図 2.7.3-16 ベースラインからの身長及び体重の Z スコアの平均変化量（±SE）（FAS、併合データ）.....88
図 2.7.3-17 ベースラインからの ALT（U/L）、AST（U/L）、及び総ビリルビン（μmol/L）の平均変化量（±SE）（FAS、併合データ）.....94
図 2.7.3-18 Kaplan-Meier 曲線：胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植までの時間（FAS）.....100
図 2.7.3-19 保護者が記入した GIC による引っ掻き行動のベースラインからの変化（FAS、併合データ）.....104
図 2.7.3-20 保護者が記入した GIC による睡眠のベースラインからの変化（FAS、併合データ）.....105
図 2.7.3-21 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 70%以上低下、又は 70 μmol/L 以下に到達した被験者の割合（%）のフォレストプロット（FAS、併合データ、odevixibat 群全体）.....109
図 2.7.3-22 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のフォレストプロット（FAS、併合データ）.....114
図 2.7.3-23 A4250-005 試験（40 μg/kg/日投与）でのノンレスポンダーから A4250-008 試験（120 μg/kg/日投与）での 96 週間の投与期間中にレスポンダーになった被験者のそう痒スコアの月次推移.....125
図 2.7.3-24 A4250-005 試験（40 μg/kg/日投与）でのノンレスポンダーから A4250-008 試験（120 μg/kg/日投与）での 96 週間の投与期間中にレスポンダーになった被験者の血清中胆汁酸濃度の推移.....126

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）
^{75}SeHCAT	tauro-23-[^{75}-Se]selena-25-homocholic acid	タウロ-23-[^{75}Se]セレナ-25-ホモコール酸
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ApoE	Apolipoprotein E	アポリポプロテイン E
APRI	AST to platelet ratio index	AST 対 血小板比指数
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{0-12}	Area under the effect-time curve from zero to 12 h	12 時間までの濃度対時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
BRIC	benign recurrent intrahepatic cholestasis	良性反復性肝内胆汁うっ滞症
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾患予防管理センター
CI	confidence interval	信頼区間
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	-
COA	Clinical outcome assessment	-
CSR	clinical study report	総括報告書
DSMB	Data and Safety Monitoring Board	データ安全性モニタリング委員会
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
ED	effective dose	有効量
eDiary	electronic diary	電子日誌
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過率
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E_{max}	Maximum effect	最大効果
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FIB-4	fibrosis-4	-
γ-GT	Gamma glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GIC	global impression of change	変化に関する全体的な印象
GIS	global impression of symptoms	症状に関する全体的な印象
IBAT	Ileal bile acid transporter	胆汁酸トランスポーター
INR	international normalized ratio	国際標準化比
ISE	Integrated Summary of Effectiveness	-
LFT	Liver function test	肝機能検査
LPA	Lysophosphatidic acid	リゾホスファチジン酸
LS	least squares	最小二乗
MELD	Model for end-stage liver disease	末期肝疾患評価モデル
MMRM	mixed-effect model for repeated measures	-
NAPPED	Natural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion	-
NCI	National Cancer Institute	-
ObsRO	Observer-reported outcome	観察者報告アウトカム
ODWG	Organ Dysfunction Working Group	-
P50	50th percentile	50 パーセンタイル
p-C4	Plasma 7α-hydroxy-4-cholensten-3-one concentration	血漿中 7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン濃度

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）
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PEBD	Partial external biliary diversion	部分的胆汁外瘻術
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory	-
PELD	paediatric end-stage liver disease	小児末期肝疾患
PFIC	progressive familial intrahepatic cholestasis	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PO-SCORAD	Patient-Oriented SCORing Atopic Dermatitis	-
PP	Per protocol	治験実施計画書に適合した
PRO	Patient-reported outcome	患者報告アウトカム
QoL	Quality of life	生活の質
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event	治験薬投与後に発現した有害事象
UDCA	Ursodeoxycholic acid	ウルソデオキシコール酸
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VAS	visual analogue scale	視覚的アナログ尺度

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 Odevixibat の有効性を評価した試験のデザイン

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）患者に対する odevixibat 投与の有効性を評価した試験の概要を表 2.7.3-1 に示す。Odevixibat の有効性を、第 III 相、多施設共同、非盲検の A4250-J005 試験に組み入れられ、遺伝子検査で PFIC-1 又は PFIC-2 であると確定診断された日本人小児患者 3 例で主に評価した。本治験では、odevixibat を 24 週間（用量調整期）、72 週間（継続投与期）、及び odevixibat の通常処方が可能になるまで（追加投与期）投与し、評価することとした。Odevixibat の開始用量は 40 µg/kg/日とし、安全性に問題が認められない場合は 120 µg/kg/日に増量した。A4250-J005 試験に加え、海外で実施した 2 つの第 III 相試験（A4250-005 及び A4250-008 試験）の結果も本概要に示す。A4250-005 試験は、第 III 相、多施設共同、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、遺伝子検査で PFIC-1 又は PFIC-2 であると確定診断された 62 例の小児患者を組み入れた。本治験では、2 用量の odevixibat（40 又は 120 µg/kg/日）及びプラセボを 24 週間投与して評価した。Odevixibat の長期有効性を非盲検の継続投与試験である A4250-008 試験で評価した。A4250-005 試験から A4250-008 試験に移行した被験者（コホート 1）は odevixibat の継続投与が可能であった。A4250-005 試験に不適格となった、又は A4250-005 試験の組入れ期間終了後に A4250-005 試験の適格となったすべての病型の PFIC 患者を A4250-008 試験で追加されたコホート（コホート 2）に組み入れた。A4250-008 試験には合計で 116 例が組み入れられ、このうち 37 例が A4250-005 試験で odevixibat を投与された被験者、79 例が初めて odevixibat を投与される被験者（A4250-005 試験でプラセボを投与された被験者 19 例、コホート 2 に組み入れられた被験者 60 例）であった。本概要には、A4250-008 試験の主要な評価時点である投与後 72 週時のデータを示す。全 116 例は 72 週間の投与期間を完了、又は 72 週時までに投与中止した。Odevixibat が市販されていない地域では、治療継続のための任意の継続投与期間を実施することとした。最終の併合解析のデータカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日である。

また、申請適応症に対する odevixibat 投与の有効性を支持するデータとして、欧州で実施された第 II 相、A4250-003 試験の結果も示す。本治験では、PFIC 患者 10 例（再登録 3 例）を含む、胆汁うっ滞性そう痒症の小児患者 20 例（4 例は最初のコホートを完了した後、治験実施計画書で許容されているとおり、2 回目のコホートに再登録されたため、延べ 24 例）に 5 用量の odevixibat（10～200 µg/kg/日）を投与して評価した。

第 III 相試験及び第 II 相試験の主要な試験デザインの概要を 2.7.3.1.2 項に要約する。個々の試験の人口統計学的特性、ベースライン時の疾患特性、及び有効性の結果を 2.7.3.2 項に要約する。また、odevixibat の申請用量及び適応症の妥当性を総合的に判断するため、A4250-005 及び A4250-008 試験に組み入れたすべての外国人被験者の人口統計学的特性、ベースライン時の疾患特性、及び有効性の結果を併合解析した結果を 2.7.3.3.2 項に示す。

Odevixibat の申請用法及び用量を支持する第 I 相試験（A4250-001 試験）の結果を第 II 相及び第 III 相試験の関連データとともに 2.7.3.4 項に要約する。

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

Study ID Study Dates[a] (Status)	Study Centres[b] (Location)	Phase Study Design	Study Population	Dose Regimen/ Duration	Primary Efficacy Endpoint	No. Of Patients Treated	Sex Median Age Race
A4250-J005 [5.3.5.1-2] [redacted]20[redacted] - Ongoing	3 (Japan)	Phase 3, open-label study	Cohort 1: Japanese patients with PFIC-1 or PFIC-2 Cohort 2: Japanese patients with PFIC who do not meet Cohort 1 criteria	Odevixibat 40 µg/kg/day or 120 µg/kg/day, administered PO, QD for 96 weeks (Dose adjustment period :24 weeks, Dose maintenance period : 72 weeks), and Extension period.	Dose adjustment period: The proportion of patients experiencing at least a 70% reduction in serum bile acids concentration from baseline to Week 24 or reaching a level ≤70 µmol/L after 24 weeks of treatment The proportion of improvement in itching assessment over the 24-week treatment period Dose Maintenance Period and Extension period: Change from baseline in s-BA after 72 weeks of treatment The proportion of positive pruritus assessment at the subject level over the 72-week treatment period using the ObsRO instrument	Total 3 Cohort 1: 2 Cohort 2: 1	1M/2F 7.0 yrs 3 Japan
A4250-005 [5.3.5.1-1] [redacted]20[redacted] - [redacted]20[redacted] (Complete)	33 (US, Canada, Europe, Middle East, Australia)	Phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled	Paediatric patients with PFIC-1 or PFIC-2	Oral administration of 40 µg/kg or 120 µg/kg odevixibat or matching placebo daily for 24 weeks	Europe and RoW: Proportion of patients who experienced at least a 70% reduction in serum bile acids concentration from baseline to the end of treatment or reached a level ≤70 µmol/L compared to placebo after 24 weeks of treatment US: Proportion of positive pruritus assessments at the patient level over the 24-week treatment period	Odevixibat: 40 µg/kg: 23 120 µg/kg: 19 Placebo: 20	31M/31F 3.2 yrs 52W/2B/2A/ 6 Other
A4250-008 [5.3.5.2-1] [redacted]20[redacted] - Ongoing[c]	32 (US, Canada, Europe, Middle East, Australia)	Phase 3, open-label extension study	Cohort 1: Patients with PFIC-1 or PFIC-2 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	Europe and RoW: Change from baseline in serum bile acids after 72 weeks of treatment. US: Proportion of positive pruritus assessments at the patient level over the 72-week treatment period	Total 116 Cohort 1: 56 Cohort 2: 60	64M/52F 3.70 yrs 100W/3B/7A/ 6 Other

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（続き）

Study ID Study Dates[a] (Status)	Study Centres[b] (Location)	Phase Study Design	Study Population	Dose Regimen/ Duration	Primary Efficacy Endpoint	No. Of Patients Treated	Sex Median Age Race
A4250-003 [5.3.5.2-2] [redacted]20[redacted]- [redacted]20[redacted] (Complete)	6 (Europe)	Phase 2, multiple center, single- and multiple-dosing open-label study	Paediatric patients with cholestatic pruritus	Single oral dose of 10, 30, 60, 100, or 200 µg/kg odevixibat. Each patient then received daily dosing for 4 weeks after a 14-day washout	Change in total serum bile acids after 4 weeks of treatment	20 (4 of whom were re-enrolled)[d]	15M/9F 6 years

A: Asian; B: Black; F: female; ID: identification; M: male; No.: number; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis; PO: orally; QD: once daily; RoW: rest of world; US: United States; W: white.

a Date of first patient dosed to last patient last visit.

b Centers that enrolled patients are included.

c Primary 72-week treatment complete; patients in regions where odevixibat is not commercially available could remain on treatment in an optional extension period; data cutoff [redacted]20[redacted].

d Re-enrolled patients were treated as unique patients in each cohort for analyses.

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

2.7.3.1.2.1 A4250-J005 試験デザインの特徴

本項では、日本人 PFIC 患者を対象とした A4250-J005 試験の主要なデザインの特徴を要約し、考察する。治験デザインの詳細は[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験総括報告書（CSR）に示す。

2.7.3.1.2.1.1 概要

A4250-J005 試験は、PFIC-1 及び PFIC-2 の日本人小児患者（コホート 1）、コホート 1 の基準に該当しない日本人 PFIC 患者（コホート 2）を対象に、odevixibat 40 又は 120 μg/kg を 1 日 1 回、24 週間（用量調整期）、その後 72 週間（継続投与期）、さらに odevixibat の通常処方が可能になるまで（追加投与期）投与したときの有効性及び安全性を評価する、非盲検、2 期（用量調整期及び継続投与期）、第 III 相試験である。

本治験は、最長 56 日間のスクリーニング期間、96 週間の治療期間（用量調整期：24 週間、継続投与期：72 週間）及び 4 週間のフォローアップ期間で構成される。

なお、本治験では被験者の保護者の設定を必要としたが、被験者が 18 歳以上の場合は保護者の設定を必須としない。ただし、被験者が 18 歳以上で保護者を設定している場合は、保護者は規定された評価を実施することとした。

用量調整期（0 週～24 週：Visit 3～9）:

Odevixibat 40 μg/kg を 1 日 1 回、12 週間投与した。12 週後（Visit 6）に安全性に問題が認められない場合は原則 120 μg/kg に増量し、12 週間投与した（治験薬は計 24 週間投与した）。

継続投与期（24 週～96 週：Visit 10～19）:

24 週間の用量調整期及び Visit 9（Day 168）を完了した被験者は、72 週間の継続投与期に移行し、odevixibat の服用を継続した。用量調整期での治験薬の有効性及び安全性の結果により、用量調整期の最終処方時と同じ用量で服用を開始した。その後は、治験責任（分担）医師の判断で 40 又は 120 μg/kg のいずれかの用量に増減可能とした。

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

追加投与期（96 週～odevixibat の通常処方が可能になった直後の追加投与期来院日）:

72 週間の継続投与期及び Visit 19（Day 672）を完了し、追加投与期に移行することを希望した被験者は、odevixibat の通常処方が可能になった直後の追加投与期終了時来院日まで odevixibat の服用を継続できることとした。治験責任（分担）医師の判断で Odevixibat 40 μg/kg 又は 120 μg/kg の投与を継続（いずれかの用量に増減可能）することとした。

2.7.3.1.2.1.2 評価項目、解析対象集団、及び統計方法

A4250-J005 試験で得られた有効性データの解析方法を以下に要約する。統計方法の詳細は、統計解析計画書（SAP）（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 付録 16.1.9）に示す。

有効性解析は、最大の解析対象集団（FAS）を対象として実施する。

引っ掻きスコアのベースライン値は、投与開始前 14 日間の平均スコアと定義する。

血清中胆汁酸濃度のベースライン値は、スクリーニング期間（Visit 2）及び用量調整期の初回来院時（Visit 3）の投与前値の平均値とする。また、投与開始後 24、48、72 及び 96 週時のデータは、それぞれ 22 及び 24 週時、46 及び 48 週時、70 及び 72 週時、並びに 94 及び 96 週時の平均値として算出する。片方の値が欠測の場合は、欠測ではない方の値を使用する。両方の値が欠測の場合は、当該データを欠測しているとみなす。

主要評価項目

以下の主要評価項目を集計する。

用量調整期：

- ベースラインから 24 週時までに空腹時血清中胆汁酸濃度が 70%以上低下した被験者、又は 24 週間の投与後に空腹時血清中胆汁酸濃度が 70 μmol/L 以下に到達した被験者の割合
  空腹時血清中胆汁酸濃度は、当該評価時点の 2 回の Visit での測定値の平均として計算する。
- 24 週間（用量調整期）において観察者報告アウトカム（ObsRO）による痒み評価が改善した評価の割合
  痒み評価が改善とは、ObsRO の引っ掻きスコアが 1 以下、又は ObsRO に基づくベースラインから 1 ポイント以上の低下と定義される。

継続投与期及び追加投与期：

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

副次評価項目

以下の副次評価項目を集計する。

用量調整期：

- ベースラインから 12 及び 24 週時までの血清中胆汁酸濃度の変化
- ベースラインから 12 及び 24 週時までの血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）濃度の変化
- ベースラインから 12 及び 24 週時までの成長の変化
- 患者報告アウトカム（PRO）及び ObsRO による、ベースラインから 24 週間の用量調整期での睡眠パラメータの変化
- 被験者ごとの 24 週間（用量調整期）において痒み評価が改善した評価の割合
  注）痒み評価が改善とは、そう痒スコアが 1 以下、又は PRO に基づくベースラインから 1 ポイント以上の低下が含まれる。なお、8 歳以上の被験者のみ PRO 評価を行う。
- Visit 又は 4 週ごとの痒み評価が改善した評価の割合
- Visit 又は 4 週ごとの痒み評価（午前）が改善した評価の割合
- Visit 又は 4 週ごとの痒み評価（午後）が改善した評価の割合
- 外科的治療（胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植）が必要となった被験者数

継続投与期及び追加投与期：

- ベースラインから 28、36、46、48、60、70、72、84、94、96 及び 100 週時まで、並びに追加投与期間中すべての来院時（16 週ごと）での血清中胆汁酸濃度の変化
- Visit 又は 4 週ごとの痒み評価が改善した評価の割合
- Visit 又は 4 週ごとの痒み評価（午前）が改善した評価の割合
- Visit 又は 4 週ごとの痒み評価（午後）が改善した評価の割合
- 全死因死亡率、外科的治療（胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植）が必要となった被験者数
  これらの評価項目は、48、72、及び 96 週時まで、並びに追加投与期（16 週ごと）に個別に、又はまとめて評価される。
- ベースラインから 48、72、及び 96 週時まで、並びに追加投与期（16 週ごと）の成長の変化。これは、標準成長曲線と比較した線形成長不足量［年齢に対する身長、体重と体格指数（BMI)］と定義される［Z スコア、50 パーセンタイル（P50）からの標準偏差（SD)］。
- ベースラインから 96 週時まで、及び追加投与期（16 週ごと）の血小板比指数（APRI）スコア及び FIB-4 スコアの変化
- ベースラインから 96 週時まで、及び追加投与期（16 週ごと）の小児末期肝疾患（PELD）/末期肝疾患評価モデル（MELD）スコアの変化

探索的評価項目

以下の探索的評価項目を集計する。

用量調整期：

- 患者／保護者／医師の変化に関する全体的な印象（GIC）により評価された、4、12 及び 24 週時の全体的な症状緩和の評価
- ベースラインから 4 週時までの空腹時血清中胆汁酸濃度の変化
- ベースラインから用量調整期の 4 週間ごとの、ObsRO による引っ掻きスコアの変化
- ベースラインから用量調整期の 4 週間ごとの、PRO 及び ObsRO によるそう痒スコア（午前）の変化
- ベースラインから用量調整期の 4 週間ごとの、PRO 及び ObsRO によるそう痒スコア（午後）の変化
- ベースラインから 24 週時までの Pediatric Quality of Life Inventory（PedsQL）の変化
- ベースラインから 4 週時までの血清中 ALT 濃度の変化
- ベースラインから 4 週時、12 週時及び 24 週時までの総ビリルビンの変化
- ベースラインから 4 週時、12 週時及び 24 週時までの AST 及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GT）の変化
- ベースラインから 24 週時までの他の生化学マーカー及び胆汁酸合成マーカー［オートタキシン、血漿中 7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン濃度（p-C4)］の変化
- ベースラインから 24 週時までの PELD/MELD スコア、APRI スコア、及び FIB-4 スコアの変化

- Fibroscan®又は超音波エラストグラフィーで評価したベースラインから 24 週時までの肝線維化の変化（実施可能な場合）
- 肝臓関連の死亡と肝臓代償不全のイベントの発現
- 全死因死亡率

継続投与期及び追加投与期：

特に断りのない限り、すべての探索的評価項目は、48、72 及び 96 週時に評価される。ベースラインは odevixibat の治験薬投与開始前として計算される。

- ベースラインから 96 週時まで、及び追加投与期（16 週ごと）の ALT、γ-GT、及び総ビリルビン濃度の変化
- 被験者ごとの 72 週間（継続投与期）において痒み評価が改善した評価の割合
  痒み評価が改善とは、そう痒スコアが 1 以下、又は PRO に基づくベースラインから 1 ポイント以上の低下が含まれる。なお、8 歳以上の被験者のみ PRO 評価を行う。
- PRO 及び ObsRO による、ベースラインから 72 週間の継続投与期の睡眠パラメータの変化
- ベースラインから 96 週時まで、及び追加投与期（16 週ごと）の国際標準化比（INR）、アルブミン、肝酵素、白血球数、血小板数の変化
- ベースラインから胆汁酸合成マーカー（オートタキシン、p-C4）の変化
- 患者／保護者／医師の GIC により評価された、28、36、48、72、及び 96 週時、並びに追加投与期（16 週ごと）の全体的な症状緩和の評価
- ベースラインから継続投与期の 4 週間ごとの、ObsRO による引っ掻きの変化
- ベースラインから継続投与期の 4 週間ごとの、PRO 及び ObsRO によるそう痒スコア（午前）の変化
- ベースラインから継続投与期の 4 週間ごとの、PRO 及び ObsRO によるそう痒スコア（午後）の変化
- ベースラインから 96 週時まで、及び追加投与期（16 週ごと）の PedsQL の変化
- Fibroscan®又は超音波エラストグラフィーで評価した肝線維化の変化（実施可能な場合）

2.7.3.1.2.1.3 主要なデザインの特徴の考察

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

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

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

2.7.3.1.2.2 A4250-005 試験デザインの特徴 [5.3.5.1-1]

本項では、PFIC 患者を対象とした A4250-005 試験の主要なデザインの特徴を要約し、考察する。治験デザインの詳細は[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR に示す。

2.7.3.1.2.2.1 概要

A4250-005 試験は、PFIC 患者に、odevixibat 40 又は 120 µg/kg を 1 日 1 回 24 週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較する第 III 相、多施設共同、国際共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験である。本治験では、遺伝子検査で PFIC-1 又は PFIC-2 であると確定診断された、6 ヵ月以上 18 歳以下の患者を組み入れた。このうち、15%以上を PFIC-1 患者が占めることを目標とした。本治験には、第 II 相 A4250-003 試験で前治療歴のある患者を最大 5 例参加可能とした。

投与開始前、最長 8 週間のスクリーニング期間に適格性を判定した。スクリーニング期間中、全患者及びその保護者に電子日誌（eDiary）を提供し、Albireo 社の PRO 及び ObsRO に従って、痒み、引っ掻き、及び睡眠障害を 1 日 2 回評価した。PRO は 8 歳以上の被験者が、ObsRO は全年齢の被験者の保護者が入力した。午前の患者日誌は、被験者の起床後速やかに入力することとし、夜間の痒み及び引っ掻きの重症度、睡眠障害の程度、並びに起床時の疲労度を入力した（午前のスコア）。午後の患者日誌は、被験者の就寝直前に入力することとし、昼間の痒み及び引っ掻きの重症度、並びに疲労度の評価を入力した（午後のスコア）。

スクリーニング期間完了後、被験者を odevixibat 40 又は 120 µg/kg/日、並びにプラセボに 1:1:1 の比で無作為に割り付けた。無作為化前に、少なくとも 7 日間の間隔を空けて採取した 2 検体で血清中胆汁酸濃度の平均値が 100 µmol/L 以上であり、重大なそう痒の既往歴を有し、保護者が入力した eDiary で無作為化前 2 週間の引っ掻きスコアの平均値が 2 以上（0～4 の尺度）と報告された患者を無作為化の対象とした。PFIC の病型（PFIC-1、PFIC-2）及び年齢カテゴリー（生後 6 ヵ月以上 5 歳以下、6 歳以上 12 歳以下、13 歳以上 18 歳以下）で層別化して無作為化した。A4250-003 試験から移行した被験者については、層別化因子にかかわらず、別途無作為化リストを作成した。適格性基準を満たした被験者は 24 週間の投与期間に移行し、割り付けられた投与を受けた。有効性及び安全性評価のため、被験者は 4、8、12、18、22、及び 24 週時／投与終了時に来院した。

血清中胆汁酸、肝機能検査（LFT）、そう痒（PRO 及び ObsRO による痒み及び引っ掻き）、睡眠パラメータ、成長、生化学マーカー（オートタキシン、p-C4）、生活の質（QoL）（PedsQL）、GIC 及び症状に関する全体的な印象（GIS）で有効性を評価した。米国食品医薬品局（FDA）の要請に基づき、PRO 及び ObsRO 以外の意味のある変化を被験者／保護者が報告できるよう本治験終了時のインタビューを実施した。治験終了時のインタビューでは「質問 1. あなた又はあなたのお子さんは、投与期終了時に治験薬投与による変化を経験しましたか？□はい／いいえ」、「質問 2. その変化は意味のあるものでしたか？□はい／いいえ」、「質問 3. どのような点で有意義でしたか？」の 3 つの質問をした。

治験期間中の安全性評価項目には、理学的検査（皮膚検査を含む）、バイタルサイン、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、凝固検査、脂溶性ビタミン濃度、尿検査を含む）、併用薬の使用、及び有害事象が含まれた。

A4250-005 試験で 24 週間の投与期間を完了した被験者は、非盲検の継続投与試験（A4250-008 試験）に参加可能とした。A4250-005 試験の治験実施計画書第 6 版への改訂前には、12 週間以上の投与完了後、改善が認められない又は耐え難い症状があった被験者は、投与終了時来院を完了し、早期に A4250-008 試験に移行することが可能であった。

2.7.3.1.2.2.2 評価項目、解析対象集団、及び統計方法

A4250-005 試験で解析した有効性の評価項目を地域別に表 2.7.3-2 に示し、解析方法を要約する。統計方法の詳細は、統計解析計画書（SAP）（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Appendix 16.1.9）に示す。

表 2.7.3-2 有効性の評価項目：A4250-005 試験

Endpoint Type and Region	Endpoint Description
Primary	
Europe and RoW	Proportion of patients who experienced at least a 70% reduction in serum bile acids concentration from baseline to the end of treatment or reached a level ≤70 µmol/L compared to placebo after 24 weeks of treatment
US	Proportion of positive pruritus assessments at the patient level over the 24-week treatment period based on the Albireo ObsRO instrument where a positive pruritus assessment was defined as a scratching score of ≤1 or at least a 1-point drop from baseline on the Albireo ObsRO instrument
Secondary	
All Regions	• Change from baseline to Week 12 and to Week 24 in serum bile acids, ALT, and growth • Proportion of patients achieving a clinically meaningful reduction in pruritus estimated from anchor- and distribution-based approaches in the blinded psychometric analysis at Weeks 12 and 24. • Change in sleep parameters measured with the Albireo PRO and ObsRO instruments by each 4-week interval over the 24-week treatment period • Proportion of individual assessments meeting the definition of a positive pruritus assessment at the patient level over the 24-week treatment period as reported on the Albireo PRO instrument • Proportion of individual assessments (AM and PM combined and separately) meeting the definition of a positive pruritus assessment at the patient level from Weeks 0-4, Weeks 0-8, Weeks 0-12, Weeks 0-18, Weeks 0-20, Weeks 0-24, respectively, and the proportion of positive pruritus assessments at each 4-week interval as reported on the Albireo ObsRO instrument • Number of patients undergoing biliary diversion surgery or liver transplantation • Number and percent of patients achieving positive pruritus assessment for more than 50% of the time during the 24-week treatment period

表 2.7.3-2　有効性の評価項目：A4250-005 試験（続き）

Endpoint Type and Region	Endpoint Description
Exploratory	

All Regions	• Assessment of Global Symptom Relief at Weeks 4, 12, and 24 as measured by patient, caregiver, and clinician via the GIC and GIS items
	• Change from baseline in serum bile acids at Week 4
	• Change in pruritus, as indexed by caregiver-reported observed scratching, from baseline by each 4 week-interval of the treatment period as measured by the Albireo ObsRO instrument
	• Change from baseline by each 4-week interval of the treatment period in:
	  • Patient- and observer-reported nighttime itching and scratching severity scores (AM scores and PM scores), respectively as measured by the Albireo PRO and ObsRO instruments
	  • Pooled pruritus score including observer-reported scratching for patients <8 years of age and patient-reported itch severity for patients ≥8 years of age as measured by the Albireo PRO and ObsRO instruments
	  • Additional patient- and observer-reported sleep parameters (e.g. tiredness and number of awakenings) as measured by the Albireo PRO and ObsRO instruments.
	• Change from baseline to Week 24 in:
	  • PedsQL
	  • Other biochemical markers and measures of bile acids synthesis (autotaxin, p-C4)
	  • PELD/MELD, APRI, and FIB-4 scores
	  • Stage of liver fibrosis as assessed by Fibroscan® (where available)
	• Change from baseline in serum ALT at Week 4 and change in AST, GGT, and total bilirubin at Weeks 4, 12, and 24
	• Changes from baseline in the average scratching score based on the Albireo ObsRO instrument in the last 2 weeks before treatment termination were assessed for patients who answered Yes and who answered No to Questions 1 or 2 in the exit survey

ALT: alanine aminotransferase; APRI: AST to platelet ratio index; AST: aspartate aminotransferase; FIB-4: fibrosis-4; GGT: gamma-glutamyl transferase; GIC: global impression of change; GIS: global impression of symptom; MELD: model for end-stage liver disease; ObsRO: observer-reported outcome; p-C4: plasma 7α-hydroxy-4-cholesten-3-one; PedsQL: paediatric quality of life inventory; PELD: paediatric end-stage liver disease; PRO: Patient Reported Outcome; RoW: rest of world; US: United States.

