表 2.7.3-22 ObsRO による痒み評価（午前及び午後それぞれで）が改善した評価の割合（FAS、併合データ）

	Study A4250-005 Placebo (N = 20)		Odevixibat, Once Daily Dosing							
			Study A4250-005 to Cohort 1 Study A4250-008				Cohort 2 Study A4250-008 (N = 60)		Total Odevixibat (N = 121)	
			Placebo/Odevixibat (N = 19)		Odevixibat/Odevixibat (N = 37)					
Visit	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Nighttime Scratching (AM Scores)										
Weeks 0 - 4	20	31.58 (24.613)	19	42.38 (36.177)	37	52.13 (35.850)	53	58.19 (36.799)	114	52.97 (36.223)
Weeks 0 - 24	14	32.66 (26.308)	17	53.87 (38.616)	37	63.00 (35.3.15)	45	66.22 (36.445)	102	61.99 (36.512)
Weeks 0 - 48	N/A		16	57.80 (40.240)	37	68.80 (34.931)	40	71.17 (35.147)	93	67.93 (35.887)
Weeks 0 - 72	N/A		13	56.84 (40.206)	30	74.85 (30.282)	33	71.47 (33.696)	76	70.30 (33.734)
Weeks 0 - 96	N/A		0	N/A	20	83.44 (19.660)	3	58.43 (5.332)	23	83.70 (18.354)
Daytime Scratching (PM Scores)										
Weeks 0 - 4	20	36.51 (32.366)	19	49.01 (35.687)	37	49.64 (35.804)	53	62.08 (34.404)	114	55.50 (35.157)
Weeks 0 - 24	14	34.24 (32.625)	17	58.09 (38.893)	37	63.55 (36.359)	46	71.46 (33.961)	103	65.40 (36.066)
Weeks 0 - 48	N/A		16	61.02 (38.852)	37	70.18 (33.760)	39	77.37 (29.898)	92	71.63 (33.283)
Weeks 0 - 72	N/A		13	60.47 (37.651)	30	74.33 (31.850)	33	79.76 (25.858)	76	74.31 (30.832)
Weeks 0 - 96	N/A		0	N/A	20	82.57 (23.903)	3	85.09 (6.504)	23	82.90 (22.317)

FAS: full analysis set; 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 14.2.4.2 and Table 14.2.4.3

A4250-J005 試験では、各来院時の ObsRO による痒み評価（午前）が改善した被験者数は、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 による痒み評価の改善はみられなかった。

2.7.3.3.2.2.2.3 レスポンダー解析：臨床的に意味のある痒み評価の改善

副次評価項目である、1 ヵ月又は 3 ヵ月ごとの痒み評価が臨床的に意味のある改善（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）を示した被験者の割合を表 2.7.3-23 に示す。また、2 週間ごとの結果を[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.5.1 に示す。

Odevixibat 投与により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は経時的に上昇した。Odevixibat の投与後 4 週時までに、33%の被験者で引っ掻きスコアが 1 ポイント以上低下した。投与を継続すると、引っ掻きスコアが 1 ポイント以上低下した被験者の割合は、21～24 週時及び 37～48 週時にそれぞれ 48%及び 63%に上昇した。61～72 週時では、利用可能なデータを有する 76 例のうちの 66%の被験者で、引っ掻きスコアが 1 ポイント以上低下した。

A4250-005 及び A4250-008 試験のすべての投与期間で odevixibat が投与された 22 例で、引っ掻きスコアが 1 ポイント以上低下した被験者の割合は 85～96 週時に 82%であり、同様の結果が得られた。

A4250-005 試験のプラセボ群では、24 週間の投与期間で、引っ掻きスコアが 1 ポイント以上低下した被験者の割合は 13%であった。A4250-008 試験で odevixibat 投与に移行後、引っ掻きスコアが 1 ポイント以上減少した被験者の割合は、1～4 週時、21～24 週時、37～48 週時、及び 61～72 週時に、それぞれ 21%、35%、50%、及び 54%であった。

表 2.7.3-23 1 ヵ月又は 3 ヵ月ごとの ObsRO による痒み評価（午前及び午後の併合）が臨床的に意味のある改善をした被験者（レスポンダー）の割合（FAS、併合データ）

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 (N = 60)	Total Odevixibat (N = 121)
		Placebo/ Odevixibat (N = 19)	Odevixibat/ Odevixibat (N = 37)		
Weeks 1 - 4					
n/N1 (%)	1/20 (5.0)	4/19 (21.1)	10/37 (27.0)	23/53 (43.4)	38/114 (33.3)
95%CI	(0.1, 24.9)	(6.1, 45.6)	(13.8, 44.1)	(29.8, 57.7)	(24.8, 42.8)
Weeks 21 - 24					
n/N1 (%)	2/14 (14.3)	6/17 (35.3)	18/37 (48.6)	24/45 (53.3)	49/102 (48.0)
95%CI	(1.8, 42.8)	(14.2, 61.7)	(31.9, 65.6)	(37.9, 68.3)	(38.0, 58.2)
Weeks 37 - 48	N/A				
n/N1 (%)		8/16 (50.0)	26/37 (70.3)	25/40 (62.5)	59/93 (63.4)
95%CI		(24.7, 75.3)	(53.0, 84.1)	(45.8, 77.3)	(52.8, 73.2)
Weeks 61 - 72	N/A				
n/N1 (%)		7/13 (53.8)	23/30 (76.7)	20/33 (60.6)	50/76 (65.8)
95%CI		(25.1, 80.8)	(57.7, 90.1)	(2.1, 77.1)	(54.0, 76.3)

表 2.7.3-23 1ヵ月又は3ヵ月ごとの ObsRO による痒み評価（午前及び午後の併合）が臨床的に意味のある改善をした被験者（レスポンダー）の割合（FAS、併合データ）（続き）

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 (N = 60)	Total Odevixibat (N = 121)
		Placebo/ Odevixibat (N = 19)	Odevixibat/ Odevixibat (N = 37)		
Weeks 85 - 96	N/A				
n/N1 (%)		0/0	16/19 (84.2)	2/3 (66.7)	18/22 (81.8)
95%CI		(-, -)	(60.4, 96.6)	(9.4, 99.2)	(59.7, 94.8)

CI: confidence interval; FAS: full analysis set; N1: number of patients with available data at the visit; ObsRO: observer-reported outcome.

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

Note: Clopper-Pearson exact CI is reported.

Data cutoff: [redacted]20[redacted]

Source: [5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.5.1.

午前の引っ掻きスコア及び午後の引っ掻きスコアのそれぞれで評価した場合の結果は同様であった（[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.5.2、Table 14.2.5.3）。投与開始後 72 週時に解析可能なデータを有する 77 例で、61～72 週時に午前及び午後の引っ掻きスコアが 1 ポイント以上低下した被験者の割合は、いずれも 61%であった。

引っ掻きスコアが 1 ポイント以上低下した被験者の割合に対し、1）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、2）治験薬の投与遵守割合が低かった被験者を除外した、2 つの感度分析を実施した（2.7.3.3.1.3.3 項）。

これらの解析の経時的な完全な記述統計を[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.5.1.1 及び PFIC ISE Table 14.2.5.1.2 にそれぞれ示す。

121 例中 10 例がベースラインの引っ掻きスコアが 2 未満であった。これらの被験者を除外すると、61～72 週時に引っ掻きスコアが 1 ポイント以上低下した被験者の割合は 66.7%（46/69 例）となり、FAS での結果（64.9%）と同様であった。また、治験薬投与遵守割合が低かった 18 例を除外した場合でも、61～72 週時に引っ掻きスコアが 1 ポイント以上低下した被験者の割合は 65.2%（45 例中 69 例）であり、同様の割合であった。

2.7.3.3.2.2.2.4 ObsRO による引っ掻きスコアのベースラインからの変化

本項では、探索的評価項目である、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）のベースラインからの変化を示す。

ObsRO による痒み評価の改善が経時的に認められたのと同様に、ObsRO による引っ掻きスコアは速やかに改善し、odevixibat の長期投与により持続的な改善が認められた（図 2.7.3-14、[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.9.1）。

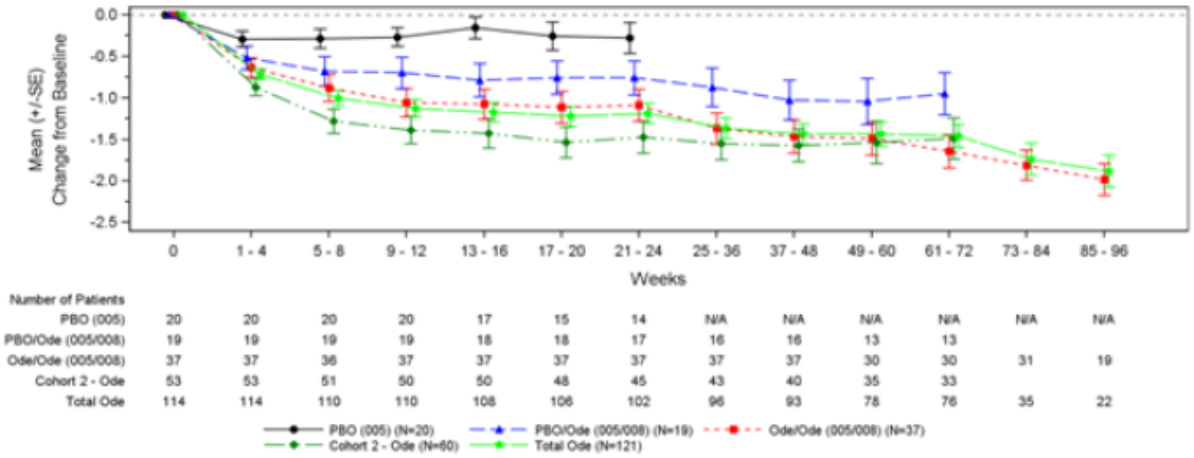
Odevixibat を投与された全被験者（利用可能なデータを有する 114 例）での ObsRO による引っ掻きスコアのベースライン時の平均値は 2.85 であった。4 週時までの引っ掻きスコア（午前及び午後の併合）のベースラインからの平均変化量（SD）は−0.72（0.703）であった。引っ掻きスコアの平均変化量（SD）は、ベースラインから 21～24 週時及び 37～48 週時で、それぞれ−1.18（1.201）及び−1.43（1.191）となり、継続して改善した。61～72 週に利用可能なデータを

有する 76 例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−1.46（1.234）であった。

A4250-005 及び A4250-008 試験のすべての投与期間で odevixibat が投与された 22 例では、ベースラインからの引っ掻きスコアの平均変化量（SD）は、85～96 週時で−1.88（0.910）であった。

A4250-005 試験のプラセボ群では、24 週間の投与期間での引っ掻きスコアの変化は僅かであった［平均変化量（SD）：−0.28（0.687）］が、A4250-008 試験で odevixibat 投与に移行後 4 週間以内に改善が認められ、平均変化量（SD）は−0.52（0.594）であった。また、21～24 週時、37～48 週時、及び 61～72 週時の平均変化量（SD）は、それぞれ−0.76（0.841）、−1.02（0.955）、及び−0.94（0.917）であり、さらに改善した。

図 2.7.3-14　1 ヵ月又は 3 ヵ月ごとの ObsRO による引っ掻きスコアのベースラインからの平均変化量（±SE）（FAS、併合データ）



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

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

Data cutoff: [redacted]20[redacted]

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

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 週時まで改善を示した（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 14.2-8）。

1 ヵ月及び 3 か月ごとの午前の引っ掻きスコア（[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.9.2）及び午後の引っ掻きスコア（[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.9.3）の結果は、上述の午前及び午後のスコアの併合結果と同様であった。

引っ掻きスコアのベースラインからの変化に対し、1）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、2）治験薬の投与遵守割合が低かった被験者を除外した、2 つの感度分析を実施した（2.7.3.3.1.3.3 項）。

これらの解析の経時的な完全な記述統計を、それぞれ[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.9.1.1 及び PFIC ISE Table 14.2.9.1.2 に示す。

ベースラインの引っ掻きスコアが 2 未満であった 10 例を除外すると、61～72 週時の引っ掻きスコアの平均変化量（SD）は−1.53（1.245）であったのに対し、FAS では−1.46（1.234）であった。治験薬投与遵守割合が低かった 14 例を除外すると、61～72 週時の平均変化量（SD）は−1.49（1.210）であり、FAS と同様の結果であった。

2.7.3.3.2.2.2.5 痒み評価（PRO 及び ObsRO の併合）の経時的な変化

探索的評価項目である、1 ヵ月及び 3 ヵ月ごとの痒み評価の併合スコア［PRO（8 歳以上）及び ObsRO（8 歳未満）の併合］のベースラインからの変化を[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.10.1 に要約した。

ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合が経時的に上昇したことと同様に、odevixibat 投与により痒み評価の併合スコアは低下した。この改善は投与開始から 4 週間以内に認められ、長期投与でも持続した。

Odevixibat を投与された全被験者の痒み評価の併合スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は投与後 4 週時で−0.69（0.711）であり、21～24 週時及び 37～48 週時には、それぞれ−1.14（1.189）及び−1.39（1.180）と、さらに改善した。72 週時に利用可能なデータを有する 78 例の痒み評価の併合スコアの平均変化量（SD）は−1.48（1.229）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、85～96 週時までの利用可能なデータを有する 22 例では、ベースラインからの平均変化量（SD）は−1.88（0.910）であった。

A4250-005 試験のプラセボ群では、24 週間の投与期間での痒み評価の併合スコアの変化は、僅か又は全く認められず、24 週時のベースラインからの平均変化量（SD）は−0.25（0.678）であった。しかし、A4250-008 試験で odevixibat 投与に移行後、痒み評価の併合スコアの平均変化量（SD）は、1～4 週時、21～24 週、37～48 週、及び 61～72 週で、それぞれ−0.55（0.598）、−0.83（0.860）、−1.12（0.941）、及び−1.04（0.904）であった。

2.7.3.3.2.2.3 血清中胆汁酸濃度及び痒み評価の複合評価項目

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、又は臨床的に意味のある痒み評価の改善（痒み評価が 1 ポイント以上低下）を示した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、その割合を経時的に評価した。評価項目の定義に基づき、PFIC-1 又は PFIC-2 を有する 106 例の被験者で解析した。結果を[5.3.5.3-4] ISE Table 14.2.27 に示す。

61～72 週時に血清中胆汁酸濃度及び痒み評価のデータを有する 63 例中 20 例（32%）が、血清中胆汁酸及び痒み評価で臨床的に重要な治療効果を示した。61～72 週時に少なくとも血清中胆汁酸濃度又は痒み評価のいずれかのデータを有する 78 例中 48 例（62%）が、血清中胆汁酸又は痒み評価のいずれか又は両方で臨床的に重要な治療効果を示した。

2.7.3.3.2.2.4　ベースラインからの ObsRO による睡眠パラメータの変化

有効性の探索的評価項目である ObsRO による睡眠パラメータ（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）、覚醒回数及び疲労スコアの 1 ヵ月及び 3 ヵ月ごとのベースラインからの経時的変化の結果を図 2.7.3-15 に示す。詳細な結果は[5.3.5.3-4] ISE Figure 14.2.12.1 に示す。各睡眠パラメータの経時的な記述統計量を[5.3.5.3-4] ISE Table 14.2.10 に示す。

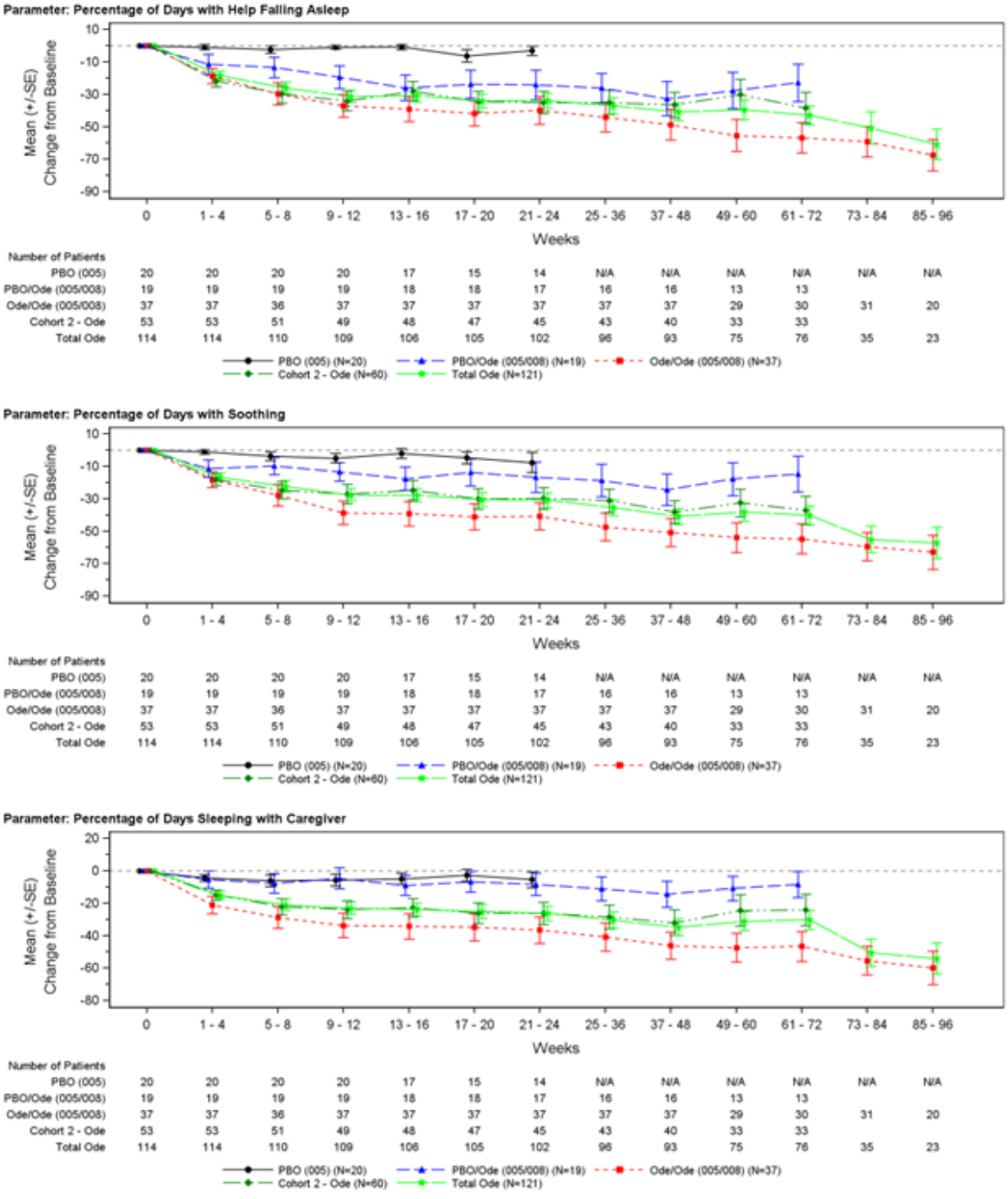
Odevixibat 投与で、ObsRO による睡眠パラメータの速やかな改善が認められ、長期投与で効果は持続した。

