目次

2.5 臨床に関する概括評価 8
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 薬理学的分類 8
2.5.1.2 予定する効能又は効果 8
2.5.1.3 科学的背景情報 8
2.5.1.3.1 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC） 8
2.5.1.3.2 PFIC 患者に対する Odevixibat 使用の科学的妥当性 13
2.5.1.4 海外における odevixibat の臨床開発プログラム 14
2.5.1.5 規制当局によるガイダンス及び助言 16
2.5.1.5.1 欧米の規制当局 17
2.5.1.5.2 日本の規制当局 18
2.5.1.6 日本での臨床データパッケージ 21
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 29
2.5.2.1 医薬品開発 29
2.5.2.2 剤形性能、溶出試験、及び生物薬剤学的特性 30
2.5.2.3 生物学的分析法 31
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 32
2.5.3.1 PK 及び PD 32
2.5.3.1.1 単回及び反復投与時の PK 32
2.5.3.1.2 PD 33
2.5.3.2 吸収、分布、代謝、排泄（ADME）に関する試験 34
2.5.3.3 DDI 34
2.5.3.3.1 *In Vitro* での DDI の可能性 34
2.5.3.3.2 DDI 試験 35
2.5.3.4 母集団 PK 解析の結果 36
2.5.3.4.1 PFIC 患者に関する母集団 PK モデル[5.3.3.5-1] 36
2.5.4 有効性の概括評価 38
2.5.4.1 背景 38
2.5.4.2 第 III 相試験の主要なデザインの考察 39
2.5.4.2.1 A4250-005 試験 [5.3.5.1-1] 39
2.5.4.2.2 A4250-008 試験 [5.3.5.2-1] 42
2.5.4.2.3 A4250-J005 試験 [5.3.5.1-2] 42
2.5.4.3 併合解析でのデータ併合、有効性評価項目、及び統計方法 43
2.5.4.3.1 併合解析でのデータの併合及び提示 43
2.5.4.3.2 併合解析での有効性の評価項目 44
2.5.4.4 第 III 相試験での有効性の結果 45
2.5.4.4.1 被験者の内訳及び治験薬への曝露 45

2.5.4.4.2 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性 46
2.5.4.4.3 有効性の結果 47
2.5.4.5 推奨用法・用量の設定根拠 68
2.5.5 安全性の概括評価 71
2.5.5.1 Odevixibat の安全性評価に用いた試験 71
2.5.5.2 併合解析及びデータの提示手法 71
2.5.5.3 主要な安全性データの解析 72
2.5.5.3.1 A4250-005 試験 [5.3.5.1-1]、A4250-008 試験 [5.3.5.2-1]、及び A4250-003 試験 [5.3.5.2-2] 72
2.5.5.3.2 A4250-J005 試験 [5.3.5.1-2] 73
2.5.5.4 被験者の内訳及び曝露状況 74
2.5.5.4.1 A4250-005 試験 [5.3.5.1-1]、A4250-008 試験 [5.3.5.2-1]、及び A4250-003 試験 [5.3.5.2-2] 74
2.5.5.4.2 A4250-J005 試験（用量調整期）[5.3.5.1-2] 75
2.5.5.5 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 75
2.5.5.5.1 A4250-005 試験 [5.3.5.1-1]、A4250-008 試験 [5.3.5.2-1]、及び A4250-003 試験 [5.3.5.2-2] 75
2.5.5.5.2 A4250-J005 試験（用量調整期）[5.3.5.1-2] 76
2.5.5.6 併用薬 76
2.5.5.6.1 A4250-005 試験 [5.3.5.1-1]、A4250-008 試験 [5.3.5.2-1]、及び A4250-003 試験 [5.3.5.2-2] 76
2.5.5.6.2 A4250-J005 試験（用量調整期）[5.3.5.1-2] 76
2.5.5.7 有害事象の概要 77
2.5.5.7.1 A4250-005 試験 [5.3.5.1-1]、A4250-008 試験 [5.3.5.2-1]、及び A4250-003 試験 [5.3.5.2-2] 77
2.5.5.7.2 A4250-J005 試験（用量調整期）[5.3.5.1-2] 91
2.5.5.7.3 A4250-J005 試験の継続投与期の安全性 91
2.5.5.8 臨床検査値 92
2.5.5.8.1 血液学的パラメータ 92
2.5.5.8.2 生化学的パラメータ 92
2.5.5.9 バイタルサイン及びその他の安全性評価 92
2.5.5.10 心電図を含む心臓の安全性 93
2.5.5.11 第 I 相試験の安全性データの概要 93
2.5.5.12 特別な患者集団及び状況下の安全性 94
2.5.5.12.1 内因性及び外因性因子 94
2.5.5.12.2 薬物相互作用 95
2.5.5.12.3 妊娠及び授乳時の使用 95
2.5.5.13 他の適応症及びマネージドアクセスプログラムからの追加安全性情報の要約 95
2.5.5.14 市販後のレジストリを利用した非介入研究 96

2.5.5.15 市販後データ 96
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 98
2.5.6.1 治療の背景 98
2.5.6.2 適応となる患者集団及び試験対象集団 98
2.5.6.3 ベネフィット 99
2.5.6.4 リスク 102
2.5.6.5 ベネフィット・リスク評価 104
2.5.6.6 ベネフィットとリスクのまとめ 110
2.5.7 参考文献 111

表目次

表 2.5-1 PFIC1、PFIC2、及び PFIC3 の主な特徴 10
表 2.5-2 PFIC の合併症と症状 11
表 2.5-3 国内申請における臨床データパッケージ 22
表 2.5-4 併合解析での試験、コホート、及び投与別のデータ提示 44
表 2.5-5 血清中胆汁酸濃度がベースラインから投与終了時までに 70%以上低下、又は 24 週間の投与後に 70 µmol/L 以下に到達した被験者の割合（%）（FAS、A4250-005 試験） 48
表 2.5-6 24 週間の投与後に ObsRO による痒み評価（午前及び午後の併合）が改善した評価の割合（FAS、A4250-005 試験） 50
表 2.5-7 TEAE の概要（A4250-005 試験、並びに A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団） 77
表 2.5-8 TEAE（SOC 及び PT 別、第 III 相併合群で発現割合が 5%以上）（A4250-003、A4250-005 試験、並びに A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団） 80
表 2.5-9 Odevixibat のベネフィット・リスクプロファイル 105

図目次

図 2.5-1 胆汁酸の腸肝循環における IBAT の役割 14
図 2.5-2 ベースラインから 96 週時までの各来院時の空腹時血清中胆汁酸濃度が 70%以上低下、又は 70 µmol/L 以下に到達した被験者の割合（FAS、併合データ、odevixibat 群全体） 49
図 2.5-3 96 週時までの各来院時の ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合の平均値（FAS、併合データ、odevixibat 群全体） 51
図 2.5-4 ベースラインから 24 週時までの各来院時の血清中胆汁酸濃度の平均変化量（±SE）（µmol/L）（FAS、A4250-005 試験） 53

図 2.5-5 ベースラインから各来院時までの血清中胆汁酸濃度の平均変化量（±SE）（μmol/L）（FAS、併合データ）.....54
図 2.5-6 ObsRO による引っ掻きスコア（午前及び午後の併合）の 1 週間ごとのベースラインからの平均変化量（±SE）（FAS、A4250-005 試験）.....56
図 2.5-7 1 ヵ月又は 3 ヵ月ごとの ObsRO による引っ掻きスコアのベースラインからの平均変化量（±SE）（FAS、併合データ）.....57
図 2.5-8 Kaplan-Meier 曲線：胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植までの時間（FAS）.....59
図 2.5-9 24 週間の投与期間でのベースラインからの ObsRO による睡眠パラメータの平均変化量（±SE）（FAS、A4250-005 試験）.....60
図 2.5-10 ベースラインからの ObsRO による睡眠パラメータの平均変化量（±SE） （FAS、併合データ）.....61
図 2.5-11 ベースラインからの身長及び体重の Z スコアの平均変化量（±SE） （FAS、併合データ）.....62
図 2.5-12 ベースライン値と比較した ALT 及び総ビリルビンの修正 eDISH プロット（ベースライン後の検査値）（A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）.....89

略語・略号一覧

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
ADME	Absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝、及び排泄
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
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
APRI	AST to platelet ratio index	AST 対 血小板比指数
ASBT	Apical sodium dependent bile acid transporter	頂端側ナトリウム依存性胆汁酸トランスポーター
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	血中濃度対時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-inf}}$	Area under the concentration-time curve from zero to infinity	0 時間から無限大時間までの AUC
$AUC_{0\text{-last}}$	Area under the concentration-time curve from time zero to last quantifiable concentration	0 時間から最終測定可能時点までの AUC
BA	Biliary atresia	胆道閉鎖症
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BCS	Biopharmaceutics Classification System	生物薬剤学分類システム
BRIC	Benign recurrent intrahepatic cholestasis	良性反復性肝内胆汁うっ滞症
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩輸出ポンプ
C4	7ά-hydroxy-4-cholesten-3-one	7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン
CI	Confidence interval	信頼区間
CIRCLe	Comprehensive and Informative Registry system for Childhood Liver disease	－
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMH	Cochran Mantel Haenszel	－
COA	Clinical Outcomes Assessments (instrument)	－
COC	Combined oral contraceptive	混合型経口避妊薬
CSR	Clinical Study Report	総括報告書
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物間相互作用
DILI	Drug-induced liver injury	薬剤性肝障害
DSMB	Data Safety Monitoring Board	データ安全性モニタリング委員会
EAIR	Exposure-adjusted incidence rates	曝露量で調整した発現率
$ED_{50/90/95}$	Effective dose with 50% / 90% / 95% inhibition	50%／90%／95%有効量
eDiary	electronic diary	電子日誌
eDISH	Evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity	重篤な薬剤性肝毒性の評価
EE	Ethinyl estradiol	エチニルエストラジオール
EEA	European Economic Area	欧州経済領域
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E_{max}	Maximum effect	最大効果
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
FGF19	Fibroblast growth factor 19	線維芽細胞増殖因子 19
FIB-4	Fibrosis-4	－
FIC1	Familial intrahepatic cholestasis-1	家族性肝内胆汁うっ滞 1
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
γ-GT	Gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GIC	Global Impression of Change (instrument)	変化に関する全体的な印象
GIS	Global Impression of Symptoms (instrument)	症状に関する全体的な印象
IBAT	Ileal bile acid transporter	胆汁酸トランスポーター
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration (concentration for 50% inhibition of the effect)	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
INR	International normalized ratio	国際標準化比
ISE	Integrated Summary of Efficacy	－
ISS	Integrated Summary of Safety	－
K_a	Absorption constant	吸収速度定数
LS	Least square	最小二乗
LVN	Levonorgestrel	レボノルゲストレル
MAD	Multiple-ascending dose (study)	反復漸増投与（試験）
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤・毒性化合物排出タンパク
MDCKII	Madin-Darby canine kidney (cells) type II	イヌ腎臓尿細管上皮由来 II 型細胞
MDR3	Multidrug resistance 3 protein	多剤耐性タンパク質 3
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MELD	Model for end-stage liver disease	末期肝疾患評価モデル
NAPPED	Natural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion	－
NCA	Non-compartmental analysis	ノンコンパートメント解析
NCI ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	－
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
ObsRO	Observer-Reported Outcome	観察者報告アウトカム
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory	－
PELD	Pediatric end-stage liver disease	小児末期肝疾患
PFIC	Progressive familial intrahepatic cholestasis	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
PFIC-1、PFIC-2、及び PFIC-3	Progressive familial intrahepatic cholestasis subtypes	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型、2 型、及び 3 型
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PRO	Patient Reported Outcomes	患者報告アウトカム

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
PT	Preferred term	基本語
QoL	Quality of life	生活の質
RMP	Risk Management Plan	リスクマネジメントプラン
SAD	Single-ascending dose (study)	単回漸増投与（試験）
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SMQ	Standardise MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event	治験薬投与後に発現した有害事象
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
T_{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
UDCA	Ursodeoxycholic acid	ウルソデオキシコール酸
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
V/F	Volume of distribution	見かけの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

Odevixibat は、胆汁酸トランスポーター（IBAT）の可逆的で強力な選択的阻害剤である。

2.5.1.2 予定する効能又は効果

予定する効能又は効果は、「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症」である。

2.5.1.3 科学的背景情報

2.5.1.3.1 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）

2.5.1.3.1.1 疾患の概要

PFIC は、胆汁酸の分泌と輸送が障害され、胆汁うっ滞を引き起こすさまざまな常染色体劣性遺伝病に対して適用される臨床診断である（Alissa FT, et al., 2008; Bull LN, et al., 2018b）。日本では、PFIC は指定難病（338）とされている。ビリルビンや胆汁酸などの胆汁成分が肝臓内に蓄積すると、門脈圧亢進症、肝不全、肝硬変、肝細胞癌を引き起こす（Hori T, et al., 2010）。これらの成分の肝臓内濃度が上昇すると、全身循環に排泄され、黄疸と重度のそう痒を引き起こす（Gunaydin M, et al., 2018）。

PFIC は、世界中で出生 50,000～100,000 人に 1 人の割合で罹患すると推定される希少疾患である（Davit-Spraul A, et al., 2009）。PFIC の疫学に関する世界的に研究された公表文献はなく、この疾患の実際の発生率と有病率は不明のままである。PFIC は世界中で発生すると考えられており、遺伝的混合の少ない集団ではこの疾患の発生率が高いことが報告されている（Nielsen IM, et al., 2004; Shagrani M, et al., 2017）。Baker らが実施した PFIC に関する最近の文献レビュー（Baker A, et al., 2019）（欧州及び世界中の集団について記載した出版物を含む）に基づくと、欧州での PFIC の有病率は 10,000 人あたり 0.07 人と推定された。人口が 5 億 1,920 万人（Eurostat, 2020）とすると、欧州経済領域（EEA）内における PFIC 患者の総数は約 3,650 例に相当する。米国を拠点とする医師に対する内部調査に基づくと、米国には PFIC 患者が約 4,500 例いると推定される。男女とも同程度の頻度で発生する（Davit-Spraul A, et al., 2010; Davit-Spraul A, et al., 2009）。PFIC は小児の胆汁うっ滞症例の 10～15%を占め、小児の肝移植適応の 10～15%を占めている（Davit-Spraul A, et al., 2009）。

日本では、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）からの認定を受けている Comprehensive and Informative Registry system for Childhood Liver disease（CIRCLe）のレジストリに胆汁うっ滞性肝疾患患者が登録されており、小児肝臓疾患を診療している病院はすべて参加している。CIRCLe では無償で遺伝子検査を行っており、診断がついた時点で情報は共有される。PFIC は最大年間 4～5 例新規に発生していると考えられるが、日本では症例報告が散見されるのみである。正確なデータはないが、患者数は約 100 例程度と推定されている（Japan Intractable Diseases Information Center, 2024）。

発症年齢は PFIC のサブタイプによって異なるが、一般的には乳児期及び小児期初期に発症する。以前は、PFIC の診断は臨床症状と病気の経過、検査所見、及び肝臓の組織学的所見に基づ

いていた。現在では、基礎となる遺伝子変異の理解が進み、遺伝子検査が利用しやすくなったことで、PFIC の診断が確定し、遺伝子解析によってサブタイプが特定されている（Bull LN, et al., 2018b）。また、PFIC の診断法は、日本と欧米で類似しており、日本人と非日本人で PFIC の病態に差はない（Japan Intractable Diseases Information Center, 2024; CIRCLe, 2024）。

PFIC は一般に、PFIC-1、PFIC-2、及び PFIC-3 の 3 つの主要なサブタイプに分類されるが、文献では少なくとも 9 つの他のサブタイプ（PFIC-4～PFIC-12）が報告されている（Japan Intractable Diseases Information Center, 2024）。PFIC-1 と PFIC-2 を合わせると PFIC 患者の約 3 分の 2 を占め、PFIC-3 は約 3 分の 1 を占めるとされているが（Davit-Spraul A, et al., 2009）、日本では PFIC-1 及び PFIC-2 がメインであり、PFIC-3 の患者は少ない（Japan Intractable Diseases Information Center, 2024）。なお、軽度で発作的な形態を示す良性反復性肝内胆汁うっ滞症（BRIC）では、普段は黄疸がないが、手術や感染などをきっかけに黄疸や痒みが出現し、しばらく継続した後に自然軽快するという一連のイベントを繰り返す。BRIC は PFIC の軽症例と考えられているが、一部の症例では PFIC のように長期的に肝線維化を来す症例もあり、両疾患をはっきりと区別することは難しいと考えられている。BRIC は PFIC と同じ部分の遺伝子異常が原因であり、BRIC-1 では *ATP8B1* 遺伝子、BRIC-2 では *ABCB11* 遺伝子の変異を認める。健康時には症状を認めない症例が多いため、遺伝子解析が行われないことも少なくない。なお、Summerskill syndrome は、BRIC-1 と同一疾患である（CIRCLe, 2024）。

以下に、PFIC-1～PFIC-3 について説明した。

- PFIC-1 は、家族性肝内胆汁うっ滞 1（FIC1）欠損症とも呼ばれ、*ATP8B1* 遺伝子の変異が原因で、FIC1 タンパク質が欠乏する。FIC1 タンパク質は肝細胞の毛細胆管膜にあり、リン脂質を細胞膜の外膜から内膜へ移動させる役割を有する。
- PFIC-2 は、胆汁酸塩輸出ポンプ（BSEP）欠損症とも呼ばれ、*ABCB11* 遺伝子の変異が原因で、BSEP が欠乏する。BSEP は肝細胞の毛細胆管膜で発現する輸送タンパク質で、胆汁酸の主な輸出源である。PFIC-2 では、予測される残存 BSEP 輸送機能に基づいて、遺伝子型の重症度（BSEP-1、BSEP-2、BSEP-3）に応じて患者をサブカテゴリに分類できる。BSEP-3（又は短縮型で BSEP）は、機能しないタンパク質を有することが予測される変異である。
- PFIC-3 は、*ABCB4* 遺伝子の変異によって多剤耐性タンパク質 3（MDR3）が欠損することで発生する。MDR3 は、リン脂質の分泌に関与するリン脂質トランスロカーゼである。

なお、PFIC-4～PFIC-12 については、まだ不明点が多く今後の研究による原因解明が期待されている（CIRCLe, 2024）。以下に、PFIC-4～PFIC-12 の原因遺伝子とその遺伝子がコードするタンパク質について示した（Japan Intractable Diseases Information Center, 2024）。これらは、いずれも肝細胞から胆汁を分泌する機能に関わる遺伝子の変異である。

PFIC-4（*TJP2*；TJP2)、PFIC-5（*NR1H4*；FXR)、PFIC-6（*SLC51A*；OST α)、PFIC-7（*USP53*；USP53)、PFIC-8（*KIF12*；KIF12)、PFIC-9（*ZFYVE19*；ZFYVE19)、PFIC-10（*MYO5B*；MYO5B)、PFIC-11（*SEMA7A*；SEMA7A)、PFIC-12（*VPS33B*、VPS33B）

PFIC の患者の大多数において、深刻な症状があり、これが患者本人及び小児の家族の生活の質（QoL）に大きな影響を与える（Bergasa NV, et al., 2000; Cies JJ, et al., 2007）。PFIC と診断され

た小児では一般的に重度のそう痒がみられ、その緩和が非常に重要である。胆汁うっ滞性そう痒症の正確なメカニズムは不明であるが、胆汁酸の上昇が直接的又は間接的なそう痒のメディエーターであると考えられている（Mehl A, et al., 2016）。リゾホスファチジルコリンをリゾホスファチジン酸に変換する血清酵素であるオートタキシン値の上昇も、胆汁うっ滞性そう痒症と関連している（Kremer AE, et al., 2010）。強いかゆみは、重度の皮膚損傷（しばしば出血を伴う）、睡眠障害、易刺激性、注意力の低下、学業成績の低下につながる可能性がある（Mehl A, et al., 2016）。症状は早期に現れ、発症時の年齢の中央値は約 3 ヵ月である。患者の 78%は 12 ヵ月齢までに黄疸を発症する（Pawlikowska L, et al., 2010）。肝生検では、胆汁うっ滞が明らかになり、後に門脈線維症の発現がみられる。肝臓の生化学検査では、高ビリルビン血症、並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の上昇を伴う胆汁うっ滞がみられる。血清中の胆汁酸濃度は通常非常に高く、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GT）は基準値範囲内又は低く（PFIC-3 を除く）、コレステロール濃度は通常基準値範囲内である（Hori T, et al., 2010）。門脈圧亢進症及び肝代償不全は、PFIC-2 では生後 1 年以内、PFIC-1 では幼児期に明らかになることがある（Davit-Spraul A, et al., 2009; Srivastava A, 2014）。その他の特徴としては、脂肪吸収不良による体重と身長が正常値未満、脂溶性ビタミン（A、D、E、及び K）欠乏症などがある。

文献のレビューによると、PFIC 患者の生検で得られた肝臓組織の組織学的所見はサブタイプによって異なるが、すべてのサブタイプで、Alonso らによって最初に説明されたように（Alonso EM, et al., 1994）、胆汁うっ滞から線維化、そして肝硬変へと進行する。進行速度はサブタイプによって異なり、臨床症状の一般的な進行速度を反映している。PFIC-2 の患者では、肝硬変は生後 6 ヵ月という早い時期に確認されており、ほとんどの患者は急速に肝硬変に進行する傾向がある（Morotti RA, et al., 2011）。PFIC-1 の患者は通常、進行が遅いが、生後 2 年目と 3 年目に小結節性肝硬変が報告されている。PFIC-3 の患者では、肝硬変への進行は通常更に遅く、肝硬変は通常 10 代で初めて確認される（Morotti RA, et al., 2011）。

予後は不良で、多くの PFIC 患者は末期肝疾患に進行し、肝移植が必要となる（Mehl A, et al., 2016）。

3 つの主要な PFIC サブタイプの主な特徴を表 2.5-1 に、PFIC の一般的な合併症と症状の概要を表 2.5-2 に示す。

表 2.5-1　PFIC1、PFIC2、及び PFIC3 の主な特徴

FEATURE	PFIC1	PFIC2	PFIC3
Age at presentation	Infancy	Neonatal period-early infancy	Late infancy (30%) to early adulthood
End-stage liver disease	First decade	Rapid, first few years	First to second decade
Course of disease	Moderately severe	Very severe	Insidious
Pruritus	Severe	Very severe	Moderate
Extrahepatic features	Present	Absent	Absent
Risk of development of liver tumours[a]	Not reported	High	Low
Serum ALT	Mild elevation	Moderate elevation	Mild elevation
Serum γ-GT	Normal	Normal	Elevated
Serum bile acids	Raised++	Raised +++	Raised +

ALT: alanine aminotransferase; γ-GT: gamma-glutamyl transferase; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis
a　hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma

Adapted from Srivastava A, 2014

表 2.5-2 PFIC の合併症と症状

Complications	Manifestations
● Hepatocellular carcinoma ● Significantly elevated serum bile acid levels ● Jaundice with hepatomegaly and/or splenomegaly ● Clinically significantly abnormal hepatic biochemical parameters ● Liver decompensation ● Liver cirrhosis and end-stage liver disease ● Severe pruritus: severe cutaneous mutilation (often drawing blood), loss of sleep, irritability, poor attention, and impaired school performance	● Diarrhoea ● Poor growth and failure to thrive ● Coagulopathy ● Prone to infections ● Pancreatitis ● Fat malabsorption with fat-soluble vitamin deficiencies and poor growth ● Vitamin A: tiredness, weight loss, hair loss ● Vitamin D: rickets ● Vitamin E: neuropathy ● Vitamin K: bleeding (e.g. cerebral, gastrointestinal, severe and recurrent epistaxis)

Source: Davit-Spraul A, et al., 2010; Henriksen NT, et al., 1981; Hori T, et al., 2011; Nielsen IM, et al., 2004; Schukfeh N, et al., 2012; Whitington PF, et al., 1994.

