2.5.5.3 主要な安全性データの解析

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]

2.5.5.3.1.1 安全性の解析の概要

すべての安全性の統合解析は、第 II 相及び第 III 相試験を通じて治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者から成る安全性解析対象集団に基づいた。病歴及び有害事象を、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 26.0 を使用して、SOC 及び基本語（PT）にコード化した。また、併用薬及び前治療薬を、世界保健機関（WHO）ドラッグディクショナリ 2023 年 3 月版を使用して、解剖治療化学分類のレベル 4 及び一般名にコード化した。

すべての有害事象の集計は、TEAE に基づいた。TEAE は、治験薬の投与期間中及び最終投与後 28 日以内に発現した有害事象で、治験薬の初回投与日以降に発現した有害事象、又は治験薬の初回投与日以前から存在していたが、治験薬の初回投与日以降に重症度が悪化した有害事象と定義した。

TEAE の発現割合の集計表を作成した。この集計表にはすべての TEAE、治験薬との因果関係及び重症度別の TEAE、重篤な有害事象、減量／投与中断又は投与中止に至った TEAE を含めた。TEAE 及び重篤な有害事象を、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に基づくサブグループごとに要約した。また、注目すべき TEAE を評価するための集計表も作成した（2.5.5.3.1.2 項）。曝露量で調整した発現率（EAIR）（100 人年当たりのリスク）を表にまとめた。これらの解析では、TEAE の初回発現のみを考慮した。臨床検査データ（血液学的検査、生化学的検査、尿検査、凝固検査、及びビタミン値）並びにバイタルサインのデータを、記述統計、シフトテーブル、及び図を用いて要約した。

2.5.5.3.1.2 注目すべき有害事象

PFIC 患者は、下痢、吸収不良、脂溶性ビタミン欠乏症、凝固異常症、肝機能障害（肝生化学パラメータの異常、臨床的に診断された肝炎、胆汁うっ滞の増悪など）など、複数の併存疾患を抱えていることが知られている。これに基づき、以下に定義する注目すべき TEAE を集計した。

2.5.5.3.1.2.1 臨床的に重大な下痢

TEAE として報告された下痢の中で、臨床的に重大とみなされるものを特定するために医学的に検討した。臨床的に重大な下痢として、他の原因がなく 21 日以上持続する下痢、重度の下痢、重篤な有害事象として報告された下痢、TEAE 及び併用薬の医学的レビューに基づき、脱水を伴い補水及び／又はその他の治療介入が必要となった下痢を含めた。

2.5.5.3.1.2.2 臨床的に推奨されるビタミン補充療法に治療抵抗性の脂溶性ビタミン欠乏症の新規発現又は悪化

治験責任（分担）医師が報告したビタミン値の低下又はビタミン欠乏症に関連するすべての用語は、臨床的に推奨されるビタミン補充療法に治療抵抗性の脂溶性ビタミン欠乏症であった被験者を特定するために、ビタミン補充用の併用薬とともに医学的評価を受けた。さらに、ビタミン欠乏の TEAE 及び脂溶性ビタミン値のベースラインから基準範囲より低値への変動をレビュー

した。脂溶性ビタミン欠乏症の続発症の可能性がある TEAE を、ISS SAP の Appendix F に列挙した事前に規定の PT（例：出血事象、骨折など）を基に集計した。

2.5.5.3.1.2.3 肝臓関連事象

事前に規定した薬剤性肝障害（DILI）の疑い、肝代償不全、及び MedDRA 標準検索式（SMQ）「薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ」に含まれる TEAE に該当した症例について、潜在的な肝毒性に関する綿密な評価を実施した。

第 III 相試験では、安全性全般を監視するために独立データ安全性モニタリング委員会（DSMB）を設置し、DSMB は事前に規定した肝臓事象（[2.7.4.1.1.3.4.3.3]）をレビューした。第 III 相試験では該当症例のレビューを試験中に実施した。既に完了していた第 I 相及び第 II 相試験で報告済みの肝臓事象は、規制当局への初回申請までに DSMB に事後的にレビューされた。DSMB は、事前に規定した肝臓事象をレビューし、事象の原因［すなわち、治験薬との因果関係（関連あり又は関連なし）、関連なしの場合は他の原因（基礎疾患、その他の原因）］を評価した。

肝生化学パラメータ［ALT、AST、総ビリルビン、γ-GT、国際標準化比（INR）］の測定値及び経時的な変化の記述統計、並びに平均値（SE）及びベースラインからの平均変化量の図を作成した。また、ボックスプロットも作成した。DILI ガイダンス及び有害事象共通用語規準に基づきシフトテーブルを作成した。

重篤な薬剤性肝毒性の評価（eDISH）のプロットは、ベースライン及びベースライン後の ALT 対 総ビリルビンで提示した。なお、第 III 相試験に登録された被験者の多くは、ベースライン時にアミノトランスフェラーゼ及び/又はビリルビンの上昇が認められた。また、PFIC の小児患者では、これらの肝生化学パラメータの変動が起こることが知られているため、個々の被験者の ALT のピーク値及び総ビリルビンのピーク値をベースラインからの倍数で示す修正 eDISH プロットを提示した。

2.5.5.3.2 A4250-J005 試験 [5.3.5.1-2]

A4250-J005 試験のデータは海外試験のデータと併合せず、個別に示す。統計解析方法を A4250-J005 試験 SAP（第 3.0 版、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日作成）に記載した。

治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。被験者の内訳をコホート別に以下で要約した。

- 本治験に登録された被験者（同意取得例）
- 治験薬投与を受けた被験者
- 本治験を完了した被験者
- 本治験を中止した被験者（中止理由を含む）

安全性解析対象集団の、被験者背景及び他のベースライン特性（病歴及び手術歴を含む）を示した。

治験薬投与後からフォローアップ期間に発現した TEAE、副作用を集計対象とした。病歴及び有害事象は MedDRA Version 26.0 を用いて SOC 及び PT 別にコード化した。

海外第 III 相試験で注目すべき有害事象として定義されていた、臨床的に重大な下痢、臨床的に推奨されるビタミン補給に治療抵抗性の脂溶性ビタミン欠乏症の新規発現又は悪化、及び肝臓事象の発現状況を確認した。

バイタルサインと安全性の検査データ（生化学的検査、血液学的検査、尿検査）の測定値及びベースラインからの変化量を各来院毎に要約した。また、理学的検査、併用薬、腹部超音波検査の結果を、ベースライン及び各来院毎に要約した。

サブグループ解析は実施しなかった。

2.5.5.4 被験者の内訳及び曝露状況

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]

海外第 II 相及び第 III 相試験で odevixibat を 1 回以上投与された被験者は、A4250-003 試験で 20 例、A4250-005 及び A4250-008 試験の併合（第 III 相併合群）で 121 例の合計 141 例であった。A4250-005 及び A4250-008 試験の併合データ（第 III 相併合群）に含まれる 121 例の内訳を以下に示す。

- A4250-005 試験で odevixibat 40 µg/kg/日又は 120 µg/kg/日の投与を受けた 42 例。うち 37 例は A4250-008 試験でも odevixibat 120 µg/kg/日の投与を受けた。
- A4250-005 試験でプラセボを投与され、A4250-008 試験に継続参加し odevixibat 120 µg/kg/日の投与を受けた 19 例。
- A4250-008 試験のコホート 2 で odevixibat40 又は 120 µg/kg/日を投与された 60 例。

A4250-008 試験のデータカットオフ日である 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、第 III 相併合群の 121 例中 75 例（62%）が odevixibat の投与を継続していた。その内訳は治験を中止し市販の Bylvay を投与中又は償還／コンパッショネートユースプログラムに移行した 44 例、及び 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 odevixibat 投与を継続している 31 例である（[表 2.7.4-5]）。Odevixibat の投与を受けていなかった被験者のうちの 5 例は、第 III 相試験での投与を完了していた。この内訳は、A4250-005 試験の完了後、A4250-008 試験に移行しなかった 3 例、及び A4250-008 試験の主要評価期間である 72 週間の投与を完了し、odevixibat の継続を希望しなかった 2 例であった。

121 例中 41 例（34%）が試験の途中で odevixibat の投与を中止した。中止理由の内訳は、有害事象が 11 例（9%）、治験参加の同意撤回が 11 例（9%）、その他の理由が 19 例［肝移植への紹介又は肝移植の実施（8 例）、効果不十分（5 例）、治験責任（分担）医師の判断（2 例）、追跡不能（1 例）、治験薬の服薬不遵守（1 例）、中止理由不明（2 例）］であった。

A4250-003 試験では、登録された全例が 4 週間の投与を完了した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点での第 III 相併合群の投与期間の中央値は 102.0 週（約 24 ヵ月）であり、最長で 272 週（約 5 年）であった。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 投与を受けていた。合計で 274.5 人年であった。

A4250-003 試験の PFIC の被験者 10 例のうち、7 例は 4 週間の投与を 1 回受け、3 例は 4 週間の投与を 2 回受けた。

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

コホート 1 では 2 例からインフォームドコンセントを取得し、2 例に治験薬を投与した。

コホート 2 では 4 例からインフォームドコンセントを取得し、このうち 1 例に治験薬を投与した。3 例は観察期脱落となり治験薬は投与されなかった。

コホート 1 及びコホート 2 のいずれでも、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、全例が本治験を継続中である（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 10.1-1）。

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 例はいずれも継続投与期に移行し、投与期間はコホート 1 の 2 例ではそれぞれ 267 日間及び 178 日間、コホート 2 の 1 例では 225 日間であった（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 11.3-1）。

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

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]

第 III 相併合群の被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は、市販後に odevixibat の投与が予想される PFIC 患者の母集団と一致しており、A4250-005 試験の各投与群間でも概ね類似していた。

第 III 相併合群の 121 例の年齢の中央値は 3.6 歳であり、その範囲は 4 ヵ月から 26 歳であった。79 例（65%）が 5 歳以下であった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.1.3）。66 例（55%）が男性で、104 例（86%）が白人であった。第 III 相併合群の 121 例中 63 例（52%）が欧州で登録され、18 例（15%）が米国、40 例（33%）がその他の地域で登録された。全例が中央判定委員によるレビューで PFIC の遺伝子学的確認を受けた。ほとんどの被験者は PFIC-2（70 例、58%）であり、PFIC-1 が 36 例（30%）、PFIC-3 が 7 例（6%）、突発性の PFIC 型が 4 例（3%）、PFIC-4 及び PFIC-6 が各 2 例（2%）であった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.1.4）。

青年期又は成人（121 例中 17 例、14%）のデータは限られていた。これは、PFIC-1 及び PFIC-2 の自然経過を反映している。PFIC-1 及び PFIC-2 の患者は共に 50%超が 13 歳までに肝移植を受けており、18 歳までには約 3 分の 2 が肝移植を受けるが（van Wessel DBE, et al., 2019a; van Wessel DBE, et al., 2018）、これらの患者は第 III 相試験の登録には対象外となる。肝移植を回避できる有効な治療法がないため、肝移植を受けていない青年及び成人の PFIC 患者はほとんどいない。

PFIC 患者に共通する成長障害と一致して、本治験に組み入れられた被験者の年齢に対する身長及び体重の Z スコアの中央値はそれぞれ−1.63 及び−0.90 であり、標準成長を下回った（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.1.4）。

第 III 相併合群の 121 例中、ベースライン時に ALT が ULN の 3 倍超の被験者は 42 例（35%）であり、総ビリルビンが ULN の 3 倍超の被験者は 35 例（29%）であった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.1.4）。Child-Pugh 分類に基づくと、重症度が軽度の肝機能障害が 77 例（64%）、中等度の肝機能障害が 44 例（36%）であり、重度の肝機能障害はみられなかった。NCI ODWG の分類に基づくと、軽度の肝機能障害が 49 例（41%）、中等度の肝機能障害が 30 例（25%）、重度の肝機能障害が 34 例（28%）、正常な肝機能が 8 例（7%）であった。

第 III 相併合群の 121 例中 18 例（15%）が胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術（胆道手術又は胆道カテーテル挿入）を経験していた（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.1.5）。

第 II 相試験である A4250-003 試験の人口統計学的特性及びベースライン特性は、第 III 相試験と概ね類似していた。PFIC 被験者 10 例の年齢の中央値は 4.0 歳で、7 例が男性であった。PFIC-2 が 7 例、PFIC-1 が 1 例、及び PFIC-3 が 2 例であった。

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

安全性解析対象集団に含まれた被験者のうち、コホート 1 では女性が 2 例中 2 例（100.0%）であり、年齢は [redacted] 歳及び [redacted] 歳、コホート 2 では男性が 1 例中 1 例（100.0%）であり、年齢は [redacted] 歳であった。

PFIC 病型は、コホート 1 では PFIC-1（mutations in the *ATP8B1* gene）及び PFIC-2（mutations in the *ABCB11* gene）が 2 例中各 1 例（50.0%）、コホート 2 では PFIC-1（mutations in the *ATP8B1* gene）が 1 例中 1 例（100.0%）であった。

合併症はコホート 1 では「有」が 2 例中 2 例（100.0%）であった。このうち、1 例の合併症は代謝性アシドーシス、体重増加不良、便秘、脂肪酸欠乏症、ビタミン欠乏症、肝機能異常、低アルブミン血症、低 γ グロブリン血症、低亜鉛血症、低身長、及び鉄欠乏性貧血、他の 1 例の合併症はビタミン A 欠乏、ビタミン D 欠乏、ビタミン K 欠乏、皮膚炎、高ビリルビン血症、及びビタミン E 欠乏であった。コホート 2 では「有」が 1 例中 1 例（100.0%）であり、その内訳は皮膚乾燥、神経変性、吸収不良、腎尿細管障害、不眠症、低リン血症性骨軟化症、先天性異所性膵、副甲状腺機能低下症、耳垢栓塞、及び紅斑であった。

手術歴「有」はコホート 1 では報告されなかったが、コホート 2 では 1 例中 1 例（100.0%）に報告され、その内容は胆道カテーテル挿入であった（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 11.2 項）。

2.5.5.6 **併用薬**

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]

第 II 相及び第 III 相試験で多く使用されていた併用薬は、UDCA、リファンピシン、及びビタミンサプリメントであり、被験者の基礎疾患に関連するものであった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.1.7）。第 III 相併合群で多く使用されていた併用薬（解剖治療化学分類の第 4 レベル別）は、ビタミン D と類似体（84%）、胆汁酸と誘導体（80%）、ビタミン K（73%）、その他の抗菌薬（68%）、並びにその他の単剤ビタミン製剤（67%）であった。第 II 相試験でも概ね同様であった。

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

全 3 例が UDCA 及びビタミンサプリメントを使用し、そのうちの 2 例はリファンピシンも使用していた。他のすべての薬剤の詳細を[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 16.2.4-5 に示す。

2.5.5.7 有害事象の概要

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]

2.5.5.7.1.1 有害事象の発現割合の概要

TEAE の発現割合の概要を表 2.5-7 に示す。

Odevixibat は、PFIC 被験者に対する長期投与で良好な忍容性を示した。概して、第 III 相併合群及び A4250-005 試験の odevixibat 投与例の EAIR 及び TEAE プロファイルは類似しており、A4250-005 試験から長期の継続投与試験である A4250-008 試験に移行しても、odevixibat の長期曝露による累積毒性は認められなかった。さらに、A4250-005 試験の odevixibat 40 及び 120 µg/kg/日の両投与群の TEAE のプロファイルは概ね類似していた。

Odevixibat の長期継続投与中、TEAE が第 III 相併合群の 121 例中 118 例（98%）に認められた。A4250-005 試験では、TEAE の全体的な発現割合は 40 及び 120 µg/kg/日の両投与群（それぞれ 83%及び 84%）並びにプラセボ群（85%）で同程度であった。

治験責任（分担）医師が治験薬と関連ありと判断した TEAE は、第 III 相併合群の 54 例（45%）で報告された（2.5.5.7.1.3 項）。A4250-005 試験では、治験薬と関連ありと判定された TEAE の発現割合は、40 µg/kg/日群（30%）及び 120 µg/kg/日群（37%）で同程度であり、プラセボ群（15%）では低かった。ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であったが、重度の TEAE が第 III 相併合群 121 例中 23 例（19%）で報告された（2.5.5.7.1.4 項）。