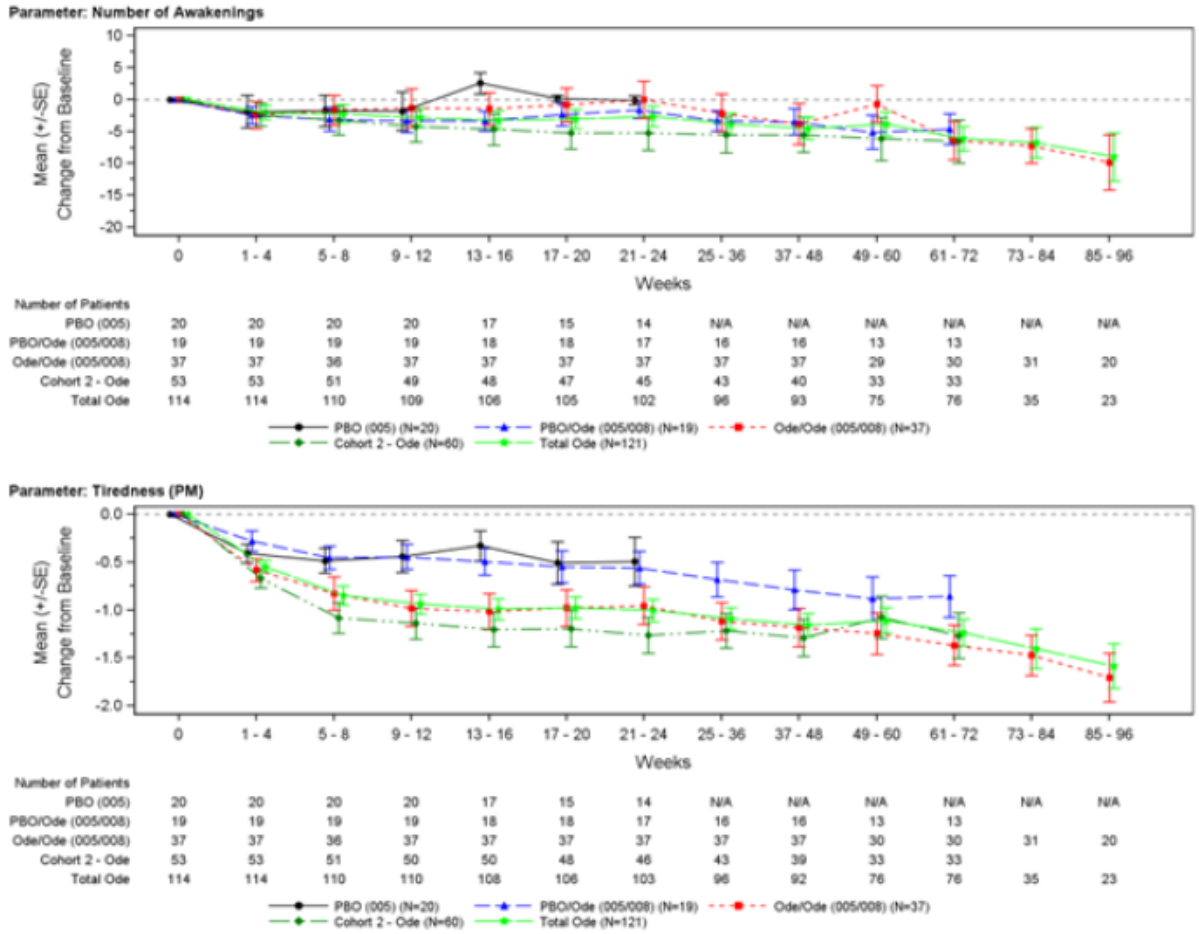
Odevixibat を投与された全被験者では、ベースラインから 61～72 週時までの平均変化量は、利用可能なデータを有する 76 例で、寝かしつけが必要であった日数の割合が−43.0%、落ち着かせる必要があった日数の割合が−40.2%、保護者が一緒に寝る必要があった日数の割合が−30.3%、引っ掻き行動によって出血が見られた日数の割合が−25.2%であった。また、覚醒回数は−6.2、昼間の疲労スコアは−1.2、就寝のために薬の服用が必要であった日数の割合は−4.9%であり、これらの項目でも低下が認められた。

A4250-005 及び A4250-008 試験で、odevixibat を投与された被験者のベースラインから 85～96 週時までの平均変化量は、利用可能なデータを有する 23 例で、寝かしつけが必要であった日数の割合が−60.8%、落ち着かせる必要があった日数の割合が−57.1%、保護者が一緒に寝る必要があった日数の割合が−54.0%、引っ掻き行動によって出血が見られた日数の割合が−36.6%であった。また、覚醒回数が−9.0、昼間の疲労スコアが−1.6、就寝のために薬の服用が必要であった日数の割合−7.2%であり、これらの項目でも低下が認められた。

A4250-005 試験のプラセボ群では、24 週間の投与期間での睡眠パラメータの変化は僅か又は全く認められなかったが（[5.3.5.3-4] ISE Table 14.2.10.2）、A4250-008 試験に移行し odevixibat 投与開始後に改善が認められた。ベースラインから 61～72 週時までの平均変化量は、利用可能なデータを有する 13 例で、寝かしつけが必要であった日数の割合が−22.8%、落ち着かせる必要があった日数の割合が−14.7%、保護者が一緒に寝る必要があった日数の割合が−8.4%、覚醒回数が−4.6、昼間の疲労スコアが−0.9、引っ掻き行動によって出血が見られた日数の割合が−3.4%、就寝のために薬の服用が必要であった日数の割合−4.4%であり、低下が認められた。

図 2.7.3-15　ベースラインからの ObsRO による睡眠パラメータの平均変化量（±SE）（FAS、併合データ）





FAS: full analysis set; N/A: not applicable; ObsRO: observer-reported outcome; Ode: odevixibat; PBO: placebo; SE: standard error.
Data cutoff: [redacted]20[redacted]
Source: [5.3.5.3-4] PFIC ISE Figure 14.2.12.1.

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

2.7.3.3.2.2.5　ベースラインからの成長パラメータの変化

一般的に成長は非線形的である。ベースライン時の Z スコア（身長及び体重）から、すべての投与群及びコホートの被験者で様々な程度の成長障害が認められ、ほとんどの被験者は米国疾患予防管理センター（CDC）の成長チャートに基づき非常に低いパーセンタイルであった。平均 Z スコア（SD）は、身長が−1.75（1.578）、体重が−1.12（1.341）であった。副次評価項目として成長を併合解析した。

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）を図 2.7.3-16 に示す。ベースライン値及びベースラインからの成長パラメータの変化を表 2.7.3-24 に示す。各来院時の値及びベースラインからの BMI の Z スコアの変化の詳細を[5.3.5.3-4] ISE Figure 14.2.4 及び Table 14.2.7 に示す。成長パラメータの平均値の推移を[5.3.5.3-4] ISE Figure 14.2.4.1 に示す。

成長で、odevixibat 投与による経時的な臨床的に重要な治療効果を示した。

Odevixibat を投与された全被験者で、72 週時の身長及び体重の平均 Z スコア及びベースラインからの平均変化量（SD）は、利用可能な身長データを有する 76 例で、それぞれ−1.26 及び 0.44（0.705）、利用可能な体重データを有する 77 例で、それぞれ−0.75 及び 0.42（0.762）で改善が認められた。

A4250-005 試験で odevixibat を投与された被験者で、96 週時の利用可能なデータを有する 20 例の平均 Z スコア及びベースラインからの平均変化量（SD）は、身長がそれぞれ−0.95 及び 0.63（0.699）、体重がそれぞれ−0.23 及び 0.70（0.924）で改善が認められた。

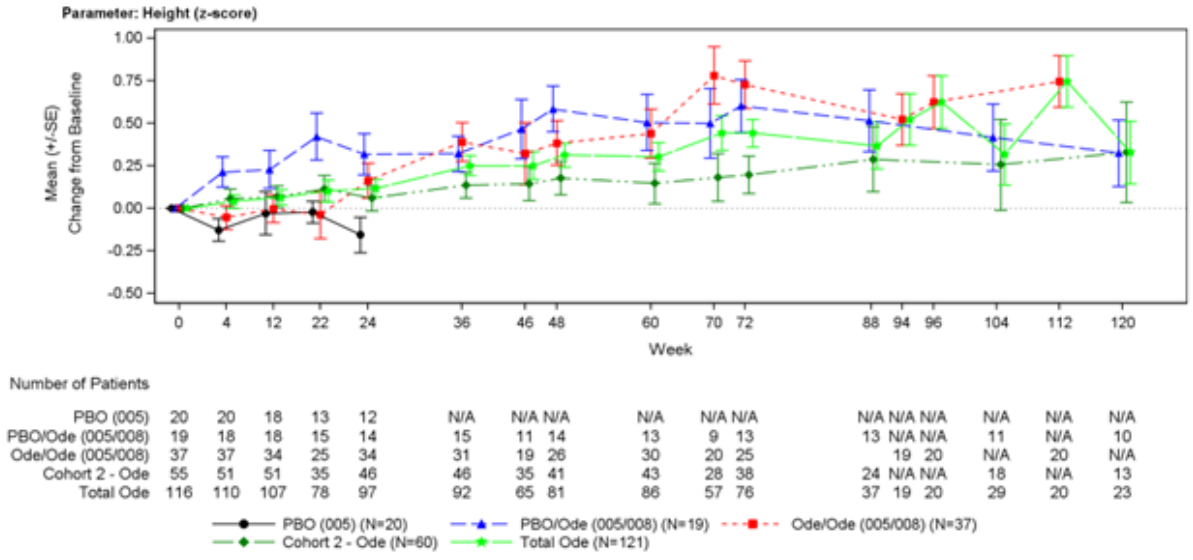
A4250-005 試験のプラセボ群では、24 週間の投与期間での成長パラメータの変化は僅か又は全く認められなかった［平均変化量（SD）は−0.16（0.360）］が、A4250-008 試験に移行後、72 週時の身長及び体重の Z スコアの平均変化量（SD）は、利用可能なデータを有する 13 例で、それぞれ 0.60（0.558）及び 0.47（0.945）であった。

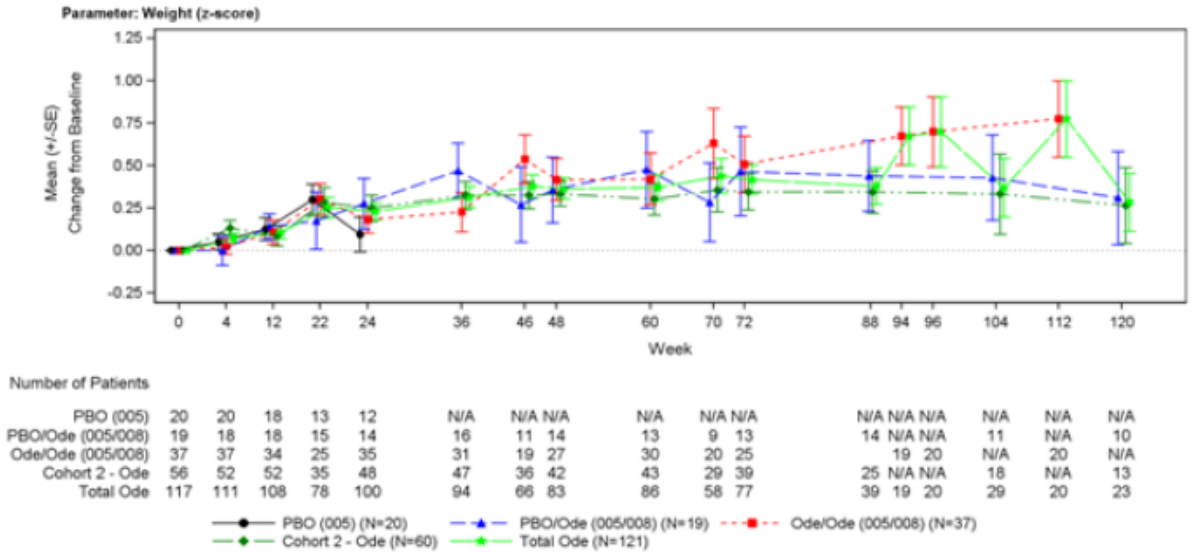
A4250-J005 試験で odevixibat を投与された日本人全 3 例で、24 週時に身長及び体重の Z スコアで改善が認められた（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 16.2.6-7）。

Odevixibat による治療効果の大きさは、被験者が CDC の成長チャートに基づく年相応のパーセンタイルに近づいていることを示している。

成長とその継続性に対する odevixibat 投与による効果は、外科的治療による効果（胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植後 1 年間のデータに基づく）と同等以上であった。胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術によって、血清中胆汁酸濃度及び痒み評価の速やかかつ劇的な改善、並びに睡眠障害の改善が認められ、長期的には繊維化の減少及び 1～2 年間の線形的な成長の巻き返しに関連する（Arnell H, et al., 2010; Melter M, et al., 2000; Schukfeh N, et al., 2012; Yang H, et al., 2009）。

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）





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

表 2.7.3-24 ベースラインからの成長パラメータの変化（FAS、併合データ）

Parameter	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)					
Time point	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Height (z-score)										
Baseline	20	−2.26 (1.517)	19	−2.28 (1.476)	37	−1.67 (1.537)	55	−1.57 (1.678)	116	−1.75 (1.578)
Change to:										
Week 4	20	−0.13 (0.301)	18	0.21 (0.381)	37	−0.05 (0.428)	51	0.06 (0.405)	110	0.04 (0.412)
Week 24	12	−0.16 (0.360)	14	0.32 (0.452)	34	0.16 (0.589)	46	0.06 (0.494)	97	0.12 (0.529)
Week 48	N/A		14	0.58 (0.507)	26	0.38 (0.669)	41	0.18 (0.622)	81	0.31 (0.631)
Week 72	N/A		13	0.60 (0.558)	25	0.73 (0.697)	38	0.20 (0.683)	76	0.44 (0.705)
Week 96	N/A		N/A		20	0.63 (0.699)	N/A		20	0.63 (0.699)
Weight (z-score)										
Baseline	20	−1.52 (1.426)	19	−1.33 (1.350)	37	−0.91 (1.471)	56	−1.17 (1.311)	117	−1.12 (1.341)
Change to:										
Week 4	20	0.05 (0.206)	18	0.00 (0.369)	37	0.02 (0.276)	52	0.13 (0.309)	111	0.07 (0.307)
Week 24	12	0.10 (0.354)	14	0.28 (0.558)	35	0.18 (0.465)	48	0.25 (0.531)	100	0.23 (0.501)
Week 48	N/A		14	0.36 (0.721)	27	0.42 (0.637)	42	0.33 (0.468)	83	0.37 (0.567)
Week 72	N/A		13	0.47 (0.945)	25	0.51 (0.833)	39	0.34 (0.654)	77	0.42 (0.762)
Week 96	N/A		N/A		20	0.70 (0.924)	N/A		20	0.70 (0.924)

FAS: full analysis set; N/A: not applicable; SD: standard deviation.

Note: For description of each column, refer to Table 10.

Data cutoff: [redacted]20[redacted]

Source: [5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.7.

