus is calculated based on daily maximum of morning and evening severity scores measured by ItchRO (Obs).
Weekly average severity are calculated as the average of the daily maximum of morning and evening over the visit consisting of the 7 days on or before the scheduled Study Day (i.e., the sum of the scores divided by the number of non-missing scores).
総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 11.o から引用

③ ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコア

ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースラインから Week 18 までの変化量を表 2.7.6.17-10 に示した。被験者全体及び 1 歳以上の被験者のいずれにおいても、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの減少が認められ、変化量の平均値はそれぞれ-1.327（95% CI：-2.1071、-0.5460）及び-1.595（95% CI：-2.1182、-1.0723）であった。

表 2.7.6.17-10　ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースラインから Week 18 までの変化量（ITT Set）

	1 Year or Older [redacted]		Total (N=7)	
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Baseline				
n	[redacted]	-	7	-
Mean (SD)(SE)	2.676 (0.4067)(0.1661)	-	2.580 (0.4508)(0.1704)	-
95% CI of Mean	(2.2493, 3.1030)	-	(2.1627, 2.9965)	-
Median	2.571	-	2.429	-
Q1, Q3	2.429, 3.000	-	2.200, 3.000	-
Min, Max	2.20, 3.29	-	2.00, 3.29	-
Week 18				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	1.081 (0.1283)(0.0524)	-1.595 (0.4983)(0.2034)	1.253 (0.4702)(0.1777)	-1.327 (0.8440)(0.3190)
95% CI of Mean	(0.9463, 1.2156)	(-2.1182, -1.0723)	(0.8182, 1.6879)	(-2.1071, -0.5460)
Median	1.000	-1.571	1.000	-1.429
Q1, Q3	1.000, 1.200	-2.000, -1.143	1.000, 1.286	-2.000, -1.000
Min, Max	1.00, 1.29	-2.29, -1.00	1.00, 2.29	-2.29, 0.29

CI=confidence interval; ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; SD=standard deviation; SE=standard error.
Weekly average morning severity are calculated as the average of the daily morning scores over the visit consisting of the 7 days on or before the scheduled Study Day (i.e., the sum of the scores divided by the number of non-missing scores).
総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 11.q から引用

2）Week 18 から Week22 までの変化量：

① ItchRO（Obs）週平均重症度スコア

ItchRO（Obs）週平均重症度スコアの Week 18 から Week 22 までの変化量を表 2.7.6.17-11 に示した。被験者全体及び 1 歳以上の被験者のいずれにおいても、ItchRO（Obs）週平均重症度スコアは維持され、変化量の平均値はそれぞれ-0.286（95% CI：-0.6594、0.0880）及び-0.310（95% CI：-0.7684、0.1493）であった。

表 2.7.6.17-11　ItchRO（Obs）週平均重症度スコアの Week 18 から Week 22 までの変化量（ITT Set）

	1 Year or Older [redacted]		Total (N=7)	
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Week 18	Observed Value at Visit	Change from Week 18
Week 18				
n	[redacted]	-	7	-
Mean (SD)(SE)	1.167 (0.2773)(0.1132)	-	1.327 (0.4929)(0.1863)	-
95% CI of Mean	(0.8757, 1.4576)	-	(0.8707, 1.7824)	-
Median	1.071	-	1.143	-
Q1, Q3	1.000, 1.143	-	1.000, 1.714	-
Min, Max	1.00, 1.71	-	1.00, 2.29	-
Week 22				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	0.857 (0.3499)(0.1429)	-0.310 (0.4372)(0.1785)	1.041 (0.5815)(0.2198)	-0.286 (0.4041)(0.1527)
95% CI of Mean	(0.4899, 1.2244)	(-0.7684, 0.1493)	(0.5030, 1.5787)	(-0.6594, 0.0880)
Median	1.000	-0.071	1.000	-0.143
Q1, Q3	1.000, 1.000	-0.714, 0.000	1.000, 1.000	-0.714, 0.000
Min, Max	0.14, 1.00	-1.00, 0.00	0.14, 2.14	-1.00, 0.00

CI=confidence interval; ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; SD=standard deviation; SE=standard error.
Weekly average severity of Pruritus is calculated based on daily maximum of morning and evening severity scores measured by ItchRO (Obs).
Weekly average severity are calculated as the average of the daily maximum of morning and evening over the visit consisting of the 7 days on or before the scheduled Study Day (i.e., the sum of the scores divided by the number of non-missing scores).
総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 11.s から引用

② ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコア

ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの Week 18 から Week 22 までの変化量及び ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースラインから Week 22 までの変化量の推移をそれぞれ表 2.7.6.17-12 及び図 2.7.6.17-2 に示した。被験者全体及び 1 歳以上の被験者のいずれにおいても、ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアは維持され、変化量の平均値はそれぞれ-0.280（95% CI：-0.6769、0.1163）及び-0.303（95% CI：-0.7912、0.1848）であった。

表 2.7.6.17-12 ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの Week 18 から Week 22 までの変化量（ITT Set）

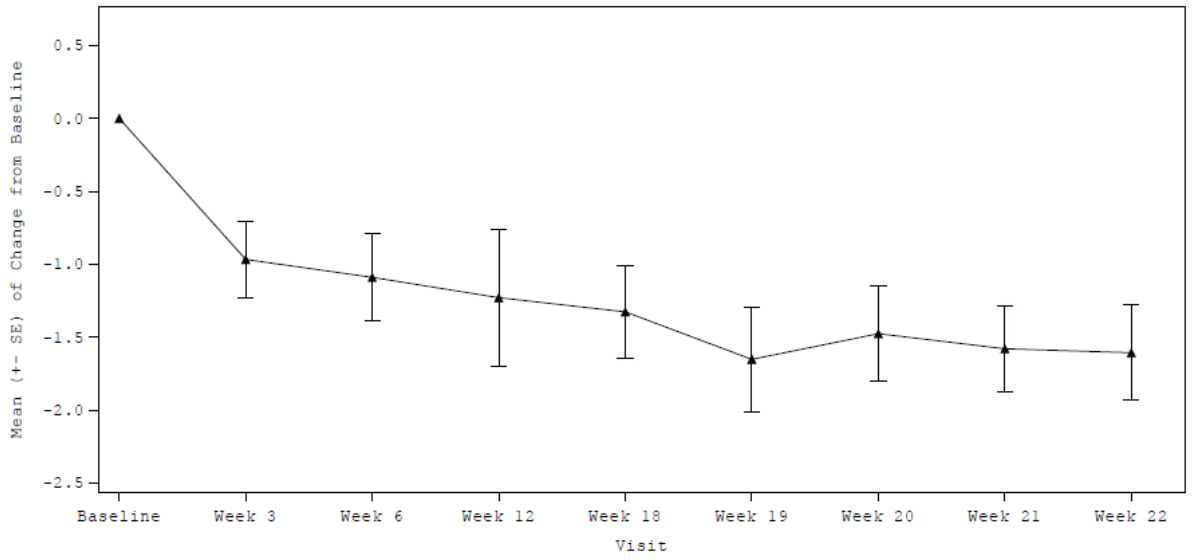
	1 Year or Older [redacted]		Total (N=7)	
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Week 18	Observed Value at Visit	Change from Week 18
Week 18				
n	[redacted]	-	7	-
Mean (SD)(SE)	1.081 (0.1283)(0.0524)	-	1.253 (0.4702)(0.1777)	-
95% CI of Mean	(0.9463, 1.2156)	-	(0.8182, 1.6879)	-
Median	1.000	-	1.000	-
Q1, Q3	1.000, 1.200	-	1.000, 1.286	-
Min, Max	1.00, 1.29	-	1.00, 2.29	-
Week 22				
n	[redacted]	[redacted]	7	7
Mean (SD)(SE)	0.778 (0.4037)(0.1648)	-0.303 (0.4650)(0.1898)	0.973 (0.6340)(0.2396)	-0.280 (0.4288)(0.1621)
95% CI of Mean	(0.3541, 1.2014)	(-0.7912, 0.1848)	(0.3864, 1.5592)	(-0.6769, 0.1163)
Median	1.000	-0.143	1.000	-0.143
Q1, Q3	0.667, 1.000	-0.333, 0.000	0.667, 1.000	-0.333, 0.000
Min, Max	0.00, 1.00	-1.20, 0.00	0.00, 2.14	-1.20, 0.00

CI=confidence interval; ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; SD=standard deviation; SE=standard error.

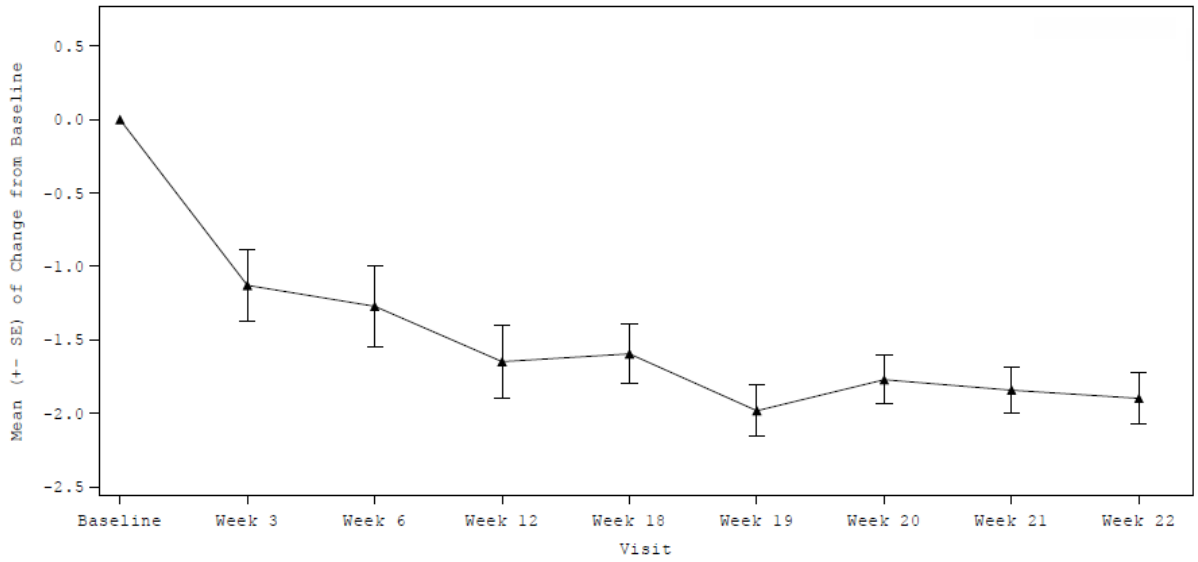
Weekly average morning severity are calculated as the average of the daily morning scores over the visit consisting of the 7 days on or before the scheduled Study Day (i.e., the sum of the scores divided by the number of non-missing scores).

総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 11.u

被験者全体：



1 歳以上の被験者：



ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; SE=standard error.
Weekly average severity are calculated as the average of the daily morning scores over the visit consisting of the 7 days on or before the scheduled Study Day (i.e., the sum of the scores divided by the number of non-missing scores).
総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Figure 11.d から引用

図 2.7.6.17-2　ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアのベースラインから Week 22 までの変化量の平均値（±SE）の推移（ITT Set）

（3）副次評価項目

1）ベースラインから Week 18 までの変化量

① ItchRO（Pt）週平均重症度スコア

ItchRO（Pt）週平均重症度スコアの減少が認められ、変化量の平均値は-1.381（95% CI：-5.0058、2.2439）であった。

② ItchRO（Pt）朝の週平均重症度スコア

ItchRO（Pt）朝の週平均重症度スコアの減少が認められ、変化量の平均値は-1.238（95% CI：-3.6537、1.1775）であった。

③ 肝酵素及びビリルビン

肝酵素（ALT 及び ALP）及びビリルビン（総ビリルビン及び直接ビリルビン）では、ベースラインからの明らかな変化は認められなかった。

2）Week 18 から Week 22 までの変化量

① ItchRO（Pt）週平均重症度スコア

ItchRO（Pt）週平均重症度スコアは維持され、変化量の平均値は 0.000（95% CI：-0.6147、0.6147）であった。

② ItchRO（Pt）朝の週平均重症度スコア

ItchRO（Pt）朝の週平均重症度スコアは維持され、変化量の平均値は-0.032（95% CI：-0.4120、0.3485）であった。

③ 肝酵素及びビリルビン

肝酵素（ALT 及び ALP）及びビリルビン（総ビリルビン及び直接ビリルビン）にベースラインからの明らかな変化は認められなかった。

（4）探索的評価項目

1）Week 22 までの中間解析時

① ベースラインから各規定来院までの変化量

- 空腹時 sBA は投与期間中、被験者全体では低下は認められなかったが、1 歳以上の被験者では低下が認められ、平均値の最大低下は Week 12 の-10.983（95% CI:-23.9234、1.9568）μmol/L であった。
- ALT、ALP、総ビリルビン及び直接ビリルビンでは、被験者全体及び 1 歳以上の被験者のいずれにおいても、投与期間中の顕著な持続的な変動は認められなかった。
- ItchRO（Obs）及び ItchRO（Pt）スコアの一日の平均値は投与期間中、減少が認められ、被験者全体で平均値の最大減少は、ItchRO（Obs）スコアでは-1.735（Week 20 で 95% CI：-2.5207、-0.9487、Week 22 で 95% CI：-2.5444、-0.9250）、ItchRO（Pt）スコアでは-1.833（Week 6 で 95% CI：-2.3754、-1.2913、Week 12 で 95% CI：-2.2799、-1.3868）であった。
- 脂質パネル〔コレステロール、低比重リポタンパク質（LDL）コレステロール、高比重リポタンパク質（HDL）コレステロール、トリグリセリド〕及びオートタキシンの低下、並びに 7αC4 の上昇が投与期間中に認められた。
- ItchRO（Obs）朝の週平均重症度及び週平均発現頻度スコアは投与期間中、減少が認められ、被験者全体で平均値の最大減少は、重症度スコアでは Week 19 の-1.652（95% CI：-2.5776、-0.7272）、発現頻度スコアでは Week 20 の-1.262（95% CI：-2.0170、-0.5068）

であった。なお、電子日誌の仕様により、ItchRO（Obs）の重症度スコアが 0 の場合は発現頻度スコアが入力できなかった（欠測となった）ことがデータ固定後に判明した。

- ItchRO（Obs）晩の週平均重症度及び週平均発現頻度スコアは投与期間中、減少が認められ、被験者全体で平均値の最大減少は、重症度スコアでは Week 20 の-1.838（95% CI：-2.6657、-1.0105）、発現頻度スコアでは Week 21 及び Week 22 の-1.329（95% CI:-2.1509、-0.5079）であった。
- PedsQL Total スコア（Parent）は投与期間中、増加が認められた。被験者全体で平均値の最大増加は、Week 22 の 3.23（95% CI：-5.024、11.492）であった。
- Clinician Xanthoma Scale で評価した黄色腫は投与期間中、スコアの減少が認められた。被験者全体で変化量の平均値は Week 18 の-0.3（95% CI：-1.45、0.87）であった。
- CSS は投与期間中、スコアの減少が認められた。被験者全体で平均値の最大減少は、Week 22 の-2.9（95% CI：-3.21、-2.51）であった。
- 白取の痒み重症度基準スコア（日中及び夜間）は投与期間中、減少が認められた。被験者全体で平均値の最大減少は、日中では Week 22、夜間では Week 12 で、いずれも-2.3（95% CI：-3.31、-1.26）であった。
- 身長 z-score 及び体重 z-score は、投与期間中、被験者全体及び 1 歳以上の被験者のいずれにおいてもベースライン値を維持し、ほとんど変動はなかった。
- FIB-4 index 及び APRI は、投与期間中、被験者全体及び 1 歳以上の被験者のいずれにおいてもベースライン値を維持し、ほとんど変動はなかった。

② レスポンダー

- Week 18 における ItchRO（Obs）のレスポンダーの割合は、85.7%（6/7 例）であった〔レスポンダーは、ベースラインから Week 18 までのベースライン後のいずれかの来院で ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアが 1.0 以上減少した被験者と定義〕。
- Week 18 における CSS（基準 1）のレスポンダーの割合は、100%（7/7 例）であった（レスポンダーは、ベースラインから Week 18 までのベースライン後のいずれかの来院で CSS が 1.0 以上減少した被験者と定義）。
- Week 18 における CSS（基準 2）のレスポンダーの割合は、85.7%（6/7 例）であった（レスポンダーは、ベースラインから Week 18 までのベースライン後のいずれかの来院で CSS が 2.0 以上減少した被験者と定義）。
- Week 18 における白取の痒み重症度基準スコアのレスポンダー割合は、日中及び夜間いずれも 85.7%（6/7 例）であった（レスポンダーは、ベースラインから Week 18 までのベースライン後のいずれかの来院で白取の痒み重症度基準スコアが 1.0 以上減少した被験者と定義）。

③ 肝関連イベントまでの期間

肝関連イベントはみられなかった。

2）Week 48 までの中間解析時

① ベースラインから各規定来院までの変化量

・空腹時 sBA について、被験者全体では Week 48 までの各規定来院においてベースラインからの低下は認められなかったが、1 歳以上の被験者では Week 38 までの各規定来院においてベースラインからの低下が数値上認められた。さらに、1 歳以上の被験者では、Week 48 においても程度は小さいもののベースラインから一定の低下が認められ、その変化量の平均値は-5.233〔95% CI：-37.4658、26.9991（範囲：-34.80～43.70）〕μmol/L であった。

・ALT の被験者全体でのベースラインからの変化量の平均値は、Week 22 で 25.6〔95% CI：-22.51、73.65（範囲：-40～123）〕U/L、Week 48 で 42.6〔95% CI：-16.68、101.83（範囲：-16～179）〕U/L であった。ALT の 1 歳以上の被験者でのベースラインからの変化量の平均値は、Week 22 で 29.5〔95% CI：-29.06、88.06（範囲：-40～123）〕U/L、Week 48 で 41.5〔95% CI：-32.08、115.08（範囲：-16～179）〕U/L であった。

ALP の被験者全体でのベースラインからの変化量の平均値は、Week 22 で 43.3〔95% CI：-198.58、285.15（範囲：-371～522）〕U/L、Week 48 で 47.1〔95% CI：-101.68、195.97（範囲：-187～327）〕U/L であった。ALP の 1 歳以上の被験者でのベースラインからの変化量の平均値は、Week 22 で 112.3〔95% CI：-102.80、327.47（範囲：-13～522）〕U/L、Week 48 で 86.2〔95% CI：-55.73、228.06（範囲：-72～327）〕U/L であった。

総ビリルビンの被験者全体でのベースラインからの変化量の平均値は、Week 22 で 12.0461〔95% CI：-23.94461、48.03682（範囲：-27.366～95.782）〕μmol/L、Week 48 で 3.2253〔95% CI：-14.30414、20.75479（範囲：-25.656～39.339）〕μmol/L であった。総ビリルビンの 1 歳以上の被験者でのベースラインからの変化量の平均値は、Week 22 で -1.9099〔95% CI：-16.03678、12.21689（範囲：-27.366～13.170）〕μmol/L、Week 48 で-2.7937〔95% CI：-14.61022、9.02291（範囲：-25.656～3.079）〕μmol/L であった。

直接ビリルビンの被験者全体でのベースラインからの変化量の平均値は、Week 22 で 9.8226〔95% CI：-17.30550、36.95066（範囲：-17.104～73.547）〕μmol/L、Week 48 で 3.1520〔95% CI：-10.13552、16.43957（範囲：-15.394～32.498）〕μmol/L であった。直接ビリルビンの 1 歳以上の被験者でのベースラインからの変化量の平均値は、Week 22 で-0.7982〔95% CI：-10.47076、8.87438（範囲：-17.104～11.631）〕μmol/L、Week 48 で -1.7389〔95% CI：-8.91551、5.43770（範囲：-15.394～3.763）〕μmol/L であった。

・ItchRO（Obs）週平均重症度スコアは、被験者全体及び 1 歳以上の被験者のいずれにおいても、Week 48 までの各規定来院時でベースラインからの臨床的に意味のある減少が認められた。ItchRO（Obs）週平均重症度スコアの被験者全体でのベースラインからの変化量の平均値は、Week 22 で-1.816〔95% CI：-2.6682、-0.9645（範囲：-2.71～0.14）〕、Week 48 で-1.735〔95% CI：-2.9538、-0.5156（範囲：-2.86～1.14）〕であった。ItchRO（Obs）週平均重症度スコアの 1 歳以上の被験者でのベースラインからの変化量の平均値は、Week 22 で-2.143〔95% CI：-2.5101、-1.7756（範囲：-2.71～-1.86）〕、Week 48 で-2.214〔95% CI：-2.6249、-1.8037（範囲：-2.86～-1.86）〕であった。

- 脂質パネル〔コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド〕、FGF-19 及びオートタキシンのベースラインからの低下、並びに 7αC4 のベースラインからの上昇が Week 48 までの各規定来院時で認められた。
- ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアは、被験者全体及び 1 歳以上の被験者のいずれにおいても、Week 48 までの各規定来院時でベースラインからの臨床的に意味のある減少が認められた。ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの被験者全体でのベースラインからの変化量の平均値は、Week 22 で-1.607〔95% CI：-2.4057、-0.8079（範囲：-2.33～0.14）〕、Week 48 で-1.539〔95% CI：-2.6715、-0.4061（範囲：-2.29～1.14）〕であり、また、最大減少は Week 19 で示され、その変化量の平均値は-1.652〔95% CI：-2.5776、-0.7272（範囲：-2.29～0.00）〕であった。ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアの 1 歳以上の被験者でのベースラインからの変化量の平均値は、Week 22 で-1.898〔95% CI：-2.3450、-1.4518（範囲：-2.33～-1.43）〕、Week 48 で-1.986〔95% CI：-2.3523、-1.6191（範囲：-2.29～-1.43）〕であり、最大減少は Week 48 で示された。

  ItchRO（Obs）朝の週平均発現頻度スコアは、Week 48 までの各規定来院時でベースラインからの減少が認められた。ItchRO（Obs）朝の週平均発現頻度スコアの被験者全体でのベースラインからの変化量の平均値は、Week 22 で-1.095〔95% CI：-2.0178、-0.1727（範囲：-2.00～0.57）〕、Week 48 で-0.857〔95% CI：-2.5069、0.7926（範囲：-2.00～1.43）〕であった。なお、電子日誌の仕様により、ItchRO（Obs）の重症度スコアが 0 の場合は、発現頻度スコアが入力できなかった（欠測となった）。
- ItchRO（Obs）晩の週平均重症度スコアは、Week 48 までの各規定来院時でベースラインからの臨床的に意味のある減少が認められた。ItchRO（Obs）晩の週平均重症度スコアの被験者全体でのベースラインからの変化量の平均値は、Week 22 で-1.827〔95% CI：-2.6329、-1.0202（範囲：-2.69～0.00）〕、Week 48 で-1.714〔95% CI：-2.8773、-0.5513（範囲：-2.86～1.00）〕であった。ItchRO（Obs）晩の週平均発現頻度スコアは、Week 48 までの各規定来院時でベースラインからの減少が認められた。ItchRO（Obs）晩の週平均発現頻度スコアの被験者全体でのベースラインからの変化量の平均値は、Week 22 で-1.329〔95% CI：-2.1509、-0.5079（範囲：-2.00～0.00）〕、Week 48 で-0.938〔95% CI：-2.5713、0.6951（範囲：-2.00～1.29）〕であった。なお、電子日誌の仕様により、ItchRO（Obs）の重症度スコアが 0 の場合は、発現頻度スコアが入力できなかった（欠測となった）。
- PedsQL Total スコア（Parent）は、Week 48 までの各規定来院時でベースラインからの増加が認められた。PedsQL Total スコア（Parent）の被験者全体でのベースラインからの変化量の平均値は、Week 22 で 3.23〔95% CI：-5.024、11.492（範囲：-6.3～20.7）〕、Week 48 で 4.92〔95% CI：-4.093、13.924（範囲：-6.9～18.5）〕であった。
- Clinician Xanthoma Scale で評価した黄色腫は、Week 48 までの各規定来院時（Week 18 及び 48）でベースラインからのスコアの減少が認められ、その変化量の平均値は、Week 18 で-0.3〔95% CI：-1.45、0.87（範囲：-3～1）〕、Week 48 で-0.3〔95% CI：-0.98、0.41（範囲：-2～0）〕であった。
- CSS は、Week 48 までの各規定来院時でベースラインからの減少が認められた。CSS の被験者全体でのベースラインからの変化量の平均値は、Week 22 で-2.9〔95% CI：-3.21、

-2.51（範囲：-3～-2）〕、Week 48 で-2.3〔95% CI：-3.77、-0.80（範囲：-4～0）〕であり、最大減少は Week 22 で示された。

- 白取の痒み重症度基準スコア（日中及び夜間）は、Week 48 までの各規定来院時でベースラインからの減少が認められた。日中の白取の痒み重症度基準スコアの被験者全体でのベースラインからの変化量の平均値は、Week 22 で-2.3〔95% CI：-3.31、-1.26（範囲：-3～0）〕、Week 48 で-2.0〔95% CI：-3.41、-0.59（範囲：-3～1）〕であった。夜間の白取の痒み重症度基準スコアの被験者全体でのベースラインからの変化量の平均値は、Week 22 で-2.1〔95% CI：-3.50、-0.79（範囲：-3～1）〕、Week 48 で-2.4〔95% CI：-3.83、-1.03（範囲：-3～1）〕であった。
- 身長 z-score 及び体重 z-score は、投与期間中、被験者全体及び 1 歳以上の被験者のいずれにおいても Week 48 までベースライン値を維持し、ほとんど変動はなかった。
- FIB-4 index 及び APRI は、投与期間中、被験者全体及び 1 歳以上の被験者のいずれにおいても Week 48 までベースライン値を維持し、ほとんど変動はなかった。

② レスポンダー

- Week 48 における ItchRO（Obs）のレスポンダーの割合は、85.7%（6/7 例）であった〔レスポンダーは、ベースラインから Week 48 までのベースライン後のいずれかの来院で ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアが 1.0 以上減少した被験者と定義〕。
- Week 48 における CSS のレスポンダーの割合は、基準 1 及び 2 のいずれも 100%（7/7 例）であった（レスポンダーの基準 1 はベースラインから Week 48 までのベースライン後のいずれかの来院で CSS が 1.0 以上減少した被験者、基準 2 はベースラインから Week 48 までのベースライン後のいずれかの来院で CSS が 2.0 以上減少した被験者とそれぞれ定義）。
- Week 48 における白取の痒み重症度基準スコアのレスポンダー割合は、日中及び夜間のいずれも 85.7%（6/7 例）であった（レスポンダーは、ベースラインから Week 48 までのベースライン後のいずれかの来院で白取の痒み重症度基準スコアが 1.0 以上減少した被験者と定義）。

③ 肝関連イベントまでの期間

肝関連イベントはみられなかった。

2.7.6.17.2.4 薬物動態の評価

血漿中 TAK-625 濃度は非常に低く、TAK-625 の吸収はごくわずかであった。

2.7.6.17.2.5 安全性の評価

本項以降では治験治療下で発現した有害事象（TEAE）を「有害事象」として示した。

（1）有害事象の概要

1）Week 22 までの中間解析時

有害事象の概要を表 2.7.6.17-13 に示した。本中間解析のデータカットオフ時点までに、1 件以上の有害事象が 7 例中 5 例（71.4%）にみられた。治験薬との関連ありの有害事象は 1 例（14.3%）にみられた。すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった〔軽度：4 例（57.1%）、中等度：1 例（14.3%）〕。高度の有害事象を発現した被験者はいなかった。

重篤な有害事象は、1 例（14.3%）にみられ、2 件の体重増加不良であった。

表 2.7.6.17-13　有害事象の概要 - Week 22 までの中間解析時（Safety Analysis Set）

	Number of Subjects (%)			
	1 Year or Older [redacted]		Total (N=7)	
	Events	Subjects	Events	Subjects
Any TEAE [a]	8	4 [redacted]	12	5 (71.4)
Relationship of TEAE to Study Drug [b]				
Related	1	1 [redacted]	1	1 (14.3)
Not Related	7	3 [redacted]	11	4 (57.1)
Intensity of TEAE [c]				
Mild	6	3 [redacted]	10	4 (57.1)
Moderate	2	1 [redacted]	2	1 (14.3)
Severe	0	0	0	0
TEAE Leading to Study Drug Discontinuation [a]	0	0	0	0
Serious TEAE [a]	0	0	2	1 (14.3)
Relationship of Serious TEAE to Study Drug [b]				
Related	0	0	0	0
Not Related	0	0	2	1 (14.3)
Serious TEAE Leading to Study Drug Discontinuation [a]	0	0	0	0
TEAE Resulting in Death [a]	0	0	0	0

TEAE=treatment-emergent adverse event.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
The missing severity are imputed as “Severe”.
The missing relationship are imputed as “Related”.
[a] Subjects with multiple occurrences of TEAE are counted once for the TEAE.
[b] Subjects with occurrences of TEAE in both categories will be counted once in the related category.
[c] Subjects with multiple occurrences of TEAE are counted once for the TEAE with the maximum intensity.
総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 12.c から引用

2）Week 48 までの中間解析時

有害事象の概要を表 2.7.6.17-14 に示した。本中間解析時点までに、1 件以上の有害事象が 7 例全例（100%）にみられた。治験薬との関連ありの有害事象は 1 例（14.3%）にみられた。すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった〔軽度：5 例（71.4%）、中等度 2 例（28.6%）〕。高度の有害事象を発現した被験者はいなかった。

重篤な有害事象は、1 例（14.3%）みられ、体重増加不良 2 件及び栄養障害 2 件であった。

表 2.7.6.17-14　有害事象の概要 - Week 48 までの中間解析時（Safety Analysis Set）

	Number of Subjects (%)			
	1 Year or Older [redacted]		Total (N=7)	
	Events	Subjects	Events	Subjects
Any TEAE [a]	18	[redacted]	36	7 (100)
Relationship of TEAE to Study Drug [b]				
Related	1	[redacted]	1	1 (14.3)
Not Related	17		35	6 (85.7)
Intensity of TEAE [c]				
Mild	16	[redacted]	32	5 (71.4)
Moderate	2		4	2 (28.6)
Severe	0	0	0	0
TEAE Leading to Study Drug Discontinuation [a]	0	0	0	0
Serious TEAE [a]	0	0	4	1 (14.3)
Relationship of Serious TEAE to Study Drug [b]				
Related	0	0	0	0
Not Related	0	0	4	1 (14.3)
Serious TEAE Leading to Study Drug Discontinuation [a]	0	0	0	0
TEAE Resulting in Death [a]	0	0	0	0

TEAE=treatment-emergent adverse event.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
The missing severity are imputed as “Severe”.
The missing relationship are imputed as “Related”.
[a] Subjects with multiple occurrences of TEAE are counted once for the TEAE.
[b] Subjects with occurrences of TEAE in both categories will be counted once in the related category.
[c] Subjects with multiple occurrences of TEAE are counted once for the TEAE with the maximum intensity.
改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 12.c から引用

（2）有害事象

1）多く報告された有害事象

① Week 22 までの中間解析時

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.17-15 に示した。最も多く報告された有害事象は、器官別大分類（SOC）で感染症および寄生虫症、並びに傷害、中毒および処置合併症各 3 例（42.9%）であった。基本語（PT）別の有害事象はすべて、各 1 例（14.3%）であった。

表 2.7.6.17-15　有害事象の発現頻度 - Week 22 までの中間解析時（Safety Analysis Set）

	Number of Subjects (%)	
System Organ Class	1 Year or Older	Total
Preferred Term	[redacted]	(N=7)
Subjects With Any TEAE	4	5 (71.4)
胃腸障害	1	1 (14.3)
便意切迫	1	1 (14.3)
感染症および寄生虫症	2	3 (42.9)
COVID-19	0	1 (14.3)
上咽頭炎	1	1 (14.3)
上気道感染	1	1 (14.3)
傷害、中毒および処置合併症	2	3 (42.9)
節足動物咬傷	1	1 (14.3)
眼瞼損傷	1	1 (14.3)
皮膚擦過傷	0	1 (14.3)
代謝および栄養障害	0	1 (14.3)
体重増加不良	0	1 (14.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1 (14.3)
慢性気管支炎	1	1 (14.3)
皮膚および皮下組織障害	1	1 (14.3)
おむつ皮膚炎	1	1 (14.3)

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 12.d から引用

② Week 48 までの中間解析時

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.17-16 に示した。最も多く報告された有害事象は、SOC で感染症および寄生虫症 6 例（85.7%）であった。多く報告された有害事象は、上気道感染 3 例（42.9%）、並びにインフルエンザ、上気道の炎症及びおむつ皮膚炎各 2 例（28.6%）であり、その他の有害事象はすべて各 1 例（14.3%）であった。

表 2.7.6.17-16　有害事象の発現頻度 - Week 48 までの中間解析時（Safety Analysis Set）

	Number of Subjects (%)	
System Organ Class	1 Year or Older	Total
Preferred Term	[redacted]	(N=7)
Subjects With Any TEAE	[redacted]	7 (100)
血液およびリンパ系障害	0	1 (14.3)
貧血	0	1 (14.3)
眼障害	0	1 (14.3)
眼充血	0	1 (14.3)
胃腸障害	1 [redacted]	2 (28.6)
口唇のひび割れ	0	1 (14.3)
便意切迫	1 [redacted]	1 (14.3)
下痢	0	1 (14.3)
嘔吐	0	1 (14.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (14.3)
投与部位溢出	0	1 (14.3)
感染症および寄生虫症	5 [redacted]	6 (85.7)
上気道感染	3 [redacted]	3 (42.9)
インフルエンザ	2 [redacted]	2 (28.6)
COVID-19	0	1 (14.3)
上咽頭炎	1 [redacted]	1 (14.3)
中耳炎	1 [redacted]	1 (14.3)
傷害、中毒および処置合併症	2 [redacted]	3 (42.9)
節足動物咬傷	1 [redacted]	1 (14.3)
眼瞼損傷	1 [redacted]	1 (14.3)
皮膚擦過傷	0	1 (14.3)
臨床検査	1 [redacted]	1 (14.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 [redacted]	1 (14.3)
代謝および栄養障害	0	1 (14.3)
高コレステロール血症	0	1 (14.3)
栄養障害	0	1 (14.3)
体重増加不良	0	1 (14.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 [redacted]	3 (42.9)
上気道の炎症	2 [redacted]	2 (28.6)
慢性気管支炎	1 [redacted]	1 (14.3)
皮膚および皮下組織障害	2 [redacted]	3 (42.9)
おむつ皮膚炎	1 [redacted]	2 (28.6)
アトピー性皮膚炎	0	1 (14.3)
皮膚乾燥	1 [redacted]	1 (14.3)
そう痒症	0	1 (14.3)

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 27.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table 12.d から引用

2）治験薬との因果関係が否定できない有害事象

Week 22 までの中間解析時では、治験薬との因果関係が否定できない（治験薬との関連あり）有害事象は、便意切迫 1 例（14.3%）であった（Week 48 までの中間解析時では追加症例なし）。

3）重症度別の有害事象

① Week 22 までの中間解析時

すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった〔軽度：4 例（57.1%）、中等度：1 例（14.3%）〕。高度の有害事象を発現した被験者はいなかった。

② Week 48 までの中間解析時

すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった〔軽度：5 例（71.4%）、中等度 2 例（28.6%）〕。高度の有害事象を発現した被験者はいなかった。

4）死亡

Week 48 までの中間解析時では、死亡に至った有害事象はみられなかった。

5）重篤な有害事象

① Week 22 までの中間解析時

重篤な有害事象は 1 例（14.3%）にみられ、Day 30 及び Day 161 に 2 件の体重増加不良であった。最初の重篤な有害事象は発現から 4 日後に回復し、約 4 ヵ月後に重篤な有害事象が再発し、中間解析のデータカットオフ時点で軽快していた。

② Week 48 までの中間解析時

重篤な有害事象は 1 例（14.3%）にみられ、体重増加不良 2 件及び栄養障害 2 件であった。栄養障害のうち 1 件は中等度、それ以外はいずれも軽度であった。すべての重篤な有害事象は、治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。重篤な有害事象を発現した症例の一覧を表 2.7.6.17-17 に示した。

表 2.7.6.17-17　重篤な有害事象を発現した症例一覧（Safety Analysis Set）

被験者識別コード	発現時投与量（μg/kg/day）	有害事象（PT）	程度	発現日[1]（投与●日目）	持続期間（日間）	転帰	治験薬との因果関係
[redacted]	400	体重増加不良	軽度	30	5	回復	関連なし
	400	体重増加不良	軽度	161	継続中	軽快	関連なし
	400	栄養障害	軽度	204	63	回復	関連なし
	400	栄養障害	中等度	267	71	回復	関連なし

[1] Study day is calculated relative to Date of First Dose of study drug.
事象名：MedDRA ver 27.0
持続期間は、有害事象の（消失日）－（発現日）+1 により算出した。
改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-5）Table15.3.1.a-d、Listing 16.2.5.1 及び Listing 16.2.7.1 から引用

6）治験薬の投与中止に至った有害事象

Week 48 までの中間解析時では、治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

7）臨床的に注目すべき有害事象

① 脂溶性ビタミン欠乏症

Week 48 までの中間解析時では、脂溶性ビタミン欠乏症の臨床的に注目すべき有害事象はみられなかった。

② 肝機能パラメータの異常

【Week 22 までの中間解析時】

肝機能パラメータの異常の臨床的に注目すべき有害事象はみられなかった。

【Week 48 までの中間解析時】

肝機能パラメータの異常の臨床的に注目すべき有害事象が 1 例（14.3%）にみられ、ALT 増加であった。当該有害事象の重症度は軽度であり、治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。

（3）臨床検査値

1）生化学的検査及び血液学的検査

Week 48 までの中間解析時では、1 例で ALT の顕著な上昇が Week 38 で最初に報告され、肝機能パラメータの異常（ALT 増加）の臨床的に注目すべき有害事象として報告された。その他の被験者では、臨床的に意味のある ALT の変化はみられなかった。生化学的検査及び血液学的検査におけるその他のパラメータでは、臨床的に意味のある変化又は所見はみられなかった。

2）尿検査

Week 48 までの中間解析時では、尿検査のパラメータにおける臨床的に意味のある変化又は所見はみられなかった。

（4）バイタルサイン

Week 48 までの中間解析時では、バイタルサインにおける臨床的に意味のある変化又は所見はみられなかった。

（5）安全性に関連する他の観察項目

Week 48 までの中間解析時では、被験者 1 例に重篤な有害事象（体重増加不良 2 件及び栄養障害 2 件）がみられた（2.7.6.17.2.5（2）5）を参照）。その他の被験者では、体重、身長及び BMI における臨床的に意味のある変化又は所見はみられなかった。

ECG 検査では、臨床的に意味のある変化又は所見はみられなかった。ECG 検査の総合的評価は、ベースライン時では 6 例が正常、1 例が臨床的に意味のない異常に分類され、Week 12、Week 28 及び Week 48 で悪化したカテゴリーに移行した被験者はいなかった。

2.7.6.17.3 結論

本試験では、日本人 ALGS 患者を対象に TAK-625（400 µg/kg/day）を投与したときの有効性、薬物動態及び安全性を評価した。TAK-625 は、最初に 200 µg/kg/day の用量で被験者に投与し、その後 400 µg/kg/day に漸増した。

2.7.6.17.3.1 Week 22 までの中間解析時

有効性評価では、Week 22 までの投与期間において、Week 18 から Week 22 までの空腹時 sBA では、Week 18 で認められた低下を概ね維持した（主要評価項目）。また、ItchRO（Obs）週平均重症度スコア及び ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアでは、ベースラインから Week 18 までは減少し、Week 18 から Week 22 までは維持した（重要な副次評価項目）。さらに、安全性の結果から、ALGS 患者における TAK-625 の 22 週間投与の忍容性は、本中間解析のデータカットオフ時点まで良好であることが示された。

全体として、本試験の結果から、TAK-625 投与は日本人 ALGS 患者に有効かつ良好な忍容性のある治療であることが示された。

2.7.6.17.3.2 Week 48 までの中間解析時

有効性評価のうち、空腹時 sBA のベースラインからの低下は被験者全体では Week 48 までの各規定来院において認められなかったが、1 歳以上の被験者では Week 38 までの各規定来院においてベースラインからの低下が数値上認められた。さらに、1 歳以上の被験者では、Week 48 においても程度は小さいもののベースラインから一定の低下が認められた。ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアは、被験者全体及び 1 歳以上の被験者のいずれにおいても、Week 48 までの各規定来院時でベースラインからの臨床的に意味のある減少が認められた。さらに、安全性の結果から、ALGS 患者における TAK-625 の 48 週間投与の忍容性は、本中間解析時点まで良好であることが示された。

全体として、本試験の結果から、TAK-625 の長期投与においても日本人 ALGS 患者に有効かつ良好な忍容性のある治療であることが示された。

2.7.6.18 海外第 2 相　LUM001-501（進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者）：非盲検非対照試験