第 II 相又は第 III 相の PFIC 試験では死亡例は認められなかった。第 III 相併合群の 121 例中 38 例（31%）が、odevixibat の投与中に重篤な有害事象を発現した（2.5.5.7.1.7 項）。A4250-005 試験の重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群で最も高く（25%）、40 及び 120 µg/kg/日群ではそれぞれ 0%及び 16%であった。第 III 相併合群全体で、投与中断に至った TEAE の発現割合は 35%であり、投与群別では、120 µg/kg/日群（32%）の方が 40 µg/kg/日群（13%）及びプラセボ群（5%）よりも高かった（2.5.5.7.1.8.1 項）。第 III 相併合群では、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は 9%と低頻度であった（2.5.5.7.1.8.2 項）。

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）

	Study A4250-005 (By Treatment)			Studies A4250-005/ A4250-008 pooled
Patients with Any:	Placebo (N=20) n (%)	40 µg/kg/day (N=23) n (%)	120 µg/kg/day (N=19) n (%)	Odevixibat All Doses[a] (N=121) n (%)
TEAEs	17 (85.0)	19 (82.6)	16 (84.2)	118 (97.5)
Drug-Related TEAEs	3 (15.0)	7 (30.4)	7 (36.8)	54 (44.6)
Severe TEAEs	2 (10.0)	1 (4.3)	2 (10.5)	23 (19.0)
Drug-related Severe TEAEs	0	1 (4.3)	0	5 (4.1)
Serious TEAEs	5 (25.0)	0	3 (15.8)	38 (31.4)
Drug-Related Serious TEAEs	0	0	0	2 (1.7)
TEAEs Leading to Study Treatment Interruption	1 (5.0)	3 (13.0)	6 (31.6)	42 (34.7)

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）（続き）

Patients with Any:	Study A4250-005 (By Treatment)			Studies A4250-005/ A4250-008 pooled
	Placebo (N=20) n (%)	40 µg/kg/day (N=23) n (%)	120 µg/kg/day (N=19) n (%)	Odevixibat All Doses[a] (N=121) n (%)
Drug-related TEAEs Leading to Study Treatment Interruption	0	2 (8.7)	4 (21.1)	20 (16.5)
TEAEs Leading to Study Treatment Discontinuation	0	0	1 (5.3)	11 (9.1)
Drug-Related TEAEs Leading to Study Treatment Discontinuation	0	0	1 (5.3)	6 (5.0)
TEAEs Leading to Death	0	0	0	0

n: number of patients with events; TEAE: treatment-emergent adverse event.

a This includes patients who received odevixibat only on Study A4250-005 without going on to Study A4250-008 and who received placebo and odevixibat on Study A4250-005 who went on to receive odevixibat 120 µg/kg/day in Study A4250-008, as well as patients in Cohort 2 of Study A4250-008.

Data cutoff: [redacted]20[redacted]

Source: [5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.1 and Table 14.3.1.21

第 II 相の A4250-003 試験では、PFIC 被験者の TEAE の発現割合は 70%であり、PFIC 被験者で治験薬と関連ありと判断されたものはなかった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.1）。重篤な有害事象が PFIC 被験者 10 例中 2 例（20%）で認められた。

2.5.5.7.1.2 比較的よく見られる有害事象

第 III 相併合群の 5%以上の被験者で報告された TEAE を表 2.5-8 に示す。多く報告された TEAE は、PFIC の小児患者に典型的なものであり、主に感染症、胃腸障害、及び肝機能検査値異常が報告された。

第 III 相併合群の 10%以上の被験者で報告された TEAE は、発熱（33%）、下痢（30%）、上気道感染（28%）、血中ビリルビン増加（25%）、咳嗽（23%）、上咽頭炎（19%）、COVID-19（18%）、嘔吐（17%）、国際標準比増加及びそう痒症（各 16%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（14%）、インフルエンザ（13%）、胃腸炎（12%）、ウイルス感染及びビタミン D 欠乏（各 11%）であった。

SOC「感染症および寄生虫症」は、第 III 相併合群及び A4250-005 試験で SOC 別で最も多く報告された TEAE であった。第 III 相併合群の発現割合は 68%であり、A4250-005 試験の odevixibat 群（52%）及びプラセボ群（60%）の発現割合は同程度であった。「感染症および寄生虫症」の EAIR を検討した結果、odevixibat の長期投与並びに A4250-005 試験の実薬投与群及びプラセボ群の比較において、発現率の増加は示されなかった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.2a）。第 III 相併合群で報告された「感染症および寄生虫症」は、小児集団に典型的なもので、多く報告された TEAE は上気道感染（28%）、上咽頭炎（19%）、COVID-19（18%）、インフルエンザ（13%）、胃腸炎（12%）、及びウイルス感染（11%）であった。また、重症度のほとんどは、軽度から中等度であった。121 例中 6 例（5%）が重度の「感染症および寄生虫症」の TEAE を発現したが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。この 6 例の内訳は胃腸炎、気管支炎、肺炎、

シュードモナス性敗血症、敗血症、及び水痘が各 1 例であった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.19 及び Table 14.3.1.21）。重篤な有害事象として報告された「感染症および寄生虫症」が 121 例中 14 例（12%）で認められ、主な事象は尿路感染（4 例、3%）、胃腸炎及び敗血症（各 2 例、2%）であった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.6）。すべての重篤な「感染症および寄生虫症」は、odevixibat の投与と関連なしと判断された（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Tables 14.3.1.7）。

SOC「胃腸障害」も第 III 相併合群で多く報告されており、発現割合は 58%であった。A4250-005 試験の「胃腸障害」の発現割合は、odevixibat 群（52%）の方がプラセボ群（30%）よりも高く、投与群別では 40 µg/kg/日群（61%）の方が 120 µg/kg/日群（42%）よりも高かった。「胃腸障害」の EAIR のレビューの結果、odevixibat の長期投与による発現率の増加は示されなかった。「下痢（PT）」は最も多く報告された「胃腸障害」であり、第 III 相併合群の 30%で発現した。これらのうち 2 例では血性下痢も報告され、さらに別の 1 例では軟便が TEAE として報告された。下痢関連の TEAE（下痢、血性下痢、軟便の PT を含む）の発現割合は全体で 31%であった。A4250-005 試験では、下痢は 40 及び 120 µg/kg/日の各群及びプラセボ群で、それぞれ 39%、21%及び 5%で認められた。下痢関連の TEAE のさらなる考察を 2.5.5.7.1.5.1 項に記載した。第 III 相併合群で多く報告されたその他の「胃腸障害」は、嘔吐（17%）、並びに上腹部痛及び下腹部痛を含む腹痛イベント（11%）であった。「胃腸障害」の重症度のほとんどは、軽度から中等度であった。重度と判定された「胃腸障害」は 4 例（3%）に認められ、その内訳は便秘の病歴を有する被験者の便秘、下痢、小腸閉塞、及び急性膵炎の再発の病歴を有する被験者の急性膵炎であった。小腸閉塞及び急性膵炎の 2 件は A4250-008 試験中に重篤な有害事象として報告された。重篤な「胃腸障害」は 121 例中 10 例（8%）で報告された。重篤な下痢が 2 例（被験者番号：[redacted]、[redacted]）に認められ、治験薬と関連ありと判定された。いずれの重症度も中等度であった。

SOC「臨床検査」の TEAE は、第 III 相併合群の 55%で報告された。A4250-005 試験では、TEAE の発現割合は 120 µg/kg/日群で最も高く（42%）、40 µg/kg/日群及びプラセボ群ではそれぞれ 30%及び 20%であった。「臨床検査」の EAIR を検討した結果、odevixibat の長期投与によって、又は A4250-005 試験の実薬群をプラセボ群と比較して、発現率の増加は認められなかった。第 III 相併合群において「臨床検査」で多く報告された TEAE は、血中ビリルビン増加（25%）、国際標準比増加（16%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（14%）であった。「臨床検査」の TEAE の重症度の大部分は、軽度から中等度、かつ非重篤であった。重度の TEAE が 7 例（6%）に認められ、その内訳は、血中ビリルビン増加が 2 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、胆汁酸増加、ヘモグロビン減少、及び肝機能検査値上昇が各 1 例、残りは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γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が併発した 1 例であった。「臨床検査」の重篤な有害事象が 121 例中 5 例（4%）に報告され、そのすべてが odevixibat と関連なしと判断された。肝生化学パラメータに関連する TEAE のさらなる考察を 2.5.5.7.1.5.3 項に記載した。

第 III 相併合群の 10%超の被験者で報告されたその他の TEAE は、発熱（33%）、そう痒症（16%）、及びビタミン D 欠乏（11%）であった。発熱は本治験で多く報告されている感染症に随伴する事象であり、そう痒症は PFIC 患者でよく認められる症状である。ビタミン D 欠乏については 2.5.5.7.1.5.2 項で詳しく説明した。

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）

System Organ Class Preferred Term	Study A4250-003[a] (All Doses Combined)		Study A4250-005 (By Treatment)			Studies A4250-005/ A4250-008 pooled
	PFIC Patients (N=10) n (%)	All Other Patients (N=10) n (%)	Placebo (N=20) n (%)	40 µg/kg/day (N=23) n (%)	120 µg/kg/day (N=19) n (%)	Odevixibat All Doses[b] (N=121) n (%)
Patients with any TEAEs	7 (70.0)	8 (80.0)	17 (85.0)	19 (82.6)	16 (84.2)	118 (97.5)
感染症および寄生虫症	5 (50.0)	3 (30.0)	12 (60.0)	11 (47.8)	11 (57.9)	82 (67.8)
上気道感染	0	0	3 (15.0)	3 (13.0)	5 (26.3)	34 (28.1)
上咽頭炎	1 (10.0)	0	1 (5.0)	1 (4.3)	2 (10.5)	23 (19.0)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	0	0	0	22 (18.2)
インフルエンザ	1 (10.0)	0	2 (10.0)	0	1 (5.3)	16 (13.2)
胃腸炎	2 (20.0)	0	0	1 (4.3)	0	14 (11.6)
ウイルス感染	0	1 (10.0)	1 (5.0)	0	1 (5.3)	13 (10.7)
耳感染	0	3 (30.0)	0	1 (4.3)	0	8 (6.6)
中耳炎	0	0	0	0	2 (10.5)	8 (6.6)
水痘	0	0	0	0	0	8 (6.6)
扁桃炎	0	0	1 (5.0)	0	0	7 (5.8)
気管支炎	0	0	0	1 (4.3)	0	6 (5.0)
胃腸障害	2 (20.0)	4 (40.0)	6 (30.0)	14 (60.9)	8 (42.1)	70 (57.9)
下痢	0	1 (10.0)	1 (5.0)	9 (39.1)	4 (21.1)	36 (29.8)
嘔吐	1 (10.0)	0	0	4 (17.4)	3 (15.8)	20 (16.5)
便秘	0	1 (10.0)	4 (20.0)	0	0	10 (8.3)
腹痛	0	0	0	2 (8.7)	1 (5.3)	9 (7.4)
齲歯	0	0	0	0	1 (5.3)	6 (5.0)
臨床検査	1 (10.0)	1 (10.0)	4 (20.0)	7 (30.4)	8 (42.1)	67 (55.4)
血中ビリルビン増加	0	0	2 (10.0)	3 (13.0)	2 (10.5)	30 (24.8)
国際標準比増加	0	0	1 (5.0)	0	0	19 (15.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	0	1 (5.0)	3 (13.0)	3 (15.8)	17 (14.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (5.0)	2 (8.7)	1 (5.3)	11 (9.1)
ビタミンD減少	0	0	0	0	1 (5.3)	6 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	4 (20.0)	3 (13.0)	4 (21.1)	49 (40.5)
咳嗽	0	0	3 (15.0)	0	2 (10.5)	28 (23.1)
鼻出血	0	0	1 (5.0)	1 (4.3)	1 (5.3)	12 (9.9)
鼻漏	0	0	0	1 (4.3)	0	7 (5.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (20.0)	2 (20.0)	5 (25.0)	9 (39.1)	5 (26.3)	45 (37.2)
発熱	1 (10.0)	2 (20.0)	5 (25.0)	7 (30.4)	5 (26.3)	40 (33.1)
皮膚及び皮下組織障害	0	1 (10.0)	6 (30.0)	3 (13.0)	1 (5.3)	37 (30.6)
そう痒症	0	0	1 (5.0)	2 (8.7)	0	19 (15.7)

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Study A4250-003[a] (All Doses Combined)		Study A4250-005 (By Treatment)			Studies A4250-005/ A4250-008 pooled
	PFIC Patients (N=10) n (%)	All Other Patients (N=10) n (%)	Placebo (N=20) n (%)	40 µg/kg/day (N=23) n (%)	120 µg/kg/day (N=19) n (%)	Odevixibat All Doses[b] (N=121) n (%)
代謝および栄養障害	0	1 (10.0)	3 (15.0)	0	3 (15.8)	28 (23.1)
ビタミンD欠乏	0	0	1 (5.0)	0	2 (10.5)	13 (10.7)
ビタミンE欠乏	0	0	0	0	1 (5.3)	6 (5.0)
血液およびリンパ系障害	1 (10.0)	0	1 (5.0)	0	2 (10.5)	27 (22.3)
脾腫	0	0	0	0	2 (10.5)	11 (9.1)
貧血	0	0	0	0	0	6 (5.0)
肝胆道系障害	0	0	0	1 (4.3)	1 (5.3)	24 (19.8)
肝腫大	0	0	0	0	1 (5.3)	7 (5.8)
黄疸	0	0	0	1 (4.3)	0	7 (5.8)
耳および迷路障害	0	1 (10.0)	1 (5.0)	0	2 (10.5)	9 (7.4)
耳痛	0	1 (10.0)	1 (5.0)	0	1 (5.3)	6 (5.0)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis; PT: Preferred Terms; SOC: System organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event.

a This includes patients who received odevixibat only on Study A4250-005 without going on to Study A4250-008 and who received placebo and odevixibat on Study A4250-005 who went on to receive odevixibat 120 µg/kg/day in Study A4250-008, as well as patients in Cohort 2 of Study A4250-008.

b This includes patients who received odevixibat only on Study A4250-005 without going on to Study A4250-008 and who received placebo and odevixibat on Study A4250-005 who went on to receive odevixibat 120 µg/kg/day in Study A4250-008, as well as patients in Cohort 2 of Study A4250-008.

Data cutoff: [redacted]20[redacted]
MedDRA Version 26.0
Source: [5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.2.