2.7.3.3.2.2.6 ベースラインからの UDCA 及びリファンピシン使用状況の変化

ベースライン時に UDCA 又はリファンピシンを使用していた被験者のうち、72 週時に利用可能なデータを有する 86 例で、当該併用薬の使用状況の変化を評価した（[5.3.5.3-4] ISE Table 14.2.8.2）。72 週時に 86 例中 6 例が当該併用薬を使用しておらず、その内訳は、UDCA 使用中止が 2 例、UDCA 及びリファンピシンの両併用薬使用中止が 4 例であった。ベースライン時に UDCA 及びリファンピシンの両併用薬を使用していた 7 例は、72 週時に当該併用薬のいずれかの使用を中止することができ、その内訳は、リファンピシン使用中止が 6 例、UDCA 使用中止が 1 例であった。

ベースライン時に UDCA 又はリファンピシンのいずれも使用していなかった被験者のうち、72 週時の利用可能なデータを有する 15 例では、両併用薬未使用継続が 8 例、いずれか又は両併用薬の使用が 7 例であった。

24、48、72 及び 96 週時の当該併用薬の使用及び使用状況の変化の解析結果をそれぞれ [5.3.5.3-4] ISE Table 14.2.8.1 及び Table 14.2.8.2 に示す。

2.7.3.3.2.2.7 ベースラインからの肝生化学的パラメータの変化

本項では、探索的評価項目である、ALT、AST、総ビリルビン、及び γ-GT を含む肝生化学的パラメータのベースラインからの経時的変化の結果を示す。

肝生化学的パラメータのベースラインでの平均値（SD）及び経時的変化を表 2.7.3-25 に示す。ベースラインからの ALT、AST、及び総ビリルビンの平均変化量（±SE）の推移を図 2.7.3-17 に示す。

結果にばらつきが認められたものの、概ね Odevixibat 投与によって ALT、AST、及び総ビリルビンの平均変化量の経時的な低下が認められた。γ-GT ではほとんどの評価時点で平均変化量の僅かな上昇が認められた。

Odevixibat を投与された被験者で、24 週間投与後の ALT、AST、及び γ-GT の平均変化量はそれぞれ−15.54 U/L、−14.74 U/L、及び 9.13 U/L で、48 週時（それぞれ−14.34 U/L、−7.21 U/L、及び 8.52 U/L）及び 72 週時（それぞれ−25.88 U/L、−9.38 U/L、及び 8.81 U/L）の結果と同様であった。総ビリルビンの平均変化量は、24 週時に−28.17 µmol/L（−1.65 mg/dL）、48 週時に−17.48 µmol/L（−1.02 mg/dL）、72 週時に−25.65 µmol/L（−1.50 mg/dL）であった。

A4250-005 及び A4250-008 試験のすべての投与期間で odevixibat を投与された被験者のベースラインから 72 週時までの肝生化学的パラメータの平均変化量は、ALT が−71.76 U/L、AST が−31.08 U/L、γ-GT が−4.25 U/L、総ビリルビンが−16.30 µmol/L（−0.95 mg/dL）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 週間での肝生化学的パラメータの低下は僅か又は全く認められなかったが odevixibat 投与に移行後改善が認められた。プラセボから odevixibat 投与に移行した被験者でのベースラインから 72 週間投与後までの平均変化量は、ALT が−12.79 U/L、AST が−11.79 U/L、γ-GT が 0.33 U/L、総ビリルビンが−10.56 µmol/L（−0.62 mg/dL）であり、ベースラインからの平均変化量が 4 週時から低下し始めた。

表 2.7.3-25　肝生化学的パラメータのベースライン値、及びベースラインから各来院時までの平均変化量（±SD）（FAS、併合データ）

Parameter	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)					
Time point	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
ALT (U/L)										
Baseline	20	76.85 (56.206)	19	76.32 (59.429)	37	111.00 (138.637)	60	73.88 (56.463)	121	86.88 (93.242)
Change to:										
Week 4	19	−0.79 (23.184)	18	1.28 (35.198)	35	−2.43 (172.044)	55	0.09 (44.238)	113	0.08 (100.791)
Week 24	11	3.73 (16.426)	17	3.47 (48.252)	34	−52.44 (140.968)	52	0.92 (51.006)	106	−15.54 (92.303
Week 48	N/A		15	−10.60 (56.267)	32	−56.44 (162.421)	48	12.56 (72.691)	95	−14.34 (113.087)
Week 72	N/A		14	−12.79 (50.815)	25	−71.76 (185.030)	39	−1.18 (64.850)	78	−25.88 (119.19)
Week 96	N/A		N/A		18	−45.17 (79.795)	N/A		18	−45.17 (79.795)
AST (U/L)										
Baseline	20	90.15 (51.849)	19	87.84 (49.447)	37	99.54 (61.544)	60	80.52 (53.655)	121	90.50 (62.770)
Change to:										
Week 4	19	−3.26 (23.942)	18	−5.06 (23.254)	35	19.94 (96.375)	56	1.30 (41.785)	114	5.75 (61.905)
Week 24	11	4.73 (19.371)	15	−1.07 (19.215)	34	−35.53 (60.086)	52	−4.67 (27.601)	104	−14.74 (42.936)
Week 48	N/A		15	−13.53 (34.637)	31	−33.54 (67.031)	47	12.17 (72.373)	93	−7.21 (68.547)
Week 72	N/A		14	−11.79 (28.233)	25	−31.08 (100.335)	40	5.03 (51.202)	79	−9.38 (69.279)
Week 96	N/A		N/A		19	−40.58 (62.645)	N/A		19	−40.58 (62.645)
Total bilirubin (μmol/L)										
Baseline	20	53.31 (57.989)	19	49.39 (51.582)	37	54.27 (64.801)	60	67.25 (132.643)	121	59.97 (102.314)
Change to:										
Week 4	19	−7.16 (22.797)	18	−10.29 (18.606)	35	−13.89 (35.034)	55	−25.89 (103.068)	113	−17.59 (75.722)
Week 24	11	−9.62 (50.294)	17	−11.89 (26.153)	34	−22.85 (41.953)	52	−39.21 (140.267)	106	−28.17 (101.966)
Week 48	N/A		15	−12.42 (26.062)	32	−10.83 (45.150)	48	−23.50 (72.180)	95	−17.48 (58.447)
Week 72	N/A		14	−10.56 (32.661)	25	−16.30 (49.146)	40	−36.78 (164.421)	79	−25.65 (120.708)
Week 96	N/A		N/A		18	7.83 (88.208)	N/A		18	7.83 (88.208)

表 2.7.3-25 肝生化学的パラメータのベースライン値、及びベースラインから各来院時までの平均変化量（±SD）（FAS、併合データ）（続き）

Parameter	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)					
Time point	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Total bilirubin (mg/dL)										
Baseline	20	3.118 (3.3915)	19	2.888 (3.0174)	37	3.174 (3.7898)	60	3.933 (7.7570)	121	3.507 (5.9835)
Change to:										
Week 4	19	−0.419 (1.3325)	18	−0.603 (1.0876)	35	−0.812 (2.0488)	55	−1.515 (6.0268)	113	−1.029 (4.4278)
Week 24	11	−0.563 (2.9438)	17	−0.694 (1.5299)	34	−1.336 (2.4532)	52	−2.292 (8.2031)	106	−1.647 (5.9632)
Week 48	N/A		15	−0.727 (1.5241)	32	−0.635 (2.6395)	48	−1.373 (4.2217)	95	−1.022 (3.4180)
Week 72	N/A		14	−0.618 (1.9108)	25	−0.954 (2.8757)	40	−2.151 (9.6149)	79	−1.500 (7.0589)
Week 96	N/A		N/A		18	0.457 (5.1587)	N/A		18	0.457 (5.1587)
γ-GT (U/L)										
Baseline	20	16.60 (6.660)	19	17.68 (8.354)	37	19.30 (8.185)	60	44.73 (76.460)	121	31.59 (55.487)
Change to:										
Week 4	19	0.21 (2.679)	18	−0.17 (3.073)	36	0.28 (4.539)	57	7.26 (32.076)	116	3.73 (22.846)
Week 24	11	1.45 (3.297)	17	−1.76 (3.456)	34	−2.88 (7.281)	53	20.92 (68.163)	107	9.13 (49.353)
Week 48	N/A		15	−0.60 (4.239)	30	−4.66 (8.206)	48	19.60 (60.720)	93	8.52 (45.187)
Week 72	N/A		15	0.33 (4.938)	24	−4.25 (6.052)	38	20.39 (64.996)	77	8.81 (46.983)
Week 96	N/A		N/A		19	−1.42 (9.766)	N/A		19	−1.42 (9.766)

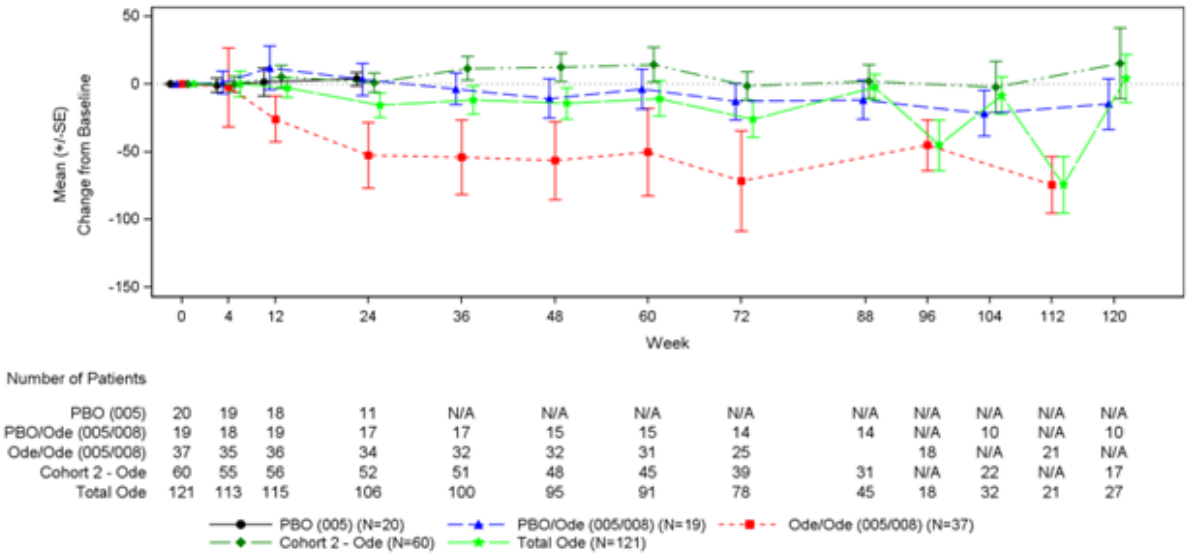
ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; FAS: full analysis set; γ-GT: gamma glutamyl transferase; N/A: not applicable; SD: standard deviation.

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 14.2.14, Table 14.2.15, Table 14.2.16.1, Table 14.2.16.2, and Table 14.2.17.

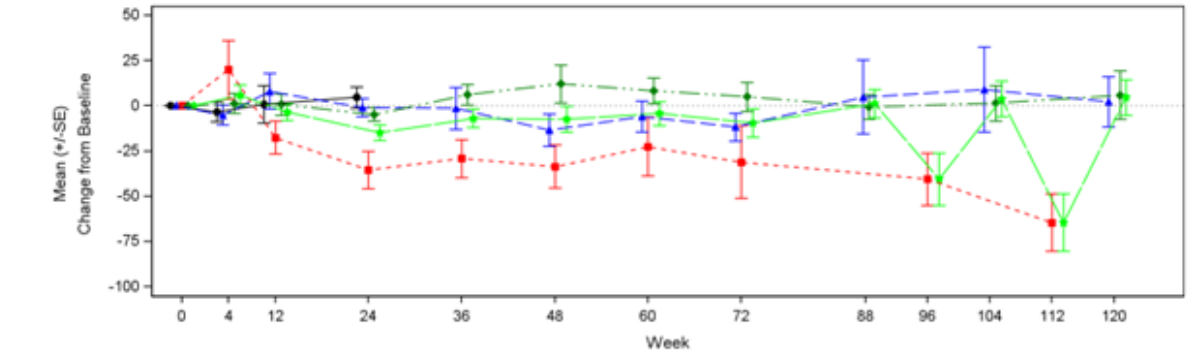
図 2.7.3-17　ベースラインからの ALT（U/L）、AST（U/L）、及び総ビリルビン（μmol/L）の平均変化量（±SE）（FAS、併合データ）



Number of Patients

PBO (005)	20	19	18	11	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
PBO/Ode (005/008)	19	18	19	17	17	15	15	14	14	N/A	10	N/A	10
Ode/Ode (005/008)	37	35	36	34	32	32	31	25		18	N/A	21	N/A
Cohort 2 - Ode	60	55	56	52	51	48	45	39	31	N/A	22	N/A	17
Total Ode	121	113	115	106	100	95	91	78	45	18	32	21	27

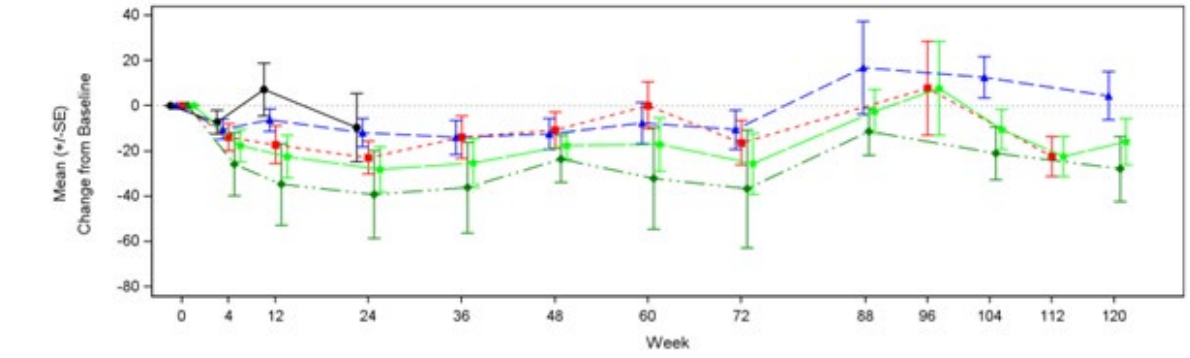
PBO (005) (N=20)　PBO/Ode (005/008) (N=19)　Ode/Ode (005/008) (N=37)
Cohort 2 - Ode (N=60)　Total Ode (N=121)



Number of Patients

PBO (005)	20	19	18	11	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
PBO/Ode (005/008)	19	18	19	15	17	15	15	14	14	N/A	10	N/A	10
Ode/Ode (005/008)	37	35	36	34	33	31	30	25		19	N/A	20	N/A
Cohort 2 - Ode	60	56	54	52	49	47	45	40	31	N/A	22	N/A	17
Total Ode	121	114	113	104	99	93	90	79	45	19	32	20	27

PBO (005) (N=20)　PBO/Ode (005/008) (N=19)　Ode/Ode (005/008) (N=37)
Cohort 2 - Ode (N=60)　Total Ode (N=121)



Number of Patients

PBO (005)	20	19	18	11	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
PBO/Ode (005/008)	19	18	19	17	17	15	15	14	14	N/A	10	N/A	10
Ode/Ode (005/008)	37	35	36	34	32	32	31	25		18	N/A	21	N/A
Cohort 2 - Ode	60	55	56	52	51	48	45	40	31	N/A	22	N/A	17
Total Ode	121	113	115	106	100	95	91	79	45	18	32	21	27

PBO (005) (N=20)　PBO/Ode (005/008) (N=19)　Ode/Ode (005/008) (N=37)
Cohort 2 - Ode (N=60)　Total Ode (N=121)

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; FAS: full analysis set; N/A: not applicable; Ode: odevixibat; PBO: placebo; SE: standard error.
Data cutoff: [redacted]20[redacted]
Source: [5.3.5.3-4] PFIC ISE Figure 14.2.7, Figure 14.2.8 and Figure 14.2.9.1

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

2.7.3.3.1.3.3 項に記載のとおり、正常範囲の変動による影響がないか確認するため、治験実施医療機関のデータを除き、肝生化学的パラメータのベースラインからの変化量について感度分析を行った。ALT、AST、総ビリルビン、及び γ-GT の経時的な変化量についての感度分析の結果に基づき、治験実施医療機関の結果の影響はなかった。当該解析の経時的な記述統計量の詳細を [5.3.5.3-4] ISE Table 14.2.14.1、Table 14.2.15.1、Table 14.2.16.1.1、Table 14.2.16.2.1、及び Table 14.2.17.1 に示す。

2.7.3.3.2.2.8　肝臓の病態のベースラインからの変化

本項では、探索的評価項目である、PELD/MELD、APRI、FIB-4、及び肝線維化／脂肪肝の評価結果を示す。

2.7.3.3.2.2.8.1　PELD/MELD

肝生化学的パラメータの改善と同様に、長期の odevixibat 投与によって PELD スコア（表 2.7.3-26）及び MELD スコア（表 2.7.3-27）の改善（減少）が認められた。12 歳未満の被験者の PELD スコアの範囲はマイナスからプラス（−10～50）に渡り、12 歳以上の被験者の MELD スコアの範囲は 6～40 であった。PELD スコア及び MELD スコアの両方でスコアが低いほど肝疾患の重篤性が低いことを示す。

12 歳未満の被験者で、72 週時に利用可能なデータを有する 57 例のベースラインからの PELD スコアの平均変化量（SD）は、−0.571（7.1830）で改善が認められた。A4250-005 及び A4250-008 試験のすべての投与期間で odevixibat を投与された被験者で、96 週時の利用可能なデータを有する 13 例の PELD スコアの平均変化量（SD）は、−1.087（4.6201）であった。

MELD スコアでは、12 歳以上で、72 週時の利用可能なデータを有する被験者が 10 例のみでデータが限定されたものの、72 週時の平均変化量（SD）は、−1.712（5.6773）と改善が認められた。

表 2.7.3-26 ベースラインから各来院時までの PELD スコアの変化量（FAS、12 歳未満の被験者、併合データ）

Parameter	Study A4250-005 Placebo (N=19)		Odevixibat, Once Daily Dosing							
			Study A4250-005 to Cohort 1 Study A4250-008				Cohort 2 Study A4250-008 Odevixibat (N=43)		Total Odevixibat (N=99)	
			Placebo/Odevixibat (N=18)		Odevixibat/Odevixibat (N=34)					
Time point	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	19	-1.195 (7.6090)	18	-1.752 (7.2862)	33	-2.876 (6.6734)	40	-2.005 (5.3232)	95	-2.252 (6.1198)
Change to Week 4	17	0.417 (3.2808)	16	-0.249 (2.9837)	28	-1.014 (3.2199)	33	-0.604 (5.3486)	80	-0.598 (4.1554)
Change to Week 24	10	-0.743 (3.9600)	14	-1.196 (2.3235)	27	-2.585 (3.7684)	28	-2.142 (5.4360)	71	-2.004 (4.3403)
Change to Week 36	N/A		15	-1.624 (4.6117)	25	-2.065 (3.9001)	31	-1.771 (5.3491)	71	-1.844 (4.6649)
Change to Week 48	N/A		12	-0.770 (4.2727)	26	-1.037 (3.9720)	27	-0.838 (5.0916)	65	-0.905 (4.4548)
Change to Week 60	N/A		12	-1.125 (3.7819)	25	-0.542 (4.9982)	24	-1.084 (6.5010)	61	-0.870 (5.3751)
Change to Week 72	N/A		11	-0.397 (3.6168)	23	-0.923 (5.9681)	23	-0.303 (9.4631)	57	-0.571 (7.1830)
Change to Week 96	N/A		N/A		13	-1.087 (4.6201)	N/A		13	-1.087 (4.6201)

FAS: full analysis set; N/A: not applicable; PELD: paediatric end-stage liver disease; 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 14.2.20.1.

表 2.7.3-27 ベースラインから各来院時までの MELD スコアの変化量（FAS、12 歳以上の被験者、併合データ）

Parameter	Study A4250-005 Placebo (N=2)		Odevixibat, Once Daily Dosing							
			Study A4250-005 to Cohort 1 Study A4250-008				Cohort 2 Study A4250-008 Odevixibat (N=21)		Total Odevixibat (N=29)	
			Placebo/Odevixibat (N=2)		Odevixibat/Odevixibat (N=5)					
Time point	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	1	6.652 (--)	1	6.869 (--)	3	9.116 (1.3799)	17	11.574 (4.0801)	22	11.171 (3.8863)
Change to Week 4	1	-0.222 (--)	1	0.107 (--)	3	-1.406 (1.5143)	15	-0.731 (3.0331)	20	-0.507 (2.9602)
Change to Week 24	1	0.217 (--)	1	-0.108 (--)	3	1.309 (1.8647)	13	-2.230 (4.5646)	18	-1.054 (4.5074)
Change to Week 36	N/A		1	-0.328 (--)	3	2.989 (5.7230)	14	-2.115 (4.5637)	18	-1.165 (4.8590)
Change to Week 48	N/A		1	-0.439 (--)	2	-1.236 (0.6073)	13	-1.192 (2.5046)	16	-1.151 (2.2537)
Change to Week 60	N/A		1	0.423 (--)	2	0.937 (1.9412)	13	-2.289 (3.5293)	16	-1.716 (3.4268)
Change to Week 72	N/A		N/A		1	2.871 (--)	9	-2.221 (5.7744)	10	-1.712 (5.6773)

FAS: full analysis set; N/A: not applicable; MELD: Model for end-stage liver disease; 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 14.2.20.2.