添付資料番号 5.3.5.2-6（参考）

2.7.6.18.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.18-1 に示した。

表 2.7.6.18-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）を有する小児患者を対象とした、 胆汁うっ滞性肝疾患の治療における回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害薬である LUM001（以下、TAK-625）の有効性及び長期安全性を評価する非盲検試験（INDIGO 試験）
治験の目的	Week 72 までの目的 · 小児 PFIC 患者を対象に TAK-625 の長期安全性及び忍容性を評価する · 小児 PFIC 患者を対象に投与 13 週の血清胆汁酸（sBA）に対する TAK-625 の効果を評価する · 投与 13 週の胆汁うっ滞及び肝疾患の生化学的マーカーに対する TAK-625 の効果を評価する · 小児 PFIC 患者を対象に投与 13 週のそう痒に対する TAK-625 の効果を評価する 任意の追跡調査期（Week 72 以降）の目的 · 本試験の適格な被験者に対して、以下のいずれかが最初に認められるまで Week 72 以降も治験薬投与を継続する 1）被験者が別の TAK-625 試験への登録に対して適格であると判断される 2）TAK-625 が市販されている · TAK-625 を長期投与した被験者の安全性及び有効性データを評価する · TAK-625 の 1 日 2 回（BID）投与レジメン及びより高用量の 1 日投与量を検討する · エクソームシーケンシングの使用を含む投与反応の遺伝的指標を特定する · 肝細胞癌のマーカーである α-フェトプロテイン（AFP）を評価する · TAK-625 製剤の嗜好性を評価する
治験の種類	第 2 相
治験のデザイン	本試験は、PFIC の小児患者を対象として、TAK-625 の安全性及び有効性を評価する非盲検試験である。本試験は、4 週間の用量漸増期、140 µg/kg 1 日 1 回（QD）での 4 週間の維持投与期、280 µg/kg QD での 5 週間の維持投与期、59 週間の長期投与期、及び TAK-625 の投与継続を希望する適格な被験者での任意の追跡調査期の 5 つのパートに分かれた。任意の追跡調査期中、被験者は有効性〔sBA 及び Itch Reported Outcome（ItchRO）スコア〕及び安全性評価結果に基づき、TAK-625 の用量を最大 560 µg/kg/day（280 µg/kg BID）まで増量してもよいこととした。任意の追跡調査期への参加は、以下のいずれかが最初に認められるまで、治験薬投与を継続した。 1）被験者が別の TAK-625 試験への登録に対して適格であると判断される 2）TAK-625 が市販されている
対象	12 ヵ月齢～18 歳の男女で、以下の主な基準を満たす者。 · 以下に基づき PFIC と診断された者 a. 肝内胆汁うっ滞症の症状として、総 sBA が年齢ごとの基準値上限（ULN）の 3 倍超及び、b 又は c b. 両アレルに ATP8B1 又は ABCB11 変異遺伝子が確認されている c. 以下の基準のいずれか 1 つ以上に該当する慢性肝疾患のエビデンスを有する患者 1. 生化学的又は臨床的異常が 6 ヵ月超継続している 2. 進行性肝疾患の病理学的所見がある 3. PFIC の症状を有する兄弟姉妹がいる（慢性と予測される）

項　　目	内　　容
対象（続き）	･スクリーニング時の GGT が 100 IU/L 未満 ･輸液又は栄養療法を必要とする慢性下痢、スクリーニング時の腸肝循環を遮断する外科手術、肝移植、非代償性肝硬変、スクリーニング時の ALT が ULN の 15 倍超、画像検査での肝腫瘤の存在、肝疾患の既往歴又は合併症、薬剤の吸収・分布・代謝・排泄を妨げることが知られている疾患又は状態の既往又は合併症（腸における胆汁酸塩代謝を含む）、被験者の安全性を損なう可能性がある、又は試験への参加若しくは試験の完了を妨げる可能性があると治験担当医師又はメディカルモニターが判断したその他の状態又は異常がない者
計画被験者数	PFIC1（ATP8B1 の遺伝子変異により発症）患者 8 例以上を含む、合計約 24 例
投与方法・投与量及び投与期間	最初の 13 週間の投与期（14 µg/kg QD から開始し最大 140 µg/kg QD まで週ごとに用量漸増する用量漸増期、140 µg/kg QD の維持投与期、280 µg/kg QD の維持投与期）及びその後続く長期投与期では、TAK-625 経口液剤が QD 投与された。治験実施計画書改訂版 4 では、被験者は事前に規定したレスポンダー基準を満たした場合、QD 投与を継続した。また、レスポンダー基準を満たしていない場合、1 日最大 280 µg/kg BID（すなわち 560 µg/kg/day）まで増量した。被験者は、提供された投与用ディスペンサーを使用して、スクリーニング時に体重が 10 kg 以上の場合は 1.0 mL、10 kg 未満の場合は 0.5 mL を経口投与された。 被験者のスクリーニング、投与及び安全性追跡調査を含む全試験期間は約 76 週間であった。Week 72 までの投与期を完了し、任意の追跡調査期中にその後の継続投与に適格であった被験者は、以下のいずれかが最初に認められるまで Week 72 以降も治験薬投与を継続した。 1）被験者が別の TAK-625 試験への登録に対して適格であると判断される 2）TAK-625 が市販されている
評価項目	<u>有効性</u> **主要評価項目** ･Modified Intent-to-Treat (MITT) Population における以下の項目のベースラインから Week 13／早期中止（ET）までの変化量 ➢ 空腹時 sBA **副次評価項目** ･MITT Population における以下の項目のベースラインから Week 13/ET までの変化量 ➢ ALT ➢ 総ビリルビン ➢ 直接ビリルビン ➢ Itch Reported Outcome (Observer)〔ItchRO（Obs）〕（週平均スコア、朝の 4 週平均スコア、晩の 4 週平均スコア）で評価したそう痒 ➢ Itch Reported Outcome (Patient)〔ItchRO（Pt）〕（週平均スコア、朝の 4 週平均スコア、晩の 4 週平均スコア）で評価したそう痒 **探索的評価項目** ･ItchRO（Obs）週平均スコア及び朝の週平均スコアで評価したそう痒の Week 4、8、28、48、48/last observation carried forward (LOCF)、86、98、110、122、122/LOCF、及び投与終了まで 12 週間ごとの反復期各来院（該当する場合）におけるベースラインからの変化量 ･ItchRO（Obs）晩の週平均スコアで評価したそう痒の Week 4、8、13、28、48、48/LOCF、86、98、110、122、122/LOCF、及び投与終了まで 12 週間ごとの反復期各来院（該当する場合）におけるベースラインからの変化量 ･ItchRO（Pt）週平均スコア、朝の週平均スコア及び晩の週平均スコアで評価したそう痒の Week 4、8、13、28、48、48/LOCF、86、98、110、122、122/LOCF、及び投与終了まで 12 週間ごとの反復期各来院（該当する場合）におけるベースラインからの変化量 ･レスポンダー解析：Week 13、48、48/LOCF、98、122、122/LOCF、及び投与終了まで 12 週間ごとの反復期各来院（該当する場合）の ItchRO（Obs 及び Pt）朝の週平均スコアで評価したそう痒の奏効率。レスポンダーの定義は、ベースラインからの 1.0、1.33、1.5 又は 1.75 以上の減少とした

項　　目	内　　容
評価項目（続き）	・Clinician Scratch Scale（CSS）スコアの Week 2、4、8、13、24、36、48、60、72、72/LOCF、84、96、108、120、124/LOCF、及び投与終了まで 12 週間ごとの反復期各来院（該当する場合）におけるベースラインからの変化量 ・空腹時 sBA の Week 4、8、24、36、48、60、72、72/LOCF、84、96、108、120、124/LOCF、及び投与終了まで 12 週間ごとの反復期各来院（該当する場合）におけるベースラインからの変化量 ・ALT、AST 及びビリルビン（総及び直接）の Week 4、8、24、36、48、60、72、72/LOCF、84、96、108、120、124/LOCF、及び投与終了まで 12 週間ごとの反復期各来院（該当する場合）におけるベースラインからの変化量 ・ALP、7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン（7αC4）、総コレステロール、低比重リポタンパク質（LDL）コレステロール及び GGT の Week 4、8、13、24、36、48、60、72、72/LOCF、84、96、108、120、124/LOCF、及び投与終了まで 12 週間ごとの反復期各来院（該当する場合）におけるベースラインからの変化量 ・レスポンダー解析：Week 13、48、72、72/LOCF、96、120、124/LOCF、及び投与終了まで 12 週間ごとの反復期各来院（該当する場合）の sBA 奏効率。レスポンダーの定義は、ベースラインからの変化量が 75%以上低下、sBA が 102 µmol/L 未満、ベースラインからの変化量が 75%以上低下又は sBA が 102 µmol/L 未満､及び sBA が 8.5 µmol/L 以下（正常化）とした。 ・レスポンダー解析：Week 13、48、72（sBA のみ）、96（ItchRO の場合は Week 98）、120（ItchRO の場合は Week 122）、124/LOCF（ItchRO の場合は Week 122/LOCF）、及び投与終了まで 12 週間ごとの反復期各来院（該当する場合）の sBA 及び ItchRO（Obs）朝の週平均スコアで評価した奏効率。レスポンダーの定義は、sBA レスポンダーの各定義と、ItchRO（Obs）朝の週平均スコアのベースラインからの 1.0 以上の減少との組合せとした ・レスポンダー解析：Week 13、48、72、72/LOCF、96、120、124/LOCF、及び投与終了まで 12 週間ごとの反復期各来院（該当する場合）の肝機能臨床検査値（7αC4、AST、ALT 及び総ビリルビン）で評価した奏効率。レスポンダーの定義は、7αC4 のベースラインからの変化量が 100%以上、AST のベースライン時の ULN を超える値から正常値への変化、ALT のベースライン時の ULN を超える値から正常値への変化、総ビリルビンのベースライン時の ULN を超える値から正常値への変化とした ・小児 QoL 評価尺度（PedsQL）Total スコア（Parent）、Multidimensional Fatigue Scale スコア（Parent）及び Family Impact total Scale スコアの Week 13、13/ET、24、48、72、72/LOCF、84、96、108、120、124、124/LOCF、及び投与終了まで 12 週間ごとの反復期各来院（該当する場合）におけるベースラインからの変化量 ・身長、体重及び体格指数（BMI）z-score の Week 2、4、8、13、24、36、48、60、72、72/LOCF、84、96、108、120、124/LOCF、及び投与終了まで 12 週間ごとの反復期各来院（該当する場合）におけるベースラインからの変化量 <u>安全性</u> Safety Population における以下の項目を評価した。 ・重篤な有害事象、治験薬と関連あり、中止に至った治験治療下で発現した有害事象（TEAE）、特に注目すべき TEAE〔具体的な有害事象名は統計解析計画書（SAP）にて定義〕、及び重症度別の TEAE を含む TEAE の発現頻度 ・各評価時点の臨床検査値のベースラインからの変化量（該当する場合） ・各評価時点に観察された血清 AFP（該当する場合） ・各評価時点の身長、体重及び BMI を含む身体所見 ・各評価時点のバイタルサイン ・併用薬の使用 ・週平均投与量、総投与量、投与期間を含む治験薬の曝露量 ・各評価時点の血漿中 TAK-625 濃度（該当する場合）

項　　目	内　　容
解析方法	有効性 有効性の主解析対象集団は、MITT Population とし、登録され、治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン後の有効性評価を 1 回以上したすべての被験者と定義した。被験者は PFIC サブタイプ別に解析された。 Per Protocol Population は、MITT Population のうち、組入れ基準違反を含め、重大な治験実施計画書違反がなかったすべての被験者とした。この集団の被験者は、評価可能として参照された。 有効性の評価項目は、経時的な測定では、例数、平均値、中央値、SD、最小値、最大値及びカテゴリカル測定値を数及び割合を含む要約統計量を用いて、治験来院ごとに実測値及びベースラインからの変化量で示した。経時的な測定では、対応のある t 検定又は該当する場合は同等のノンパラメトリック検定を用いてベースラインからの変化量を評価した。 本試験の維持投与期における投与群の例数が十分ある場合、用量別の潜在的な治療効果を検討した。 ベースラインからの変化量の評価に加えて、レスポンダー解析も検討した。奏効の定義とその適切な解析方法は、本試験の SAP に概説した。 有効性の副次及び探索的評価は、上記と同様に解析した。解析方法の詳細は SAP に記載した。 薬物動態 TAK-625 の血漿中濃度を治験来院別に記述統計量で要約した。 安全性 安全性解析はすべて Safety Population を対象に実施した。Safety Population は、登録され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。被験者は、受けた治療別に解析された。 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体検査及び併用薬の使用を含む安全性評価は、投与期別（Week 0～13、14～48、49～72、73～124）及び全試験期間〔Week 0～72、0～投与終了（EOT）来院〕を通して記述的に要約した。量的変数については、各治験来院時の値及びベースラインからの変化量について、例数、平均値、中央値、SD、最小値及び最大値を含む記述統計量で示した。質的変数は、各治験来院時の例数及び割合を要約した。 すべてのデータを一覧に示した。
治験実施国（施設数）	米国、英国、フランス及びポーランド（10 施設）
試験期間	2014 年 2 月 [redacted] 日～2020 年 5 月 [redacted] 日

2.7.6.18.2 試験成績

試験成績は、以下の 2 回の解析結果を示した。

・中間解析時（データカットオフ日：2018 年 2 月 [redacted] 日）：Week 72 までの目的を対象に解析

・試験終了後の最終解析時（データベースロック日：2020 年 7 月 [redacted] 日）：任意の追跡調査期（Week 72 以降）の目的を対象に解析

ただし、最終解析時の結果は、主な有効性の探索的評価項目及び安全性の評価項目についてのみ提示する。

2.7.6.18.2.1 被験者の内訳

（1）中間解析時（データカットオフ日：2018 年 2 月 [redacted] 日）

本試験では 33 例の被験者が登録され、その後遺伝子型判定が行われた。被験者 33 例のうち、PFIC1 被験者が 8 例、PFIC2 被験者が 25 例であり、兄弟姉妹（すべて PFIC2 被験者）が 2 組登録された。

Week 72 まで治験薬投与を完了した被験者は 22 例（66.7%）であった。Week 72 より前に早期中止となったのは 11 例（33.3%）で、その内訳は、有害事象が 3 例（9.1%）、疾患進行及び介護者による中止が各 2 例（6.1%）、治験薬の不遵守、医師の判断、被験者による中止及びその他の理由で中止が各 1 例（3.0%）であった。試験期間中に 3 例（9.1%）が減量となった。

（2）最終解析時（データベースロック日：2020 年 7 月 ■ 日）

Week 72 時点で治験薬投与を継続していた 22 例（66.7%）のうち、Week 72 時点で 4 例（12.1%）は試験を終了（任意の追跡調査期に移行せず）、Week 72 から Week 124 の間に 3 例（9.1%）が中止した〔有害事象 2 例（6.1%）、その他の理由で中止 1 例（3.0%）〕。Week 124 時点で 15 例（45.5%）が治験薬投与を継続していた。

Week 124 時点で治験薬投与を継続していた 15 例のうち、Week 124 時点から投与終了（EOT）の間に 3 例（9.1%）が中止した〔有害事象、疾患進行及びその他の理由で中止各 1 例（3.0%）〕。12 例（36.4%）が EOT まで治験薬投与を継続した。

2.7.6.18.2.2 被験者背景

（1）人口統計学的及びその他の特性

ベースラインの人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.18-2 に示した。被験者全体で、女性が男性よりわずかに多かった〔女性 19 例（57.6%）、男性 14 例（42.4%）〕。年齢の平均値は 4.2 歳であり、範囲は 1～13 歳であった。白人 26 例（78.8%）、アジア人 3 例（9.1%）、人種の報告なし 3 例（9.1%）、複数の人種が報告あり 1 例（3.0%）であった。

被験者全体で、最初の PFIC の診断からの期間の中央値は 32.2 ヵ月（範囲：4.6～127.0 ヵ月）であり、PFIC の家族歴なしは 23 例（69.7%）であった。そう痒の治療歴ありは 28 例（84.8%）であり、経口薬投与が最も多く 27 例（81.8%）であった。過去に最も多く使用されたそう痒治療は、リファンピシン及び経口ウルソデオキシコール酸であり、それぞれ 22 例（66.7%）であった。CSS スコアの要約では、患者の大部分が「明らかな擦過傷がある」〔21 例（63.6%）〕又は「明らかな皮膚損傷、出血、及び瘢痕がある」〔5 例（15.2%）〕を有していた。

表 2.7.6.18-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（Safety Population）

Variable	PFIC1	PFIC2			Overall
		nt-PFIC2	t-PFIC2	Overall	
Statistic or Category	(N=8)	(N=19)	(N=6)	(N=25)	(N=33)
Age (years)[a]					
n	8	19	6	25	33
Mean (SE)	3.0 (0.71)	4.1 (0.79)	6.3 (1.38)	4.6 (0.70)	4.2 (0.56)
Median	2.0	3.0	7.0	4.0	3.0
Min, Max	1, 7	1, 13	1, 10	1, 13	1, 13
Age category[a] n (%)					
<2 years	1 (12.5)	5 (26.3)	1 (16.7)	6 (24.0)	7 (21.2)
2 to 4 years	5 (62.5)	9 (47.4)	1 (16.7)	10 (40.0)	15 (45.5)
5 to 8 years	2 (25.0)	2 (10.5)	2 (33.3)	4 (16.0)	6 (18.2)
9 to 12 years	0	2 (10.5)	2 (33.3)	4 (16.0)	4 (12.1)
13 to 18 years	0	1 (5.3)	0	1 (4.0)	1 (3.0)
Gender n (%)					
Male	6 (75.0)	6 (31.6)	2 (33.3)	8 (32.0)	14 (42.4)
Female	2 (25.0)	13 (68.4)	4 (66.7)	17 (68.0)	19 (57.6)
Height z-score					
n	8	19	6	25	33
Mean (SE)	-2.963 (0.5194)	-1.066 (0.2296)	-1.982 (0.2144)	-1.286 (0.1968)	-1.693 (0.2290)
Median	-2.500	-1.356	-1.901	-1.493	-1.653
Min, Max	-6.06, -1.62	-2.73, 0.77	-2.81, -1.34	-2.81, 0.77	-6.06, 0.77
Weight z-score					
n	8	19	6	25	33
Mean (SE)	-2.704 (0.9963)	-0.402 (0.1764)	-1.331 (0.3607)	-0.625 (0.1755)	-1.129 (0.3081)
Median	-1.775	-0.216	-1.267	-0.342	-0.844
Min, Max	-9.14, -0.29	-1.83, 0.60	-2.73, -0.20	-2.73, 0.60	-9.14, 0.60
BMI z-score					
n	8	19	6	25	33
Mean (SE)	-0.035 (0.4645)	0.463 (0.2160)	-0.036 (0.3118)	0.344 (0.1826)	0.252 (0.1767)
Median	-0.279	0.372	0.078	0.165	0.049
Min, Max	-2.39, 2.01	-1.12, 1.94	-1.13, 0.88	-1.13, 1.94	-2.39, 2.01
Race n (%)					
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
Asian	2 (25.0)	0	1 (16.7)	1 (4.0)	3 (9.1)
Black or African American	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0
White	6 (75.0)	18 (94.7)	2 (33.3)	20 (80.0)	26 (78.8)
More than 1 race	0	1 (5.3)	0	1 (4.0)	1 (3.0)
Not reported	0	0	3 (50.0)	3 (12.0)	3 (9.1)
Ethnicity n (%)					
Hispanic or Latino	0	1 (5.3)	0	1 (4.0)	1 (3.0)
Not Hispanic or Latino	8 (100.0)	18 (94.7)	3 (50.0)	21 (84.0)	29 (87.9)
Not Reported	0	0	3 (50.0)	3 (12.0)	3 (9.1)
Country n (%)					
France	0	0	3 (50.0)	3 (12.0)	3 (9.1)
Great Britain	3 (37.5)	9 (47.4)	2 (33.3)	11 (44.0)	14 (42.4)
Poland	0	1 (5.3)	0	1 (4.0)	1 (3.0)
United States	5 (62.5)	9 (47.4)	1 (16.7)	10 (40.0)	15 (45.5)

Abbreviations: BMI=body mass index; Max=maximum; Min=minimum; n=number in a given category; N=number of participants; nt-PFIC2=non-truncating PFIC2; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; SE=standard error of the mean; t-PFIC2=truncating PFIC2

a Age at time of baseline visit.

Note: Percentages are 100*n/N

総括報告書 Addendum（5.3.5.2-6）Table 4-2 から引用

（2）治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況については 2.7.4 PFIC に示した。

2.7.6.18.2.3 有効性の評価

（1）主要評価項目（中間解析時のみ）

主要評価項目である sBA のベースラインから Week 13/ET までの変化量は、PFIC2 被験者では変化量の平均値（SD）が-38（177.7）μmol/L と、数値上改善が認められたが、PFIC1 被験者では改善は認められなかった。被験者全体では、ベースラインからの変化量の平均値（SD）は-23（161.0）μmol/L であった。

（2）副次評価項目（中間解析時のみ）

副次評価項目であるベースラインから最終評価時点（Week 13/ET）までの変化量の評価項目では、被験者全体で変化量の平均値（SD）は、ItchRO（Obs）朝の 4 週平均スコアで-0.7（0.65）、ItchRO（Pt）朝の 4 週平均スコアで-0.6（0.57）、ALT で-9（61.8）U/L、総ビリルビンで-0.2（1.65）mg/dL、直接ビリルビンで-0.1（1.12）mg/dL であり、数値上改善が認められた。PFIC1 及び PFIC2 被験者でも、上記の各パラメータに数値上改善が認められた。

（3）有効性の探索的評価項目

1）そう痒のベースラインからの変化量

① 中間解析時（データカットオフ日：2018 年 2 月 ■ 日）

ベースラインから最終評価時点（Week 48/ET）までの変化量の評価項目では、被験者全体で平均値（SD）は、ItchRO（Obs）朝の 4 週平均スコアで-0.9（0.94）及び ItchRO（Pt）朝の 4 週平均スコアで-1.0（0.69）であり、数値上改善が認められた。PFIC2 被験者の平均値（SD）は、ItchRO（Obs）朝の 4 週平均スコアで-1.0（0.96）及び ItchRO（Pt）朝の 4 週平均スコアで-1.0（0.80）であり、数値上改善が認められた。ItchRO（Obs）及び ItchRO（Pt）の数値上の改善は PFIC1 被験者でも認められた。

② 最終解析時（データベースロック日：2020 年 7 月 ■ 日）

被験者全体で、ItchRO（Obs）朝の週平均スコアの平均値はベースラインからの段階的な数値上の減少（改善）が認められ、Week 134 を除き、利用可能なデータのあるすべての評価時点来院でベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた。PFIC1 及び PFIC2 被験者（PFIC1 被験者の Week 218 を除く）では、Week 146～230 にベースラインからの減少が統計学的に有意であった。すべての被験者で、ItchRO（Obs）朝の週平均スコアの平均値で Week 13 に最初の減少が認められ、その後、短期間で平均スコアは安定し、ベースラインから大きく減少した。PFIC2 被験者では Week 98 から、PFIC1 被験者では Week 122 からの 2 回目の減少が認められた。ベースラインからの変化量は PFIC1 被験者よりも PFIC2 被験者で顕著であった。ABCB11 の変異から胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）の機能が残存していると予測される被験者〔non-truncating PFIC2（nt-PFIC2）被験者〕は特に顕著な反応を示した。ベースラインからの減少は、Week 134 を除き、すべての評価時点来院で統計学的に有意であった（ただし Week 134 の nt-PFIC2 被験者は 2 例であった）。

ItchRO（Obs）週平均スコア、朝の週平均スコア及び晩の週平均スコアでも、ItchRO（Obs）のすべての評価時点で同様の結果が認められ、PFIC2 被験者と比較して、PFIC1 被験者ではベースラインからの減少は数値上小さかった。

また、ItchRO（Obs）朝の一日スコアが 1 以下の日数の割合、及びそう痒のレスポンダーの割合は、ItchRO スコアの長期的な減少を示す指標であり、中間解析時に Week 48/ET で認められた減少が継続された。ItchRO（Obs）朝の一日スコアが 1 以下の被験者の割合は、スクリーニング／ベースライン時では 21.6%であったが、Week 204 以降の時点では 87.3%であった。これらの指標は、Week 124 までは PFIC1 被験者より PFIC2 被験者でより大きな減少を一貫して示したが、それ以降はその差は減少した。

2）sBA のベースラインからの変化量

① 中間解析時（データカットオフ日：2018 年 2 月 ■ 日）

ベースラインから最終評価時点（Week 72/ET）までの変化量の評価項目では、被験者全体で変化量の平均値（SD）は、sBA で-2（146.0）μmol/L であり、数値上改善が認められた。PFIC2 被験者では、平均値（SD）は sBA で-10（162.8）μmol/L であり数値上改善が認められたが、PFIC1 被験者では改善は認められなかった。

② 最終解析時（データベースロック日：2020 年 7 月 ■ 日）

試験期間中、PFIC2 被験者では、sBA の平均値においてベースラインからの明らかな数値上の低下が認められた。最初の低下後、Week 60 でベースラインに近い値に戻ったが、Week 72 から持続的な低下が認められた。Week 132 以降はほぼ一定となった。全体として、PFIC2 被験者では sBA が低下（改善）の推移を示し、Week 36 及び Week 132～240 にベースラインから統計学的に有意な低下が認められた。これらの低下は、タンパク質短縮型変異の truncating PFIC2（t-PFIC2）被験者よりも nt-PFIC2 被験者でより顕著であった。nt-PFIC2 被験者では Week 2、4、36、108 及び 120～240 にベースラインからの統計学的に有意な低下が認められたが、t-PFIC2 被験者ではベースラインからの統計学的に有意な低下は認められなかった。これは、中間解析時に PFIC2 被験者でみられた Week 13 及び Week 72 での sBA の低下（改善）が、その後も継続したことを示している。PFIC1 被験者では、症例数が少ない（n=8）ことを考慮する必要があるが、PFIC1 被験者ではこのような持続的な数値上の明らかな低下、又はベースラインからの統計学的に有意な変化は認められず、利用可能なデータのある 24 回の評価時点のうち、sBA のベースラインからの低下が認められたのは 6 回のみであった。

3）ALT、AST、総ビリルビン及び直接ビリルビンのベースラインからの変化量

最終解析時（データベースロック日：2020 年 7 月 ■ 日）、試験期間中に被験者全体で ALT の平均値はベースラインからの数値上減少（改善）が認められた。PFIC1 被験者ではで最初に ALT の増加が認められたが、Week 84 から Week 168 までは数値上減少が認められた。Week 168 以降は症例数が 5 例未満となったため、平均値の減少はみられなかった。PFIC2 被験者では ALT はベースラインから数値上減少（改善）を示し、Week 120 以降はほぼ一定となった。Week 36、120、132、156、168、216 及び 240 に PFIC2 被験者でベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた。PFIC2 全体の結果は、PFIC2 サブタイプの結果と同様

であった。これらの結果は、中間解析時に報告された PFIC2 被験者の Week 72 での ALT の改善がそれ以降も持続したことを示しており、PFIC1 被験者での ALT の長期的な改善も示唆された。

試験期間中、AST の平均値の数値上減少（改善）が認められ、数回の評価時点来院（被験者全体：Week 120、144、156 及び 240、PFIC2 被験者：Week 36、48、156 及び 240、nt-PFIC2 被験者：Week 36 及び 240）ではベースラインからの減少は統計学的に有意であった。中間解析時、Week 72 までの AST の変化量の解析を実施しなかったが、最終解析の結果から、AST はすべての被験者で持続的なベースラインからの数値上の減少がみられ、数回の評価時点来院で統計学的に有意であった。

中間解析時に Week 72 で報告された PFIC1 及び PFIC2 被験者における総ビリルビンの平均値の増加（悪化）は、長期的に持続することはなかった。Week 204 から Week 240 の間（Week 240 以降は全体の症例数は 10 例未満となった）に、総ビリルビンの平均値は、PFIC2 被験者でベースライン時に近い値にまで回復し、PFIC1 被験者ではベースラインからの減少（改善）を示した。ただし、統計学的に有意な減少は認められなかった。

同様に、中間解析時に Week 72 で報告された PFIC1 及び PFIC2 被験者における直接ビリルビンの平均値の増加（悪化）は、長期的に持続することはなかった。Week 204 から Week 240 の間（Week 240 以降は全体の症例数は 10 例未満となった）に、PFIC1 及び PFIC2 被験者で、直接ビリルビンの平均値はベースラインから減少（改善）したが、統計学的に有意な減少は認められなかった。

4）身長、体重及び BMI

最終解析時（データベースロック日：2020 年 7 月 ■ 日）、身長 z-score の経時的な変化は、被験者全体及び PFIC2 被験者において認められなかった。PFIC1 被験者では、身長 z-score の平均値はベースラインから、最初増加したが、Week 36 に減少した。その後 Week 168 以降に身長 z-score はさらに減少し、経時的に悪化する傾向となり、年齢及び性別が同じ健常人の基準から大きく逸脱した。

体重 z-score の経時的変化は、被験者全体及び PFIC2 被験者において認められなかった。PFIC1 被験者では、体重 z-score の平均値はベースラインから増加し、利用可能なデータがあるすべての評価時点来院で、Week 72 以降、年齢及び性別が同じ健常人の基準と比較しても体重増加の傾向が示された。

（4）事後解析

1）中間解析時（データカットオフ日：2018 年 2 月 ■ 日）

有効性の主要評価項目及び副次評価項目を評価する事後解析では、nt-PFIC2 被験者 19 例中 6 例に、複数の評価項目（次に示す a)及び b)）で改善が認められた。a) sBA がベースラインから 70%以上低下又は正常化、及び b) ItchRO（Obs）の 1.0 以上の減少が認められた被験者で別の評価項目への反応を解析した。nt-PFIC2 の 6 例は Week 4～72 までの複数の時点で、複数の評価項目のレスポンダー基準を満たしただけでなく、ALT、AST 及びビリルビンの正常化（ベースライン時に高値であった場合）が認められた。複数の評価項目で TAK-625 投与に反応した被験者の身長及び体重 z-score のベースラインからの変化量は、Week 26 以降のす

べての時点で反応しなかった被験者とは、臨床的に意味のある違いを示した。すなわち、レスポンダーではベースラインからの z-score の平均値は増加（成長の改善）したが、部分的レスポンダー又はノンレスポンダーではベースラインからの z-score の平均値は減少（更なる成長障害）した。

2）最終解析時（データベースロック日：2020 年 7 月 ■ 日）

有効性の評価項目を評価する事後解析では、nt-PFIC2 被験者 19 例中 7 例に、複数の評価項目で臨床的に意味のある広範かつ持続的な反応が認められた。複数の評価項目における臨床的に意味のある反応とは、sBA のコントロール（sBA がベースラインから 75%以上低下又は 102 µmol/L 未満と定義）、ItchRO（Obs）スコアの 1.0 以上減少、ALT、AST 及びビリルビンの正常化（ベースライン時に高値であった場合）、並びに身長及び体重 z-score のベースラインからの増加に基づく統計学的に有意な成長と定義され、この 7 例のレスポンダーでは、複数の評価項目で広範かつ持続的な効果が認められた。ベースライン時の sBA は、7 例全例で ULN の 3 倍超の高値であり、6 例では 104～541 µmol/L であった。280 µg/kg/day の用量で、レスポンダー7 例中 6 例が上記の sBA のレスポンダー基準を達成した。さらに 1 例が BID（280 µg/kg BID）の導入後に sBA のレスポンダー基準を達成した。TAK-625 投与によりこの反応を示した 7 例全例が、5 年以上試験を継続していた。

2.7.6.18.2.4 安全性の評価

本項以降では治験治療下で発現した有害事象（TEAE）を「有害事象」として示した。

（1）有害事象の概要

1）中間解析時（データカットオフ日：2018 年 2 月 ■ 日）

Week 72 までの試験期間中に死亡は報告されなかった。すべての被験者に少なくとも 1 件の有害事象が発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は被験者全体で 23 例（69.7%）に発現し、PFIC1 被験者〔3 例（37.5%）〕では PFIC2 被験者〔20 例（80.0%）〕と比較して発現頻度が低かった。重篤な有害事象は 14 例（42.4%）に発現し、その内訳は、PFIC1 被験者で 4 例（50.0%）、PFIC2 被験者で 10 例（40.0%）であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 5 例（15.2%）に発現し、PFIC1 被験者で 1 例（12.5%）及び PFIC2 被験者で 4 例（16.0%）と発現頻度は同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、5 例（15.2%）に発現した。いずれも PFIC2 被験者であった。

2）最終解析時（データベースロック日：2020 年 7 月 ■ 日）

最終解析時の傾向は、中間解析時に示された Week 72 までに認められた有害事象の発現状況と概ね一致していた。本試験実施中に死亡は報告されなかった。すべての被験者に 1 件以上の有害事象が発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は被験者全体で 26 例（78.8%）（Week 72 以降に 3 例増加）に発現し、PFIC2 被験者の 20 例（80.0%）と比較して、PFIC1 被験者で 6 例（75.0%）と発現頻度は低かった。重篤な有害事象は被験者全体で 15 例（45.5%）（Week 72 以降に 1 例増加）に発現し、PFIC1 被験者で 4 例（50.0%）、PFIC2 被験者で 11 例（44.0%）であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は被

験者全体で 5 例（15.2%）（Week 72 以降に増加なし）に発現し、PFIC1 被験者で 1 例（12.5%）、PFIC2 被験者で 4 例（16.0%）であり発現頻度は同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は被験者全体で 10 例（30.3%）に発現し、PFIC2 被験者で 9 例（36.0%）と比較して、PFIC1 被験者で 1 例（12.5%）と発現頻度が低かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数は、中間解析時の Week 72 までの 5 例の 2 倍（Week 72 以降に PFIC1 被験者：1 例、PFIC2 被験者：4 例増加し、計 10 例）となった。最終解析では、TAK-625 用量別に有害事象を解析したが、280 μg/kg BID に増量した被験者は少なかったため、結果の解釈には留意する必要がある。

（2）有害事象

1）中間解析時（データカットオフ日：2018 年 2 月 ■ 日）

3 例以上に報告された有害事象の発現頻度を表 2.7.6.18-3 に示した。

最も多く報告された有害事象の器官別大分類（SOC）は感染症および寄生虫症であり、次いで胃腸障害であった。多く報告された基本語（PT）は、発熱 17 例（51.5%）、下痢 16 例（48.5%）、咳嗽 13 例（39.4%）及び嘔吐 13 例（39.4%）であった。

全体として、報告された有害事象のほとんどが軽度又は中等度であった。Week 72 までの試験期間中に、高度（Grade 3）の有害事象又は生命を脅かす（Grade 4）有害事象が 13 例に発現した。Week 72 までの試験期間中に Grade 4 の有害事象が 2 例に発現した。高ビリルビン血症（治験薬との関連があるかもしれない）が 1 例、ALT 増加（治験薬とおそらく／ほぼ関連なし）及び AST 増加（治験薬との関連なし）が 1 例に発現した。Week 72 までの試験期間中に、Grade 3 の有害事象が 11 例（33.3%）に発現した。高度（Grade 3）の有害事象は、血中ビリルビン増加 3 例（9.1%）、下痢、疾患進行及びそう痒症が各 2 例（6.1%）、腹痛、血性下痢、膵機能不全、膵炎、易刺激性、高ビリルビン血症、上肢骨折、抱合ビリルビン増加、鉄欠乏、栄養障害、痙攣及び脳症が各 1 例（3.0%）に発現した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は被験者全体で 23 例（69.7%）に発現し、PFIC1 被験者〔3 例（37.5%）〕では PFIC2 被験者〔20 例（80.0%）〕と比較して発現頻度が低かった。最も多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は SOC で胃腸障害 18 例（54.5%）であった。胃腸障害の SOC で多く報告された PT は、下痢 10 例（30.3%）、腹痛 7 例（21.2%）、上腹部痛 6 例（18.2%）、嘔吐（5 例（15.2%）、排便回数増加 4 例（12.1%）及び白色便 2 例（6.1%）であった。

重篤な有害事象は被験者全体で 14 例（42.4%）に発現し、その内訳は PFIC1 被験者が 4 例（50.0%）、PFIC2 被験者が 10 例（40.0%）であった。最も多く報告された重篤な有害事象は SOC で胃腸障害 6 例（18.2%）であった。複数例に報告された重篤な有害事象は腹痛及び下痢のみであり、各 2 例（6.1%）に発現した。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は被験者全体で 5 例（15.2%）に発現し、PFIC1 被験者で 1 例（12.5%）及び PFIC2 被験者で 4 例（16.0%）であり発現頻度は同程度であった。その内訳は、腹痛、上腹部痛、下痢、膵炎、血中ビリルビン増加及び国際標準比（INR）増加で各 1 例に報告された。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、血中ビリルビン増加を除き、それぞれ入院を要した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 5 例（15.2%）に発現し、その内訳は疾患進行（2 例（6.1%）、血中ビリルビン増加 2 例（6.1%）及び膵炎 1 例（3.0%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち､膵炎のみが治験薬との因果関係が否定できないと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象はすべて PFIC2 被験者に発現した。

特に注目すべき有害事象は、SOC 胃腸障害のうち胃腸関連事象 27 例（81.8%）、肝不全の進行に関連する事象 31 例（93.9%）、脂溶性ビタミン欠乏症 18 例（54.5%）で発現した。

表 2.7.6.18-3　Week 72 までに 3 例以上で報告された有害事象の発現頻度（Safety Population）

System Organ Class[a] Preferred Term	Weeks 0-72 (Days 1-504) (N=33) n (%)
Number of Participants with at Least 1 TEAE	33 (100.0)
耳および迷路障害	4 (12.1)
耳痛	3 (9.1)
胃腸障害	28 (84.8)
下痢	16 (48.5)
嘔吐	13 (39.4)
腹痛	9 (27.3)
上腹部痛	6 (18.2)
白色便	5 (15.2)
便秘	5 (15.2)
排便回数増加	4 (12.1)
歯痛	3 (9.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (78.8)
発熱	17 (51.5)
易刺激性	4 (12.1)
疾患進行	3 (9.1)
疲労	3 (9.1)
インフルエンザ様疾患	3 (9.1)
倦怠感	3 (9.1)
肝胆道系障害	8 (24.2)
高ビリルビン血症	3 (9.1)
感染症および寄生虫症	29 (87.9)
鼻咽頭炎	8 (24.2)
上気道感染	6 (18.2)
胃腸炎	4 (12.1)
レンサ球菌性咽頭炎	3 (9.1)
ウイルス感染	3 (9.1)
傷害、中毒および処置合併症	11 (33.3)
外傷性出血	3 (9.1)
臨床検査	12 (36.4)
国際標準比増加	7 (21.2)
血中ビリルビン増加	4 (12.1)
代謝および栄養障害	11 (33.3)
食欲減退	3 (9.1)
ビタミンD欠乏	3 (9.1)
筋骨格系および結合組織障害	7 (21.2)
四肢痛	3 (9.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (63.6)
咳嗽	13 (39.4)
口腔咽頭痛	7 (21.2)
鼻出血	8 (24.2)
皮膚および皮下組織障害	14 (42.4)
そう痒症	8 (24.2)
発疹	4 (12.1)

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number in a given category; N = number of participants; TEAE = treatment-emergent adverse event

a Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

Note: Percentages are 100*n/N. Participants were counted only once for each System Organ Class and Preferred Term.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) are AEs with a start date on or after the first dose of study drug and started prior to the last dose of study drug plus 14 days. For participants with >14 days of study drug interruption/withdrawal, the definition of a TEAE considers both the date of the last dose prior to drug interruption and the actual last dose.

