目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 7
2.7.1.1 背景及び概観 7
2.7.1.1.1 生物薬剤学的特性の概要 9
2.7.1.1.1.1 溶解 9
2.7.1.1.1.2 透過性 10
2.7.1.1.1.3 生物薬剤学分類システム（BCS）クラス分類 11
2.7.1.1.2 製剤開発 11
2.7.1.1.3 柔らかい食品及び液体との適合性 13
2.7.1.1.4 *In Vivo* 剤形の性能 14
2.7.1.1.5 溶出試験 14
2.7.1.1.5.1 （参考：海外での評価）生体での溶出 14
2.7.1.1.5.2 （参考：海外での評価）*In Vitro* での溶出方法 16
2.7.1.1.5.3 国内で実施された溶出試験 19
2.7.1.1.6 生物分析法 21
2.7.1.1.6.1 ヒト血漿中の odevixibat の定量（A4250-001、A4250-J001、A4250-003、A4250-004、A4250-005、A4250-J005、A4250-007、A4250-008、A4250-013、及び A4250-022 試験） 22
2.7.1.1.6.2 ELISA 法によるヒト血漿中 FGF19 の測定（A4250-001 及び A4250-J001 試験） 25
2.7.1.1.6.3 ヒト血漿及び糞便試料中の LC-MS/MS による C4 及び個々の胆汁酸の定量（A4250-001 試験） 26
2.7.1.1.6.4 ヒト血清中の LC-MS/MS による個々の胆汁酸の定量（A4250-J005 試験） 27
2.7.1.1.6.5 ヒト血漿中 C4 の測定（A4250-003、A4250-005、A4250-008、A4250-J001、及び A4250-J005 試験） 28
2.7.1.1.6.6 酵素サイクリング法及び吸光度検出法によるヒト血清及び血漿試料中の総胆汁酸の定量（A4250-003、A4250-005、A4250-008、A4250-J001、A4250-J005 試験） 29
2.7.1.1.6.7 全血、血漿、尿、及び糞中の[^{14}C]-Odevixibat からの放射能の定量（A4250-007 試験） 30
2.7.1.1.6.8 ELISA 法によるヒト血漿及び血清中のオートタキシン／LPA の定量（A4250-003、A4250-005、A4250-J005、及び A4250-008 試験） 31
2.7.1.1.6.9 肝機能検査に関する測定項目（A4250-005 及び A4250-008 試験） 32
2.7.1.1.6.10 ヒト血漿中経口避妊薬の測定（A4250-022 試験） 32
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 33
2.7.1.2.1 A4250-001 試験 [5.3.4.1-1] : 健康被験者を対象として A4250 を単独投与、又は大腸放出コレスチラミン（A3384）若しくは市販のコレスチラミン（Questran™）と併用投与した際の A4250 の安全性及び薬物動態（PK）を評価する第 I 相、二重盲検、単回及び反復投与用量漸増試験（製剤 A、パウダーブレンドのカプセル剤） 33

2.7.1.2.1.1 試験デザイン 33
2.7.1.2.1.2 結果 33
2.7.1.2.1.3 結論 34
2.7.1.2.2 A4250-003 試験 [5.3.5.2-2]：胆汁うっ滞性そう痒症の小児患者を対象とした A4250 の安全性及び有効性を評価する第 II 相探索的試験（製剤 B：ReadiLYCOAT-Coated MCC Pellets） 34
2.7.1.2.2.1 試験デザイン 34
2.7.1.2.2.2 PK の結果 34
2.7.1.2.2.3 結論 34
2.7.1.2.3 A4250-004 試験 [5.3.3.4-1]：健康成人を対象として、空腹時、食後、アップルソースに振りかけて、odevixibat を投与する、第 I 相、非盲検、無作為化、3 方向クロスオーバー、相対的バイオアベイラビリティ試験（製剤 C：経口カプセル及びペレット） 35
2.7.1.2.3.1 試験デザイン 35
2.7.1.2.3.2 PK 解析 35
2.7.1.2.3.3 投与間の比較 37
2.7.1.2.3.4 PK の結論 38
2.7.1.2.4 A4250-007 試験 [5.3.3.1-1]：健康男性被験者における［^{14}C］-A4250（odevixibat）のマスバランス回収、代謝物プロファイル及び代謝物同定のための非盲検、単回投与、単期試験（製剤 C：経口カプセル及びペレット） 38
2.7.1.2.4.1 試験デザイン 38
2.7.1.2.4.2 結果 39
2.7.1.2.4.3 結論 40
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 40
2.7.1.3.1 *In Vitro* での溶解及び *In Vivo* でのバイオアベイラビリティ 40
2.7.1.3.2 製剤の比較 40
2.7.1.3.3 相対的バイオアベイラビリティに及ぼす食品の影響 41
2.7.1.4 付録 42
2.7.1.4.1 生物分析法のライフサイクル情報 42
2.7.1.5 参考文献 57

表目次

表 2.7.1-1 生物薬剤学試験の一覧 8
表 2.7.1-2 Odevixibat 原薬の水性緩衝液 a 中の 37℃での 24 及び 72 時間後の溶解度 9
表 2.7.1-3 バイオ関連培地中の異なる結晶分画率（低、中、高）の原薬の溶解度 10
表 2.7.1-4 Odevixibat 回収と非特異的結合の補正を示す MDCKII-P-gp 細胞における Odevixibat の P-糖タンパク質基質測定-双方向透過性 10

表 2.7.1-5　臨床試験で使用された製剤情報 12
表 2.7.1-6　製剤 C で使用される添加剤 13
表 2.7.1-7　市販用製剤カプセルの色調、サイズ、マーキングの概要 13
表 2.7.1-8　Odevixibat カプセルの試験のための溶出条件 16
表 2.7.1-9　Odevixibat 200、400、600、及び 1200 µg カプセル（製剤 C）の HPLC による溶出法のバリデーションパラメータ及び結果の概要 17
表 2.7.1-10　カプセル製剤とその内容物（ペレット）間の溶出同等性の評価 [a] 20
表 2.7.1-11　各含量間の溶出同等性確認試験結果 [a] 20
表 2.7.1-12　生物分析法の適格性評価／バリデーションの状況 21
表 2.7.1-13　ヒト血漿中の odevixibat のバリデーションの要約（[redacted] 社、イギリス） 24
表 2.7.1-14　女性のヒト血漿中の odevixibat のバリデーションの要約　（[redacted] 社、カナダ） 25
表 2.7.1-15　C4 及び胆汁酸の定量方法（A4250-001 試験） 26
表 2.7.1-16　胆汁酸の定量方法（A4250-J005 試験） 28
表 2.7.1-17　総胆汁酸アッセイのバリデーションパラメータ（[redacted]、A4250-003 試験） 29
表 2.7.1-18　総胆汁酸アッセイのバリデーションパラメータ（[redacted]、A4250-005 及び A4250-008 試験） 29
表 2.7.1-19　総胆汁酸アッセイの適格性パラメータ（[redacted] 社、A4250-J001 試験） 30
表 2.7.1-20　総胆汁酸アッセイの適格性パラメータ（[redacted]、A4250-J005 試験） 30
表 2.7.1-21　オートタキシンアッセイの適格性パラメータ（[redacted]、A4250-J005 試験） 32
表 2.7.1-22　投与 A、B 及び C による血漿中 odevixibat の PK パラメータ　（A4250-004 試験：PK 解析対象集団） 37
表 2.7.1-23　血漿中 Odevixibat の PK パラメータの比較　（投与 B vs 投与 A、投与 C vs 投与 A）（A4250-004 試験：PK 解析対象集団） 38
表 2.7.1-24　ヒト血漿中 Odevixibat の測定 42
表 2.7.1-25　ELISA 法によるヒト血漿中 FGF19 の測定 45
表 2.7.1-26　ヒト血漿中 C4 及び各胆汁酸の測定（A4250-001 試験） 46
表 2.7.1-27　ヒト血清中各胆汁酸の測定（A4250-J005 試験） 48
表 2.7.1-28　ヒト血漿中 C4 の測定 51
表 2.7.1-29　ヒト血清中及び血漿中総胆汁酸の測定 53
表 2.7.1-30　ヒト血漿中及び血清中のオートタキシン／LPA の測定 54
表 2.7.1-31　ヒト血漿中エチニルエストラジオールの測定 55
表 2.7.1-32　ヒト血漿中レボノルゲストレルの測定 56

図目次

図 2.7.1-1 2 段階バイオ関連培地（FaSSGF-FaSSIF）における 2 剤形 （ペレット及びカプセル）からの溶出結果 15
図 2.7.1-2 Odevixibat 振りかけカプセル（脱カプセル、経口ペレット）の平均溶出プロファイル（各カプセル強度で n=3 バッチ） 18
図 2.7.1-3 Odevixibat 経口カプセルの平均溶出プロファイル(各カプセル強度で n=3 バッチ) 18
図 2.7.1-4 投与 A、B、及び C による平均血漿中 Odevixibat 濃度－時間プロファイル （線形スケール）（A4250-004 試験：PK 解析対象集団） 36
図 2.7.1-5 投与 A、B 及び C による平均血漿中 Odevixibat 濃度－時間プロファイル （半対数スケール）（A4250-004 試験：PK 解析対象集団） 36
図 2.7.1-6 [^{14}C]-Odevixibat の化学構造 39
図 2.7.1-7 [^{14}C]-Odevixibat 3 mg 単回経口投与後の尿中、糞便中、及び尿中＋糞便中の総放射能の累積回収率の算術平均値（±標準偏差）（線形スケール）（マスバランス解析対象集団） 39

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）
[^{14}C]-A4250	Carbon 14-labeled drug substance	炭素 14 標識［^{14}C］原薬
API	Active pharmaceutical ingredients	医薬品有効成分
AUC	Area under the concentration-time curve	血中濃度対時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration	0 時間から定量可能時間までの血中濃度対時間曲線下面積
AUC_{0-inf}	Area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity	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
BCS	Biopharmaceutical Classification System	生物薬剤学分類システム
BID	Twice daily	1 日 2 回
C4	7α-hydroxy-4-cholensten-3-one	7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン
CA	Cholic acid	コール酸
CDCA	Chenodeoxycholic acid	ケノデオキシコール酸
C_{max}	Maximum concentration	最高血中濃度
cpm	Counts per minute	1 分あたりのカウント
CRC	Colonic release cholestyramine	大腸放出コレスチラミン
CV	Coefficient of variation	変動係数
DCA	Deoxycholic acid	デオキシコール酸
DDI	Drug-drug interaction	薬物間相互作用
dpm	Disintegrations per minute	1 分あたりの崩壊数
DS	Drug substance	薬物物質
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ENPP-2	Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 2	エクトヌクレオチドピロホスファターゼ／ホスホジエステラーゼ 2
FaSSGF	Fasted-state simulated gastric fluid	絶食状態模擬胃液
FaSSIF	Fasted-state simulated intestinal fluid	絶食状態模擬腸液
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FeSSGF	Fed-state simulated gastric fluid	摂食時模擬胃液
FeSSIF	Fed-state simulated intestinal fluid	摂食時模擬腸液
FGF19	Fibroblast growth factor 19	線維芽細胞増殖因子 19
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均値の比
HPLC	High-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IBAT	Ileal bile acid transporter	回腸胆汁酸トランスポーター
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IR	Immediate release	即放性（製剤）
ISR	Incurred sample reanalysis	―
LCA	Lithocholic acid	リトコール酸
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィーとタンデム質量分析
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限値
LOQ	Limit of quantitation	定量限界
LPA	Lysophosphatidic acid	リゾホスファチジン酸
LSC	Liquid scintillation counting	液体シンチレーションカウンター
MCC	Microcrystalline cellulose	微結晶セルロース
MDCKII-P-gp	Madin-Darby Canine Kidney permeability-glycoprotein	イヌ腎臓尿細管上皮由来 II 型細胞 P 糖タンパク質

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）
NIST	National Institute of Standards and Technology Reference Materials	アメリカ国立標準技術研究所
P_{app}	Passive permeability	受動透過係数
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PD	Pharmacodynamics(s)	薬力学
PFIC	Progressive familial intrahepatic cholestasis	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
P-gp	P-glycoprotein	P 糖たん白
Ph. Eur.	European Pharmacopoeia	欧州薬局方
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
pKa	Acid dissociation constant	酸解離定数
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
QC	Quality control	品質管理
QD	Once daily	1 日 1 回
RE	Relative error	相対誤差
$t_{½}$	Terminal elimination half-life	終末相消失半減期
T_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高濃度到達時間
UK	United Kingdom	イギリス
ULOQ	Upper limit of quantitation	定量上限
US	United States	米国
USP	United States Pharmacopeia	米国薬局方

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

Odevixibat（以前は A4250、AZD8294、又は AR-H064974 として知られていた）は、全身吸収を最小限に抑えるように、また腸内で局所的に作用するよう設計された低透過性の低分子であり、そこで回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）に可逆的に結合して回腸からの胆汁酸の再吸収と肝臓への戻りを減少させる。Odevixibat は、重度の小児胆汁うっ滞性肝疾患の治療のために開発されている。

本モジュールでは、odevixibat の製剤開発の概要、市販用製剤の *in vitro* 溶出プロファイル、並びに生体試料中の odevixibat を定量するために臨床試験で用いられた生物分析法の性能の要約を記載する。

Odevixibat を用いた生物薬剤学試験の概要を表 2.7.1-1 に示す。臨床試験での生体試料中の odevixibat 濃度を測定するために用いた生物分析法については 2.7.1.1.6 項で考察し、生物分析法のライフサイクル情報及び分析法の性能の要約を第 5 部の各ファイルに示す。海外で実施された生物薬剤学に関する臨床試験（A4250-001、A4250-003、A4250-004、及び A4250-007 試験）で得られたデータは、化学的、製造、管理（CMC）、及び生物分析法のデータとともに、本申請における odevixibat の生物薬剤学的評価の基礎を形成している。

表 2.7.1-1　生物薬剤学試験の一覧

Study ID (Countries)	Study Design	Objectives	Population/ No. Subjects	Dose Regimens	Formulation[a]
A4250-001 (UK) [5.3.4.1-1]	Single -centre, 2-part, double- blind, placebo- controlled study in healthy subjects Part 1: SAD Part 2: MAD	Safety, tolerability, PK, and PD in healthy subjects Odevixibat alone Odevixibat in combination with cholestyramine	Healthy adults Part 1: n=39 Part 2: n=55	Part 1 SAD: Placebo, 0.1, 0.3, 1, 3, and 10 mg Part 2 MAD (7 days): 1 mg QD, 3 mg QD, and 1.5 mg BID, 3 mg QD in combination with 1 g cholestyramine (at different intervals between the 2 drugs)	Formulation A (Powder blend in capsules)
A4250-003 (Sweden, Denmark, France, and Germany) [5.3.5.2-2]	Single and multiple dosing open-label study in paediatric patients	Safety, efficacy, and PK when administered for 4 weeks	Paediatric patients with cholestatic pruritus N=24	0.01, 0.03, 0.06, 0.1, 0.2 mg/kg/ day, QD before breakfast	Formulation B (Coated pellets)
A4250-004 (US) [5.3.3.4-1]	Open-label, randomised, 3-way crossover, food-effect, and sprinkle study	Single dose PK of odevixibat when administered after high-fat meal, when sprinkled on applesauce, and when fasting in healthy adult subjects	Healthy adults N=17	Treatment A: 9.6 mg (8 × 1.2 mg capsules), following an overnight fast on Day 1 Treatment B: 9.6 mg (8 × 1.2 mg capsules), 30 minutes after the start of a high-fat breakfast on Day 1 Treatment C: 9.6 mg (8 × 1.2 mg capsules), sprinkled on a weigh boat of unsweetened applesauce following an overnight fast on Day 1	Formulation C (Oral capsules and pellets)
A4250-007 (Sweden) [5.3.3.1-1]	Open label, single-dose, single period study	Mass balance recovery, metabolite profile and metabolite identification of [^{14}C]-odevixibat	Healthy adult males N=6	3 mg administered after fasting for at least 8 hours.	Formulation C (Oral capsules and pellets)

Abbreviations: [^{14}C]-A4250: carbon 14-labeled drug substance; BID: twice per day; ID: identifier; MAD: multiple ascending dose; PD: pharmacodynamic; PK: pharmacokinetic; QD: once per day; SAD: single ascending dose; UK: United Kingdom, US: United States

a　Formulation compositions are described in 表 2.7.1-5.

本申請に際し、臨床における絶対的バイオアベイラビリティ試験は実施されなかった。Odevixibat の相対的バイオアベイラビリティは、米国で実施された、健康成人被験者を対象とした食事（高脂肪食又は odevixibat ペレットをアップルソースに振りかけ）の影響を評価した 1 試験（A4250-004 試験）で評価された。

2.7.1.1.1 生物薬剤学的特性の概要

2.7.1.1.1.1 溶解

2.7.1.1.1.1.1 薬局方 pH 緩衝液中の平衡溶解度

pH 1～8 の範囲の水性緩衝液中で、odevixibat のセスキ水和物の溶解度を評価した。原薬の溶解度は pH に依存し、低 pH（pH 1～4）では実質的に不溶性（< 1 µg/mL）であった。予想通り、原薬のイオン化定数（pKa 3.84 及び 9.64）に基づき、小腸内を代表する条件では pH 5 以上で溶解度が上昇した。溶解度評価のデータを表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1-2 Odevixibat 原薬の水性緩衝液 a 中の 37℃での 24 及び 72 時間後の溶解度

Target pH	Initial pH	Final pH	Solubility after 24 Hours (µg/mL)	Solubility after 72 Hours (µg/mL)
1	1.01	1.04	Not detected	Not detected
2	2.03	2.05	Not detected	Not detected
3	3.03	3.06	Not detected	Not detected
4	3.99	4.02	Not detected	Not detected
5	4.98	5.00	0.28	0.23
6	5.99	5.94	6.83	6.88
7	7.01	6.75	10.30	9.27
8	8.03	7.37	8.72	9.25

a All buffer solutions were prepared as directed in the USP <34> under solutions/buffer solutions at 50 mM concentration.
Source: [3.2.P.2.2], Table 12

2.7.1.1.1.2 バイオ関連培地への溶解性

[3.2.S.2.2]に記載した製造工程において、ある程度の非晶質分を含む結晶形態 1 として odevixibat 原薬（DS）が製造される。結晶形態 1 は、チャネル水和物であり、正式にはセスキ水和物であり、環境湿度に応じて可逆的に水分を失い、再吸収する。第 I 相試験（A4250-001 試験）で使用された原薬は結晶分画率が低く、30%未満であった。海外で実施された第 II 相試験（A4250-003 試験）、第 III 相試験（A4250-005 及び A4250-008 試験）、本邦で実施された臨床試験（第 I 相：A4250-J001 試験及び第 III 相：A4250-J005 試験）では結晶分画率が 70%超と高い原薬が使用された。薬剤の形態が速放性製剤（IR）投与後の回腸末端における odevixibat の利用可能性に影響を与えないことを確認するために、バイオ関連媒体を用いて結晶分画率が溶解性に及ぼす影響を評価した。

平衡溶解度（37℃）を、摂食時模擬胃液（FeSSGF）、摂食時模擬腸液（FeSSIF）、及び絶食状態模擬腸液（FaSSIF）を含む広範囲のバイオ関連培地で評価した。これらの結果を表 2.7.1-3 に示す。

表 2.7.1-3　バイオ関連培地中の異なる結晶分画率（低、中、高）の原薬の溶解度

Simulated Fluid	pH	Crystallinity Level of DS	Mean Solubility (µg/mL), n=3		
			1 hour	3 hours	5 hours
FeSSGF	5.0	Low	ND	ND	ND
		Moderate	ND	ND	ND
		High	ND	ND	ND
FeSSIF	5.0	Low	780	1302	1198
		Moderate	368	671	629
		High	316	475	471
FaSSIF	6.4	Low	361	531	336
		Moderate	110	137	116
		High	211	299	209

Abbreviations: DS: drug substance; FaSSIF: fasted-state simulated intestinal fluid; FeSSGF: fed-state simulated gastric fluid; FeSSIF: fed-state simulated intestinal fluid; ND: Odevixibat peak not detected
Source: [3.2.P.2.2], Table 11

Odevixibat は、結晶性の程度に関わらず、FeSSGF 中の溶解度が非常に低いことが明らかとなった。FaSSIF では、5 時間のインキュベーション期間にわたって、低及び高結晶性物質間の溶解度のわずかな差が観察されたのみであった。摂食時の小腸を代表する条件下では、低結晶性物質は高結晶性物質と比較して著しく高い溶解性を示した。しかしながら、odevixibat の 1 日最大投与量（7.2 mg）に対する溶解度閾値は 29 µg/mL であり、これらの条件下ではすべての結晶形が FeSSIF 培地で閾値の少なくとも 10 倍を超えた。患者は食後に odevixibat を服用するよう指示されているため、これは特に重要である。その結果、製剤中の原薬の結晶形にかかわらず、原薬の完全な溶解は、食後に odevixibat が回腸末端に 3～5 時間到達した場合に、IR 投与により容易に起こる。

2.7.1.1.1.2　透過性

Odevixibat 原薬の透過性を、イヌ腎臓尿細管上皮由来 II 型細胞 P 糖タンパク質（MDCKII-P-gp）細胞を用いて *in vitro* で評価した（表 2.7.1-4）。

表 2.7.1-4　Odevixibat 回収と非特異的結合の補正を示す MDCKII-P-gp 細胞における Odevixibat の P-糖タンパク質基質測定-双方向透過性

Substrate	Substrate Concentration	MDCKII-P-GP-Expressing Cells		
		P_{app} (1×10^{-6} cm/sec)		Efflux Ratio
		Apical to Basal	Basal to Apical	
Odevixibat	5 µM	0.127 ± 0.016	1.16 ± 0.18	9.15
	Odevixibat recovery	27.5%	44.8%	
	5 µM (+10 µM Valspodar)	0.136 ± 0.013	0.418 ± 0.094	3.07
	Odevixibat recovery	32.6%	42.3%	
		Corrected for Nonspecific Binding		
	5 µM	0.463 ± 0.057	2.60 ± 0.40	5.61
	5 (+10 µM Valspodar)	0.417 ± 0.040	0.989 ± 0.223	2.37

Abbreviations: P_{app}: passive permeability
Source: [4.2.2.6.3] XT168064, Appendix 3

Odevixibat の回収率は、P 糖たん白（P-gp）阻害薬（10 µM valspodar）の非存在下及び存在下の両方において、頂端から基底及び基底から頂端の両チャンバーで低かった（< 45%）。P-gp 阻害薬存在下での MDCKII-P-gp 細胞株からの受動透過性（P_{app}）は 0.136 × 10^{-6} cm/s（未補正）

であり、odevixibat のトランスウェルプレート又は細胞蛋白質への非特異的結合を補正した場合は 0.417 × 10^{-6} cm/s であった。両値は、全身吸収を最小限に抑えるように、また腸内で局所的に作用するよう設計された超低透過性化合物と一致するものであった。

2.7.1.1.1.3 生物薬剤学分類システム（BCS）クラス分類

医薬品規制調和国際会議（ICH）M9 ガイドライン（厚生労働省, 2020）によると、原薬は、1 回最大用量が 37±1°C において 1.2～6.8 の pH 範囲で 250 mL 以下の水性溶媒に完全に溶解する場合、高溶解性に分類される。Odevixibat の最高臨床投与量として 7.2 mg を仮定すると、関連するすべての pH 条件において 0.029 mg/mL（7.2 mg/250 mL 水溶液）を超える溶解性が必要となる。したがって、odevixibat の上記の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の両方）と一致している。

2.7.1.1.2 製剤開発

本製剤は、一般的な医薬品添加物と従来の製造手順を使用して、IR 用に開発された。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（MCC）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）。このうち、200 及び 600 µg の 2 用量を国内第 III 相試験（A4250-J005 試験）で使用している。

海外第 III 相試験用製剤及び市販用製剤は、対象となる患者と年齢層に適切であるように設計されており、これらの固定された強度を使用して体重に基づいた投与を可能にする。したがって、この製剤は、嚥下困難の可能性がある小児患者からなる集団における投与を支持するように設計・開発され、カプセル全体を嚥下するか、又はカプセルを開封し（振りかけ型）、軟らかい食物にペレットを加えることができる。

コーティング製剤ペレットは、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。

- 0 号カプセル：200 又は 600 µg、開封して内容物を食品に振りかけ（経口ペレット）
- 3 号カプセル：400 又は 1200 µg、カプセル全体をそのまま飲み込むか、開封して内容物を食品に振りかけ（経口カプセル）

申請資料全体を通じて、申請者が直接経口投与を目的としたカプセル（400 及び 1200 µg）を「経口カプセル」、カプセルを開封し、内容物を食品に振りかけて経口投与することを目的としたカプセル（200 及び 600 µg）を「経口ペレット」と区別している。これらの記述は、開発された異なる odevixibat カプセルをさらに明確化し、区別することのみを目的としている。これらの記載は、規制で認められている「ハードカプセル」の剤型に取って代わるものではない。

経口ペレット（0 号カプセル）は、体重 19.5 kg 未満の患者を対象とし、開封して内容物を食物に振りかけて摂取しやすくしている。経口カプセル（3 号カプセル）は、体重 19.5 kg 以上の患者に使用し、カプセル全体を飲み込むか、カプセルを飲み込むことができない患者には、開封して内容物を食品に振りかけることができる。この 2 剤型について、カプセル剤（サイズ、色、印字）、ペレット含量、及び投与方法以外に、製剤処方や製造工程に差はない。

なお、2.7.1.1.5.3 項に記載したとおり、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）ではカプセルを開封し、内容物を食品に振りかけて経口投与しており、ま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。

開発の初期では、臨床及び製剤開発試験で異なる製剤が使用された。実施された臨床試験及び使用された各製剤の概要を表 2.7.1-5 に示す。第 I 相、第 II 相、及び第 III 相試験の製剤及び製造工程は、スウェーデンの [redacted] において開発された。第 III 相臨床試験の実施中に、製造工程をフランスの [redacted] 社に移管し、工程スケールアップを実施した。登録のための一次安定性バッジ及び第 III 相試験のための追加バッジは、商業的製造業者である [redacted] 社で製造された。製剤組成に関する追加の詳細は[3.2.P.2.2]に記載した。

表 2.7.1-5　臨床試験で使用された製剤情報

	Formulation Designation			
	A	B	C	
Site of Manufacture & Material Use	[redacted] A4250-001 (Phase 1)	[redacted] A4250-003 (Phase 2)	[redacted] A4250-004 (Phase 1) A4250-005 (Phase 3) A4250-008 (Phase 3) A4250-013 (Phase 1)	[redacted] A4250-022 (Phase 1) A4250-J001 (Phase 1) A4250-008 (Phase 3) Primary A4250-J005 (Phase 3)
Drug Substance Crystallinity	Low (<30%)	High (>70%)	High (>70%)	
Formulation Description	Powder blend in capsule	Coated pellets	Oral capsules and pellets	
Odevixibat Pellet Strength	Not applicable	0.5 and 7.5 mg/g	5 and 15 mg/g	
Odevixibat Capsule Strength	0.1, 0.5, 1, 5 mg	Individually dispensed based on patient weight and dose group	200, 400, 600, 1200 µg	

Source: [3.2.P.2.2], Table 4; [3.2.P.5.4], Table 2, Table 3, Table 4

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）では、パウダーブレンドのカプセル剤（製剤 A）を使用し、カプセル全体を飲み込むこととした。製剤 B は、対象患者層のニーズを満たすように設計されており、そのため、[redacted] 社により多粒子製剤が開発された。多粒子製剤の利用により、原薬をペレットにコーティングすることにより、低用量で均一性が高い製造が可能となる。得られた球状のペレットは、小児に投与するために柔らかい食品に簡単に振りかけることができる。このため、ペレット製剤により体重に基づく投与が可能となり、A4250-003 試験の若年患者への投与において食物に振りかけることが可能となった。製剤 C は、ざらつきを軽減し、化学的安定性及び含量の均一性を向上させることで、食品に振りかけた場合の製剤の受容性を向上させるように設計された。これは 5 及び 15 mg/g のペレット濃度の使用により達成され、意図する用量の odevixibat を提供するために少量のペレット（最大 4 カプセル、4 × 40 mg = 160 mg のペレット）の使用が可能となった。また、製剤 C では、小児用剤形の重要な検討事項として、コーティング剤である ReadiLYCOAT®D Clear をヒプロメロースに置換し、安定性を向上させ、添加剤の数を減らしている。なお、ReadiLYCOAT®D Clear は、プレゼ

ラチン化ヒドロキシプロピルエンドウ豆デンプン、ソルビトール、及びステアリン酸の 3 成分からなる。海外及び本邦で実施された臨床試験で使用された製剤 C の添加剤を表 2.7.1-6 に示す。

表 2.7.1-6　製剤 C で使用される添加剤

	Odevixibat カプセル
カプセル剤皮	ヒプロメロース 酸化チタン
ペレット	結晶セルロース（不活性キャリア） ヒプロメロース（フィルムコーティング剤）

Source: 治験薬概要書 Table 1

市販用製剤及びカプセルの含量は、カプセル剤の色調を除き、海外で実施した第 III 相試験及び本邦で実施した臨床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（表 2.7.1-7）。市販カプセルの画像は[3.2.P.2.1]に示す。

表 2.7.1-7　市販用製剤カプセルの色調、サイズ、マーキングの概要

Attribute	Capsule Type	Strength (µg)	Details
Colour	Oral pellets	200 *	Cap: ivory opaque Body: white opaque
		600 *	Cap: ivory opaque Body: ivory opaque
	Oral capsule	400	Cap: medium orange opaque Body: white opaque
		1200	Cap: medium orange opaque Body: medium orange opaque
Markings	Oral pellets	200 *	A200
		600 *	A600
	Oral capsule	400	A400
		1200	A1200

Source: [3.2.P.2.2], Table 10

* これらの 200 及び 600 µg カプセルは国内第 III 相試験（A4250-J005 試験）で使用しており、国内での市販用製剤となる予定である。

2.7.1.1.3　柔らかい食品及び液体との適合性

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。5 mg/g 又は 15 mg/g の odevixibat ペレット試料約 40 mg（200 又は 600 µg カプセル 1 個に含まれる量に相当）を、約 15 g（大さじ 1 杯）の柔らかい食品に、又は約 5 mL の液体に散布することで評価した。Odevixibat 含量及び odevixibat 分解産物の回収を、予定された間隔で 2 時間にわたって評価した。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。目視検査では、振りかけたペレットは依然として確認でき、軟らかい食品又は液体中でそれぞれ 2

時間までそのままであることが示された。軟らかい食品又は液体を用いた試験の概要を[3.2.P.2.6]に示す。

2.7.1.1.4 *In Vivo* 剤形の性能

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内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。個々の試験結果の概要は 2.7.1.2 項に示す。Odevixibat を用いて実施した食事の影響試験（A4250-004 試験、2.7.1.2.3 項に要約）では、高脂肪食とともに、又はアップルソースに振りかけて投与した場合、odevixibat の吸収速度及び吸収量の低下が認められた。しかしながら、摂食状況や製剤（経口カプセル又はペレット）にかかわらず、全身曝露量は非常に低く、消化管からの全身吸収は最小限であることが再確認された。これらの結果に基づき、食事に関連して odevixibat の用量調整をする必要ない。一方、主要な有効性試験（A4250-005 試験）及び非盲検延長試験（A4250-008 試験）では、被験者に対して odevixibat を食事と一緒に投与するよう指示した。これらの指示との整合性を確保するため、市販用製剤の用法では odevixibat を食品と一緒に服用するよう勧告する。

2.7.1.1.5 溶出試験

2.7.1.1.5.1 （参考：海外での評価）生体での溶出

Odevixibat の完全な溶解は、製剤が臨床的に重要な部位（回腸末端部）に到達して有効性が達成されるまでに起こらなければならない。空腹時投与後、回腸末端までの移行時間は約 3 時間であり、これは IR 剤形の薬物溶解のために有効である。しかしながら、第 III 相試験では、患者に対して odevixibat を朝食とともに服用するように指示した。食事の量は明記されていなかったが、食事のカロリー／脂肪含有量に応じて、回腸末端までの移行時間は空腹時の 3 時間から食後の 3～5 時間に延長され、IR 剤形の完全な溶解のためにより多くの時間がかかる。したがって、最悪の場合の条件（空腹時の胃）における odevixibat の溶解性は非常に低いが、これは上部小腸への移行時に有意に改善し、その後の IR の溶解は胃内容物排出時に迅速に行われ、回腸末端よりかなり前に完了することが保証される。摂食状態での臨床使用が意図されているため、食後の胃及び上部小腸での溶解性は非常に重要であり、これらの条件下では、空腹状態と比較して溶解性が著しく向上するため、局所的な効果発揮のために回腸末端に到達する前に、最高強度の薬物が溶解する機会がさらに多くなることが示唆される。

溶出試験は、最悪の場合の条件（絶食）下で、5 mg/g の odevixibat 被覆ペレットを用いて、カプセルシェルの有無別に 2 段階のバイオ関連培地で実施した。ペレットの溶解速度を、最初の 30 分間は絶食状態模擬胃液（FaSSGF）で測定し、続いて培地に FaSSIF を添加した。その後、溶出速度はさらに 60 分間継続して測定した。

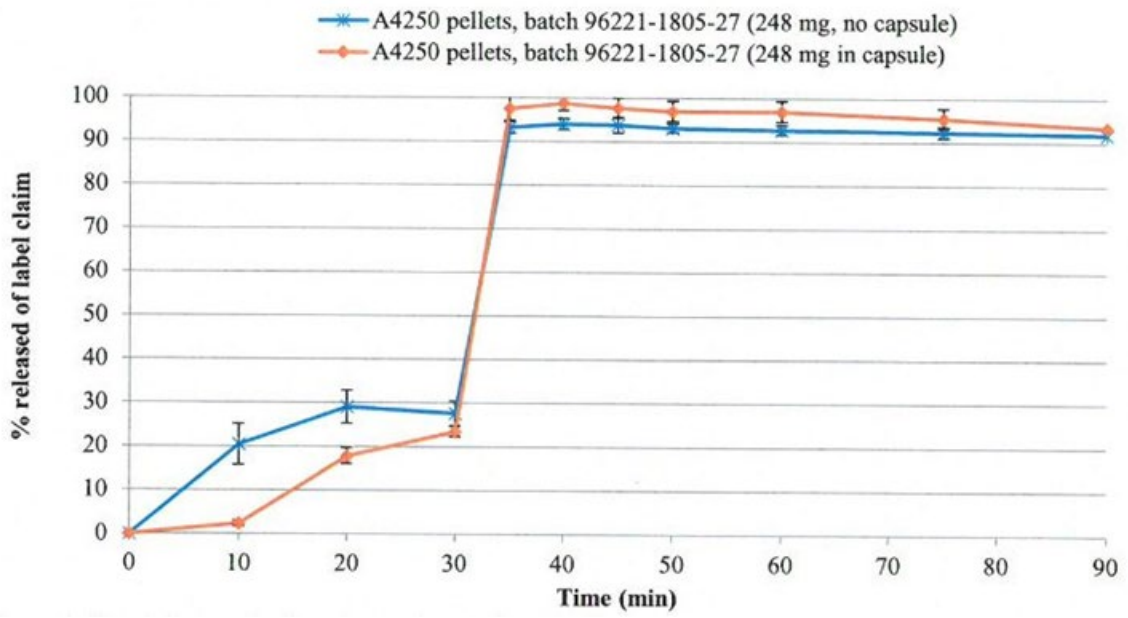
FaSSGF（ステージ 1）における溶解度制限溶出プロファイルは、最初の 30 分間では odevixibat の 20～30%の放出が観察された（図 2.7.1-1）。FaSSGF ではペレットとカプセル間で溶解速度が異なったが、その差はカプセルシェルの溶解に伴う予想される遅延に関連している可能性があると考えられる。FaSSGF での 30 分経過後では、剤形間の放出量の差異は小さかった。第 2 段階では、FaSSIF の添加後、バイオ関連培地中の pH と溶解性を高める成分の増加により、5 分以内に odevixibat の 90%以上が溶解した。この段階での odevixibat の放出速度及び放出

量はペレットとカプセルで同程度であり、これは *in vivo* でのペレットとカプセルの性能は同等であるという結論を裏付けている。

加えて、odevixibat カプセルの 4 種類すべての含量の *in vitro* 溶解試験を、目的とした患者集団の生理学的条件を模倣するために、様々なレベルの胆汁酸を含むバイオ関連溶解培地で実施した（REPT-AS-007 [5.3.1.4-27]）。これらの結果により、治療用量の odevixibat が完全に溶解し、それが効果を発揮する回腸末端に到達するまでに完全に利用可能になることが裏付けられた。さらに、回腸末端への odevixibat の送達は、生理学的に関連する培地の胆汁酸含有量の違いによる影響を受けないことが示された。胆汁酸濃度に関連したこれらの所見は、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）患者の胆汁中濃度が 1～25 mmol/L であったことから、臨床的に重要であると考えられた。

全体として、バイオ関連溶解試験では、odevixibat が回腸末端の作用部位に到達するよりかなり前から溶液中にあると予想され、非常に厳密な品質管理（QC）溶解方法の必要性を大幅に低減させることを実証している。

図 2.7.1-1　2 段階バイオ関連培地（FaSSGF-FaSSIF）における 2 剤形（ペレット及びカプセル）からの溶出結果



Source: [3.2.P.2.2], Figure 2

2.7.1.1.5.2　（参考：海外での評価）*In Vitro* での溶出方法

Odevixibat カプセル 200、400、600、及び 1200 µg（製剤 C：[3.2.P.2.2]）の放出及び安定性を評価するため、[redacted]社により単一の溶出法が開発され、バリデートされた。溶出試験は、現行の米国薬局方（USP）<711>及び欧州薬局方（Ph. Eur.）2.9.3 と一致するようにデザインされた。溶出法の概要を表 2.7.1-8 に示す。

溶解した試料を一定の時間間隔で取り出し、イソクラティック逆相高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて分析した。現在の溶出方法は、放出プロファイルを備えた方法を提供するために開発された。この方法は、Tier 1 テストを可能にし、臨床及び一次安定性バッチの分析に使用されており、また商業的な溶出法でもある。Odevixibat カプセルの 4 種類の含量（200、400、600 及び 1200 µg）すべてについての規格は、30 分で Q = 80%である。

表 2.7.1-8　Odevixibat カプセルの試験のための溶出条件

Method Parameter	Method Condition
Apparatus	USP Apparatus 2 (paddles)
Dissolution medium	10 mM citrate buffer pH 6.0 + 0.075% SDS
Rotation speed	75 rpm ± 2 rpm
Dissolution bath temperature	37.0°C ± 0.5°C
Dissolution vessel volume	500 mL
Number of vessels	6
Sample size	200, 400, 600 and 1200 µg: 6 single capsules, each placed in a sinker; 1 capsule per vessel
Sampling time	200, 400, 600 and 1200 µg: 30 minutes
Sample volume	Manual sampling: 5 mL Automated sampling: 1.5 mL
Filter	Manual sampling: 0.8 µm Acrodisc Versapor membrane filters or equivalent Automated sampling: 1.0 µm Whatman GF/B (automatic) or equivalent
Sinker	CAPWHT-4S spiral for 400 µg and 1200 µg capsules

Abbreviations: SDS: sodium dodecyl sulphate; USP: United States Pharmacopoeia
Source: [3.2.P.5.2.4], Table 3

溶出試験のバリデーションパラメータと対応する結果を表 2.7.1-9 に要約する。定量限界は 0.11 µg/mL である。医薬品有効成分（API）と製剤形態の直線性は、最低理論最終濃度の 50%（0.1 µg/mL）から最高理論最終濃度の 160%（2 µg/mL）の範囲で確認されており、4 つの用量すべてに単一の方法を使用することができる。

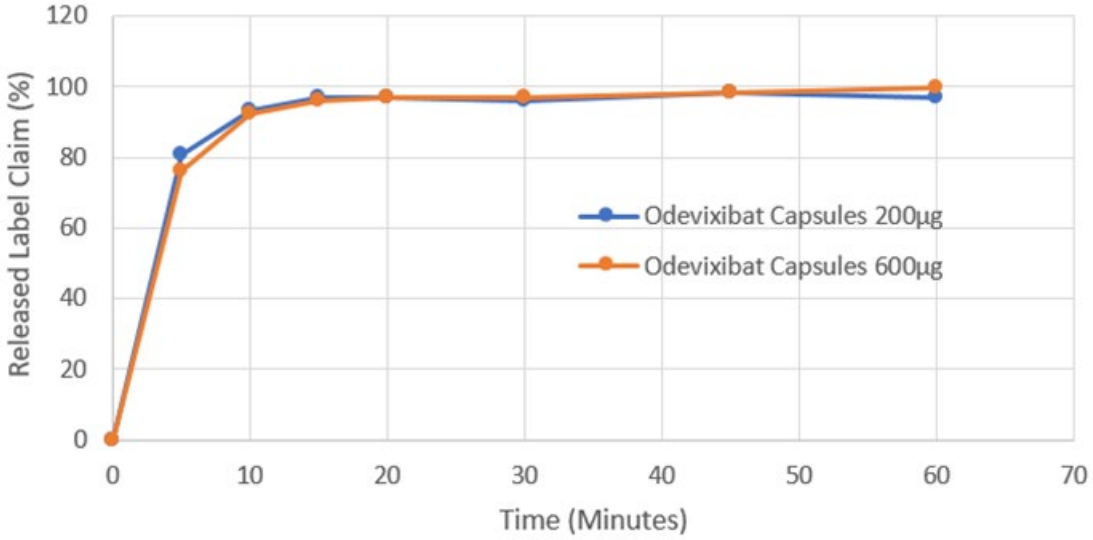
表 2.7.1-9　Odevixibat 200、400、600、及び 1200 µg カプセル（製剤 C）の HPLC による溶出法のバリデーションパラメータ及び結果の概要

Parameter	Results		
Specificity	No interference observed at the RT of the odevixibat peak		
Linearity (placebo spiked with odevixibat)	r^2 = 1.000. Bias 0.0%		
Accuracy (placebo spiked with odevixibat)	Final concentration (µg/mL)	Mean recovery (%) (n = 3)	RSD (%)
	0.105	97.6	1.9
	0.26	99.4	0.6
	0.53	98.0	3.6
	1.05	98.7	1.5
	1.58	99.4	0.4
Limit of quantitation	0.11 µg/mL Mean signal-to-noise ratio = 74.9 RSD = 0.6%		
Repeatability	Capsule Strength	Analyst 1	Analyst 2
		RSD (%)	RSD (%)
	1200 µg	4.4	5.7
	200 µg	3.7	6.9
Intermediate precision	Capsule Strength	Absolute Difference	Overall RSD (%)
	1200 µg	1.1	4.9
	200 µg	0.7	5.3
Range	0.1 µg/mL to 1.6 µg/mL		
Robustness	Method is robust for: Acetate buffer preparation (mobile phase): pH 5.5 ± 0.1 Composition of mobile phase: A 40% ± 2% and B 60 ± 2% Column temperature: 30 ± 2°C Method was not robust for variation of the dissolution medium		
Solution stability	Standard solution: Stable for 20 days when stored in amber glass flasks at ambient temperature and at 5°C Sample solutions (filtered): Stable for 1 day when stored in amber glass flasks at ambient temperature Sample solutions (diluted): Stable for 6 days when stored in amber glass flasks at ambient temperature		
Filter compatibility	Acrodisc Versapor membrane filters 0.8 µm (for manual sampling) and Whatman GF/B 1 µm (for automatic sampling)		

Abbreviations: HPLC: high-performance liquid chromatography; RSD: relative standard deviation; RT: retention time
Source: [3.2.P.5.3.2], Table 1

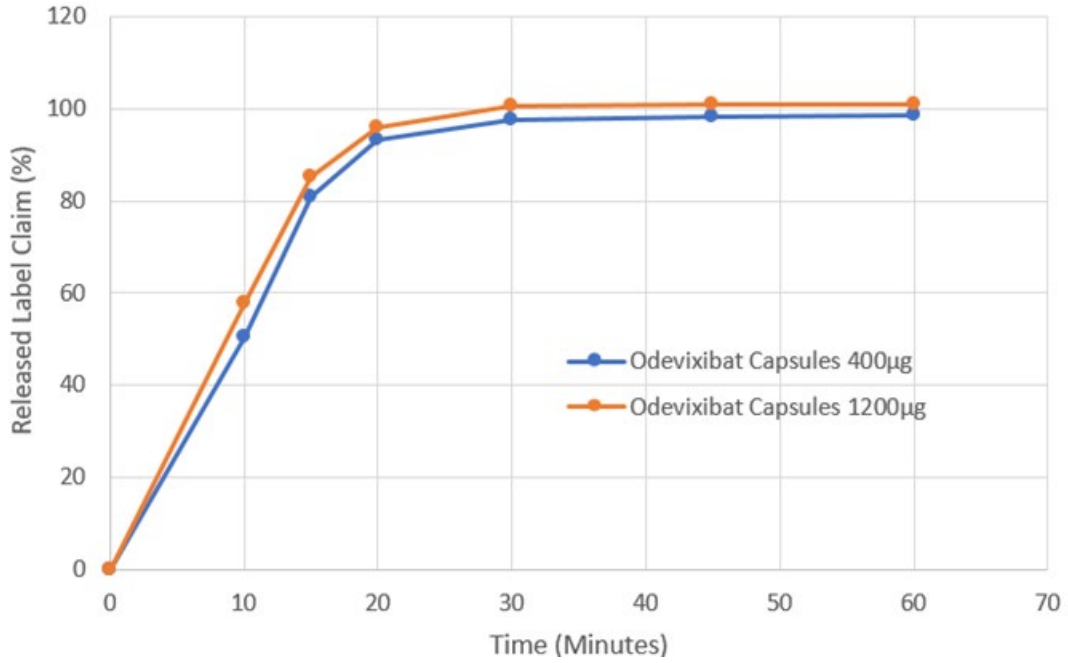
溶出データは、3 つの主要な安定性（登録）バッチの放出テストのデータを組み合わせて評価され、各カプセル強度の代表的な溶出プロファイルが生成された。このアプローチの結果は、重ね合わせた平均溶出値として図 2.7.1-2 及び図 2.7.1-3 に示す。

図 2.7.1-2　Odevixibat 振りかけカプセル（脱カプセル、経口ペレット）の平均溶出プロファイル（各カプセル強度で n=3 バッチ）



Source: [3.2.P.2.2], Figure 14

図 2.7.1-3　Odevixibat 経口カプセルの平均溶出プロファイル（各カプセル強度で n=3 バッチ）



Source: [3.2.P.2.2], Figure 15

2.7.1.1.5.3　国内で実施された溶出試験

Odevixibat は 2021 年 7 月に EU では PFIC、米国［米国食品医薬品局（FDA）］では PFIC によるそう痒症を適応として承認されている。いずれも承認時にカプセル／ペレットの使用方法は限定されていない。また、2.7.1.1.5.1 項に記載したとおり、海外では、ワーストケース（絶食状態）を想定した生体関連媒体 2 種（FaSSGF 及び FaSSIF）でのカプセル製剤とその内容物（ペレット）の 2 段階溶出試験の結果、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。

一方、本邦では、20[redacted]年[redacted]月の[redacted]相談[redacted]、[1.13.2]）にて医薬品医療機器総合機構（PMDA）から[redacted]との指示を得た。このため、申請者は PMDA の指示をもとに評価方法を検討し、当該ガイドラインにより同等性の評価を行った。

4 用量のカプセル製剤とそれぞれのカプセル内容物（ペレット）間の溶出同等性を表 2.7.1-10 に、400 µg と 600 µg ペレット間の溶出同等性を表 2.7.1-11 に示す。

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。バイオ関連培地での溶出試験の結果（2.7.1.1.5.1 項参照）では、odevixibat は回腸末端の作用部位に到達するかなり前に溶解していると予想されるため、すべての含量（カプセル及び脱カプセルの両方）は同等であると考えられる。しかしながら、PMDA の指示に基づく評価方法による結果を踏まえ、PMDA は、20[redacted]年[redacted]月時点で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いと判断し（[redacted]、[1.13.2]）、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 の開発を進めていくこととした。

表 2.7.1-10　カプセル製剤とその内容物（ペレット）間の溶出同等性の評価 [a]

含量	rpm	pH	平均溶出率 [b]	個々の溶出率	類似性
200 µg	50	pH 1.2	○	○	非同等
	50	pH 5.5	○	○	
	50	pH 6.8	×	○	
	100	pH 6.8	○	×	
	50	Water	○	○	
400 µg	50	pH 1.2	○	○	同等
	50	pH 5.5	○	○	
	50	pH 6.8	○	○	
	100	pH 6.8	○	○	
	50	Water	○	○	
600 µg	50	pH 1.2	○	○	非同等
	50	pH 5.5	×	○	
	50	pH 6.8	×	○	
	100	pH 6.8	○	○	
	50	Water	○	○	
1200 µg	50	pH 1.2	○	○	非同等
	50	pH 5.5	×	○	
	50	pH 6.8	○	○	
	100	pH 6.8	○	○	
	50	Water	○	○	

○：処方変更のガイドラインで規定される判定基準に適合、×：不適合

a　標準製剤をカプセル製剤、試験製剤をペレットとした。

b　ラグ時間による補正を実施した。

Source: [1.13.2] [redacted] 別紙 2

表 2.7.1-11　各含量間の溶出同等性確認試験結果 [a]

	rpm	pH	平均溶出率 [b]	個々の溶出率	類似性
ペレット	50	pH 1.2	○	○	同等
	50	pH 5.5	○	○	
	50	pH 6.8	○	○	
	100	pH 6.8	○	○	
	50	Water	○	○	
カプセル	50	pH 1.2	○	○	非同等
	50	pH 5.5	○	○	
	50	pH 6.8	×	○	
	100	pH 6.8	○	○	
	50	Water	○	○	

○：含量違いのガイドラインで規定される判定基準に適合、×：不適合

a　標準製剤を 400 µg、試験製剤を 600 µg とした。

b　ラグ時間による補正なし。

Source: [1.13.2] [redacted]相談 説明資料

2.7.1.1.6　生物分析法

本項では、臨床開発の全過程で用いられた生物分析法の概要を紹介した後、各方法の性能について簡潔に要約する。生物分析法、それらのバリデーション又は適格性確認の状況を表 2.7.1-12 に示し、生物分析法のライフサイクル情報の要約を 2.7.1.4.1 項に示す。実施する際には、現行の FDA 及び欧州医薬品庁（EMA）のガイドライン（FDA, 2018; EMA, 2011）に準拠して、各方法のバリデーションを実施した。これらの生物分析法はそれぞれ、適格性確認又はバリデーション報告書によって裏付けられている。完全な適格性確認又はバリデーション報告書、並びに中央測定機関による肝臓生化学パラメータの分析方法及びバリデーション報告書を含む、ヒト臨床試験用の対応する生物分析法は[5.3.1.4]に示した。また、本文中には、適格性確認又はバリデーションに関する例外事項を記載した。