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

2.7.3.3.2.2.8.2 APRI 及び FIB-4

APRI 及び FIB-4 は肝線維化マーカーである。両スコアとも、スコアが低いほど肝線維化の重症度が低いことを示す。

Odevixibat 投与後に APRI 及び FIB-4 スコアの平均値で経時的に僅かな変化が認められた（[5.3.5.3-4] ISE Table 14.2.21、Table 14.2.22）。

Odevixibat を投与された全被験者でのベースライン時の平均 APRI スコア（SD）は 0.621（0.6229）であった。利用可能なデータを有する 57 例の 72 週時の平均 APRI スコア（SD）は 1.061（2.3545）であり、ベースラインからの平均変化量（SD）は 0.158（0.7965）であった。Odevixibat を 96 週間投与された 17 例でも、ベースライン時及び 96 週時の平均 APRI スコア（SD）はそれぞれ 0.554（0.4211）及び 0.588（1.0778）であり、ベースラインからの平均変化量（SD）は 0.041（0.7896）で、変化は僅かであった。プラセボから odevixibat 投与に移行した被験者の平均 APRI スコア（SD）は、24 週間のプラセボ投与後に 0.052（0.2664）（14 例）、odevixibat 投与に移行し、72 週間の odevixibat 投与後に 0.044（0.3435）（13 例）であった。

72 週間の odevixibat 投与後の FIB-4 スコアの平均変化量（SD）は、odevixibat を投与された全被験者 56 例で 0.090（0.2259）、すべての投与期間で odevixibat を投与された被験者 22 例で 0.091（0.2198）、プラセボから odevixibat 投与に移行した被験者 13 例で 0.050（0.1187)であり、APRI スコアと同様、72 週間の odevixibat 投与後の FIB-4 スコアの平均変化量（SD）も僅かであった。

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

2.7.3.3.2.2.8.3 肝線維化／脂肪肝

Fibroscan®により測定した肝線維化パラメータの実測値及びベースラインからの変化の記述統計を[5.3.5.3-4] ISE Table 14.2.23 に示す。

エラストグラフィーは、必要な装置を使用できない治験実施医療機関があり、分散化した方法で任意実施としたため、本解析の利用可能なデータは限られた。評価した 21 例の肝硬度のベースライン時の平均値（SD）及び中央値はそれぞれ 10.42（4.818）及び 8.70 であった。合計 10 例の、ベースラインから 72 週時までの肝硬度の変化量を集計した。ベースラインから 72 週時までの肝硬度の変化量の平均値（SD）及び中央値はそれぞれ−1.15（4.709）及び−0.10 であった。

脂肪肝のグレードについてはデータが非常に限られており、ベースラインから 72 週時までの変化量を評価したのは 2 例のみであった。

A4250-J005 試験では、コホート 1 の 2 例に超音波エラストグラフィーを実施し、1 例（被験者番号：[redacted]）ではベースライン時に 24.6 kPa で、24 週時に 12.0 kPa、他の 1 例（被験者番号：[redacted]）ではベースライン時に 5.2 kPa で、24 週時に 6.7 kPa であった（[5.3.5.1-2] A4250-

J005 試験 CSR 表 16.2.6-12)。コホート 2 の 1 例では超音波エラストグラフィーが実施されなかった。

2.7.3.3.2.2.9　胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植

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の概要を表 2.7.3-28 に示す。

121 例中 19 例（16%）が外科的治療を受けた。内訳は、胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術後に肝移植が 1 例（1%)、肝移植が 15 例（12%)、胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術が 3 例（3%）であった。

胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植の報告はいずれも A4250-008 試験であり、A4250-005 試験中に当該外科的治療を受けた被験者はいなかった。11 例が A4250-008 試験の 72 週時より前に当該外科的治療を受けた。外科的治療を受けた時期の内訳は、24 週時完了前が 1 例、24～48 週時が 5 例、48～72 週時が 5 例であった。19 例中 8 例が A4250-008 試験の 72 週時完了後に外科的治療を受けた。投与群別では、外科的治療（胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植）の実施は、A4250-005 試験で odevixibat を投与された被検者（5/37 例、14%）と比較して、A4250-008 試験で初めて odevixibat を投与された被験者の（14/79 例、18%）で多い傾向が認められた。

Odevixibat 投与開始から胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植までの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-18 に示す。胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術までの時間、肝移植までの時間、及びいずれかの外科的治療までの時間それぞれの Kaplan-Meier 解析の結果を[5.3.5.3-4] ISE Table 14.2.25 に示す。また、統計学的に出力した外科的治療なしでの 5 年間までの推定生存率も示す。

外科的治療までの時間の中央値は、大部分の被験者が追跡打ち切りとなり、全投与群で算出されなかった［102/121 例（84%）は外科的治療なし］。

外科的治療なしでの推定生存率及び自己肝生存率はそれぞれ、1 年で 94.8%及び 96.6%、2 年で 87.3%及び 89.0%、4 年で 75.6%及び 83.2%であった。

表 2.7.3-28　胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植を受けた被験者数（FAS、併合データ）

Visit Statistics	Odevixibat, Once Daily Dosing			
	Study A4250-005 to Cohort 1 Study A4250-008		Cohort 2 Study A4250-008 (N = 60)	Total Odevixibat (N = 121)
	Placebo/ Odevixibat (N = 19)	Odevixibat/ Odevixibat (N = 37)		
Biliary Diversion and/or Liver Transplant	4 (21.1)	5 (13.5)	10 (16.7)	19 (15.7)
Prior to Week 72 of Study A4250-008	3	2	6	11 (9.1)
After Week 72 of Study A4250-008	1	3	4	8 (6.6)
Biliary Diversion and Liver Transplant	0	1 (2.7)	0	1 (0.8)
After Week 72 of Study A4250-008	0	1	0	1
Biliary Diversion Only	1 (5.3)	1 (2.7)	1 (1.7)	3 (2.5)
Prior to Week 72 of Study A4250-008	1	0	1	2
After Week 72	0	1	0	1

表 2.7.3-28　胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植を受けた被験者数（FAS、併合データ）（続き）

Visit Statistics	Odevixibat, Once Daily Dosing			
	Study A4250-005 to Cohort 1 Study A4250-008		Cohort 2 Study A4250-008 (N = 60)	Total Odevixibat (N = 121)
	Placebo/ Odevixibat (N = 19)	Odevixibat/ Odevixibat (N = 37)		
Liver Transplant[a]	3 (15.8)	3 (8.1)	9 (15.0)	15 (12.4)
Prior to Week 72 of Study A4250-008	2	2	5	9
After Week 72 of Study A4250-008	1	1	4	6

FAS: full analysis set.

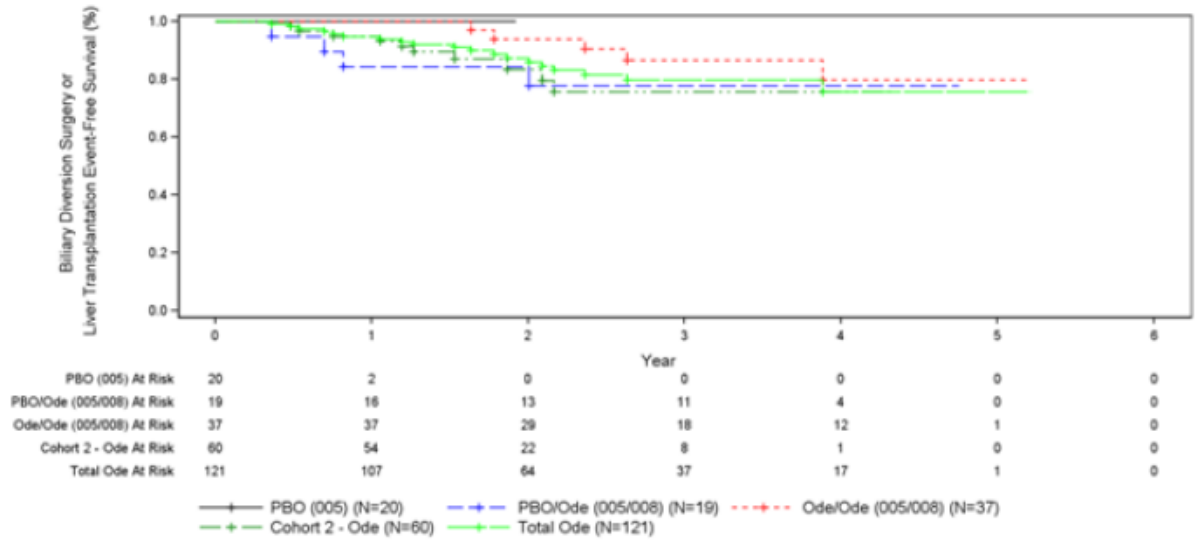
Note: For description of each column, refer to 表 2.7.3-10.

a One patient, Patient [redacted], was noted to have undergone liver transplant based on a CIOMS report; however, as the patient had not returned to the clinic for the final follow-up visit due to war/conflict in the region, the liver transplant was not included in the database. This patient was censored in the analysis.

Data cutoff: [redacted]20[redacted]

Source: [5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.24 and [5.3.5.2-1] A4250-008 CSR Listing 16.2.6.5.

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）



FAS: full analysis set; Ode: odevixibat; PBO: placebo

Note: One patient, Patient [redacted], was noted to have undergone liver transplant based on a CIOMS report; however, as the patient had not returned to the clinic for the final follow-up visit due to war/conflict in the region, the liver transplant was not included in the database. This patient was censored in the analysis.

Data cutoff: [redacted]20[redacted]

Source: [5.3.5.3-4] PFIC ISE Figure 14.2.11

A4250-J005 試験では、治験期間中に胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植を受けた被験者はいなかった（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 16.2.6-15、表 16.2.6-16）。

2.7.3.3.2.2.10 ベースラインからの QoL 評価の変化

重度のそう痒は、重度の皮膚損傷（しばしば出血を伴う）、易刺激性、注意力低下、及び学校の成績低下、情緒への影響及び家族への影響につながる可能性があるため（Baker A, et al., 2019）、本治験では QoL パラメータを評価した。

探索的評価項目として、ベースラインから各来院時までの PedsQL の変化量を併合解析した。2 歳以上の被験者の保護者による PedsQL の総合スコアのベースラインからの経時的な変化量を表 2.7.3-29 に示す。被験者の年齢に従い被験者又は保護者による PedsQL の総合スコア並びにドメイン別のスコアを含むすべての結果を[5.3.5.3-4] ISE Table 14.2.13.1 に示す。家族への影響に関する PedsQL の総合スコアのベースラインから 96 週時までの変化を表 2.7.3-30 に示す。ドメイン別のスコアを含むすべての結果を[5.3.5.3-4] ISE Table 14.2.13.2 に示す。

全投与群で odevixibat 投与期間中、保護者による PedsQL の総合スコアはベースラインから増加し、QoL の改善を示した。さらに、ベースラインから 72 週時までに 4 つすべてのドメインのスコアで改善を示した。

Odevixibat を投与された全被験者で、72 週時に利用可能なデータを有する 41 例の PedsQL の総合スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は、12.08（18.103）であった。96 週時の利用可能なデータは限られており、利用可能なデータを有する 13 例の 96 週時までの平均変化量（SD）は、27.62（19.088）であった。Odevixibat を投与された全被験者で、保護者による PedsQL の 72 週時までの平均変化量（SD）は、身体的機能が 15.17（23.682）、感情的機能が 15.37（22.005）、社会的機能が 5.12（21.433）、学校に関する機能が 12.84（25.199）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、ベースラインからの総合及びドメインのスコアの変化は僅かであり、利用可能なデータを有する 10 例の、ベースラインからの保護者による総合スコアの平均変化量（SD）は 0.48（16.016）であった。A4250-008 試験で odevixibat 投与開始後、解析対象 8 例のベースラインから 72 週時までの平均変化量（SD）は 12.59（19.568）で総合スコアが改善した。

Odevixibat による治療で家族の QoL も改善を示した。Odevixibat を投与された全被験者で、72 週時の利用可能なデータを有する 62 例の、ベースラインからの平均変化量（SD）は 14.44（22.784）であった。A4250-005 及び A4250-008 試験の両試験で、odevixibat を投与された 23 例のベースラインから 96 週時までの平均変化量（SD）は 29.83（25.119）であった。Odevixibat を投与された全被験者では、すべてのドメインで 72 週時までに改善が認められた。72 週時までの平均変化量（SD）は、身体的機能が 20.16（27.047）、感情的機能が 15.89（29.898）、社会的機能が 10.28（29.965）、認知機能が 9.27（26.916）、コミュニケーションが 9.81（30.461）、心配が 17.90（23.198）、日常生活が 22.04（30.069）、及び家族関係が 22.04（30.069）であった。

表 2.7.3-29 保護者が記入した PedsQL の総合スコアのベースラインから 96 週時までの変化（FAS、併合データ）

Parameter	Study A4250-005 Placebo (N = 12)		Odevixibat, Once Daily Dosing							
			Study A4250-005 to Cohort 1 Study A4250-008				Cohort 2 Study A4250-008 Odevixibat (N = 41)		Total Odevixibat (N = 79)	
			Placebo/Odevixibat (N = 11)		Odevixibat/Odevixibat (N = 22)					
Time point	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	12	56.65 (14.214)	11	58.19 (15.080)	23	50.11 (14.444)	36	60.37 (14.492)	73	56.95 (14.919)
Change to Week 24	10	0.48 (16.016)	10	7.08 (13.946)	22	7.76 (20.826)	27	9.82 (14.435)	59	8.59 (16.793)
Change to Week 48	N/A		9	17.53 (13.010)	18	3.87 (19.801)	27	11.72 (21.106)	54	10.07 (19.842)
Change to Week 72	N/A		8	12.59 (19.568)	15	12.74 (13.371)	18	11.31 (21.567)	41	12.08 (18.103)
Change to Week 96	N/A		N/A		13	27.62 (19.088)	N/A		13	27.62 (19.088)

FAS: full analysis set; N/A: not applicable; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: standard deviation.

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

Note: Increases from baseline represent improvements in quality of life.

Data cutoff: [redacted]20[redacted]

Source: [5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.13.1.

表 2.7.3-30 家族への影響に関する PedsQL の総合スコアのベースラインから 96 週時までの変化（FAS、併合データ）

Parameter	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)					
Time Point	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	19	53.29 (17.389)	19	56.58 (22.003)	35	46.65 (16.416)	47	52.35 (18.184)	105	50.73 (18.674)
Change to Week 24	17	5.64 (19.061)	17	10.13 (15.250)	31	14.96 (24.808)	37	18.67 (19.839)	86	15.45 (20.983)
Change to Week 48	N/A		14	11.51 (20.461)	27	18.06 (23.350)	35	16.19 (23.624)	76	15.99 (22.801)
Change to Week 72	N/A		14	7.89 (14.861)	25	17.72 (24.998)	23	14.86 (24.235)	62	14.44 (22.784)
Change to Week 96	N/A		N/A		23	29.83 (25.119)	N/A		23	29.83 (25.119)

FAS: full analysis set; N/A: not applicable; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: standard deviation.

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

Note: Increases from baseline represent improvements in quality of life.

Data cutoff: [redacted]20[redacted]

Source: [5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.13.2.