2.5.1.3.1.2 現在の治療方法及び治療転帰

欧米をはじめ日本でも odevixibat の海外販売承認前には、PFIC の治療に使用するための医薬品は承認されていなかった［PFIC-3 の治療においてフランスで承認されたウルソデオキシコール酸（UDCA）を除く］。治療の選択肢は、栄養サポート、ビタミン欠乏症の予防、そう痒症などの肝外症状の対症療法など、疾患の臨床症状や徴候に対する非特異的な治療に限定されていた。医薬品による治療の選択肢には、UDCA、リファンピシン、ヒドロキシジン、抗ヒスタミン薬、及び naltrexone の適応外使用が含まれていたが、これらの治療法はいずれも PFIC 患者の長期予後に対して有益性が証明されていない（European Association for the Study of the Liver, 2009; Hori T, et al., 2010）。少数の患者はこれらの治療にわずかに反応したが、その効果は一時的であった（Hori T, et al., 2010）。

UDCA は、PFIC-3 患者の最大 50%で症状及び肝生化学パラメータを改善することが示されているが、PFIC-1 及び PFIC-2 患者における適応外使用の効果は限られている（Baker A, et al., 2019; European Association for the Study of the Liver, 2009）。一部の患者は、疾患の進行で肝硬変になる前の初期の段階で UDCA 治療を受けると、症状及び肝機能検査値の改善がみられることがある（Hori T, et al., 2010; Mehl A, et al., 2016; Srivastava A, 2014）。しかし、UDCA の恩恵を受ける可能性がある患者を特定するための基準は不明である。UDCA が肝障害を軽減するか否かは、PFI-1、PFIC-2、又は PFIC-3 の患者を対象とした対照試験で評価されていない。

リファンピシンは抗生物質であり、胆汁酸の肝細胞への取り込みを抑制するが、そのそう痒に対する効果のメカニズムは不明である（Galeazzi R, et al., 1980; Ghent CN, et al., 1988）。しかし、腸内細菌叢の変化によって二次胆汁酸の蓄積に変化をもたらしている可能性がある

（Kriegermeier A, et al., 2020）。リファンピシンは薬剤性肝炎（Prince MI, et al., 2002）及び肝細胞型、胆汁うっ滞型、混合型の肝毒性、過敏反応、出血、スティーブンス・ジョンソン症候群などの重度の副作用と関連している（Rifadin™ Prescribing Information, 2002; Rifampicin Summary of Product Characteristics, 2002）。

症状を緩和するための医薬品による治療が効果的でない場合、外科的治療法が検討される。これには、胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術（部分的胆汁外瘻術や回腸バイパス手術など）や肝移植が含まれる。治療抵抗性のそう痒は、特に PFIC-2 の患者において、胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術の主な適応となり、患者の 89%が手術適応であったことが報告されている（van Wessel DBE, et al., 2019b）。胆汁外瘻術は胆嚢からの胆汁を迂回させることで腸肝循環を遮断し、胆汁酸の腸への供給を減少させ、小腸からの再取り込みを抑制する。その結果、胆汁酸蓄積及び肝負荷が減少する。胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術は、血清中胆汁酸及びそう痒の急速かつ劇的な減少をもたらし、睡眠障害の改善をもたらすことが多く、長期的には線維化の減少や 1～2 年にわたる直線的な成長の追い上げにつながる（Arnell H, et al., 2010; Melter M, et al., 2000; Schukfeh N, et al., 2012; Yang H, et al., 2009）。手術後の血清中胆汁酸の減少と長期的な自己肝の維持率の改善との相関が近年示された（van Wessel DBE, et al., 2019a; van Wessel DBE, et al., 2020）。多くの患者にとって、胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術は恒久的な解決策ではなく、いずれ治療抵抗性のそう痒や末期肝疾患に至る（Baker A, et al., 2019; Bull LN, et al., 2018a）。手術後も血清中胆汁酸の持続的な上昇やそう痒がみられる患者も存在する。

胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術は、一部の患者における肝移植を延期又はその必要性をなくし、PFIC に関連するそう痒を改善することがあるが、これは望ましくない結果ももたらす侵襲的な手術である。胆汁外瘻術は、外部ストーマに関連する合併症により外科的処置が必要となったり、術後胆管炎を引き起こす可能性もある（Gunaydin M, et al., 2018）。さらに、胆汁内瘻術後又は胆汁外瘻術後には臨床的に重大な脱水や低ナトリウム血症が報告されている（Mehl A, et al., 2016）。

肝移植は、患者が末期肝疾患、肝細胞癌を有している場合や適応外治療や胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術が無効で、治療抵抗性のそう痒が QoL を低下させる場合に検討される。PFIC 患者の自然経過と予後、及び胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術の効果に関する情報を収集している 71 施設からなる Natural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion（NAPPED）コンソーシアムによるデータに基づくと、PFIC 患者における肝移植の 50%以上が、末期肝疾患の発症前に治療抵抗性のそう痒を緩和するために行われている（NAPPED コンソーシアムの Henkjan Verkade 博士からの個人的情報）。

報告されている肝移植率は、PFIC-1 及び PFIC-2 患者の 40～100%にわたる（Baker A, et al., 2019）。最近の大規模な症例報告によると、PFIC-2 の患者群のうち 30%が胆汁内瘻術後又は胆汁外瘻術後、中央値で 2.4 年後に肝移植を受け、PFIC-2 の患者のうち、18 歳の時点で自己肝を保持して生存していたのは 32%のみであった（van Wessel DBE, et al., 2020）。これは、この疾患において肝移植がいかに一般的であるかを示している。

肝移植は、PFIC-1 及び PFIC-2 の患者の肝内胆汁の貯留を解消する可能性があるが、多くの患者にとって全体的な結果は満足できないものである。これは主に、肝外症状、臓器拒絶反応の合併症、及び生涯にわたる免疫抑制療法に伴うリスクによるものである（Baker A, et al., 2019; Bull

LN, et al., 2018a)。PFIC-1 に特有の問題として、肝移植の望ましくない影響の 1 つは、下痢や身長の低下などの肝外症状の悪化である。移植後の便中の胆汁酸分泌の増加は、QoL に大きな影響を与える高容量の浸透圧性下痢を引き起こす（Mehl A, et al., 2016)。高容量の浸透圧性下痢は、重度の脂肪肝や脂肪性肝炎としばしば関連しており、これは肝硬変や再移植に至る可能性がある（Davit-Spraul A, et al., 2009)。

胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術や肝移植を受けていない PFIC 患者の生存率は、10 歳時で 50%、20 歳時で 10%未満であり、生命を脅かすこの疾患の進行速度がいかに速いかが浮き彫りになっている（Pawlikowska L, et al., 2010)。

要約すると、PFIC は重大な影響を伴う命にかかわる疾患である。Odevixibat の販売承認以前、治療の選択肢は外科的介入と適応外の対症療法に限られており、PFIC 患者に対するアンメットニーズが高かった。Odevixibat による治療は、臨床的に重要な血清中胆汁酸の減少をもたらすことで、そう痒の十分な緩和をもたらし、胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術や肝移植の必要性を減少できる可能性がある。

なお、2024 年 7 月現在、odevixibat は PFIC に対して「Bylvay」の販売名で、2021 年 7 月 20 日に米国、2021 年 7 月 16 日に欧州連合（EU）及び EEA 加盟国、並びに 2021 年 9 月 7 日にイギリスなど 37 の国と地域で販売承認を取得している。

2.5.1.3.2 PFIC 患者に対する Odevixibat 使用の科学的妥当性

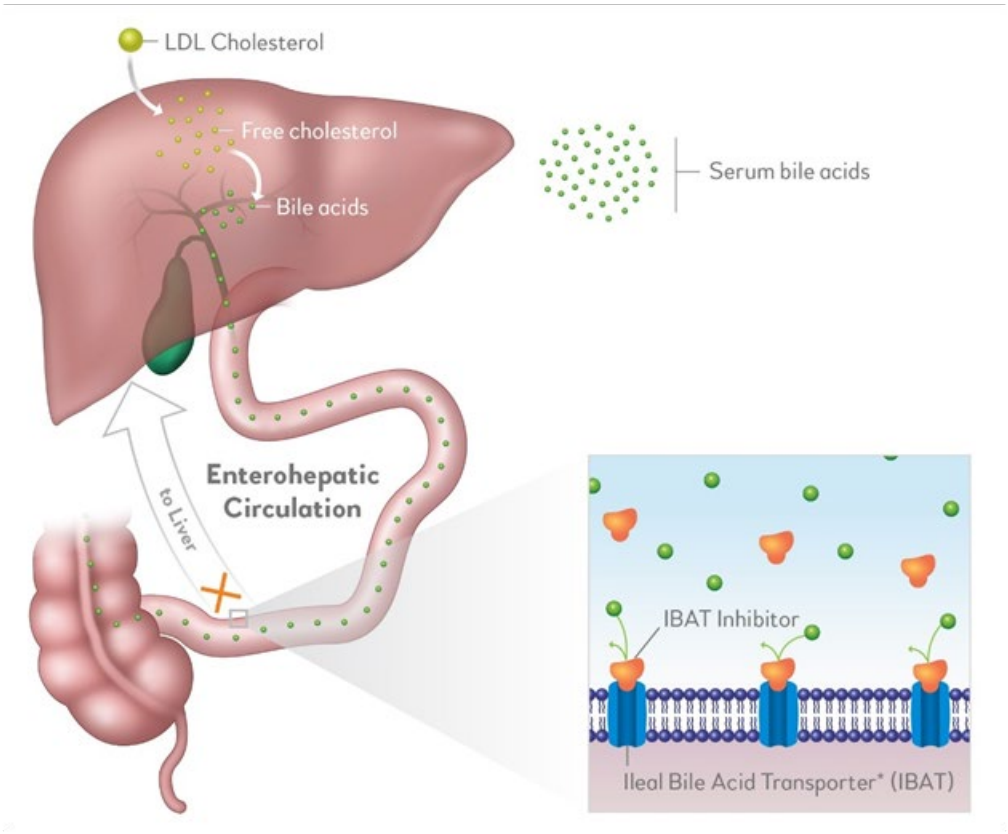
Odevixibat（A4250）は IBAT の強力な選択的阻害剤として作用する低分子であり、頂端側ナトリウム依存性胆汁酸トランスポーター（ASBT）としても知られている。Odevixibat は胆汁うっ滞性肝疾患の治療用に開発されている。

IBAT は、主に遠位回腸に発現する、ナトリウムと胆汁酸を共輸送するルーメン上皮糖タンパク質であり、胆汁酸を小腸の内腔から頂端刷子縁膜を越えて効率的に移動させる。腸肝循環の一部として、胆汁酸はその後、基底膜に運ばれ、最終的には門脈血を介して肝臓に戻る。腸全体で胆汁酸の受動的再吸収は最小限であるが、IBAT を介した能動輸送が胆汁酸再吸収の主要な機構である。循環している胆汁酸プールの 95%超が肝臓に戻される（Hofmann AF, 2009; Miethke AG, et al., 2016)。このため、IBAT は胆汁酸プールの重要な調節因子であり、腸肝循環における主要な要素である（Dawson PA, et al., 2003)。

Odevixibat は経口投与され、腸管で局所的に作用し、そこで可逆的に IBAT に結合して胆汁酸の肝臓への再取り込みを低下させ、結腸を介した胆汁酸のクリアランスを増加させ、肝臓の胆汁酸負荷及び血清中胆汁酸濃度を低下させる（図 2.5-1)。Odevixibat は、根本的な特定の遺伝子変異ではなく、血清中胆汁酸濃度の上昇とそう痒の最終的な共通経路を標的としているため、すべての PFIC サブタイプ［BSEP 蛋白質（BSEP3）の完全な欠損／機能欠損を有する患者を除く］において臨床的有益性をもたらすことができる。

Odevixibat は、治療用量範囲での全身曝露は最小限である。Odevixibat は、IBAT を高い選択性で強力に阻害することにより、胆汁うっ滞に起因する胆汁酸の全身蓄積を減少させ、そう痒を緩和し、肝機能を改善し、外科的介入なしで PFIC 患者での肝障害の進行を抑制する可能性がある。

図 2.5-1　胆汁酸の腸肝循環における IBAT の役割



IBAT: ileal bile acid transporter; LDL: low-density lipoprotein

2.5.1.4　海外における odevixibat の臨床開発プログラム

欧米など諸外国における odevixibat の臨床開発プログラムは、治験依頼者主導の 13 の臨床試験から構成された。これには、健康成人を対象とした 6 つの完了した第 I 相試験、胆汁うっ滞性肝疾患を有する小児患者を対象とした 1 つの完了した第 II 相試験、PFIC 患者又はアラジール症候群（ALGS）患者を対象とした 2 つの完了した第 III 相プラセボ対照比較試験（それぞれ A4250-005 試験及び A4250-012 試験）、PFIC 患者又は ALGS 患者を対象とした進行中の非盲検の継続投与試験（それぞれ A4250-008 試験及び A4250-015 試験）並びに胆道閉鎖症（BA）患者を対象とした 2 つの進行中の第 III 相試験である A4250-011 試験（盲検試験）及び A4250-016 試験（非盲検の継続投与試験）が含まれている。PFIC 患者対象の試験及び追加の裏付けとなる試験の概要については、[表 2.7.4-1]（PFIC の第 II 相及び第 III 相試験）及び[表 2.7.4-45]（第 I～III 相試験及びその他の支持的臨床試験）に示した。[表 2.7.4-45]には、進行中のマネージドアクセスプログラム、非介入のレジストリを利用した試験、及び現在日本で実施中の PFIC 患者を対象とした追加の第 III 相試験（A4250-J005 試験）に関する情報も含まれている。国内第 III 相非盲検試験の A4250-J005 試験では、PFIC-1 及び PFIC-2 の日本人小児患者（コホート 1）、コホート 1 の基準に該当しない日本人 PFIC 患者（コホート 2）を対象に、odevixibat 40 又は 120 μg/kg を 1 日 1 回、24 週間（用量調整期）、その後 72 週間（継続投与期）、さらに odevixibat の通常処方が

可能になるまで（追加投与期）投与したときの評価が現在進行中であり、本 CTD では用量調整期（24 週）の 3 例における odevixibat の有効性と安全性の裏付けとなるデータを示した。

開発国際誕生日（2013 年 7 月 3 日）以降、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の時点で、全体で [redacted] 例が odevixibat 臨床開発プログラムに登録され、うち [redacted] 例が odevixibat 投与を受けている。開発国際誕生日以降、全体として odevixibat 臨床開発プログラムには、[redacted] 例の健康成人被験者と、胆汁うっ滞性そう痒症（n = [redacted]）、BA（n=[redacted]）、ALGS（n=[redacted]）、及び PFIC（n=[redacted]）などの患者約 [redacted] 例が登録された。

すべての odevixibat の臨床試験は、医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン及び医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）ガイドライン及びヘルシンキ宣言の倫理原則に従って実施された。

PFIC 適応症における odevixibat による治療の有効性と安全性に関する主なエビデンスは、第 III 相試験である A4250-005 及び A4250-008 試験に基づいている。これら 2 試験の主要な試験デザインの概要は、2.5.4.2 項に記載した。A4250-005 試験は、PFIC-1 又は PFIC-2 の臨床診断を受けた 62 例の小児患者を対象とした、多施設、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。この試験では、24 週間投与された odevixibat の 2 用量（40 及び 120 µg/kg/日）とプラセボを比較検討した。長期的な有効性及び安全性のデータは、第 III 相非盲検の継続投与試験である A4250-008 試験から入手可能である。この試験では、A4250-005 試験（コホート 1）から A4250-008 試験への移行を選択した被験者と、A4250-005 試験の対象外であったか、A4250-005 試験の終了後に登録された追加のコホート（コホート 2）に対する odevixibat 投与による結果を評価しており、あらゆるタイプの PFIC 患者が含まれる。A4250-008 試験では合計 116 例が投与を受け、そのうち 37 例は A4250-005 試験で odevixibat を投与され、79 例は odevixibat が投与されていない被験者（A4250-005 試験でプラセボを投与された 19 例とコホート 2 の 60 例）であった。

第 II 相試験である A4250-003 試験では、odevixibat の 5 用量（10～200 µg/kg/日）を 4 週間投与した胆汁うっ滞性肝疾患の小児患者 20 例（PFIC 患者 10 例を含む）を評価することで、odevixibat の有効性と安全性を補足するデータが示されている。

PFIC は希少疾患であることから、PFIC 患者を対象とした odevixibat の第 III 相試験は、ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、ポーランド、イギリス、米国、オーストラリア、カナダ、イスラエル、サウジアラビア、スペイン、及びトルコの 14 ヵ国で実施された。第 III 相試験で主要な有効性及び安全性の評価に含められたすべての被験者は、PFIC であることが遺伝子検査で確認されており、特定の欠陥（PFIC-1 の FIC1 タンパク質の欠損、PFIC-2 の BSEP の欠損、PFIC-3 の MDR3 の欠損、PFIC-4 の TPJ2 の欠損、及び PFIC-6 の SLC51A の欠損）につながる遺伝子変異がみられた。PFIC 患者に存在する特定の遺伝子変異が表現型の発現につながることを考慮すると、疾患の発現や odevixibat による治療への反応に地域による違いはないと考えられた。PFIC 治療に特化した診療ガイドラインはないが、欧州肝臓学会は胆汁うっ滞性肝疾患の管理に関する診療ガイドライン（European Association for the Study of the Liver, 2009; Hori T, et al., 2010）を発行しており、PFIC 患者の管理をカバーしている。これらのガイドラインは、米国肝臓学会が胆汁うっ滞性肝疾患の治療に関して提供している立場表明やガイダンス（Lindor KD, et al., 2019; Pedersen MR, et al., 2020）に似ている。また、各治験実施医療機関の治験責任医

師は、PFIC の小児患者を含む胆汁うっ滞性肝疾患の治療経験のある臨床医であった。さらに、プロトコルの立案中及び治験開始前に、標準治療と治験への期待について調整するために治験責任医師との会議を開催した。したがって、治験実施医療機関が 1 施設であるサウジアラビアでは胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術が行われていないことを除いて、odevixibat の臨床開発プログラムに参加する医師によって提供される標準治療に地域差はないと考えられた。

PFIC 適応症を裏付ける主要な有効性及び安全性の解析は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（A4250-008 試験の最後の被験者が 72 週目の主要解析を完了した日）までの第 II 相及び海外第 III 相試験の併合データに基づいており、odevixibat 投与を受けた PFIC 患者合計 131 例のデータが含まれ、これには第 II 相試験の 10 例及び第 III 相試験の 121 例が含まれている。第 III 相試験の 121 例のうち、100 例（83%）が 12 ヵ月以上（52 週間以上）、87 例（72%）が 18 ヵ月以上（72 週間以上）、64 例（53%）がほぼ 2 年間（96 週間以上）投与を受けていた。これら 121 例における odevixibat の総曝露量の人年数は 274.5 年とかなり長かった。

以上の総曝露量と長期曝露を受けた患者数は、odevixibat の安全性を評価するのに十分であると考えられた。

Odevixibat に関する追加の裏付けとなる安全性データは、健康成人ボランティアを対象に実施した 6 つの第 I 相試験から得られている。これには、ヒトでの初めての用量漸増試験である A4250-001 試験、食後及び odevixibat をアップルソースに振りかけたときの薬物動態（PK）及び薬力学（PD）プロファイルへの影響を評価する A4250-004 試験、健康な日本人男性を対象とした PK 及び PD 試験である A4250-J001 試験、吸収、分布、代謝、及び排泄（ADME）試験である A4250-007 試験、ミダゾラム及びイトラコナゾールとの薬物間相互作用（DDI）試験である A4250-013 試験、並びに脂溶性経口避妊薬のエチニルエストラジオール／レボノルゲストレル（EE/LVN）との DDI 試験である A4250-022 試験が含まれる。

なお、A4250-008 試験は現在も継続中であるが、72 週間（主要治療期間）の治療成績が得られていることから、本 CTD にはこの成績を含めた。

2.5.1.5 規制当局によるガイダンス及び助言

PFIC の治療では、医薬品の臨床試験に関する特定のガイドラインはない。Odevixibat の開発では、希少疾患を含む一般的な医薬品開発規制当局のガイダンス及び規制当局との相談を通じて得られた助言に準じた。

申請者は、世界各国の規制当局、特に欧州、米国、及び日本の規制当局から odevixibat のすべての臨床開発の段階で正式なガイダンスを得ている。

日本では、PFIC は指定難病 338 とされている。また、odevixibat は、欧州医薬品庁（EMA）、米国食品医薬品局（FDA）、及び日本の厚生労働省から PFIC の治療を目的とした希少疾病用医薬品指定（オーファン指定）を、それぞれ 2012 年 7 月 17 日、2012 年 10 月 31 日、2023 年 5 月 23 日に取得している。

日本の規制当局との相談の議事録は[1.13]に示し、日本の規制当局からのフィードバックを 2.5.1.5.2 項に要約した。

2.5.1.5.1 欧米の規制当局

欧州で承認された odevixibat の適応症は「生後 6 ヵ月以上の PFIC 患者の治療」であり、40 μg/kg から投与を開始し、効果が不十分な場合は 120 μg/kg までの増量が可能であるが、投与量の上限は 7.2 mg/日とされている。一方、米国で承認された odevixibat の適応症は「生後 3 ヵ月以上の PFIC 患者におけるそう痒症の治療」であり、40 μg/kg から投与を開始し、効果が不十分な場合は 120 μg/kg までの増量が可能であるが、投与量の上限は 6 mg/日とされている。このように、欧州と米国では承認された効能・効果の文言、適応年齢及び 1 日最大投与量に差がみられた。

効能・効果の文言の差については、海外第 III 相試験（A4250-005 試験）の治験実施計画書の立案時の規制当局との相談の結果、地域別の 2 つの有効性の主要評価項目が設定されたことによる。欧州における有効性の主要評価項目は「血清胆汁酸濃度がベースラインから少なくとも 70%低下したか又は 22/24 週目に血清中胆汁酸濃度が 70 μmol/L（28.6 μg/mL）以下に達した患者の割合」とされ、一方米国における有効性の主要評価項目は「24 週間において観察者報告アウトカム（ObsRO）による痒み評価が改善した評価の割合」とされた。このような地域別の 2 つの異なる主要評価項目が設定されたことから、欧州及び米国における odevixibat の適応症はこれらに即した文言となった。

適応年齢については、欧州では「生後 6 ヵ月以上」、米国では「生後 3 ヵ月以上」と差がみられた。これは、欧州では治験実施計画書の対象年齢に準じて「生後 6 ヵ月以上」が設定されたが、米国では以下の考察に基づき「生後 3 ヵ月以上」と設定されたことによる。

「IBAT 阻害の生物学的及び生理学的作用の理解に基づくと（機能が部分的であっても）、生後 3 ヵ月から 6 ヵ月の PFIC 患児も 6 ヵ月以上の乳児と同様の反応を示すと合理的に予想され、この年齢層の乳児も適応対象に含めることができるが、希少疾患集団のこの年齢サブグループで臨床試験を実施することは、不可能でないにしても、実際には困難である。したがって、承認の決定は、疾患の病態生理学、薬物の薬理作用、IBAT の発生学、及び生後 6 ヵ月を超える乳児における用量と有効性のデータによって裏付けられる。有害事象は監視可能であり、乳児が何らかの副作用を経験した場合は治療を中断することができる。以上を踏まえ、FDA は odevixibat を生後 3～6 ヵ月の乳児に対しても承認することを決定した。」

また、1 日最大投与量については、欧州では「上限 7.2 mg/日」、米国では「上限は 6 mg/日」と差がみられた。これは、FDA との議論の結果、欧州とは異なり 1 日最大投与量を「上限 7.2 mg/日」に設定することに同意が得られなかったからである。この理由としては、A4250-005 及び A4250-008 試験の両試験において、odevixibat 7.2 mg を投与された被験者は 1 例であり、この被験者は治験薬との因果関係は「関連なし」ではあるものの、急性膵炎を発症したため治験参加の同意を撤回したこと、また、健康成人を対象とした A4250-013 試験においても、7.2 mg の投与を受けた被験者のうちの 1 例が、odevixibat が関連する重度の腹痛、筋肉痙攣、振戦、及び嘔吐のために当該治験を中止したことによる。これらを踏まえて、FDA は、次に高い投与量である 6 mg を上限とするのが適切とした。ただし、この時点で進行中であった A4250-008 試験において、odevixibat を 6 mg 以上を投与することを FDA は許容している。

2.5.1.5.2 日本の規制当局

Odevixibat の国内開発を開始するにあたり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に PMDA との[redacted]相談[redacted]）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日には[redacted]相談[redacted]）を、さらに 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談[redacted]）を実施した。PMDA の見解及び申請者の対応の概略は、以下のとおりであった。

2.5.1.5.2.1 [redacted]相談[redacted]

[redacted]相談では、[redacted]について相談した。

PMDA より、[redacted]について、以下の助言を得た。

[redacted]

- [redacted]

[redacted]については、以下の助言を得た。

- [redacted]

以上の助言に基づき、日本人を対象とした第 I 相試験（A4250-J001 試験）及び第 III 相試験（A4250-J005 試験）を実施することとした。なお、第 III 相試験の主要評価項目については、24 週時点の血清中胆汁酸濃度のベースラインからの変化量に加え、24 週時点のそう痒（引っ掻き行動スコアのベースラインからの変化）も主要評価項目に設定した。

[redacted]については、[redacted]相談で再度相談することとした。

2.5.1.5.2.2 [redacted]相談[redacted]

[redacted]相談では、[redacted]について相談した。

PMDA より、[redacted]について、以下の助言を得た。

- [redacted]

[redacted]

相談者は、以上の PMDA の意見を了解し、第 III 相試験（A4250-J005 試験）では使用するカプセル数を少なくすることを重視した投与方法の設定とし、脱カプセルした内容物（ペレット）を投与することで服薬方法を統一すること及び日本で申請予定の製剤は 2 製剤（200 µg 及び 600 µg）のみとすることを述べた。

2.5.1.5.2.3 [redacted]相談[redacted]

[redacted]相談では[redacted]について相談した。

PMDA より、ここで提示する意見については、現時点で提出された資料に基づくものであり、今後得られる成績、情報等によって変わる場合があると前置きしたうえで、以下の意見が示された。

[redacted]については、以下の助言を得た。

[redacted]

[redacted]については、以下の助言を得た。

[redacted]

[redacted]については、以下の助言を得た。

[redacted]

[redacted]として、以下の助言を得た。

[redacted]

[redacted]

相談者は、以上の PMDA の意見を了解し、販売名については、「ビルベイ顆粒 200 μg 及びビルベイ顆粒 600 μg」とした。

2.5.1.6 日本での臨床データパッケージ

日本では、A4250-J001 及び A4250-J005 試験の 2 試験を実施した。A4250-J001 試験は、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験であり、1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの安全性及び PK を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験である。本治験は、日本人での odevixibat の PK プロファイル及び血漿中の PD パラメータ［総胆汁酸、7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン（C4）、及び線維芽細胞増殖因子 19（FGF19）］を確認するとともに、海外で健康成人男女を対象に実施された単回及び反復投与用量漸増試験（A4250-001 試験）を比較対象として、日本人と非日本人の間で odevixibat 投与時の PK、PD、及び安全性の類似性を検討することを目的として実施した。

A4250-J005 試験は、日本人小児 PFIC 患者（生後 6 ヵ月～18 歳未満）を対象とした非盲検第 III 相試験であり、有効性及び安全性の評価を目的として実施した。

日本での臨床データパッケージを表 2.5-3 に示す。日本で実施した A4250-J001 及び A4250-J005 試験に加え、海外臨床試験のうち PFIC-1 及び PFIC-2 の小児患者を対象に odevixibat の安全性及び有効性を評価した第 III 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験（A4250-005 試験）及び A4250-005 試験の継続投与試験で、odevixibat の長期使用時の安全性を評価した A4250-008 試験を評価資料とした。また、欧州及び米国申請時の臨床データパッケージに含まれた第 II 相試験である A4250-003 試験及びその他第 I 相試験として、PK 及び PD、食事の影響、並びに DDI を検討した 5 試験（A4250-001、A4250-004、A4250-007、A4250-013、及び A4250-022 試験）を参考資料として臨床データパッケージに加えた。

表 2.5-3　国内申請における臨床データパッケージ

STUDY ID (PHASE) (EVALUATION/ REFERENCE STUDY)	COUNTRY	STATUS [STUDY REPORT LOCATION]	POPULATION	NO. OF SUBJECTS	DOSE REGIMENS	OBJECTIVES	STUDY DESIGN	INDICATION / PROGRAM(S) SUPPORTED
Reports of Hepatic Metabolism and Drug Interaction Studies								
A4250-013 (Phase 1) (Reference study)	US	Completed [5.3.2.2-1]	Healthy male or female subjects, 19-55 years of age	43 (Part A: 22; Part B: 21)	Part A: Period 1: Single dose 2 mg midazolam; Period 2: 7.2 mg odevixibat qd for 4 days with single dose of 2 mg midazolam coadministered on Day 4. Part B: Period 1: Single dose 7.2 mg odevixibat; Period 2: 200 mg itraconazole qd for 5 days with single dose of 7.2 mg odevixibat coadministered on Day 5.	Part A: To determine the effect of odevixibat on the PK of midazolam, a sensitive CYP3A4 substrate. Part B: To determine the effect of a P-gp inhibitor, itraconazole, on the PK of odevixibat.	2-Part, open-label, fixed sequence DDI study	Healthy volunteers/ PFIC, ALGS, BA
A4250-022 (Phase 1) (Reference study)	US	Completed [5.3.2.2-2]	Healthy female subjects, 18-55 years of age	Odevixibat = 24 Ethinylestradiol/ levonorgestrel only = 1	Treatment A: COC (administered orally as a single tablet containing 0.03 mg of EE and 0.15 mg of LVN) alone on Day 1. Treatment B: Days 4-9, a single oral qd dose of odevixibat 3 mg. Treatment C: On Day 10, subjects are coadministered COC with odevixibat 3 mg.	To determine the effect of odevixibat on the PK of EE and LVN, a COC in healthy female subjects. To determine the safety and tolerability of odevixibat when coadministered with a COC in healthy female subjects.	Open-label, fixed-sequence, crossover study	Healthy volunteers/ PFIC, ALGS, BA