総括報告書 Final v1.0（5.3.5.2-6）Table 5-7 から引用

2）最終解析時（データベースロック日：2020 年 7 月 ■ 日）

3 例以上に報告された有害事象の発現頻度を表 2.7.6.18-4 に示した。

最も多く報告された有害事象の SOC は感染症および寄生虫症であり、次いで胃腸障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害、並びに一般・全身障害および投与部位の状態であった。多く報告された PT は、発熱 20 例（60.6%）、下痢 19 例（57.6%）、咳嗽 18 例（54.5%）及び嘔吐 17 例（51.5%）であった。

報告された有害事象のほとんどが軽度又は中等度であった。Grade 3 又は 4 の有害事象は 14 例（42.4%）に発現し、Week 72 以降に Grade 3 の有害事象が 1 例増加した。Grade 4 の有害事象は本試験中に 2 例に発現し、高ビリルビン血症（治験薬との関連があるかもしれない）が 1 例、ALT 増加（治験薬とおそらく／ほぼ関連なし）及び AST 増加（治験薬との関連なし）が 1 例であった。Grade 3（高度）の有害事象は 12 例（36.4%、Week 72 以降に 1 例増加）に発現した。Grade 3 の有害事象は、血中ビリルビン増加が 4 例（12.1%）、下痢、疾患進行及びそう痒症が各 2 例（6.1%）、腹痛、血性下痢、膵機能不全、膵炎、易刺激性、高ビリルビン血症、上肢骨折、ALT 増加、抱合ビリルビン増加、鉄欠乏、栄養障害、痙攣、脳症及び睡眠時無呼吸症候群が各 1 例（3.0%）であった。

試験期間中に治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 26 例（78.8%）に発現し、Week 72 以降に 3 例増加した。多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、下痢 13 例（39.4%）、腹痛 9 例（27.3%）、上腹部痛 6 例（18.2%）、嘔吐 5 例（15.2%）及び INR 増加 5 例（15.2%）であった。Week 72 以降、治験薬との因果関係が否定できない有害事象で新たに報告された PT はなく、中間解析時の Week 72 時点の結果と一致していた。

試験期間中に重篤な有害事象を発現した症例の一覧を表 2.7.6.18-5 に示した。重篤な有害事象は 15 例（45.5%）に発現し、Week 72 以降に 1 例の重篤な有害事象（嘔吐）が報告された。最も多く報告された重篤な有害事象は胃腸障害で、7 例（21.2%）に認められた。複数例に報告された重篤な有害事象は腹痛、下痢及び胃腸炎のみで、各 2 例（6.1%）に発現した。TAK-625 280 µg/kg BID の用量では重篤な有害事象はみられなかった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 5 例（15.2%）であり、Week 72 以降、新たな報告はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 10 例（30.3%）に発現し、Week 72 以降に 5 例増加した。治験薬の投与中止に至った 3 件の有害事象（そう痒症、膵炎及びビタミン E 減少）は、治験薬との因果関係が否定できないとされた（すなわち、治験担当医師により関連があるかもしれない又は関連ありと判断された）。その他の有害事象は、治験薬との関連なしとされた（すなわち、治験担当医師により関連なし又はおそらく／ほぼ関連なしと判断された）。治験薬の投与中止に至った有害事象は、疾患進行 2 例（6.1%、いずれも関連なし）、血中ビリルビン増加 4 例（12.1%、2 例：関連なし、2 例：おそらく／ほぼ関連なし）、肝腫瘤 1 例（3.0%、関連なし）、ビタミン E 減少 1 例（3.0%、関連あるかもしれない）、膵炎 1 例（3.0%、関連あるかもしれない）、そう痒症 1 例（3.0%、関連あるかもしれない）であった。

表 2.7.6.18-4　試験期間中に 3 例以上で報告された有害事象の発現頻度（Safety Population）

System Organ Classa Preferred Term	280 μg/kg QD (N=33) n (%)	280 μg/kg BID (N=10) n (%)	Any Dose (N=33) n (%)
Number of Participants with at Least 1 TEAE	33 (100.0)	10 (100.0)	33 (100.0)
耳および迷路障害	5 (15.2)	3 (30.0)	6 (18.2)
耳痛	3 (9.1)	3 (30.0)	5 (15.2)
胃腸障害	28 (84.8)	7 (70.0)	28 (84.8)
下痢	18 (54.5)	4 (40.0)	19 (57.6)
嘔吐	16 (48.5)	5 (50.0)	17 (51.5)
腹痛	14 (42.4)	3 (30.0)	15 (45.5)
上腹部痛	7 (21.2)	3 (30.0)	8 (24.2)
白色便	5 (15.2)	2 (20.0)	6 (18.2)
便秘	5 (15.2)	1 (10.0)	5 (15.2)
排便回数増加	4 (12.1)	0	4 (12.1)
歯痛	4 (12.1)	0	4 (12.1)
悪心	3 (9.1)	0	3 (9.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (75.8)	8 (80.0)	25 (75.8)
発熱	18 (54.5)	8 (80.0)	20 (60.6)
疲労	3 (9.1)	1 (10.0)	4 (12.1)
インフルエンザ様疾患	3 (9.1)	0	3 (9.1)
倦怠感	3 (9.1)	0	3 (9.1)
肝胆道系障害	10 (30.3)	3 (30.0)	11 (33.3)
高ビリルビン血症	3 (9.1)	2 (20.0)	3 (9.1)
黄疸	2 (6.1)	1 (10.0)	3 (9.1)
免疫系障害	1 (3.0)	2 (20.0)	3 (9.1)
季節性アレルギー	1 (3.0)	2 (20.0)	3 (9.1)
感染症および寄生虫症	30 (90.9)	9 (90.0)	30 (90.9)
上咽頭炎	13 (39.4)	6 (60.0)	15 (45.5)
上気道感染	8 (24.2)	5 (50.0)	11 (33.3)
胃腸炎	5 (15.2)	0	5 (15.2)
水痘	5 (15.2)	0	5 (15.2)
結膜炎	3 (9.1)	1 (10.0)	4 (12.1)
耳感染	3 (9.1)	1 (10.0)	4 (12.1)
インフルエンザ	2 (6.1)	2 (20.0)	4 (12.1)
レンサ球菌性咽頭炎	3 (9.1)	2 (20.0)	4 (12.1)
ウイルス感染	3 (9.1)	1 (10.0)	4 (12.1)
ウイルス性胃腸炎	2 (6.1)	1 (10.0)	3 (9.1)
鼻炎	2 (6.1)	1 (10.0)	3 (9.1)
歯膿瘍	2 (6.1)	1 (10.0)	3 (9.1)
尿路感染	3 (9.1)	1 (10.0)	3 (9.1)
傷害、中毒および処置合併症	15 (45.5)	3 (30.0)	17 (51.5)
処置による疼痛	3 (9.1)	0	3 (9.1)
外傷性出血	3 (9.1)	0	3 (9.1)
臨床検査	13 (39.4)	4 (40.0)	14 (42.4)
国際標準比増加	7 (21.2)	1 (10.0)	7 (21.2)
血中ビリルビン増加	6 (18.2)	0	6 (18.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.1)	1 (10.0)	3 (9.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.1)	1 (10.0)	3 (9.1)
代謝および栄養障害	12 (36.4)	2 (20.0)	13 (39.4)
ビタミンD欠乏	4 (12.1)	0	4 (12.1)
食欲減退	3 (9.1)	0	3 (9.1)
低カルシウム血症	3 (9.1)	0	3 (9.1)
筋骨格系および結合組織障害	10 (30.3)	1 (10.0)	11 (33.3)
四肢痛	6 (18.2)	0	6 (18.2)

表 2.7.6.18-4　試験期間中に 3 例以上で報告された有害事象の発現頻度（Safety Population）
（続き）

System Organ Classa Preferred Term	280 µg/kg QD (N=33) n (%)	280 µg/kg BID (N=10) n (%)	Any Dose (N=33) n (%)
神経系障害	9 (27.3)	2 (20.0)	10 (30.3)
頭痛	6 (18.2)	2 (20.0)	7 (21.2)
精神障害	11 (33.3)	1 (10.0)	11 (33.3)
易刺激性	5 (15.2)	1 (10.0)	5 (15.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25 (75.8)	8 (80.0)	26 (78.8)
咳嗽	17 (51.5)	6 (60.0)	18 (54.5)
口腔咽頭痛	9 (27.3)	6 (60.0)	13 (39.4)
鼻出血	9 (27.3)	0	9 (27.3)
鼻漏	5 (15.2)	5 (50.0)	8 (24.2)
鼻閉	3 (9.1)	1 (10.0)	4 (12.1)
皮膚および皮下組織障害	16 (48.5)	3 (30.0)	18 (54.5)
そう痒症	9 (27.3)	2 (20.0)	11 (33.3)
発疹	5 (15.2)	1 (10.0)	5 (15.2)

Abbreviations: AE = adverse event; BID = twice daily; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number in a given category; N = number of participants; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event
a Adverse events were coded using MedDRA version 22.1.
Note: Percentages are 100*n/N. The 280 QD dose included all QD doses ≤280 µg/kg. The 280 BID dose included the dose of 420 µg/kg daily for 2 weeks as part of a dose-escalation. For each TAK-625 dose group, the percent of participants was derived using a denominator based on the number of participants that received the given dose. In presenting AEs by TAK-625 dose, events were only counted in the TAK-625 dose group in which the start of the event occurred. Participants were counted only once for each System Organ Class and Preferred Term.Treatment-emergent adverse events are AEs with a start date on or after the first dose of study drug and started prior to the last dose of study drug plus 14 days. For participants with >14 days of study drug interruption/withdrawal, the definition of a TEAE considers both the date of the last dose prior to drug interruption and the actual last dose.
総括報告書 Addendum（5.3.5.2-6）Table 5-5 から引用

表 2.7.6.18-5　重篤な有害事象を発現した症例一覧（Safety Population）

被験者識別コード	PFIC タイプ	発現時投与量[1]（µg/kg/day）	有害事象（PT）	程度[2]	発現日[3]（投与●日目）	持続期間（日間）	転帰	治験薬との因果関係
[redacted]	t-PFIC2	280	上腹部痛	Grade 1	254	1	回復	関連があるかもしれない
		280	上腹部痛	Grade 2	265	3	回復	関連があるかもしれない
		280	上腹部痛	Grade 1	269	3	回復	関連があるかもしれない
		280	胆石症	Grade 2	279	5	回復	関連なし
[redacted]	nt-PFIC2	280	血中ビリルビン増加	Grade 2	323	98	回復	関連あり
[redacted]	PFIC1	140	橈骨骨折	Grade 2	41	不明†	回復	関連なし
		140	尺骨骨折	Grade 2	41	不明†	回復	関連なし
		140	腹痛	Grade 2	53	3	回復	関連なし
		140	電解質失調	Grade 2	53	3	回復	関連なし
		140	低カルシウム血症	Grade 2	58	184	回復	おそらく／ほぼ関連なし
		280	経腸栄養	Grade 2	65	6	回復	おそらく／ほぼ関連なし
		280	胃腸管挿入	Grade 2	65	6	回復	おそらく／ほぼ関連なし

表 2.7.6.18-5　重篤な有害事象を発現した症例一覧（Safety Population）（続き）

被験者識別コード	PFIC タイプ	発現時投与量[1] (μg/kg/day)	有害事象（PT）	程度[2]	発現日[3]（投与●日目）	持続期間（日間）	転帰	治験薬との因果関係
[redacted]	PFIC1	35	気道感染	Grade 2	14	153	回復	関連なし
		280	気道感染	Grade 1	189	8	回復	関連なし
[redacted]	t-PFIC2	280	上肢骨折	Grade 3	105	101	回復	関連なし
		280	ウイルス感染	Grade 2	480	11	回復	関連なし
[redacted]	nt-PFIC2	140	メレナ	Grade 2	53	3	回復	関連なし
		140	鼻出血	Grade 2	54	2	回復	関連なし
[redacted]	nt-PFIC2	280	膵炎	Grade 2	301	4	回復	関連があるかもしれない
[redacted]	PFIC1	70	国際標準比増加	Grade 2	40	3	回復	関連があるかもしれない
[redacted]	PFIC1	35	下痢	Grade 3	10	3	回復	関連なし
[redacted]	nt-PFIC2	280	胃腸炎	Grade 2	507	2	回復	おそらく／ほぼ関連なし
		280	嘔吐	Grade 2	693	2	回復	関連なし
		280	低血糖	Grade 2	693	2	回復	関連なし
[redacted]	nt-PFIC2	280	呼吸困難	Grade 2	224	2	回復	おそらく／ほぼ関連なし
[redacted]	nt-PFIC2	280	胃腸炎	Grade 2	191	2	回復	おそらく／ほぼ関連なし
[redacted]	t-PFIC2	140	腹痛	Grade 3	28	29	回復	関連があるかもしれない
		140	下痢	Grade 3	28	29	回復	関連があるかもしれない
[redacted]	t-PFIC2	140	そう痒症	Grade 2	28	19	未回復	おそらく／ほぼ関連なし
		140	そう痒症	Grade 3	46	継続中	未回復	おそらく／ほぼ関連なし
[redacted]	nt-PFIC2	280	状態悪化	Grade 1*	76	3	回復	関連なし
		280	肺炎	Grade 2	561	7	回復	関連なし

[1] TAK-625 treatment received is reported in units of μg/kg/day. For AEs that started within 14 days after the last dose of study drug, the last TAK-625 dose received is listed. For AEs that started > 14 days after the last dose of study drug, treatment received is blank. days after the last dose of study drug before the drug interruption and before the date of drug re-initiation.
[2] Severity grades are reported according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. If the CTCAE does not have a grading for a particular adverse event, the severity of the event is reported by the investigator as mild, moderate, or severe. Severity grades for which CTCAE grading was not used are indicated by an "*".
[3] Study Day is calculated relative to the date of the first dose of study drug.
†有害事象の消失年は記録されていたが、月日が記録されていなかったため不明とした。
事象名：MedDRA ver 22.1
持続期間は、有害事象の（消失日）－（発現日）+1 により算出した。
総括報告書 Addendum（5.3.5.2-6）Listing 16.8.3.1 から引用

（3）臨床検査値

中間解析時（データカットオフ日：2018 年 2 月 [redacted] 日）の結果を示した。最終解析時（データベースロック日：2020 年 7 月 [redacted] 日）については、主な結果を示した。

中間解析時及び最終解析時、いずれも安全性の懸念を示唆する臨床的に意味のある臨床検査値異常の傾向は認められなかった。

1）臨床検査値の推移

① 血液学的検査

Week 72 までの試験期間中に、血液学的検査値異常の有害事象が、以下の SOC で報告された。

臨床検査

・血小板数減少：1 例（3.0%）、Grade 1

【最終解析時（データベースロック日：2020 年 7 月 ■ 日）】

試験期間中に、血液学的検査値異常の有害事象が、以下の SOC で報告された。

臨床検査

・血小板数減少：1 例（3.0%）、Grade 1

・ヘモグロビン減少：1 例（3.0%）、Grade 1

② 凝固

Week 72 までの試験期間中に、以下の凝固検査値異常が有害事象として報告された。

・INR 増加：7 例（21.2%）、Grade 1：5 例及び Grade 2：2 例

・INR 異常：2 例（6.1%）、いずれも Grade 1

・プロトロンビン時間延長：1 例（3.0%）、Grade 1

【最終解析時（データベースロック日：2020 年 7 月 ■ 日）】

試験期間中に、以下の凝固検査値異常が有害事象として報告された。（中間解析時から追加なし）

・INR の増加：7 例（21.2%）、Grade 1：5 例及び Grade 2：2 例

・INR 異常：2 例（6.1%）、いずれも Grade 1

・プロトロンビン時間延長：1 例（3.0%）、Grade 1

③ 脂溶性ビタミン

被験者全体で、ベースラインから最終評価時点（Week 72/ET）までの変化量の平均値（SD）は以下のとおりであった。

・25-ヒドロキシビタミン D：0.9（23.74）ng/mL〔PFIC1 及び PFIC2 被験者で、それぞれ-1.4（32.42）ng/mL 及び 1.7（20.77）ng/mL〕

・α-トコフェロール：0.00（0.226）mg/dL〔同：-0.12（0.156）mg/dL 及び 0.04（0.234）mg/dL〕

・α-トコフェロール／総脂質比：-0.03（0.446）mg/g〔同：-0.31（0.389）mg/g 及び 0.11（0.423）mg/g〕

・レチノール結合タンパク質（RBP）：-3.5（9.11）mg/L〔同：-6.8（13.36）mg/L 及び-2.5（7.24）mg/L〕

・レチノール／RBP モル比：-0.01（0.050）mol/mol〔同：-0.00（0.054）mol/mol 及び-0.01（0.049）mol/mol〕

・総脂質：9.1（115.48）mg/dL〔同：31.6（83.22）mg/dL 及び-2.1（131.33）mg/dL〕

・ビタミン A：-8.5（18.97）μg/dL〔同：-9.5（22.27）μg/dL 及び-8.2（18.30）μg/dL〕

Week 72 までの試験期間中に、脂溶性ビタミン異常の有害事象が、以下の SOC で報告された。

臨床検査

・ビタミン E 減少：2 例（6.1%）、いずれも Grade 1

・ビタミン D 減少：1 例（3.0%）、Grade 1

代謝および栄養障害

・ビタミン D 欠乏：3 例（9.1%）、いずれも Grade 1

・ビタミン E 欠乏：1 例（3.0%）、Grade 1

被験者全体として、25-ヒドロキシビタミン D、プロトロンビン時間-INR 及びビタミン A で被験者の大部分、すなわち、25-ヒドロキシビタミン D（Sufficient：20 ng/mL 以上）は 20 例（60.6%）、プロトロンビン時間-INR（Sufficient：1.2 未満）は 22 例（66.7%）、及びビタミン A（Sufficient：20～77 μg/dL）は 28 例（84.8%）で十分な値を示した。α-トコフェロール／総脂質比は被験者の大部分〔9 例（60.0%）〕で不十分（Sufficient : 0.8 mg/g 超）であり、また、レチノール／RBP モル比は全被験者で不十分（Sufficient : 0.8 mol/mol 以上）であった。

【最終解析時（データベースロック日：2020 年 7 月 ■ 日）】

試験期間中に、脂溶性ビタミン異常の有害事象が、以下の SOC で報告された。

臨床検査

・ビタミン E 減少：2 例（6.1%）、いずれも Grade 1

・ビタミン D 減少：1 例（3.0%）、Grade 1

代謝および栄養障害

・ビタミン D 欠乏：4 例（12.1%）、いずれも Grade 1

・ビタミン E 欠乏：1 例（3.0%）、Grade 1

・ビタミン K 欠乏：1 例（3.0%）、Grade 1

全体的に、被験者全体の大部分は、Week 132 以降、十分な 25-ヒドロキシビタミン D、プロトロンビン時間-INR、レチノール／RBP モル比、ビタミン A 及び α-トコフェロール／総脂質比を有していた。

④ 脂質パネル

被験者全体で、ベースラインから Week 72/ET までの変化量の平均値（SD）は以下のとおりであった。

・総コレステロール：-2.3（20.57）mg/dL

・LDL コレステロール：-8.7（27.80）mg/dL

・高比重リポタンパク質（HDL）コレステロール：20.4（68.63）mg/dL

・トリグリセリド：-2.5（29.74）mg/dL

2）個々の被験者における臨床検査値の変動

Week 72/ET の時点で、全被験者 33 例中 6 例（18.2%）でビリルビンがベースラインから意味のある変化を示した。PFIC1 被験者が 3 例（37.5%）、PFIC2 被験者が 3 例（12.0%）であった。ALT では、ベースラインからの意味のある変化を示した被験者はいなかった。

脂溶性ビタミンでは、ベースラインから Week 72/ET 時点までの顕著な変化を示した被験者はほとんどなかったが、25-ヒドロキシビタミン D では、Week 72/ET 時点で、全被験者 33 例中 7 例（21.2%）が臨床的に意味のあるベースラインからの変化を示した〔PFIC1 及び PFIC2 被験者は、それぞれ 8 例中 2 例（25.0%）及び 25 例中 5 例（20.0%）〕。α-トコフェロール／総脂質比（n=15）では、3 例（20.0%）（全例が PFIC1 被験者）でベースラインからの意味のある変化を認めた。プロトロンビン時間-INR 又はレチノール／RBP モル比では、ベースラインからの意味のある変化は認められなかった。

【最終解析時（データベースロック日：2020 年 7 月 ■ 日）】

Week 108 以降、ビリルビンでベースラインからの意味のある変化を示した被験者はいなかった。ALT では、Week 4 での PFIC2 被験者 1 例を除き、ベースラインからの意味のある変化を示した被験者はいなかった。

脂溶性ビタミンで、ベースラインからの顕著な変化はほとんどなかったが、25-ヒドロキシビタミン D では、Week 8 から Week 120 の間に、最大で 33.3%の被験者が、ベースラインから臨床的に意味のある変化を示した。Week 124/LOCF 以降は、25-ヒドロキシビタミン D でベースラインから臨床的に意味のある変化を示した被験者はいなかったが、Week 228、240 及び 276 では、それぞれ 12.5%、22.2%及び 50.0%の被験者がベースラインから臨床的に意味のある変化を示した。

α-トコフェロール／総脂質比では、被験者の 12.5%～30.0%が、Week 8 から Week 180 の間にベースラインから臨床的に意味のある変化を示した。Week 192 以降は、α-トコフェロール／総脂質比に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

プロトロンビン時間-INR で、Week 8 から Week 96 の間に、最大で 7.7%の被験者が臨床的に意味のあるベースラインからの変化を示した。Week 108 以降は、プロトロンビン時間-INR に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

レチノール／RBP モル比で、試験期間を通して、ベースラインからの臨床的に意味のある変化を示した被験者は 0.0%～44.4%であり、Week 276 で 2/2 例、Week 288 で 1/2 例に臨床的に意味のある変化が認められた。27 回の評価時点来院のうち 10 回は、いずれの被験者にも臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

3）臨床的に意味のある臨床検査値異常

Week 72 までの試験期間中に、生化学的検査値異常の有害事象が、以下の SOC で報告された。

<u>臨床検査</u>

- 血中ビリルビン増加：4 例（12.1%）、Grade 2：1 例及び Grade 3：3 例
- ALT 増加：2 例（6.1%）、Grade 2：1 例及び Grade 4：1 例
- AST 増加：2 例（6.1%）、Grade 2：1 例及び Grade 4：1 例
- 抱合ビリルビン増加：1 例（3.0%）、Grade 3
- 血中リン減少：1 例（3.0%）、Grade 1

【最終解析時（データベースロック日：2020 年 7 月 ■ 日）】

試験期間中に、生化学的検査値異常の有害事象が、以下の SOC で報告された。

臨床検査

・血中ビリルビン増加：6 例（18.2%）、Grade 2：2 例及び Grade 3：4 例
・ALT 増加：3 例（9.1%）、Grade 2：1 例、Grade 3：1 例及び Grade 4：1 例
・AST 増加：3 例（9.1%）、Grade 2：2 例及び Grade 4：1 例
・抱合ビリルビン増加：1 例（3.0%）、Grade 3
・血中重炭酸塩減少：1 例（3.0%）、Grade 1
・血中リン減少：1 例（3.0%）、Grade 1

（4）バイタルサイン

中間解析時（データカットオフ日：2018 年 2 月 ■ 日）、体重 z-score のベースライン時の平均値（SD）は、PFIC1 及び PFIC2 被験者で、それぞれ-2.7（2.82）及び-0.6（0.88）であった。ベースラインから Week 72/ET までの変化量の平均値（SD）は、PFIC1 及び PFIC2 被験者で、それぞれ 0.3（0.92）及び-0.1（0.44）であり、被験者全体では 0.0（0.60）であった。

身長 z-score のベースライン時の平均値（SD）は、PFIC1 及び PFIC2 被験者で、それぞれ-3.0（1.47）及び-1.3（0.98）であった。ベースラインから Week 72/ET までの変化量の平均値（SD）は、PFIC1 及び PFIC2 被験者で、それぞれ-0.3（0.73）及び-0.1（0.76）であり、被験者全体では-0.2（0.74）であった。

2.7.6.18.3 結論

2.7.6.18.3.1 中間解析時（データカットオフ日：2018 年 2 月 ■ 日）

・被験者全体及び PFIC2 被験者では、Week 13 及び Week 72 に sBA で数値上低下が認められた。主要評価項目である sBA のベースラインから Week 13/ET までの変化量では、PFIC2 被験者では数値上改善が認められたが、PFIC1 被験者では数値上改善は認められなかった。ベースラインから Week 72/ET までの変化量でも、同様の結果が認められた。
・Week 13 で、ItchRO（Obs）朝の 4 週平均スコア、ItchRO（Pt）朝の 4 週平均スコア、ALT、総ビリルビン及び直接ビリルビンのベースラインからの数値上の改善が PFIC1 及び PFIC2 被験者に認められた。
・PFIC2 被験者では、sBA 及び ALT で数値上の改善が Week 72 で持続し、さらに、ItchRO（Obs）朝の 4 週平均スコア及び ItchRO（Pt）朝の 4 週平均スコアは数値上の改善が Week 48 で持続していた。PFIC1 被験者では、Week 48 で、ItchRO（Obs）朝の 4 週平均スコア及び ItchRO（Pt）朝の 4 週平均スコアの数値上改善が持続した。
・事後解析では、nt-PFIC2 被験者の 19 例中 6 例で sBA がベースラインから 70%以上低下又は正常化となり、そう痒は臨床的に意味のある減少〔ItchRO（Obs）の完全なコントロール（スコアが 1.0 以下）又はベースラインから 1.0 以上の減少〕が認められただけでなく、ALT、AST 及びビリルビンの正常化（ベースライン時に高値であった場合）も認められ、複数の評価項目で持続的な反応を示した。これらのレスポンダーでは、Week 72 までの試験期間にわたってベースラインからの身長及び体重 z-score が増加しており、部分的レスポンダー又はノンレスポンダーでの更なる成長障害（身長及び体重 z-score の平

均値がベースラインから減少）とは対照的に、明らかな成長の改善が示された。
Week 72 までの試験期間中に重篤な有害事象は 14 例（42.4%）に発現した。複数例に報告された重篤な有害事象は、腹痛及び下痢のみであり、各 2 例（6.1%）に発現した。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 5 例（15.2%）で認められた〔腹痛、上腹部痛、下痢、膵炎、血中ビリルビン増加及び INR 増加で各 1 例〕。

- 全体として、報告された有害事象はほとんどが軽度又は中等度であった。Week 72 までの試験期間中に、高度（Grade 3）の有害事象又は生命を脅かす（Grade 4）有害事象が 13 例に発現した。Week 72 までの試験期間中に 2 例に Grade 4 の有害事象が発現し、高ビリルビン血症（治験薬との因果関係が否定できない）、並びに ALT 増加及び AST 増加（治験薬とおそらく関連なし）が各 1 例であった。Grade 3 の有害事象は 11 例（33.3%）に発現した。
- 治験薬と治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、被験者全体で 23 例（69.7%）に発現した。最も多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は胃腸障害で 18 例（54.5%）あった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は 5 例（15.2%）に発現した。
- Week 72 までの試験期間中に本試験では死亡は報告されなかった。
- TAK-625 は安全で忍容性は良好であった。

2.7.6.18.3.2 最終解析時（データベースロック日：2020 年 7 月 ■ 日）

- TAK-625 投与の Week 48 に報告されたそう痒の改善は、試験期間を通して継続した。
ItchRO（Obs）週平均スコア、朝の週平均スコア及び晩の週平均スコアは、PFIC2 被験者及び PFIC1 被験者ともに数値上の改善が認められた。PFIC2 被験者での改善は PFIC1 被験者より大きく、また、概して、nt-PFIC2 被験者は t-PFIC2 被験者より良好な反応を示した。
- PFIC2 被験者の Week 13 及び Week 72 で認められた sBA の数値上の低下（改善）は、試験期間を通して継続した。sBA の改善は、PFIC1 被験者ではみられなかった。
- 中間解析時に PFIC2 被験者でみられた ALT の数値上の改善は、試験期間を通して継続した。AST の数値上の改善も認められた。これらの改善は、PFIC1 被験者ではみられなかった。
- PFIC2 及び PFIC1 被験者で、ベースラインから Week 72 までの総ビリルビン及び直接ビリルビンの数値上の増加は、長期的に持続することはなかった。Week 204 までに総ビリルビンはベースライン時に近い値に回復したか（nt-PFIC2 被験者）、又は減少（改善）を示した（PFIC1 被験者）。直接ビリルビンは、Week 204 までにベースラインから減少（改善）した（nt-PFIC2 及び PFIC1 被験者）。
- 身長、体重及び BMI z-score のベースラインからの変化量は、2 つの評価来院時点（PFIC2 被験者では Week 2 及び Week 252、PFIC1 被験者では Week 252）での BMI z-score を除き、PFIC1、PFIC2 被験者又は被験者全体で、すべての評価来院時点で統計学的に有意ではなかった。
- 事後解析では、nt-PFIC2 被験者の 19 例中 7 例で sBA がベースラインから 75%以上低下又は 102 μmol/L 未満となり、そう痒は臨床的に意味のある減少〔ItchRO（Obs）の完全

なコントロール又はベースラインから 1.0 以上の減少〕、ALT、AST 及びビリルビンの正常化（ベースライン時に高値であった場合）、及び身長及び体重 z-score の改善が認められた。これらの反応は、TAK-625 280 µg/kg QD 及び 280 µg/kg BID 投与の両方でみられた。これらのレスポンダー7 例全員が、5 年以上試験を継続していた。

- 重篤な有害事象は試験期間中に 15 例（45.5%）に発現した。複数例に報告された重篤な有害事象は腹痛、下痢及び胃腸炎のみであり、各 2 例（6.1%）に発現した。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 5 例（15.2%）に発現し、その内訳は、腹痛、上腹部痛、下痢、膵炎、血中ビリルビン増加及び INR 増加が各 1 例であった。TAK-625 280 µg/kg BID では重篤な有害事象はみられなかった。
- 全体として、報告された有害事象はほとんどが軽度又は中等度であった。
- 試験期間中に、Grade 3 又は 4 の有害事象が 14 例（42.4%）に発現した。Grade 3 の有害事象は 12 例（36.4%）にみられた。Grade 4 の有害事象は、高ビリルビン血症（治験薬との因果関係が否定できない）、並びに ALT 増加及び AST 増加（治験薬とおそらく関連なし）が各 1 例であった。
- 治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、全体で 26 例（78.8%）に発現した。
- 多く報告された有害事象は、発熱 20 例（60.6%）、下痢 19 例（57.6%）、咳嗽 18 例（54.5%）及び嘔吐 17 例（51.5%）であった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は 10 例（30.3%）に発現した。2 例以上で治験薬の投与中止に至った有害事象は、血中ビリルビン増加及び疾患進行であった。
- 本試験で死亡は報告されなかった。
- 最終解析時に示された TAK-625 投与後の長期安全性は、Week 72 時点でのデータに基づく中間解析の結果と一致していた。
- 全体として、TAK-625 は安全で忍容性は良好であった。

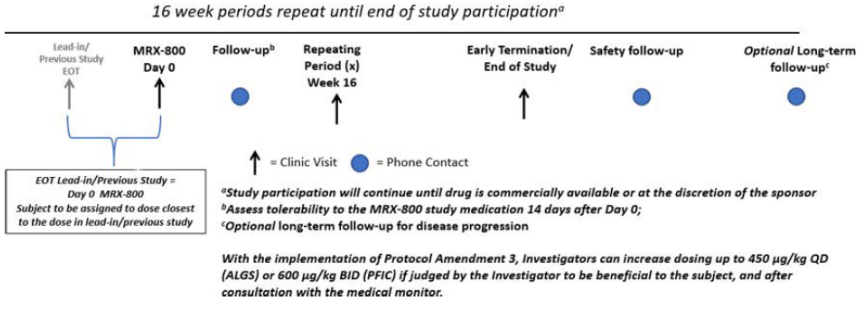
2.7.6.19 海外第 2 相　MRX-800（進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者）：長期投与試験

添付資料番号 5.3.5.2-7（参考）

2.7.6.19.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.19-1 に示した。

表 2.7.6.19-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	Maralixibat（以下、TAK-625）の試験に過去に参加したことがある患者を対象とした胆汁うっ滞性肝疾患の治療における回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害薬である TAK-625 の長期安全性試験（MERGE 試験）
治験の目的	主目的 · 胆汁うっ滞性肝疾患を有する被験者における TAK-625 の長期安全性を評価する。アラジール症候群（ALGS）、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）、胆道閉鎖症を含むが必ずしもこれらに限定しない。 副目的 · そう痒に対する TAK-625 の長期的効果を評価する · 血清胆汁酸（sBA）に対する TAK-625 の長期的効果を評価する · 血清総ビリルビンに対する TAK-625 の長期的効果を評価する · 肝関連イベントまでの期間に対する TAK-625 の長期的効果を評価する〔例：部分的胆汁外瘻術（PEBD）又は肝移植〕 · 成長に対する TAK-625 の長期的効果を評価する 探索的目的 · 長期医療利用に対する TAK-625 の長期的効果を評価する · 介護者の負担に対する TAK-625 の長期的効果を評価する · 健康関連の Quality of life（HRQoL）に対する TAK-625 の有効性を評価する · TAK-625 製剤の嗜好性を評価する（ALGS 及び PFIC 被験者のみ）
治験の種類	第 2 相
治験のデザイン	本試験は、TAK-625 の長期的安全性、並びに関連する血清マーカー（ALT、ビリルビン、sBA）、そう痒、肝関連イベントまでの期間、及び成長パラメータに対する効果を評価するようデザインされた。本試験では、患者及び介護者の quality of life（QOL）への影響に対して、長期治療効果も評価する。本試験は、特に過去の TAK-625 試験（先行試験）で治療効果を得た被験者に、TAK-625 を長期投与することを目的とした。 先行試験の投与終了（EOT）日を本試験の Day 0 とし、初回投与量は、先行試験で各被験者が受けていた用量に最も近い用量とした。Day 0 の 14 日後に TAK-625 に対する忍容性を評価した。被験者は Day 0 から 16 週間ごとに実施医療機関に来院して評価を受け、試験終了まで 16 週間の投与期間を繰り返した。なお、本試験の登録は TAK-625 が市販されるまで、又は治験依頼者が判断するまで継続される。 治験責任医師は、TAK-625 の投与が被験者にとって有益であると判断した場合、メディカルモニターと協議した上で、最大 450 µg/kg 1 日 1 回（QD）（ALGS の場合）又は 600 µg/kg 1 日 2 回（BID）（PFIC の場合）まで増量できることとした。  ALGS=Alagille syndrome; BID=twice daily; EOT=end of treatment; MRX=maralixibat; MRX-800=Study MRX-800; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; QD=once daily. Note: Participants return to the site every 16 weeks after Day 0 for assessments and procedures.

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>対象</td><td>主な選択基準は、過去に TAK-625 試験に参加し、メディカルモニターの承認を得た 1 歳以上の者。過去に TAK-625 試験に参加とは以下のように定義した。
· TAK-625 の第 2 相試験（ALGS では LUM001-303 試験、LUM001-304 試験及び LUM001-305 試験、PFIC では LUM001-501 試験）に参加し、EOT 来院を完了した被験者
· 他の TAK-625 試験（例：MRX-503 試験、MRX-701 試験又はその他の非盲検 TAK-625 試験）に参加した被験者では、試験期間全体（該当する場合、主試験期間及び延長試験期間）を完了した被験者
· 安全性以外の理由で TAK-625 試験を早期中止した被験者で、すべてのスクリーニング手順及び適格性確認の完了後、メディカルモニターから登録の許可を得た被験者
· 過去の非盲検継続投与試験で TAK-625 の維持投与期まで試験を継続した被験者で、1 歳以上の被験者</td></tr>
<tr><td>計画被験者数</td><td>過去に TAK-625 試験に参加した被験者が、本試験に登録された。</td></tr>
<tr><td>投与方法・投与量及び投与期間</td><td>本試験では、すべての被験者に TAK-625 が投与された。
ALGS 被験者の初回投与量は 150 µg/kg QD～450 µg/kg BID の範囲とし、先行試験で各被験者が投与されていた用量に最も近い用量とした（以下の表を参照）。治験実施計画書改訂版 3 により、ALGS 被験者では、450 µg/kg QD までの用量で、sBA 又はそう痒等に対する反応の改善が認められる用量まで増量できることとした。本試験を 450 µg/kg BID で開始した ALGS 被験者は、その用量を継続した。
PFIC 被験者の初回投与量は、300 µg/kg QD 又は 300 µg/kg BID のいずれかの用量とし、LUM001-501 試験で各被験者が投与されていた用量に最も近い用量とした（以下の表を参照）。治験実施計画書改訂版 3 により、PFIC 被験者では 600 µg/kg BID までの用量で、sBA 又はそう痒等に対する反応の改善が認められる用量まで増量できることとした。
<table>
<tr><th>Dose in Previous Study (µg/kg/day)</th><th>Frequency</th><th>Recommended Dose MRX-800 (µg/kg/day)</th><th>Frequency</th></tr>
<tr><td>Up to 140</td><td>QD</td><td>150</td><td>QD</td></tr>
<tr><td>280</td><td>QD</td><td>300</td><td>QD</td></tr>
<tr><td>400</td><td>QD</td><td>450</td><td>QD</td></tr>
<tr><td>280/70 (350 total)</td><td>BID</td><td>300/150 (450 total)</td><td>BID</td></tr>
<tr><td>280/140 (420 total)</td><td>BID</td><td>300/150 (450 total)</td><td>BID</td></tr>
<tr><td>280/280 (560 total)</td><td>BID</td><td>300/300 (600 total)</td><td>BID</td></tr>
<tr><td>400/140 (540 total)</td><td>BID</td><td>300/300 (600 total)
or
450/150 (600 total)</td><td>BID</td></tr>
<tr><td>400/280 (680 total)</td><td>BID</td><td>450/300 (750 total)</td><td>BID</td></tr>
<tr><td>400/400 (800 total)</td><td>BID</td><td>450/450 (900 total)</td><td>BID</td></tr>
<tr><td>600/600 (1200 total)</td><td>BID</td><td>600/600 (1200 total)</td><td>BID</td></tr>
</table>
BID=twice daily dosing; QD=once daily dosing.
Note: For studies that used the commercial maralixibat formulation, subjects will roll over to the same dose they were receiving in the previous study (i.e., up to 600 µg/kg BID).</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td><u>有効性</u>
以下の有効性の評価項目を評価する。
· 以下の項目における試験期間中の TAK-625 ベースラインからの変化量
➢ Itch Reported Outcome (Observer)〔ItchRO（Obs）〕朝の週平均重症度スコア（ALGS 及び PFIC 被験者のみ）
➢ ItchRO（Obs）朝の週平均発現頻度スコア（ALGS 及び PFIC 被験者のみ）
➢ Clinician Scratch Scale（CSS）スコア
➢ sBA
➢ 平均血清総ビリルビン
➢ 身長及び体重 z-score
➢ 皮膚三頭筋、頭囲（2 歳まで）及び中腕周囲 z-score（胆道閉鎖症被験者のみ）
➢ Clinician Xanthoma Scale で評価した黄色腫（ALGS 被験者のみ）
· TAK-625 ベースラインから肝関連イベントまでの期間〔PEBD、肝移植の待機登録、非代償性肝硬変（肝性脳症、静脈瘤出血、腹水、特発性細菌性腹膜炎）、肝細胞癌、肝関連イベントによる死亡〕</td></tr>
</table>

項　　目	内　　容
評価項目（続き）	· 治療レスポンダー〔sBA の正常化又は TAK-625 ベースラインからの 70%以上の変化、及び ItchRO（Obs）の TAK-625 ベースラインからの 1.0 以上の変化〕と部分／ノンレスポンダーとの比較（PFIC 被験者のみ） · 治療レスポンダー〔sBA の正常化又は TAK-625 ベースラインからの 50%以上の変化、及び ItchRO（Obs）の TAK-625 ベースラインからの 1.0 以上の変化〕と部分／ノンレスポンダーとの比較（ALGS 被験者のみ） · ItchRO（Obs）朝の週平均重症度スコアが 1.0 以下の日の割合（ALGS 及び PFIC 被験者のみ） · 治療反応の持続性 安全性 以下の安全性及び忍容性の評価項目を評価する。 · 重篤又は非重篤、関連あり又は関連なしの有害事象を含む有害事象 · 特に注目すべき有害事象（治験実施計画書改訂版 3 で新設） ➢ 治験薬の投与中止に至った脂溶性ビタミン欠乏症 ➢ 治験薬の投与中断及び／又は用量変更に至った肝臓パラメータの異常 · 臨床検査（血液学的検査、生化学的検査、尿検査、該当する場合は血清妊娠検査） · バイタルサイン（体温、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、呼吸数、体重、身長の評価） · 身体検査 · 併用療法／併用薬の使用 · 神経発達評価における TAK-625 ベースラインからの変化（胆道閉鎖症被験者のみ） データモニタリング委員会は、試験期間中、安全性及び治験データを規定の間隔で審査する。
解析方法	統計手法 すべての試験データは、被験者一覧に示した。 量的変数は、各治験来院時の値及びベースラインからの変化量について、例数、平均値、中央値、SD、最小値及び最大値を含む記述統計量を示した。質的変数は、各治験来院時の例数及び割合を要約した。 疾患群は、ALGS、PFIC2、その他の PFIC 及び胆道閉鎖症の 4 つの解析群に分類した。 ベースライン 「試験ベースライン」は、本試験のスクリーニング来院である Visit 0（Day 0）と定義した。先行試験の EOT 来院時の評価は、試験ベースライン時の評価とみなした。「試験ベースライン」は安全性解析に用いた。 「TAK-625 ベースライン」は、被験者が先行試験で TAK-625 を最初に投与された日と定義した。「TAK-625 ベースライン」は有効性の解析に用いた。 有効性 すべての有効性解析は Safety Population を用いて実施し、疾患群別に要約した。 安全性 すべての安全性解析は Safety Population を用いて実施し、全体及び疾患群別に要約した。 Safety Population は、本試験でスクリーニングを受け、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。
治験実施国（施設数）	ALGS：米国、オーストラリア、ポーランド、英国を含む 8 ヵ国（17 施設） PFIC：米国、ポーランド、英国（5 施設）
試験期間	2020 年 1 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日（中間解析時データカットオフ日）

2.7.6.19.2 試験成績

本試験への登録は完了しており、登録されたのは ALGS 被験者 40 例及び PFIC 被験者 12 例であった（胆道閉鎖症患者の登録はなかった）。

本項以降の試験成績は、安全性データを対象に行った PFIC 被験者について中間解析時（データカットオフ日：20■ 年 ■ 月 ■ 日）の結果を示した。

2.7.6.19.2.1 被験者の内訳

PFIC 被験者 12 例が登録された。被験者は、長期非盲検試験である LUM001-501 試験を完了した後、本試験に登録された。本試験では、1 例が肝移植のため治験薬の投与を中止した。

2.7.6.19.2.2 被験者背景

（1）人口統計学的及びその他の特性

人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.6.19-2 に示した。ベースライン時の年齢の平均値（SD）は 8.8（2.82）歳であり、範囲は 5～15 歳であった。男性が 5 例（41.7%）、女性が 7 例（58.3%）であった。