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

2.7.3.3.2.2.11　GIC 及び GIS

併合解析の探索的評価項目として、全体的な症状の緩和を GIC 及び GIS によって評価した。

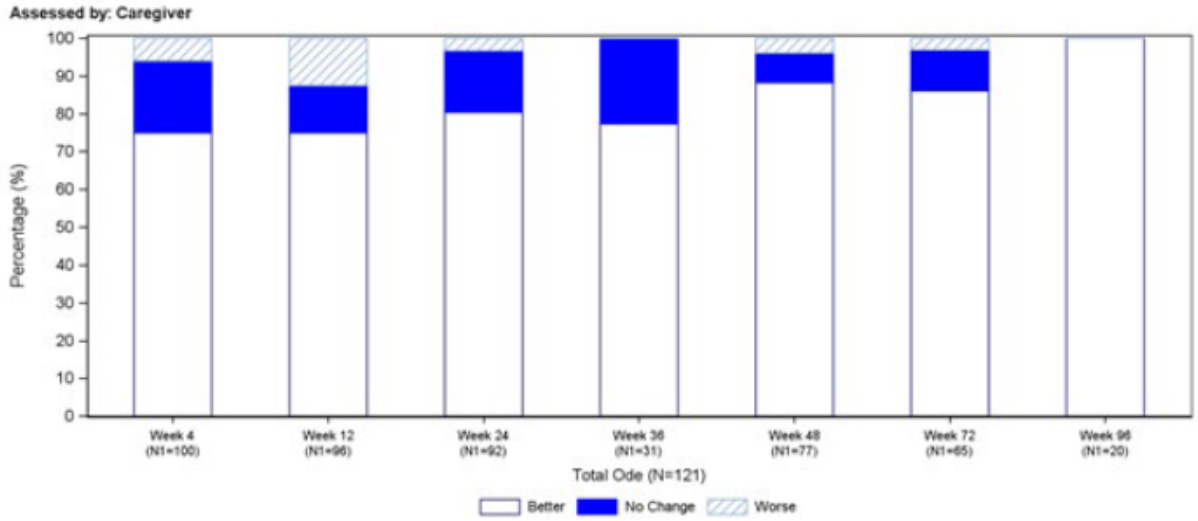
保護者が記入した GIC 及び GIS の結果は、odevixibat の投与により 96 週時まで経時的な改善を示した。引っ掻き行動及び睡眠の結果をそれぞれ図 2.7.3-19 及び図 2.7.3-20 に示す。保護者及び治験責任（分担）医師が記入した GIC 及び GIS の記述統計を[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.11.1（引っ掻き行動）及び Table 14.2.11.2（睡眠）に示す。

保護者が記入した GIC によって評価された引っ掻き行動及び睡眠のベースラインからの改善は、24 週時に odevixibat を投与された全被験者のうちのそれぞれ 80%（74/92 例）及び 78%（72/92 例）で認められた。Odevixibat 投与の継続により、引っ掻き行動及び睡眠はさらに改善し、72 週時には引っ掻き行動の改善が 86%（56/65 例）、睡眠の改善が 85%（55/65 例）で認められた。

A4250-005 及び A4250-008 試験のすべての投与期間で odevixibat を投与された被験者では、96 週時に引っ掻き行動及び睡眠の改善がそれぞれ 100%（20/20 例）及び 95%（19/20 例）で認められた。

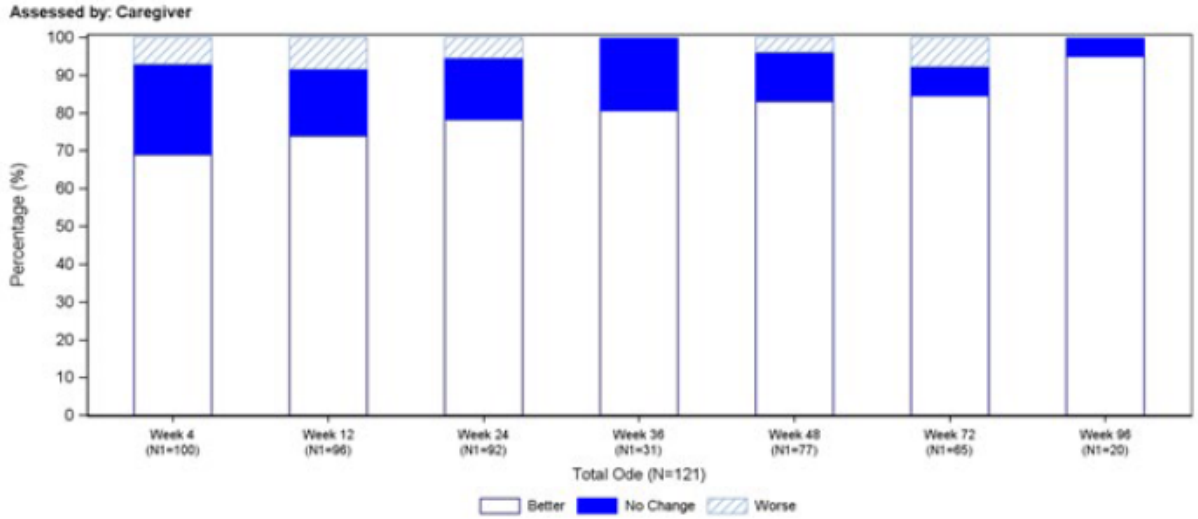
A4250-005 試験のプラセボ群では、プラセボを投与された 24 週間の投与期間中、保護者が記入した GIC で、引っ掻き行動の改善が 46%（6/13 例）、睡眠の改善が 38%（5/13 例）で認められた。A4250-008 試験で odevixibat 投与に移行後、24 週時に引っ掻き行動の改善が 88%（15/17 例）、睡眠の改善が 82%（14/17 例）で認められた。同様の結果が 72 週時にも認められ、引っ掻き行動の改善が 71%（10/14 例）、睡眠の改善が 79%（11/14 例）で認められた。

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）



FAS: full analysis set; GIC: global impression of change; Ode: odevixibat.
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.
Note: [redacted] data were available for the 'placebo to 120 µg/kg/day' group and Cohort 2 at Week 48, and therefore these groups are not included in the figure at the Week 48 timepoint.
Data cutoff: [redacted]20[redacted]
Source: [5.3.5.3-4] PFIC ISE Figure 14.2.6.1

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）



FAS: full analysis set; GIC: global impression of change; Ode: odevixibat.
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.
Note: [redacted] data were available for the 'placebo', 'placebo to 120 µg/kg/day' groups and Cohort 2 at Week 48, and therefore these are not included in the figure at the Week 48 timepoint.
Data cutoff: [redacted]20[redacted].
Source: [5.3.5.3-4] PFIC ISE Figure 14.2.6.2

A4250-J005 試験では、24 週時の GIC（痒み／引っ掻き）は、コホート 1 の 1 例（被験者番号：[redacted]）では患者 A little better／保護者 Moderately better／医師 No change、他の 1 例（被験者番号：[redacted]）では保護者 Very much better／医師 Very much better であった（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 11.4-3）。コホート 2 の 1 例（被験者番号：[redacted]）では患者 No change／保護者 A little better／医師 No change であった。

24 週時の GIC（睡眠）は、コホート 1 の 1 例（被験者番号：[redacted]）では患者 A little better／保護者 Moderately better／医師 Moderately better、他の 1 例（被験者番号：[redacted]）では保護者 Very much better／医師 Very much better であった。コホート 2 の 1 例（被験者番号：[redacted]）では患者 A little better／保護者 A little better／医師 No change であった。

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。

2.7.3.3.2.2.12 ベースラインからのバイオマーカーの変化

A4250-005 及び A4250-008 試験で測定したオートタキシン及び p-C4 を含むバイオマーカーの値について、投与期間中の変化を評価した。記述統計を、[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.18 及び Table 14.2.19 に示す。

オートタキシンは、リゾホスファチジルコリンをリゾホスファチジン酸（LPA）に変換する血清酵素である。オートタキシン濃度の上昇は、胆汁うっ滞性そう痒症と関連していることが知られている（Kremer AE, et al., 2010）。胆汁うっ滞性そう痒症の分子メカニズムは、まだ十分に解明されていない。近年、オートタキシン及び LPA は、胆汁うっ滞性そう痒症及び肝機能障害に関連していることが明らかになっている（Wunsch E, et al., 2016）。さらに、オートタキシン値は痒みの強さと密接に関連しており、胆汁うっ滞性患者で、そう痒症の治療に成功するとオートタキシン濃度が低下することが示されている（Wunsch E, et al., 2016）。

オートタキシン濃度は、中央検査機関である [redacted]（旧 [redacted]）で評価された。オートタキシンデータの取り扱いの不備が、A4250-005 試験の CSR 最終版での結果報告後に検査機関で発見された。データは、酵素免疫測定法（ELISA）により生成され、波長補正を行ったものの、ブランク減算を行っていなかった（自動ブランク減算機能のない機器を使用し、手動でのブランク減算も実施しなかった）。この不正確な方法により、すべてのオートタキシン濃度の測定値に影響が及ぶ可能性があった。この不備により、保存していたデータを再取得し、欠落していたブランク減算を含めるために、検査機関で遡及的に再解析を実施した。再解析の結果、オートタキシン濃度は、ブランク減算を行わなかった場合の値の範囲（−5.1%～+10.3%）内であった。多くの値（94.9%）は過小評価されていた。

A4250-005 及び A4250-008 試験で odevixibat を投与された全被験者では、オートタキシン濃度の速やかな減少が 4 週時までに認められた。72 週時に利用可能なデータを有する 69 例では、オートタキシン濃度の平均変化量（SD）は−1134.3（1344.0）ng/mL であった。A4250-005 及び A4250-008 試験のすべての投与期間で odevixibat を投与され、96 週時に利用可能なデータを有する 19 例では、ベースラインからの平均変化量（SD）は−1917.6（1346.05）ng/mL であった。A4250-005 試験のプラセボ群では、プラセボ投与後 24 週時のオートタキシン濃度の平均変化量（SD）は−73.4（756.88）ng/mL であった。A4250-008 試験で odevixibat 投与に移行後の 24 週時及び 72 週時のオートタキシン濃度の平均変化量（SD）は、利用可能なデータを有する 14 例でそれぞれ−964.5（885.95）ng/mL 及び−858.4（1170.22）ng/mL であった。

p-C4 は胆汁酸合成のマーカーであり、肝臓では内分泌及び細胞内フィードバック機構によって厳密に制御されている。通常、小児の胆汁うっ滞症では、p-C4 は基準値よりも低くなる（Gonzales E, et al., 2021; Thompson RJ, et al., 2022; Zhao X, et al., 2022）。これは肝臓に蓄積した胆汁酸が、新たな胆汁酸合成を抑制し、その結果、p-C4 が低下するためと考えられている。健康な人では p-C4 の平均値は通常、13～18 ng/mL の範囲である（Camilleri M, et al., 2009; Gälman C, et al., 2011; Schneider KM, et al., 2021）。また、健康な小児 100 例（9 か月～18 歳）では C4 の平均値は 22.8 ng/mL であった（Freudenberg F, et al., 2013）。一方、肝臓に胆汁酸が蓄積する胆汁うっ滞性疾患の小児患者では p-C4 は、通常 10 ng/mL 未満であった（Gonzales E, et al., 2021; Thompson RJ, et al., 2022; Zhao X, et al., 2022）。

Odevixibat を投与された全被験者で、72 週時に利用可能なデータを有する 70 例では、p-C4 のベースラインからの平均変化量（SD）は、29.385（52.7862）ng/mL であった。A4250-005 及び A4250-008 試験のすべての投与期間で odevixibat を投与された 19 例でも、96 週時に同様の結果が得られ、平均変化量（SD）は 34.990（34.5820）であった。A4250-005 試験のプラセボ群では、24 週間の投与後の p-C4 の変化は僅かであり、ベースラインからの平均変化量（SD）は 4.920（15.7973）ng/mL であった。A4250-008 試験で odevixibat 投与に移行後、72 週時の p-C4 の平均変化量（SD）は 12.292（32.3643）ng/mL（14 例）であった。

これらを踏まえると、odevixibat 投与による p-C4 の初期の上昇は、肝内胆汁酸恒常性の回復による胆汁酸合成の正常化を反映している。これらの結果は、odevixibat の作用機序と一致している。すなわち、回腸での胆汁酸の再吸収を阻害することで、血清中胆汁酸濃度が低下し、これは肝臓の胆汁酸濃度を反映している。胆汁酸濃度が低下したため、p-C4 はより通常の範囲まで上昇し、これは胆汁うっ滞の改善を反映している。

A4250-J005 試験では、日本人被験者 2 例（被験者番号：[redacted]、[redacted]）で 24 週間の投与期間中にオートタキシン濃度の経時的な低下が認められた。ベースラインから 24 週時までの変化量は、それぞれ−0.812 mg/L（被験者番号：[redacted]）及び−0.784 mg/L（被験者番号：[redacted]）であった（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 16.2.8-7）。他の 1 例（被験者番号：[redacted]）は、ベースライン時に体重が 10 kg 以下であったため、検体を採取しなかった。p-C4 は参集できなかった。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

有効性の主要評価項目を 2.7.3.3.1.3.6 項に示した部分集団に基づき評価した。A4250-005 及び A4250-008 試験の併合データを用いた部分集団解析のフォレストプロットを作成し、血清中胆汁酸濃度に基づく改善基準を達成した被験者の割合を図 2.7.3-21 に、72 週間において ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合を図 2.7.3-22 に示す。これらのデータの記述統計量を[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.1.1～Table 14.2.1.13（血清中胆汁酸濃度の評価項目）及び[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.2.1～Table 14.2.2.13（痒み評価の評価項目）に示す。

部分集団解析の結果、すべての部分集団で、主要解析と同様に、臨床的に意味のある血清中胆汁酸濃度の低下及び痒み評価の改善が認められた。いくつかの部分集団ではサンプルサイズが限られていたものの、それぞれの部分集団で odevixibat の治療効果の大きさを示す傾向が認められた。

2.7.3.3.3.1 部分集団解析：72 週間の投与後に血清中胆汁酸濃度がベースラインから投与終了時までに 70%以上低下、又は 70 µmol/L 以下に到達した被験者の割合

図 2.7.3-21 に示すように、点推定値の 95%CI が重なっていることから、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は、解析したすべての部分集団で同様であることが示された。

年齢（5 歳以下、6 歳以上 12 歳以下、13 歳以上 18 歳未満、18 歳以上）、性別、地域、ベースライン時の血清中胆汁酸濃度（250 µmol/L 以上、250 µmol/L 未満）、ALT（ULN の 3 倍以下、3 倍超 5 倍以下、5 倍超）、総ビリルビン（ULN の 3 倍以下、3 倍超 5 倍以下、5 倍超）は、血清中胆汁酸濃度に基づく改善基準を達成した被験者の割合に基づく解析結果に顕著な影響を与える

因子ではなかった。人種では、非白人の被験者数が少なく（10 例）、95%CI の幅が大きくなった。

PFIC の病型では、血清中胆汁酸濃度に基づく改善基準を達成した被験者の割合は、PFIC-1 患者（7/28 例、25%）と比較して、PFIC-2 患者（22/45 例、49%）及びその他の PFIC 型の患者（8/12 例、67%）で高かったものの、血清中胆汁酸濃度の低下はすべての PFIC 型の患者で認められた。

ベースライン時の痒み評価では、血清中胆汁酸濃度に基づく改善基準を達成した被験者の割合は、痒み評価が低い（3 未満）被験者（12/40 例、30%）と比較して、痒み評価が高い（3 以上）被験者（23/40 例、58%）で高かったものの、両集団とも血清中胆汁酸濃度に基づく改善基準を達成した被験者の割合は高かった。

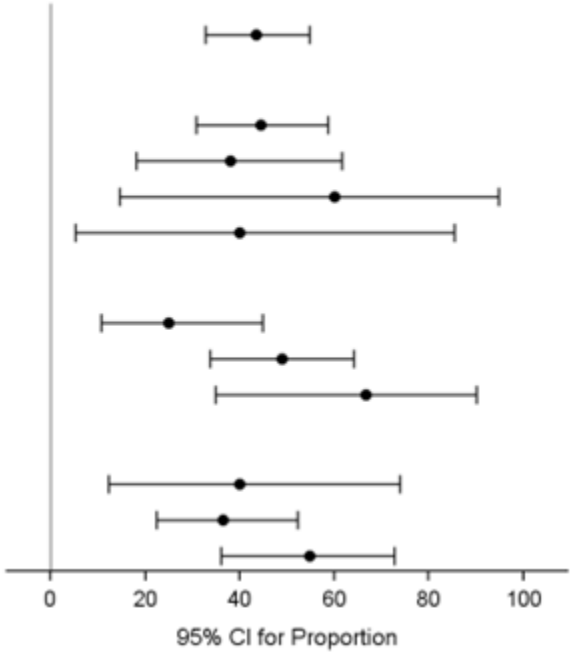
Child-Pugh 分類では、血清中胆汁酸濃度に基づく改善基準を達成した被験者の割合は、Child-Pugh 分類が A（軽度）であった被験者（28/54 例、52%）と比較して、Child-Pugh 分類が B（中等度）であった被験者（9/31 例、29%）で高かった。しかし、NCI ODWG 基準に基づく肝機能障害の分類では、このような傾向は認められず、血清中胆汁酸濃度に基づく改善基準を達成した被験者の割合は、NCI ODWG 基準に基づく正常（33%）、軽度（53%）、中等度（39%）、重度（36%）の被験者で概ね同様であり、95%CI の重なりも大きかった。

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

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）

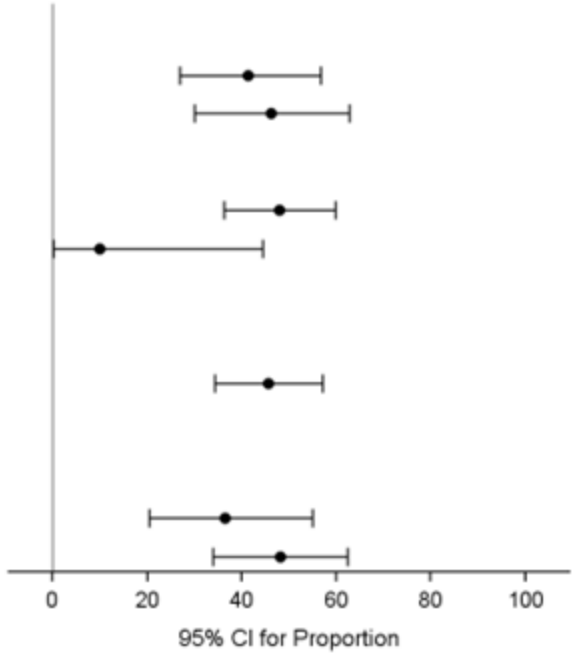
Treatment Group: Total Ode

Subgroup/ Value	n/ N1 (%)	95% CI
Overall	37/ 85 (43.5)	(32.8, 54.7)
Age Category		
<=5 years	24/ 54 (44.4)	(30.9, 58.6)
6 to 12 years	8/ 21 (38.1)	(18.1, 61.6)
13 to <18 years	3/ 5 (60.0)	(14.7, 94.7)
>=18 years	2/ 5 (40.0)	(5.3, 85.3)
PFIC		
Type 1	7/ 28 (25.0)	(10.7, 44.9)
Type 2	22/ 45 (48.9)	(33.7, 64.2)
Other	8/ 12 (66.7)	(34.9, 90.1)
Region		
US	4/ 10 (40.0)	(12.2, 73.8)
EU	16/ 44 (36.4)	(22.4, 52.2)
RoW	17/ 31 (54.8)	(36.0, 72.7)



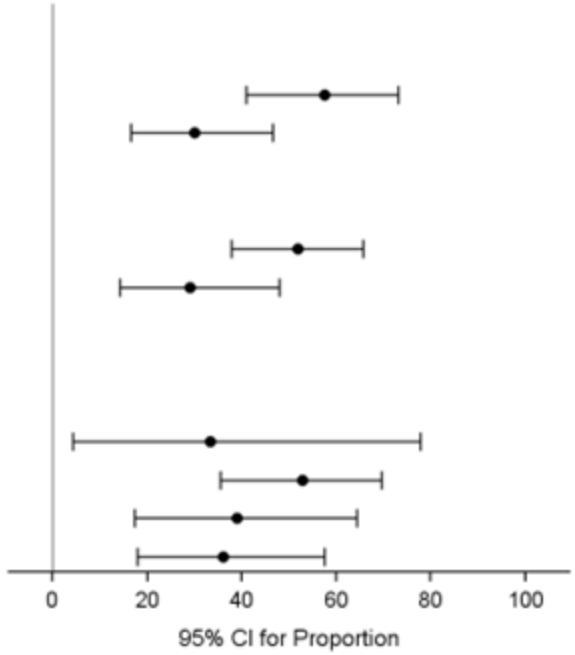
Treatment Group: Total Ode

Subgroup/ Value	n/ N1 (%)	95% CI
Sex		
Male	19/ 46 (41.3)	(27.0, 56.8)
Female	18/ 39 (46.2)	(30.1, 62.8)
Race		
White	36/ 75 (48.0)	(36.3, 59.8)
Non-White	1/ 10 (10.0)	(0.3, 44.5)
Ethnicity		
Hispanic or Latino		
Not Hispanic or Latino	36/ 79 (45.6)	(34.3, 57.2)
Unknown		
Baseline Serum Bile Acid		
>=250 umol/L (>=102.125 ug/mL)	12/ 33 (36.4)	(20.4, 54.9)
<250 umol/L (<102.125 ug/mL)	25/ 52 (48.1)	(34.0, 62.4)