表 2.5-3　国内申請における臨床データパッケージ（続き）

STUDY ID (PHASE) (EVALUATION/ REFERENCE STUDY)	COUNTRY	STATUS [STUDY REPORT LOCATION]	POPULATION	NO. OF SUBJECTS	DOSE REGIMENS	OBJECTIVES	STUDY DESIGN	INDICATION / PROGRAM(S) SUPPORTED
Healthy Subject PK and Initial Tolerability Study Reports								
A4250-007 (Phase 1) (Reference study)	UK	Completed [5.3.3.1-1]	Healthy male subjects, 30-65 years of age	6	Single oral administration of 3 mg [^{14}C]-odevixibat capsule containing NMT 4.3 MBq (116 μCi), in the fasted state	To assess the mass balance recovery, metabolite profile, and metabolite identification of [^{14}C]- odevixibat (ADME)	Single-centre, open-label, nonrandomised, single dose study	Healthy volunteers/ PFIC, ALGS, BA
Extrinsic Factor PK Study Reports								
A4250-004 (Phase 1) (Reference study)	US	Completed [5.3.3.4-1]	Healthy male or female subjects, 19-55 years of age	17	Single oral administration of 9.6 mg odevixibat, 3-way crossover	To determine the single-dose PK of odevixibat when administered after high-fat meal, when sprinkled on applesauce, and when fasting in healthy adult subjects	Open-label, randomised, 3-way crossover, food-effect, and sprinkle study	Healthy volunteers/ PFIC, ALGS, BA

表 2.5-3　国内申請における臨床データパッケージ（続き）

STUDY ID (PHASE) (EVALUATION/ REFERENCE STUDY)	COUNTRY	STATUS [STUDY REPORT LOCATION]	POPULATION	NO. OF SUBJECTS	DOSE REGIMENS	OBJECTIVES	STUDY DESIGN	INDICATION / PROGRAM(S) SUPPORTED
Healthy Subject PD and PKPD Study Reports								
A4250-001 (Phase 1) (Reference study)	UK	Completed [5.3.4.1-1]	Healthy male or female subjects, 18-60 years of age	Part 1: 39 (17M/22F) Part 2: 55 (33M/22F)	Part 1: odevixibat 0.1, 0.3, 1, 3, and 10 mg (SAD) Part 2: odevixibat 1 mg qd, 3 mg qd, and 1.5 mg BID 3 mg qd odevixibat in combination with 1 g cholestyramine (MAD 7 days)	To evaluate safety, tolerability, PK, and PD in healthy subjects. To evaluate safety, tolerability, PK, and PD in combination with colonic release cholestyramine (A3384) or commercially available cholestyramine (Questran)	Single centre, 2-part, double-blind, placebo-controlled study Part 1: SAD Part 2: MAD	Healthy volunteers/ PFIC, ALGS, BA
A4250-J001 (Phase 1) (Evaluation study)	Japan	Completed [5.3.4.1-2]	Healthy male subjects, 18-45 years of age	9	Odevixibat 3 mg or placebo capsules once daily for 7 days	To evaluate the safety, tolerability, PK and PD of multiple oral doses of odevixibat administered to healthy Japanese adult subjects under fasting conditions.	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study	Healthy volunteers/ PFIC, ALGS, BA

表 2.5-3　国内申請における臨床データパッケージ（続き）

STUDY ID (PHASE) (EVALUATION/ REFERENCE STUDY)	COUNTRY	STATUS [STUDY REPORT LOCATION]	POPULATION	NO. OF SUBJECTS	DOSE REGIMENS	OBJECTIVES	STUDY DESIGN	INDICATION / PROGRAM(S) SUPPORTED
Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Indication								
A4250-005 (Phase 3) (Evaluation study)	Belgium, France, Germany, Italy, Netherlands, Poland, Sweden, UK, US, Australia, Canada. Israel, Saudi Arabia, Turkey	Completed [5.3.5.1-1]	Children with PFIC Types 1 and 2 ≥6 months and ≤18 years of age	40 µg/kg/day = 23 120 µg/kg/day = 19 Placebo = 20	Oral administration of 40 µg/kg/day or 120 µg/kg/day odevixibat or matching placebo daily for 24 weeks	To demonstrate efficacy of odevixibat as determined by change in pruritus and fasting serum bile acid levels as compared to placebo To evaluate effect of odevixibat on ALT, growth, sleep disturbance, and need for surgical treatment. To assess safety and tolerability of repeated daily doses of odevixibat for 24 weeks	Double-blind, randomised, placebo-controlled study	Paediatric PFIC

表 2.5-3　国内申請における臨床データパッケージ（続き）

STUDY ID (PHASE) (EVALUATION/ REFERENCE STUDY)	COUNTRY	STATUS [STUDY REPORT LOCATION]	POPULATION	NO. OF SUBJECTS	DOSE REGIMENS	OBJECTIVES	STUDY DESIGN	INDICATION / PROGRAM(S) SUPPORTED
A4250-J005 (Phase 3) (Evaluation study)	Japan	Ongoing [5.3.5.1-2]	Cohort 1: Japanese with PFIC Type 1 and Type 2, ≥6 months and ≤18 years of age Cohort 2: Japanese PFIC patients who do not meet Cohort 1 criteria aged 3 months or older	3 (Cohort 1: 2, Cohort 2: 1)	Dose adjustment period (Weeks 0-24): Oral administration of odevixibat 40 μg/kg/day for 12 weeks. After 12 weeks, 120 μg/kg/day was administered in principle for 12 weeks. After Week 12, either 40 or 120 μg/kg/day was administered. Dose Maintenance Period (Weeks 24-96): continued treatment of odevixibat based on the same dose as the final prescription for the dose adjustment period. Thereafter, either 40 or 120 μg/kg/day was administered. Extension Period (every 16 week until the end of the extension period visit immediately following the date when the commercial formulation becomes available): The dose may be increased or decreased to either 40 or 120 μg/kg/day at the discretion of the investigator.	To evaluate the efficacy (including sustained effect), safety and tolerability of repeated daily doses of odevixibat in Dose Adjustment Period (24 week), Dose Maintenance Period (72 weeks) and Extension Period (every 16 weeks)	Open-label study	PFIC

表 2.5-3　国内申請における臨床データパッケージ（続き）

STUDY ID (PHASE) (EVALUATION/ REFERENCE STUDY)	COUNTRY	STATUS [STUDY REPORT LOCATION]	POPULATION	NO. OF SUBJECTS	DOSE REGIMENS	OBJECTIVES	STUDY DESIGN	INDICATION / PROGRAM(S) SUPPORTED
Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies								
A4250-008 (Phase 3) (Evaluation study)	Belgium, France, Germany, Italy, Netherlands, Poland, Spain, UK, US, Australia, Canada, Israel, Saudi Arabia, Turkey	Ongoing [5.3.5.2-1]	Cohort 1: Children with PFIC Type 1 and 2 from Study A4250-005 Cohort 2: patients not eligible for A4250-005 or eligible for A4250-005 after recruitment of Study A4250-005 had been completed including <6 months, >18 years and all PFIC types	116 patients dosed	Oral administration of 40 µg/kg/day or 120 µg/kg/day odevixibat daily for 72 weeks	To demonstrate sustained effect of odevixibat on serum bile acids and pruritus To evaluate long-term safety and tolerability To evaluate effect on growth, biliary diversion, and/or listing for liver transplantation and biochemical markers of liver disease	Open-label extension study	Paediatric PFIC

表 2.5-3　国内申請における臨床データパッケージ（続き）

STUDY ID (PHASE) (EVALUATION/ REFERENCE STUDY)	COUNTRY	STATUS [STUDY REPORT LOCATION]	POPULATION	NO. OF SUBJECTS	DOSE REGIMENS	OBJECTIVES	STUDY DESIGN	INDICATION / PROGRAM(S) SUPPORTED
A4250-003 (Phase 2) (Reference study)	Sweden, Denmark, France, Germany, UK	Completed [5.3.5.2-2]	Children cholestatic pruritus ≥12 months of age and <18 years of age	5 cohorts, 4 patients/cohort In total 20 individuals (+4 re-entered)	First oral administration as a single dose and then after a 4-week treatment period of 10, 30, 60, 100, and 200 µg/kg/day (0.01, 0.03, 0.06, 0.1, and 0.2 mg/kg/day)	To assess safety and tolerability of odevixibat in children with cholestasis pruritus To evaluate effects on changes in serum total bile acids, liver biochemistry variables and pruritus parameters, PK amd changes in VAS-itching score after 4-week treatment period	Multiple centre, single- and multiple-dosing open-label study	Paediatric cholestatic liver disease

[^{14}C]-odevixibat: carbon 14-labeled drug substance; ADME: absorption, distribution, metabolism, and excretion; ALGS: Alagille Syndrome; ALT: alanine transaminase; BA: biliary atresia; BID: twice daily; COC: combined oral contraceptive; DDI: drug-drug interaction; EE: ethinyl estradiol; F: female; HPE: hepatoportoenterostomy; LVN: levonorgestrel; M: male; MAD: multiple-ascending dose; NMT: not more than; PD: pharmacodynamics; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis; P-gp: P-glycoprotein; PK: pharmacokinetics; qd: once daily; SAD: single-ascending dose; US: United States; VAS: visual analogue scale.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

Odevixibat の製剤開発、市販製剤の *in vitro* 溶出プロファイル、及び生物学的試料中の odevixibat 及び PD マーカーを定量するために臨床試験で用いられた生物学的分析法の概要を[2.7.1]に示す。

Odevixibat の絶対的バイオアベイラビリティを評価するための臨床試験は実施されなかった。健康成人を対象とした第 I 相試験（A4250-004 試験）において、食物（高脂肪食又は odevixibat をアップルソースに振りかけ）の影響を評価することにより、odevixibat の相対的バイオアベイラビリティを評価した。Odevixibat 曝露に対する食品の影響については、2.5.3.1.1 項に示す。

2.5.2.1 医薬品開発

Odevixibat は低透過性の低分子で、全身吸収を最小限に抑えるように設計されており、腸内で局所的に作用し、そこで IBAT に可逆的に結合するよう意図されている。本製剤は、小児集団での使用が安全であると考えられている一般的な医薬品添加物と従来の製造手順を使用して、即時放出を実現するよう開発された（[2.7.1.1.2]）。本剤は、原薬である odevixibat セスキ水和物 5 mg/g 及び 15 mg/g でコーティングした微結晶セルロースペレットを含有するカプセル剤として、200、400、600、及び 1200 µg の 4 用量で製造されている（[M3.2.P.1]）。

コーティング製剤ペレットは、体重とカプセルの嚥下能力に基づき、異なる年齢層向けに 2 種類のカプセルサイズで充填されている。この 2 剤型について、カプセル剤（サイズ、色、印字）、ペレット含有量、及び投与方法以外に、製剤処方や製造工程に差はない。

- 0 号カプセル：200 又は 600 µg、開封して内容物を食品又は液体に振りかけ
- 3 号カプセル：400 又は 1200 µg、そのまま飲み込むか、開封して内容物を食品又は液体に振りかけ

経口ペレット製剤を用いた経口投与は、生後 6 ヵ月以上の小児において、許容可能な製剤及び投与経路であることが示されている（Walsh J, et al., 2018）。

臨床開発中に、3 種類の製剤（A、B、及び C）を評価した。

製剤 A は、健康成人を対象に実施されたヒト初回投与試験（A4250-001 試験）で用いられたパウダーブレンドのカプセル剤であった。製剤 B は、胆汁うっ滞性肝疾患の小児患者を対象に実施された第 II 相試験（A4250-003 試験）で投与され、対象患者層のニーズを満たすように設計されていた。そのため、低用量を達成するために低濃度の薬剤成分のペレットへのコーティングを可能にし、投与のために柔らかい食品に簡単に振りかけられる球形ペレットを提供する多粒子製剤が開発された。製剤 C は、国内で実施した A4250-J005 試験を含むすべての第 III 相試験、並びに食事の影響試験（A4250-004 試験）、日本での第 I 相試験（A4250-J001 試験）、ADME 試験（A4250-007 試験）、及び DDI 試験（A4250-013 及び A4250-022 試験）で投与され、化学的安定性、含量均一性、及び嗜好性（食物に振りかけた場合のざらつきの低下）を改善するようデザインされた。

市販製剤及びカプセルの含有量は、カプセル剤の色調を除き、第 III 相試験で使用された製剤 C と同一である。第 III 相試験で使用したカプセルは、マーキングなしの白色であったが、市販用カプセルは色分けし、含量をマークしている。なお、海外では 4 用量（200、400、600、及び 1200 µg）を市販製剤としているが、国内では日本人を対象とした第 III 相試験（A4250-J005 試

験）で用いられた 2 用量（200 及び 600 µg：0 号カプセルに充てん）の製剤を本申請における市販製剤とする予定である。

Odevixibat ペレットと特定の柔らかい食品（アップルソース、ピューレしたバナナ、ピューレしたニンジン、バニラヨーグルト、チョコレートプリン、オートミール粥、及びライスプディング）並びに液体（水、アップルジュース、グレープジュース、ヒト母乳、乳蛋白質フォーミュラ食 Nan Pro 1、大豆ベースの蛋白質フォーミュラ食、及び加水分解フォーミュラ食 Nutramigen LGG）との化学的適合性が評価されている。Odevixibat ペレットを指定された柔らかい食品とともに常温及び冷蔵条件で 2 時間培養した場合、又は odevixibat ペレットを指定された液体とともに常温で 2 時間培養した場合、アッセイ値に有意な差は認められなかった。

2.5.2.2 剤形性能、溶出試験、及び生物薬剤学的特性

Odevixibat のような消化管で局所作用する製剤の臨床反応を決定する主要な因子は、薬物の放出と作用部位での利用可能性である（[2.7.1.3.1]）。*In vitro* 及び *in vivo* のデータから、市販製剤は回腸末端への odevixibat の送達をもたらすことが実証されている。

海外で実施された生理学に基づく溶出試験により、odevixibat は胃液に不溶性であるが、腸液中では速やかに溶解することが示された（[2.7.1.1.5.1]）。Odevixibat は摂食状態で投与され得るため、食後の胃及び上部小腸における溶解度は非常に重要であり、これらの条件では、絶食時と比較して溶解度が有意に高まり、局所的な有効性を得るために必要な回腸末端への到達前の溶解が最高用量の製剤においても可能となる。

上記のとおり、海外では odevixibat が作用部位である回腸領域に到達するよりも前に溶解することが示されたことから、カプセル製剤とその内容物（ペレット）は同等であると判断されている。これに基づき、海外では承認時にカプセル／ペレットの使用方法は限定されていない。一方、本邦では、20[redacted]年[redacted]月の[redacted]相談[redacted][1.13.2][redacted]）での内容を踏まえ、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（令和 2 年 3 月 19 日付　薬生薬審発 0319 第 1 号）に提示された溶出試験を実施し、同等性の評価を行った。

その結果、カプセル製剤とその内容物（ペレット）が生物学的に同等と判断することはできず、また 400 µg カプセル製剤と 600 µg カプセル製剤間の生物学的同等性が示されていると判断することはできないと判断された。この結果を踏まえ、申請者は、国内では、脱カプセルした内容物（ペレット）を服用する製剤として odevixibat の開発を進めることとした（[2.7.1.1.5.3]）。

Odevixibat の透過性は、*in vitro* でイヌ腎臓尿細管上皮由来 II 型細胞の P 糖タンパク質（MDCKII-P-gp）を用いて評価した（[2.7.1.1.1.2]）。その結果は、腸内で局所的に作用することを目的として、全身吸収を最小限に抑えるように設計された超低透過性化合物と一致するものであった。

Odevixibat を用いた臨床試験では、薬剤の全身吸収が期待通り最小限に抑えられ、意図した作用部位である回腸末端の管腔表面で最大限の利用可能性が確保されることが確認された。

Odevixibat で観察された溶解性及び透過性は、生物薬剤学分類システム（BCS）クラス IV（低透過性及び低溶解性）と一致している（[2.7.1.1.1.3]）。

2.5.2.3 生物学的分析法

臨床開発の支援として、ヒト血漿中の odevixibat、FGF19、C4、胆汁酸、オートタキシン／リゾホスファチジン酸（LPA）、EE、及び LVN、ヒト血清中の胆汁酸、並びに糞便試料中の C4 及び胆汁酸の定量のための検証及びバリデートされた生物学的分析法が開発された（[2.7.1.1.6]）。

実施時には、現行の FDA 及び EMA ガイドライン（FDA, 2018; EMA, 2011）に準拠して、分析法のバリデーションを実施した。完全な検証又はバリデーション報告書、及び中央検査機関からの肝生化学パラメータのアッセイ方法及びバリデーション報告書を含む、ヒト臨床試験に関する該当する生物学的分析法を[5.3.1.4]に示す。生物学的分析法の概要を[2.7.1]に示す。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

Odevixibat の臨床薬理に関する完全な要約を[2.7.2]に示す。

2.5.3.1 PK 及び PD

2.5.3.1.1 単回及び反復投与時の PK

Odevixibat の単回及び反復投与時の PK は、健康成人を対象とした第 I 相試験 5 試験［単回及び反復漸増投与（SAD/MAD）試験（A4250-001 試験）、日本人男性を対象とした単回漸増投与試験（A4250-J001 試験）、食事の影響試験（A4250-004 試験）、DDI 試験 2 試験（A4250-013 及び A4250-022 試験）］、並びに胆汁うっ滞性肝疾患の小児患者を対象とした第 II 相単回及び反復投与試験（A4250-003 試験）を含む合計 6 試験で評価された（[2.7.2.2.2]）。DDI 試験である A4250-013 及び A4250-022 試験については、2.5.3.3 項に記載する。海外及び国内で実施した第 III 相試験である A4250-005 及び A4250-J005 試験では、採取された PK 評価用検体が非常に少なかったため、ノンコンパートメント解析（NCA）は実施できなかった。A4250-001、A4250-004、A4250-013、A4250-003、及び A4250-005 試験における odevixibat の血漿中濃度は、2.5.3.4 項に提示した母集団 PK 解析の対象とした。

第 I 相試験の PK データから、odevixibat 経口投与後の全身吸収はごくわずかであることが以前に実施された *in vitro* 透過性及び溶解性試験と一致して確認され、本剤は意図していた通りに回腸末端の管腔側へ送達されたと考えられた。

健康成人 94 例を対象に実施された最初のヒト第 I 相 SAD/MAD 試験である A4250-001 試験の結果から、odevixibat の全身吸収はわずかであることが立証された。Odevixibat を 0.1～10 mg（100～10000 µg）の範囲で単回経口投与した場合、3 mg（3000 µg）及び 10 mg（10000 µg）でのみ、定量可能な血漿中濃度が認められた。最高濃度到達時間（T_{max}）の中央値は 4 時間であった。本治験の MAD パートの結果、7 日間の 1 日 1 回又は 1 日 2 回の経口投与後でも、odevixibat の全身吸収は最小限であった。定量可能な血漿中濃度は、1 日 3 mg（3000 µg）投与（3 mg 1 日 1 回及び 1.5 mg 1 日 2 回投与）でのみ認められた。

また、日本人健康男性 6 例を対象に odevixibat 3 mg 1 日 1 回を投与した A4250-J001 試験でも、odevixibat の吸収は最小限であった。日本人で得られた PK 結果は、非日本人で得られた結果と同様であった。血漿中薬物濃度は、Day 1 では 6 例中 5 例で投与後 1.5～8 時間から、Day 7 では 6 例全例で投与後 1～8 時間から検出された。7 日間の投与期間後、平均最高血漿中濃度（C_{max}）は 0.071 ng/mL、T_{max} の中央値は 3.5 時間であった。

胆汁うっ滞性肝疾患の小児患者を対象に odevixibat 0.01～0.2 mg/kg（10～200 µg/kg）を 1 日 1 回で 4 週間投与した A4250-003 試験では、24 例への投与で odevixibat の経口バイオアベイラビリティの低値が再確認された。4 週間の投与期間終了時、全身曝露量は低く、C_{max} は 0.089～0.52 nmol/L であり、T_{max} は 1～4 時間であった。

食事が odevixibat に与える影響は、健康成人 17 例を対象として odevixibat（9.6 mg/9600 µg）を単回投与したときの PK を評価する、無作為化、3 期クロスオーバー［絶食後、食後（高脂肪食）、及びアップルソース振りかけ］法により評価した（A4250-004 試験）。Odevixibat への曝露は、絶食下投与と比較して、食後及びアップルソース振りかけ投与のいずれにおいても低かった。9.6 mg 単回投与後の C_{max} の幾何平均値は、絶食下で 0.547 ng/mL、高脂肪食後で

0.161 ng/mL、及びアップルソース振りかけで 0.337 ng/mL であり、0 時間から無限大時間までの血中濃度対時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）の幾何平均値は、それぞれ 2.86、1.57、及び 1.91 ng·h/mL であった。Odevixibat の T_{max} は、絶食下投与と比較して、食後又はアップルソース振りかけ投与で約 1.5 時間（各投与条件で 3.0～4.5 時間）遅延した。しかしながら、いずれの条件下においても、odevixibat の血漿中濃度及び全身曝露量は低く、消化管を介した全身吸収は最小限であることと一致した結果であった。これと一致して、高脂肪高カロリー朝食後投与又はアップルソース振りかけ投与のいずれの場合においても、食物との投与後の odevixibat のバイオアベイラビリティの低下は、腸内の局所作用によって効果が発揮され、全身曝露とは無関係な本剤で予想されたとおり、PD マーカーである C4（胆汁酸合成を反映する）の濃度のベースラインからの変化量の差異とは相関しなかった。これらの結果に基づき、odevixibat は食物の有無にかかわらず投与できると考えられた。

2.5.3.1.2　PD

Odevixibat の PD は、A4250-001、A4250-J001、及び A4250-003 試験における反復投与後の血清中総胆汁酸、FGF19［胆汁酸依存性ファルネソイド X 受容体活性化後に回腸腸細胞から分泌される］、及び C4（胆汁酸合成を反映）のベースラインからの変化量により評価した（Holt JA, et al., 2003、[2.7.2.2.2]参照）。

健康成人を対象として odevixibat を 3 mg 1 日 1 回及び 1.5 mg 1 日 2 回投与した A4250-001 試験では、消化管における odevixibat の作用部位及び作用機序と一致して、また血中の odevixibat 濃度が低いにもかかわらず、血漿中総胆汁酸濃度のベースラインからの統計学的に有意な低下が認められ、併せて糞便中総胆汁酸濃度の上昇、血漿中 FGF19 の低下及びそれに対応した血漿中 C4 の上昇が認められた。同様に、A4250-J001 試験では、血漿中総胆汁酸及び血漿中 FGF19 はベースラインから低下し、C4 は増加した。血漿中総胆汁酸濃度及び胆汁酸合成マーカー（C4 及び FGF19）のベースラインからの変化量の大きさは、C4 では Day 1 の投与後 24 時間及び Day 7 の投与後 4 及び 24 時間で統計学的に有意であった。

また、胆汁うっ滞性肝疾患の小児患者を対象とした第 II 相試験である A4250-003 試験でも、odevixibat の PD マーカーで同様の傾向が認められた。10～200 µg/kg/日の範囲で 4 週間反復投与したとき、すべての用量群で血清中胆汁酸濃度の平均値の低下及び C4 濃度の平均値の上昇が認められ、FGF19 の平均値の低下傾向が認められた。

PFIC を対象に実施された第 III 相試験では、odevixibat の PD は血漿中オートタキシン及び C4 濃度のベースラインからの変化量により評価され、血清中胆汁酸濃度の推移は第 III 相試験の有効性評価項目として評価された（2.5.4.4.3 項参照）。

オートタキシン（リゾホスファチジルコリンをリゾホスファチジン酸に変換する血清中酵素）濃度の上昇は、胆汁うっ滞性そう痒症と相関している（Kremer AE, et al., 2016; Kremer AE, et al., 2010; Wunsch E, et al., 2016）。PFIC 患者を対象とした A4250-005 試験では、odevixibat の両用量レベルを投与された被験者で 4 週目までにオートタキシン濃度の急速な低下が認められ、24 週目までに odevixibat 群で顕著な低下が認められた。オートタキシンの投与後 24 週までの平均変化量（標準誤差［SE］）は、プラセボ群では−73.4（218.49）ng/mL であったのに対し、odevixibat 40 及び 120 µg/kg/日群でそれぞれ−1663.9（463.49）ng/mL 及び−1031.93（367.53）ng/mL であっ

た［[5.3.5.1-1]A4250-005 試験 総括報告書（CSR）Table 14.2.3.7a］。Odevixibat の長期投与により、さらなる低下が認められた。A4250-005 及び A4250-008 試験で odevixibat が投与されたすべての被験者全般において、解析のためのデータが得られた 69 例では、オートタキシンのベースラインから 72 週時までの平均変化量［標準偏差（SD）］は−1134.3（1344.0）ng/mL であった［[5.3.5.3-4] PFIC Integrated Summary of Efficacy（ISE）Table 14.2.18］。

血漿中 C4 濃度は胆汁酸合成に関するマーカーであり、内分泌及び細胞内フィードバック機構により肝臓で高度に調節されている。第 I 相試験で認められた結果と一致して、第 III 相試験の odevixibat 投与中に、血漿中 C4 濃度の平均値は低値から基準値範囲へ増加した（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.3.7 及び[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.19）。A4250-005 試験の 24 週時では、血漿中 C4 濃度のベースラインからの平均変化量（SE）は、プラセボ群では 4.9（4.56）ng/mL であったのに対し、odevixibat 40 及び 120 µg/kg/日群でそれぞれ 15.7（5.21）ng/mL 及び 15.8（9.21）ng/mL であった。A4250-005 及び A4250-008 試験で odevixibat が投与されたすべての被験者において、解析のためのデータが得られた 70 例では、血漿中 C4 濃度のベースラインから 72 週時までの平均変化量（SD）は 29.385（52.7862） ng/mL であった。

2.5.3.2 吸収、分布、代謝、排泄（ADME）に関する試験

ヒトにおける絶対的経口バイオアベイラビリティのデータは入手できていない。マーモセットにおける非臨床データ（[4.2.2.2-1] KPP001 試験）、健康被験者（A4250-013 試験）、及び PFIC 患者（A4250-005 試験）におけるクリアランスデータから、odevixibat の絶対的バイオアベイラビリティは 1.5%未満であると推定された（[2.7.2.1.2]参照）。

健康被験者を対象とした ADME 試験（A4250-007 試験）では、14C-odevixibat 3 mg を単回経口投与した後、総放射能の平均 0.002%が尿中から回収され、82.9%が糞便中から回収された（[2.7.2.2.2.7]参照）。すべての被験者において、糞便中放射能の 97%超が未変化体であったことから、odevixibat の代謝はごくわずかであることが示唆された。A4250-007 試験では odevixibat の腎排泄が極めて僅かであったことから、腎機能障害患者において、経口投与時の odevixibat のクリアランス及び全身曝露量が影響を受ける可能性は低いと考える（Hofmann AF, 2009）。血漿中 odevixibat 並びに血漿中又は全血中の全放射能は、定量可能な濃度では認められず、バイオアベイラビリティが低いことが示された。