被験者のほとんどはビタミン剤（91.7%）及びウルソデオキシコール酸（58.3%）の投与歴があった。リファンピシンの投与歴のある被験者も多かった（50.0%）。

表 2.7.6.19-2 人口統計学的及びその他の特性（Safety Population）

Participant Status or Category	Results by TAK-625 Total Daily Dose (µg/kg/day) 300 (N=4)	600 (N=8)	Overall PFIC (N=12)
Age, in years [a]			
Mean	11.0	7.8	8.8
SD (SE)	2.83 (1.41)	2.25 (0.80)	2.82 (0.81)
Median	10.0	7.5	9.0
Minimum, maximum	9, 15	5, 11	5, 15
Age category, no. (%)			
<2 years	0	0	0
2 to 4 years	0	0	0
5 to 8 years	0	4 (50.0)	4 (33.3)
9 to 12 years	3 (75.0)	4 (50.0)	7 (58.3)
13 to 18 years	1 (25.0)	0	1 (8.3)
>18 years	0	0	0
Sex, no. (%)			
Male	2 (50.0)	3 (37.5)	5 (41.7)
Female	2 (50.0)	5 (62.5)	7 (58.3)
Country, no. (%)			
Poland	0	1 (12.5)	1 (8.3)
United Kingdom	1 (25.0)	2 (25.0)	3 (25.0)
United States	3 (75.0)	5 (62.5)	8 (66.7)
Height z-score [b]			
Mean	-0.962	-2.133	-1.743
SD (SE)	0.4717 (0.2358)	1.9909 (0.7039)	1.7075 (0.4929)
Median	-1.126	-2.351	-1.294
Minimum, maximum	-1.30, -0.29	-5.37, 0.43	-5.37, 0.43
Weight z-score [b]			
Mean	-1.103	-1.595	-1.431
SD (SE)	0.1441 (0.0720)	2.2575 (0.7981)	1.8186 (0.5250)
Median	-1.094	-1.591	-1.094
Minimum, maximum	-1.29, -0.94	-6.04, 0.65	-6.04, 0.65
BMI z-score [b]			
Mean	-0.863	0.047	-0.256
SD (SE)	0.5847 (0.2923)	0.9354 (0.3307)	0.9225 (0.2663)
Median	-0.777	0.331	-0.397
Minimum, maximum	-1.65, -0.25	-1.53, 1.00	-1.65, 1.00
Previous TAK-625 exposure, in years			
Mean	5.363	4.906	5.059
SD (SE)	0.1753 (0.0877)	0.3268 (0.1155)	0.3564 (0.1029)
Median	5.432	4.831	5.091
Minimum, maximum	5.10, 5.49	4.49, 5.50	4.49, 5.50

BMI=body mass index, PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; SD=standard deviation; SE=standard error of the mean.
Notes: Percentages are 100*n/N, where N is the number of participants in the Safety Population.
First dose of TAK-625 in Study MRX-800 is used to determine the TAK-625 dose level shown in the column header.
a Age at time of the baseline visit.
b Height, weight, and BMI z-scores are based on a participant's sex and age at visit. The World Health Organization growth charts were used to derive z-scores for participants <2 years old and the Center for Disease Control growth charts were used to derive z-scores for participants ≥2 years old.
Abbreviated Interim 総括報告書（5.3.5.2-7）Table 10-2 から引用

（2）治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況については 2.7.4 PFIC に示した。

2.7.6.19.2.3 有効性の評価

中間解析時では、有効性解析は実施しなかった。有効性の評価結果は、最終解析時に提示する。

2.7.6.19.2.4 安全性の評価

本項以降では、治験治療下で発現した有害事象（TEAE）を「有害事象」として示した。有害事象とは、本試験の治験薬の初回投与時、又は投与後に発現若しくは悪化し、治験薬の最終投与後 7 日以内又は EOT／早期中止（ET）来院までに報告された事象と定義した。

（1）有害事象

本試験の試験期間中、全体で 2 例以上に報告された有害事象の発現頻度を表 2.7.6.19-3 に示した。有害事象は 11 例（91.7%）で報告された。Grade 4 又は 5 の有害事象を発現した被験者はなく、Grade 3 の有害事象が 1 例で発現した〔状態悪化（PFIC の悪化）〕。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度と判断された。多く報告された有害事象は、上気道感染（4 例、33.3%）、四肢痛及び歯痛（各 3 例、各 25.0%）、腹痛、齲歯、コロナウイルス感染、上咽頭炎、肝酵素上昇（各 2 例、各 16.7%）であった。その他の有害事象はすべて 1 例での発現であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は報告されなかった。

重篤な有害事象は 600 µg/kg/day 群の 1 例で発現した〔裂肛（1 件）及び状態悪化（2 件、PFIC の悪化及び原疾患の増悪）〕。いずれの重篤な有害事象も治験薬との関連なしと判断された。重篤な有害事象を発現した症例の一覧を表 2.7.6.19-4 に示した。

特に注目すべき有害事象として、治験薬の投与中断に至った肝臓パラメータの異常（中等度の肝酵素上昇）が 1 例で発現した。当該事象は治験薬との関連なしと判断され、事象は消失したため、治験薬はその後、再開された。脂溶性ビタミン欠乏症により治験薬の投与中止に至った被験者はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はなく、死亡も報告されなかった。

表 2.7.6.19-3　全体で 2 例以上に報告された有害事象の発現頻度（Safety Population）

	No. (%) of Participants by TAK-625 Total Daily Dose (μg/kg/day)		
System Organ Class Preferred Term	300 (N=4)	600 (N=8)	Overall PFIC (N=12)
Participants with at least 1 TEAE [a]	4 (100)	7 (87.5)	11 (91.7)
胃腸障害			
歯痛	2 (50.0)	1 (12.5)	3 (25.0)
腹痛	1 (25.0)	1 (12.5)	2 (16.7)
齲歯	1 (25.0)	1 (12.5)	2 (16.7)
感染症および寄生虫症			
上気道感染	2 (50.0)	2 (25.0)	4 (33.3)
コロナウイルス感染	1 (25.0)	1 (12.5)	2 (16.7)
上咽頭炎	1 (25.0)	1 (12.5)	2 (16.7)
臨床検査			
肝酵素上昇	1 (25.0)	1 (12.5)	2 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害			
四肢痛	3 (75.0)	0	3 (25.0)

AE=adverse event; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Notes: Percentages are 100*n/N, where N is the number of participants in the Safety Population. AEs were coded using MedDRA version 22.1.
Events are sorted by decreasing frequency in system organ class and preferred term.
TEAEs include adverse events from initial dose of TAK-625 in Study MRX-800 up until 7 days past last dose date.
First dose of TAK-625 in Study MRX-800 is used to determine the TAK-625 dose level shown in the column header.
a　Participants are counted only once at the worst severity. If a severity designation is missing, it is considered as severe.
Abbreviated Interim 総括報告書（5.3.5.2-7）Table 12-3 から引用

表 2.7.6.19-4　重篤な有害事象を発現した症例一覧（Safety Population）

被験者識別コード	PFIC タイプ	発現時投与量 (μg/kg/day)	有害事象（PT）	程度	発現日[1]（投与●日目）	持続期間（日間）	転帰	治験薬との因果関係
[redacted]	PFIC2	600	状態悪化	Grade 2	225	17	回復	関連なし
		600	裂肛	Grade 2	264	5	回復	関連なし
		600	状態悪化	Grade 3	278	11	回復	関連なし

[1] Study Day is calculated relative to the date of the first dose of study drug in MRX-800.
事象名：MedDRA ver 22.1
持続期間は、有害事象の（消失日）－（発現日）+1 により算出した。
Abbreviated Interim 総括報告書（5.3.5.2-7）Listing 16.2.7.1 から引用

（2）臨床検査値

肝機能検査値異常の有害事象は 2 例で報告され、以下のとおりであった。

・肝酵素上昇 2 件（中等度 1 件及び軽度 1 件）及び血中ビリルビン増加 1 件（軽度）：1 例

・肝酵素上昇 2 件（いずれも中等度、このうち 1 件が治験薬の投与中断に至ったため、特に注目すべき有害事象と判断）：1 例

脂溶性ビタミン関連の臨床検査値では、明らかに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。脂溶性ビタミン関連する有害事象として、ビタミン D 減少（軽度）が 1 例で 1 件報告されたが、治験薬の投与中止に至った事象（特に注目すべき有害事象）ではなかった。

（3）バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインでは、臨床的に意味のある傾向又は変化は認められなかった。

肝超音波検査では 1 例に以前から存在する異常が認められたが、本試験登録前から存在する Grade 3 の有害事象（肝病変）として報告された（治験薬との関連なし、治験薬投与中止、肝移植実施、事象は消失）。別の 1 例で肝超音波検査異常が認められ、Grade 2 の有害事象として報告されたが、治験薬との関連なしと判断され、TAK-625 の用量は変更されなかった。

2.7.6.19.3 結論

本試験に登録された PFIC 被験者 12 例（Safety Population）のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点での結論を示した。

本試験登録前の TAK-625 の平均投与期間は 5.059 年であり、本試験での平均投与期間は 1.68 年であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者はなかった。

重篤な有害事象は 1 例に認められたが、治験薬との関連なしと判断された。

死亡は報告されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者はなかった。

特に注目すべき有害事象として、肝酵素上昇による治験薬の投与中断が 1 例報告された（回復、治験薬の投与再開）。

脂溶性ビタミン関連の臨床検査値に、明らかに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

全体として、PFIC を有する被験者において、TAK-625 の忍容性は良好であった。

2.7.6.20 海外第 2 相　MRX-801（進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者）：非盲検非対照試験

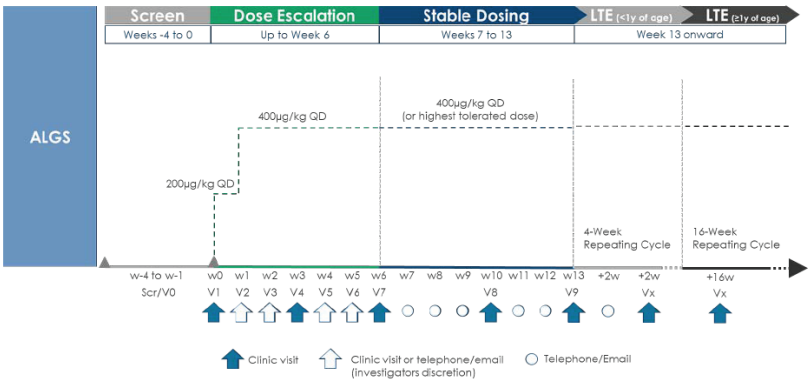
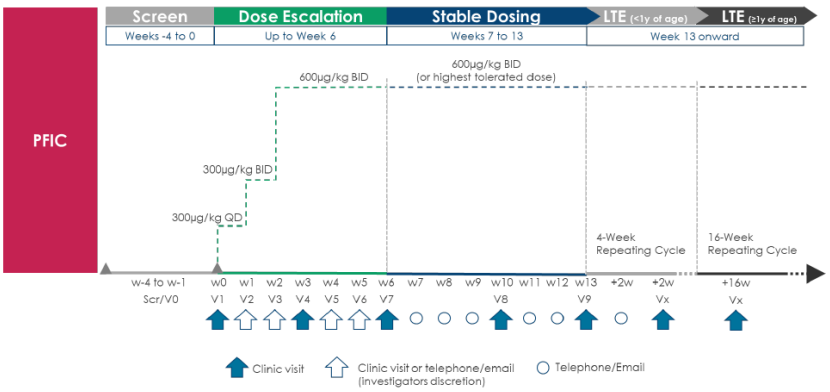
添付資料番号 5.3.5.2-8（参考）

2.7.6.20.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.20-1 に示した。

表 2.7.6.20-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	胆汁うっ滞性肝疾患であるアラジール症候群（ALGS）及び進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）を有する乳児（新生児を含む）の治療における maralixibat（以下、TAK-625）の安全性及び忍容性を評価する非盲検第 2 相試験（RISE 試験）
治験の目的	主目的 · ALGS 又は PFIC を有する乳児被験者における TAK-625 の安全性及び忍容性を評価する 副目的 · 血清胆汁酸（sBA）に対する TAK-625 の治療効果を評価する · 肝酵素（ALT、AST）及びビリルビンに対する効果を評価する · 脂溶性ビタミンに対する影響を評価する · 乳児における TAK-625 の薬物動態を評価する 探索的目的 · ベースライン時にそう痒を有する被験者において、そう痒に対する TAK-625 の効果を評価する · 成長に対する TAK-625 の効果を評価する · TAK-625 の医療資源の利用に対する影響を評価する · TAK-625 の介護者の負担に対する影響を評価する
治験の種類	第 2 相
治験のデザイン	本試験は、2 つのコホート（ALGS 及び PFIC）で構成され、各コホートに 6 例以上の被験者を登録する。それぞれのコホートでは、以下 3 つの試験期間を設けた。 1. スクリーニング期（最長 4 週間） 2. 主要試験期（13 週間） a. 用量漸増期（Week 1～6） b. 維持投与期（Week 7～13） 3. 長期継続投与期（LTE 期） 投与期間中、被験者は許容される併用薬並びに治験担当医師及び介護者の要望に合わせた標準治療に加えて TAK-625 の投与を受けた。 主要試験期の終了時（Week 13）で、Expanded Access Program への参加資格が得られるまで、治験依頼者が本プログラムを中止するまで、又は TAK-625 が市販されるまで、本試験内の LTE 期にて治療を受けた。被験者が 12 ヵ月齢になるまで、治験来院は 4 週間ごととし、来院と来院の間に電話連絡を行った。治験来院は、12 ヵ月齢を超えると 16 週間ごととした。 試験期間中のいずれかの時点で早期中止した被験者には、治験薬の最終投与から 7 日後に安全性の追跡調査として電話連絡を行った。
対象	主な選択基準は以下のとおり。 · 体重 2.5 kg 以上 · ベースライン来院時に 12 ヵ月齢未満（各コホート 3 例以上が、ベースライン来院時 9 ヵ月齢未満でなければならない） · 出生時の在胎期間が 36 週以上であること。在胎期間が 32～36 週である乳児は、月経後年齢が 36 週以上である必要がある。月経後年齢は、最後の月経の開始日から出生日までの期間と出生後の期間の合計と定義した。 · 以下に基づく ALGS 又は PFIC と診断された者 - ALGS：胆汁うっ滞の臨床的又は生化学的エビデンス（以下に定義）とともに、治験実施計画書に概説されている ALGS 診断基準を満たす者

項　　目	内　　容
対象（続き）	- PFIC：胆汁うっ滞の臨床的又は生化学的エビデンス（以下に定義）とともに、PFICに関連する遺伝子変異が 1 つ以上認められる遺伝子検査結果を有する者［ただし、遺伝子型判定に基づき、胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）機能の完全欠損が予測されるABCB11 変異により PFIC2 と診断された者〔truncating PFIC2（t-PFIC2）〕は除く］ 胆汁うっ滞のエビデンス（以下のうち 1 つ以上） ➢ 総 sBA が年齢ごとの基準値上限（ULN）の 2 倍超 ➢ 抱合型ビリルビンが 1 mg/dL 超 ➢ 胆汁うっ滞以外の理由で説明できない脂溶性ビタミン欠乏症 ➢ GGT が年齢ごとの ULN の 3 倍超 ➢ 肝疾患のみによって説明できる難治性そう痒
計画被験者数	ALGS と PFIC コホートにそれぞれ 6 例以上（計 12 例）。
投与方法・投与量及び投与期間	用量漸増期は 2～6 週間である。維持投与期は、ALGS 被験者では 400 µg/kg を 1 日 1 回（QD）又は最大耐量、PFIC 被験者では 600 µg/kg を 1 日 2 回（BID）又は最大耐量を投与することとした。 1 ヵ月齢以上の ALGS 被験者の場合、用量漸増期のスケジュールは以下のとおり。Week 6 までに目標用量である 400 µg/kg QD まで増量する。 · 用量 1：TAK-625 200 µg/kg QD を 1 週間以上投与 · 用量 2：TAK-625 400 µg/kg QD 又は最大耐量を残りの試験期間投与  ALGS=Alagille syndrome; LTE=long-term extension; QD=once daily; V=visit; w=week. 1 ヵ月齢以上の PFIC 被験者の場合、用量漸増期のスケジュールは以下のとおり。Week 6 までに目標用量である 600 µg/kg BID まで増量する。 · 用量 1：TAK-625 300 µg/kg QD を 1 週間以上投与 · 用量 2：TAK-625 300 µg/kg BID を 1 週間以上投与 · 用量 3：TAK-625 600 µg/kg BID 又は最大耐量を残りの試験期間  BID=twice daily; LTE=long-term extension; PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; QD=once daily; V=visit; w=week.

項　　目	内　　容
投与方法・投与量及び投与期間（続き）	Week 6 前に用量漸増期のスケジュールのとおりに投与継続できなかった又は更なる用量漸増に至らなかった場合、被験者は維持投与期で最大耐量を継続する。安全性又は忍容性の理由による減量は、最低用量として ALGS 被験者では 200 μg/kg QD、PFIC 被験者では 150 μg/kg BID まで許容する。これらの最低用量に忍容性のない被験者は試験を中止することとした。 1 ヵ月齢未満の ALGS 被験者及び PFIC 被験者の場合、TAK-625 75 μg/kg QD を投与することとした（被験者が 1 ヵ月齢以上となり次第、上記の内容に従って用量漸増を実施）。
評価項目	主要評価項目 · 安全性〔重篤な有害事象、因果関係が否定できない有害事象、中止に至った有害事象、及び特に注目すべき有害事象を含む治験治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現頻度。さらに、重症度別 TEAE、安全性臨床検査値のベースラインからの変化（臨床的に必要な場合、浸透圧、浸透圧ギャップ、陰イオンギャップを含む）、並びに身体検査所見、バイタルサイン、神経発達評価〕及び忍容性 ※特に注目すべき有害事象は以下のように定義した ➢ 治験薬の投与中止に至った脂溶性ビタミン欠乏症 ➢ 治験薬の投与中断及び／又は用量変更に至った肝臓パラメータの異常 ➢ プロピレングリコール毒性が疑われる及び／又は起因することが確認された事象（神経学的合併症、溶血及び不整脈に限定しない） 副次評価項目 · 以下の項目におけるベースラインから Week 13 までの変化量 ➢ 空腹時 sBA ➢ 肝酵素（血清 ALT、AST）及び血清総ビリルビン ➢ ビタミン A、D、E、K · 特定の時点における投与前及び朝投与後 2.5 時間の血漿中 TAK-625 濃度 探索的評価項目 · Itch Reported Outcome (Observer)〔ItchRO（Obs）〕朝の重症度スコアのベースラインからの変化量 · ItchRO（Obs）晩の重症度スコアのベースラインからの変化量 · ItchRO（Obs）一日重症度スコアのベースラインからの変化量（特定の日の朝と晩のスコアの最大値と定義） · Clinician Scratch Scale（CSS）スコアのベースラインからの変化量 · 身長及び体重、並びに上腕及び頭囲のベースラインからの変化量 · 被験者の疾患に関連した入院回数、救急病棟への来院、入院期間、手術及び処置 · 介護者が就労できなかった日数
解析方法	解析対象集団 Safety Analysis Set は、本試験に登録され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。Efficacy Analysis Set は、登録したすべての被験者と定義した。 安全性解析はすべて Safety Analysis Set を対象に、全体及び疾患群別に実施する。疾患群は ALGS 及び PFIC に分けて解析した。 統計手法 すべての試験データは被験者一覧に示した。 量的変数は、各治験来院時の値及びベースラインからの変化量について、例数、平均値、中央値、SD、最小値及び最大値を含む記述統計量を示した。質的変数は、各治験来院時の例数及び割合を要約した。 安全性解析では、ベースラインは、TAK-625 の初回投与前の最後の欠測のない評価と定義した。有効性解析では、ベースラインは、TAK-625 の初回投与前の最後の 2 回の欠測のない評価の平均値、又は 1 回の評価しかない場合は最後の欠測のない評価と定義した。 安全性及び忍容性の評価項目は以下のとおり。 · 重篤及び非重篤、関連あり及び関連なし、中止に至った TEAE、重症度別、特に注目すべき有害事象 · 臨床検査（血液学的検査、生化学的検査）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	· バイタルサイン（体温、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、呼吸数、体重、身長） · 身体検査所見 · 神経発達評価 · 併用療法／併用薬の使用 有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化した。MedDRA の器官別大分類（SOC）／基本語（PT）に基づいて当該事象を発現した被験者の例数及び割合を、全体及び疾患群別に示した。TEAE は重症度別及び因果関係別に更に要約した。TAK-625 との因果関係が否定できない有害事象、中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡も要約した。有害事象の被験者一覧には、事象発現時の TAK-625 の用量を記載した。 有効性評価項目は Efficacy Analysis Set で解析し、疾患群別に要約した。被験者が部分的胆汁外瘻術（PEBD）を実施する場合、Efficacy Analysis Set を用いた解析では PEBD 後に収集されたデータを除外した。多重性の調整は行わなかった。有効性データは一覧に示した。 有効性の評価項目として、sBA、ItchRO（Obs）重症度スコア及び CSS のベースラインからの変化量の推移を要約した。 薬物動態 血漿中 TAK-625 濃度は、以下の時点で測定した。 · ベースライン／Week 0 の朝の投与後約 2.5 時間 · Week 6、10、13（主要試験最終来院）の投与前及び朝の投与後約 2.5 時間 TAK-625 濃度の要約統計量（例数、平均値、SD、変動係数、中央値、最小値、最大値及び幾何平均値）は、各規定時点及び採血時間で算出した。 医療資源の利用 医療資源の利用に関する変数には、被験者の疾患に関連した入院回数、救急病棟への来院、入院期間（日数）、手術及び処置、並びに医療資源の利用のために介護者が就労できなかった日数が含まれた。記述統計量は、試験期間を通して全体別及び疾患群別に示した。 中間解析 各試験コホート（ALGS 及び PFIC）で 6 例以上が 13 週間の主要試験期を完了した時点、また、その後 12 例が登録され、各試験コホートの 13 週間の主要試験期を完了した時点に再度、中間解析を実施できることとした。中間解析の結果は最終解析には影響しない。
治験実施国（施設数）	米国、ブラジル、フランス、英国を含む 6 ヵ国（10 施設）
試験期間	ALGS：2021 年 9 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（中間解析時データカットオフ日） PFIC：2021 年 9 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（中間解析時データカットオフ日）

2.7.6.20.2 試験成績

本項以降の試験成績は、PFIC 被験者について中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の結果を示した。

2.7.6.20.2.1 被験者の内訳

本試験の登録は完了し、PFIC 被験者 10 例（12 ヵ月齢未満）が登録された。データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、9 例（90.0%）が 13 週間の主要試験期を完了し、他の 1 例（10.0%）は有害事象により主要試験期を中止した。LTE 期では 9 例が登録され、このうち 8 例はデータカットオフ日時点で LTE 期を継続中であり、他の 1 例は TAK-625 の Expanded Access Program に移行したため LTE 期を中止した。

2.7.6.20.2.2 被験者背景

（1）人口統計学的及びその他の特性

人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.6.20-2 に示した。試験登録時の年齢の平均値（SD）は 6.6（3.89）ヵ月齢であり、範囲は 1～11 ヵ月齢であった。性別は男性 7 例（70.0%）及び

女性 3 例(30.0%)であり、体重 z-score 及び身長 z-score の平均値(SD)はそれぞれ-1.49(0.946)及び-1.55（1.134）であった。ABCB11、ATP8B1 及び TJP2 遺伝子型を有する被験者は、それぞれ 7 例（70.0%）、2 例（20.0%）及び 1 例（10.0%）であった。ベースライン時には、肝臓パラメータの異常が認められ、平均値（SD）は ALT 149.00（110.108）U/L、AST 159.10（97.034） U/L 及び総ビリルビン 41.02（23.651）μmol/L であった。総 sBA は 10 例中 9 例で高値が示され、ベースライン時の平均値（SD）は 228.32（107.525）μmol/L、範囲は 60.9～391.7 μmol/L であった。なお、他の 1 例の総 sBA のベースライン値は、検体採取量が不十分であったため収集できなかった。7 例を対象とした ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースライン時の平均値（SD）は 1.010（0.9077）であった。なお、この ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアに基づくそう痒評価は、治験実施計画書の改訂により試験途中で追加された。このため、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアは、登録例 10 例のうち、治験実施計画書の当該改訂後に ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの評価が可能であった実施医療機関に登録された 7 例からスコアは収集された。CSS スコア評価では、7 例（70%）にそう痒が認められ、CSS スコアは 1（気を紛らわす事ができないときにこする又は軽く掻く）～3（明らかな擦過傷がある）であった。

表 2.7.6.20-2　人口統計学的及びその他の特性（Safety Analysis Set）

Variable Statistics or Category	Participants with PFIC (N=10)
Age, in months	
Mean	6.6
SD (SE)	3.89 (1.23)
Median	6.0
Minimum, maximum	1, 11
Sex, n (%)[a]	
Male	7 (70.0)
Female	3 (30.0)
Race, n (%)[a]	
White	6 (60.0)
Not reported	4 (40.0)
Weight z-score	
Mean	-1.49
SD (SE)	0.946 (0.299)
Median	-1.41
Minimum, maximum	-3.8, -0.4
Height z-score	
Mean	-1.55
SD (SE)	1.134 (0.359)
Median	-1.12
Minimum, maximum	-3.4, -0.4
PFIC Genotype, n (%)[a]	
ABCB11	7 (70.0)
ATP8B1	2 (20.0)
TJP2	1 (10.0)

PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; SD=standard deviation.

a Percentages are 100*n/N based on participants in the Safety Analysis Set.

改訂 Abbreviated Interim 総括報告書（5.3.5.2-8）Table 10-2 から引用

（2）治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況については 2.7.4 PFIC に示した。

2.7.6.20.2.3 有効性の評価

本項では、中間解析時点での、PFIC 被験者 10 例の ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコア、CSS スコア及び sBA のベースラインからの変化量の解析結果を示した。最終解析時に、全 PFIC 被験者でのすべての有効性の結果を示す。

（1）ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコア

本試験では、治験実施計画書が試験途中で改訂され、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアに基づくそう痒評価が追加された。このため、本項では、治験実施計画書の当該改訂後に ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの評価が可能であった実施医療機関に登録された 7 例を対象とした解析結果を示した。

5 ヵ月齢未満の被験者（4 例）でのベースライン時の ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアはいずれも 2 未満であったのに対し、5 ヵ月齢以上の被験者では 3 例中 2 例でスコアは 2 を超えていた。6 ヵ月齢未満の被験者では掻破等の細かな動作を行う能力が十分に発達していないため、介護者が被験者のそう痒症状を見逃すことで過小評価してしまう可能性、並びに被験者の月齢間で一貫した評価がなされない可能性が考えられる。

ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースライン値の平均値（SD）は、1.010（0.9077）であった。また、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 13（主要試験期の最終時点）で 0.286（1.8070）、Week 21 で 0.045（1.0869）であった。

個々の被験者のベースラインから Week 13 までの ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの推移は、評価対象の 5 例中 2 例が減少〔うち 1 例はスコアが 0 に減少（完全寛解）〕、2 例が増加、1 例が不変であった。また、ベースラインから Week 21 までの ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの推移は、評価対象の 4 例中 3 例が減少〔うち 1 例はスコアが 0 に減少（完全寛解）〕、1 例が増加を示した。なお、中間解析のデータカットオフ日時点では、Week 21 以降の ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの評価対象例は少なかった。

（2）Clinician Scratch Scale スコア

ベースライン時、CSS スコアで評価したそう痒（CSS スコアが 1 以上）は 10 例中 7 例（70.0%）に認められた。また、CSS スコアが 0（そう痒なし）であった 3 例を含む計 10 例の CSS スコアのベースライン値の平均値（SD）は 1.55（1.212）であった。

CSS スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 13（主要試験期の最終時点）で 0.15（1.415）、Week 29 で-0.17（1.696）であった。

個々の被験者のベースラインから Week 13 までの CSS スコアの推移は、評価対象の 10 例中 2 例が減少〔2 例ともスコアは 0 に減少（完全寛解）〕、3 例が増加、5 例が不変であった。また、ベースラインから Week 29 までの CSS スコアの推移は、評価対象の 9 例中 4 例が減少〔うち 3 例はスコアが 0 に減少（完全寛解）〕、3 例が増加、2 例が不変であり、ベースラインからの CSS スコアの減少（改善）例数が増加した。

（3）血清胆汁酸

sBA のベースライン値は 10 例中 9 例で収集され、他の 1 例では検体採取量が不十分であったため、ベースライン値は収集できなかった。これらの 9 例の sBA のベースライン値は全例とも高値であり、平均値（SD）は 228.32（107.525）μmol/L であった。

sBA のベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 13 で-107.96（146.766）μmol/L、Week 29 で-67.87（139.396）μmol/L であった。

個々の被験者のベースラインから Week 13 までの sBA の推移は、評価対象の 8 例中 7 例が低下、1 例が上昇を示し、また、sBA の低下を示した 7 例中 4 例の低下率は 31%～96%であった。sBA の低下は Week 29 においてもほとんどの被験者で維持され、ベースラインから Week 29 までの sBA の推移は、評価対象の 8 例中 6 例が低下、2 例が上昇を示し、また、sBA の低下を示した 6 例中 4 例の低下率は 22%～96%であった。以上の結果より、13 週間の主要試験期及び LTE 期の Week 29 ともに、TAK-625 投与による sBA のベースラインからの大きな低下が示された。

2.7.6.20.2.4 安全性の評価

本項以降では治験治療下で発現した有害事象（TEAE）を「有害事象」として示した。

（1）有害事象

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.20-3 に示した。1 件以上の有害事象は 10 例全例（100%）に発現した。多く報告された有害事象は、嘔吐（5 例、50.0%）及び上咽頭炎（4 例、40.0%）であった。ほとんどの有害事象の重症度は Grade 1 であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 3 例（30.0%）にみられ、発現した有害事象はいずれも SOC が胃腸障害の事象であった（下痢、腹部不快感、腹痛、排便回数増加）。いずれも重症度は Grade 1 であり、転帰は回復であった。

Grade 3 以上の有害事象は 1 例（10.0%）にみられ、医師の報告用語で A 型インフルエンザウイルス感染（SOC：感染症および寄生虫症、PT：インフルエンザ）、腹部敗血症を合併した急性穿孔性虫垂炎、間欠性便秘による腸管部分閉塞（SOC：胃腸障害、PT：腸閉塞）及び宿便（SOC：胃腸障害、PT：糞塊）が発現し、いずれも治験薬との関連なしと判断され、転帰は回復であった。

重篤な有害事象は 2 例（20.0%）に 5 件報告された。その内訳は、アデノウイルス性胃腸炎が 1 例（治験薬の投与中断）、並びにインフルエンザ、アデノウイルス感染、腹部敗血症を合併した急性穿孔性虫垂炎及び腸閉塞が同一被験者に各 1 件報告された（腹部敗血症を合併した急性穿孔性虫垂炎では治験薬の投与中断、その他の 3 件は投与変更なし）。すべての重篤な有害事象が治験薬との関連なしであった。重篤な有害事象を発現した症例の一覧を表 2.7.6.20-4 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（10.0%）にみられ、ALT 増加であった。当該事象は、特に注目すべき有害事象のうち、治験薬の投与中断及び／又は用量変更に至った肝臓パラメータの異常の有害事象として報告された（詳細は 2.7.6.20.2.4（2）1）を参照）。また、特に注目すべき有害事象の他の 2 つのカテゴリー（治験薬の投与中止に至った脂溶性ビ

タミン欠乏症、並びにプロピレングリコール毒性が疑われる及び／又は起因することが確認された事象）に該当する有害事象はなかった。

死亡に至った有害事象はなかった。

本試験の対象となった 12 ヵ月齢未満の PFIC 被験者で、ほとんどの有害事象は Grade 1 であり、TAK-625 の忍容性は良好であった。

表 2.7.6.20-3　2 例以上で報告された有害事象の発現頻度（Safety Analysis Set）

System Organ Class [a] Preferred Term	No. (%)[b] of Participants with PFIC (N=10)
At least 1 TEAE	10 (100)
血液およびリンパ系障害	2 (20.0)
凝血異常	2 (20.0)
胃腸障害	7 (70.0)
嘔吐	5 (50.0)
下痢	3 (30.0)
生歯	2 (20.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (30.0)
発熱	3 (30.0)
感染症および寄生虫症	10 (100)
上咽頭炎	4 (40.0)
上気道感染	3 (30.0)
コロナウイルス感染	2 (20.0)
インフルエンザ	2 (20.0)
ウイルス感染	2 (20.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (60.0)
咳嗽	3 (30.0)
鼻漏	3 (30.0)

PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis; TEAE=treatment-emergent adverse event.

Notes: System organ class terms are sorted alphabetically, and preferred terms are sorted in descending order of frequency within each system organ class.

a Adverse events were coded using MedDRA version 22.1.

b Percentages are 100*n/N based on participants in the Safety Analysis Set.

改訂 Abbreviated Interim 総括報告書（5.3.5.2-8）Table 12-3（Table 14.3.1.2）から引用

表 2.7.6.20-4　重篤な有害事象を発現した症例一覧（Safety Analysis Set）

被験者識別コード	発現時投与量（μg/kg/day）	有害事象（PT）	程度	発現日[1]（投与●日目）	持続期間（日間）	転帰	治験薬との因果関係
[redacted]	1200	インフルエンザ	Grade 3	56	5	回復	関連なし
	1200	アデノウイルス感染	Grade 2	161	8	回復	関連なし
	1200	腹部敗血症を合併した急性穿孔性虫垂炎*	Grade 3	239	16	回復	関連なし
	1200	腸閉塞	Grade 3	263	9	回復	関連なし
[redacted]	1200	アデノウイルス性胃腸炎	Grade 2	41	7	回復	関連なし

[1] Study Day is calculated relative to the first dose of study drug administration after enrolling in the MRX-801 study.

* MedDRA version 22.1 でコーディングされていないため、医師の報告用語を記載した。

事象名：MedDRA ver 22.1

持続期間は、有害事象の（消失日）－（発現日）+1 により算出した。

改訂 Abbreviated Interim 総括報告書（5.3.5.2-8）Listing 16.2.5 及び Listing 16.2.7.2 から引用

（2）臨床検査値

1）肝生化学的検査

臨床的に意味があると考えられる臨床検査値異常は有害事象として報告することとされ、肝生化学的検査に関連した有害事象としてALT増加が1例に1件報告された。重症度はGrade 2で、転帰は回復せず、治験薬との関連なしであった。治験薬の投与中断基準を満たしたため、治験薬の投与を中断し、その後、被験者は本試験を中止した。

また、他の1例で血中重炭酸塩減少2件及び血中カルシウム減少1件が報告された。重症度はGrade 2の血中重炭酸塩減少が1件、残りはGrade 1であった。いずれも治験薬の変更はなく、転帰は回復し、治験薬との関連なしであった。

試験登録時、ほとんどの被験者に肝機能検査値異常が認められた。ベースライン時のALT、AST及び総ビリルビンの平均値（SD）は、それぞれ149.0（110.108）U/L、159.10（97.034）U/L及び41.02（23.651）μmol/Lであり、中等度から重度の胆汁うっ滞を有する乳児集団であることが示された。Week 13及びWeek 29におけるALTのベースラインからの変化量の平均値は、それぞれ-15.22 U/L及び-38.78 U/Lであった。ALTは、Week 13では、減少6例、不変2例、増加1例であった。Week 29では、Week 13で改善が認められた被験者のほとんどでALTは持続的にベースラインから低下していた。総ビリルビンの異常は、ベースライン時に10例中8例で認められた。Week 13及びWeek 29における総ビリルビンのベースラインからの変化量の平均値は、それぞれ-20.02 μmol/L及び-8.36 μmol/Lであった。Week 13の時点では、減少8例、わずかな増加1例であった。Week 13において、2例で総ビリルビンがそれぞれ82%及び86%の大幅な減少が認められたことは注目すべき点である。Week 13までに4例に総ビリルビンの正常化が認められ、3例でWeek 29までこの正常化が維持された。

2）脂溶性ビタミン

乳児を対象とした試験では、採血量は制限せざるを得ず、月齢が低いほど採血量も少ない。このため、主要試験期の最初の数週間は脂溶性ビタミンの欠測が多かった。治験実施計画書改訂版5により、臨床検査測定を均等に分布させ、より頻繁な脂溶性ビタミン測定を可能にしたことから、主要試験期の後半では脂溶性ビタミンの検体数を増やすことができた。

ビタミンA、D、Eの血清中濃度検査を実施した。ビタミンK欠乏症の評価は、国際標準比（INR）によって行った。ほとんどの被験者では、主要試験期及びLTE期中に脂溶性ビタミン濃度は維持又は軽度上昇したが、これは慢性胆汁うっ滞の標準治療としての脂溶性ビタミン補給によるものと考えられた。ベースライン時にINRがわずかに高値であった2例では、主要試験期中において正常値であった。全体として、INRは主要試験期及びLTE期中に変動があった。2例はWeek 13で増加し、値は1.4～1.5であった。2例のうち1例では、Week 29までに値は改善した。もう1例は、INRが2.2に増加し、凝血異常の有害事象が報告された。治験薬投与を一時中断し、Vitaconを1回投与した。その後、INRは1.09と正常化し、治験薬投与を再開した。

この解析の結果、胆汁うっ滞を有する乳児PFIC集団では、脂溶性ビタミン濃度の維持において標準治療としてのビタミン補給が重要であることが示唆された。

3）薬物動態

TAK-625 投与後 2.5 時間の血漿中 TAK-625 濃度の平均値（SD）は 0.0316（0.08945）ng/mL（範囲：0～0.253 ng/mL）であった。この結果は、12 ヵ月齢超の PFIC 患者を対象とした過去の TAK-625 試験の結果と一致した。

（3）バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連するその他の所見は、最終解析時に示す。

2.7.6.20.3 結論

乳児（12 ヵ月齢未満）を対象とした本試験では、すべての PFIC 被験者（1～11 ヵ月齢）が用量漸増スケジュールに従い、目標用量である 600 µg/kg BID までの漸増に成功し、LTE 期においてその用量を継続した。

そう痒は、ItchRO（Obs）スコア及び CSS スコアに基づき評価された。しかしながら、6 ヵ月齢未満の被験者では掻破等の細かな動作を行う能力が十分に発達していないため、乳児のそう痒の観察には限界がある場合がある。このことは、本試験での ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースライン値にも反映されており、5 ヵ月齢未満の被験者（4 例）での当該ベースライン値はいずれも 2 未満であったのに対し、5 ヵ月齢以上の被験者では 3 例中 2 例でスコアは 2 を超えていた。ただし、これらの評価の結果、全体的には多くの被験者でベースライン時にそう痒が認められており、TAK-625 投与開始後は主要試験期及び LTE 期を通じて、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコア及び CSS スコアともに軽微な改善が示された。sBA の評価については、いずれの評価対象例ともベースライン値は高値であった。TAK-625 投与開始後の sBA は、ほとんどの被験者でベースラインから低下しており、特に、2 例の sBA 低下率は主要試験期で 95%超と大きく、その低下は LTE 期でも維持され、TAK-625 の持続的な効果が示された。

TAK-625 の忍容性は良好であった。すべての重篤な有害事象は治験薬との関連なしと判断され、転帰は回復した。治験薬の投与中断及び治験中止に至った特に注目すべき有害事象が 1 件報告された。ほとんどの有害事象は重症度が Grade 1 であり、特に治療薬を必要とせず、消失した。Grade 3 以上の有害事象は 1 例報告された。死亡に至った有害事象はなかった。

ほとんどの被験者でベースライン時に肝機能検査値異常が認められた。全体として、ALT 及び総ビリルビンの減少が認められた。脂溶性ビタミン濃度では、ほとんどの被験者で維持又は軽度上昇したが、これは慢性胆汁うっ滞の標準治療としてのビタミン補給によるものと考えられた。

低吸収の薬剤で予想されるように、TAK-625 の血漿中濃度は 12 ヵ月齢未満の本試験の被験者集団において低かった。

全体として、中等度から重度の胆汁うっ滞を有する 12 ヵ月齢未満の PFIC 患者で、そう痒及び胆汁うっ滞の変化が認められ、TAK-625 の忍容性は良好であった。

2.7.6.21 国内第 3 相　TAK-625-3002（進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者）：非盲検非対照試験