第 III 相併合群と同様に、A4250-003 試験で多く報告された TEAE の SOC は、「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」であった。胃腸炎を除き、PFIC の被験者で 2 例以上に報告された TEAE はなかった。本試験の TEAE は、重度かつ重篤な有害事象として報告された胃腸炎を除き、重症度はすべて軽度から中等度であった。その他の重篤な有害事象として、重症度が軽度のインフルエンザが 1 件報告された。これらの重篤な有害事象は共に治験薬と関連なしと判断された。

2.5.5.7.1.3 治験薬と関連ありの有害事象

第 III 相併合群では、治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE が 121 例中 54 例（45%）で認められた（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.20）。A4250-005 試験の 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群の治験薬と関連ありの TEAE の発現割合（それぞれ 30%及び 37%）は、プラセボ群（15%）と比較して高かった。

第 III 相併合群で治験薬と関連ありの TEAE が多く報告された SOC は、「臨床検査」［27 例（22%）］及び「胃腸障害」［24 例（20%）］であった。

第 III 相併合群において、「臨床検査」で多く報告された治験薬と関連のある TEAE は、血中ビリルビン増加（15 例、12%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（11 例、9%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（7 例、6%）であった。これらの事象は、A4250-005 試験では 1 例又は 2 例で報告された。治験責任（分担）医師が報告した「臨床検査」の治験薬と関連ありの TEAE のほとんどは、軽度から中等度であった。「臨床検査」で重度かつ治験薬と関連ありと判断された TEAE は、第 III 相併合群の 3 例（2%）で報告され、その内訳は血中ビリルビン増加が 1 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例、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γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加を併発した 1 例であった。これらの重度の TEAE は非重篤であったが、DILI の検査基準を満たす事象であったため、DSMB によってレビューされた。DSMB はすべての症例のこれらの検査値異常を被験者の基礎疾患に関連するものと判断した。

第 III 相併合群で最も多く報告された治験薬と関連のある「胃腸障害」は下痢（18 例、15%）であった。治験薬と関連ありの下痢は、A4250-005 試験の 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群で同程度の発現割合であった（それぞれ 9%、11%）。プラセボ群では、治験薬と関連ありの下痢は認められなかった。治験薬と関連ありの「胃腸障害」の重症度のほとんどは軽度から中等度であり、すべてが非重篤であった。第 III 相併合群の 2 例（2%）が重度かつ治験薬と関連ありの「胃腸障害」を報告しており、その内訳は便秘の病歴のある被験者での便秘、及び下痢が各 1 例であった。これらの事象はいずれも非重篤であった。治験薬と関連ありと評価された重篤な下痢が 2 例（被験者番号：[redacted] 及び [redacted]）で認められた。これらの事象の重症度はいずれも中等度であった。

A4250-003 試験では、軽度で非重篤、かつ治験薬と関連ありの下痢が 1 例で認められた。

2.5.5.7.1.4 重度の有害事象

前述の通り、第 III 相併合群で報告された TEAE の重症度のほとんどは、軽度又は中等度であった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.4）。重度の TEAE は、第 III 相併合群の 121 例中 23 例（19%）で報告された（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.19）。A4250-005 試験の重度の TEAE の発現割合は、40 µg/kg/日群、120 µg/kg/日群、及びプラセボ群でそれぞれ 4%、11%、及び 10%であった。

第 III 相併合群では、重度の TEAE は、SOC「臨床検査」で最も多く報告され（7 例、6%）、その内訳は血中ビリルビン増加が 2 例、肝機能検査値上昇が 1 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例、胆汁酸増加が 1 例、ヘモグロビン減少が 1 例、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γーグルタミルトランスフェラーゼ増加の併発が 1 例であった。これらの重度の TEAE のうち、2 例は重篤な有害事象としても報告され、その内訳は、7 日間の下痢の後に発現した重度の急性脱水を併発した肝機能検査値上昇（被験者番号：[redacted]）、及び慢性肝不全を併発したヘモグロビン減少（被験者番号：[redacted]）であった。他の 5 例の重度の TEAE は、非重篤であった。これら全例の肝生化学的パラメータに関する重度の TEAE は、DSMB によってレビューされ、被験者の基礎疾患に関連するものと評価された（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Listing 16.1）。

第 III 相併合群で 2 例以上に報告されたその他の重度の TEAE は、進行性家族性肝内胆汁うっ滞、脱水、及びそう痒症のみであり、それぞれ 121 例中 2 例（2%）で報告された。

A4250-003 試験では、重度の胃腸炎が 10 µg/kg/日群の 1 例で報告され、重篤な有害事象としても報告された（[5.3.5.2-2] A4250-003 試験 CSR Listing L11.1）。

2.5.5.7.1.5 注目すべき有害事象

PFIC 患者での既知の併存疾患に基づき、臨床的に重大な下痢、臨床的に推奨されるビタミン補給に治療抵抗性の脂溶性ビタミン欠乏症の新規発現又は悪化、ビタミン欠乏症の続発症の可能性、及び DSMB によるレビューを受けた肝臓事象などの注目すべき TEAE を集計した。これらの事象は、odevixibat 投与中の重要な潜在的リスクと考えられている。

これらの注目すべき TEAE の詳細なレビューを、[2.7.4.2.1.5]に記載した。

2.5.5.7.1.5.1 臨床的に重大な下痢を含む下痢関連事象

<u>下痢関連事象の概要</u>

下痢関連事象（下痢、血性下痢、軟便の PT を含む）は、odevixibat を投与された被験者で最も多く報告され、第 III 相併合群の 121 例中 37 例（31%）で報告された（[表 2.7.4-24]）。A4250-005 試験では、下痢関連事象は、40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群で、それぞれ 23 例中 9 例（39%）、及び 19 例中 4 例（21%）で認められたのに対し、プラセボ群では 20 例中 1 例（5%）のみで認められた。

ほとんどの下痢の重症度は軽度から中等度であり、概して治験薬の投与量を制限するものではなく、治療を必要としなかった。A4250-008 試験で、非重篤かつ重度の下痢が 120 µg/kg/日を投与中の 1 例に発現し、治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判定された。また、重篤な下痢関連事象が A4250-008 試験の 2 例（被験者番号：[redacted] 及び [redacted]）で報告され、重症度はいずれも中等度、治験薬と関連ありと判断された。第 III 相併合群の 121 例中 3 例（2%）で、軽度から中等度の下痢により治験薬投与が中止された。その内訳は A4250-005 試験の被験者番号：[redacted]、A4250-008 試験の被験者番号：[redacted] 及び [redacted] であった。121 例中 9 例（7%）で、下痢関連事象により odevixibat の投与が中断されたが、いずれも重症度は軽度から中等度であり、回復した。

PFIC 患者は下痢や吸収不良を含む消化器系の合併症を有することが知られているため、これらの事象をさらに調査した。具体的には、下痢の発現までの期間及び持続時間、血便の有無、静脈内水分補給を要した又は血液量減少症の症状のある下痢、及び発熱を併発する下痢（すなわち、下痢の開始日から±3 日以内の発熱）を調査した。

- 第 III 相併合群では、最初の下痢関連事象を発症するまでの期間の中央値は 61.0 日であった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.22.2）。下痢関連事象の発現回数の中央値は 1.0 回、症状の持続期間の中央値は 5.0 日であった。
- 第 III 相併合群の 121 例中 3 例（2%）で A4250-008 試験中に血便が報告された。その内訳は血性下痢が 2 例［医師による報告用語ではそれぞれ血性下痢疑い（diarrhoea suspected bloody）、血性下痢（bloody diarrhoea）］、血便排泄［医師による報告用語では血便排泄（blood in stool）］が 1 例であった。これらの事象の発現時の INR 値は基準範囲内であっ

た。3 例とも重症度は軽度から中等度であり、治験薬と関連なしと判断された。Odevixibat の用量は変更されず、治験薬投与を継続する間にこれらの事象は回復した。

- 第 III 相併合群の 121 例中 4 例（3%）に、静脈内水分補給を必要とする、又は血液量減少症の症状のある下痢が認められた。A4250-005 試験の 2 例は、以下の「臨床的に重大な下痢」に詳述したように、静脈内水分補給を必要としていたため、臨床的に重大な下痢の基準も満たしていた。A4250-008 試験では、他の原因に関連して静脈内水分補給を必要とした、又は血液量減少症の症状があった下痢が 2 例で認められた。その内訳は、重篤な COVID-19、並びに軽度の下痢及び脱水が併発し、経口補水と電解質の静脈内投与を受けた被験者番号：[redacted]、重篤な敗血症及び軽度の下痢が併発し、電解質の静脈内投与が必要となった被験者番号：[redacted] であった。
- 下痢及び発熱の併発が第 III 相併合群の 121 例中 7 例（6%）に認められた。7 例すべてで、これらの症状の重症度は軽度から中等度かつ非重篤であり、治験薬と関連なしと判断された。下痢と発熱が併発したことを考慮すると、正式な診断は報告されていないものの、これらの 7 例は胃腸炎であった可能性が高い。

臨床的に重大な下痢

2.5.5.3.1.2.1 項で概説したように、臨床的に重大な下痢の可能性がある被験者は医学的にレビューされた。第 III 相併合群の 121 例中 9 例（7%）が臨床的に重大な下痢の基準を満たし、その内訳は A4250-005 試験の 2 例（40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群で各 1 例）、及び A4250-008 試験の 7 例（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.1a）であった。なお、A4250-005 試験のプラセボ群の 1 例でも臨床的に重大な下痢が認められた。臨床的に重大な下痢を発現した被験者の一覧を[表 2.7.4-25]に示した。

臨床的に重大な下痢の重症度の大半は、軽度から中等度であった。2 例が下痢に関連する重度の事象を発現した。その内訳は、A4250-005 試験の odevixibat 120 µg/kg/日群で、中等度の下痢及び重篤かつ重度で静脈内水分補給を必要とした脱水が併発した被験者番号：[redacted]、並びに A4250-008 試験で odevixibat 120 µg/kg/日を投与中に重度かつ非重篤の下痢を発現した被験者番号：[redacted] であった。

A4250-008 試験において、重篤と判断された臨床的に重大な下痢が 2 例（被験者番号：[redacted] 及び [redacted]）で報告された。重症度はいずれも中等度であり、被験者番号：[redacted] は臨床的に重大な下痢により odevixibat の投与を中止した。また、別の 1 例（被験者番号：[redacted]）も臨床的に重大な下痢により odevixibat の投与を中止した。

2.5.5.7.1.5.2 脂溶性ビタミン欠乏症の新規発現又は悪化

PFIC 患者は、その原疾患に起因する吸収不良及び脂溶性ビタミン欠乏を有しているため、臨床的に推奨されるビタミン補給に治療抵抗性の脂溶性ビタミン欠乏症の新規発現又は悪化の TEAE を注目すべき TEAE として選択した。

脂溶性ビタミン欠乏症の概要

第 III 相併合群の 121 例中 36 例（30%）に脂溶性ビタミン欠乏症が認められた（[表 2.7.4-26]）。第 III 相併合群で多く報告されたビタミン欠乏症の TEAE は、国際標準比増加／ビタミン K 欠乏症（21 例、17%）及びビタミン D 欠乏／ビタミン D 減少（19 例、16%）であった。ま

た、ビタミン E 欠乏／ビタミン E 減少及びビタミン A 欠乏／ビタミン A 減少もそれぞれ 10 例（8%）及び 2 例（2%）で報告された。

すべての脂溶性ビタミン欠乏症の TEAE の重症度は、軽度から中等度であり、そのほとんどが治験薬と関連なしと判断された（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.4 及び Table 14.3.1.5）。また、いずれも非重篤であり、治験薬の中止には至らなかった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.6 及び Table 14.3.1.9）。

脂溶性ビタミン値も検討した。Odevixibat を長期投与した場合、ベースラインからの平均変化量（SE）を示すラインプロット（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Figure 14.3.1.6～Figure 14.3.1.9）及びボックスプロット（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Figure 14.3.2.4）から、ビタミン値は大きく変動することが示された。シフト解析の結果、第 III 相併合群でデータが得られた 90 例中 66 例（73%）で、INR（ビタミン K の代替指標）が ULN を超える値に変動していたことが認められた。これらの被験者の INR データは、治験実施計画書で規定された投与中断及び追加モニタリングの基準に基づき、ベースラインからの臨床的に重大な上昇（具体的には、ベースラインの INR 値が基準範囲内の場合に INR 値が 1.5 超へ増加）を評価するためにレビューされた。INR がベースライン時に基準範囲内又は低値であったが、ベースライン後に高値に変動した 66 例のうち、14 例では投与中の INR 値が 1.5 を超過した。14 例中 11 例では、odevixibat の投与を継続している間に INR 値が改善し、3 例ではデータカットオフの最終評価時に INR 値の上昇が継続していた。これらの 3 例のうち、データカットオフ時点で 2 例は治験薬投与を継続しており、1 例は市販製品に切り替えていた。INR が 1.5 を超過した 14 例のうち、INR の上昇により治験薬中止した被験者はおらず、いずれも臨床的に推奨されるビタミン補充療法に治療抵抗性であるとは判断されなかった。上記の 66 例は、以下の「ビタミン欠乏症の続発症の可能性」に述べるように、出血事象の併発もレビューされた。

臨床的に推奨されるビタミン補充療法に治療抵抗性の脂溶性ビタミン欠乏症

2.5.5.3.1.2.2 項で概説したように、脂溶性ビタミンの欠乏症及び／又はビタミン値低下の TEAE が報告された全例について、併用薬と併せて医学的評価を行い、その事象が臨床的に推奨されるビタミン補充療法に治療抵抗性であるかどうかを判定した。この評価の結果、第 III 相併合群の 4 例（3%）がこの基準を満たした（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.1a）。これらの 4 例はいずれも A4250-008 試験のコホート 2 であった。4 例の内訳は、治療抵抗性のビタミン D 欠乏が 2 例（このうち 1 例は治療抵抗性のビタミン E 欠乏も併発）、治療抵抗性のビタミン E 欠乏、及び治療抵抗性のビタミン K 欠乏（国際標準比増加）が各 1 例であった。いずれの事象も非重篤かつ重症度は軽度であり、投与中止には至らなかった。

脂溶性ビタミン欠乏症の続発症の可能性

脂溶性ビタミン欠乏症の続発症の可能性がある TEAE についても、[5.3.5.3-5] PFIC ISS SAP の Appendix F に記載されている特定の PT に基づき評価した。なお、評価基準は広く、これらの被験者において、これらの事象の発現時点で脂溶性ビタミン値に異常があった場合となかった場合がある。

脂溶性ビタミン欠乏症の続発症の可能性がある TEAE が第 III 相併合群の 121 例中 48 例（40%）に認められた（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.1a）。これらの TEAE の発現割合は

A4250-005 試験の投与群間で同程度であり、odevixibat 40 µg/kg/日群、120 µg/kg/日群、及びプラセボ群でそれぞれ 13%、16%、及び 15%の被験者で報告された。

第 III 相併合群で多く報告されたこのカテゴリーの TEAE は、国際標準比増加（19 例、16%）、鼻出血（12 例、10%）、齲歯（6 例、5%）、凝固異常（3 例、2%）、プロトロンビン時間延長、上腕骨骨折、上肢骨折、血尿、及び耳出血（各 2 例、2%）であった。

脂溶性ビタミン欠乏症と時間的に関連がある本カテゴリーの TEAE が、121 例中 3 例（2%）に認められた。その内訳は、国際標準比増加を伴う耳出血及び鼻出血が各 1 例、ビタミン D 欠乏と鎖骨骨折、上腕骨骨折、及び上肢骨折の併発が 1 例であった。これらの TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、治験薬と関連なしと判断された。被験者番号：[redacted] の上腕骨骨折のみが重篤と判断された。

上述の通り、INR が 1.5 超に変動した被験者について、出血性事象の併発の有無を検討した結果、1 例が該当した。A4250-008 試験のコホート 2 の被験者番号：[redacted] は、投与開始後 1114～1226 日目（約 36～40 ヵ月目）に軽度の鼻出血及び口腔内出血を再発しており、その間の INR の最大値は 1.33（ベースライン値は 1）であった。当該被験者は血中ビリルビン増加により、odevixibat の投与を 1219 日目に中断した。INR の最大値は 1.66 であり、投与中断中の 1330 日目（44 ヵ月目）に報告された。その 3 週間後（odevixibat の投与中断は継続中）、1352 日目に軽度かつ重篤な鼻出血が報告された。4 日後の 1356 日目の INR は 1.48、1358 日目は 1.56 であった。重篤な鼻出血は odevixibat と関連なしと判断され、1364 日目に回復した。当該被験者はデータカットオフ日時点で本治験に継続して参加していたが、治験薬投与を中断したままであった。

2.5.5.7.1.5.3 肝臓関連事象

PFIC の基礎疾患である肝疾患の病態生理は、胆汁うっ滞及び肝生化学パラメータの上昇をもたらす。そのため、肝生化学パラメータの変動の多くは、被験者の基礎疾患、又は本治験に参加した被験者の年齢でよくみられる間欠的なウイルス性又は感染性疾患の併発に関連していると考えられた。表 2.5-8 に示すように、第 III 相併合群の長期投与期間中では、ウイルス感染症である上気道感染、上咽頭炎、COVID-19、インフルエンザ、胃腸炎、及びウイルス感染の発現割合は、それぞれ 28%、19%、18%、13%、12%、及び 11%であった

DSMB によるレビューを受けた肝臓関連事象

2.5.5.3.1.2.3 項で概説したように、第 II 相及び第 III 相試験では、SMQ「薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ」に含まれる肝臓事象、DILI の疑い、及び肝代償不全は、肝疾患の専門家で構成される DSMB によりレビューされ、因果関係を判定された。また、DSMB は、既に完了していた第 I 相試験で報告された肝臓事象も、規制当局への初回申請時までにレビューした。レビューの結果、odevixibat 投与による肝毒性リスクの可能性は示されなかった。DSMB が判定したすべての肝臓事象のデータ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点）を、最終的な原因の判定を含め、[5.3.5.3-5] PFIC ISS Listing 16.1 に記載した。