Odevixibat の開発プログラムの一環として、odevixibat の体内動態及び代謝を評価するために一連の *in vitro* 試験が実施された（[2.7.2.2.1]参照）。ヒト血漿蛋白に対する odevixibat の結合率は、37℃で 2 時間培養した後、実濃度 4 及び 40 µM で平衡透析法により 99.7%超と測定された（[2.7.2.2.1.3]参照）。ヒト肝細胞では、odevixibat はごくわずかに代謝され、確認された少数の代謝物は主にモノ水酸化化合物であった。

2.5.3.3 DDI

2.5.3.3.1 *In Vitro* での DDI の可能性

Odevixibat の代謝的運命に対する異なるシトクロム P450（CYP）酵素及び輸送体の役割を *in vitro* で探索した（[表 2.7.2-1]）。

Odevixibat の阻害能を、0.01～30 µM の範囲の odevixibat と組換え発現酵素を用いて、5 種類の主要なヒト肝 CYP アイソフォーム（CYP1A2、2C9、2C19、2D6、及び 3A4）の活性に関して評

価した。本剤の蛋白結合率が高く、全身曝露量が低いことを考慮すると、*in vitro 試験*の結果からは、odevixibat による腸管 CYP3A4 阻害に関してのみ、ヒトでのさらなる DDI 試験（A4250-013 試験）を必要とした。本治験の成績を 2.5.3.3.2.1 項に示す。Odevixibat は、CYP1A2、CYP2B6、又は CYP3A4 を誘導しなかった。

Odevixibat は、消化管に高発現するトランスポーターである P-gp の基質であることが明らかとなり、DDI 試験（A4250-013 試験）においてさらに *in vivo* での評価が行われた。Odevixibat は乳癌耐性タンパク質（BCRP）の基質ではなかった。Odevixibat は有機アニオントランスポーター（OAT）である OATP1B1、OATP1B3、及び OAT3 の阻害剤であったが、OAT1、有機カチオントランスポーター（OCT）2、又は多剤・毒性化合物排出タンパク（MATE）トランスポーターである MATE1 又は MATE2-K の阻害剤ではなかった。ここでも、odevixibat の高い蛋白結合率と低い全身曝露により、さらなる *in vivo* 評価は必要とされなかった。

Odevixibat との臨床的に意味のある DDI の可能性を、CYP アイソフォームについて評価した。この評価では、FDA 及び EMA のガイダンス（FDA, 2020; EMA, 2012）に従い、50%阻害濃度（IC_{50}）を決定した（[2.7.2.2.1.4.4]）。その結果、odevixibat の 7.2 mg 用量（最大治療用量）が腸管の CYP3A4/5 の阻害を介して DDI をもたらす可能性があるが、肝 CYP3A4/5、CYP1A2、又は CYP2B6 では影響がないことが示された。Odevixibat は全身曝露量が低く、CYP3A の強力な直接阻害剤ではなく、CYP3A の全身性阻害レベルでは DDI の影響物質とは予想されなかった。

2.5.3.3.2 DDI 試験

2.5.3.3.2.1 A4250-013 試験[5.3.2.2-1]：ミダゾラム及びイトラコナゾールとの DDI 試験

DDI 試験である A4250-013 試験では、健康成人 43 例を対象に、経口ミダゾラム（プローブ基質）を用いて腸管 CYP3A4 の阻害剤としての odevixibat を評価し、P-gp の強力な阻害剤であるイトラコナゾールを用いて P-gp の基質としての odevixibat を評価した（[2.7.2.2.2.8]）。

Odevixibat 7.2 mg（7200 µg）を 1 日 1 回で 4 日間投与後、ミダゾラムの曝露量は約 30%減少し、1-OH-ミダゾラムの曝露量の減少は 20%未満であり、これらは臨床的に重要とは考えられなかった。

イトラコナゾールを 1 日 1 回で 5 日間（Day 1～5）投与し、Day 5 に odevixibat と併用投与した結果、odevixibat の血漿中曝露量は odevixibat 単独投与と比較して約 50～60%増加したが、これは odevixibat の低い経口バイオアベイラビリティとその結果生じる低い全身曝露に基づき、臨床的に重要であるとは考えられなかった。これらの結果は、odevixibat のバイオアベイラビリティにおいて P-gp 輸送体が果たす役割と一致する。

Odevixibat の全身曝露量は低く、臨床的有効性とは無関係であることから、この全身曝露量の増加は臨床的に重要ではないと評価され、CYP3A4 の基質又は P-gp 阻害薬を使用している患者での用量調節は推奨されない。

2.5.3.3.2.2 A4250-022 試験 [5.3.2.2-2]：脂溶性経口避妊薬を用いた DDI 試験

DDI 試験である A4250-022 試験では、健康成人女性 25 例を対象に、脂溶性経口避妊薬に対する odevixibat の影響を評価した（[2.7.2.2.2.9]）。脂溶性の混合型経口避妊薬（COC）として、EE/LVN を評価した。

Odevixibat の反復投与は、LVN の単回投与の PK に影響を及ぼさなかった。COC 単独投与に対する COC と odevixibat の併用投与の幾何最小二乗（LS）平均値の比と該当する 90%信頼区間（CI）は、LVN の 0 時間から最終測定可能時点までの血中濃度対時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-last}}$）、$AUC_{0\text{-inf}}$、及び C_{max} に対して影響なしと判断される範囲内（80.00～125.00%）であった。

Odevixibat の反復投与は、EE の単回投与の $AUC_{0\text{-last}}$ 又は C_{max} に影響を及ぼさず、幾何 LS 平均値の比と該当する 90%CI は影響なしと判断される範囲内であった。EE の $AUC_{0\text{-inf}}$ がわずかに低下し、90%CI の下限は 78.83%であったが、3 つの曝露パラメータすべての幾何平均値の比が影響なしと判断される範囲内であったことから、臨床的に重要ではないと考えられた。

2.5.3.4 母集団 PK 解析の結果

母集団 PK 解析の結果は[2.7.2.3.1]に示す。

2.5.3.4.1 PFIC 患者に関する母集団 PK モデル[5.3.3.5-1]

小児 PFIC 患者における odevixibat 投与を支持するため、odevixibat の PK は最初に母集団 PK 解析を用いて評価された。本解析では、内因性及び外因性要因に基づき、用量調節が必要か否かを検討した。Odevixibat の母集団 PK 解析には、健康成人被験者を対象とした第 I 相試験（A4250-001、A4250-004、及び A4250-013 試験）、小児 PFIC 患者（A4250-003 及び A4250-005 試験）並びに小児胆汁うっ滞性肝疾患患者（A4250-003 試験）を対象とした第 II/III 相試験を含め、内因性及び外因性要因に基づき、用量調節が必要か否かを検討した。

この母集団 PK モデルに基づくと、odevixibat の PK は線形排泄の 1 コンパートメントモデルで記述された。濃度-時間プロファイルは二峰性の吸収ピークプロファイルを示し、二次ピークは投与後約 4 時間であり、食事の摂取と一致した（[5.3.3.5-1] Population PK Report, Table 8）。この母集団 PK モデルには、二峰性のピークプロファイルを特徴付けるための一次及び二次吸収速度定数［それぞれ吸収速度定数（K_a）$_1$ 及び K_{a2}］を含めた。

Odevixibat の典型的な見かけのクリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V/F）は、それぞれ 2180 L/hr 及び 2510 L であった。Odevixibat の終末相の消失半減期（$t_{1/2}$）は 0.798 時間であり、52 分に相当した。Odevixibat の CL/F 及び V/F は体重に依存し、指数はそれぞれ 0.75 及び 1 であったことから、小児患者における体重に基づく投与の適切性が確認された。P-gp 阻害薬（イトラコナゾール等）の併用投与により、odevixibat の CL/F が 36.9%低下し、$t_{1/2}$ が 1.21 時間に延長することが予想された。さらに、中等度の肝機能障害患者（Child -Pugh B）では、軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh A）又は肝機能障害がない患者と比較して CL/F が 60.6%低下し、$t_{1/2}$ は 2.02 時間と予測された。また、P-gp 阻害薬及び中等度の肝機能障害の影響については、$t_{1/2}$ が増加しても反復投与後の odevixibat の蓄積は見込まれず、推定曝露量（C_{max} 及び AUC）が非臨床試験に基づく odevixibat の安全域の算出に用いられた値を下回っていたことから、臨床的に問題となるものではないと判断した。

年齢、性別、人種、腎障害、及び病型（小児 PFIC 患者 vs 他の小児胆汁うっ滞性肝疾患患者又は健康被験者）の結果は、odevixibat の PK パラメータのばらつきを説明するものではなかった。また、用量の残存作用は認められず、odevixibat の PK は用量依存的に上昇することが示唆された。

A4250-005 試験で odevixibat の 40 及び 120 µg/kg/日が投与された小児患者での事後推定値では、一貫した平均 CL/F、V/F、及び $t_{1/2}$ が示された。Odevixibat の母集団 PK モデルでの推定 PK パラメータを以下に示す。

- 40 及び 120 µg/kg/日が投与された小児患者における odevixibat の平均 C_{max} は、それぞれ 0.211 及び 0.623 ng/mL であった。120 µg/kg/日の用量での個々の C_{max} 値は、0.409～1.06 ng/mL の範囲であった。
- 40 及び 120 µg/kg/日が投与された小児患者における odevixibat の平均 AUC は、それぞれ 2.26 及び 5.99 ng·h/mL であった。120 µg/kg/日の用量での個々の AUC 値は、2.41～25.0 ng·h/mL の範囲であった。

40 µg/kg/日の用量では、中等度の肝機能障害を有する小児患者における odevixibat の平均 C_{max} は、軽度の肝機能障害患者での C_{max} と比較して約 2 倍高かった（それぞれ 0.311 ng/mL vs 0.156 ng/mL）。同様に、120 µg/kg/日の用量では、中等度の肝機能障害を有する小児患者における odevixibat の平均 C_{max} は、軽度の肝機能障害患者での C_{max} と比較して約 1.8 倍高かった（それぞれ 0.898 ng/mL vs 0.498 ng/mL）。Odevixibat で観察された全身曝露は最小限であるため、肝機能障害の程度に基づくこの曝露量の増加は、odevixibat の有効性又は安全性プロファイルに影響を及ぼさないと考えられた。

母集団 PK モデル（肝機能障害の影響を含む）を用いて、1 歳未満の仮想小児患者における odevixibat の豊富な濃度－時間プロファイルをシミュレーションした。A4250-005 試験の 120 µg/kg/日群における C_{max} 及び AUC の最高値（それぞれ 1.06 ng/mL 及び 25.0 ng·h/mL）を基準値とした。1 歳未満の仮想小児集団のデータでは、8.6%の患者で C_{max} が 1.06 ng/mL を超えると予測され、AUC が 25.0 ng·h/mL を超えると予測された患者はわずか 0.2%であった。

この母集団 PK 解析により、odevixibat は非常に低い全身曝露量を示し、小児 PFIC 患者で観察された C_{max} 値は 1 ng/mL 未満であり、迅速な消失が確認された。治療用量（40 及び 120 µg/kg/日）の反復投与による odevixibat の蓄積は予想されなかった。

母集団 PK モデルでは、年齢、性別、人種、病型、腎機能障害、軽度又は中等度の肝機能障害、若しくは CYP3A 基質又は P-gp 輸送体阻害剤の併用に基づき、患者での投与量を調整する必要はないと考えられた。重度の肝機能障害患者に対する評価は実施していない。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 背景

Odevixibat の有効性を、PFIC 患者に治験薬を投与した第 III 相試験（A4250-005、A4250-008、A4250-J005 試験）で主に評価した。

A4250-005 試験は、完了した、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、2 用量の odevixibat（40 又は 120 µg/kg/日）を 24 週間投与して評価した。本治験では、PFIC-1 又は PFIC-2 患者 62 例に治験薬を投与した。

Odevixibat の長期有効性を継続投与試験である A4250-008 試験で評価した。A4250-005 試験から A4250-008 試験に移行した被験者（コホート 1）は odevixibat の継続投与が可能であった。A4250-005 試験に不適格となった、又は A4250-005 試験の組入れ期間終了後に A4250-005 試験の適格となったすべての病型の PFIC 患者を A4250-008 試験で追加されたコホート（コホート 2）に組み入れた。A4250-008 試験には合計で 116 例が組み入れられ、このうち 37 例が A4250-005 試験で odevixibat を投与された被験者、79 例が初めて odevixibat を投与される被験者（A4250-005 試験でプラセボを投与された被験者 19 例、コホート 2 に組み入れられた被験者 60 例）であった。本概括には、A4250-008 試験の主要な評価時点である投与後 72 週時のデータを示す。全 116 例は 72 週間の投与期間を完了、又は 72 週時までに投与中止した。Odevixibat が市販されていない地域では、治療継続のための任意の継続投与期間を実施することとした。最終の併合解析のデータカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日である。

A4250-J005 試験は、継続中の多施設共同、非盲検試験であり、PFIC を有する日本人小児患者 3 例が組み入れられている。本治験では、odevixibat を 24 週間（用量調整期）及び 72 週間（継続投与期）投与し、評価した。Odevixibat の開始用量は 40 µg/kg/日とし、安全性に問題が認められない場合は 120 µg/kg/日に増量した。

2.5.4.2.1 項、2.5.4.2.2 項、及び 2.5.4.2.3 項に、各治験の試験デザイン、実施方法、及びデータ解析に用いた統計方法を要約する。また、odevixibat の長期有効性をさらに評価するため、2 つの第 III 相試験（A4250-005 及び A4250-008 試験）のデータを用いて併合解析も行った（2.5.4.3 項）。

また、申請適応症に対する odevixibat 投与の有効性を支持するデータは、胆汁うっ滞性そう痒症患者に、odevixibat を 4 週間、複数用量（最大 200 µg/kg/日）投与した第 II 相、A4250-003 試験からも得られている。本 proof-of-concept 試験では、有効性の予備的なエビデンスが得られた。本治験では、PFIC 患者 10 例に odevixibat を投与した。このうち 3 例は 2 番目のコホートに再登録され、2 つの用量コホートで投与を受けた。13 例（再登録被験者を含む）に 20～200 µg/kg/日の範囲で odevixibat を投与し、評価した。血清中胆汁酸濃度の大幅な低下が認められた。PFIC 患者（13 例）で、ベースラインから 4 週時（投与終了時）までの血清中胆汁酸濃度の平均変化率は−60.6%であり、各用量コホートで 50%超の低下が認められた。また、4 週間の投与で、痒み及び睡眠関連の評価項目での改善も認められた。A4250-003 試験から得られた有効性の結果の詳細を[2.7.3.2.4.3]に示す。

2.5.4.2 第 III 相試験の主要なデザインの考察

2.5.4.2.1 A4250-005 試験 [5.3.5.1-1]

2.5.4.2.1.1 試験デザインの概要

PFIC 患者を対象とした第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である A4250-005 試験の試験デザインは、ICH E10 の臨床試験での対照群の選択や関連する推奨事項に従っている。被験者を 2 用量の odevixibat 及びプラセボに 1:1:1 の比で無作為に割り付けた。本治験開始時、PFIC-1 及び PFIC-2 に対する承認された治療法はなかったため、プラセボが本治験の適切な対照薬であった。なお、UDCA 及びリファンピシンを含む従来の治療薬は、投与量が安定していることを条件として、治験期間中も併用可能であった。同時並行でプラセボ投与する対照群を設定することで、疾患の経過に対する被験薬の薬理作用以外の潜在的な効果による結果への影響を低減した。Odevixibat による血清中胆汁酸濃度の低下が予想されるため、血清中胆汁酸濃度に関連する主な評価項目の測定を中央検査室で行い、治験の盲検性を維持するため、データベースロックまで、測定結果を治験実施医療機関及び治験依頼者に提供しなかった。

治療効果に影響を及ぼす可能性のあるベースライン特性の潜在的な不均衡を最小限にするため無作為化時に層別化を実施した。PFIC の病型（PFIC-1、PFIC-2）及び年齢（生後 6 ヵ月以上 5 歳以下、6 歳以上 12 歳以下、13 歳以上 18 歳以下）の 2 つの層別化因子を選択した。PFIC は進行性疾患のため年齢による層別化を行った。概して、全身症状（膵臓疾患、腸障害、及び聴覚障害）は PFIC-2 患者と比較して PFIC-1 患者で多い（van der Woerd WL, et al., 2010）。PFIC-2 患者は主に肝関連症状のみを呈する。さらに、PFIC-2 患者の肝代償不全は、PFIC-1 患者と比較して進行が速い傾向がある（Davit-Spraul A, et al., 2010）。なお、A4250-005 試験では、PFIC-1 及び PFIC-2 以外の病型の PFIC 患者を除外した。PFIC-3 は、γ-GT 上昇（胆管症）を伴い、進行が遅い異質性を持ち、PFIC-1 及び PFIC-2 と比較して血清中胆汁酸濃度が低い（Davit-Spraul A, et al., 2009）。PFIC-4（TJP2 変異）は最近発見された非常に稀な多系統疾患である（Sambrotta M, et al., 2014; Sambrotta M, et al., 2015）。これらに基づき、A4250-005 試験では、PFIC 患者全体の約 3 分の 2 を占め、既存の有益性が最も高いと考えられる PFIC-1 及び PFIC-2 を最も適切な評価対象と判断した。その他の病型の PFIC 患者は、A4250-008 試験に組入れ可能とした。

A4250-005 試験では、odevixibat 40 及び 120 µg/kg/日の 2 用量を評価した。この用量は、非臨床試験、第 I 相試験、及び第 II 相用量設定試験（A4250-003 試験）の有効性及び安全性の結果を基に選択した（2.5.4.5 項）。

A4250-005 試験には、ベースライン時の血清中胆汁酸濃度が 100 µmol/L 以上の患者を組み入れた。これは、[redacted]相談（20[redacted]年）時の EMA からの要求に従い、主要評価項目として血清中胆汁酸濃度がベースラインから 24 週時までに 70%以上低下、又は 70 µmol/L 以下に到達した被験者の割合を odevixibat 群とプラセボ群で比較するためである。主要評価項目に基づき、本治験への組入れ基準を、ベースライン時の血清中胆汁酸濃度が 100 µmol/L 以上の患者とした。これにより、投与終了時に臨床的に意味のある血清中胆汁酸濃度の低下を達成するために、十分高い血清中胆汁酸濃度のベースライン値を被験者が有することが保証された。

米国及び EU の規制当局が推奨する治験期間は 12 ヵ月間であったが、実施可能性を検討した結果、その治験期間でプラセボ対照試験に被験者を組み入れるのは困難であると考えられた。さ

らに、プラセボに対する有意な改善を含め、治験の評価項目に対して目標とする効果を達成するには 6 ヵ月間の治験が適切であると考えられた。A4250-005 試験の結果から、24 週間の odevixibat 投与後にプラセボに対する有意な改善が認められた（2.5.4.4.3 項）。長期投与時の有効性及び安全性は A4250-008 試験の結果を基に評価する。

当初は、改善が認められない又は有効性の欠如（耐え難いそう痒症状）があった被験者は、12 週間の投与後に継続投与試験である A4250-008 試験に移行することが可能であった。この規定は、24 週間の投与を完了した被験者を十分な例数確保し、最終的な治験結果の妥当性を保護するため、治験実施計画書の改訂時に削除された。早期に A4250-008 試験に移行した被験者もいたが、特筆すべき症状の悪化はなかった。その後は、24 週間の投与を完了した被験者のみが A4250-008 試験に移行可能とした。24 週間の投与完了前に移行した被験者による有効性評価項目への潜在的な影響を考慮し、A4250-005 試験の主要評価項目の解析では、これらの被験者を血清中胆汁酸濃度での改善基準を達成しなかった被験者及び早期移行後に予定されていたすべての評価時点の痒み評価を改善しなかった被験者として取り扱った。

2.5.4.2.1.2 有効性の評価項目及び統計方法

Odevixibat の有効性を血清中胆汁酸濃度、痒み評価、肝生化学パラメータ、睡眠障害、成長、肝臓の病態、全体的な症状の緩和、及び QoL を含む主要な指標を用いて評価した。

A4250-005 試験の主要評価項目を地域別に以下に示す。

- 欧州及びその他の地域：ベースラインから投与終了時までに空腹時血清中胆汁酸濃度が 70%以上低下した被験者、又は 24 週間の投与後に血清中胆汁酸濃度が 70 µmol/L 以下に到達した被験者の割合。Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて解析した。
- 米国：24 週間において ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合。痒み評価の改善を ObsRO の引っ掻きスコアが 1 以下、又はベースラインから 1 ポイント以上の低下と定義した（以下で考察する）。投与群、ベースライン時の引っ掻きスコア（午前及び午後）、層別化因子を含めた共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。

2017 年に自社で行った文献レビュー（Verkade HJ, et al., 2020）、及び EMA との[redacted]相談を踏まえ、血清中胆汁酸低下の改善基準を選択した。これらの値の妥当性は、A4250-005 試験完了後の NAPPED コンソーシアム（van Wessel DBE, et al., 2019a; van Wessel DBE, et al., 2020）の報告で支持されている。NAPPED コンソーシアムは、欧州、北米、アジア、オーストラリアの治療施設で遺伝子検査によって PFIC と診断された患者集団から最大の長期追跡データを収集した。NAPPED の両文献は外科的治療（胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術）による血清中胆汁酸濃度低下が自己肝生存に与える影響について報告している。PFIC-1 患者の最初の報告では、胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術自体は自己肝生存の延長に関連しなかったものの、当該手術により血清中胆汁酸濃度が 65 µmol/L 未満に低下した場合、自己肝生存率が有意に高かった（$p = 0.03$）（van Wessel DBE, et al., 2019a）。その後の報告では、胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術を受けた PFIC-2 患者集団の術後 15 年間、肝移植せずに生存する確率が、血清中胆汁酸濃度の低下が小さかった被験者と比較して、血清中胆汁酸濃度が 75%以上低下、又は 102 µmol/L 未満に到達した被験者で有意に高かった（$p < 0.001$）（van Wessel DBE, et al., 2020）。これらの公表文献の結果から、PFIC-1 及び PFIC-2 の被験者では、血清中胆汁酸濃度の低下は自己肝生存期間の有意な延長と関連があ

ることが示され、血清中胆汁酸濃度が長期的な転帰のマーカーとして使用できることが支持された。NAPPED の報告に基づく血清中胆汁酸濃度の改善基準（PFIC-1 患者で 65 µmol/L 未満、PFIC-2 患者で 75%の低下又は 102 µmol/L 未満）と A4250-005 試験の評価項目との類似性は、A4250-005 試験の評価項目が臨床的に重要であることを裏付けている。

痒み評価について、Albireo 社は痒み（そう痒及び引っ掻き）を評価するため新規で患者報告アウトカム（PRO）及び ObsRO 評価の方法を開発した。これらの方法で睡眠障害も評価した。これらの開発は、業界及び規制当局のベストプラクティスガイドラインに沿って行った（PFIC Pruritus Clinical Outcomes Assessment [COA] Dossier and PFIC Sleep COA Dossier 参照）。被験者及びその保護者に電子日誌（eDiary）を提供し、治験期間中、PRO 及び ObsRO に従って、痒み、引っ掻き、及び睡眠障害を 1 日 2 回評価した。午前のスコアは夜間の影響を反映し、午後のスコアは昼間の影響を反映した。PRO は 8 歳以上の被験者が、ObsRO は全年齢の被験者の保護者が入力した。

各主要評価項目の解析では、多重性を補正し、2 用量の odevixibat 群とプラセボ群との比較で第 1 種の過誤の確率を片側 0.025 に抑えるため、閉手順の併合解析を用いた。最初に odevixibat 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群の併合データ（odevixibat 群全体）をプラセボ群のデータと比較し、p 値が片側 0.025 以下であった場合に 40 µg/kg/日群とプラセボ群及び 120 µg/kg/日群とプラセボ群をそれぞれ比較して片側 p 値を算出した。p 値がいずれも 0.025 以下の場合、両用量群で有意な治療効果が認められたとし、一方のみが 0.025 以下の場合、該当の投与群で有意な治療効果が認められたと判断した。

有効性評価項目の解析には標準的な統計方法を用いた。無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者と定義した最大の解析対象集団（FAS）を有効性解析に用いた。投与終了時のデータが欠測の被験者は改善基準を満たさなかった被験者とした。痒み評価について、間欠的な欠測データ及び投与中止後の計画されていた評価時点の欠測データは、胆汁内瘻術、胆汁外瘻術、又は肝移植などのレスキュー治療開始後の計画されていた評価時点と同様に、痒み評価が改善しなかったものとして扱った。

副次評価項目として、血清中胆汁酸濃度及び痒み評価のベースラインからの変化をさらに評価し、肝生化学的パラメータ、睡眠パラメータ、成長速度（Z スコア）、外科的治療（胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植）を受けた被験者の割合を評価した。また、規制当局の要求に従い、ObsRO に基づく患者日誌データの盲検化された心理測定分析を行い、レスポンダー（臨床的に意味のある引っ掻きスコアの変化の閾値）を定義した。閾値の設定にはアンカー法、分布法、及び受信者動作特性に基づくアプローチを用いた。患者内の臨床的に意味のある改善の一次推定値を、変化に関する全体的な印象（GIC）及び症状に関する全体的な印象（GIS）をアンカーとしたアンカー法に基づいて推定した。盲検解析結果から、ObsRO による引っ掻きスコアの臨床的に意味のある変化の閾値として、1 ポイント低下が支持された。ベースラインの引っ掻きスコアに関わらず（すなわち、全体で）、1 ポイント低下が臨床的に意味のある低下と考えられた。これは、評価方法の開発中に、被験者及び保護者が評価尺度を意図したとおりに解釈したという事実に基づいており、また、評価の選択肢が区別可能であるということも確認された。例えば、被験者は評価尺度の選択肢である顔を適切な順番に並べ替えることが示された。これは、被験者が選択肢の違いを認識し、各選択肢が異なる重症度を反映すると理解していることを示し

ている。PFIC 患者での心理測定分析に関連するこれらの解析の詳細を[5.3.5.3-1] Pruritus COA Dossier の Appendix G に添付した。副次評価項目の統計解析では、多重性を補正せず、未補正の片側 p 値を示す。

2.5.4.2.2 A4250-008 試験 [5.3.5.2-1]

2.5.4.2.2.1 試験デザインの概要

A4250-008 試験は、PFIC 患者を対象に odevixibat の長期有効性及び安全性を評価する、72 週間の非盲検継続投与試験である。Odevixibat が市販されていない地域では、72 週間の投与後、odevixibat 投与を継続するための任意の継続投与期間を実施した。