表 2.7.1-12　生物分析法の適格性評価／バリデーションの状況

Method Name	Qualification/ Validation Status	Bioanalytical Life Cycle	Summary Method Performance
Determination of Odevixibat in Human Plasma	Validated	表 2.7.1-24	QBR111522QB02 (method validation) [5.3.1.4-25] QBR111522QB03 (A4250-001) [5.3.4.1-1] [redacted]358370QB21 (A4250-J001) [5.3.1.4-20] 278335QB01 (A4250-003) [5.3.1.4-8] 284144QB20 (A4250-004) [5.3.1.4-9] 282228QB01 (A4250-007) [5.3.3.1-1] 308183QB21 (A4250-005) [5.3.5.1-1] Assay Performance (A4250-J005) [5.3.1.4-28] [redacted]301992QB22 (A4250-008) [5.3.5.2-1] 326188QB20 (A4250-013) [5.3.1.4-17] 333347QB40 (Long Term Stability) [5.3.1.4-18] ABR-W7-257(R1) (method validation) [5.3.1.4-2] ABR-P6-481 (OEA) (A4250-022) [5.3.2.2-2]
Determination of FGF19 in Human Plasma Samples by ELISA	Qualified	表 2.7.1-25	QBR116156QB04 [5.3.1.4-1] [redacted]320795QB11 [5.3.1.4-14] 116156QB05 (A4250-001) [5.3.4.1-1] [redacted]358373QB20 (A4250-J001) [5.3.1.4-21]
Determination of C4 and Individual Bile Acids by LC-MS/MS in Human Plasma	Qualified for plasma samples Not qualified for faecal samples	表 2.7.1-26	QBR116156QB02 [5.3.1.4-24] QBR116156QB03 (A4250-001) [5.3.4.1-1]
Determination of Individual Bile Acids by LC-MS/MS in Human Plasma	Validated	表 2.7.1-27	RPT23904-MV1-1.0 [5.3.1.4-30] RPT24207-SA1-1.0 (A4250-J005) [5.3.1.4-29]
Determination of C4 in Human Plasma	Validated	表 2.7.1-28	[redacted]301045QB10 [5.3.1.4-10] 322296QB10 [5.3.1.4-16] 286456QB01 (A4250-003) [5.3.5.2-2] 317931QB20 (A4250-004) [5.3.1.4-12] 308183QB20 (A4250-005) [5.3.5.1-1] 301992QB20 (A4250-008) [5.3.5.2-1] 358370QB20 (A4250-J001) [5.3.1.4-19] Assay Performance (A4250-J005) [5.3.1.4-11]
Determination of Total Bile Acids in Human Plasma by Enzymatic Colorimetric Assay (Absorbance Detection)	Validated	表 2.7.1-29	[redacted]320795QB10 [5.3.1.4-13] 320795QB40 [5.3.1.4-15] 358379QB20 (A4250-J001) [5.3.1.4-22]

表 2.7.1-12　生物分析法の適格性評価／バリデーションの状況（続き）

Method Name	Qualification/ Validation Status	Bioanalytical Life Cycle	Summary Method Performance
Quantitation of Radiation from [^{14}C]-Odevixibat in Whole Blood, Plasma, Urine and Faeces	Not applicable	Not available	Not available
Determination of Autotaxin/LPA in Human Plasma and serum by ELISA	Qualified	表 2.7.1-30	[redacted]278335QB02 [5.3.1.4-7] 278335QB03 (A4250-003) [5.3.5.2-2] 308183QB22 (A4250-005) [5.3.5.1-1] 301992QB21 (A4250-008) [5.3.5.2-1]
Liver Function Test Measurements	Validated	Not available	Not available
Determination of Ethinyl Estradiol in Human Plasma	Validated	表 2.7.1-31	EHO-V8-572 (R27) [5.3.1.4-5] ABR-P6-481 EHO (A4250-022) [5.3.2.2-2]
Determination of Levonorgestrel in Human Plasma	Validated	表 2.7.1-32	LVE-V9-603(R7) [5.3.1.4-23] ABR-P6-481 LVE (A4250-022) [5.3.2.2-2]

Abbreviations: C4 = 7α-hydroxy-4-cholensten-3-one; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; FGF19 = fibroblast growth factor 19; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LPA = lysophosphatidic acid

2.7.1.1.6.1　**ヒト血漿中の** odevixibat **の定量**（A4250-001、A4250-J001、A4250-003、A4250-004、A4250-005、A4250-J005、A4250-007、A4250-008、A4250-013、**及び** A4250-022 **試験**）

ヒト血漿中の odevixibat 濃度を定量するための液体クロマトグラフィーとタンデム質量分析（LC-MS/MS）アッセイは、[redacted]（旧[redacted]又は[redacted]、イギリス）により開発され、バリデートされた（QBR111522QB02 [5.3.1.4-25]）。追加の LC-MS/MS アッセイは、改訂されたガイドラインに準拠した内標準物質を用いて、[redacted]（カナダ）にて女性のヒト血漿でバリデートされた（ABR-W7-257[R1] [5.3.1.4-2]）。生物分析法には、タンパク質沈殿又は液-液抽出を利用し、その後に液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）を使用して分析された。これらの分析法は、A4250-001、A4250-J001、A4250-003、A4250-004、A4250-005、A4250-J005、A4250-007、A4250-008、A4250-013 試験（QBR111522QB02 [5.3.1.4-25]）、並びに A4250-022 試験（ABR-W7-257[R1] [5.3.1.4-2]）で得られた試料を分析するために用いられた。

生物分析法では、[redacted]社で実施された試験には内標準物質として AZ11639816-002（[redacted]社）が使用され、[redacted]社では odevixibat-D5 が使用された。Odevixibat を参照標準物質として用いた。検量線は、[redacted]社で 0.05～50.0 ng/mL、[redacted]社で 0.05～5.0 ng/mL の範囲の 9 つのレベルの非ゼロ標準を用いて構築した。定量下限値（LLOQ）は 0.05 ng/mL であり、10 倍希釈での真度が実証された。

精度及び真度のバリデーションのため、[redacted]社（0.05、0.15、3.00、及び 40.0 ng/mL）及び[redacted]社（0.05、0.15、2.50、及び 3.75 ng/mL）の各 4 濃度で QC 試料を調製した。方法の実行間（inter-run）及び実行内（intra-run）精度（%変動係数［CV］）及び真度（%相対誤差［RE］）は、少なくとも 3 回の独立した実行から得られた QC 試料と校正標準の両方で評価され、その結果を表 2.7.1-13 及び表 2.7.1-14 に示す。

ヒト血漿からの odevixibat の回収には再現性があり、許容範囲内であった。しかしながら、回収率は[redacted]社ではばらつきを示し（QC Low、Medium、High レベルでそれぞれ約 35%、25.4%、35%）、[redacted]社ではばらつきが少なかった（98.3～101.5%）。本法の選択性は、6 つの異なるバッチの対照血漿で満足できるものであり、分析に悪影響を与える可能性のある内因性干渉は認められなかった。また、A4250-022 試験に含まれていたエチニルエストラジオール（250 pg/mL）やレボノルゲストレル（15000 pg/mL）などの併用薬剤の存在下でも、明らかな干渉は認められなかった。A4250-005 試験では定量可能な結果の数が少なかったため、試料の再分析（ISR）は実行されなかったが、A4250-004 及び A4250-013 試験では[redacted]の方法（QBR111522QB02 [5.3.1.4-25]）について、また A4250-022 試験では[redacted]社の方法（ABR-W7-257[R1] [5.3.1.4-2]）について ISR が実行され、分析可能な試料全体の少なくとも 10%が再分析され、元の値と比較された。ISR 評価用に選択された定量可能な試料全体の少なくとも 2/3 が、各試験における±20.0%の差異基準を満たした。[redacted]社では、odevixibat は、室温で 24 時間まで、4 回の凍結融解サイクル後、また-20℃で最大 103 日間保存してもヒト血漿中で安定であることが示された。A4250-005 試験の[redacted]社の方法についても、別の濃度範囲（0.05～5 ng/mL）がバリデートされた。この濃度範囲で 348 日間の安定期間がバリデートされた（[redacted]333347QB40 [5.3.1.4-18]）。[redacted]社では、odevixibat は、4℃で最大 27.8 時間、4 回の凍結融解サイクル後、また-80℃で最大 126 日間保存してもヒト血漿中で安定であることが示された（ABR-W7-257[R1] [5.3.1.4-2]）。

なお、A4250-J005 試験についてはバリデーションを実施中であり、正式な報告書（In-study assay performance）が作成されていないことから、QC 試料と校正標準を出力したファイルを[5.3.1.4-28]に添付した。

これらの方法及び各臨床試験での分析法について、生物分析法のライフサイクル情報の要約を表 2.7.1-24 に示す。

表 2.7.1-13 ヒト血漿中の odevixibat のバリデーションの要約（[redacted]社、イギリス）

Parameter	Results				
Assay range	0.05 to 50.0 ng/mL				
Regression model and linearity	Weighted linear ($1/x^2$)				
Precision and accuracy	QC Sample	Precision (%CV)		Accuracy (%RE)	
		Within-run	Between-run	Within-run	Between-run
	LLOQ 0.05 ng/ml	≤ 11.5	15.4	-10.8 to 15.0	0.2
	Low QC 0.150 ng/mL	≤ 11.0	11.9	-8.7 to 12.0	0.7
	Medium QC 3.00 ng/mL	≤ 5.4	7.9	-6.0 to 10.3	1.7
	High QC 40.0 ng/mL	≤ 4.9	6.4	-7.0 to 3.5	-3.3
	Calibration STDs (0.05 to 50.0 ng/mL)	NR	≤ 7.5	NR	≤ 3.0
Selectivity	Successfully demonstrated absence of potentially interfering peaks from 6 batches of control blank human plasma samples (analyte response at LLOQ ≥ 5 times the response of blank matrix)				
Sensitivity	Acceptable for all reported analytical runs (LLOQ was 0.05 ng/mL). Signal-to-noise ratio of the LLOQ sample was ≥ 5:1				
Matrix effect	No significant effects of matrix, haemolysed plasma and hyperlipidaemic plasma on the assay				
Carryover	Carryover observed; it is recommended that control blank samples follow a sample profile to assess carryover.				
Validated dilution factor	10-fold (1:9 v/v)				
Stability in human plasma	24 hours at RTemp (protected from light) 24 hours at RTemp (normal laboratory lighting conditions) 348 days at -20°C				
Solution stability	Stock and working solutions are stable for 24 hours at RTemp and up to 28 days when stored at 4°C (protected from light)				
Stability in whole blood	4 hours at RTemp				
Freeze-thaw stability	4 cycles at -20°C / RTemp (protected from light)				

Abbreviations: CV: coefficient of variation; LLOQ: lower limit of quantification; QC: quality control; NR: not reported; RE: relative error; STD: standard; RTemp: room temperature; v/v: volume to volume

Source: [5.3.1.4-25] QBR111522QB02 Section 5, Section 11, Table 2, Table 4, [5.3.1.4-18] [redacted]33347QB40, Section 9

表 2.7.1-14　女性のヒト血漿中の odevixibat のバリデーションの要約
（[redacted]社、カナダ）

Parameter	Results				
Assay range	0.05 to 5.0 ng/mL				
Regression model and linearity	Weighted (1/x) linear (y=mx+b) least squares regression analysis				
Precision and accuracy	QC Sample	Precision (%CV)		Accuracy (%RE)	
		Within-run	Between-run	Within-run	Between-run
	LLOQ 0.05 ng/ml	≤ 8.5	14.1	-8.0 to 0.0	-9.4
	Low QC1 0.150 ng/mL	≤ 4.6	4.0	-0.9 to 0.9	-0.7
	Mid QC2 2.50 ng/mL	≤ 4.6	3.0	-1.8 to -0.5	-1.1
	High QC3 3.75 ng/mL	≤ 4.3	4.3	-1.1 to 2.1	0.5
	Calibration STDs (0.05 to 5.0 ng/mL)	NR	≤ 7.0	NR	≤ 3.7
Selectivity	No significant interference was observed in 6 regular blank matrix lots screened. Also, no significant interference was observed in the presence of concomitantly administered compounds including ethinyl estradiol (0.25 ng/mL) and levonorgestrel (15 ng/mL).				
Sensitivity	Acceptable for all reported analytical runs (LLOQ was 0.05 ng/mL). Signal-to-noise ratio of the LLOQ sample was ≥ 5:1				
Matrix effect	No significant effects of matrix, haemolysed plasma and hyperlipidaemic plasma on the assay				
Carryover	No significant carryover observed				
Validated dilution factor	10000 pg/mL diluted 10-fold (%bias: -4.2%; %CV: 4.3%)				
Stability in human plasma	Up to 27.8 hours at 4°C Up to 126 days at -80°C				
Solution stability	Stock and working solutions are stable for up to 24 hours at RTemp and up to 119 days when stored at 4°C				
Stability in whole blood	Up to 2 hours in an ice/water bath				
Freeze-thaw stability	4 cycles at -80°C / 4°C				

Abbreviations: CV: coefficient of variation; LLOQ: lower limit of quantification; QC: quality control; NR: not reported; RE: relative error; STD: standard; RTemp: room temperature
Source: [5.3.1.4-2] ABR-W7-257(R1) Summary table, Section 5 and Table 7.

2.7.1.1.6.2　ELISA 法によるヒト血漿中 FGF19 の測定（A4250-001 及び A4250-J001 試験）

本分析法の目的は、酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）によりヒト K2 エチレンジアミン四酢酸（EDTA）血漿試料中の線維芽細胞増殖因子 19（FGF19）濃度を定量することであった。本方法は、[redacted]社（旧[redacted]又は[redacted]、イギリス）で適格性が確認された（QBR116156QB04 [5.3.1.4-1]）。このアッセイでは、固相サンドイッチ ELISA 法である R & D Systems 社（イギリス）の Human FGF19 Quantikine ELISA キットを使用する。この方法を用いて A4250-001 試験の試料を分析した。

この方法の適格性確認試験には、キットに付属する FGF19 標準を使用した。検量線は、15.6～1000 pg/mL の範囲の 7 つのレベルの非ゼロ標準を用いて構築した。適格性確認パラメータを

評価するため、FGF19 標準物質をヒト血漿に添加した。LLOQ は 16.9 pg/mL、定量上限（ULOQ）は 1156 pg/mL であった。希釈直線性は 16 倍までの希釈で認められた。

精度及び真度の適格性確認のため、5 濃度（1156、906、116、43.4、及び 16.9 pg/mL）で QC 試料を調製した。QC 試料は、アッセイ内バッチ真度を決定するために 5 回の反復で 1 回分析され、アッセイ間バッチ真度を決定するために 3 回に分けて 2 回反復して分析された。

ヒト K2 EDTA 血漿から FGF19 を回収する方法の能力は、50 及び 750 pg/mL で許容範囲内であった（RE <20%）。FGF19 は、室温で最大 24 時間、また 3 回の凍結融解サイクル後もヒト血漿中で安定であることが示された。

この方法は、プレートリーダーの変更により、再度適格性が確認された（[redacted]320795QB11 [5.3.1.4-14]）。この再適格性評価には、精度と相対真度の評価、平行性、被験物質の干渉が含まれた。安定性データ（凍結／融解及び室温）は、元の適格性評価（QBR116156QB04 [5.3.1.4-1]）及びその後の長期保存プロジェクト（名目上-80℃で 195 日、[redacted]358373QB20 [5.3.1.4-21]）から推測された。この方法を用いて、A4250-J001 試験の試料を分析した。

本分析法について、生物分析法のライフサイクル情報の要約を表 2.7.1-25、QBR116156QB04 [5.3.1.4-1]、116156QB05 [5.3.4.1-1]、[redacted]320795QB11 [5.3.1.4-14]、[redacted]358373QB20 [5.3.1.4-21]に示す。

2.7.1.1.6.3　ヒト血漿及び糞便試料中の LC-MS/MS による C4 及び個々の胆汁酸の定量（A4250-001 試験）

ヒト血漿及び糞便試料中の 7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン（C4）及び個々の胆汁酸（表 2.7.1-15）の濃度を定量するため[redacted]社（旧 [redacted] 社、イギリス）により分析法が開発され、適格性が確認された。これらの方法を用いて、A4250-001 試験中に採取した試料を分析した。分析を行うため、試料を親水性-親油性-バランス吸着剤に負荷し、メタノールで溶出させた。次に、溶出した試料を乾燥し、メタノール：10 mM 酢酸アンモニウム pH 6.5（50：50 容量対容量［v/v］）で再構成し、LC-MS/MS で分析した。

表 2.7.1-15　C4 及び胆汁酸の定量方法（A4250-001 試験）

Abbreviation	Bile Acid	Reference Standard Supplier	Qualification Results in QBR116156QB02 [5.3.1.4-24]
C4	7α-hydroxy-4-cholensten-3-one	Toronto Research Chemicals	Sections 25 and 26
CA	Cholic acid	Sigma Aldrich	Sections 15 and 26
CDCA	Chenodeoxycholic acid	Sigma Aldrich	Sections 20 and 26
DCA	Deoxycholic acid	Sigma Aldrich	Sections 21 and 26
GCA	Glycocholic acid	Sigma Aldrich	Sections 14 and 26
GCDCA	Glycochenodeoxycholic acid	Sigma Aldrich	Sections 17 and 26
GDCA	Glycodeoxycholic acid	Sigma Aldrich	Sections 19 and 26
GLCA	Glycolithocholic acid	Toronto Research Chemicals	Sections 24 and 26
GUDCA	Glycoursodeoxycholic acid	Sigma Aldrich	Sections 11 and 26
LCA	Lithocholic acid	Sigma Aldrich	Sections 23 and 26
TCA	Taurocholic acid	Sigma Aldrich	Sections 13 and 26
TCDCA	Taurochenodeoxycholic acid	Sigma Aldrich	Sections 16 and 26
TDCA	Taurodeoxycholic acid	Sigma Aldrich	Sections 18 and 26
TLCA	Taurolithocholic acid	Sigma Aldrich	Sections 22 and 26
TUDCA	Tauroursodeoxycholic acid	Sigma Aldrich	Sections 10 and 26
UDCA	Ursodeoxycholic acid	Sigma Aldrich	Sections 12 and 26

Source: [5.3.1.4-24] QBR116156QB02 Section 4.1

リン酸緩衝生理食塩水（PBS）を、校正標準及び代替 QC 試料の調製のための代理マトリックスとして、並びに試験試料のための希釈媒体として用いた。標準物質は、表 2.7.1-15 に示すように、Toronto Research Chemicals 社及び Sigma Aldrich 社から入手した。マトリックス効果、内因性範囲、及び内因性 QC レベルの評価のために、マトリックスのバッチを分析測定機関内のボランティアから採取した。ヒト血漿については、少なくとも 6 名からバッチを採取した。ヒト糞便ホモジネートについては、1 名からバッチを採取した。多数の個人から糞便試料を得ることは不可能であった。

使用した方法は [redacted] 社にてバリデートされ、QBR116156QB02 [5.3.1.4-24]の一部として実施した。

ヒト血漿では、この方法の選択性はリトコール酸（LCA）を除いて満足できることが示された。LCA は、最初の分析で干渉が観察され、各試料に同様の量の干渉が存在すると結論された。校正標準及び QC 試料に大きな影響はなかった。ヒト血漿試料に対する本法の精度及び真度は LLOQ で±25%、他の全ての濃度で±20%以内の目標限界内であることが認められた。一部の胆汁酸については安定性が示されたが、すべてではなかった。未希釈の血漿試料では、重要なマトリックス効果は認められなかった。本法はヒト血漿試料中の胆汁酸濃度の測定に適していると考えられる。

ヒト糞便ホモジネートでは、ケノデオキシコール酸（CDCA）及び LCA について重要なマトリックス干渉が観察されたため、これらの分析物に関するデータは信頼できるものではない。日ごと／バッチごとの変動が認められたため、試料の均一性が日間で不良であることが示唆された。安定性評価では、真度が低いため、結論することができないデータセットと失敗したデータセットが多数生成された。また、重要なマトリックス効果が認められた。得られた結果に基づき、この方法は正確ではあるが、ヒト糞便試料の分析には正確ではないと結論付けられた。クロマトグラフィーにおけるマトリックス干渉のため、CDCA、デオキシコール酸（DCA）、及び LCA はこのアッセイで測定すべきではない。

評価結果に基づき、本方法はそれ以上検証されなかった。その後の臨床試験（すなわち、A4250-001 試験以外の試験）では、C4 及び総胆汁酸の解析に別の方法が用いられた（それぞれ 2.7.1.1.6.4 項、2.7.1.1.6.5 項、及び 2.7.1.1.6.6 項参照）。

本分析法及び各臨床試験での分析法について、生物分析法のライフサイクル情報の要約を表 2.7.1-26、QBR116156QB02 [5.3.1.4-24]及び QBR116156QB03 [5.3.4.1-1]に示す。

2.7.1.1.6.4　ヒト血清中の LC-MS/MS による個々の胆汁酸の定量（A4250-J005 試験）

ヒト血清中の個々の胆汁酸（表 2.7.1-16）の濃度を定量するため、[redacted] 社（米国）により分析法が開発され、適格性が確認された。本方法を用いて、A4250-J005 試験中に採取した試料を分析した。分析対象物は、たん白沈殿法によって血清検体から抽出された。検体の LC-MS/MS 分析は、Shimadzu HPLC システムと組み合わせた AB Sciex Triple Quad 5500 質量分析計で実施した。オートサンプラートレイは 15℃に保たれた。クロマトグラフィー分離は、移動相グラジエントによる逆相カラムで実施した。

表 2.7.1-16　胆汁酸の定量方法（A4250-J005 試験）

Abbreviation	Bile Acid	Reference Standard Supplier
CA	Cholic acid	Toronto Research Chemical
CDCA	Chenodeoxycholic acid	Sigma Aldrich
DCA	Deoxycholic acid	Toronto Research Chemical
GCA	Glycocholic acid	Toronto Research Chemical
GCDCA	Glycochenodeoxycholic acid	Sigma Aldrich
GDCA	Glycodeoxycholic acid	Toronto Research Chemical
GLCA	Glycolithocholic acid	Toronto Research Chemicals
GUDCA	Glycoursodeoxycholic acid	Toronto Research Chemical
LCA	Lithocholic acid	Sigma Aldrich
TCA	Taurocholic acid	Toronto Research Chemical
TCDCA	Taurochenodeoxycholic acid	Toronto Research Chemical
TDCA	Taurodeoxycholic acid	Toronto Research Chemical
TLCA	Taurolithocholic acid	Toronto Research Chemical
TUDCA	Tauroursodeoxycholic acid	Cayman Chemical
UDCA	Ursodeoxycholic acid	Sigma Aldrich

Source: [5.3.1.4-30] RPT23904-MV1-1.0 and [5.3.1.4-29] RPT24207-SA1-1.0

より広い範囲の検量線を使用して、ヒト血清中の胆汁酸を定量する LC-MS/MS 分析法が部分的に検証された。

本分析法及び臨床試験での分析法について、生物分析法のライフサイクル情報の要約を表 2.7.1-27、RPT23904-MV1-1.0 [5.3.1.4-30]及び RPT24207-SA1-1.0 [5.3.1.4-29]に示す。

2.7.1.1.6.5　**ヒト血漿中 C4 の測定**（A4250-003、A4250-005、A4250-008、A4250-J001、**及び** A4250-J005 **試験**）

ヒト血漿中の C4 濃度を定量するため、[redacted] 社（旧 [redacted] 社又は [redacted] 社、イギリス）により分析法が開発され、適格性が確認された。本法は、個々の胆汁酸の方法論（2.7.1.1.6.3 項）に基づいて開発され、分解能及びアッセイの頑健性を改善するためにクロマトグラフィー及び抽出法を改良した。本法は、[redacted]01045QB10 [5.3.1.4-10]及び [redacted]22296QB10 [5.3.1.4-16]の一部として [redacted] 社で 2 回バリデートされた。この方法は、A4250-003、A4250-005、A4250-008、A4250-J005、及び A4250-J001 試験で得られた試料を分析するために用られた。分析を行うために、試料をメタノールで抽出し、高強度シリカ（HSS）T3 LC カラムに負荷し、LC-MS/MS で分析した。

生物分析法には Toronto Research Chemicals 社（カナダ）の C4 標準物質を用いた。検量線は、2.00～500 ng/mL の範囲の C4 に関する 8 つのレベルの非ゼロ標準を用いて構築した。LLOQ は 2.00 ng/mL であり、10 倍希釈での真度が実証された。

精度及び真度の適格性確認のため、4 濃度の QC 試料を調製した。本法はヒト血漿試料中の C4 の定量に適していると考えられる。

なお、A4250-J005 試験についてはバリデーションを実施中であり、正式な報告書（In-study assay performance）が作成されていないことから、QC 試料と校正標準を出力したファイルを[5.3.1.4-11]に添付した。

本分析法について、生物分析法のライフサイクル情報の要約を表 2.7.1-28、[redacted]01045QB10 [5.3.1.4-10]及び [redacted]22296QB10 [5.3.1.4-16]に示す。

2.7.1.1.6.6　酵素サイクリング法及び吸光度検出法によるヒト血清及び血漿試料中の総胆汁酸の定量（A4250-003、A4250-005、A4250-008、A4250-J001、A4250-J005 試験）

A4250-003、A4250-005、及び A4250-008 試験では、Diazyme 社（米国）の Total Bile Acids Assay Kit を用いて血清試料中の総胆汁酸を測定した。A4250-003 試験では [redacted] 社（フランス）、A4250-005 及び A4250-008 試験では [redacted] 社（米国）が本測定を実施した。このアッセイは、吸光度検出を採用した酵素サイクリング法であり、[redacted] 社及び [redacted] 社による使用についてバリデートされている。キット製造業者が実施したバリデーション試験では、検出限界（1.0 µmol/L）、範囲（1.0～180 µmol/L）、特異性（トリグリセリド 750 mg/dL、アスコルビン酸 50 mg/dL、ビリルビン 50 mg/dL、ヘモグロビン 500 mg/dL 存在下で 10%未満の逸脱）、及び試料の安定性（4℃で 1 週間、-20℃で 3 ヵ月間）が確立された。本法は、ヒト血清試料中の総胆汁酸の定量に適していると考えられる。A4250-003、A4250-005、及び A4250-008 試験で使用した 2 つの測定機関でローカルに決定されたバリデーションパラメータをそれぞれ表 2.7.1-17 及び表 2.7.1-18 に要約する。

A4250-J001 試験では、Randox Laboratories Ltd.社（イギリス）の Total Bile Acids Assay Kit を用いて、ヒト血漿試料中の総胆汁酸を測定した。Randox 総胆汁酸アッセイは、酵素比色法を採用し、吸光度の変化によってヒトマトリックス中の胆汁酸を検出する。本法は、[redacted] 社により 1.19～38.9 µmol/L の範囲内で適格性が確認された（[redacted]320795QB10 [5.3.1.4-13]）。長期安定性評価は別のプロジェクト（[redacted]320795QB40 [5.3.1.4-15]）の一部として実施した。本法の適格性パラメータを表 2.7.1-19 に要約する。

これらの分析法について、生物分析法のライフサイクル情報の要約を表 2.7.1-29 に示す。

A4250-J005 試験では、[redacted]において、株式会社カイノス（日本）のアクアオート カイノス TBA 試薬を用いて、ヒト血清試料中の総胆汁酸を測定した。本アッセイは、酵素サイクリング法に基づく測定法であり、吸光度の変化によってヒトマトリックス中の胆汁酸を検出する（[redacted]; 株式会社カイノス, 2020）。本法の適格性パラメータを表 2.7.1-20 に要約する。

表 2.7.1-17　総胆汁酸アッセイのバリデーションパラメータ（[redacted] 社、A4250-003 試験）

Parameter	Result
Precision (intra-assay)	%CV = 1.2 to 1.7
Precision (inter-assay)	%CV = 3.0 to 3.6

Abbreviations: CV: coefficient of variation
Source: [5.3.1.4-4] [redacted] Validation Report Total Biliary Acids

表 2.7.1-18　総胆汁酸アッセイのバリデーションパラメータ（[redacted] 社、A4250-005 及び A4250-008 試験）

Parameter	Result
Linearity	R = 0.9996
Accuracy	% Recovery = 94.1 to 110.5
Precision (intra-assay)	%CV = 0.9 to 2.4
Precision (inter-assay)	%CV = 2.0 to 4.0

Abbreviations: CV: coefficient of variation
Source: [5.3.1.4-3] [redacted] Total Bile Acids Validation Summary

表 2.7.1-19　総胆汁酸アッセイの適格性パラメータ（[redacted]社、A4250-J001 試験）

Parameter	Result
Validated assay range	1.19 µmol/l to 38.9 µmol/L
Precision (intra-assay)	%CV = 0.8 to 5.6
Precision (inter-assay)	%CV ≤5.1
Test Article Specificity	No effect of AR001 at 1 nmol/L ($1xC_{max}$) and 3 nmol/L ($3xC_{max}$) for both Low QC and Mid QC
Dilution linearity	Parallelism suggests samples can be diluted down to 2-fold in saline.
Stability	Confirmed up to 25 hours 23 minutes at nominally RT
Freeze-thaw stability	Stable after 4 cycles at nominally-80°C/ RT
Long-term stability	Stability demonstrated up to 362 days at nominally -80°C

Abbreviations: CV: coefficient of variation
Source: [5.3.1.4-13] [redacted] Total Bile Acids Qualification Summary

表 2.7.1-20　総胆汁酸アッセイの適格性パラメータ（[redacted]社、A4250-J005 試験）

Parameter	Result
感度	ア）精製水を試料として操作するとき、1 分間あたりの吸光度変化は 0.020 以下。 イ）50 µmol/L の標準液を試料として操作するとき、1 分間あたりの吸光度変化は 0.020~0.100。
正確性	既知濃度の管理用検体を測定するとき、既知濃度の 90～110%。
同時再現性	同一検体を 10 回同時に測定するとき、測定値の CV 値は、5.0%以下。
測定範囲 （標準的操作法）	1～160 µmol/L
相関性試験成績	血清検体（x：同社酵素法、y：本製品） 例数：n = 54 相関係数：r = 0.999、回帰式：y = 0.988x - 0.2

Abbreviations: CV: coefficient of variation
Source: 株式会社カイノス, 2020

2.7.1.1.6.7　全血、血漿、尿、及び糞中の[^{14}C]-Odevixibat からの放射能の定量（A4250-007 試験）

A4250-007 試験の主要目的は、炭素 14 で標識した原薬（[^{14}C]-A4250）を単回投与したときのマスバランス回収を評価することであった。血漿、全血、尿、及び糞便試料中の総放射能は、[redacted]社（イギリス）において、液体シンチレーションカウンター（LSC）を用いて測定した。これらの分析法及び結果を ALB/07 [5.3.1.4-26]に示す。

この評価では、尿の重複試料（約 1 g）と血漿の重複試料（0.3 mL、各アリコートを 600 µL の PBS 0.01 M と混合）を分析して、放射能を直接測定した。糞便試料は、秤量し、市販のブレンダーを用いてペーストを製造するのに十分な量の水でホモジナイズした。糞便ホモジネートの重複計量分（約 0.2～0.4 g）を酸素中で燃焼させ、放射能を測定した。全血の重複計量分（約 0.3 g）を酸素で直接燃焼させた。酸素で燃焼させた後、Automatic Sample Oxidizer（Model 307、Perkin Elmer）を使用して糞便ホモジネートと全血中の放射能を測定した。燃焼生成物は CarboSorb E に吸収され、シンチレーターカクテル PermaFluor E+と混合して放射能を測定した。

酸化剤（oxidizer）の効率は炭素 14 標準（Spec-Check、Perkin Elmer）を使用して確認され、95%超であった。

尿、血漿、及び用量ボトルリンス中の放射能は、自動外部標準クエンチ補正を伴う液体シンチレーションカウンターを用いて[redacted]社により直接定量した。試料をシンチラント（Ultima Gold XR）と混合し、測定した（2300TR、2900TR、又は 3100TR Tri-Carb®、シンチレーションカウンター、Perkin Elmer）。検出された 1 分あたりのカウント（cpm）は、クエンチ補正を用いて 1 分あたりの崩壊数（dpm）に変換した。クエンチ曲線は、Perkin Elmer Life and Analytical Sciences 社から購入した標準物質を用いて作成し、National Institute of Standards and Technology Reference Materials［アメリカ国立標準技術研究所（NIST）標準物質］に対して校正したストック溶液から作成した。曲線の有効性を定期的にチェックした。

全試料について、反復して測定した（計数時間 4 分）。反復が平均値の 10%を超えた場合（1000 dpm 未満の場合は平均値の 15%）、3 番目のアリコートが分析され、中央値が報告された。

LSC を用いた定量限界（LOQ）を、同じマトリックスの試料に対するバックグラウンド dpm 値の 2 倍とした。結果として、定量限界値は、0.2 ng 当量/mL（尿）、1.0 ng 当量/g（糞便）、1.2 ng 当量/g（全血）、1.2 ng 当量/mL（血漿）であった。

2.7.1.1.6.8　ELISA 法によるヒト血漿及び血清中のオートタキシン／LPA の定量（A4250-003、A4250-005、A4250-J005、及び A4250-008 試験）

ヒト血漿中のオートタキシン／リゾホスファチジン酸（LPA）濃度を定量する ELISA 法は、[redacted]社（イギリス）により開発され、適格性が確認された（[redacted]278335QB02 [5.3.1.4-7]）。この測定機関では、生物分析法として R&D Systems 社（イギリス）製のヒトエクトヌクレオチドピロホスファターゼ／ホスホジエステラーゼ 2（ENPP-2）／オートタキシンキット（カタログ番号：DENP20）と、同社の組み換えヒト ENPP-2／オートタキシン参照標準を用いた。本法は、A4250-003、A4250-005、及び A4250-008 試験で得られた試料の分析に用いられた。

分析検量線は、0.781～50 ng/mL の範囲の各分析物について 7 つのレベルの非ゼロ標準を用いて構築した。LLOQ は 0.781 ng/mL であり、最大 16 倍希釈までの希釈の真度が実証された。生物分析法は、全校正範囲にわたってオートタキシンに対して線形であることが示された。[redacted]社での方法の精度及び真度は、定量限界では±25%RE の目標範囲内であり、他のすべての濃度では±20%RE の範囲内であることが示された。溶血、高脂血症、黄疸性血漿及び血清からのオートタキシンの選択性には再現性があり、許容範囲内であった。

本分析法について、生物分析法のライフサイクル情報の要約を表 2.7.1-30 及び[redacted]278335QB02 [5.3.1.4-7]に示す。

A4250-J005 試験では、[redacted]において、東ソー株式会社（日本）の E テスト「TOSOH」II（オートタキシン）キットを用いて、ヒト血清試料中のオートタキシンを測定した。本アッセイは、ラット抗オートタキシンモノクローナル抗体を用いた 1 ステップサンドイッチ EIA（IEMA）法に基づく測定法であり、酵素反応の結果得られる蛍光物質（4－メチルウンベリフェロン）の生成速度を測定することにより、血清中のオートタキシンを検出する（[redacted]

[redacted]：東ソー株式会社, 2024）。本法の適格性パラメータを表 2.7.1-21 に要約する。

表 2.7.1-21　オートタキシンアッセイの適格性パラメータ（[redacted]社、A4250-J005 試験）

Parameter	Result
感度	1）E テスト「TOSOH」II（オートタキシン）標準品（1）の蛍光単位（FU）は 0.4［nmol/（L･s）］以下である。 2）E テスト「TOSOH」II（オートタキシン）標準品（1）と、E テスト「TOSOH」II（オートタキシン）標準品（2）（0.40～0.60 mg/L）の FU を測定して、オートタキシン濃度に対する FU の比*1 を求めると、5.0［nmol/（L･s）］/（mg/L）以上となる。 *1　FU の比は、下式により計算した。 FU の比=（A－B）／C A：標準品（2）の FU［nmol/（L･s）］ B：標準品（1）の FU［nmol/（L･s）］ C：標準品（2）のオートタキシン濃度*2（mg/L） *2　オートタキシン濃度は表示濃度
正確性	オートタキシン濃度の異なる 3 種類（0.30～1.0 mg/L、1.5～2.5 mg/L、6.0～9.0 mg/L）の濃度既知コントロール*3 を測定するとき、その測定値は表示濃度の 100±20%以内であった。 *3　濃度既知コントロールとは、東ソーオートタキシン標準品を対照として E テスト「TOSOH」II（オートタキシン）を用いて測定し、表示濃度を定めたヒト血清である。
同時再現性	オートタキシン濃度の異なる 3 種類（0.30～1.0 mg/L、1.5～2.5 mg/L、6.0～9.0 mg/L）の濃度既知コントロールについて、同一コントロールを 5 回同時に測定するとき、それぞれの測定値の CV は 15%以下であった。
測定範囲	0.1～10 mg/L 過剰抗原により誤って低い値が報告される現象は 100 mg/L 以下の濃度ではおこらない。

Abbreviations: CV: coefficient of variation
Source: 東ソー株式会社, 2024

2.7.1.1.6.9　肝機能検査に関する測定項目（A4250-005 及び A4250-008 試験）

第 III 相試験である A4250-005 及び A4250-008 試験では、中央測定機関として[redacted]（[redacted]）を使用した。肝機能検査に関するアッセイ方法及びバリデーション報告書を [5.3.1.4-6]（ALTARCH DUBLIN VSF VERSION 4 24 SEP2015, ASTARCH DUBLIN VSF VERSION 3 24SEP2015, GGTARCH DUBLIN VSF 25 SEP 2015, ALPARCH DUBLIN VSF VERSION 2 24 SEP2015, DBILIARCH DUBLIN VSF 28 SEP 2015, TBILIARCH NY VSF VERSION 4 19NOV2015）に示す。

2.7.1.1.6.10　ヒト血漿中経口避妊薬の測定（A4250-022 試験）

薬物間相互作用（DDI）試験（A4250-022 試験）におけるエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの測定は、[redacted]（カナダ）が実施した。アッセイ方法及びバリデーションをそれぞれ EHO-V8-572(R27) [5.3.1.4-5]及び LVE-V9-603(R7) [5.3.1.4-23]に示す。本分析法について、生物分析法のライフサイクル情報の要約を表 2.7.1-31 及び表 2.7.1-32 に示す。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 A4250-001 試験 [5.3.4.1-1]：健康被験者を対象として A4250 を単独投与、又は大腸放出コレスチラミン（A3384）若しくは市販のコレスチラミン（Questran™）と併用投与した際の A4250 の安全性及び薬物動態（PK）を評価する第 I 相、二重盲検、単回及び反復投与用量漸増試験（製剤 A、パウダーブレンドのカプセル剤）

2.7.1.2.1.1 試験デザイン

A4250-001 試験は、健康成人被験者を対象とした単一施設、2 パート、二重盲検、プラセボ対照試験であり、製剤 A（パウダーブレンドのカプセル剤）を使用した。パート 1 は 5 つのコホートから構成され、それぞれのコホートには最大 8 例の被験者を組み入れた。各コホートでは、被験者は 3：1 の割合で odevixibat 又はプラセボに割り付けられた。Day 1 に各コホートの被験者にカプセル剤形の odevixibat（IR）0.1、0.3、1、3、又は 10 mg（又は対応するプラセボ）を単回経口投与した。パート 2 は 7 つのコホートから構成され、それぞれのコホートには最大 8 例の被験者を組み入れた。各コホートでは、被験者は 3：1 の割合で odevixibat 又はプラセボに割り付けられた（odevixibat 群 6 例、プラセボ群 2 例）。各コホートについて、被験者に odevixibat 経口 IR カプセルを単独投与［1 mg 1 日 1 回（QD）、3 mg QD、又は 1.5 mg 1 日 2 回（BID）］、odevixibat とコレスチラミン（Questran）若しくは大腸放出コレスチラミン（CRC）と併用投与、CRC を単独投与、又はプラセボ（odevixibat プラセボ単独投与、odevixibat プラセボと Questran の併用投与、odevixibat と CRC プラセボの併用投与、又は CRC プラセボを単独投与のいずれか）を単回経口投与した。パート 2 の各コホートの被験者には 7 日間投与を行った。

本治験の両パートでは、odevixibat の PK 及び薬力学（PD）（FGF19、C4、血清及び糞便中の胆汁酸）の評価が実施された。

2.7.1.2.1.2 結果

単回経口投与後の odevixibat の全身吸収は最小限であった。Odevixibat 0.1、0.3、及び 1 mg が単回投与された被験者では、定量可能な血漿中 odevixibat 濃度は検出されなかった（LLOQ = 0.05 ng/mL = 0.07 nmol/L）。Odevixibat 3 mg が投与された 2 例の被験者（コホート 4）では、定量可能な血漿中 odevixibat 濃度が各 1 試料でのみ得られた。定量可能な血漿中濃度は、最高単回用量（10 mg）の 6 例中 5 例で得られた。これらの被験者について、最高濃度到達時間（T_{max}）の中央値は 4.04 時間であった。最高血漿中濃度（C_{max}）及び 0 時間から投与後 24 時間までの血中濃度対時間曲線下面積（AUC_{0-t}）の幾何平均値［幾何変動係数（CV）%］の推定値は、それぞれ 0.16 ng/mL（85.6%）及び 0.58 ng·h/mL（39.0%）であった。

Odevixibat の全身吸収は、コレスチラミンの併用の有無にかかわらず、7 日間の QD 又は BID による経口投与後に最小限であった。本治験のパート 2a では、odevixibat 1 mg QD が投与された被験者（コホート 1）について定量可能な血漿中濃度は得られず、odevixibat 3 mg QD が投与された被験者（コホート 2）3 例及び odevixibat 1.5 mg BID が投与された被験者（コホート 3）2 例において定量可能な血漿中濃度が認められた。本治験のパート 2b（コホート 4～7）では、odevixibat の定量可能な血漿中濃度は 9 例にのみ認められ、コレスチラミンと併用した場合では、1 日目と 7 日目の両方で 3 例のみで認められた。

2.7.1.2.1.3 結論

過去に実施された *in vitro* 透過性及び溶出試験から予想された通り、odevixibat の経口投与後の全身吸収はごくわずかであり、本剤が回腸末端の管腔表面へ到達することを意図したものと一致する結果であった。

2.7.1.2.2 A4250-003 試験 [5.3.5.2-2]：胆汁うっ滞性そう痒症の小児患者を対象とした A4250 の安全性及び有効性を評価する第 II 相探索的試験（製剤 B：ReadiLYCOAT-Coated MCC Pellets）

2.7.1.2.2.1 試験デザイン

本治験は、胆汁うっ滞性そう痒症の小児患者 24 例（20 例が固有の被験者であり、4 例は治験実施計画書にしたがって 2 番目のコホートにも再登録された）を対象に、odevixibat 製剤 B（ReadiLYCOAT-Coated MCC Pellets）を 4 週間投与したときの安全性及び有効性を評価する A4250 の第 II 相単回及び反復投与、非盲検試験であった。被験薬（製剤 B ペレット）は、組み入れられた各被験者に合わせて、Gallenica 社によりカプセルに充填された。

以下の odevixibat 用量を評価した：

- コホート 1：0.01 mg/kg/日（n=4）
- コホート 2：0.03 mg/kg/日（n=6）
- コホート 3：0.06 mg/kg/日（n=4）
- コホート 4：0.1 mg/kg/日（n=6）
- コホート 5：0.2 mg/kg/日（n=4）

被験者は単回投与後、14 日以上のウォッシュアウト期間を経て、1 日 1 回 4 週間投与を受けた。Day 1 に単回投与を行い、被験者は PK 解析用検体の採取のために 8 時間以上入院した。6 週間後（Day 42）に、治験薬の最終投与前に PK 解析用検体を 1 検体採取した。

2.7.1.2.2.2 PK の結果

単回投与時の PK は、最小の全身曝露量を示し、平均 C_{max} は、0.01 mg/kg 投与での 0.117 nmol/L（0.0867 ng/mL に相当）から 0.2 mg/kg 投与での 0.49 nmol/L（0.36 ng/mL）の範囲であった。血漿中濃度が 1.5 nmol/L（1.1 ng/mL）超であった被験者はみられなかった。最高用量（0.2 mg/kg）における平均 $AUC_{0\text{-}t}$ は 143.8 nmol.min/L（1.78 ng.hr/mL）であった。

2.7.1.2.2.3 結論

予想したとおり、製剤 B の単回及び反復投与時の PK 解析では、用量の増加に伴い、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} は概して増加したが、全身曝露量は最小限であった。

2.7.1.2.3 A4250-004 試験 [5.3.3.4-1]：健康成人を対象として、空腹時、食後、アップルソースに振りかけて、odevixibat を投与する、第 I 相、非盲検、無作為化、3 方向クロスオーバー、相対的バイオアベイラビリティ試験（製剤 C：経口カプセル及びペレット）

2.7.1.2.3.1 試験デザイン

本治験は、odevixibat 製剤 C（経口カプセル及びペレット）を用いた、非盲検、無作為化、3 方向クロスオーバー、食事の影響、治験薬振りかけに関する試験であった。各期間の Day 1 に、3 条件のうちの 1 条件で A4250 を単回経口投与した。

- 投与 A：odevixibat 9.6 mg（8×1.2 mg カプセル）を一晩絶食後の Day 1 に投与
- 投与 B：odevixibat 9.6 mg（8×1.2 mg カプセル）を Day 1 の高脂肪朝食開始後 30 分に投与
- 投与 C：odevixibat 9.6 mg（8×1.2 mg カプセル）を一晩絶食後の Day 1 に無糖アップルソースの秤量ボートに振りかけ投与

注）Odevixibat の有効性は回腸末端の管腔内濃度によって決定されるが、本治験の実施には定量可能な血漿中濃度が必要であった。A4250-001 試験では、odevixibat 10 mg 投与により 6 例中 5 例で定量可能な血漿中濃度が得られた。本治験では、既存のカプセル含量の使用が認められたため、9.6 mg の用量を使用した。第 III 相試験では、最大臨床用量を 7.2 mg とした。

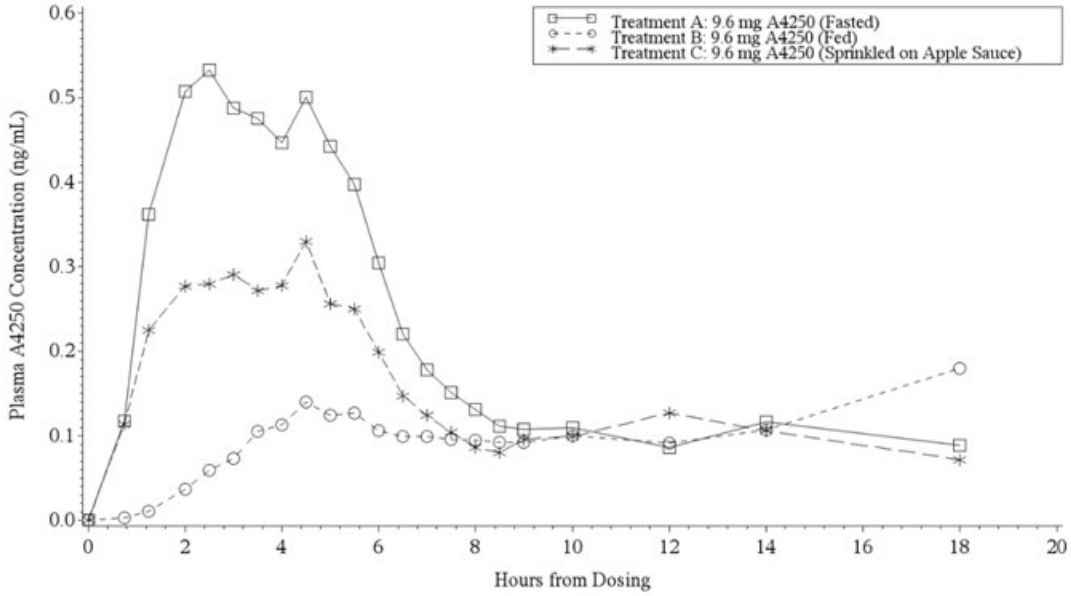
本治験の主要目的は、健康成人被験者を対象に、食事条件（高脂肪食又はアップルソースに振りかけ）が odevixibat の単回投与時の PK に及ぼす影響を明らかにすることであった。Odevixibat は各食事条件のいずれかで投与された。PK 解析用の血液検体は、各治験薬投与後 18 時間採取した。また、PD 解析用の血液検体は、各治験薬投与後 24 時間採取した。各投与間のウォッシュアウト期間は 7 日間以上とした。

合計 17 例の被験者が組み入れられ、16 例の被験者が本治験を完了した。PK 解析対象集団は、投与 A 及び C では各 17 例、投与 B では 16 例であった。

2.7.1.2.3.2 PK 解析

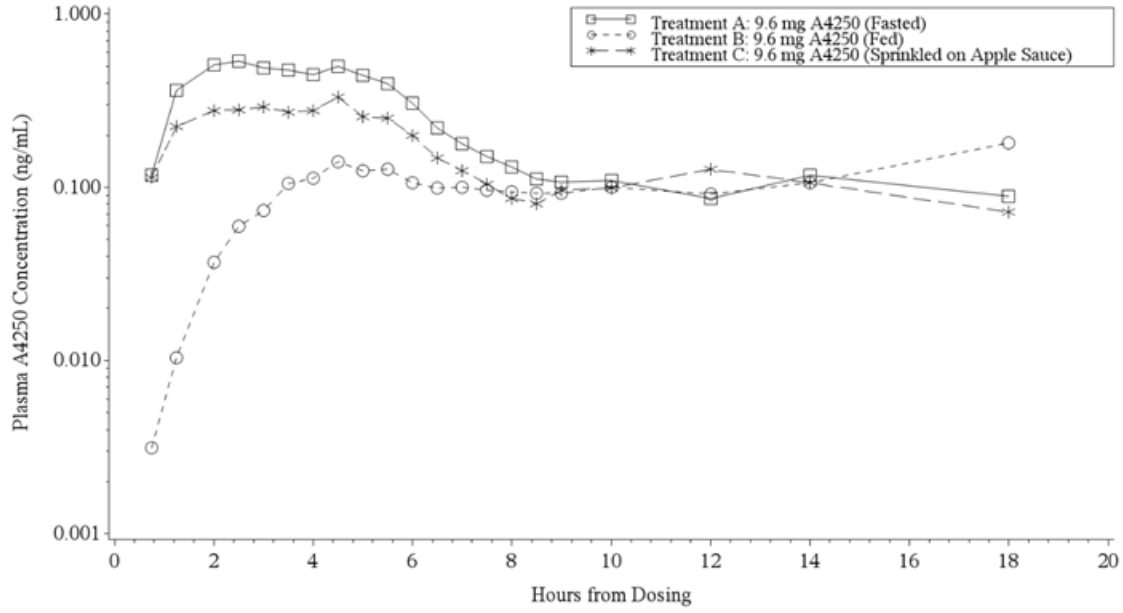
Odevixibat 9.6 mg を絶食後、食後、及びアップルソース振りかけ（それぞれ投与 A、B、及び C）で単回経口投与したときの、線形スケール及び半対数スケールによる平均血漿中 odevixibat 濃度－時間プロファイルをそれぞれ図 2.7.1-4 及び図 2.7.1-5 に示す。平均 odevixibat 相関値は 0.6 ng/mL を超えなかった。

図 2.7.1-4　投与 A、B、及び C による平均血漿中 Odevixibat 濃度－時間プロファイル（線形スケール）（A4250-004 試験：PK 解析対象集団）



Lower limit of detection = 0.05 ng/mL
Source: [5.3.3.4-1] A4250-004 CSR, Figure 14.2.2.2

図 2.7.1-5　投与 A、B 及び C による平均血漿中 Odevixibat 濃度－時間プロファイル（半対数スケール）（A4250-004 試験：PK 解析対象集団）



Lower limit of detection = 0.05 ng/mL
Source: [5.3.3.4-1] A4250-004 CSR, Figure 14.2.2.3

絶食後投与（投与 A）では、平均 odevixibat 濃度は投与後 2.5 時間に最大値まで上昇した。同様の odevixibat 吸収プロファイルがアップルソース振りかけ時（投与 C）でも観察されたが、平均 odevixibat 濃度はやや低かった。食後（投与 B）での odevixibat 濃度の上昇は、投与 A 及び C

と比較して緩徐であり、約 4.5 時間後により低い平均最大濃度に達するまで安定的に上昇した。ピーク後の平均 odevixibat 濃度はすべての投与方法（投与 A、B、及び C）で概ね同程度であり、その後、定量可能であった投与後 18 時間まで、より長期にわたって低下した。

Odevixibat 9.6 mg を絶食後、食後、及びアップルソース振りかけ（それぞれ投与 A、B、及び C）で単回経口投与したときの、血漿中 odevixibat の PK パラメータを表 2.7.1-22 に示す。

表 2.7.1-22　投与 A、B 及び C による血漿中 odevixibat の PK パラメータ
（A4250-004 試験：PK 解析対象集団）

PK Parameters	Statistic	Treatment A (fasted)	Treatment B (fed)[a]	Treatment C (Pellets)
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	n	17	15	17
	Geometric mean	2.639	0.9985	1.719
	Geometric CV%	49.35	53.66	32.33
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	n	16	9	17
	Geometric mean	2.862	1.573	1.906
	Geometric CV%	47.01	22.30	32.89
$AUC_{\%extrap}$[a]	n	16	9	17
	Geometric mean	8.184	33.50	8.923
	Geometric CV%	60.45	42.67	44.59
C_{max} (ng/mL)	n	17	15	17
	Geometric mean	0.5470	0.1608	0.3366
	Geometric CV%	50.67	39.60	29.93
T_{max} (hr)	n	17	15	17
	Median	3.000	4.499	4.498
	Min, Max	1.24, 5.02	2.01, 18.00	2.00, 5.01
K_{el} (1/hr)	N	16	9	17
	Mean	0.3535	0.1234	0.4143
	StdDev	0.15040	0.046659	0.15095
$t_{½}$ (hr)	N	16	9	17
	Mean	2.258	6.439	2.083
	StdDev	0.8767	2.5804	1.4609
CL/F (L/hr)	N	16	9	17
	Mean	3653	6245	5281
	StdDev	1438.5	1485.1	1687.2
V_z/F (L)	N	16	9	17
	Mean	12090	56110	14140
	StdDev	7581.0	20083	5559.9

Abbreviations: AUC_{0-inf}: area under the concentration-time curve from zero to infinity; AUC_{0-t}: area under the concentration-time curve from zero to t hours; CL/F: apparent clearance; C_{max}: observed maximum concentration; CV: coefficient of variation; K_{el}: elimination rate constant; PK: pharmacokinetic; $t_{½}$: terminal elimination half-life; StdDev: standard deviation; T_{max}: time to maximum plasma concentration; Vz/F: apparent volume of distribution

a　Mean $AUC_{\%extrap}$ was > 30%; therefore, estimation of slope-dependent parameters AUC_{0-inf}, K_{el}, $t_{½}$, CL/F, and Vz/F may not be robust and interpretation should be treated with caution.