FAS を、無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者と定義した。FAS を有効性解析の主な解析対象集団とし、割り付けた投与に基づき解析した。

有効性の主要評価項目

欧州及びその他の地域での有効性の主要評価項目は、ベースラインから投与終了時までに血清中胆汁酸濃度が 70%以上低下した被験者、又は 24 週間の投与後に血清中胆汁酸濃度が 70 µmol/L（28.6 µg/mL）以下に到達した被験者の割合であった。ベースライン時の血清中胆汁酸濃度を初回投与直前の 2 検体の平均値とし、投与終了時の血清中胆汁酸濃度を投与開始後 22 及び 24 週時の平均値とした。被験者のベースライン値が 70 µmol/L 以下の場合、70%以上低下の基準のみで判定した。投与終了時のデータが欠損していた被験者は非レスポンダーに分類した。層別化因子を考慮した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用い、投与終了時のレスポンダーの割合を odevixibat 群とプラセボ群で比較した。レスポンダーの割合と 95%信頼区間（CI）、CMH 検定による p 値、及びオッズ比と Clopper-Pearson の 95%正確 CI を算出した。ま

た、層別化因子で未調整のレスポンダーの割合の差と非条件付きの 95%正確 CI を算出した。共通リスク差（すなわちレスポンダーの割合の差）の層別化因子で調整した Miettinen-Nurminen（スコア）CI を算出し、共通オッズ比の正確 CI を Vollset、Hirji、及び Elashoff の報告（Vollset SE, et al., 1991）に基づくアルゴリズムを用いて算出した。

治験実施計画の相談での欧州医薬品庁（EMA）による要求に従い、NAPPED コンソーシアム（van Wessel DBE, et al., 2019; van Wessel DBE, et al., 2020）の最近の報告に基づきベースラインからの血清中胆汁酸濃度低下を評価する事後解析を行った。両文献は外科的治療（胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術）による血清中胆汁酸濃度低下が自己肝生存に与える影響について報告している。NAPPED 2019 及び 2021 の報告では、外科的治療（胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術）による血清中胆汁酸濃度の低下が小さかった患者と比較して、血清中胆汁酸濃度が 65 µmol/L 未満に低下した PFIC-1 患者で自己肝生存率が有意に高かった（$p = 0.03$）（van Wessel DBE, et al., 2019; van Wessel DBE, et al., 2021）。NAPPED 2020 年の報告では、外科的治療後 15 年間、肝移植せずに生存する確率が、血清中胆汁酸濃度の 75%以上低下、又は 102 µmol/L 未満に到達した PFIC-2 患者で有意に高かった（$p < 0.001$）（van Wessel DBE, et al., 2020）。

これらに基づき、血清中胆汁酸の主要解析と同じ統計方法を用いて以下 2 つの事後解析を行った。

- ベースラインから最終来院時までに血清中胆汁酸濃度が 75%以上低下した被験者の割合（4 週時に投与中止した被験者を除く）。
- 最終来院時に血清中胆汁酸濃度が 65 µmol/L 未満に低下した PFIC-1 及び 102 µmol/L 未満に到達した PFIC-2 の被験者の割合（ベースライン時の血清中胆汁酸濃度が基準値未満の被験者を除く）。

米国での有効性の主要評価項目は、24 週間において痒み評価が改善した評価の割合であった。痒み評価の改善を ObsRO の引っ掻きスコアが 1 以下、又はベースラインから 1 ポイント以上の低下と定義した。被験者のベースライン時の四捨五入後の平均スコアが 1 以下の場合、ベースラインから 1 ポイント低下の基準のみで判定した。投与群、ベースラインのそう痒スコア（午前及び午後）、層別化因子を含めた共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。各投与群の最小二乗（LS）平均値及び標準誤差（SE）、並びにプラセボ群に対する各 odevixibat 群の LS 平均値の差（SE）、95%CI、及び p 値（可能な場合）を算出した。間欠的な欠測データ及び投与中止後の計画されていた評価時点の欠測データは痒み評価が改善しなかったものとして扱った。死亡、胆汁内瘻術、胆汁外瘻術、又は肝移植などのレスキュー治療開始後の計画されていた評価も痒み評価が改善しなかったものとして扱った。投与の有無に関わらず Day 168 までの痒み評価を解析に含めた。24 週間の投与期間に計画された全 336 の評価（すなわち、午前及び午後の評価を 24 週間又は 168 日間）を評価項目の分母に含めた。ただし、投与を完了した被験者（すなわち、24 週時の評価を完了した被験者）の痒みの最終評価が Day 168 より前に行われた場合、解析に用いる分母を最終評価日の値の 2 倍とし、ObsRO 及び PRO のそれぞれで決定した。

各主要評価項目の解析では、2 用量の odevixibat 群とプラセボ群との比較で第 1 種の過誤の確率を片側 0.025 に抑えるため、閉手順の併合解析を用いた。閉手順では、最初に odevixibat 40 及び 120 µg/kg/日群の併合データ（odevixibat 群全体）をプラセボ群と比較し、p 値が片側 0.025 以下であった場合に 40 µg/kg/日群とプラセボ群及び 120 µg/kg/日群とプラセボ群を比較して片側 p

値を算出した。p 値がいずれも 0.025 以下の場合、両用量群で有意な治療効果が認められたとし、一方のみが 0.025 以下の場合、該当の投与群で有意な治療効果が認められたと判断した。

Odevixibat 40 及び 120 µg/kg/日群の主要評価項目の結果を比較する事後解析も実施した。用いた統計方法は、上記の有効性の主要解析と同様であった。

主要解析の頑健性を評価するため、有効性の主要評価項目について感度分析／補足解析を行った（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Section 9.7.1.13.1）。欧州及びその他の地域の主要評価項目であるベースラインからの血清中胆汁酸濃度の変化量について、ロジスティック回帰モデル用いて補足解析した。ティッピングポイント解析で、投与終了時の欠測データの影響を評価した。また、ベースライン時の血清中胆汁酸濃度が 70 µmol/L 以下の被験者を除外して解析した。米国の主要評価項目である痒み評価が改善した評価の割合に対する感度分析／補足解析として、ランクスコアに基づくノンパラメトリック ANCOVA モデルを用いた解析、ベースライン時のスコアを四捨五入せずに用いた解析、Day 168 までの最終報告データを含めた解析、ベースライン時の午前又は午後の平均スコアが 0 又は 1 であった被験者を除外した補足解析を行った。さらに、ベースラインのそう痒スコア、投与群、期間、投与と期間の交互作用、及び無作為化のための層別化因子を含めた mixed-effect model for repeated measures（MMRM）モデルを用いて、午前及び午後それぞれのそう痒スコアで最終 28 日間の治療効果を比較した。FDA の要請に基づき、投与終了時の痒み評価が欠測であった場合及び投与終了時が 24 週時より後であった被験者の Day 168 より後の痒み評価を含めた場合の影響を評価するため、事後的に追加で感度分析した。本解析では、投与を完了した全被験者の分母を 24 週来院日の値の 2 倍とし、痒み評価の主要評価項目と同様の統計方法で解析した。

有効性の副次評価項目

有効性の副次評価項目として、FAS を対象に血清中胆汁酸濃度、ALT、成長、並びに PRO 及び ObsRO による睡眠パラメータの各評価時点の測定値及びベースラインからの変化を記述統計量で要約した。また、ベースラインからの平均変化量を図示した。

血清中胆汁酸、ALT、及び成長の変化を、ベースライン値、PFIC の病型、年齢カテゴリー、投与群、来院、投与とベースライン値の交互作用、及び投与と来院の交互作用を含む MMRM モデルを用いて解析した。

12 及び 24 週時のそう痒スコアに基づくレスポンダーの割合を、血清中胆汁酸の主要解析で規定したものと同様のモデルで解析した。レスポンダー（臨床的に意味のあるそう痒スコアの変化の閾値）を定義するため、患者日誌で収集した、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で利用可能な全データを用いて、ObsRO に基づく患者日誌データの盲検化された心理測定分析を行った。この時点で、無作為化された 73%の被験者が A4250-005 試験の 24 週間の投与期間を完了、又は早期に A4250-008 試験に移行していた。閾値の設定にはアンカー法、分布法、及び受信者動作特性に基づくアプローチを用いた。患者内の臨床的に意味のある改善の一次推定値を、GIC 及び GIS をアンカーとしたアンカー法に基づいて推定した。ObsRO による痒み評価の主要アンカーとして保護者による GIS 及び医師による GIC を用いた。月ごと（4 週間ごと）及び 2 週間ごとの引っ掻きスコアの変化を用いて、ベースラインから 12 及び 24 週時までの変化量の閾値を設定し、24 週時の月ごと（4 週間ごと）のスコアを主要スコアとした。毎日のスコア（午前及び午後の併合）

並びに夜間（午前のスコア）及び昼間（午後のスコア）を解析した。全アンカーの盲検解析結果から、ObsRO による引っ掻きスコアの臨床的に意味のある変化の閾値として、1 ポイント低下が支持された。PRO の利用可能なデータは限られていたため、臨床的に意味のある変化の閾値を推定できなかった。臨床的に意味のある変化の閾値を推定したこれらの解析の詳細（Psychometric Analysis Report）を[5.3.5.3-1] Pruritus Clinical outcome assessment（COA）Dossier の Appendix G に添付した。

ベースラインから 4、8、12、18、及び 24 週時までの痒み評価が改善した（痒み評価の改善の定義を満たす）評価の割合、及び 24 週間の投与期間で 4 週間ごとの痒み評価（午前又は午後のスコア）が改善した評価の割合を、米国の主要解析で規定したモデルを用いて解析した。痒み評価が改善している期間が 50%超であった被験者数及び割合を投与群別に要約し、米国の主要評価項目の解析と同様の方法で解析した。

胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植が必要となった被験者数及び割合を記述統計量で要約した。イベント発生までの時間データが適切な場合は Kaplan-Meier 曲線を用いた。Brookmeyer-Crowley 法及び CI 算出のための対数変換により、各投与群のイベントが無い期間の中央値及びその 95%CI を算出した。

有効性の探索的評価項目

探索的評価項目として、GIC 及び GIS、PedsQL、ALT、AST、γ-GT、オートタキシン、p-C4、PRO 及び ObsRO によるそう痒及び引っ掻きスコア、PRO 及び ObsRO による睡眠パラメータ、PELD/MELD スコア、APRI スコア、並びに FIB-4 スコアを記述的に解析した。

有効性の部分集団解析

有効性の主要評価項目及び選択された副次評価項目（ベースラインから各来院時までの血清中胆汁酸、ALT、及び成長の変化）について、年齢カテゴリー（生後 6 ヵ月以上 5 歳以下、6 歳以上 12 歳以下、13 歳以上 18 歳以下）、PFIC の病型（PFIC-1、PFIC-2）、地域（米国、欧州、その他の地域）、性別（男性、女性）、人種（白人、非白人）、民族（ヒスパニック系、非ヒスパニック系、不明）、ベースライン時の血清中胆汁酸濃度（250 µmol/L 以上、250 µmol/L 未満）、Child-Pugh 分類（A、B、C）、National Cancer Institute（NCI）Organ Dysfunction Working Group（ODWG）基準に基づく肝機能障害の状態（正常、軽度、中等度、重度）、PFIC-2 患者の胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）型、並びにウルソデオキシコール酸（UDCA）及びリファンピシンの使用状況（単独又は併用）で部分集団解析した。各投与群の被験者数が 10 例以上の場合のみ、上述の主要又は副次評価項目と同様の統計解析を行った。いずれかの投与群の被験者数が 10 例未満の場合、p 値は算出せず記述統計量のみを示した。

2.7.3.1.2.2.3 主要なデザイン上の特徴の考察

2.7.3.1.2.2.3.1 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、24 週間による試験デザインの適切性

A4250-005 試験は、PFIC 患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験としてデザインされた。本治験開始時、PFIC に対する承認された治療法はなかったため、プラセボが本治験の適切な対照薬であった。既知及び未知の危険因子の両者が投与群間で等しく配分され、試験での評価に対する潜在的なバイアスを最小限に抑えるため、無作為化、二重盲検デザインを選

択した。24 週間（約 6 ヵ月）の試験期間は、有効性評価項目による治療効果、並びに安全性及び忍容性を評価するために十分と考えられた。本疾患の重症度及びアンメット・メディカルニーズの高さを考慮した場合、これより長期間のプラセボ対照試験の実施は現実的でないと考えられた。治験開始時点で承認された治療法がない疾患では、長期間のプラセボ対照試験への患者登録が難しく、第 III 相の開発プログラム遂行が遅延する可能性があると考えた。非盲検の A4250-008 試験並びに A4250-005 及び A4250-008 試験の併合解析で長期投与の評価を行った。

2.7.3.1.2.2.3.2　**試験の用量選択**

Odevixibat の第 II 相用量設定試験（[5.3.5.2-2] A4250-003 試験 CSR Section 1.2.4）の有効性及び安全性結果を基に odevixibat 40 及び 120 µg/kg/日を設定した。A4250-003 試験は、胆汁うっ滞性そう痒症と診断された小児被験者 20 例を対象に実施し、そのうち 4 例には 2 用量を投与した。

A4250-003 試験で odevixibat を 30～200 µg/kg の用量範囲で投与後、血清中胆汁酸濃度及びそう痒の改善が認められた。胆汁うっ滞性そう痒症被験者全例での最良効果が認められた用量は、血清中胆汁酸濃度では 60 µg/kg/kg/日、そう痒では 100 µg/kg/日であった。PFIC 患者での最良効果が認められた用量は、血清中胆汁酸濃度及びそう痒の両者で 30 µg/kg/日であった。PFIC 患者は、30～200 µg/kg/日の用量で良好な反応を示したが、A4250-005 試験で投与する用量を 1 用量に絞るための明確な用量反応関係を確立することはできなかった。低用量及び高用量共に有効性が認められたため、40 及び 120 µg/kg/日が本治験の評価に最適な用量であると考えた。用量設定に関する試験成績の詳細を 2.7.3.4 項に示す。

2.7.3.1.2.2.3.3　**層別化の適切性**

本治験では、治療効果に影響を及ぼす可能性のあるベースライン特性の潜在的な不均衡を最小限にするため、無作為化時に層別化を実施した。PFIC の病型（PFIC-1、PFIC-2）及び年齢（生後 6 ヵ月以上 5 歳以下、6 歳以上 12 歳以下、13 歳以上 18 歳以下）の 2 つの層別化因子を選択した。概して、全身症状（膵臓疾患、腸障害、及び聴覚障害）は PFIC-2 患者と比較して PFIC-1 患者で多い（van der Woerd WL, et al., 2010）。PFIC-2 患者は主に肝関連症状のみを呈する。さらに、PFIC-2 患者の肝代償不全は、PFIC-1 患者と比較して進行が速い傾向がある（Davit-Spraul A, et al., 2010）。したがって、PFIC の病型は重要な層別化因子であると考えた。PFIC は進行性疾患のため年齢による層別化を行った。

2.7.3.1.2.2.3.4　**有効性評価項目の設定根拠**

上述のように、本治験の有効性の主要評価項目は地域別に設定した。当初、血清中胆汁酸濃度の低下に基づく主要評価項目は、すべての地域で選択しており EMA により承認されたものであった。しかし、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の Type C meeting で、FDA は Albireo 社に、患者が外科的治療（胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植）が必要となる原因が特にそう痒であることから、本治験の主要評価項目としてそう痒などの「臨床的なベネフィット」を設定するよう要請した。FDA からの要請を受け、米国の主要評価項目を痒み評価の改善に修正した。

いずれの主要評価項目も PFIC の自然経過及び臨床経過に関連している。

胆汁酸の上昇は、PFIC を含む胆汁うっ滞性疾患で見られる肝細胞障害に重要な役割を果たしているとされている。部分的胆汁外瘻術（PEBD）施行後、胆汁酸の変化の短期的な評価では、術後 14 日以内に血清中胆汁酸は低下し、PEBD 施行後の長期的な追跡調査では、血清中胆汁酸

の低下／正常化は自己肝での長期生存と関連していた（p < 0.001）（Schukfeh N, et al., 2012）。試験に組み入れた 24 例のうち 13 例で術後 12 ヵ月時に血清中胆汁酸高値が正常化した。これらの被験者では、血清中胆汁酸の低下はそう痒の軽減又は有意な低下と関連していた。社内での文献レビュー、並びに EMA との協議及び EMA の科学的助言を踏まえ、A4250-005 試験では、血清中胆汁酸低下の改善基準を、血清中胆汁酸濃度が 70%以上低下した、又は血清中胆汁酸濃度が 70 µmol/L 以下に到達と定義した。これらの値の妥当性は NAPPED コンソーシアム（van Wessel DBE, et al., 2019; van Wessel DBE, et al., 2020）の最近の報告で支持されている。両文献は、胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術後による血清中胆汁酸濃度低下が自己肝生存に与える影響について報告している。PFIC-1 患者に関する最初の報告では、胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術自体は自己肝生存の延長に関連しなかったものの、当該手術により血清中胆汁酸濃度が 65 µmol/L 未満に低下した場合、自己肝生存が有意に改善した（p = 0.03）（van Wessel DBE, et al., 2019）。胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術を受けた PFIC-2 患者集団に関するその後の報告では、術後 15 年間、肝移植せずに生存する確率が、血清中胆汁酸濃度の低下が小さかった被験者と比較して、血清中胆汁酸濃度が 75%以上低下、又は 102 µmol/L 未満に到達した被験者で有意に高かった（p < 0.001）（van Wessel DBE, et al., 2020）。これらの公表文献の結果から、PFIC-1 及び PFIC-2 の被験者では、血清中胆汁酸濃度の低下は自己肝生存期間の有意な延長と関連があることが示され、血清中胆汁酸濃度が長期的な転帰のマーカーとして使用できることが支持された。

血清中胆汁酸濃度のベースラインからの低下（70%以上低下、又は 70 µmol/L 以下に到達）を主要な解析に含めるため、ベースライン時の血清中胆汁酸濃度が 100 µmol/L 以上の高値であることを本治験の適格性基準とした。

難治性のそう痒は、PFIC 患者で頻度及び重症度が最も高い症状である（Mehl A, et al., 2016）。そう痒を軽減する薬物療法は、症状緩和というニーズを満たすだけでなく、外科的治療（胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植）の必要性を低下させる点でも、疾患修飾効果があると考えられる。24 週間において痒みの評価が改善した評価の割合を評価項目とした。痒み評価の改善を ObsRO の引っ掻きスコアが 1 以下又はベースラインから 1 ポイント以上の低下と定義した。海外の規制当局の要請に基づき、ObsRO の盲検化データを用いてアンカー法及び分布法による解析を行い、PFIC 患者では引っ掻きスコアの 1 ポイント低下は臨床的に意味がある変化であることを確認した（2.7.3.1.2.2.2 項、[5.3.5.3-1] Pruritus COA Dossier Appendix G）。

選択した副次及び探索的評価項目は、臨床的に重要であり、PFIC 患者での既知の合併症に関連している（表 2.7.3-3）。重度のそう痒は、重度の皮膚損傷（しばしば出血を伴う）、睡眠不足、易刺激性、注意力低下、及び学校の成績低下につながる可能性があるため、本治験では睡眠及び QoL パラメータを評価した。また、PFIC 患者は、健康な小児と比較して成長障害及び発育能力不良を有する。肝トランスアミナーゼ及びビリルビン上昇も PFIC に関連する特徴である。PELD/MELD スコアの評価とともに、これらの臨床検査値異常の測定を行い、肝臓の状態及び肝硬変の臨床徴候をモニタリングした。

表 2.7.3-3　進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の合併症

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

Source: Baker A, et al., 2019

2.7.3.1.2.2.3.5　痒み評価での PRO 及び ObsRO の使用

Albireo 社は、青少年及び成人のそう痒を測定するために現在用いられている方法を確認する目的で文献レビューを実施したが、PFIC 小児患者及び保護者の観点から症状及び影響を適切に評価できる、公的に利用可能な方法は見つからなかった。Itch Reported Outcome instrument（Kamath BM, et al., 2018; Serrano D, et al., 2016）は胆汁うっ滞性肝疾患を有する小児患者のそう痒に患者及び保護者の両面から対応しているようであったが、公的に利用可能でないため、odevixibat の開発プログラムでは使用又は適用できなかった。

本文献レビューに基づき Albireo 社は、胆汁うっ滞性肝疾患の小児患者集団を対象として、痒み、引っ掻き、及び睡眠障害を評価するため新規で PRO 及び ObsRO 評価の方法を開発した。治験依頼者とは独立したグループが実施した A4250-005 試験の最終データの解析により、項目の性能及び心理測定学的特性（信頼性、妥当性、変化の感度）の評価を含む PRO 及び ObsRO の定量的測定特性を確立し、PRO 及び ObsRO がその使用目的に適切であることを確認した。この開発及びバリデーションの詳細は、[5.3.5.3-1] Pruritus COA Dossier 及び[5.3.5.3-2] Sleep Disturbance COA Dossier に示し、以下に簡潔な要約を示す。

Albireo 社は PRO 及び ObsRO の妥当性を確立するため複数のエビデンスを収集した。エビデンスには、特に PFIC に関する情報のほか、密接に関連する胆汁うっ滞性肝疾患（アラジール症候群、胆道閉鎖症、及び硬化性胆管炎）の情報が含まれた。まず、文献レビューを行い、胆汁うっ滞性肝疾患の最も関連のある徴候と症状を特定し、臨床的転帰評価方法を特定した。その後、臨床専門医との協議、並びに胆汁うっ滞性肝疾患を有する患者及びその保護者へのコンセプトを引き出すためのインタビューを実施し、最初の知見を確認し追加した。文献レビュー及びインタビューからの知見を用いて PRO 及び ObsRO の初版を開発した。その後、PRO 及び ObsRO

のそう痒測定の説明、項目、反応尺度を理解する能力評価のため、患者及びその保護者に認知的なインタビューを実施した。

インタビューの過程で PRO を使用できる最低年齢を評価した。これは、インタビューの過程で患者が注意を払う能力、項目を読む能力、項目に答える能力、項目が意味することを説明する能力、カードソーティング作業を完了する能力、レスポンダーの定義の質問に答える能力を含む複数の入力に基づいた。その結果、PRO は 8 歳以上の患者にのみ使用することを決定し、保護者記入の ObsRO は全患者が使用することとなった。

最終的な ObsRO 及び PRO は、そう痒、睡眠障害及び関連する疲労度の重要症状に焦点を当て、それぞれの反応を特徴的な表情、言語アンカー、数及びカラーコードで区別する 0～4 の絵による反応尺度を用いた。PRO の項目は、二択（はい、いいえ）及び評価尺度（例、0＝ かゆみはなかった、1＝ すこしかゆかった、2＝ まあまあかゆかった、3＝ すごくかゆかった、4＝ ものすごくかゆかった）による回答様式が混在した 7 項目で構成した。スコアが高いほど、痒み、睡眠障害、疲労度が大きいことを示す。ObsRO の項目は、二択（はい、いいえ）、評価尺度（例、0＝ 引っ掻き行動はなかった、1＝ 引っ掻き行動は少しあった、2＝ 引っ掻き行動はまあまあった、3＝ 引っ掻き行動は多かった、4＝ 引っ掻き行動はものすごく多かった）、及び数値（例、0～99）による回答様式が混在した 9 項目で構成した。スコアが高いほど、痒み、睡眠障害、疲労度が大きいことを示す。

2.7.3.1.2.3　A4250-008 試験デザインの特徴 [5.3.5.2-1]

本項では、A4250-008 試験の主要なデザインの特徴を要約し、考察する。治験デザインの詳細は[5.3.5.2-1] A4250-008 試験 CSR に示す。

2.7.3.1.2.3.1　概要

A4250-008 試験は、PFIC 患者を対象に、odevixibat 40 及び 120 µg/kg/日を投与したときの長期有効性及び安全性を評価する第 III 相、多施設共同、非盲検継続投与試験である。本治験は、A4250-005 試験結果がまだ盲検化中に開始された。A4250-008 試験の組入れ及び 72 週間の投与期間は完了した。

本治験の被験者を 2 つのコホートのうち 1 つに組み入れた。コホート 1 には、A4250-005 試験に適格となった、生後 6 ヵ月以上 18 歳以下、A4250-005 試験の選択基準に基づく PFIC-1 又は PFIC-2 と診断された患者を組み入れた。コホート 2 には、年齢不問、血清中胆汁酸濃度の上昇及び胆汁うっ滞性そう痒を伴うあらゆる種類の PFIC（病型不問）で、(1) A4250-005 試験に不適格となった、又は (2) A4250-005 試験の組入れ期間終了後に A4250-005 試験の適格となった患者を組み入れた。胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術の手術歴を有する患者も最大 40 症例までコホート 2 に参加可能とした。

本治験には、8 週間のスクリーニング期間（コホート 2 のみ）、72 週間の投与期間、及び 4 週間のフォローアップ期間を含めた。被験者は、odevixibat 初回投与後 4 及び 12 週時に来院し、その後は 10～12 週毎に来院した。72 週間の投与期間後、任意の継続投与期間を実施することとし、この期間は 16 週毎に来院した。Odevixibat が市販されていない地域では、現在、任意の継続投与期間を実施中であり、本解析のデータカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日である。

Odevixibat 開始用量を 120 µg/kg/日とした。新たな肝臓関連事象又は重度の下痢以外の理由で、1 週間の投与後に 120 µg/kg/日の用量に耐え難い被験者は、低用量（40 µg/kg/日）に減量可能とした。治験実施計画書第 6 版改訂（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で、odevixibat 開始用量は 40 µg/kg/日となった。この用量で投与開始した被験者は、治験責任医師の判断に基づきそう痒の改善が認められない場合、12 週時以降に 120 µg/kg/日に増量可能とした。治験実施計画書第 6 版改訂で、試験対象集団の突発性の PFIC 型を有する患者として良性反復性肝内胆汁うっ滞（BRIC）患者も含めることとした。

本治験の有効性及び安全性の評価は、A4250-005 試験と同様であり、血清中胆汁酸濃度及び肝生化学的パラメータの測定、そう痒及び睡眠の評価（PRO 及び ObsRO に基づく）、成長及び QoL の評価を含めた。本治験の安全性評価には、理学的検査、バイタルサイン、臨床検査（血液学的検査、生化学的検査、及び尿検査を含む）、併用薬、及び有害事象の評価を含めた。

2.7.3.1.2.3.2 評価項目、解析対象集団、及び統計方法

A4250-008 試験の 72 週時までに得られたデータの解析方法を以下に要約する。統計方法の詳細は、統計解析計画書（SAP）（[5.3.5.2-1] A4250-008 試験 CSR Appendix 16.1.9）に示す。

主要有効性評価項目は、A4250-005 試験と同様、血清中胆汁酸濃度及びそう痒とした。ベースラインからの血清中胆汁酸濃度の変化、及び投与期間中に Albireo 社の ObsRO による痒みの評価が改善した評価の割合を記述的に要約した。主要な副次評価項目及び探索的評価項目も A4250-005 試験と同様であり、肝生化学的パラメータ、成長、睡眠パラメータ、バイオマーカー、QoL、PELD/MELD、APRI スコア、及び FIB-4 スコアの評価を含めた。

A4250-008 試験では、欠測値の補完は行わなかった。介入事象（胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術胆道変更術、又は肝移植などのレスキュー治療開始）後又はフォローアップ期間（最終投与日+15 日以上）の評価は解析から除外した。eDiary データのうち、早期投与中止（治験薬の最終投与）後のデータは解析から除外した。

A4250-008 試験で治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者を FAS と定義し、すべての有効性解析に用いた。