本治験には以下に示す 2 つのコホートが含まれた。

- コホート 1：A4250-005 試験に適格となった、生後 6 ヵ月以上 18 歳以下、A4250-005 試験の選択基準に基づく PFIC-1 又は PFIC-2 と診断された患者を組み入れた。本コホートでは、A4250-005 試験で odevixibat を投与された被験者に対しては、odevixibat の長期投与が可能であり、A4250-005 試験でプラセボ群に無作為化された被験者に対しては、初めて odevixibat を投与される機会であった。さらに、A4250-005 試験で odevixibat を 40 µg/kg/日で投与された被験者では、120 µg/kg/日に増量したときの潜在的な効果を評価した。
- コホート 2：年齢不問、あらゆる種類の PFIC（病型不問）で、（1）A4250-005 試験に不適格となった、又は（2）A4250-005 試験の組入れ期間終了後に A4250-005 試験の適格となった患者を組み入れた。胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術の手術歴を有する患者も最大 40 症例までコホート 2 に参加可能とした。したがって、本コホートにより、広範な PFIC 患者集団での odevixibat の長期投与の評価が可能となった。

A4250-008 試験は非盲検試験であるため、本試験で得られたデータを検討する際は注意を払う必要がある。胆汁酸や成長など臨床検査に基づく評価項目は、被験者が odevixibat を投与されていることを被験者自身又は保護者が知っていることで結果に影響を及ぼす可能性は低い。しかし、痒み評価や睡眠パラメータのような、より主観的な評価項目には影響を及ぼす可能性がある。スコアと評価を調和させるため、標準化された eDiary を使用し、1 日の決まった時間にそう痒スコアを収集し、eDiary の使用に関する広範なトレーニングを行った。

2.5.4.2.2.2 有効性の評価項目及び統計方法

A4250-008 試験での有効性の評価項目は、A4250-005 試験と同様であり、PFIC 患者での評価として適切であると考えられる。計画した最終解析での主要な評価時点を 72 週時とし、A4250-005 試験で 24 週間の odevixibat 投与を完了した被験者では、総投与期間が 96 週間（約 2 年）となる。これ以降の治験期間に得た結果も評価する。主要評価項目はベースラインから 72 週時までの血清中胆汁酸濃度の変化及び 72 週間において ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合とした。記述統計量を用いてこれらの結果を要約する。

2.5.4.2.3 A4250-J005 試験 [5.3.5.1-2]

2.5.4.2.3.1 試験デザインの概要

4250-J005 試験は、PFIC-1 及び PFIC-2 を有する日本人小児患者（コホート 1）、コホート 1 の基準に該当しない日本人 PFIC 患者（コホート 2）を対象に、odevixibat 40 又は 120 µg/kg を 1 日

1 回、24 週間（用量調整期）、その後 72 週間（継続投与期）投与したときの有効性及び安全性を評価する、非盲検、2 期（用量調整期及び継続投与期）、第 III 相試験である。

本治験の試験デザインは、海外で実施された、PFIC-1 及び PFIC-2 の小児患者を対象に odevixibat を投与したときの有効性及び安全性を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照、第 III 相試験（A4250-005 試験）及び PFIC-1 及び PFIC-2 の小児患者に odevixibat を長期投与したときの有効性及び安全性を評価する非盲検継続投与試験（A4250-008 試験）を参考に設定した。

本治験で検討する投与量（40 又は 120 µg/kg を 1 日 1 回反復経口投与）は海外臨床試験（A4250-005 及び A4250-008 試験）で検討され、また海外（欧州及び米国）で承認されている用量である。海外臨床試験の結果から、odevixibat は服用後ほとんど体内に吸収されないことが示されている。健康成人男性を対象に実施した国内第 I 相試験（A4250-J001 試験）でも海外臨床試験と同様の結果が得られ、odevixibat の消化管からの吸収は最小限であることが示された。また、安全性及び忍容性に問題がないことが示されている。

本治験では、国内で稀少疾患とされている PFIC 患者を対象とし、odevixibat を最長 96 週間投与したときの安全性及び忍容性を評価することから、対照薬は設定せず、非盲検試験として実施することとした。

2.5.4.2.3.2 有効性の評価項目及び統計方法

A4250-J005 試験での有効性の評価項目は、概ね A4250-005 及び A4250-008 試験と同様であり、PFIC 患者での評価として適切であると考えられる。

用量調整期の主要評価項目は下記とした。

- ベースラインから 24 週時までに空腹時血清中胆汁酸濃度が 70%以上低下した被験者、又は 24 週間の投与後に空腹時血清中胆汁酸濃度が 70 µmol/L 以下に到達した被験者の割合
- 24 週間（用量調整期）において ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合

また、継続投与期の主要評価項目は下記とした。

- ベースラインから 72 週間（継続投与期）の血清中胆汁酸濃度の変化
- 72 週間（継続投与期）において ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合

なお、継続投与期のデータは、本申請時点では得られていないため、本申請には用量調整期（すなわち 24 週時）のデータを主に示す。

2.5.4.3 併合解析でのデータ併合、有効性評価項目、及び統計方法

2.5.4.3.1 併合解析でのデータの併合及び提示

海外で実施した A4250-005 及び A4250-008 試験での評価、評価項目、用量、及び対象集団の類似性に基づき、この 2 つの試験データを併合し、より大きな PFIC 患者集団に対する有効性のより包括的な評価を行った。特に、治療効果の維持性評価、稀な病型の PFIC 患者並びに人口統計学的特性及びベースライン特性に基づく部分集団での odevixibat の有効性評価が可能となった。

本概括では、併合データでの有効性解析結果を表 2.5-4 のように示す。第 III 相試験である A4250-005 及び A4250-008 試験のすべての来院の結果を示す。“Placebo”のカラムには、A4250-005 試験でのプラセボ投与開始から 24 週間のデータのみを示す。コホート 1 の“Placebo to Odevixibat”及び“Cohort 2”のカラムには、A4250-008 試験での odevixibat 投与開始からの結果

を、コホート 1 の“Odevixibat to Odevixibat”のカラムには、A4250-005 試験での odevixibat 投与開始からの結果を示す。“Total Active”のカラムには、両試験で odevixibat を投与された全被験者の odevixibat 投与による治療効果を評価した結果を示す。

併合解析は探索的である。しかし、“Total Active”のカラムに示す、2 つの第 III 相試験から得られた odevixibat の併合データは、各試験の主要及び副次評価項目結果の持続性並びに部分集団での odevixibat の有効性を探索するため大きなデータセットである。

表 2.5-4　併合解析での試験、コホート、及び投与別のデータ提示

Study A4250-005 Placebo[a]	Study A4250-005 to Cohort 1 Study A4250-008		Study A4250-008 Cohort 2 Odevixibat[d]	Total Active[e]
	Placebo to Odevixibat[b]	Odevixibat to Odevixibat[c]		

a This column includes data (through Week 24) for patients who received placebo in the A4250-005 study regardless of whether they rolled over to A4250-008 study

b This column includes data on active treatment through the data cut-off date in A4250-008 study for patients who received placebo in the A4250-005 study

c This column includes data on active treatment through the data cut-off date in A4250-008 study for patients who received Odevixibat in the A4250-005 study

d This column includes data for patients who were enrolled in Cohort 2 in A4250-008 study

e This column includes data on active treatment for all patients who were treated in A4250-005 or A4250-008 studies

2.5.4.3.2　併合解析での有効性の評価項目

併合解析の主要、副次、及び探索的評価項目は第 III 相試験である A4250-005 及び A4250-008 試験と同様である（2.5.4.2.1.2 項、2.5.4.2.2.2 項）。本併合解析では、欠測データの補正を行わず、実測値を基に解析結果を来院時別に示す。投与中止（最終投与）後の評価及び介入性の事象（死亡、胆汁内瘻術、胆汁外瘻術、又は肝移植などのレスキュー治療開始）後の評価は解析から除外した。すべての解析結果は、表 2.5-4　に概略したように示し、記述統計で要約する。

併合解析の主要評価項目は、ピボタル試験である A4250-005 試験と同様で、地域によって異なり、欧州及びその他の地域では血清中胆汁酸濃度がベースラインから 70%以上低下、又は 70 µmol/L 以下に到達した被験者の割合、米国では ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合であった。併合解析の主要な評価時点を odevixibat 投与開始後 72 週時（すなわち、約 1 年）とし、A4250-005 及び A4250-008 試験両方での投与が含まれる。また、他の評価時点の結果も示す。

主要評価項目について、年齢、PFIC の病型、地域、性別、人種、民族、ベースライン時の血清中胆汁酸濃度、ベースライン時の痒み評価、Child-Pugh 分類及び National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group（NCI ODWG）基準に基づく肝機能障害の状態、胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術の既往、ベースライン時の ALT、並びにベースライン時の総ビリルビンで部分集団解析を行った。

副次及び探索的評価項目は、第 III 相ピボタル試験である A4250-005 試験と同様であった。また、自己肝生存率の改善に関連する血清中胆汁酸濃度について、NAPPED 基準（van Wessel DBE, et al., 2019a; van Wessel DBE, et al., 2020）に基づく臨床的に重要な血清中胆汁酸濃度の低下を示した被験者の割合を表に要約した。NAPPED 基準に基づく臨床的に重要な血清中胆汁酸濃度の低下の定義を以下に示す。

- 血清中胆汁酸濃度がベースラインから 75%以上低下
- 血清中胆汁酸濃度が 102 µmol/L（41.7 µg/mL）未満（PFIC-2 患者）又は 65 µmol/L（26.6 µg/mL）未満（PFIC-1 患者）に低下

併合解析の詳細を[5.3.5.3-4] PFIC ISE 統計解析計画書（SAP）に示す。

2.5.4.4 第 III 相試験での有効性の結果

本項では、odevixibat を 24 週間投与したときの有効性をプラセボと比較した、第 III 相、ピボタル試験である A4250-005 試験、odevixibat を長期投与したときの有効性を評価した A4250-005 及び A4250-008 試験の併合解析、並びに日本人 PFIC 患者を対象とした A4250-J005 試験の有効性の結果の概要を示す。

2.5.4.4.1 被験者の内訳及び治験薬への曝露

2.5.4.4.1.1 A4250-005 試験 [5.3.5.1-1]及び A4250-008 試験 [5.3.5.2-1]

A4250-005 試験では、62 例がプラセボ（20 例）又は odevixibat（合計 42 例、odevixibat 40 µg/kg/日群 23 例、120 µg/kg/日群 19 例）に無作為化された（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.1.1）。無作為化された全例が割り付けられた治験薬に従い投与を受けた。PFIC は希少疾患であり、治験のサンプルサイズは治験実施医療機関の全対象患者集団に限定された。本治験は、有効性の主要評価項目で統計的有意性を示すのに十分なサンプルサイズで実施したが、各投与群の被験者数は少なく、例えば、プラセボ群の 1 例はその群に登録された全被験者の 5%に相当する。この小さなサンプルサイズは、特に割合で結果を示す場合、示した数値の差を強調する可能性がある。

A4250-005 試験では、大部分の被験者（62 例中 49 例、79%）が 24 週間の投与期間を完了した。11 例が有効性の欠如（耐え難いそう痒症状）により、治験実施計画書に従い 12～18 週時完了後の早期に長期の継続投与試験（A4250-008 試験）に移行した。その内訳は、プラセボ群 5 例、odevixibat 40 µg/kg/日群 4 例、120 µg/kg/日群 2 例であった。さらに、A4250-005 試験中、120 µg/kg/日群 1 例が下痢の治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）、40 µg/kg/日群 1 例がその他の理由（コンプライアンス不遵守／来院できない）によって治験薬の投与を中止した。A4250-005 試験の投与期間の中央値は、いずれの投与群でも約 24 週間であった（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.1.7.1）。

上述のとおり、治験薬投与を中止した被験者の割合は 20%超（62 例中 13 例）であった。これは主に、有効性の欠如によるプラセボ対照試験から非盲検試験への早期移行を許容する治験実施計画書の規定に関連しているものであり、11 例が該当した。計画した主要評価項目の解析では、治験薬投与を中止した全被験者は、血清中胆汁酸濃度で改善基準を満たさなかった被験者とみなされ、投与中止後から 24 週時までの計画されていた痒みの評価の欠測データはすべて改善なしとみなし、痒み評価が改善した評価の割合は 336（168 日×2）を分母として算出した。

2 つの第 III 相試験（A4250-005 及び A4250-008 試験）で合計 121 例が odevixibat を投与され、併合解析に含められた。

- A4250-005 試験で 42 例が odevixibat を投与された。データカットオフ時点で、このうち 37 例が A4250-008 試験に移行し、odevixibat を 120 µg/kg/日で投与された。

- A4250-005 試験でプラセボを投与された被験者のうち、19 例が A4250-008 試験に移行し、odevixibat を 120 µg/kg/日で投与された。
- 60 例が A4250-008 試験のコホート 2 に組み入れられ、odevixibat を 5 例が 40 µg/kg/日で、55 例が 120 µg/kg/日で投与された。

121 例の投与期間の中央値は 102.0 週間（約 24 ヵ月）であった。A4250-008 試験の主要評価時点である 72 週時での解析のためのデータカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、121 例中 100 例（83%）が 52 週間以上、87 例（72%）が 72 週間以上、64 例（53%）が 96 週間以上の odevixibat 投与を完了した［[5.3.5.3-5] PFIC Integrated Summary of Safety（ISS）Table 14.1.8］。合計の曝露量の人年数は 274.5 年であった。

データカットオフ時点で、121 例中 75 例（62%）が odevixibat 投与を継続しており、このうち 44 例は治験薬から市販の odevixibat（Bylvay）又は償還／コンパッショネートユースプログラムに移行した。残りの 31 例は、odevixibat が市販されていない地域で、A4250-008 試験の任意の継続投与期間での odevixibat 投与を継続した（[表 2.7.3-13]）。治験での odevixibat 投与を完了後、odevixibat 投与を継続しなかった 5 例のうち、3 例は A4250-005 試験から A4250-008 試験に移行せず、2 例は 72 週間の投与期間を完了後、任意の継続投与期間に移行しないことを選択した。全体で 121 例中 11 例（9%）が有害事象により odevixibat 投与を中止、11 例（9%）が同意撤回、19 例（16%）がその他の理由で中止した。2 つの試験の被験者の内訳の詳細を 5.4.1 項に示す。

2.5.4.4.1.2 A4250-J005 試験（用量調整期）[5.3.5.1-2]

A4250-J005 試験では 3 例（コホート 1：2 例、コホート 2：1 例）の日本人被験者が odevixibat 投与を受けた。データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに中止例はなく、全被験者が本治験を継続中である。

1 日投与量は、コホート 1 の 1 例（被験者番号：[redacted]）で 400～1800 µg/日、他の 1 例（被験者番号：[redacted]）で 400～1200 µg/日であり、コホート 2 の 1 例（被験者番号：[redacted]）で 400～1200 µg/日であった（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 11.3-1）。投与開始から 24 週時までの服薬率は、コホート 1 では 100.00%、コホート 2 では 98.80%であった。

なお、データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、3 例の被験者はいずれも継続投与期に移行し、治療期間はコホート 1 の 1 例（被験者番号：[redacted]）では 267 日間、他の 1 例（被験者番号：[redacted]）では 178 日間、コホート 2 の 1 例（被験者番号：[redacted]）では 225 日間であった。

2.5.4.4.2 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

2.5.4.4.2.1 A4250-005 試験 [5.3.5.1-1]及び A4250-008 試験 [5.3.5.2-1]

A4250-005 試験の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性はプラセボ群及び各 odevixibat 群間で概ね同様であった。([5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.1.3)。年齢の中央値（範囲）は 3.2（0.5～15.9）歳であった。大部分（47 例、76%）が生後 6 ヵ月以上 5 歳以下であった。本治験では青年の年齢カテゴリー（13 歳以上 18 歳未満）のデータは限られており、各投与群に 1 例のみであった。年齢の中央値は odevixibat 120 µg/kg/日群（4.9 歳）で、プラセボ群（2.8 歳）及び 40 µg/kg/日群（3.2 歳）と比較して高かった。男性及び女性は等しく（各 50%）、

大部分が白人（52 例、84%）であった。多くが PFIC-2（45 例、73%）であり、17 例（27%）が PFIC-1 であり、PFIC と診断後の期間の中央値は 1.5 年であった（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.1.4）。ベースライン時に大部分の被験者（55 例、89%）が UDCA 又はリファンピシンを使用していた。

A4250-005 及び A4250-008 試験の併合データの人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、A4250-005 試験の対象集団と概ね同様であった（2.5.5.5.1 項参照）。

2.5.4.4.2.2 A4250-J005 **試験（用量調整期）**[5.3.5.1-2]

コホート 1 は女性が 2 例で、年齢はそれぞれ [redacted] 及び [redacted] 歳、コホート 2 は男性が 1 例であり、年齢は [redacted] 歳であった。PFIC の病型は、コホート 1 では PFIC-1 及び PFIC-2 が各 1 例、コホート 2 では PFIC-1 が 1 例であった（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR Table 16.2.4-1）。

2.5.4.4.3 **有効性の結果**

本項では、A4250-005 試験の有効性解析結果及び odevixibat 長期投与での有効性の併合解析結果を示す。長期間の解析では、いくつかの PFIC の病型の被験者数が少ないことで、サンプルサイズの減少に関連するデータにいくつかの制限がある。このサンプルサイズの減少は、観察期間の長さのばらつきや被験者の中止によるものである（2.5.4.4.1 項参照）。このような限界があるにもかかわらず、有効性パラメータは一貫して経時的な改善を示し、効果の持続性を裏付けている。

A4250-005 試験及び併合解析の結果に加え、PFIC-1 又は PFIC-2 を有する日本人小児患者 3 例を対象とした A4250-J005 試験での有効性解析結果も示す。

2.5.4.4.3.1 **主要評価項目**

2.5.4.4.3.1.1 A4250-005 **試験** [5.3.5.1-1]**及び** A4250-008 **試験** [5.3.5.2-1]

第 III 相のピボタル A4250-005 試験では、欧州及びその他の地域、並びに米国の両方の主要有効性評価項目で有効性が示された。PFIC-1 及び PFIC-2 患者で odevixibat 40 及び 120 µg/kg/日投与による血清中胆汁酸濃度の低下及びそう痒の改善がみられ、プラセボと比較して統計学的有意差が認められた。A4250-005 及び A4250-008 試験の併合解析から、他の PFIC 型を有する被験者でも血清中胆汁酸濃度及びそう痒の改善が認められ、その効果は長期投与期間中維持された。

2.5.4.4.3.1.1.1 **欧州及びその他の地域での主要評価項目：血清中胆汁酸濃度に基づく効果**

血清中胆汁酸濃度は、プラセボと比較して、odevixibat 群全体、odevixibat 40 及び 120 µg/kg/日群で統計学的に有意な改善が認められた（表 2.5-5）。詳述すると、A4250-005 試験で 24 週間の投与後に、血清中胆汁酸濃度がベースラインから 70%以上低下、又は 70 µmol/L（28.6 µg/mL）以下に到達した被験者の割合は、odevixibat 投与群全体で 33.3%、40 µg/kg/日投与群で 43.5%、120 µg/kg/日投与群で 21.1%であった。プラセボ群で上記の改善基準を満たした被験者はいなかった。片側検定によるプラセボ群との比較では、いずれの odevixibat 群でも統計学的有意に高かった［odevixibat 群全体（片側 p 値：0.0015）、40 µg/kg/日群（片側調整 p 値：0.0015）、120 µg/kg/日群（片側調整 p 値：0.0174）］。

上述のとおり、血清中胆汁酸濃度に関する評価項目での改善基準を満たした被験者の割合は、120 µg/kg/日群と比較して 40 µg/kg/日群で数値的に高かった。これに基づき用量群間の結果を比

較する事後解析を実施した。事後解析では、血清中胆汁酸濃度が改善した被験者の割合に両群間で統計学的有意差は認められなかった（PFIC の病型で層別化した CMH 検定、両側 p 値：0.1083）（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR、Table 14.2.1.1.1）。

表 2.5-5　血清中胆汁酸濃度がベースラインから投与終了時までに 70%以上低下、又は 24 週間の投与後に 70 μmol/L 以下に到達した被験者の割合（%）（FAS、A4250-005 試験）

Statistic	Placebo N = 20	Odevixibat, Once Daily Dosing		
		40 μg/kg N = 23	120 μg/kg N = 19	All Doses N = 42
Responders, n (%)	0	10 (43.5)	4 (21.1)	14 (33.3)
95% CI[a]	(0.00, 16.84)	(23.19, 65.51)	(6.05, 45.57)	(19.57, 49.55)
Proportion Difference without Adjusting for Stratification Factors (Odevixibat - Placebo)		0.435	0.211	0.333
95% CI[a]		(0.2195, 0.6551)	(0.0210, 0.4557)	(0.0861, 0.4955)
Proportion Difference Adjusting for Stratification Factors (Odevixibat - Placebo)		0.441	0.216	0.307
95% CI[b]		(0.2361, 0.6464)	(-0.0050, 0.4380)	(0.1260, 0.4879)
Odds Ratio (Odevixibat/Placebo)		NC	NC	NC
95% CI[c]		(4.228, -)	(1.002, -)	(2.767, -)
1-sided unadjusted p-value[d]		0.0003	0.0174	0.0015
1-sided adjusted p-value[e]		0.0015	0.0174	-

CI: confidence interval; FAS: full analysis set; NC: not calculable; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis.

a Clopper-Pearson exact CI is reported for the percentage of responders, and the exact unconditional CI is reported for the proportion difference without adjusting for stratification factors.

b Miettinen-Nurminen (score) CI is reported adjusting for stratification factors.

c The exact CI is reported based on Vollset, Hirji, and Elashoff adjusting for stratification factors.

d Based on the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for stratification factor (PFIC type).

e For an individual dose, the adjusted p-value was calculated as the maximum value of the unadjusted p-value for odevixibat all doses and the unadjusted p-value for the individual dose.

Note: For the primary endpoint, a closed test procedure was used to compare odevixibat all doses combined and placebo, and then odevixibat 40 μg/kg vs placebo and odevixibat 120 μg/kg vs placebo.

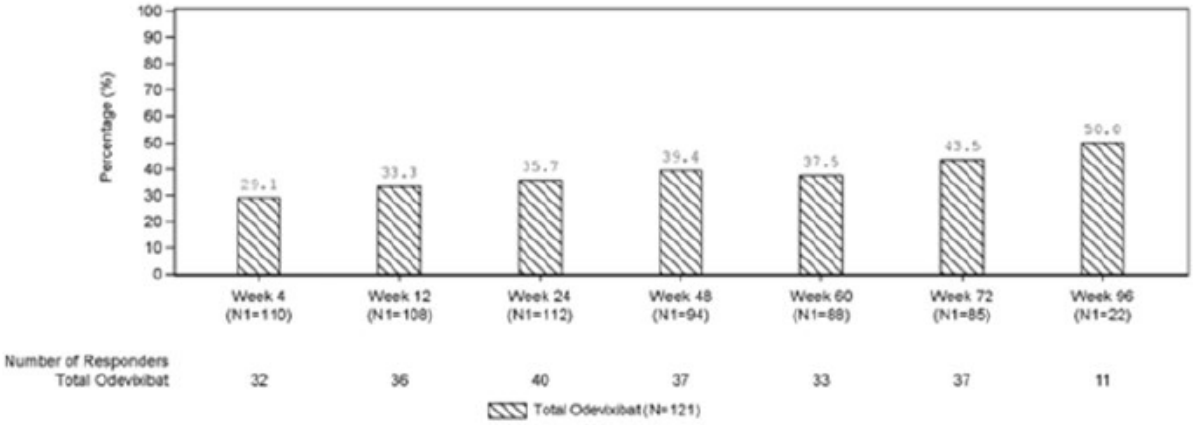
Source: [5.3.5.1-1] A4250-005 CSR Table 14.2.1.1.1.

A4250-005 及び A4250-008 試験で odevixibat を投与された被験者の併合データで、血清中胆汁酸濃度がベースラインから 70%以上低下、又は 70 μmol/L 以下に到達した被験者の経時的な割合を図 2.5-2 に示す。図に示すとおり、血清中胆汁酸濃度の低下は、odevixibat の投与開始後速やかに認められ、その効果は 96 週間まで持続した。Odevixibat（40 μg/kg/日又は 120 μg/kg/日）投与開始後 4 週時までに、利用可能なデータを有する 110 例のうち 29%が上記の改善基準を満たした。また、投与継続によって、odevixibat を投与した被験者のうち、上記の改善基準を満たす被験者の割合は、22/24 週時（112 例）に 36%、46/48 週時（94 例）に 39%、70/72 週時（85 例）に 44%に上昇した。A4250-005 及び A4250-008 試験のすべての投与期間で odevixibat を投与され、96 週時に利用可能なデータを有する 22 例のうちの 50%で効果は持続し、血清中胆汁酸濃度がベースラインから 70%以上低下、又は 70 μmol/L 以下に到達した。

A4250-005 試験のプラセボ群では、24 週間での血清中胆汁酸濃度の低下は僅か又は全く認められなかったが、A4250-008 試験で odevixibat 投与に移行後、血清中胆汁酸濃度は速やかに低下した（表 2.5-5）。利用可能なデータが得られた被験者のうち血清中胆汁酸濃度が改善基準を満た

した被験者の割合は、4 週時（17 例）で 18%、22/24 週時（17 例）で 24%、46/48 週時（15 例）で 33%、及び 70/72 週時（15 例）で 27%であった（[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.3）。

図 2.5-2　ベースラインから 96 週時までの各来院時の空腹時血清中胆汁酸濃度が 70%以上低下、又は 70 µmol/L 以下に到達した被験者の割合（FAS、併合データ、odevixibat 群全体）



FAS: full analysis set.
N1 = number of patients included in the analysis
Data cutoff: [redacted]20[redacted]
Source: [5.3.5.3-4] PFIC ISE Figure 14.2.1.1

ベースライン時の血清中胆汁酸濃度が 100 µmol/L 未満の被験者を除外した併合データで感度分析を実施した。これらの被験者を除外すると、70/72 週時に血清中胆汁酸濃度が改善基準を満たした被験者の割合は 42%であり、FAS での結果（44%）と同様であった（[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.3.1）。

2.5.4.4.3.1.1.2　米国での主要評価項目：痒み評価に基づく効果

A4250-005 試験で 24 週間において ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合は、プラセボ群と比較して odevixibat 群全体、odevixibat 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群で統計学的に有意な改善を認めた（表 2.5-6）。詳述すると、痒み評価が改善した評価の割合の平均値は、odevixibat 群全体で 53.5%、40 µg/kg/日群で 58.3%、120 µg/kg/日群で 47.7%であったのに対し、プラセボ群では 28.7%であった。ANCOVA モデルを用いた解析の結果、odevixibat 群全体及びいずれの odevixibat 群でもプラセボ群と比較して LS 平均値が統計学的に有意に高かった［odevixibat 群全体（片側 p 値：0.0019）、40 µg/kg/日群（片側調整 p 値：0.0019）、120 µg/kg/日群（片側調整 p 値：0.0163）］。

血清中胆汁酸濃度で認められた結果と同様に、痒み評価の結果が 120 µg/kg/日群と比較して 40 µg/kg/日群で数値的に高かった。

Odevixibat 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群の結果を比較した事後解析では、24 週間において痒み評価が改善した評価の割合に両群間の統計学的有意差は認められなかった（ANCOVA、両側 p 値：0.5008）（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.1.2.1）。

A4250-005 試験の副次評価項目として、ベースラインから 4、8、12、18、及び 24 週時までの痒み評価が改善した評価の割合を解析した（[2.7.3.2.2.3.2.2.2]）。解析結果は、以下で考察する併合解析での結果と同様であった。

表 2.5-6　24 週間の投与後に ObsRO による痒み評価（午前及び午後の併合）が改善した評価の割合（FAS、A4250-005 試験）

Statistic	Placebo N = 20	Odevixibat, Once Daily Dosing		
		40 µg/kg N = 23	120 µg/kg N = 19	All Doses N = 42
n	20	23	19	42
Mean (SE)	28.74 (5.209)	58.31 (6.205)	47.69 (8.110)	53.51 (5.006)
Median	23.35	60.12	45.51	58.04
Min, Max	0.9, 79.2	1.8, 97	0, 91.3	0, 97
LS Mean (SE)[a]	30.10 (9.119)	58.34 (8.580)	51.81 (9.459)	55.08 (7.639)
LS Mean Difference (SE) (Odevixibat - Placebo)[a]		28.23 (9.182)	21.71 (9.892)	24.97 (8.240)
95% CI[a]		(9.83, 46.64)	(1.87, 41.54)	(8.45, 41.49)
One-Sided Unadjusted p-value[a]		0.0016	0.0163	0.0019
One-Sided Adjusted p-value[b]		0.0019	0.0163	

ANCOVA: analysis of covariance; CI: confidence interval; FAS: full analysis set; LS: least square; ObsRO: observer-reported outcome; max: maximum; min: minimum; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis; SE: standard error.

a The analysis was based on an ANCOVA model with rounded AM baseline score, PM baseline score as covariates, and treatment group and stratification factors (PFIC type and age category) as fixed effects.

b For an individual dose, the adjusted p-value is calculated as the maximum value of the unadjusted p-value for odevixibat all doses and the unadjusted p-value for the individual dose.

c Shapiro-Wilk test is performed for each treatment arm to derive the p-value. Then 3 p-values are combined to obtain the overall p-value based on Fisher's combined probability test.