第 I 相の A4250-004、A4250-007、及び A4250-013 試験では、DSMB によるレビューを必要とする症例はいなかった。健康成人を対象とした第 I 相の A4250-001 試験では 2 例で肝機能パラメータの変動が認められ、第 II 相の A4250-003 試験では 3 例で肝機能パラメータの増加が認められ、DSMB によりレビューされた。これらの 5 例すべてが DILI の検査基準を満たしていた。

A4250-003 試験の 3 例は基礎疾患と関連ありと判定され、A4250-001 試験の 2 例は治験薬と関連なしの TEAE によると判定された。

A4250-005 又は A4250-008 試験で odevixibat 投与中に報告された事象では、第 III 相併合群 121 例中 69 例（57%）が DSMB によってレビュー及び判定を受けた。A4250-005 試験では、odevixibat 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群の 44%及び 42%が DSMB によるレビューを受け、プラセボ群では 30%が同様にレビューを受けた。

第 III 相併合群の多くの被験者（121 例中 60 例、50%）の、DILI 疑いの基準を満たした臨床検査データが DSMB によりレビューされた。DSMB によりレビューされた症例で最も多かった原因は、総ビリルビン値の上昇であった。肝代償不全の症例は報告されなかった。

DSMB のレビューの結果、1 例を除くすべての症例が被験者の基礎疾患又はその他の病因によるものと判定された。A4250-005 試験でプラセボ群であった A4250-008 試験の被験者番号：[redacted] は、アラニン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について DSMB によりレビューされ、治験薬と関連ありと判定された。当該被験者は、[redacted]8 歳の PFIC-2 の男性で、α サラセミアの病歴があり、ベースライン時の ALT、AST、及び総ビリルビン値はそれぞれ 193 U/L（ULN: 20 U/L）、210 U/L（ULN: 47 U/L）、及び 61.1 µmol/L（ULN: 20.5 µmol/L）であった。A4250-008 試験で 120 µg/kg/日投与中の Day 87 に、軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び中等度の血中ビリルビン増加が報告された。関連する検査値は、ALT 417 U/L、AST 334 U/L、及び総ビリルビン 85 µmol/L であった。当該被験者は肝生化学パラメータ上昇の 1 週間前に上気道感染を発現していた。治験責任（分担）医師は治験薬の投与中断を決定した。2 週間後、検査値異常が改善したため、120 µg/kg/日の投与が再開された。Day 109 の追跡調査で、再び肝機能検査値が上昇した（ALT が 393 U/L、AST が 364 U/L、総ビリルビンが 86 µmol/L）ため、odevixibat を 40 µg/kg/日に減量した。当該被験者は、減量後の用量を約 7 ヵ月間継続し、肝機能の状態は安定していたが、その後、治験薬の投与が再び中断された。更新されたデータに基づくと、当該被験者は低用量での投与を再開し、約 5 週間投与を継続していたが、同意を撤回し本治験への参加を取り消した。

SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」

SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」に該当する TEAE が第 III 相併合群の 121 例中 63 例（52%）に認められた（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.12）。A4250-005 試験のこれらの TEAE の発現割合は、odevixibat 40 µg/kg/日群で 26%、odevixibat 120 µg/kg/日群で 42%、及びプラセボ群で 15%であった。第 III 相併合群では、当該 SMQ で多く報告された TEAE は、血中ビリルビン増加（30 例、25%）、国際標準比増加（19 例、16%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（17 例、14%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（11 例、9%）、肝腫大及び黄疸（各 7 例、6%）であった。これらの TEAE の EAIR のレビューの結果、odevixibat の長期投与による発現率の増加は示されなかった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.2a）。当該 SMQ に含まれるその他の TEAE の発現割合はすべて 5%以下であった。

第 III 相併合群では、SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」に該当する TEAE の重症度の多くは、軽度から中等度であった。121 例中 8 例（7%）が重度の TEAE を報告しており、その内訳は、血中ビリルビン増加が 2 例、胆汁うっ滞、肝機能検査値上昇、慢性肝不全、胆汁酸増

加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1 例、及び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γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加の 3 事象の併発が 1 例であった。このうち、被験者番号：[redacted]、[redacted]、及び[redacted]でそれぞれ報告された慢性肝不全、胆汁うっ滞、及び肝機能検査値上昇は、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された重篤な有害事象であった。慢性肝不全及び胆汁うっ滞により、odevixibat の投与は中止された。

A4250-008 試験では、本 SMQ に該当する重篤な有害事象がさらに 4 例で報告されたが、いずれも重症度は軽度から中等度であり、治験薬と関連なしと評価された。これらの重篤な有害事象の内訳は、被験者番号：[redacted] の黄疸、被験者番号：[redacted] での高ビリルビン血症、被験者番号：[redacted] の血中ビリルビン増加、及び被験者番号：[redacted] の食道静脈瘤であった。これらの重篤な有害事象のうち、投与中止に至った事象はなかった。第 III 相併合群の 121 例中 3 例が血中ビリルビン増加により odevixibat 投与を中止し、このうち 1 例では国際標準比増加も中止理由として報告された。

肝生化学検査のデータ

多くの被験者は、基礎疾患により、ALT、AST、及び総ビリルビン値の上昇を伴って第 III 相試験に参加しており、それぞれ 86%、74%、及び 64%の被験者が該当する。γ-GT については、26%の被験者がベースライン時に高値であった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.5.5.2.1）。

肝生化学パラメータの臨床検査データのレビューも実施された［[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.5.2.1（SI 単位）及び Table 14.3.5.1.2（米国慣用単位）］。第 III 相併合群での肝生化学パラメータのベースラインから 72 週目までの平均変化量（SD）をレビューしたところ、ALT は−25.88（119.189）U/L、AST は−9.38（69.279）U/L 及び総ビリルビンは−25.65（120.708）μmol/L であり、わずかな改善が認められた。γ-GT の平均変化量（SD）は 8.81（46.983）U/L であり、わずかに増加した。肝生化学パラメータは、ラインプロット（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Figure 14.3.1.1～14.3.1.5）及びボックスプロット（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Figure 14.3.2.1）に示す通り、投与期間中の変動が大きかった。

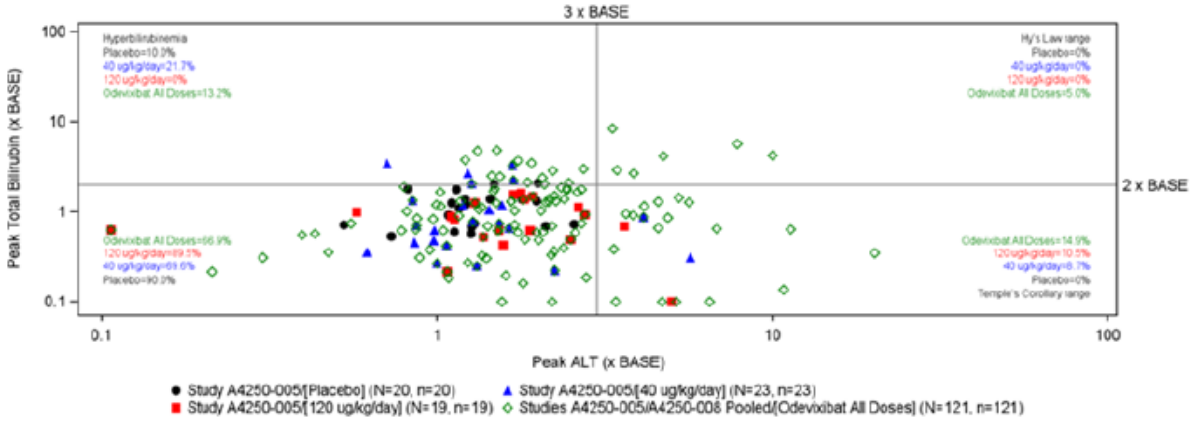
肝酵素のベースラインからの変動の臨床的意義をさらに評価するため、標準的な eDISH プロット［ALT ピーク値 対 総ビリルビンピーク値を ULN の倍数としてプロット（Merz M, et al., 2014）］を用いた解析を実施した。また、PFIC 被験者は ALT 及び総ビリルビン値が上昇した状態で治験に参加したため、投与中の値を各被験者のベースライン値の倍数としてプロットした、一般的に修正 eDISH プロットと呼ばれる（Parks D, et al., 2013）解析も実施した。

PFIC の被験者では予想されたように、各臨床検査値の ULN に対する標準 eDISH プロットでは、第 III 相併合群の 18%の被験者がベースライン時に Hy's law Quadrant［右上象限（ALT > 3 × ULN 及び総ビリルビン > 2 × ULN）］、17%が Temple's corollary quadrant［右下象限（ALT > 3 × ULN かつ総ビリルビン ≤ 2 × ULN）］に位置していた（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Figure 14.3.3.1）。治験薬投与開始後の ALT ピーク値及び当該 ALT 値の 30 日以内の総ビリルビンピーク値を標準 eDISH にプロットした結果、これらの 2 象限の被験者の割合は増加し、Hy's law Quadrant に該当する被験者は 29%に、Temple's corollary quadrant に該当する被験者は 36%となった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Figure 14.3.3.1）。

各被験者の ALT ピーク値及び総ビリルビンピーク値をベースライン値の倍数で示す修正 eDISH プロットを図 2.5-12 に示す。これらの結果は、[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.5.5.4.3 に要約した。第 III 相併合群のほとんどの被験者（97/121 例、80%）の投与中の ALT ピーク値はベースラインの 3 倍以下であった。この解析では、121 例中 6 例（5%）で Hy's law（修正 eDISH プロットの右上象限）の可能性がある検査値上昇が認められた。すべての上昇は A4250-008 試験での投与中に生じた。また、18 例（15%）で Temple's corollary quadrant（修正 eDISH プロットの右下象限）に該当する検査値上昇が認められた。

Hy's law の可能性がある 6 例のうち 4 例では odevixibat の投与を継続したが、肝生化学パラメータは改善したため、DILI ではないことが示唆された。2 例では治験薬投与を中断し、検査値の改善が認められため、odevixibat の投与を再開した。6 例のうち、肝生化学パラメータの上昇により odevixibat を中止した被験者はなかった。Hy's law の可能性がある症例については、[5.3.5.2-1]A4250-008 試験 CSR Section 12.2.3.4.3 に叙述を記載した。

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）



Data cutoff: [redacted]20[redacted]

ALT: alanine aminotransferase; BASE: baseline; N: number of patients; n: number of patients with non-missing post-baseline.

Notes: For study A4250-005, baseline is the last available assessment before the first dose of study drug. For Pooled Phase 3 studies, the baseline is the last available assessment before the first dose date of odevixibat. Plot presents peak ALT and peak total bilirubin within 30 days of peak ALT and within 28 days of last dose date; small 'n' representing number of patients with post-baseline results used to calculate proportions.

Source: [5.3.5.3-5] PFIC ISS Figure 14.3.3.3.

2.5.5.7.1.6　死亡

A4250-003、A4250-005、及び A4250-008 試験では、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの期間に死亡例は認められなかった。

2.5.5.7.1.7　重篤な有害事象

第 III 相併合群では、試験期間中、重篤な有害事象が 121 例中 38 例（31%）に認められた（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.6）。A4250-005 試験の期間中に発現した重篤な有害事象の発現

割合は、プラセボ群で最も高く（25%）、odevixibat 40 及び 120 µg/kg/日群ではそれぞれ 0%及び 16%であった。

第 III 相併合群で 2 例以上に報告された重篤な有害事象は、尿路感染、進行性家族性肝内胆汁うっ滞／疾患進行（各 4 例、3%）、胃腸炎、敗血症、ウイルス感染、下痢、胆管炎、凝血異常、上腕骨骨折、及び脱水（各 2 例、2%）であった。

第 III 相併合群で報告された重篤な有害事象の多くは、治験薬と関連なしと判断された（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.7）。治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は 2 例に発現し、いずれも下痢であった。A4250-005 試験で odevixibat 120 µg/kg/日群であった被験者番号：[redacted] では、A4250-008 試験の投与中に重症度が中等度の下痢及び潰瘍性大腸炎を併発し、これらの事象のために odevixibat を 9 日間投与中断した。当該被験者はさらなる下痢を報告することなく、odevixibat 投与を再開し、その後に市販製剤に移行した。A4250-008 試験のコホート 2 の被験者番号：[redacted] では、重篤な有害事象として重症度が軽度の下痢及び中等度の体重減少が報告された。これらの事象のため、odevixibat の投与は中止された。下痢は 6 ヵ月後に回復したと報告された。重篤な有害事象により、その他 4 例で投与中止に至った。その内訳は、A4250-005 試験でプラセボ群かつ A4250-008 試験でコホート 1 の 2 例［PFIC の悪化（被験者番号：[redacted]）及び疾患進行（被験者番号：[redacted]）］、並びに A4250-008 試験のコホート 2 の 2 例［慢性肝不全（被験者番号：[redacted]）、及び胆汁うっ滞（被験者番号：[redacted]）］であった。

A4250-003 試験では、重篤な有害事象が PFIC 被験者 10 例中 2 例に報告された（[5.3.5.2-2] A4250-003 試験 CSR Section 12.3.2）が、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

2.5.5.7.1.8 治験薬の投与中断／減量、又は投与中止に至った有害事象

2.5.5.7.1.8.1 治験薬の投与中断／減量に至った有害事象

第 III 相併合群では、治験薬の投与中断に至った TEAE が 121 例中 42 例（35%）で発現した。A4250-005 試験で治験薬の投与中断に至った TEAE の発現割合は、40 µg/kg/日群（13%、3 例）と比較して 120 µg/kg/日群（32%、6 例）で高かった。プラセボ群では、治験薬の投与中断に至った TEAE は、1 例（5%）に認められた。発現割合が 120 µg/kg/日群で高かった主な理由は、SOC「臨床検査」での治験薬の投与中断に至った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割合が高かったからであった。「臨床検査」での治験薬の投与中断に至った TEAE の発現割合は、odevixibat 120 µg/kg/日群（21%）の方が、40 µg/kg/日群（9%）又はプラセボ群（5%）と比較して高かった。

第 III 相併合群での治験薬の投与中断の多くは肝生化学パラメータの上昇（26 例、21%）によるものであり、その中で最も多く報告された事象は、血中ビリルビン増加（22 例、18%）であった。発現割合 5%以上で報告された治験薬の投与中断に至ったその他の TEAE は、下痢及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 9 例、7%）、並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（6 例、5%）のみであった。TEAE によって投与中断した被験者の多くは治験薬投与を再開可能であった。投与中断に至った TEAE によって odevixibat を投与中止したのは 2 例のみであった。

第 III 相併合群では、121 例中 10 例（8%）が治験薬を 120 µg/kg/日から 40 µg/kg/日に減量した。そのうち 6 例は治験薬投与を中断しており、投与再開時に odevixibat を 40 µg/kg/日に減量した。残りの 4 例は治験薬投与の中断はせずに減量した。治験薬の減量の理由は、肝生化学パラメータの上昇が 5 例、下痢が 3 例、及び便秘が 2 例（うち 1 例は直腸出血も併発）であった。減量した 10 例のうち 5 例は、その後 120 µg/kg/日に再増量した。残りの 5 例は減量したままであった。

2.5.5.7.1.8.2 治験薬の投与中止に至った有害事象

第 III 相併合群では、治験薬の投与中止に至った TEAE が 11 例（9%）に認められ、その内訳は A4250-005 試験の 120 µg/kg/日群の 1 例、及び A4250-008 試験の 10 例であった。治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した被験者の一覧を[表 2.7.4-34]に示す。

2 例以上に発現した投与中止に至った TEAE は、下痢及び血中ビリルビン増加［各 3/121 例（2%）］のみであった。治験薬の投与中止に至った TEAE のうち、治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE が 6 例で報告された。その内訳は、下痢が 3 例（うち 1 例は体重減少も報告）、血中ビリルビン増加が 2 例（うち 1 例は国際標準比増加も報告）、及び易刺激性が 1 例であった。これらの TEAE の重症度はすべて軽度から中等度であった。