コホート 1 の被験者では、以下 2 つのベースラインを定義した。

- ベースライン 1：A4250-005 試験の初回投与前の最終値（血清中胆汁酸濃度は、初回投与直前の 2 検体の平均値）と定義。
- ベースライン 2：A4250-008 試験の初回投与前の最終値（血清中胆汁酸濃度は、初回投与直前の 2 検体の平均値）と定義。A4250-008 試験での初回投与前の評価は、A4250-005 試験で実施可能とした。血清中胆汁酸のベースライン値は、規定又は規定外に関わらず、2 回の連続した来院時に採取した値を使用した。1 つの値のみが利用可能な場合、それをベースライン値とした。

コホート 2 の被験者は、ベースライン 2 を使用する。

2.7.3.1.2.3.3 主要なデザイン上の特徴

本治験では、主に odevixibat の長期投与に関するデータを収集し、A4250-005 試験でプラセボを投与された被験者及び A4250-005 試験に不適格となった被験者に odevixibat を投与することを目的として計画した。

2.7.3.1.2.4 A4250-003 試験デザインの特徴 [5.3.5.2-2]

本項では、A4250-003 試験の主要なデザインの特徴を要約し、考察する。治験デザインの詳細は[5.3.5.2-2] A4250-003 試験 CSR に示す。

2.7.3.1.2.4.1 概要

A4250-003 試験は、胆汁うっ滞性そう痒症（PFIC、アラジール症候群、胆道閉鎖症、及び硬化性胆管炎を含む）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第 II 相試験、単回及び反復投与、用量設定、非盲検試験である。本治験は、適格性判断のためのスクリーニング期間（胆汁酸に結合する樹脂又は併用禁止薬の 7 日間の休薬期間も含む）、10 日間の追跡期間を含む単回投与期間及びその後の 4 週間の治療期間から構成された。本治験では、無作為化や層別化は行わなかった。

本治験では、各コホートで評価対象を 4 例とする 5 つの用量コホートを設定した。被験者は、最初のコホートの治療及びウオッシュアウト期間後、以降のコホートに再登録することが認められた。本治験は当初、300 µg/kg/日までの用量を評価するようデザインされた。しかし、200 µg/kg/日コホートのアラジール症候群患者 2 例で、ベースラインの 2 倍を超える LFT 値の上昇が認められた。いずれの被験者も治験責任医師により治験薬との因果関係はなく（unrelated）、過去の肝生化学的変動と一致していると判断されたが、データ安全性モニタリング委員会（DSMB）は、1 例の上昇は DSMB による明確な結論が出せないと判断されたため用量漸増は行わないよう勧告した。なお、200 µg/kg/日の継続投与は可能とされた。

治療の有効性は、血清中胆汁酸濃度、そう痒、及び睡眠関連の評価項目で評価した。そう痒及び睡眠関連の評価項目は、質問票を含む毎日の患者日誌での報告に基づき評価した。

治験期間中の安全性評価では、理学的検査、バイタルサイン、臨床検査（血液学的検査、生化学的検査、及び尿検査）、併用薬、及び有害事象を検討した。

2.7.3.1.2.4.2 評価項目、解析対象集団、及び統計方法

有効性の主要評価項目は、ベースラインから 4 週間の治療終了時までの血清中総胆汁酸濃度の変化量とした。有効性の副次評価項目は、LFT 値、質問票［視覚的アナログ尺度（VAS）によるそう痒スコア（スコア：1～10）、Patient-Oriented SCORing Atopic Dermatitis（PO-SCORAD）そう痒スコア及び睡眠障害スコア（スコア：1～10）、並びに Whitington の評価尺度によるそう痒スコア（スコア：0～4）］に基づく、そう痒及び睡眠関連パラメータの変化とした。すべての測定でスコアの減少は症状の改善を示した。

有効性評価項目は FAS を用いて解析した。患者日誌でベースライン評価及び 4 週間の治療終了時に毎週の評価を有する治験薬投与を受けた被験者を FAS と定義した。PFIC 患者についても、有効性の主要評価項目及び副次評価項目を個別に解析した。本治験の探索的な性質のため、記述統計のみを示し、正式な統計的仮説検定はしなかった。

統計方法及び解析の詳細は、本治験の SAP（[5.3.5.2-2] A4250-003 試験 CSR Appendix 16.1.9）に示す。

2.7.3.1.2.4.3 主要なデザイン上の特徴

A4250-003 試験は、胆汁うっ滞性肝疾患の小児患者を対象として、胆汁酸トランスポーター（IBAT）を阻害する odevixibat の投与により血清中総胆汁酸濃度及びそう痒症状が低下するか否かを検討する proof-of-concept（POC）試験であった。胆汁うっ滞性疾患の自然経過に基づき、odevixibat の開発段階でプラセボを使用する必要はないと考えた。

Odevixibat の全身曝露量が低く、重度の胆汁うっ滞性肝疾患小児患者が希少であることを踏まえると、odevixibat の単回投与後、14 日間の休薬期間を設けて、同一被験者に 4 週間の 1 日 1 回投与することは適切と考えた。さらに、odevixibat の半減期が短いことから、再登録時の持ち越し効果の可能性はごく僅かであると想定した。

そう痒及び睡眠障害の測定には患者及び観察者報告アウトカムの尺度（VAS、PO-SCORAD、及び Whitington によるそう痒スコア、並びに PO-SCORAD による睡眠障害スコア）がよく知られ用いられている。しかし、いずれの尺度も胆汁うっ滞性疾患の小児に使用するために開発又は検証されていないため、A4250-003 試験のみで使用した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

第 III 相 A4250-J005 試験、第 III 相 A4250-005 試験、第 III 相継続投与 A4250-008 試験、及び第 II 相 A4250-003 試験を含む有効性評価のための主要な試験及びサポーティブ試験の結果を以下の項に要約する。これらの試験の主要な結果を表 2.7.3-36 に示す。A4250-005 及び A4250-008 試験全体にわたる odevixibat の長期投与後の結果を含む有効性の併合解析結果の詳細を 2.7.3.3 項に示す。

2.7.3.2.1 A4250-J005 試験 [5.3.5.1-2]

A4250-005 試験の試験デザインの概要を 2.7.3.1.2.1 項に示す。本治験の概要を[2.7.6.9]に、詳細を[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR に記載する。

2.7.3.2.1.1 被験者の内訳及び治験薬の曝露

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

1 日投与量は、コホート 1 の 1 例（被験者番号：[redacted]）で 400～1800 µg/日、他の 1 例（被験者番号：[redacted]）で 400～1200 µg/日であり、コホート 2 の 1 例（被験者番号：[redacted]）で 800～2400 µg/日であった（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 11.3-1）。投与開始から 24 週時までの服薬率は、コホート 1 では 100.00%、コホート 2 では 98.80%であった。

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

2.7.3.2.1.2 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

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

2.7.3.2.1.3 有効性の結果

2.7.3.2.1.3.1 血清中胆汁酸

主要評価項目である、ベースラインから 24 週時までに血清中胆汁酸濃度が 70%以上低下、又は 70 µmol/L 以下に到達した被験者は、コホート 1 では用量調整期全体、24 週時及び 22/24 週時（平均）で各 1/2 例（50.0%）であった（すべて同一被験者、被験者番号：[redacted]）（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 11.4-1）。一方、コホート 2 で上記の改善基準を達成した被験者はいなかった。

被験者番号：[redacted]（コホート 1）：
本被験者の 24 週時及び 22/24 週時（平均）の血清中胆汁酸濃度はそれぞれ 298.7 及び 302.7 µmol/L であり、24 週間の投与期間を通して大きな変化は認められなかった（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 16.2.6-2）。なお、当初の予定通り測定できないことが途中で判明したため、本被験者のベースラインは欠測となった。

被験者番号：[redacted]（コホート 1）：
本被験者のベースラインの血清中胆汁酸濃度は 290.0 µmol/L（非空腹時）であった。24 週時及び 22/24 週時（平均）の血清中胆汁酸濃度はそれぞれ 18.5 及び 38.6 µmol/L であった。なお、本被験者は Visit 2 の時点で 1 歳未満であり、当該 Visit で必要量の採血ができなかった。このため、ベースラインの血清中胆汁酸濃度は Visit 2 及び Visit 3 の平均値ではなく Visit 3 の値とした。

被験者番号：[redacted]（コホート 2）：
本被験者のベースライン、24 週時及び 22/24 週時（平均）の血清中胆汁酸濃度はそれぞれ 248.1、189.6、及び 191.7 µmol/L であり、低下傾向を示すものの、血清中胆汁酸濃度の改善基準であるベースラインから 24 週時までに 70%以上低下、又は 70 µmol/L 以下に到達とはならなかった。

2.7.3.2.1.3.2 痒み評価

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

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

被験者番号：[redacted]（コホート 1）：

24 週間（用量調整期）における ObsRO による痒み評価（午前及び午後の併合）が改善した評価の割合は 77.7%であった。12 週時以降の改善した評価の割合は 60%以上であり、改善が認められた。

被験者番号：[redacted]（コホート 2）：

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

2.7.3.2.1.3.3 **その他の評価項目**

- コホート 1 の 1 例（被験者番号：[redacted]）では ALT が経時的に低下し、ベースライン時に 135 U/L であったのに対し、24 週時には 32 U/L であった（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 16.2.8-4）。
- コホート 1 の 1 例（被験者番号：[redacted]）では、身長及び体重は各評価時点で標準成長曲線（P50）の値を下回り、BMI は上回った（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 16.2.6-7）。他の 1 例（被験者番号：[redacted]）では、身長はベースラインから 22 週時までは標準成長曲線（P50）の値を下回り、24 週時ではわずかに上回った。体重及び BMI は各評価時点で標準成長曲線（P50）の値を上回った。コホート 2 の 1 例（被験者番号：[redacted]）では、身長、体重、及び BMI は各評価時点で標準成長曲線（P50）での値を下回った。
- 24 週時の GIC（睡眠）は、コホート 1 の 1 例（被験者番号：[redacted]）では患者 A little better／保護者 Moderately better／医師 Moderately better、他の 1 例（被験者番号：[redacted]）では保護者 Very much better／医師 Very much better であった（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 11.4-3）。コホート 2 の 1 例（被験者番号：[redacted]）では患者 A little better／保護者 A little better／医師 No change であった。なお、コホート 1 の 1 例（被験者番号：[redacted]）は 24 週時点で 8 歳未満であったため、患者による GIC 評価は行わなかった。
- Visit 別の ObsRO による痒み評価（午前及び午後の併合）が改善した被験者数は、コホート 1 では 12、16、20 及び 24 週時で各 1/2 例（50.0%）、コホート 2 では 4、8、及び 16 週時で各 1/1 例（100.0%）であった（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 14.2-7）。ObsRO による痒み評価（午前）は、コホート 1 では 8、12、16、20、及び 24 週時で各 1/2 例（50.0%）、コホート 2 では 8 及び 16 週時で各 1/1 例（100.0%）であった（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 14.2-8）。ObsRO による痒み評価（午後）は、コホート 1 では 20 及び 24 週時で各 1/2 例（50.0%）、コホート 2 では 4、8、16、及び 20 週時で各 1/1 例（100.0%）であった（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 14.2-9）。これらの評価時点以外では、ObsRO による痒み評価が改善した被験者はいなかった。ObsRO による痒み評価は、コホート 1 の 1 例（被験者番号：[redacted]）では変化なし、他の 1 例（被験者番号：[redacted]）では改善した。コホート 2 の 1 例（被験者番号：[redacted]）では軽度の改善がみられた（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 16.2.6-3、表 16.2.6-4）。
- 本治験期間中（用量調整期）、胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植を受けた被験者はいなかった（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 16.2.6-14、表 16.2.6-15）。

2.7.3.2.1.4 継続投与期の有効性

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

2.7.3.2.1.5 有効性の結論

本治験の対象疾患である PFIC は希少疾患であり、想定された通り本治験で評価可能であったのはコホート 1 が 2 例、コホート 2 が 1 例のみと非常に少なかったものの、主要評価項目の基準の一つである「24 週間の投与後に血清中胆汁酸濃度が 70 µmol/L 以下に到達した被験者」は、主要コホートであるコホート 1 で 1/2 例（50.0%）（被験者番号：[redacted]）に認められた。また、当該被験者では ObsRO による痒み評価及び GIC（引っ掻き／睡眠）でも改善が報告された。

本治験では、PFIC 患者を対象とし、海外で承認されている用量で odevixibat を投与した結果、被験者数は少ないものの、24 週時までの有効性が示された。本治験で odevixibat を投与された被験者 3 例のうち、ベースラインから 24 週時までに血清中胆汁酸濃度が 70%以上低下、又は 70 µmol/L 以下に到達した被験者の割合は 33.3%であり、A4250-005 試験の odevixibat 群全体（33.3%）と同様であった（2.7.3.2.2.3.1.1 項）。

また、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は 0.3%～77.7%であり、A4250-005 試験の odevixibat 群全体の範囲（0%～97%）内であった（2.7.3.2.2.3.1.2 項）。

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

2.7.3.2.2 A4250-005 試験 [5.3.5.1-1]

A4250-005 試験の試験デザインの概要を 2.7.3.1.2.2 項に示す。本治験の概要を[2.7.6.8]に、詳細を[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR に記載する。

2.7.3.2.2.1 被験者の内訳及び治験薬の曝露

A4250-005 試験では 62 例が治験薬投与を受けた（odevixibat 40 µg/kg/日群 23 例、odevixibat 120 µg/kg/日群 19 例、プラセボ群 20 例）（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.1.1）。62 例中 49 例（79%）が 24 週間の投与期間を完了した。11 例が有効性の欠如（耐え難いそう痒症状）により、12～18 週時完了後の早期に長期の継続投与試験に移行し、1 例が下痢の治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）、1 例がその他の理由（コンプライアンス不良／来院できない）によって治験薬の投与を中止した。

投与期間の中央値は、いずれの投与群でも約 24 週間であり、odevixibat 群全体の投与期間の範囲は 4～27.6 週間であった（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.1.7.1）。大部分の被験者［odevixibat 群全体 34 例（81%）、プラセボ群 15 例（75%）］が 20 週間以上の投与を完了した。

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

A4250-005 試験の人口統計学的特性は各投与群間で概ね同様であった。被験者の多く（47 例、76%）が 0.5～5 歳であった（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.1.3）。年齢の中央値（範囲）は 3.2（0.5～15.9）歳であった。年齢の中央値は odevixibat 120 µg/kg/日群（4.9 歳）で、プラセボ群（2.8 歳）及び 40 µg/kg/日群（3.2 歳）と比較して高かった。男性及び女性の割合は等しく（各 50%）、大部分が白人（52 例、84%）、非ヒスパニック系又は非ラテン系（61

例、98%）であった。被験者の多くは欧州（35 例、57%）の治験実施医療機関に組み入れられ、米国では 8 例（13%）が、その他の地域では 19 例（31%）が組み入れられた。

PFIC 患者では成長障害がみられ、本治験に組み入れられた被験者の年齢に対する身長及び体重の Z スコアの中央値はそれぞれ−1.70 と−0.95 であり、標準成長を下回った（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.1.4.1）。ベースライン時の成長障害は、40 µg/kg/日群と比較してプラセボ群及び 120 µg/kg/日群で大きかった。

多くが PFIC-2（45 例、73%）であり、17 例（27%）が PFIC-1 であった（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.1.4）。PFIC と診断後の期間の中央値は 1.5 年であった。ベースライン時に大部分の被験者（55 例、89%）が UDCA 又はリファンピシンを使用しており、内訳は、UDCA が 50 例（81%）、リファンピシンが 41 例（66%）であった。

ベースライン時の血清中胆汁酸濃度の中央値は、odevixibat 40 µg/kg/日群で 228.0 µmol/L（93.1 µg/mL）、120 µg/kg/日群で 188.5 µmol/L（77.0 µg/mL）、プラセボ群で 254.5 µmol/L（104.0 µg/mL）であり、極めて高かった（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.2.1.1、Table 14.2.2.1.1a）。ベースライン時の肝生化学的パラメータの中央値も、ALT［65 U/L、基準値上限（ULN）の約 2 倍］、AST（83.5 U/L、ULN の 2 倍未満）、総ビリルビン（36.8 µmol/L; 2.2 mg/dL、ULN の 1.8 倍）で高かった。γ-GT の中央値は 17.0 U/L（基準範囲内）であった（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.1.4）。

2.7.3.2.2.3 有効性の結果

2.7.3.2.2.3.1 有効性の主要評価項目

A4250-005 試験では、欧州及びその他の地域、並びに米国の両方の主要有効性評価項目で odevixibat の有効性が示された。24 週間の投与後に血清中胆汁酸濃度がベースラインから 70%以上低下、又は 70 µmol/L（28.6 µg/mL）以下に到達した被験者の割合は、プラセボ群と比較して odevixibat 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群で統計学的有意に高かった。また、24 週間において痒み評価が改善した評価の割合も同様に統計学的有意に高かった。

2.7.3.2.2.3.1.1 欧州及びその他の地域

欧州及びその他の地域での有効性の主要評価項目である、24 週時に血清中胆汁酸濃度がベースラインから 70%以上低下、又は 70 µmol/L 以下に到達した被験者の割合を表 2.7.3-4 に示す。

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

Odevixibat 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群の結果を比較した事後解析では、血清中胆汁酸濃度が改善した被験者の割合に両群間で統計学的有意差は認められなかった（PFIC の病型で層別化した CMH 検定、両側 p 値：0.1083）（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.1.1.1）。

表 2.7.3-4 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）

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

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

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

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

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

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

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

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

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

治験実施計画書に適合した（PP）対象集団を用いた補足解析及び、(1) ベースライン時の血清中胆汁酸濃度が 70 µmol/L 以下の被験者（120 µg/kg/日群とプラセボ群それぞれ 1 例ずつ）を除外後の血清中胆汁酸濃度が改善した被験者の割合、(2) ティッピングポイントに基づく感度解析の結果、主要解析の頑健性が確認された（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.1.1.2.1、Table 14.2.1.4.1）。プラセボ群に血清中胆汁酸濃度の改善した被験者がいなかったため、ロジスティック回帰モデルに基づく感度解析は収束しなかった（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.1.4）。

2.7.3.2.2.3.1.2 米国

米国での有効性の主要評価項目である、24 週間において Albireo 社の 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を表 2.7.3-5 に示す。

24 週間において ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合は、プラセボ群と比較して odevixibat 群全体、odevixibat 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群で統計学的に有意な改善を認めた。痒み評価が改善した評価の割合の平均値は、odevixibat 群全体で 53.5%、40 µg/kg/日群で 58.3%、120 µg/kg/日群で 47.7%であったのに対し、プラセボ群では 28.7%であった。ANCOVA モデルを用いた解析の結果、odevixibat 群全体及びいずれの odevixibat 群でもプラセボ群と比較

して LS 平均値が統計学的に有意に高かった［odevixibat 群全体（片側 p 値：0.0019）、40 μg/kg/日群（片側調整 p 値：0.0019）、120 μg/kg/日群（片側調整 p 値：0.0163）］。

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

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）

Statistic	Placebo N = 20	Odevixibat, Once Daily Dosing		
		40 μg/kg N = 23	120 μg/kg N = 19	All Doses N = 42
n	20	23	19	42
Mean (SE)	28.74 (5.209)	58.31 (6.205)	47.69 (8.110)	53.51 (5.006)
Median	23.35	60.12	45.51	58.04
Min, Max	0.9, 79.2	1.8, 97	0, 91.3	0, 97
LS Mean (SE)[a]	30.10 (9.119)	58.34 (8.580)	51.81 (9.459)	55.08 (7.639)
LS Mean Difference (SE) (Odevixibat - Placebo)[a]		28.23 (9.182)	21.71 (9.892)	24.97 (8.240)
95% CI[a]		(9.83, 46.64)	(1.87, 41.54)	(8.45, 41.49)
One-Sided Unadjusted p-value[a]		0.0016	0.0163	0.0019
One-Sided Adjusted p-value[b]		0.0019	0.0163	
p-value for normality test[c]				0.0070
p-value for homogeneity test of variances[d]				0.3164

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

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

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

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

d Based on Levene's test.

Note: A closed test procedure was used to compare odevixibat all doses combined (average effect) and placebo first, and then odevixibat 40 μg/kg vs placebo and odevixibat 120 μg/kg vs placebo.

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

PP 対象集団を用いた補足解析及び、（1）ノンパラメトリック ANCOVA モデルを用いた解析、（2）Day 168（24 週時）までの最終報告データを含めた解析、（3）ベースライン時の平均そう痒スコアが 0 又は 1 であった被験者を除外した解析（4）ベースライン時のそう痒スコアを四捨五入せずに用いた解析の結果、上記主要解析の結果と同様に、プラセボ群と比較して odevixibat 群でそう痒の改善が認められた（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.1.3.1、Table 14.2.1.9、Table 14.2.1.6、Table 14.2.1.7、Table 14.2.1.8）。FDA の要請に基づき、投与を完了した全被験者の分母を 24 週来院日の値の 2 倍とし、事後解析した結果、主要解析の結果と同様に、24 週間において ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合は、プラセボ群と比較して odevixibat 群で統計学的に有意なそう痒の改善が認められた（[5.3.5.3-7] A4250-005 試験 Post-Hoc Table 2.7.3.4）。Odevixibat 群全体及びいずれの odevixibat 群でもプラセボ群と比較して LS 平均値

が統計学的に有意に高かった［odevixibat 群全体（片側 p 値：0.0017）、40 µg/kg/日群（片側調整 p 値：0.0017）、120 µg/kg/日群（片側調整 p 値：0.0152）］。

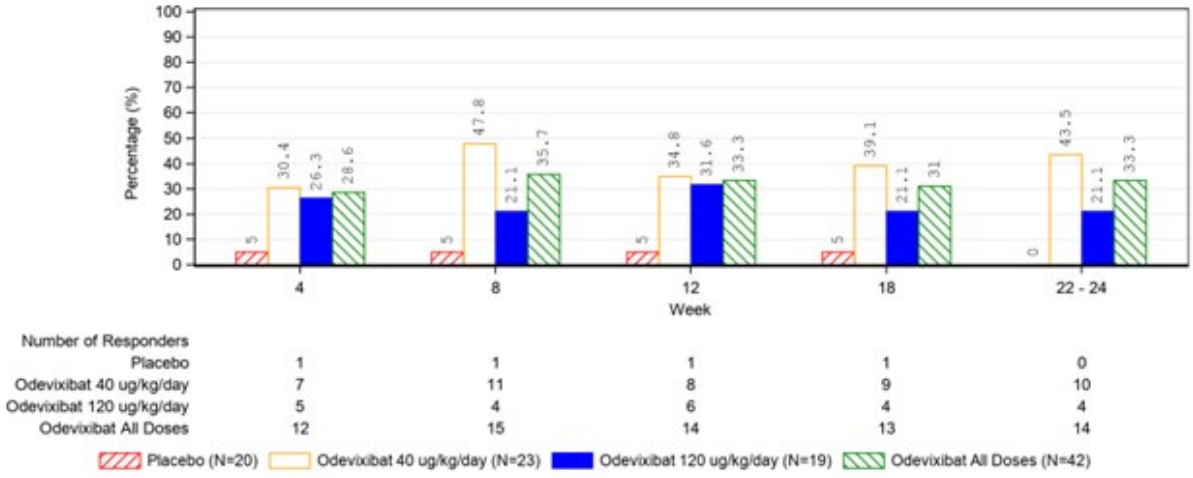
2.7.3.2.2.3.2　有効性の副次解析及び探索的解析

2.7.3.2.2.3.2.1　その他の血清中胆汁酸評価

2.7.3.2.2.3.2.1.1　ベースラインから各来院時まで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（補足解析）

血清中胆汁酸濃度の低下は、odevixibat 投与開始後 4 週間以内に速やかに認められ、その効果は 24 週間持続した。プラセボ群ではほとんど変化は認められなかった（図 2.7.3-1、[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.1.1.3）。

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）



FAS: full analysis set
Source: [5.3.5.1-1] A4250-005 CSR Figure 14.2.1.1.