Source: [5.3.3.4-1] A4250-004 CSR, Tables 14.2.1.4 through 14.2.1.6

2.7.1.2.3.3　投与間の比較

Odevixibat 9.6 mg を食後及びアップルソース振りかけ時に単回経口投与したときの血漿中 odevixibat の PK パラメータの統計学的な比較結果を表 2.7.1-23 に示す。幾何平均値の比（GMR）に基づく odevixibat の曝露量［C_{max}、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-inf}）、及び AUC_{0-t}）は、絶食後と比較して食後でそれぞれ 72%、43%、及び 62%

低かった。同様の曝露量（C_{max}、、AUC_{0-inf}、及び AUC_{0-t}）は、絶食後と比較してアップルソース振りかけ時でそれぞれ 39%、36%、及び 36%低かった。

表 2.7.1-23 血漿中 Odevixibat の PK パラメータの比較
（投与 B vs 投与 A、投与 C vs 投与 A）（A4250-004 試験：PK 解析対象集団）

Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
Treatment B (Fed; Test)			Treatment A (Fasted; Reference)				
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	0.9764	15	2.545	15	38.37	28.24 – 52.14	49.12
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)[a]	1.551	9	2.589	9	59.91	44.12 – 81.35	30.48
C_{max} (ng/mL)	0.1524	15	0.5434	15	28.06	21.70 – 36.27	40.45
Treatment C (Sprinkle; Test)			Treatment A (Fasted; Reference)				
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	1.685	17	2.616	17	64.41	55.49 - 74.76	24.95
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	1.784	16	2.807	16	63.57	55.03 - 73.43	23.26
C_{max} (ng/mL)	0.3315	17	0.5443	17	60.90	52.62 - 70.48	24.46

Abbreviations: AUC_{0-inf}: area under the concentration-time curve from zero to infinity; AUC_{0-t}: area under the concentration-time curve from zero to t hours; C_{max}: observed maximum concentration; CV: coefficient of variation; GMR: geometric mean ratio; LSM: least squares mean

Subjects were only used in the comparison if they had data for both treatments being compared. The analysis of variance (ANOVA) model included treatment, period, and sequence as fixed effects and subject nested-within sequence as a random effect. Geometric LSMs were calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA. GMR = 100 × (Test/Reference). Intra-subject %CV was calculated as 100 × square foot (exp[residual variance]-1), where MSE = residual variance from ANOVA.

a Estimation potentially not robust due to mean AUC extrapolation > 30% and low number of observations (n = 9); therefore, interpretation should be treated with caution.

Source: [5.3.3.4-1] A4250-004 CSR, Tables 14.2.1.11 and 14.2.1.12

2.7.1.2.3.4 PK の結論

Odevixibat 9.6 mg を単回経口投与したときの血漿中濃度及び全身曝露量は投与方法にかかわらず低く、消化管を介した吸収はごくわずかであることが示された。

Odevixibat の曝露量は、絶食後と比較して食後及びアップルソース振りかけ投与（ペレット製剤）で低かった。

Odevixibat の T_{max} は、絶食後と比較して高脂肪朝食後及びアップルソース振りかけ投与（ペレット製剤）で約 1.5 時間遅延した。

見かけの消失半減期（$t_{1/2}$）は、絶食後（未開封カプセル製剤）と比較してアップルソース振りかけ投与（ペレット製剤）で同様（2.3 時間 vs 2.1 時間）であった。しかしながら、高脂肪朝食後（未開封カプセル製剤）の見かけの $t_{1/2}$ は延長した（6.4 時間）。

2.7.1.2.4 A4250-007 試験 [5.3.3.1-1]：健康男性被験者における［^{14}C］-A4250（odevixibat）のマスバランス回収、代謝物プロファイル及び代謝物同定のための非盲検、単回投与、単期試験（製剤 C：経口カプセル及びペレット）

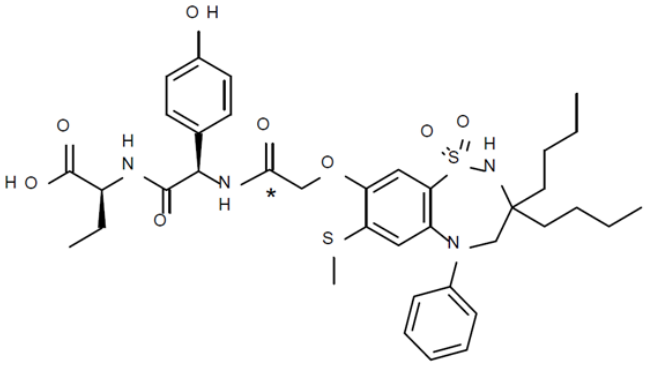
2.7.1.2.4.1 試験デザイン

本治験は、健康男性被験者 6 例を対象とした単一施設、非盲検、非無作為化、単回経口投与試験であった。[^{14}C]-odevixibat 投与後のマスバランス回収、代謝物プロファイル及び代謝物同定を

目的に実施した。各被験者に 4.3 MBq（116 μCi）を超えない［^{14}C］-odevixibat 3 mg カプセルを空腹時に単回経口投与した。血中、尿中、及び糞便中の odevixibat 濃度を投与後 9 日間モニタリングした。

［^{14}C］- odevixibat の化学構造を図 2.7.1-6 に示す（［^{14}C］-標識位置に*を付記した）。

図 2.7.1-6　［^{14}C］-Odevixibat の化学構造

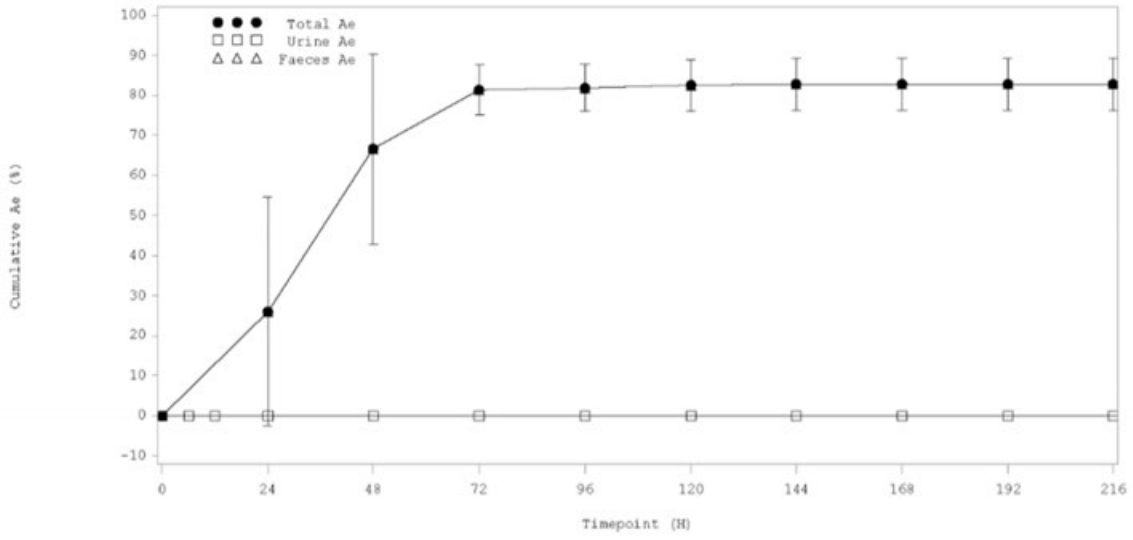


* denotes position of [^{14}C] label

2.7.1.2.4.2　結果

［^{14}C］-odevixibat 3 mg を単回経口投与した場合、投与後 216 時間までに投与放射能の 82.9%が尿中及び糞便中で回収された（図 2.7.1-7）。すべての被験者において、糞便中の放射能の 97%超が未変化の odevixibat であった。総放射能の平均 0.002%が尿から、82.9%が糞便中から回収された。投与後 24 時間以内では、総放射能の 0.002%が尿から、26.1%が糞便中から回収された。血漿中 odevixibat の定量可能な濃度、若しくは全血又は血漿中の総放射能は検出されなかった。

図 2.7.1-7　［^{14}C］-Odevixibat 3 mg 単回経口投与後の尿中、糞便中、及び尿中＋糞便中の総放射能の累積回収率の算術平均値（±標準偏差）（線形スケール）（マスバランス解析対象集団）



Source: [5.3.3.1-1] A4250-007 CSR, Figure 14.2.1.2

2.7.1.2.4.3　結論

Odevixibat の市販用製剤の経口投与後のほぼすべての放射能は糞便排泄によって回収され、本剤の消化管からの全身吸収が最小限であることが確認された。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　*In Vitro* での溶解及び *In Vivo* でのバイオアベイラビリティ

薬物放出及び作用部位での利用可能性は、odevixibat のような消化管に局所作用する製剤の臨床反応を決定する主要な因子である。Odevixibat（IR 投与）の完全な溶解は、製剤が臨床的に重要な部位（回腸末端部）に到達して有効性が発揮されるまでに起こらなければならない。生理学的に適切な溶出試験として、最も悪い条件（絶食）下で、5 mg/g odevixibat コーティングペレット 248 mg を用いて、カプセルシェルの有無により、2 段階のバイオ関連培地で実施した。この所見から、odevixibat は IR 投与後、回腸末端部の作用部位に到達するかなり前に溶液中にあると考えられた。

摂食状態での臨床使用が意図されているため、食後の胃及び上部小腸での溶解性は非常に重要であり、これらの条件では、絶食状態と比較して溶解性が著しく向上するため、局所的な効果発揮のために回腸末端に到着する前に、最高強度の薬物溶解する機会がさらに多くなることが示唆される。

低い透過性は最小限の全身吸収をもたらし、さらに本剤の管腔利用可能性を最大化する。Odevixibat は投与後、*in vivo* で溶解するまでに長い時間がかかり、消化管からの浸透性が低いため、高度に識別力のある QC 溶解法の必要性は低い。臨床試験で使用された odevixibat のすべての製剤、濃度、バッチは、バリデートされた商業的な溶解法で測定された *in vitro* 溶解プロファイルと同様であった（[3.2.P.5.4]参照）。

2.7.1.3.2　製剤の比較

海外で実施されたマスバランス回収試験（A4250-007 試験）では、ほぼすべての放射能が糞便抽出から回収され、odevixibat の経口バイオアベイラビリティが最小であることが確認された。これは、低透過性低分子が回腸末端部に局所的に作用するという特性と完全に一致している。Odevixibat 製剤 A、B、及び C は、製品開発の過程で臨床試験に使用された。各々の製剤を用いた海外臨床試験（A4250-001、A4250-003、及び A4250-004 試験）で実施した PK 評価では、単回又は反復投与時の血清中 odevixibat 濃度は、予想通り非常に低かった。

母集団 PK 解析（[5.3.3.5-1]）の結果、製剤 A（パウダーブレンドのカプセル剤）では、製剤 B（コーティングペレット）及び C（経口カプセル及びペレット）と比較して、相対的バイオアベイラビリティの 44.7%の低下が認められた。しかしながら、製剤 A は低結晶分画率の odevixibat を利用した一方、製剤 B 及び C では高結晶原薬が使用された。低結晶物質に対する生体関連の溶解度は高結晶性物質よりも高いが、これは *in vivo* での知見に反する。このことから、製剤の選択によって、すでに最小限である odevixibat のバイオアベイラビリティが大幅に変化することはなく、結晶分画率は *in vivo* の PK とは無関係であることがさらに確認された。Odevixibat のペレットと経口カプセルの溶解プロファイルも、2 段階生体関連腸液培地（FaSSGF-FaSSIF）を用いて比較した。その結果、odevixibat の溶解が両製剤において FaSSIF（胃に内容物がない状態を

シミュレート）への移行時に迅速であることを示しており、odevixibat が回腸末端部の作用部位に到達するかなり前に溶解していることが予想されることが示された。

Odevixibat の最終臨床製剤（製剤 C）は、白色のハードカプセルに充填したペレットとして利用可能である：0 号カプセルは開封して食品に振りかけ（含量 200 及び 600 µg）、3 号カプセルはそのまま嚥下することができ、開封して内容物を食品に振りかけることもできる（含量 400 及び 1200 µg）。海外第 III 相試験及び本邦で実施された試験（A4250-J001 及び A4250-J005 試験）で使用された臨床製剤は市販用製剤と同一であるため、生物学的同等性試験は実施されなかった。

2.7.1.3.3 相対的バイオアベイラビリティに及ぼす食品の影響

Odevixibat に及ぼす食事の影響は、海外において健康成人被験者 17 例を対象に、無作為化、3 方向クロスオーバーデザインにより、絶食下及び食後に製剤をアップルソースに振りかけ、odevixibat（9.6 mg）を単回投与したときの PK を評価することで検討した（A4250-004 試験）。高脂肪食とともに、又はアップルソースに振りかけた場合に、絶食後と比較して odevixibat の吸収速度及び吸収量が低下した。しかしながら、全身暴露は、食事の状態や製剤（カプセル又はペレット）に関係なく非常に低く、消化管からの全身吸収が最小限であることが再確認された。

経口カプセル及びペレット投与後の血漿中 odevixibat 濃度及び全身暴露は、あらゆる状況で非常に低く、これは低透過性と一致していた。このため、全身暴露が最小限であることから、食事関係した odevixibat の用量調整は不要であり、食事の有無に関係なく odevixibat を投与することが可能である。

2.7.1.4 付録

2.7.1.4.1 生物分析法のライフサイクル情報

表 2.7.1-24 ヒト血漿中 Odevixibat の測定

Parameter	Method Validation	Clinical Study A4250-001	Clinical Study A4250-003	Clinical Study A4250-004	Clinical Study A4250-007	Clinical Study A4250-J001	Clinical Study A4250-005	Clinical Study A4250-008	Clinical Study A4250-J005	Clinical Study A4250-013	Long Term Stability	Method Validation	Clinical Study A4250-022
Analyte	Odevixibat												
Validation type	Full	In-study assay performance	In-study assay performance	Method re-establishment	In-study assay performance	In-study assay performance	Partial	In-study assay performance	In-study assay performance	In-study assay performance	Long-term stability assessment	Full	In study assay performance
Method ID	MWI3036, v 2.0		MWI3036, v 4 and v 5	MWI3036, v 5.0		Method 4681, v. 9	4681, v 6.0 MWI4155	Method 4681, v.7, 8, 9	Method 4681, v12	Method 4681, v.4	Method 4681, v.9	LAS-2459	LAS-2459
Duration of time method in use	[redacted] 20 to [redacted] 20	[redacted] 20 to [redacted] 20	[redacted] 20 to [redacted] 20	[redacted] 20 to [redacted] 20	[redacted] 20	[redacted] to 20	[redacted] 20 to 20	[redacted] 20 to 20 (interim report)	[redacted] 20 onwards (ongoing)	[redacted] 20 to 20	[redacted] 20 to 20	[redacted] 20 to 20	[redacted] 20
Bioanalytical site	[redacted]											[redacted]	
Matrix	Human plasma											Female human plasm	
Platform	LC-MS/MS												

表 2.7.1-24 ヒト血漿中 Odevixibat の測定（続き）

Parameter	Method Validation	Clinical Study A4250-001	Clinical Study A4250-003	Clinical Study A4250-004	Clinical Study A4250-007	Clinical Study A4250-J001	Clinical Study A4250-005	Clinical Study A4250-008	Clinical Study A4250-J005	Clinical Study A4250-013	Long Term Stability	Method Validation	Clinical Study A4250-022
Stock reference, lot number, expiration date	A4250, lot [redacted], exp. [redacted] 20[redacted]	A4250, lot [redacted], exp. [redacted] 20[redacted]	A4250, lot [redacted], exp. [redacted] 20[redacted]	A4250, lot [redacted], exp. [redacted] 20[redacted]	A4250, lot [redacted], exp. [redacted] 20[redacted]	A4250, lot [redacted], exp. [redacted] 20[redacted]	A4250, lot [redacted], exp. [redacted] 20[redacted] lot [redacted], exp. [redacted] 2[redacted]	A4250, lot [redacted], exp. [redacted] 20[redacted] lot [redacted], exp. [redacted] 20[redacted]	A4250, lot [redacted], Retest date [redacted] 20[redacted]	A4250, lot [redacted], exp. [redacted] 20[redacted]	A4250, lot [redacted], exp. [redacted] 20[redacted]	A4250, lot [redacted], exp. [redacted] 20[redacted]	A4250, lot [redacted], exp. [redacted] 20[redacted]
Calibration range from LLOQ to ULOQ	0.0500 to 50.0 ng/mL	0.0500 to 50.0 ng/mL	0.0500 to 50.0 ng/mL	0.0500 to 50.0 ng/mL	0.0500 to 50.0 ng/mL	0.0500 to 5.00 ng/mL	0.0500 to 5.00 ng/mL	0.0500 to 5.00 ng/mL	0.0500 to 5.00 ng/mL	0.0500 to 5.00 ng/mL	0.0500 to 5.00 ng/mL	0.0500 to 5.00 ng/mL	0.0500 to 5.00 ng/mL
Matrix study population	Normal	Normal	Paediatric patients with disease	Normal	Normal	Normal	Paediatric patients with disease	Patients and paediatric patients with disease	Patients with disease	Normal	Normal	Normal Female	Normal Female
Link to reports and applicable amendments	QBR111522QB02 [5.3.1.4-25]	QBR111522QB03 (CSR Appendix 16.1.13) [5.3.4.1-1]	[redacted]27833 5QB01 [5.3.1.4-8]	[redacted]28414 4QB20 [5.3.1.4-9]	[redacted]28222 8QB01 (CSR Appendix 16.1.13) [5.3.3.1-1]	[redacted]35837 0QB21 [5.3.1.4-20]	[redacted]308183 QB21 [5.3.5.1-1]	[redacted]301992 QB22 [5.3.5.2-1]	Study ongoing (DDS372203 QB21) [5.3.1.4-28]	[redacted]326188 QB20 [5.3.1.4-17]	[redacted]33334 7QB40 [5.3.1.4-18]	ABR-W7-257 (R1) (method validation) [5.3.1.4-2]	ABR-P6-481 (OEA) (A4250-022) [5.3.2.2-2]

表 2.7.1-24　ヒト血漿中 Odevixibat の測定（続き）

Parameter	Method Validation	Clinical Study A4250-001	Clinical Study A4250-003	Clinical Study A4250-004	Clinical Study A4250-007	Clinical Study A4250-J001	Clinical Study A4250-005	Clinical Study A4250-008	Clinical Study A4250-J005	Clinical Study A4250-013	Long Term Stability	Method Validation	Clinical Study A4250-022
Synopsis of amendment history	Validation report amended [redacted] 20[redacted] to correct typographical error in calibration range.	NA	Method v4, clarified content of spike solutions Method v5, added details of partial validation of API5500 mass spectrometer	NA	NA	NA	Calibration range truncated to better represent concentration range of clinical samples. QC Med concentration was changed from 0.750 ng/mL to 1.50 ng/mL	NA	NA	Additional validation assess-ments in the presence of midazolam and itraconazole: - Selectivity - Matrix Effects - Stabilities	NA	New validation	NA

Abbreviations: CSR: clinical study report; LC-MS/MS: liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ: lower limit of quantitation; NA: not applicable; QC: quality control; RE: relative error; ULOQ: upper limit of quantitation

表 2.7.1-25 ELISA 法によるヒト血漿中 FGF19 の測定

Parameter	Method Qualification	Clinical Study A4250-001	Method RE-Qualification	Clinical Study A4250-J001
Analyte	Fibroblast growth factor 19 (FGF19)			
Validation type	Full Qualification	In-study assay performance	Partial qualification	In-study assay performance
Method ID	QBR116156QB04	QBR116156QB04	[redacted]320[redacted]5QB11	[redacted]358373QB20
Duration of time method in use	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]
Bioanalytical site	[redacted]			
Matrix	Human plasma			
Platform	ELISA			
Format	Solid-phase sandwich ELISA (Human FGF19 Quantikine ELISA Kit from R & D Systems [Abingdon, UK])			
Stock reference, lot number, expiration date	Kit Lot: 309007, 306913 Expiry Date: [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted]	Kit Lot: 309007, 309118, 306913, 314798, 314973, 315646 Expiry Date: [redacted] 20[redacted]	Kit Lot: P207583, P227112, P216237 Expiry Date: [redacted] 2[redacted], [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted]	Kit Lot: P342967 Expiry Date: [redacted] 20[redacted]
Calibration range from LLOQ to ULOQ	16.9 to 1156 pg/mL	15.6 to 1000 pg/mL	15.6 to 1000 pg/mL	15.6 to 1000 pg/mL
Matrix study population	Normal	Normal	Normal	Normal
Link to reports and applicable amendments	116156QB04 [5.3.1.4-1]	116156QB05 [5.3.4.1-1]	[redacted]320[redacted]5QB11 [5.3.1.4-14]	[redacted]358373QB20 [5.3.1.4-21]
Synopsis of amendment history	Report was amended once on [redacted] [redacted] 20[redacted] to correct a typographical error, noting that the assay was "…deemed 'fit for purpose' to measure concentrations of FGF19 in human plasma samples from non-regulated and regulated studies."	NA	NA	NA

Abbreviations: FGF19: fibroblast growth factor 19; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ: lower limit of quantitation; NA: not applicable; ULOQ: upper limit of quantitation

表 2.7.1-26　ヒト血漿中 C4 及び各胆汁酸の測定（A4250-001 試験）

Parameter	Method Qualification			Clinical Study A4250-001		
Analyte	C4 and Bile Acids					
Validation type	Full Qualification			In-study assay performance		
Method ID	QBR116156QB01			QBR116156QB01		
Duration of time method in use	[redacted]			[redacted]		
Bioanalytical site	[redacted]					
Matrix	Human plasma					
Platform	LC/MS-MS					
Stock reference, lot number, expiration date	Reference Standard	Lot Number	Expiry Date	Reference Standard	Lot Number	Expiry Date
	C4	3-WXT-161-1	[redacted]	C4	3-WXT-161-1 7-QFY-156-1	[redacted]
	CA	SLBB1065V	[redacted]	CA	SLBB1065V	[redacted]
	CDCA	096K1515V	[redacted]	CDCA	096K1515V	[redacted]
	DCA	BCBH7039V	[redacted]	DCA	BCBH7039V	[redacted]
	GCA	011M5300V	[redacted]	GCA	011M5300V	[redacted]
	GCDCA	SLBC6792V	[redacted]	GCDCA	SLBC6792V	[redacted]
	GDCA	SLBD7755V	[redacted]	GDCA	SLBD7755V	[redacted]
	GLCA	1-TMH-13-4	[redacted]	GLCA	1-TMH-13-4	[redacted]
	GUDCA	BCBK6968V	[redacted]	GUDCA	BCBK6968V	[redacted]
	LCA	BCBH4721V	[redacted]	LCA	BCBH4721V	[redacted]
	TCA	SLBG5204V	[redacted]	TCA	SLBG5204V	[redacted]
	TCDCA	SLBC9419V	[redacted]	TCDCA	SLBC9419V	[redacted]
	TDCA	SLBD2618V	[redacted]	TDCA	SLBD2618V	[redacted]
	TLCA	110M5004V	[redacted]	TLCA	110M5004V	[redacted]
	TUDCA	102M4044V	[redacted]	TUDCA	102M4044V	[redacted]
	UDCA	SLBB3885V	[redacted]	UDCA	SLBB3885V	[redacted]

表 2.7.1-26　ヒト血漿中 C4 及び各胆汁酸の測定（A4250-001 試験）（続き）

Parameter	Method Qualification		Clinical Study A4250-001	
Calibration range from LLOQ to ULOQ (ng/mL)	C4	2.00 to 500	C4	2.00 to 500
	CA	0.500 to 500	CA	0.500 to 500
	CDCA	1.00 to 1000	CDCA	1.00 to 1000
	DCA	1.00 to 1000	DCA	1.00 to 1000
	GCA	0.500 to 500	GCA	0.500 to 500
	GCDCA	1.00 to 1000	GCDCA	1.00 to 1000
	GDCA	1.00 to 1000	GDCA	1.00 to 1000
	GLCA	0.500 to 500	GLCA	0.500 to 500
	GUCA	1.00 to 1000	GUDCA	1.00 to 1000
	LCA	0.500 to 500	LCA	0.500 to 500
	TCA	0.500 to 500	TCA	0.500 to 500
	TCDCA	0.500 to 500	TCDCA	0.500 to 500
	TDCA	0.500 to 500	TDCA	0.500 to 500
	TLCA	0.500 to 500	TLCA	0.500 to 500
	TUDCA	0.500 to 500	TUDCA	0.500 to 500
	UDCA	1.00 to 1000	UDCA	1.00 to 1000
Matrix study population	Normal		Normal	
Link to reports and applicable amendments	QBR116156QB02 [5.3.1.4-24]		QBR116156QB03 [5.3.4.1-1]	
Synopsis of amendment history	NA		NA	

Abbreviations: C4: 7α-hydroxy-4-cholensten-3-one; CA: cholic acid; chenodeoxycholic acid; CDCA: chenodeoxycholic acid; DCA: deoxycholic acid; GCA: glycocholic acid; GCDCA: glycochenodeoxycholic acid sodium; GDCA; glycodeoxycholic acid; GLCA: glycolithocholic acid; GUDCA: glycoursodeoxycholic acid; LCA: lithocholic acid; LC-MS/MS: liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ: lower limit of quantitation; NA: not applicable; TCA: taurocholic acid; TCDCA: taurochenodeoxycholic acid; TDCA: taurodeoxycholic acid; TLCA: taurolithocholic acid; TUDCA: tauroursodeoxycholic acid; UDCA: ursodeoxycholic acid; ULOQ: upper limit of quantitation

表 2.7.1-27　ヒト血清中各胆汁酸の測定（A4250-J005 試験）

Parameter	Method Qualification			Clinical Study A4250-J005		
Analyte	Bile Acids					
Validation type	Full Qualification			In-study assay performance		
Method ID				RPT24207-SA1-1.0		
Duration of time method in use	[redacted]			[redacted]		
Bioanalytical site	[redacted]					
Matrix	Human serum					
Platform	LC/MS-MS					
Stock reference, lot number, expiration date	Reference Standard	Lot Number	Expiry Date	Reference Standard	Lot Number	Expiry Date
	CA	4-SXG-111-1	[redacted]	CA	4-SXG-111-1	[redacted]
	CDCA	SLCB9832	[redacted]	CDCA	SLCB9832	[redacted]
	DCA	1-KOP-50-1	[redacted]	DCA	1-KOP-50-1	[redacted]
	GCA	1-NYL-118-1	[redacted]	GCA	1-NYL-118-1	[redacted]
	GCDCA	SLCK1470	[redacted]	GCDCA	SLCK1470	[redacted]
	GDCA	1-JLW-16-1	[redacted]	GDCA	1-JLW-16-1	[redacted]
	GLCA	7-JBZ-121-2	[redacted]	GLCA	7-JBZ-121-2	[redacted]
	GUDCA	25-SSR-195-1	[redacted]	GUDCA	25-SSR-195-1	[redacted]
	LCA	SLCM1507	[redacted]	LCA	SLCM1507	[redacted]
	TCA	13-KPA-180-5	[redacted]	TCA	13-KPA-180-5	[redacted]
	TCDCA	9-MMS-9-1	[redacted]	TCDCA	9-MMS-9-1	[redacted]
	TDCA	1-NYL-90-1	[redacted]	TDCA	1-NYL-90-1	[redacted]
	TLCA	1-WES-26-1	[redacted]	TLCA	1-WES-26-1	[redacted]
	TUDCA	0533194	[redacted]	TUDCA	0533194	[redacted]
	UDCA	SLCK6980	[redacted]	UDCA	SLCK6980	[redacted]

表 2.7.1-27　ヒト血清中各胆汁酸の測定（A4250-J005 試験）（続き）

Parameter	Method Qualification						Clinical Study A4250-J005		
Calibration Curve Range (ng/mL)	CA	20.0 – 10,000					CA	20.0 – 10,000	
	CDCA	50.0 – 25,000					CDCA	50.0 – 25,000	
	DCA	50.0 – 25,000					DCA	50.0 – 25,000	
	GCA	50.0 – 25,000					GCA	50.0 – 25,000	
	GCDCA	50.0 – 25,000					GCDCA	50.0 – 25,000	
	GDCA	50.0 – 25,000					GDCA	50.0 – 25,000	
	GLCA	20.0 – 10,000					GLCA	20.0 – 10,000	
	GUDCA	50.0 – 25,000					GUDCA	50.0 – 25,000	
	LCA	20.0 – 10,000					LCA	20.0 – 10,000	
	TCA	50.0 – 25,000					TCA	50.0 – 25,000	
	TCDCA	50.0 – 25,000					TCDCA	50.0 – 25,000	
	TDCA	20.0 – 10,000					TDCA	20.0 – 10,000	
	TLCA	20.0 – 10,000					TLCA	20.0 – 10,000	
	TUDCA	20.0 – 10,000					TUDCA	20.0 – 10,000	
	UDCA	20.0 – 10,000					UDCA	20.0 – 10,000	
QC Sample Data		Intra-assay Precision and Accuracy							
		LLOQ Surrogate		LLOQ Serum		Other QCs			
		%CV	%RE	%CV	%RE	%CV	%RE	Analyte	%CV	%RE
	CA	5.6% to 12.1%	-8.0% to -3.5%	4.1% to 6.0%	-3.6% to 6.3%	1.1% to 6.1%	-6.9% to 12.4%	CA	1.1% to 5.2%	-5.6% to -0.8%
	CDCA	3.2% to 6.5%	-10.0% to -5.8%	2.2% to 5.1%	-5.8% to 3.5%	1.2% to 5.9%	-8.0% to 10.7%	CDCA	1.0% to 7.3%	-4.0% to 3.4%
	DCA	6.7% to 11.6%	-14.8% to -6.8%	2.1% to 4.4%	1.7% to 13.4%	1.3% to 8.4%	-6.4% to 14.5%	DCA	2.2% to 4.3%	-8.4% to 13.6%
	GCA	3.7% to 6.1%	-17.8% to -2.6%	2.2% to 5.8%	-2.9% to 10.9%	1.5% to 5.9%	-8.0% to 14.2%	GCA	1.6% to 6.5%	-5.8% to 6.2%
	GCDCA	3.5% to 8.8%	-16.0% to 0.8%	2.2% to 4.5%	-1.9% to 13.3%	1.6% to 7.1%	-6.4% to 13.6%	GCDCA	0.8% to 3.2%	-4.9% to 13.9%
	GDCA	5.4% to 9.0%	-14.8% to -2.4%	2.0% to 4.3%	1.4% to 13.2%	1.4% to 6.7%	-5.9% to 12.2%	GDCA	2.3% to 5.0%	-4.5% to 11.1%
	GLCA	2.5% to 5.0%	-9.0% to -2.0%	1.8% to 3.3%	-7.6% to 4.0%	1.0% to 6.6%	-6.7% to 12.0%	GLCA	1.0% to 3.5%	-5.1% to 0.0%
	GUDCA	3.4% to 5.0%	-13.8% to -4.6%	3.0% to 4.6%	-8.5% to 7.7%	1.1% to 6.3%	-8.3% to 13.0%	GUDCA	2.3% to 3.8%	-3.5% to 0.8%
	LCA	2.9% to 4.8%	-10.0% to 0.0%	1.9% to 5.3%	-5.8% to -1.3%	1.3% to 7.0%	-3.7% to 9.4%	LCA	0.8% to 3.0%	-3.5% to 0.2%
	TCA	3.6% to 5.5%	-13.0% to 0.4%	1.4% to 3.6%	-4.9% to 2.8%	1.3% to 5.8%	-8.0% to 11.9%	TCA	1.1% to 2.5%	-6.0% to 0.8%
	TCDCA	3.3% to 9.6%	-11.6% to -4.2%	2.9% to 5.2%	-5.9% to 8.3%	1.1% to 7.0%	-8.5% to 11.9%	TCDCA	0.6% to 2.5%	-7.0% to 6.7%
	TDCA	4.4% to 9.9%	-13.0% to 7.0%	2.7% to 4.7%	-0.8% to 11.0%	1.2% to 6.4%	-8.5% to 11.1%	TDCA	1.0% to 2.7%	-4.9% to 5.5%
	TLCA	2.6% to 7.6%	-11.0% to -8.0%	4.2% to 5.5%	-7.5% to 4.0%	0.6% to 6.8%	-6.5% to 14.0%	TLCA	1.7% to 3.8%	-3.8% to 1.9%
	TUDCA	3.0% to 6.6%	-8.0% to -1.0%	3.6% to 5.4%	-6.0% to -0.5%	1.1% to 6.2%	-8.1% to 11.7%	TUDCA	0.4% to 2.8%	-6.0% to -0.2%
	UDCA	5.4% to 16.4%	-8.5% to 1.5%	4.4% to 10.9%	-15.8% to -0.7%	1.2% to 7.0%	-8.0% to 8.0%	UDCA	1.5% to 7.1%	-8.0% to -3.5%

表 2.7.1-27　ヒト血清中各胆汁酸の測定（A4250-J005 試験）（続き）

Parameter	Method Qualification						Clinical Study A4250-J005
		Inter-assay Precision and Accuracy					
		LLOQ Surrogate		LLOQ Serum		Other QCs	
		%CV	%RE	%CV	%RE	%CV	%RE	
	CA	7.6%	-5.5%	6.5%	0.3%	2.7% to 4.7%	-4.7% to 7.3%	
	CDCA	4.8%	-8.2%	5.5%	-3.0%	2.6% to 4.6%	-5.5% to 4.5%	
	DCA	8.9%	-10.0%	5.4%	7.1%	3.2% to 5.2%	-4.5% to 8.3%	
	GCA	8.1%	-7.8%	6.5%	2.3%	2.7% to 6.0%	-6.0% to 5.8%	
	GCDCA	9.8%	-6.2%	6.6%	5.1%	4.5% to 4.8%	-4.9% to 7.3%	
	GDCA	9.3%	-6.8%	5.7%	7.1%	2.6% to 4.6%	-4.1% to 7.1%	
	GLCA	4.6%	-5.5%	5.4%	-1.5%	2.2% to 4.9%	-5.8% to 5.9%	
	GUDCA	5.6%	-7.6%	6.9%	-0.7%	2.7% to 5.3%	-5.5% to 5.1%	
	LCA	5.6%	-6.5%	4.0%	-4.2%	2.9% to 4.8%	-2.1% to 4.3%	
	TCA	7.4%	-6.4%	4.1%	-1.5%	2.6% to 4.5%	-6.0% to 5.7%	
	TCDCA	6.5%	-6.8%	6.3%	-0.1%	2.5% to 4.9%	-5.5% to 6.2%	
	TDCA	10.7%	-1.0%	5.6%	5.7%	2.7% to 4.7%	-6.1% to 8.5%	
	TLCA	4.9%	-9.0%	6.6%	-1.0%	1.9% to 5.9%	-4.8% to 8.5%	
	TUDCA	5.5%	-4.0%	4.5%	-3.5%	2.6% to 4.2%	-5.5% to 5.7%	
	UDCA	12.5%	-3.5%	10.9%	-9.5%	2.7% to 5.6%	-6.0% to 2.0%	
Matrix study population	Normal						Patients with disease
Link to reports and applicable amendments	RPT23904-MV1-1.0 [5.3.1.4-30]						RPT24207-SA1-1.0 [5.3.1.4-29]
Synopsis of amendment history	NA						NA

Abbreviations: CA: cholic acid; chenodeoxycholic acid; CDCA: chenodeoxycholic acid; DCA: deoxycholic acid; GCA: glycocholic acid; GCDCA: glycochenodeoxycholic acid sodium; GDCA; glycodeoxycholic acid; GLCA: glycolithocholic acid; GUDCA: glycoursodeoxycholic acid; LCA: lithocholic acid; LC-MS/MS: liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ: lower limit of quantitation; NA: not applicable; TCA: taurocholic acid; TCDCA: taurochenodeoxycholic acid; TDCA: taurodeoxycholic acid; TLCA: taurolithocholic acid; TUDCA: tauroursodeoxycholic acid; UDCA: ursodeoxycholic acid; ULOQ: upper limit of quantitation

表 2.7.1-28　ヒト血漿中 C4 の測定

Parameter	Clinical Study A4250-003	Clinical Study A4250-004	Method Validation	Method Validation	Clinical Study A4250-005	Clinical Study A4250-008	Clinical Study A4250-J001	Clinical Study A4250-J005
Analyte	C4 (7α-hydroxy-4-cholensten-3-one)							
Validation type	In-study assay performance	Method re-establishment	Full Validation	Full Validation	In-study assay performance	In-study assay performance	In-study assay performance	In-study assay performance
Method ID	4882	4882	4882	9928	4882	4882	9928 v 7	9928, v9
Duration of time method in use	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] onwards (ongoing)
Bioanalytical site	[redacted]							
Matrix	Human plasma							
Platform	LC-MS/MS							
Stock reference, lot number, expiration date	C4, Lot # 3-WXT-161-1, retest date [redacted] 20[redacted]	C4, Lot # 3-WXT-161-1, retest date [redacted] 20[redacted]	C4, Lot # 3-WXT-161-1, retest date [redacted] 20[redacted]	C4, Lot # 3-WXT-161-1, retest date [redacted] 20[redacted]	C4, Lot # 3-WXT-161-1, retest date [redacted] 20[redacted]	C4, Lot # 3-WXT-161-1, retest date [redacted] 20[redacted] Lot # 4-WBZ-179-1, retest date [redacted] 20[redacted]	C4, Lot # 4-WBZ-179-1, Retest date [redacted] 20[redacted]	C4, Lot # 4-WBZ-179-1 Retest date [redacted] 20[redacted]
Calibration range from LLOQ to ULOQ (ng/mL)	2.00 to 500	2.00 to 500	2.00 to 500	2.00 to 500	2.00 to 500	2.00 to 500	2.00 to 500	2.00 to 500
Matrix study population	Paediatric patients with disease	Normal	Normal	Normal	Paediatric patients with disease	Paediatric patients with disease	Normal	Patients with disease
Link to reports and applicable amendments	[redacted]286456QB01 [5.3.5.2-2]	[redacted]317931QB20 [5.3.1.4-12]	[redacted]301045QB10 [5.3.1.4-10]	[redacted]322296QB10 [5.3.1.4-16]	[redacted]308183QB20 [5.3.5.1-1]	[redacted]301992QB20 [5.3.5.2-1]	[redacted]358370QB20 [5.3.1.4-19]	Study ongoing ([redacted]72203QB20) [5.3.1.4-11]

表 2.7.1-28　ヒト血漿中 C4 の測定（続き）

Parameter	Clinical Study A4250-003	Clinical Study A4250-004	Method Validation	Method Validation	Clinical Study A4250-005	Clinical Study A4250-008	Clinical Study A4250-J001	Clinical Study A4250-J005
Synopsis of amendment history	The original analytical plan called for use of method QBR116156QB01 to quantitate C4. During the course of the study ([redacted]20[redacted]), the method was amended (changes to reagents and experimental procedure) to improve assay robustness and reproducibility.	NA	The method validation report was amended and reissued to expand the acceptance criteria for QC samples to ±30% based on results from stability testing. Criteria for calibration standards did not change.	NA	NA	NA	NA	NA

Abbreviations: LC-MS/MS: liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ: lower limit of quantitation; NA: not applicable; ULOQ: upper limit of quantitation

表 2.7.1-29　ヒト血清中及び血漿中総胆汁酸の測定

Parameter	Method Validation [redacted]	Method Validation [redacted]	method qualification [redacted]	Clinical study A4250-J001
Analyte	Total Bile Acids			
Validation type	Partial	Partial	Full	In study assay performance
Validation Report Date	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]
Bioanalytical site	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Matrix	Serum		Plasma	
Platform	Enzymatic method (Diazyme Total Bile Acids Assay Kit)		Enzymatic method (Randox Total Bile Acids Assay Kit)	
Stock reference	DZ042A-K	DZ042A-K	BI3863 Lot 487830; exp 28 Sep 2020 Lot 498143, exp 28 Nov 2020 Lot 513027, exp 28 Mar 2021 Lot 513042, exp 28 May 2021	BI3863 Lot 606525, exp 28 Nov 2022
Calibration range from LLOQ to ULOQ (µmol/L)	1.0 to 180	1.0 to 180	1.19 – 38.9	1.19 – 38.9
Link to reports and applicable amendments	[redacted] Validation Report Total Billary Acids [5.3.1.4-4]	[redacted] Total Bile Acids Validation Summary [5.3.1.4-3]	[redacted]320795QB10 and amendment 1 to this report [5.3.1.4-13]	[redacted]358379QB20 [5.3.1.4-22]

Abbreviations: LLOQ: lower limit of quantitation; ULOQ: upper limit of quantitation

表 2.7.1-30 ヒト血漿中及び血清中のオートタキシン／LPA の測定

	Method Qualification	Clinical Study A4250-003	Clinical Study A4250-005	Clinical Study A4250-008
Analyte	Autotaxin/LPA			
Validation type	Full qualification	Method re-establishment	Method re-establishment	Method re-establishment
Method ID	MWI3780/Method 4672	MWI3780/Method 4672	MWI3780/Method 4672, version 2, 3, 4, 5 & 6	MWI3780/Method 4672, version 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 & 11
Duration of time method in use	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bioanalytical site	[redacted]			
Matrix	Human plasma			
Platform	ELISA			
Format	Solid-phase sandwich ELISA [Human ENPP-2 / Autotaxin kits (Cat. No. DENP20) from R&D Systems (Abingdon, UK)]			
Stock reference, lot number, expiration date	Recombinant Human ENPP-2 / Autotaxin, lot #RPZ0414111, retest date [redacted]	Recombinant Human ENPP-2 / Autotaxin, lot #RPZ0414111, exp. [redacted]	Recombinant Human ENPP-2 / Autotaxin, lot # RPZ1018021, exp. [redacted] #RPZ1018011, exp. [redacted]	Recombinant Human ENPP-2 / Autotaxin, lot # RPZ1018011, exp. [redacted]
Calibration range from LLOQ to ULOQ	0.781 to 50.0 ng/mL	0.781 to 50.0 ng/mL	0.781 to 50.0 ng/mL	0.781 to 50.0 ng/mL
Matrix study population	Normal	Paediatric patients with disease	Paediatric patients with disease	Paediatric patients with disease
Link to reports and applicable amendments	[redacted]278335QB02 [5.3.1.4-7]	[redacted]278335QB03 [5.3.5.2-2]	[redacted]308183QB22 [5.3.5.1-1]	[redacted]301992QB21 [5.3.5.2-1]
Synopsis of amendment history	NA	NA	Final report amendment 1 issued on 23 Jan 20[redacted]	NA

Abbreviations: ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; ENPP-2: ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 2; LLOQ: lower limit of quantitation; LPA: lysophosphatidic acid; NA: not applicable; ULOQ: upper limit of quantitation

表 2.7.1-31　ヒト血漿中エチニルエストラジオールの測定

	Method Validation	Clinical Study A4250-022
Analyte	Ethinyl Estradiol	
Validation type	Full validation	In-study assay performance
Method ID	BMR-1306	BMR-1306
Duration of time method in use	Original validation report: [redacted] 20 Revision 27: [redacted] 20 [redacted]	[redacted] 20 [redacted]
Bioanalytical site	[redacted]	
Matrix	Human plasma	
Platform	HPLC/MS-MS	
Stock reference, lot number, expiration date	Ethinyl Estradiol RS-0616-A/B Lot #Q0C162, retest date [redacted] 20 [redacted] RS-0616-C Lot#R0M195	Ethinyl Estradiol RS-0616-E(F) Lot #FN06131801, retest date [redacted] 2 [redacted]
Calibration range from LLOQ to ULOQ (pg/mL)	1.00 to 250.00	1.00 to 250.00
Matrix study population	Human female plasma	Human female plasma
Link to reports and applicable amendments	EHO-V8-572 (R27) [5.3.1.4-5]	ABR-P6-481 EHO [5.3.2.2-2]
Synopsis of amendment history	Amendment history can be found in the report EHO-V8-572 (R27)	NA

Abbreviations: HPLC-MS/MS: high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ: lower limit of quantitation; NA: not applicable; ULOQ: upper limit of quantitation

表 2.7.1-32　ヒト血漿中レボノルゲストレルの測定

	Method Validation	Clinical Study A4250-022
Analyte	Levonorgestrel	
Validation type	Full validation	In-study assay performance
Method ID	LAS-1354	LAS-1354
Duration of time method in use	Original validation report: [redacted] 20[redacted] Revision 7: [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]
Bioanalytical site	[redacted]	
Matrix	Human plasma	
Platform	HPLC/MS-MS	
Stock reference, lot number, expiration date	Levonorgestrel RS-0614-A(R), retest date [redacted], 20[redacted] RS-0614-B(R) Lot#F0H323, retest date [redacted], 20[redacted] RS-0614-C(R), Lot#G0L474; retest date; [redacted], 2[redacted] RS-0614-D(R) Lot#R029N0; current lot	Levonorgestrel RS-0614-D(R) Lot #R029N0, current lot
Calibration range from LLOQ to ULOQ (pg/mL)	50.00 to 15000.0	50.00 to 15000.0
Matrix study population	Female plasma	Female plasma
Link to reports and applicable amendments	LVE-V9-603 (R7) [5.3.1.4-23]	ABR-P6-481 LVE [5.3.2.2-2]
Synopsis of amendment history	Amendment history can be found in the report LVE-V9-603 (R7)	NA

Abbreviations: HPLC-MS/MS: high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ: lower limit of quantitation; NA: not applicable; ULOQ: upper limit of quantitation

2.7.1.5 参考文献

FDA Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation (May 2018): https://www.fda.gov/files/drugs/published/Bioanalytical-Method-Validation-Guidance-for-Industry.pdf（参照 2024-11-25）

EMA Guideline on Bioanalytical Method Validation (21 Jul 2011): https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf（参照 2024-11-25）

厚生労働省. “Biopharmaceutics Classification System（BCS）に基づくバイオウェーバーガイドラインについて（薬生薬審発 1225 第 13 号、令和 2 年 12 月 25 日）”. https://www.pmda.go.jp/files/000238767.pdf（参照 2024-11-25）

[redacted]. 検査項目サマリー オートタキシン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