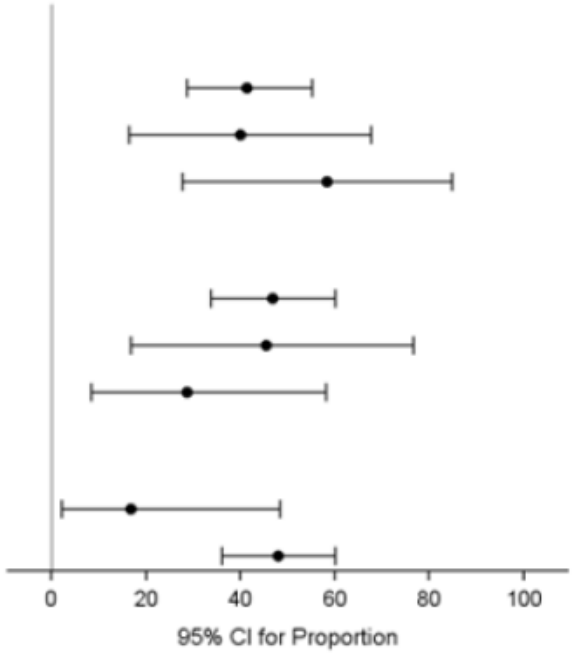
Treatment Group: Total Ode

Subgroup/ Value	n/ N1 (%)	95% CI
Baseline Pruritus Severity Score		
>=3	23/ 40 (57.5)	(40.9, 73.0)
<3	12/ 40 (30.0)	(16.6, 46.5)
Child-Pugh Classification		
Class A (Mild)	28/ 54 (51.9)	(37.8, 65.7)
Class B (Moderate)	9/ 31 (29.0)	(14.2, 48.0)
Class C (Severe)		
Hepatic Impairment Classification		
Normal	2/ 6 (33.3)	(4.3, 77.7)
Mild	19/ 36 (52.8)	(35.5, 69.6)
Moderate	7/ 18 (38.9)	(17.3, 64.3)
Severe	9/ 25 (36.0)	(18.0, 57.5)



Treatment Group: Total Ode

Subgroup/ Value	n/ N1 (%)	95% CI
Baseline ALT		
<=3x ULN	24/ 58 (41.4)	(28.6, 55.1)
>3 to <=5x ULN	6/ 15 (40.0)	(16.3, 67.7)
>5x ULN	7/ 12 (58.3)	(27.7, 84.8)
Baseline Total Bilirubin		
<=3x ULN	28/ 60 (46.7)	(33.7, 60.0)
>3 to <=5x ULN	5/ 11 (45.5)	(16.7, 76.6)
>5x ULN	4/ 14 (28.6)	(8.4, 58.1)
Biliary Diversion Surgery		
with prior BDS	2/ 12 (16.7)	(2.1, 48.4)
without prior BDS	35/ 73 (47.9)	(36.1, 60.0)



ALT: alanine aminotransferase; BDS: biliary diversion surgery; CI: confidence interval; EU: Europe; FAS: full analysis set; ObsRO: observer reported outcome; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis; RoW: rest of world; ULN: upper limit of normal; US: United States.

Note: Hepatic Impairment Classification based on National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group.

Note: Data are not presented for subgroups with < 5 patients.

Data cutoff: [redacted]20[redacted]

Source: [5.3.5.3-4] PFIC ISE Figure 14.2.1.2.

2.7.3.3.3.2 部分集団解析：72 週間において ObsRO による痒み評価（午前及び午後の併合）が改善した評価の割合

72 週間において ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合は、いずれの部分集団でも全体的に高かった（図 2.7.3-22）。

年齢、性別、人種、ベースライン時の血清中胆汁酸濃度、ALT（ULN の 3 倍以下、3 倍超 5 倍以下、5 倍超）、胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術の既往は、ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合に基づく解析結果に顕著な影響を与える因子ではなかった。

予想されたとおり、ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合は、ベースライン時の痒み評価が 3 以上であった被験者（63%）と比較して、3 未満であった被験者（84%）で高かった。

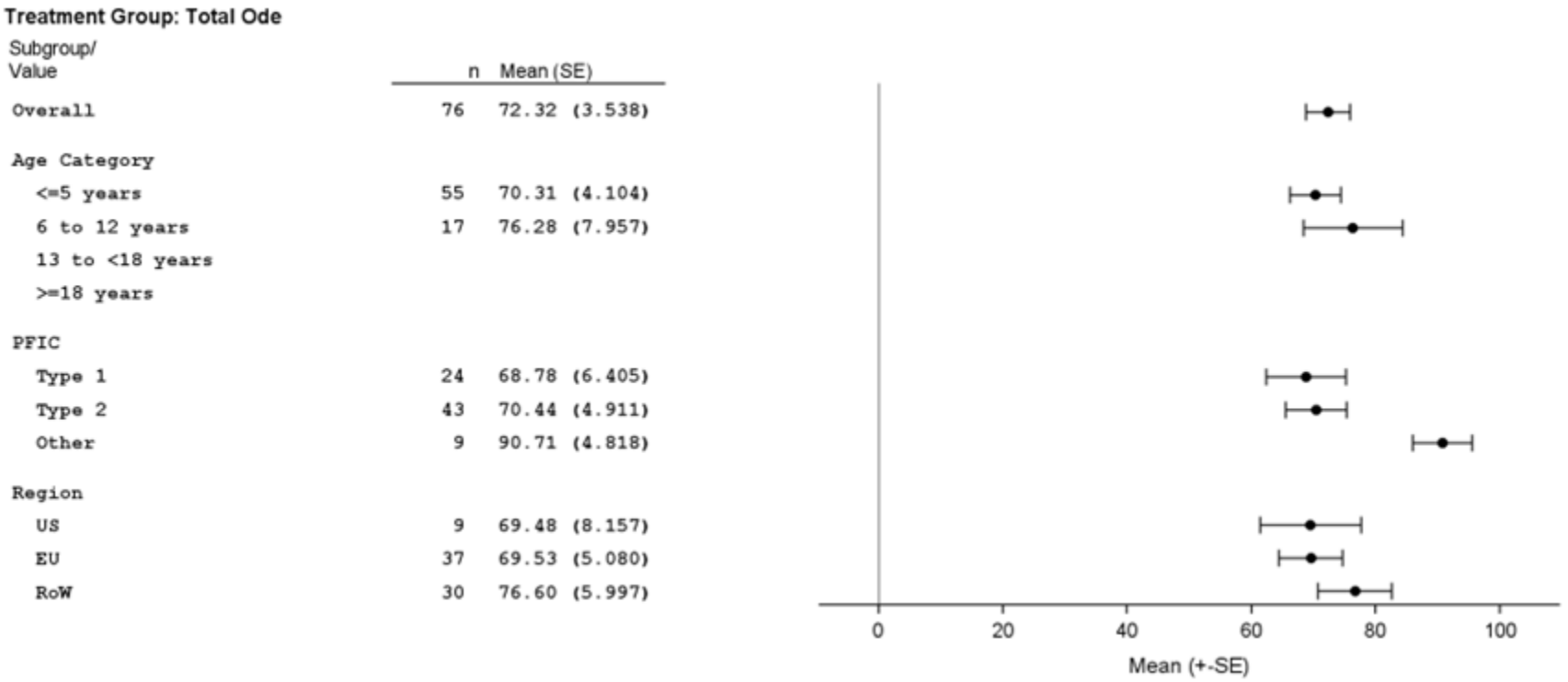
PFIC の病型では、ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合は、その他の PFIC 型（PFIC-3、PFIC-4、PFIC-6、突発性の PFIC 型）の患者（91%）で最も高く、PFIC-1 患者（69%）及び PFIC-2 患者（70%）では同様であった。

Child-Pugh 分類及び NCI ODWG 基準に基づく肝機能障害の状態が治療効果に与える影響を解析した。ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合は、Child-Pugh 分類で中等度の被験者（79%）と比較して軽度の被験者（60%）で高かった。NCI ODWG 基準では、軽度（75%）、中等度（71%）、重度（68%）の被験者では同程度であったが、正常の被験者（81%）で高かった。

ベースライン時の ALT（ULN の 3 倍以下、3 倍超 5 倍以下、5 倍超）は、ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合（それぞれ 74%、70%、70%）に影響を及ぼさなかった。

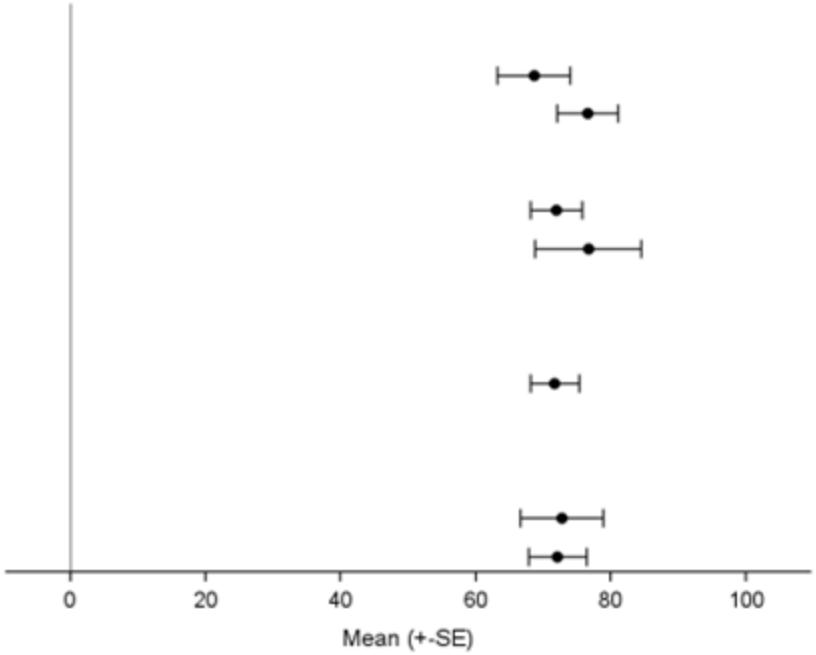
ベースライン時の総ビリルビンでは、ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合は、総ビリルビンが ULN の 3 倍以下であった被験者（74%）と ULN の 5 倍超であった被験者（78%）では同様であった。ULN の 3 倍超 5 倍以下であった被験者（52%）では比較的低かったが、該当する被験者数が少なかった（8 例）。

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）



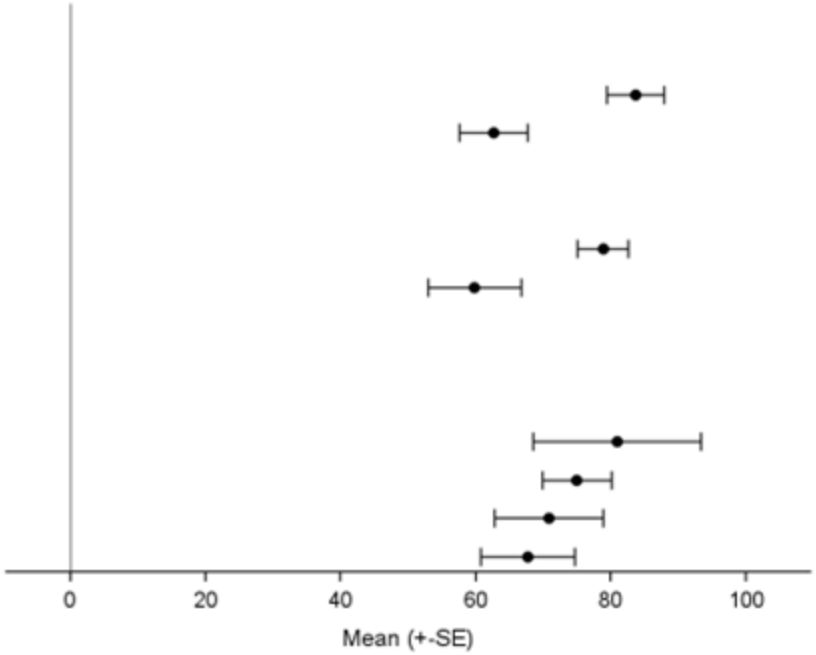
Treatment Group: Total Ode

Subgroup/ Value	n	Mean (SE)
Sex		
Male	40	68.56 (5.353)
Female	36	76.50 (4.495)
Race		
White	69	71.88 (3.825)
Non-White	7	76.64 (7.852)
Ethnicity		
Hispanic or Latino		
Not Hispanic or Latino	74	71.66 (3.603)
Unknown		
Baseline Serum Bile Acid		
>=250 umol/L (>=102.125 ug/mL)	29	72.70 (6.167)
<250 umol/L (<102.125 ug/mL)	47	72.08 (4.327)



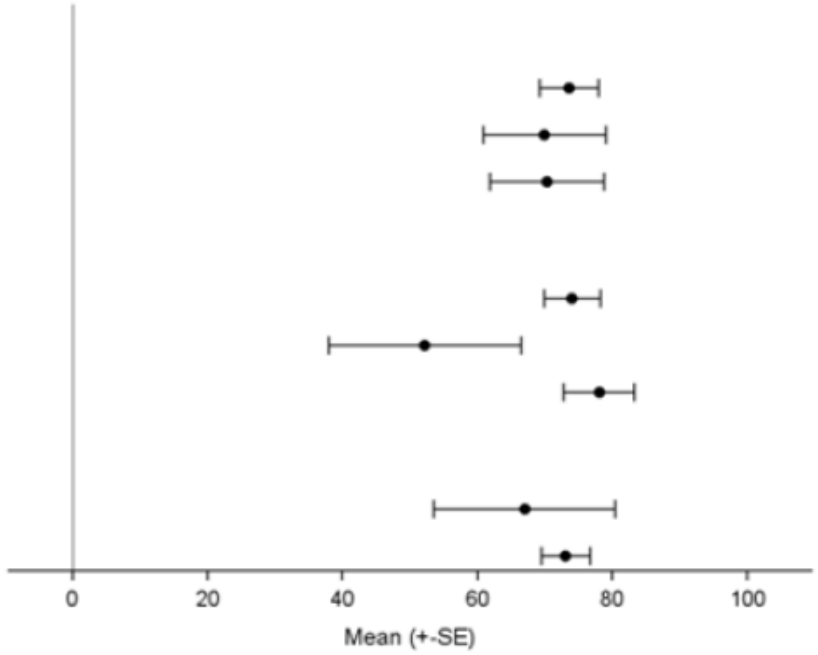
Treatment Group: Total Ode

Subgroup/ Value	n	Mean (SE)
Baseline Pruritus Severity Score		
>=3	35	83.63 (4.229)
<3	41	62.66 (5.048)
Child-Pugh Classification		
Class A (Mild)	50	78.82 (3.751)
Class B (Moderate)	26	59.82 (6.874)
Class C (Severe)		
Hepatic Impairment Classification		
Normal	5	80.86 (12.429)
Mild	31	74.92 (5.088)
Moderate	20	70.80 (8.110)
Severe	20	67.67 (6.911)



Treatment Group: Total Ode

Subgroup/ Value	n	Mean (SE)
Baseline ALT		
<=3x ULN	49	73.55 (4.349)
>3 to <=5x ULN	15	69.89 (9.056)
>5x ULN	12	70.31 (8.459)
Baseline Total Bilirubin		
<=3x ULN	56	73.98 (4.134)
>3 to <=5x ULN	8	52.17 (14.219)
>5x ULN	12	78.00 (5.240)
Biliary Diversion Surgery		
with prior BDS	9	66.95 (13.425)
without prior BDS	67	73.04 (3.625)



ALT: alanine aminotransferase; BDS: biliary diversion surgery; CI: confidence interval; EU: Europe; FAS: full analysis set; ObsRO: observer reported outcome; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis; RoW: rest of world; SE: standard error; ULN: upper limit of normal; US: United States.

Note: Data are not presented for subgroups with < 5 patients.