2.7.3.2.2.3.2.1.2　ベースラインから 12 週時及び 24 週時までの血清中胆汁酸濃度の経時的変化（副次評価項目）

Odevixibat 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群で血清中胆汁酸濃度の低下が速やかに認められ、24 週間の投与期間中効果は維持された。プラセボ群ではほとんど変化は認められなかった。この結果は、4 週時までに血清中胆汁酸濃度が速やかに低下し（探索的評価項目）、8 週時まで効果が持続し、その後も相対的にプラトーであった、経時的なレスポンダー解析の結果と一致していた［図 2.7.3-2（µmol/L）、[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Figure 14.2.2.1.2（µg/mL）］。

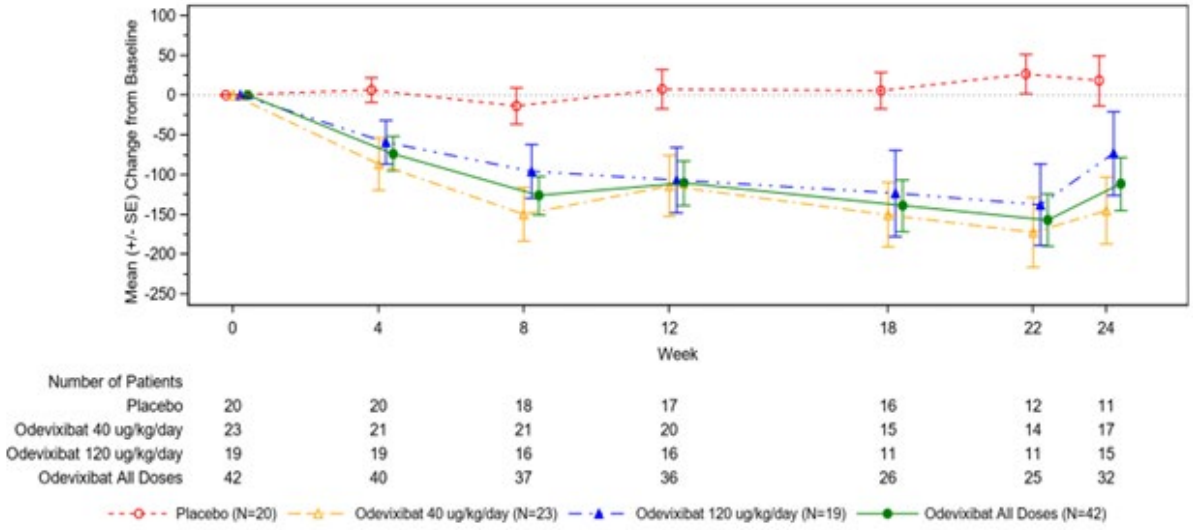
4 週時までの血清中胆汁酸濃度の平均変化率は、プラセボ群で 1.8%（6.7 µmol/L; 2.8 µg/mL）であったのに対し、odevixibat 40 µg/kg/日群で 33.1%（−86.6 µmol/L; −35.4 µg/mL）、120 µg/kg/日群で 21.7%（−59.0 µmol/L; −24.1 µg/mL）低下した。

ベースラインから 12 週時までの血清中胆汁酸濃度の平均変化量は、odevixibat 群全体では −110.5 µmol/L（−45.1 µg/mL）で−39.1%、40 µg/kg/日群では−113.7 µmol/L（−46.5 µg/mL）で

−43.4%、120 µg/kg/日群で−106.4 µmol/L（−43.5 µg/mL）で−33.6%であったのに対し、プラセボ群では 7.4 µmol/L（3.0 µg/mL）で 4.9%であった。プラセボ群と比較したときの層別化した CMH 検定による片側未調整 p 値は、odevixibat 群全体で p = 0.0020、40 µg/kg/日群で p = 0.0035、120 µg/kg/日群で p = 0.0091 であった。

22/24 週時までの血清中胆汁酸濃度の平均変化率は、40 µg/kg/日群で−54.5%（−141.5 µmol/L、−57.8 µg/mL）、120 µg/kg/日群で−19.4%（−83.7 µmol/L、−34.2 µg/mL）であったのに対し、プラセボ群では 8.8%（13.1 µmol/L、5.3 µg/mL）であった。Odevixibat によるベースラインからの血清中胆汁酸濃度の平均変化量は、プラセボ群と比較したときの MMRM を用いた片側未調整 p 値は、40 µg/kg/日群で p = 0.0005、120 µg/kg/日群で p = 0.0168 であった。

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）



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

2.7.3.2.2.3.2.1.3　事後解析：NAPPED の報告に基づく血清中胆汁酸濃度の変化

プロトコル相談時の EMA からの要求に従い、NAPPED コンソーシアム（van Wessel DBE, et al., 2019; van Wessel DBE, et al., 2020）の最近の報告に基づき、ベースラインからの血清中胆汁酸濃度の低下を評価する事後解析を行った。

最初にベースラインから最終評価までの血清中胆汁酸濃度が 75%以上低下した被験者の割合を解析した。その結果、odevixibat 群全体で 34.1%（14/41 例）、40 µg/kg/日群で 43.5%（10/23 例）、120 µg/kg/日群で 22.2%（4/18 例）であったのに対し、プラセボ群では 0%（0/20 例）であった（[5.3.5.3-7] A4250-005 試験 Post-Hoc Table 2.7.3.1）。プラセボ群と比較したときの片側 p 値は、odevixibat 群全体で p = 0.0013、40 µg/kg/日群で調整 p = 0.0013、120 µg/kg/日群で調整 p = 0.0149 であった。

次に最終評価時の血清中胆汁酸濃度が 102 µmol/L（41.7 µg/mL）未満に低下した PFIC-2 患者及び 65 µmol/L（26.6 µg/mL）未満に低下した PFIC-1 患者の割合を解析した。その結果、

odevixibat 群全体で 37.5%（15/40 例）、40 µg/kg/日群で 45.5%（10/22 例）、120 µg/kg/日群で 27.8%（5/18 例）であったのに対し、プラセボ群では 0%（0/19 例）であった（[5.3.5.3-7] A4250-005 試験 Post-Hoc Table 2.7.3.2）。プラセボ群と比較したときの片側 p 値は、odevixibat 群全体で p = 0.0008、40 µg/kg/日群で調整 p = 0.0008、120 µg/kg/日群で調整 p = 0.0078 であった。特筆すべきは、A4250-005 試験の主要評価項目で規定した血清中胆汁酸濃度の評価基準を満たした被験者 14 例（表 2.7.3-4）のうち、13 例が NAPPED 基準も満たした点である。残りの 1 例（PFIC-2）はベースライン時の血清中胆汁酸値が 76 µmol/L（NAPPED 基準以下）であった。本被験者は、24 週間の投与後に血清中胆汁酸濃度が 1 µmol/L に到達し、意味のある改善が認められた。

血清中胆汁酸濃度及び痒みの重症度に基づく有効性を評価する複合評価項目の解析については 2.7.3.2.2.3.2.3 項に示す。

2.7.3.2.2.3.2.2 その他の痒み評価

2.7.3.2.2.3.2.2.1 24 週間において 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（副次評価項目）

主要評価項目である、午前及び午後の併合スコアに基づいた痒み評価の結果と同様に、odevixibat の 24 週間の投与後に午前及び午後それぞれの引っ掻きスコアも低下した（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Tables 14.2.1.2.2a、Table 14.2.1.2.2b）。

24 週間において午前の痒み評価が改善した評価の割合の平均値は、odevixibat 群全体で 52.7%、40 µg/kg/日群で 55.7%、120 µg/kg/日群で 48.9%であったのに対し、プラセボ群では 28.2%であった。プラセボ群と比較したときの ANCOVA モデルを用いた片側未調整 p 値は、odevixibat 群全体で p = 0.0036、40 µg/kg/日群で p = 0.0035、120 µg/kg/日群で p = 0.0222 であった。

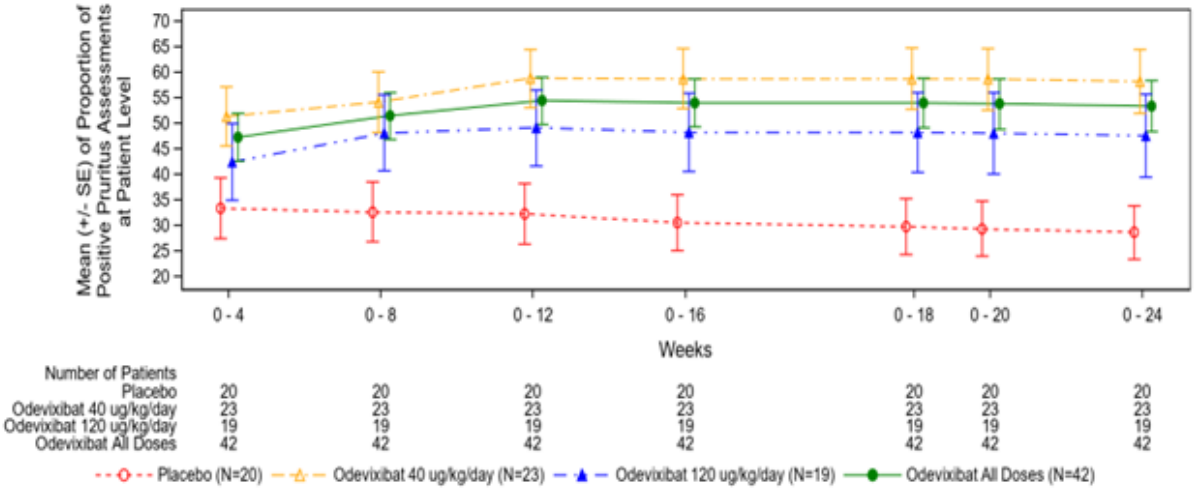
24 週間において午後の痒み評価が改善した評価の割合の平均値は、odevixibat 群全体で 54.4%、40 µg/kg/日群で 60.9%、120 µg/kg/日群で 46.5%であったのに対し、プラセボ群では 29.3%であった。プラセボ群と比較したときの ANCOVA モデルを用いた片側未調整 p 値は、odevixibat 群全体で p = 0.0029、40 µg/kg/日群で p = 0.0015、120 µg/kg/日群で p = 0.0319 であった。

2.7.3.2.2.3.2.2.2 ベースラインから 4、8、12、18、及び 24 週時までの ObsRO 及び PRO による痒み評価が改善した評価の割合（副次評価項目）

ObsRO による痒み評価（午前及び午後の併合）

痒み評価の改善は、odevixibat 投与開始後 4 週間で速やかに認められ、8 週時までに痒み評価が改善した評価の割合は、プラセボ群と比較して両 odevixibat 群で高かった（図 2.7.3-3）。12 週時までに痒み評価が改善した評価の割合は、プラセボ群で 32.4%であったのに対し、40 µg/kg/日群で 58.9%（未調整 p = 0.0029）、120 µg/kg/日群で 49.2%（未調整 p = 0.0220）であり、その効果は 24 週時まで維持された（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.1.2.2）。

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）



FAS: full analysis set; ObsRO: observer-reported outcome; SE: standard error.
Source: [5.3.5.1-1] A4250-005 CSR Figure 14.2.1.2.

4 週間ごとの痒み評価が改善した評価の割合は、累積週別の結果と同様であった（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.1.2.3）。21～24 週時において痒み評価が改善した評価の割合は、40 µg/kg/日群で 68.6%、120 µg/kg/日群で 55.1%であり、プラセボ群（35.4%）ではほとんど変化は認められなかった。

ObsRO による痒み評価（午前及び午後それぞれ）

午前のスコアに基づく累積週別の痒み評価が改善した評価の割合は、odevixibat 群全体及び両 odevixibat 群で午前及び午後のスコアを併合した結果と同様であった。午後のスコアに基づく結果は、120 µg/kg/日群で、午前及び午後のスコアを併合した結果及び 40 µg/kg/日群の午前のスコアに基づく結果と比較して低かったもののプラセボ群より高かった（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Figure 14.2.1.2a、Figure 14.2.1.2b）。

4 週間ごとの午前及び午後それぞれで痒み評価が改善した評価の割合は、累積週別の結果と同様であった（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.1.2.3a、Table 14.2.1.2.3b）。

PRO による痒み評価（午前及び午後の併合、午前及び午後それぞれ）

ベースライン時に PRO を入力した被験者は 9 例のみで、痒み評価のデータは限定的であったものの、24 週時までに PRO による痒み評価が改善した評価の割合は、ObsRO による結果と同様であった。24 週時までに PRO による痒み評価が改善した評価の割合の平均値は、40 µg/kg/日群で 68.9%、120 µg/kg/日群で 47.7%であったのに対し、プラセボ群では 31.7%であった（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.2.7）。PRO による午前及び午後のスコアそれぞれに基づく結果は、午前及び午後のスコアを併合した結果と同様であった（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.2.7a、Table 14.2.2.7b）。

2.7.3.2.2.3.2.2.3　レスポンダー解析：盲検下での心理測定分析に基づく 12 及び 24 週時の ObsRO による痒み評価が臨床的に意味のある改善をした被験者の割合（副次評価項目）

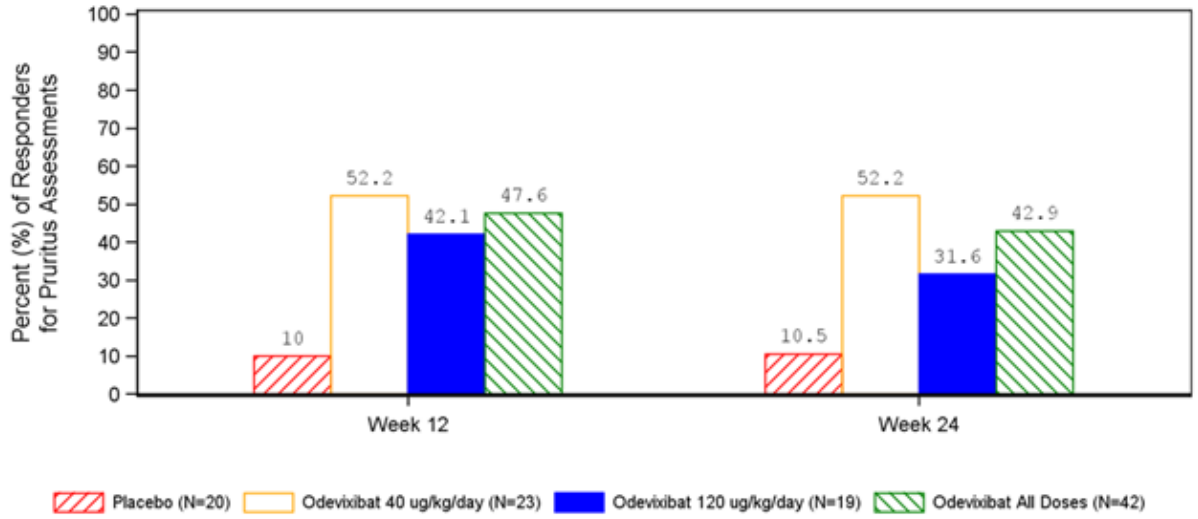
12 及び 24 週時に臨床的に意味のある痒み評価の改善（ObsRO の引っ掻きスコアがベースラインから 1 ポイント以上低下）をした被験者の割合は、プラセボ群と比較して odevixibat 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群で高かった。

12 及び 24 週時に臨床的に意味のある痒み評価の改善をした被験者の割合を図 2.7.3-4 に示す。臨床的に意味のある痒み評価の閾値は、独立した盲検下での心理測定分析で設定した（2.7.3.1.2.2.2 項）。

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

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

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）



FAS: full analysis set; ObsRO: observer-reported outcome.
Note: A responder is defined as a patient who achieved a 1-point reduction in the ObsRO pruritus score as established based on the blinded psychometric analysis.
Source: [5.3.5.1-1] A4250-005 CSR Figure 14.2.2.4.

2.7.3.2.2.3.2.2.4　24 週間の投与期間のうち、痒み評価が改善している期間が 50%超であった被験者の割合（副次評価項目）

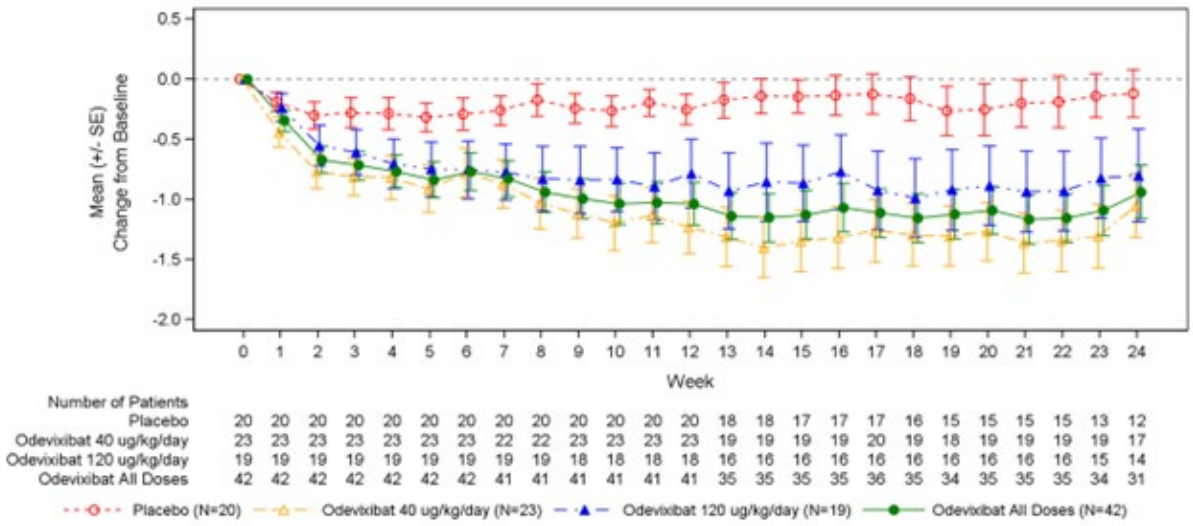
24 週間の投与期間のうち、痒み評価が改善している期間が 50%超であった被験者の割合は、プラセボ群（20.0%）と比較して、odevixibat 群全体（61.9%）及び両 odevixibat 群（40 µg/kg/日群で 73.9%、120 µg/kg/日群で 47.4%）で高かった（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.2.9.1）。プラセボ群と比較したときの層別化した CMH 検定による片側未調整 p 値は、odevixibat 群全体で p = 0.0016、40 µg/kg/日群で p = 0.0002、120 µg/kg/日群で p = 0.0391 であった。

2.7.3.2.2.3.2.2.5　ObsRO による引っ掻きスコア及び PRO によるそう痒スコアの 1 週間ごとのベースラインからの経時的変化（探索的評価項目）

ObsRO による引っ掻きスコア

ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合に基づく解析結果と同様に、ObsRO による引っ掻きスコアも、プラセボ群と比較して odevixibat 群で経時的に改善した。引っ掻きスコアの平均値は、両 odevixibat 群で、odevixibat 投与開始後速やかに低下した。両 odevixibat 群のベースラインからの平均変化量の曲線は、4 週時までにプラセボ群の曲線から離れ、効果は 24 週間の投与期間中維持された（図 2.7.3-5）。プラセボ群では引っ掻きスコアのベースラインからの経時的変化は僅かであった。

図 2.7.3-5　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）



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

PRO によるそう痒スコア

データは限定的であったものの、ObsRO による引っ掻きスコアの結果と同様に、PRO によるそう痒スコアでも、ベースラインから 24 週時までの平均値は、プラセボ群と比較して odevixibat 群で大きく低下した（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.3.2.2）。

2.7.3.2.2.3.2.3 事後解析：血清中胆汁酸濃度及び痒み評価の複合評価項目

24 週間の投与後に自己肝生存期間の有意な延長との関連が示されている血清中胆汁酸濃度が NAPPED 基準（PFIC-1 患者で 65 µmol/L 未満、PFIC-2 患者で 102 µmol/L 未満）を満たした（2.7.3.2.2.3.2.1.3 項）、又は盲検下での心理測定分析に基づく臨床的に意味のある痒み評価の改善（ObsRO の引っ掻きスコアがベースラインから 1 ポイント以上低下）を示した（2.7.3.2.2.3.2.2.3 項）被験者を臨床的に重要な治療効果を示した被験者と定義し、その割合を評価した。本解析は、血清中胆汁酸の主要解析と同じ統計方法で実施した。

臨床的に重要な治療効果を示した被験者の割合は、odevixibat 群全体で 57.1%（24/42 例）、40 µg/kg/日群で 69.6%（16/23 例）、120 µg/kg/日群で 42.1%（8/19 例）であったのに対し、プラセボ群で 10%（2/20 例）であった（[5.3.5.3-7] A4250-005 試験 Post-Hoc Table 2.7.3.3）。プラセボ群と比較したときの片側未調整 p 値は、odevixibat 群全体で p = 0.0003、40 µg/kg/日群で p = 0.0001、120 µg/kg/日群で p = 0.0128 であった。A4250-005 試験の odevixibat 群で 48 週時までのデータでも評価した［すなわち長期継続投与試験（A4250-008 試験）のデータを含む］。48 週間の投与後に血清中胆汁酸又は痒み評価で臨床的に重要な治療効果を示した被験者の割合は 66.7%（28/42 例）で、42.5%（17/40 例）は血清中胆汁酸及び痒み評価の両方で臨床的に重要な治療効果を示した［[5.3.5.3-4] Integrated Summary of Effectiveness（ISE）Table 14.2.26］。

2.7.3.2.2.3.2.4 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（副次評価項目）

本治験期間中に胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植を受けた被験者はいなかった（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.2.8）。

2.7.3.2.2.3.2.5 24 週間の投与期間でのベースラインから 4 週間ごとの ObsRO 及び PRO による睡眠パラメータの変化（副次評価項目）

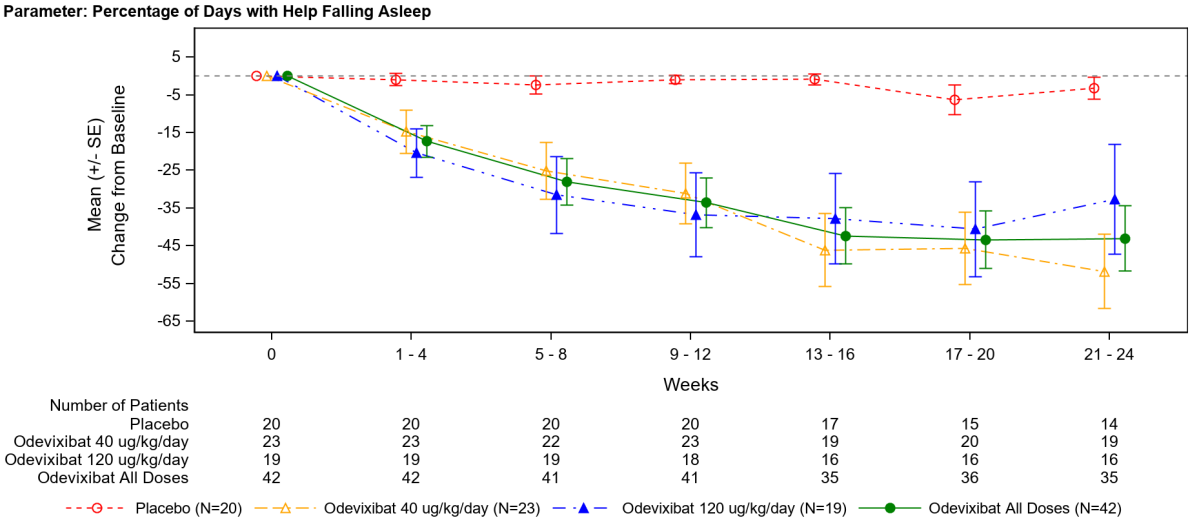
ObsRO による睡眠パラメータ

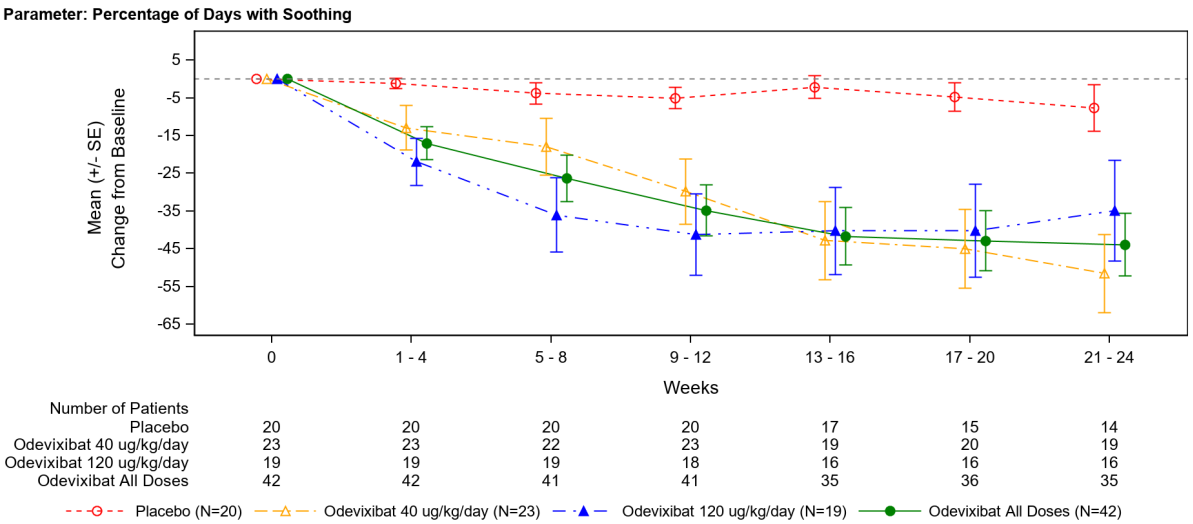
そう痒の改善と同様に、odevixibat 投与で ObsRO による睡眠パラメータで改善が認められた（図 2.7.3-6）。

寝かしつけが必要であった日数、落ち着かせる必要があった日数、及び保護者が一緒に寝る必要があった日数の割合の平均値が、プラセボ群と比較して odevixibat 群でベースラインから速やかに低下した。プラセボ群では、これらの睡眠パラメータのベースラインからの変化は僅かであった。また、午後の疲労スコア（範囲：0～4）もプラセボ群と比較して odevixibat 群でベースラインからの改善が大きかった。引っ掻き行動によって出血が見られた日数の割合及び覚醒回数には、odevixibat 群とプラセボ群との間に明らかな差は認められなかった。これら 2 つのパラメータは、ベースライン時及び 21～24 週時のデータのばらつきが大きく（範囲：約 0～100）、高値を示す少数の被験者のデータが影響した可能性が考えられた。なお、就寝のために薬の服用

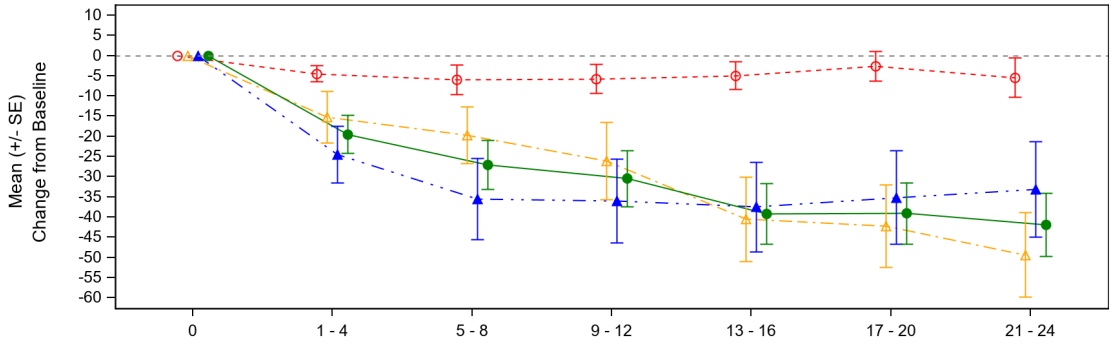
が必要であった日数は、すべての投与群でベースライン時の中央値が 0.0 日であったため、本概要には示していない（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.2.6.1）。

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）





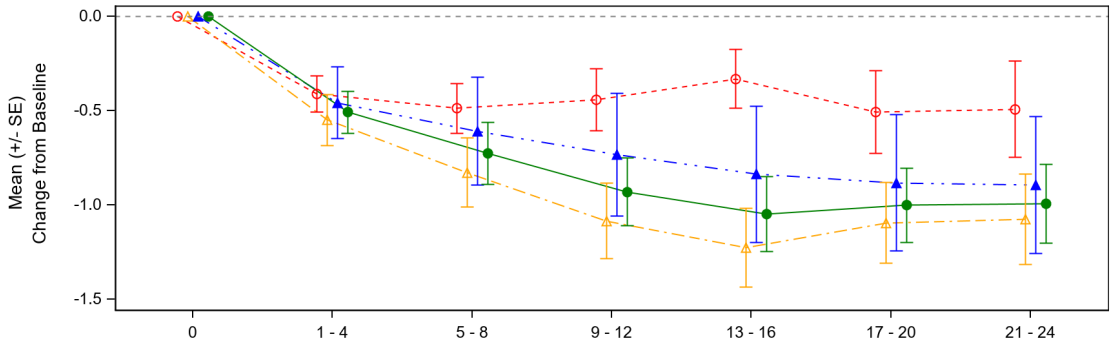
Parameter: Percentage of Days Sleeping with Caregiver



Number of Patients							
Placebo	20	20	20	20	17	15	14
Odevixibat 40 ug/kg/day	23	23	22	23	19	20	19
Odevixibat 120 ug/kg/day	19	19	19	18	16	16	16
Odevixibat All Doses	42	42	41	41	35	36	35

Placebo (N=20)　Odevixibat 40 ug/kg/day (N=23)　Odevixibat 120 ug/kg/day (N=19)　Odevixibat All Doses (N=42)

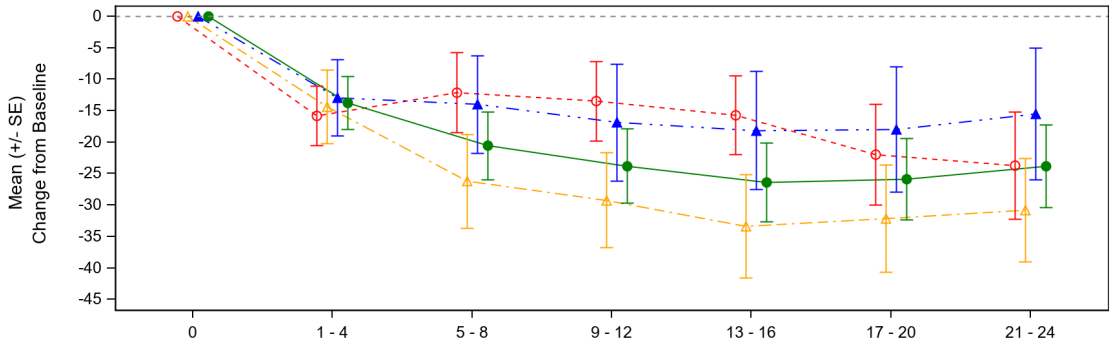
Parameter: Tiredness (PM)



Number of Patients							
Placebo	20	20	20	20	17	15	14
Odevixibat 40 ug/kg/day	23	23	22	23	19	20	19
Odevixibat 120 ug/kg/day	19	19	19	18	16	16	16
Odevixibat All Doses	42	42	41	41	35	36	35