[redacted]. 検査項目サマリー 総胆汁酸（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

株式会社カイノス. アクアオート カイノス TBA 試薬 添付文書（2020 年 9 月、第 7 版）

東ソー株式会社. E テスト「TOSOH」II（オートタキシン） 添付文書（2024 年 3 月、第 3 版）

目次

2.7.2 臨床薬理試験 8
2.7.2.1 背景及び概観 8
2.7.2.1.1 *In Vitro* での薬物間相互作用（DDI）の可能性 8
2.7.2.1.2 吸収、分布、代謝、排泄（ADME）試験 8
2.7.2.1.3 母集団 PK 解析[5.3.3.5-1] 11
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *In Vitro* 試験 12
2.7.2.2.1.1 IBAT に対する *In Vitro* の効力と選択性（25881 試験：Report 2407-07 [4.2.1.1-1]） 14
2.7.2.2.1.2 hERG カリウムチャネルに対する影響（0062SZ [4.2.1.3-1]） 14
2.7.2.2.1.3 蛋白結合（178257 [4.2.2.3-2]） 14
2.7.2.2.1.4 CYP 酵素に関連する代謝（ALB/05 [4.2.2.4-2]、25582 [4.2.2.6-4]、XT165057 [4.2.2.6-1]、及び XT163049 [4.2.2.6-2]） 14
2.7.2.2.1.5 トランスポーター（XT168064 [4.2.2.6-3]） 16
2.7.2.2.2 臨床薬理試験 17
2.7.2.2.2.1 単回及び反復漸増投与試験（A4250-001 試験 [5.3.4.1-1]） 20
2.7.2.2.2.2 日本人健康成人被験者での反復投与試験（A4250-J001 試験 [5.3.4.1-2]） 32
2.7.2.2.2.3 小児患者を対象とした単回及び反復投与試験（A4250-003 試験 [5.3.5.2-2]) 39
2.7.2.2.2.4 食事の影響及び振りかけ試験（A4250-004 試験 [5.3.3.4-1]） 43
2.7.2.2.2.5 PFIC-1 及び PFIC-2 小児患者における PK（A4250-005 試験 [5.3.5.1-1]） 47
2.7.2.2.2.6 日本人 PFIC 患者における PK 及び PD（A4250-J005 試験 [5.3.5.1-2]） 47
2.7.2.2.2.7 ^{14}C-ADME／マスバランス試験（A4250-007 試験 [5.3.3.1-1]） 48
2.7.2.2.2.8 薬物間相互作用試験（A4250-013 試験 [5.3.2.2-1]） 49
2.7.2.2.2.9 薬物間相互作用試験（A4250-022 試験 [5.3.2.2-2]） 51
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 52
2.7.2.3.1 ヒトにおける odevixibat の PK：母集団 PK 解析 [5.3.3.5-1] 52
2.7.2.3.1.1 母集団 PK 解析のデータセット 52
2.7.2.3.1.2 解析方法 53
2.7.2.3.1.3 結果 55
2.7.2.3.2 Odevixibat のヒトでの PD 56
2.7.2.3.2.1 ヒト等価用量への変換 56
2.7.2.3.2.2 臨床試験における胆汁酸、C4、及び FGF19 の用量反応性 57
2.7.2.3.2.3 C4 の PD 同等性（A4250-004 試験） 62
2.7.2.3.3 Odevixibat の PK 及び PD に影響する内因性要因 63
2.7.2.3.3.1 体重 63
2.7.2.3.3.2 その他 63
2.7.2.3.4 Odevixibat の PK 及び PD に影響する外因性要因 64
2.7.2.3.4.1 剤形 64

2.7.2.3.4.2 絶食状態 64
2.7.2.3.4.3 P-gp 阻害剤 64
2.7.2.3.4.4 その他 65
2.7.2.3.5 特別な患者集団 65
2.7.2.3.5.1 高齢者 65
2.7.2.3.5.2 小児 65
2.7.2.3.5.3 腎機能障害 71
2.7.2.3.5.4 肝機能障害 71
2.7.2.4 特別な試験 71
2.7.2.5 付録 72
2.7.2.6 参考文献 80

表目次

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 臨床薬理試験の概要 13
表 2.7.2-2 ヒト肝細胞による ^{14}C-odevixibat 代謝率 14
表 2.7.2-3 Odevixibat による CYP 阻害データの解釈 16
表 2.7.2-4 Odevixibat トランスポーターの阻害データの解釈 17
表 2.7.2-5 臨床薬理試験及び PK 検体を用いた臨床試験の一覧 18
表 2.7.2-6 プラセボ群と比較して統計学的に有意であった FGF19 及び C4 の Day 1 投与前からの変化量［平均値（SD)］（A4250-001 試験パート 1：PD 解析対象集団 [a]） 22
表 2.7.2-7 プラセボ群とのペアワイズ比較で統計学的に有意であった血漿中 FGF19 及び C4 の Day 1 投与前から Day 7 までの平均変化量（コホート 1～3）（A4250-001 試験パート 2：PD 解析対象集団 [a]） 24
表 2.7.2-8 プラセボ群とのペアワイズ比較で統計学的に有意であった血漿中総胆汁酸（ng/mL）の Day 1 投与前から Day 7 までの平均変化量（コホート 1～3）（A4250-001 試験パート 2：PD 解析対象集団 [a]） 26
表 2.7.2-9 Odevixibat 3 mg QD 群及び 1.5 mg BID 群、プラセボ群における Day 1 投与前（48 時間の採取期間）から Day 7 の投与後（24 時間の採取期間）までの 糞便中総胆汁酸排泄量（ng）の変化量［平均値（SD)］（コホート 1～3）（A4250-001 試験パート 2：PD 解析対象集団 [a]） 27
表 2.7.2-10 投与群間のペアワイズ比較で統計学的に有意であった Day 7 の AUC_{0-12} の 幾何平均値（コホート 2、4～7）（A4250-001 試験パート 2：PD 解析対象集団 [a]） 28
表 2.7.2-11 投与群間のペアワイズ比較で統計学的に有意であった Day 1 投与前 （48 時間の採取期間 [b]）から Day 7 の投与後（24 時間の採取期間）までの 糞便中 [a] 総胆汁酸排泄量（ng）の変化量（平均値）（コホート 2、4～7） （A4250-001 試験パート 2：PD 解析対象集団 [c]） 31
表 2.7.2-12 Odevixibat 3 mg の単回及び反復経口投与後の血漿中 odevixibat 濃度 （線形スケール）（A4250-J001 試験：PK 解析対象集団） 33

表 2.7.2-13 4 週間投与後の odevixibat の PK パラメータ （A4250-003 試験 : PK 解析対象集団[a]） 40
表 2.7.2-14 投与 A、B 及び C による血漿中 odevixibat の PK パラメータ （9.6 mg odevixibat の経口投与後）（A4250-004 試験 : PK 解析対象集団） 45
表 2.7.2-15 血漿中 C4 濃度のベースラインからの変化量に関する PK パラメータ（A4250-004 試験 : PD 解析対象集団） 46
表 2.7.2-16 ミダゾラムの相対的バイオアベイラビリティ評価： 投与 B（ミダゾラム＋ odevixibat） vs 投与 A（ミダゾラム単独） （A4250-013 試験 : PK 評価可能解析対象集団[a]） 49
表 2.7.2-17 1-OH-ミダゾラムのバイオアベイラビリティ評価： 投与 B（ミダゾラム＋ odevixibat） vs 投与 A（ミダゾラム単独） （A4250-013 試験 : PK 評価可能解析対象集団[a]） 49
表 2.7.2-18 Odevixibat の相対的バイオアベイラビリティ評価 : 投与 D（odevixibat＋イトラコナゾール） vs 投与 C（odevixibat 単独） （A4250-013 試験 : PK 評価可能解析対象集団[a]） 50
表 2.7.2-19 EE 及び LVN の PK パラメータに対する odevixibat の相互作用 （A4250-022 試験 : PK 解析対象集団） 51
表 2.7.2-20 Odevixibat の母集団 PK 解析：パラメータ推定値 55
表 2.7.2-21 Day 7 における胆汁酸、FGF19、及び C4 の $AUC_{0\text{-}12}$ の平均値（CV%） （A4250-001 試験：複数の用量漸増群） 58
表 2.7.2-22 胆汁酸の $AUC_{0\text{-}12}$ による用量反応関係のモデルパラメータ （A4250-001 試験：健康成人被験者） 59
表 2.7.2-23 FGF19 の $AUC_{0\text{-}12}$ による用量反応関係のモデルパラメータ （A4250-001 試験：健康被験者） 60
表 2.7.2-24 C4 の $AUC_{0\text{-}12}$ による用量反応関係のモデルパラメータ （A4250-001 試験：健康成人被験者） 61
表 2.7.2-25 PD 同等性評価：C4 の PD パラメータのベースラインからの変化量 63
表 2.7.2-26 小児 PFIC-1 又は PFIC-2 患者における odevixibat の用量ごとの曝露パラメータの事後解析（A4250-005 試験） 65
表 2.7.2-27 小児患者における odevixibat の PK 及び曝露パラメータの事後解析： 投与量別及び肝機能障害の程度別（A4250-005 試験） 66
表 2.7.2-28 小児患者における odevixibat の PK 及び曝露パラメータの事後解析： 投与量別（A4250-003 試験） 67
表 2.7.2-29 小児患者における odevixibat の PK 及び曝露パラメータの事後解析： 病態別（A4250-003 試験） 68
表 2.7.2-30 体重の記述統計量（1 歳未満の仮想小児集団） 69
表 2.7.2-31 Odevixibat 120 µg/kg/日投与後の曝露パラメータ （1 歳未満の仮想小児 PFIC 患者：軽度及び中等度の肝機能障害者） 70
表 2.7.2-32 PD マーカー（血漿中及び糞便中） 72

表 2.7.2-33 ベースライン特性（カテゴリーデータ）.....73
表 2.7.2-34 ベースライン特性（連続データ）.....75
表 2.7.2-35 剤型、用量、及び投与条件（食後／絶食後）.....76

図目次

図 2.7.2-1 Odevixibat 10 mg 単回経口投与後の血漿中 odevixibat 濃度［平均値（±SD)］（線形／線形スケール）（A4250-001 試験パート 1：PK 解析対象集団 [a]）.....21
図 2.7.2-2 Day 1 及び 7 の血漿中 odevixibat 濃度の平均値（±SD）（A4250-J001 試験：PK 解析対象集団）（線形スケール）.....34
図 2.7.2-3 Day 1 及び 7 の血漿中総胆汁酸濃度の平均値（±SD）（A4250-J001 試験：PK 解析対象集団）（線形スケール）.....36
図 2.7.2-4 Day 1 及び 7 の血漿中 C4 濃度の平均値（±SD）（A4250-J001 試験：PK 解析対象集団）（線形スケール）.....37
図 2.7.2-5 Day 1 及び 7 の血漿中 FGF19 濃度の平均値（±SD）（A4250-J001 試験：PK 解析対象集団）（線形スケール）.....38
図 2.7.2-6 投与量ごとの平均血漿中 odevixibat 濃度の時間推移（A4250-003 試験：PK 解析対象集団 [a]）.....40
図 2.7.2-7 用量コホート別の血清中総胆汁酸濃度の平均値の推移（μmol/L）（A4250-003 試験：FAS[a]）.....41
図 2.7.2-8 血清中総胆汁酸濃度(μmol/L):用量コホート及び疾患別の各被験者のパネルプロット（A4250-003 試験：FAS[a]）.....42
図 2.7.2-9 投与 A、B、及び C による平均血漿中 odevixibat 濃度－時間プロファイル（線形スケール）（A4250-004 試験：PK 解析対象集団）.....44
図 2.7.2-10 投与 A、B 及び C による平均血漿中 odevixibat 濃度－時間プロファイル（片対数スケール）（A4250-004 試験：PK 解析対象集団）.....44
図 2.7.2-11 投与 A、B 及び C による平均血漿中 C4 濃度のベースラインからの変化量－時間プロファイル（線形スケール）（A4250-004 試験：PD 解析対象集団 [a]）.....46
図 2.7.2-12 尿中、糞便中、及び尿中＋糞便中の総放射能の累積回収率の 算術平均値 (± SD)（A4250-007 試験）.....48
図 2.7.2-13 Visual Predictive Check（VPC）: odevixibat 濃度－時間プロファイル（全体集団）.....56
図 2.7.2-14 Day 7 における胆汁酸の AUC_{0-12} による用量反応関係（A4250-001 試験：複数の用量漸増群）.....58
図 2.7.2-15 Visit 5 における胆汁酸のベースラインからの変化量及び変化率による 用量反応関係（A4250-003 試験）.....59
図 2.7.2-16 Day 7 における FGF19 の AUC_{0-12} による用量反応関係（A4250-001 試験：複数の用量漸増群）.....60

図 2.7.2-17 Day 7 における C4 の AUC_{0-12} による用量反応関係 （A4250-001 試験：複数の用量漸増群） 61
図 2.7.2-18 Odevixibat（カプセル剤）をアップルソース振りかけ、絶食後、食後 （高カロリー食）に単回経口投与後の C4 の濃度－時間プロファイル 62
図 2.7.2-19 年齢関数による体重の分布（健康被験者及び 1 歳未満の PFIC 患者） 69
図 2.7.2-20 Odevixibat（120 µg/kg/日）の濃度－時間プロファイル （1 歳未満の仮想小児集団） 70
図 2.7.2-21 被験者の内訳（A4250-001 試験：パート 1） 77
図 2.7.2-22 被験者の内訳（A4250-001 試験：パート 2） 78
図 2.7.2-23 フローチャート及び試験デザイン（A4250-003 試験） 79

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
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
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
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration	0 時間から定量可能時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}12}$	Area under the concentration-time curve from zero to 12 h	0 時間から 12 時間までの AUC
$AUEC_{0\text{-}24}$	Area under the effect curve from 0 to 24 hours	0～24 時間の効果曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
BID	Twice daily	1 日 2 回
C4	7α-hydroxy-4 cholesten-3 one	7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン
CDC	Center for Disease Control	（アメリカ）疾病予防管理センター
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	Maximum concentration	最高血中濃度
COC	Combined oral contraceptive	混合型経口避妊薬
CRC	Colonic release cholestyramine	大腸放出コレスチラミン
CSR	Clinical study report	治験の総括報告書
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物間相互作用
E_0	Predicted effect for a dose of 0	0 μg/kg（プラセボ）の用量に対する予測効果
ED_{50}	Dose required to produce 50% of the response	50%有効量
ED_{90}	Dose required to produce 90% of the response	90%有効量
ED_{95}	Dose required to produce 95% of the response	95%有効量
EE	Ethinyl estradiol	エチニルエストラジオール
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過率
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E_{max}	Maximum effect	最大効果
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
FDA	Unites States Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FGF19	Fibroblast growth factor 19	線維芽細胞増殖因子 19
Frel	Relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
HED	Human equivalent dose	ヒト等価用量
hERG	Human ether-a-go-go-related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HEK	Human embryonic kidney (cells)	ヒト胎児由来腎臓

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）
IBAT	Ileal bile acid transporter (also known as ASBT)	回腸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
I_{max}	Maximum inhibitory effect	最大阻害効果
K_a	Absorption constant	吸収速度定数
K_i	Inhibitory constant	結合阻害定数
K_m	Michaelis-Menten constant	Michaelis-Menten 定数
LBAT	Liver sodium/bile acid transporter	肝臓のナトリウム／胆汁酸共輸送体
LVN	Levonorgestrel	レボノルゲストレル
MAD	Multiple ascending dose	反復漸増投与
MATE	Multi-drug and toxin extrusion protein	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
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NCA	Non compartmental analysis	ノンコンパートメント解析
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OAT1	Organic anion transporter 1	—
OAT3	Organic anion transporter 3	—
OATP1B1	Organic anion transporting polypeptide 1B1	—
OATP1B3	Organic anion transporting polypeptide 1B3	—
OCT2	Organic cation transporter 2	—
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PFIC	Progressive familial intrahepatic cholestasis	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
PFIC-1	Progressive familial intrahepatic cholestasis, Type 1	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型
PFIC-2	Progressive familial intrahepatic cholestasis, Type 2	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型
PFIC-3	Progressive familial intrahepatic cholestasis, Type 3	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 3 型
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
QD	Once daily	1 日 1 回
SAD	Single ascending dose	単回漸増投与
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
T_{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
V/F	Volume of distribution	見かけの分布容積
VPC	Visual predictive checks	—

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

本モジュールでは、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）の治療に関する適応症を裏付けるデータを要約した。

Odevixibat（A4250）は、回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）の強力な選択的阻害剤として機能し、ナトリウムと胆汁酸を共輸送する統合刷子縁内在性膜糖タンパク質であり、動物及びヒトにおける胆汁酸プールの主要な制御因子であると考えられている。Odevixibat は全身吸収を最小限に抑えるように、また腸内で局所的に作用するよう設計された低透過性の低分子であり、IBAT に可逆的に結合して胆汁酸の肝臓への再取り込みを減少させ、結腸を介した胆汁酸のクリアランスを増加させ、それによって肝臓負荷及び血清中胆汁酸濃度を低下させる。

Odevixibat の開発プログラムの一環として、一連の *in vitro* 試験を実施した。IBAT に対する odevixibat の効力と選択性を *in vitro* で評価した。Odevixibat は、50%阻害濃度（IC_{50}）が 0.13 nM とヒト IBAT に対して高度に特異的であることが明らかになっているが、ヒト肝臓（基底膜側）のナトリウム／胆汁酸共輸送体（LBAT）に対応する値は 93 nM（IBAT より約 700 倍高い）であることが明らかになっている。これらの濃度は、ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子（hERG）カリウムチャネルに影響を及ぼさないことが示されている 1 μM の濃度よりもはるかに低い。

2.7.2.1.1 *In Vitro* での薬物間相互作用（DDI）の可能性

Odevixibat の代謝的運命に対する異なる輸送体及びシトクロム P450（CYP）酵素の役割も *in vitro* で探索した。ヒト肝細胞での odevixibat の代謝はごくわずかであり、そのわずかに同定された代謝物は主に水酸化体であった。Odevixibat は CYP 酵素の阻害剤であるため、その高い蛋白結合性及び全身曝露量が低いことを考慮すると、odevixibat による CYP3A4 の阻害のみ、*in vivo* での更なる試験が必要とされた。*In vitro* では、odevixibat は CYP3A4 の直接的阻害薬であり、機序に基づく阻害薬（Mechanism-based inhibitor）であった。Odevixibat は、CYP1A2、CYP2B6、又は CYP3A4 の誘導物質ではなかった。さらに、odevixibat は消化管に高発現するトランスポーターである P 糖タンパク質（P-gp）の基質であることが判明しており、これにより、DDI 試験による *in vivo* でのさらなる検討が行われた。Odevixibat は、肝臓で認められるいくつかのトランスポーター［有機アニオントランスポーター（OAT）：Organic anion transporting polypeptide 1B1（OATP1B1）、Organic anion transporting polypeptide 1B3（OATP1B3）、及び Organic anion transporter 3（OAT3）］をある程度阻害し、その IC_{50} は 0.3～0.7 μM であった。Odevixibat は高い蛋白結合性及び全身曝露量が低いため、さらなる *in vivo* 試験は必要とされなかった。

2.7.2.1.2 吸収、分布、代謝、排泄（ADME）試験

Odevixibat の消化管からの吸収は最小限である。ヒトにおける odevixibat の絶対的バイオアベイラビリティは正式には決定されていない。

マーモセットに単回経口投与（18.5 mg/kg）及び単回静脈内投与（7.4 mg/kg）した非臨床試験での odevixibat の経口バイオアベイラビリティは、0.9%であった（[4.2.2.2-1] D8294 KPP001 試

験)。このため、7 mL/min/kg の全身クリアランス（CL）に基づき、odevixibat の吸収率はマーモセットで約 1%と推定された。

健康被験者に静脈内投与後及び患者に経口投与後の odevixibat の CL は、マーモセットにおける典型的な CL に基づき、以下のように予測された。

マーモセットの体重範囲は 228～434 g であった。体重に基づいて補正した CL が 7 mL/min/kg であれば、典型的なマーモセット（331 g）における CL は 2.32 mL/min、すなわち 0.139 L/h となる。Odevixibat の CL は、体重 70 kg の場合、以下のように従来のアロメトリック尺度に従って導出することができる。

$CL = CL_{typical} \times (70/BW_{typical})^{0.75}$

上記の算出式、及びマーモセットにおける既知の CL パラメータに基づき、odevixibat の全身クリアランスは一般に以下のように記述することができる。

$CL = 0.139 \times (Body\ Weight/0.331)^{0.75}$

成人被験者における odevixibat バイオアベイラビリティの予測

アロメトリックモデルに基づくと、70 kg の典型的なヒト被験者における odevixibat の CL は 7.71 L/h である。母集団薬物動態（PK）解析で明らかになったとおり、典型的な 70 kg の被験者における odevixibat の見かけのクリアランス（CL/F）は 2180 L/h と判断され、バイオアベイラビリティ（F）は 0.35%（7.71/2180）に相当した（[5.3.3.5-1] Population PK Report, Table 8）。同様に、A4250-013 試験のノンコンパートメント解析（NCA）によると、典型的な 70 kg の健康被験者に対する odevixibat の CL/F は 3060 L/h と決定され、これはバイオアベイラビリティ（F）0.25%（すなわち 7.71/3060）に相当する。

小児 PFIC 患者における odevixibat バイオアベイラビリティの予測

アロメトリックモデルに基づき、A4250-005 試験の小児 PFIC 患者における体重で調整した odevixibat の典型的な CL は、40 及び 120 µg/kg/日群（体重：11.2 及び 10.2 kg）でそれぞれ 1.95 及び 1.81 L/h であった。

母集団 PK 解析の結果、A4250-005 試験の小児 PFIC 患者における odevixibat の CL/F は、40 及び 120 µg/kg/日群でそれぞれ 398 及び 438 L/h（[5.3.3.5-1] Population PK Report, Table 9）であり、バイオアベイラビリティ（F）はそれぞれ 0.49%（すなわち 1.95/398）及び 0.42%（1.81/438）に相当した。

全体として、小児 PFIC 患者及び成人被験者で予想される絶対的バイオアベイラビリティは 1%未満であった。

ヒトで実施された吸収、分布、代謝、排泄（ADME）試験（A4250-007 試験）では、^{14}C-odevixibat 3 mg を単回経口投与したとき、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。すべての被験者において、糞便中放射能の 97%超が odevixibat の未変化体であり、ヒトにおける odevixibat の代謝も最小限であることが示唆された。血漿中の odevixibat、若しくは血漿中又は全血中の総放射能で定量可能な濃度は認められず、バイオアベイラビリティが低いことが示された。さらに、*in vitro* 試験では、ヒト血漿蛋白との結合率が

99%を超えることが示された。また、odevixibat は腎排泄が極端に少ないことから、腎機能障害者で、経口投与による odevixibat のクリアランス及び全身曝露が影響を受ける可能性は低いと考えられた（Hofmann, 2009）。

健康成人被験者を対象とした単回漸増投与（SAD）及び反復漸増投与（MAD）試験（A4250-001 試験）においても、odevixibat の経口バイオアベイラビリティが低いことが確認された。0.1～10 mg の範囲で単回経口投与した場合、定量可能な血漿中濃度は、最高用量（10 mg）単回投与時に 6 例中 5 例でのみ認められた。MAD パートで評価された投与レジメンの 1 回投与量は、1 日 1 回（QD）投与では 3 mg まで、1 日 2 回（BID）投与では 1.5 mg まで（いずれも絶食後投与）とした。定量可能な濃度は、QD 又は BID いずれでも、1 日投与量が 3 mg でのみ得られた。一連の薬力学（PD）マーカーを MAD パートで評価した。消化管における作用機序及び作用部位の通り、プラセボと比較して有意な変化が観察され、その内容として血漿中総胆汁酸の減少、糞便中総胆汁酸の増加、血漿中線維芽細胞増殖因子 19［FGF19：胆汁酸依存性のファルネソイド X 受容体の活性化後に回腸の腸細胞から排泄される)］の減少、odevixibat の血漿中濃度が低かったにもかかわらず、胆汁酸合成を反映する血漿中 7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン（C4）の増加が認められた（Holt JA, 2003; Lundåsen T, 2006）。また、MAD パートの一環として、オデビキシバットとコレスチラミンを併用する投与レジメンでは、コレスチラミンによる胆汁酸減少に対する相加効果は示されなかった。

日本人健康成人被験者（A4250-J001 試験）での PK 及び PD の結果は、外国人（A4250-001 試験）と同様であり、安全性及び忍容性に問題はなかった。

小児胆汁うっ滞性そう痒症患者に、odevixibat 10～200 μg/kg/日を 4 週間投与した A4250-003 試験でも、PK 及び PD の両方で同様の傾向が認められた。また、全身曝露量は低く変動もあったが、これらは投与量の増加に伴い増加する傾向を示し、大部分の被験者で血清中総胆汁酸濃度の減少が認められた。

標準の高脂肪食とともに odevixibat を投与した場合、又はアップルソースに振りかけ投与した場合、odevixibat の相対的バイオアベイラビリティは約 30～40%低下し、最大吸収は 1.5 時間遅延した（A4250-004 試験）。しかしながら、効果が腸内の局所濃度によって決定され全身曝露とは無関係な本剤では、予想されたとおり、PD 作用のマーカーである C4 濃度は絶食後投与と食後投与で変化はみられなかった。

ヒトを対象とした DDI 試験（A4250-013 試験）では、ミダゾラムをプローブ基質として CYP3A4 阻害薬としての odevixibat を評価した他、P-gp 阻害薬のイトラコナゾールを用いて odevixibat を P-gp の基質として評価した。パート A では、odevixibat 7.2 mg の 4 日間 QD 投与後、ミダゾラム及びその代謝物の 1-OH-ミダゾラムはそれぞれ約 30%及び 20%未満の減少がみられた。ミダゾラム濃度の増加と 1-OH ミダゾラム濃度の低下をもたらすと考えられたため、このデータは odevixibat による CYP3A4 阻害を支持するものではなかった。しかしながら、odevixibat 併用投与後のミダゾラム曝露量の約 30%の減少は、臨床的に重要ではないと考えられた。パート B では、5 日間 QD 投与したイトラコナゾールと、odevixibat の単回併用投与により、odevixibat 単独投与と比較して、odevixibat 7.2 mg 単回経口投与時の血漿中曝露量の約 50～60%増加がみられた。これらの結果は、odevixibat のバイオアベイラビリティにおける P-gp 輸送体の役割と一致する。odevixibat の全身曝露量は臨床的有効性とは無関係であるため、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た。また、イトラコナゾール併用投与時に認められた odevixibat の全身曝露量は、odevixibat の安全域として算出された最高血中濃度（C_{max}）及び血中濃度対時間曲線下面積（AUC）を大きく下回っており（[表 2.4-4]）、安全性リスクの増加は認められなかった。

DDI 試験（A4250-022 試験）では、odevixibat が糞便中の胆汁酸排泄を増加させる結果として、脂溶性経口避妊薬の吸収に影響を及ぼす可能性を検討した。本治験では、odevixibat によるエチニルエストラジオール（EE）／レボノルゲストレル（LVN）曝露に対する DDI の可能性を評価した。被験者に混合型経口避妊薬（COC）（EE 0.03 mg 及び LVN 0.15 mg）を単独で単回経口投与し、その後 odevixibat 3 mg の 7 日間 QD 経口投与後に併用投与した。Odevixibat の反復投与は、LVN の単回投与時の PK に影響を及ぼさなかった。また、odevixibat の反復投与は、EE の単回投与時の 0 時間から最終測定可能時点までの AUC（$AUC_{0\text{-}last}$）又は C_{max} に影響を及ぼさなかった。EE の 0 時間から無限大時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}inf}$）はわずかに低下し、90%信頼区間（CI）の下限は 78.83%であった。この低下は、臨床的に意味があるとは考えられなかった。LVN 及び EE の最高濃度到達時間（T_{max}）に変動はなく、半減期は odevixibat の併用の有無で同等であった。

2.7.2.1.3 母集団 PK 解析[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（[5.3.3.5-1] Population PK Report）。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）並びに小児患者を対象とした第 II/III 相試験（A4250-003 及び A4250-005 試験）に基づき実施された。

Odevixibat の PK を、線形排泄の 1 コンパートメントモデルを用いて評価した。濃度-時間プロファイルは二相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 時間であった。この母集団 PK モデルには、二相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 Ka_1 及び Ka_2）を含めた。

Odevixibat の典型的な 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推定された。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。なお、P-gp 阻害薬及び中等度の肝機能障害の影響については、$t_{1/2}$ が延長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安全域の算出に用いられた値（[表 2.4-4]）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。

吸収の一次速度定数（$Ka_1 = 0.332\ h^{-1}$）は 2.09 時間の吸収半減期に相当し、11 時間以内の完全な吸収（すなわち吸収半減期の 5 倍）を示唆した。吸収の二次速度定数（$Ka_2 = 2.24\ h^{-1}$）は

0.309 時間の吸収半減期に相当し、2 時間以内の完全な吸収（すなわち吸収半減期の 5 倍）を示唆した。吸収の二次速度定数のラグタイムは 3.94 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）。

小児 PFIC（PFIC-1、PFIC-2、及び PFIC-3）患者と他の小児胆汁うっ滞性肝疾患患者又は健康被験者を比較した結果、年齢、性別、人種、腎障害、及び病型は、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（それぞれ 398 及び 438 L/h）、V/F（それぞれ 614 及び 799 L）、$t_{1/2}$（それぞれ 2.44 及び 2.73 時間）が示された。Odevixibat の母集団 PK モデルでの推定パラメータを以下に示す（[5.3.3.5-1] Population PK Report, Table 9）。

- 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･hr/mL であった。120 µg/kg/日での個々の AUC 値は、2.41～25.0 ng･hr/mL の範囲であった。

40 µg/kg/日では、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 Cmax 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）（[5.3.3.5-1] Population PK Report, Table 10）。

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･hr/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･hr/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。以上の解析結果から、部分集団における用量調節の必要はないと考えられた。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *In Vitro* 試験

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 臨床薬理試験の概要を表 2.7.2-1 に示す。

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 臨床薬理試験の概要

Study No.	Type of Study	Concentrations	Tested Species	Results	Report No.
25881	Potency and selectivity for IBAT	0.01–50,000 nM	Potency and selectivity for IBAT Bile acid uptake in human LBAT in transfected HEK293 cells	IC_{50}: 0.13 nM for human IBAT IC_{50}: 93 nM for human LBAT (700-fold higher than IC_{50} for IBAT) % inhibition of amino acid uptake: 21% at 3.125 µM to 84% at 50 µM	2407-07 (25881) [4.2.1.1-1]
0062SZ	Effect on hERG potassium channel	1 µM	hERG-expressing HEK cells, patch clamp	No effect	0062SZ [4.2.1.3-1]
178257	Plasma protein binding	4 and 40 µM	Human plasma	>99.7% at 4 µM and >99.97% at 40 µM (unbound fraction <0.3%)	178257 (41312-0374-01) [4.2.2.3-2]
ALB/05	Metabolism ^{14}C-odevixibat	1 and 10 µM	Human hepatocytes	Slow metabolism in human, rat, and mouse. Metabolised more rapidly in dog. Hydroxylation main route of metabolism in all species.	ALB/05 [4.2.2.4-2]
XT163049	CYP induction	Up to 20 µM	Cultured cryopreserved human hepatocytes	Odevixibat did not induce CYP1A2, 2B6, and 3A4 mRNA expression at concentrations up to 20 µM	XT163049 [4.2.2.6-2]
25582	CYP inhibition	Up to 30 µM	Human heterologously expressed hepatic CYP450s	No inhibitory effect on CYP1A2 or 2C19. Inhibition of CYP2C9, 2D6, and 3A4 with IC50 of 1.2, 16.0, and 16.2 µM, respectively	25582 [4.2.2.6-4]
XT165057	CYP inhibition	Up to 100 µM for CYP3A4/5 and 100 nM for all other CYP enzymes	Human pooled liver microsomal samples from 200 donors	Not a direct inhibitor CYP2C8, 2C9, 2C19, or 2D6. Direct inhibitor of CYP1A2 (IC_{50}=13 nM), 2B6 (IC_{50}=5.6 nM), and 3A4/5 (IC_{50}=4.0 µM [midazolam] and 14 µM [testosterone]) Metabolism-dependent inhibitor of both CYP3A4/5 activities examined with lower IC_{50} and this inhibition was irreversible (K_I and k_{inact} of 7.6 µM and 0.06 min^{-1}, respectively, 1-OH-midazolam)	XT165057 [4.2.2.6-1]
XT168064	Inhibitor and substrate of ABC and SLC transporters	Up to 1 µM except P-gp and BCRP up to 30 µM	Caco-2, MDCKII, and HEK293 cells expressing transporters	Substrate of P-gp but not BCRP Inhibitor of OATP1B1 (IC_{50} = 0.308 nM), OATP1B3 (IC_{50} = 0.697 nM), and OAT3 (IC_{50} = 0.504 nM) Approx 50% inhibition of OAT1 and OCT2 at 1 µM, ($IC_{50} \approx$ 1 µM). <50% inhibition of P-gp, BCRP, MATE1, or MATE2-K	XT168064 [4.2.2.6-3]

ABC: ATP binding cassette; BCRP: breast cancer resistance protein; CYP: cytochrome P450; HEK: human embryonic kidney (cells); hERG: human ether-a-go-go-related gene; IBAT: ileal bile acid transporter; IC_{50}: concentration at 50% inhibition; LBAT: liver bile acid transporter; MATE1: multi drug and toxin extrusion protein 1; MATE2 K: multi drug and toxin extrusion protein 2; MDCKII: Madin-Darby canine kidney (cells) type II; mRNA: messenger ribonucleic acid; OAT: organic anion transporter; OCT: organic cation transporter; P gp: P glycoprotein; SLC: solute carrier

2.7.2.2.1.1 IBAT に対する *In Vitro* の効力と選択性（25881 試験：Report 2407-07 [4.2.1.1-1]）

Odevixibat によるヒト回腸（頂端）ナトリウム／胆汁酸共輸送体の阻害、及びヒト肝臓（測底側）ナトリウム／胆汁酸共輸送体及びアミノ酸（α-アミノイソ酪酸）取込に対する特異性を、トランスフェクトヒト胎児由来腎臓（HEK）293 細胞で試験した。Odevixibat は IBAT に高度に特異的（IC_{50} = 0.13 nM）であるが、ヒト肝臓（測底側）ナトリウム／胆汁酸共輸送体に対応する値は 93 nM（IBAT の約 700 倍）であることが明らかになった。HEK293 細胞におけるナトリウム刺激性のアミノ酸取り込みの見かけの Michaelis-Menten 定数（K_m）値は約 280 μM であった（IBAT に対する見かけの親和性は約 2000 倍低かった）。

2.7.2.2.1.2 hERG カリウムチャネルに対する影響（0062SZ [4.2.1.3-1]）

Odevixibat は、ヒト IBAT トランスフェクト細胞アッセイにおける IC_{50}（0.13 nM）より 7700 倍高い試験濃度（1 μM）で、hERG カリウムチャンネルに影響を及ぼさなかった。

2.7.2.2.1.3 蛋白結合（178257 [4.2.2.3-2]）

ヒト血漿蛋白質に対する odevixibat の結合は、37°C で 2 時間インキュベートした後、実際の濃度（4 及び 40 μM）で平衡透析により測定した。Odevixibat は、すべてのマトリックスについて緩衝液側で検出できず、0.012 μM の検出限界未満であった。このことから、odevixibat の遊離型は非常に低く（少なくとも 0.3%未満）、蛋白結合は 99.7%超（4 μM で 99.7%超、40 μM で 99.97%超）に相当することが示唆された。

2.7.2.2.1.4 CYP 酵素に関連する代謝（ALB/05 [4.2.2.4-2]、25582 [4.2.2.6-4]、XT165057 [4.2.2.6-1]、及び XT163049 [4.2.2.6-2]）

2.7.2.2.1.4.1 CYP 酵素の基質としての odevixibat

In vitro 代謝は新鮮分離肝細胞を用いて検討され、第 I 相代謝が示された。本試験では、放射性標識及び非放射性標識した odevixibat の両方を使用した。^{14}C-odevixibat を 10 μM の濃度で用い、代謝プロファイリング用の試料を得た。同定された代謝物を、非放射性標識試料内で検索した（1 μM でインキュベート）。代謝率を表 2.7.2-2 に示す。

表 2.7.2-2 ヒト肝細胞による ^{14}C-odevixibat 代謝率

Samples	Concentration (μM)	% Odevixibat Metabolised	Initial Rate of Metabolism (pmoles/h/million Viable Cells)
1	10	8.23	88.0
2	10	8.63	645
3	10	22.61	1100

Source: [4.2.2.4-2] ALB/05 Table 7

^{14}C-odevixibat（10 μM）インキュベート試料では、親化合物（未変化体）並びにモノ水酸化 ^{14}C-odevixibat に該当する主代謝物 M2、M3、及び M6 が各試料に存在することが確認された。Odevixibat（1 μM）インキュベート試料については、すべての試料中に親化合物が存在することが確認された。モノ水酸化 odevixibat に相当する代謝物 M2 及び M3 は、ヒトのインキュベーション試料 3 検体中 2 検体で存在が確認された。代謝物 M6 はヒト肝細胞でも確認された。

2.7.2.2.1.4.2 CYP 酵素の阻害剤としての odevixibat

直接阻害

Odevixibat の阻害効力を、組換え発現酵素と 0.01～30 μM の濃度範囲の odevixibat を用いて、5 つの主要なヒト肝 CYP アイソフォームの活性で評価した。Odevixibat は、CYP1A2 及び 2C19 に対して阻害作用を示さなかった。IC_{50} 値は、CYP2C9 では 1.2 μM、CYP2D6 では 16.0 μM、及び CYP3A4 では 16.2 μM であった（[4.2.2.6-4] 25582）。

Odevixibat の CYP 酵素に対する直接阻害能を、ヒト肝ミクロソームと 0.1～100 nM の濃度範囲の odevixibat を用いて評価した。Odevixibat は CYP1A2 及び CYP2B6 の直接阻害剤であり、IC_{50} はそれぞれ 13 nM 及び 5.6 nM、CYP3A4/5 の IC_{50} は 4.0 μM（プローブとしてミダゾラム）及び 14 μM（プローブとしてテストステロン）であった。CYP2C8 に対しては、ある程度の阻害（IC_{50} は 100 nM 超）が認められた（[4.2.2.6-1] XT165057）。

代謝依存性阻害

上記の直接阻害に加えて、odevixibat は CYP3A4/5 の代謝依存性阻害剤であり、プレインキュベーション後の IC_{50} 低下は 8.5 倍であった。この抑制は可逆的ではなかった（[4.2.2.6-1] XT165057）。

2.7.2.2.1.4.3 CYP 酵素誘導剤としての Odevixibat

培養ヒト肝細胞に 20 μM までの odevixibat を投与しても、試験した 3 種類の肝細胞標本のいずれにおいても、CYP1A2、CYP2B6、又は CYP3A4 のメッセンジャーリボ核酸（mRNA）は誘導されなかった（[4.2.2.6-2] XT163049）。

2.7.2.2.1.4.4 CYP 阻害データの解釈

米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）のガイダンス（FDA, 2020; EMA, 2012）に従い、IC50 が決定された CYP アイソフォームについて、臨床的に意味のある odevixibat との DDI の可能性を表 3 に示す（表 2.7.2-3）。このことは、odevixibat 7.2 mg の用量（最大治療用量）が腸管 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 は阻害しないことを示している。

表 2.7.2-3 Odevixibat による CYP 阻害データの解釈

Parameter	Potential DDI if Value Greater Than or Equal to	1A2	2B6	3A4/5 (mdz)
IC_{50}	NA	13 nM	5.6 nM	4,000 nM
K_i[a]	NA	6.5 nM	2.8 nM	2,000 nM
R_1[b]	1.02	1.002	1.005	1.000
$R_{1,gut}$[b]	11	NA	NA	20.5
R_2[c,e] (hepatic CYP3A4)	1.25	NA	NA	1.02
R_2[d,e] (intestinal CYP3A4)	1.25	NA	NA	41.7
Potential for DDI		No	No	Yes; gut only

CYP: cytochrome P450; DDI: drug-drug interaction; IC_{50}: concentration at 50% inhibition; I_{max}: maximum inhibitory effect; Ki: inhibitory constant; Km: Michaelis-Menten constant; mdz: midazolam as substrate; NA: not applicable; R: ratio of estimated intrinsic clearance values in the absence and presence of an inhibitor

a $K_i = IC_{50}/2$ as probe substrates at K_m

b $R_1 = 1+(I_{max,u}/K_i)$; $R_{1,gut} = 1+(I_{gut}/Ki)$

c $R_2 = (k_{obs}+k_deg,h)/k_{deg,h}$, $k_{obs} = (k_{inact} \times 50 \times I_{max,u})/(K_I + 50 \times I_{max,u})$

d $R_{2,EMA} = (k_{obs,g}+k_{deg,g})/k_{deg,g}$; $k_{obs,g} = (k_{inact} \times 0.1 \times I_{gut})/(K_I + 0.1 \times I_{gut})$

e K_I = 7,600 nM; k_{inact} = 3.6 hr-1; $k_{deg,h}$ = 0.0193 (hepatic rate of 3A4 degradation); $k_{deg,g}$ = 0.03 (gut rate)

Source: [4.2.2.6-1] XT165057

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（1 +［$I_{max,u}/K_i$］比 = 1.00）では DDI の影響物質とは予想されなかった。Odevixibat 7.2 mg の用量は、腸管 CYP3A の一過性阻害（1 + [I_{gut}/K_i] = 20.5）により、同時投与された CYP3A 基質への曝露を増加させる可能性がある。時間依存的阻害の基本モデルでも、腸管 CYP3A の阻害を介して DDI が予測されたが、CYP3A の全身性阻害を介しては予測されなかった。

2.7.2.2.1.5 トランスポーター（XT168064 [4.2.2.6-3]）

2.7.2.2.1.5.1 P-gp 及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質

5 µM の濃度では、odevixibat は P-gp の基質であるが、イヌ腎臓尿細管上皮由来 II 型細胞（MDCKII）において BCRP の基質ではないことが示された。

2.7.2.2.1.5.2 P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、及び MATE2 K トランスポーターの阻害剤

Odevixibat 0.1 及び 1 µM 存在下での OATP1B1、OATP1B3、Organic anion transporter 1（OAT1）、OAT3、及び Organic cation transporter 2（OCT2）に対する阻害を評価した。Odevixibat は OATP1B1、OATP1B3、及び OAT3 の阻害剤であり、その IC_{50} 値はそれぞれ 0.308、0.697、及び 0.504 µM であった。OAT1 及び OCT2 の約 50%阻害が試験した最高濃度で観察され、これらのトランスポーターの IC_{50} 値は約 1 µM であることが示された。Odevixibat は P-gp の 50%未満の阻害を惹起した。また、odevixibat は多剤・毒性化合物排出タンパク 1 又は 2-K（MATE1 又は MATE2-K）を仲介した輸送を阻害しなかった。

2.7.2.2.1.5.3 トランスポーター阻害データの解釈

FDA 及び EMA のガイダンス（FDA, 2020; EMA, 2012）に従い、odevixibat と薬剤トランスポーター間の臨床的に意味のある DDI の可能性を表 2.7.2-4 に示す。この解析から、評価したすべてのトランスポーター（P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2、

MATE1 及び MATE2-K）について、odevixibat による阻害を評価する臨床試験が不要であることが示された。

表 2.7.2-4 Odevixibat トランスポーターの阻害データの解釈

Transporter	IC_{50} (= K_i) (nM)	R[a]	$R_{in,u}$[b]	$R_{max,u}$[c]	Potential for DDI
Potential DDI if value greater than or equal to	NA	10 (IC_{50} ≤0.1×I_{gut})[d]	1.1 (FDA) (IC_{50} ≤25×$I_{in,max,u}$)[d]	0.1 (FDA) (IC_{50} ≤50×$I_{max,u}$)[d]	NA
P-gp (Caco-2)	No inhibition (10,000 nM)	ND ND[d]	NA	NA ND[d]	No
MDCKII-P-gp	No inhibition (30,000 nM)	ND ND[d]	NA	NA ND[d]	No
BCRP	10% inhibition (30,000 nM)	ND ND[d]	NA	NA ND[d]	No
OATP1B1	308 nM	NA	1.00009 (IC_{50} ≤0.5375 nM)[d]	NA	No No
OATP1B3	697 nM	NA	1.00004 (IC_{50} ≤0.5375 nM)[d]	NA	No No
OAT1	1000 nM	NA	NA	0.00002 (IC_{50} ≤7.5 nM)[d]	No No
OAT3	504 nM	NA	NA	0.00003 (IC_{50} ≤7.5 nM)[d]	No No
OCT2	1000 nM	NA	NA	0.00002 (IC_{50} ≤7.5 nM)[d]	No No
MATE1	18% inhibition (1000 nM)	NA	NA	ND	No
MATE2-K	No inhibition (1000 nM)	NA	NA	ND	No

BCRP: breast cancer resistant protein; DDI: drug-drug interaction; IC_{50}: concentration for 50% inhibition of the effect; Ki: inhibitory constant; MATE: multi drug and toxin extrusion proteins; MDCKII: Madin- Darbin canine kidney (cells) type II; NA: not applicable; ND: not determined; OAT: organic anion transporter; OCT: organic cation transporter; P-gp: P-glycoprotein

a R = Igut/Ki

b $R_{in,u} = 1 + (f_{u,p} \times I_{in,max}) / IC_{50}$

c $R_{max,u} = I_{max,u} / IC_{50}$

d EMA values

Source: [4.2.2.6-3] XT168064

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験、PK 検体採取を伴う第 II 相及び III 相試験の一覧を表 2.7.2-5 に示す。

表 2.7.2-5　臨床薬理試験及び PK 検体を用いた臨床試験の一覧

Study ID (Countries)	Study Design	Objectives	Population/ No. Subjects/ Gender/Mean Age (Range)	Dose Regimens
Phase 1				
A4250-001 (UK) [5.3.4.1-1]	Single-centre, 2-part, double-blind, placebo-controlled study in healthy subjects Part 1: SAD Part 2: MAD	Safety, tolerability, PK, and PD in healthy subjects. Odevixibat alone Odevixibat in combination with cholestyramine	Healthy adults Part 1: 39 (22F/17M) range 20-56 years of age Part 2: 55 (33M/22F) range 19-60 years of age	Part 1 SAD: placebo, 0.1, 0.3, 1, 3, and 10 mg Part 2 MAD: (7 days): 1 mg QD, 3 mg QD, and 1.5 mg BID, 3 mg QD in combination with 1 g cholestyramine (at different intervals between the 2 drugs)
A4250-004 (US) [5.3.3.4-1]	Open-label, randomised, 3-way crossover, food-effect, and sprinkle study	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	Healthy adults 17 (12M/5F) 41 (20-55) years of age	Single oral administration of 9.6 mg odevixibat, 3-way crossover
A4250-007 (UK) [5.3.3.1-1]	A single-centre, open-label, non-randomised single oral dose ADME study	To assess the mass balance recovery, metabolite profile, and metabolite identification of ^{14}C-odevixibat	Healthy adults 6M/0F 44 (31-52) years of age	Single oral administration of 3 mg ^{14}C-odevixibat capsule containing ≤4.3 MBq (116 μCi), in the fasted state
A4250-013 (US) [5.3.2.2-1]	Open-label, 2-part, fixed-sequence crossover DDI study	Part A: To determine the effect of odevixibat on the PK of midazolam (CYP3A4 substrate) Part B: To determine the effect of a P-gp inhibitor (itraconazole) on the PK of odevixibat	Healthy adults Part A: 22 (12M/10F) 43 (22-54) years of age Part B: 21 (6M/15F) 43 (19-54) years of age	Part A: Single 2 mg midazolam alone Single 2 mg midazolam + 7.2 mg odevixibat QD for 4 days Part B: Single 7.2 mg odevixibat Single 7.2 mg odevixibat + 200 mg itraconazole QD for 4 days
A4250-022 (US) [5.3.2.2-2]	Open-label, fixed sequence crossover DDI study	To determine the effect of odevixibat on the PK of EE and LVN	Healthy female subjects 25 (0M/25F) 36 (19-52) years of age	Treatment A: Single dose of 0.03 mg EE / 0.15 mg LVN (Day 1) Treatment B: Odevixibat 3 mg QD for 6 days (Days 4-9) Treatment C: Single dose of 0.03 mg EE / 0.15 mg LVN + odevixibat 3 mg (Day 10)

表 2.7.2-5 臨床薬理試験及び PK 検体を用いた臨床試験の一覧（続き）

Study ID (Countries)	Study Design	Objectives	Population/ No. Subjects/ Gender/Mean Age (Range)	Dose Regimens
A4250-J001 (Japan) [5.3.4.1-2]	Randomised, double-blind, placebo-controlled, multiple dose	To evaluate safety, tolerability, PK and PD in healthy Japanese adults under fasting conditions	Healthy Japanese adults 9 (9M/0F) Odevixibat: 26.3 (20-38) years of age Placebo: 20.3 (19-22) years of age	Odevixibat 3 mg or matched placebo QD for 7 days prior to breakfast (after ≥10 hour fast)
Phase 2/3				
A4250-003 (Sweden, Denmark, France, and Germany) [5.3.5.2-2]	Multi-centre, single- and multiple-dosing open-label study in up to 24 children with cholestatic pruritus	To assess safety and tolerability of odevixibat in children with cholestasis. To explore changes in serum total bile acids, evaluate changes in VAS-itching score and effects on liver biochemistry, p-C4, and FGF19 after 4-week treatment period	Children ≥12 months and <18 years of age 24 patients (20 unique +4 re-entered) 15M/9F 6.5 (1-17) years of age	10, 30, 60, 100, and 200 µg/kg/day
A4250-005 (Belgium, France, Germany, Italy, Netherlands, Poland, Sweden, UK, US, Australia, Canada. Israel, Saudi Arabia, Turkey) [5.3.5.1-1]	Double-blind, randomised, placebo-controlled efficacy and safety in children with PFIC types 1 and 2	Efficacy and safety study Sparse samples were collected for PK.	Children with PFIC types 1 and 2 62 (31M/31F) 4.25 (0.5-15.9) years of age	40 µg/kg/day and 120 µg/kg/day of odevixibat compared to placebo
A4250-J005 (Japan) [5.3.5.1-2]	Open-label, efficacy and safety in children with PFIC	Efficacy and safety study Sparse samples were collected for PK.	Children with PFIC 3 (1M/2F) 0.6, 7, and 12 years of age	40 µg/kg/day and 120 µg/kg/day of odevixibat
A4250-008 (US, Canada, Europe, Middle East, Australia) [5.3.5.2-1]	Phase 3, open-label extension study	Long-term Efficacy and safety study PK data was not reported	Cohort 1: Patients with PFIC1 or PFIC2 who were treated in Study A4250-005 Cohort 2: Treatment naïve patients with any PFIC type	Initial protocol: Oral administration of 120 µg/kg/day QD Amendment 6: Oral administration 40 µg/kg/day QD with option to escalate to 120 µg/kg/day for inadequate pruritus response All patients: 72 weeks duration with allowance for extended treatment