Data cutoff: [redacted]20[redacted]

Source: [5.3.5.3-4] PFIC ISE Figure 14.2.2

2.7.3.3.3.3 PFIC-3、PFIC-4、PFIC-6、及び突発性の PFIC 型での有効性の結果

A4250-008 試験のコホート 2 に、PFIC-1 及び PFIC-2 以外の被験者が 15 例組み入れられた。本項では、これらの被験者での有効性について記載する。これらの被験者での血清中胆汁酸濃度及び痒み評価の詳細は[5.3.5.2-1] A4250-008 試験 CSR Section 11.4.1.13 に示す。

なお、申請時点で A4250-J005 試験には PFIC-1 及び PFIC-2 以外の被験者は組み入れられていない。

PFIC-3 患者

A4250-008 試験のコホート 2 に、PFIC-3 患者 7 例（いずれも女性）が組み入れられた。いずれも odevixibat を 120 µg/kg/日で投与された。被験者の年齢の範囲は 1.7～13.3 歳であり、いずれの被験者も Child-Pugh 分類で A（軽度）に該当する肝機能障害を有していた。

7 例中 6 例で、1 評価時点以上の痒み評価がベースラインから 1 ポイント以上低下し、このうち 4 例では、ベースライン後のすべての評価時点で改善が認められた。血清中胆汁酸濃度に基づく評価では、全 7 例で、血清中胆汁酸濃度がベースラインから 70%以上低下、又は 70 µmol/L 以下に到達した。これらの結果から、血清中胆汁酸濃度及び痒み評価の両方で PFIC-3 患者での一貫した臨床的改善が示された。投与期間中、数例でこれらの評価項目の値に変動が認められた。大部分の変動は、odevixibat の投与中断期間に認められた。投与中断は治験実施計画書での規定に従ったもので、肝生化学パラメータ（主に総ビリルビン）の上昇と関連していた。

PFIC-4 患者

A4250-008 試験のコホート 2 に、PFIC-4 患者 2 例（いずれも女性）が組み入れられた。1 例は生後[redacted]ヵ月で、Child-Pugh 分類で B（中等度）に該当する肝機能障害を有していた。他の 1 例は[redacted]8 歳で、Child-Pugh 分類で A（軽度）に該当する肝機能障害を有していた。1 例（被験者番号：[redacted]）は odevixibat を 40 µg/kg/日で投与され、他の 1 例（被験者番号：[redacted]）は 120 µg/kg/日で投与された。

1 例（被験者番号：[redacted]）は、すべての評価時点で血清中胆汁酸濃度及び痒み評価の両方で改善基準を達成した。他の 1 例（被験者番号：[redacted]）は、血清中胆汁酸濃度及び痒み評価スコアの変動がみられ、改善基準の達成には至らなかった。

PFIC-6 患者

A4250-008 試験のコホート 2 に、PFIC-6 患者 2 例が組み入れられた。1 例は[redacted]7 歳の男性で、他の 1 例は 1[redacted]8 歳の女性であった。いずれも 120 µg/kg/日で odevixibat 投与を開始した。いずれの被験者も Child-Pugh 分類で B（中等度）に該当する肝機能障害を有していた。

1 例（被験者番号：[redacted]）は第 II 相試験（A4250-003 試験）で、odevixibat を 10 µg/kg/日（被験者番号：[redacted]）及び 100 µg/kg/日（被験者番号：[redacted]）で投与された経験を有していた。4 週間の odevixibat 10 µg/kg/日投与では、血清中胆汁酸濃度及び痒み評価に基づく改善は認められなかった。4 週間の odevixibat 100 µg/kg/日投与では、Whitington の評価尺度（そう痒）及び痒みスコア（VAS）の両方で痒み評価の改善が認められたが、血清中胆汁酸濃度の低下は認められなかった（[5.3.5.2-2] A4250-003 試験 CSR Listing L9.1、Listing L14.1）。A4250-003 試験後、約 3.3 年間 odevixibat 投与をせず、A4250-008 試験のコホート 2 に組み入れられた（A4250-008 試験で

の被験者番号：[redacted]）。A4250-008 試験での投与期間中、本被験者の血清中胆汁酸濃度及び痒み評価は大幅に改善し、血清中胆汁酸濃度の改善基準（ベースラインから 70%以上低下、又は 70 µmol/L 以下）及び痒み評価の改善基準（痒み評価がベースラインから 1 ポイント以上低下）を達成した。

コホート 2 に組み入れられた他の PFIC-6 患者（被験者番号：[redacted]）も血清中胆汁酸濃度及び痒み評価の両方で改善基準を達成した。

突発性の PFIC 型

A4250-008 試験のコホート 2 に、突発性の PFIC 型の患者 4 例が組み入れられた。4 例中 3 例（被験者番号：[redacted]）は、odevixibat を 40 µg/kg/日で投与開始し、1 例（被験者番号：[redacted]）は 120 µg/kg/日で投与開始した。男性が 2 例、女性が 2 例で、年齢の範囲は 11.7～18.3 歳であった。

4 例中 3 例が PFIC の再燃に関する情報を有しており、いずれも再燃回数は 1 年に 1～3 回であり、症状の平均持続期間は、2 例が 3 ヵ月超、1 例が 3～4 週間であった。1 例（被験者番号：[redacted]）は追跡不能となり、再燃に関する情報は得られなかった。odevixibat 投与期間中に再燃の報告はなかった。投与期間は、3 例が 70 週間超、追跡不能となった 1 例が 59 週間であった（[5.3.5.2-1] A4250-008 試験 CSR Listing 16.2.4.9）。

ベースライン疾患特性は、4 例中 2 例で引っ掻きが無く、血清中胆汁酸濃度も正常（被験者番号：[redacted]、7 µmol/L）又は低かった（被験者番号：[redacted]、24.5 µmol/L）。後者の被験者は odevixibat 投与開始 2 ヵ月前には、血清中胆汁酸濃度が高かったものの、ベースライン時までに改善した。

他の 2 例は、血清中胆汁酸濃度及び痒み評価が odevixibat 投与開始後速やかに改善し、いずれも改善基準を達成した。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

Odevixibat は低透過性の低分子であり、全身吸収が最低限に抑えられるよう設計され、IBAT と可逆的に結合する腸で局所的に作用することを目的に開発された。非臨床データ及び臨床データ（2.7.3.4.1 項及び 2.7.3.4.2 項）、並びに odevixibat の第 III 相試験（A4250-005 試験、A4250-008 試験）から得られた安全性及び有効性解析データ（2.7.3.4.3 項）に基づき、PFIC 患者に odevixibat を投与する際の開始用量を 40 µg/kg/日とし、3 ヵ月間の継続投与で効果不十分な場合には 120 µg/kg/日まで増量可とした。

2.7.3.4.1　非臨床データ

非臨床試験の 24546 試験では、タウロ-23-[^{75}Se]セレナ-25-ホモコール酸（^{75}SeHCAT）をトレーサーとして用いて、アポリポプロテイン E（ApoE）ノックアウトマウスの腸管での胆汁酸吸収に対する odevixibat の阻害作用を評価した。マウスにプラセボ又は odevixibat 0.01、0.039、0.156、0.625 mmol/kg を経口投与し、^{75}SeHCAT の吸収に対する odevixibat の阻害作用を推定した。本治験の結果から、腸管での胆汁酸吸収に対する odevixibat の顕著かつ用量依存的な阻害作用が示された。50%有効量（ED_{50}）は 0.073 µmol/kg（0.054 mg/kg）、ED_{90} は 0.486 mg/kg、ED_{95} は 1.03 mg/kg と算出された。動物からヒトへの変換係数 12.3 に基づきヒトでの有効量を算出し

た結果、odevixibat の ED_{50}、ED_{90}、及び ED_{95} はそれぞれ 4.39、39.5、及び 83.4 µg/kg であった（[5.3.3.5-1] Population PK Report）。

2.7.3.4.2 早期臨床データ

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

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

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

2.7.3.4.3 第 III 相試験結果

A4250-005 試験では、選択した 2 用量に基づき、大きさの異なる 2 種類のカプセル剤（それぞれ 2 種類の含有量）を、被験者の体重及びカプセル剤の飲み込みやすさの程度に応じて投与した。

- カプセルサイズ 0（200 又は 600 µg 含有）：カプセルを開封して食べ物に振りかけて服用可
- カプセルサイズ 3（400 又は 1200 µg 含有）：カプセルのままで服用する。ただし、カプセルのままでは被験者が飲み込めない場合には開封して服用可

被験者は、朝食とともに治験薬を服用し、カプセルを砕いたり噛んだりしないこととした。カプセルのまま服用する場合には、コップ 1 杯の水とともに服用することとした。カプセルのままでは飲み込めない被験者は、カプセルを開封して、室温にした少量の軟らかいヨーグルト、アップルソース、オートミール粥、又はフルーツピューレにカプセルの中身を振りかけ、混ぜて服用可とした。患者が離乳食を開始していない場合には、カプセルの中身を少量（数 mL）の水、粉ミルク、又は母乳に振りかけて混ぜ、経口投与用のピペットで投与することとした。

第 I 相試験（A4250-004 試験）の結果に基づき、第 III 相試験で odevixibat を食事とともに服用することが推奨された。A4250-004 試験は、健康成人を対象とした非盲検、無作為化、3 期クロ

スオーバー試験であり、odevixibat を絶食下、食後、及びアップルソースに振りかけて投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価した。Odevixibat 9.6 mg を単回経口投与したときの odevixibat の血漿中濃度及び全身曝露量は、食事の状況に関わらず小さく、消化管からほとんど吸収されないことが示唆された。この結果から、odevixibat（カプセル剤）を高脂肪食とともに服用したとき及びアップルソースに振りかけて服用したときの PD 反応は、絶食後に服用したときと同程度であったことが示され、異なる状況下でも odevixibat のバイオアベイラビリティ又は PK に影響は認められなかった。第 I 相試験のこの結果に基づき、odevixibat は食事の有無に関わらず投与が可能である。第 III 相試験では、カプセルのままでは飲み込めないが、軟らかい食べ物に振りかける又は液体に混ぜて odevixibat を服用する必要がある幼児を組み入れたため、治験実施計画書で食事又は液体とともに治験薬を投与することが推奨された。

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

2.7.3.4.3.1 Odevixibat の用法・用量（40 及び 120 µg/kg/日）に関する有効性及び安全性の比較（A4250-005 試験）

2.7.3.4.3.1.1 有効性

A4250-005 試験の結果から、24 週間の投与期間の血清中胆汁酸濃度の低下及びそう痒の改善の各有効性評価項目での 2 つの用法・用量の有効性を直接比較して評価した。本治験では、odevixibat のいずれの用量（40 及び 120 µg/kg/日）でも、そう痒の改善及び血清中胆汁酸濃度の低下がみられ、プラセボと比較して統計学的有意差が認められた。

血清中胆汁酸濃度の低下について、欧州及びその他の地域での主要評価項目を、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とした。副次評価項目として、22/24 週時の血清中胆汁酸濃度のベースラインからの変化量も評価した。血清中胆汁酸濃度に関する評価項目の解析結果を表 2.7.3-31 に示す。

表 2.7.3-31 血清中胆汁酸濃度に関する評価項目の解析結果（A4250-005 試験、FAS）

		Odevixibat, Once Daily Dosing			
		40 µg/kg		120 µg/kg	
Endpoint	Placebo	Result	p-value[a]	Result	p-value[a]
Patients with ≥ 70% reduction in serum bile acids concentration from baseline or reaching a level ≤ 70 µmol/L after 24 weeks [n/N (%) (95%CI)]	0/20 (0.00, 16.84)	10/23 (43.5) (23.19, 65.51)	0.0003	4/19 (21.1) (6.05, 45.57)	0.0174
Change from baseline in bile acids levels (µmol/L) at Weeks 22/24 [mean (SE)]	13.1 (24.88) n = 15	−141.5 (38.75) n = 18	0.0005	−83.7 (46.11) n = 16	0.0168
Change from baseline in bile acids levels (µg/mL) Weeks 22/24 [mean (SE)]	5.3 (10.16) n = 15	−57.8 (15.83) n = 18	0.0005	−34.2 (18.84) n = 16	0.0168

CI: confidence interval; FAS: full analysis set; SE: standard error

a unadjusted one-side p-value compared to placebo

Source: [5.3.5.1-1] A4250-005CSR Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.2.1.1, Table 14.2.2.1.1a

主要評価時点である 22/24 週時の血清中胆汁酸濃度のレスポンダーの割合は、40 µg/kg/日群で 43.5%及び 120 µg/kg/日群で 21.1%であった。40 µg/kg/日群では血清中胆汁酸濃度のレスポンダーの割合が 120 µg/kg/日群よりも数値的に大きかったが、両群を比較したときの両側 p 値は 0.1083 であり、統計学的有意差は認められなかった。

血清中胆汁酸濃度に対する効果について、レスポンダーの定義に該当した被験者の割合ではなく、ベースラインからの変化量としても評価した。ベースラインの血清中胆汁酸濃度の平均値は、40 µg/kg/日群で 254 µmol/L 及び 120 µg/kg/日群で 249 µmol/L であった（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table 14.2.2.1.1）。2.7.3.2.2.3.2.1 項の図 2.7.3-2 に示した通り、odevixibat の 2 用量群の血清中胆汁酸濃度の経時的な低下は、すべての評価時点で SE のエラーバーが重複しており、明らかに類似していた。

これらの追加データから、odevixibat の 2 用量群で血清中胆汁酸濃度の低下に統計学的な差はないことを示した主要評価項目の結果が裏付けられた。

そう痒については、米国での主要有効性評価項目を、24 週間において痒み評価が改善した評価の割合とした。痒み評価の改善を ObsRO の引っ掻きスコア（0～4 ポイント）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。また、引っ掻きスコアのベースラインからの臨床的に意味のある改善（1 ポイント以上の低下）が認められた被験者の割合を含む複数の副次評価項目、及び 21～24 週時のそう痒スコアのベースラインからの変化量を含む探索的評価項目としてもそう痒の変化を評価した。そう痒に関する評価項目の解析結果を表 2.7.3-32 に示した。

表 2.7.3-32　そう痒に関する評価項目の解析結果（A4250-005 試験、FAS）

		Odevixibat, Once Daily Dosing			
		40 µg/kg		120 µg/kg	
Endpoint	Placebo	Result	p-value[a]	Result	p-value[a]
Proportion (%) of positive pruritus assessment over 24 weeks [mean (SE)]	28.74 (5.209) n = 20	58.31 (6.205) n = 23	0.0016	47.69 (8.110) n = 19	0.0163
Proportion (%) of patients with a clinically meaningful decrease in pruritus at Week 24, monthly value [mean (95% CI)]	10.5 (1.30, 33.14) n = 19	52.2 (30.59, 73.18) n = 23	0.0028	31.6 (12.58, 56.55) n = 19	0.0596
Change from baseline in monthly pruritus score (Week 21-24) [mean (SE)]	−0.25 (0.209) n =14	−1.31 (0.254) n = 19	0.0040	−0.88 (0.322) n = 16	0.0739

CI = confidence interval; FAS: full analysis set; SE: standard error

a unadjusted one-side p-value compared to placebo

Source: [5.3.5.1-1] A4250-005CSR Tables 14.2.1.2.1, Table 14.2.2.4, and Table 14.2.1.12.1

そう痒に関する評価項目として、24 週間において痒み評価が改善した評価の割合の平均値は、40 µg/kg/日群で 58.31%及び 120 µg/kg/日群で 47.69%であった。両群を比較したときの両側 p 値は 0.5008 であり、統計学的有意差は認められなかった（[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Table

14.2.1.2.1)。また、2.7.3.2.2.3.2.2.2 項の図 2.7.3-3 に示した通り、本評価項目では、試験全体のすべての評価時点で 2 用量群の SE のエラーバーが重複しており、同様の結果が認められた。

以上のことから、A4250-005 試験の結果からは、PFIC 患者に投与したときの odevixibat の有効性に関して、2 つの用法・用量を明確に区別することは不可能であった。

2.7.3.4.3.1.2 安全性

A4250-005 試験では、odevixibat の 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群でみられた安全性の結果を直接比較した（表 2.7.3-33）。

A4250-005 試験での 2 つの用量の安全性プロファイルは類似していた。いずれの用量群でも死亡及び治験薬と因果関係のある重篤な有害事象は認められなかった。120 µg/kg/日群の 1 例が TEAE（下痢）のため治験薬の投与を中止した。全体で TEAE の発現割合は、40 µg/kg/日群で 83%（19/23 例）及び 120 µg/kg/日群で 84%（16/19 例）であった。治験薬と因果関係のある TEAE の発現割合は、40 µg/kg/日群で 30%（7 例）及び 120 µg/kg/日群で 37%（7 例）であった。なお、投与中断に至った TEAE の発現割合は、40 µg/kg/日群（13%）と比較して、120 µg/kg/日群（32%）で高かった。

表 2.7.3-33 TEAE の概要（A4250-005 試験、安全性解析対象集団）

	Study A4250-005 (By Treatment)		
Patients with Any:	**Placebo (N = 20) n (%)**	**40 µg/kg/day (N = 23) n (%)**	**120 µg/kg/day (N = 19) n (%)**
TEAEs	17 (85.0)	19 (82.6)	16 (84.2)
Drug-Related TEAEs	3 (15.0)	7 (30.4)	7 (36.8)
Severe TEAEs	2 (10.0)	1 (4.3)	2 (10.5)
Serious TEAEs	5 (25.0)	0	3 (15.8)
Drug-Related Serious TEAEs	0	0	0
TEAEs Leading to Study Treatment Interruption	1 (5.0)	3 (13.0)	6 (31.6)
TEAEs Leading to Study Treatment Discontinuation	0	0	1 (5.3)
TEAEs Leading to Death	0	0	0

n: number of patients with events; TEAE: treatment-emergent adverse event.
Source: [5.3.5.1-1] A4250-005CSR Table 14.3.1.1

A4250-005 試験の odevixibat 群で発現割合が 5%以上の TEAE を表 2.7.3-34 に示した。

A4250-005 試験の odevixibat の 2 用量群で認められた TEAE の種類及び発現割合は概ね同様であった。40 µg/kg/日群では器官別大分類（SOC）「胃腸障害」の TEAE がやや多く認められ、主に下痢及び嘔吐の発現割合が高かった。一方、120 µg/kg/日群では SOC「臨床検査」の TEAE 発現割合が高かったが、当該 SOC でよくみられる TEAE の発現割合に明らかな差は認められなかった。

A4250-005 試験で odevixibat の 2 用量群を比較したときの詳細な結果を[5.3.5.1-1] A4250-005 試験 CSR Section 12 に示し、odevixibat を長期投与したときの結果を[2.7.4]に示した。

表 2.7.3-34 Odevixibat 群全体で発現割合が 5%以上の TEAE（A4250-005 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Odevixibat, Once Daily		
	Placebo (N = 20) n (%)	40 µg/kg/day (N = 23) n (%)	120 µg/kg/day (N = 19) n (%)	All Doses (N = 42) n (%)
Patients with any TEAEs	17 (85.0)	19 (82.6)	16 (84.2)	35 (83.3)
胃腸障害	6 (30.0)	14 (60.9)	8 (42.1)	22 (52.4)
下痢	1 (5.0)	9 (39.1)	4 (21.1)	13 (31.0)
嘔吐	0	4 (17.4)	3 (15.8)	7 (16.7)
腹痛	0	2 (8.7)	1 (5.3)	3 (7.1)
感染症および寄生虫症	12 (60.0)	11 (47.8)	11 (57.9)	22 (52.4)
上気道感染	3 (15.0)	3 (13.0)	5 (26.3)	8 (19.0)
上咽頭炎	1 (5.0)	1 (4.3)	2 (10.5)	3 (7.1)
臨床検査	4 (20.0)	7 (30.4)	8 (42.1)	15 (35.7)
血中ビリルビン増加	2 (10.0)	3 (13.0)	2 (10.5)	6 (14.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)	3 (13.0)	3 (15.8)	5 (11.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)	2 (8.7)	1 (5.3)	3 (7.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (5.3)	1 (4.3)	2 (10.5)	3 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (25.0)	9 (39.1)	5 (26.3)	14 (33.3)
発熱	5 (25.0)	7 (30.4)	5 (26.3)	12 (28.6)
皮膚および皮下組織障害	6 (30.0)	3 (13.0)	2 (10.5)	5 (11.9)
そう痒症	1 (5.0)	2 (8.7)	1 (5.3)	3 (7.1)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE: treatment-emergent adverse event.
TEAEs were coded using MedDRA version 23.0.
Source: [5.3.5.1-1] A4250-005CSR Table 14.3.1.2