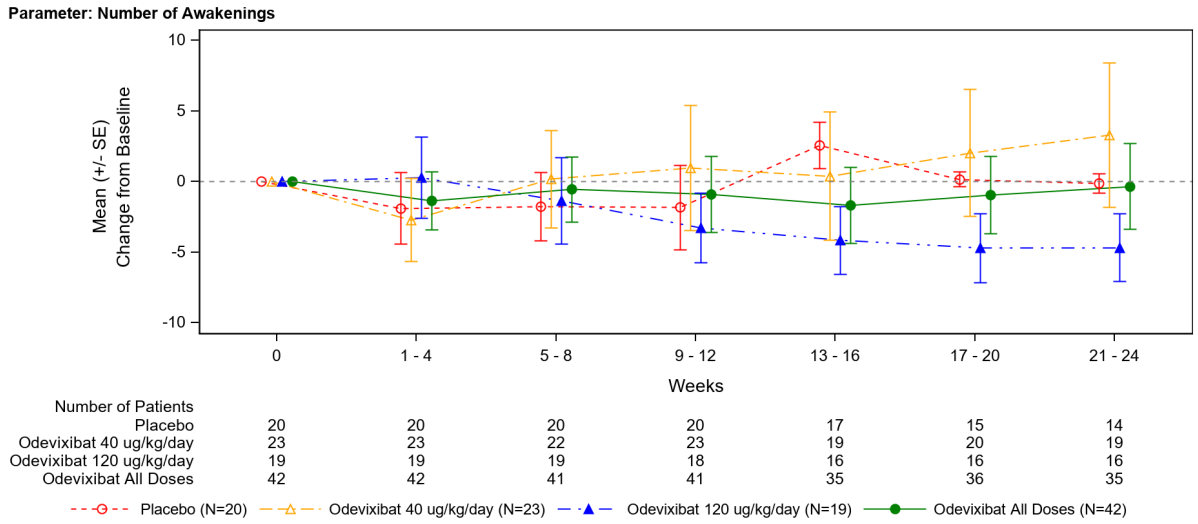
Placebo (N=20)　Odevixibat 40 ug/kg/day (N=23)　Odevixibat 120 ug/kg/day (N=19)　Odevixibat All Doses (N=42)

Parameter: Percentage of Days Seeing Blood due to Scratching



Number of Patients							
Placebo	20	20	20	20	17	15	14
Odevixibat 40 ug/kg/day	23	23	22	23	19	20	19
Odevixibat 120 ug/kg/day	19	19	19	18	16	16	16
Odevixibat All Doses	42	42	41	41	35	36	35

Placebo (N=20)　Odevixibat 40 ug/kg/day (N=23)　Odevixibat 120 ug/kg/day (N=19)　Odevixibat All Doses (N=42)



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

PRO による睡眠パラメータ

入眠障害、睡眠困難、探索的評価項目の疲労度及び覚醒日数の割合を含む PRO による睡眠パラメータのベースラインからの経時的変化でも、プラセボ群と比較して odevixibat 群で改善が認められた（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.2.6.2）。

2.7.3.2.2.3.2.6　ベースラインから 12 及び 24 週時までの成長パラメータの変化（副次評価項目）、並びに経時的変化

2.7.3.2.2.2 項に示したとおり、身長及び体重の Z スコアに基づくベースライン時の成長障害は、40 μg/kg/日群と比較してプラセボ群及び 120 μg/kg/日群で大きかった。これが後の成長に及ぼす影響は不明である。

12 及び 24 週時に成長に対する最も顕著な改善が認められたのは odevixibat 40 μg/kg/日群であった。40 μg/kg/日群のベースラインからの平均 Z スコアの変化量は、身長が 12 週時に 0.01、24 週時に 0.05 で、体重が 12 週時に 0.20、24 週時に 0.29 であり、プラセボ群と比較して大きく改善した（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.2.3.1）。プラセボ群では、12 及び 24 週時の両方で身長の平均 Z スコアがベースラインから低下（12 週時：−0.03、24 週時：−0.16、以降同順）し、体重の平均 Z スコアは若干上昇（0.13、0.10）した。120 μg/kg/日群では身長の平均 Z スコアが 24 週間の投与期間中維持され（平均変化量は 0.0）、体重の平均 Z スコアが 24 週時に上昇した（0.15）。

2.7.3.2.2.3.2.7　ベースラインから 12 及び 24 週時までの ALT 並びに 4、12、及び 24 週時までの AST、総ビリルビン、及び γ-GT を含む他の肝生化学的パラメータの変化（副次及び探索的評価項目）

24 週間の odevixibat 投与後に両 odevixibat 群で肝生化学的パラメータの低下が認められた。プラセボ群では、これらのパラメータの変化は僅かであった。

有効性の副次評価項目であるベースラインから 12 週時までの ALT の平均変化量は、40 µg/kg/日群で−25.9 U/L、120 µg/kg/日群で−13.8 U/L であったのに対し、プラセボ群では 1.7 U/L と平均値の僅かな上昇が認められた。さらに、ベースラインから 24 週時までの ALT の平均変化量は、40 µg/kg/日群で−27.9 U/L、120 µg/kg/日群で−25.3 U/L であったのに対し、プラセボ群では 3.7 U/L と平均値の僅かな上昇が認められた（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.2.2.1）。

探索的評価項目の AST、総ビリルビン、及び γ-GT を含む他の肝生化学的パラメータの結果は、ALT の結果と同様であった（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.3.6）。ベースラインから 24 週時までの AST の平均変化量は、40 µg/kg/日群で−36.7 U/L、120 µg/kg/日群で−27.0 U/L であったのに対し、プラセボ群では 4.7 U/L と僅かな上昇が認められた。ベースラインから 24 週時までの総ビリルビンの平均変化量は、40 µg/kg/日群で−23.7 µmol/L（−1.4 mg/dL）、120 µg/kg/日群で−19.3 µmol/L（−1.1 mg/dL）であったのに対し、プラセボ群では−9.62 µmol/L（−0.6 mg/dL）であった。γ-GT では odevixibat 群で 24 週時に平均値の僅かな低下を認めたのに対して、プラセボ群では平均値の上昇が認められた。

2.7.3.2.2.3.2.8 肝臓の病態のベースラインからの変化（探索的評価項目）

肝生化学的パラメータの改善と同様、odevixibat 群では 24 週間の投与で PELD/MELD スコアが改善（減少）したのに対し、プラセボ群ではこれらのパラメータの変化は僅かであった（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.3.8）。

個々の被験者の APRI スコアは経時的に大きくばらついた。全投与群でベースラインから 24 週時までの APRI スコアの平均変化量は小さかった（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.3.9）。APRI と同様に、ベースラインから 24 週時までの FIB-4 スコアの平均変化量は全投与群で小さかった。

2.7.3.2.2.3.2.9 QoL 評価：PedsQL（探索的評価項目）

ベースラインから 24 週時までの保護者による PedsQL の総スコアは、odevixibat 群で増加し、QoL の改善を示した。ベースラインからの平均変化量（増加）は、odevixibat 群全体で 7.76、40 µg/kg/日群で 5.51、120 µg/kg/日群で 11.00 であったのに対し、プラセボ群のベースラインからの変化量（0.48）は僅かであった（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.3.5.1）。同様に、ベースラインから 24 週時までに、odevixibat 群ではすべてのドメインのスコアが増加したのに対し、プラセボ群では 4 つのうち 3 つのドメインで平均値が減少した。

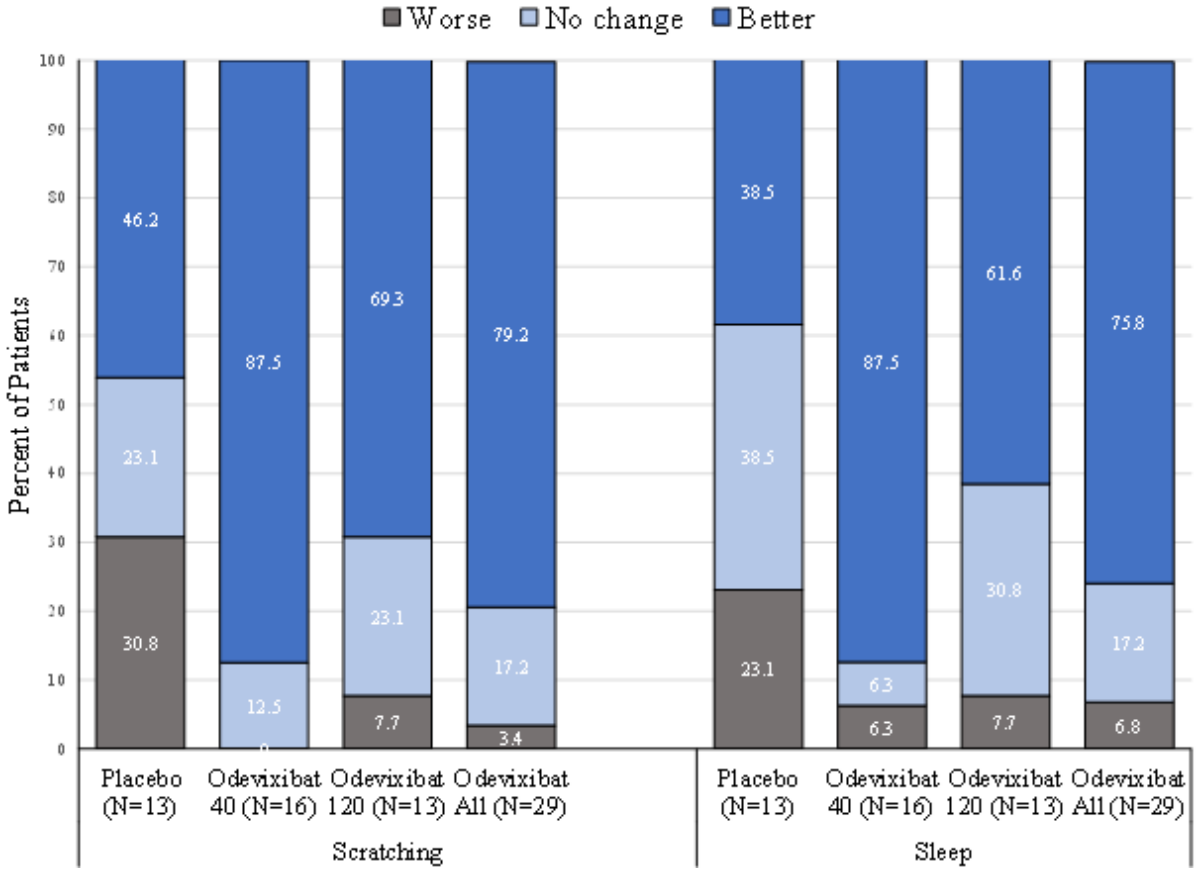
Odevixibat 投与によって、ベースラインから 24 週時までの家族の QoL も改善を示した。24 週時までの平均変化量は、odevixibat 群全体で 14.5、40 µg/kg/日群で 10.8、120 µg/kg/日群で 20.0 であったのに対し、プラセボ群では 5.6 であった（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.3.5.2）。ドメイン別のスコアでは、患者の QoL の結果と同様に、odevixibat 群ではすべてのドメインのスコアが増加したのに対し、プラセボ群では減少したドメインも認められた。

2.7.3.2.2.3.2.10 4、12 及び 24 週時の GIS 及び GIC（探索的評価項目）

保護者が記入した GIC による 24 週時の引っ掻き及び睡眠の結果を図 2.7.3-7 に示す。4 及び 12 週時の引っ掻き及び睡眠の結果はそれぞれ[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Figure 16 及び Figure 17 に示す。

保護者が記入した GIC 及び GIS による引っ掻き及び睡眠は、プラセボ群と比較して odevixibat 投与で経時的に大きな改善を示し、ObsRO による引っ掻き及び睡眠障害スコアのベースラインからの変化量の結果と同様であった（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.3.1.1、Table 14.2.3.1.2）。

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）



FAS: full analysis set; GIC: global impression of change.
Note: the ‘worse’ category groups responses of a little worse, moderately worse, and very much worse and the ‘better’ category groups responses of a little better, moderately better, and very much better.
Source: [5.3.5.1-1] A4250-005 CSR Table 14.2.3.1.1 and Table 14.2.3.1.2.

2.7.3.2.2.4　有効性の結論

ピボタル、無作為化、プラセボ対照試験である A4250-005 試験では、主要目的として PFIC-1 及び PFIC-2 患者に odevixibat 40 及び 120 µg/kg/日投与したときの有効性を評価し、主要評価項目である血清中胆汁酸及びそう痒の両方で有効性が示された。24 週間の投与後に血清中胆汁酸濃度がベースラインから 70%以上低下、又は 70 µmol/L（28.6 µg/mL）以下に到達した被験者の割合、並びに痒み評価が改善した評価の割合は、いずれもプラセボ群と比較して odevixibat 群で統計学的有意に高かった。事前に規定した感度分析／補足解析、並びに血清中胆汁酸濃度及び痒み評価に対する事後解析によって、主要評価項目の結果の頑健性が示された。また、副次及び探索的評価項目として評価した睡眠パラメータ並びに被験者及びその家族の QoL の総合的な解析

結果から、PFIC-1 及び PFIC-2 患者の全体的な治療ベネフィットと及びウェルビーイングが示された。

2.7.3.2.3 A4250-008 試験 [5.3.5.2-1]

A4250-008 試験の試験デザインの概要を 2.7.3.1.2.3 項に示す。本治験の概要を[2.7.6.10]に、詳細を[5.3.5.2-1] A4250-008 試験 CSR に記載する。

2.7.3.2.3.1 被験者の内訳及び治験薬の曝露

A4250-008 試験では 116 例が治験薬投与を受けた。このうち 37 例が A4250-005 試験で odevixibat を投与された被験者（コホート 1）、79 例が初めて odevixibat を投与される被験者（A4250-005 試験でプラセボを投与された被験者 19 例、コホート 2 に組み入れられた被験者 60 例）であった（[5.3.5.2-1] A4250-008 試験 CSR Table 14.1.1）。

116 例中 83 例（72%）が 72 週間の投与期間を完了し、33 例（28%）が治験薬の投与を中止した。72 週時までの主な中止理由は、有害事象（9 例、8%）、同意撤回／アセント撤回（9 例、8%）であり、3 例（2%）が市販製品又は償還プログラムに移行した。

72 週間の投与期間を完了した 83 例のうち、74 例が任意の継続投与期間に移行した。任意の継続投与期間に移行しなかった 9 例のうち、7 例が市販製品に移行し、2 例は理由不明であった（[5.3.5.2-1] A4250-008 試験 CSR Listing 16.2.1.3）。データカットオフ日までに、任意の継続投与期間で 31 例（27%）が odevixibat 投与を継続しており、43 例（37%）が投与を中止した。任意の継続投与期間中の主な中止理由は市販製品に移行（33 例）であった。

データカットオフ日までの odevixibat 投与期間の中央値は、98.9 週間（23 ヵ月）であり、範囲は 4.3～248.7 週間（4.8 年）であった（[5.3.5.2-1] A4250-008 試験 CSR Table 14.1.7.1）。116 例中 85 例（73%）が 72 週間以上の投与を完了し、61 例（53%）が 96 週間以上の投与を受けた。

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

116 例での年齢の中央値（範囲）は 3.7（0.3～26.0）歳であった（[5.3.5.2-1] A4250-008 試験 CSR Table 14.1.3.1）。多くの被験者（72 例、62%）は、6 ヵ月～5 歳で、18 歳超で組み入れられた被験者は 7 例（6%）であった。男性（64 例、55%）の方が女性（52 例、45%）より多く、大部分が白人（100 例、86%）であった。被験者の多くは欧州（62 例、53%）の治験実施医療機関に組み入れられ、米国では 17 例（15%）、その他の地域では 37 例（32%）が組み入れられた。

全 116 例が遺伝子検査で PFIC であることが中央判定で確認されていた。半数以上が PFIC-2（65 例、56%）であり、PFIC-1 が 36 例（31%）、PFIC-3 が 7 例（6%）、PFIC-4 及び PFIC-6 が各 2 例（2%）、並びに突発性の PFIC 型が 4 例（3%）であった（[5.3.5.2-1] A4250-008 試験 CSR Table 14.1.4.1、Listing 16.2.8.10）。大部分の被験者（97 例、84%）が治験への組み入れ時に UDCA 及びリファンピシンのいずれか若しくは両方を使用していた。

2.7.3.2.3.3 有効性の結果

本項では、72 週時まで得られた A4250-008 試験の主要評価項目及び主な副次評価項目の解析結果を示す。血清中胆汁酸及び痒み評価による長期有効性、並びに成長、睡眠障害、疲労度、肝生化学的パラメータ、肝症状、QoL、及び外科的治療（胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝

移植）の必要性を含むその他の副次及び探索的評価項目は、A4250-005 試験と併合解析し、詳細を 2.7.3.3 項に示す。

2.7.3.2.3.3.1 血清中胆汁酸評価

2.7.3.2.3.3.1.1 ベースラインから 72 週時までの血清中胆汁酸濃度の変化（主要評価項目）

欧州及びその他の地域での有効性の主要評価項目である、ベースラインからの血清中胆汁酸濃度の変化について、主要な評価時点である 70/72 週時の結果（70 及び 72 週時の平均値）を表 2.7.3-6 に示す。なお、コホート 1 の被験者のうち、A4250-005 試験で odevixibat 群であり、血清中胆汁酸濃度が改善された状態で A4250-008 試験に組み入れられた被験者のベースライン値は、odevixibat 投与前の A4250-005 試験のベースライン値を用いた。A4250-008 試験で初めて odevixibat を投与された被験者のベースライン値は、A4250-008 試験のベースライン値を用いた。

Odevixibat 投与によって、血清中胆汁酸濃度の改善が認められ、その効果は 96 週時まで維持された。

コホート 1 の被験者のうち、A4250-005 試験で odevixibat 群であった被験者では、A4250-005 試験のベースラインから 70/72 週時（すなわち、96 週間の odevixibat 投与後）までの血清中胆汁酸濃度の平均変化量（SD）は−139.84（172.070）µmol/L であり、70/72 週時に利用可能データを有する 28 例での変化率の中央値は−58%であった。A4250-005 試験でプラセボ群であった被験者で、70/72 週時に利用可能データを有する 15 例では、A4250-008 試験のベースラインから 70/72 週時までの血清中胆汁酸濃度の平均変化量（SD）は−104.00（167.318）µmol/L であり、変化率の中央値は−18%であった。コホート 2 の被験者で、70/72 週時に利用可能データを有する 43 例では、ベースラインから 70/72 週時までの血清中胆汁酸濃度の平均変化量（SD）は−57.97（137.990）µmol/L であり、変化率の中央値は−25%であった。

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）

Visit Statistic	Cohort 1 Placebo/ Odevixibat[a] (N = 19)	Cohort 1 Odevixibat/ Odevixibat[b] (N = 37)	Cohort 2[c] (N = 60)
Baseline[d]	Baseline of Study A4250-008	Baseline of Study A4250-005	Baseline of Study A4250-008
n	19	37	60
Mean (SD)	280.58 (131.874)	248.11 (129.721)	220.93 (121.015)
Median	277.00	208.00	213.25
Min, max	11, 528	76, 605	7, 468.5
Week 70/72 of Study A4250-008, n	15	28	43
Mean (SD)	164.73 (124.647)	127.73 (131.868)	148.88 (147.416)
Median	171.00	82.50	105.00
Min, max	2.5, 404	1, 375	1.5, 442
Change from baseline[d], n	15	28	43
Mean (SD)	−104.00 (167.318)	−139.84 (172.070)	−57.97 (137.990)
Median	−61.00	−121.00	−46.00
Min, max	−434, 140	−601, 112.5	−426.5, 246.5

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）（続き）

Visit Statistic	Cohort 1 Placebo/ Odevixibat[a] (N = 19)	Cohort 1 Odevixibat/ Odevixibat[b] (N = 37)	Cohort 2[c] (N = 60)
% change from baseline, n	15	28	43
Mean (SD)	−16.62 (69.127)	−50.29 (50.342)	−20.07 (105.278)
Median	−18.04	−58.47	−24.83
Min, max	−98.9, 120.7	−99.4, 58.3	−99.5, 541.8

FAS: full analysis set; Max: maximum; min: minimum; SD: standard deviation.

a Includes patients who received placebo in Study A4250-005 and transitioned to odevixibat in Study A4250-008.

b Includes patients who received odevixibat 40 or 120 µg/kg/day in Study A4250-005 and transitioned to odevixibat in Study A4250-008.

c Includes patients who received odevixibat in Cohort 2 of Study A4250-008.

d For the Cohort 1 placebo/odevixibat and Cohort 2 groups, baseline is calculated as the average of last 2 values before the first dose of study drug in Study A4250 008 (Baseline 2); Baseline 2 is used for the change from baseline analysis. For the Cohort 1 odevixibat/odevixibat group, baseline is calculated as the average of last 2 values before the first dose of study drug in Study A4250-005 (Baseline 1); Baseline 1 is used for the change from baseline analysis.

Data cutoff: [redacted]20[redacted]

Source: [5.3.5.2-1] A4250-008 CSR Table 14.2.1.1.1 and Table 14.2.1.1a.1.

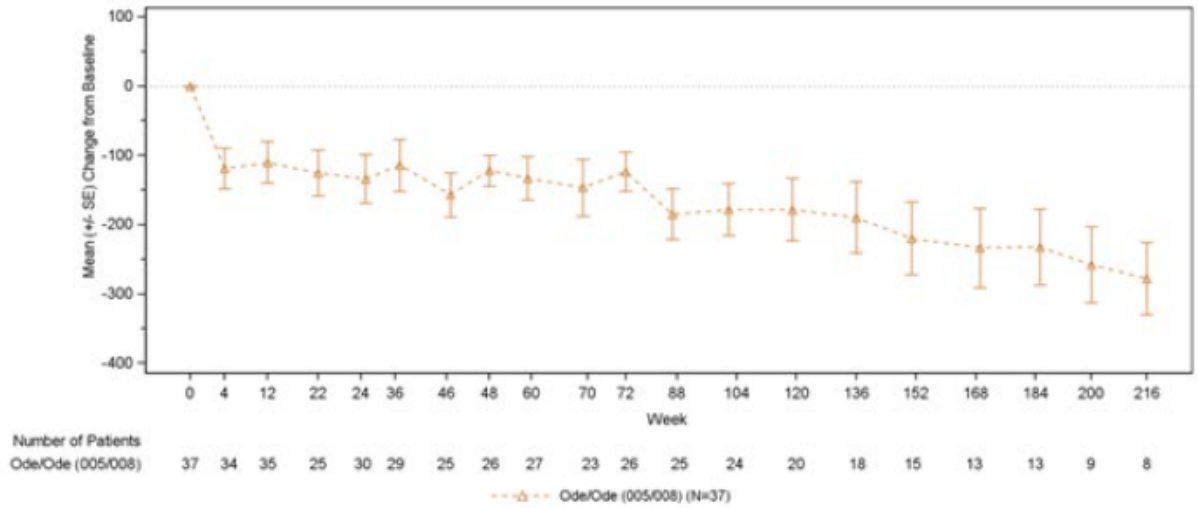
2.7.3.2.3.3.1.2 ベースラインから各来院時までの血清中胆汁酸濃度の変化（副次評価項目）

Odevixibat 投与開始後、コホート 1 及びコホート 2 の両方でベースラインからの血清中胆汁酸濃度の低下が認められた。コホート 1 の被験者のうち、A4250-005 試験で odevixibat 群であった被験者での A4250-005 試験のベースラインからの血清中胆汁酸濃度の変化量を図 2.7.3-8 に、すべての投与群での A4250-008 試験のベースラインからの血清中胆汁酸濃度の変化量を図 2.7.3-9 に示す。

コホート 1 の被験者のうち、A4250-005 試験で odevixibat 群であった被験者では、血清中胆汁酸濃度が A4250-005 試験での odevixibat 投与開始後速やかに低下し、A4250-008 試験での継続投与でさらに低下した。

同様に、A4250-005 試験でプラセボ群であったコホート 1 の被験者及びコホート 2 の被験者でも、血清中胆汁酸濃度が A4250-008 試験での odevixibat 投与開始後速やかに低下し、その効果が 70/72 週時まで維持された。

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）



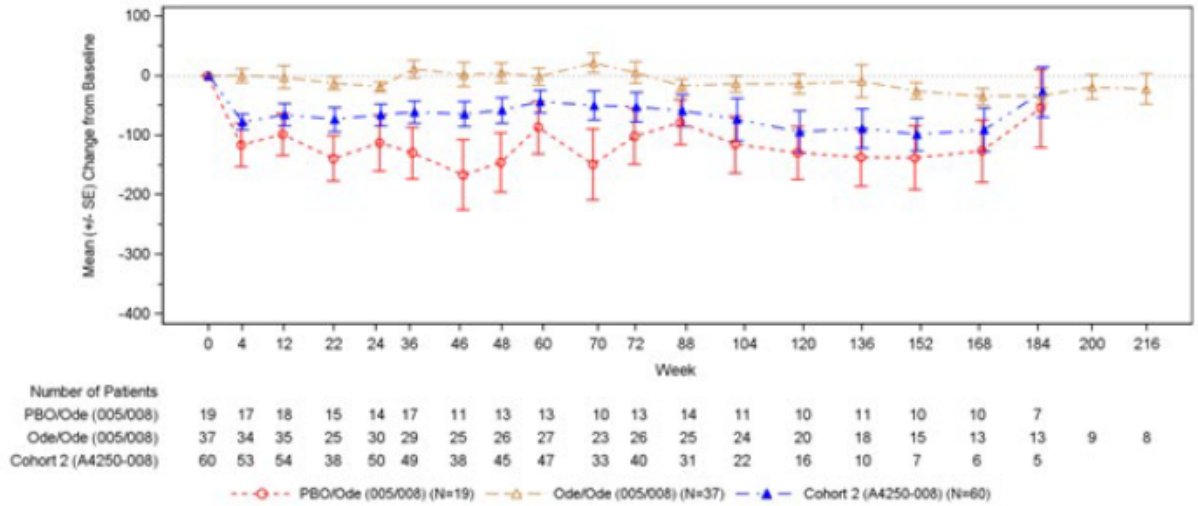
FAS: full analysis set; Ode: odevixibat; SE: standard error.

Note: Ode/Ode includes patients who received odevixibat 40 or 120 µg/kg/day in Study A4250-005 and transitioned to odevixibat in Study A4250-008.

Data cutoff: [redacted]20[redacted]

Source: [5.3.5.2-1] A4250-008 CSR Figure 14.2.1.1.1.

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）



FAS: full analysis set; Ode: odevixibat; PBO: placebo; SE: standard error.

Note: PBO/Ode includes patients who received placebo in Study A4250-005 and transitioned to odevixibat in Study A4250 008; Ode/Ode includes patients who received odevixibat 40 or 120 µg/kg/day in Study A4250-005 and transitioned to odevixibat in Study A4250-008; Cohort 2 includes patients who received odevixibat in Cohort 2 of Study A4250-008.

Data cutoff: [redacted]20[redacted]

Source: [5.3.5.2-1] A4250-008 CSR Figure 14.2.1.1.1.

2.7.3.2.3.3.2 痒み評価

2.7.3.2.3.3.2.1 72 週間において ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合（主要評価項目）

米国での有効性の主要評価項目である、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を表 2.7.3-7 に示す。

Odevixibat 投与によって、痒み評価の改善が認められ、その効果は 96 週時まで維持された。

コホート 1 の被験者のうち、A4250-005 試験で odevixibat 群であり、痒み評価が改善された状態で A4250-008 試験に組み入れられた被験者では、A4250-008 試験での odevixibat の継続投与によって、さらなる痒み評価の改善が認められた。これらの被験者のうち、A4250-008 試験の 72 週時に利用可能なデータを有する 26 例では、72 週間において痒み評価が改善した評価の割合は 38%であった。初めて odevixibat を投与された被験者での 72 週間において痒み評価が改善した評価の割合は、A4250-005 試験でプラセボ群であったコホート 1 の被験者 12 例で 55%、コホート 2 の被験者 31 例で 77%であった。

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）

Timepoint Statistic	Cohort 1 Placebo/ Odevixibat[a] (N = 19)	Cohort 1 Odevixibat/ Odevixibat[b] (N = 37)	Cohort 2[c] (N = 60)
Week 0-72			
n	12	26	31
Mean (SD)	55.20 (38.733)	38.58 (34.877)	77.28 (28.084)
Median	62.84	36.88	88.35
Min, max	0.7, 99.3	0, 92.8	0.4, 99.6

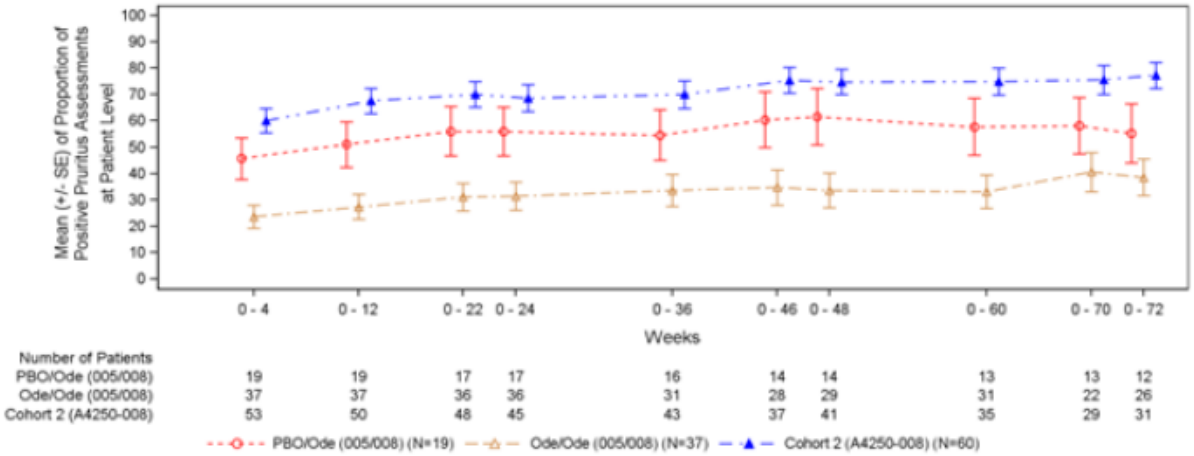
FAS: full analysis set; Max: maximum; min: minimum; ObsRO: observer-reported outcome; SD: standard deviation.
Note: Results for all groups are based on the 72-week treatment period in Study A4250-008
a Includes patients who received placebo in Study A4250-005 and transitioned to odevixibat in Study A4250 008.
b Includes patients who received odevixibat 40 or 120 µg/kg/day in Study A4250-005 and transitioned to odevixibat in Study A4250-008.
c Includes patients who received odevixibat in Cohort 2 of Study A4250-008.
Data cutoff: [redacted]20[redacted]
Source: [5.3.5.2-1] A4250-008 CSR Table 14.2.1.2.1.