ADME: absorption, distribution, metabolism, and excretion; BID: twice daily; CYP: cytochrome P450; DDI: drug-drug interaction; EE: ethinyl estradiol; F: female(s); FGF19: fibroblast growth factor 19; LVN: levonorgestrel; M: male(s); MAD: multiple ascending dose; P C4: plasma 7α-hydroxy-4 cholesten-3 one concentration; PD: pharmacodynamic(s); PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis; P- gp: P-glycoprotein; PK: pharmacokinetic(s); QD: once daily; SAD: single ascending dose; UK: United Kingdom; US: United States; VAS: visual analogue scale

2.7.2.2.2.1 単回及び反復漸増投与試験（A4250-001 試験 [5.3.4.1-1]）

健康被験者を対象として A4250 を単独投与、若しくは大腸放出コレスチラミン（A3384）又は市販のコレスチラミン（Questran™）と併用投与した際の A4250 の安全性及び薬物動態を評価する第 I 相、二重盲検、単回及び反復投与用量漸増試験

2.7.2.2.2.1.1 試験デザイン

本治験は、健康被験者を対象とした単一施設、2 パート、二重盲検、プラセボ対照試験であった。パート 1 は SAD 評価、パート 2 は MAD 評価であった。本治験は以下のパートから構成される：

- パート 1：5 つのコホート（それぞれ最大 8 例）において漸増投与（0.1、0.3、1、3、及び 10 mg）により odevixibat 単回投与を評価した。
- パート 2a：3 つのコホート（それぞれ最大 8 例）において odevixibat 反復投与（7 日間：投与レジメン：1 mg QD、3 mg QD、及び 1.5 mg BID）を評価した。
- パート 2b：odevixibat（3 mg QD）の 7 日間反復投与と Questran（1 g BID）又は大腸放出コレスチラミン製剤（CRC）（1 g BID）と併用投与した。

被験者の内訳及び割り付けられた投与方法をそれぞれ図 2.7.2-21（パート 1）及び図 2.7.2-22（パート 2）に示す。

2.7.2.2.2.1.2 目的及び評価項目

本治験の主要目的は下記とした：

- 健康被験者を対象として、odevixibat を絶食時単回経口投与した際の odevixibat 単独投与の安全性、忍容性、PK、及び PD（FGF19、血漿中 C4、血漿中及び糞便中胆汁酸）を評価する（パート 1：単回投与）
- 健康被験者を対象として、odevixibat を単独で反復経口投与した際の安全性、忍容性、PK、及び PD を評価する（パート 2a：反復投与）
- Odevixibat の反復経口投与後に得た odevixibat 単独投与時の最大耐量を用いて、odevixibat を CRC 又は Questran と併用投与した際の安全性、忍容性、PK、及び PD を評価する（パート 2b：反復投与）

パート 1（Day 1：投与後 4 時間及び 24 時間）及びパート 2（Day 1：投与後 4 時間及び 24 時間、Day 7：投与前、投与後 4 時間及び 24 時間）について以下の血漿中 PD パラメータを解析した：

- Day 1（投与前）からの変化量：C4、FGF19、各胆汁酸、及び総胆汁酸

パート 2 のみ：

- Day 7 での、血漿中の C4、FGF19、及び総胆汁酸の 0 時間から 12 時間までの AUC（AUC_{0-12}）を算出した。
- Day 7 の投与後 24 時間及び Day 1（投与前、採取期間は 48 時間）の糞便ホモジネートを比較し、各胆汁酸及び総胆汁酸の濃度及び排泄量の変化量を算出した。なお、Day 7 投与後の採取期間は 24 時間であるため、投与前データを 2 で割った。

2.7.2.2.2.1.3 推測統計

正式な推測統計解析により、実薬 vs プラセボ（パート 1 及び 2）、投与間（パート 2）を比較した。対数変換していない血漿中 C4、FGF19、及び胆汁酸のベースラインからの変化量を、用量、及び用量×時点を固定効果、被験者を変動効果として含めた混合効果モデルにより解析した。

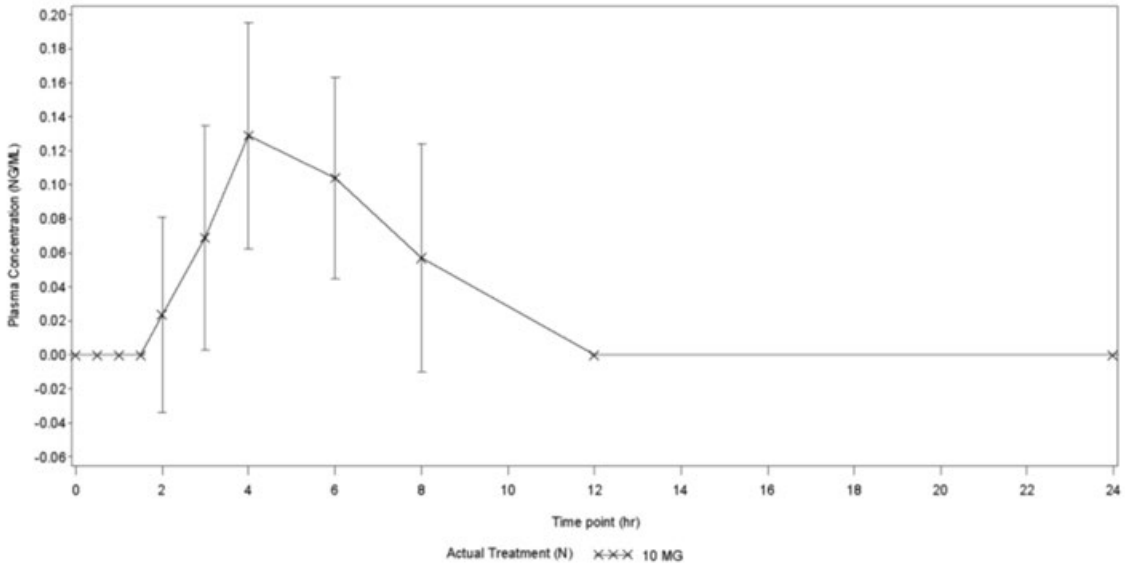
また、正式な推測統計解析により、$AUC_{0\text{-}12}$ を実薬群間で比較した。自然対数変換した AUC パラメータについて、用量を固定効果、被験者を変動効果とした混合効果モデルを用いて解析した。

2.7.2.2.2.1.4 単回投与時の PK

経口投与後の odevixibat の全身吸収は最小限であった。Odevixibat 0.1、0.3、及び 1 mg 単回投与後、odevixibat の定量可能な血漿中濃度は認められなかった（定量下限 = 0.05 ng/mL = 0.07 nmol/L）。定量可能な血漿中濃度は A4250 3 mg で 2 例、10 mg で 5 例に認められた。Odevixibat 10 mg 群（コホート 5）の PK 解析対象集団（少なくとも 1 回の odevixibat 投与を受け、PK パラメータ推定のための定量可能な血漿中濃度データを有する全被験者）における平均血漿中濃度－時間プロファイルを図 2.7.2-1 に示す。

C_{max} 及び 0 時間から定量可能時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}t}$）の幾何平均値［幾何変動係数（CV%）］はそれぞれ 0.16 ng/mL（85.6%）及び 0.58 ng･hr/mL（39.0%）であり、T_{max} の中央値は 4.04 時間であった（[5.3.4.1-1] A4250-001 試験 CSR Table 14.2.2.1）。

図 2.7.2-1 Odevixibat 10 mg 単回経口投与後の血漿中 odevixibat 濃度［平均値（±SD）］（線形／線形スケール）（A4250-001 試験パート 1：PK 解析対象集団 [a]）



SD: standard deviation

a Pharmacokinetic (PK) population: subjects who have received at least 1 dose of odevixibat and who have plasma concentration data for PK parameter estimation

Source: [5.3.4.1-1] A4250-001 CSR Figure 14.1.1.1.1

2.7.2.2.2.1.5 反復投与時の PK

パート 2 のコホート 1～3 では、odevixibat の定量可能な血漿中濃度は odevixibat 1 mg QD 群（コホート）では認められなかったが、odevixibat 3 mg QD 群（コホート 2）の 3 例及び odevixibat 1.5 mg BID 群（コホート 3）の 2 例にのみ認められた。パート 2 のコホート 4～7 では、odevixibat の定量可能な血漿中濃度は Day 1 及び 7 でそれぞれ 9 例及び 3 例にのみ認められた。このため、パート 2 での血漿中濃度は一覧表には記載したが、要約はせず、PK パラメータも算出しなかった（[5.3.4.1-1] A4250-001 試験 CSR Listing 16.2.5.2.2）。

2.7.2.2.2.1.6 単回投与時の PD

血漿中及び糞便ホモジネート中 PD マーカーを表 2.7.2-32 に示す。

Odevixibat の各用量（0.1、0.3、1、3、及び 10 mg）の単回投与後では、プラセボ投与と比較して、Day 1 投与前から投与後の両時点（投与後 4 及び 24 時間）までに FGF19 の平均値の減少及び C4 の平均値の増加が概して認められたが、被験者間のばらつきが大きかった。投与後 24 時間での平均変化量は、FGF19 では約−12～−95 pg/mL であり、C4 では約 21～39 ng/mL であった。これらの平均変化量に明らかな用量依存的な傾向は認められなかった。

プラセボ群とのペアワイズ比較では、いくつかの用量群において、FGF19 及び C4 の Day 1 投与前から投与後 24 時間までの変化量が統計学的に有意であった（表 2.7.2-6）。

全体及び各 odevixibat 用量群では、いくつかの例外を除き、Day 1 投与前から投与後 4 及び 24 時間までに血漿中総胆汁酸の平均値の増加がみられたが、被験者間のばらつきが大きく、用量群間では差異は認められなかった。

表 2.7.2-6 プラセボ群と比較して統計学的に有意であった FGF19 及び C4 の Day 1 投与前からの変化量［平均値（SD）］（A4250-001 試験パート 1：PD 解析対象集団 [a]）

Dose	Time Point/ Statistics	Mean (SD) Change from Day 1 Pre-Dose	
		FGF19 (pg/mL)	C4 (ng/mL)
All odevixibat matching placebo (n=10)	Day 1 pre-dose mean value	157.64 (144.6)	15.60 (9.74)
	24 hr post-dose n Adj arith mean	-6.21 (48.34) 9 -7.337	2.91 (8.35) 10 2.913
0.1 mg odevixibat (n=6)	Day 1 pre-dose mean value	98.55 (40.22)	36.88 (22.1)
	24 hr post-dose n Adj arith mean Diff (p-value) 95% CI	Not significant	32.44 (18.26) 6 32.437 29.524 (0.021) (4.726, 54.321)
1 mg odevixibat (n=5)	Day 1 pre-dose mean value	179.00 (40.59)	11.46 (8.08)
	24 hr post-dose n Adj arith mean Diff (p-value) 95% CI	-95.04 (29.46) 5 -95.040 -87.703 (0.006) (-148.125, -27.282)	38.88 (49.39) 5 38.880 35.967 (0.009) (9.666, 62.268)

表 2.7.2-6 プラセボ群と比較して統計学的に有意であった FGF19 及び C4 の Day 1 投与前からの変化量［平均値（SD）］（A4250-001 試験パート 1：PD 解析対象集団 [a]）（続き）

Dose	Time Point/ Statistics	Mean (SD) Change from Day 1 Pre-Dose	
		FGF19 (pg/mL)	C4 (ng/mL)
3 mg odevixibat (n=6)	Day 1 pre-dose mean value	135.22 (83.58)	20.11 (15.18)
	24 hr post-dose n Adj arith mean Diff (p-value) 95% CI	Not significant	30.68 (26.05) 6 30.677 27.764 (0.029) (2.966, 52.561)

C4: plasma 7α-hydroxy-4-cholesten-3-one; FGF19: fibroblast growth factor 19

95% CI: confidence interval for difference in adjusted means; Adj arith mean: adjusted arithmetic mean change from Day 1 pre-dose for odevixibat dose level minus placebo; diff: adjusted arithmetic means change from Day 1 pre-dose for odevixibat dose level minus placebo; p-value: for difference of adjusted means

a Pharmacodynamic (PD) population includes all subjects who have received at least 1 dose of odevixibat or placebo and for whom at least 1 PD bile acid and bile acid synthesis marker can be estimated

Source: [5.3.4.1-1] A4250-001 CSR Table 13

2.7.2.2.2.1.7 反復投与時の PD

コホート 1～3（Odevixibat 1 mg QD、3 mg QD、及び 1.5 mg BID vs プラセボの 7 日間投与）

Odevixibat 1 mg QD、3 mg QD、及び 1.5 mg BID の 7 日間投与後、すべての odevixibat 用量群において、Day 1 及び 7 の投与後のすべての測定時点並びに Day 7 投与前で、Day 1 投与前からの血漿中 FGF19 の平均値の減少が認められた。C4 では、すべての A4250 用量において、Day 1 及び 7 の投与後の時点で、Day 1 投与前からの同程度の平均値の増加が認められ、Day 7 での増加量が大きかった。プラセボ群とのペアワイズ比較では、odevixibat 3 mg 群（FGF19 及び C4：Day 1 及び 7）、並びに odevixibat 1.5 mg BID 群（FGF19：Day 1 及び 7、C4：Day 7）において、投与前からの変化量の調整済み算術平均値が統計学的に有意であった。Day 7 で統計学的に有意であった項目を表 2.7.2-7 に示す。

表 2.7.2-7　プラセボ群とのペアワイズ比較で統計学的に有意であった血漿中 FGF19 及び C4 の Day 1 投与前から Day 7 までの平均変化量（コホート 1～3）
（A4250-001 試験パート 2：PD 解析対象集団 [a]）

Analyte	Time Point	Treatment	Statistics	Results
FGF19 (pg/mL)	Day 7 pre-dose	Odevixibat placebo[b]	n Adj ari mean	6 -14.417
		3 mg odevixibat QD	n Adj ari mean Diff (p-value) 95% CI	6 -133.10 -118.68 (<0.001) (-160.346, -77.021)
		1.5 mg odevixibat BID	n Adj ari mean Diff (p-value) 95% CI	6 -58.433 -44.017 (0.039) (-85.679, -2.354)
	Day 7 4 hr	Odevixibat placebo[b]	n Adj ari mean	6 -14.867
		3 mg odevixibat QD	n Adj ari mean Diff (p-value) 95% CI	6 -139.60 -154.47 (<0.001) (-237.025, -71.909)
		1.5 mg odevixibat BID	n Adj ari mean Diff (p-value) 95% CI	6 -95.150 -110.02 (0.012) (-192.575, -27.459)
	Day 7 24 hr	Odevixibat placebo[b]	n Adj ari mean	5 -3.696
		3 mg odevixibat QD	n Adj ari mean Diff (p-value) 95% CI	6 -128.15 -124.45 (<0.001) (-178.894, -70.015)

表 2.7.2-7 プラセボ群とのペアワイズ比較で統計学的に有意であった血漿中 FGF19 及び C4 の Day 1 投与前から Day 7 までの平均変化量（コホート 1～3）
（A4250-001 試験パート 2：PD 解析対象集団 [a]）（続き）

Analyte	Time Point	Treatment	Statistics	Results
C4 (ng/mL)	Day 7 pre-dose	Odevixibat placebo[b]	n Adj ari mean	6 2.368
		3 mg odevixibat QD	n Adj ari mean Diff (p-value) 95% CI	6 88.665 86.297 (0.007) (26.431, 146.162)
		1.5 mg odevixibat BID	n Adj ari mean Diff (p-value) 95% CI	6 62.397 60.028 (0.049) (0.163, 119.894)
	Day 7 4 hr	Odevixibat placebo[b]	n Adj ari mean	6 0.112
		3 mg odevixibat QD	n Adj ari mean Diff (p-value) 95% CI	6 89.148 89.037 (0.001) (40.622, 137.452)
		1.5 mg odevixibat BID	n Adj ari mean Diff (p-value) 95% CI	6 59.147 59.035 (0.019) (10.620, 107.450)
	Day 7 24 hr	Odevixibat placebo[b]	n Adj ari mean	6 1.598
		1 mg odevixibat QD	n Adj ari mean Diff (p-value) 95% CI	5 61.808 60.210 (0.029) (6.903, 113.517)
		3 mg odevixibat QD	n Adj ari mean Diff (p-value) 95% CI	6 95.882 94.283 (0.001) (43.457, 145.110)
		1.5 mg odevixibat BID	n Adj ari mean Diff (p-value) 95% CI	6 56.247 54.648 (0.036) (3.822, 105.475)

C4: plasma 7α-hydroxy-4-cholesten-3-one; FGF19: fibroblast growth factor 19; 95% CI: confidence interval for difference in adjusted means; Adj ari mean: adjusted arithmetic mean for odevixibat dose level minus comparator; diff: difference in adjusted arithmetic means for odevixibat dose level minus comparator; p-value: for difference of adjusted means

a PD population includes all subjects who have received at least 1 dose of odevixibat or placebo and for whom at least 1 pharmacodynamic (PD) bile acid and bile acid synthesis marker can be estimated

b Comparator for pairwise comparisons shown

If the 95% CI was entirely less than/greater than zero (1.00), the adjusted arithmetic (geometric) mean for the change from Day 1 pre-dose for the active odevixibat dose of interest was considered to be statistically significantly less/greater than that of the comparator.

Source: [5.3.4.1-1] A4250-001 CSR Table 21

Odevixibat の作用機序と一致し、また予想された通り、odevixibat 群ではすべてのコホートで Day 1 投与前からの血漿中総胆汁酸濃度の平均値の減少が認められた（ただし、ばらつきが大きかった）。コホート 1～3 では、odevixibat 3 mg QD 群で最も顕著であった。プラセボ群とのペアワイズ比較では、Day 1 及び 7 において、odevixibat 3 mg QD 群及び odevixibat 1.5 mg BID 群で平

均値の減少が統計学的に有意であり、その減少量は同程度であった（[5.3.4.1-1] A4250-001 試験 CSR Table 24）。Day 7 におけるプラセボ群との比較結果を表 2.7.2-8 に示す。

表 2.7.2-8 プラセボ群とのペアワイズ比較で統計学的に有意であった血漿中総胆汁酸（ng/mL）の Day 1 投与前から Day 7 までの平均変化量（コホート 1～3）（A4250-001 試験パート 2：PD 解析対象集団 [a]）

Time Point	Treatment	Statistics	Results
Day 7 pre-dose	Odevixibat placebo	n Adj ari mean	6 -66.618
	1.5 mg odevixibat BID	n Adj ari mean Diff (p-value) 95% CI	6 -1101.2 -1034.6 (0.019) (-1883.11, -186.057)
Day 7 24 hr	Odevixibat placebo	n Adj ari mean	6 457.357
	3 mg odevixibat QD	n Adj ari mean Diff (p-value) 95% CI	6 -895.74 -1353.1 (0.005) (-2251.00, -455.196)

95% CI: confidence interval for difference in adjusted means; Adj ari mean: adjusted arithmetic mean for odevixibat dose level minus placebo; diff: difference in adjusted arithmetic means for odevixibat dose level minus placebo; p-value: for difference of adjusted means

a Pharmacodynamic (PD) population includes all subjects who have received at least 1 dose of odevixibat or placebo and for whom at least 1 PD bile acid and bile acid synthesis marker can be estimated

If the 95% CI was entirely less than/greater than zero (1.00), the adjusted arithmetic mean for the change from Day 1 pre-dose for the active odevixibat dose of interest was considered to be statistically significantly less/greater than that of placebo.

Source: [5.3.4.1-1] A4250-001 CSR Table 26

血漿中の個々の胆汁酸では、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった結果の大部分が odevixibat 3 mg QD 群及び 1.5 mg BID 群の Day 1 及び 7 で認められた（[5.3.4.1-1] A4250-001 試験 CSR Table 28 及び Table 29）。

糞便ホモジネート中の総胆汁酸の Day 1 投与前からの平均変化量の増加及び Day 7 の投与後 24 時間での総胆汁酸排泄量の平均値の増加は、プラセボ群及びすべての A4250 用量群で認められたが、全例で高いばらつきが認められた。しかしながら、平均値の増加はプラセボ群と比較して odevixibat 群でより大きく、特に odevixibat の 1 日用量が 3 mg の群で顕著であり、3 mg QD 群及び 1.5 mg BID 群ではプラセボ群とのペアワイズ比較で平均変化量に統計学的な有意差がみられた（表 2.7.2-9）。

表 2.7.2-9 Odevixibat 3 mg QD 群及び 1.5 mg BID 群、プラセボ群における Day 1 投与前（48 時間の採取期間）から Day 7 の投与後（24 時間の採取期間）までの糞便中総胆汁酸排泄量（ng）の変化量［平均値（SD)］（コホート 1～3）（A4250-001 試験パート 2：PD 解析対象集団 [a]）

Odevixibat Dose	Cohort(s)	Day -2 to Pre-Dose[b] Mean (SD) Value (ng)	Mean (SD) Change on Day 7 (ng)	Statistical Results	
Odevixibat matching placebo (n=6)	1 to 3	5441200.8 (6208032.3)	7727183 (11790705.4)	n Adj arith mean	6 7727184
3 mg QD (n=6)	2	7132865.3 (80900006.7)	72835145.3 (39774292.2) (n=5)	n Adj arith mean diff (p-value) 95% CI	5 7283514 6510796 (0.009) (19106117, 11109805)
1.5 mg BID (n=6)	3	4312457.0 (5420917.4) (n=4)	66124026.7 (54924813) (n=4)	n Adj arith mean diff (p-value) 95% CI	4 6612402 5839684 (0.023) (9358715, 107434973)

BID: twice daily; QD: once daily; SD: standard deviation

95% CI: confidence interval for difference in adjusted means; Adj ari mean: adjusted arithmetic mean for odevixibat dose level minus placebo; diff: difference in adjusted arithmetic means for odevixibat dose level minus placebo; p value: for difference of adjusted means

(Footnotes on next page)

a Pharmacodynamic (PD) population includes all subjects who have received at least 1 dose of odevixibat or placebo and for whom at least 1 PD bile acid and bile acid synthesis marker can be estimated

b Due to the different faecal collection periods on Day 1 pre-dose (48 hr) and Day 7 (24 hr), the Day 1 pre-dose data were divided by 2 to provide a corresponding value for a 24-hr collection period.

Concentrations were obtained from faecal homogenate (1/10 homogenised dilution of faecal sample).

If the 95% CI was entirely less than/greater than zero (1.00), the adjusted arithmetic (geometric) mean for the change from Day 1 pre-dose for the active odevixibat dose of interest was considered to be statistically significantly less/greater than that of placebo.

Source: [5.3.4.1-1] A4250-001 CSR Table 35

糞便中の個々の胆汁酸では、Day 1 投与前（24 時間の採取期間）から Day 7 の投与後（24 時間の採取期間）において、大部分の胆汁酸濃度の平均値の増加がプラセボ併合群及びすべての A4250 用量群で認められたが、ばらつきが大きかった。大部分の胆汁酸では、平均値の増加はプラセボ群と比較して odevixibat 群でより大きかった。平均値の増加は全般的に odevixibat 3 mg QD 群と比較して 1.5 mg BID 群で低かったが、いくつかの例外が認められた（[5.3.4.1-1] A4250-001 試験 CSR Table 38 及び Table 40）。

コホート 2、及び 4～7（odevixibat／コレスチラミン vs odevixibat 単独及びプラセボ投与）

コレスチラミンを 1 g BID で 7 日間、2 種類の製剤（市販の Questran 及び CRC）で投与した。

全般的に、CRC の経口反復投与後は、プラセボ群と比較して、血漿中総胆汁酸及び FGF19 の濃度は同程度であり、血漿中 C4 濃度はわずかに大きかった。さらに、odevixibat 3 mg 投与に対

する CRC 投与のタイミングは、総胆汁酸又は FGF19 の血漿中濃度に影響しないと考えられた（[5.3.4.1-1] A4250-001 試験 CSR Table 22 及び Table 27）。

反復投与によってベースラインからの FGF19 の持続的な減少が odevixibat 単独投与、若しくは Questran 又は CRC と併用投与した際に認められた。

Odevixibat 3 mg QD と Questran 1 g BID の併用投与では、odevixibat 3 mg 単独投与と比較して、Day 7 における FGF19 の平均 $AUC_{0\text{-}12}$ が小さく、C4 の $AUC_{0\text{-}12}$ は大きかった（表 2.7.2-10）。Odevixibat/Questran 及び odevixibat/CRC の併用投与は、odevixibat 投与に対する CRC 投与のタイミングにかかわらず、血漿中総胆汁酸の $AUC_{0\text{-}12}$ 推定値の減少に相加的な影響は及ぼさなかったと考えられた。

表 2.7.2-10　投与群間のペアワイズ比較で統計学的に有意であった Day 7 の $AUC_{0\text{-}12}$ の幾何平均値（コホート 2、4～7）（A4250-001 試験パート 2：PD 解析対象集団 [a]）

Parameter	Cohort/s	Treatment	Statistic	Result
FGF19 (pg･hr/mL)	6	1 g CRC BID[b]	n Adj geo mean	6 2120
	5	3 mg odevixibat QD + 1 g CRC BID -0.5 hr	n Adj geo mean Ratio (p-value) 95% CI	6 616 0.290 (0.017) (0.107, 0.791)
	2	3 mg odevixibat QD	n Adj geo mean Ratio (p-value) 95% CI	6 543 0.256 (0.009) (0.094, 0.697)
	7	3 mg odevixibat QD + 1 g CRC BID + 4 hr	n Adj geo mean Ratio (p-value) 95% CI	6 487 0.230 (0.005) (0.084, 0.625)
	2, 5, 6, 7	Odevixibat placebo + CRC placebo[b]	n Adj geo mean	8 2740
	5	3 mg odevixibat QD + 1 g CRC BID -0.5 hr	n Adj geo mean Ratio (p-value) 95% CI	6 616 0.225 (0.003) (0.088, 0.573)
	4	3 mg odevixibat QD + 1 g Questran BID	n Adj geo mean Ratio (p-value) 95% CI	6 244 0.089 (<0.001) (0.035, 0.227)
	7	3 mg odevixibat QD + 1 g CRC BID + 4 hr	n Adj geo mean Ratio (p-value) 95% CI	6 487 0.178 (<0.001) (0.070, 0.453)

表 2.7.2-10 投与群間のペアワイズ比較で統計学的に有意であった Day 7 の AUC_{0-12} の幾何平均値（コホート 2、4～7）（A4250-001 試験パート 2：PD 解析対象集団 [a]）（続き）

Parameter	Cohort/s	Treatment	Statistic	Result
C4 (ng・hr/mL)	6	1 g CRC BID[b]	n Adj geo mean	6 348
	5	3 mg odevixibat QD + 1 g CRC BID -0.5 hr	n Adj geo mean Ratio (p-value) 95% CI	6 998 2.866 (0.001) (1.553, 5.286)
	2	3 mg odevixibat QD	n Adj geo mean Ratio (p-value) 95% CI	6 882 2.531 (0.004) (1.372, 4.670)
	7	3 mg odevixibat QD + 1 g CRC BID + 4 hr	n Adj geo mean Ratio (p-value) 95% CI	6 1130 3.238 (<0.001) (1.755, 5.973)
	2, 5, 6, 7	Odevixibat placebo + CRC placebo[b]	n Adj geo mean	8 201
	5	3 mg odevixibat QD + 1 g CRC BID -0.5 hr	n Adj geo mean Ratio (p-value) 95% CI	6 998 4.960 (<0.001) (2.797, 8.794)
	4	3 mg odevixibat QD +1 g Questran BID	n Adj geo mean Ratio (p-value) 95% CI	6 1420 7.036 (<0.001) (3.968, 12.475)
	7	3 mg odevixibat QD + 1 g CRC BID + 4 hr	n Adj geo mean Ratio (p-value) 95% CI	6 1130 5.604 (<0.001) (3.161, 9.937)
Total bile acids (ng・hr/mL)	2	3 mg odevixibat QD[b]	n Adj geo mean	6 15272.2
	5	3 mg odevixibat QD + 1 g CRC BID -0.5 hr	n Adj geo mean Ratio (p-value) 95% CI	6 20575.3 1.347 (0.037) (1.020, 1.780)
	6	1 g CRC BID[b]	n Adj geo mean	6 26633.1
	2	3 mg odevixibat QD	n Adj geo mean Ratio (p-value) 95% CI	6 15272.2 0.573 (<0.001) (0.438, 0.758)
	7	3 mg odevixibat QD + 1 g CRC BID + 4 hr	n Adj geo mean Ratio (p-value) 95% CI	6 19025.7 0.714 (0.020) (0.514, 0.944)
	2, 5, 6, 7	Odevixibat placebo + CRC placebo[b]	n Adj geo mean	8 29760.4
	5	3 mg odevixibat QD + 1 g CRC BID -0.5 hr	n Adj geo mean Ratio (p-value) 95% CI	6 20575.3 0.691 (0.007) (0.533, 0.897)
	4	3 mg odevixibat QD + 1 g Questran BID	n Adj geo mean Ratio (p-value) 95% CI	6 16714.3 0.562 (<0.001) (0.433, 0.729)

表 2.7.2-10 投与群間のペアワイズ比較で統計学的に有意であった Day 7 の AUC_{0-12} の幾何平均値（コホート 2、4～7）（A4250-001 試験パート 2：PD 解析対象集団 [a]）（続き）

Parameter	Cohort/s	Treatment	Statistic	Result
Total bile acids (ng･hr/mL) (continued)	7	3 mg odevixibat QD + 1 g CRC BID + 4 hr	n Adj geo mean Ratio (p-value) 95% CI	6 19025.7 0.639 (0.001) (0.493, 0.830)

BID: twice daily; C4: 7α-hydroxy-4 cholesten-3 one; CRC: colonic release cholestyramine; FGF19: fibroblast growth factor 19; QD: once daily

95% CI: confidence interval for difference in adjusted means; Adj geo mean: adjusted geometric mean for odevixibat dose level minus comparator; diff: difference in adjusted geometric means for odevixibat dose level minus comparator; p-value: for difference of adjusted means

a Pharmacodynamic (PD) population includes all subjects who have received at least 1 dose of odevixibat or placebo and for whom at least 1 PD bile acid and bile acid synthesis marker can be estimated

b Comparator for pairwise comparisons shown

If the 95% CI was entirely less than/greater than zero (1.00), the adjusted geometric mean for the change from Day 1 pre-dose for the active odevixibat dose of interest was considered to be statistically significantly less/greater than that of the comparator.

Source: [5.3.4.1-1] A4250-001 CSR Table 32

Day 1 投与前から Day 7 投与後（24 時間の収集期間）までの糞便ホモジネートにおける総胆汁酸の平均濃度の増加が、odevixibat/Questran 及び odevixibat/CRC の併用、並びにプラセボ併合で認められたが、ばらつきが大きかった。対照的に、CRC 単独投与では、平均 1/5 の増加量であった（[5.3.4.1-1] A4250-001 試験 CSR Table 35 及び Table 36）。

糞便中の総胆汁酸排泄量の変化量（ng）で統計学的に有意な差がみられた項目を表 2.7.2-11 に示す。糞便中総胆汁酸の平均値の増加は、odevixibat／CRC ＋4 時間群と odevixibat／CRC -0.5 時間群で最大であった（これらのコホートのプラセボ群と比較して 5.2 倍及び 3.9 倍）。また、CRC 群では糞便中総胆汁酸の平均値の減少が認められた。

表 2.7.2-11　投与群間のペアワイズ比較で統計学的に有意であった Day 1 投与前（48 時間の採取期間[b]）から Day 7 の投与後（24 時間の採取期間）までの糞便中[a]総胆汁酸排泄量（ng）の変化量（平均値）（コホート 2、4～7）（A4250-001 試験パート 2：PD 解析対象集団[c]）

Treatment	Cohort(s)	Statistics	Results
3 mg odevixibat QD[d] (n=6)	2	n Adj ari mean	5 7283514
3 mg odevixibat QD + 1 g CRC BID -0.5 hr (n=6)	5	n Adj ari mean Diff (p-value) 95% CI	6 3525234 -375828 (0.048) (-74826542, -339065)
3 mg odevixibat QD + 1 g Questran BID (n=6)	4	n Adj ari mean Diff (p-value) 95% CI	5 1897241 -538627 (0.008) (-92762550, -14962919)
1 g CRC BID[d] (n=6)	6	n Adj ari mean	6 1360665
3 mg odevixibat QD (n=6)	2	n Adj ari mean Diff (p-value) 95% CI	5 7283514 1360665 (<0.001) (34230742, 108718218)
3 mg odevixibat QD + 1 g CRC BID + 4 hr (n=6)	7	n Adj ari mean Diff (p-value) 95% CI	5 4716202 4580135 (0.018) (8557620, 83045097)
Odevixibat placebo + CRC placebo[d] (n=8)	2, 5, 6, 7	n Adj ari mean	6 6334581
3 mg odevixibat QD + 1 g CRC BID + 4 hr (n=6)	7	n Adj ari mean Diff (p-value) 95% CI	5 4716202 4082744 (0.033) (3583704, 78071181)

BID: twice daily; CRC: colonic release cholestyramine; QD: once daily

95% CI: confidence interval for difference in adjusted means; Adj ari mean: adjusted arithmetic mean for odevixibat dose level minus placebo; diff: difference in adjusted arithmetic means for odevixibat dose level minus placebo; p value: for difference of adjusted means

a Concentrations were obtained from faecal homogenate (1/10 homogenised dilution of faecal sample). Amount excreted was calculated in SAS.

b Due to the different faecal collection periods on Day 1 pre-dose (48 hours) and Day 7 (24 hours), the Day 1 pre-dose data were divided by 2 to provide a corresponding value for a 24-hour collection period.

c Pharmacodynamic (PD) population includes all subjects who have received at least 1 dose of odevixibat or placebo and for whom at least 1 PD bile acid and bile acid synthesis marker can be estimated

d Comparator for pairwise comparisons shown

If the 95% CI was entirely less than/greater than zero (1.00), the adjusted arithmetic mean for the change from Day 1 pre-dose for the active odevixibat dose of interest was considered to be statistically significantly less/greater than that of comparator.

Source: [5.3.4.1-1] A4250-001 CSR Table 37

プラセボ併合群及びすべての odevixibat 投与群では、糞便中の個々の胆汁酸の大部分において、Day 1（24 時間の収集期間）から Day 7 の投与後 24 時間まで平均濃度の増加が認められたが、ばらつきが大きかった。このばらつきは、個々の胆汁酸の平均排泄量の変化量でも認められた。多くの胆汁酸では、プラセボ群と比較して実薬群でより大きな平均値の増加が認められた（[5.3.4.1-1] A4250-001 試験 Table 39 及び Table 41）。

2.7.2.2.2.2 日本人健康成人被験者での反復投与試験（A4250-J001 試験 [5.3.4.1-2]）

日本人健康成人被験者を対象として、A4250 を反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験

2.7.2.2.2.2.1 試験デザイン

A4250-J001 試験は、日本人健康成人男性を対象として、安全性、PK、及び PD を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験であった。被験者は、odevixibat 3 mg 又はプラセボの 1 日 1 回 7 日間投与に 2：1 の割合で割り付けられた。被験者は治験薬の最終投与後 24 時間まで治験実施医療機関に入所し、治験薬最終投与後 5～7 日にフォローアップ来院を行った。

2.7.2.2.2.2.2 目的及び評価項目

本治験の目的は下記とした：

- 日本人健康成人被験者に、A4250 を空腹時に反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 日本人健康成人被験者に、A4250 を空腹時に反復経口投与したときの PK 及び PD を評価する。

血漿中 odevixibat 濃度及び PD マーカー（C4、FGF19、及び総胆汁酸）を Day 1 及び 7 の投与後 24 時間に測定した。

2.7.2.2.2.2.3 統計手法

Odevixibat 群及びプラセボ群間の PD パラメータは、治験薬、評価時点、治験薬－評価時点の影響を固定効果とした分散分析（ANOVA）を用いた。

2.7.2.2.2.2.4 被験者集団

合計 9 例の日本人健康成人男性が無作為化され、このうち 6 例に odevixibat 3 mg、3 例にプラセボを投与した。全 9 例が計画通り投与を完了し、本治験を完了した。年齢の中央値は、odevixibat 群で 22.5 歳、プラセボ群で 20.0 歳であり、被験者全体の年齢の範囲は 19～38 歳であった。体重及び BMI の中央値は、odevixibat 群でそれぞれ 55.9 kg 及び 18.89 kg/m^2 であり、プラセボ群でそれぞれ 56.5 kg 及び 21.85 kg/m^2 であった。

2.7.2.2.2.2.5 PK

Odevixibat の PK パラメータを表 2.7.2-12 に示す。また、Day 1 及び 7 の血漿中薬物濃度の推移（線形スケール）を図 2.7.2-2 に、この片対数スケールでの結果を[5.3.4.1-2] A4250-J001 試験 CSR 図 14.2-1 に示す。

血漿中薬物濃度は、Day 1 では投与後 1.5～8 時間に 6 例中 5 例で検出され、Day 7 では投与後 1～8 時間に 6 例全例で検出された。

日本人健康成人被験者（A4250-J001 試験）での PK の結果は、外国人（A4250-001 試験）と同様であった。

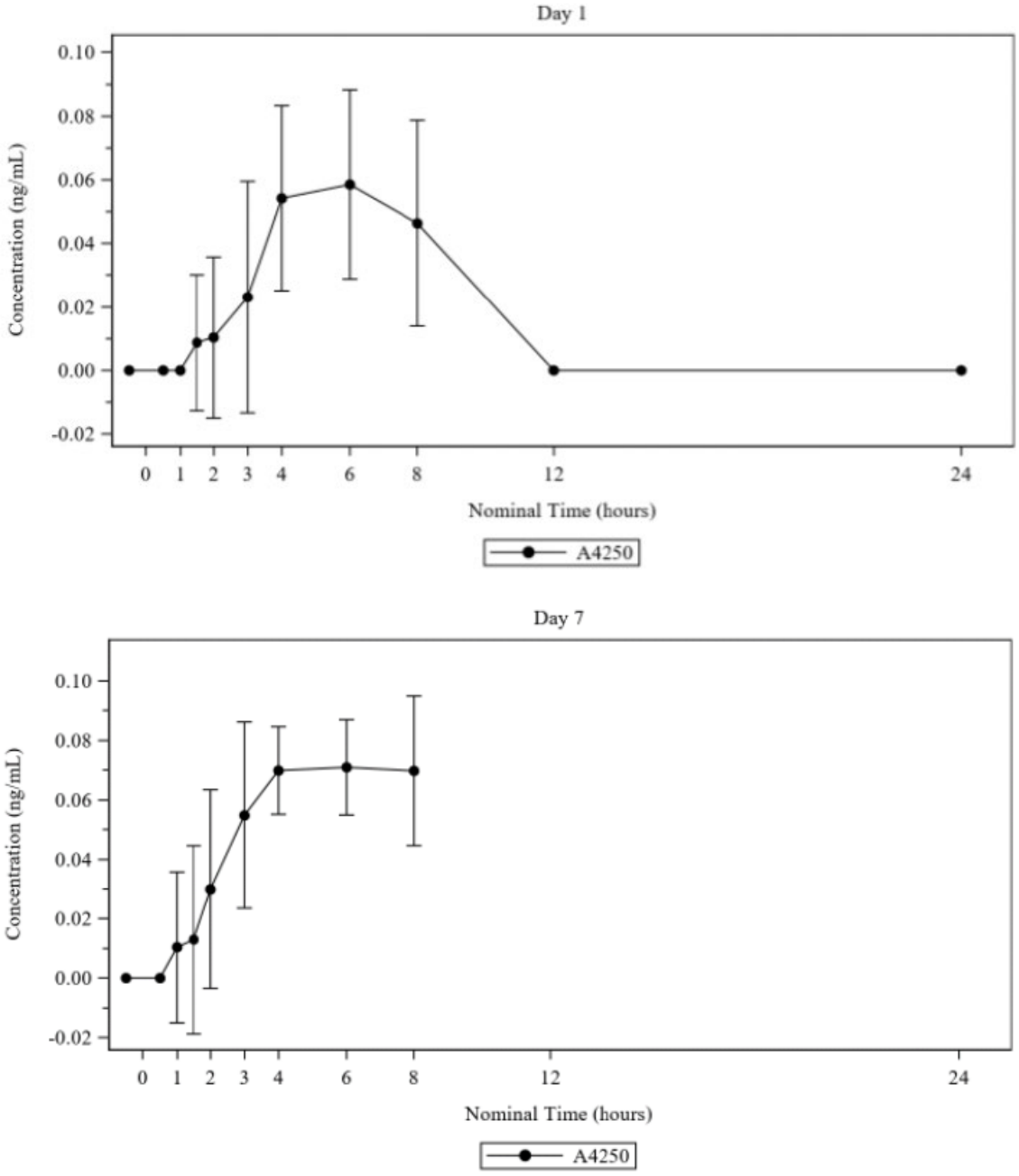
表 2.7.2-12 Odevixibat 3 mg の単回及び反復経口投与後の血漿中 odevixibat 濃度（線形スケール）（A4250-J001 試験：PK 解析対象集団）

Day PK Parameter	n	Mean (SD)	CV (%)	Median	[Min, Max]	GM
Day 1						
T_{lag} (h)	5	2.900 (1.140)	39.3	3.000	[1.50, 4.00]	2.702
T_{max} (h)	6	5.000 (2.757)	55.1	6.000	[0.00, 8.00]	5.860
C_{max} (ng/mL)	6	0.06385 (0.03223)	50.5	0.07460	[0.00, 0.0880]	0.07622
$AUC_{0\text{-last}}$ (h・ng/mL)	5	0.29 (0.10)	35.0	0.27	[0.2, 0.5]	0.27
Day 7						
T_{max} (h)	6	3.417 (1.625)	47.6	3.500	[1.50, 6.00]	3.086
C_{max} (ng/mL)	6	0.07080 (0.01465)	20.7	0.07095	[0.0516, 0.0893]	0.06951
$AUC_{0\text{-last}}$ (h・ng/mL)	6	0.23 (0.19)	83.6	0.24	[0.0, 0.5]	0.12
$AUC_{0\text{-tau}}$ (h・ng/mL)	2	0.96 (0.10)	10.5	0.96	[0.9, 1.0]	0.96
R_{AAUC}	0	-	-	-	-	-
R_{ACmax}	5	0.964 (0.224)	23.2	1.015	[0.64, 1.20]	0.941
λ_z / h	2	0.0475 (0.0335)	70.5	0.0475	[0.024, 0.071]	0.0412
$T_{1/2}$ (h)	2	19.41 (13.69)	70.5	19.41	[9.73, 29.1]	16.83

λz: apparent elimination rate constant; AUC: area under the concentration-time curve; AUC%extrap: percent of AUC extrapolated beyond last measure time point; Cmax: observed maximum concentration; CV: coefficient of variation; GM: geometric mean; PK: pharmacokinetic; RA: relative accumulation following multiple dosing; T1/2: elimination half-life; T_{max}: time of observed maximum concentration; h: hours

Source: [5.3.4.1-2] A4250-J001 CSR 表 11.4-2

図 2.7.2-2　Day 1 及び 7 の血漿中 odevixibat 濃度の平均値（±SD）
（A4250-J001 試験：PK 解析対象集団）（線形スケール）



BLQ: lower limit of quantitation; Cmax: observed maximum concentration; PK: pharmacokinetics
*Values below BLQ before the Cmax were treated as 0. Values below the BLQ after Cmax were treated as missing.
Source: [5.3.4.1-2] A4250-J001 CSR 図 11.4-1

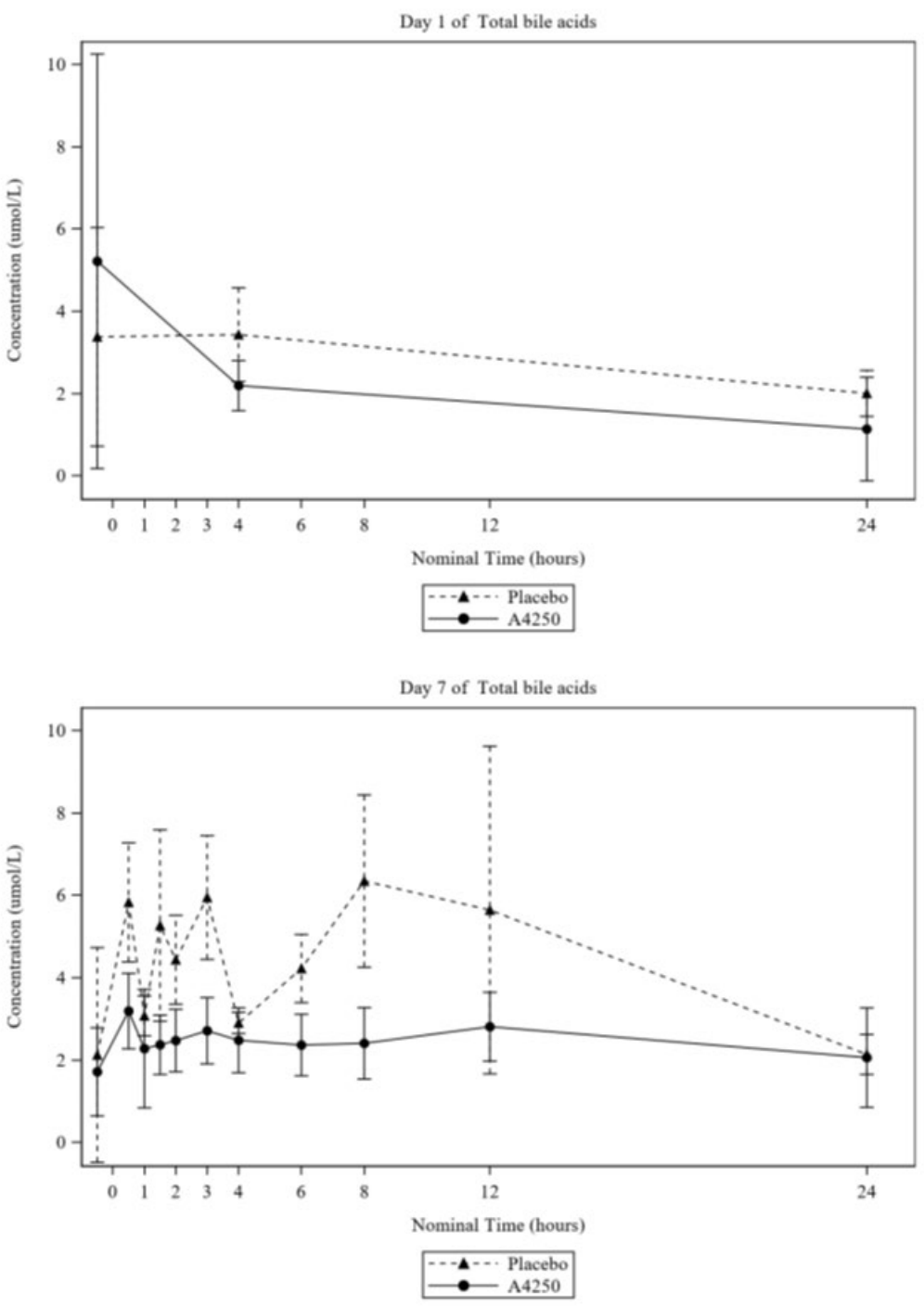
2.7.2.2.2.2.6　PD

Day 1 及び 7 における総胆汁酸、C4、及び FGF19 の血漿中濃度（odevixibat 群及びプラセボ群）の推移をそれぞれ図 2.7.2-3、図 2.7.2-4、及び図 2.7.2-5 に示す。ANOVA を用いた投与群間の比較を含むこれらの PD パラメータのベースラインからの推移は、[5.3.4.1-2] A4250-J001 試験 CSR 表 11.4.3 に示す。

Odevixibat の作用機序と一致して、総胆汁酸及び FGF19 の血漿中濃度はベースラインから低下し、C4 の血漿中濃度はベースラインから上昇した。総胆汁酸、胆汁酸合成に関連するマーカー（C4 及び FGF19）のベースラインからの変化量のうち、投与群間で統計学的に有意な差がみられたものは、C4 の Day 1 の 24 時間後（変化量の群間差：75.49 h･ng/mL、p=0.0476）、Day 7 の 4 時間後（110.19 h･ng/mL、p=0.0076）及び 24 時間後（108.10 h･ng/mL、p=0.0031）であった。

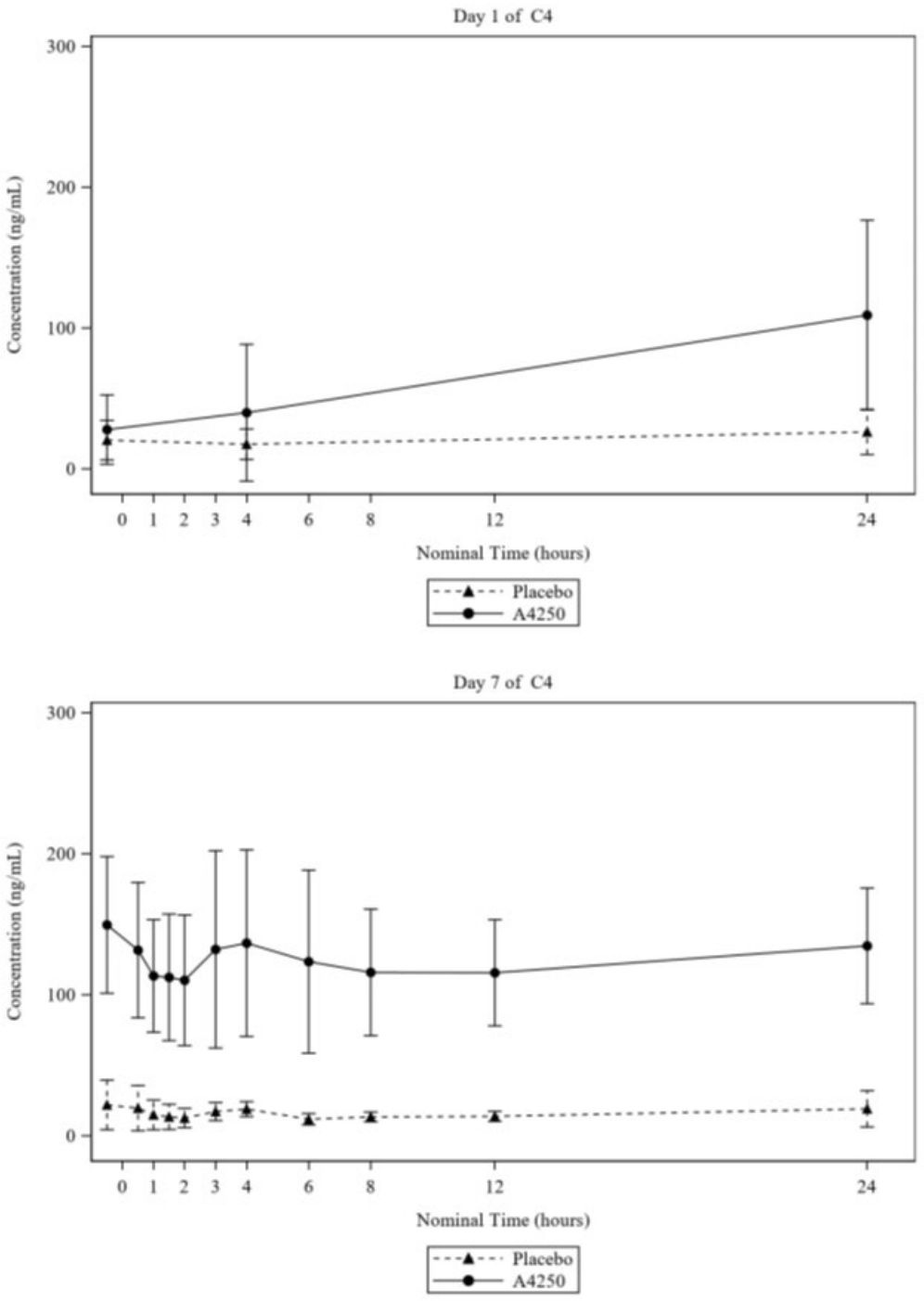
日本人健康成人被験者（A4250-J001 試験）での PD の結果は、外国人（A4250-001 試験）と同様であった。