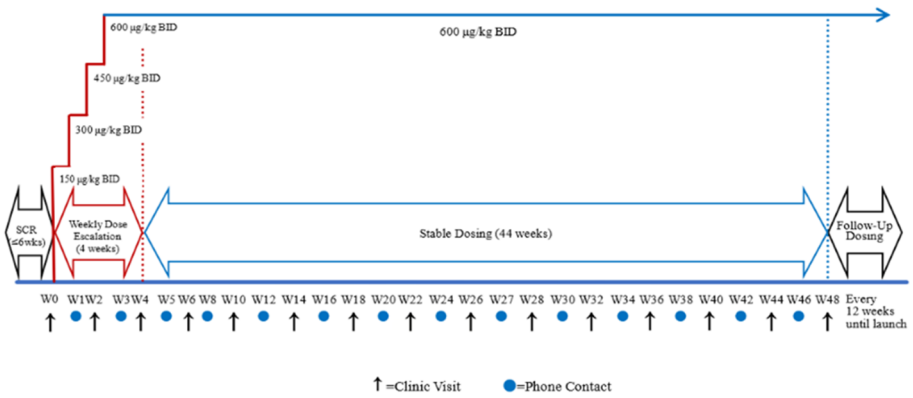
添付資料番号 5.3.5.2-9（評価）

2.7.6.21.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.21-1 に示した。

表 2.7.6.21-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）患者の治療における TAK-625 の有効性及び安全性を検討する第 3 相非盲検試験
治験の目的	主目的 · 主要コホートにおける TAK-625 の有効性を評価する · PFIC 患者における TAK-625 の安全性を評価する 副目的 · PFIC 患者における TAK-625 の有効性を評価する · PFIC 患者における TAK-625 の薬物動態を評価する その他の目的 · 追加コホートの主要評価項目、副次評価項目及び探索的評価項目を評価する。
治験の種類	第 3 相
治験のデザイン	本試験は、日本人の PFIC 患者の治療における、TAK-625 の有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、非対照の国内第 3 相試験である。本試験は、スクリーニング期（治験薬投与前 6 週間以内）、4 週間（最長 6 週間）の用量漸増期、44 週間の維持投与期、及び追跡調査期（TAK-625 が日本で承認若しくは市販されるまで、又は被験者が試験を中止するか、治験担当医師が被験者の参加中止を決定するか、治験依頼者が当該適応症におけるプログラム若しくは開発を中止するまで）で構成された。 用量漸増期〔4 週間（最長 6 週間）：Week 0～4（6）〕 ベースライン来院（Week 0/Visit 2）時に、被験者は試験への適格性が継続していることを確認し、150 µg/kg 1 日 2 回（BID）の経口投与を開始した。治験薬は各来院（Week 0/Visit 2、Week 2/Visit 3、Week 4/Visit 4）時に交付され、被験者への連絡（電話連絡）は、Week 1 及び 3 に実施された。用量は、治験薬との関連あり又は関連あるかもしれない重大な安全性（例：肝機能パラメータ異常及び脂溶性ビタミン欠乏症）又は忍容性の懸念〔例：消化管関連の治験治療下で発現した有害事象（TEAE）〕がない場合、週 1 回増量した〔150 µg/kg から 300 µg/kg、450 µg/kg、600 µg/kg BID〕。 上述のような安全性の懸念がある被験者は、用量漸増を継続する前に、忍容性が以前に示された用量まで 1 週間にわたって減量することを可能とした。試験継続のための最低用量は 150 µg/kg BID 投与である。この用量に耐えられない被験者は試験参加を中止した。用量漸増期は、安全性又は忍容性の懸念に応じて最長 6 週間まで延長できるとした。 維持投与期（44 週間：Week 5～48） 用量漸増期後の維持投与期では、各被験者は Week 4 又は Week 6 の用量（最大耐量）で治験薬の投与を継続した。被験者は Week 6、10、14、18、22、26、28、32、36、40、44、48 に実施医療機関に来院し、診察を受けた。被験者への連絡（電話連絡）は、維持投与期を通じて適宜実施した。被験者及び介護者は、試験期間を通じて 1 日 2 回、Itch Reported Outcome（ItchRO）を記録した。 追跡調査期（Week 48 終了以降） さらに追跡調査期では、各被験者は治験薬の投与を継続した。安全性評価は、Week 48 から 12 週間ごとにすべての被験者を対象に実施した。長期の有効性評価は、胆汁酸の測定及び ItchRO の評価により実施した。 安全性フォローアップ（最終来院／早期中止後） 被験者／介護者は、最終治験来院又は早期中止来院から 7 日後に、被験者の最終安全性フォローアップ（電話連絡）を行った（スクリーニング時脱落例を除く）。

項　　目	内　　容
治験デザイン	 BID=1 日 2 回、SCR=スクリーニング、W=Week [a] 用量漸増期は、安全性又は忍容性の懸念に応じて最長 6 週間まで延長できる。
対象	1 ヵ月齢以上の日本人 PFIC 患者。PFIC2 と診断された患者のうち、ABCB11 の変異から胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）の機能が残存していると予測される被験者〔non-truncating PFIC2（nt-PFIC2）被験者〕を主要コホートに登録した。その他の PFIC サブタイプ〔例：truncating PFIC2（t-PFIC2）、PFIC1/3/4、その他の PFIC 変異〕を有する被験者又は術後の被験者を追加コホートに登録した。詳細な選択基準及び除外基準は以下に示した。 選択基準 1. 治験手順が行われる前に、同意・説明文書／アセント（該当する場合）及び必要な個人情報の使用許諾に、被験者による署名及び日付記入が可能な者 被験者が 18 歳未満である場合、治験責任医師又は治験分担医師は、当該被験者からだけでなく、代諾者からも書面による同意を取得する責任を負う。 2. 同意取得時に体重が 3.0 kg 以上、1 ヵ月齢以上の日本人の男性又は女性 12 ヵ月齢未満の被験者は、出生時の在胎期間が 36 週以上であること。在胎期間が 32～36 週である被験者は、月経後年齢が 36 週以上である必要がある。月経後年齢は、最後の月経の開始日から出生日までの期間と出生後の期間の合計と定義する。 3. 胆汁うっ滞〔総 sBA が基準値上限（ULN）の 3 倍以上であることにより確認〕を有する者（主要コホートのみに適用） 4. スクリーニング期間中に連続した 4 週間で Itch Reported Outcome (Observer)〔ItchRO（Obs）〕の朝の平均スコアが 1.5 以上で、ベースライン来院（Week 0/Visit 2）に至った者。乳幼児ではそう痒の評価が困難であるため、スクリーニング時の年齢が 12 ヵ月齢未満で、そう痒の評価がやむを得ず困難である被験者は、必ずしも上記のスコアを満たす必要はない 5. 介護者により、スクリーニング期間中に連続した 4 週間で有効*な朝の ItchRO（Obs）が少なくとも 21 回入力され、ベースライン来院（Week 0/Visit 2）に至った者〔*有効な報告は入力完了及び「I don’t know（不明）」以外の回答が該当。無効な報告が認められる最大回数は 7 回、ベースライン来院（Week 0/Visit 2）前の過去 7 日間に無効な報告が 2 回以下〕 6. 以下に基づき PFIC と診断された者： 慢性胆汁うっ滞〔持続性（6 ヵ月超*）のそう痒、並びに生化学的検査での異常及び／又は進行性肝疾患の病理学的所見により確認〕（*12 ヵ月齢未満の被験者については 6 ヵ月以内でもよい） かつ 主要コホート： a. 遺伝子型判定に基づき、疾患を引き起こす ABCB11 の変異に一致する遺伝子検査結果（PFIC2）を有する者 追加コホート： a. 遺伝子型判定に基づき、疾患を引き起こす ATP8B1（PFIC1）、ABCB4（PFIC3）又は TJP2（PFIC4）の変異に一致する遺伝子検査結果を有する者 b. 既知の変異がない又は上記以外の既知の変異がある PFIC 表現型を有する者 c. PFIC を有し、胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術歴を有するものや、胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術を有した者

項　　目	内　　容
対象（続き）	7. 避妊手術を受けた男性又は妊娠する可能性がない女性。避妊手術を受けていない男性及び妊娠又は授乳中でない妊娠する可能性のある女性で、性生活を持つ場合、試験期間中及び治験薬の最終投与後 30 日間は、許容される避妊法を使用することに同意しなければならない。妊娠可能な女性は妊娠検査の結果が陰性でなければならない。 8. 規定の遠隔来院〔被験者への連絡（電話連絡）〕の実施のために電話連絡が可能である被験者（可能な場合）及び介護者 9. 介護者及びアセント取得年齢を超える被験者はいずれも、質問票を読んで理解できること 10. 本試験中、同一の介護者に連絡が取れることとする。 11. 本試験中に一貫性を保つため、被験者が成人（18 歳以上）であっても、ItchRO（Obs）は同一の介護者が記入する。 <u>除外基準</u> 1. 遺伝子型判定に基づき、ABCB11 変異の種類によって BSEP 機能の完全欠損が予測される ABCB11 変異により PFIC2 と診断された者（t-PFIC2）（主要コホートのみに適用）。当該被験者は（選択基準 6.b)又は 6.c)に基づき）追加コホートで本試験に登録され得る（詳細は治験実施計画書参照） 2. 疾患進行を伴わない間欠性の胆汁うっ滞の既往歴に基づき、良性反復性肝内胆汁うっ滞症と診断された者 3. アトピー性皮膚炎、又はそう痒を伴うその他の非胆汁うっ滞性疾患の合併又は最近の既往（1 年未満）を有する者 4. 腸肝循環の外科的遮断の既往がある者（主要コホートのみに適用） 5. スクリーニング時又はスクリーニング前 6 ヵ月間に、静脈内輸液又は栄養介入が必要な慢性下痢及び／又はその後遺症を有する者 6. 肝移植歴、又は現在、緊急の肝移植を要する者 7. 非代償性肝硬変〔国際標準比（INR）が 1.5 超、及び／又はアルブミンが 30 g/L 未満、臨床的に問題となる腹水及び／又は静脈瘤出血及び／又は脳症の既往又は存在〕を有する者 8. スクリーニング時に ALT 又は血清総ビリルビンが ULN の 15 倍超の者 9. その他の肝疾患を有する者 10. 薬剤の吸収・分布・代謝・排泄、腸管における胆汁酸塩の代謝に影響を与えることが知られている疾患又は症状があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者（例：炎症性腸疾患） 11. スクリーニング時の超音波検査を含む画像検査で肝臓に悪性の可能性がある腫瘍を指摘された者 12. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染の既往がある者 13. スクリーニング来院（Visit 1）前 5 年以内にがん（上皮内癌を除く）と診断された者 14. 薬物乱用又はアルコール乱用の既往がある者 15. スクリーニング前 28 日以内及び試験期間を通じて、胆汁酸、脂質吸着樹脂又は回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害薬の投与を受けた者（詳細は治験実施計画書を参照） 16. スクリーニング開始時点で、投与期間が 6 ヵ月未満のフェニル酪酸ナトリウムの投与を受けている者（詳細は治験実施計画書を参照） 17. スクリーニング前の 28 日以内又は半減期の 5 倍（いずれか長い方）の期間内に別の臨床試験に参加した者 18. 同意取得の妥当性を損なったり、被験者の安全性を損なったり、治験実施計画書の不遵守又は治験手順の実施不能につながる可能性がある、その他の理由（例：医療レジメンの不遵守、信頼性の欠如、疾患、精神不安定性、認知障害）により、治験責任医師又は治験分担医師若しくは治験依頼者のメディカルモニターが対象として不適当と判断した者 19. TAK-625 又はそのいずれかの成分に対する過敏症が既知である者
計画被験者数	主要コホート（nt-PFIC2）：最大約 3 例 追加コホート（その他の PFIC）：最大約 6 例

項　　目	内　　容
投与方法・投与量及び投与期間	用法・用量 · 用量漸増期： 用量漸増期は、以下の週ごとのステップで構成された。 ➢ 用量 1：TAK-625 150 µg/kg を BID で 1 週間投与 ➢ 用量 2：TAK-625 300 µg/kg を BID で 1 週間投与 ➢ 用量 3：TAK-625 450 µg/kg を BID で 1 週間投与 ➢ 用量 4：TAK-625 600 µg/kg を BID で残りの試験期間にわたって投与 · 維持投与期： 維持投与期では、各被験者は Week 4 又は Week 6 の用量（最大耐量）で治験薬の投与を継続した。 · 追跡調査期： 追跡調査期では、各被験者は Week 4 又は Week 6 の用量（最大耐量）で治験薬の投与を継続した。 投与期間 · 用量漸増期：4 週間（最長 6 週間） 用量漸増期は、安全性又は忍容性の懸念に応じて最長 6 週間まで延長できた。 · 維持投与期：44 週間 · 追跡調査期：TAK-625 が日本で承認若しくは市販されるまで、又は被験者が試験を中止するか、治験責任医師又は治験分担医師が被験者の参加中止を決定するか、治験依頼者が当該適応症におけるプログラム若しくは開発を中止するまで
評価項目	有効性 **主要評価項目** · ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量 **重要な副次評価項目** · ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量 · ベースラインから Week 26 までの総 sBA の変化量 **副次評価項目** · ベースラインから Week 26 までに sBA の良好なコントロール（102 µmol/L 未満への低下、又は 75%超の低下、又は正常化と定義）が得られた被験者の割合 · ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた、ItchRO（Obs）週平均重症度スコア（朝晩の最大重症度に基づくスコア）の変化量 **探索的評価項目** · 特定の各来院時の ItchRO（Obs）晩の平均重症度及び平均発現頻度スコアにおけるベースラインからの変化量 · 特定の各来院時の ItchRO（Obs）朝の平均重症度及び平均発現頻度スコアにおけるベースラインからの変化量 · 総 sBA のベースラインから特定の各来院までの変化量 · 肝臓関連の臨床検査値〔ALT、総ビリルビン及び直接ビリルビン（抱合型）〕、胆汁酸分画、7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン（7αC4）、線維芽細胞増殖因子 19（FGF-19）*、オートタキシン*、非侵襲的線維化マーカーのベースラインからの変化量：特定の各来院時の fibrosis-4（FIB-4）Index 及び AST／血小板比指数（APRI） *体格が小さすぎるために必要な量の血液を採取できない被験者については、FGF-19 及びオートタキシンは必須ではない。 · 小児 QoL 評価尺度（PedsQL）をパラメータとした quality of life（QOL）の経時的変化 · 特定の各来院時における身長 z-score 又は体重 z-score のベースラインからの変化量（ベースラインからの変化量が 0 超） · 白取の痒み重症度基準スコア及び Clinician Scratch Scale（CSS）におけるベースラインから特定の各来院時までの変化量 · 肝関連イベントまでの期間〔部分的胆汁外瘻術（PEBD）、肝移植の待機登録、非代償性肝硬変（肝性脳症、静脈瘤出血、腹水、特発性細菌性腹膜炎）、肝細胞癌（HCC）、及び死亡〕 薬物動態 · Week 10 の投与前及び朝の投与から約 2.5 時間後の TAK-625 の血漿中濃度 · Week 14（又は Week 26 までのいずれかの来院時）の投与前（任意）及び朝の投与から約 30 分後の TAK-625 の血漿中濃度

項　　目	内　　容
評価項目（続き）	安全性 · 有害事象（重篤な有害事象、治験薬と関連のある有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び臨床的に注目すべき有害事象を含む）の発現頻度 臨床的に注目すべき有害事象には以下を含める。 ➢ 脂溶性ビタミン欠乏症 ➢ 肝機能パラメータの異常 · 臨床検査値（血液学的検査、生化学的検査、尿検査、その他）、身体検査〔体重、身長、体格指数（BMI）を含む〕、バイタルサイン及び心電図（ECG）パラメータのベースラインからの変化
解析方法	有効性 主要評価項目、重要な副次評価項目及びその他の副次評価項目は、主要コホートの結果を主として評価した。 **主要評価項目** 主解析：Intention-to-Treat（ITT）Set のうち主要コホートを対象として、要約統計量及び平均値の両側 95% CI を算出した。 副解析：補足的解析の観点から、Per Protocol Analysis Set のうち主要コホートを対象として、主解析と同様の解析を行い、結果の安定性を検討した。 その他の解析：当該コホートに十分な計画被験者数が存在する場合、ITT Set のうち追加コホート、全コホート、PFIC1 サブコホート及び PFIC3 サブコホートを対象として、主解析と同様の解析を行った（コホートごとに解析を実施）。 **重要な副次評価項目** ITT Set のうち主要コホートを対象として､要約統計量及び平均値の両側 95% CI を算出した。また、補足的解析の観点から、Per Protocol Analysis Set のうち主要コホートを対象として同様の解析を行い、結果の安定性を検討した。 さらに、当該コホートに十分な計画被験者数が存在する場合、ITT Set のうち追加コホート、全コホート、PFIC1 サブコホート及び PFIC3 サブコホートを対象として、上記と同様の解析を行った（コホートごとに解析を実施）。 **副次評価項目** 連続変数について、ITT Set のうち主要コホートを対象として要約統計量及び平均値の両側 95% CI を算出した。また、二値変数について、ITT Set のうち主要コホートを対象として頻度集計を行うとともに割合の両側 95% CI を算出した。 さらに、当該コホートに十分な計画被験者数が存在する場合、ITT Set のうち追加コホート、全コホート、PFIC1 サブコホート及び PFIC3 サブコホートを対象として、上記と同様の解析を行った（コホートごとに解析を実施）。 薬物動態 Safety Analysis Set のうち主要コホート、追加コホート及び全コホートを対象として、TAK-625 の血漿中濃度について、規定された来院／検体採取時点ごとに、要約統計量を算出した。 安全性 Safety Analysis Set のうち主要コホート、追加コホート及び全コホートを対象として、以下の解析を行った。 · TEAE TEAE は、治験薬投与開始後に発現した有害事象とした。TEAE は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語にて要約した。 ➢ すべての TEAE の頻度集計 ➢ 治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE の頻度集計 ➢ すべての TEAE の程度別頻度集計 ➢ 治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE の程度別頻度集計 ➢ 治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE の頻度集計 ➢ 重篤な TEAE の頻度集計 ➢ 臨床的に注目すべき TEAE の頻度集計 · 臨床検査結果、バイタルサイン、ECG 及び身体検査（体重、身長及び BMI を含む）計量値について、検査値及びベースラインからの変化量の要約統計量を評価時点ごとに算出した。また、検査値の個別推移図を作成する。計数値について、投与前後のシフトテーブルを作成した。
治験実施国（施設数）	日本（4 施設）
試験期間	2023 年 1 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Week 48 までの中間解析時の最終被験者来院／連絡日）

2.7.6.21.2 試験成績

試験成績は、以下の 2 回の解析結果を示した。

・Week 26 までの中間解析時の最終被験者来院／連絡日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、以下、Week 26 までの中間解析時）。なお、各被験者において Day 197 までのデータを中間解析に用いた。

・Week 48 までの中間解析時の最終被験者来院／連絡日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、以下、Week 48 までの中間解析時）。なお、各被験者において Day 351 までのデータを中間解析に用いた。

2.7.6.21.2.1 被験者の内訳

（1）Week 26 までの中間解析時

本試験における各評価項目の解析に使用された被験者コホート別に被験者の内訳及び解析対象集団をそれぞれ表 2.7.6.21-2 及び表 2.7.6.21-3 に示した。投与期間に移行したのは 5 例で、そのうち主要コホートに 3 例、追加コホート 2 例が組み入れられた。Week 26 の治験薬投与を 5 例全例が完了し、本中間解析時点で投与継続中であった。

表 2.7.6.21-2 被験者の内訳 - Week 26 までの中間解析時

Subject Eligibility (All Subjects Who Signed the Informed Consent Form):

	Number of Subjects (%)		
	Primary Cohort (N=3)	Supplemental Cohort (N=4)	All Cohorts (N=7)
All Subjects Who Signed the Informed Consent Form	3	4※	7※
Eligible for Entrance into the Treatment Period [a]	3 (100)	2 (50.0)	5 (71.4)
Not Eligible for Entrance into the Treatment Period [a]	0	2※ (50.0)	2※ (28.6)
Primary Reason for Not Eligible for Entrance into the Treatment Period [b]			
Adverse Event	0	0	0
Screen Failure	0	2※ (100)	2※ (100)
Protocol Deviation	0	0	0
Lost to Follow-up	0	0	0
Pregnancy	0	0	0
Withdrawal by Subject	0	0	0
Study Terminated by Sponsor	0	0	0
Other	0	0	0

ID=identification.

[a] Percentages are based on subjects who signed the informed consent form.

[b] Percentages are based on subjects who were not eligible for entrance into the treatment period.

※ This count is based on each consent obtained. Therefore, a subject who re-consented and was re-screened is counted separately.

Subject ID [redacted] and [redacted] both refer to the same individual.

Disposition of Subjects (ITT Set):

	Number of Subjects (%)		
	Primary Cohort (N=3)	Supplemental Cohort (N=2)	All Cohorts (N=5)
Study Drug Completion Status			
Ongoing	3 (100)	2 (100)	5 (100)
Completed Study Drug	0	0	0
Prematurely Discontinued Study Drug	0	0	0
Completion Status of All Planned Study Visits			
Ongoing	3 (100)	2 (100)	5 (100)
Completed Study	0	0	0
Prematurely Discontinued Study	0	0	0

ITT=intention-to-treat.

総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 10.b から引用

表 2.7.6.21-3 解析対象集団（ITT Set）

	Primary Cohort (N=3) n (%)	Supplemental Cohort (N=2) n (%)	All Cohorts (N=5) n (%)
Intention-to-treat Set	3	2	5
Per-Protocol Analysis Set	3 (100)	2 (100)	5 (100)
Safety Analysis Set	3 (100)	2 (100)	5 (100)

ITT=intention-to-treat.

総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 11.a から引用

（2）Week 48 までの中間解析時

本試験における各評価項目の解析に使用された被験者コホート別に被験者の内訳を表 2.7.6.21-4 に示した。Week 26 までの中間解析時に投与継続中であった 5 例（主要コホート 3 例、追加コホート 2 例）はすべて、Week 48 の中間解析時でも投与継続中であった。

表 2.7.6.21-4　被験者の内訳 - Week 48 までの中間解析時（ITT Set）

	Number of Subjects (%)		
	Primary Cohort (N=3)	Supplemental Cohort (N=2)	All Cohorts (N=5)
Study Drug Completion Status			
Ongoing	3 (100)	2 (100)	5 (100)
Completed Study Drug	0	0	0
Prematurely Discontinued Study Drug	0	0	0
Completion Status of All Planned Study Visits			
Ongoing	3 (100)	2 (100)	5 (100)
Completed Study	0	0	0
Prematurely Discontinued Study	0	0	0

ITT=intention-to-treat.
改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 10.b から引用

2.7.6.21.2.2 被験者背景

（1）人口統計学的及びその他の特性

人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.6.21-5 に示した。人口統計学的及びその他の特性は、主要コホートと追加コホート間で概ね類似していた。

1）主要コホート

被験者 3 例が nt-PFIC2 と診断され、主要コホートに組み入れられた。

年齢の平均値（SD）は 7.7（3.21）歳であり、範囲は 4～10 歳であった。性別は、男性 1 例、女性 2 例であった。最初の PFIC の診断からの期間の平均値（SD）は 83.80（49.083）ヵ月であり、範囲は 27.2～114.7 ヵ月であった。3 例全例が本試験前にそう痒の治療歴があり、これにはステロイド外用薬、ウルソデオキシコール酸及び IBAT 阻害薬（各 3 例）、抗ヒスタミン外用薬、抗痙攣薬及び抗ヒスタミン薬（各 1 例）が含まれた。ベースライン時の ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコア〔4 週間の平均値（SD）〕は 2.618（0.2159）であり、範囲は 2.42～2.85 であった。ベースライン時の ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコア〔4 週間の平均値（SD）〕は 2.634（0.3711）であり、範囲は 2.23～2.96 であった。ベースライン時の総 sBA の平均値（SD）は 296.333（252.0058）μmol/L であり、範囲は 67.30～566.30 μmol/L であった。

2）追加コホート

被験者 2 例が PFIC1 と診断され、追加コホートに組み入れられた。

年齢の平均値（SD）は 8.0（4.24）歳であり、範囲は 5～11 歳であった。性別は、男性 1 例、女性 1 例であった。最初の PFIC の診断からの期間の平均値（SD）は 101.14（50.807）ヵ月であり、範囲は 65.2～137.1 ヵ月であった。2 例とも、本試験前にそう痒の治療歴があり、これには抗痙攣薬、抗ヒスタミン薬、ウルソデオキシコール酸（各 2 例）、ステロイド外用

薬、抗ヒスタミン外用薬、抗胆汁抑制薬及び腸肝循環の外科的遮断（各 1 例）が含まれた。ベースライン時の ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコア〔4 週間の平均値（SD）〕は 2.466（0.6041）であり、範囲は 2.04～2.89 であった。ベースライン時の ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコア〔4 週間の平均値（SD）〕は 3.065（0.3633）であり、範囲は 2.81～3.32 であった。ベースライン時の総 sBA の平均値（SD）は 278.100（20.2233）µmol/L であり、範囲は 263.80～292.40 µmol/L であった。

3）全コホート

全コホートは、主要コホート 3 例と追加コホート 2 例の計 5 例であった。

年齢の平均値（SD）は 7.8（3.11）歳であり、範囲は 4～11 歳であった。性別は男性 2 例、女性 3 例であった。最初の PFIC の診断からの期間の平均値（SD）は 90.74（44.047）ヵ月であり、範囲は 27.2～137.1 ヵ月であった。5 例全例が本試験前にそう痒の治療歴があった。多く使用された治療は、ウルソデオキシコール酸（5 例）、ステロイド外用薬（4 例）、抗痙攣薬、抗ヒスタミン薬及び IBAT 阻害薬（各 3 例）であった。ベースライン時の ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコア〔4 週間の平均値（SD）〕は 2.557（0.3487）であり、範囲は 2.04～2.89 であった。ベースライン時の ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコア〔4 週間の平均値（SD）〕は 2.806（0.3970）であり、範囲は 2.23～3.32 であった。ベースライン時の総 sBA の平均値（SD）は 289.040（178.7608）µmol/L であり、範囲は 67.30～566.30 µmol/L であった。

表 2.7.6.21-5 人口統計学的及びその他の特性（ITT Set）

Characteristic	Primary Cohort (N=3)	Supplemental Cohort (N=2)	All Cohorts (N=5)
Age (years)			
n	3	2	5
Mean (SD) (SE)	7.7 (3.21) (1.86)	8.0 (4.24) (3.00)	7.8 (3.11) (1.39)
Median	9.0	8.0	9.0
Q1, Q3	4.0, 10.0	5.0, 11.0	5.0, 10.0
Min, Max	4, 10	5, 11	4, 11
Age Categories (years) [n (%)]			
Min<= - <9	1 (33.3)	1 (50.0)	2 (40.0)
9<= - <=18	2 (66.7)	1 (50.0)	3 (60.0)
18< - <=Max	0	0	0
Age Categories (years) [n (%)]			
Min<= - <7	1 (33.3)	1 (50.0)	2 (40.0)
7<= - <=Max	2 (66.7)	1 (50.0)	3 (60.0)
Gender [n (%)]			
Male	1 (33.3)	1 (50.0)	2 (40.0)
Female	2 (66.7)	1 (50.0)	3 (60.0)
Height (cm)			
n	3	2	5
Mean (SD) (SE)	116.17 (14.257) (8.231)	102.55 (10.677) (7.550)	110.72 (13.629) (6.095)
Median	114.70	102.55	110.10
Q1, Q3	102.70, 131.10	95.00, 110.10	102.70, 114.70
Min, Max	102.7, 131.1	95.0, 110.1	95.0, 131.1
Weight (kg)			
n	3	2	5
Mean (SD) (SE)	21.87 (4.761) (2.749)	19.10 (4.525) (3.200)	20.76 (4.330) (1.936)
Median	21.50	19.10	21.50
Q1, Q3	17.30, 26.80	15.90, 22.30	17.30, 22.30
Min, Max	17.3, 26.8	15.9, 22.3	15.9, 26.8
BMI (kg/m^2)			
n	3	2	5
Mean (SD) (SE)	16.11 (0.451) (0.260)	18.01 (0.551) (0.389)	16.87 (1.120) (0.501)
Median	16.34	18.01	16.40
Q1, Q3	15.59, 16.40	17.62, 18.40	16.34, 17.62
Min, Max	15.6, 16.4	17.6, 18.4	15.6, 18.4
Height z-score			
n	3	2	5
Mean (SD) (SE)	-1.847 (1.3881) (0.8014)	-4.524 (0.9760) (0.6901)	-2.918 (1.8306) (0.8187)
Median	-1.296	-4.524	-3.426
Q1, Q3	-3.426, -0.819	-5.214, -3.834	-3.834, -1.296
Min, Max	-3.43, -0.82	-5.21, -3.83	-5.21, -0.82
Weight z-score			
n	3	2	5
Mean (SD) (SE)	-1.241 (1.0651) (0.6149)	-2.947 (1.2793) (0.9046)	-1.924 (1.3600) (0.6082)
Median	-1.386	-2.947	-2.043
Q1, Q3	-2.226, -0.111	-3.852, -2.043	-2.226, -1.386
Min, Max	-2.23, -0.11	-3.85, -2.04	-3.85, -0.11
BMI z-score			
n	3	2	5
Mean (SD) (SE)	-0.021 (0.7183) (0.4147)	0.757 (0.8510) (0.6017)	0.290 (0.7877) (0.3523)
Median	-0.091	0.757	0.155
Q1, Q3	-0.702, 0.730	0.155, 1.359	-0.091, 0.730
Min, Max	-0.70, 0.73	0.16, 1.36	-0.70, 1.36

BMI=body mass index; ITT=intention-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; SD=standard deviation; SE=standard error.
総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 11.c から引用

（2）治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況については 2.7.4 PFIC に示した。

2.7.6.21.2.3 有効性の評価

（1）主要評価項目

ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量及び ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインから Week 26 までの変化量の推移をそれぞれ表 2.7.6.21-6 及び図 2.7.6.21-1 に示した。主要コホート及び全コホートで、ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアに減少が認められ、変化量の平均値はそれぞれ-1.514（95% CI：-3.6541、0.6255）及び-0.989（95% CI：-2.1838、0.2048）であった。追加コホートでは、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアはベースライン値を維持した〔-0.202（95% CI：-3.6957、3.2911）〕。

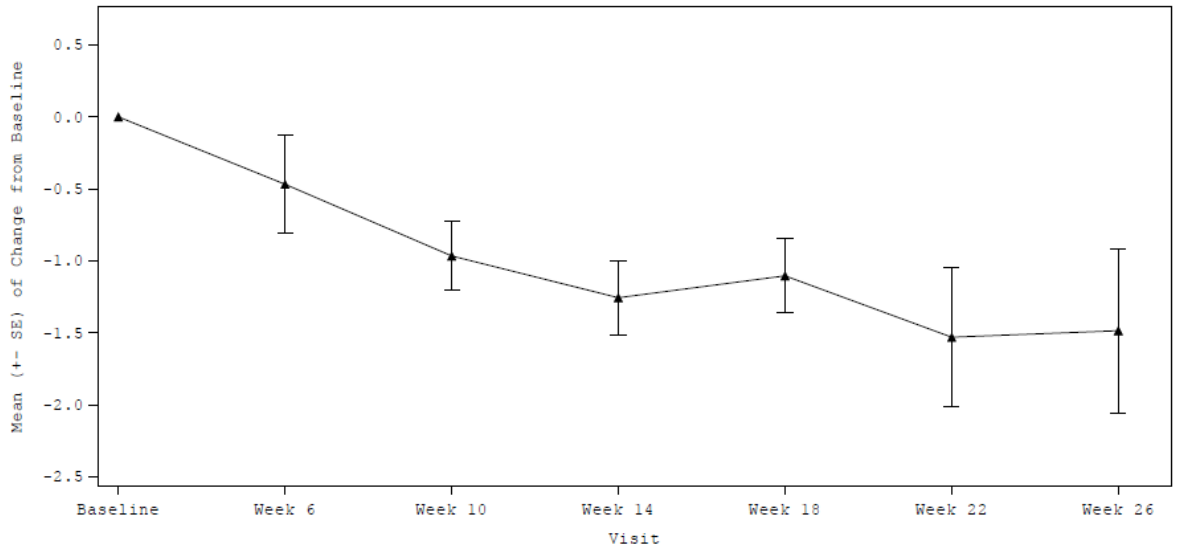
表 2.7.6.21-6　ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの変化量（ITT Set）

	Primary Cohort (N=3)		Supplemental Cohort (N=2)		All Cohorts (N=5)	
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Baseline						
n	3	-	2	-	5	-
Mean	2.618	-	2.466	-	2.557	-
(SD)(SE)	(0.2159)(0.1247)		(0.6041)(0.4272)		(0.3487)(0.1559)	
95% CI of Mean	(2.0821, 3.1548)	-	(-2.9624, 7.8937)	-	(2.1244, 2.9903)	-
Median	2.593	-	2.466	-	2.593	-
Q1, Q3	2.417, 2.846	-	2.038, 2.893	-	2.417, 2.846	-
Min, Max	2.42, 2.85	-	2.04, 2.89	-	2.04, 2.89	-
Week 15-18						
n	2	2	2	2	4	4
Mean	1.615	-1.104	2.167	-0.298	1.891	-0.701
(SD)(SE)	(0.5439)(0.3846)	(0.3646)(0.2578)	(0.1321)(0.0934)	(0.4721)(0.3338)	(0.4539)(0.2270)	(0.5788)(0.2894)
95% CI of Mean	(-3.2716, 6.5024)	(-4.3801, 2.1721)	(0.9807, 3.3542)	(-4.5395, 3.9431)	(1.1692, 2.6137)	(-1.6221, 0.2200)
Median	1.615	-1.104	2.167	-0.298	2.037	-0.739
Q1, Q3	1.231, 2.000	-1.362, -0.846	2.074, 2.261	-0.632, 0.036	1.615, 2.167	-1.104, -0.298
Min, Max	1.23, 2.00	-1.36, -0.85	2.07, 2.26	-0.63, 0.04	1.23, 2.26	-1.36, 0.04
Week 19-22						
n	3	3	2	2	5	5
Mean	1.088	-1.530	2.057	-0.409	1.476	-1.082
(SD)(SE)	(1.0520)(0.6074)	(0.8363)(0.4828)	(0.0282)(0.0199)	(0.5759)(0.4073)	(0.9138)(0.4087)	(0.8999)(0.4025)
95% CI of Mean	(-1.5250, 3.7018)	(-3.6075, 0.5473)	(1.8036, 2.3104)	(-5.5833, 4.7660)	(0.3412, 2.6105)	(-2.1989, 0.0359)
Median	1.000	-1.593	2.057	-0.409	2.037	-0.816
Q1, Q3	0.083, 2.182	-2.333, -0.664	2.037, 2.077	-0.816, -0.001	1.000, 2.077	-1.593, -0.664
Min, Max	0.08, 2.18	-2.33, -0.66	2.04, 2.08	-0.82, 0.00	0.08, 2.18	-2.33, 0.00
Week 23-26						
n	3	3	2	2	5	5
Mean	1.133	-1.485	2.566	0.100	1.706	-0.851
(SD)(SE)	(1.2055)(0.6960)	(0.9896)(0.5714)	(0.4857)(0.3434)	(0.1185)(0.0838)	(1.1837)(0.5294)	(1.1167)(0.4994)
95% CI of Mean	(-1.8614, 4.1281)	(-3.9435, 0.9733)	(-1.7981, 6.9294)	(-0.9643, 1.1643)	(0.2365, 3.1760)	(-2.2376, 0.5355)
Median	1.000	-1.593	2.566	0.100	2.222	-0.446
Q1, Q3	0.000, 2.400	-2.417, -0.446	2.222, 2.909	0.016, 0.184	1.000, 2.400	-1.593, 0.016
Min, Max	0.00, 2.40	-2.42, -0.45	2.22, 2.91	0.02, 0.18	0.00, 2.91	-2.42, 0.18
Average of Week 15 through Week 26						
n	-	3	-	2	-	5
Mean	-	-1.514	-	-0.202	-	-0.989
(SD)(SE)		(0.8614)(0.4973)		(0.3888)(0.2749)		(0.9619)(0.4302)
95% CI of Mean	-	(-3.6541, 0.6255)	-	(-3.6957, 3.2911)	-	(-2.1838, 0.2048)
Median	-	-1.516	-	-0.202	-	-0.652
Q1, Q3	-	-2.375, -0.652	-	-0.477, 0.073	-	-1.516, -0.477
Min, Max	-	-2.38, -0.65	-	-0.48, 0.07	-	-2.38, 0.07

CI=confidence interval; ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; SD=standard deviation; SE=standard error.

総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 11.i から引用

主要コホート：



追加コホート：

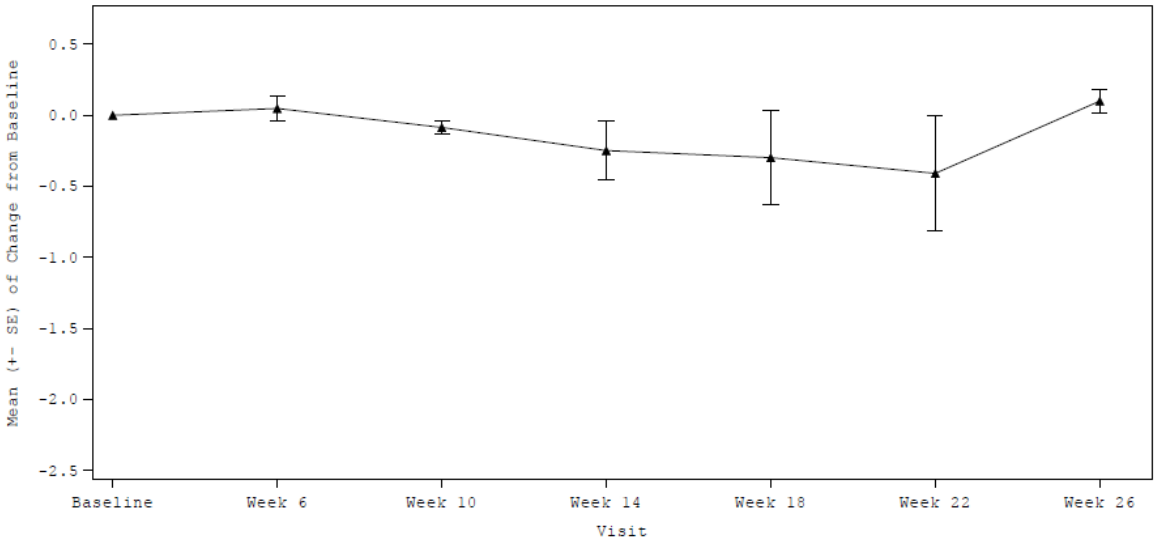
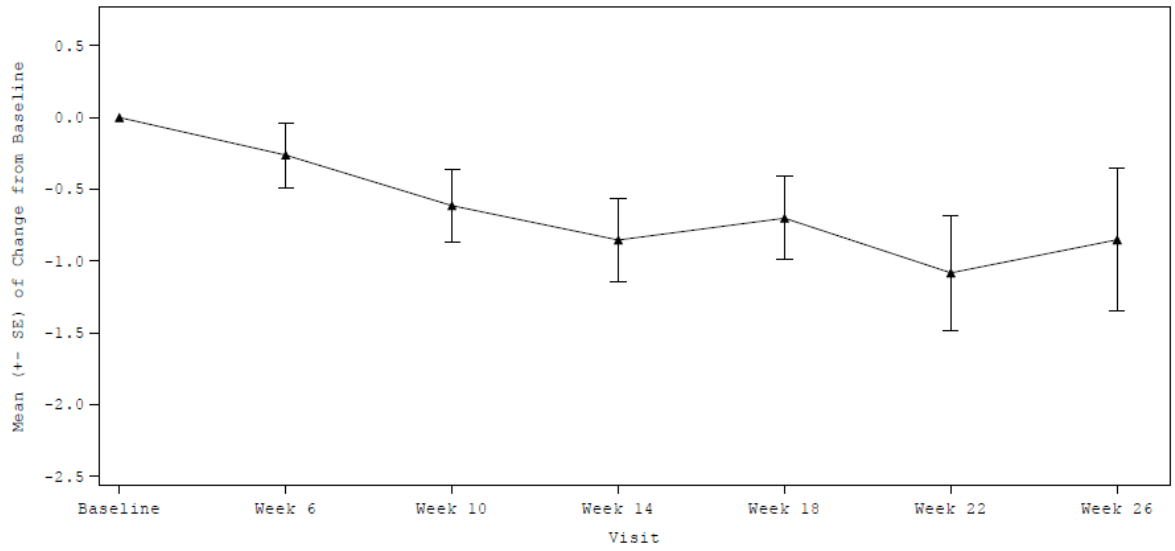


図 2.7.6.21-1　ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインから Week 26 までの変化量の平均値（±SE）の推移（ITT Set）

全コホート：



ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; SE=standard error.
Baseline morning ItchRO (Obs) scores are calculated as the sum of the morning ItchRO (Obs) scores divided by the number of morning ItchRO (Obs) scores for the 4-week (28 days) time periods (i.e., Day -28 to Day -1).
Post-baseline average morning ItchRO (Obs) scores are calculated as the sum of the morning ItchRO (Obs) scores divided by the number of morning ItchRO (Obs) scores for the 4-week (28 days) time periods (i.e., Weeks 15-18, 19-22, and 23-26).
総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Figure 11.a から引用

図 2.7.6.21-1　ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアのベースラインから Week 26 までの変化量の平均値（±SE）の推移（ITT Set）（続き）

（2）重要な副次評価項目

ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量を表 2.7.6.21-7 に示した。主要コホート、追加コホート及び全コホートで、ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアに減少認められ、変化量の平均値はそれぞれ-0.740（95% CI：-4.8063、3.3254）、-0.735（95% CI：-6.0922、4.6213）及び-0.738（95% CI：-1.4256、-0.0503）であった。なお、電子日誌の仕様により、ItchRO（Obs）の重症度スコアが 0 の場合は発現頻度スコアが入力できなかった（欠測となった）ことがデータ固定後に判明した。主要コホート及び全コホートにおける ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの減少が、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの減少よりも小さかった理由として、この電子日誌の設定による欠測が影響した可能性が挙げられる。

表 2.7.6.21-7 ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの変化量（ITT Set）

	Primary Cohort (N=3)		Supplemental Cohort (N=2)		All Cohorts (N=5)	
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Baseline		-		-		-
n	3	-	2	-	5	-
Mean (SD)(SE)	2.634 (0.3711)(0.2142)	-	3.065 (0.3633)(0.2569)	-	2.806 (0.3970)(0.1775)	-
95% CI of Mean	(1.7117, 3.5554)	-	(-0.1993, 6.3284)	-	(2.3131, 3.2988)	-
Median	2.708	-	3.065	-	2.808	-
Q1, Q3	2.231, 2.962	-	2.808, 3.321	-	2.708, 2.962	-
Min, Max	2.23, 2.96	-	2.81, 3.32	-	2.23, 3.32	-
Week 15-18						
n	2	2	2	2	4	4
Mean (SD)(SE)	1.867 (0.1335)(0.0944)	-0.729 (0.3832)(0.2710)	2.411 (0.1514)(0.1071)	-0.653 (0.5147)(0.3640)	2.139 (0.3352)(0.1676)	-0.691 (0.3731)(0.1865)
95% CI of Mean	(0.6676, 3.0667)	(-4.1721, 2.7141)	(1.0508, 3.7721)	(-5.2776, 3.9713)	(1.6059, 2.6726)	(-1.2847, -0.0974)
Median	1.867	-0.729	2.411	-0.653	2.133	-0.729
Q1, Q3	1.773, 1.962	-1.000, -0.458	2.304, 2.519	-1.017, -0.289	1.867, 2.411	-1.009, -0.374
Min, Max	1.77, 1.96	-1.00, -0.46	2.30, 2.52	-1.02, -0.29	1.77, 2.52	-1.02, -0.29
Week 19-22						
n	2	2	2	2	4	4
Mean (SD)(SE)	1.838 (0.0275)(0.0195)	-0.758 (0.4892)(0.3459)	2.184 (0.3153)(0.2229)	-0.880 (0.6785)(0.4798)	2.011 (0.2711)(0.1355)	-0.819 (0.4880)(0.2440)
95% CI of Mean	(1.5901, 2.0852)	(-5.1536, 3.6366)	(-0.6482, 5.0171)	(-6.9766, 5.2164)	(1.5797, 2.4424)	(-1.5958, -0.0427)
Median	1.838	-0.758	2.184	-0.880	1.909	-0.758
Q1, Q3	1.818, 1.857	-1.104, -0.413	1.962, 2.407	-1.360, -0.400	1.838, 2.184	-1.232, -0.406
Min, Max	1.82, 1.86	-1.10, -0.41	1.96, 2.41	-1.36, -0.40	1.82, 2.41	-1.36, -0.40
Week 23-26						
n	2	2	2	2	4	4
Mean (SD)(SE)	1.862 (0.0315)(0.0223)	-0.734 (0.4852)(0.3431)	2.391 (0.2321)(0.1641)	-0.673 (0.5954)(0.4210)	2.127 (0.3341)(0.1670)	-0.703 (0.4448)(0.2224)
95% CI of Mean	(1.5789, 2.1458)	(-5.0931, 3.6254)	(0.3058, 4.4770)	(-6.0226, 4.6763)	(1.5953, 2.6585)	(-1.4113, 0.0043)
Median	1.862	-0.734	2.391	-0.673	2.056	-0.734
Q1, Q3	1.840, 1.885	-1.077, -0.391	2.227, 2.556	-1.094, -0.252	1.862, 2.391	-1.086, -0.321
Min, Max	1.84, 1.88	-1.08, -0.39	2.23, 2.56	-1.09, -0.25	1.84, 2.56	-1.09, -0.25
Average of Week 15 through Week 26						
n	-	2	-	2	-	4
Mean (SD)(SE)	-	-0.740 (0.4525)(0.3200)	-	-0.735 (0.5962)(0.4216)	-	-0.738 (0.4322)(0.2161)
95% CI of Mean	-	(-4.8063, 3.3254)	-	(-6.0922, 4.6213)	-	(-1.4256, -0.0503)
Median	-	-0.740	-	-0.735	-	-0.740
Q1, Q3	-	-1.060, -0.420	-	-1.157, -0.314	-	-1.109, -0.367
Min, Max	-	-1.06, -0.42	-	-1.16, -0.31	-	-1.16, -0.31

CI=confidence interval; ItchRO (Obs)=Itch Reported Outcome observer instrument; ITT=intention-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; SD=standard deviation; SE=standard error.