午前と午後のスコアを別々に解析（副次評価項目）したところ、データは一貫しており、odevixibat による長期投与中に午前及び午後の痒み評価が持続的に改善したことが示された（[5.3.5.2-1] A4250-008 試験 CSR Table 14.2.1.2.2a 及び Table 14.2.1.2.2b）。

2.7.3.2.3.3.2.2 ベースラインから 4、12、22、24、36、46、48、60、70、及び 72 週時までの ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合（副次評価項目）

A4250-008 試験での累積週別の痒み評価（午前及び午後の併合）が改善した評価の割合の推移を図 2.7.3-10 に、記述統計量を[5.3.5.2-1] A4250-008 試験 CSR Table 14.2.1.2.2 に示す。72 週までの評価では、コホート 1 及びコホート 2 の両方で痒み評価の経時的な改善が認められた。

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）



FAS: full analysis set; ObsRO: observer-reported outcome; Ode: odevixibat; PBO: placebo; SE: standard error.
Notes: PBO/Ode includes patients who received placebo in Study A4250-005 and transitioned to odevixibat in Study A4250 008; Ode/Ode includes patients who received odevixibat 40 or 120 µg/kg/day in Study A4250-005 and transitioned to odevixibat in Study A4250-008; Cohort 2 includes patients who received odevixibat in Cohort 2 of Study A4250-008.
Data cutoff: [redacted]20[redacted]
Source: [5.3.5.2-1] A4250-008 CSR Figure 14.2.1.2.

午前及び午後それぞれのスコアに基づく累積週別の痒み評価が改善した評価の割合の結果は、午前及び午後のスコアを併合した結果と同様であった（[5.3.5.2-1] A4250-008 試験 CSR Table 14.2.1.2.2a、Table 14.2.1.2.2b）。

2.7.3.2.3.3.2.3　ObsRO による引っ掻きスコアのベースラインからの経時的変化

痒み評価が改善した評価の割合の評価で改善が認められたのと同様に、ObsRO による引っ掻きスコアでも、odevixibat 投与開始後、コホート 1 のすべての投与群及びコホート 2 で改善が認められた（[5.3.5.2-1] A4250-008 試験 CSR Table 14.2.3.9.1、Table 14.2.3.9.4）。

コホート 1 の被験者のうち、A4250-005 試験で odevixibat 群であった被験者では、A4250-005 試験のベースラインから A4250-008 試験の 71～72 週時（すなわち、96 週間の odevixibat 投与後）（26 例）の引っ掻きスコアの平均変化量（SD）は−1.88（0.933）であった。A4250-008 試験で初めて odevixibat を投与された被験者での引っ掻きスコアのベースラインからの平均変化量（SD）は、1～4 週時では、A4250-005 試験でプラセボ群であったコホート 1 の被験者で−0.52（0.594）（19 例）、コホート 2 の被験者で−0.87（0.727）（53 例）であり、71～72 週時にはさらに改善し、それぞれ−0.83（0.942）（12 例）及び−1.55（1.477）（31 例）であった。

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）

Time point	Cohort 1				Cohort 2[c] (N = 60)	
	Placebo/ Odevixibat[a] (N = 19)		Odevixibat/ Odevixibat[b] (N = 37)			
	n	mean (SD)	n	mean (SD)	n	mean (SD)
	Baseline of Study A4250-008		Baseline of Study A4250-005		Baseline of Study A4250-008	
Baseline[d]	19	2.68 (0.885)	37	2.89 (0.567)	53	2.89 (0.751)
Weeks 1-4	19	−0.52 (0.594)	36	−1.14 (1.090)	53	−0.87 (0.727)
Weeks 9-12	19	−0.70 (0.822)	36	−1.32 (1.184)	50	−1.39 (1.159)
Weeks 21-24	17	−0.76 (0.841)	36	−1.42 (1.155)	45	−1.47 (1.281)
Weeks 47-48	14	−1.09 (1.000)	29	−1.65 (1.091)	41	−1.57 (1.310)
Weeks 71-72	12	−0.83 (0.942)	26	−1.88 (0.933)	31	−1.55 (1.477)

FAS: full analysis set; ObsRO: observer-reported outcome; SD: standard deviation.

a Includes patients who received placebo in Study A4250-005 and transitioned to odevixibat in Study A4250-008.

b Includes patients who received odevixibat 40 or 120 µg/kg/day in Study A4250-005 and transitioned to odevixibat in Study A4250-008.

c Includes patients who received odevixibat in Cohort 2 of Study A4250-008.

d For the Cohort 1 placebo/odevixibat and Cohort 2 groups, baseline is calculated as the average of last 2 values before the first dose of study drug in Study A4250-008 (Baseline 2); Baseline 2 is used for the change from baseline analysis. For the Cohort 1 odevixibat/odevixibat group, baseline is calculated as the average of last 2 values before the first dose of study drug in Study A4250-005 (Baseline 1); Baseline 1 is used for the change from baseline analysis.

Data cutoff: [redacted]20[redacted]

Source: [5.3.5.2-1] A4250-008 CSR Table 14.2.3.9.1 and Table 14.2.3.9.4.

2.7.3.2.3.4 有効性の結論

長期の odevixibat 投与によって、コホート 1 及びコホート 2 の両方の PFIC 患者で、血清中胆汁酸濃度の低下及び痒み評価の改善が認められ、その効果は 72 週間以上維持された。A4250-005 試験で最長 24 週間の odevixibat 投与を受けた被験者では、治療効果が 96 週間以上維持された。A4250-008 試験で初めて odevixibat を投与された被験者では、odevixibat 投与開始後速やかに血清中胆汁酸濃度及び痒み評価の改善が認められ、その効果が投与期間中維持された。副次評価項目の結果は、概ね血清中胆汁酸濃度及び痒み評価の改善に基づく結果と同様であった。

2.7.3.2.4 A4250-003 試験 [5.3.5.2-2]

A4250-003 試験の試験デザインの概要を 2.7.3.1.2.4 項に示す。本治験の概要を[2.7.6.11]に、詳細を[5.3.5.2-2] A4250-003 試験 CSR に記載する。

2.7.3.2.4.1 被験者の内訳及び治験薬の曝露

Odevixibat を 10～200 µg/kg/日の範囲とする 5 つの用量コホートに計 20 例の小児患者を登録した（[5.3.5.2-2] A4250-003 試験 CSR Table D1.1）。20 例全例が 1 つの用量コホートを完了した。すなわち、すべての被験者は odevixibat を単回投与された後、4 週間の 1 日 1 回投与を受けた。4 例は最初のコホートを完了した後、2 番目のコホートに再登録され、2 つの用量コホートを完了

した。有効性の結果の提示と解釈を容易にするため、再登録された被験者を固有の被験者として扱った。全例が本治験を完了した。

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

全体で男性が 15 例（63%）、女性が 9 例（38%）であった（[5.3.5.2-2] A4250-003 試験 CSR Table D4.1）。年齢の範囲は 1～17 歳であった。24 例中 13 例が PFIC と診断されており、病型は、PFIC-1（2 例）、PFIC-2（9 例）、PFIC-3（2 例）であった。また、アラジール症候群が 6 例、胆道閉鎖症が 3 例、及び微絨毛萎縮を伴う肝内胆汁うっ滞症が 2 例であった（[5.3.5.2-2] A4250-003 試験 CSR Table D7.1）。

ベースライン時の血清中胆汁酸濃度の平均値は 235 µmol/L であり、本治験の選択基準［血清中総胆汁酸濃度 ＞2 × ULN（20 µmol/L）］のとおり全例で血清中総胆汁酸濃度が上昇していた（[5.3.5.2-2] A4250-003 試験 CSR Table E6.1.1、Listing 14.1）。ベースライン時の ALT（109.1 U/L）、AST（106.5 U/L）、及び総ビリルビン（39.6 µmol/L）の平均値も上昇していた（[5.3.5.2-2] A4250 003 試験 CSR Table E8.1.1、Table E8.2.1、Table E8.6.1）。

2.7.3.2.4.3　有効性の結果

本項では、PFIC 患者 13 例（再登録被験者を含む）での有効性の主要及び副次評価項目の結果を示す。PFIC 患者に odevixibat 30～200 µg/kg/日を投与した。FAS の結果は[5.3.5.2-2] A4250-003 試験 CSR に示す。

2.7.3.2.4.3.1　有効性の主要評価項目

PFIC 患者では、ベースラインから 4 週時（投与終了時）までの血清中胆汁酸濃度の平均変化率は−60.6%であり、各用量コホートで 50%超の低下が認められた（表 2.7.3-9、[5.3.5.2-2] A4250-003 試験 CSR Figure F8.1.1.2）。最大の低下は 30 µg/kg 群で認められた。血清中総胆汁酸の低下は、BSEP 蛋白の欠損を予測するイントロンスプライス部位の病理学的変異を有する 1 例（被験者番号：[redacted]）を除く全例で認められた（[5.3.5.2-2] A4250-003 試験 CSR Figure F3.1.1.1.2、Listing L14.1）。

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）

Visit Statistic	Observed Value (µmol/L)	Observed Change (µmol/L)	Percent Change (µmol/L)
Baseline			
N	13	N/A	N/A
Mean (SD)	269.9 (148.91)	N/A	N/A
Median	277.3	N/A	N/A
Min, Max	44.2, 543.5	N/A	N/A
Visit 5 (EOT)			
N	13	13	13
Mean (SD)	104.8 (125.75)	−165.1 (126.37)	−60.6 (30.11)
Median	71.8	−134.8	−60.6
Min, Max	6.5, 484.1	−394, −1.2	−98.2, −0.2

EOT: end of treatment; Max: maximum; Min: minimum; N/A: not applicable; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis; SD: standard deviation.
Source: [5.3.5.2-2] CSR A4250-003 Table E6.1.2.

2.7.3.2.4.3.2 有効性の副次評価項目

患者日誌に基づく痒み及び睡眠関連の評価項目

PFIC 患者全体で痒み及び睡眠関連のすべての評価項目に改善が認められた。PFIC 患者 13 例での、ベースラインから投与終了時までの各評価項目の平均変化量（範囲）は、痒みスコア（VAS）が−2.7（−5.94～0.37）、PO-SCORAD 痒みスコアが−2.5（−6～0.31）、PO-SCORAD 睡眠障害スコアが−2.4（−5.77～0.37）、Whitington の評価尺度（そう痒）が−1.1（−3～0.14）であった（[5.3.5.2-2] A4250-003 試験 CSR Table E7.1.2、Table E7.3.2、Table E7.4.2、Table E7.2.2）。PFIC 患者では痒みスコア（VAS）の低下が大きいほど血清中総胆汁酸の低下が大きい傾向が認められた（[5.3.5.2-2] A4250-003 試験 CSR Figure F10.1.1.2）ものの、この変化は統計学的に有意ではなかった。PO-SCORAD 痒みスコア、PO-SCORAD 睡眠障害スコア、Whitington の評価尺度でも同様の傾向が認められた（[5.3.5.2-2] A4250-003 試験 CSR Figure F10.1.2.2、Figure F10.1.3.2、Figure F10.1.4.2）。

肝生化学的評価

全用量コホートで治験期間中に肝酵素の平均値（ALT、AST、総ビリルビン、γ-GT）の変動が認められたものの、投与期間中に問題となる傾向は認められなかった。ベースラインから投与終了時までに ALT（−22.4 U/L）、AST（−12.7 U/L）、及び総ビリルビン（−2.2 μmol/L）で平均値の低下が認められた（[5.3.5.2-2] A4250-003 試験 CSR Table E8.1.2、Table E8.2.2、Table E8.6.2）。γ-GT では投与終了時に平均変化量の僅かな上昇（5.9 U/L）が認められた（[5.3.5.2-2] A4250-003 試験 CSR Table E8.10.2）。

2.7.3.2.4.4 有効性の結論

4 週間の odevixibat 投与後、全用量コホートで血清中胆汁酸濃度が 50%超低下した。PFIC 患者全 13 例での平均変化率は−60.6%であった。

PFIC 患者全体で、痒みスコア（VAS）、PO-SCORAD 痒みスコア、及び Whitington の評価尺度で痒みの改善を認めた。PO-SCORAD 睡眠障害スコアでは睡眠の改善も認めた。痒み及び睡眠の改善は、血清中胆汁酸濃度の低下に関連すると考えられる。ALT、AST、及び総ビリルビンでも改善が認められた。

2.7.3.3 全有効性試験の結果の比較検討

国内で実施した第 III 相のピボタル試験（A4250-J005 試験）は、組入れられた被験者数が限られているため、本項では、海外試験の併合解析結果を主に示す。

2.7.3.3.1 データの併合及び統計方法

海外で実施した A4250-005 及び A4250-008 試験での評価、評価項目、用量、及び対象集団の類似性に基づき、この 2 つの試験データを併合し、より大きな PFIC 患者集団に対する有効性のより包括的な評価を行った。特に、odevixibat 投与による長期有効性の評価、治療効果の持続性、プラセボから odevixibat 120 μg/kg への移行及び 40 μg/kg から 120 μg/kg への用量増加により得られる患者の治療上のベネフィットの検討、及び様々な部分集団での odevixibat の有効性評価が可能となった。なお、A4250-008 試験については、72 週時までのデータを併合解析含めた。

72 週時以降の任意の継続投与期間を実施中の被験者については、データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までのデータを含めた。

有効性データの併合及び解析法の詳細を含む SAP 及び本概要の記載を裏付ける図表を[5.3.5.3-4] PFIC ISE に添付した。併合解析方法の要約を以下に示す。併合解析の結果を 2.7.3.3.2 項に示す。併合データを用いた部分集団解析の考察を 2.7.3.3.3 項に示す。

2.7.3.3.1.1 データ提示の概要

併合データでの有効性解析結果を表 2.7.3-10 のように示す。表 2.7.3-10 に概略した試験、コホート、及び投与別のデータ提示では、すべての来院の結果を示す。"Placebo"のカラムには A4250-005 試験からのデータを示す。"Study A4250-005 to Cohort 1 Study A4250-008"のカラムには、A4250-008 試験のデータカットオフ日までの odevixibat 投与データを、A4250-005 試験のプラセボ群（placebo/odevixibat）又は odevixibat 群（odevixibat/odevixibat）別に示す。"Cohort 2"のカラムには A4250-008 試験からのデータを示す。これにより、24 週時までのプラセボと比較した odevixibat の有効性及び odevixibat 長期投与による有効性を評価することが可能である。併合解析は探索的である。しかし、2 つの第 III 相試験（A4250-005 及び A4250-008 試験）から得られた odevixibat の併合データは、各試験の主要及び副次評価項目結果の持続性並びに様々な部分集団での odevixibat の有効性を探索するため大きなデータセットである。

各集計表で、来院期間は、概ね各試験で定義された来院期間に基づいている。しかし、A4250-005 試験で odevixibat を投与され、A4250-008 試験に移行した被験者では、odevixibat の適切な投与期間を含むように来院期間を再設定した。この再設定によって、集計表には odevixibat の全投与期間に基づく結果を含むデータを提示している。引っ掻きスコア及び睡眠パラメータを含む ObsRO による評価について、グループ化した期間又は 4 週間ごとの結果を示す。本解析の来院期間は関連する治験薬の初回投与日からの日数に基づいている。来院期間及びその再設定の詳細を[5.3.5.3-4]PFIC ISE SAP Section 5.2 に示す。

表 2.7.3-10 試験、コホート、及び投与別のデータ提示

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

a This column includes data (through Week 24) for patients who received placebo in the A4250-005 study regardless of whether they rolled over to A4250-008 study
b This column includes data on active treatment through the data cut-off date in A4250-008 study for patients who received placebo in the A4250-005 study
c This column includes data on active treatment through the data cut-off date in A4250-008 study for patients who received Odevixibat in the A4250-005 study
d This column includes data for patients who were enrolled in Cohort 2 in A4250-008 study
e This column includes data on active treatment for all patients who were treated in A4250-005 or A4250-008 studies

本概要に示す解析結果は、A4250-005 又は A4250-008 試験で治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者と定義した FAS に基づいており、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までのデータを含む。また、感度分析では、ベースライン時の血清中胆汁酸濃度が 100 µmol/L 未満であった被験者、ベースライン時の引っ掻きスコアが 2 未満であった被験者、及び治験薬の投与遵守割合が 80%未満であっ

た被験者を除外した（2.7.3.3.1.3.3 項）。併合解析に含めた被験者数を試験及び投与別に表 2.7.3-11 に示す。

表 2.7.3-11 併合解析に含めた被験者数

Study	Placebo	Odevixibat
A4250-005	20	42
A4250-008	0	116
TOTAL	20	121[a]

a The total does not double count patients in Study A4250-005 who were also treated in Study A4250-008; includes 5 patients who received odevixibat in Study A4250-005 and did not roll over to Study A4250-008, 37 patients who received odevixibat in both studies, and 79 patients who received odevixibat only in Study A4250-008 (19 who received placebo in Study A4250 005 and 60 in Cohort 2). Note that patients who entered Studies A4250-005 and A4250-008 with distinct patient identifiers were considered 2 independent patients.

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

被験者の内訳を試験別、コホート別、及び odevixibat を投与された全体集団で要約する。要約には、治験薬と投与された被験者数、A4250-005 試験（24 週間）及び A4250-008 試験（72 週間）の投与期間を完了した被験者数、各試験での投与を中止した被験者数とその中止理由、A4250-008 試験で任意の継続投与期間に移行した又は移行しなかった被験者数、任意の継続投与期間での投与を中止した被験者数とその中止理由、並びに A4250-008 試験のデータカットオフ日まで任意の継続投与期間を継続中の被験者数が含まれた。また、被験者の内訳を地域別にも要約した。

ベースライン時の年齢（連続及びカテゴリー別）、身長、体重、BMI、及び他の人口統計学的変数（性別、人種、民族、国、及び地域を含む）を投与群別に記述統計量を用いて要約した。

PFIC と診断後の期間、PFIC の病型、治験責任医師の報告に基づく重大なそう痒の有無、スクリーニング来院前 6 ヵ月以内に血清中胆汁酸濃度が 1 回以上 100 µmol/L 超となったか否か、UDCA 及びリファンピシンの使用状況、PFIC-2 患者の BSEP 型、Child-Pugh 分類、NCI ODWG 基準に基づく肝機能障害の状態、診断に用いた遺伝子検査、ベースライン時の ALT（連続値及びカテゴリー変数別）、AST、γ-GT、総ビリルビン（連続値及びカテゴリー変数別）、推定糸球体ろ過率（eGFR）、Z スコア、INR、ビタミン A 及び E、並びに 25-ヒドロキシビタミン D をベースライン疾患特性として投与群別に要約した。

2.7.3.3.1.3 有効性解析

併合解析の主要、副次、及び探索的評価項目を表 2.7.3-12 に要約した。以降の項に各評価項目について記述する。各評価項目の詳細を[5.3.5.3-4] PFIC ISE SAP に示す。これらの評価項目は第 III 相試験である A4250-005 及び A4250-008 試験と同様である（2.7.3.1.2.2.2 項、2.7.3.1.2.3.2 項）。

表 2.7.3-12 有効性評価項目：併合解析

Endpoint Type and Region	Endpoint Description
Primary: Europe and RoW	Proportion of patients experiencing at least a 70% reduction in fasting serum bile acids concentration from Baseline or reaching a level ≤ 70 µmol/L after a total of 72 weeks of treatment
Primary: US	Proportion of positive pruritus assessments (AM + PM) at the patient level using the Albireo ObsRO instrument after a total of 72 weeks of treatment
Secondary: All Regions	• Proportion of patients experiencing at least a 70% reduction in fasting serum bile acids concentration from baseline or reaching a level ≤ 70 µmol/L by visit • Change in serum bile acids concentration from baseline by visit • Proportion of positive pruritus assessments (AM + PM, AM, PM) at the patient level using the Albireo ObsRO instrument by visit • Proportion of pruritus responders (i.e. patients achieving a ≥ 1-point decrease in scratching score based on the Albireo ObsRO instruments) by visit • Change in growth from baseline by visit, defined as the linear growth deficit (height/length for age, weight for age, and BMI) compared to a standard growth curve (z score, SD from the fiftieth percentile, P50). • Percentages of patients using UDCA and/or rifampicin by visit and shift analysis in use of UDCA and/or rifampicin at Weeks 24, 48, and 72

Exploratory: All Regions	• Change in pruritus score from baseline by each 4-week interval/visit in observer-reported scratching severity score using the Albireo ObsRO instrument (AM and PM combined and separately)
	• Change in pooled pruritus score from baseline by each 4-week interval/visit including observer-reported scratching for patients < 8 years of age using the Albireo ObsRO instrument and patient-reported itch severity for patients ≥ 8 years of age using the Albireo PRO instrument
	• Change from baseline by each 4-week interval/visit in observer-reported sleep parameters using the Albireo ObsRO instrument
	• Change from baseline by visit in:
	  • Global Symptom Relief as measured by caregiver and clinician via the GIC and GIS item
	  • PedsQL
	  • Liver function tests (ALT, AST, total bilirubin, and γ-GT)
	  • Other biochemical markers and measures of bile acids synthesis (autotaxin, p-C4)
	  • PELD, MELD, APRI, and FIB-4 scores
	  • Stage of liver fibrosis as assessed by Fibroscan® (where available)
	• Proportion of patients undergoing biliary diversion surgery and/or liver transplantation
	• Clinically relevant reductions in serum bile acid responses, as per the Global NAPPED consortium by visit
	• Proportion of patients meeting composite response by visit

ALT: alanine aminotransferase; APRI: AST to platelet ratio index; AST: aspartate aminotransferase; BMI: body mass index; FIB-4: fibrosis 4; γ-GT: gamma-glutamyl transferase; GIC: global impression of change; GIS: global impression of symptom; MELD: model for end-stage liver disease; NAPPED: Natural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion; ObsRO: observer-reported outcome; P50: 50th percentile; p-C4: plasma 7α-hydroxy-4-cholesten-3-one; PedsQL: paediatric quality of life inventory; PELD: paediatric end-stage liver disease; PRO: Patient Reported Outcome; RoW: rest of world; SD: standard deviation; UDCA: ursodeoxycholic acid; US: United States.