図 2.7.2-3　Day 1 及び 7 の血漿中総胆汁酸濃度の平均値（±SD）
（A4250-J001 試験：PK 解析対象集団）（線形スケール）



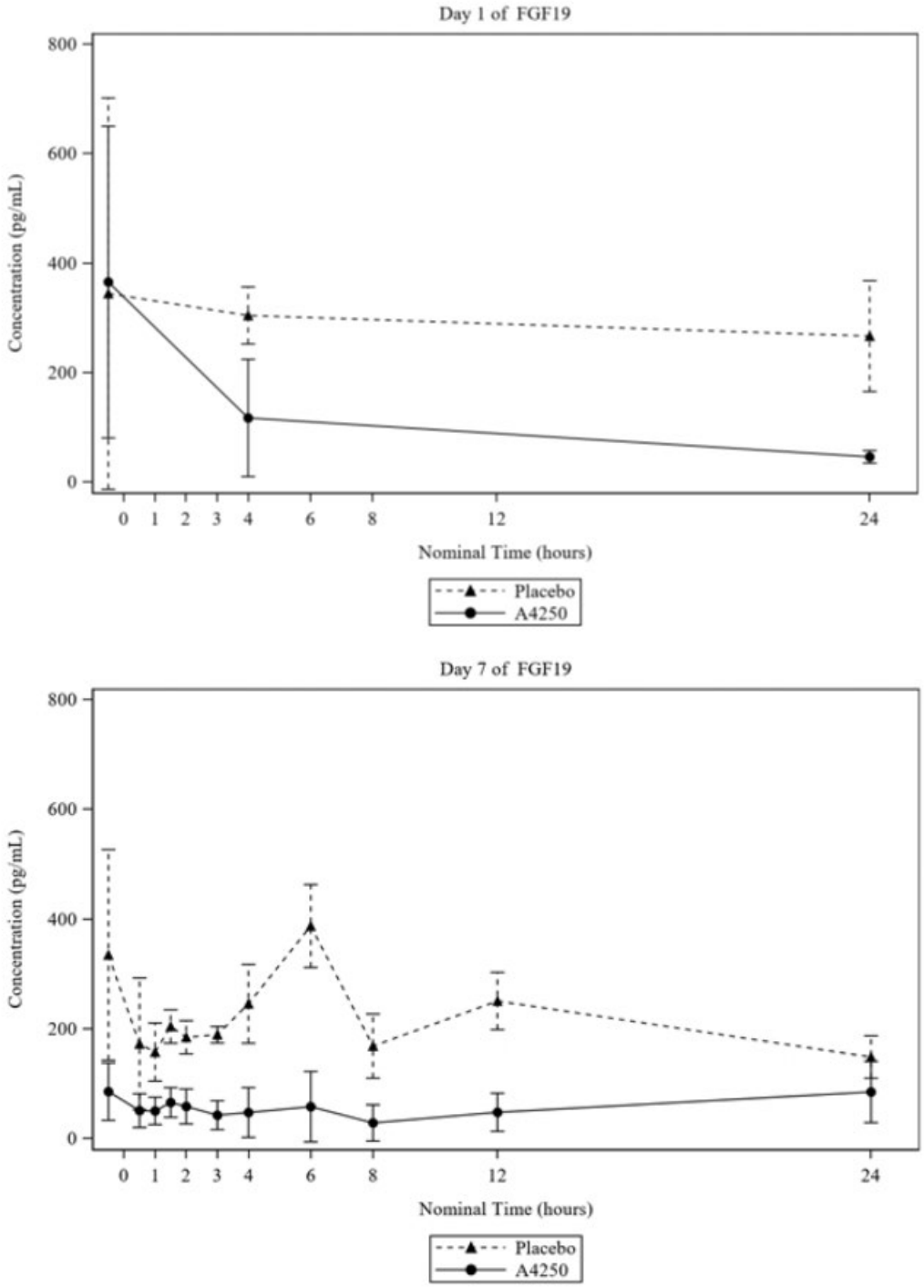
SD: standard deviation
Source: [5.3.4.1-2] A4250-J001 CSR 図 11-4.2

図 2.7.2-4　Day 1 及び 7 の血漿中 C4 濃度の平均値（±SD）
（A4250-J001 試験：PK 解析対象集団）（線形スケール）



C4: 7α-hydroxy-4 cholesten-3 one; SD: standard deviation
Source: [5.3.4.1-2] A4250-J001 CSR 図 11-4.2

図 2.7.2-5　Day 1 及び 7 の血漿中 FGF19 濃度の平均値（±SD）
（A4250-J001 試験：PK 解析対象集団）（線形スケール）



FGF19: fibroblast growth factor 19; SD: standard deviation
Source: [5.3.4.1-2] A4250-J001 CSR 図 11-4.2

2.7.2.2.2.3 小児患者を対象とした単回及び反復投与試験（A4250-003 試験 [5.3.5.2-2])

胆汁うっ滞性そう痒症の小児患者を対象とした A4250 の安全性及び有効性を評価する第 II 相探索的試験

2.7.2.2.2.3.1 試験デザイン

本治験は、胆汁うっ滞性そう痒症の小児患者を対象に、odevixibat を 4 週間投与したときの安全性及び有効性を評価する A4250 の第 II 相単回及び反復投与、非盲検試験であった（総被験者数は 20 例であるが、4 例は最初のコホートを完了した後、2 番目のコホートにも再登録されたため、曝露はのべ 24 例分であった)。登録された被験者のうち、10 例（曝露はのべ 13 例分）は PFIC 患者であった。各曝露（用量コホート）では、被験者は単回投与後、14 日以上のウォッシュアウト期間を経て、下記の 1 日 1 回 4 週間投与を行った。

- コホート 1（n=4）：10 µg/kg/日
- コホート 2（n=6）：30 µg/kg/日
- コホート 3（n=4）：60 µg/kg/日
- コホート 4（n=6）：100 µg/kg/日
- コホート 5（n=4）：200 µg/kg/日

本治験のフローチャート及び試験デザインを図 2.7.2-23 に示す。

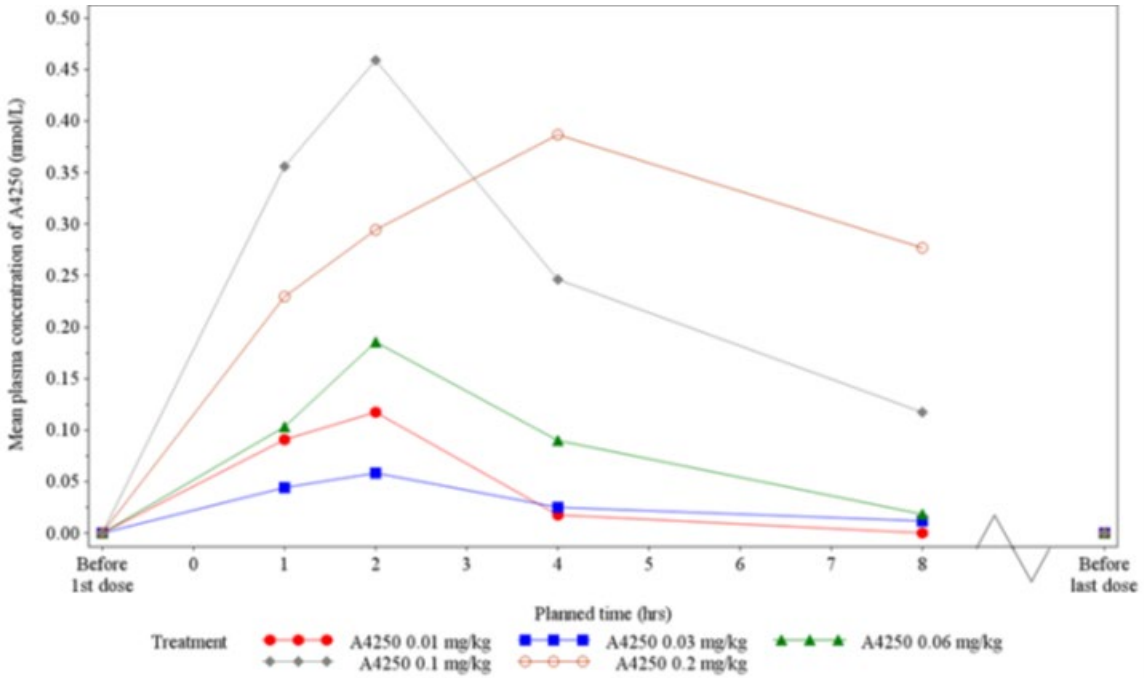
2.7.2.2.2.3.2 目的及び評価項目

安全性及び有効性に加えて、主要目的は 4 週間の投与期間後の血清中総胆汁酸濃度の変化を探索的に評価することであった。副次目的として、PK を odevixibat の初回投与後及び最終投与前に測定し、NCA で評価した。PD パラメータ（C4 及び FGF19）は有効性の探索的評価マーカーとして測定した。

2.7.2.2.2.3.3 PK

血漿中 odevixibat 濃度評価用血液検体を、Visit 2（単回投与）の初回投与前、初回投与後 1、2、4、及び 8 時時間後、Visit 5（4 週間の投与期間後）の最終投与前に採取した。投与量ごとの平均濃度の時間推移を図 2.7.2-6 に、PK パラメータの要約を表 2.7.2-13 に示す。

図 2.7.2-6　投与量ごとの平均血漿中 odevixibat 濃度の時間推移
（A4250-003 試験：PK 解析対象集団 [a]）



a　PK Analysis Set includes all treated patients with evaluable samplings for PK with the exception of patients with major protocol deviations that would, in the opinion of the Sponsor, possibly impact the interpretation of the PK results.

Source: [5.3.5.2-2] A4250-003 CSR Figure 11-41

表 2.7.2-13　4 週間投与後の odevixibat の PK パラメータ
（A4250-003 試験：PK 解析対象集団 [a]）

Parameter	Statistics	10 µg/kg/day (n=4)	30 µg/kg/day (n=6)	60 µg/kg/day (n=4)	100 µg/kg/day (n=6)	200 µg/kg/day (n=4)
C_{max} (nmol/L)	n	4	6	4	6	4
	Mean	0.117	0.089	0.208	0.52	0.49
	SD	0.1554	0.0686	0.2001	0.5093	0.3666
T_{max} (min)	n	4	6	4	6	4
	Mean	57.3	107.5	72.3	122.5	254.5
	SD	72.55	84.01	61.59	66.01	172.4
AUC_{0-t} (nmol.min/L)	n	2	5	3	6	4
	Mean	26.5	11.3	42.8	115.9	143.8
	SD	1.16	12.52	23.44	113.64	120.23

AUC_{0-t}: area under the concentration-time curve from 0 to t hours: C_{max}: observed maximum concentration; PK: pharmacokinetics; T_{max}: time to C_{max}

a　PK Analysis Set includes all treated patients with evaluable samplings for PK with the exception of patients with major protocol deviations that would, in the opinion of the Sponsor, possibly impact the interpretation of the PK results.

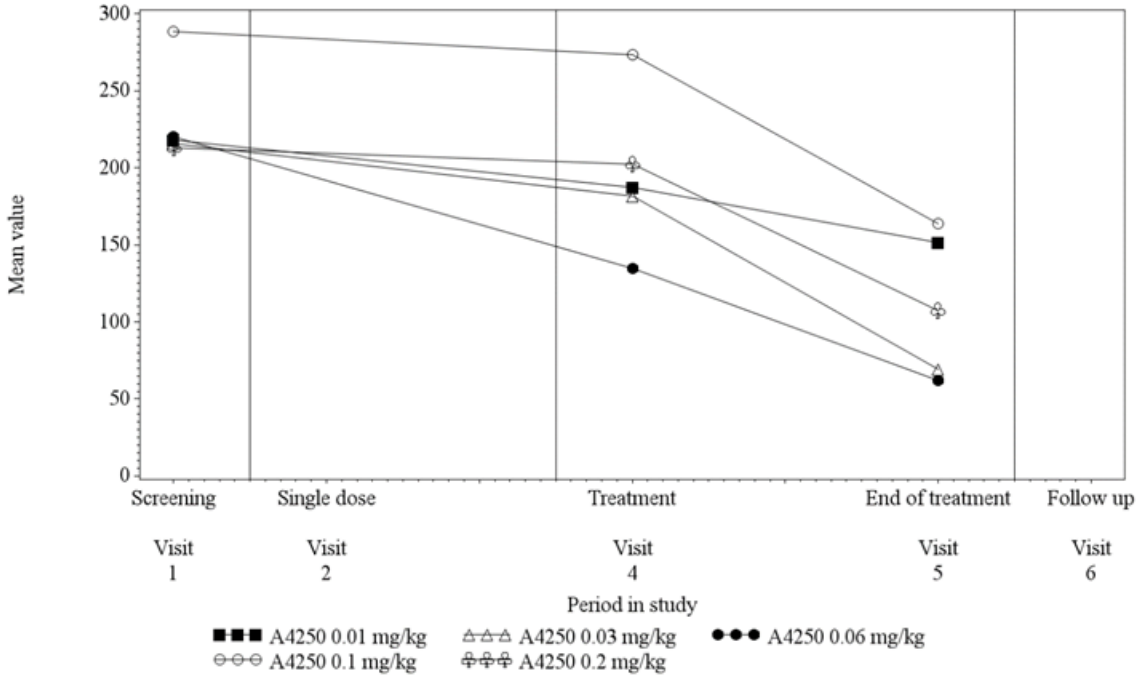
Source: [5.3.5.2-2] A4250-003 CSR Table 11-32

2.7.2.2.2.3.4　PD（血清中総胆汁酸）

有効性の主要評価項目は、Visit 1（ベースライン）から Visit 5（投与完了時）までの血清中総胆汁酸濃度の変化とした。各用量コホート別の変化を図 2.7.2-7 に示す。

図 2.7.2-7　用量コホート別の血清中総胆汁酸濃度の平均値の推移（μmol/L）
（A4250-003 試験：FAS[a]）

Visit 1：ベースライン、Visit 4：4 週間の投与開始時、Visit 5：4 週間の投与終了時



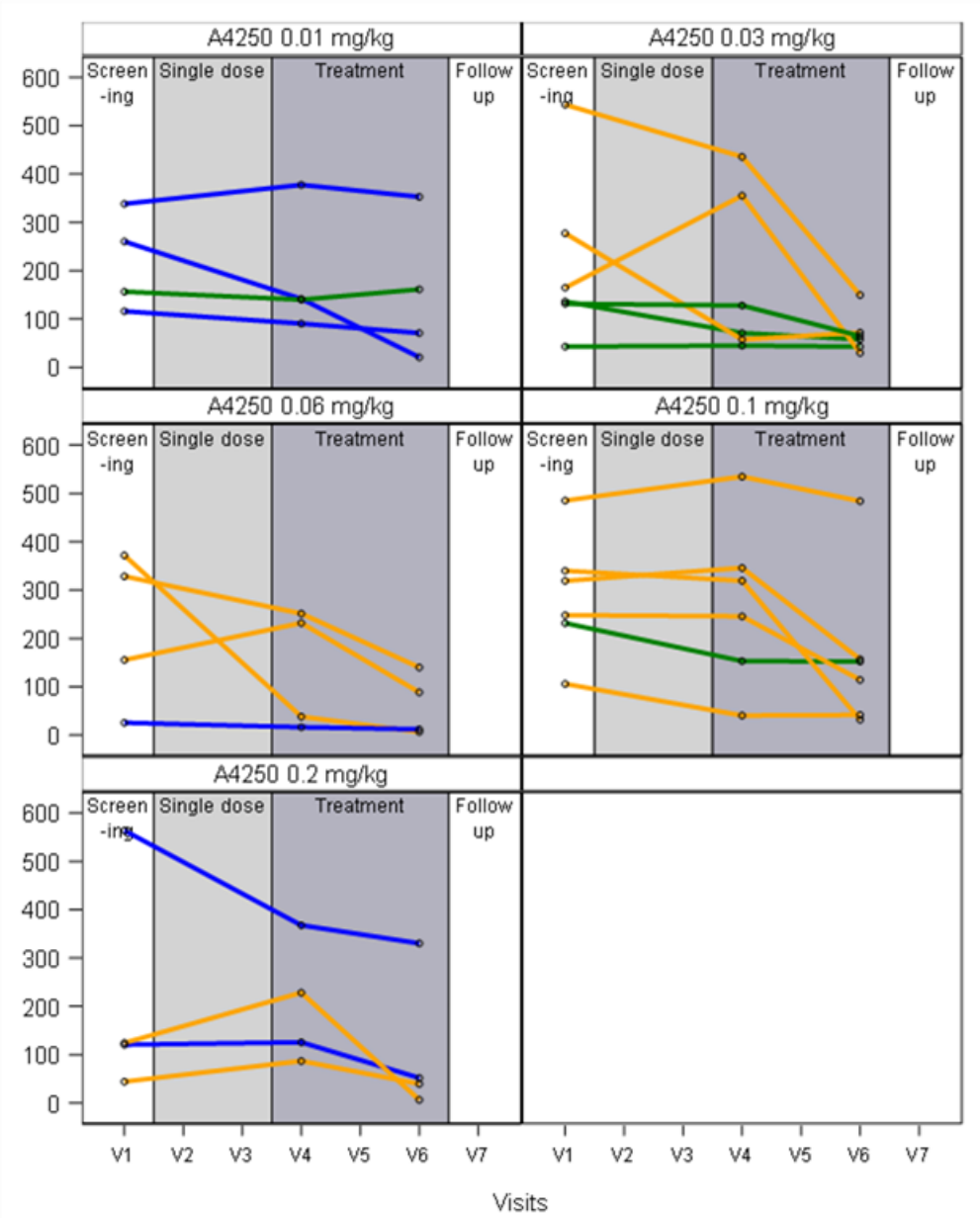
a　Full Analysis Set includes all enrolled patients except for patients who were enrolled and not treated, or whose baseline assessment or end of 4-week treatment assessment were missing regarding mean weekly diary recordings

Source: [5.3.5.2-2] A4250-003 CSR Figure 11-1

個々の被験者の反応は、一部の被験者で血清中総胆汁酸濃度が 98%低下したのに対し、他の被験者ではほとんど変化しなかった。数値的には、PFIC 患者は他の疾患の患者よりも反応が大きい傾向が認められた（図 2.7.2-8）。

平均 C4 濃度はすべての用量コホートで増加が認められたが、平均 FGF19 濃度は低下する傾向がみられた。C4 又は FGF19 で明らかな用量依存的な傾向は認められなかった。

図 2.7.2-8　血清中総胆汁酸濃度（μmol/L）：用量コホート及び疾患別の各被験者のパネルプロット（A4250-003 試験：FAS[a]）



Patients with PFIC are denoted in gold; Alagille syndrome in blue; and cholestasis or other disease type in green.

a　Full Analysis Set includes all enrolled patients except for patients who were enrolled and not treated, or whose Baseline assessment or end of 4-week treatment assessment were missing regarding mean weekly diary recordings.

Source: [5.3.5.2-2] A4250-003 CSR Figure 11-3

2.7.2.2.2.4 食事の影響及び振りかけ試験（A4250-004 試験 [5.3.3.4-1]）

健康成人を対象として、空腹時、食後、アップルソースに振りかけて、odevixibat を投与する、第 I 相、非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー、相対的バイオアベイラビリティ試験

2.7.2.2.2.4.1 試験デザイン

本治験は、odevixibat 製剤 C（経口及び振りかけカプセル）を用いた、非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー、食事の影響、振りかけに関する試験であった。各投与期間の Day 1 では、被験者は odevixibat を下記の 3 方法のいずれかで単回経口投与された。

- 投与 A：odevixibat 9.6 mg（8 × 1.2 mg カプセル）を一晩絶食後の Day 1 に投与
- 投与 B：odevixibat 9.6 mg（8 × 1.2 mg カプセル）を Day 1 の高脂肪朝食開始後 30 分に投与
- 投与 C：odevixibat 9.6 mg（8 × 1.2 mg カプセル）を一晩絶食後の Day 1 に秤量皿に載せた無糖アップルソースに振りかけ投与

注）Odevixibat の有効性は回腸末端の管腔内濃度によって決定されるが、本治験の実施には定量可能な血漿中濃度が必要であった。A4250-001 試験では、odevixibat 10 mg 投与により 6 例中 5 例で定量可能な血漿中濃度が得られた。本治験では、既存含量のカプセルの使用が認められたため、9.6 mg の用量を使用した。第 III 相試験では、最大臨床用量を 7.2 mg とした。

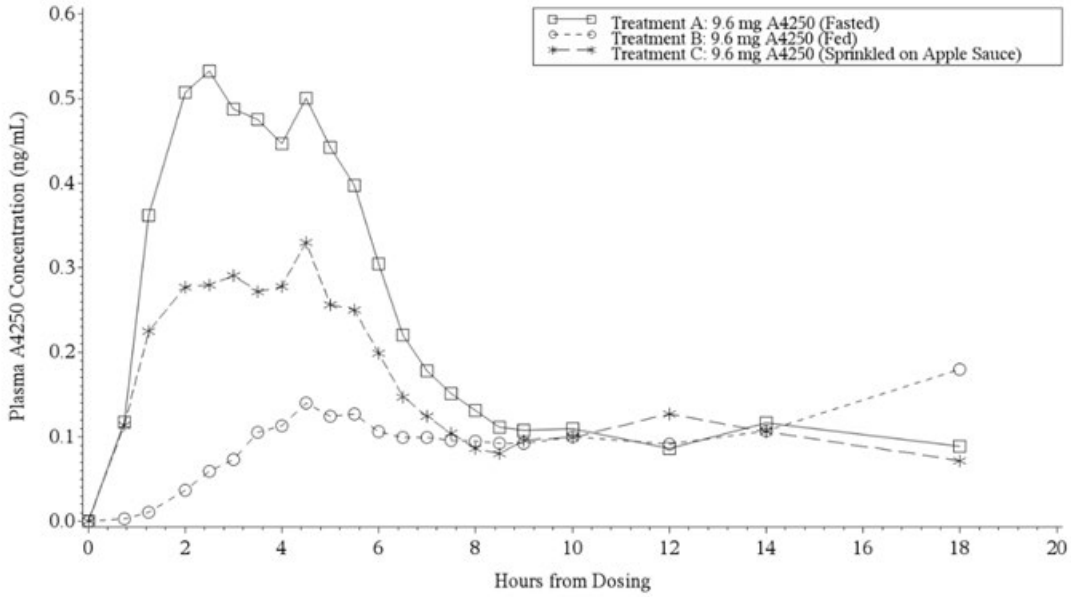
本治験の主要目的は、健康成人被験者を対象に、食事（高脂肪食又はアップルソースに振りかけ）が odevixibat の単回投与時の PK に及ぼす影響を明らかにすることであった。Odevixibat は各食事条件のいずれかで投与された。PK 解析用の血液検体は、各治験薬投与後 18 時間採取した。また、PD 解析用の血液検体は、各治験薬投与後 24 時間採取した。各投与間のウォッシュアウト期間は 7 日間以上とした。

合計 17 例が組み入れられ、16 例が本治験を完了した。PK 解析対象集団は、投与 A 及び C では各 17 例、投与 B では 16 例であった。

2.7.2.2.2.4.2 PK

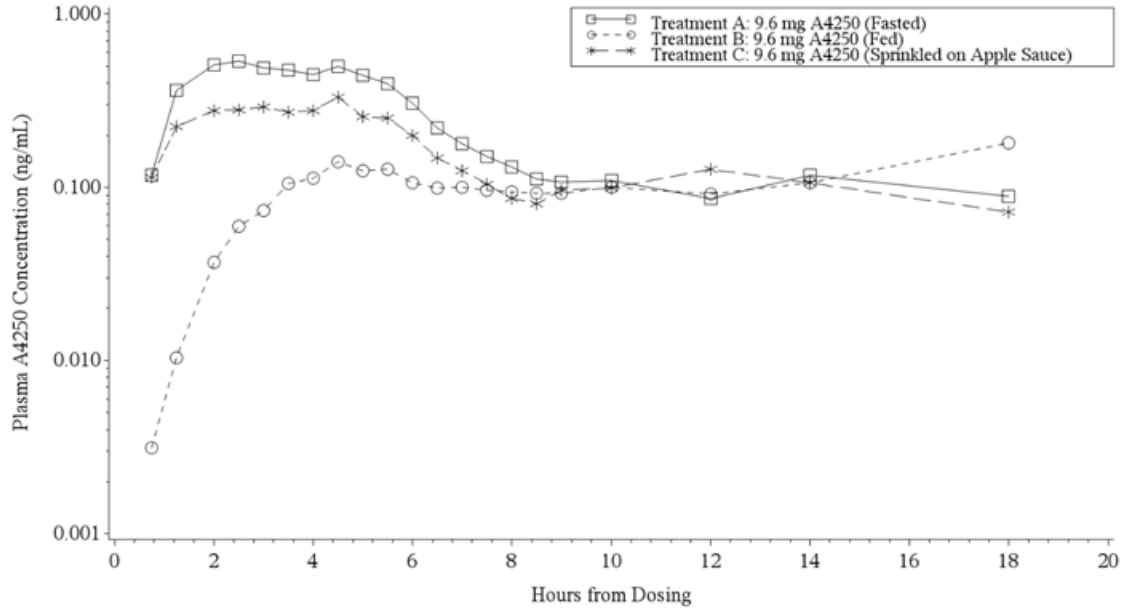
Odevixibat 9.6 mg を絶食後、高脂肪朝食後、及びアップルソース振りかけ（それぞれ投与 A、B、及び C）で単回経口投与したときの、線形スケール及び片対数スケールによる平均血漿中 odevixibat 濃度－時間プロファイルをそれぞれ図 2.7.2-9 及び図 2.7.2-10 に示す。Odevixibat 濃度は 0.6 ng/mL を超えなかった。

図 2.7.2-9　投与 A、B、及び C による平均血漿中 odevixibat 濃度－時間プロファイル（線形スケール）（A4250-004 試験：PK 解析対象集団）



Lower limit of detection: 0.05 ng/mL
Source: [5.3.3.4-1] A4250-004 CSR Figure 14.2.2.2

図 2.7.2-10　投与 A、B 及び C による平均血漿中 odevixibat 濃度－時間プロファイル（片対数スケール）（A4250-004 試験：PK 解析対象集団）



Lower limit of detection: 0.05 ng/mL
Source: [5.3.3.4-1] A4250-004 CSR Figure 14.2.2.3

絶食後投与（投与 A）では、odevixibat 濃度は投与後 2.5 時間に最大値まで上昇した。同様の odevixibat 吸収プロファイルがアップルソース振りかけ時（投与 C）でも観察されたが、odevixibat 濃度はやや低かった。高脂肪朝食後（投与 B）での odevixibat 濃度の上昇は、投与 A

及び C と比較して緩徐であり、約 4.5 時間まで定常的に上昇し、ピーク濃度も投与 A 及び C よりも低かった。ピーク後の濃度はすべての投与方法（投与 A、B、及び C）で同程度であり、その後、定量可能であった投与後 18 時間まで緩やかに低下した。

Odevixibat 9.6 mg を絶食後、高脂肪朝食後、及びアップルソース振りかけ（それぞれ投与 A、B、及び C）で単回経口投与したときの、血漿中 odevixibat の PK パラメータを表 2.7.2-14 に示す。

表 2.7.2-14　投与 A、B 及び C による血漿中 odevixibat の PK パラメータ（9.6 mg odevixibat の経口投与後）（A4250-004 試験：PK 解析対象集団）

PK Parameters	Statistic	Treatment A (Fasted)	Treatment B (Fed)[a]	Treatment C (Sprinkle)
AUC_{0-t} (ng･hr/mL)	n	17	15	17
	Geometric mean	2.639	0.9985	1.719
	Geometric CV%	49.35	53.66	32.33
AUC_{0-inf} (ng･hr/mL)	n	16	9	17
	Geometric mean	2.862	1.573	1.906
	Geometric CV%	47.01	22.30	32.89
AUC%extrap[a]	n	16	9	17
	Geometric mean	8.184	33.50	8.923
	Geometric CV%	60.45	42.67	44.59
C_{max} (ng/mL)	n	17	15	17
	Geometric mean	0.5470	0.1608	0.3366
	Geometric CV%	50.67	39.60	29.93
T_{max} (hr)	n	17	15	17
	Median	3.000	4.499	4.498
	Min, Max	1.24, 5.02	2.01, 18.00	2.00, 5.01
K_{el} (1/hr)	n	16	9	17
	Mean	0.3535	0.1234	0.4143
	SD	0.15040	0.046659	0.15095
$t_{½}$ (hr)	n	16	9	17
	Mean	2.258	6.439	2.083
	SD	0.8767	2.5804	1.4609
CL/F (L/hr)	n	16	9	17
	Mean	3653	6245	5281
	SD	1438.5	1485.1	1687.2
V_z/F (L)	n	16	9	17
	Mean	12090	56110	14140
	SD	7581.0	20083	5559.9

AUC_{0-inf}: area under the concentration-time curve from zero to infinity; AUC_{0-t}: area under the concentration-time curve from zero to t hours; AUC%extrap: Percentage of AUC extrapolated beyond last measured time point, CL/F: apparent clearance; C_{max}: observed maximum concentration; CV: coefficient of variation; Kel: elimination rate constant; PK: pharmacokinetic; $t_{½}$: terminal elimination half-life; SD: standard deviation; T_{max}: time to maximum plasma concentration; Vz/F: apparent volume of distribution

a Mean AUC%extrap was >30%; therefore, estimation of slope-dependent parameters AUC_{0-inf}, Kel, $t_{½}$, CL/F, and Vz/F may not be robust; interpretation should be treated with caution.

Source: [5.3.3.4-1] A4250-004 CSR Tables 14.2.1.4 through 14.2.1.6

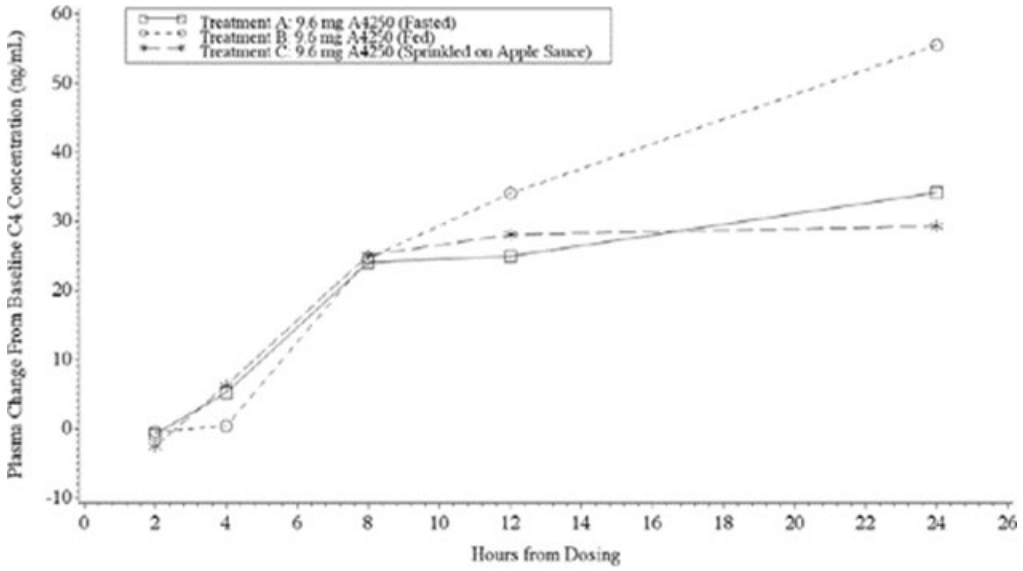
2.7.2.2.2.4.3 PD

C4 濃度評価用血液検体は、各治験薬投与前、投与後 2、4、8、12、及び 24 時間後に採取した（図 2.7.2-11）。

C4 濃度のベースラインからの変化量に関する PK パラメータを表 2.7.2-15 に示す。

食事（高脂肪高カロリー朝食又はアップルソース振りかけ）とともに投与した際、odevixibat のバイオアベイラビリティは顕著に低下したが、C4 濃度のベースラインからの変化量の群間差とは相関しなかった。これは、odevixibat の有効性は腸内の局所活性によって決定され、全身曝露とは無関係であることが理由と考えられた。

図 2.7.2-11 投与 A、B 及び C による平均血漿中 C4 濃度のベースラインからの変化量－時間プロファイル（線形スケール）（A4250-004 試験：PD 解析対象集団 [a]）



a Pharmacodynamic (PD) population includes all subjects who have received at least 1 dose of odevixibat or placebo and for whom at least 1 PD bile acid and bile acid synthesis marker can be estimated

Source: [5.3.3.4-1] A4250-004 CSR Figure 11-3

表 2.7.2-15 血漿中 C4 濃度のベースラインからの変化量に関する PK パラメータ（A4250-004 試験：PD 解析対象集団）

Pharmacodynamic Parameters	Treatment A (n=17)	Treatment B (n=16)	Treatment C (n=17)
$AUE_{0\text{-}12h}$ (hr･ng/mL)	160.3 ± 104.45	166.9 ± 83.359	170.2 ± 89.211
$E_{max0\text{-}12h}$ (ng/mL)	31.21 ± 12.909	35.67 ± 17.518	34.60 ± 18.988
$T_{max0\text{-}12h}$ (hr)	8.034 (7.98, 12.08)	12.011 (8.00, 12.05)	11.998 (4.06, 12.04)
$AUE_{0\text{-}24h}$ (hr･ng/mL)	514.0 ± 204.36	704.7 ± 370.04	514.5 ± 189.22
$E_{max0\text{-}24h}$ (ng/mL)	38.12 ± 13.414	56.75 ± 32.697	42.02 ± 18.436
$T_{max0\text{-}24h}$ (hr)	24.000 (7.98, 24.14)	24.005 (12.01, 24.12)	12.013 (4.06, 24.03)

AUE: area under the effect curve from 0 to 12 hours/ 0 to 24 hours; E_{max}: maximum effect; $T_{max:}$ time of maximum observed concentration

T_{max}: values are presented as median (minimum, maximum). Other parameters are presented as arithmetic mean ± standard deviation

Source: [5.3.3.4-1] A4250-004 CSR Table 11-6

2.7.2.2.2.4.4 PK の結論

- Odevixibat 9.6 mg を単回経口投与したときの血漿中濃度（全身曝露量）は食事の有無にかかわらず低く、消化管を介した吸収はごくわずかであることが示された。
- 幾何平均値の比に基づくと、odevixibat の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-t}）は、絶食後と比較して高脂肪朝食後でそれぞれ 72%及び 62%低かった。
- 幾何平均値の比に基づくと、odevixibat の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-t}）は、絶食後と比較してアップルソース振りかけ時でそれぞれ 39%及び 35%低かった。
- Odevixibat の T_{max} は、絶食後と比較して高脂肪朝食後及びアップルソース振りかけ投与で約 1.5 時間遅延した。
- 見かけの $t_{1/2}$ は、絶食後と比較してアップルソース振りかけ投与で同様（2.3 時間 vs 2.1 時間）であった。しかしながら、高脂肪朝食後の見かけの $t_{1/2}$ は延長した（6.4 時間）。

2.7.2.2.2.5 PFIC-1 及び PFIC-2 小児患者における PK（A4250-005 試験 [5.3.5.1-1]）

PFIC-1 及び PFIC-2 の小児患者を対象に A4250（odevixibat）の安全性及び有効性を評価する第 III 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験（PEDFIC 1 試験）

この主要な第 III 相試験の主な目的は、小児 PFIC-1 及び PFIC-2 患者を対象に、odevixibat 40 及び 120 µg/kg/日の 1 日 1 回反復投与の有効性及び安全性を評価することであった。体重が 10 kg を超える小児患者を対象に、Visit 4（投与開始後 4 週時）及び Visit 9（投与終了時）に odevixibat 濃度解析用の血液検体を採取した。また、重篤な有害事象の発現時には、可能な限りその発現に近い時点で追加の PK 評価用検体を採取することとした。PK 評価用検体は非常に少なかったため、NCA は実施しなかった。本治験の PK データは、2.7.2.3.1 項に提示した母集団 PK 解析に含めた。

A4250-005 試験で 40 及び 120 µg/kg/日が投与された小児患者で採取されたすべての血液検体のうち、それぞれ 82.8%及び 80.0%で odevixibat が検出不可能な濃度であり、本剤のバイオアベイラビリティが非常に低いことが確認された。

2.7.2.2.2.6 日本人 PFIC 患者における PK 及び PD（A4250-J005 試験 [5.3.5.1-2]）

Odevixibat（A4250）の日本人 PFIC 患者での安全性及び有効性を評価する非盲検第 III 相試験

本第 III 相試験の主な目的は、日本人 PFIC 患者を対象に、odevixibat 40 及び 120 µg/kg/日の 1 日 1 回反復投与の有効性及び安全性を評価することであった。体重が 10 kg を超える患者を対象に、Visit 4（投与開始後 4 週時）及び Visit 9（投与開始後 24 週時）に odevixibat 濃度解析用の血液検体を採取した。また、肝臓関連の重篤な有害事象（治験薬との因果関係あり）の発現時には、可能な限りその発現に近い時点で追加の PK 評価用検体を採取することとした。

現在までに、本治験には 3 例の被験者が組み入れられている。このうち、血漿中薬物濃度は、Cohort 2 の 1 例で 4 週時：BLQ 及び 24 週時：0.102 ng/mL であった。他の 2 例はいずれの測定時点でも BLQ 又は測定値なしであった。

被験者の大部分で odevixibat が検出不可能な濃度であったという結果は、外国人（A4250-005 試験）と同様であった。

2.7.2.2.2.7　^{14}C-ADME／マスバランス試験（A4250-007 試験 [5.3.3.1-1]）

健康男性被験者における［^{14}C］-A4250 のマスバランス回収、代謝物プロファイル及び代謝物同定のための非盲検、単回投与、単期試験

本治験は、^{14}C-odevixibat の排泄経路及び排泄率を評価する、単回経口投与、ADME 試験である。

主要目的は、^{14}C-odevixibat をカプセル剤として単回投与した後のマスバランス回収の評価とした。

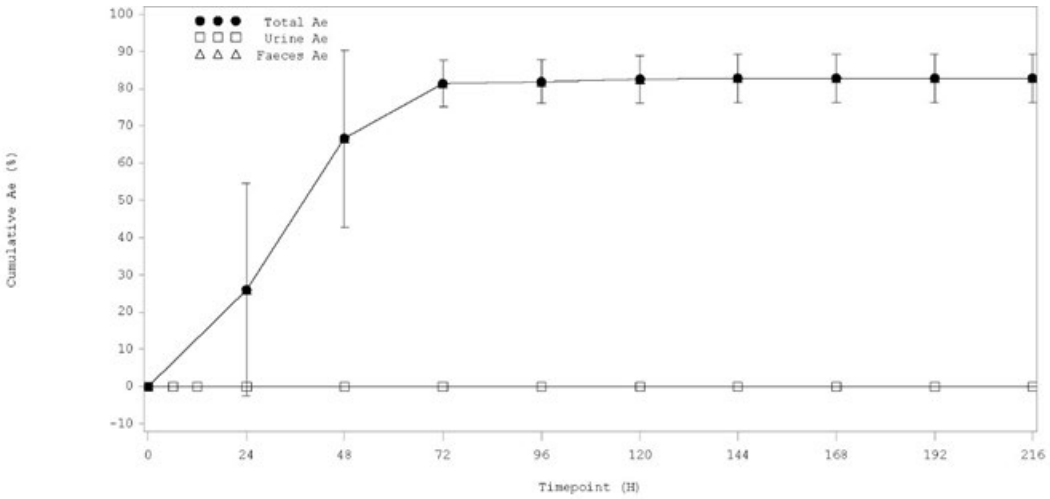
副次目的は以下とした：

- ^{14}C-odevixibat の排泄経路及び排泄率を評価する
- 循環血中総放射能で 10%超を占める代謝物の化学構造を特定する
- 総放射能の血球への分布の程度を評価する

各被験者に、^{14}C-odevixibat 3 mg カプセルを単回経口投与した。全血検体は投与後 96 時間まで採取した。尿及び糞便は投与後 216 時間（9 日間）まで採取した。

^{14}C-odevixibat 3 mg を単回経口投与した場合、総放射能の平均 0.002%が尿から、82.886%が糞便中から回収された。全被験者において、糞便中の放射能の 97%超が未変化体の odevixibat によるものであった。血漿中又は全血中で、定量可能な odevixibat 濃度は認められなかった。投与後 24 時間以内では、総放射能の 0.002%及び 26.070%がそれぞれ尿中及び糞便中から回収された（図 2.7.2-12）。

図 2.7.2-12　尿中、糞便中、及び尿中＋糞便中の総放射能の累積回収率の算術平均値（± SD）（A4250-007 試験）



Source: [5.3.3.1-1] A4250-007 CSR Figure 2

2.7.2.2.2.8 薬物間相互作用試験（A4250-013 試験 [5.3.2.2-1]）

健康成人を対象とした A4250（odevixibat）とミダゾラム（CYP3A4 の感受性基質）及びイトラコナゾール（P-gp 阻害剤）の相互作用を評価する第 I 相、非盲検、2 パート試験

パートAの主要目的は、健康成人被験者を対象として、CYP3A4の感受性基質であるミダゾラムのPKに対するodevixibatの影響を検討することであった。

パートBの主要目的は、健康成人被験者を対象として、P-gp阻害薬のイトラコナゾールがodevixibatのPKに及ぼす影響を検討することであった。

2.7.2.2.2.8.1 パート A：CYP3A4 阻害剤としての odevixibat の評価

投与第 1 期では、ミダゾラム 2 mg を単回経口投与した。投与第 2 期では、odevixibat 7.2 mg を 1 日 1 回 4 日間経口投与し、Day 4 にミダゾラム 2 mg を併用で単回経口投与した。ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの PK 評価用検体は、ミダゾラムの投与前及び投与後 24 時間に採取した。ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの血漿中濃度に関する NCA を実施した。曝露パラメータ（AUC 及び C_{max}）を ANOVA を用いて投与群間で比較した（表 2.7.2-16 及び表 2.7.2-17）。

表 2.7.2-16 ミダゾラムの相対的バイオアベイラビリティ評価：
投与 B（ミダゾラム＋odevixibat） vs 投与 A（ミダゾラム単独）
（A4250-013 試験：PK 評価可能解析対象集団 [a]）

PK Parameters	Geometric LSM		Geometric Mean Ratio (%) B/A	90% CI	ISCV (%)
	Treatment A (n=22)	Treatment B (n=20)			
AUC_t (hr･ng/mL)	34.424	24.489	0.71	0.66-0.76	13.3
AUC_{inf} (hr･ng/mL)	36.085	25.808	0.72	0.67-0.77	13.2
C_{max} (ng/mL)	13.692	9.746	0.71	0.64-0.79	19.9

AUC: area under the concentration-time curve; CI: confidence interval; Cmax: observed maximum concentration; ISCV: intra-subject coefficient of variation; LSM: least squares mean; PK: pharmacokinetics

a PK evaluable population includes subjects who received at least one dose of the study drug, who were sufficiently compliant with the protocol, and displayed an evaluable PK profile.

Source: [5.3.2.2-1] A4250-013 CSR Table 11-3

表 2.7.2-17 1-OH-ミダゾラムのバイオアベイラビリティ評価：
投与 B（ミダゾラム＋odevixibat） vs 投与 A（ミダゾラム単独）
（A4250-013 試験：PK 評価可能解析対象集団 [a]）

PK Parameters	Geometric LSM		Geometric Mean Ratio (%) B/A	90% CI	ISCV (%)
	Treatment A (n=22)	Treatment B (n=20)			
AUC_t (hr･ng/mL)	136.36	118.242	0.87	0.84-0.90	6.6
AUC_{inf} (hr･ng/mL)	145.682	125.018	0.86	0.82-0.89	7.4
C_{max} (ng/mL)	60.709	54.657	0.90	0.84-0.97	12.9

AUC: area under the concentration-time curve; CI: confidence interval; Cmax: maximum observed concentration; ISCV: intra-subject coefficient of variation; LSM: least squares mean; PK: pharmacokinetics

a PK evaluable population includes subjects who received at least one dose of the study drug, who were sufficiently compliant with the protocol, and displayed an evaluable PK profile.

Source: [5.3.2.2-1] A4250-013 CSR Table 11-4

CYP3A4 の阻害は、ミダゾラムと比較して、1-OH-ミダゾラム曝露量の減少を伴うミダゾラム曝露量の増加をもたらすはずである。しかしながら、1 日 1 回 4 日間投与による odevixibat とミダゾラムの併用投与は、ミダゾラム単独投与と比較して、ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの両者の血漿中曝露量をそれぞれ約 30%及び 20%未満減少させた。Odevixibat とミダゾラムの間で観察された相互作用を単純な CYP3A4 阻害で説明できるというデータはなく、作用機序の観点から DDI を説明できる根拠もない。全体として、odevixibat との併用投与後のミダゾラム曝露量の 30%の減少は、臨床的に重要ではないと考えられた。

2.7.2.2.2.8.2　パート B：odevixibat の PK に対する P-gp 阻害剤の影響の評価

投与第 1 期では、odevixibat 7.2 mg を単回経口投与した。投与第 2 期では、イトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与し、Day 5 に odevixibat 7.2 mg を併用で単回経口投与した。Odevixibat の PK 評価用検体は、odevixibat の投与前及び投与後 24 時間に採取した。

Odevixibat の血漿中濃度に関する NCA を実施した。曝露パラメータ（AUC 及び C_{max}）を ANOVA を用いて投与群間で比較した（表 2.7.2-18）。

表 2.7.2-18　Odevixibat の相対的バイオアベイラビリティ評価：
投与 D（odevixibat＋イトラコナゾール） vs 投与 C（odevixibat 単独）
（A4250-013 試験：PK 評価可能解析対象集団 [a]）

PK Parameters	Geometric LSM		Geometric Mean Ratio (%) D/C	90% CI	ISCV (%)
	Treatment C (n=21)	Treatment D (n=21)			
AUC_t (hr･ng/mL)	2.036	3.372	1.66	1.38-1.99	35.1
AUC_{inf} (hr･ng/mL)	2.424	3.658	1.51	1.25-1.82	35.1
C_{max} (ng/mL)	0.435	0.662	1.52	1.25-1.84	37.6

AUC: area under the concentration-time curve; CI: confidence interval; Cmax: maximum observed concentration; ISCV: intra-subject coefficient of variation; LSM: least squares mean; PK: pharmacokinetics

a PK evaluable population includes subjects who received at least one dose of the study drug, who were sufficiently compliant with the protocol, and displayed an evaluable PK profile.

Source: [5.3.2.2-1] A4250-013 CSR Appendix 16.2.5.8 (PK Report), Table 9

イトラコナゾールの 1 日 1 回 5 日間投与と odevixibat の併用投与は、odevixibat 単独投与と比較して、odevixibat の単回投与時の血漿中曝露量を約 50～60%増加させた。これらの結果は、odevixibat のバイオアベイラビリティにおける P-gp 輸送体の役割と一致する。本用量での odevixibat の全身曝露量（治療用量として提案されている最大量）が低いことを考慮すると、イトラコナゾール併用投与時に認められた曝露量（C_{max} 及び AUC）は、非臨床データから安全域の算出に用いられた推定曝露量（[表 2.4-4]）を大きく下回っている。強力な P-gp 阻害薬と odevixibat を併用する場合でも、用量調節は必要ないと考えられた。

2.7.2.2.2.9 薬物間相互作用試験（A4250-022 試験 [5.3.2.2-2]）

健康女性被験者を対象としてステロイド系混合型経口避妊薬（COC）の単回投与時の PK に対する odevixibat の反復投与の相互作用を評価する第 I 相、非盲検、順序固定、クロスオーバー試験

本治験の主要目的は、健康女性被験者を対象に、COC であるエチニルエストラジオール（EE）及びレボノルゲストレル（LVN）の PK に及ぼす odevixibat の影響を検討することとした。

Day 1 に COC（EE 0.03 mg／LVN 0.15 mg）を単独で単回経口投与した（投与 A）。Odevixibat 3 mg を 1 日 1 回、6 日間（Day 4～9）、単独で経口投与した（投与 B）。COC（EE 0.03 mg／LVN 0.15 mg）と odevixibat 3 mg を Day 10 に併用で単回経口投与した（投与 C）。EE 及び LVN の PK 評価用検体は、投与前、及び COC 投与後 72 時間まで採取した。血漿中 EE 及び LVN 濃度について NCA を実施した。

合計 25 例が組み入れられ、23 例が全投与期間を完了した。3 例が早期に中止したが、このうち 1 例は 3 つの投与期間を完了したものの、フォローアップ不能であった。その他の 2 例の内訳は、1 例は投与 3 日目に、被験者が非協力的である（odevixibat を服用しなかった）ため治験責任（分担）医師の判断により投与 A 後の Day 3 に中止し、もう 1 例は投与 B 期間中の Day 11 に有害事象（COVID-19）のため中止した。25 例全例が女性であり、年齢の中央値は 36.0 歳であり、その範囲は 19～52 歳であった。

曝露パラメータ（AUC 及び C_{max}）を ANOVA を用いて投与群間で比較した（表 2.7.2-19）。

表 2.7.2-19 EE 及び LVN の PK パラメータに対する odevixibat の相互作用
（A4250-022 試験：PK 解析対象集団）

Analyte	Parameter (unit)	ISCV%	Treatment C (N=23)		Treatment A (N=25)		Ratio (%)	Lower Limit 90% CI	Upper Limit 90%CI
			n	Geom LSM	n	Geom LSM			
EE	$AUC_{0\text{-last}}$ (pg･h/mL)	11.3	23	532.10	25	610.72	87.13	82.31	92.22
	$AUC_{0\text{-inf}}$ (pg･h/mL)	11.3	23	597.51	25	716.03	83.45	78.83	88.34
	C_{max} (pg/mL)	15.6	23	68.83	25	70.20	98.04	90.70	105.98
LVN	$AUC_{0\text{-last}}$ (pg･h/mL)	14.7	23	36954.1	24	38352.4	96.35	89.47	103.77
	$AUC_{0\text{-inf}}$ (pg･h/mL)	14.3	22	46880.8	23	53104.6	88.28	81.87	95.20
	C_{max} (pg/mL)	18.6	23	3762.2	25	3615.1	104.07	94.83	114.21

Abbreviations: $AUC_{0\text{-last}}$: area under the concentration-time curve from time zero to last quantifiable concentration; $AUC_{0\text{-inf}}$: area under the concentration-time curve from time zero to infinity; Cmax: observed maximum concentration; CI: confidence interval; EE: ethinyl estradiol; Geom: geometric; ISCV: intra-subject coefficient of variation; LS: least squares; LSM: least squares mean; LVN: levonorgestrel

Note: Based on analysis of variance performed on the ln-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect. Geometric LS means by treatment, ratio of Treatment C/Treatment A, and 90% CI for the ratio obtained by exponentiating the corresponding estimates from the model. Intra-CV derived from the mean square error estimate.