重篤な有害事象かつ治験薬の投与中止に至った TEAE が 5 例で報告された。全例が A4250-008 試験中に発現し、その内訳は、進行性家族性肝内胆汁うっ滞（被験者番号：[redacted]）、慢性肝不全（被験者番号：[redacted]）、疾患進行（被験者番号：[redacted]）、胆汁うっ滞（被験者番号：[redacted]）、及び下痢（被験者番号：[redacted]）であった。重症度が中等度であった下痢（被験者番号：[redacted]）を除き、これらの TEAE は治験薬と関連なしと判断された。

A4250-003 試験では、治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

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

TEAE はコホート 1 では 2 例中 2 例（100.0%）で報告され、コホート 2 では報告されなかった。

治験薬と関連ありの TEAE、重篤な有害事象、重度の TEAE、死亡に至った TEAE、及び治験薬の投与中止、又は中断／減量に至った TEAE は報告されなかった（[5.3.5.1-2] Study A4250-J005 CSR 表 12.2-1）。

海外第 III 相試験で注目すべき TEAE として設定されていた、臨床的に重大な下痢、臨床的に推奨されるビタミン補充療法に治療抵抗性の脂溶性ビタミン欠乏症の新規発現又は悪化、及び肝臓関連事象も発現しなかった。

コホート 1 で発現した TEAE は、乱視、COVID-19、上咽頭炎、膿疱、上気道感染、蕁麻疹が 2 例中各 1 例（50.0%）であった（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 12.2-2）。

2.5.5.7.3 A4250-J005 試験の継続投与期の安全性

継続投与期（48 週）までの時点での有害事象の発現はコホート 1 の 2 例（2/2 例、100.0%）で報告され、コホート 2 では報告されなかった（0/1 例、0.0%）。また、副作用、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、投与の中止に至った有害事象は報告されなかった。

いずれのコホートにおいても、注目すべき有害事象（肝機能低下、肝関連事象、脂溶性ビタミン欠乏症、脂溶性ビタミン欠乏症の可能性のある後遺症、臨床的に重要な下痢、及び出血イベント）は報告されなかった。

2.5.5.8 臨床検査値

臨床検査値の要約を[2.7.4.3]に記載した。

2.5.5.8.1 血液学的パラメータ

第 III 相併合群では、ベースラインから 72 週目までの平均変化量はわずかであり、odevixibat の投与中の血液学的パラメータに臨床的意義のある変化は認められなかった。概して、第 III 相併合群で認められた 72 週目までのわずかな平均の変化は、A4250-005 試験の 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群での結果と同程度であった［[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.5.1.1（SI 単位）及び Table 14.3.5.1.2（米国慣用単位)］。長期投与での基準範囲から高値又は低値への変動を分析した結果、臨床的意義のある変動は認められなかった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.5.5.1.1 及び Table 14.3.5.5.1.2)。ヘモグロビン、白血球数、好中球数、及び血小板数の来院ごとのボックスプロットを[5.3.5.3-5] PFIC ISS Figure 14.3.2.2 に示した。

INR の考察を 2.5.5.7.1.5.2 項に記載した。

A4250-J005 試験では、odevixibat の投与中の血液学的パラメータに臨床的意義のある変化は認められなかった（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 16.2.8-2)。

2.5.5.8.2 生化学的パラメータ

第 III 相併合群では、odevixibat 投与中に電解質、アルブミン、腎機能パラメータを含む主要な生化学的パラメータに臨床的に意義のある変化は認められなかった［[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.5.2.1（SI 単位）及び Table 14.3.5.2.2（米国慣用単位)］。肝生化学パラメータの考察を 2.5.5.7.1.5.3 項に記載した。

A4250-005 試験では、これらの生化学パラメータのベースラインから最終評価時点までの平均変化量は、すべての投与群で小さく、odevixibat 群及びプラセボ群、並びに odevixibat 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群で同様の結果であった。これらのパラメータについて、長期投与でのベースラインから基準範囲より高値又は低値への変動を分析した結果、安全性の懸念は認められなかった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.5.5.2.1 及び Table 14.3.5.5.2.2)。アルブミン、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、クロール、及びカルシウムの来院ごとのボックスプロットを、[5.3.5.3-5] PFIC ISS Figure 14.3.2.1 に示した。

A4250-J005 試験では、コホート 1 の 1 例の ALT がベースライン時に ULN を大幅に超えていたが（2 倍超)、治験期間中にベースライン値の半分未満に減少した。他の 2 例の ALT はベースラインで ULN をわずかに上回っており、治験期間中も大きな変動はなかった。その他の生化学的パラメータにも臨床的意義のある変化は認められなかった（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 14.3.4-1)。

2.5.5.9 バイタルサイン及びその他の安全性評価

第 III 相併合群での odevixibat 投与中の血圧、心拍数、呼吸数、体温、身長、及び体重を含むバイタルサイン測定値のベースラインからの変化を分析した結果、臨床的に意義のある変化は認

められなかった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.5.6）。A4250-005 試験では、最終評価時までのバイタルサイン測定値の平均変化量は小さく、odevixibat 群及びプラセボ群、並びに odevixibat の各用量群間で同様の結果であった。ベースライン以降の最高値又は最低値への変動についてシフト分析をした結果、安全性の懸念は認められなかった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.5.7.1 及び Table 14.3.5.7.2）。

肝臓及び脾臓の腹部超音波検査の結果でも、安全性の懸念は認められなかった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.5.8）。

A4250-J005 試験では、腹部超音波検査の結果、肝臓はコホート 1 の 1 例ではベースライン：Abnormal（Slightly stiff, but not enough to be considered cirrhosis）、24 週時：Normal であった。コホート 2 の 1 例では、ベースライン：Abnormal （swellings）、24 週時：Normal であった。コホート 1 のもう 1 例ではベースライン、24 週時ともに Normal であった。

その他のバイタルサイン及びその他の安全性評価でも臨床的意義のある変化は認められなかった（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 16.2.9-1、表 16.2.9-2、表 16.2.9-3、表 16.2.9-4）。

2.5.5.10 心電図を含む心臓の安全性

非臨床試験のデータでは、臨床試験で示された極めて低い全身曝露量では、odevixibat が心伝導を含む心血管系への副作用を引き起こす可能性は低いことが心電図検査による評価で示された。

これは、健康なボランティアを対象とした第 I 相試験（[表 2.7.4-39]）で実施された心電図検査の結果によって裏付けられている。利用可能な第 I 相試験のデータに基づくと、odevixibat の臨床最大用量（すなわち 120 µg/kg/日）投与後の曝露量が低い（最高濃度が約 1 nmol/L）ことから、専用の QT 試験の実施は FDA により免除された。これは母集団 PK 解析（2.5.3.4 項）の結果に基づいて確認された。

いずれの臨床試験も、補正 QT 間隔に対する odevixibat の影響を評価することを主目的として計画されたものではないが、第 I 相試験で得られた結果及び第 II 相、第 III 相試験での odevixibat 投与時の臨床所見（2.5.5.7 項）では、重大な心電図変化や心血管系事象は認められなかった。

臨床試験のデータによると、odevixibat の全身曝露は最小限で、一過性のナノモル単位の血漿中濃度（定量可能な場合）であり、odevixibat が不整脈や補正 QT 間隔延長の誘発に対し、重大なリスクをもたないことを示唆している。

2.5.5.11 第 I 相試験の安全性データの概要

Albireo 社が治験依頼者を務める以下の odevixibat の第 I 相試験では、健康な成人を対象に odevixibat の安全性の追加データを収集した。

- A4250-001 試験：健康な成人ボランティアを対象とし、odevixibat の単回投与及び反復投与を評価した第 I 相試験（ヒトを対象とした最初の試験）
- A4250-004 試験：健康な成人ボランティアを対象とし、odevixibat 9.6 mg（9600 µg）を 3 つ条件（空腹時、高脂肪・高カロリー朝食摂取後、又はアップルソースに振りかけ）のうちのいずれかで単回投与した際の影響を評価した第 I 相試験（食事の影響試験）
- A4250-007 試験：成人の男性ボランティアを対象とし、単回投与時の ADME を評価した第 I 相試験

- A4250-J001 試験：健康な日本人男性を対象とし、反復投与時の PK/PD を評価した第 I 相試験
- A4250-013 試験：健康な成人ボランティアを対象とし、ミダゾラム及びイトラコナゾールとの薬物相互作用を評価した第 I 相試験
- A4250-022 試験：健康な成人女性ボランティアを対象とし、脂溶性の COC（EE/LVN）との薬物相互作用を評価した第 I 相試験

これらの第 I 相試験の概要（対象集団及び投与レジメンを含む）を[表 2.7.4-45]に示す。

Odevixibat は、第 I 相試験で検討されたすべての投与レジメンで概ね良好な忍容性を示した。第 I 相試験のすべての TEAE の重症度は軽度から中等度であり、重度の TEAE は認められなかった。死亡例又は重篤な有害事象は報告されなかった。6 試験を通して、A4250-013 試験で odevixibat 7.2 mg を 1 日 1 回投与された 1 例が、odevixibat との関連が疑われる腹痛、筋肉痙攣、振戦、及び嘔吐を理由に試験を中止した。また、A4250-022 試験で EE/LVN を単回投与し、その後 odevixibat 3 mg を 1 日 1 回投与した 1 例が、治験薬と関連なしと判断された COVID-19 により投与を中止した。

健康な成人で最も多かった TEAE の SOC は「胃腸障害」であり、主に腹痛を伴う下痢であった。

SAD/MAD 試験（A4250-001 試験）の 2 例で、追跡調査時又は追跡調査後に、肝機能検査値（AST、ALT、クレアチンキナーゼ）の上昇が認められた。しかし、2 例共に、本事象は治験薬と関連なしの TEAE によるものであり、その TEAE とはそれぞれ身体損傷に伴う筋酵素異常及び本治験参加とは無関係の特定出来ない環境条件の影響によるアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。

第 I 相試験では、バイタルサイン、心電図、及び理学的検査で臨床的に意義のある所見は認められなかった。

2.5.5.12 特別な患者集団及び状況下の安全性

2.5.5.12.1 内因性及び外因性因子

安全性に関するサブグループ解析の詳細を、[2.7.4.5]に示した。

内因性因子（年齢、性別、人種、PFIC 分類、BSEP サブタイプ、及びベースライン時の腎機能又は肝機能の障害）は、odevixibat の安全性プロファイルに臨床的に意義のある影響を及ぼしていないことが示唆された。

18 歳以上の成人被験者のデータは限られており、第 III 相併合群の 121 例中 7 例（6%）のみであった。これらの 7 例での odevixibat の安全性プロファイルは、18 歳未満の被験者の全体的な安全性プロファイルと一致していた（[2.7.3.4.3.3]）。これまでに実施した odevixibat の臨床試験には 65 歳以上の被験者は含まれていなかった。

第 III 相試験に登録された被験者の大半は PFIC-1 及び PFIC-2 であった。A4250-008 試験のコホート 2 には、PFIC-3 が 7 例、突発性の PFIC 型が 4 例、PFIC-4 及び PFIC-6 が各 2 例登録された。概して、これらの 15 例での TEAE の種類及び発現割合は、PFIC-1 及び PFIC-2 の被験者で報告されたものと類似していた。

腎機能障害

軽度の腎機能障害を有する患者では用量調節は必要ない。中等度又は重度の腎機能障害、又は血液透析を必要とする末期腎不全の患者での odevixibat 使用時の臨床データはない。しかし、血漿中濃度が低く、腎排泄がほとんどないため、これらの患者では用量調節は必要ない。

肝機能障害

軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者には用量調節は必要ない。重度の肝機能障害（Child-Pugh C）を有する患者での odevixibat 投与は、充分には調査されていないが、吸収がほとんどないため、用量調節は必要ない。しかし、これらの患者に対して odevixibat を投与する場合、副作用を注意深くモニタリングすることが推奨される。

2.5.5.12.2 薬物相互作用

非臨床の *in vitro* 試験のデータから、odevixibat は CYP3A4 を阻害する可能性があり、また、odevixibat は P-gp の基質であることが示唆された（2.5.3.3.1 項）。これに基づき、健康成人を対象とした薬物相互作用試験（A4250-013 試験）が計画され、経口ミダゾラムをプローブ基質として用い、odevixibat の経口投与が *in vivo* で腸管の CYP3A4 を阻害するかどうかを評価した。また、強力な P-gp 阻害剤であるイトラコナゾールが odevixibat の PK に影響を与えるかどうかも評価した。本試験の結果から、CYP3A4 の基質となる薬剤又は強力な P-gp 阻害剤は、用量調節なしで odevixibat と併用投与できることが示された（2.5.3.3.2.1 項）。その他の潜在的に関連するトランスポーターを介した相互作用は *in vitro* では確認されなかった。

脂溶性の経口避妊薬（EE/LVN）を用いた薬物相互作用試験（A4250-022 試験）の結果、脂溶性の経口避妊薬は用量調節なしで odevixibat と併用できることが示された（2.5.3.3.2.2 項）。

臨床試験では、一部の被験者で脂溶性ビタミン値の減少が観察されたため、脂溶性ビタミン値をモニタリングすべきである。

2.5.5.12.3 妊娠及び授乳時の使用

動物実験では生殖毒性が認められた。Odevixibat の投与は妊娠中及び避妊を行っていない妊娠可能な女性には推奨されない。妊娠可能な女性は、odevixibat 投与中には有効な避妊法を用いるべきである。

Odevixibat のヒトの母乳中への移行、授乳による乳児への影響、又は母乳の産生への影響に関するデータはなく、新生児／乳児へのリスクを排除することはできない。授乳を中止するか、又は odevixibat 投与を中止／中断するかは、子供にとっての授乳のベネフィットと母親にとっての治療のベネフィットを考慮して決定すべきである。

妊娠中及び／又は授乳中に odevixibat に曝露した女性における妊娠のリスク、母体の合併症、並びに発育中の胎児、新生児、及び乳児に対する影響を評価するレジストリを利用した研究が進行中である（2.5.5.14 項）。

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

BA 患者を対象とした試験（A4250-011 及び A4250-016 試験）、ALGS 患者を対象とした試験（A4250-012 及び A4250-015 試験）、マネージドアクセスプログラム（PFIC-EAP A4250-014 及び

ALGS-CUP A4250-023)、並びに Medical Need Program から得られた追加の安全性情報は、[5.3.6-1] PBRER（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に記載した情報に基づいてレビューされた。

これらの試験のデータのレビューの結果、新たな安全性情報は特定されていない。

これらの試験及びプログラムから得られた安全性データの概要を[2.7.4.6.2]に記載した。

2.5.5.14 市販後のレジストリを利用した非介入研究

PFIC 患者を対象に、odevixibat の安全性上の問題の特定、特徴付け、定量化、又は安全性プロファイルの確認を主な目的とした、市販後のレジストリを利用した非介入研究が 3 件実施されている。これらの研究への参加は任意である。

- A4250-017 試験は、妊娠中及び／又は授乳中に odevixibat に曝露した女性における妊娠のリスク、母体の合併症、並びに発育中の胎児、新生児、及び乳児に対する影響を評価する長期の観察研究である。この試験には、妊娠中及び／又は出産後 1 年目までの授乳期間中に odevixibat を少なくとも 1 回投与された被験者が含まれる。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の年次報告のデータカットオフ時点で、2 例が登録された。これらの症例に有害事象は報告されていない。妊娠及び／又は授乳期間中に odevixibat に曝露された母体、胎児、及び乳児の転帰に関する報告は、公表された文献では確認されていない。Odevixibat に曝露された臨床試験の被験者、又は被験者のパートナーには妊娠は認められていない。年次報告書のデータカットオフ日現在、入手可能なデータは、妊娠期間中及び／又は授乳期間中の odevixibat の曝露に伴う妊娠、母体又は乳児へのリスクを評価するのに十分ではなかった。詳細な情報を[2.7.4.6.3.1]に記載した。
- A4250-019 及び A4250-021 試験は、PFIC の治療における odevixibat の実臨床での使用状況を調査するために計画された、非介入型のレジストリを利用した長期の観察研究である。両試験とも、すべての PFIC 患者（odevixibat 投与例及び未投与例を含む）を対象とした TreatFIC という疾患レジストリからデータを前向きに収集する。A4250-019 試験の主な目的は、重度の下痢の発現、脂溶性ビタミン欠乏症の臨床症状、脂溶性薬剤の有効性、栄養状態、並びに肝機能及び肝毒性の徴候に対する odevixibat の安全性を評価することである。A4250-021 試験の主な目的は、臨床イベント（胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術、肝移植、又は死亡）の初回発生に対する odevixibat の効果を評価することである。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の第 2 回年次中間報告のデータカットオフ時点で、TreatFIC レジストリには、登録前後に odevixibat を投与された 12 例（既存の使用例）及び odevixibat 未投与の 14 例の計 26 例が登録された。既存の使用例のうち 1 例で 3 日を超えて持続する下痢が認められたが、血性下痢、脱水症状又は電解質失調を伴う下痢は報告されなかった。死亡例は報告されておらず、胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術を受けた被験者もいなかった。追跡期間中に 1 例（既存の使用例）が肝移植を受けた。