Post-baseline average morning ItchRO (Obs) frequency scores are calculated as the sum of the morning ItchRO (Obs) frequency scores divided by the number of morning ItchRO (Obs) frequency scores for the 4-week (28 days) time periods (i.e., Weeks 15-18, 19-22, and 23-26).

総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 11.m から引用

ベースラインから Week 26 までの総 sBA の変化量及び総 sBA のベースラインから Week 26 までの推移をそれぞれ表 2.7.6.21-8 及び図 2.7.6.21-2 に示した。主要コホート及び全コホートで、ベースラインから Week 26 までの総 sBA の平均値に低下が認められ、変化量の平均値はそれぞれ-149.900（95% CI：-561.4008、261.6008）µmol/L 及び-97.240（95% CI：-268.3678、73.8878）µmol/L であった。追加コホートでは、総 sBA の平均値はベースライン値を維持した〔-18.250（95% CI：-173.9010、137.4010）µmol/L〕。

表 2.7.6.21-8　ベースラインから Week 26 までの総 sBA の変化量（ITT Set）

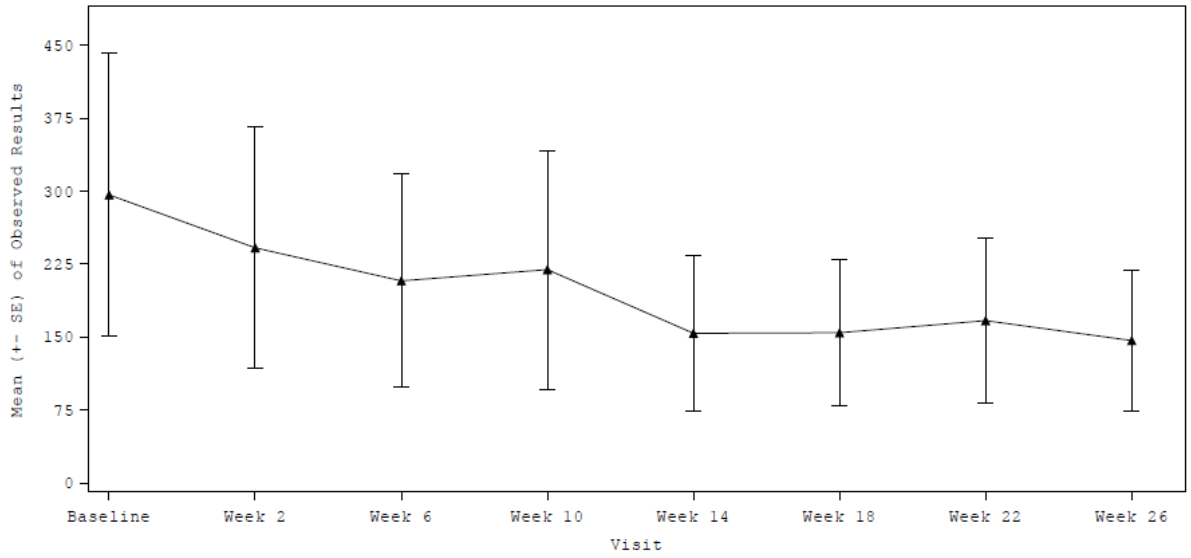
	Primary Cohort (N=3)		Supplemental Cohort (N=2)		All Cohorts (N=5)	
Study Visit	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Baseline						
n	3	-	2	-	5	-
Mean (SD)	296.333	-	278.100	-	289.040	-
(SE)	(252.0058)		(20.2233)		(178.7608)	
	(145.4956)		(14.3000)		(79.9443)	
95% CI of	(-329.6837,	-	(96.4013,	-	(67.0791,	-
Mean	922.3503)		459.7987)		511.0009)	
Median	255.400	-	278.100	-	263.800	-
Q1, Q3	67.300, 566.300	-	263.800,	-	255.400,	-
			292.400		292.400	
Min, Max	67.30, 566.30	-	263.80, 292.40	-	67.30, 566.30	-
Week 26						
n	3	3	2	2	5	5
Mean (SD)	146.433	-149.900	259.850	-18.250	191.800	-97.240
(SE)	(126.0301)	(165.6514)	(2.8991)	(17.3241)	(108.6411)	(137.8214)
	(72.7635)	(95.6389)	(2.0500)	(12.2500)	(48.5858)	(61.6356)
95% CI of	(-166.6428,	(-561.4008,	(233.8023,	(-173.9010,	(56.9042,	(-268.3678,
Mean	459.5094)	261.6008)	285.8977)	137.4010)	326.6958)	73.8878)
Median	212.600	-66.200	259.850	-18.250	225.600	-42.800
Q1, Q3	1.100, 225.600	-340.700,	257.800,	-30.500, -6.000	212.600,	-66.200, -30.500
		-42.800	261.900		257.800	
Min, Max	1.10, 225.60	-340.70, -42.80	257.80, 261.90	-30.50, -6.00	1.10, 261.90	-340.70, -6.00

CI=confidence interval; ITT=intention-to-treat; LC-MS=liquid chromatography-mass spectrometry; Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; sBA=serum bile acid; SD=standard deviation; SE=standard error.

Laboratory Test: Bile Acid LC-MS (µmol/L)

総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 11.o から引用

主要コホート：



追加コホート：

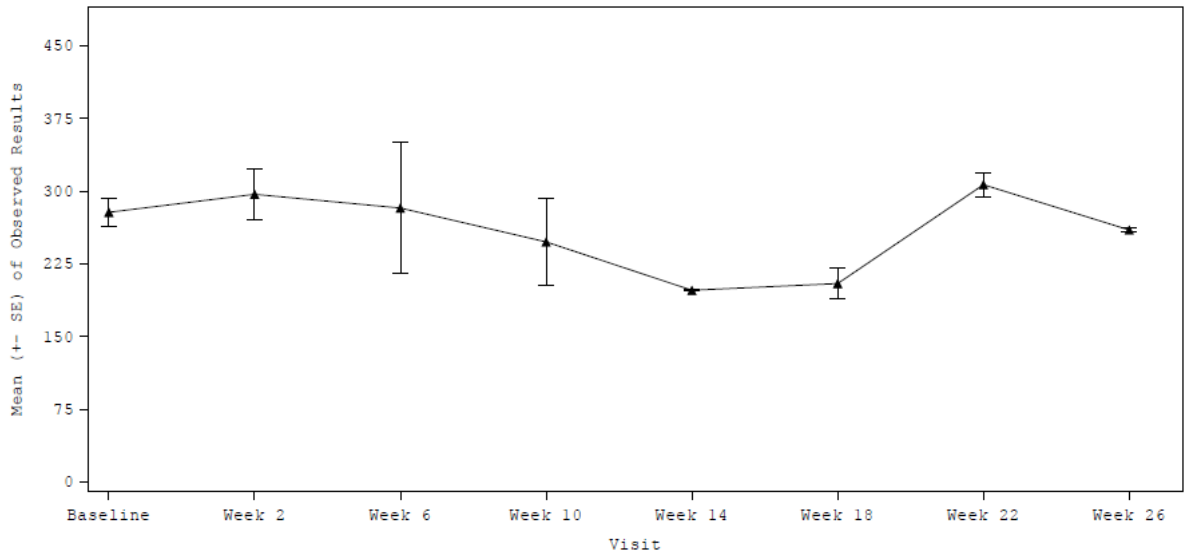
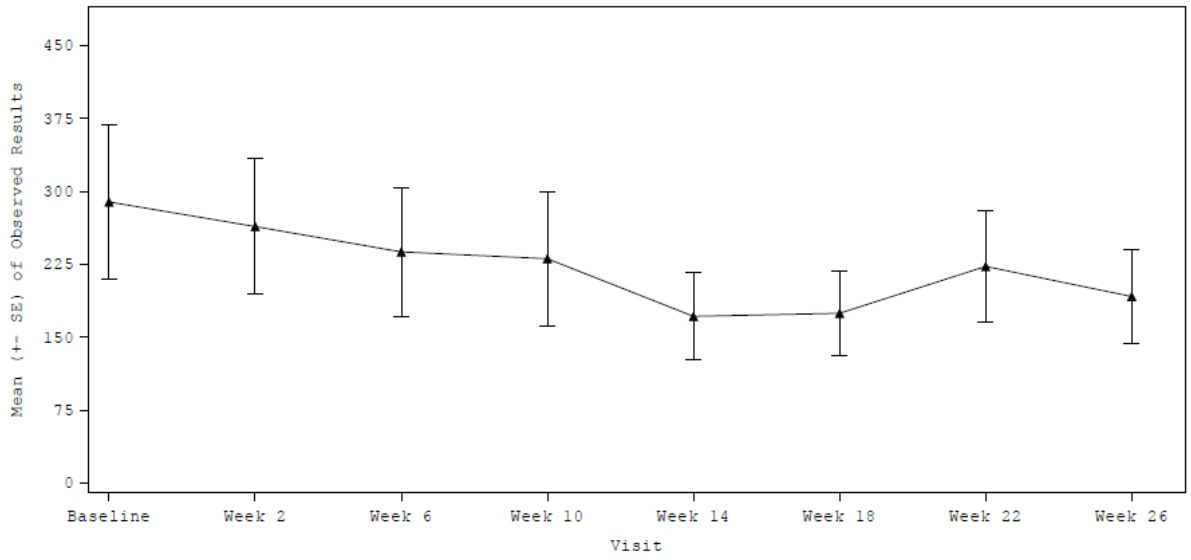


図 2.7.6.21-2　総 sBA のベースラインから Week 26 までの平均値（±SE）の推移（ITT Set）

全コホート：



ITT=intention-to-treat; LC-MS = liquid chromatography-mass spectrometry; sBA=serum bile acid; SE=standard error.
Laboratory Test: Bile Acid LC-MS (µmol/L)
総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Figure 11.d から引用

図 2.7.6.21-2　総 sBA のベースラインから Week 26 までの平均値（±SE）の推移（ITT Set）（続き）

（3）副次評価項目

・ベースラインから Week 26 までに sBA の良好なコントロール（102 µmol/L 未満への低下、又は 75%超の低下、又は正常化と定義）が得られた被験者の割合は、主要コホート、追加コホート及び全コホートでそれぞれ 33.3%（1/3 例）、0%（0/2 例）及び 20.0%（1/5 例）であった。

・主要コホート及び全コホートで、ベースラインと、Week 15 から Week 26 までの平均値を用いた ItchRO（Obs）週平均重症度スコアに減少が認められ、変化量の平均値はそれぞれ-1.629（95% CI：-3.5064、0.2481）及び-1.079（95% CI:-2.2608、0.1026）であった。追加コホートでは、ベースライン値を維持した〔-0.254（95% CI：-4.3906、3.8824）〕。

（4）探索的評価項目

1）Week 26 までの中間解析時

・ItchRO（Obs）晩の平均重症度及び平均発現頻度スコアは、主要コホート及び全コホートで、ベースラインから特定の各来院時で減少が認められ、平均重症度スコアの平均値の最大減少はそれぞれ Week 18 の-1.770（95% CI：-2.7164、-0.8228）及び Week 18 の-1.318（95% CI:-2.8383、0.2023）であり、平均発現頻度スコアの平均値の最大減少はそれぞれ Week 10 の-1.157（95% CI：-2.6566、0.3417）及び Week 26 の-0.883（95% CI：-1.5507、-0.2157）であった。追加コホートでは、ItchRO（Obs）晩の平均重症度及び平均発現頻度スコアは、ベースライン値を維持し、ほとんど変動はなかった〔最大減少：それぞれ Week 14 の-0.283（95% CI：-3.8735、3.3083）、Week 26 の-0.607（95% CI：-、-）〕。

- ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアは、主要コホート及び全コホートで、ベースラインから特定の各来院時で減少が認められ、平均値の最大減少はそれぞれ Week 22 の-1.530（95% CI:-3.6075、0.5473）及び Week 22 の-1.082（95% CI:-2.1989、0.0359）であった。追加コホートでは、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアは、ベースライン値を維持し、ほとんど変動はなかった〔最大減少：Week 22 の-0.409（95% CI:-5.5833、4.7660）〕。ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアは、主要コホート、追加コホート及び全コホートで、ベースラインから特定の各来院時で減少が認められ、平均値の最大減少はそれぞれ Week 10 の-0.997（95% CI：-2.7212、0.7268）、Week 22 の-0.880（95% CI：-6.9766、5.2164）及び Week 10 の-0.856（95% CI：-1.5253、-0.1864）であった。
- 総 sBA は、主要コホート及び全コホートで、ベースラインから特定の各来院時で低下が認められ、平均値の最大低下はそれぞれ Week 26 の-149.900（95% CI：-561.4008、261.6008） μmol/L 及び Week 14 の-117.620（95% CI：-243.5220、8.2820）μmol/L であった。追加コホートでは、総 sBA はベースライン値を維持し、ほとんど変動はなかった〔最大低下：Week 14 の-80.400（95% CI：-257.0162、96.2162）μmol/L〕。また、ベースラインと、Week 18、22 及び 26 の平均値を用いた、総 sBA の変化量の平均値は、主要コホート、追加コホート及び全コホートでそれぞれ-140.389（95% CI：-581.5637、300.7859） μmol/L、-21.100（95% CI：-74.8896、32.6896）μmol/L 及び-92.673 （95% CI：-268.4827、83.1360） μmol/L であった。
- ALT 及び AST を除く肝臓関連の臨床検査値は、主要コホート、追加コホート及び全コホートで、投与期間中、ベースラインからの明らかな変化は認められなかった。ALT 増加及び AST 増加を含む肝機能パラメータの異常の臨床的に注目すべき有害事象が 1 例（主要コホートの被験者）でみられた。この被験者の ALT 増加及び AST 増加は、当該解析結果全体に影響を及ぼした可能性がある。
- 7αC4 は、主要コホート、追加コホート及び全コホートで、ベースラインから特定の各来院時で上昇が認められ、平均値の最大上昇はそれぞれ Week 14 の 32.163（95% CI：-93.7312、158.0578）μg/L、Week 22 の 12.375（95% CI:-144.8643、169.6143）μg/L 及び Week 14 の 19.298（95% CI:-30.2838、68.8798）μg/L であった。
- FIB-4 Index 及び APRI は、主要コホート、追加コホート及び全コホートで、ベースライン値を維持し、ほとんど変動はなかった。
- PedsQL Total スコア（Parent）は、主要コホート、追加コホート及び全コホートで、ベースラインから特定の各来院時での増加が認められ、平均値の最大増加はそれぞれ Week 26 の 20.86（95% CI：-13.018、54.733）、Week 18 の 30.43（95% CI：-52.432、113.301）及び Week 26 の 24.47（95% CI：5.169、43.773）であった。
- 身長及び体重 z-score は、主要コホート、追加コホート及び全コホートで、ベースライン値を維持し、ほとんど変動はなかった。
- 白取の痒み重症度基準スコアは、主要コホート及び全コホートで、ベースラインから特定の各来院時で減少が認められ、日中の白取の痒み重症度基準スコアの平均値の最大減少はそれぞれ Week 18 の-3.0（95% CI：-、-）及び Week 18 の-2.0（95% CI：-3.76、-0.24）であり、夜間の白取の痒み重症度基準スコアの平均値の最大減少はそれぞれ Week 26 の-2.3（95% CI：-3.77、-0.90）並びに Week 14、18 及び 26 の-1.4（Week 14 で 95% CI：-2.82、

0.02、Week 18 及び 26 で 95% CI：-3.07、0.27）であった。追加コホートでは、白取の痒み重症度基準スコア（日中及び夜間）はベースライン値を維持し、ほとんど変動はなかった。

・CSS スコアは、主要コホート、追加コホート及び全コホートで、ベースラインから特定の各来院までのスコアの減少が認められ、平均値の最大減少はそれぞれ Week 18 及び 26 の-3.0（95% CI：-、-）、Week 14 及び 18 の-2.5（95% CI：-8.85、3.85）、並びに Week 18 の-2.8（95% CI：-3.36、-2.24）であった。

・肝関連イベントは、主要コホート、追加コホート及び全コホートのいずれでもみられなかった。

2）Week 48 までの中間解析時

・ItchRO（Obs）晩の平均重症度スコアは、主要コホート及び全コホートで、Week 48 までの特定の各来院時においてベースラインからの減少が認められた。ItchRO（Obs）晩の平均重症度スコアの主要コホート及び全コホートにおけるベースラインからの変化量の平均値は、Week 26 で-1.696（95% CI：-3.1378、-0.2534）及び-1.272（95% CI：-2.8172、0.2739）、Week 48 で-1.939（95% CI：-4.1307、0.2524）及び-1.454（95% CI：-3.3764、0.4676）であった。追加コホートでは、ItchRO（Obs）晩の平均重症度スコアは Week 48 までベースライン値を維持し、ほとんど変動はなかった。

ItchRO（Obs）晩の平均発現頻度スコアは、主要コホート及び全コホートで、Week 48 までの特定の各来院時においてベースラインからの減少が認められた。ItchRO（Obs）晩の平均発現頻度スコアの主要コホート及び全コホートにおけるベースラインからの変化量の平均値は、Week 26 で-1.021（95% CI：-2.5797、0.5372）及び-0.883（95% CI：-1.5507、-0.2157）、Week 48 で-0.794（95% CI：-、-）及び-0.576（95% CI：-3.3507、2.1996）であった。追加コホートでは、ItchRO（Obs）晩の平均発現頻度スコアは Week 48 までベースライン値を維持し、ほとんど変動はなかった。なお、電子日誌の仕様により、ItchRO（Obs）の重症度スコアが 0 の場合は、発現頻度スコアが入力できなかった（欠測となった）。

・ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアは、主要コホート及び全コホートで、Week 48 までの特定の各来院時においてベースラインからの減少が認められた。ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの主要コホート及び全コホートにおけるベースラインからの変化量の平均値は、Week 26 で-1.485（95% CI：-3.9435、0.9733）及び-0.851（95% CI：-2.2376、0.5355）、Week 48 で-1.876（95% CI：-4.5894、0.8373）及び-1.281（95% CI：-2.7233、0.1614）であった。追加コホートでは、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアは Week 48 までベースライン値を維持し、ほとんど変動はなかった。

ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアは、主要コホート、追加コホート及び全コホートで、Week 48 までの特定の各来院時においてベースラインからの減少が認められたが、主要コホートの Week 40、44 及び 48 及び全コホートの Week 40 での減少はそれぞれ小さかった。ItchRO（Obs）朝の平均発現頻度スコアの主要コホート、追加コホート及び全コホートにおけるベースラインからの変化量の平均値は、Week 26 で-0.734（95% CI：-5.0931、3.6254）、-0.673（95% CI：-6.0226、4.6763）及び-0.703（95% CI：-1.4113、0.0043）、

Week 48 で-0.140（95% CI : -、-）、-0.785（95% CI : -5.4856、3.9160）及び-0.570（95% CI : -1.8737、0.7341）であった。なお、電子日誌の仕様により、ItchRO（Obs）の重症度スコアが 0 の場合は、発現頻度スコアが入力できなかった（欠測となった）。

- 総 sBA は、主要コホート及び全コホートで、Week 48 までの特定の各来院時においてベースラインからの低下が認められた。総 sBA の主要コホート及び全コホートにおけるベースラインからの変化量の平均値は、Week 26 で-149.900（95% CI：-561.4008、261.6008）μmol/L 及び-97.240（95% CI : -268.3678、73.8878）μmol/L、Week 48 で-254.033（95% CI : -909.1834、401.1167）μmol/L 及び-193.660（95% CI : -448.9773、61.6573）μmol/L であり、両コホートともに Week 48 において総 sBA の最大低下が示された。追加コホートでは、総 sBA は Week 40 までベースライン値を維持し、ほとんど変動はなかったが、Week 44 及び 48 では他の来院時に比べて大きなベースラインからの低下が認められ、Week 48 における総 sBA の変化量の平均値は-103.100（95% CI：-568.1471、361.9471） μmol/L であった。
- ALT、AST、総ビリルビン及び直接ビリルビンを除く肝臓関連の臨床検査値は、主要コホート、追加コホート及び全コホートで、投与期間中、ベースラインからの明らかな変化は認められなかった。肝機能パラメータの異常の臨床的に注目すべき有害事象が 2 例に発現し、1 例（主要コホートの被験者）には ALT 増加及び AST 増加が、他の 1 例（追加コホートの被験者）には血中ビリルビン増加が認められた。これらの被験者の ALT 増加、AST 増加及び血中ビリルビン増加は、当該解析結果全体に影響を及ぼした可能性がある。なお、上記 2 例のうち、主要コホートの 1 例に認められた ALT 及び AST の増加は、Week 40 で改善し、その改善は Week 48 においても維持されていた。また、追加コホートの 1 例に認められた総ビリルビン及び直接ビリルビンの増加は、Week 40 及び 48 においてわずかに減少した。
- 7αC4 は、主要コホート及び全コホートでは Week 48 までの特定の各来院時においてベースラインからの上昇が認められ、追加コホートでは Week 2、10、14、18、32 及び 40 ではベースラインから不変であったが、Week 48 までのその他の来院時ではベースラインからの上昇が認められた。7αC4 の主要コホート、追加コホート及び全コホートにおけるベースラインからの変化量の平均値は、Week 26 で 14.787（95% CI：-40.2509、69.8242）μg/L、5.005（95% CI : -34.3207、44.3307）μg/L 及び 10.874（95% CI : -9.8632、31.6112）μg/L、Week 48 で 16.220（95% CI：-24.1373、56.5773）μg/L、1.170（95% CI : -13.6963、16.0363） μg/L 及び 10.200（95% CI：-7.3862、27.7862）μg/L であった。
- FIB-4 Index 及び APRI は、主要コホート、追加コホート及び全コホートで、Week 48 までベースライン値を維持し、ほとんど変動はなかった。
- PedsQL Total スコア（Parent）は、主要コホート、追加コホート及び全コホートで、Week 48 までの特定の各来院時においてベースラインからの増加が認められた。PedsQL Total スコア（Parent）の主要コホート、追加コホート及び全コホートにおけるベースラインからの変化量の平均値は、Week 26 で 20.86（95% CI : -13.018、54.733）、29.89（95% CI : -170.370、230.152）及び 24.47（95% CI : 5.169、43.773）、Week 48 で 17.41（95% CI : 2.336、32.478）、29.89（95% CI：-225.614、285.397）及び 22.40（95% CI：2.099、42.703）であった。

・身長及び体重 z-score は、主要コホート、追加コホート及び全コホートで、Week 48 までベースライン値を維持し、ほとんど変動はなかった。
・白取の痒み重症度基準スコア（日中及び夜間）は、主要コホート及び全コホートで、Week 48 までの特定の各来院時においてベースラインからの減少が認められた。
日中の白取の痒み重症度基準スコアの主要コホート及び全コホートにおけるベースラインからの変化量の平均値は、Week 26 で-2.3（95% CI：-3.77、-0.90）及び-1.4（95% CI：-3.07、0.27）、Week 48 で-2.7（95% CI：-4.10、-1.23）及び-2.0（95% CI：-3.24、-0.76）であった。追加コホートでは、日中の白取の痒み重症度基準スコアは Week 40 までベースライン値を維持し、ほとんど変動はなかったが、Week 44 及び 48 においてベースラインからの減少が認められ、Week 48 における日中の白取の痒み重症度基準スコアの変化量の平均値は-1.0（95% CI：-、-）であった。
夜間の白取の痒み重症度基準スコアの主要コホート及び全コホートにおけるベースラインからの変化量の平均値は、Week 26 で-2.3（95% CI：-3.77、-0.90）及び-1.4（95% CI：-3.07、0.27）、Week 48 で-2.3（95% CI：-5.20、0.54）及び-1.4（95% CI：-3.28、0.48）であった。追加コホートでは、夜間の白取の痒み重症度基準スコアは Week 48 までベースライン値を維持し、ほとんど変動はなかった。
・CSS スコアは、主要コホート、追加コホート及び全コホートで、Week 48 までの特定の各来院時においてベースラインからの減少が認められた。CSS スコアの主要コホート、追加コホート及び全コホートにおけるベースラインからの変化量の平均値は、Week 26 で-3.0（95% CI：-、-）、-1.5（95% CI：-7.85、4.85）及び-2.4（95% CI：-3.51、-1.29)、Week 48 で-3.0（95% CI：-5.48、-0.52）、-2.0（95% CI：-、-）及び-2.6（95% CI：-3.71、-1.49）であった。
・肝関連イベントは、主要コホート、追加コホート及び全コホートのいずれでもみられなかった。

2.7.6.21.2.4 薬物動態の評価

血漿中 TAK-625 濃度は非常に低く、TAK-625 の吸収はごくわずかであった。

2.7.6.21.2.5 安全性の評価

本項以降では治験治療下で発現した有害事象（TEAE）を「有害事象」として示した。

（1）有害事象の概要

1）Week 26 までの中間解析時

有害事象の概要を表 2.7.6.21-9 に示した。本中間解析時点までに、1 件以上の有害事象が全コホートの 5 例中 4 例（80.0%）にみられた。治験薬との関連ありの有害事象は 1 例（20.0%）にみられた。すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度で、それぞれ 2 例（40.0%）であった。高度の有害事象を発現した被験者はいなかった。

表 2.7.6.21-9　有害事象の概要 - Week 26 までの中間解析時（Safety Analysis Set）

	Primary Cohort (N=3)		Supplemental Cohort (N=2)		All Cohorts (N=5)	
	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)
Any TEAE [a]	15	3 (100)	4	1 (50.0)	19	4 (80.0)
Relationship of TEAE to Study Drug [b]						
Related	2	1 (33.3)	0	0	2	1 (20.0)
Not Related	13	2 (66.7)	4	1 (50.0)	17	3 (60.0)
Intensity of TEAE [c]						
Mild	13	2 (66.7)	3	0	16	2 (40.0)
Moderate	2	1 (33.3)	1	1 (50.0)	3	2 (40.0)
Severe	0	0	0	0	0	0
TEAE Leading to Study Drug Discontinuation [a]	0	0	0	0	0	0
Serious TEAE [a]	0	0	0	0	0	0
Relationship of Serious TEAE to Study Drug [b]						
Related	0	0	0	0	0	0
Not Related	0	0	0	0	0	0
Serious TEAE Leading to Study Drug Discontinuation [a]	0	0	0	0	0	0
TEAE Resulting in Death [a]	0	0	0	0	0	0

TEAE=treatment-emergent adverse event.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
The missing severity are imputed as “Severe”.
The missing relationship are imputed as “Related”.
[a] Subjects with multiple occurrences of TEAE are counted once for the TEAE.
[b] Subjects with occurrences of TEAE in both categories are counted once in the related category.
[c] Subjects with multiple occurrences of TEAE are counted once for the TEAE with the maximum intensity.
総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 12.c から引用

2）Week 48 までの中間解析時

有害事象の概要を表 2.7.6.21-10 に示した。本中間解析時点までに、全コホートで 1 件以上の有害事象が 5 例全例（100%）にみられた。治験薬との関連ありの有害事象は 1 例（20.0%）で Week 26 までの中間解析時と変わらなかった。すべての有害事象の重症度は軽度〔3 例（60.0%）〕又は中等度〔2 例（40.0%）〕であった。高度の有害事象を発現した被験者はいなかった。

表 2.7.6.21-10　有害事象の概要 - Week 48 までの中間解析時（Safety Analysis Set）

	Primary Cohort (N=3)		Supplemental Cohort (N=2)		All Cohorts (N=5)	
	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)
Any TEAE [a]	21	3 (100)	9	2 (100)	30	5 (100)
Relationship of TEAE to Study Drug [b]						
Related	2	1 (33.3)	0	0	2	1 (20.0)
Not Related	19	2 (66.7)	9	2 (100)	28	4 (80.0)
Intensity of TEAE [c]						
Mild	19	2 (66.7)	8	1 (50.0)	27	3 (60.0)
Moderate	2	1 (33.3)	1	1 (50.0)	3	2 (40.0)
Severe	0	0	0	0	0	0
TEAE Leading to Study Drug Discontinuation [a]	0	0	0	0	0	0
Serious TEAE [a]	0	0	0	0	0	0
Relationship of Serious TEAE to Study Drug [b]						
Related	0	0	0	0	0	0
Not Related	0	0	0	0	0	0
Serious TEAE Leading to Study Drug Discontinuation [a]	0	0	0	0	0	0
TEAE Resulting in Death [a]	0	0	0	0	0	0

TEAE=treatment-emergent adverse event.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
The missing severity are imputed as “Severe”.
The missing relationship are imputed as “Related”.
[a] Subjects with multiple occurrences of TEAE are counted once for the TEAE.
[b] Subjects with occurrences of TEAE in both categories are counted once in the related category.
[c] Subjects with multiple occurrences of TEAE are counted once for the TEAE with the maximum intensity.
改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 12.c から引用

（2）有害事象

1）多く報告された有害事象

① Week 26 までの中間解析時

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.21-11 に示した。最も多く報告された有害事象は器官別大分類（SOC）で、感染症および寄生虫症 4 例（80.0%）、次いで傷害、中毒および処置合併症 3 例（60.0%）であった。最も多く報告された有害事象は上気道感染 4 例（80.0%）であり、その他の有害事象はすべて各 1 例（20.0%）であった。

表 2.7.6.21-11　有害事象の発現頻度 - Week 26 までの中間解析時（Safety Analysis Set）

	Number of Subjects (%)		
System Organ Class Preferred Term	Primary Cohort (N=3)	Supplemental Cohort (N=2)	All Cohorts (N=5)
Subjects With Any TEAE	3 (100)	1 (50.0)	4 (80.0)
胃腸障害	1 (33.3)	0	1 (20.0)
下痢	1 (33.3)	0	1 (20.0)
感染症および寄生虫症	3 (100)	1 (50.0)	4 (80.0)
上気道感染	3 (100)	1 (50.0)	4 (80.0)
胃腸炎	0	1 (50.0)	1 (20.0)
インフルエンザ	1 (33.3)	0	1 (20.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (66.7)	1 (50.0)	3 (60.0)
耳介血腫	0	1 (50.0)	1 (20.0)
転倒	1 (33.3)	0	1 (20.0)
皮膚擦過傷	1 (33.3)	0	1 (20.0)
サンバーン	1 (33.3)	0	1 (20.0)
臨床検査	1 (33.3)	0	1 (20.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0	1 (20.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0	1 (20.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (50.0)	1 (20.0)
腱炎	0	1 (50.0)	1 (20.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (33.3)	0	1 (20.0)
喘息	1 (33.3)	0	1 (20.0)
鼻出血	1 (33.3)	0	1 (20.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (33.3)	0	1 (20.0)
皮膚炎	1 (33.3)	0	1 (20.0)

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 12.d から引用

② Week 48 までの中間解析時

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.21-12 示した。最も多く報告された有害事象は SOC で、感染症および寄生虫症 5 例（100%）、次いで傷害、中毒および処置合併症 3 例（60.0%）であった。多く報告された有害事象は、上気道感染 4 例（80.0%）、COVID-19 3 例（60.0%）及び皮膚炎 2 例（40.0%）であり、その他の有害事象はすべて各 1 例（20.0%）であった。

表 2.7.6.21-12 有害事象の発現頻度 - Week 48 までの中間解析時（Safety Analysis Set）

	Number of Subjects (%)		
System Organ Class Preferred Term	Primary Cohort (N=3)	Supplemental Cohort (N=2)	All Cohorts (N=5)
Subjects With Any TEAE	3 (100)	2 (100)	5 (100)
胃腸障害	1 (33.3)	0	1 (20.0)
下痢	1 (33.3)	0	1 (20.0)
感染症および寄生虫症	3 (100)	2 (100)	5 (100)
上気道感染	3 (100)	1 (50.0)	4 (80.0)
COVID-19	1 (33.3)	2 (100)	3 (60.0)
胃腸炎	0	1 (50.0)	1 (20.0)
インフルエンザ	1 (33.3)	0	1 (20.0)
上咽頭炎	1 (33.3)	0	1 (20.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (66.7)	1 (50.0)	3 (60.0)
耳介血腫	0	1 (50.0)	1 (20.0)
転倒	1 (33.3)	0	1 (20.0)
皮膚擦過傷	1 (33.3)	0	1 (20.0)
サンバーン	1 (33.3)	0	1 (20.0)
臨床検査	1 (33.3)	1 (50.0)	2 (40.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0	1 (20.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0	1 (20.0)
血中ビリルビン増加	0	1 (50.0)	1 (20.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (50.0)	1 (20.0)
腱炎	0	1 (50.0)	1 (20.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (33.3)	0	1 (20.0)
喘息	1 (33.3)	0	1 (20.0)
鼻出血	1 (33.3)	0	1 (20.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	0	2 (40.0)
皮膚炎	2 (66.7)	0	2 (40.0)

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Percentages are based on Safety Analysis Set.
TEAEs were classified into system organ class and preferred term using Version 26.1 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.
改訂総括報告書 V1.0（5.3.5.2-9）Table 12.d から引用

2）治験薬との因果関係が否定できない有害事象

Week 26 までの中間解析時では、治験薬との因果関係が否定できない（治験薬との関連あり）有害事象は下痢及び皮膚炎各 1 例（20.0%）であり、主要コホートの同一被験者で報告された（Week 48 までの中間解析時では追加症例なし）。

3）重症度別の有害事象

① Week 26 までの中間解析時

すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度で、それぞれ 2 例（40.0%）であった。高度の有害事象を発現した被験者はいなかった。

② Week 48 までの中間解析時

すべての有害事象の重症度は軽度〔3 例（60.0%）〕又は中等度〔2 例（40.0%）〕であった。高度の有害事象を発現した被験者はいなかった。

4）死亡

Week 48 までの中間解析時では、死亡に至った有害事象はみられなかった。

5）重篤な有害事象

Week 48 までの中間解析時では、重篤な有害事象はみられなかった。

6）治験薬の投与中止に至った有害事象

Week 48 までの中間解析時では、治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

7）臨床的に注目すべき有害事象

① 脂溶性ビタミン欠乏症

Week 48 までの中間解析時では、脂溶性ビタミン欠乏症の臨床的に注目すべき有害事象はみられなかった。

② 肝機能パラメータの異常

【Week 26 までの中間解析時】

全コホートで、肝機能パラメータの異常（ALT 増加及び AST 増加）の臨床的に注目すべき有害事象が 1 例（主要コホートの被験者）にみられた。Day 71 に発現したこれらの有害事象は、治験担当医師によりいずれも中等度かつ治験薬との関連なしと判断された。

【Week 48 までの中間解析時】

全コホートで、肝機能パラメータの異常の臨床的に注目すべき有害事象が 2 例（40.0%）にみられ、Week 26 までの中間解析時以降に追加コホートの被験者 1 例が追加となった。この追加コホートの 1 例は、血中ビリルビン増加を Day 224 に発現し、治験担当医師により軽度かつ治験薬との関連なしと判断された。

（3）臨床検査値

1）生化学的検査及び血液学的検査

Week 48 までの中間解析時では、主要コホートの 1 例で、Day 71 に ALT 及び AST の顕著な上昇が報告され、追加コホートの 1 例で、Day 224 に直接ビリルビン及び総ビリルビンの顕著な上昇が報告された。これらの異常は、肝機能パラメータの異常（ALT 増加、AST 増加及び血中ビリルビン増加）の臨床的に注目すべき有害事象として報告された。その他の被験者では、ALT、AST、直接ビリルビン及び総ビリルビンにおける臨床的に意味のある変化はみられなかった。また、生化学的検査及び血液学的検査におけるその他のパラメータでは、臨床的に意味のある変化又は所見はみられなかった。

2）尿検査

Week 48 までの中間解析時では、尿検査のパラメータにおける臨床的に意味のある変化又は所見はみられなかった。

（4）バイタルサイン

Week 48 までの中間解析時では、バイタルサインにおける臨床的に意味のある変化又は所見はみられなかった。

（5）安全性に関連する他の観察項目

Week 48 までの中間解析時では、体重、身長及び BMI における臨床的に意味のある変化又は所見はみられなかった。

ECG 検査では、臨床的に意味のある変化又は所見はみられなかった。全コホートにおいて、ECG 検査の総合的評価は、ベースライン時に全被験者で正常に分類された。追加コホートの 1 例が Week 48 に「臨床的に問題とならない異常」に移行したが、その他の被験者で、ベースライン後に悪化したカテゴリーに移行した被験者はいなかった。

2.7.6.21.3 結論

本試験では、日本人 PFIC 患者を対象に TAK-625（600 µg/kg BID）を投与したときの有効性、薬物動態及び安全性を評価した。TAK-625 は、最初に 150 µg/kg BID の用量で被験者に投与し、その後、300 µg/kg、450 µg/kg、最後に 600 µg/kg（すべて BID 投与）の順で、1 週間に 1 回ずつ漸増した。

2.7.6.21.3.1 Week 26 までの中間解析時

有効性評価では、Week 26 までの投与期間において、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコア（主要評価項目）及び総 sBA（重要な副次評価項目）がベースラインから減少した。さらに、安全性の結果から、PFIC 患者における TAK-625 の 26 週間投与の忍容性は、本中間解析時点まで良好であることが示された。

全体として、本試験の結果から、TAK-625 投与は日本人 PFIC 患者に有効かつ良好な忍容性のある治療であることが示された。

2.7.6.21.3.2 Week 48 までの中間解析時

有効性評価では、Week 48 までの投与期間において、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコア及び総 sBA のベースラインからの減少が維持された。さらに、安全性の結果から、PFIC 患者における TAK-625 の 48 週間投与の忍容性は、本中間解析時点まで良好であることが示された。

全体として、本試験の結果から、TAK-625 の長期投与においても日本人 PFIC 患者に有効かつ良好な忍容性のある治療であることが示された。

2.7.6.22 海外第 3 相　MRX-503（進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者）：長期投与試験