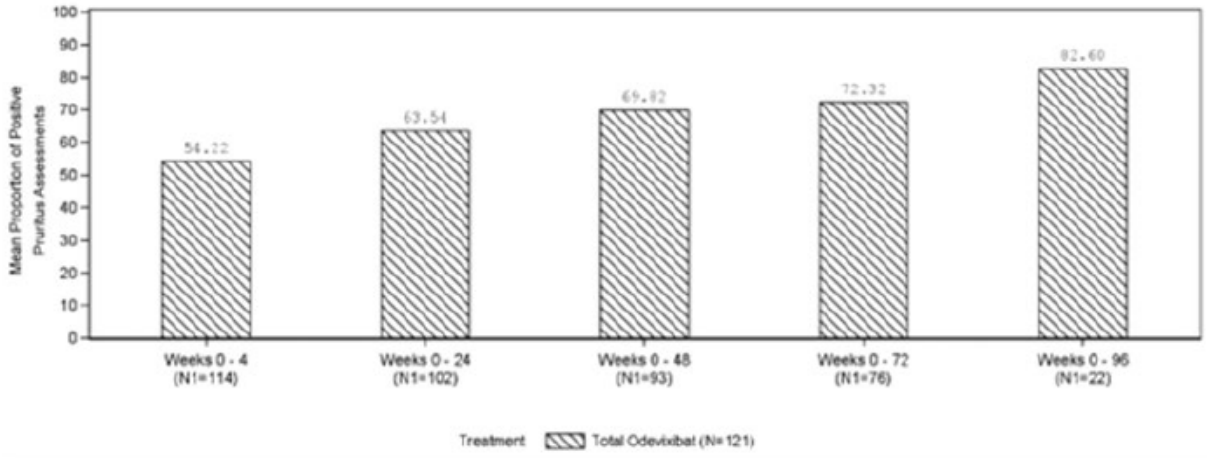
d Based on Levene's test.

Source: [5.3.5.1-1] A4250-005CSR Table 14.2.1.2.1.

A4250-005 及び A4250-008 試験の併合データでの痒み評価が改善した評価の経時的な割合の平均値を図 2.5-3 に示す。血清中胆汁酸濃度の結果と同様に、odevixibat 投与開始後速やかに痒み評価の改善が認められ、72 及び 96 週間の投与期間中その効果が維持された。Odevixibat 投与開始後 4 週間で、odevixibat を投与され利用可能なデータを有する 114 例での痒み評価が改善した評価の割合は 54.2%となった。Odevixibat 投与を継続すると、痒み評価が改善した評価の割合は 24 週時（102 例）で 63.5%、48 週時（93 例）で 69.8%と上昇した。主要な評価時点である odevixibat 投与後 72 週時では、解析可能なデータを有する 76 例で痒み評価が改善した評価の割合は 72.3%であった。96 週時まで利用可能なデータを有する 22 例で痒み評価が改善した評価の割合は 82.6%であった。

A4250-005 試験のプラセボ群では、24 週間において痒み評価が改善した評価の割合は僅かであった（表 2.5-6）が、A4250-008 試験で odevixibat 投与に移行後は速やかな改善が認められた（[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.4.1）。A4250-008 試験での odevixibat 投与開始後 4 週間で、痒み評価が改善した評価の割合は 19 例のうち 45.7%となった。Odevixibat 投与を継続すると、痒み評価が改善した評価の割合はさらに上昇し、24 週時（17 例）では 56.0%、48 週時（16 例）では 59.4%となった。主要な評価時点である 72 週時では、利用可能なデータを有する 13 例で痒み評価が改善した評価の割合は 58.7%であり、有効性が持続した。

図 2.5-3 96 週時までの各来院時の ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合の平均値
（FAS、併合データ、odevixibat 群全体）



FAS: full analysis set; ObsRO: observer-reported outcome.
N1 = number of patients with data available for analysis.
Data cutoff: [redacted]20[redacted]
Source: [5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.4.1

2.5.4.4.3.1.2 A4250-J005 試験 [5.3.5.1-2]

2.5.4.4.3.1.2.1 血清中胆汁酸（用量調整期）

主要評価項目である、ベースラインから 24 週時までに血清中胆汁酸濃度が 70%以上低下、又は 70 µmol/L 以下に到達した被験者は、コホート 1 では用量調整期全体、24 週時、及び 22/24 週時（平均）で各 1/2 例（50.0%）であった（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 11.4-1）。一方、コホート 2 で上記の改善基準を達成した被験者はいなかった。

コホート 1 の 1 例（被験者番号：[redacted]）で、ベースラインから 24 週時までに血清中胆汁酸濃度が 70 µmol/L 以下に到達した。本被験者のベースラインの血清中胆汁酸濃度は 290.0（非空腹時）であった。24 週時及び 22/24 週時（平均）の血清中胆汁酸濃度はそれぞれ 18.5 及び 38.6 µmol/L であった。

2.5.4.4.3.1.2.2 痒み評価（用量調整期）

用量調整期の 24 週間において ObsRO による痒み評価（午前及び午後の併合）が改善した評価の割合を被験者別に以下に示す。

被験者番号：[redacted]（コホート 1）：
24 週間（用量調整期）において ObsRO による痒み評価（午前及び午後の併合）が改善した評価の割合は 0.3%であった。投与開始時から 24 週時まで改善は認められなかった（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 11.4-2）。

被験者番号：[redacted]（コホート 1）：
24 週間（用量調整期）において ObsRO による痒み評価（午前及び午後の併合）が改善した評価の割合は 77.7%であった。12 週時以降の改善した評価の割合は 60%以上であり、改善が認められた。

被験者番号：[redacted]（コホート 2）：
24 週間（用量調整期）において ObsRO による痒み評価（午前及び午後の併合）が改善した評価の割合は 77.4%であった。投与開始時から 20 週時までの改善した評価の割合は 80%以上で推移し、改善が認められた。

2.5.4.4.3.1.2.3 継続投与期の有効性

用量調整期に続く継続投与期（48 週）においても用量調整期の有効性が維持された。

2.5.4.4.3.2 追加の有効性解析

2.5.4.4.3.2.1 A4250-005 試験 [5.3.5.1-1]及び A4250-008 試験 [5.3.5.2-1]

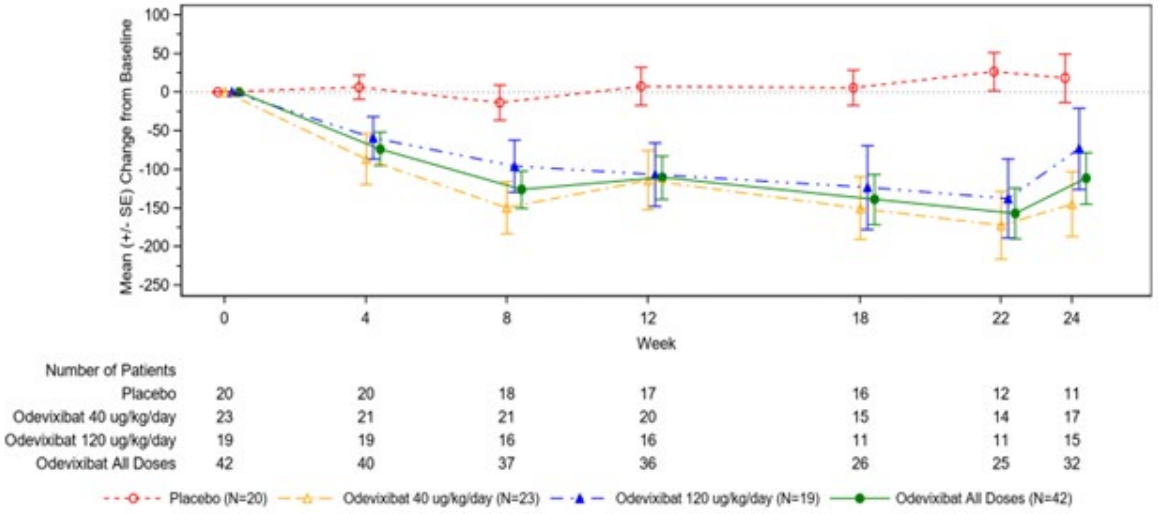
本項では、PFIC 患者に対する odevixibat の有効性を裏付けるため主要な副次及び探索的解析結果を示す。A4250-005 試験に組み入れられた 8 歳以上の 10 例（odevixibat 群 8 例及びプラセボ群 2 例）のみを対象とした PRO による痒み及び睡眠評価に関する利用可能なデータは限られていたが、これらの結果の概要を[2.7.3.2.2.3.2.2]に示し、詳細を[5.3.5.1-1] A4250 005 試験 CSR Section 11.4 に示す。A4250-008 試験では、8 歳以上の 17 例で 72 週時までの長期データが得られており、その結果を[5.3.5.1-1] A4250-008 試験 CSR Section 11.4.1.2.2 及び 11.4.1.5 に示す。

PRO による結果は、ObsRO の結果と同様であり、プラセボを投与された被験者では改善がほとんど認められなかったが、odevixibat を投与された被験者では痒み及び睡眠の改善が認められた。また、この改善は長期投与期間中維持された。

2.5.4.4.3.2.1.1 血清中胆汁酸濃度：ベースラインからの経時的変化

血清中胆汁酸濃度の改善基準に基づく主要評価項目の解析結果と同様に、A4250-005 試験で odevixibat 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群で血清中胆汁酸濃度の低下が速やかに認められ、24 週間の投与期間中効果は維持された。プラセボ群ではほとんど変化は認められなかった。また、この結果は odevixibat の 2 用量群間で同様であった（図 2.5-4）。有効性の副次的な評価時点である 12 及び 22/24 週時までにいずれの odevixibat 投与群でも大きな低下が認められた。22/24 週時までの血清中胆汁酸濃度の平均変化率は、40 µg/kg/日群で−54.5%（−141.5 µmol/L、−57.8 µg/mL）、120 µg/kg/日群で−19.4%（−83.7 µmol/L、−34.2 µg/mL）であったのに対し、プラセボ群では 8.8%（13.1 µmol/L、5.3 µg/mL）であった。Odevixibat によるベースラインからの血清中胆汁酸濃度の平均変化量は、プラセボ群と比較したときの mixed-effect model for repeated measures（MMRM）を用いた片側未調整 p 値は、odevixibat 群全体で $p = 0.0011$、40 µg/kg/日群で $p = 0.0005$、120 µg/kg/日群で $p = 0.0168$ であった（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.2.1.1、Table 14.2.2.1.1a）。

図 2.5-4　ベースラインから 24 週時までの各来院時の血清中胆汁酸濃度の平均変化量（±SE）（μmol/L）（FAS、A4250-005 試験）

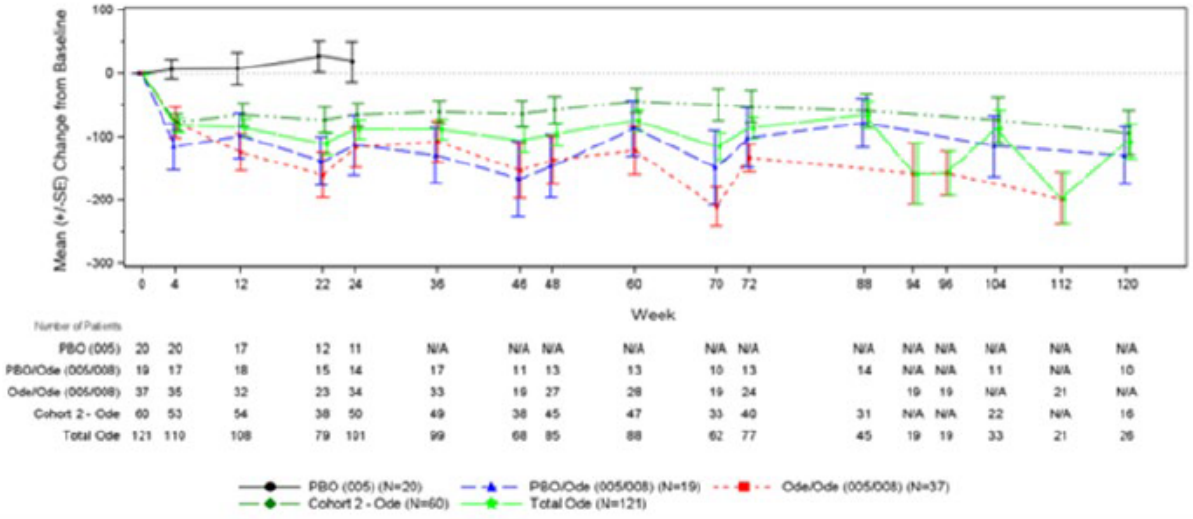


FAS: full analysis set; SE: standard error.
Source: [5.3.5.1-1] A4250-005 CSR Figure 14.2.2.1.1.

Odevixibat の長期投与でも血清中胆汁酸濃度の改善は持続した（図 2.5-5）。70/72 週時で、odevixibat を投与され利用可能なデータを有する 85 例で、血清中胆汁酸濃度の平均変化率は−32.4%［−95.93 μmol/L（−38.99 μg/mL）］であった［[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.6.1（SI 単位）、Table 14.2.6.2（慣用単位）］。A4250-005 及び A4250-008 試験のすべての投与期間で odevixibat が投与され、利用可能なデータを有する 22 例では、ベースラインから 96 週時の血清中胆汁酸濃度の平均変化量は−166.9 μmol/L（−68.19 μg/mL）、平均変化率は−56.2%であった。

上述のとおり、A4250-005 試験のプラセボ群では、プラセボを投与された 22/24 週間で血清中胆汁酸濃度の僅かな変化が認められ、ベースラインからの平均変化量は 13.1 μmol/L であった。プラセボから odevixibat に移行後、血清中胆汁酸濃度は速やかに低下し、平均変化量は 22/24 週時で−117.4 μmol/L（−48.0 μg/mL）、70/72 週時で−104.0 μmol/L（−42.5 μg/mL）であった。利用可能なデータを有する 15 例で、ベースラインから 70/72 週時までの平均変化率は−16.6%であった。

図 2.5-5 ベースラインから各来院時までの血清中胆汁酸濃度の平均変化量（±SE）（μmol/L）（FAS、併合データ）



FAS: full analysis set; N/A: not applicable; Ode: odevixibat PBO: placebo; SE: standard error.
Note: The plot includes only data points with total number of patients ≥5 within a study group.
Note: For patients in the PBO/Ode (005/008), Ode/Ode (005/008), Cohort 2, and Total Ode groups, baseline is calculated as the average of last 2 values before the first dose of odevixibat. For patients in the PBO (005) group, baseline is calculated as the average of the last 2 values before the first dose of placebo.
Data cutoff: [redacted]20[redacted]
Source: [5.3.5.3-4] PFIC ISE Figure 14.2.3.1

2.5.4.4.3.2.1.2 NAPPED 基準に基づく臨床的に重要な血清中胆汁酸濃度の低下

NAPPED コンソーシアム（van Wessel DBE, et al., 2019a; van Wessel DBE, et al., 2020）で、血清中胆汁酸濃度低下が自己肝生存に関連していると報告されている（2.5.4.3.2 項参照）ことに基づき、ベースラインからの血清中胆汁酸濃度の変化を評価する事後解析を行った。A4250-005 試験及び併合データで実施した本解析の結果は、主要評価項目である血清中胆汁酸濃度の改善基準に基づく解析結果と同様であった。

A4250-005 試験でベースラインから最終評価までの血清中胆汁酸濃度が 75%以上低下した被験者の割合は、odevixibat 群全体で 34%（14/41 例）、40 μg/kg/日群で 44%（10/23 例）、120 μg/kg/日群で 22%（4/18 例）であったのに対し、プラセボ群では 0%（0/20 例）であった（p = 0.0013）（[5.3.5.3-7] A4250-005 試験 Post-Hoc Table 2.7.3.1）。最終評価時の血清中胆汁酸濃度が 102 μmol/L（41.7 μg/mL）未満に低下した PFIC-2 患者及び 65 μmol/L（26.6 μg/mL）未満に低下した PFIC-1 患者の割合を解析した。その結果、odevixibat 群全体で 38%（15/40 例）、40 μg/kg/日群で 46%（10/22 例）、120 μg/kg/日群で 28%（5/18 例）であったのに対し、プラセボ群では 0%（0/19 例）であった（p = 0.0008）（[5.3.5.3-7] A4250-005 試験 Post-Hoc Table 2.7.3.2）。特筆すべきは、主要評価項目で規定した血清中胆汁酸濃度の改善基準を満たした 14 例（表 2.5-5）のうち、13 例が NAPPED 基準も満たした点である。残りの 1 例（PFIC-2）はベースライン時の血清中胆汁酸値が 76 μmol/L（NAPPED 基準未満）であった。本被験者は、24 週間の投与後に血清中胆汁酸濃度が 1 μmol/L に到達し、意味のある改善が認められた。

併合解析の結果も同様の結果が得られた。Odevixibat を投与された全被験者のうち、72 週時に利用可能なデータを有する 77 例中 29 例（38%）で、血清中胆汁酸濃度が 75%以上低下した（[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.26a）。A4250-005 及び A4250-008 試験のすべての投与期間で odevixibat が投与された被験者のうち、19 例中 11 例（58%）で 96 週時に血清中胆汁酸濃度が 75%以上低下した。

主要な評価時点である 72 週時で、血清中胆汁酸濃度が 102 µmol/L（41.7 µg/mL）未満（PFIC-2 患者）、又は 65 µmol/L（26.6 µg/mL）未満（PFIC-1 患者）に到達した被験者の割合は、odevixibat を投与された全被験者で 32%（66 例中 21 例）であった。A4250-005 及び A4250-008 試験のすべての投与期間で odevixibat を投与され、96 週時に利用可能なデータを有する 19 例中 10 例（53%）が、血清中胆汁酸濃度の改善基準を達成した（[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.26b）。

2.5.4.4.3.2.1.3 痒み評価（午前及び午後それぞれで）が改善した評価の割合

主要評価項目である、午前及び午後の併合スコアに基づいた痒み評価の結果と同様に、A4250-005 試験で odevixibat の 24 週間の投与後に、副次評価項目である、午前及び午後それぞれの引っ掻きスコアも低下し、その効果は投与期間中持続した。

A4250-005 試験で、24 週間において午前の痒み評価が改善した評価の割合の平均値は、odevixibat 40 µg/kg/日群で 55.7%、120 µg/kg/日群で 48.9%であったのに対し、プラセボ群では 28.2%であった。プラセボ群と比較したときの ANCOVA モデルを用いた片側未調整 p 値は、40 µg/kg/日群で $p = 0.0035$、120 µg/kg/日群で $p = 0.0222$ であった（[5.3.5.1-1] A4250 005 試験 CSR Table 14.2.1.2.2a）。

A4250-005 試験で、24 週間において午後の痒み評価が改善した評価の割合の平均値は、odevixibat 40 µg/kg/日群で 60.9%、120 µg/kg/日群で 46.5%であったのに対し、プラセボ群では 29.3%であった。プラセボ群と比較したときの ANCOVA モデルを用いた片側未調整 p 値は、40 µg/kg/日群で $p = 0.0015$、120 µg/kg/日群で $p = 0.0319$ であった（[5.3.5.1-1] A4250 005 試験 CSR Table 14.2.1.2.2b）。

併合解析では、odevixibat を投与された全被験者で、午前及び午後それぞれの引っ掻きスコアによる痒み評価の改善は 72 及び 96 週時まで持続した。Odevixibat を投与された全被験者で、72 週時に利用可能なデータを有する 76 例で、午前及び午後の痒み評価が改善した評価の割合の平均値はそれぞれ 70.3%、及び 74.3%であった（[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.4.2、Table 14.2.4.3）。A4250-005 及び A4250-008 試験のすべての投与期間で odevixibat が投与された 23 例では、96 週時の午前及び午後の痒み評価が改善した評価の割合は 83.7%及び 82.9%であり、効果の持続性が認められた。

2.5.4.4.3.2.1.4 レスポンダー解析：痒み評価が臨床的に意味のある改善をした被験者の割合

A4250-005 試験で、12 及び 24 週時に臨床的に意味のある痒み評価の改善（ObsRO の引っ掻きスコアがベースラインから 1 ポイント以上低下）をした被験者の割合は、プラセボ群と比較して odevixibat 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群で高かった。臨床的に意味のある痒み評価の閾値は、独立した盲検下での心理測定分析で設定した（2.5.4.2.1.2 項）。この副次評価項目で、12 週時に 1 ヵ月ごとの引っ掻きスコアで痒み評価が改善した被験者の割合は、odevixibat 40 µg/kg/日群で

52.2%、120 µg/kg/日群で 42.1%であったのに対し、プラセボ群で 10.0%であった（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.2.4）。プラセボ群と比較したときの片側未調整 p 値は、40 µg/kg/日群で p = 0.0020、120 µg/kg/日群で p = 0.0121 であった。24 週時に、1 ヵ月ごとの引っ掻きスコアで痒み評価が改善した被験者の割合は、odevixibat 40 µg/kg/日群で 52.2%、120 µg/kg/日群で 31.6%であったのに対し、プラセボ群で 10.5%であった。プラセボ群と比較したときの片側未調整 p 値は、40 µg/kg/日群で p = 0.0028、120 µg/kg/日群で p = 0.0596 であった。

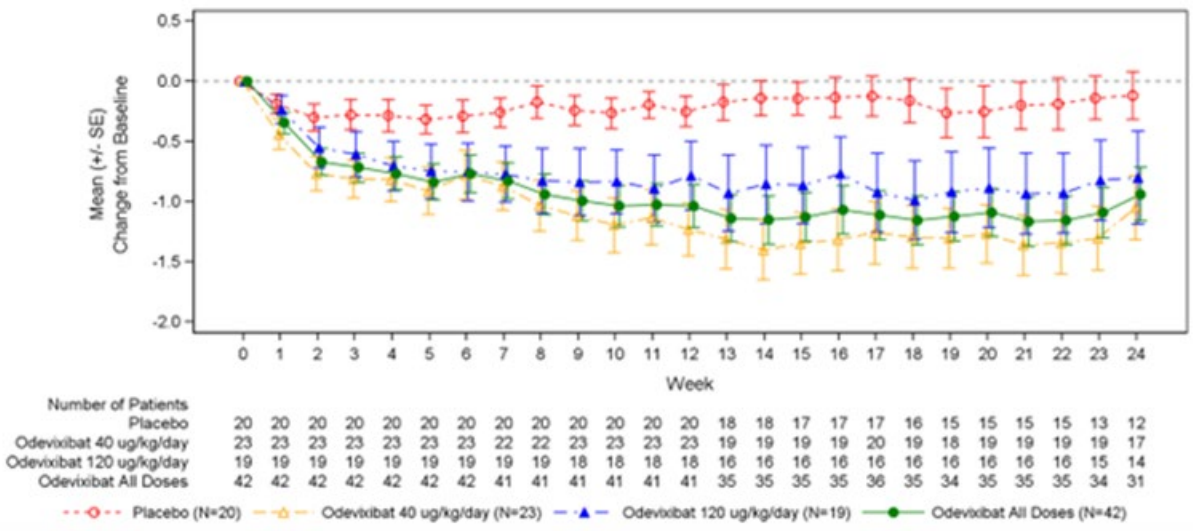
併合解析では、odevixibat を投与された全被験者で、痒み評価の改善が長期投与期間中持続した。Odevixibat 投与後、痒み評価が改善した被験者の割合は、1～4 週時（114 例）に 33%、21～24 週時（102 例）に 48%、37～48 週時（93 例）に 63%、61～72 週時（76 例）に 66%であった（[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.5.1）。85～96 週時に利用可能なデータを有する 22 例のうち、82%で引っ掻きスコアが 1 ポイント以上低下した。

2.5.4.4.3.2.1.5　引っ掻きスコアのベースラインからの変化

ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合で odevixibat 群に改善が認められたのと同様に、ObsRO による引っ掻きスコアも、プラセボ群と比較して odevixibat 群で経時的に改善した。さらに、引っ掻きスコアの改善は odevixibat の長期投与で持続した。

A4250-005 試験の探索的評価項目である、経時的な引っ掻きスコアのベースラインからの平均変化量を図 2.5-6 に示す。図のとおり、引っ掻きスコアの平均値は、両 odevixibat 群で、odevixibat 投与開始後速やかに低下した。両 odevixibat 群のベースラインからの平均変化量の曲線は、4 週時までにプラセボ群の曲線から離れ、効果は 24 週間の投与期間中維持された。プラセボ群では引っ掻きスコアのベースラインからの経時的変化は僅かであった。

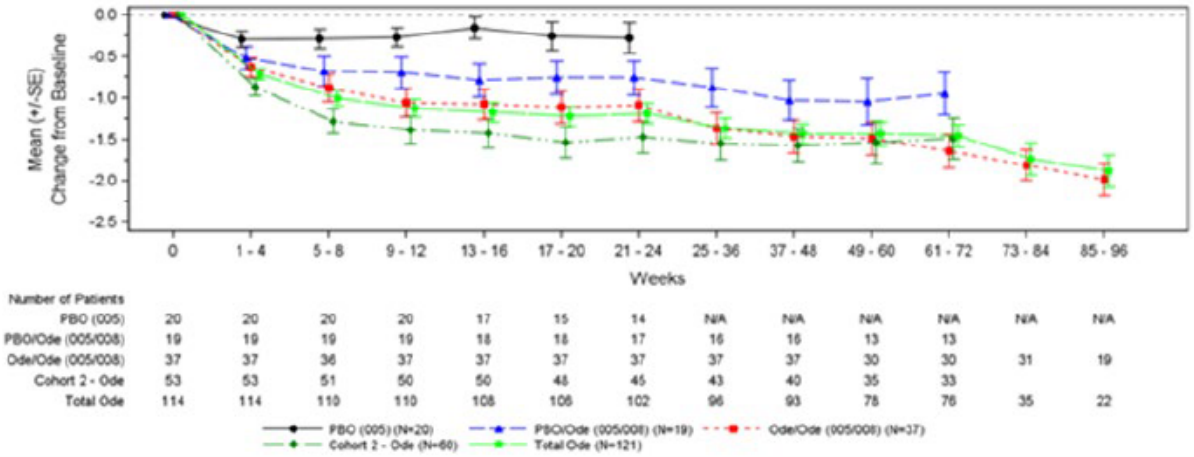
図 2.5-6　ObsRO による引っ掻きスコア（午前及び午後の併合）の 1 週間ごとのベースラインからの平均変化量（±SE）（FAS、A4250-005 試験）



FAS: full analysis set; ObsRO: observer-reported outcome; SE: standard error.
Source: [5.3.5.1-1] A4250-005 CSR Figure 14.2.3.2.1.