これらのレジストリを利用した研究から得られた安全性データを[2.7.4.6.3]に要約した。

2.5.5.15 市販後データ

20[redacted] 年の Bylvay の上市以降、[5.3.6-1] PBRER の最新データカットオフ日である 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの累積の市販後投与例数は推定で 737 例であった［[5.3.6-1] PBRER（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、Table 5］。本推定数は、薬剤の供給量に基づくものである。

データのレビューの結果、安全性情報の参考文献に記載されている推奨事項に従い、承認された効能効果の範囲内で投与された場合、odevixibat に新たな重要な安全性の問題が生じる証拠は得られていない。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

PFIC に関する関連する科学的背景の詳細なレビューを 2.5.1.3 項に示した。

PFIC は肝障害の進行を伴う胆汁うっ滞、及び難治性のそう痒を主な合併する、希少かつ生命を脅かす疾患である。PFIC 患者の血清中胆汁酸の上昇は、これらの小児にみられる進行性の肝障害に関連しており（van Wessel DBE, et al., 2020）、また血清胆汁酸の上昇は胆汁うっ滞性そう痒とも関連していると考えられているが、そう痒の正確なメカニズムはまだ判明していない（Mehl A, et al., 2016）。PFIC の診断法は、日本と欧米で同様であり、日本人と非日本人間で PFIC の病態に差はない。

Odevixibat の海外販売承認以前は、日本をはじめ他の国々でも利用可能な治療選択肢は、栄養補給、ビタミン補給、そう痒などの肝外症状の対症療法など、疾患の臨床徴候及び症状に対する非特異的治療を含む対症療法のみであった。対症療法が有効であることはまれであるため、通常、胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術や肝移植などの外科的治療が検討され、PFIC 患者の多くは末期肝疾患又はそう痒のために小児期に肝移植を受けていた（Mehl A, et al., 2016）。これらの外科的処置を行わなかった場合、多くの患者の生存期間は短かかった。胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術や肝移植などの外科的治療を受けていない PFIC 患者の生存率は、10 歳で約 50%、20 歳では 10%未満であり、疾患の急速な進行が致命的であることを示している（Pawlikowska L, et al., 2010）。

2.5.6.2 適応となる患者集団及び試験対象集団

欧米及び日本での odevixibat の有効性及び安全性試験では、主に PFIC-1 及び PFIC-2 の患者を対象に評価した。その他のより希少なサブタイプ（突発性を含む）である PFIC-3、PFIC-4、及び PFIC-6 の患者は、長期継続投与試験（A4250-008 試験）のコホート 2 で odevixibat を投与された。Odevixibat の適応となる患者集団は、すべてのタイプの PFIC 患者である。本申請資料に概要を記載し、以下に要約した利用可能なエビデンスにより、odevixibat が PFIC-1 及び PFIC-2 の患者に対する安全性及び有効性が明確に示されており、また他のタイプの PFIC 患者に対する安全性及び有効性も示されている。さらに、PFIC-1 及び PFIC-2 の患者における odevixibat の臨床データを他の PFIC サブタイプの患者に外挿することは、適応となる患者集団と試験対象集団の疾患の理解、odevixibat の PK 及び PD の理解、並びに 2 つの集団の発達生理学的な類似性を考慮すると理論的に支持される（詳細は 2.5.1.3.1.1 項参照）。この外挿は、EMA の外挿に関するガイドライン（EMA, 2018）に準拠している。

すべての PFIC サブタイプは、基礎となる遺伝的変異に関係なく、血清中胆汁酸濃度の上昇と重度のそう痒を伴う胆汁うっ滞を発症する。これらの PFIC の症状は臨床的に重要である。すなわち、血清中胆汁酸濃度の上昇は持続的な肝細胞損傷と進行性肝疾患をもたらし、そう痒はしばしば最も問題となる症状であり、これらの症状のため多くの患者で肝移植が必要となる。

Odevixibat は、すべての PFIC サブタイプの患者に共通する IBAT の活性を阻害することにより、血清中胆汁酸濃度の上昇とそう痒に直接作用する。Odevixibat の作用部位は、基礎となる生化学的異常から遠位にあり、さまざまな PFIC サブタイプの原因となる遺伝子異常とは関連がない。

Odevixibat の海外臨床試験に登録された PFIC-1 及び PFIC-2 以外の PFIC サブタイプの患者数は少なく、これは PFIC-3、PFIC-4、及び PFIC-6 患者の有病率が非常に低いことを反映しており、国内第 III 相試験でも A4250-J005 試験に登録された患者の 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。これらの PFIC サブタイプに対する代替治療がないこと及び odevixibat のベネフィット・リスクプロファイルを考慮すると、これらの患者を odevixibat の適応となる患者集団に含めることは適切であると考える。

Odevixibat の製品情報にすべての PFIC サブタイプを含めることについての根拠は、学術誌に掲載された公表論文により裏付けられた（Kamath BM, et al., 2020）。著者らは、「非臨床及び臨床データは、胆汁うっ滞性肝疾患及びその他の疾患を治療するために腸肝循環を遮断する非侵襲的選択肢として IBAT 阻害剤を支持している。これらは経口投与され、特定の生体分子に対して選択的に作用し、かつその作用が可逆的又は一時的である化合物であり、最小限の全身曝露により腸内胆汁酸の再吸収を減少させる。これらは、薬理学的に胆汁酸の腸肝循環を遮断し、肝臓での胆汁酸の蓄積を減少させ、肝胆道障害の可能性を減らすことで、PFIC 及び ALGS の症状を軽減する上で重要な役割を果たす可能性がある。」という声明でレビューを締めくくっている。

2.5.6.3　ベネフィット

Odevixibat は、A4250-005 試験の 24 週間の投与期間において、そう痒の重症度を統計学的に有意に減少させた。主要評価項目では、痒み評価が改善した評価の割合を評価した。この評価では、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。主要解析で使用した引っ掻きスコアの 1 ポイント以上の低下は、独立したグループによって実施された盲検化された心理計測分析に基づいて臨床的に意義があると考えられた。24 週間において痒み評価が改善した評価の割合の平均値は、40 及び 120 µg/kg/日群のいずれもプラセボ群と比較して有意に高かった。一方、40 及び 120 µg/kg/日群の痒み評価が改善した評価の割合の差は統計学的に有意ではなく、2 つの投与群の効果に大きな差はみられなかった。

そう痒の有効性主要評価項目の臨床的な重要性は、9 週から 12 週、及び 21 週から 24 週でのベースラインから臨床的に意味のある引っ掻きスコアの低下（1 ポイント以上の低下）を達成した患者の割合は、他の評価項目の解析結果からも裏付けられている。両時点で、臨床的に意味のある低下を示した割合は、odevixibat 群の被験者でプラセボ群の被験者よりも高かった。

患者にとって重要な点は、そう痒症状が、4 週間以内という短期間内で改善したことである。そう痒症状の低下は A4250-005 試験の 24 週間を通じて維持され、A4250-008 試験の長期継続投与中も持続し、一部の患者では最長 2 年にわたって持続性が示されている。A4250-008 試験は非盲検試験であるが、その結果から、72～96 週間を通じてそう痒症状の改善が維持されていることが示されている。

PFIC の患者の重要な治療目標は、夜間に発生し、小児の睡眠を妨げる重度のそう痒を改善することである。これにより、小児の疲れが軽減され、集中力が向上し、学業成績も向上すると考えられる。主要評価項目である昼夜の痒み評価と一致して、夜間及び日中のそう痒症状の両方で、プラセボ群と比較して odevixibat 群でより大きな改善が得られ、これらの改善は長期投与期間中も維持された。

年小児では夜間の重度のそう痒は、保護者の睡眠にも影響を及ぼす。A4250-005 試験では、そう痒の改善と一致して、いくつかの観察者報告による睡眠パラメータの改善が観察された。睡眠の改善により、プラセボを投与された患者と比較して、odevixibat を投与された患者では日中の疲労スコアが改善した。重要なことは、日中及び夜間のそう痒と睡眠障害の改善が、A4250-008 試験での odevixibat の長期投与中も維持されたことである。

そう痒に関する結果と同様に、40 及び 120 µg/kg/日の用量での odevixibat による治療は、PFIC 患者の血清中胆汁酸の減少にも効果的であることが示された。両用量ともに、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 A4250-005 試験における 24 週間の投与後に空腹時血清中胆汁酸濃度が 70 µmol/L（28.6 µg/mL）以下に到達した被験者の割合は、プラセボと比較して統計学的に有意に高かった。Odevixibat 群では、40 µg/kg/日群の方が数値的に高い値を示したが、odevixibat 群間の差は統計学的に有意ではなく、40 及び 120 µg/kg/日群の成績に大きな差はなかった。副次及び探索的評価項目の解析では、odevixibat 群の両方で投与終了時までのベースラインからの血清中胆汁酸濃度の平均値の低下が観察されたが、一方、プラセボ群ではベースラインからの上昇が観察された。Odevixibat 投与による血清中胆汁酸の減少は投与開始後 4 週間以内に迅速に起こり、8 週間後に最大の改善を示し、その後も A4250-005 試験の投与終了まで持続した。

血清中胆汁酸の減少は、A4250-008 試験における odevixibat の長期投与期間中に維持又はさらに改善した。血清中胆汁酸の減少による臨床的に長期的なベネフィットは、NAPPED コンソーシアムの出版物に基づいて確立されている（van Wessel DBE, et al., 2019a; van Wessel DBE, et al., 2020）。これらの論文では、いずれも血清中胆汁酸濃度の減少が、PFIC-1 及び PFIC-2 患者の本来の肝臓の生存期間の有意な延長に関連していると結論付けており、血清中胆汁酸を長期的なアウトカムを予測するものとして使用できることが支持されている。Odevixibat を投与された PFIC 患者の 40%近くが、これらの NAPPED 論文で報告されたとおり、本来の肝臓の生存期間の延長に関連する血清中胆汁酸濃度の減少を達成した。

第 III 相の PFIC 試験の被験者は、胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術や肝移植の必要性とその時期を評価するために追跡調査中である。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で、odevixibat 投与を受けた 121 例のうち 19 例（16%）が胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術、又は肝移植を受けており、そのすべてが A4250-008 試験で報告された。これらの外科手術の割合は、A4250-005 試験でプラセボを投与された、又は A4250-008 試験のコホート 2 に登録された odevixibat による治療未経験の被験者（79 例中 14 例、18%）で、両試験で odevixibat 投与を受けた被験者（37 例中 5 例、14%）よりも高かった。現在のデータによると、odevixibat による治療開始から 4 年間で手術を必要としなかった場合の生存率（胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術や移植の両方を含む）は 76%、本来の肝臓の機能を維持できた割合は 83%であった。

PFIC 患者では血清中胆汁酸濃度の上昇により進行性肝疾患を伴う胆汁うっ滞が起こるため、odevixibat の臨床試験では、ALT、AST、総ビリルビンを含む胆汁うっ滞の生化学的指標、及び肝臓の状態・機能を評価するその他の指標を評価した。Odevixibat に関する利用可能なデータは、odevixibat 投与開始後に平均 ALT、AST、総ビリルビンが改善し、PELD 及び MELD スコアがわずかに改善したことを示している。既存の文献（Arnell H, et al., 2010; Barshes NR, et al., 2006; Bull LN, et al., 2018a; Yang H, et al., 2009）に報告されている線維化段階及び疾患の重症度と

A4250-008 試験のデータの間接比較から、odevixibat の長期投与が肝状態の改善又は安定化をもたらすことが示されている。

A4250-005 試験では、全体的な症状緩和評価尺度（GIC 及び GIS）の使用も探索的評価項目として、odevixibat がそう痒及び睡眠に与える影響を更に評価した。Odevixibat を投与された被験者の保護者は、プラセボを投与された被験者の保護者と比較して、24 週時点でのそう痒と睡眠の両方における改善を報告した。PedsQL 総合スコア及び家族への影響スコアの結果も、odevixibat を投与された患者では 24 週時点で改善したが、プラセボを投与された患者ではほとんど変化がなかった。これらの QoL の改善と全般的な症状の緩和は、odevixibat の長期投与中も持続した。

慢性疾患と重度の症状に加えて、PFIC 患者は脂肪の吸収不良を有し、その結果、年齢に対する正常な体重及び身長の中央値より低い値を示す成長遅延がみられる。成長は A4250-005 及び A4250-008 試験の両方で評価した。非盲検継続投与試験（A4250-008 試験）に参加した患者では、成長の大幅な改善が観察された。Odevixibat の長期投与期間中に平均身長と体重の Z スコアが約 0.4 改善し、成長の追い上げが示された。

A4250-005 試験及び併合データのサブグループ解析によると、血清中胆汁酸の減少とそう痒の重症度の改善に対する効果は、人口統計学的特性及びベースライン疾患特性に基づく被験者サブグループ全体で類似していた。

重要な点として、すべてのタイプの PFIC 患者が odevixibat 投与によって治療効果が得られていることであるが、特に PFIC-2 及びその他のタイプの PFIC の患者では PFIC-1 の患者よりも血清中胆汁酸の濃度低下が良好であった。そう痒症状の改善については、PFIC のタイプ間で同様であった。

国内第 III 相試験（A4250-J005 試験）では、有効性の評価が可能であった被験者数はコホート 1 で 2 例、コホート 2 で 1 例であった。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。主要評価項目の基準の一つである「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」は、主要コホートであるコホート 1 の 1 例（50.0%）に認められた。また、当該被験者では痒み評価（ObsRO）及び GIC（引っ掻き／睡眠）でも改善が報告された。本申請時点では、日本人被験者での継続投与期のデータは得られておらず、24 週時までの有効性が示された。

以上の結果を要約すると、odevixibat による治療は、血清中胆汁酸の統計学的に有意かつ臨床的に重要な減少をもたらし、またそう痒についても統計学的に有意かつ臨床的に意義のある減少をもたらした。欧米をはじめ日本の小児 PFIC 患者にとって、そう痒は肝移植が必要となる主要な 2 つの理由のうちの 1 つであり、odevixibat はそう痒を効果的に軽減することにより、この患者集団における肝移植が必要になるまでの期間の延長、あるいは予防の可能性を有している。さらに、これらの患者にとって、肝移植が必要となる 2 つ目の主要な理由は、長期間の胆汁うっ滞による末期肝疾患である。Odevixibat による血清中胆汁酸濃度の低下は、肝機能の改善や肝移植が必要になるまでの期間の延長にもつながる可能性がある。現在のデータに基づくと、odevixibat の投与を受けた患者で 4 年間本来の肝臓の機能を維持できた割合は 83%であった。

Odevixibat が患者にもたらす全体的な健康とウェルビーイングへの影響は、成長の改善、多くの睡眠パラメータの改善、そして患者及びその家族の QoL の向上を含む複数のエンドポイントのエビデンスの積み重ねによって示されている。

2.5.6.4 リスク

Odevixibat による治療の忍容性は、国内外ともに良好であった。予測されない副作用は報告されなかった。死亡はなく、治験薬に関連した重篤な有害事象や有害事象による治験中止例もほとんどなかった。報告された TEAE の重症度の大部分は、軽度から中等度のものであり、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

海外臨床試験で、odevixibat 投与期間中に最もよくみられた有害事象は、軽度から中等度の胃腸障害であり、主に下痢、嘔吐、腹痛が報告された。嘔吐と腹痛の報告はすべて軽度から中等度で、非重篤であった。下痢は 30%以上の患者でみられ、うち 9 例（7%）に臨床的に重要な下痢がみられた。下痢の持続期間は 21 日以上で、これらは他の病因がない下痢、重度の下痢、重篤な有害事象として報告された下痢、経口及び／又は静脈内投与の補液やその他の治療介入を必要とする脱水症状を伴う下痢であった。下痢のため 3 例で投与中止、3 例で用量減量が行われた。