2.7.3.3.1.3.1 有効性主要評価項目の解析

併合解析の主要評価項目は、ピボタル試験である A4250-005 試験（2.7.3.1.2.2.2 項）と同様で、地域によって異なり、欧州及びその他の地域では血清中胆汁酸濃度がベースラインから70%以上低下、又は 70 µmol/L（28.6 µg/mL）以下に到達した被験者の割合、米国では ObsRO に

よる痒み評価が改善した評価の割合であった。併合解析の主要な評価時点を投与開始後 72 週時とした。これらの評価項目の集計及び解析方法は、ベースライン及び各評価値の判定含め、A4250-005 及び A4250-008 試験の方法と同様である。欠測データの取扱いについては 2.7.3.3.1.3.5 項に示す。

2.7.3.3.1.3.2 有効性副次評価項目の解析

血清中胆汁酸濃度がベースラインから 70%以上低下、又は 70 µmol/L（28.6 µg/mL）以下に到達した被験者の割合、ObsRO による痒み評価（午前及び午後それぞれ並びに併合）が改善した評価の割合、盲検化された心理測定分析での分布法及びアンカー法に基づき定義された臨床的に意味のある痒み評価の改善（ObsRO の引っ掻きスコアがベースラインから 1 ポイント以上低下）（2.7.3.1.2.2.3.5 項）を示した被験者（レスポンダー）の割合を副次評価項目として来院別に集計した。

副次評価項目には、血清中胆汁酸濃度及び成長（Z スコア）のベースラインから各来院時までの変化、並びに UDCA 及びリファンピシンの使用状況の変化も含まれている。

2.7.3.3.1.3.3 事後の感度分析

血清中胆汁酸濃度及び引っ掻きスコアのベースライン値、並びに治験薬の投与不遵守の潜在的な影響を検討するため、主要な評価項目で事後的に感度分析を行った。

感度分析として以下を行った。

- ベースライン時の血清中胆汁酸濃度が 100 µmol/L 未満であった被験者を除外し、血清中胆汁酸濃度に基づくレスポンダーとなった被験者の割合及びベースラインからの血清中胆汁酸濃度の変化を集計した。
- ベースライン時の引っ掻きスコアが 2 未満であった被験者を除外し、痒み評価に基づくレスポンダーとなった被験者の割合及びベースラインからの引っ掻きスコアの変化を集計した。
- 電子症例報告書（eCRF）に基づき治験薬の投与遵守割合が 80%未満であった被験者を除外し、血清中胆汁酸濃度及び痒み評価に基づくレスポンダーとなった被験者の割合、並びにベースラインからの血清中胆汁酸濃度及び引っ掻きスコアの変化を集計した。

各治験実施医療機関の検査室では中央検査室と異なる正常範囲を使用しているため、各治験実施医療機関での結果を使用することの潜在的な影響を検討するため、肝生化学パラメータで感度分析を行った。ALT、AST（表のみ）、γ-GT、及び総ビリルビンのデータを表及び図で示した。

2.7.3.3.1.3.4 有効性探索的評価項目の解析

探索的評価項目として、ObsRO による引っ掻きスコア（午前及び午後それぞれ並びに併合）及び睡眠パラメータのベースラインからの変化を 4 週間ごと又は来院別に要約した。同様に、GIC 及び GIS、PedsQL スコアの変化、LFT（ALT、AST、γ-GT、総ビリルビン）、生化学マーカー（オートタキシン、p-C4）、PELD/MELD スコア、APRI スコア、並びに肝線維化パラメータを来院別に要約した。

PRO（8 歳以上）及び ObsRO（8 歳未満）による痒み評価を併合したそう痒スコアの変化も表に要約した。

胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植を受けた被験者の割合を記述統計量及び Kaplan-Meier 法を用いて要約した。

Odevixibat を投与された被験者で、72 週時までの NAPPED 基準（van Wessel DBE, et al., 2019; van Wessel DBE, et al., 2020）に基づく臨床的に重要な血清中胆汁酸濃度の低下の割合を表に要約した。NAPPED 基準に基づく臨床的に重要な血清中胆汁酸濃度の低下の定義を以下に示す。

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

複合評価項目を達成した被験者の割合を来院別に表に要約した。複合評価項目の達成した被験者を、血清中胆汁酸濃度が 102 µmol/L（41.7 µg/mL）未満（PFIC-2 患者）又は 65 µmol/L（26.6 µg/mL）未満（PFIC-1 患者）に低下し、かつ ObsRO の引っ掻きスコアがベースラインから 1 ポイント以上低下した被験者とした。

2.7.3.3.1.3.5 欠測データの扱い

欠測データの補完は行わなかった。その他の有効性の評価項目について、介入性の事象（死亡、胆汁内瘻術、胆汁外瘻術、又は肝移植などのレスキュー治療開始）後の評価、eDiary に基づく治験薬の投与中止（最終投与）後の評価、及びフォローアップ期間（最終投与後 15 日以上）の評価は解析から除外した。

2.7.3.3.1.3.6 部分集団解析

主要評価項目について、年齢カテゴリー（5 歳以下、6 歳以上 12 歳以下、13 歳以上 18 歳未満、18 歳以上）、PFIC の病型（PFIC-1、PFIC-2、その他の PFIC 型）、地域（米国、欧州、その他の地域）、性別（男性、女性）、人種（白人、非白人、不明）、民族（ヒスパニック系又はラテン系、非ヒスパニック系又は非ラテン系、不明）、ベースライン時の血清中胆汁酸濃度（250 µmol/L 以上、250 µmol/L 未満）、ベースライン時の痒み評価（3 以上、3 未満）、Child-Pugh 分類（A、B、C）、NCI ODWG 基準に基づく肝機能障害の状態（正常、軽度、中等度、重度）、ベースライン時の ALT（ULN の 3 倍以下、3 倍超 5 倍以下、5 倍超）、ベースライン時の総ビリルビン（ULN の 3 倍以下、3 倍超 5 倍以下、5 倍超）、並びに胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術の既往（あり、なし）で部分集団解析を行い、記述統計量及びフォレストプロットを用いて要約した。

2.7.3.3.2 併合解析の結果

2.7.3.3.2.1 解析対象集団

2.7.3.3.2.1.1 被験者の内訳

併合解析の被験者の内訳を表 2.7.3-13 に示す。A4250-005 及び A4250-008 試験で合計 121 例が odevixibat を投与された。以下に 121 例の内訳を示す。

- A4250-005 試験でプラセボを投与された被験者のうち、19 例が A4250-008 試験に移行し、odevixibat を 120 µg/kg/日で投与された。
- A4250-005 試験で 42 例が odevixibat を 40 又は 120 µg/kg/日で投与された。このうち 37 例が A4250-008 試験に移行し、odevixibat を 120 µg/kg/日で投与された。

- 60 例が A4250-008 試験のコホート 2 に組み入れられた。

A4250-005 及び A4250-008 試験で odevixibat を投与されたこれらの 121 例のうち、83 例（69%）が A4250-008 試験の 72 週間の投与を完了し、38 例（31%）が 72 週時より前に投与を中止した。この内訳は、A4250-005 試験から A4250-008 試験に移行しなかった 5 例、及び A4250-008 試験で投与を受け、72 週時より前に投与を中止した 33 例であった。72 週間の投与を完了した 83 例のうち、合計で 74 例が任意の継続投与期間に移行し、9 例は移行しなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で、任意の継続投与期間中に投与を受けた 74 例のうち 43 例は投与を中止しており、31 例は odevixibat がまだ市販されていない地域で投与を継続中であった。

要約すると、A4250-008 試験のデータカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、121 例中 90 例（74%）が odevixibat の投与を中止し、31 例（26%）が投与を継続していた。

以下に odevixibat の投与を中止した 90 例の内訳を示す。

- A4250-005 試験の 5 例：
  - A4250-005 試験を完了し、A4250-008 試験に移行しなかった 3 例
  - A4250-005 試験の 24 週時より前に投与を中止した 2 例
- A4250-008 試験の 85 例：
  - A4250-008 試験の 72 週より前に投与を中止した 33 例
  - A4250-008 試験の 72 週間の投与を完了し、任意の継続投与期間に移行しなかった 9 例
  - A4250-008 試験の任意の継続投与期間中に投与を中止した 43 例

投与を中止した被験者のうち、最も多かった理由は、市販の Bylvay 又は償還／コンパッショネートユースプログラムへの移行であった（121 例中 44 例、36%）。この内訳は、72 週時より前に投与を中止した 3 例、72 週間の投与を完了し、任意の継続投与期間に移行しなかった 7 例、及び任意の継続投与期間中に投与を中止した 34 例であった。2 つの試験全体で、odevixibat を投与された 121 例中 11 例（9%）が、有害事象により投与を中止した。このうち、1 例が A4250-005 試験で、10 例が A4250-008 試験期間中に投与を中止した（9 例は 72 週より前、1 例は任意の継続投与期間中）。

被験者の内訳は、[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.1.2.1 に地域別に示した。

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）

Disposition Category	Study A4250-005 Placebo (N=20) n (%)	Odevixibat, Once Daily Dosing			
		Study A4250-005 to Cohort 1 Study A4250-008		Cohort 2 study A4250-008 Odevixibat (N=60) n (%)	Total Odevixibat (N=121) n (%)
		Placebo/ Odevixibat (N=19) n (%)	Odevixibat/ Odevixibat (N=37) n (%)		
Dosed	20 (100.0)	19 (100.0)	37 (100.0)	60 (100.0)	121 (100.0)
Completed 72 Weeks of Treatment in A4250-008	N/A	15 (78.9)	28 (75.7)	40 (66.7)	83 (68.6)
Discontinued Treatment prior to Week 72 of Study A4250-008	6 (30.0)	4 (21.1)	9 (24.3)	20 (33.3)	38 (31.4)[a]
Primary Reasons for Discontinuation prior to Week 72					
Adverse Event	0	2 (10.5)	1 (2.7)	6 (10.0)	10 (8.3)[b]
Withdrawal of consent/Assent	0	1 (5.3)	4 (10.8)	4 (6.7)	9 (7.4)
Completed Study A4250-005 but did not enrol in Study A4250-008	1 (5.0)	N/A	N/A	N/A	3 (2.5)
Lost to Follow up	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.8)
Physician Decision	0	0	1 (2.7)	0	1 (0.8)
Other[c]	0	1 (5.3)	3 (8.1)	9 (15.0)	14 (11.6)[c]
Did Not Enrol in Optional Extension Period	N/A	1 (5.3)	1 (2.7)	7 (11.7)	9 (7.4)
Enrolled in Optional Extension Period	N/A	14 (73.7)	27 (73.0)	33 (55.0)	74 (61.2)
Ongoing for Optional Extension Period	N/A	5 (26.3)	9 (24.3)	17 (28.3)	31 (25.6)
Discontinued Optional Extension Period	N/A	9 (47.4)	18 (48.6)	16 (26.7)	43 (35.5)
Primary Reasons for Discontinuation					
Transition to Commercial Drug[d]	N/A	5 (26.3)	17 (45.9)	11 (18.3)	33 (27.3)
Adverse Event	N/A	0	0	1 (1.7)	1 (0.8)
Withdrawal of Consent/Assent	N/A	0	1 (2.7)	0	1 (0.8)
Physician Decision	N/A	0	0	1 (1.7)	1 (0.8)
Other[e]	N/A	4 (21.1)	0	3 (5.0)	7 (5.8)

AE: adverse event; CRF: case report form; FAS: full analysis set; N/A: not applicable.

Note: For description of each column, refer to 表 2.7.3-10.

a Includes 5 patients from Study A4250-005 who did not enter Study A4250-008; these patients are not included in other columns for this category. The 5 patients include 3 patients who completed Study A4250-005 but did not rollover; 1 patient who discontinued treatment due to an AE; and 1 patient with 'other' reason, noncompliance/inability to travel to the site. These patients from Study A4250-005 are also included in the appropriate categories below in this column for primary reasons for discontinuation prior to Week 72 as noted.

b Includes 9 patients who discontinued due to AE during Study A4250-008 and 1 patient during Study A4250-005 (the latter not included in other columns for this category).

c "Other" includes referred to/underwent liver transplantation (5 patients), unsatisfactory results regarding itching (4 patients), transition to commercial product or reimbursement programme (3 patients), and withdrawal of assent (1 patient) in Study A4250-008 (Listing 16.2.1.3), and noncompliance in 1 patient in Study A4250-005 (Listing 16.2.1.3).

d "Transition to Commercial Drug" is identified from free text of "Other" collected in CRF and summarized separately.

e Referred to/listed for liver transplant (3 patients), lack of efficacy (1 patient), and placed on compassionate access (1 patient), and not reported (2 patients) in Study A4250 008 (Listing 16.2.1.3).

Data Cutoff: [redacted]20[redacted]

Source: [5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.1.2

2.7.3.3.2.1.2　人口統計学的特性

A4250-005 又は A4250-008 試験で少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全被験者の人口統計学的特性及び身体計測値を、試験、コホート、及び投与群別に表 2.7.3-14 及び表 2.7.3-15 にそれぞれ示す。

A4250-005 及び A4250-008 試験で odevixibat を投与された 121 例全体の年齢の中央値（範囲）は 3.6 歳（生後 3 ヵ月～26 歳）であり、多くの被験者は 5 歳以下であった（79 例、65%）。男性は 66 例（55%）、女性は 55 例（46%）であった。被験者の大部分が白人（104 例、86%）で、非ヒスパニック又は非ラテン系であった（110 例、91%）。被験者の多くが欧州（63 例、52%）の治験実施医療機関で登録され、米国では 18 例（15%）が、その他の地域では 40 例（33%）が組み入れられた。

PFIC 患者では成長障害がみられ、本治験に組み入れられた被験者の年齢に対する身長及び体重の Z スコアの中央値はそれぞれ−1.63 及び−0.90 であり、標準成長を下回った。

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）

Parameter Statistics/Category	Study A4250-005 Placebo (N = 20)	Odevixibat, Once Daily Dosing			
		Study A4250-005 to Cohort 1 Study A4250-008		Cohort 2 study A4250-008 Odevixibat (N = 60)	Total Odevixibat (N = 121)
		Placebo/ Odevixibat (N = 19)	Odevixibat/ Odevixibat (N = 37)		
Sex, n (%)					
Female	8 (40.0)	7 (36.8)	20 (54.1)	25 (41.7)	55 (45.5)
Male	12 (60.0)	12 (63.2)	17 (45.9)	35 (58.3)	66 (54.5)
Age (years)[a]					
n	20	19	37	60	121
Mean (SD)	3.75 (3.853)	4.34 (3.962)	4.19 (3.686)	7.62 (7.208)	6.03 (5.975)
Median	2.80	3.50	3.20	4.75	3.60
Min, Max	0.5, 15.0	1.0, 15.6	0.6, 13.2	0.3, 26.0	0.3, 26.0
Age Category, n (%)					
≤ 5 years	16 (80.0)	15 (78.9)	27 (73.0)	33 (55.0)	79 (65.3)
6 to 12 years	3 (15.0)	3 (15.8)	9 (24.3)	13 (21.7)	25 (20.7)
13 to 18 years	1 (5.0)	1 (5.3)	1 (2.7)	7 (11.7)	10 (8.3)
≥ 18 years	0	0	0	7 (11.7)	7 (5.8)
Race, n (%)					
White[b]	17 (85.0)	16 (84.2)	31 (83.8)	53 (88.3)	104 (86.0)
Black or African American	0	0	1 (2.7)	2 (3.3)	4 (3.3)
Asian	2 (10.0)	2 (10.5)	3 (8.1)	2 (3.3)	7 (5.8)
Other	1 (5.0)	1 (5.3)	2 (5.4)	3 (5.0)	6 (5.0)
Race Category, n (%)					
White[b]	17 (85.0)	16 (84.2)	31 (83.8)	53 (88.3)	104 (86.0)
Non-White	3 (15.0)	3 (15.8)	6 (16.2)	7 (11.7)	17 (14.0)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	1 (5.0)	1 (5.3)	0	2 (3.3)	3 (2.5)
Not Hispanic or Latino	19 (95.0)	18 (94.7)	37 (100.0)	50 (83.3)	110 (90.9)
Unknown	0	0	0	8 (13.3)	8 (6.6)
Region, n (%)					
United States	3 (15.0)	3 (15.8)	4 (10.8)	10 (16.7)	18 (14.9)
Europe	12 (60.0)	12 (63.2)	22 (59.5)	28 (46.7)	63 (52.1)
Rest of World	5 (25.0)	4 (21.1)	11 (29.7)	22 (36.7)	40 (33.1)

CRF: case report form; FAS: full analysis set; Max: maximum; Min: minimum; SD: standard deviation.

Note: For description of each column, refer to 表 2.7.3-10.

a For patients from France and Germany, only birth year is correctly collected on the CRF, and age is calculated based on collected age months and age years from the external file provided by the sponsor except for 2 patients in Cohort 2 from France. For these 2 patients in Cohort 2 from France, their ages may not be accurate since only the birth year was correctly collected and accurate age in months and years was not reported.

b The study population from Middle Eastern countries is included under race category "White".

Data cutoff: [redacted]20[redacted]

Source: [5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.1.3

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）

Parameter Statistic	Study A4250-005 Placebo (N = 20)	Odevixibat, Once Daily Dosing			
		Study A4250-005 to Cohort 1 Study A4250-008		Cohort 2 study A4250-008 Odevixibat (N = 60)	Total Odevixibat (N = 121)
		Placebo/ Odevixibat (N = 19)	Odevixibat/ Odevixibat (N = 37)		
Height (cm)					
n	20	19	37	59	120
Mean (SD)	89.00 (24.370)	92.61 (23.680)	93.50 (20.189)	111.54 (37.203)	102.78 (31.495)
Median	83.05	87.00	88.50	99.00	92.15
Min, Max	65.0, 152.0	70.0, 153.0	63.7, 146.5	62.8, 183.5	62.8, 183.5
Height Deficit z-scores[a]					
n	20	19	37	55	116
Mean (SD)	-2.26 (1.517)	-2.28 (1.476)	-1.67 (1.537)	-1.57 (1.678)	-1.75 (1.578)
Median	-2.02	-1.82	-1.49	-1.27	-1.63
Min, Max	-4.7, 0.8	-4.8, 0.1	-5.6, 1.1	-5.5, 2.0	-5.6, 2.0
Weight (kg)					
n	20	19	37	60	121
Mean (SD)	14.491 (9.7903)	15.941 (11.1739)	15.569 (7.9099)	24.571 (19.5033)	20.391 (15.9650)
Median	11.440	12.500	13.600	15.350	14.800
Min, Max	5.69, 44.50	6.56, 52.00	5.63, 39.90	5.84, 86.50	5.63, 86.50

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）（続き）

Parameter Statistic	Study A4250-005 Placebo (N = 20)	Odevixibat, Once Daily Dosing			
		Study A4250-005 to Cohort 1 Study A4250-008		Cohort 2 study A4250-008 Odevixibat (N = 60)	Total Odevixibat (N = 121)
		Placebo/ Odevixibat (N = 19)	Odevixibat/ Odevixibat (N = 37)		
Weight Deficit z-scores[a]					
n	20	19	37	56	117
Mean (SD)	-1.52 (1.426)	-1.33 (1.350)	-0.91 (1.471)	-1.17 (1.311)	-1.12 (1.341)
Median	-1.07	-1.08	-0.40	-0.95	-0.90
Min, Max	-4.3, 0.6	-4.1, 0.4	-4.8, 1.4	-5.0, 1.3	-5.0, 1.4
BMI (kg/m^2)					
n	20	19	37	59	120
Mean (SD)	16.69 (1.587)	16.87 (1.940)	16.84 (1.793)	17.01 (2.636)	16.96 (2.301)
Median	17.00	16.80	16.60	16.50	16.60
Min, Max	13.4, 19.3	13.4, 22.2	13.5, 23.0	13.1, 28.8	13.1, 28.8
BMI Deficit z-scores[a]					
n	20	19	37	55	116
Mean (SD)	0.10 (1.377)	0.32 (1.261)	0.33 (1.071)	-0.22 (1.099)	0.08 (1.130)
Median	0.18	0.48	0.45	-0.09	0.30
Min, Max	-3.2, 1.8	-2.8, 2.0	-2.3, 2.5	-2.9, 1.8	-2.9, 2.5

BMI: body mass index; FAS: full analysis set; Max: maximum; Min: minimum; SD: standard deviation

Note: For description of each column, refer to 表 2.7.3-10.

a The summary is based on linear growth deficit (height [cm], weight [kg] and BMI [kg/m2] for age) compared to a standard growth curve (z-score, SD from P50 standard growth curve), calculated by using the software or methods from the Centers for Disease Control website for patients with age ≥ 2 years old and from the World Health Organisation (WHO) website for patients with age < 2 years old.

Data cutoff: [redacted]20[redacted]

Source: [5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.1.3 and Table 14.1.4

2.7.3.3.2.1.3 ベースライン疾患特性

ベースラインの疾患特性は、PFIC 患者で予想されるベースラインの疾患特性と概ね一致していた（表 2.7.3-16）。全体として、被験者の半数超が PFIC-2（70 例、58%）であり、36 例（30%）が PFIC-1、15 例（12%）がその他の PFIC 型に分類された。その他の PFIC 型の内訳は PFIC-3 が 7 例（6%）、突発性の PFIC 型が 4 例（3%）、PFIC-4 及び PFIC-6 が各 2 例（2%）であった（[5.3.5.2-1] A4250-008 試験 CSR Listing 16.2.4.2）。PFIC 診断後の期間の中央値は 1.65 年であった。大部分の被験者（102 例、84%）は治験の組入れ時に UDCA 又はリファンピシンを投与されており、89 例（74%）が UDCA、75 例（62%）がリファンピシンを投与されていた。A4250-005 試験でプラセボから odevixibat 120 µg/kg/日に移行した被験者は、他の投与群と比較して、ベースライン時に UDCA 及びリファンピシンを投与されている割合が高かった。ほとんどの被験者（119 例、98%）は、治験責任（分担）医師の判断により、重大なそう痒の既往歴があると判断されており、また、大半の被験者（81 例、67%）は過去 6 ヵ月以内に血清中胆汁酸濃度が 100 µmol/L（40.85 µg/mL）を超えていた。

ベースラインでは、48 例（40%）の血清中胆汁酸濃度が 250 µmol/L（102.1 µg/mL）以上であり、54 例（47%）のそう痒スコアが 3 以上であった（表 2.7.3-17）。Child-Pugh 分類に基づくと、77 例（64%）が軽度の肝機能障害、44 例（36%）が中等度の肝機能障害を有していた。23 例（19%）はベースライン時に ALT の上昇（ULN の 3 倍超～5 倍以下）が認められ、17 例（14%）は総ビリルビンの上昇（ULN の 3 倍超～5 倍以下）が認められた。ベースライン時の ALT、AST、γ-GT、及び総ビリルビンの中央値は、それぞれ 59 U/L、72 U/L、18 U/L、及び 36.4 µmol/L（2.13 mg/dL）であった。改訂版の Schwartz 式（Muhari-Stark E, et al., 2018）で計算した eGFR のベースラインの中央値は 160.44 mL/min/1.73 m^2 であった。これらの値は小児患者の基準範囲以上であった（Hellerstein S, 1993）。

PFIC 患者は脂溶性ビタミンの欠乏症を有することが知られている。ベースラインでは、ビタミン A の中央値は 0.07 µmol/L（0.02 mg/L）（0～13 歳未満の男性の基準範囲：0.20～0.50 mg/L）、ビタミン E（α-トコフェロール）の中央値は 10.7 µmol/L（4.6 mg/L）（2～13 歳未満の男性の基準範囲：5.5～9.0 mg/L）、25-ヒドロキシビタミン D の中央値は 43.0 nmol/L（17.0 ng/mL）（男性及び女性の基準範囲：30～100 ng/mL）であった（[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table14.1.4）。ビタミン K の代替指標である INR の中央値は 1.02（男性及び女性の基準範囲：0.85～1.14）であった。基準範囲は[5.3.5.2-1] A4250 008 試験 CSR Listing 16.2.8 に記載した。

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）

Parameter Statistic/Category	Study A4250-005 Placebo (N = 20)	Odevixibat, Once Daily Dosing			
		Study A4250-005 to Cohort 1 Study A4250-008		Cohort 2 study A4250-008 Odevixibat (N = 60)	Total Odevixibat (N = 121)
		Placebo/ Odevixibat (N = 19)	Odevixibat/ Odevixibat (N = 37)		
Years since PFIC diagnosis[a]					
n	20	19	37	60	121
Mean (SD)	2.84 (3.623)	3.53 (3.701)	3.11 (3.386)	3.49 (3.728)	3.29 (3.547)
Median	1.06	1.87	1.57	1.92	1.65
Min, Max	-0.1, 13.3	0.5, 14.0	0.0, 11.9	-0.1, 13.6	-0.1, 14.0
PFIC type, n (%)[b]					
Type 1	5 (25.0)	5 (26.3)	12 (32.4)	19 (31.7)	36 (29.8)
Type 2	15 (75.0)	14 (73.7)	25 (67.6)	26 (43.3)	70 (57.9)
Type 3	N/A	N/A	N/A	7 (11.7)	7 (5.8)
Episodic PFIC	N/A	N/A	N/A	4 (6.7)	4 (3.3)
Other[c]	N/A	N/A	N/A	4 (6.7)	4 (3.3)
Pathologic variants identified for:					
ABCB11, n (%)	15 (75.0)	14 (73.7)	25 (67.6)	29 (48.3)	73 (60.3)
ATP8B1, n (%)	5 (25.0)	5 (26.3)	12 (33.3)	20 (33.3)	37 (30.8)
BSEP Subtype for PFIC-2, n (%)					
Subtype 1	6 (40.0)	6 (42.9)	5 (20.0)	9 (34.6)	21 (30.0)
Subtype 2	9 (60.0)	8 (57.1)	20 (80.0)	15 (57.7)	47 (67.1)
Subtype 3	0	0	0	2 (7.7)	2 (2.9)
Significant Pruritus Present per Investigator Report, n (%)	19 (95.0)	18 (94.7)	36 (97.3)	60 (100.0)	119 (98.3)
Serum Bile Acids > 100 µmol/L within 6 months Prior to Screening, n (%)					
Yes	12 (60.0)	11 (57.9)	25 (67.6)	40 (66.7)	81 (66.9)
No	2 (10.0)	2 (10.5)	8 (21.6)	9 (15.0)	19 (15.7)
Not applicable	6 (30.0)	6 (31.6)	4 (10.8)	11 (18.3)	21 (17.4)
Baseline Use of:					
UDCA, n (%)	18 (90.0)	17 (89.5)	28 (75.7)	40 (66.7)	89 (73.6)
Rifampicin, n (%)	17 (85.0)	17 (89.5)	21 (56.8)	34 (56.7)	75 (62.0)
UDCA and/or Rifampicin, n (%)	19 (95.0)	18 (94.7)	32 (86.5)	48 (80.0)	102 (84.3)

BSEP: bile salt export pump; FAS: full analysis set; Max: maximum; Min: minimum; N/A: not applicable; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis; UDCA: ursodeoxycholic acid; SD: standard deviation.

Note: For description of each column, refer to 表 2.7.3-10.

a Years since PFIC diagnosis is calculated based on date of diagnosis of PFIC and the date of informed consent. Partial dates are handled as follows: If day is missing, day is set to 15th of the month. If month is missing, month and day are set to July 1.

b PFIC type - Other includes type 3 and other.

c Two patients each with PFIC-4 and PFIC-6.

Data cutoff: [redacted]20[redacted]

Source: [5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.1.4.

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）

Parameter Statistic/Category	Study A4250-005 Placebo (N = 20)	Odevixibat, Once Daily Dosing			
		Study A4250-005 to Cohort 1 Study A4250-008		Cohort 2 study A4250-008 Odevixibat (N = 60)	Total Odevixibat (N = 121)
		Placebo/ Odevixibat (N = 19)	Odevixibat/ Odevixibat (N = 37)		
Serum Bile Acid Category, n (%)					
≥ 250 µmol/L (≥ 102.125 µg/mL)	10 (50.0)	10 (52.6)	11 (29.7)	23 (38.3)	48 (39.7)
< 250 µmol/L (< 102.125 µg/mL)	10 (50.0)	9 (47.4)	26 (70.3)	37 (61.7)	73 (60.3)
Pruritus Severity Score Category, n (%)					
≥ 3	10 (50.0)	8 (42.1)	17 (45.9)	27 (50.9)	54 (47.4)
< 3	10 (50.0)	11 (57.9)	20 (54.1)	26 (49.1)	60 (52.6)
ALT (U/L)					
n	20	19	37	60	121
Mean (SD)	76.9 (56.21)	76.3 (59.43)	111.0 (138.64)	73.9 (56.46)	86.9 (93.24)
Median	55.5	55.0	75.0	52.5	59.0
Min, Max	19, 236	14, 228	18, 798	14, 291	14, 798
ALT Category, n (%)					
≤ 3 × ULN	15 (75.0)	11 (57.9)	21 (56.8)	44 (73.3)	79 (65.3)
> 3 to ≤ 5 × ULN	3 (15.0)	5 (26.3)	8 (21.6)	9 (15.0)	23 (19.0)
> 5 × ULN	2 (10.0)	3 (15.8)	8 (21.6)	7 (11.7)	19 (15.7)

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）（続き）

Parameter Statistic/Category	Study A4250-005 Placebo (N = 20)	Odevixibat, Once Daily Dosing			
		Study A4250-005 to Cohort 1 Study A4250-008		Cohort 2 study A4250-008 Odevixibat (N = 60)	Total Odevixibat (N = 121)
		Placebo/ Odevixibat (N = 19)	Odevixibat/ Odevixibat (N = 37)		
AST (U/L)					
n	20	19	37	60	121
Mean (SD)	90.2 (51.85)	87.8 (49.45)	99.5 (61.54)	80.5 (53.66)	90.5 (62.77)
Median	75.5	73.0	86.0	65.5	72.0
Min, Max	32, 219	17, 210	37, 320	25, 303	17, 405
GGT (U/L)					
n	20	19	37	60	121
Mean (SD)	16.6 (6.66)	17.7 (8.35)	19.3 (8.18)	44.7 (76.46)	31.6 (55.49)
Median	15.5	17.0	18.0	18.0	18.0
Min, Max	7, 34	7, 38	8, 44	8, 460	7, 460
Total Bilirubin (µmol/L)					
n	20	19	37	60	121
Mean (SD)	53.31 (57.989)	49.39 (51.582)	54.27 (64.801)	67.25 (132.642)	59.97 (102.314)
Median	30.70	50.70	38.30	30.60	36.40
Min, Max	5.0, 195.1	3.3, 208.2	2.9, 318.2	3.0, 1004.3	2.9, 1004.3
Total Bilirubin Category, n (%)					
≤ 3 × ULN	14 (70.0)	13 (68.4)	30 (81.1)	40 (66.7)	86 (71.1)
> 3 to ≤ 5 × ULN	3 (15.0)	4 (21.1)	2 (5.4)	10 (16.7)	17 (14.0)
> 5 × ULN	3 (15.0)	2 (10.5)	5 (13.5)	10 (16.7)	18 (14.9)
INR					
n	20	19	36	60	120
Mean (SD)	1.01 (0.095)	1.22 (0.803)	0.99 (0.139)	1.08 (0.155)	1.08 (0.349)
Median	1.03	1.04	0.97	1.03	1.02
Min, Max	0.9, 1.2	0.8, 4.5	0.8, 1.3	0.8, 1.6	0.8, 4.5
Child-Pugh Classification, n (%)					
A (Mild)	12 (60.0)	9 (47.4)	26 (70.3)	39 (65.0)	77 (63.6)
B (Moderate)	8 (40.0)	10 (52.6)	11 (29.7)	21 (35.0)	44 (36.4)

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）（続き）

Parameter Statistic/Category	Study A4250-005 Placebo (N = 20)	Odevixibat, Once Daily Dosing			
		Study A4250-005 to Cohort 1 Study A4250-008		Cohort 2 study A4250-008 Odevixibat (N = 60)	Total Odevixibat (N = 121)
		Placebo/ Odevixibat (N = 19)	Odevixibat/ Odevixibat (N = 37)		
Hepatic Impairment Classification[a], n (%)					
Normal	2 (10.0)	2 (10.5)	0	5 (8.3)	8 (6.6)
Mild	8 (40.0)	7 (36.8)	15 (40.5)	25 (41.7)	49 (40.5)
Moderate	4 (20.0)	4 (21.1)	15 (40.5)	10 (16.7)	30 (24.8)
Severe	6 (30.0)	6 (31.6)	7 (18.9)	20 (33.3)	34 (28.1)
eGFR (mL/min/1.73 m^2)[b]					
n	20	19	37	59	120
Mean (SD)	156.29 (25.343)	159.42 (35.655)	165.14 (29.302)	162.00 (35.240)	163.49 (34.201)
Median	160.86	143.86	166.20	158.02	160.44
Min, Max	120.1, 200.7	115.5, 236.4	78.5, 219.5	86.4, 268.7	78.4, 268.7

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; eGFR: estimated glomerular filtration rate; FAS: full analysis set; GGT: gamma-glutamyl transferase; INR: international normalized ratio; Max: maximum; Min: minimum; NCI: National Cancer Institute; ODWG: Organ Dysfunction Working Group; SD: standard deviation; ULN: upper limit of normal.