添付資料番号 5.3.5.2-10（参考）

2.7.6.22.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.22-1 に示した。

表 2.7.6.22-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）患者を対象とした maralixibat（以下、TAK-625）の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験
治験の目的	主目的 TAK-625 の長期安全性及び忍容性を評価する。 副目的 主要コホートにおけるそう痒の重症度及び頻度の持続、並びに sBA の推移及び成長を含む、TAK-625 の長期有効性を評価する。 探索的目的 主要コホートおける肝生化学的検査値、その他のそう痒評価、肝関連イベントまでの期間、健康関連の Quality of life（HRQoL）及び注目すべきバイオマーカー、並びに PFIC 全体（主要コホート及び追加コホート）における上記の副目的すべてを含む TAK-625 の長期治療効果を評価する。医療の利用と介護者の負担に及ぼす TAK-625 の影響を両コホートで検討する。TAK-625 の薬物動態を検討する。
治験の種類	第 3 相
治験のデザイン	本試験は、MRX-502 試験を完了した PFIC と診断された被験者を対象とした国際共同、多施設共同、非盲検、第 3 相継続投与試験である。本試験では、すべての被験者が TAK-625 の投与を受けた。 本治験は以下の期間で構成された。 1. 用量漸増期（4～6 週間） 2. 維持投与期：治験依頼者により本試験が中止されるまで、被験者が試験を中止するまで、又は市販品に移行するまで。維持投与期中、被験者は引き続き TAK-625 の投与を受け、安全性及び有効性の評価は、治験依頼者の判断により、試験終了又は TAK-625 の市販品への移行まで 16 週間ごとに実施した。 3. 安全性追跡調査期（7 日間） 実施中の MRX-502 試験の盲検性を維持するため、本試験のすべての被験者は、MRX-502 試験の被験者の投与群にかかわらず、用量 1〔150 μg/kg1 日 2 回（BID）を 1 週間〕で用量漸増を開始した。 本試験の Visit 1 から Visit 9（Week 26）までの試験スケジュールは、MRX-502 試験の試験スケジュールと同じである。
対象	選択基準 1. 治験審査委員会／倫理委員会で承認された同意及びアセント（該当する場合）の提供ができる者 2. MRX-502 試験を完了した者。MRX-502 試験及び本試験の間の投与中断は避けること。MRX-502 試験の投与終了（EOT）来院と同日に本試験のベースライン（Day 0）来院を完了しなかった被験者は、メディカルモニターと協議のうえで MRX-503 試験への参加を検討する 3. 男性及び妊娠の可能性がない女性。男性及び妊娠又は授乳中ではない妊娠可能な女性で、性生活を持つ場合は、試験期間中及び TAK-625 の最終投与後 30 日間は、許容される避妊法を使用することに同意しなければならない 4. 妊娠可能な女性は、ベースライン（Day 0）来院で尿妊娠検査の結果が陰性でなければならない 5. 規定の遠隔来院時の電子メール又は電話連絡を受けることができる者 6. 介護者及びアセント取得年齢を超える被験者は、質問票を読んで理解できること 7. 試験期間中に一貫した介護者が存在する者 8. 被験者及び介護者は、すべての治験来院及び要件を遵守する意思があること

項　　目	内　　容
対象（続き）	除外基準 1. 妊娠若しくは授乳中の女性、又は妊娠を計画している女性 2. MRX-502 試験の EOT 来院と本試験のベースライン（Day 0）来院の間に併用禁止薬の使用があった者 3. 治験担当医師の判断により、同意取得の妥当性を損なう、又は治験実施計画書の不遵守につながる可能性がある MRX-502 試験での不遵守、医療レジメンの不遵守、信頼性の欠如、精神不安定又は機能不全の既往がある者 4. MRX-502 試験中に TAK-625 との因果関係が否定できない有害事象又は重篤な有害事象が発現し、TAK-625 の中止に至った者 5. 治験担当医師又はメディカルモニターの判断より、被験者の安全性を損なう、又は被験者が試験に参加若しくは完了を妨げる可能性があるその他の状態（非代償性肝疾患を含む）又は臨床検査値異常 6. 治験担当医師の判断により、試験情報の適切な理解及び試験手順の遵守を不可能にする被験者又は介護者の認知機能障害
計画被験者数	MRX-502 試験を完了した被験者が最大 90 例本試験に適格・登録となると推定
投与方法・投与量及び投与期間	本試験の TAK-625 の用量範囲は 150～600 μg/kg BID であり、各投与群の用量は先行する MRX-502 試験と同じであった。 用量漸増期 継続中の MRX-502 試験の治療盲検性を維持するため、MRX-502 試験の投与群に関係なく、全被験者で、以下の週 1 回のステップで用量を漸増した。 · 用量 1：TAK-625 150 μg/kg BID を 1 週間 · 用量 2：TAK-625 300 μg/kg BID を 1 週間 · 用量 3：TAK-625 450 μg/kg BID を 1 週間 · 用量 4：TAK-625 600 μg/kg BID を残りの試験期間 用量漸増は、治験薬との関連あり又は関連があるかもしれないと考えられる主要な安全性（例：肝臓パラメータ）又は忍容性〔例：消化管関連の治験治療下で発現した有害事象（TEAE）〕の懸念がない場合に実施した。このような安全性の懸念がある被験者は、用量漸増前の 1 週間は、以前に忍容性を示した低用量への減量が許容された。本治験を継続するための最低用量は 150 μg/kg BID であり、この用量に忍容性を示さなかった被験者は本試験を中止とした。 維持投与期 治験担当医師は Week 6 までに各被験者の最大耐量を決定した。再投与又は更なる用量漸増ができなかった被験者では、維持投与期の残りの期間は最大耐量で投与を継続した。 減量は、安全性又は忍容性の理由から、最低用量 150 μg/kg BID まで許容し、この用量に忍容性を示さなかった被験者は本試験を中止とした。
評価項目	有効性 有効性の主要評価項目は、Itch Reported Outcome (Observer)〔ItchRO（Obs）〕朝の平均重症度スコアの TAK-625 ベースラインからの経時的な変化量の平均値であった。 ※TAK-625 ベースラインは、TAK-625 の初回投与前に得られた最後の観察所見と定義した。MRX-502 試験で TAK-625 群では MRX-502 試験のベースラインであり、MRX-502 試験でプラセボ群では、MRX-503 試験のベースラインとなる。 有効性の結果は、TAK-625 の初回投与時（MRX-502 試験又は MRX-503 試験）からの週数に基づき提示する。例えば、Week 10 として示す値は、MRX-502 試験で TAK-625 群では MRX-502 試験での投与 10 週目の値、MRX-502 試験でプラセボ群では本試験での投与 10 週目の値である。 TAK-625 ベースラインの ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアは、TAK-625 の初回投与前の 4 週間の ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアと定義する。ItchRO（Obs）は、0（かゆみがなかった）～4（非常に重度のかゆみ）の 5 段階尺度であった。ItchRO（Obs）の 1 以上の減少は臨床的に意味があると考えられた。 有効性の主要評価項目の主解析は、Intent-to-Treat（ITT）Population で、主要コホートの基準を満たした non-truncating PFIC2（nt-PFIC2）被験者を対象とした。

項　　目	内　　容
評価項目（続き）	薬物動態 血漿中 TAK-625 濃度は、Week 10 及び Week 26 の朝の投与前及び投与後約 2.5 時間に測定した。 安全性 安全性及び忍容性に関連する主要評価項目は以下のとおりであった。 · 器官別大分類（SOC）／基本語（PT）別の主試験（MRX-502 試験）及び継続投与試験（本試験）における TEAE の発現頻度（全体、重篤な有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、治験薬の投与中止に至った治験薬との因果関係が否定できない有害事象、臨床的に注目すべき有害事象及び死亡） · 臨床検査値〔生化学的検査、血液学的検査、脂質パネル、脂溶性ビタミン及びαフェトプロテイン（AFP）〕のベースラインからの推移
解析方法	被験者コホート 本試験の評価項目の解析には、MRX-502 試験と同様に以下の被験者コホートを用いた。被験者コホートは、中央判定された PFIC タイプに従って特定された。 · 主要コホート · PFIC コホート · 全被験者コホート 有効性 有効性の主解析及び副解析は、ITT Population 及び Per Protocol Population を対象に、主要コホートと PFIC コホートで別々に実施した。有効性の探索的評価項目の解析は、ITT Population を対象に、主要コホートと PFIC コホートで別々に実施した。 安全性 すべての安全性解析は Safety Population を対象に実施した。Safety Population とは、MRX-502 試験で無作為割付され、本試験で治験薬を 1 回以上投与されたすべて被験者と定義した。解析は、主要コホート、PFIC コホート及び全被験者コホートで別々に実施した。 サブグループにおける本試験の解析 すべての有効性及び安全性解析について、ITT の原則に基づいて、投与順序別に被験者を解析した。被験者は以下の投与群別に解析された。 · MRX-MRX 群：MRX-502 試験で TAK-625 に無作為割付された被験者。本試験に参加した被験者は、本試験で TAK-625 の投与を継続した。この群には MRX-502 試験及び本試験の両方のデータが含まれ、TAK-625 ベースラインは MRX-502 試験のベースラインとなる。 · PBO-MRX 群：MRX-502 試験でプラセボに無作為割付され、本試験で TAK-625 を投与された被験者。この群には本試験のデータのみが含まれ、TAK-625 ベースラインは本試験のベースラインとなる。 · MRX 全体群：MRX-502 試験及び本試験で TAK-625 を投与されたすべての被験者。これには、MRX-502 試験を早期に中止した被験者又は本試験に移行しなかった被験者が含まれる。TAK-625 ベースラインは、MRX-502 試験で TAK-625 を投与された被験者では MRX502 試験のベースラインとなり、MRX-502 試験でプラセボを投与された被験者では本試験のベースラインとなる。 MRX-503 試験の有効性及び安全性の解析帳票には、MRX-502 試験のプラセボ群の結果が含まれ、MRX-502 試験でプラセボに割り付けられた被験者（MRX-502 試験のデータ）を参照することで、PBO-MRX 群の被験者の背景情報を提供している。
治験実施国（施設数）	米国、カナダ、ブラジル、シンガポール、トルコ、英国を含む 16 ヵ国（28 施設）
試験期間	2020 年 1 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（中間解析時データカットオフ日）

2.7.6.22.2 試験成績

試験成績は、中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の結果を示した。

Abbreviated Interim 総括報告書 Revised（作成日：2023 年 5 月 [redacted] 日）の解析結果を示した。

2.7.6.22.2.1 被験者の内訳

MRX-502 試験に計 93 例（TAK-625 群 47 例、プラセボ群 46 例）が登録された。

・MRX-502 試験終了時、計 86 例（TAK-625 群 44 例、プラセボ群 42 例）が試験を完了した。
・本試験のデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、74 例が MRX-502 試験から本試験に移行した。MRX-502 試験での TAK-625 群が 36 例、プラセボ群が 38 例であった。

MRX-MRX 群は、MRX-502 試験の TAK-625 群全例の 47 例で構成された。

PBO-MRX 群は、データカットオフ日時点までに本試験に登録された MRX-502 試験のプラセボ群 38 例で構成された。

MRX 全体群（n=85）は、MRX-MRX 群と PBO-MRX 群の併合であり、本試験にまだ登録されていない MRX-502 試験のプラセボ群を除く、MRX-502 試験に登録されたすべての被験者で構成される。

2.7.6.22.2.2 被験者背景

（1）人口統計学的及びその他の特性

本試験は MRX-502 試験からの継続投与試験であるため、被験者の人口統計学的及びその他の特性は先行する MRX-502 試験の結果に記載されている。

（2）治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況については 2.7.4 PFIC に示した。

2.7.6.22.2.3 有効性の評価

本試験では有効性の主要評価項目は達成された。ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの TAK-625 ベースラインからの経時的な変化量の平均値は、1）MRX-502 試験で TAK-625 群（MRX-MRX 群）では治療効果の継続、及び 2）MRX-502 試験でプラセボ群（PBO-MRX 群）ではそう痒スコアの統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。MRX-MRX 群及び PBO-MRX 群の両投与群で、TAK-625 投与開始から最初の 26 週間で、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの統計学的に有意かつ臨床的に意味のある TAK-625 ベースラインからの経時的な減少（改善）〔ItchRO（Obs）スコアがベースラインから平均値で 1 以上減少〕が、ITT Population の主要コホート及び PFIC コホートでそれぞれ認められた。

本試験での総 sBA の TAK-625 ベースラインからの経時的な変化量の平均値は、1）MRX-MRX 群では治療効果の継続、及び 2）PBO-MRX 群では総 sBA の統計学的に有意な改善を示した。MRX-MRX 群及び PBO-MRX 群の両投与群で、TAK-625 投与開始から最初の 26 週間で、総 sBA の TAK-625 ベースラインからの経時的な統計学的に有意な低下（改善）が認められた。

TAK-625 は、主要コホート（nt-PFIC2）及びより広範な PFIC コホート（PFIC1、2、3、4 及び 6：MRX-502 試験で PFIC5 患者登録なし）で、そう痒及び sBA に対する統計学的に有意かつ迅速な改善のみならず、効果の持続も示した。

MRX-MRX 群及び PBO-MRX 群の両投与群で、そう痒の重症度の改善は、ItchRO（Obs）重症度スコア（晩及び 1 日最大）、ItchRO（Obs）発現頻度スコア（朝、晩及び 1 日最大）、及び Clinician Scratch Scale（CSS）スコア等のそう痒評価において、TAK-625 投与開始から最初の 26 週間で統計学的に有意な減少（改善）を示した。

ITT Population の主要コホート及び PFIC コホートのいずれも、MRX-MRX 群及び PBO-MRX 群で、身長及び体重 z-score に追跡調査期まで一貫した増加（改善）が認められた。主要コホートの MRX-MRX 群では、身長 z-score の増加は Week 46 に統計学的に有意となり、Week 58 まで持続した（その後被験者数は 7 例未満となった）。PFIC コホートの MRX-MRX 群では、身長 z-score の増加は Week 30 に統計学的に有意となり、Week 70 まで持続した（その後被験者数は 10 例未満となった）。PBO-MRX 群では、主要コホート及び PFIC コホートのいずれも、身長 z-score に TAK-625 ベースラインから追跡調査期まで一貫した増加が認められた。PFIC コホートでは、増加は Week 18 に統計学的に有意となり、Week 26 まで持続した（その後被験者数は 14 例未満となった）。体重 z-score は、MRX-MRX 群では、主要コホートの Week 6～58 及び PFIC コホートの Week 4～70 に、TAK-625 ベースラインからの一貫した増加（改善）が認められた。PBO-MRX 群でも、主要コホート及び PFIC コホートで、TAK-625 ベースラインからの体重 z-score の増加が認められたが、症例数が少なく統計学的有意性は認められなかった（Week 10 を除く）。

総ビリルビン及び直接ビリルビンは、TAK-625 ベースラインから、1）MRX-MRX 群では持続した減少（改善）、及び 2）PBO-MRX 群では減少（改善）を示した。

2.7.6.22.2.4 安全性の評価

本項以降では治験治療下で発現した有害事象（TEAE）を「有害事象」として示した。

本項では、MRX-502 試験に参加しその後本試験で投与を継続している被験者の長期安全性をみることができるよう、MRX-502 試験及びその継続試験である本試験の安全性データを統合して提示する。

安全性データは、Safety Population を用いて 3 群で示した。

- MRX-MRX 群：MRX-502 試験での TAK-625 初回投与時が、TAK-625 への曝露開始となるため、両試験で収集されたデータの累積となる。
- PBO-MRX 群：本試験での TAK-625 初回投与時が、TAK-625 への曝露開始となるため、本試験で収集されたデータのみとなる。
- MRX 全体群：MRX-MRX 群と PBO-MRX 群の併合集団

投与期間に差があるため、投与群（MRX-MRX 群と PBO-MRX 群）の直接比較は実施しなかった。

（1）有害事象

5%以上で報告された有害事象の発現頻度及び重篤な有害事象を発現した症例の一覧をそれぞれ表 2.7.6.22-2 及び表 2.7.6.22-3 に示した。MRX 全体群で多く報告された有害事象は PT 別で、下痢（50.6%）、発熱（47.1%）、咳嗽（25.9%）及び腹痛（24.7%）であった。TAK-625 の平均投与期間が長い MRX-MRX 群では、多く報告された有害事象は、下痢（63.8%）、発熱（57.4%）、咳嗽（34.0%）及び腹痛（29.8%）であった。本試験で TAK-625 の投与を開始した PBO-MRX 群では、多く報告された有害事象は、下痢及び発熱（それぞれ 34.2%）であった。

高度と判断された有害事象は全体で 7 例に発現した。高度かつ治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者はなかった。

最も多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は下痢であり、その発現頻度は MRX-MRX 群では 34%と PBO-MRX 群の 10.5%より高かったが、MRX-MRX 群の TAK-625 の平均投与期間は PBO-MRX 群より長かった。

死亡が MRX-MRX 群で 2 例報告された。主要コホートで 1 例（肝機能異常）、PFIC コホートで 1 例（治験治療下以外で発現した気道感染）報告があったが、いずれも治験薬との関連なしと判断された。肝機能異常の被験者は、データカットオフ時（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）には転帰が「死亡」と報告されていたが、本試験中止後の安全性報告期間を超えた時期での死亡と判明し、治験依頼者内のレビューの結果、転帰は「継続中」とすべきとされた。

全体で、重篤な有害事象は 14 例（16.5%）に発現し、1 件（血中ビリルビン増加）が治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象が 3 例（下痢：1 例、ALT 増加及び血中ビリルビン増加：1 例、肝硬変：1 例）で報告された。

臨床的に注目すべき有害事象は、下痢関連事象、脂溶性ビタミン欠乏症、トランスアミナーゼ増加及びビリルビン増加であった。下痢関連事象は、MRX 全体群で 47 例（55.3%）に発現した。MRX-MRX 群では、MRX-502 試験から本試験に移行後、新たに下痢関連事象を発現した被験者は少数（3 例）であった。脂溶性ビタミン欠乏症は、MRX 全体群 23 例（27.1%）で発現した。MRX-MRX 群の方が TAK-625 の平均投与期間は長かったが、MRX-MRX 群（29.8%）と PBO-MRX 群（23.7%）で同程度であった。MRX-MRX 群では、MRX-502 試験から本試験に移行後、新たに脂溶性ビタミン欠乏症を発現した被験者は少数（2 例）であった。トランスアミナーゼ増加は、MRX 全体群 13 例（15.3%）で発現した。MRX-MRX 群では、MRX-502 試験から本試験に移行後、新たにトランスアミナーゼ増加を発現したのは 1 例のみであった。ビリルビン増加は、MRX 全体群 11 例（12.9%）で発現した。MRX-MRX 群では、MRX-502 試験から本試験に移行後、新たにビリルビン増加を発現したのは 3 例であった。

表 2.7.6.22-2 基本語別 5%以上で報告された有害事象の発現頻度（Safety Population）

	No. (%) of Participants		
Preferred Term	MRX-MRX (n=47)	PBO-MRX (n=38)	All Participants[a] (N=85)
Participants with at least 1 TEAE	47 (100.0)	35 (92.1)	82 (96.5)
下痢	30 (63.8)	13 (34.2)	43 (50.6)
発熱	27 (57.4)	13 (34.2)	40 (47.1)
咳嗽	16 (34.0)	6 (15.8)	22 (25.9)
腹痛	14 (29.8)	7 (18.4)	21 (24.7)
上咽頭炎	8 (17.0)	7 (18.4)	15 (17.6)
鼻漏	11 (23.4)	3 (7.9)	14 (16.5)
コロナウイルス感染	8 (17.0)	5 (13.2)	13 (15.3)
血中ビリルビン増加	10 (21.3)	1 (2.6)	11 (12.9)
インフルエンザ	6 (12.8)	5 (13.2)	11 (12.9)
上気道感染	6 (12.8)	5 (13.2)	11 (12.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (14.9)	3 (7.9)	10 (11.8)
そう痒症	7 (14.9)	3 (7.9)	10 (11.8)
便秘	4 (8.5)	5 (13.2)	9 (10.6)
嘔吐	5 (10.6)	4 (10.5)	9 (10.6)
ビタミン D 欠乏	4 (8.5)	4 (10.5)	8 (9.4)
ビタミン D 減少	5 (10.6)	2 (5.3)	7 (8.2)
胃腸炎	4 (8.5)	3 (7.9)	7 (8.2)
鼻炎	3 (6.4)	4 (10.5)	7 (8.2)
ビタミン E 減少	5 (10.6)	1 (2.6)	6 (7.1)
頭痛	3 (6.4)	3 (7.9)	6 (7.1)
貧血	4 (8.5)	1 (2.6)	5 (5.9)
国際標準比増加	1 (2.1)	4 (10.5)	5 (5.9)
尿路感染	4 (8.5)	1 (2.6)	5 (5.9)
ウイルス性上気道感染	3 (6.4)	2 (5.3)	5 (5.9)
ウイルス感染	2 (4.3)	3 (7.9)	5 (5.9)
ビタミン A 欠乏	4 (8.5)	1 (2.6)	5 (5.9)

AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRX-MRX=participants who were assigned TAK-625 during Study MRX-502 and received TAK-625 in Study MRX-503; PBO-MRX=participants who were assigned placebo during Study MRX-502 and received TAK-625 in Study MRX-503; TEAE=treatment-emergent AE.

Notes: Percentages are 100*n/N. AEs were coded using MedDRA Version 22.1. At each level of summarization (System Organ Class and Preferred Term), participants who reported more than 1 AE were only counted once.

a Includes all AEs reported while receiving active TAK-625 treatment during Study MRX-502 and AEs reported during Study MRX-503 that started on or before the data cutoff date of [redacted] 20[redacted].

Abbreviated Interim 総括報告書 Revised（5.3.5.2-10）Table 8 から引用

表 2.7.6.22-3　重篤な有害事象を発現した症例一覧（Safety Population）

被験者識別コード	PFIC タイプ	発現時投与量[1]（μg/kg/day）	有害事象（PT）	程度	発現日[2]（投与●日目）	持続期間（日間）	転帰	治験薬との因果関係
MRX-MRX								
[redacted]	nt-PFIC2-surg	1200	胆汁うっ滞*	中等度	40	14	回復	関連なし
[redacted]	PFIC1-surg	1200	アデノウイルス感染	高度	510	9	回復	関連なし
		1200	コロナウイルス感染	高度	510	9	回復	関連なし
[redacted]	nt-PFIC2	1200	特発性肺炎症候群*	中等度	85	6	回復	関連なし
	nt-PFIC2	1200	胃腸炎	中等度	272	9	回復	関連なし
		1200	肝機能異常†	中等度	301	90	死亡	関連なし
[redacted]	nt-PFIC2	1200	血中ビリルビン増加*	軽度	74	110	回復	関連あり
	nt-PFIC2	1200	尿路感染*	中等度	28	8	回復	関連なし
		1200	便秘*	高度	61	4	回復	関連なし
		1200	尿路感染*	中等度	135	6	回復	関連なし
		1200	尿路感染*	中等度	157	8	回復	関連なし
[redacted]	t-PFIC2	1200	急性胆嚢炎	高度	365	11	回復	関連なし
		1200	進行性家族性肝内胆汁うっ滞	高度	419	24	回復	関連なし
[redacted]	No-variant-found	1200	尿路感染*	高度	154	4	回復	関連なし
		1200	血便排泄	高度	302	21	回復	関連なし
PBO-MRX								
[redacted]	No-variant-found	1200	黄疸	中等度	638	60	回復	関連なし
[redacted]	PFIC1	1200	進行性家族性肝内胆汁うっ滞	中等度	266	85	回復	関連なし
[redacted]	PFIC3	1200	血腫	軽度	123	6	回復	関連なし
		1200	食道静脈瘤出血	中等度	227	20	回復	関連なし
[redacted]	nt-PFIC2	1200	胃腸炎	高度	167	4	回復	関連なし
	PFIC1	1200	偶発的製品曝露	軽度	92	3	回復	関連なし
		1200	胃腸炎	中等度	127	4	回復	関連なし
		1200	脱水	中等度	127	4	回復	関連なし
[redacted]	t-PFIC2	1200	胆管炎	高度	35	4	回復	関連なし

MRX-MRX=participants who were assigned TAK-625 during Study MRX-502 and received TAK-625 in Study MRX-503;
PBO-MRX=participants who were assigned placebo during Study MRX-502 and received TAK-625 in Study MRX-503.
[1] TAK-625 dose received (μg/kg/day) at the start of the event. For AEs that started within 7 days after the last dose of study drug, the last TAK-625 dose received is listed.
[2] Study Day is calculated relative to the date of the first dose of TAK-625. Partial dates are imputed per the MRX-503 analysis plan.
事象名：MedDRA ver 22.1
*先行する MRX-502 試験で発現した重篤な有害事象。
†「肝機能異常」の被験者は、データカットオフ時（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）には転帰が「死亡」と報告されていたが、本試験中止後の安全性報告期間を超えた時期での死亡と判明し、治験依頼者内のレビューの結果、転帰は「継続中」とすべきとされた（本件は、最終解析時の総括報告書で修正予定）。
持続期間は、有害事象の発現日及び消失日から算出した。
Abbreviated Interim 総括報告書 Revised（5.3.5.2-10）Listing 16.8.4.1、MRX-502 試験総括報告書 Revised（5.3.5.1-4）Listing 16.8.4.1 から引用

（2）臨床検査値

1）生化学的検査

全体として、生化学的検査値で TAK-625 ベースラインから投与後への臨床的に意味のある変化はなく、投与群間の差も認められなかった。

2）血液学的検査

全体として、血液学的検査値で TAK-625 ベースラインから投与後への臨床的に意味のある変化はなく、投与群間の差も認められなかった。

3）脂質パネル

コレステロール、低比重リポタンパク質（LDL）コレステロール及びトリグリセリドは、TAK-625 ベースラインから Week 70 までのすべての時点で、MRX-MRX 群及び PBO-MRX 群の両群において減少（改善）が認められた（1 例の値が影響した PBO-MRX 群の Week 34 のトリグリセリドを除く）。

2.7.6.22.3 結論

TAK-625 は、主要コホート（nt-PFIC2）及び PFIC1、2、3、4 及び 6 から成るより広範な PFIC コホートで、そう痒及び sBA の統計学的に有意かつ迅速な改善を示した。

本試験の有効性の主要評価項目は達成された。すなわち、ItchRO（Obs）朝の平均重症度スコアの TAK-625 ベースラインからの経時的な変化量の平均値は、1）MRX-502 試験からの TAK-625 群（MRX-MRX 群）ではそう痒スコアがベースラインから統計学的に有意かつ持続的に減少（改善）し、及び 2）本試験から TAK-625 投与を開始した被験者（PBO-MRX 群）ではそう痒スコアがベースラインから統計学的に有意な減少（改善）を示した。

TAK-625 投与後のそう痒の改善とその長期持続は、ItchRO（Obs）重症度及び発現頻度スコア（朝、晩及び 1 日最大）と CSS を含む様々なそう痒評価でも一貫していた。

総 sBA は、TAK-625 ベースラインから、1）MRX-MRX 群では統計学的に有意な平均値低下（改善）を持続し、2）PBO-MRX 群では統計学的に有意な平均値低下（改善）を示した。

TAK-625 投与後のそう痒及び sBA の減少は、主要コホート及び PFIC コホートで、早期に認められかつ持続した。そう痒及び sBA に対する TAK-625 の有効性は、MRX-MRX 群と PBO-MRX 群で同様であった。特筆すべきは、PBO-MRX 群では、被験者がプラセボから TAK-625 投与に移行すると、そう痒及び sBA のいずれも減少（改善）が認められたことである。

MRX-502 試験から TAK-625 投与を継続した被験者（MRX-MRX 群）では、成長、総ビリルビン及び直接ビリルビンの改善が持続された。本試験から TAK-625 投与を開始した被験者（PBO-MRX 群）では、MRX-MRX 群の被験者で MRX-502 試験に認められたように、TAK-625 の投与開始後、時間の経過と共に成長、総ビリルビン及び直接ビリルビンの改善が認められた。

全体として、TAK-625 の忍容性は良好であった。TAK-625 を長期投与した被験者（MRX-MRX 群）又は本試験で新たに TAK-625 を投与した被験者（PBO-MRX 群）のいずれも、新たな安全性シグナルは特定されなかった。TAK-625 投与後に最も多く報告された有害事象は SOC で胃腸障害（74.1%）であり、本剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。

TAK-625 の忍容性は良好であり、許容可能な長期安全性プロファイルが示され、本試験で多く報告された有害事象は既知の事象と一致していた。全体として、主要コホート及び PFIC コホートで、そう痒の重症度及び sBA の TAK-625 ベースラインから経時的に統計学的に有

意かつ臨床的に意味のある差が認められた。本試験の安全性及び有効性の結果により、TAK-625 の良好なベネフィット／リスク評価が裏づけられた。

2.7.6.23 海外第 2 相　LUM001-201（原発性胆汁性胆管炎患者）：プラセボ対照二重盲検比較試験

添付資料番号 5.3.5.4-1（参考）

2.7.6.23.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.23-1 に示した。

表 2.7.6.23-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	原発性胆汁性胆管炎（PBC）患者を対象に回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害薬である LUM001（以下、TAK-625）とウルソデオキシコール酸（UDCA）の併用投与を評価する第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（CLARITY 試験）
治験の目的	主目的 · PBC におけるそう痒の軽減に対する TAK-625 と UDCA の併用投与の効果を、UDCA 単独投与と比較して評価する 副目的 · PBC における ALP に対する TAK-625 と UDCA の併用投与の効果を、UDCA 単独投与と比較して評価する · PBC における肝酵素に対する TAK-625 と UDCA の併用投与の効果を、UDCA 単独投与と比較して評価する · TAK-625 と UDCA の併用投与の安全性及び忍容性を評価する
治験の種類	第 2 相
治験のデザイン	本試験は、成人 PBC 患者を対象とした第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の proof of concept 及び安全性試験である。本試験では、TAK-625 を 1 日 1 回、13 週間にわたり UDCA と併用投与し、PBC におけるそう痒、ALP 及び肝酵素、並びにその他の生化学的マーカーに対する UDCA との併用投与での TAK-625 の効果をプラセボと比較検討することを目的とした。 2 つの用量コホートが計画された。各コホートにおいて、適格な被験者を 2：1（実薬：プラセボ）の割合で無作為割付した。無作為割付は、スクリーニング時の ALP 値〔基準値上限（ULN）の 2 倍以上〕で層別化して実施した。 · コホート A：TAK-625（10 mg）+UDCA、又はプラセボ+UDCA · コホート B：TAK-625（5 mg 又は 20 mg）+UDCA、又はプラセボ+UDCA 本試験はコホート A への登録から開始し、コホート B の 20 mg の用量は、コホート A に登録された最初の 18 例の被験者における盲検下での忍容性評価の結果から判断された。 UDCA の経口投与は、試験期間を通して試験開始前のレジメンどおりとし、試験期間中に変更は認められなかった。また、試験前に投与が許容されていた薬剤のレジメン変更も認められなかった。 スクリーニング後、すべての適格性基準を満たした被験者は、治験来院 5 回、治験スタッフからの電話連絡 3 回を実施した。
対象	選択基準 1. 18～80 歳の男女 2. PBC の診断〔米国肝臓病学会（AASLD）診療ガイドラインと一致〕として、以下の診断因子のうち 2 つ以上が記録されていることが証明された者 a. ALP 値上昇の既往 b. 抗体価 1：40 以上の抗ミトコンドリア抗体（AMA）の存在 c. 生検が実施された場合は、PBC と一致する肝生検 d. AMA 陰性の被験者の場合は、肝生検による PBC の診断 3. スクリーニング来院前 12 ヵ月以内に、胆道系の超音波検査（又は同等の画像検査法）により胆管閉塞及び明確な悪性疾患が除外された者 4. 電子日誌を使用したスクリーニング期の連続 2 週間における Adult Itch Reported Outcome（Adult ItchRO）質問票（最大可能デイリースコアは 10 点）の平均デイリースコアが 4.0 超の者

項　　目	内　　容
対象（続き）	5. UDCA を 6 ヵ月以上服用している者（Day 0 前 3 ヵ月以上で固定用量）、又は UDCA に忍容性のない者（Day 0 前 3 ヵ月以上で UDCA 服用なし） 6. 以下の薬剤のいずれかを使用する場合、指示された期間にわたって一定用量で投与され、投与期間を通して同じレジメンを継続すると予測される者 a. スクリーニング前 30 日間：リファンピシン、抗ヒスタミン薬、オピオイド拮抗薬 b. スクリーニング前 90 日間：選択的セロトニン再取り込み阻害薬、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬 7. 妊娠可能な女性は、スクリーニング時に血清妊娠検査〔β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン（β-hCG）〕が陰性で、ベースライン来院時の尿妊娠検査が陰性でなければならない 8. 性生活を持つ女性は、閉経後、不妊手術を受けている、又は閉経前の場合試験期間中に効果的な避妊法（失敗率 1%以下）を使用する準備が整えられる者。効果的な避妊法は以下のとおり a. ホルモン剤（例：避妊薬、パッチ、筋肉内インプラント又は注射）。ただし、被験者が 3 ヵ月以上安定した継続治療を受けている場合 b. バリア法〔例：殺精子剤と併用した(a)コンドーム（男性又は女性）又は(b)ペッサリー〕 c. 子宮内避妊器具 d. 精管切除術（パートナー） 9. 試験関連の質問票を使用するため、英語又はスペイン語を読み、理解する能力のある者 10. 電子日誌の画面の文字を読むことができる者 11. 電子日誌を 20 週間以上毎日実施する意思と能力がある者 12. 試験の開始時に電子日誌ソフトウェアのライセンス契約にデジタルで同意できる者 13. 無作為化前のスクリーニング期中の連続する 2 週間に、10 回以上の Adult ItchRO 報告書（午前又は午後）を電子日誌で完了している者（最大報告可能回数=14 回／週） 14. 実施医療機関から電話連絡を受けることができる者 15. 治験実施計画書を遵守し、文書による同意を提供する意思と能力がある者 <u>除外基準</u> 1. 以下を含む、治験担当医師が評価したその他の重大な肝疾患の既往又は合併がある者 a. B 型肝炎感染〔B 型肝炎表面抗原（HBsAg）陽性〕 b. C 型肝炎ウイルス（HCV）感染（抗体陽性）。ただし、抗体検査陽性の患者でも、HCV RNA 陰性の既往があり、HCV に対する治療歴がない場合は適格とした c. その他の胆汁うっ滞性肝疾患〔原発性硬化性胆管炎（PSC）など〕 d. アルコール性肝疾患 e. 自己免疫性肝炎の既知の合併 f. 既知の非アルコール性脂肪性肝炎（NASH） 2. 以下を含む、PBC 又は臨床的に重要な非代償性肝硬変の進行性の臨床的合併症がある者 a. 肝移植歴、肝移植リストに現在記載されている、又は現在 Model for End Stage Liver Disease（MELD）スコアが 15 以上 b. 肝性脳症 c. 肝腎症候群（I 型又は II 型）又はスクリーニング時の血清クレアチニンが 2.00 mg/dL（177 μmol/L）超 3. スクリーニング時の総ビリルビンが ULN の 2 倍超の者 4. スクリーニング時の ALT 又は AST が ULN の 5 倍超の者 5. 腸管での胆汁酸塩の代謝を含む薬剤の吸収、分布、代謝又は排泄を阻害することが知られている他の疾患又は病態〔炎症性腸疾患、セリアック病、胃バイパス術など（胃ラップバンドは許容可能）〕の既往又は合併がある者 6. 非肝性 ALP 増加を引き起こす可能性のある医学的状態にある者（パジェット病など） 7. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染の既往がある者 8. 無作為化から 20 週間以内に外科的処置が必要と予想される者 9. 妊娠中又は授乳中の女性、又は無作為化前 20 週間以内に妊娠を計画している女性 10. スクリーニング前 5 年以内にがんの既往がある者。ただし、皮膚の基底細胞癌、扁平上皮癌、又は治療を受け再発のエビデンスがない子宮頚部上皮内癌は除く 11. スクリーニング前 1 年以内にアルコール乱用又はその他の薬物乱用の既往がある者

項　　目	内　　容
対象（続き）	12. 以下の薬剤の投与歴がある者 a. 無作為化前の 12 ヵ月間：リツキシマブ b. 無作為化前 90 日間：アザチオプリン、メルカプトプリン、ミコフェノール酸モフェチル、ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、抗腫瘍壊死因子（TNF）療法、トシリズマブ c. 無作為化前 60 日間：プレドニゾン（又は同等薬）7.5 mg 以上（併発疾患に対する局所療法、吸入療法、又は短期療法は許容された）、ベザフィブラート／フェノフィブラート d. 無作為化前 30 日間：メトトレキサート、胆汁酸樹脂（コレスチラミンなど）、コルヒチン 13. スクリーニング前 30 日以内又は治験薬の半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間内に別の治験薬、生物学的製剤又は医療機器の臨床試験に参加した者 14. 同意説明の妥当性を損なったり、治験実施計画書の不遵守につながる可能性のある、医療レジメンの不遵守、信頼性の欠如、精神不安定、又は機能不全の既往がある者 15. 治験担当医師又はメディカルモニターが、被験者の安全性を損なう、又は被験者が試験に参加若しくは試験を完了するのを妨げる可能性があるその他の状態又は異常を有する者
計画被験者数	60 例（TAK-625 群：40 例、プラセボ群：20 例）
投与方法・投与量及び投与期間	・コホート A：TAK-625（10 mg）+UDCA、又はプラセボ+UDCA を、1 日 1 回経口投与 ・コホート B：TAK-625（5 mg 又は 20 mg）+UDCA、又はプラセボ+UDCA を、1 日 1 回経口投与 コホート B の TAK-625 20 mg の用量選択は、コホート A に登録された最初の 18 例の被験者における盲検下での TAK-625 10 mg の忍容性評価の結果から判断された。 試験期間は約 22 週間であった〔最長 5 週間のスクリーニング期、13 週間の投与期（用量漸増期：2～4 週間、維持投与期 9～11 週間）、及び 4 週間の安全性追跡調査期〕。
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目は、Adult ItchRO 週合計スコアで評価したそう痒のベースラインから最終評価時点〔Week 13／早期中止（ET）〕までの変化量とした。 副次評価項目は以下のとおり。 ・Adult ItchRO 週合計スコアで評価したそう痒のベースラインから Week 4 及び 8 までの変化量 ・Adult ItchRO 一日平均スコアで評価したそう痒のベースラインから Week 4、8 及び 13 までの変化量 ・ALP のベースラインから Week 4、8 及び 13 までの変化量 ・5-D Itch スコアのベースラインから Week 4、8 及び 13 までの変化量 ・空腹時血清胆汁酸（sBA）のベースラインから Week 4、8 及び 13 までの変化量 ・胆汁酸合成〔血清 7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン（7αC4）〕のベースラインから Week 4、8 及び 13 までの変化量 <u>安全性</u> TAK-625 の安全性及び忍容性は、治験治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現頻度、治験薬との因果関係、重症度、有害事象による中止、バイタルサイン、臨床検査値、併用薬及びその他の安全性パラメータの変化により評価した。TAK-625 群における安全性の結果は、プラセボ群の結果と比較した。 個々の被験者が CTCAE Grade 3（高度）以上又は治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した場合、投与を中断した。治験薬（TAK-625 又はプラセボ）の継続投与は、治験依頼者のメディカルモニターとの協議の上、検討された。治験担当医師及び治験依頼者のメディカルモニターは、被験者の安全性データを評価し、同じ用量で投与を再開するか、低用量で投与を再開するか、又は投与を中止するか決定した。

項　　目	内　　容
解析方法	有効性 有効性解析の主な対象集団は Modified Intent-to-Treat（MITT）Population であった。すべての有効性解析で、被験者は割り付けられた治験薬ごとに解析された。 有効性の評価項目について、例数、平均値及び 95% CI、中央値、SD、最小値及び最大値を含む要約統計量を治験来院ごとに投与群別に示した。 ベースラインからの変化量に加えて、レスポンダー解析も実施した。奏効の定義及びその適切な解析方法は、統計解析計画書（SAP）に記載した。 治療効果の推移の検討は、継続観察に適した方法で行った。また、UDCA 使用の影響を評価した。なお、解析方法の詳細は SAP に記載した。 安全性 TAK-625 の安全性及び忍容性は、曝露状況、有害事象及び重篤な有害事象、臨床検査値の変化、身体検査の所見〔バイタルサイン、体重及び体格指数（BMI）〕、12 誘導心電図（ECG）、及び報告された併用薬から評価した。特に注目すべき有害事象は 2 つのカテゴリー（胃腸関連事象及び肝不全の進行に関連する事象）で評価した。 安全性データは、TAK-625 の各用量群、TAK-625 群全体、プラセボ群について記述的に要約した。安全性解析はすべて Safety Population で実施した。安全性に関するすべての一覧及び表で、投与群は投与された治験薬ごとに要約した（TAK-625 投与については、用量漸増期終了時に投与された用量をすべての安全性解析で使用した。被験者が試験を早期に中止した場合、最後に投与された用量を安全性解析に使用した。被験者が誤って TAK-625 とプラセボの両方の投与を受けた場合、TAK-625 群に含めた）。 すべてのデータを一覧に示した。
治験実施国（施設数）	米国、英国及びカナダ（21 施設）
試験期間	2013 年 8 月 [redacted] 日～2015 年 4 月 [redacted] 日

2.7.6.23.2 試験成績

2.7.6.23.2.1 被験者の内訳

無作為化されたすべての被験者 66 例を、Safety Population、MITT Population、及び Intent-to-Treat（ITT）Population に含めた。5 例の被験者が治験薬を早期に中止した。中止理由は、有害事象 2 例、被験者による中止 2 例、中止を必要とする妊娠 1 例であった。