PFIC 患者は胆汁酸の腸内への放出が減少し、栄養素の吸収が不良となるため、脂溶性ビタミンの欠乏リスクにさらされる。Odevixibat の長期投与期間中にビタミンレベルの低下が観察された。全体で、30%の被験者で脂溶性ビタミン欠乏の有害事象が報告された。これら被験者の大多数は適切なビタミン補給に反応したが、治療抵抗性の脂溶性ビタミン欠乏症を呈した患者はわずか 4 例（3%）であった。4 例の症状は軽度で、odevixibat の投与中止には至らなかった。

PFIC 患者は、ベースライン時に肝転移酵素及びビリルビン値の上昇を伴う進行性の肝損傷を有している。潜在的な DILI の徴候を監視するために、肝生化学パラメータ及び潜在的な肝事象の詳細なレビューを行い、事前に規定した DILI が疑われる臨床検査値基準への該当、肝代償不全、及びその他の重度の潜在的な薬剤関連肝障害のすべての事例に対して、DSMB が因果関係を判定した。Odevixibat の臨床試験中に肝代償不全の事例はなかった。A4250-005 試験で報告された肝事象の発現割合及び種類には、投与群間に明らかな違いはなく、DSMB がレビューしたすべての事象は、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。A4250-008 試験では、報告された肝事象のうち 1 件を除くすべてが、治験薬との因果関係は関連なしと評価された。因果関係が関連ありと判断された事象が発現した 1 例（被験者番号：[redacted]）の詳細は 2.5.5.7.1.5.3 項に示す。最も一般的な肝臓関連の有害事象は、血中ビリルビン（25%）、ALT（14%）、及び AST（9%）の上昇であった。これらの有害事象の大部分は、重症度が軽度から中等度であった。肝生化学検査値の上昇による投与中断は、odevixibat が投与された PFIC 患者で確認されている。ALT、AST、及び血中ビリルビン値の変動のほとんどは、基礎疾患及び患者の年齢でよくみられる断続的なウイルス性疾患又は感染症の併発に関連していると考えられる。

国内第 III 相試験（A4250-J005 試験）では、胃腸、脂溶性ビタミン欠乏、及び肝臓関連の有害事象は報告されなかった。国内第 III 相試験では、乱視、COVID-19、上咽頭炎、膿疱、上気道感染、及び蕁麻疹の有害事象が報告された。すべての TEAE は、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

血液学的検査、凝固機能、その他の血液生化学検査、尿検査、バイタルサイン、及び腹部超音波データの検討では、odevixibat 群とプラセボ群の間で、ベースラインと比較して臨床的に意味のある変化は認められなかった。

一部のサブグループの症例数が少なかったものの、odevixibat の安全性は、被験者の人口統計学的特性やベースライン時の疾患状態に関わらず、類似していた。

心臓関連の有害事象はなく、odevixibat は QT 間隔に変化をもたらさなかった。

PFIC はまれな疾患であるため、臨床試験に参加できる患者数が少なく、odevixibat の臨床開発プログラムの安全性データベースは、より一般的な適応症で開発された製品のデータベースと比較して小さい。2.5.1.3.1.1 項で示したとおり、欧州経済圏には約 3,650 例、米国には約 4,500 例、日本には 100 例程度の PFIC 患者が存在する。合計で、小児 PFIC 患者 131 例が第 II 相及び第 III 相試験で odevixibat 投与を少なくとも 1 回受けた。これには、世界 14 ヵ国で患者を募集した第 III 相試験の患者 121 例が含まれる。全体として、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）投与を受けた。

「安全性評価のための集団曝露の程度に関する EMA ガイドライン」（EMA, 1995）に記載されているように、利用可能な情報によると、多くの有害事象は薬物治療の最初の数ヵ月以内に最初の発現が認められ、発現頻度も高いことが示唆されている。これは、第 III 相試験の併合データにおける EAIR の検討結果と一致している。併合データの検討では、長期間の曝露による発現率の増加は認められず、臨床試験に組み入れた被験者の曝露期間が odevixibat のリスクを特徴付けるのに十分であることを示している。さらに、非臨床及び臨床試験を含む開発プログラム全体での安全性プロファイルは一貫しており、安全性プロファイルが十分に特徴付けられていることが示されている。また、本ガイドラインでは、安全性評価の対象となる集団が小さい場合、被験者数を少なくすることも可能であるとしている。疾患の希少性及び認められた安全性プロファイルを考慮すると、申請者は、この総曝露量及び長期間曝露された患者数は odevixibat の安全性を評価する上で十分であると考える。CI の「3 の法則」に基づくと、第 III 相試験プログラムで odevixibat を投与された PFIC 患者 121 例を対象とする場合、40 例中 1 例（発現割合 2.5%）に発現する事象を 95%の信頼度で検出できると考えられる。

PFIC 患者は進行性の肝炎、肝線維症及び肝硬変を呈する。進行性の肝疾患のため、これらの患者では通常、ベースライン時の血清ビリルビン、ALT 及び AST が上昇しており、これらの値は広範囲にわたって変動するため、DILI の潜在的な徴候を特定するための安全性評価は複雑なものとなる。Odevixibat の臨床開発プログラムでは、治験責任医師、メディカルモニター、肝臓専門医を含む独立した DSMB が、患者に DILI の徴候がないか注意深く評価した。結論として、odevixibat が PFIC 患者に対して DILI を引き起こしたり、又は基礎疾患としての肝疾患を悪化させる可能性は低いとされた。A4250-005 試験では、ALT 上昇の有害事象発現割合は、プラセボ群と比較して odevixibat 群で高かった。しかしながら、AST 上昇及びビリルビン上昇の有害事象発現割合は odevixibat 群及びプラセボ群で同程度であり、肝臓関連事象のシグナルの有無、又は用量との関連性について明確な結論を出すことはできなかった。

臨床開発プログラム全体で、PFIC のよりまれなサブタイプ（突発性の PFIC 型、PFIC-3、PFIC-4、及び PFIC-6）の被験者 15 例のデータが含まれており、これらの患者はすべて非盲検臨

床試験に組み入れられた。これらの患者における odevixibat の有効性及び安全性プロファイルは PFIC-1 又は PFIC-2 患者で観察されたものと同様であった。Odevixibat の作用機序が血清中胆汁酸の上昇及びそう痒という最終的な共通経路（すなわち、基礎となる特定の遺伝子変異ではなく、遠位回腸における IBAT の阻害）を標的とすることを考慮すると、odevixibat により、BSEP タンパク質の完全な欠損／機能欠損を伴うものを除いて、すべての PFIC サブタイプで臨床的ベネフィットを得ることができると考えられる。

PFIC 患者に対する odevixibat 治療の日本におけるリスクマネジメントプラン（RMP）には、2 つの重要な潜在的リスクが含まれている：

- 肝障害（重要な潜在的リスク）
- 胚・胎児毒性（重要な潜在的リスク）

添付文書では、下痢のエピソード中は十分な水分補給を確保するために患者を定期的にモニタリングする必要があることを記載している。下痢が持続する場合は、治療の中断又は中止が必要になる場合がある。

血清ビリルビン値及び肝臓トランスアミナーゼ値の上昇のモニタリングは PFIC 患者の日常的な治療の一部であるため、odevixibat 投与を開始する前に肝生化学検査の評価を実施し、その後は標準治療に従ってモニタリングすることが推奨される。肝生化学検査値が上昇した患者や重度の肝機能障害（Child-Pugh C）がみられた患者については、より頻繁なモニタリングを検討する必要がある。

PFIC 患者では胆汁／十二指腸の胆汁酸値が低くなっている。胆汁酸は脂溶性ビタミンやその他の脂溶性薬物の吸収に不可欠であるため、これらの患者はしばしば脂溶性ビタミン欠乏症を呈する。Odevixibat の作用機序に基づくと、odevixibat は遠位回腸と結腸の胆汁酸値を上昇させることが予想されるが、odevixibat が胆汁中及びビタミン吸収が起こる十二指腸の胆汁酸値にどのように影響するかは不明である。Odevixibat 投与を開始する前に、すべての患者に対して脂溶性ビタミンレベル（ビタミン A、D、E、及び K）と INR を評価し、標準的な臨床手順に従ってモニタリングすることが推奨される。脂溶性ビタミン欠乏症と診断された場合は、補助療法を処方する必要がある。

胚・胎児毒性のリスクに関しては、動物実験で生殖毒性が示されている。Odevixibat は妊娠中及び避妊をしていない妊娠可能な女性には推奨されない。妊娠可能な女性は、odevixibat 治療を受ける際には効果的な避妊法を使用する必要がある。

これらの日常的なリスク最小化活動は、odevixibat の安全性リスクを管理するのに十分であると考えられる。

2.5.6.5 ベネフィット・リスク評価

Odevixibat の臨床的ベネフィット及び潜在的リスクの特性を表 2.5-9 に示した。

表 2.5-9　Odevixibat のベネフィット・リスクプロファイル

項目	エビデンス/不確実性	結論
病態及びメディカルニーズ	PFIC は、小児の胆汁うっ滞の原因の 10～15%、小児の肝移植適応の 10～15%を占める劣性胆汁うっ滞性肝疾患である（Davit-Spraul A, et al., 2009）。 PFIC に共通する基礎的病因は、肝臓を介した胆汁輸送の障害であり（Jacquemin E, 2000）、血清中胆汁酸濃度の上昇、胆汁うっ滞性そう痒、睡眠障害、肝機能障害及び発育不良を引き起こす。	PFIC は重度の病態を伴う生命を脅かす疾患である。治療選択肢は外科的介入及び適応外の対症療法に限定されており、患者に対するアンメットメディカルニーズは高い。
従来の治療法及び外科的介入	Odevixibat が承認される以前には、フランスでの PFIC-3 の治療に対する UDCA の国内承認を除き、PFIC での使用が承認された薬物治療はなかった。治療法の選択は、疾患の臨床症状及び徴候に対する非特異的治療に限定される。 対症療法が有効であることはまれであり、胆汁流出路変更（胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術）や肝移植などの外科的治療が検討される。これらの外科的選択肢には合併症及びコンプライアンスの問題があり、多くの患者にとって、胆汁流出路変更は難治性そう痒又は末期肝疾患のための永続的な解決法ではない。	PFIC 患者の胆汁うっ滞及び重度のそう痒を治療できる薬物療法に対するアンメットメディカルニーズがある。
作用機序	Odevixibat は経口投与され、腸管で局所的に作用する。Odevixibat は腸管で IBAT に可逆的に結合して門脈系への胆汁酸の再取り込みを減少させることにより、結腸内の胆汁酸濃度を上昇させ、血清中胆汁酸濃度を低下させる。 Odevixibat の作用機序には、胆汁酸の腸肝循環がある程度機能していることが必要である。消化管運動又は胆汁酸の腸肝循環を阻害する疾患、薬物又は外科的処置により、odevixibat の有効性が低下する可能性がある。	Odevixibat の作用機序はよく理解されており、血清中胆汁酸の上昇に関連した PFIC の基礎的な病態生理を標的としている。 添付文書には、効能又は効果に関連する注意で適切な情報が記載されている。

表 2.5-9　Odevixibat のベネフィット・リスクプロファイル（続き）

項目	エビデンス/不確実性	結論
PK/PD 特性	経口投与された odevixibat の全身吸収はごくわずかであり、回腸末端の管腔表面への本剤の意図された薬物送達と一致する。 Odevixibat の単回投与 ADME 試験では、総放射能の 82.9%が糞便から回収され、0.002%が尿から回収された。すべての被験者において、糞中放射能の 97%超が odevixibat の未変化体であると判定され、odevixibat の代謝はごくわずかであることが示唆された。 食事の影響試験の結果から、odevixibat を食物とともに投与しても臨床的に重要な影響はないことが確認された。これは、軟らかい食物に本剤を振りかけて摂取させることが必要な低年齢の小児にとって重要な考慮事項である。 *In vitro* 試験及び DDI 試験の結果から、併用薬の用量変更の必要性は示されなかった。 母集団 PK モデリングでは、検討したいずれの部分集団においても用量変更の必要性は示されなかった。 PD マーカーFGF19 及び C4 の結果は、血清中胆汁酸濃度の低下に関連する odevixibat の予想される作用機序と一致した。さらに、第 III 相試験では、そう痒症との関連が指摘されているオートタキシンの低下が認められた。 日本人健康成人では、PK 及び PD において海外の臨床試験と同様の結果が得られた。	Odevixibat の PK 及び PD プロファイルは十分に特徴付けられており、非臨床モデル及び作用機序に基づいて予想されるとおりである。人口統計学的特性又はベースラインの特性に基づいて用量を変更する必要はなく、他の薬剤との DDI は予想されない。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類でグレード C）を有する患者は検討されていない。odevixibat の排泄の主な要因は肝代謝ではない。 中等度以上の重度の腎機能障害又は血液透析を必要とする末期腎不全患者については検討されていないが、全身曝露量が低いこと、odevixibat は尿中に排泄されないことから、腎機能障害の影響は小さいと予想される。
試験対象集団/全曝露量	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の時点で、海外第 II 相及び第 III 相試験全体で PFIC 患者計 131 例に odevixibat が投与され、そのうち 121 例は主要な第 III 相試験及びその延長試験に組み入れられた。 海外第 III 相試験の被験者背景：年齢中央値 3.6 歳（範囲：4 ヵ月～26 歳）、男性が 55%、白人が 86%、PFIC-2 が 58%、PFIC-1 が 30%、PFIC-3 が 6%、突発性の PFIC 型が 3%、PFIC-4 及び PFIC-6 がそれぞれ 2%。すべての被験者でベースライン時にある程度の肝機能障害が認められた。	臨床試験で検討した PFIC を有する患者集団は、odevixibat の承認後に治療が期待される患者集団と一致している。
有効性	本申請の適応症に対する odevixibat による治療の有効性は、海外第 III 相試験の A4250-005 試験において、odevixibat 40 及び 120 µg/kg/日を投与された被験者 42 例並びにプラセボを投与された患者 20 例を含む、遺伝学的に確認された PFIC-1 及び PFIC-2 の患者 62 例を対象に、主に評価された。	PFIC 患者の治療に対する odevixibat の有効性は、複数の臨床的に意義のある評価項目にわたるエビデンス全体によって実証された。治療の有効性は 72～96 週間にわたって維持された。

表 2.5-9 Odevixibat のベネフィット・リスクプロファイル（続き）

項目	エビデンス/不確実性	結論
有効性 （continued）	本試験では、米国及び欧州の両地域でそれぞれ設定された有効性主要評価項目がいずれも達成された。Odevixibat による治療は、以下に示すように血清中胆汁酸濃度及びそう痒症状の統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善につながった： プラセボ群と比較して血清中胆汁酸濃度がベースラインから 70%以上低下した被験者又は 24 週時に 70 µmol/L 以下に達した被験者の割合が、統計学的に有意に高かった。 プラセボ群と比較して 24 週間において痒み評価が改善した評価の割合の平均値が統計的に有意に高かった。 血清中胆汁酸濃度の低下及びそう痒症状の改善は、投与開始後 4 週間以内に急速に生じた。 副次評価項目である血清中胆汁酸濃度のベースラインからの変化量、睡眠パラメータ、成長及び引っ掻きの重症度は、主要評価項目の結果と一致していた。 以下のように、血清中胆汁酸濃度とそう痒のいずれについても、odevixibat 群の方が、臨床的に意義のある改善を達成した被験者の割合が高かった： 肝移植を行わない生存期間の延長と相関があると考えられている血清中胆汁酸濃度を達成した被験者の割合は、プラセボ群（0%）と比較して odevixibat 群で高かった（40 及び 120 µg/kg/日群でそれぞれ 46%及び 28%）。 盲検法を用いた心理計測分析に基づいて臨床的に意義があると考えられる引っ掻きスコアの 1 ポイント以上低下が認められた被験者の割合は、プラセボ群（10%）と比較して odevixibat 群（40 及び 120 µg/kg/日群でそれぞれ 52%及び 42%）が高かった。 海外第 III 相データ併合解析結果（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に基づき、odevixibat を 72～96 週間投与したときの長期投与時の有効性が認められた。Odevixibat を継続投与された被験者では、72 週時に血清中胆汁酸濃度の目標値を達成した被験者の割合は 44%であり、96 週では 50%であった。痒み評価が改善した評価の割合の平均値は、72 週及び 96 週でそれぞれ 72%及び 83%であった。Odevixibat による治療開始後、そう痒反応率、すなわちそう痒の重症度スコアが 1 ポイント以上減少した患者は、61～72 週で 66%、85～96 週で 82%であった。長期継続投与期間中、成長の大幅な改善が観察された。平均 z スコアはベースラインから 0.4 改善し、平均値は 0（50 パーセンタイル）に近づいた。睡眠パラメータの改善は 72～96 週にわたって維持され、ほとんどのパラメータで改善が認められた。	