引っ掻きスコアの改善は、odevixibat の長期投与で持続した（図 2.5-7、[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.9.1）。Odevixibat を投与された全被験者で、4 週時までの引っ掻きスコア（午前及び午後の併合）のベースラインからの平均変化量（SD）は−0.72（0.703）であった。引っ掻きスコアの平均変化量（SD）は、ベースラインから 21～24 週時で−1.18（1.201）、37～48 週時で−1.43（1.191）となり、継続して改善した。61～72 週の利用可能なデータを有する 76 例では、引っ掻きスコアのベースラインからの平均変化量（SD）は−1.46（1.234）であった。85～96 週時に利用可能なデータを有する 22 例では、ベースラインからの引っ掻きスコアの平均変化量（SD）は−1.88（0.910）であった。

図 2.5-7　1 ヵ月又は 3 ヵ月ごとの ObsRO による引っ掻きスコアのベースラインからの平均変化量（±SE）（FAS、併合データ）



FAS: full analysis set; N/A: not applicable; ObsRO: observer-reported outcome; Ode: odevixibat PBO: placebo; SE: standard error.

Note: For patients in the PBO/Ode (005/008), Ode/Ode (005/008), Cohort 2, and Total Ode groups, baseline is calculated as the average of last 2 values before the first dose of odevixibat. For patients in the PBO (005) group, baseline is calculated as the average of the last 2 values before the first dose of placebo.

Data cutoff: [redacted]20[redacted]

Source: [5.3.5.3-4] PFIC ISE Figure 14.2.5.

2.5.4.4.3.2.1.6　血清中胆汁酸濃度及び痒み評価の複合評価項目

血清中胆汁酸濃度及び痒み評価の複合評価を事後解析した。A4250-005 試験の 24 週時で、自己肝生存に関連していると報告されている（2.5.4.3.2 項参照）血清中胆汁酸濃度が NAPPED 基準（PFIC-1 患者で 65 µmol/L 未満、PFIC-2 患者で 102 µmol/L 未満）を満たした、又は盲検下での心理測定分析に基づく臨床的に意味のある痒み評価の改善（ObsRO の引っ掻きスコアがベースラインから 1 ポイント以上低下）を示した（2.5.4.2.1.2 項参照）被験者を臨床的に重要な治療効果を示した被験者と定義し、その割合を評価した。A4250-005 試験の解析は、血清中胆汁酸の主要解析及び併合解析と同じ統計方法で実施した。

A4250-005 試験の 24 週時に、臨床的に重要な治療効果を示した被験者の割合は、odevixibat 群全体で 57.1%（24/42 例）、40 µg/kg/日群で 69.6%（16/23 例）、120 µg/kg/日群で 42.1%（8/19 例）であったのに対し、プラセボ群で 10%（2/20 例）であった（[5.3.5.3-7] A4250-005 試験 Post-Hoc

Table 2.7.3.3)。プラセボ群と比較したときの片側未調整 p 値は、odevixibat 群全体で p = 0.0003、40 µg/kg/日群で p = 0.0001、120 µg/kg/日群で p = 0.0128 であった。

併合解析では、odevixibat を投与された全被験者で、61～72 週時に血清中胆汁酸濃度及び痒み評価両方の利用可能なデータを有する 63 例中 20 例（32%）が、血清中胆汁酸及び痒み評価いずれでも臨床的に重要な治療効果に達した。61～72 週時に少なくとも血清中胆汁酸濃度又は痒み評価いずれかの利用可能なデータを有する 78 例中 48 例（62%）が、血清中胆汁酸又は痒み評価のいずれか又は両方で臨床的に重要な治療効果に達した（[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.27)。

2.5.4.4.3.2.1.7 胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植を受けた被験者数

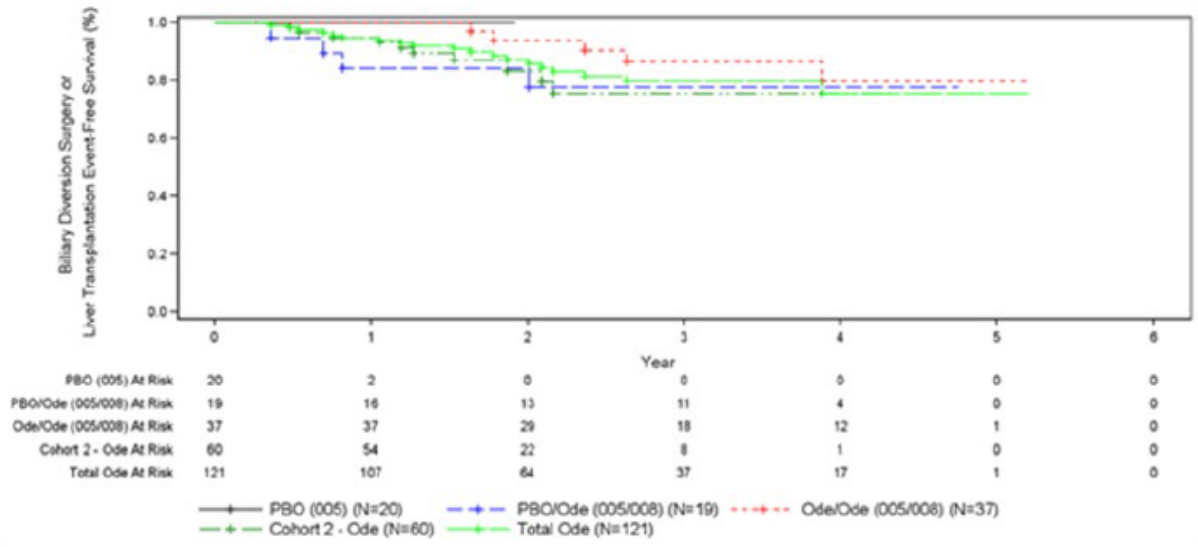
A4250-005 及び A4250-008 試験で odevixibat を投与された全被験者 121 例中 19 例（16%）が外科的治療を受けた。内訳は、胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術後に肝移植が 1 例（1%)、肝移植が 15 例（12%)、胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術が 3 例（3%）であった（[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.24)。

胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植の報告はいずれも A4250-008 試験であり、A4250-005 試験中に当該外科的治療を受けた被験者はいなかった（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR、Table 14.2.2.8)。11 例が A4250-008 試験の 72 週時より前に当該外科的治療を受けた。8 例が A4250-008 試験の 72 週時完了後に外科的治療を受けた。全体で、外科的治療（胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植）の実施は、A4250-005 試験で odevixibat を投与された被験者（5/37 例、14%）と比較して、A4250-008 試験で初めて odevixibat を投与された被験者（14/79 例、18%）で多い傾向が認められた。

Odevixibat 投与開始から胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植までの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5-8 に示す。胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術までの時間、肝移植までの時間、及びいずれかの外科的治療までの時間それぞれの Kaplan-Meier 解析の結果を[5.3.5.3-4] ISE Table 14.2.25 に示す。また、統計学的に出力した外科的治療なしでの 5 年間までの推定生存率も示す。

外科的治療までの時間の中央値は、大部分の被験者が追跡打ち切りとなり、全投与群で算出されなかった［102/121 例（84%）は外科的治療なし]。外科的治療なしでの推定生存率及び自己肝生存率はそれぞれ、1 年で 94.8%及び 96.6%、2 年で 87.3%及び 89.0%、4 年で 75.6%及び 83.2%であった。

図 2.5-8 Kaplan-Meier 曲線：胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植までの時間（FAS）

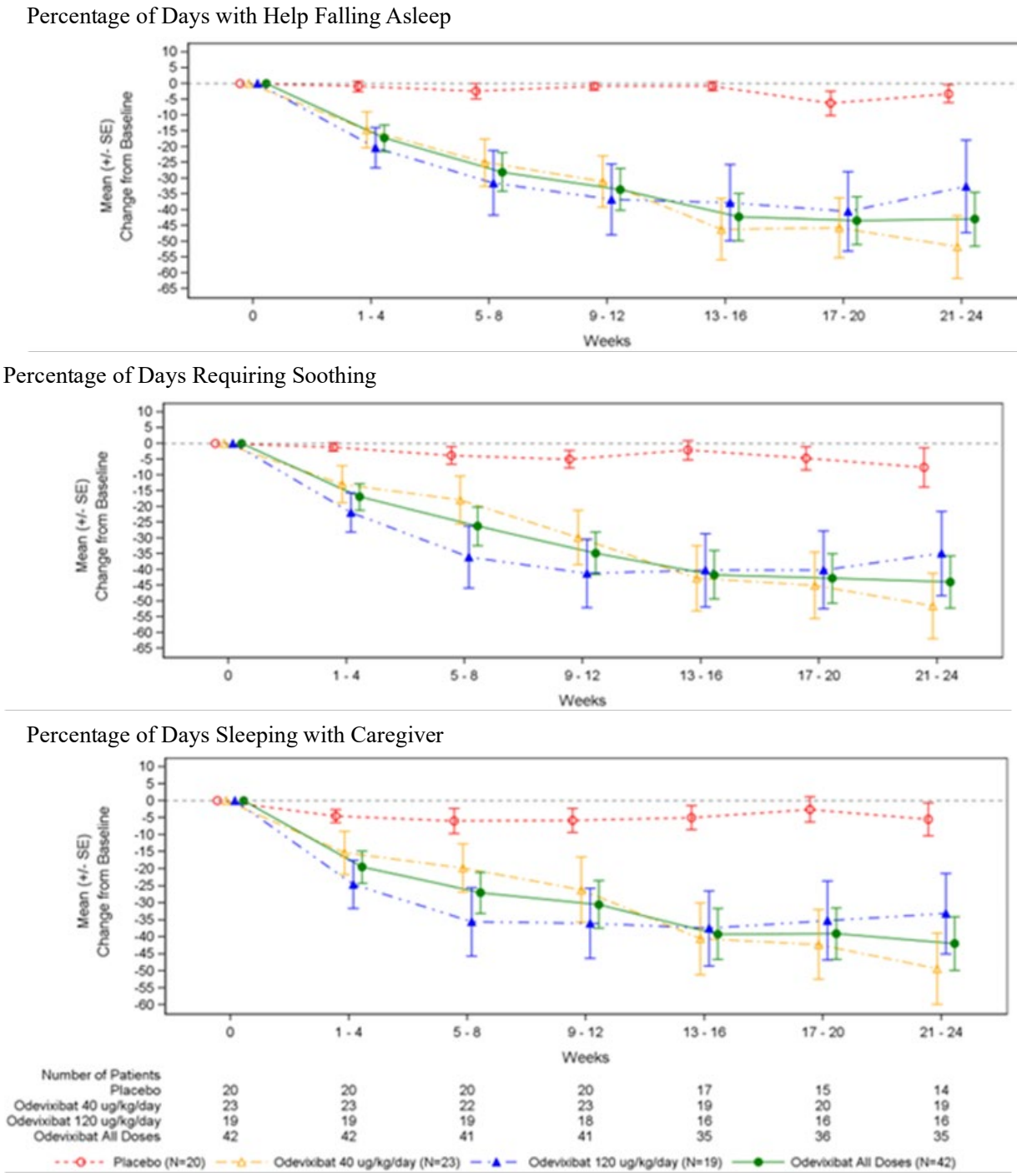


FAS: full analysis set; Ode: odevixibat; PBO: placebo
Data cutoff: [redacted]20[redacted]
Note: For patients in the PBO/Ode (005/008), Ode/Ode (005/008), Cohort 2, and Total Ode groups, time zero is the date of the first dose of odevixibat. For patients in the PBO (005) group, time zero the date of the first dose of placebo.
Note: One patient, Patient [redacted], was noted to have undergone liver transplant based on a CIOMS report; however, as the patient had not returned to the clinic for the final follow-up visit due to war/conflict in the region, the liver transplant was not included in the database. This patient was censored in the analysis.
Source: [5.3.5.3-4] PFIC ISE Figure 14.2.11

2.5.4.4.3.2.1.8 睡眠パラメータ

そう痒の改善と同様に、odevixibat 投与で ObsRO に基づく睡眠障害及び疲労度の改善が認められた。A4250-005 試験で副次評価項目として評価した睡眠パラメータでは、寝かしつけが必要であった日数、落ち着かせる必要があった日数、及び保護者が一緒に寝る必要があった日数の割合の平均値が、プラセボ群と比較して odevixibat 群でベースラインから速やかに低下した（図 2.5-9）。プラセボ群では、これらの睡眠パラメータのベースラインからの変化は僅かであった。引っ掻き行動によって出血が見られた日数の割合及び覚醒回数には、odevixibat 群とプラセボ群との間に明らかな差は認められなかった。ベースライン時及び 21～24 週時のデータのばらつきが大きく（範囲：約 0～100）、高値を示す少数の被験者のデータが影響した可能性が考えられた（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Figure 14.2.2.5）。

図 2.5-9　24 週間の投与期間でのベースラインからの ObsRO による睡眠パラメータの平均変化量（±SE）（FAS、A4250-005 試験）

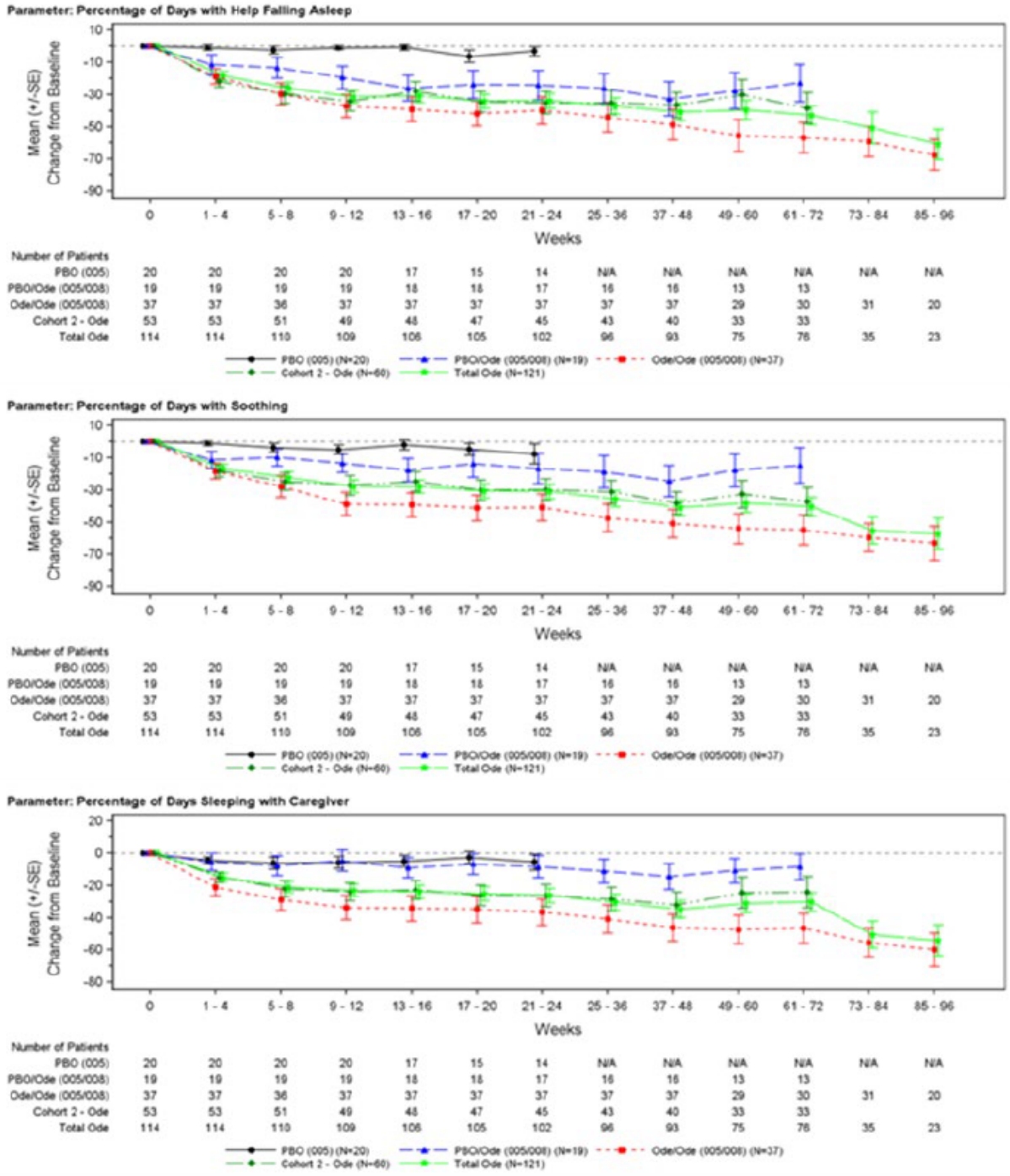


FAS: full analysis set; ObsRO: observer-reported outcome; SE: standard error
Source: [5.3.5.1-1] A4250-005 CSR Figure 14.2.2.5

睡眠パラメータを探索的評価項目として第 III 相試験（A4250-005 及び A4250-008 試験）の併合データで評価した。Odevixibat 投与によって、継続的な睡眠パラメータの改善が認められた。この改善は odevixibat 投与後速やかに認められ、長期投与中維持された（図 2.5-10、[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.10.2）。Odevixibat を投与された全被験者では、ベースラインから 61～72 週

時までの平均変化量は、利用可能なデータを有する 76 例で、寝かしつけが必要であった日数の割合が−43.0%、落ち着かせる必要があった日数の割合が−40.2%、保護者が一緒に寝る必要があった日数の割合が−30.3%、引っ掻き行動によって出血が見られた日数の割合が−25.2%であった。また、覚醒回数は−6.2、昼間の疲労スコアは−1.2、就寝のために薬の服用が必要であった日数の割合は−4.9%であり、これらの項目でも低下が認められた。

図 2.5-10　ベースラインからの ObsRO による睡眠パラメータの平均変化量（±SE）（FAS、併合データ）



FAS: full analysis set; N/A: not applicable; ObsRO: observer-reported outcome; Ode: odevixibat; PBO: placebo; SE: standard error.
Data cutoff: [redacted]20[redacted]

Source: [5.3.5.3-4] PFIC ISE Figure 14.2.12.1.

2.5.4.4.3.2.1.9　成長パラメータ

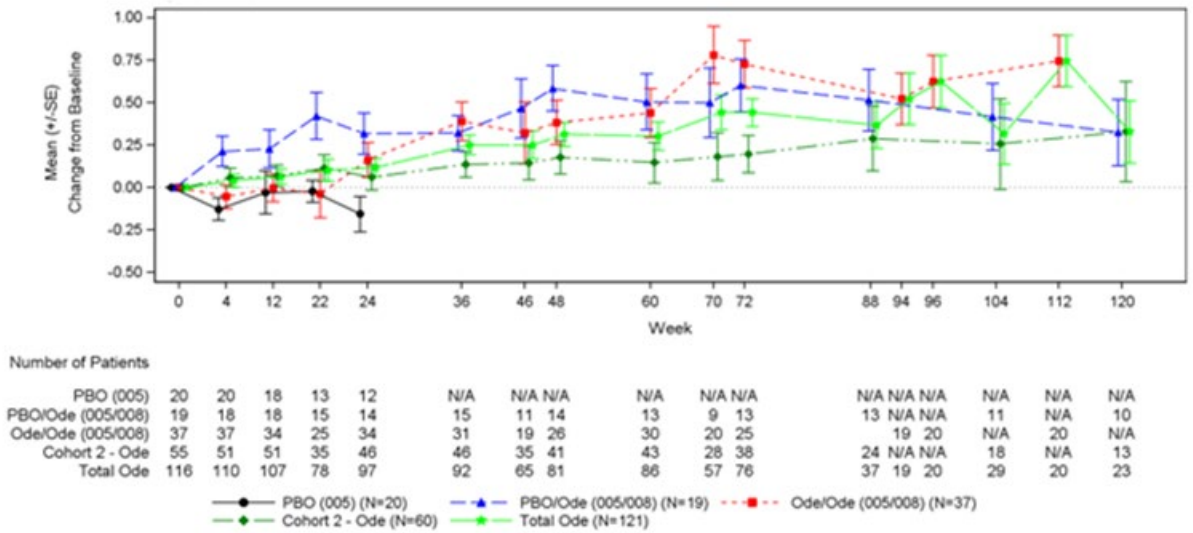
A4250-005 試験の副次評価項目であった成長で、24 週時に最も顕著な改善が認められたのは odevixibat 40 µg/kg/日群であった。40 µg/kg/日群のベースラインから 24 週時までの平均 Z スコアの変化量は、身長が 0.05 で体重が 0.29 であり、プラセボ群と比較して大きく改善した。プラセボ群では、24 週時に身長の平均 Z スコアがベースラインから低下（−0.16）し、体重の平均 Z スコアは若干上昇（0.10）した（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR、Table 14.2.2.3.1）。120 µg/kg/日群では身長の平均 Z スコアが 24 週時まで維持され（平均変化量は 0.0）、体重の平均 Z スコアが 24 週時に上昇した（0.15）。ベースライン時の成長障害は、40 µg/kg/日群と比較してプラセボ群及び 120 µg/kg/日群で大きかった。これが後の成長に及ぼす影響は不明である。

Odevixibat の長期投与では、成長のより一貫した大幅な改善が認められた。第 III 相試験（A4250-005 及び A4250-008 試験）の併合データでのベースラインからの身長及び体重の Z スコアの変化を図 2.5-11 に示し、記述統計量を[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.7 に示す。

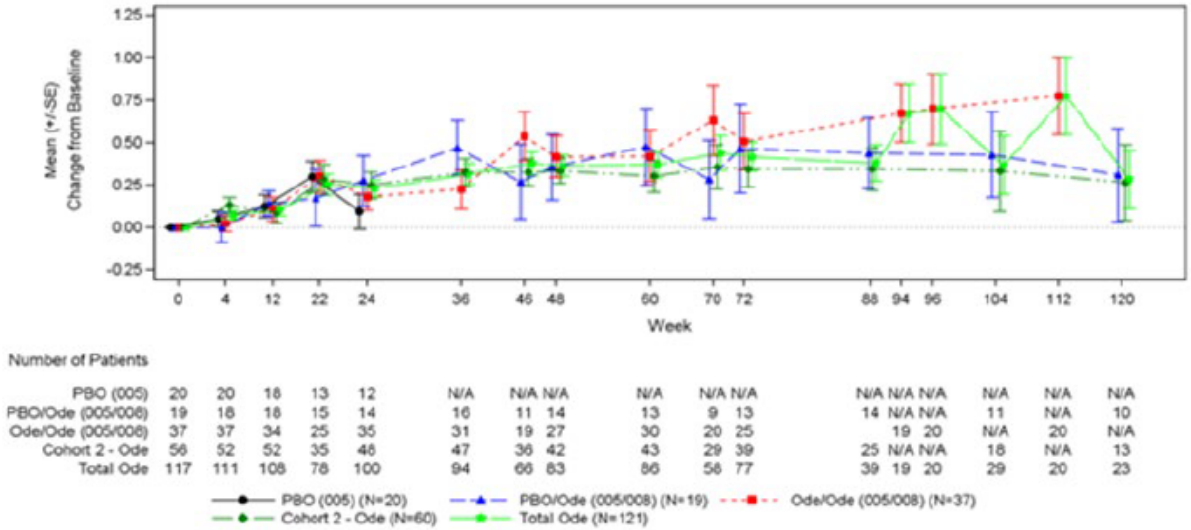
第 III 相試験（A4250-005 及び A4250-008 試験）の併合データに含まれる odevixibat を投与された全被験者では様々な程度の成長障害が認められた。ほとんどの被験者は非常に低いパーセンタイルであり、平均 Z スコア（SD）は、身長が−1.75（1.578）、体重が−1.12（1.341）であった。72 週時の平均 Z スコア及び平均変化量（SD）は、身長（76 例）がそれぞれ−1.26 及び 0.44（0.705）、体重（77 例）がそれぞれ−0.75 及び 0.42（0.762）で改善が認められた。

図 2.5-11　ベースラインからの身長及び体重の Z スコアの平均変化量（±SE）（FAS、併合データ）

Height Z-scores



Weight Z-scores



FAS: full analysis set; N/A: not applicable; Ode: odevixibat; PBO: placebo; SE: standard error.
Data cutoff: [redacted]20[redacted]
Source: [5.3.5.3-4] PFIC ISE Figure 14.2.4.