Note: For description of each column, refer to 表 2.7.3-10.

a Based on NCI ODWG criteria.

b For patients less than 18-years old, eGFR is calculated based on the Bedside Schwartz Equation.

Data cutoff: [redacted]20[redacted]

Source: [5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.1.4.

2.7.3.3.2.2 有効性の併合解析結果

本項では、有効性の主要評価項目、副次評価項目、及び探索的評価項目の併合解析結果を示す。長期間の解析では、サンプルサイズの減少に関連するデータのいくつかの制限がある。このサンプルサイズの減少は、観察期間の長さのばらつきや被験者の投与中止によるものである（2.7.3.3.1.2 項参照）。このような制限があるにもかかわらず、有効性パラメータは一貫して経時的な改善を示し、効果の持続性を裏付けている。

2.7.3.3.2.2.1 血清中胆汁酸評価

2.7.3.3.2.2.1.1 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/L 以下に到達した被験者の割合

本項では、A4250-005 及び A4250-008 試験の併合解析での欧州及びその他の地域の主要評価項目である、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 70%以上低下、又は 70 µmol/L 以下に到達した被験者の割合を示す（表 2.7.3-18、図 2.7.3-11）。また、副次評価項目である、各来院時に上記の改善基準を達成した被験者の割合も示す。

血清中胆汁酸濃度は、odevixibat の投与開始後速やかに低下し、96 週間以上持続した。Odevixibat 投与開始後 4 週時までに、odevixibat を投与された全被験者のうちの 29%で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。投与を継続すると、odevixibat を投与した被験者のうち、この改善基準を達成した被験者の割合は、22/24 週時及び 46/48 週時にはそれぞれ 36%、39%に上昇した。主要評価時点である 70/72 週時では、odevixibat を投与され、利用可能なデータを有する 85 例のうち 44%が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。

A4250-005 及び A4250-008 試験のすべての投与期間で odevixibat を投与され、94/96 週時に利用可能なデータを有する 22 例のうちの 50%が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。

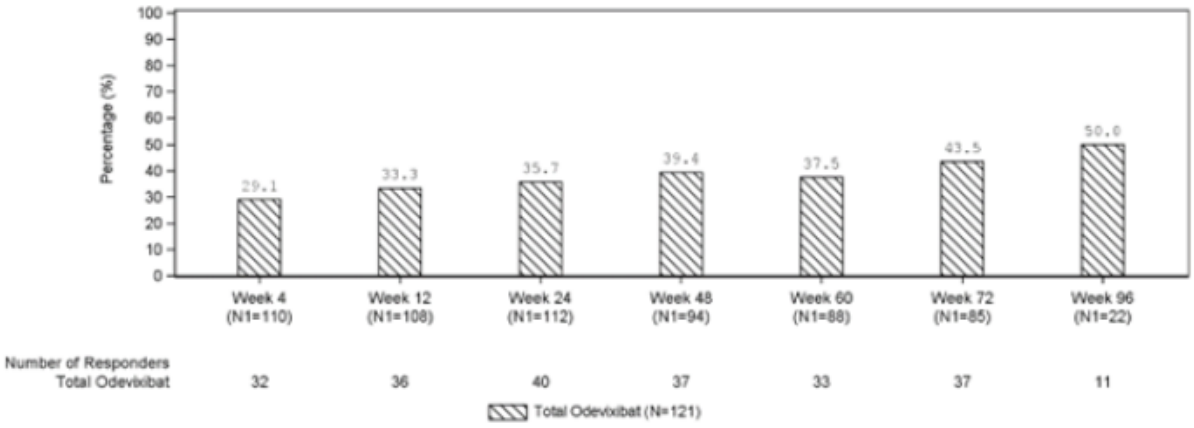
A4250-005 試験のプラセボ群では、24 週間での血清中胆汁酸濃度の低下は僅か又は全く認められなかったが、A4250-008 試験で odevixibat 投与に移行後、これらの被験者の血清中胆汁酸濃度は速やかに低下した。A4250-005 試験の主要な評価時点（22/24 週時）では、プラセボ群の 19 例はいずれも血清中胆汁酸濃度の改善基準を満たさなかった。A4250-008 試験で odevixibat 投与に移行後、血清中胆汁酸濃度の改善基準を満たした被験者の割合は、4 週時で 18%、22/24 週時で 24%、46/48 週時で 33%、及び 70/72 週時で 27%であった。

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）

Visit Statistics	Study A4250-005 Placebo (N = 20)	Odevixibat, Once Daily Dosing			
		Study A4250-005 to Cohort 1 Study A4250-008		Cohort 2 study A4250-008 Odevixibat (N = 60)	Total Odevixibat (N = 121)
		Placebo/ Odevixibat (N = 19)	Odevixibat/ Odevixibat (N = 37)		
Week 4					
n/N1 (%)	1/20 (5.0)	3/17 (17.6)	11/35 (31.4)	17/53 (32.1)	32/110 (29.1)
95% CI[a]	(0.1, 24.9)	(3.8, 43.4)	(16.9, 49.3)	(19.9, 46.3)	(20.8, 38.5)
Week 22/24					
n/N1 (%)	0/15 (0.0)	4/17 (23.5)	16/37 (43.2)	20/55 (36.4)	40/112 (35.7)
95% CI[a]	(0.0, 21.8)	(6.8, 49.9)	(27.1, 60.5)	(23.8, 50.4)	(26.9, 45.3)
Week 46/48					
n/N1 (%)	N/A	5/15 (33.3)	16/30 (53.3)	16/49 (32.7)	37/94 (39.4)
95% CI[a]		(11.8, 61.6)	(34.3, 71.7)	(19.9, 47.5)	(29.4, 50.0)
Week 70/72					
n/N1 (%)	N/A	4/15 (26.7)	14/27 (51.9)	19/43 (44.2)	37/85 (43.5)
95% CI[a]		(7.8, 55.1)	(31.9, 71.3)	(29.1, 60.1)	(32.8, 54.7)
Week 94/96					
n/N1 (%)	N/A	N/A	11/22 (50.0)	N/A	11/22 (50.0)
95% CI[a]			(28.2, 71.8)		(28.2, 71.8)

CI: confidence interval; FAS: full analysis set; N1: number of patients with available data at the visit; N/A: not applicable.
Note: For description of each column, refer to 表 2.7.3-10.
a Clopper-Pearson exact CI is reported.
Data cutoff: [redacted]20[redacted]
Source: [5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.3.

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）



FAS: full analysis set.
Percentages are based on number of responders (n)/number of patients with data available at the assessment (N1)
Data cutoff: [redacted]20[redacted]
Source: [5.3.5.3-4] PFIC ISE Figure 14.2.1.1

A4250-J005 試験で odevixibat を投与された日本人被験者 3 例のうち、コホート 1 の 1 例（被験者番号：[redacted]）で血清中胆汁酸濃度が 24 週間の投与後にベースラインから 70 µmol/L 以下に到達した（2.7.3.2.1.3.1 項）。

2.7.3.3.1.3.3 項で記載したとおり、1）ベースライン時の血清中胆汁酸濃度が 100 µmol/L 未満であった被験者、2）治験薬の投与遵守割合が低かった被験者を除外し、血清中胆汁酸濃度の改善基準を達成した被験者の割合を評価する事後の感度分析を実施した。

これらの分析に関する経時的な完全な記述統計を[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.3.1 及び PFIC ISE Table 14.2.3.2 にそれぞれ示す。

121 例中 14 例でベースライン時の血清中胆汁酸濃度が 100 µmol/L 未満であった。これらの被験者を除外すると、70/72 週時に血清中胆汁酸濃度の改善基準を満たした被験者の割合は 42%（31/74 例）であり、FAS での結果（44%）と同様であった。

Odevixibat 投与の投与遵守割合が 80%未満であった被験者は合計 14 例であった。これらの被験者を除外した感度分析では、70/72 週時点で血清中胆汁酸濃度の改善基準を満たした被験者の割合は、46%（35/77 例）であり、FAS と同様であった。

2.7.3.3.2.2.1.2　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

有効性の副次評価項目である、ベースラインから各来院時までの血清中胆汁酸濃度（µmol/L）の変化の結果を図 2.7.3-12 に示す。経時的な平均濃度の推移を、[5.3.5.3-4] PFIC ISE Figure 14.2.3.1.1 に示す。表形式の要約を、[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.6.1（SI 単位）及び PFIC ISE Table 14.2.6.2（慣用単位）に示す。慣用単位（µg/mL）で表した経時的な血清中胆汁酸濃度の平均変化量（SE）を[5.3.5.3-4] PFIC ISE Figure 14.2.3.2 に示す。

血清中胆汁酸濃度の経時的変化は、改善基準を満たした被験者の経時的変化と同様であり、血清中胆汁酸濃度は odevixibat 投与後速やかに改善し、その効果は長期の投与期間中維持された。

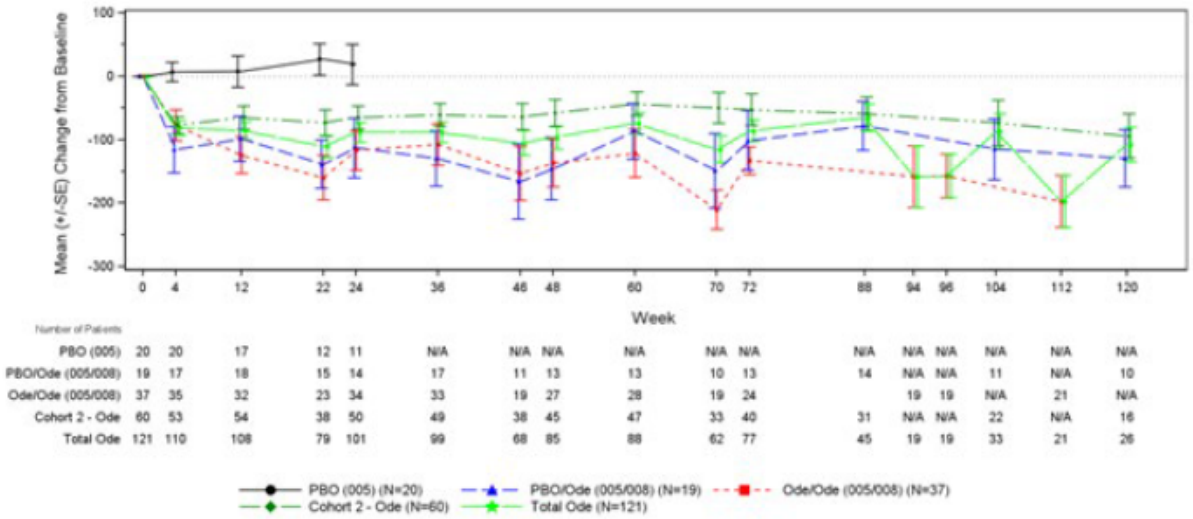
Odevixibat を投与された 121 例のベースライン時の血清中胆汁酸濃度の平均値は 241.10 µmol/L（98.49 µg/mL）と高かった。Odevixibat を 4 週間投与後、血清中胆汁酸濃度の平均値は 159.39 µmol/L（65.33 µg/mL）に低下し、ベースラインからの平均変化量は−81.68 µmol/L（−33.15 µg/mL）、平均変化率は−26.85%であった。22/24 週時及び 46/48 週時における血清中胆汁酸濃度のベースラインからの平均変化量は、それぞれ−86.88 µmol/L（−35.49 µg/mL）及び −97.44 µmol/L（−39.64 µg/mL）であり、平均変化率はそれぞれ−27.17%及び−22.13%であった。これらの低下は、主要な評価時点である 70/72 週時点でも持続しており、利用可能なデータを有する 85 例での血清中胆汁酸濃度のベースラインからの平均変化量及び平均変化率はそれぞれ −95.93 µmol/L（−38.99 µg/mL）及び−32.39%であった。

A4250-005 及び A4250-008 試験のすべての投与期間で odevixibat が投与され、94/96 週時に利用可能なデータを有する 22 例では、平均変化量及び平均変化率はそれぞれ−166.93 µmol/L（−68.19 µg/mL）及び−56.24%であった。

A4250-005 試験のプラセボ群では、プラセボを投与された 24 週間で血清中胆汁酸濃度の僅かな変化が認められ、ベースラインからの平均変化量は 18.64 µmol/L であった。プラセボから odevixibat に移行後、血清中胆汁酸濃度が速やかに低下し、平均変化量は 4 週時、22/24 週時、46/48 週時、及び 70/72 週時でそれぞれ−115.8 µmol/L（−47.3 µg/mL）、−117.4 µmol/L

（−48.0 µg/mL）、−140.4 µmol/L（−57.4 µg/mL）、及び−104.0 µmol/L（−42.5 µg/mL）であった。利用可能なデータを有する 15 例の 70/72 週時点でのベースラインからの平均変化率は−16.6%であった。

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）



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

A4250-J005 試験で odevixibat を投与された日本人被験者 3 例のうち 1 例（被験者番号：[redacted]）で、odevixibat 投与後に血清中胆汁酸濃度の低下が認められた。本被験者のベースライン、24 週時及び 22/24 週時（平均）の血清中胆汁酸濃度はそれぞれ 290.0（非空腹時）、18.5、及び 38.6 µmol/L であった（2.7.3.2.1.3.1 項）。

2.7.3.3.1.3.3 項で述べたように、1）ベースライン時の血清中胆汁酸濃度が 100 µmol/L 未満であった被験者、2）治験薬の投与遵守割合が低かった被験者を除外し、血清中胆汁酸濃度のベースラインからの変化を評価する事後の感度分析を実施した。

これらの分析に関する経時的な完全な記述統計を[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.6.1.1 及び Table 14.2.6.1.2 にそれぞれ示す。

121 例中 14 例でベースライン時の血清中胆汁酸濃度が 100 µmol/L 未満であった。これらの被験者を除いたベースライン時の血清中胆汁酸濃度の平均値（SD）は 265.29（113.878）µmol/L であった。ベースラインから 70/72 週までの平均変化量（SD）は−108.74（149.197）µmol/L であり、FAS で観察された変化量［−95.93（147.078）µmol/L］よりも良好であった。

Odevixibat の投与遵守割合が低かった 14 例を除いた場合、ベースライン時の血清中胆汁酸濃度の平均値（SD）は 243.22（129.225）µmol/L、70/72 週までの平均変化量（SD）は−95.36（150.299）µmol/L であり、FAS で観察された変化量と同様であった。

2.7.3.3.2.2.1.3 72 週時までの NAPPED 基準に基づく臨床的に重要な血清中胆汁酸濃度の低下

治験実施計画の相談での EMA による要求に従い、NAPPED コンソーシアムの最近の報告（van Wessel 2019; van Wessel 2020）に基づき、ベースラインからの血清中胆汁酸濃度低下を評価する事後の解析を行った。自己肝生存率の顕著な延長と関連する血清中胆汁酸濃度の減少の閾値に基づき、血清中胆汁酸濃度がベースラインから 75%以上低下、若しくは 65 µmol/L 未満（PFIC-1 患者）又は 102 µmol/L 未満（PFIC-2 患者）に到達した被験者数及び割合をそれぞれ解析した。

Odevixibat を投与された全被験者のうち、72 週時に利用可能なデータを有する 77 例中 29 例（38%）で、血清中胆汁酸濃度が 75%以上低下した（表 2.7.3-19）。A4250-005 及び A4250-008 試験のすべての投与期間で odevixibat を投与された被験者では、19 例中 11 例（58%）が 96 週時に血清中胆汁酸濃度が 75%以上低下した。

A4250-005 試験のプラセボ群では、24 週間のプラセボ投与後に血清中胆汁酸濃度が 75%以上低下した被験者はいなかった（[5.3.5.3-7] A4250-005 試験 Post-Hoc Table 2.7.3.1）。A4250-008 試験で odevixibat 投与に移行後、24 週時に利用可能なデータを有する 14 例中 3 例（21%）で血清中胆汁酸濃度が 75%以上低下した。この割合は 72 週時でも維持された（23%、利用可能なデータを有する 13 例中 3 例）。

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）

	Odevixibat, Once Daily Dosing			
	Study A4250-005 to Cohort 1 Study A4250-008		Cohort 2 study A4250-008 Odevixibat (N = 60)	Total Odevixibat (N = 121)
Visit Statistics	Placebo/ Odevixibat (N = 19)	Odevixibat/ Odevixibat (N = 37)		
Week 24				
n/N1 (%)	3/14 (21.4)	16/34 (47.1)	16/50 (32.0)	35/101 (34.7)
95% CI	(4.7, 50.8)	(29.8, 64.9)	(19.5, 46.7)	(25.5, 44.8)
Week 48				
n/N1 (%)	5/13 (38.5)	14/27 (51.9)	15/45 (33.3)	34/85 (40.0)
95%CI	(13.9, 68.4)	(31.9, 71.3)	(20.0, 49.0)	(29.5, 51.2)
Week 72				
n/N1 (%)	3/13 (23.1)	12/24 (50.0)	14/40 (35.0)	29/77 (37.7)
95%CI	(5.0, 53.8)	(29.1, 70.9)	(20.6, 51.7)	(26.9, 49.4)
Week 96				
n/N1 (%)	N/A	11/19 (57.9)	N/A	11/19 (57.9)
95%CI		(33.5, 79.7)		(33.5, 79.7)

CI: confidence interval; FAS: full analysis set; N/A: not applicable; NAPPED: Natural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion; N1: number of patients with available data at the visit; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis.

Note: For description of each column, refer to 表 2.7.3-10.

a Clopper-Pearson exact CI is reported

Data cutoff: [redacted]20[redacted]

Source: [5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.26a

主要な評価時点である 72 週時で、血清中胆汁酸濃度が 102 µmol/L（41.7 µg/mL）未満（PFIC-2 患者）、又は 65 µmol/L（26.6 µg/mL）未満（PFIC-1 患者）に到達した被験者の割合は、odevixibat を投与された全被験者で 32%（21/66 例）、A4250-005 試験で odevixibat を投与されたコホート 1 の被験者で 46%（11/24 例）、A4250-005 試験でプラセボを投与されたコホート 1 の被験者で 23%（3/13 例）であった（表 2.7.3-20）。A4250-005 及び A4250-008 試験のすべての投与期間で odevixibat を投与された被験者では、96 週時に 19 例中 10 例（53%）が、この血清中胆汁酸濃度の改善基準を達成した。

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）

Visit Statistics	Odevixibat, Once Daily Dosing			
	Study A4250-005 to Cohort 1 Study A4250-008		Cohort 2 study A4250-008 Odevixibat (N = 45)	Total Odevixibat (N = 106)
	Placebo/ Odevixibat (N = 19)	Odevixibat/ Odevixibat (N = 37)		
Week 24				
n/N1 (%)	3/14 (21.4)	16/34 (47.1)	7/37 (18.9)	26/88 (29.5)
95% CI	(4.7, 50.8)	(29.8, 64.9)	(8.0, 35.2)	(20.3, 40.2)
Week 48				
n/N1 (%)	5/13 (38.5)	13/27 (48.1)	6/33 (18.2)	24/73 (32.9)
95% CI	(13.9, 68.4)	(28.7, 68.1)	(7.0, 35.5)	(22.3, 44.9)
Week 72				
n/N1 (%)	3/13 (23.1)	11/24 (45.8)	7/29 (24.1)	21/66 (31.8)
95% CI	(5.0, 53.8)	(25.6, 67.2)	(10.3, 43.5)	(20.9, 44.4)
Week 96				
n/N1 (%)	N/A	10/19 (52.6)	N/A	10/19 (52.6)
95% CI		(28.9, 75.6)		(28.9, 75.6)

CI: confidence interval; FAS: full analysis set; N/A: not applicable; N1: number of patients with available data at the visit; NAPPED: Natural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion: PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis.

Note: For description of each column, refer to 表 2.7.3-10.

a Clopper-Pearson exact CI is reported

Data cutoff: [redacted]20[redacted]

Source: [5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.26b

2.7.3.3.2.2.2 痒み評価

2.7.3.3.2.2.2.1 痒み評価が改善した評価の割合

A4250-005 及び A4250-008 試験の併合解析での米国の主要評価項目である、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を表 2.7.3-21 に示す。また、本表には副次評価項目である、来院時の ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合も示す。これらのデータを図 2.7.3-13 に図示した。

血清中胆汁酸濃度の結果と同様に、odevixibat 投与開始後速やかに痒み評価の改善が認められ、96 週間の投与期間中その効果が維持された。Odevixibat 投与開始後僅か 4 週間で、痒み評価

が改善した評価の割合は 54.2%となった。Odevixibat 投与を継続すると、痒み評価が改善した評価の割合は 24 週時で 63.5%、48 週時で 69.8%と上昇した。主要な評価時点である odevixibat 投与後 72 週時では、利用可能なデータを有する 76 例で痒み評価が改善した評価の割合は 72.3%であった。

A4250-005 及び A4250-008 試験のすべての投与期間で odevixibat を投与され、96 週時に利用可能なデータを有する 22 例では、有効性は 96 週時まで維持され、痒み評価が改善した評価の割合は 82.6%であった。

A4250-005 試験のプラセボ群では、A4250-005 試験の主要な評価時点である 24 週間において痒み評価が改善した評価の割合は 33.5%であった。A4250-008 試験で odevixibat 投与開始後僅か 4 週間で、痒み評価が改善した評価の割合は 45.7%に上昇した。Odevixibat の投与を継続すると、痒み評価が改善した評価の割合はさらに上昇し、24 週時では 56.0%、48 週時では 59.4%となった。主要な評価時点である 72 週時では、利用可能なデータを有する 13 例で痒み評価が改善した評価の割合は 58.7%であり、有効性が維持されていた。

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）

Visit Statistics	Study A4250-005 Placebo (N = 20)	Odevixibat, Once Daily Dosing			
		Study A4250-005 to Cohort 1 Study A4250-008		Cohort 2 study A4250-008 Odevixibat (N = 60)	Total Odevixibat (N = 121)
		Placebo/ Odevixibat (N = 19)	Odevixibat/ Odevixibat (N = 37)		
Weeks 0 - 4					
n	20	19	37	53	114
Mean (SD)	34.02 (26.966)	45.72 (34.300)	50.84 (33.003)	60.14 (33.985)	54.22 (33.694)
Median	31.22	45.45	60.71	73.47	62.38
Min, Max	0.0, 92.3	0.0, 94.1	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0
Weeks 0 - 24					
n	14	17	37	45	102
Mean (SD)	33.45 (25.226)	56.00 (38.331)	63.25 (34.341)	68.55 (34.116)	63.54 (35.195)
Median	28.77	71.25	78.23	81.37	78.75
Min, Max	0.9, 80.5	1.2, 98.8	0.0, 100.0	0.3, 99.7	0.0, 100.0
Weeks 0 - 48					
n	N/A	16	37	40	93
Mean (SD)		59.41 (39.147)	69.46 (32.962)	74.31 (31.080)	69.82 (33.349)
Median		77.97	86.46	86.93	85.37
Min, Max		0.9, 99.1	0.0, 100.0	0.2, 99.8	0.0, 100.0
Weeks 0 - 72					
n	N/A	13	30	33	76
Mean (SD)		58.65 (38.359)	74.59 (29.490)	75.64 (28.250)	72.32 (30.847)
Median		70.44	87.71	88.02	85.58
Min, Max		0.7, 99.3	0.1, 100.0	0.4, 99.8	0.1, 100.0
Weeks 0 - 96					
n	N/A	0	19	3	22
Mean (SD)		-	82.17 (21.503)	85.27 (5.802)	82.60 (20.018)
Median		-	89.96	86.83	89.86
Min, Max		-	26.7, 99.8	78.8, 90.1	26.7, 99.8

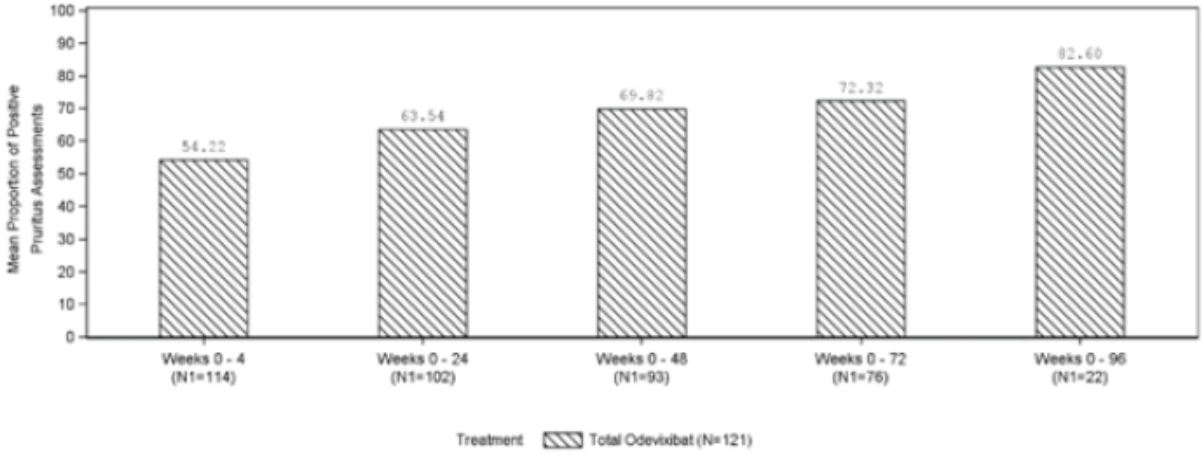
FAS: full analysis set; Max: maximum; Min: minimum; N/A: not applicable; ObsRO: observer-reported outcome; SD: standard deviation.

Note: For description of each column, refer to 表 2.7.3-10.

Data cutoff: [redacted]20[redacted]

Source: [5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.4.1

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）



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

A4250-J005 試験で odevixibat を投与された日本人被験者 3 例のうち、1 例（被験者番号：[redacted]）で、引っ掻きスコアがベースラインから 24 週時に 1 ポイント以上低下し、改善を示した（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 16.2.6-3）。

2.7.3.3.2.2.2.2　各来院時の 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

本項では副次評価項目である、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を午前及び午後の評価別に示す。表 2.7.3-22 で示す通り、主要評価項目である午前及び午後のスコアを併合した痒み評価の結果と同様に、午前及び午後のそれぞれで、odevixibat 投与開始後速やかに痒み評価の改善が認められ、96 週間の投与期間中その効果が維持された。

Odevixibat を投与された全被験者では、4 週時までの午前及び午後の痒み評価が改善した評価の割合の平均値はそれぞれ 53.0%及び 55.5%であった。主要な評価時点である 72 週時では、利用可能なデータを有する 76 例で、午前及び午後の痒み評価が改善した評価の割合の平均値はそれぞれ 70.3%及び 74.3%と上昇した。

A4250-005 及び A4250-008 試験のすべての投与期間で odevixibat が投与され、96 週時までの利用可能なデータを有する 23 例では、午前及び午後の痒み評価が改善した評価の割合はそれぞれ 83.7%及び 82.9%であった。

A4250-005 試験のプラセボ群では、24 週間の投与期間に痒み評価（午前及び午後それぞれで）が改善した評価の割合の変化は僅か又は全く認められなかった。これらの被験者では、odevixibat 投与開始後 72 週時の痒み評価が改善した評価の割合の平均値は、午前が 56.8%、午後が 60.5%であった。