2.7.6.23.2.2 被験者背景

（1）人口統計学的及びその他の特性

人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.6.23-2 に示した。被験者全体の年齢の平均値は 53.3 歳であり、ほとんどが白人〔63 例（95.5%）〕、非ヒスパニック系又はラテン系〔56 例（84.8%）〕、女性〔60 例（90.9%）〕であった。TAK-625 群とプラセボ群の年齢分布、並びに性別の割合は概ね同様であった。

表 2.7.6.23-2　人口統計学的及びその他の特性（Safety Population）

Baseline Characteristic	TAK-625			Placebo			Total
	10mg N=21	20 mg N=21	Overall N=42	Cohort A N=11	Cohort B N=13	Overall N=24	N=66
Age (years)[a]							
n	21	21	42	11	13	24	66
Mean	54.7	53.5	54.1	47.5	55.8	52.0	53.3
SD	12.74	10.53	11.56	8.14	8.73	9.32	10.77
Median	52.0	53.0	52.5	51.0	55.0	53.5	53.0
Minimum, Maximum	31, 73	27, 67	27, 73	34, 57	38, 70	34, 70	27, 73
Age Category[a]							
<65 years (n, %)	14 (66.7)	16 (76.2)	30 (71.4)	11 (100.0)	11 (84.6)	22 (91.7)	52 (78.8)
≥65 years (n, %)	7 (33.3)	5 (23.8)	12 (28.6)	0 (0.0)	2 (15.4)	2 (8.3)	14 (21.2)
Gender							
Male (n,%)	1 (4.8)	4 (19.0)	5 (11.9)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (4.2)	6 (9.1)
Female (n,%)	20 (95.2)	17 (81.0)	37 (88.1)	11 (100.0)	12 (92.3)	23(95.8)	60 (90.9)
Race							
Black or African American (n, %)	1 (4.8)	1 (4.8)	2 (4.8)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (4.2)	3 (4.5)
White (n, %)	20 (95.2)	20 (95.2)	40 (95.2)	11 (100.0)	12 (92.3)	23 (95.8)	63 (95.5)
Ethnicity							
Hispanic or Latino	3 (14.3)	2 (9.5)	5 (11.9)	3 (27.3)	2 (15.4)	5 (20.8)	10 (15.2)
Not Hispanic or Latino	18 (85.7)	19 (90.5)	37 (88.1)	8 (72.7)	11 (84.6)	19 (79.2)	56 (84.8)
Country							
Canada	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (4.2)	1 (1.5)
Great Britain	2 (9.5)	8 (38.1)	10 (23.8)	4 (36.4)	4 (30.8)	8 (33.3)	18 (27.3)
United States	19 (90.5)	13 (61.9)	32 (76.2)	7 (63.6)	8 (61.5)	15 (62.5)	47 (71.2)

n=number of subjects; SD=standard deviation

Note: Percentages were 100*n/N. Assigned/planned treatment groups are presented.

a Age at time of informed consent

総括報告書（5.3.5.4-1）Table 9 から引用

（2）治験薬の曝露状況

TAK-625 群全体の投与期間の平均値は 88.5 日であった。被験者 1 例が、TAK-625 10 mg 群に無作為割付された後、Day 24 に上腹部痛、Day 30 に下痢（いずれも中等度）を発現し、忍容性の問題により治験薬は 5 mg に減量された。

2.7.6.23.2.3 有効性の評価

（1）主要評価項目

Adult ItchRO 週合計スコアは、ベースラインから最終評価時点（Week 13/ET）までの変化量において、すべての TAK-625 群（各用量及び全体）とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

（2）副次評価項目

・Adult ItchRO 週合計スコアは、すべての TAK-625 群及びプラセボ群で同様に一貫して減少した。

- Adult ItchRO 一日平均スコアのベースラインから変化量の平均値は、Week 8、Week 13 及び最終評価時点（Week 13/ET）で、プラセボ群を含むすべての投与群で同程度であった。
- 空腹時 sBA のベースラインからの減少（変化量の平均値）は、すべての評価時点で、プラセボ群と比較して TAK-625 群全体で数値上大きかった。Week 13/ET の空腹時 sBA のベースラインからの変化量の平均値は、TAK-625 群全体及びプラセボ群でそれぞれ-11.801 µmol/L 及び 7.077 µmol/L であった。
- ALP では、Week 4、Week 8、Week 13 又は Week 13/ET で、プラセボ群と比較して、TAK-625 群全体でベースラインからの臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- 5-D Itch スコアでは、TAK-625 群全体で、プラセボ群と比較して、臨床的に意味のある改善は認められなかった。
- 7αC4 は、TAK-625 群全体ではベースラインから上昇したが、プラセボ群では低下した。Week 13/ET での 7αC4 のベースラインからの変化量は、TAK-625 群全体で 13.59 ng/ml、プラセボ群で-2.40 ng/ml であった。
- TAK-625 の血漿中濃度の平均値は、概ね定量下限（0.25 ng/mL）未満であった。本試験で UDCA を投与された全被験者 66 例中のうち、59 例における血清中 UDCA 濃度のベースラインからの変化量の平均値は、TAK-625 群全体で-0.319 µmol/L（ベースライン値：4.395 µmol/L）、プラセボ群で-1.816 µmol/L（ベースライン値：5.827 µmol/L）であった。

（3）探索的評価項目

- Adult ItchRO で評価したそう痒の奏効率の探索的解析では、最終評価時点（Week 13/ET）における TAK-625 群全体のレスポンダー割合（78.6%）は、プラセボ群（75.0%）と比べて統計学的な有意差は認められなかった。
- ALT、AST、GGT、総ビリルビン及び抱合型ビリルビンでは、いずれの投与群においても臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。
- 線維芽細胞増殖因子 19（FGF-19）又は線維芽細胞増殖因子 21（FGF-21）は、TAK-625 群全体では、ベースラインからの変化量の平均値に統計学的な有意差は認められなかったが、オートタキシンではプラセボ群との統計学的な有意差が名目上認められた。Week 13/ET のオートタキシンの変化量の平均値は、TAK-625 群全体で-103.5 ng/mL であり、プラセボ群では 4.5 ng/mL 増加した。
- 総コレステロール及び低比重リポタンパク質（LDL）コレステロールでは、プラセボ群と比較して TAK-625 群で大きな減少が認められた。総コレステロールは、Week 13/ET において、TAK-625 群全体で減少が認められた（-11.0 mg/dL）のに対し、プラセボ群では増加した（2.9 mg/dL）。
- PBC-specific health related quality of life (HRQoL) instrument（PBC-40）domains、Medical Outcomes Study Sleep（MOS-Sleep）Scale、Patient Impression of Change（PIC）スコア、又は Patient Global Therapeutic Benefit（PGTB）では、Week 13/ET で、プラセボ群と比較して、TAK-625 群に臨床的に意味のある改善は認められなかった。

2.7.6.23.2.4 安全性の評価

本項以降では治験治療下で発現した有害事象（TEAE）を「有害事象」として示した。

（1）有害事象

TAK-625 群全体又はプラセボ群のいずれかで 2 例以上に報告された有害事象の発現頻度を表 2.7.6.23-3 に示した。

- 有害事象は、TAK-625 群全体では 42 例中 41 例（97.6%）、プラセボ群では 24 例中 17 例（70.8%）に発現した。
- 最も多く報告された有害事象は、器官別大分類（SOC）では胃腸障害であり、下痢、悪心、上腹部痛、腹痛及び腹部膨満などであった。次に多く報告された SOC は神経系障害あり、頭痛が最も多かった。次に多く報告された SOC は感染症および寄生虫症であった。
- 治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、TAK-625 群全体で 73.8%、プラセボ群で 45.8%に報告された。最も多く報告された SOC は胃腸障害（TAK-625 群全体で 71.4%、プラセボ群で 41.7%）であり、次いで神経系障害（TAK-625 群全体で 4.8%、プラセボ群で 20.8%）であった。
- Grade 3（高度）の有害事象が報告された被験者は 6 例であり、SOC で胃腸障害が 5 例〔上腹部痛（2 例）、下痢、腹痛及び胃腸出血（各 1 例）〕、心臓障害が 1 例（心筋梗塞）であった。Grade 4 又は Grade 5 の有害事象は報告されなかった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象が 2 例に報告され、いずれも SOC は胃腸障害であった〔腹痛（中等度、治験薬との関連あり）、下痢（高度、関連があるかもしれない）、各 1 例〕。
- 重篤な有害事象は、TAK-625 群全体で 3 例に発現した。2 例では治験薬との関連なし（胃腸出血及び心筋梗塞、各 1 例）、1 例では治験薬との関連があるかもしれない（腹痛）と判断された。

表 2.7.6.23-3　TAK-625 群全体又はプラセボ群で 2 例以上に報告された有害事象の発現頻度（Safety Population）

	TAK-625				
System Organ Class Preferred Term	5 mg (N=1)	10 mg (N=20)	20 mg (N=21)	Overall (N=42)	Placebo (N=24)
Number of subjects with at least 1 TEAE	1 (100.0%)	19 (95.0%)	21 (100.0%)	41 (97.6%)	17 (70.8%)
眼障害	0 (0.0%)	2 (10.0%)	2 (9.5%)	4 (9.5%)	1 (4.2%)
眼乾燥	0 (0.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)
胃腸障害	1 (100.0%)	15 (75.0%)	18 (85.7%)	34 (81.0%)	13 (54.2%)
下痢	1 (100.0%)	14 (70.0%)	11 (52.4%)	26 (61.9%)	6 (25.0%)
悪心	1 (100.0%)	5 (25.0%)	4 (19.0%)	10 (23.8%)	4 (16.7%)
上腹部痛	0 (0.0%)	4 (20.0%)	6 (28.6%)	10 (23.8%)	2 (8.3%)
腹痛	1 (100.0%)	4 (20.0%)	5 (23.8%)	10 (23.8%)	1 (4.2%)
腹部膨満	0 (0.0%)	3 (15.0%)	0 (0.0%)	3 (7.1%)	3 (12.5%)
消化不良	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (4.8%)	2 (4.8%)	2 (8.3%)
嘔吐	1 (100.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	2 (4.8%)	2 (8.3%)
便秘	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (4.8%)	2 (4.8%)	1 (4.2%)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0%)	1 (5.0%)	2 (9.5%)	3 (7.1%)	0 (0.0%)
口内乾燥	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (4.8%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	4 (20.0%)	4 (19.0%)	8 (19.0%)	2 (8.3%)
疲労	0 (0.0%)	1 (5.0%)	2 (9.5%)	3 (7.1%)	1 (4.2%)
悪寒	0 (0.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)
発熱	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (4.8%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	2 (10.0%)	7 (33.3%)	9 (21.4%)	7 (29.2%)
上気道感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)	2 (4.8%)	1 (4.2%)
尿路感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)	2 (4.8%)	1 (4.2%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	5 (25.0%)	3 (14.3%)	8 (19.0%)	5 (20.8%)
四肢痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (14.3%)	3 (7.1%)	0 (0.0%)
背部痛	0 (0.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)
筋痙縮	0 (0.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)
神経系障害	1 (100.0%)	4 (20.0%)	3 (14.3%)	8 (19.0%)	9 (37.5%)
頭痛	0 (0.0%)	3 (15.0%)	2 (9.5%)	5 (11.9%)	8 (33.3%)
浮動性めまい	1 (100.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	2 (4.8%)	1 (4.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	7 (35.0%)	1 (4.8%)	8 (19.0%)	1 (4.2%)
咳嗽	0 (0.0%)	4 (20.0%)	1 (4.8%)	5 (11.9%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (5.0%)	2 (9.5%)	3 (7.1%)	5 (20.8%)
そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (2.4%)	3 (12.5%)

n=number; TEAE=treatment-emergent adverse event

a Adverse events were coded using MedDRA, version 16.0.

Note: Percentages are 100*n/N. Treatment groups are based on treatment received. For active treatment, the dose received at the end of the dose escalation period, or the last dose received if the subject discontinued early from the study, is presented.

Subjects were counted only once for each System Organ Class and Preferred Term.

総括報告書（5.3.5.4-1）Table 42 から引用

（2）臨床検査値及び安全性に関連する他の観察項目

- ALT、AST、トリグリセリド又は国際標準比（INR）で、有害事象、又は治験薬の投与中止、投与延期若しくは用量変更に至った臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。
- ECG 所見で、ベースラインから最終評価時点（Week 13/ET）までに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.23.3 結論

本試験では、以下の結論が導かれた。

- Adult ItchRO 週合計スコアは、ベースラインから最終評価時点（Week 13/ET）までの変化量において、TAK-625 群とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった。
- そう痒のベースラインからの変化である Adult ItchRO 週合計スコアは、プラセボ群を含むすべての投与群で同様に一貫して減少した。Adult ItchRO 一日平均スコアも、プラセボ群を含むすべての投与群において、Week 8、Week 13 及び Week 13/ET でベースラインから減少した。
- 空腹時 sBA のベースラインからの変化量の平均値は、すべての評価時点で、プラセボ群と比較して、TAK-625 群全体で数値上大きかった。
- 治験薬との因果関係が否定できない特に注目すべき有害事象で、最も多く報告されたのは SOC で胃腸障害であった。
- 本試験の対象被験者で、治験薬は安全であり、忍容性も概ね良好であった。
- 有害事象の種類及び発現状況、又はその他の安全性評価で、新たな安全性の懸念は認められなかった。

2.7.6.24 海外第 2 相　LUM001-401（原発性硬化性胆管炎患者）：非盲検非対照試験

添付資料番号 5.3.5.4-2（参考）

2.7.6.24.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.24-1 に示した。

表 2.7.6.24-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	原発性硬化性胆管炎（PSC）患者を対象に、回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害薬である LUM001（以下、TAK-625）の安全性、忍容性及び有効性を評価する非盲検予備試験（CAMEO 試験）
治験の目的	主目的 · PSC 患者における 14 週間の TAK-625 投与の安全性及び忍容性を評価する 副目的 14 週間の TAK-625 投与後における、以下のパラメータのベースラインからの変化量を評価する · 血清胆汁酸（sBA） · 血清 ALP 及び胆汁うっ滞及び肝機能に関連するその他の生化学的マーカー · そう痒 · PSC に関連するその他の生化学的マーカー · 糞便中胆汁酸（fBA） · 糞便中微生物検査 · Quality of life（QOL）
治験の種類	第 2 相
治験のデザイン	本試験は、成人 PSC 患者を対象とした非盲検、単一コホート、多施設共同、安全性及び忍容性試験であり、14 週間の TAK-625 連日投与（1 日 10 mg までの 6 週間の用量漸増期及び 8 週間の維持投与期を含む）の効果を評価した。
対象	主な選択基準 1. 18～80 歳の男女 2. 以下の診断因子の記録を含む、米国肝臓病学会（AASLD）と一致する PSC の診断を受けた者 a. ALP が基準値上限（ULN）の 1.5 超 b. 磁気共鳴胆管造影（MRC）、内視鏡的逆行性胆管造影（ERC）、又は経皮経肝胆管造影（PTC）で、肝内及び／又は肝外の胆管閉塞、数珠上狭窄、又は PSC と一致する狭窄が認められる c. 肝生検歴がある場合、PSC と一致する又は PSC の診断と一致する特徴を有する組織学的所見 3. 炎症性腸疾患がある場合、医師による Mayo スコア（潰瘍性大腸炎の活動性指標）の評価で疾患活動性が 2 以下（正常～中等度）の者 4. 炎症性腸疾患に対してアザチオプリンの投与を受けている者は、炎症性腸疾患の増悪が 6 ヵ月以上発現していないこと 主な除外基準（治験実施計画書改訂版 2 の変更を反映） 1. 小胆管 PSC（PSC に適合した臨床生化学的及び組織学的特徴を有するが胆管造影は正常）がある者 2. スクリーニング前 6 ヵ月以内に、狭窄部のブラッシング及び／又は生検で異形成又は悪性腫瘍が陰性ではない優位な狭窄が認められた者 3. スクリーニング前 6 ヵ月以内に臨床的に重要な狭窄治療のための外科的又は内視鏡的胆管処置を受けた者 4. スクリーニング前 3 ヵ月以内に炎症性腸疾患再燃（内視鏡的評価を含む Mayo スコアが 5 超）があった者 5. 硬化性胆管炎の二次的原因〔例：総胆管結石症、術後胆道狭窄、動注化学療法、再発性膵炎、免疫グロブリン（Ig）G4 関連硬化性胆管炎、後天性免疫不全症候群（AIDS）胆管症〕がある者

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>対象（続き）</td><td>6. スクリーニング時に AST 又は ALT が ULN の 5 倍以上の者
7. 以下を含む治験担当医師が評価したその他の重大な肝疾患の既往又は合併がある者
a. B 型肝炎感染〔B 型肝炎表面抗原（HBsAg）陽性〕
b. C 型肝炎ウイルス（HCV）感染（抗体陽性）。ただし、抗体検査陽性の患者でも、HCV RNA 陰性の既往があり、HCV に対する治療歴がない場合は適格とした
c. その他の胆汁うっ滞性肝疾患〔原発性胆汁性胆管炎（PBC）など〕
d. アルコール性肝疾患
e. 自己免疫性肝炎の既知の合併
f. 既知の非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）
8. 以下を含む、PSC 又は臨床的に重要な非代償性肝硬変の進行性の臨床的合併症がある者
a. 肝移植歴、肝移植リストに現在記載されている、又は現在 Model for End Stage Liver Disease（MELD）スコアが 15 以上
b. 肝性脳症
c. 肝腎症候群（I 型又は II 型）又はスクリーニング時の血清クレアチニンが 2.00 mg/dL（177 μmol/L）超
d. 再発性静脈瘤出血
e. 難治性腹水</td></tr>
<tr><td>計画被験者数</td><td>約 20 例</td></tr>
<tr><td>投与方法・投与量及び投与期間</td><td>TAK-625 の投与期間は 14 週間（連日投与）で、用量漸増期とその後の維持投与期で構成された。TAK-625 は毎朝朝食の 30 分以上前に経口投与し、投与期間中は毎日ほぼ同時刻に投与した。週ごとに割り当てられた用量に応じて、1 日用量は 1、2 又は 3 錠とした。
投与期間の投与レジメンは以下のとおり。
<table>
<tr><th></th><th colspan="6">Dose Escalation Period</th><th>Stable Dosing Period</th></tr>
<tr><th></th><th>W1</th><th>W2</th><th>W3</th><th>W4</th><th>W5</th><th>W6</th><th>W7 to 14</th></tr>
<tr><td>Target dose level (mg/day)</td><td>0.5</td><td>1</td><td>2.5</td><td>5</td><td>7.5</td><td>10</td><td>10</td></tr>
<tr><td>TAK-625 tablet strength (mg)</td><td>0.5</td><td>0.5</td><td>2.5</td><td>2.5</td><td>2.5</td><td>10</td><td>10</td></tr>
<tr><td>Number of tablets/day</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>1</td><td>1</td></tr>
</table>
W=Week</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td><u>有効性</u>
主要評価項目は、空腹時 sBA のベースラインから最終評価時点〔Week 14/早期中止（ET）〕までの変化量とした。
副次評価項目は、以下のベースラインから最終評価時点（Week 14/ET）までの変化量であった。
· 肝酵素（ALT、AST、ALP、総ビリルビン及び直接ビリルビン）
· Adult Itch Reported Outcomes（Adult ItchRO）週合計スコアで評価したそう痒
探索的評価項目は以下のとおりであった。
· 空腹時 sBA のベースラインから Week 6 及び 14 までの変化量
· 胆汁酸合成〔血清 7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン（7αC4）〕のベースラインから Week 6、14 及び最終評価時点（Week 14/ET）までの変化量
· 肝酵素（ALT、AST、ALP、総ビリルビン及び直接ビリルビン）のベースラインから Week 3、6 及び 14 までの変化量
· Adult ItchRO 週合計スコアで評価したそう痒のベースラインから Week 3、6 及び 14 までの変化量
· Adult ItchRO 一日平均スコアで評価したそう痒のベースラインから Week 3、6、14 及び最終評価時点（Week 14/ET）までの変化量。来院前 7 日間の一日平均スコアは、7 日間の一日スコアの合計をその 7 日間の日誌記入日数で除して求める
· 胆汁うっ滞のその他の生化学的マーカー〔総コレステロール、低比重リポタンパク質（LDL）コレステロール〕のベースラインから Week 6、14、及び最終評価時点（Week 14/ET）までの変化量</td></tr>
</table>

項　　目	内　　容
評価項目（続き）	· 5-D Itch スコアのベースラインから Week 6、14 及び最終評価時点（Week 14/ET）までの変化量 · PBC-specific health related quality of life (HRQoL) instrument（PBC-40）で評価した QOL のベースラインから Week 6、14 及び最終評価時点（Week 14/ET）までの変化量 · Medical Outcomes Study Sleep（MOS-Sleep）Scale のベースラインから Week 6、14 及び最終評価時点（Week 14/ET）までの変化量 · Week 14 及び最終評価時点（Week 14/ET）での Patient Impression of Change（PIC） · Week 14 及び最終評価時点（Week 14/ET）での Patient Global Therapeutic Benefit（PGTB）評価 · 胆汁酸合成〔線維芽細胞増殖因子 19（FGF-19）、線維芽細胞増殖因子 21（FGF-21）及びオートタキシン〕のベースラインから Week 6、14 及び最終評価時点（Week 14/ET）までの変化量 <u>安全性</u> 以下の項目について、安全性を評価した。 · 有害事象及び重篤な有害事象 · 臨床検査値の変化 · バイタルサイン · 身体検査所見（体重、身長を含む） · 併用薬の使用 · 消化器関連の徴候及び症状（GISS） · 特に注目すべき有害事象（2 つのカテゴリー：胃腸関連事象及び肝不全の進行に関連する事象）
解析方法	<u>有効性</u> 有効性解析の主な対象集団は Modified Intent-to-Treat（MITT）Population であった。すべての有効性解析において、被験者は計画された単一投与群（すなわち、TAK-625）で実施された。 多重性の調整は行わなかった。有効性データはすべて一覧に示した。 **主解析** sBA のベースラインから最終評価時点（Week 14/ET）までの変化量は、例数、平均値及び 95% CI、中央値、SD、最小値及び最大値を含む要約統計量を用いて、計画された単一投与群について記述的に要約した。 ベースラインからの変化の正規性の仮定は、正規 Q-Q プロットの目視検査により検定した。データの目視確認により、異常が示唆され、sBA のベースラインと Week 14/ET の中央値の差を、Wilcoxon の符号順位検定で検定した。 感度分析として、空腹時 sBA のベースラインから Week 14/ET までの変化量を、ベースライン値を共変量とした PROC MIXED モデルを用いた共分散分析（ANCOVA）により評価した。ベースラインから Week 14/ET までの変化量の最小二乗（LS）平均値を、ベースラインからの変化量の LS 平均値が 0 の場合は平均値の 95% CI 及び p 値とともに示した。 **副解析／探索的解析** 本試験におけるそう痒の主要評価は、電子日誌による Adult ItchRO 評価であった。この評価法では、被験者はスクリーニング期間中及び 14 週間の試験期間中、毎日朝及び晩にそう痒の重症度を電子日誌に記載した。Adult ItchRO スコアは 0～10 の範囲であり、スコアが高いほどそう痒の重症度が高いことを示した。1 日のスコアは朝と晩のスコアの最高スコアとし、24 時間にわたる最も重度のそう痒を示した。Adult ItchRO 週合計スコアは、来院の 7 日前から構成された規定の試験週の 1 日のスコアの合計として算出され、一週間ごとのそう痒の重症度の尺度であると考えられた。 ItchRO 週合計スコアのベースラインからの変化量では、ベースラインは、ベースライン来院直前の 7 日間からなる 1 週間の合計スコアと定義した。Week 14/ET の週合計スコアは、Week 14/ET 来院直前の 7 日間からなる 1 週間の合計スコアと定義した。 副次評価項目は、感度分析を含む主解析と同様に解析した。 副解析の p 値は名目上の値とした。 探索的解析では、ItchRO 変数、ItchRO 週合計スコア及び ItchRO 一日平均スコアについて、ベースラインスコアは、ベースライン来院日直前の 7 日間からなる週の 1 日あたりのスコアに基づき算出した。ベースライン後のスコア〔Week 3、6 及び 14（及び一日平均スコアの場合は Week 14/ET）〕は、ベースライン後の各来院直前の 7 日間からなる週の 1 日あたりのスコアに基づき算出した。

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	5-D Itch scale は、そう痒の経時的な変化を敏感にとらえられる多次元定量のために開発された。5-D Itch 法は、慢性肝疾患を有する患者を含む慢性そう痒を有する患者において検証されている。質問票は自己管理できるようにデザインされ、スクリーニング、ベースライン、Week 6 及び Week 14/ET 来院時に被験者が記入した。5-D Itch scale は 5 つの評価領域（期間、程度、傾向、身体障害、そう痒の分布）で構成された。5-D Itch 合計スコアは、各評価領域を別々に採点し、それらを合計することによって得られた。5-D Itch 合計スコアの範囲は、5（そう痒なし）～25（最も重度のそう痒）であった。 PBC-40 は、PBC で使用するために開発され検証された、患者の評価に基づく疾患特異的 QOL 尺度であった。この質問票は自己管理できるようにデザインされ、ベースライン、Week 6 及び Week 14/ET 来院時に被験者が記入した。データは、累積 PBC-40 スコアではなく、評価領域別に検討された。 MOS-Sleep Scale は、慢性疾患を有する患者で使用するために開発された 12 項目の尺度であった。この質問票は自己管理できるようにデザインされ、ベースライン、Week 6 及び Week 14/ET 来院時に被験者が記入した。 PIC は、治験薬投与終了時のそう痒感を治験薬投与開始前のそう痒感と比較評価するためにデザインされた。PIC は Week14/ET に実施した。質問票は自己管理できるようにデザインされ、1 が最もよい結果を、7 が最も悪い結果を示す 7 段階の尺度であった（1=かなり良くなった、2=よくなった、3=少し良くなった、4=変わらない、5=少し悪くなった、6=悪くなった、7=かなり悪くなった）。 PGTB 質問票は、痒みの治療効果に対する患者の認識を評価するようデザインされており、治療効果が治験薬で発現した副作用を上回っていると考えられるかどうかを質問した。PGTB は Week 14/ET 来院時に被験者が評価した。質問票は自己管理できるようにデザインされ、1 が最もよい結果を、5 が最も悪い結果を示す 5 段階の尺度であった（1=明らかにそうである、2=ある程度そうである、3=いままでとほぼ同じ、4=おそらくそうではない、5=明らかにそうではない）。 <u>薬物動態</u> 血漿中 TAK-625 濃度データについて、記述統計解析を実施した。 <u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び身体検査を含む安全性評価を記述的に要約した。量的変数については、例数、平均値、SD、最小値及び最大値を含む記述統計量を値自体及び各治験来院時のベースラインからの変化量について示した。質的変数は、各治験来院時に例数及び割合を用いて要約した。臨床検査値のシフトテーブルは、状態の変化の推移を示すために作成した。 すべてのデータをデータ一覧に示した。
治験実施国（施設数）	米国、英国及びカナダ（8 施設）
試験期間	2014 年 4 月 [redacted] 日～2016 年 2 月 [redacted] 日

2.7.6.24.2 試験成績

2.7.6.24.2.1 被験者の内訳

適格性のスクリーニングを 37 例が受け、本試験に 27 例が登録された。MITT Population 及び Safety Population はそれぞれ 27 例であった。

27 例中 23 例（85.2%）が治験薬投与を完了し、4 例（14.8%）が試験を早期中止した。中止理由は、有害事象又は被験者による中止（各 2 例、7.4%）であった。試験期間中に忍容性の問題により治験薬を漸減した被験者は 5 例（18.5%）であった。

2.7.6.24.2.2 被験者背景

（1）人口統計学的及びその他の特性

人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.6.24-2 に示した。本試験に登録された 27 例のうち 18 例（66.7%）が男性であった。被験者の年齢は 23～66 歳で、年齢の平均値（SD）は 43.7

（11.35）歳であった。BMI の平均値（SD）は 26.161（3.9654）kg/m^2 であり、人種の内訳は白人が 23 例（85.2%）、複数の人種が 2 例（7.4%）、アジア人が 1 例（3.7%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 1 例（3.7%）であった。

表 2.7.6.24-2　人口統計学的及びその他の特性（Safety Population）

Statistic	Overall (N=27) n (%)
Age (years)[a]	
n	27
Mean (SD)	43.7 (11.35)
Median	44.0
Min, Max	23, 66
Age Category[a]	
<65 years	25 (92.6)
≥65 years	2 (7.4)
Gender	
Male	18 (66.7)
Female	9 (33.3)
Height (cm)	
n	26
Mean (SD)	175.0 (11.63)
Median	176.5
Min, Max	143, 195
Weight (kg)	
n	27
Mean (SD)	79.90 (14.153)
Median	80.80
Min, Max	46.8, 110.3
BMI (kg/m^2)	
n	26
Mean (SD)	26.161 (3.9654)
Median	26.350
Min, Max	19.34, 36.27
Race	
Asian	1 (3.7)
Black or African American	1 (3.7)
White	23 (85.2)
More than 1 race	2 (7.4)
Ethnicity	
Hispanic or Latino	1 (3.7)
Not Hispanic or Latino	26 (96.3)
Country	
Canada	9 (33.3)
Great Britain	4 (14.8)
United States	14 (51.9)

Notes: Percentages are 100*n/N.
Abbreviations: BMI=body mass index; N= number in population; n=number in a given category
a Age at the time of informed consent.
総括報告書（5.3.5.4-2）Table 10 から引用

（2）治験薬の曝露状況

被験者全体において、TAK-625 の 1 日投与量の平均値（SD）は 6.56（2.019）mg、総薬物投与量の平均値（SD）は 630.76（223.847）mg であった。投与期間の平均値（SD）は 92.8

（16.14）日であった。27 例中 21 例（77.8%）が 14 週間以上試験に参加した。すべての被験者（27 例、100.0%）が治験薬の投与を 4 週間以上受けていた。

2.7.6.24.2.3 有効性の評価

（1）主要評価項目

本試験の主要評価項目は、空腹時 sBA のベースラインから最終評価時点（Week 14/ET）までの変化量であった。ベースラインから Week 14/ET までの変化量の平均値（SE）は-14.841（6.0373）μmol/L であった。

（2）副次評価項目

副次評価項目は、最終評価時点（Week 14/ET）における肝酵素（ALT、AST、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン）のベースラインからの変化量、及び Adult ItchRO 週合計スコアで評価したそう痒のベースラインからの変化量であった。肝酵素はいずれも増加し、Week 14/ET の変化量の平均値（SD）は、ALT で 10.5（63.07）U/L、AST で 11.7（34.14）U/L、総ビリルビンで 0.24（0.666）mg/dL、直接ビリルビンで 0.19（0.450）mg/dL であり、特に血清 ALP では徐々に増加し 36.7（170.87）U/L であった。Adult ItchRO 週合計スコアの変化量の平均値（SD）は、-7.67（16.326）であった。

（3）探索的評価項目

本試験では探索的評価項目が 12 項目あった。そのうち、臨床検査値及び健康関連の Quality of life（HRQoL）に関する 8 つの項目で肯定的な結果が得られ、TAK-625 投与によって意味のある臨床的ベネフィットがもたらされることが示唆された。

sBA のベースラインからの減少〔変化量の平均値（SE）〕は、Week 6〔-22.437（6.2025）μmol/L〕及び Week 14〔-14.822（6.7881）μmol/L〕のいずれにおいても認められた。また、胆汁酸合成の増加は、Week 6 及び Week 14 のいずれにおいても認められた。

胆汁うっ滞の生化学的マーカー（総コレステロール及び LDL コレステロール）は、Week 6、Week 14 及び最終評価時点（Week 14/ET）で、ベースラインからの変化量を探索的評価項目として解析した。総コレステロールは、Week 14 にベースラインから最も大きく減少した〔変化量の平均値（SE）：-22.0（5.08）（95% CI：-32.5、-11.5）〕。LDL コレステロールは、Week 14 に最も大きくベースラインから減少した〔同：-16.5（3.64）（95% CI：-24.0、-9.0）〕が、変化量は 3 つの評価時点（Week 6、Week 14 及び Week 14/ET）で同程度であった。

5-D Itch スコアのベースラインからの減少は、すべての評価時点でみられた。Week 14 で、最も大きいベースラインからの減少がみられた〔同：-4.0（1.14）（95% CI：-6.4、-1.7）〕。PBC-40 スコアでは、ベースラインからの変化はわずかであった〔同：Week 14 で 0.54（1.353）、Week 14/ET で 0.54（1.251）〕。MOS-Sleep sleep disorder scale スコアは、Week 6、Week 14 又は Week 14/ET でベースラインからの大きな変化はみられなかった。PIC スコアでは、被験者の大半が Week 14〔14/25 例（56.0%）〕及び Week 14/ET〔14/26 例（53.8%）〕で、レスポンダー（すなわち、スコアが 3 以下）と判断された。PGTB スコアでは、被験者の大半が全般的な治療上のベネフィット受けており、Week 14〔18/25 例（72.0%）〕及び Week 14/ET〔18/26 例（69.2%）〕で、レスポンダー（すなわち、スコアが 2 以下）と判断された。

胆汁酸合成評価（FGF-19、FGF-21 及びオートタキシン）では、FGF-19 の平均値で減少がみられ、変化量の平均値（SE）は Week 6 で-71.73（34.246）pg/mL、Week 14 で-65.76（21.259） pg/mL 及び Week 14/ET で-65.75（19.688）pg/mL であった。FGF-21 では、ベースラインからの意味のある変化は、Week 6、Week 14 及び Week 14/ET のいずれも認められなかった。オートタキシンでは、ベースラインからの統計学的に有意な減少は Week 6 では認められなかったが、Week 14〔-157.21（68.954）ng/mL〕及び Week 14/ET〔-148.39（61.450）ng/mL〕では有意な減少が認められた。

2.7.6.24.2.4 安全性の評価

本項以降では治験治療下で発現した有害事象（TEAE）を「有害事象」として示した。

（1）有害事象

投与期間全体で 5%以上の被験者で報告された有害事象の発現頻度を表 2.7.6.24-3 に示した。

試験期間中、死亡に至った有害事象は報告されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は腹部不快感及び疲労の 2 件であり、各 1 例で発現した。

投与期間全体で重篤な有害事象は 4 例（14.8%）で 5 件報告され、その内訳は Grade 3 のメレナ、上部消化管出血、胆管炎、虫垂炎及び関節脱臼であった。このうち胆管炎は治験担当医師により治験薬との関連ありと判断され、残りの 4 件は治験薬との関連なしと判断された。その後、いずれの被験者も軽快又は回復し、治験薬の投与中止には至らなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、投与期間全体で 27 例中 19 例（70.4%）に報告され、その内訳は下痢が 12 例（44.4%）、腹痛及び悪心が各 7 例（25.9%）、腹部膨満が 4 例（14.8%）、疲労及び頭痛が各 3 例（11.1%）であった。

有害事象の重症度は、ほとんどの被験者で軽度〔11 例（40.7%）〕又は中等度〔6 例（22.2%）〕であった。最も多かった高度の有害事象は、器官別大分類（SOC）で胃腸障害であった。

特に注目すべき有害事象は多くみられ、胃腸関連事象のカテゴリーに該当する SOC 胃腸障害は 21 例（77.8%）で報告された。また、もう 1 つのカテゴリーである肝不全の進行に関連する事象（肝障害に関連する可能性がある事象）として、胃腸関連事象のカテゴリーに含まれない SOC 胃腸障害の事象は、上部消化管出血及び直腸出血、腹水、消化不良、便秘、メレナ及び痔核が報告された。また、SOC 肝胆道系障害は、胆管炎及び肝腫大が各 2 例（7.4%）、黄疸が 1 例（3.7%）に報告された。肝不全の進行に関連する食欲減退（SOC：代謝および栄養障害）1 件、そう痒症（SOC：皮膚および皮下組織障害）1 件も報告された。

本試験の対象集団では、新たな安全性シグナルは認められず、報告された有害事象は概ね予測できるものであり、重症度も予測できる範囲であった。

表 2.7.6.24-3　5%以上の被験者で報告された有害事象の発現頻度（Safety Population）

	TAK-625					
System Organ Class[a] Preferred Term	1 mg (N=1) n (%)	2.5 mg (N=2) n (%)	5 mg (N=2) n (%)	7.5 mg (N=1) n (%)	10 mg (N=21) n (%)	Overall (N=27) n (%)
Number of subjects ≥1 TEAE	1 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	19 (90.5)	25 (92.6)
胃腸障害	1 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	16 (76.2)	22 (81.5)
下痢	1 (100.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	9 (42.9)	14 (51.9)
悪心	0	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	6 (28.6)	9 (33.3)
腹痛	0	2 (100.0)	0	0	6 (28.6)	8 (29.6)
腹部膨満	0	0	1 (50.0)	1 (100.0)	2 (9.5)	4 (14.8)
腹部不快感	0	1 (50.0)	0	0	2 (9.5)	3 (11.1)
上腹部痛	0	0	1 (50.0)	0	1 (4.8)	2 (7.4)
排便回数増加	0	1 (50.0)	0	0	1 (4.8)	2 (7.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (100.0)	0	1 (50.0)	0	6 (28.6)	8 (29.6)
疲労	1 (100.0)	0	1 (50.0)	0	2 (9.5)	4 (14.8)
発熱	0	0	0	0	2 (9.5)	2 (7.4)
無力症	1 (100.0)	0	0	0	1 (4.8)	2 (7.4)
肝胆道系障害	0	0	0	0	4 (19.0)	4 (14.8)
胆管炎	0	0	0	0	2 (9.5)	2 (7.4)
肝腫大	0	0	0	0	2 (9.5)	2 (7.4)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	4 (19.0)	4 (14.8)
鼻咽頭炎	0	0	0	0	2 (9.5)	2 (7.4)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	2 (9.5)	2 (7.4)
臨床検査	0	0	1 (50.0)	0	1 (4.8)	2 (7.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (100.0)	0	1 (50.0)	0	3 (14.3)	5 (18.5)
関節痛	0	0	1 (50.0)	0	2 (9.5)	3 (11.1)
頚部痛	0	0	0	0	2 (9.5)	2 (7.4)
筋痙縮	1 (100.0)	0	0	0	1 (4.8)	2 (7.4)
神経系障害	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	5 (23.8)	7 (25.9)
頭痛	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	4 (19.0)	6 (22.2)
精神障害	0	0	1 (50.0)	1 (100.0)	2 (9.5)	4 (14.8)
腎および尿路障害	0	0	0	0	2 (9.5)	2 (7.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	2 (9.5)	2 (7.4)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	3 (14.3)	3 (11.1)

Notes: Percentages are 100*n/N. Treatment groups are based on treatment received. The dose received at the beginning of the stable dosing period, or the last dose received if the subject discontinued from the study during the dose-escalation period, is presented. Subjects were counted only once for each System Organ Class and Preferred Term.
Abbreviations: Number in population; n=number of exposures; TEAE=treatment-emergent adverse event
a Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.
総括報告書（5.3.5.4-2）Table 57 から引用

（2）臨床検査値

生化学的検査では、ベースラインからの変化は概ねわずかであった。投与期間全体で、血清ビリルビンの増加（1 例）のみが有害事象として報告された。

血液学的検査では、いずれの血球数パラメータにも臨床的に意味のある変化はなく、ヘマトクリット、ヘモグロビン又は血小板数でもわずかな変化しか認められなかった。投与期間全体で、好酸球数の増加（1 例）のみが有害事象として報告された。

（3）安全性に関連する他の観察項目

試験期間を通して、収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの変化はわずかであり、安全性のシグナルとなる所見、又は治験薬との関連性がある所見はなかった。心拍数、体温、呼吸数も、いずれの投与量においても、最終評価時点（Week 14/ET）でのベースラインからの変化に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

GISS は、被験者の腹痛／不快感及び排便を毎日評価するようにデザインされた質問票を使用して電子日誌の上で収集された。3 つの項目（腹痛、液状便、直腸出血）すべてにおいて、被験者全体で Week 14/ET でのベースラインスコアからのわずかな増加が認められた。

2.7.6.24.3 結論

本試験では、以下の結論が導かれた。

- 27 例が登録され、うち 4 例が早期中止となった。忍容性の問題により 5 例が漸減を必要とした。
- 空腹時 sBA は、最終評価時点（Week 14/ET）でのベースラインからの変化量の平均値（SE）が-14.841（6.0373）（95% CI：-27.251、-2.432）であり、Week 6〔-22.437（6.2025）（95% CI：-35.186、-9.688）〕及び Week 14〔-14.822（6.7881）（95% CI：-28.864、-0.779）〕でも減少が認められた。
- 肝酵素では、ベースラインからのわずかな増加が認められ、Week 14/ET での変化量の平均値（SD）は ALT〔10.5（63.07）U/L〕、AST〔11.7（34.14）U/L〕及び ALP〔36.7（170.87）U/L〕であった。
- Adult ItchRO 週合計スコア及び 5-D Itch スコアで評価したそう痒は、すべての評価時点で減少が認められた。
- 総コレステロール及び LDL コレステロールは、すべての評価時点で減少が認められた。
- オートタキシンは Week 14 及び Week 14/ET で改善した。
- 有害事象の発現は概ね予測できるものであり、新たな安全性シグナルは認められなかった。