Source: [5.3.2.2-2] A4250-022 CSR Table 14.2.1.3.1

Odevixibat の反復投与は、単回投与された LVN の PK に影響を及ぼさなかった。LVN の $AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-inf}}$、及び C_{max} における、COC 単独投与と、COC 及び odevixibat 併用投与の幾何最小二乗平均値の比とその 90%CI は、影響なしと判断される範囲内（80.00～125.00%）であった。LVN の T_{max} に変化はなく、半減期は odevixibat 併用の有無にかかわらず同等であった。

Odevixibat の反復投与は、単回投与された EE の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった。EE の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} における、COC 単独投与と、COC 及び odevixibat の併用投与の幾何最小二乗平均値の比とその 90%CI は、影響なしと判断される範囲内（80.00～125.00%）であった。COC 及び odevixibat の併用投与によって、EE の $AUC_{0\text{-inf}}$ はわずかに減少し、その 90%CI の下限は 78.83%であったが、この減少は臨床的に重要であるとは判断されなかった。EE の T_{max} に変化はみられず、半減期は odevixibat 併用の有無にかかわらず同等であった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 ヒトにおける odevixibat の PK：母集団 PK 解析 [5.3.3.5-1]

Odevixibat の PK は、最初に母集団 PK 解析を用いて評価され、その目的は小児 PFIC 患者における odevixibat 投与の適切性を支持するためであった。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。

この母集団 PK 解析の目的は以下のとおりであった：

- 小児 PFIC 患者を対象に母集団 PK 解析を実施し、影響があると確認された内因性及び外因性要因に基づき用量調節が必要かどうかを判断する
- 構築した母集団 PK モデルを用いて、1 歳未満の患者における odevixibat の曝露量を予測する

2.7.2.3.1.1 母集団 PK 解析のデータセット

Odevixibat の母集団 PK 解析は、まず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）並びに小児患者を対象とした第 II/III 相試験（A4250-003 及び A4250-005 試験）に基づき実施された（[5.3.3.5-1] Population PK Report）。母集団 PK 解析には、健康被験者 105 例（66.5%）及び小児被験者 53 例（33.5%）が含まれた。A4250-003 試験の合計 10 例の小児被験者が PFIC（PFIC-1、PFIC-2、又は PFIC-3）と診断され、A4250-005 試験のすべての小児被験者（33 例）が PFIC-1 又は PFIC-2 と診断された。105 例（66.5%）には肝機能障害は認められなかったが、37 例（23.4%）に軽度の肝機能障害（Child-Pugh A）、16 例（10.1%）に中等度の肝機能障害（Child -Pugh B）が認められた。また、104 例（65.8%）に腎機能障害は認められなかったが、54 例（34.2%）に軽度の腎機能障害が認められた。46 例（29.1%）には製剤 A（カプセル中の粉末混合物）、20 例（12.7%）の被験者には製剤 B（被覆ペレット）、92 例（58.2%）には製剤 C（経口及び振りかけカプセル）が投与されていた。

A4250-005 試験に組み入れられた被験者の年齢の中央値（範囲）は 3.45（0.756～16.0）歳であり、体重の中央値（範囲）は 14.9（5.63～55.2）kg であった。

ベースラインの特性について、カテゴリー変数の要約を表 2.7.2-33 に、連続データの要約を表 2.7.2-34 に示す。剤型、用量、及び投与条件の概要を表 2.7.2-35 に示す。

2.7.2.3.1.2 解析方法

最も適切なベースモデルの選択は、生データのグラフによる評価とモデルの妥当性評価のために設定された基準に基づいて行った。

2.7.2.3.1.2.1 構造化母集団 PK モデル

第一段階として、構造化 PK モデルを評価した。Odevixibat 濃度-時間プロファイルを評価するために、線形動態を有する 1 及び 2-コンパートメントモデルを試験した。推定された指数（アロメトリック関数）を用いたパワーモデルにより、ベースライン時の体重の測定値を CL/F 及び V/F のベースモデルに含めた。すべてのクリアランス及びすべての容量パラメータに対して、同一の指数を用いた。基本 PK モデルの適合の質は、最小目的関数値のような統計的基準、及び適合度（例：予測濃度及び観察濃度対時間、条件付き重みつき残差対時間又は予測濃度並びにヒストグラム）に関連する適切なグラフ表示を含む標準モデル識別過程を用いて評価した。

2.7.2.3.1.2.2 変動の要因（共変量解析）

構造モデルの評価後、odevixibat の PK パラメータの変動を説明し得る内因性及び外因性共変量を評価した。PK パラメータ（η）の変量効果と共変量との関係をグラフで探索した。PK パラメータの個々の変量効果と連続変数の関係を示す散布図行列には、局所的に重み付けされた散布図平滑化及び Pearson の相関係数を含めた。ボックスプロットを用いて、カテゴリー共変量の関係を記述した。CL/F、V/F、吸収速度定数（K_a）、及び相対的バイオアベイラビリティ（Frel）について、以下の因子の影響が評価された。

内因性要因は下記とした：

- 体重（CL/F 及び V/F の固定指数がそれぞれ 0.75 及び 1 のアロメトリックモデルと比較した残差効果）
- ベースライン時の年齢
- 性別
- 人種（白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アメリカインディアン又はアラスカ原住民、アジア人、その他、欠測）
- 民族（非ヒスパニック系又は非ラテン系、ヒスパニック系又はラテン系、欠測）
- ベースライン時の腎機能マーカー
  - 成人：ベースライン時の推定糸球体濾過率（eGFR）を Modification of Diet in Renal Disease 式で算出した。
  - 小児（出生～17 歳）：ベースライン時の eGFR は Bedside Schwartz 式で算出した。
- eGFR による腎機能障害の程度
  - 腎機能障害正常（eGFR ≥90 mL/min/1.73m^2）
  - 軽度の腎機能障害（eGFR 60～89 mL/min/1.73m^2）
  - 中等度の腎機能障害（eGFR 30～59 mL/min/1.73m^2）
  - 重度の腎機能障害（eGFR 15～29 mL/min/1.73m^2）
- 肝機能障害の状態（正常、Child-Pugh スコアにより判定される軽度、中等度又は重度）
- 肝機能マーカー（ベースライン時のビリルビン及びアルブミン）

外因性要因は下記とした：

- 投与方法（Ka 及び Frel のみ）
  - カプセル
  - 振りかけ
- 製剤（Ka 及び Frel のみ）
  - A（カプセル中の粉末混合物）
  - B（被覆ペレット）
  - C（経口及び振りかけカプセル）
- 食事の状況
  - 絶食：一晩絶食及び投与後 4 時間以上
  - PFIC 患者での朝食
  - 高脂肪高カロリー朝食：一晩絶食、投与、及び投与後 15～30 分以内に朝食
- CL/F 及び V/F での病態（体重差を考慮）
  - 母集団 PK 解析
    - 健康被験者
    - 小児 PFIC 患者
    - 他の小児胆汁うっ滞性肝疾患患者（PFIC 患者以外）

2.7.2.3.1.2.3 モデルのバリデーション／適格性評価

診断プロットに加えて、以下のアプローチを用いた：

- 観測値及び推定値の濃度の 5、50、及び 95 パーセンタイルを比較した Prediction-corrected visual predictive checks（VPC）
- 母集団 PK 解析から得られた推定値と比較した、サンプリングしたパラメータによる母集団 PK パラメータの 2.5、50、及び 97.5 パーセンタイルを比較したノンパラメトリックブートストラップ再サンプリング解析

2.7.2.3.1.2.4 1 歳未満の患者における投与を支持するシミュレーション

Odevixibat の作用機序は、回腸末端の管腔側の IBAT の阻害であり、その結果として胆汁酸の再吸収が低下する。Odevixibat は低透過性の低分子であり、特に吸収が最小限で腸内に留まるように設計されている。Odevixibat の全身曝露は、観察された血清中胆汁酸の減少とは無関係である。これらのシミュレーションの目的は、odevixibat の臨床開発プログラムにおいて許容可能な安全性プロファイルを有することが実証されている曝露量よりも高い全身曝露量での結果を得ることにより、1 歳未満の患者への odevixibat の経口投与の可能性について検討することであった。

潜在的な疾患特異的な特性を考慮に入れた上で、患者の仮想集団（1 歳未満）をシミュレーションした。体重に対する潜在的な疾患の影響を評価するために、A4250 試験における小児 PFIC 患者の体重 Z スコアの不足量をアメリカ疾病予防管理センター（CDC）の成長チャート（すなわち年齢と体重をマッチさせた情報）と比較した。1 歳未満の患者における用量は、PK 適合アプローチ（すなわち完全外挿アプローチ）を用いて決定した。A4250-005 試験における 120 µg/kg/日投与での C_{max} 及び AUC の最高値を基準範囲とした。1 歳未満の患者に対する 120 µg/kg/日投与で、C_{max} 及び AUC がこの基準範囲内になる確率は、1 歳未満の仮想小児患者で

導出された。このアプローチでは、1 歳未満の患者と小児（1～17 歳）の安全性についても同様の曝露反応関係が想定されている。

この母集団 PK モデルを用いて、異なる用量レジメン投与後の 1 歳未満の仮想患者集団における odevixibat の濃度-時間プロファイルをシミュレーションした。

2.7.2.3.1.3 結果

一連の種々のモデルを区別した後、線形排泄及び 2 種類の吸収速度定数（Ka_1 及び Ka_2）（それぞれラグタイムを有する）を有する 1 コンパートメントモデルをベースモデルとして選択した。ベースモデルには、CL/F、V/F、Ka_1 の被験者間変動を含めた。濃度が検出不可能な検体の数が多いこと、odevixibat の吸収が全体的に低いことを考慮して、経時的に odevixibat 濃度が検出不可能な確率を説明する尤度法（M3）を含むことによりベースモデルをカスタマイズした。ベースモデルには、CL/F 及び V/F に対する体重の効果の固定指数（それぞれ 0.75 及び 1）と、相加的及び比例的項で構成される誤差モデルを含めた。

上述のベースモデルを用いて、ステップワイズ解析（前向き組み入れ／後ろ向き除去）におけるばらつきの原因を評価するために探索的解析を実施した。有意と思われる共変量を含むモデルから得られたパラメータを表 2.7.2-20 に示す。

線形スケールによる全体集団における odevixibat の予測濃度対観察濃度の VPC を図 2.7.2-13 に示す。

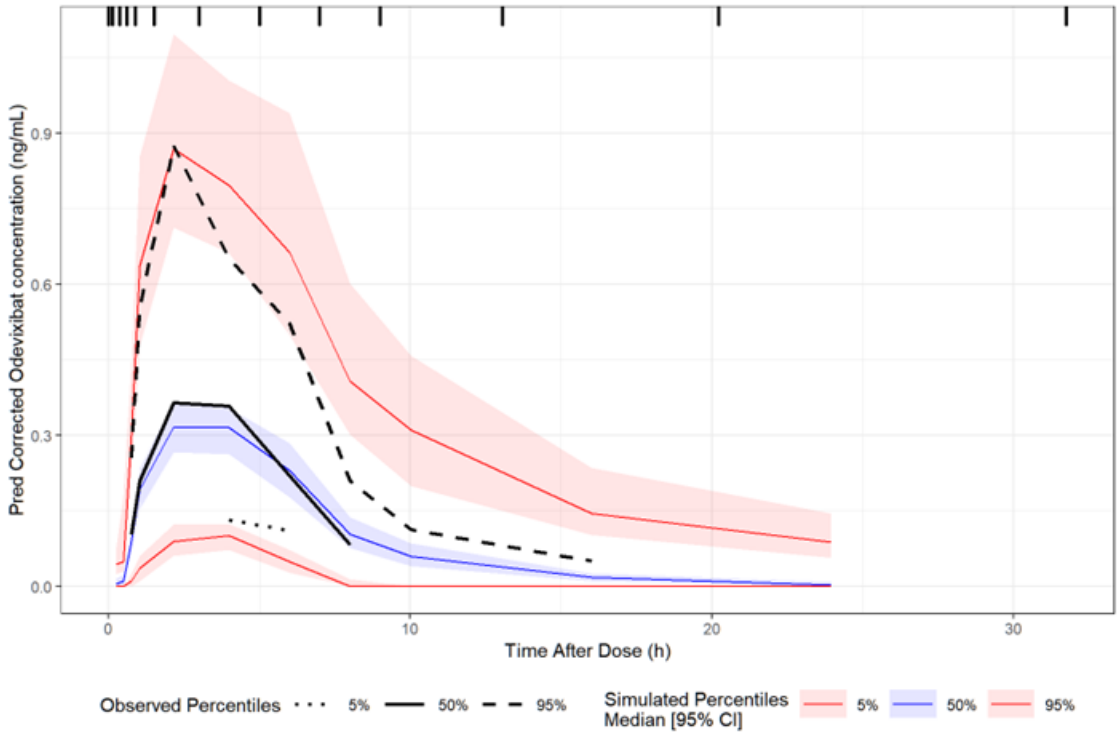
表 2.7.2-20 Odevixibat の母集団 PK 解析：パラメータ推定値

Parameter	Estimate	BSV	Shrinkage
CL/F (L/hr)	2180 × $(WT/70)^{0.75}$ × (1-0.369) if concomitant administration of P-gp inhibitors × (1-0.606) if mild liver impairment (Child-Pugh B)	32.9%	16.9%
V/F (L)	2510 × $(WT/70)^{1}$	32.6%	32.0%
Ka_1 (hr^{-1})	0.332 × (1-0.869) if Formulation A (powder blend in capsule)	33.1%	34.5%
Ka_2 (hr^{-1})	2.24	NA	NA
Lag_1 (hr)	0.586	NA	NA
Lag_2 (hr)	3.94	NA	NA
F1 (Ka_1 and Ka_2)	0.879	NA	NA
Frel	1, fixed × (1 - 0.340) if sprinkle dosage form × (1 - 0.432) if Formulation A (powder blend in capsule)	NA	NA
Error model	Proportional: 0.261 Additive (ng/mL): 0.0242	NA	NA

BSV: between-subject variability; CL/F: apparent clearance; F1: fraction of drug that is absorbed via the first route (Ka_1, Lag1); Frel: relative bioavailability; Ka_1: first (slow) rate of absorption; Ka_2: second (rapid) rate of absorption; Lag1: first absorption lag time; Lag2: second absorption lag time; NA: not applicable; WT: weight; V/F: apparent volume of distribution

Source: [5.3.3.5-1] Population PK Report Table 8

図 2.7.2-13　Visual Predictive Check（VPC）：odevixibat 濃度ー時間プロファイル（全体集団）



Source: [5.3.3.5-1] Population PK Report Figure 2

この母集団 PK モデルにより、odevixibat 濃度 - 時間プロファイルの頑健な結果が示された。曝露パラメータは小児患者で導出された。これらの結果を 2.7.2.3.5.2 項に示す。

2.7.2.3.2　Odevixibat のヒトでの PD

このモデリングの目的は、odevixibat の投与を支持するために、健康被験者及び小児胆汁うっ滞性そう痒症患者において、非臨床結果及びバイオマーカー（胆汁酸、C4、及び FGF19）に基づく用量反応関係を探索することであった（[5.3.4.2-1] Dose Response Analysis Report）。

2.7.2.3.2.1　ヒト等価用量への変換

腸管内の胆汁酸吸収に対する odevixibat の阻害作用は、75SeHCAT（Tauro-23-[75-Se]selena-25-homocholic acid）をトレーサーとし、アポリポ蛋白 E ノックアウトマウスを用いて評価した（非臨床薬理試験の概要については[2.6.2]参照）。その結果、odevixibat は、胆汁酸の腸管吸収に対して有意な阻害作用をもたらした。ノックアウトマウスのデータから、50%、90%、及び 95%有効量（ED_{50}、ED_{90}、及び ED_{95}）を得るのに必要な用量を推定し、以下のようにヒト等価用量（HED）に換算した。

ED_{50} = 4.39 µg/kg

ED_{90} = 39.5 µg/kg

ED_{95} = 83.4 µg/kg

これらの HED は、A4250-003 試験で用いられた用量の範囲と一致しており、10～200 µg/kg/日の間であった。同様に、A4250-005 及び A4250-008 試験で選択された用量（40 µg/kg/日及び 120 µg/kg/日）もこれらの HED 値と一致している。

2.7.2.3.2.2 臨床試験における胆汁酸、C4、及び FGF19 の用量反応性

2.7.2.3.2.2.1 解析方法

用量と選択されたバイオマーカー（胆汁酸、C4、及び FGF19）との関係を、飽和モデル（E_{max}）及び線形モデルを評価することにより探索した。

用量反応解析には以下のモデルを用いた。

- 飽和モデル（I_{max} 又は E_{max}）で、$Effect_{dose}$ が任意の用量に対するモデル予測効果、E_0 が 0 µg/kg（プラセボ）の用量に対する予測効果、I_{max} が最大阻害効果、E_{max} が最大効果、ED_{50} が最大効果の 50%に相当する有効用量である：

$$Effect_{(\mathrm{Dose})} = E_0 + (I_{max} \text{or } E_{max}) * \left(\frac{Dose}{ED_{50} + Dose}\right)$$

- ED_{50} は、以下の式（ED_{50} に 9 を乗じた値に相当）に従って、最大効果の 90%に相当する有効用量（ED_{90}）に変換することができる：

$$Effect_{(\mathrm{Dose})} = E_0 + (I_{max} \text{or } E_{max}) * \left(\frac{0.90 \cdot Dose}{0.10 \cdot ED_{90} + 0.90 \cdot Dose}\right)$$

- さらに、ED_{50} は、以下の式（ED_{50} に 19 を乗じた値に相当）に従って、最大効果の 95%に相当する有効用量（ED_{95}）に変換することができる：

$$Effect_{(\mathrm{Dose})} = E_0 + (I_{max} \text{or } E_{max}) * \left(\frac{0.95 \cdot Dose}{0.05 \cdot ED_{95} + 0.95 \cdot Dose}\right)$$

- 線形モデルでは、$Effect_{dose}$ は任意の用量に対するモデル予測効果、E0 は切片、傾きは以下に述べる用量と効果の関係を示す：

$$\mathrm{Effect}_{(\mathrm{dose})} = E_0 + \mathrm{Slope} * \mathrm{Dose}$$

予想される機序は、odevixibat が回腸からの胆汁酸吸収を低下させることである。FGF19 は胆汁酸吸収に反応して回腸で合成される。胆汁酸の吸収が低下すると、FGF19 濃度が低下すると予想される。C4 はコール酸及びケノデオキシコール酸の共通前駆体であるため、胆汁酸合成速度に関するバイオマーカーとして使用される。C4 濃度は、腸における胆汁酸吸収の odevixibat 依存性阻害に続いて増加すると予想される。

A4250-001 試験（健康成人）及び A4250-003 試験（小児患者）のデータを用いた。A4250-001 試験では、MAD の Day 7 に PD 評価のための頻回な採血を行い、観察データに基づき PD マーカーごとに $AUC_{0\text{-}12}$ を算出した。本治験はプラセボを対照試験であった。

2.7.2.3.2.2.2 結果と結論

各バイオマーカーに関する $AUC_{0\text{-}12}$ の記述統計量を表 2.7.2-21 に示す。

表 2.7.2-21　Day 7 における胆汁酸、FGF19、及び C4 の AUC_{0-12} の平均値（CV%）
（A4250-001 試験：複数の用量漸増群）

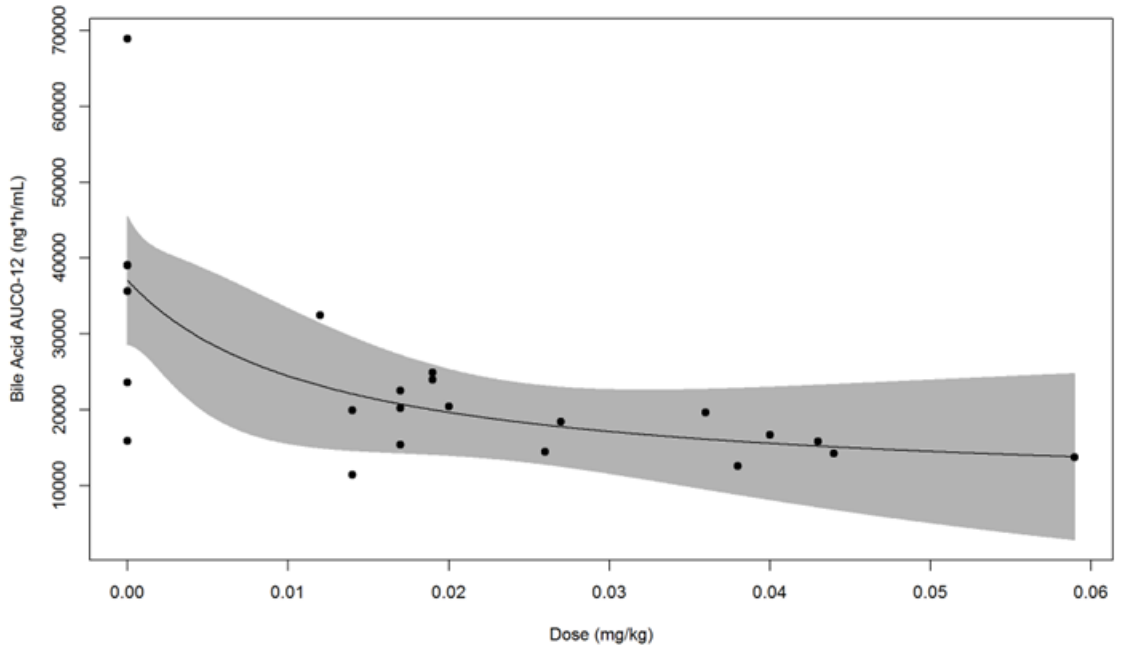
Biomarkers	Placebo QD (n=6)	1 mg QD Odevixibat (n=5)	1.5 mg BID Odevixibat (n=6)	3 mg QD Odevixibat (n=6)
Bile acids	37000 (49.2)	20900 (35.8)	19900 (22.5)	15400 (16.4)
FGF19	2520 (54.2)	584 (45.6)	753 (79.4)	638 (63.3)
C4	167 (60.2)	629 (36.4)	957 (67.5)	1070 (66.3)

AUC_{0-12}: area under the concentration-time curve from 0 to 12 hours; BID: twice daily; C4 : 7α-hydroxy-4 cholesten-3 one; CV: coefficient of variation; FGF19: fibroblast growth factor 19; QD : once daily
Source: [5.3.4.2-1] Dose Response Analysis Report Table 2

2.7.2.3.2.2.2.1　血清中胆汁酸

胆汁酸の平均 AUC_{0-12} 値の漸減は、より高用量の odevixibat 投与で観察された。評価された様々なモデルの中で、E_{max} モデル（表 2.7.2-22 参照）が、図 2.7.2-14 に示されているように AUC_{0-12} と用量について、より適合した関連を示した。

図 2.7.2-14　Day 7 における胆汁酸の AUC_{0-12} による用量反応関係
（A4250-001 試験：複数の用量漸増群）



AUC_{0-12}: area under the concentration-time curve from 0 to 12 hours
Source: [5.3.4.2-1] Dose Response Analysis Report Figure 2

表 2.7.2-22　胆汁酸の AUC_{0-12} による用量反応関係のモデルパラメータ
（A4250-001 試験：健康成人被験者）

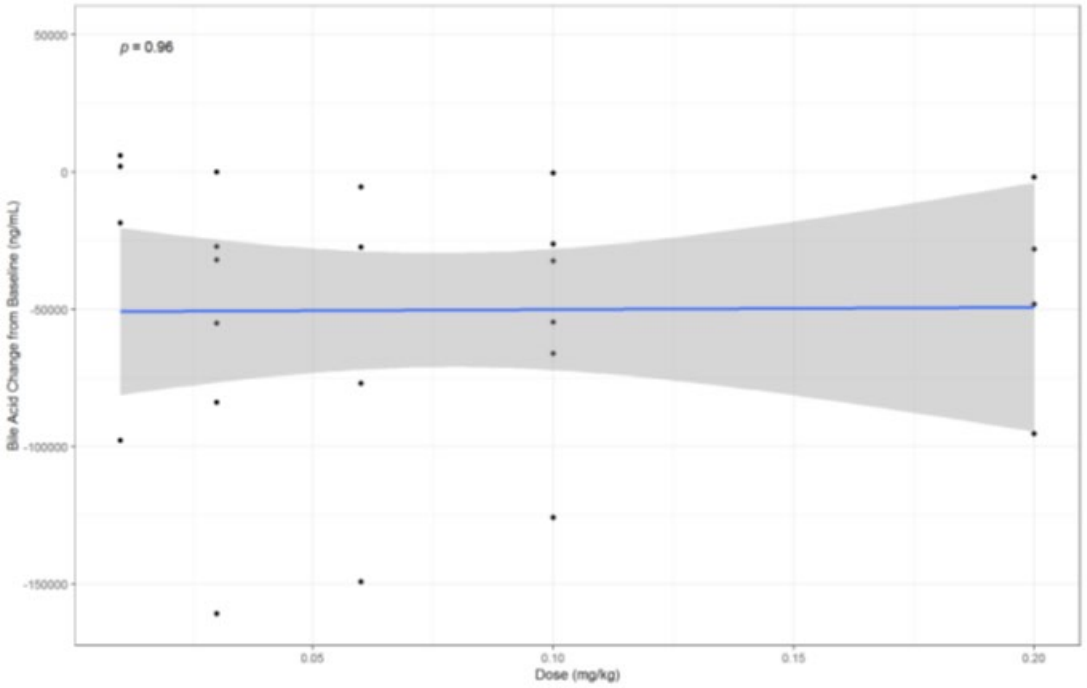
E_0 (ng･hr/mL)	E_{MAX} (ng･hr/mL)	ED_{50} (μg/kg)	ED_{90} (μg/kg)	ED_{95} (μg/kg)
37 000	-28100	16.6	111	234

E0: predicted effect for a dose of 0; ED_{50}, ED_{90}, ED_{95}: dose required to produce 50%, 90%, 95%, respectively, of the response; E_{max}: maximum effect
Source: [5.3.4.2-1] Dose Response Analysis Report Section 7.2

その後実施された A4250-003 及び A4250-008 試験で探索された用量は、ED_{50}（A4250-003 試験のコホート 1、10 μg/kg/日）と同等以上であり、ED_{95}（A4250-003 試験のコホート 5、234 μg/kg/日）と同等以下であった。

Visit 5（Day 42）の 1 回の採血に基づく小児患者を対象とした A4250-003 試験のデータも適合したが、線形モデルでの適合であった（図 2.7.2-15）。胆汁酸のベースラインからの変化量について、その平均値（95%CI）は−51118（−82095～−20141）ng/mL であり、統計学的に有意な治療効果（切片）が認められた。用量とベースラインからの変化量との関係の傾きは統計学的に有意ではなかったことから、小児集団においてより高用量の odevixibat を投与しても、これ以上の効果は期待できないことが示唆された。

図 2.7.2-15　Visit 5 における胆汁酸のベースラインからの変化量及び変化率による用量反応関係（A4250-003 試験）

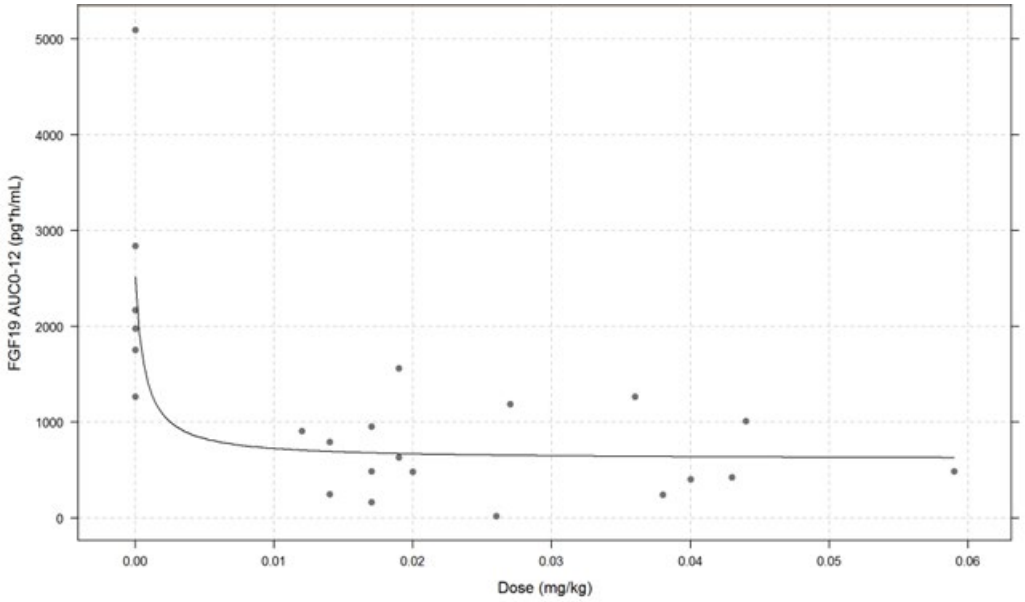


Source: [5.3.4.2-1] Dose Response Analysis Report Figure 5

FGF19

A4250-001 試験で評価した 1 mg QD、1.5 mg BID、3 mg QD の用量レベルが同様の効果を示したことから、FGF19 に対する odevixibat の飽和効果が認められた。胆汁酸については、E_{max} モデルがデータに最もよく適合した（図 2.7.2-16 及び表 2.7.2-23）。

図 2.7.2-16　Day 7 における FGF19 の AUC_{0-12} による用量反応関係
（A4250-001 試験：複数の用量漸増群）



AUC_{0-12}: area under the concentration-time curve from 0 to 12 hours
Source: [5.3.4.2-1] Dose Response Analysis Report Figure 3

表 2.7.2-23　FGF19 の AUC_{0-12} による用量反応関係のモデルパラメータ
（A4250-001 試験：健康被験者）

E_0 (pg･hr/mL)	E_{max} (pg･hr/mL)	ED_{50} (µg/kg)
2520	-1910	0.649

E0: predicted effect for a dose of 0; ED_{50}: dose required to produce 50% of the response; E_{max}: maximum effect
Source: [5.3.4.2-1] Dose Response Analysis Report, section 7.2

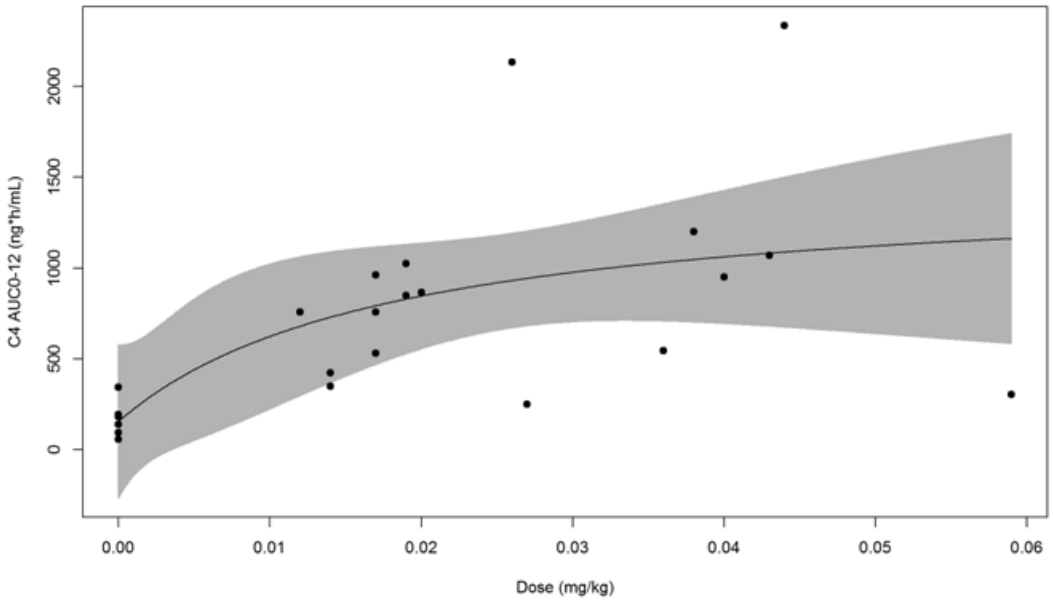
その後の臨床試験で検討された用量は、いずれも ED_{50} を超えていた。

A4250-003 試験の Visit 5（Day 42）の 1 回の採血に基づく小児患者を対象としたデータも FGF19 に適合したが、線形モデルでの適合であった。全体として、小児集団では治療効果（効果の蓄積）は認められず、用量反応関係も認められなかった。

C4 への影響

C4 の平均 AUC_{0-12} の漸増は、より高用量の odevixibat 投与で観察された。また、健康成人被験者集団での C4 についても E_{max} モデルを選択した（図 2.7.2-17 及び表 2.7.2-24）。

図 2.7.2-17　Day 7 における C4 の AUC_{0-12} による用量反応関係
（A4250-001 試験：複数の用量漸増群）



AUC_{0-12}: area under the concentration-time curve from 0 to 12 hours; C4: 7α-hydroxy-4 cholesten-3 one
Source: [5.3.4.2-1] Dose Response Analysis Report Figure 4

表 2.7.2-24　C4 の AUC_{0-12} による用量反応関係のモデルパラメータ
（A4250-001 試験：健康成人被験者）

E_0 (ng･hr/mL)	E_{max} (ng･hr/mL)	ED_{50} (μg/kg)	ED_{90} (μg/kg)	ED_{95} (μg/kg)
155	1320	18.1	162	344

E0: predicted effect for a dose of 0; ED_{50}, ED_{90}, ED_{95}: dose required to produce 50%, 90%, 95%, respectively, of the response; E_{max}: maximum effect
Source: [5.3.4.2-1] Dose Response Analysis Report Section 7.2

その後の A4250-003 及び A4250-008 試験で探索された用量は、A4250-003 試験の最初のコホート（10 μg/kg/日）を除き、ED_{50} の最低 2 倍であった。両試験における最高用量（それぞれ 200 及び 120 μg/kg/日）は、ED_{90} とほぼ同等であった。

胆汁酸については、A4250-003 試験の Visit 5（Day 42）の C4 データが線形モデルに最もよく適合した。胆汁酸のベースラインからの変化量について、その平均値（95%CI）は−51118（−82095～−20141）ng/mL であり、統計学的に有意な治療効果（切片）が認められた。用量とベースラインからの変化量の関係の傾きは統計学的に有意ではなかった。胆汁酸のベースラインからの変化率については、統計学的に有意な治療効果（切片）が認められ、その平均値（95%CI）は−48.3%（−68.6～−28.0%）であった。

用量とベースラインからの変化量及び変化率の関係の傾きは、統計学的に有意ではなかった。上記の結果は、胆汁酸の統計学的に有意な（切片）減少を確認するものであり、また、Day 42 でより高用量の odevixibat を投与しても、これ以上の効果は期待できないことが示唆された。

2.7.2.3.2.3 C4 の PD 同等性（A4250-004 試験）

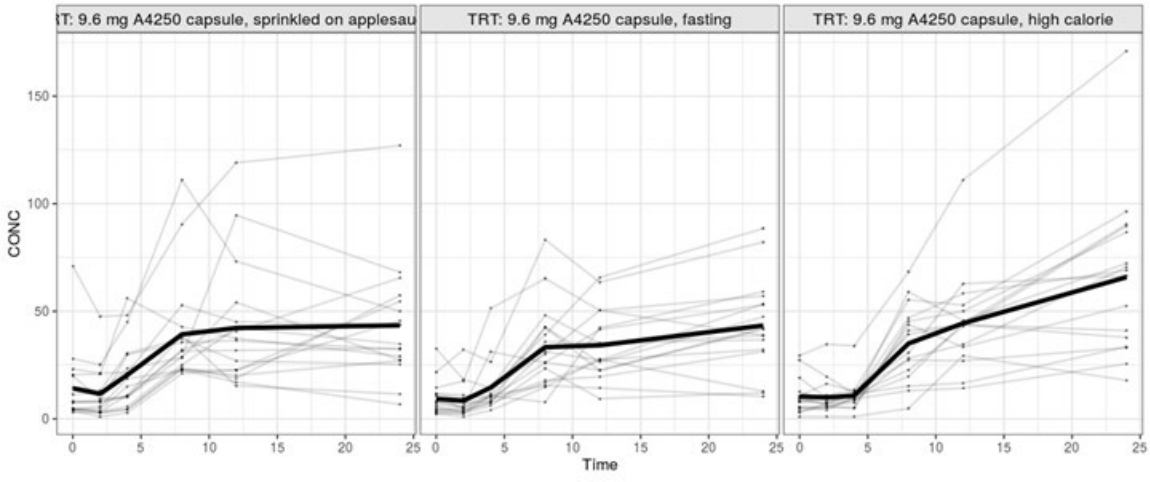
2.7.2.3.2.3.1 試験方法

A4250-004 試験では、odevixibat 9.6 mg をアップルソースに振りかけ、若しくは絶食後又は食後（高脂肪高カロリー食）にカプセル剤として単回投与したときの影響を評価するため、C4 の血中濃度の測定を行うことで腸管における odevixibat の局所作用を評価した。0～24 時間の効果曲線下面積（$AUEC_{0-24}$）及び E_{max} を、C4 濃度－時間プロファイルから算出した。PD の同等性は、自然対数変換した PD パラメータに対する共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて評価した。アップルソースに振りかけ投与及び食後投与 vs 絶食後投与を比較した。FDA ガイダンス案（FDA, 2019）に基づき、その比と 90%CI が 80～125%の範囲に含まれていれば同等であると結論することとした。

2.7.2.3.2.3.2 結果と結論

健康被験者に対する odevixibat 単回経口投与後の C4 の濃度－時間プロファイルを図 2.7.2-18 に、ANCOVA の結果を表 2.7.2-25 に示す。

図 2.7.2-18 Odevixibat（カプセル剤）をアップルソース振りかけ、絶食後、食後（高カロリー食）に単回経口投与後の C4 の濃度－時間プロファイル



C4: 7α-hydroxy-4 cholesten-3 one; TRT: treatment
Individual concentration-time profiles of C4 are presented by light grey lines. The mean value is presented by the bold black line. The unit of C4 concentrations is ng/mL.
Source: [5.3.4.2-1] Dose Response Analysis Report Figure 8

表 2.7.2-25 PD 同等性評価：C4 の PD パラメータのベースラインからの変化量

Comparison	Parameters	Geometric LSM		LSM Ratio (Test/ Reference)	Lower 90% CI	Upper 90% CI	P-Value
		Test	Reference				
C vs. A	$AUEC_{0-24}$	497	500	99.4	84.97	116.27	0.9477
	E_{max}	39.3	38.1	103.1	86.35	123.21	0.7694
B vs. A	$AUEC_{0-24}$	655	500	131.1	111.94	153.57	0.0070
	E_{max}	52.7	38.1	138.1	115.38	165.21	0.0048

$AUEC_{0-24}$: area under the effect curve from 0 to 24 hours; CI: confidence interval; LSM: least squares mean
Treatment A: 9.6 mg odevixibat (8 × 1.2 mg capsules) following an overnight fast on Day 1
Treatment B: 9.6 mg odevixibat (8 × 1.2 mg capsules) 30 minutes after the start of high-fat breakfast on Day 1
Treatment C: 9.6 mg odevixibat (8 × 1.2 mg capsules) sprinkled on unsweetened applesauce following an overnight fast on Day 1
Source: [5.3.4.2-1] Dose Response Analysis Report Table 3

以上の結果から、odevixibat をアップルソース振りかけ（脱カプセル）として、又は未開封カプセル製剤として投与した場合、C4 評価による PD 同等性が確認された。高カロリー高脂肪食との同時投与は C4 曝露量を増加させた。

2.7.2.3.3 Odevixibat の PK 及び PD に影響する内因性要因

2.7.2.3.3.1 体重

母集団 PK モデルは、体重の差異を説明するアロメトリック成分を含んでいた（[5.3.3.5-1] Population PK Report）。クリアランス（CL）に対する体重の影響の指数は 0.75［すなわち（WT/70）$^{0.75}$］であり、低体重の被験者では odevixibat の CL/F が低いことが示唆された。例えば、体重 70 kg（2180 L/hr）の典型的な被験者と比較して、体重が 5.63 及び 99.0 kg の典型的な被験者（それぞれ最小値及び最大値に相当）では CL/F がそれぞれ 85%低く、30%高かった（329 及び 2827 L/hr）。CL/F におけるこれらの差異は、体重に基づく odevixibat の用量によって相殺されることが期待される。例えば、体重 70 kg の典型的な被験者に投与された 40 µg/kg/日（2.8 mg）に対し、体重が 5.63 及び 99.0 kg の被験者に投与される用量はそれぞれ 92%低く、41%高かった。以上の結果から、体重に基づく用量レジメンの適切性が確認された。

V/F に対する体重の影響の指数は 1［すなわち（WT/70）^{1}］であり、体重が重い被験者ほど V/F 値が大きいことが示唆された。例えば、体重 70 kg（2510 L）の典型的な被験者と比較して、体重が 5.63 及び 99.0 kg の典型的な被験者（それぞれ最小値及び最大値に相当）では V/F がそれぞれ 92%低く、41%高かった（201 及び 3550 L）。V/F におけるこれらの差異は、体重に基づく odevixibat の用量によって相殺されることが期待される。例えば、体重 70 kg の典型的な被験者に投与された 40 µg/kg/日（2.8 mg）に対し、体重が 5.63 及び 99.0 kg の被験者に投与される用量はそれぞれ 92%低く、41%高かった。

2.7.2.3.3.2 その他

年齢、性別、人種、及び病型は、odevixibat の PK パラメータのばらつきを説明するものはなかった。

2.7.2.3.4 Odevixibat の PK 及び PD に影響する外因性要因

2.7.2.3.4.1 剤形

Odevixibat の相対的バイオアベイラビリティ（Frel）は、剤形（カプセル vs 振りかけ）及び製剤（A、B、C）に依存した。振りかけ投与では、カプセル投与と比較して Frel が 34.0%減少した。製剤 A（カプセル中の粉末混合物）では、製剤 B（被覆ペレット）及び C（経口及び振りかけカプセル）と比較して Frel が 43.2%減少した。しかしながら、重要なことに、いずれの製剤でも単回又は反復投与後の odevixibat の血漿中濃度は非常に低く、剤形の差異は既に極めて小さい odevixibat のバイオアベイラビリティを有意に変化させないことが示唆された。

2.7.2.3.4.2 絶食状態

Odevixibat の吸収は、それぞれの吸収ラグタイム（Lag_1 及び Lag_2）を伴う吸収の一次及び二次吸収速度定数（それぞれ Ka_1 及び Ka_2）によって記述された。Odevixibat の限定された吸収の約 88%は、最初の吸収過程を経て生じた。吸収の一次速度定数（$Ka_1 = 0.332\ h^{-1}$）は 2.09 時間の吸収半減期に相当し、11 時間以内の完全な吸収（すなわち吸収半減期の 5 倍）を示唆した。吸収の二次速度定数（$Ka_2 = 2.24\ h^{-1}$）は 0.309 時間の吸収半減期に相当し、2 時間以内の完全な吸収（すなわち吸収半減期の 5 倍）を示唆し、ラグタイムは 3.94 時間であった。製剤 A（カプセル中の粉末混合物）では、製剤 B（被覆ペレット）及び C（経口及び振りかけカプセル）と比較して Ka_1 が 86.9%減少した。

なお、A4250-004 試験では、PFIC 患者において高カロリー食が臨床的に可能であるとは考えられなかったため、健康被験者における高脂肪朝食を含む治療群を主要解析から除外した。母集団 PK 解析の一環として、高脂肪朝食を含む投与群を加えて感度解析を実施した。高脂肪朝食摂取群を含め、モデルで導出されたすべての PK パラメータは、26%から 43%に増加した比例誤差を除いて、主要解析での結果と一致していた。また、食事の影響を適切に捉えるため、Frel 及び Ka_1 について高脂肪朝食の影響を推定した。高脂肪朝食を含むモデルで導出されたすべての PK パラメータ及び追加パラメータは、主要解析での結果と一致していた。Frel 及び Ka_1 に対する高脂肪朝食の影響は、それぞれ約 45%及び 83%の低下に相当すると推定された。これらの結果は、A4250-004 試験の CSR に示されているように、odevixibat の絶食後投与と比較して、高脂肪朝食とともに投与した場合、AUC 及び C_{max} がそれぞれ 45%及び 71%低下したことと一致していた。Odevixibat の経口投与後の全身曝露量は非常に低く、全身曝露量と有効性との関係は認められなかったことから、患者の摂食状況（絶食／食後）に関する用量調節は必要ないと考えられた。

2.7.2.3.4.3 P-gp 阻害剤

母集団 PK モデルに基づくと、P-gp 阻害剤（イトラコナゾール等）の併用投与は、odevixibat の CL/F の 36.9%低下と関連しており、$t_{1/2}$ は 1.26 時間と予想された。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。イトラコナゾール併用患者における odevixibat の全身曝露量（C_{max} 及び AUC）は、非臨床試験に基づく安全域の算出に用いられた値（[表 2.4-4]）を下回っており、強力な P-gp 阻害剤を併用投与している患者でも、odevixibat の用量調節は不要である。

2.7.2.3.4.4 その他

投与量の残存作用は認められず、odevixibat の PK が用量依存的に増加することが確認された。

2.7.2.3.5 特別な患者集団

2.7.2.3.5.1 高齢者

実施なし

2.7.2.3.5.2 小児

A4250-003 及び A4250-005 試験における小児 PFIC 患者の事後推定値

母集団 PK モデルを用いて事後推定 PK パラメータを算出し、A4250-005 試験における 40 及び 120 µg/kg/日の用量レベルについて、odevixibat の曝露量を算出した。A4250-005 試験の PFIC-1 及び PFIC-2 患者における odevixibat の曝露パラメータの記述統計量を表 2.7.2-26 に示す。

表 2.7.2-26 小児 PFIC-1 又は PFIC-2 患者における odevixibat の用量ごとの曝露パラメータの事後解析（A4250-005 試験）

Parameters	40 µg/kg/day (n=17)	120 µg/kg/day (n=16)
CL/F (L/hr)		
Mean (CV%)	398 (70.0)	438 (85.8)
Median [min, max]	351 [29.0, 1130]	318 [46.0, 1240]
V/F (L)		
Mean (CV%)	614 (50.8)	799 (87.8)
Median [min, max]	576 [304, 1610]	536 [267, 3070]
Ka_1 (h^{-1})		
Mean (CV%)	0.312 (19.6)	0.326 (9.2)
Median [min, max]	0.332 [0.186, 0.422]	0.333 [0.221, 0.346]
C_{max} (ng/mL)		
Mean (CV%)	0.211 (49.4)	0.623 (34.2)
Median [min, max]	0.165 [0.0912, 0.435]	0.526 [0.409, 1.06]
T_{max} (hr)		
Mean (CV%)	4.66 (27.8)	4.79 (18.2)
Median [min, max]	4.40 [1.70, 8.50]	4.40 [4.40, 7.60]
AUC (ng･hr/mL)		
Mean (CV%)	2.26 (155.9)	5.99 (96.9)
Median [min, max]	1.01 [0.530, 15.5]	3.10 [2.41, 25.0]
$t_{1/2}$ (hr)		
Mean (CV%)	2.44 (176.8)	2.73 (174.7)
Median [min, max]	0.798 [0.453, 18.4]	0.798 [0.796, 19.7]

AUC: area under the concentration-time curve; CL/F: apparent clearance; C_{max}: maximum concentration; CV: coefficient of variation; hr: hour(s); Ka_1: first (slow) rate of absorption; max: maximum; min: minimum; $t_{1/2}$: elimination half-life; T_{max}: time to maximum concentration; V/F: apparent volume of distribution

Source: [5.3.3.5-1] Population PK Report Table 9

事後推定値に基づくと、odevixibat の 40 及び 120 µg/kg/日が投与された小児患者では、一貫した平均 CL/F（それぞれ 398 及び 438 L/hr）、V/F（それぞれ 614 及び 799 L）、$t_{1/2}$（それぞれ 2.44 及び 2.73 時間）が示された。Odevixibat のその他の曝露パラメータは、以下のように用量比例的に増加した。

- 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 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･hr/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･hr/mL の範囲であった。

A4250-005 試験の小児患者における odevixibat の PK パラメータについて、投与量別及び肝機能障害の程度別の結果を表 2.7.2-27 に示す。