2.5.4.4.3.2.1.10 肝生化学的パラメータの変化

PFIC 患者では肝生化学パラメータの経時的な変動が大きかったものの、長期の odevixibat 投与によって、ALT、AST、及び総ビリルビンの中程度の低下が認められた。γ-GT の変化は僅かであった。

A4250-005 試験では、副次評価項目であるベースラインから 24 週時までの ALT の平均変化量は、40 µg/kg/日群で−27.9 U/L、120 µg/kg/日群で−25.3 U/L であったのに対し、プラセボ群では 3.7 U/L で平均値の僅かな上昇が認められた（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.2.2.1）。探索的評価項目の AST 及び総ビリルビンも同様であり、ベースラインから 24 週時までの AST の平均変化量は、40 µg/kg/日群で−36.7 U/L、120 µg/kg/日群で−27.0 U/L であったのに対し、プラセボ群では 4.7 U/L で僅かな上昇が認められた。ベースラインから 24 週時までの総ビリルビンの平均変化量は、40 µg/kg/日群で−23.7 µmol/L（−1.4 mg/dL）、120 µg/kg/日群で−19.3 µmol/L（−1.1 mg/dL）であったのに対し、プラセボ群では−9.62 µmol/L（−0.6 mg/dL）であった（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.3.6）。

第 III 相試験（A4250-005 及び A4250-008 試験）の併合データに含まれる odevixibat を投与された全被験者では、ベースライン時の肝生化学パラメータの値が高く、それぞれの平均値（SD）は、ALT が 86.88（93.242）U/L、AST が 90.50（62.770）U/L、γ-GT が 31.59（55.487）U/L、総ビリルビンが 59.97（102.314）µmol/L であった（[表 2.7.3-25]）。長期の odevixibat 投与中、各肝生化学パラメータのベースラインから 72 週時までの平均変化量（SD）は、ALT が −25.88（119.19）U/L（78 例）、AST が−9.38（69.279）U/L（79 例）、総ビリルビンが−25.65（120.708）µmol/L（−1.50 mg/dL）（79 例）であり、SD で示すとおり被験者間のばらつきが大きかった。γ-GT もばらつきが大きく、ベースラインから 72 週時までの平均変化量（SD）は 8.81（46.938）U/L（77 例）であった。

2.5.4.4.3.2.1.11 肝臓の病態変化

長期の odevixibat 投与によって小児末期肝疾患（PELD）／末期肝疾患評価モデル（MELD）スコアの僅かな改善（減少）が認められた（[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.20.1、Table 14.2.20.2）。12 歳未満の被験者の PELD スコアの範囲はマイナスからプラス（−10～50）に渡り、12 歳以上の被験者の MELD スコアの範囲は 6～40 であった。PELD スコア及び MELD スコアの両方でスコアが低いほど肝疾患の重篤性が低いことを示す。

ベースライン時の PELD スコアの平均値（SD）は−2.252（6.1198）（12 歳未満の被験者 95 例）で、MELD スコアは 11.171（3.8863）（12 歳以上の被験者 22 例）であった。ベースラインから odevixibat 投与開始後 72 週時までの平均変化量（SD）は、PELD スコアが−0.571（7.1830）（12 歳未満の被験者 57 例）で、MELD スコアが−1.712（5.6773）（12 歳以上の被験者 10 例）であった。

長期の odevixibat 投与によって AST 対 血小板比指数（APRI）及び fibrosis-4（FIB-4）スコアの僅かな変化が認められた（[5.3.5.3-4] ISE Table 14.2.21、Table 14.2.22）。Odevixibat を投与された被験者で、利用可能なデータを有する 57 例の平均 APRI スコア（SD）は、ベースライン時に 0.621（0.6229）、72 週時に 1.061（2.3545）であり、ベースラインからの平均変化量（SD）は 0.158（0.7965）であった。APRI スコアと同様に、odevixibat を投与された被験者（56 例）での FIB-4 スコアのベースラインから 72 週時の平均変化量（SD）も 0.090（0.2259）と僅かであった。

2.5.4.4.3.2.1.12 QoL/GIS/GIC

Odevixibat 投与によって、Pediatric Quality of Life Inventory（PedsQL）に基づく QoL 並びに GIS に基づく痒み及び睡眠障害の改善が認められた。これらは A4250-005 試験の探索的評価項目である。

ベースラインから 24 週時までの保護者による PedsQL の総スコアは、odevixibat 群で増加し、QoL の改善を示した。ベースラインからの平均変化量は、odevixibat 40 µg/kg/日群で 5.51、120 µg/kg/日群で 11.00 であったのに対し、プラセボ群のベースラインからの変化量（0.48）は僅かであった（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.3.5.1）。同様に、ベースラインから 24 週時までの家族の QoL も改善を示した。24 週時までの平均変化量は 40 µg/kg/日群で 10.8、120 µg/kg/日群で 20.0 であったのに対し、プラセボ群では 5.6 であった（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.3.5.2）。

長期の odevixibat 投与によって、被験者及び家族の QoL の改善は維持された（[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.13.1、Table 14.2.13.2）。Odevixibat を投与された全被験者で、利用可能なデータを有する 41 例の PedsQL の総合スコアのベースラインから 72 週時までの平均変化量（SD）は、12.08（18.103）であった。家族の QoL では、Odevixibat を投与された全被験者で、72 週時の利用可能なデータを有する 62 例のベースラインからの平均変化量（SD）は 14.44（22.784）であった。

A4250-005 試験では、保護者が入力した GIC 及び GIS による引っ掻き及び睡眠は、プラセボ群と比較して odevixibat 投与で経時的に大きな改善を示し、ObsRO による引っ掻き及び睡眠障害

スコアのベースラインからの変化量の結果と同様であった（[図 2.7.3-7]）。これらの改善は長期の odevixibat 投与中維持された（[図 2.7.3-19]、[図 2.7.3-20]）。

2.5.4.4.3.2.2 A4250-J005 **試験** [5.3.5.1-2]

A4250-J005 試験では、治験期間中に胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植を受けた被験者はいなかった（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 16.2.6-15）。

A4250-J005 試験で odevixibat を投与された日本人被験者全 3 例で、寝かしつけが必要であった日数、落ち着かせる必要があった日数、保護者が一緒に寝る必要があった日数の割合の低下が認められた（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 16.2.6-5）。

A4250-J005 試験で odevixibat を投与された日本人被験者全 3 例で、24 週時に身長及び体重の Z スコアで改善が認められた（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 16.2.6-7）。

A4250-J005 試験では、コホート 1 の 1 例（被験者番号：[redacted]）で ALT が経時的に低下し、ベースライン時に 135 U/L であったのに対し、24 週時には 32 U/L であった（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 16.2.8-4）。

A4250-J005 試験では、MELD スコアは算出できなかった。PELD スコアは 3 例中 2 例に減少傾向がみられた（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 16.2.6-11）。

A4250-J005 試験では、APRI スコアは、コホート 1 の 2 例ではベースライン時に 0.576 及び 0.472 で、24 週時に 0.644 及び 0.297、コホート 2 の 1 例ではベースライン時に 0.881 で、4 週時に 0.989 であった。FIB-4 スコアは、コホート 1 の 2 例ではベースライン時に 0.229 及び 0.017 で、24 週時に 0.223 及び 0.021 で、コホート 2 の 1 例ではベースライン時に 0.552 で、24 週時に 0.619 であった（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 16.2.6-13）。

A4250-J005 試験では、コホート 1 の 2 例に超音波エラストグラフィーを実施し、1 例（被験者番号：[redacted]）ではベースライン時に 24.6 k Pa で、24 週時に 12.0 kPa、他の 1 例（被験者番号：[redacted]）ではベースライン時に 5.2 kPa で、24 週時に 6.7 kPa であった（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 16.2.6-12）。コホート 2 の 1 例では超音波エラストグラフィーが実施されなかった。

A4250-J005 試験では、ベースラインと比較して 24 週時での被験者の PedsQL スコアは、コホート 2 の 1 例（被験者番号：[redacted]）で改善し、コホート 1 の 1 例（被験者番号：[redacted]）で悪化した（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 16.2.6-8）。家族の PedsQL スコアも同様の結果であった。なお、コホート 1 の他の 1 例（被験者番号：[redacted]）は A4250-J005 試験組入れ時に 2 歳未満であったため、PedsQL 評価は行わなかった。

A4250-J005 試験では、24 週時の GIC（痒み／引っ掻き）は、コホート 1 の 1 例（被験者番号：[redacted]）では患者 A little better／保護者 Moderately better／医師 No change、他の 1 例（被験者番号：[redacted]）では保護者 Very much better／医師 Very much better であった。本被験者は 24 週時に 8 歳未満であったため患者による GIC の評価を行わなかった（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 11.4-3）。コホート 2 の 1 例（被験者番号：[redacted]）では患者 No change／保護者 A little better／医師 No change であった。24 週時の GIC（睡眠）は、コホート 1 の 1 例（被験者番号：[redacted]）では患者 A little better／保護者 Moderately better／医師 Moderately better、他の 1 例（被験者番号：[redacted]）では保護者 Very much better／医師 Very much better であった。コ

ホート 2 の 1 例（被験者番号：[redacted]）では患者 A little better／保護者 A little better／医師 No change であった。

用量調整期に続く継続投与期（48 週）においても用量調整期の有効性が維持された。

2.5.4.4.3.3 部分集団における結果の比較

第 III 相試験（A4250-005 及び A4250-008 試験）の併合データに含まれる odevixibat 投与を受けたすべての被験者を対象に、人口統計学的特性及びベースライン特性に基づく部分集団解析を行った。部分集団別の、血清中胆汁酸濃度に基づく改善基準を達成した被験者の割合を[図 2.7.3-21]に、72 週間において ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合を[図 2.7.3-22]に示す。すべての結果の要約を[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.1.1～Table 14.2.1.13 及び[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.2.1～Table 14.2.2.13 に示す。また、A4250-005 試験でも部分集団解析を行い、odevixibat 群とプラセボ群の結果を比較した（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Section 11.4.1.3）。

いくつかの部分集団ではサンプルサイズが限られていたものの、探索的な部分集団解析の結果は、主要解析の結果と概ね同様であり、臨床的に意味のある血清中胆汁酸濃度の低下及び痒み評価の改善が認められた。

年齢（5 歳以下、6 歳以上 12 歳以下、13 歳以上 18 歳未満、18 歳以上）、性別、地域、ベースライン時の血清中胆汁酸濃度（250 µmol/L 以上、250 µmol/L 未満）、ALT［基準値上限（ULN）の 3 倍以下、3 倍超 5 倍以下、5 倍超］、総ビリルビン（ULN の 3 倍以下、3 倍超 5 倍以下、5 倍超）は、血清中胆汁酸濃度に基づく改善基準を達成した被験者の割合に基づく解析結果に顕著な影響を与える因子ではなかった。人種では、非白人の被験者数が少なく（10 例）、95%CI の幅が大きくなった。いくつかの部分集団では、血清中胆汁酸濃度に基づく改善基準を達成した被験者の割合に差がみられた。

- PFIC の病型では、72 週時の血清中胆汁酸濃度に基づく改善基準を達成した被験者の割合は、PFIC-1 患者（7/28 例、25%）と比較して、PFIC-2 患者（22/45 例、49%）及びその他の PFIC 型の患者（8/12 例、67%）で高かったものの、血清中胆汁酸濃度の低下はすべての PFIC 型の患者で認められた。
- ベースライン時の痒み評価では、72 週時の血清中胆汁酸濃度に基づく改善基準を達成した被験者の割合は、痒み評価が低い（3 未満）被験者（12/40 例、30%）と比較して、痒み評価が高い（3 以上）被験者（23/40 例、58%）で高かったものの、両集団とも血清中胆汁酸濃度に基づく改善基準を達成した被験者の割合は高かった。
- 肝障害のカテゴリーでは、72 週時の血清中胆汁酸濃度に基づく改善基準を達成した被験者の割合は、Child-Pugh 分類が A（軽度）であった被験者（28/54 例、52%）で、Child-Pugh 分類が B（中等度）であった被験者（9/31 例、29%）と比較して高かった。Child-Pugh 分類が C（重度）であった被験者はいなかった。しかし、NCI ODWG 基準に基づく肝機能障害の分類では、このような傾向は認められず、血清中胆汁酸濃度に基づく改善基準を達成した被験者の割合は、NCI ODWG 基準に基づく正常（2/6 例、33%）、軽度（19/36 例、53%）、中等度（7/18 例、39%）、重度（9/25 例、36%）の被験者で概ね同様であり、95%CI の重なりも大きかった（[図 2.7.3-21]）。

- 胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術の既往では、72 週時の血清中胆汁酸濃度に基づく改善基準を達成した被験者の割合は、既往あり（2/12 例、17%）と比較して、既往なし（35/73 例、48%）で高かったものの、既往ありの被験者数が少なかった。

年齢、性別、人種、ベースライン時の血清中胆汁酸濃度、ALT（ULN の 3 倍以下、3 倍超 5 倍以下、5 倍超）、胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術の既往は、72 週間において ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合に基づく解析結果に顕著な影響を与える因子ではなかった。いくつかの部分集団では、痒み評価に基づく改善基準を達成した評価の割合に差がみられた。

- 予想されたとおり、72 週間において ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合は、ベースライン時の痒み評価が 3 以上であった被験者（35 例、83%）で、3 未満であった被験者（41 例、63%）と比較して高かった。
- PFIC の病型では、ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合は、その他の PFIC 型（PFIC-3、PFIC-4、PFIC-6、突発性の PFIC 型）の患者（91%、9 例）で最も高く、PFIC-1 患者（69%、24 例）及び PFIC-2 患者（70%、43 例）では同様であった。
- 肝機能障害の重症度別では、ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合は、Child-Pugh 分類で中等度の被験者（60%、26 例）と比較して軽度の被験者（79%、50 例）で高かった。NCI ODWG 基準では、軽度（75%、31 例）、中等度（71%、20 例）、及び重度（68%、20 例）の被験者では同程度であったが、正常の被験者（81%、5 例）で高かった。ベースライン時の ALT（ULN の 3 倍以下、3 倍超 5 倍以下、5 倍超）は、ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合（それぞれ 74%、70%、70%）に影響を及ぼさなかった。

PFIC-3、PFIC-4、及び PFIC-6 での有効性の結果

稀な PFIC の病型（PFIC-3、PFIC-4、PFIC-6）を有する被験者及び突発性の PFIC 型の被験者についての詳細は[5.3.5.2-1] A4250-008 試験 CSR Section 11.4.1.13 に示す。

A4250-008 試験のコホート 2 に、PFIC-3 患者 7 例（いずれも女性）が組み入れられた。いずれも odevixibat を 120 µg/kg/日で投与された。被験者の年齢の範囲は 1.7～13.3 歳であった。血清中胆汁酸濃度に基づく評価では、全 7 例で、血清中胆汁酸濃度がベースラインから改善し、いずれも改善基準を達成した。7 例中 6 例で、1 評価時点以上の痒み評価がベースラインから 1 ポイント以上低下し、このうち 4 例では、ベースライン後のすべての評価時点で改善が認められた。

A4250-008 試験のコホート 2 に、PFIC-4 患者 2 例（いずれも女性）が組み入れられた。1 例は生後[redacted]ヵ月で、他の 1 例は[redacted].8 歳であった。1 例は odevixibat を 40 µg/kg/日で投与開始し、他の 1 例は 120 µg/kg/日で投与開始した。1 例（40 µg/kg/日）では、血清中胆汁酸濃度及び痒み評価の両方で良好な改善が認められ、他の 1 例では、両方の評価項目でも改善が認められなかった。

A4250-008 試験のコホート 2 に、PFIC-6 患者 2 例が組み入れられた。1 例は[redacted].7 歳の男性で、他の 1 例は 1[redacted].8 歳の女性であった。いずれも 120 µg/kg/日で odevixibat 投与を開始した。いずれも血清中胆汁酸濃度及び痒み評価の両方で良好な改善が認められ、血清中胆汁酸濃度では改善基準を達成し、痒み評価もベースラインから 1 ポイント以上低下して改善基準を達成した。

A4250-008 試験のコホート 2 に、突発性の PFIC 型の患者 4 例が組み入れられた。男性が 2 例、女性が 2 例で、年齢の範囲は 11.7～18.3 歳であった。4 例中 3 例は、odevixibat を 40 µg/kg/

日で投与開始し、1 例は 120 µg/kg/日で投与開始した。4 例中 3 例が PFIC の再燃に関する情報を有しており、いずれも再燃回数は 1 年に 1～3 回であり、症状の平均持続期間は、2 例が 3 ヵ月超、1 例が 3～4 週間であった。1 例からは再燃に関する情報は得られなかった。Odevixibat 投与期間中に再燃の報告はなかった。投与期間は、3 例が 70 週間超、追跡不能となった 1 例が 59 週間であった。ベースライン疾患特性は、4 例中 2 例で引っ掻きが無く、血清中胆汁酸濃度も正常又は低かった。ベースライン時に血清中胆汁酸濃度の上昇及び痒みを有する他の 2 例では、血清中胆汁酸濃度及び痒み評価が odevixibat 投与開始後速やかに改善し、いずれも改善基準を達成した。

2.5.4.5 推奨用法・用量の設定根拠

現在海外で承認されている、PFIC 患者での odevixibat の用法・用量は、食物又は液体とともに、朝に 40 µg/kg/日であり、3 ヵ月間の継続投与で効果不十分な場合には 120 µg/kg/日まで増量可とした。この用法・用量は全年齢で共通である。

2.5.3.1 項に記載したとおり、odevixibat は低透過性の低分子であり、全身吸収が最低限に抑えられるよう設計され、IBAT と可逆的に結合する腸で局所的に作用することを目的に開発された。非臨床データ、並びに健康被験者及び胆汁うっ滞性肝疾患を有する小児患者から得られた PD データを基に、odevixibat の用量－反応解析を行った。本解析及び odevixibat の第 III 相試験（A4250-005 試験、A4250-008 試験）から得られた安全性及び有効性解析データに基づき、PFIC 患者に odevixibat を投与する際の開始用量を 40 µg/kg/日とした。推奨用法・用量の設定根拠の詳細は[2.7.3.4]に示す。

アポリポプロテイン E ノックアウトマウスを用いた非臨床試験（[4.2.1.1-2] 24546 試験）では、腸管での胆汁酸吸収に対する、有意かつ用量依存的な odevixibat の阻害作用が認められた。50%有効量（ED_{50}）は 0.073 µmol/kg（0.054 mg/kg）、ED_{90} は 0.486 mg/kg、ED_{95} は 1.03 mg/kg と算出された。動物からヒトへの変換係数 12.3 に基づきヒトでの有効量を算出した結果、odevixibat の ED_{50}、ED_{90}、及び ED_{95} はそれぞれ 4.4、39.5、及び 83.4 µg/kg であった。

健康成人を対象に odevixibat の PK 及び PD を評価した第 I 相、用量探索試験（A4250-001 試験）で、非臨床試験の結果を確認した。複数用量の odevixibat を 7 日間投与したときの全身の胆汁酸値に及ぼす影響を、最大効果（E_{max}）モデルを用いて評価した結果、odevixibat は血清中胆汁酸値を用量依存的に低下させ、ED_{50}、ED_{90}、及び ED_{95} はそれぞれ 12.3、111、及び 234 µg/kg であった。同様に、Day 7 には胆汁酸合成速度のバイオマーカーである血中 C4 濃度の $AUC_{0\text{-}12}$ に用量依存的な増加が認められた。また、E_{max} モデルを用いて推定した ED_{50}、ED_{90}、及び ED_{95} はそれぞれ 18.1、162、及び 344 µg/kg であった。

胆汁うっ滞性肝疾患を有する小児患者を対象とした 4 週間の第 II 相試験（A4250-003 試験）では、第 I 相試験で得られた ED_{50}、ED_{90}、及び ED_{95} に相応する用量範囲（10～200 µg/kg）を選択した。本治験では、odevixibat を 30～200 µg/kg/日の用量範囲で投与したとき、血清中胆汁酸及びそう痒の改善が認められた。その用量範囲で PFIC 患者に統計学的に有意な胆汁酸値の低下と C4 の増加を含む良好な反応がみられたが、明らかな用量反応関係を確認することはできなかった。更に、200 µg/kg/日までの各用量群の安全性プロファイルに明らかな差は認められなかった。

第 II 相試験結果と、非臨床データ及び A4250-001 試験の結果を考え合わせると、odevixibat の極めて一貫した PK/PD 関係が示された。A4250-003 試験で低用量及び高用量ともに有効性が認められ、安全性プロファイルが同等であったことから、主要な第 III 相試験（A4250-005 試験）で評価する用量として 40 µg/kg/日（ED_{50} の約 3 倍量）及び 120 µg/kg/日（ED_{90} 相当量）を選択した。

A4250-005 試験では、odevixibat のいずれの用量（40 及び 120 µg/kg/日）でも、痒み評価の改善及び血清中胆汁酸濃度の低下がみられ、プラセボと比較して統計学的有意差が認められた（2.5.4.4.3 項、表 2.5-5、表 2.5-6）。Odevixibat の 2 用量間では、これらの評価項目で統計学的有意差は認められなかった。したがって、A4250-005 試験の結果からは、PFIC 患者に投与したときの odevixibat の有効性に関して、2 つの用法・用量を明確に区別することは不可能であった。

第 III 相試験（A4250-005 及び A4250-008 試験）の併合データで、odevixibat 40 µg/kg/日から 120 µg/kg/日に移行した被験者の血清中胆汁酸濃度の変化を評価することが可能であった。個々の被験者のデータを検討した結果、A4250-005 試験で odevixibat 40 µg/kg/日を投与された一部の被験者では、高用量（120 µg/kg/日）に移行後、投与に対する反応の向上が認められた（[図 2.7.3-23]、[図 2.7.3-24]）。特に痒み評価での反応が向上した。この結果から、40 µg/kg/日で十分な効果が得られない場合には、増量が有効であることが示された。

重要なこととして、A4250-005 試験での odevixibat 40 及び 120 µg/kg/日の安全性プロファイルは類似していた（2.5.5.7 項）。A4250-005 試験の治験期間中に治験薬と因果関係のある重篤な有害事象及び肝代償不全を発現した被験者は、いずれの投与群でもいなかった。Odevixibat 120 µg/kg/日群の 1 例が軽度又は中等度の下痢を発現し、治験薬の投与を中止した。A4250-005 試験での下痢の発現割合は、40 µg/kg/日群で 39%、120 µg/kg/日で 21%であった。他の比較的よくみられた TEAE の発現割合は、2 用量群で同程度又はプラセボ群と同程度であった。

A4250-005 試験では、投与中断に至った TEAE の発現割合は、40 µg/kg/日群（13%）及びプラセボ群（5%）と比較して、120 µg/kg/日群（32%）で高かった。この発現割合の差は、器官別大分類（SOC）「臨床検査」のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及び血中ビリルビン増加の発現によって投与が中断されたことに起因する。高用量の 120 µg/kg/日で odevixibat を投与された被験者が多く含まれる安全性の併合解析で、odevixibat の長期安全性が確認された。また、TEAE によって、odevixibat を 40 µg/kg/日に減量して恒常的に投与された被験者は少なかった（5 例、4%）。

上述の結果に基づき、PFIC 患者では、odevixibat の開始用量を 40 µg/kg/日とし、朝に食物又は液体とともに服用することとした。40 µg/kg/日で 3 ヵ月間投与を継続し効果不十分な場合、120 µg/kg/日まで増量可とする。年齢に基づく有効性及び安全性の部分集団解析の結果を踏まえ、全年齢でこの用法・用量とした（[2.7.3.3.3]、[2.7.3.4.3.3]、[2.7.4.5.1.1]）。

A4250-005 試験から 40 µg/kg/日と 120 µg/kg/日の有効性及び安全性を区別するデータは得られていないものの、以下の点から PFIC 患者での odevixibat の用法・用量を選択可能と考えた。

- 各評価項目の平均値を比較すると、odevixibat 40 µg/kg/日投与時と 120 µg/kg/日投与時で有効性は同様であることが示された。40 µg/kg/日投与時と 120 µg/kg/日投与時で安全性プロファイルは同様であった。これら 2 つの用法・用量で有効性及び安全性が類似していることを考慮すると、開始用量として低い用量を用いることは妥当である。

- 個々の被験者の結果を評価したところ、一部の被験者で 40 µg/kg/日から 120 µg/kg/日へ用量変更後に血清中胆汁酸濃度及び痒み評価の改善が認められた（40 µg/kg/日で改善基準を満たせず、120 µg/kg/日に変更後に改善基準を達成）。そのため、40 µg/kg/日より高い用量を必要とする患者には、120 µg/kg/日への増量可とすることが必要である。

日本ではカプセルと脱カプセルした内容物（ペレット）との生物学的同等性があるとは結論付けられなかったため、国内第 III 相試験（A4250-J005 試験）では、0 号カプセル（200 又は 600 µg/kg 含有）を開封し、内容物を食品に振りかけて経口投与することとした。日本での市販用製剤も同様の投与方法となる予定である（[2.7.1.1.2]）。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 Odevixibat の安全性評価に用いた試験

PFIC 患者への odevixibat 投与の安全性を示す主な根拠は、第 III 相試験である A4250-005、A4250-008 及び A4250-J005 試験の 3 試験に基づいており、小児の胆汁うっ滞性肝疾患患者を対象とした第 II 相の A4250-003 試験も補足的な安全性データとなる。

Odevixibat の安全性の追加データは、健康成人ボランティアを対象に実施された第 I 相試験 6 試験、他の適応症（ALGS 及び BA を含む）を対象とした第 III 相試験 4 試験及びマネージドアクセスプログラムが含まれる odevixibat の[5.3.6-1] 定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の要約情報、並びに市販後調査から入手可能である。有害事象データは、年次報告書又は中間報告書の一部として報告された市販後のレジストリを利用した研究からも入手可能である。

これらの試験の概要を、[表 2.7.4-1]及び[表 2.7.4-45]に示す。

2.5.5.2 併合解析及びデータの提示手法

A4250-003、A4250-005、及び A4250-008 試験の安全性データの統合、A4250-005 及び A4250-008 試験の併合、並びに解析の要約を、[2.7.4.1.1.2]及び[2.7.4.1.1.3]に記載し、完全な情報を[5.3.5.3-5] PFIC ISS SAP に記載した。

24 週間の第 III 相試験である A4250-005 試験については、投与群別に安全性データを示しており、プラセボ群及び odevixibat 群の比較を可能にするとともに、odevixibat の 40 及び 120 µg/kg/日の用量間の安全性プロファイルの潜在的な差異を評価することができる。第 III 相試験のいずれか又は両方で odevixibat を投与された被験者のデータを併合して解析及び提示することで、odevixibat の長期投与の安全性を包括的に評価した。併合解析の結果は、A4250-008 試験の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点のデータカットオフに基づいており、この時点で全例が主要評価時点である投与 72 週を完了するか、それより前に試験を中止していた。

第 II 相の A4250-003 試験のデータは、odevixibat の複数用量を 4 週間評価したもので、第 III 相試験と併せて要約した。結果を疾患タイプ（PFIC 被験者とそれ以外の被験者）別に評価した。

本文中の表を含め、本臨床概括評価の安全性評価の焦点は、海外の第 III 相試験の併合解析及び A4250-J005 試験の結果に基づく。A4250-003 試験の結果も本文中に要約した。健康成人を対象に実施した odevixibat の単回投与又は 7 日間以下の反復投与を評価した第 I 相試験の安全性の結果の概要を 2.5.5.11 項に記載した。市販後の安全性データの概要を 2.5.5.15 項に記載した。マネージドアクセスプログラム及び市販後のレジストリを利用した研究から得られた安全性情報を、それぞれ 2.5.5.13 項、2.5.5.14 項に記載した他、[2.7.4.6]にも記載した。

[表 2.7.4-2]に、第 I 相、第 II 相、及び第 III 相試験の健康被験者数及び患者数を、試験の相、投与群、odevixibat の用量別に示した。