表 2.5-9 Odevixibat のベネフィット・リスクプロファイル（続き）

項目	エビデンス/不確実性	結論
有効性 （continued）	国内第 III 相試験では、有効性の評価が可能であったのはコホート 1 で 2 例、コホート 2 で 1 例であった。主要評価項目の基準の一つである「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」は、主要コホートであるコホート 1 で 1 例（50.0%）に認められた。また、当該被験者では痒み評価（ObsRO）及び GIC（引っ掻き／睡眠）でも改善が報告された。日本人では 24 週時までの有効性が示された。	
安全性	PFIC 患者に対する odevixibat 40 及び 120 µg/kg の 1 日 1 回経口投与による治療の忍容性は、全体的に良好であることが示されている。 海外第 III 相試験全体では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の時点で、被験者の 83%が 52 週以上、72%が 72 週以上、及び 53%が 96 週以上の投与を受けていた。海外第 III 相試験の併合データで odevixibat を投与された PFIC 患者 121 例の総曝露量の人年数は 275 年であった。 PFIC 患者を対象とした odevixibat の臨床試験中に死亡例はなかった。重篤な有害事象の大半は治験薬との因果関係は関連なしと判断され、投与中止に至った TEAE の発現割合は低かった。ほとんどの TEAE は軽度から中等度であり、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。 海外第 III 相試験併合データの odevixibat 併合群で発現頻度の高かった TEAE は、PFIC の若年患者集団に典型的な事象であり、発熱（33%）、下痢（30%）、上気道感染（28%）、血中ビリルビン増加（25%）、咳嗽（23%）、上咽頭炎（19%）、COVID-19（18%）、嘔吐（17%）、国際標準化比（INR）増加及びそう痒（それぞれ 16%）、ALT 増加（14%）、インフルエンザ（13%）、胃腸炎（12%）、ウイルス感染及びビタミン D 欠乏（それぞれ 11%）などであった。 国内第 III 相試験では、胃腸、脂溶性ビタミン欠乏、肝臓関連の有害事象は報告されなかった。国内第 III 相試験では、乱視、COVID-19、上咽頭炎、膿疱、上気道感染、蕁麻疹の有害事象が報告された。すべての TEAE は、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。主に下痢、嘔吐及び腹痛などの胃腸障害は、odevixibat を投与された被験者でより多く報告された。これらの一般的な胃腸障害のうち、下痢の報告は 1 件を除いてすべて軽度から中程度であった。	96 週間以上の治療を受けた多様な PFIC 患者の集団において、odevixibat の忍容性は良好であった。 Odevixibat の安全性プロファイルは、第 II 相及び第 III 相試験全体で一貫しており、odevixibat の既知の作用と一致していた。 臨床試験での全曝露量から、期待される安全性プロファイルが保証される。 医師は、odevixibat による治療の潜在的リスクについて添付文書から十分に情報を得ることができる。医師は、下痢患者の水分補給状態を評価し、必要に応じて肝機能検査及び脂溶性ビタミン値をモニタリングすることが推奨される。

表 2.5-9　Odevixibat のベネフィット・リスクプロファイル（続き）

項目	エビデンス/不確実性	結論
安全性 （continued）	PFIC 患者では、腸への胆汁酸の放出が減少し、吸収が不良になるため、脂溶性ビタミン欠乏症のリスクがある。Odevixibat による長期投与中にビタミンレベルの低下が観察された。全体として、被験者の 30%が脂溶性ビタミン欠乏症の有害事象を報告したが、これらの患者の大多数は適切なビタミン補給に反応した。 肝毒性の可能性については、第 I 相から第 III 相までの臨床試験で綿密な評価が行われた。海外臨床試験のデータに対して、肝臓病理学の専門家からなる独立した DSMB によるレビューを行った。ALT、AST、総ビリルビンの変動範囲のほとんどは、基礎疾患と関連する、又は試験対象とした患者の年齢でよくみられる一時的なウイルス性又は感染性疾患の併発と関連すると考えられた。全体的に、被験者は無症候性で臨床的に安定していた。Odevixibat を投与された 1 例で発現したトランスアミナーゼ及びビリルビンの上昇は、DSMB によって治療に関連していると考えられた。	

2.5.6.6 ベネフィットとリスクのまとめ

Odevixibat による治療は、PFIC 患者のそう痒に統計学的に有意な改善及び血清中胆汁酸に統計学的に有意な減少をもたらした。血清中胆汁酸及びそう痒はともに odevixibat による最長 96 週までの長期投与中に急速に改善し、その効果は持続した。これらの改善は、PFIC の種類、年齢、性別、及び地域に基づく患者サブグループ全体で観察された。欧米をはじめ日本でも、小児 PFIC 患者にとってそう痒は肝移植が必要となる最も一般的な 2 つの理由のうちの 1 つであり、odevixibat はそう痒を効果的に軽減することにより、この患者集団における肝移植が必要になるまでの期間の延長、あるいは予防の可能性を有している。さらに、これらの患者にとって、肝移植が必要となる 2 つ目の一般的な理由は、長期間の胆汁うっ滞による末期肝疾患である。Odevixibat による血清中胆汁酸濃度の低下は、肝機能の改善や肝移植が必要になるまでの期間の延長にもつながる可能性がある。現在のデータに基づくと、odevixibat による治療開始からの 4 年間、本来の肝臓の機能を維持できた患者は 83%であった。患者の全体的な健康とウェルビーイングに及ぼす odevixibat の長期的な影響は、成長の改善、睡眠パラメータの改善、そして患者及びその家族の QoL の向上を含む複数のエンドポイントのエビデンスの積み重ねによって示されている。

PFIC に対する odevixibat の臨床開発プログラムでは、最も問題となる症状であるそう痒の軽減、及び PFIC に関連する進行性の肝障害を軽減する可能性のある血清中胆汁酸の減少など、長期にわたる大きな潜在的ベネフィットが示された。また、一般的に odevixibat の忍容性は高く、長期投与における安全性プロファイルは許容可能であることが示された。これらより、PFIC 患者に対する odevixibat 治療の全体的なベネフィット・リスクプロファイルは良好であると考えられる。

以上のとおり、保険適応可能な治療薬がない本邦の PFIC 治療では、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、odevixibat を第一選択薬として新たな治療の選択肢を提供することは、臨床的に大きな意義があると考える。

2.5.7 参考文献

Alissa FT, Jaffe R, Shneider BL. Update on progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(3):241-52.

Alonso EM, Snover DC, Montag A, et al. Histologic pathology of the liver in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994;18(2):128-33.

Arnell H, Papadogiannakis N, Zemack H, et al. Follow-up in children with progressive familial intrahepatic cholestasis after partial external biliary diversion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(4):494-9.

Baker A, Kerkar N, Todorova L, et al. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2019;43(1):20-36.

Barshes NR, Lee TC, Udell IW, et al. The pediatric end-stage liver disease (PELD) model as a predictor of survival benefit and posttransplant survival in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2006;12(3):475-80.

Bergasa NV, Mehlman JK, Jones EA. Pruritus and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2000;14(4):643-55.

Bull LN, Pawlikowska L, Strautnieks S, et al. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. *Hepatol Commun.* 2018a;2(5):515-28.

Bull LN, Thompson RJ. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Clin Liver Dis*. 2018b;22(4):657-69.

Cies JJ, Giamalis JN. Treatment of cholestatic pruritus in children. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(11):1157-62.

CIRCLe 2024; https://www.circle-registry.org/About-us-JP/CIRCLe/PFIC-BRIC（参照 2024-11-26）

Davit-Spraul A, Fabre M, Branchereau S, et al. ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history. *Hepatology.* 2010;51(5):1645-55.

Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:1.

Dawson PA, Haywood J, Craddock AL, et al. Targeted deletion of the ileal bile acid transporter eliminates enterohepatic cycling of bile acids in mice. *J Biol Chem.* 2003;278(36):33920-7.

EMA Committee for Human Medicinal Products. Guideline on the investigation of drug interactions. CPMP/EWP/560/Rev. 1 Corr. 2. 21 June 2012.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions-revision-1_en.pdf（参照 2024-11-26）

EMA. Guideline on Bioanalytical Method Validation. Jul 2011
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf（参照 2024-11-26）

EMA. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. EMA/189724. 7 October 2018;
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf（参照 2024-11-26）

EMA. The extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions. CPMP/ICH/375/95. July 1995;
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-1-population-exposure-extent-population-exposure-assess-clinical-safety-step-5_en.pdf（参照 2024-11-26）

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009;51(2):237-67.

Eurostat. Population on 1 January. DEMO_GIND 2020;
https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/tps00001/default/table?lang=en（参照 2024-11-26）

FDA. Bioanalytical Method Validation. May 2018
https://www.fda.gov/files/drugs/published/Bioanalytical-Method-Validation-Guidance-for-Industry.pdf（参照 2024-11-26）

FDA Center for Drug Evaluation and Research. *In Vitro* Drug Interaction Studies–Cytochrome P450 Enzyme–and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry. Docket No. FDA-2017-D-5961. January 2020. https://www.federalregister.gov/documents/2020/01/23/2020-01064/clinical-drug-interaction-studies-cytochrome-p450-enzyme--and-transporter-mediated-drug-interactions（参照 2024-11-26）

Galeazzi R, Lorenzini I, Orlandi F. Rifampicin-induced elevation of serum bile acids in man. *Dig Dis Sci.* 1980;25(2):108-12.

Ghent CN, Carruthers SG. Treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis with rifampin. Results of a double-blind, crossover, randomized trial. *Gastroenterology*. 1988;94(2):488-93.

Gunaydin M, Bozkurter Cil AT. Progressive familial intrahepatic cholestasis: diagnosis, management, and treatment. *Hepat Med.* 2018;10:95-104.

Henriksen NT, Drabløs PA, Aagenaes O. Cholestatic jaundice in infancy. The importance of familial and genetic factors in aetiology and prognosis. *Arch Dis Child*. 1981;56(8):622-7.

Hofmann AF. The enterohepatic circulation of bile acids in mammals: form and functions. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2009;14(7):2584-98.

Holt JA, Luo G, Billin AN, et al. Definition of a novel growth factor-dependent signal cascade for the suppression of bile acid biosynthesis. *Genes Dev*. 2003;17(13):1581-91.

Hori T, Egawa H, Takada Y, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: a single-center experience of living-donor liver transplantation during two decades in Japan. *Clin Transplant.* 2011;25(5):776-85.

Hori T, Nguyen JH, Uemoto S. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2010;9(6):570-8.

Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Genetic basis and treatment. *Clin Liver Dis.* 2000;4(4):753-63.

Japan Intractable Diseases Information Center 2024; https://www.nanbyou.or.jp/entry/22457（参照 2024-11-26）

Kamath BM, Stein P, Houwen RHJ, et al. Potential of ileal bile acid transporter inhibition as a therapeutic target in Alagille syndrome and progressive familial intrahepatic cholestasis. *Liver Int.* 2020;40(8):1812-22.

Kremer AE, Gonzales E, Schaap FG, et al. Serum Autotaxin Activity Correlates With Pruritus in Pediatric Cholestatic Disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(4):530-5.

Kremer AE, Martens JJWW, Kulik W, et al. Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. *Gastroenterology.* 2010;139(3):1008-18, 1018.e1.

Kriegermeier A, Green R. Pediatric Cholestatic Liver Disease: Review of Bile Acid Metabolism and Discussion of Current and Emerging Therapies. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:149.

Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, et al. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2019;69(1):394-419.

Mehl A, Bohorquez H, Serrano MS, et al. Liver transplantation and the management of progressive familial intrahepatic cholestasis in children. *World J Transplant*. 2016;6(2):278-90.

Melter M, Rodeck B, Kardorff R, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(12):3522-8.

Merz M, Lee KR, Kullak-Ublick GA, et al. Methodology to assess clinical liver safety data. *Drug Saf.* 2014;37 Suppl 1:S33-45.

Miethke AG, Zhang W, Simmons J, et al. Pharmacological inhibition of apical sodium-dependent bile acid transporter changes bile composition and blocks progression of sclerosing cholangitis in multidrug resistance 2 knockout mice. *Hepatology.* 2016;63(2):512-23.

Morotti RA, Suchy FJ, Magid MS. Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) type 1, 2, and 3: a review of the liver pathology findings. *Semin Liver Dis*. 2011;31(1):3-10.

Nielsen IM, Eiberg H. Cholestasis Familiaris Groenlandica: an epidemiological, clinical and genetic study. *Int J Circumpolar Health*. 2004;63 Suppl 2:192-4.

Parks D, Lin X, Painter JL, et al. A proposed modification to Hy's law and Edish criteria in oncology clinical trials using aggregated historical data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(6):571-8.

Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, et al. Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies. *J Hepatol.* 2010;53(1):170-8.

Pedersen MR, Mayo MJ. Managing the Symptoms and Complications of Cholestasis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020;15(3):120-4.

Prince MI, Burt AD, Jones DE. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Gut*. 2002;50(3):436-9.

Rifadin™ Prescribing Information. Bridgewater, NJ: Sanofi-Aventis U.S. LLC. 2020.

Rifampicin Summary of Product Characteristics. Mumbai, India: Macleods Pharmaceuticals Ltd. 2017.

Sambrotta M, Strautnieks S, Papouli E, et al. Mutations in TJP2 cause progressive cholestatic liver disease. *Nat Genet.* 2014;46(4):326-8.

Sambrotta M, Thompson RJ. Mutations in TJP2, encoding zona occludens 2, and liver disease. *Tissue Barriers.* 2015;3(3):e1026537.

Schukfeh N, Metzelder ML, Petersen C, et al. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg.* 2012;47(3):501-5.

Shagrani M, Burkholder J, Broering D, et al. Genetic profiling of children with advanced cholestatic liver disease. *Clin Genet*. 2017;92(1):52-61.

Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4(1):25-36.

van der Woerd WL, van Mil SWC, Stapelbroek JM, et al. Familial cholestasis: progressive familial intrahepatic cholestasis, benign recurrent intrahepatic cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(5):541-53.

van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, et al. Factors associated with the natural course of disease in FIC1-deficiency: Results from the global NAPPED consortium. Oral presentation presented at ESPGHAN - European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 52nd Annual Meeting; 5-8 Jun, 2019a; Glasgow, United Kingdom.

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

van Wessel DBE, Thompson RJ, Grammatikopoulos T, et al. Predicting long-term outcome after surgical biliary diversion in BSEP-deficiency patients: Results from the NAPPED consortium [Abstract # PS-195]. *J Hepatol*. 2019b;70:e121.

van Wessel DBE, Thompson RJ, Grammatikopoulos T, et al. The Natural Course of Bsep Deficiency. *Hepatology*. 2018;68:117-8A.

Verkade HJ, Thompson RJ, Arnell H, et al. Systematic Review and Meta-analysis: Partial External Biliary Diversion in Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(2):176-83.

Walsh J, Ranmal SR, Ernest TB, et al. Patient acceptability, safety and access: A balancing act for selecting age-appropriate oral dosage forms for paediatric and geriatric populations. *Int J Pharm.* 2018;536(2):547-62.

Whitington PF, Freese DK, Alonso EM, et al. Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994;18(2):134-41.

Wunsch E, Krawczyk M, Milkiewicz M, et al. Serum Autotaxin is a Marker of the Severity of Liver Injury and Overall Survival in Patients with Cholestatic Liver Diseases. *Sci Rep*. 2016;6:30847.

Yang H, Porte RJ, Verkade HJ, et al. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(2):216-21.