表 2.7.2-27 小児患者における odevixibat の PK 及び曝露パラメータの事後解析：投与量別及び肝機能障害の程度別（A4250-005 試験）

Parameters	40 µg/kg/day (n=17)		120 µg/kg/day (n=16)	
	Mild Liver Impairment (Child-Pugh A) (n=11)	Moderate Liver Impairment (Child-Pugh B) (n=6)	Mild Liver Impairment (Child-Pugh A) (n=11)	Moderate Liver Impairment (Child-Pugh B) (n=5)
CL/F (L/hr)				
Mean (CV%)	521 (50.1)	172 (76.7)	571 (67.1)	144 (45.6)
Median [min, max]	468 [265, 1130]	141 [29.0, 413]	374 [81.9, 1240]	172 [46.0, 202]
V/F (L)				
Mean (CV%)	511 (29.2)	804 (55.7)	718 (56.3)	976 (120.2)
Median [min, max]	537 [304, 738]	691 [309, 1610]	555 [300, 1430]	516 [267, 3070]
Ka_1 (h^{-1})				
Mean (CV%)	0.327 (16.3)	0.284 (24.5)	0.324 (10.6)	0.331 (6.2)
Median [min, max]	0.332 [0.188, 0.422]	0.303 [0.186, 0.357]	0.333 [0.221, 0.346]	0.340 [0.295, 0.343]
C_{max} (ng/mL)				
Mean (CV%)	0.156 (17.0)	0.311 (38.7)	0.498 (14.8)	0.898 (15.5)
Median [min, max]	0.164 [0.0912, 0.192]	0.335 [0.154, 0.435]	0.476 [0.409, 0.656]	0.907 [0.688, 1.06]
T_{max} (hr)				
Mean (CV%)	4.15 (19.6)	5.60 (27.9)	4.55 (11.3)	5.30 (24.6)
Median [min, max]	4.40 [1.70, 4.40]	4.80 [4.60, 8.50]	4.40 [4.40, 6.10]	4.60 [4.60, 7.60]
AUC (ng･hr/mL)				
Mean (CV%)	0.895 (18.6)	4.77 (111.1)	3.58 (69.2)	11.3 (68.6)
Median [min, max]	0.895 [0.530, 1.13]	2.71 [1.78, 15.5]	2.80 [2.41, 11.0]	7.86 [6.69, 25.0]
$t_{1/2}$ (hr)				
Mean (CV%)	0.736 (19.0)	5.57 (115.6)	1.29 (125.9)	5.89 (131.9)
Median [min, max]	0.798 [0.453, 0.804]	2.61 [1.99, 18.4]	0.798 [0.796, 6.19]	1.93 [1.89, 19.7]

AUC: area under the concentration-time curve; CL/F: apparent clearance; Cmax: maximum concentration; CV: coefficient of variation; hr: hour(s); Ka_1: first (slow) rate of absorption; max: maximum; min: minimum; $t_{1/2}$: elimination half-life; T_{max}: time to maximum concentration; V/F: apparent volume of distribution

Source: [5.3.3.5-1] Population PK Report Table 10

事後推定値に基づくと、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 µg/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）。被験者番号：[redacted]（Child-Pugh B：0.435 ng/mL、40 µg/kg/日投与）及び [redacted]（Child-Pugh B：1.06 ng/mL、

120 µg/kg/日投与）におけるモデル予測による odevixibat の C_{max} 値は、Child-Pugh B 患者での平均値を歪めた可能性があった。中等度の肝機能障害患者における全身曝露量（C_{max} 及び AUC）は、非臨床試験に基づく安全域の算出に用いられた値（[表 2.4-4]）を下回ったままであったことから、肝機能障害患者における用量調節は不要であると考えられた。

性別、人種、年齢、腎機能障害の程度について、PK 及び曝露パラメータに差異は認められなかった。

A4250-003 試験の小児患者における odevixibat の PK 及び曝露パラメータについて、投与量別の結果を表 2.7.2-28 に示す。

表 2.7.2-28 小児患者における odevixibat の PK 及び曝露パラメータの事後解析：投与量別（A4250-003 試験）

Parameters	0.01 mg/kg (n=4)	0.03 mg/kg (n=5)	0.06 mg/kg (n=4)	0.1 mg/kg (n=3)	0.2 mg/kg (n=4)
CL/F (L/hr)					
Mean (CV%)	773 (101.5)	1030 (66.8)	948 (66.8)	619 (63.7)	706 (45.0)
Median [min, max]	577 [124, 1810]	950 [373, 1970]	858 [372, 1700]	639 [187, 1290]	656 [435, 1080]
V/F (L)					
Mean (CV%)	865 (95.9)	966 (74.6)	790 (41.6)	488 (45.5)	1060 (111.0)
Median [min, max]	649 [214, 1950]	682 [344, 2320]	789 [481, 1100]	411 [238, 843]	645 [164, 2800]
Ka_1 (h^{-1})					
Mean (CV%)	0.657 (65.6)	0.326 (52.4)	0.385 (64.7)	0.421 (68.8)	0.210 (41.5)
Median [min, max]	0.554 [0.305, 1.22]	0.233 [0.219, 0.645]	0.339 [0.172, 0.690]	0.359 [0.133, 0.966]	0.236 [0.0865, 0.283]
C_{max} (ng/mL)					
Mean (CV%)	0.0921 (102.8)	0.0777 (40.3)	0.174 (60.5)	0.228 (62.8)	0.413 (55.4)
Median [min, max]	0.0851 [0.000893, 0.197]	0.0690 [0.0502, 0.139]	0.181 [0.0692, 0.265]	0.189 [0.0977, 0.495]	0.415 [0.143, 0.680]
T_{max} (hr)					
Mean (CV%)	3.10 (49.1)	4.02 (29.6)	3.20 (45.6)	3.07 (48.4)	4.53 (3.8)
Median [min, max]	3.25 [1.50, 4.40]	4.45 [1.60, 4.60]	3.30 [1.70, 4.50]	3.25 [1.50, 4.50]	4.55 [4.30, 4.70]
AUC (ng･hr/mL)					
Mean (CV%)	0.347 (93.5)	0.428 (18.8)	0.835 (49.0)	1.20 (82.8)	2.86 (67.6)
Median [min, max]	0.351 [0.00526, 0.681]	0.438 [0.296, 0.522]	0.785 [0.410, 1.36]	0.752 [0.560, 3.13]	2.56 [1.03, 5.30]
$t_{1/2}$ (hr)					
Mean (CV%)	0.863 (26.7)	0.745 (36.2)	0.676 (29.3)	0.700 (60.5)	0.918 (77.1)
Median [min, max]	0.772 [0.705, 1.20]	0.697 [0.449, 1.07]	0.678 [0.449, 0.899]	0.737 [0.228, 1.35]	0.808 [0.254, 1.80]

AUC: area under the concentration-time curve; CL/F: apparent clearance; Cmax: maximum concentration; CV: coefficient of variation; hr: hour(s); Ka_1: first (slow) rate of absorption; max: maximum; min: minimum; t1/2: elimination half-life; T_{max}: time to maximum concentration

Source: [5.3.3.5-1] Population PK Report Table 11

Odevixibat の平均 CL/F 値は、いずれの用量でも平均値は 619～1030 L/hr の範囲内で一貫するものであった。同様に、odevixibat の平均 $t_{1/2}$ 値は、いずれの用量でも平均値は 0.676～0.918 時間で一貫するものであった。

A4250-003 試験の小児 PFIC 患者及び他の小児胆汁うっ滞性肝疾患患者における odevixibat の PK パラメータ（用量非依存）の事後解析の結果を表 2.7.2-29 に示す。

表 2.7.2-29　小児患者における odevixibat の PK 及び曝露パラメータの事後解析：病態別（A4250-003 試験）

Parameters	Patients with PFIC1, PFIC2, or PFIC3 (n=10)	Patients with Other Cholestatic Liver Diseases (n=10)[a]
CL/F (L/hr)		
Mean (CV%)	854 (59.3)	800 (83.1)
Median [min, max]	767 [187, 1700]	447 [124, 1970]
V/F (L)		
Mean (CV%)	803 (95.7)	896 (81.9)
Median [min, max]	506 [238, 2800]	698 [164, 2320]
$t_{1/2}$ (hr)		
Mean (CV%)	0.729 (69.0)	0.838 (34.8)
Median [min, max]	0.547 [0.228, 1.80]	0.808 [0.254, 1.20]

CL/F: apparent clearance; CV: coefficient of variation; hr: hour(s); max: maximum; min: minimum; t1/2: elimination half-life; V/F: apparent volume of distribution

a Other cholestatic diseases in study A4250-003 included children diagnosis with Alagille syndrome (n=6), biliary atresia (n=3), and intrahepatic cholestasis associated with microvillus atrophy (n=1).

Source: [5.3.3.5-1] Population PK Report Table 12

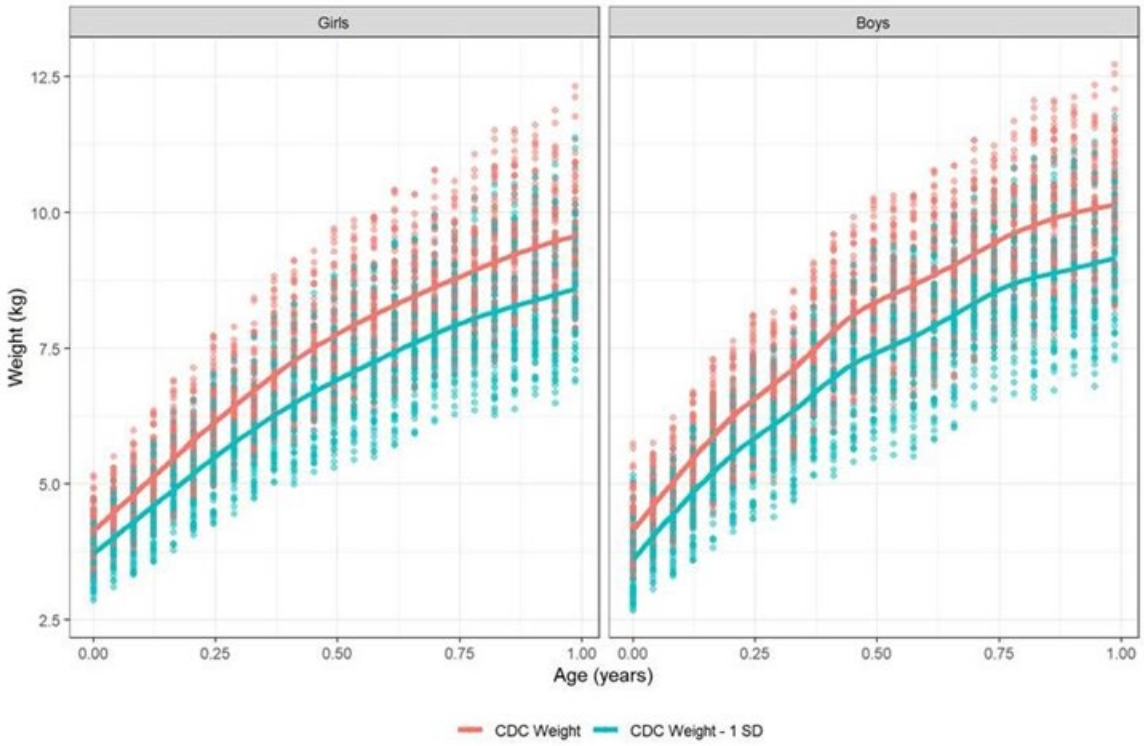
A4250-003 試験における odevixibat の PK パラメータは、元々NCA を用いて導出され、CSR に示されている。全体集団と比較した PFIC-1、PFIC-2、又は PFIC-3 患者における PK パラメータ［他の胆汁うっ滞性肝疾患（アラジール症候群：n = 6、胆道閉鎖症：n = 3、微絨毛萎縮に関連する肝内胆汁うっ滞：n = 1）の患者の PK パラメータを含む］を Population PK Report（[5.3.3.5-1] Appendix 4, Sections 14.1 及び 14.2）に示した。全体的に、PFIC-1、PFIC-2、又は PFIC-3 患者において NCA 法を用いて導出された PK パラメータは、全体集団における結果と一致していた。これらの結果から、PFIC 患者の PK パラメータは、他の胆汁うっ滞性肝疾患患者と類似していることが示唆された。

2.7.2.3.5.2.1　1 歳未満の仮想小児集団でのシミュレーション及び推奨用量

Odevixibat の作用機序は、回腸末端の管腔側の IBAT の阻害であり、その結果として胆汁酸の再吸収が低下する。Odevixibat は低透過性の低分子であり、特に吸収が最小限で腸内に留まるように設計されている。Odevixibat の全身曝露は、観察された血清中胆汁酸の減少とは無関係である。これらのシミュレーションの目的は、odevixibat の臨床開発プログラムにおいて許容可能な安全性プロファイルを有することが実証されている曝露量よりも高い全身曝露量での結果を得ることにより、1 歳未満の患者への odevixibat の経口投与の可能性について検討することであった。

CDC からの年齢－体重マッチ情報（Kuczmarski, 2002; Anderson, 2008; FDA, 2014）に基づき、1 歳未満の仮想小児集団をシミュレートした。1 歳未満の仮想小児集団（n = 4000）における体重の記述統計量を図 2.7.2-19 及び表 2.7.2-30 に示す。

図 2.7.2-19　年齢関数による体重の分布（健康被験者及び 1 歳未満の PFIC 患者）



PFIC: Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis; SD: standard deviation
Source: [5.3.3.5-1] Population PK Report Figure 3

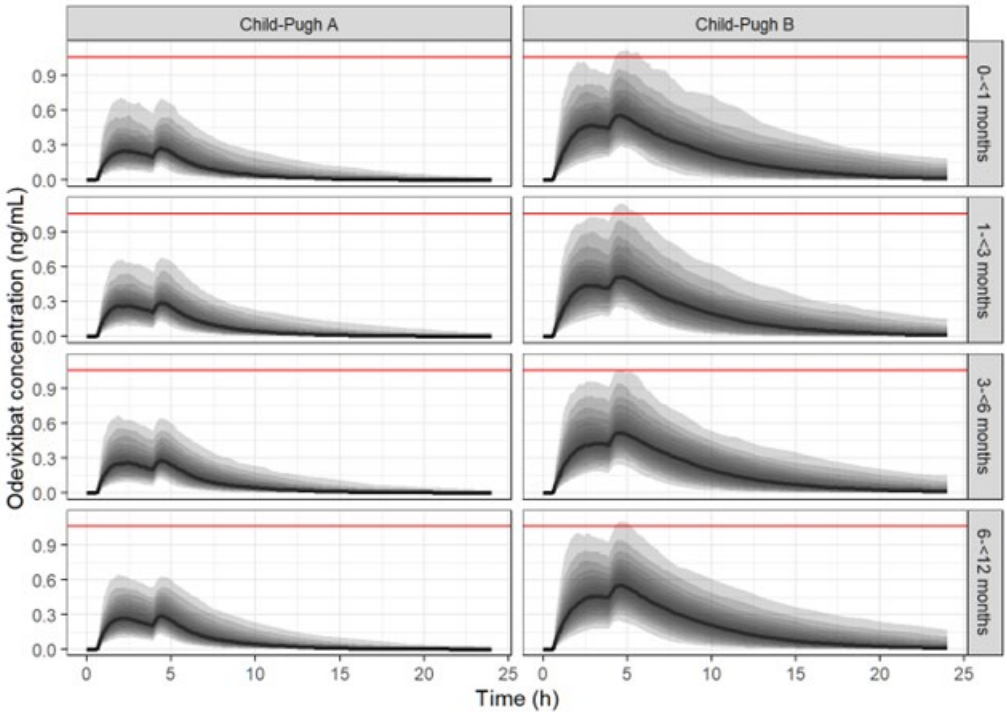
表 2.7.2-30　体重の記述統計量（1 歳未満の仮想小児集団）

Weight (kg)	0 to <1 Months (n=480)	1 to <3 Months (n=640)	3 to <6 Months (n=960)	6 to <12 Months (n=1920)	Overall (n=4000)
Mean (SD)	4.02 (0.584)	5.22 (0.770)	6.57 (0.933)	8.20 (1.10)	6.83 (1.79)
Median [min, max]	4.00 [2.67, 5.64]	5.19 [3.57, 7.32]	6.49 [4.40, 9.32]	8.15 [5.45, 11.8]	6.97 [2.67, 11.8]

SD: standard deviation
Source: [5.3.3.5-1] Population PK Report Table 13

母集団 PK モデル（肝機能障害の影響を含む）を用いて、上記の 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。軽度及び中等度の肝機能障害者における odevixibat 120 µg/kg 投与後の濃度推移を図 2.7.2-20 に示す。

図 2.7.2-20　Odevixibat（120 µg/kg/日）の濃度－時間プロファイル
（1 歳未満の仮想小児集団）



The horizontal red line represents the upper threshold for C_{max} (1.06 ng/mL). The shaded area represents fifth percentile increments (i.e. the lightest area represents the fifth to ninety-fifth intervals).
Source: [5.3.3.5-1] Population PK Report Figure 4

以上のシミュレーションから、中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh B）の C_{max} 値が 1.06 ng/mL を超える割合は非常に低いと予想される。

A4250-005 試験の 120 µg/kg/日群における C_{max} 及び AUC の事後推定値の最高値（それぞれ 1.06 ng/mL 及び 25.0 ng·h/mL、表 2.7.2-26）を基準値とした。120 µg/kg/日が投与された 1 歳未満の軽度及び中等度の肝機能障害患者において、C_{max} 及び AUC が基準範囲内である確率を表 2.7.2-31 に示す。

表 2.7.2-31　Odevixibat 120 µg/kg/日投与後の曝露パラメータ
（1 歳未満の仮想小児 PFIC 患者：軽度及び中等度の肝機能障害者）

Parameters	Threshold	Mild Liver Impairment (Child-Pugh A) (n=2000)	Moderate Liver Impairment Child-Pugh B (n=2000)
C_{max}	>1.06 ng/mL	24 (1.2%)	172 (8.6%)
	≤1.06 ng/mL	1976 (98.8%)	1828 (91.4%)
AUC	>25 ng･hr/mL	0 (0%)	4 (0.2%)
	≤25 ng･hr/mL	2000 (100%)	1996 (99.8%)

AUC: area under the concentration-time curve; C_{max}: Maximum observed concentration
Source: [5.3.3.5-1] Population PK Report Table 14

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･hr/mL を超えると予測された患者はわずか 0.2%であった。0 ヵ月以上 1 ヵ月未満、1 ヵ月以上 3 ヵ月未満、3 ヵ月以上 6 ヵ月未満、6 ヵ月以上 12 ヵ月未満の患者で、C_{max} が 1.06 ng/mL を超える及び AUC が 25.0 ng･hr/mL を超える確率は、母集団 PK 報告書（[5.3.3.5-1] Population PK Report, Appendix 5, Section 15.1）に記載した。

2.7.2.3.5.3 腎機能障害

母集団 PK 解析に基づくと、腎機能障害は odevixibat の PK に有意な影響を及ぼさない。これは、A4250-007 試験で観察された odevixibat の最小限の腎排泄と一致する。

2.7.2.3.5.4 肝機能障害

母集団 PK 解析（2.7.2.3.1 項参照）に基づくと、中等度の肝機能障害患者（Child -Pugh B）は、軽度の肝機能障害患者（Child -Pugh A）又は肝機能障害が認められない患者と比較して、CL/F が 60.6%低かった。中等度の肝機能障害患者（Child -Pugh B）では、$t_{1/2}$ が 2.02 時間と予測される。この $t_{1/2}$ の増加は、薬剤の蓄積をもたらさないと予想される。

2.7.2.4 特別な試験

実施なし

2.7.2.5　付録

表 2.7.2-32　PD マーカー（血漿中及び糞便中）

Analyte	Full Name
FGF19[a]	Fibroblast growth factor 19
C4[a]	7α-hydroxy-4-cholensten-3-one
CA	Cholic acid
GCA	Glycocholic acid
TCA	Taurocholic acid
CDCA	Chenodeoxycholic acid
GCDCA	Glycochenodeoxycholic acid
TCDCA	Taurochenodeoxycholic acid
DCA	Deoxycholic acid
GDCA	Glycodeoxycholic acid
TDCA	Taurodeoxycholic acid
LCA	Lithocholic acid
GLCA	Glycolithocholic acid
TLCA	Taurolithocholic acid
UDCA	Ursodeoxycholic acid
GUDCA	Glycoursodeoxycholic acid
TUDCA	Tauroursodeoxycholic acid
--	Total bile acids

a　Measured in plasma only

表 2.7.2-33　ベースライン特性（カテゴリーデータ）

Covariates	A4250-001 (N=46)	A4250-003[a] (N=20)	A4250-004 (N=17)	A4250-005 (N=33)	A4250-013 (N=42)	Overall (N=158)
Disease Status						
Healthy Adult Volunteers	46 (100%)	0 (0%)	17 (100%)	0 (0%)	42 (100%)	105 (66.5%)
Children with PFIC	0 (0%)	10 (50.0%)	0 (0%)	33 (100%)	0 (0%)	43 (27.2%)
Children with Other Cholestatic Disease[b]	0 (0%)	10 (50.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (6.3%)
Age Categories						
≥ 18 years	46 (100%)	0 (0%)	17 (100%)	0 (0%)	42 (100%)	105 (66.5%)
12 to 17 years	0 (0%)	4 (20.0%)	0 (0%)	4 (12.1%)	0 (0%)	8 (5.1%)
6 to 11 years	0 (0%)	7 (35.0%)	0 (0%)	6 (18.2%)	0 (0%)	13 (8.2%)
2 to 5 years	0 (0%)	6 (30.0%)	0 (0%)	11 (33.3%)	0 (0%)	17 (10.8%)
< 2 years	0 (0%)	3 (15.0%)	0 (0%)	12 (36.4%)	0 (0%)	15 (9.5%)
Sex						
Female	20 (43.5%)	8 (40.0%)	5 (29.4%)	16 (48.5%)	25 (59.5%)	74 (46.8%)
Male	26 (56.5%)	12 (60.0%)	12 (70.6%)	17 (51.5%)	17 (40.5%)	84 (53.2%)
Race						
White	40 (87.0%)	0 (0%)	17 (100%)	28 (84.8%)	37 (88.1%)	122 (77.2%)
Black or African American	4 (8.7%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (6.1%)	3 (7.1%)	9 (5.7%)
American Indian or Alaska Native	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.4%)	1 (0.6%)
Asian	1 (2.2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.0%)	0 (0%)	2 (1.3%)
Other	1 (2.2%)	20 (100%)	0 (0%)	2 (6.1%)	1 (2.4%)	24 (15.2%)
Ethnicity						
Not Hispanic or Latino	0 (0%)	0 (0%)	16 (94.1%)	33 (100%)	6 (14.3%)	55 (34.8%)
Hispanic or Latino	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.9%)	0 (0%)	36 (85.7%)	37 (23.4%)
Missing	46 (100%)	20 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	66 (41.8%)
Hepatic Impairment						
No Hepatic Impairment	46 (100%)	0 (0%)	17 (100%)	0 (0%)	42 (100%)	105 (66.5%)
Mild Hepatic Impairment (Child-Pugh A)	0 (0%)	15 (75.0%)	0 (0%)	22 (66.7%)	0 (0%)	37 (23.4%)
Moderate Hepatic Impairment (Child-Pugh B)	0 (0%)	5 (25.0%)	0 (0%)	11 (33.3%)	0 (0%)	16 (10.1%)
Renal Impairment						
No Renal Impairment	25 (54.3%)	18 (90.0%)	4 (23.5%)	32 (97.0%)	25 (59.5%)	104 (65.8%)
Mild Renal Impairment	21 (45.7%)	2 (10.0%)	13 (76.5%)	1 (3.0%)	17 (40.5%)	54 (34.2%)

Normal renal impairment (eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m^2) and mild renal impairment (eGFR = 60 to 89 mL/min/1.73m^2); mild hepatic impairment = Child-Pugh A; moderate hepatic impairment = Child-Pugh B; PFIC = Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis.

a　4 patients were re-enrolled in Study A4250-003. These patients were counted once for the calculation of descriptive statistics.

b Children with other liver diseases in study A4250-003 were diagnosed with Alagille syndrome (N=6), biliary atresia (N=3) or intrahepatic cholestasis associated with microvillus atrophy (N=1).

Studies A4250-022 and A4250-J001 were not included in the Pop PK report and so are not included in this table.

Source: [5.3.3.5-1] Population PK Report Table 3

表 2.7.2-34　ベースライン特性（連続データ）

COVARIATES	A4250-001 (N=46)	A4250-003 (N=20)	A4250-004 (N=17)	A4250-005 (N=33)	A4250-013 (N=42)	Overall (N=158)
Age (years)						
Mean (CV%)	34.3 (37.8)	6.93 (71.1)	41.1 (30.2)	4.95 (84.8)	43.1 (21.7)	27.8 (67.6)
Median [Min, Max]	29.0 [20.0, 56.0]	6.15 [1.17, 17.1]	44.0 [20.0, 55.0]	3.45 [0.756, 16.0]	46.5 [19.0, 54.0]	27.5 [0.756, 56.0]
Body Weight (kg)						
Mean (CV%)	72.5 (19.2)	23.3 (65.6)	77.0 (16.1)	17.0 (61.4)	77.6 (14.4)	56.5 (51.9)
Median [Min, Max]	71.6 [50.1, 97.7]	16.5 [7.40, 57.5]	78.3 [57.9, 94.4]	14.9 [5.63, 55.2]	75.2 [58.1, 99.0]	65.5 [5.63, 99.0]
BMI (kg/m^2)						
Mean (CV%)	24.3 (13.4)	16.9 (13.7)	24.3 (7.1)	17.0 (12.4)	27.7 (9.8)	22.8 (22.3)
Median [Min, Max]	24.0 [18.6, 32.0]	16.3 [13.2, 21.5]	24.6 [21.0, 27.2]	16.8 [13.5, 23.0]	27.6 [21.3, 31.9]	23.0 [13.2, 32.0]
Height (cm)						
Mean (CV%)	172 (5.0)	112 (26.2)	177 (6.5)	96.1 (23.5)	167 (6.2)	148 (25.0)
Median [Min, Max]	174 [155, 190]	105 [70.5, 164]	177 [157, 198]	89.5 [63.7, 156]	166 [149, 196]	163 [63.7, 198]
eGFR ($mL/min/1.73\ m^2$)						
Mean (CV%)	99.5 (19.5)	64.7 (56.5)	95.5 (17.0)	63.2 (44.0)	103 (18.3)	88.1 (33.2)
Median [Min, Max]	98.4 [60.0, 151]	55.8 [15.0, 165]	93.3 [68.8, 122]	56.8 [13.9, 142]	99.1 [71.0, 151]	92.4 [13.9, 165]
Serum Albumin (g/L)						
Mean (CV%)	45.3 (6.5)	41.1 (9.2)	49.1 (5.1)	42.4 (9.9)	46.7 (6.0)	45.0 (9.0)
Median [Min, Max]	46.0 [38.0, 52.0]	41.0 [35.0, 47.0]	49.0 [45.0, 55.0]	43.0 [34.0, 50.0]	47.0 [40.0, 54.0]	46.0 [34.0, 55.0]
ALT (U/L)						
Mean (CV%)	20.0 (37.3)	113 (79.1)	18.6 (40.4)	101 (86.3)	21.1 (46.9)	48.8 (132.8)
Median [Min, Max]	17.5 [9.00, 40.0]	86.5 [16.0, 390]	16.0 [11.0, 37.0]	82.0 [18.0, 326]	18.0 [10.0, 55.0]	24.0 [9.00, 390]
AST (U/L)						
Mean (CV%)	19.0 (35.9)	108 (70.2)	20.2 (23.4)	111 (73.8)	21.1 (25.7)	50.2 (124.5)
Median [Min, Max]	18.0 [11.0, 51.0]	90.0 [16.0, 335]	19.0 [15.0, 32.0]	87.0 [37.0, 405]	20.5 [14.0, 40.0]	22.0 [11.0, 405]
Serum Bilirubin (μmol/L)						
Mean (CV%)	10.7 (65.3)	44.3 (153.6)	9.76 (41.0)	60.2 (115.7)	7.70 (34.8)	24.4 (185.2)
Median [Min, Max]	8.00 [4.00, 36.0]	18.2 [2.60, 260]	8.55 [3.42, 18.8]	38.3 [2.90, 318]	6.84 [3.42, 13.7]	9.00 [2.60, 318]
Serum Creatinine (mg/dL)						
Mean (CV%)	0.873 (17.7)	0.361 (32.8)	0.929 (18.2)	0.247 (37.9)	0.781 (20.9)	0.659 (46.1)
Median [Min, Max]	0.826 [0.600, 1.30]	0.345[0.210,0.710]	0.930 [0.700, 1.32]	0.220[0.170,0.670]	0.745 [0.540, 1.19]	0.730 0.170, 1.32]

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BMI = body mass index; BSA = body surface area;

Source: [5.3.3.5-1] Population PK Report Table 4; Studies A4250-022 and A4250-J001 were not included in the Pop PK report and so are not included in this table.

表 2.7.2-35　剤型、用量、及び投与条件（食後／絶食後）

Covariates	A4250-001 (N=46)	A4250-003 (N=20)	A4250-004 (N=17)	A4250-005 (N=33)	A4250-013 (N=42)
Formulation					
A (powder blend in capsule)	46 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
B (coated pellets)	0 (0%)	20 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
C (oral and sprinkle capsule)	0 (0%)	0 (0%)	17 (100%)	33 (100%)	42 (100%)
Food intake					
Overnight fasting	46 (100%)	0 (0%)	17 (100%)[a]	0 (0%)	42 (100%)
Breakfast in patients with PFIC	0 (0%)	20 (100%)	0 (0%)	33 (100%)	0 (0%)
High-fat breakfast	0 (0%)	0 (0%)	17 (100%)[a]	0 (0%)	0 (0%)

a　Capsule (fasting), capsule (high-fat breakfast), and sprinkle (fasting) were administered as part of a crossover study
Source: [5.3.3.5-1] Population PK Report Table 6

Note: formulation C was used for Study A4250-012. Per protocol, for patients unable to swallow a capsule intact, the capsule could be opened, and the contents sprinkled and mixed in a small amount of soft room temperature yogurt, apple sauce, or fruit purée.

図 2.7.2-21　被験者の内訳（A4250-001 試験：パート 1）

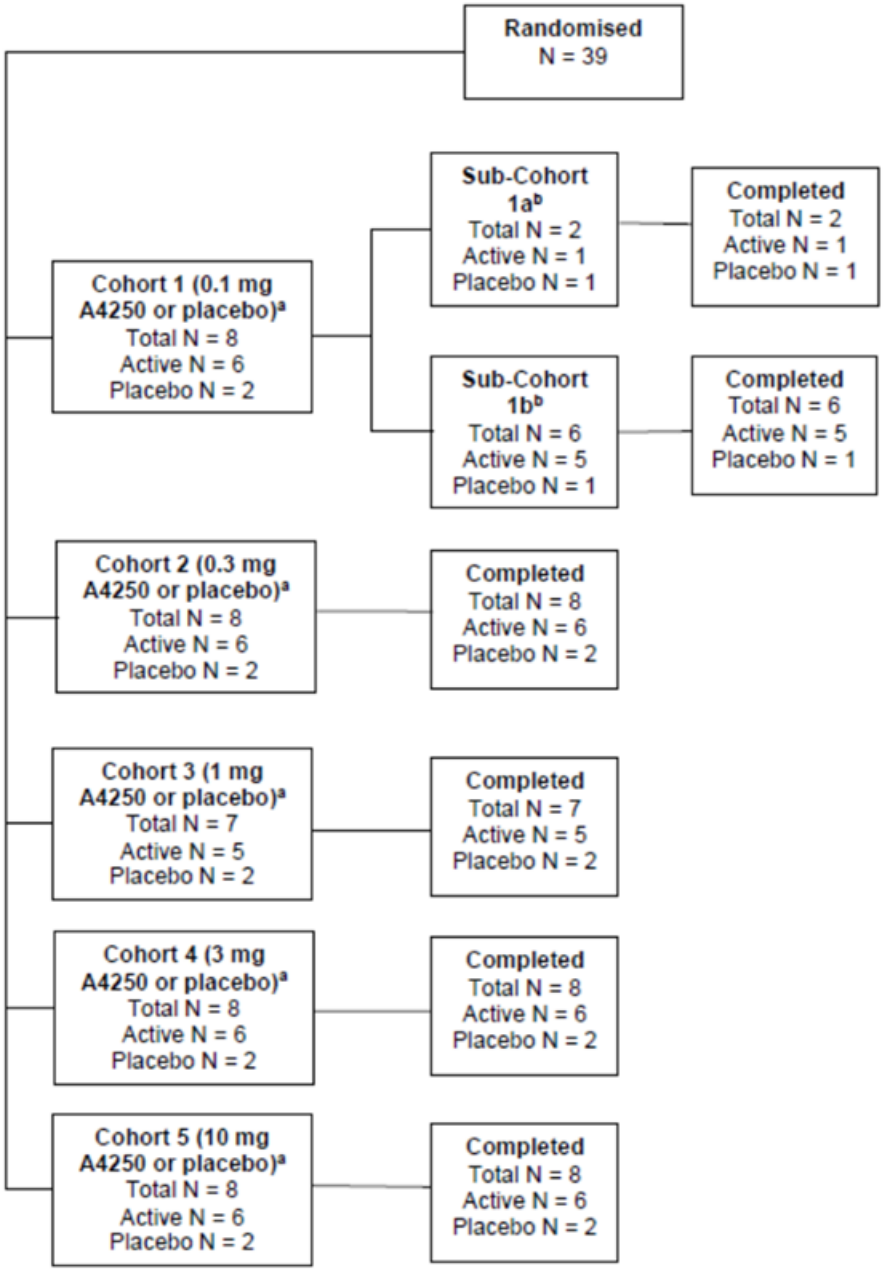


図 2.7.2-22　被験者の内訳（A4250-001 試験：パート 2）

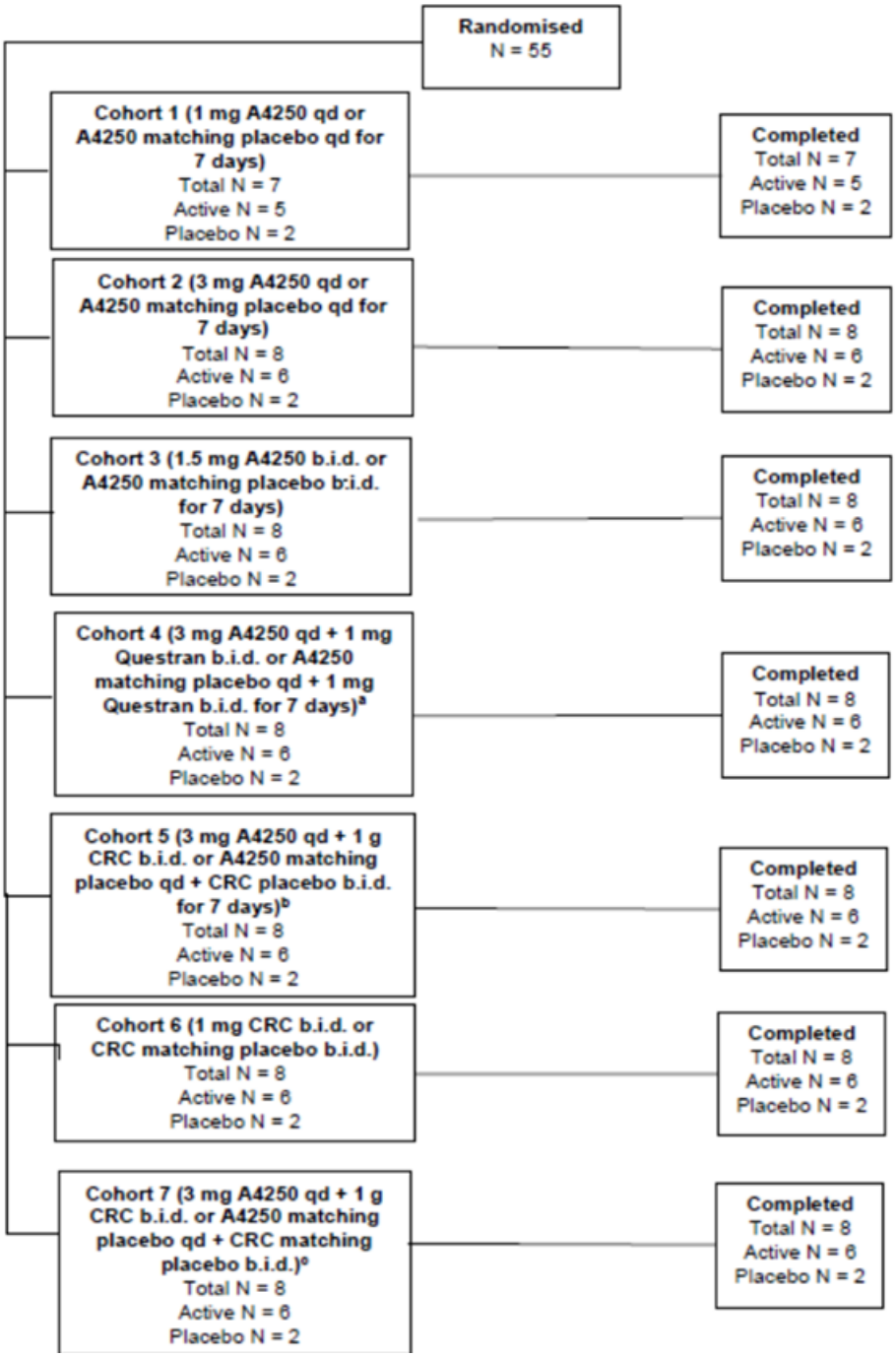
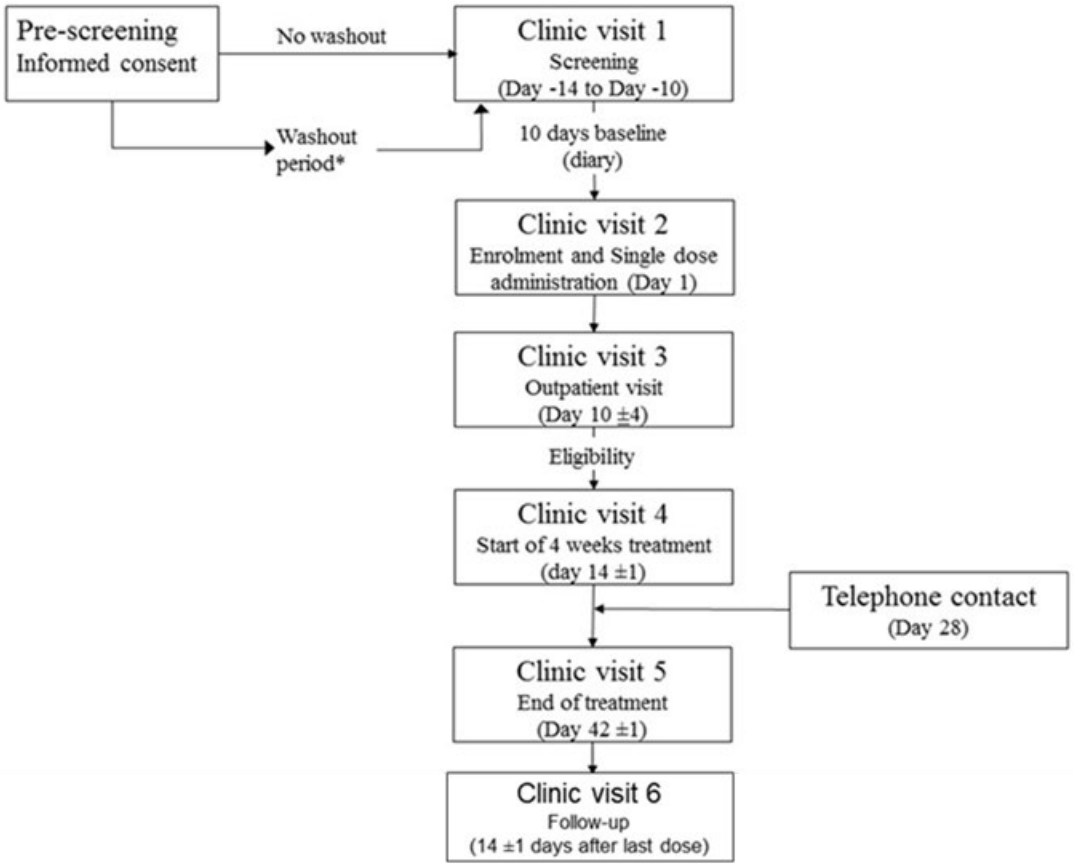


図 2.7.2-23　フローチャート及び試験デザイン（A4250-003 試験）



* A 7-day washout period was required if the subject used a bile acid resin or other prohibited medication during the screening period.

2.7.2.6 参考文献

Anderson BJ, Holford NHG. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2008;48:303-32.

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）

Hofmann AF, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Chronic diarrhea due to excessive bile acid synthesis and not defective ileal transport: a new syndrome of defective fibroblast growth factor 19 release. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(11):1151-4.

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.

Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, et al. 2000 CDC growth charts for the United States: methods and development. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat. Series 11(246). May 2002. https://www.cdc.gov/growthcharts/2000growthchart-us.pdf（参照 2024-11-26）

Lundåsen T, Gälman C, Angelin B, et al. Circulating intestinal fibroblast growth factor 19 has a pronounced diurnal variation and modulates hepatic bile acid synthesis in man [published correction appears in *J Intern Med* 2008;263(4):459]. *J Intern Med*. 2006;260(6):530-6.

FDA Center for Drug Evaluation and Research. General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products. Docket No. FDA-2013-D-1275. December 2014. https://www.federalregister.gov/documents/2014/12/09/2014-28716/general-clinical-pharmacology-considerations-for-pediatric-studies-for-drugs-and-biological-products（参照 2024-11-26）

FDA Center for Drug Evaluation and Research. Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs and NDAs–Clinical Pharmacology Considerations. Draft. Docket No. FDA 2018-D-4368. February 2019. https://www.federalregister.gov/documents/2019/02/26/2019-03247/assessing-the-effects-of-food-on-drugs-in-investigational-new-drug-applications-and-new-drug（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）

目次

略語・略号一覧 6
2.7.3 臨床的有効性 8
2.7.3.1 背景及び概観 8
2.7.3.1.1 Odevixibat の有効性を評価した試験のデザイン 8
2.7.3.1.2 臨床的有効性を評価した試験デザインの概要 11
2.7.3.1.2.1 A4250-J005 試験デザインの特徴 11
2.7.3.1.2.2 A4250-005 試験デザインの特徴 [5.3.5.1-1] 15
2.7.3.1.2.3 A4250-008 試験デザインの特徴 [5.3.5.2-1] 24
2.7.3.1.2.4 A4250-003 試験デザインの特徴 [5.3.5.2-2] 26
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 27
2.7.3.2.1 A4250-J005 試験 [5.3.5.1-2] 27
2.7.3.2.1.1 被験者の内訳及び治験薬の曝露 27
2.7.3.2.1.2 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性 28
2.7.3.2.1.3 有効性の結果 28
2.7.3.2.1.4 継続投与期の有効性 30
2.7.3.2.1.5 有効性の結論 30
2.7.3.2.2 A4250-005 試験 [5.3.5.1-1] 30
2.7.3.2.2.1 被験者の内訳及び治験薬の曝露 30
2.7.3.2.2.2 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性 30
2.7.3.2.2.3 有効性の結果 31
2.7.3.2.2.4 有効性の結論 45
2.7.3.2.3 A4250-008 試験 [5.3.5.2-1] 46
2.7.3.2.3.1 被験者の内訳及び治験薬の曝露 46
2.7.3.2.3.2 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性 46
2.7.3.2.3.3 有効性の結果 46
2.7.3.2.3.4 有効性の結論 52
2.7.3.2.4 A4250-003 試験 [5.3.5.2-2] 52
2.7.3.2.4.1 被験者の内訳及び治験薬の曝露 52
2.7.3.2.4.2 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性 53
2.7.3.2.4.3 有効性の結果 53
2.7.3.2.4.4 有効性の結論 54
2.7.3.3 全有効性試験の結果の比較検討 54
2.7.3.3.1 データの併合及び統計方法 54
2.7.3.3.1.1 データ提示の概要 55
2.7.3.3.1.2 被験者の内訳、人口統計学的特性、及びベースライン疾患特性 56
2.7.3.3.1.3 有効性解析 56
2.7.3.3.2 併合解析の結果 59
2.7.3.3.2.1 解析対象集団 59

2.7.3.3.2.2 有効性の併合解析結果.....72
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較.....107
2.7.3.3.3.1 部分集団解析：72 週間の投与後に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 70 µmol/L 以下に到達した被験者の割合.....107
2.7.3.3.3.2 部分集団解析：72 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.....113
2.7.3.3.3.3 PFIC-3、PFIC-4、PFIC-6、及び突発性の PFIC 型での有効性の結果.....118
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....119
2.7.3.4.1 非臨床データ.....119
2.7.3.4.2 早期臨床データ.....120
2.7.3.4.3 第 III 相試験結果.....120
2.7.3.4.3.1 Odevixibat の用法・用量（40 及び 120 µg/kg/日）に関する有効性及び安全性の比較（A4250-005 試験）.....121
2.7.3.4.3.2 Odevixibat の有効性評価（A4250-005 及び A4250-008 試験の併合解析）.....124
2.7.3.4.3.3 様々な年齢グループの PFIC 患者での痒み評価及び血清中胆汁酸濃度の改善に対する odevixibat の有効性の評価.....127
2.7.3.4.4 PFIC 患者に対する odevixibat の推奨用法・用量.....128
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性.....129
2.7.3.6 付録.....131
2.7.3.7 参考文献.....133

表目次

表 2.7.3-1 申請適応症に対する odevixibat の有効性評価に用いた臨床試験一覧.....9
表 2.7.3-2 有効性の評価項目：A4250-005 試験.....16
表 2.7.3-3 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の合併症.....23
表 2.7.3-4 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）.....32
表 2.7.3-5 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（FAS、A4250-005 試験）.....33
表 2.7.3-6 ベースラインから 70/72 週時までの血清中胆汁酸濃度の変化（µmol/L）（FAS、A4250-008 試験）.....47
表 2.7.3-7 72 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（FAS、A4250-008 試験）.....50
表 2.7.3-8 ObsRO による引っ掻きスコアの 4 週間ごとのベースラインからの平均変化量（±SD）（FAS、A4250-008 試験）.....52
表 2.7.3-9 ベースラインから投与終了時までの血清中総胆汁酸の変化量（PFIC 患者、A4250-003 試験）.....53

表 2.7.3-10 試験、コホート、及び投与別のデータ提示.....55
表 2.7.3-11 併合解析に含めた被験者数.....56
表 2.7.3-12 有効性評価項目：併合解析.....57
表 2.7.3-13 試験、コホート、及び投与別の被験者の内訳（FAS、併合データ）.....61
表 2.7.3-14 コホート及び投与別の人口統計学的特性（FAS、併合データ）.....64
表 2.7.3-15 ベースラインでの身体計測値の概要（FAS、併合データ）.....65
表 2.7.3-16 コホート及び投与別のベースライン疾患特性（FAS、併合データ）.....68
表 2.7.3-17 ベースラインの肝機能及び腎機能の概要（FAS、併合データ）.....69
表 2.7.3-18 投与期間中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/LL 以下に到達した被験者の割合（FAS、併合データ）.....73
表 2.7.3-19 NAPPED 基準に基づき血清中胆汁酸濃度が 75%以上低下した被験者の割合（FAS、併合データ）.....76
表 2.7.3-20 NAPPED 基準に基づき血清中胆汁酸濃度が 65 µmol/L（26.6 µg/mL）未満に低下した PFIC-1 患者及び 102 µmol/L 未満に低下した PFIC-2 患者の割合（FAS、併合データ、PFIC-1 及び PFIC-2 患者）.....77
表 2.7.3-21 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）.....78
表 2.7.3-22 ObsRO による痒み評価（午前及び午後それぞれで）が改善した評価の割合（FAS、併合データ）.....80
表 2.7.3-23 1 ヵ月又は 3 ヵ月ごとの ObsRO による痒み評価（午前及び午後の併合）が臨床的に意味のある改善をした被験者（レスポンダー）の割合（FAS、併合データ）.....81
表 2.7.3-24 ベースラインからの成長パラメータの変化（FAS、併合データ）.....90
表 2.7.3-25 肝生化学的パラメータのベースライン値、及びベースラインから各来院時までの平均変化量（±SD）（FAS、併合データ）.....92
表 2.7.3-26 ベースラインから各来院時までの PELD スコアの変化量（FAS、12 歳未満の被験者、併合データ）.....96
表 2.7.3-27 ベースラインから各来院時までの MELD スコアの変化量（FAS、12 歳以上の被験者、併合データ）.....97
表 2.7.3-28 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（FAS、併合データ）.....99
表 2.7.3-29 保護者が記入した PedsQL の総合スコアのベースラインから 96 週時までの変化（FAS、併合データ）.....102
表 2.7.3-30 家族への影響に関する PedsQL の総合スコアのベースラインから 96 週時までの変化（FAS、併合データ）.....103
表 2.7.3-31 血清中胆汁酸濃度に関する評価項目の解析結果（A4250-005 試験、FAS）.....121
表 2.7.3-32 そう痒に関する評価項目の解析結果（A4250-005 試験、FAS）.....122
表 2.7.3-33 TEAE の概要（A4250-005 試験、安全性解析対象集団）.....123
表 2.7.3-34 Odevixibat 群全体で発現割合が 5%以上の TEAE（A4250-005 試験、安全性解析対象集団）.....124

表 2.7.3-35　年齢別の 24 週間において痒み評価が改善した評価の割合（FAS、A4250-005 試験）
.....127
表 2.7.3-36　A4250-003 試験、A4250-005 試験、A4250-008 試験、及び A4250-J005 試験の主要な有効性の結果.....131

図目次

図 2.7.3-1　ベースラインから 22/24 週時までの各来院時の血清中胆汁酸濃度が 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（FAS、A4250-005 試験）
.....34
図 2.7.3-2　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）.....35
図 2.7.3-3　累積週別の 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の平均値（±SE）（FAS、A4250-005 試験）.....37
図 2.7.3-4　月ごとのスコアに基づく 12 及び 24 週時の ObsRO による痒み評価（午前及び午後の併合）が改善した被験者の割合（FAS、A4250-005 試験）.....38
図 2.7.3-5　ObsRO による引っ掻きスコアの 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）.....39
図 2.7.3-6　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）.....41
図 2.7.3-7　24 週時の GIC による引っ掻き及び睡眠の変化（FAS、A4250-005 試験）.....45
図 2.7.3-8　A4250-005 試験で odevixibat 群であった被験者（コホート 1）での A4250-005 試験のベースラインから各来院時までの血清中胆汁酸濃度の変化量（µmol/L）（FAS、A4250-008 試験）.....49
図 2.7.3-9　A4250-008 試験のベースラインから各来院時までの血清中胆汁酸濃度の変化量（µmol/L）（FAS、A4250-008 試験）.....49
図 2.7.3-10　累積週別の 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の平均値（±SE）（FAS、A4250-008 試験）.....51
図 2.7.3-11　ベースラインから 96 週時までの各来院時の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）
.....73
図 2.7.3-12　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）.....75
図 2.7.3-13　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）.....79
図 2.7.3-14　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）.....83
図 2.7.3-15　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）.....86