2.7.3.4.3.2 Odevixibat の有効性評価（A4250-005 及び A4250-008 試験の併合解析）

上述の通り、A4250-005 試験を完了した被験者は A4250-008 試験に直接移行することが可能であり、A4250-008 試験ではすべての被験者が odevixibat 120 µg/kg/日を投与された。これにより、A4250-005 試験での 40 µg/kg/日投与から A4250-008 試験で 120 µg/kg/日投与に切り替えた被験者を対象にそう痒及び血清中胆汁酸濃度の変化を評価することが可能であった。

A4250-008 試験に移行して投与を継続した被験者では、全体的に、A4250-005 試験で認められた血清中胆汁酸濃度の低下及びそう痒の重症度の改善が持続し、更なる改善も認められた（2.7.3.3.2.2 項）。

A4250-J005 試験では、odevixibat 40 µg/kg/日を 12 週間投与し、安全性に問題が認められない場合に 120 µg/kg/日に増量することとした。データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、全 3 例が 120 µg/kg/日に増量した。本治験で評価した被験者数は少ないものの、A4250-005 試験と同様に、24 週間の odevixibat 投与による有効性が認められた（2.7.3.2.1.5 項）。

2.7.3.4.3.2.1　A4250-005 試験で 40 µg/kg/日投与を開始し A4250-008 試験で 120 µg/kg/日投与に切り替えた被験者

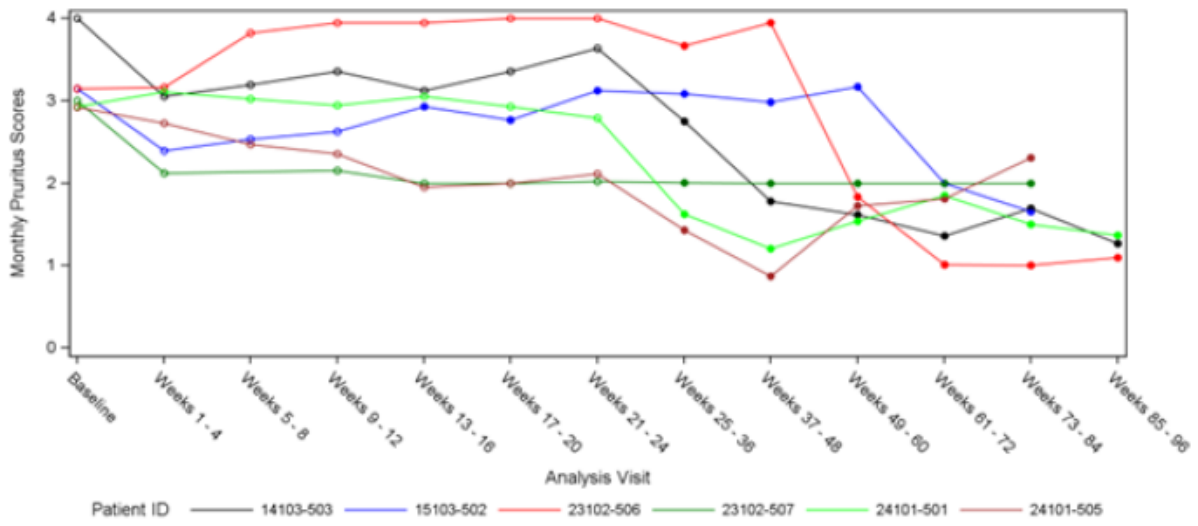
A4250-005 試験で odevixibat 40 µg/kg/日投与を開始し A4250-008 試験で 120 µg/kg/日投与に切り替えた被験者 20 例のデータを評価した。その結果、A4250-005 試験で odevixibat 40 µg/kg/日を投与された期間にはそう痒及び血清中胆汁酸濃度のレスポンダーの定義に該当しなかったが、A4250-008 試験で 120 µg/kg/日投与に切り替え後、72 週間にレスポンダーの定義に該当した被験者が認められた。

そう痒に関する評価項目のレスポンダー解析

そう痒に関する評価項目のレスポンダーを 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。A4250-005 試験で 40 µg/kg/日投与を開始し A4250-008 試験で 120 µg/kg/日投与に切り替えた被験者を対象に、A4250-008 試験の最初の 24 週間のそう痒に関する評価項目のレスポンダーの割合を 4 週ごとに[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.29 に示した。

A4250-005 試験での odevixibat 40 µg/kg/日投与期間にそう痒に関する評価項目がレスポンダーの定義に該当しなかった被験者は 9 例であった。この 9 例のうち、A4250-008 試験での 120 µg/kg/日投与期間中のいくつかの評価時点で ObsRO の引っ掻きスコアに 1 ポイント以上の低下が認められた被験者は 6 例（67%）であった。そう痒に関する評価項目で、A4250-005 試験でのノンレスポンダーから A4250-008 試験でレスポンダーになった 6 例のデータを図 2.7.3-23 に示す。このうち 5 例が PFIC-2 患者で 1 例（被験者番号：[redacted]）が PFIC-1 患者であった（[5.3.5.1-1] A4250-008 試験 CSR Listing 16.2.4.2）。図示したように、これらの被験者の A4250-005 試験での引っ掻きスコアのベースライン値は 3～4 ポイントであったが、A4250-008 試験での最終評価時のスコアは 1～2 ポイントであった。

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



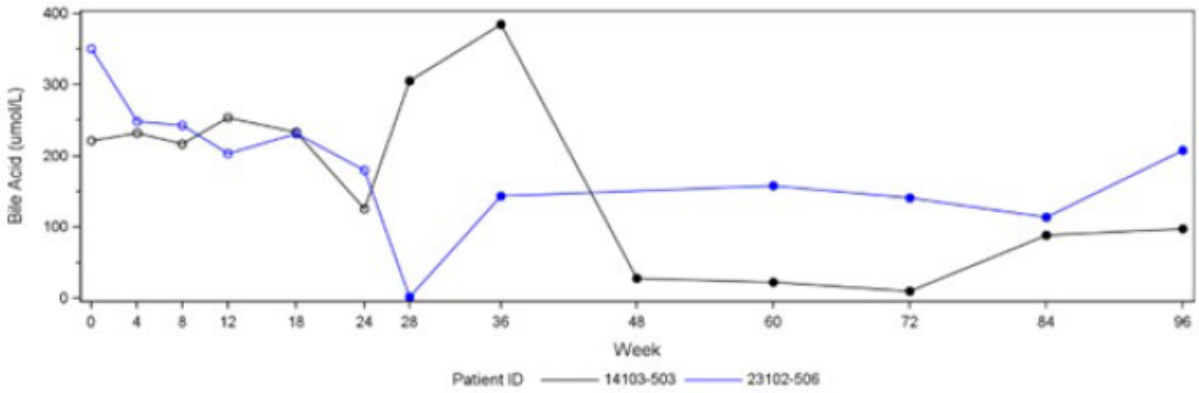
Note: The x-axis represents total duration of treatment with odevixibat; Weeks 1-24 (open circles) represent treatment in Study A4250-005 (40 µg/kg/day) and Weeks 25-96 (black filled circles) represent treatment in Study A4250-008 (120 µg/kg/day)
Data cutoff: [redacted]20[redacted]
Source: [5.3.5.3-4] PFIC ISE Figure 14.2.14

血清中胆汁酸濃度に関する評価項目のレスポンダー解析

血清中胆汁酸濃度に関する評価項目のレスポンダーについて、同様の解析を実施した（[5.3.5.3-4] PFIC ISE Table 14.2.28）。血清中胆汁酸濃度に関する評価項目のレスポンダーは、血清中胆汁酸濃度がベースラインから 70%以上低下、又は 70 µmol/L 以下に到達した被験者と定義した。

A4250-005 試験での odevixibat 40 µg/kg/日投与期間に血清中胆汁酸濃度に関する評価項目がレスポンダーの定義に該当しなかった被験者は 10 例であった。この 10 例のうち、A4250-008 試験での 120 µg/kg/日投与期間中のいくつかの評価時点で血清中胆汁酸濃度がベースラインから 70%以上低下、又は 70 µmol/L 以下に到達した被験者は 2 例（20%）であった。血清中胆汁酸濃度に関する評価項目で、A4250-005 試験でのノンレスポンダーから A4250-008 試験でレスポンダーになった 2 例のデータを図 2.7.3-24 に示す。個々の被験者のデータは、PFIC 患者でみられる血清中胆汁酸濃度の経時的な変動が認められたものの、両被験者とも、A4250-008 試験での投与期間中のほとんどの評価時点で血清中胆汁酸濃度がベースライン値を下回った。

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



Note: The x-axis represents total duration of treatment with odevixibat; Weeks 1-24 (open circles) represent treatment in Study A4250-005 (40 µg/kg/day) and Weeks 25-96 (black filled circles) represent treatment in Study A4250-008 (120 µg/kg/day)
Data cutoff: [redacted]20[redacted]
Source: [5.3.5.3-4] PFIC ISE Figure 14.2.13

結論

個々の被験者の臨床反応を解析した結果、odevixibat の用量を 40 µg/kg/日から 120 µg/kg/日に切り替え後、そう痒が更に改善した被験者が認められた。したがって、低用量の投与で十分な効果が得られない場合には増量の選択肢を保持しておくことが重要である。

2.7.3.4.3.3 様々な年齢グループの PFIC 患者での痒み評価及び血清中胆汁酸濃度の改善に対する odevixibat の有効性の評価

Odevixibat の効果は回腸末端での局所作用に因るものであり、全身曝露とは関連しないことが知られている。しかし、全身曝露により想定外の有害事象が発現する可能性がある。全身曝露に及ぼす年齢の影響を探索するため、odevixibat の母集団 PK モデルで年齢を内因性因子の共変量として評価した。Odevixibat の PK のばらつきに年齢の影響は認められなかった（[2.7.2.3.1]）。

有効性評価項目について、A4250-005 試験の被験者、並びに A4250-005 及び A4250-008 試験の併合データで odevixibat 投与を受けたすべての被験者を対象に、年齢別の部分集団解析を行った。

A4250-005 試験で、主要評価項目のである痒み評価に対する年齢別の部分集団解析結果を表 2.7.3-35 に示す。

6 ヵ月～5 歳及び 6～12 歳の 2 つのグループでは、痒み評価が改善した評価の割合は 2 つの odevixibat 用量群で同程度であった。13～18 歳の年齢グループでは、痒み評価が改善した評価の割合が 120 µg/kg/日群と比較して 40 µg/kg/日群で高かったが、いずれの用量群も被験者は 1 例のみであった。

本解析のサンプルサイズが小さいという制限があるものの、PFIC 患者の痒み治療での odevixibat の有効性は、これらの年齢グループ間で同様であると考えられた。

表 2.7.3-35 年齢別の 24 週間において痒み評価が改善した評価の割合（FAS、A4250-005 試験）

	Mean (SE)		
Age Category	**Placebo**	**Odevixibat 40 µg/kg/day**	**Odevixibat 120 µg/kg/day**
6 months to 5 years	28.23 (5.923) n = 16	55.06 (6.904) n = 17	45.85 (9.861) n = 14
6 to 12 years	30.63 (17.656) n = 3	69.00 (16.970) n = 5	63.24 (14.319) n = 4
13 to 18 years	31.25 n = 1	60.12 n = 1	11.31 n = 1

FAS: full analysis set; SE: standard error
Source: [5.3.5.1-1] A4250-005CSR Table 14.2.4.2

Odevixibat の有効性に対する年齢（5 歳以下、6 歳以上 12 歳以下、13 歳以上 18 歳未満、18 歳以上）の潜在的な影響を A4250-005 及び A4250-008 試験の併合データの 72 週時までの結果でも検討した（2.7.3.3.3.1 項、2.7.3.3.3.2 項）。72 週間の投与後に血清中胆汁酸濃度の評価基準を満たした被験者の割合について、13 歳以上 18 歳未満及び 18 歳以上のグループで 72 週時の被験者数がいずれも 5 例のみと限られていたものの、利用可能なデータから血清中胆汁酸濃度に基づく有効性に対する年齢の影響は認められなかった（図 2.7.3-21）。72 週間において痒み評価が改善した評価の割合について、5 歳以下及び 6 歳以上 12 歳以下のグループの結果は同様であった。13 歳以上 18 歳未満及び 18 歳以上のグループでは被験者数が 5 例未満であった（図 2.7.3-22）。

また、A4250-008 試験に組み入れられた 6 ヵ月未満の被験者及び成人の被験者に対して個別の評価を行った。

A4250-008 試験では、コホート 2 に 6 ヵ月未満の被験者が 2 例（生後 4 ヵ月の男性、生後 5 ヵ月の女性）組み入れられ、いずれも PFIC-2 を有していた（[5.3.5.2-1] A4250-008 試験 CSR Section 11.4.1.13.1）。両被験者とも、ベースライン時の血清中胆汁酸濃度が 200 µmol/L 超、痒み評価の平均値が 2 であり、odevixibat 120 µg/kg/日投与を受けた。生後 4 ヵ月の被験者（被験者番号：[redacted]）は、新規に診断された食物アレルギー及び肺炎によって複数回入院した。いずれの事象も odevixibat との関連なし（unrelated）と判断された。生後 5 ヵ月の被験者（被験者番号：[redacted]）は、軽度又は中等度で非重篤なビタミン欠乏及び COVID-19 を発現したが、いずれも odevixibat との関連なし（unrelated）と判断された。両被験者とも 17 ヵ月間の odevixibat 投与で血清中胆汁酸濃度又は痒み評価での改善が認められなかった。生後 4 ヵ月の被験者は痒みの持続によって、生後 5 ヵ月の被験者は市販された Bylvay を使用するため、治験薬の投与を中止した。

A4250-008 試験では、7 例の成人被験者が組み入れられ、年齢の範囲は 18～26 歳で、男性が 4 例、女性が 3 例であった。PFIC-1 が 3 例、PFIC-2 が 2 例、その他の PFIC 型が 2 例であった。このうち、6 例は odevixibat 120 µg/kg/日投与を受け、その他の PFIC 型であった 1 例は 40 µg/kg/日投与を受けた。7 例の投与期間は 6～27 ヵ月であった。その他の PFIC 型であった 2 例では、ベースライン時の血清中胆汁酸濃度が低く、痒みの程度も軽かった。いずれの被験者も odevixibat の投与期間中に症状の再燃はなく、1 例は 14 ヵ月間の投与後に追跡不能となり、他の 1 例は 19 ヵ月間の投与後に市販薬に切り替えた。PFIC-1 又は PFIC-2 を有する他の 5 例では、ベースライン時の血清中胆汁酸濃度が 200 µmol/L 超であり、痒み評価の平均値は、2 が 1 例で 3 が 4 例であった。5 例中 3 例では、最終評価時までに血清中胆汁酸濃度が大幅に低下（72%～95%）した。他の 2 例のうち、1 例では血清中胆汁酸濃度が 21%低下した。別の 1 例は血清中胆汁酸濃度の変動が大きく、最終評価時の血清中胆汁酸濃度はベースライン時と同程度であった。5 例中 3 例（いずれもベースライン時の痒み評価が 3）では、最終評価時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、痒みの改善が認められた。他の 2 例では、最終評価時の引っ掻きスコアで、ベースラインからの相対的な変化は認められなかった。PFIC-1 又は PFIC-2 を有する 5 例のうち、4 例は市販された Bylvay に切り替え、1 例は 6 ヵ月間の投与後に治験への参加同意を撤回した。これらの被験者での安全性プロファイルは全体集団と概ね同様であった。成人被験者 7 例に発現した大部分の TEAE は軽度又は中等度であり、治験薬との関連なしと判断された。2 例に発現した SOC「胃腸障害」が「関連あるかもしれない」（possibly related）又は「多分関連あり」（probably related）と判断された。重篤な有害事象が、被験者番号：[redacted]（レンサ球菌性化膿性関節炎）、被験者番号：[redacted]（胃腸炎に伴う脱水）、及び被験者番号：[redacted]（急性膵炎）の 3 例に発現したが、いずれも odevixibat との関連なし（unrelated）と判断された。

A4250-005 試験のデータ、並びに A4250-005 及び A4250-008 試験の併合データの解析から、PFIC 患者での odevixibat の安全性及び有効性は年齢による影響を受けないことが示された。

2.7.3.4.4 PFIC 患者に対する odevixibat の推奨用法・用量

上述の結果に基づき、odevixibat の推奨用量を 40 µg/kg/日とする。3 ヵ月間投与を継続し効果不十分な場合、120 µg/kg/日まで増量可とする。

- 解析対象集団での評価項目の平均値を比較すると、odevixibat 40 µg/kg/日投与時と120 µg/kg/日投与時で有効性は同様であることが示された。40 µg/kg/日投与時と 120 µg/kg/日投与時で安全性プロファイルは同様であった。これら 2 つの用法・用量で安全性及び有効性が類似していることを考慮すると、開始用量として低い用量を用いることは妥当である。
- 個々の被験者の結果を評価したところ、一部の被験者で 40 µg/kg/日から 120 µg/kg/日へ用量変更後に血清中胆汁酸濃度及び痒み評価の改善が認められた（40 µg/kg/日でレスポンダーの定義を満たせず、120 µg/kg/日に変更後にレスポンダーの定義を達成）。そのため、40 µg/kg/日より高い用量を必要とする患者には、120 µg/kg/日への増量可とすることが必要である。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

国内で実施した第 III 相のピボタル試験（A4250-J005 試験）からは長期投与データは、本申請時点では得られていない。

ピボタル試験である A4250-005 試験から得られた投与期間 24 週間の結果及び長期継続投与試験である A4250-008 試験から得られた投与期間 72 週間の結果から、odevixibat を長期継続投与した場合に効果の持続性が認められた。Odevixibat の持続的効果を裏付ける臨床的エビデンスを 2.7.3.3.2.2 項に示し、以下にその要約を示す。

Odevixibat 投与後、血清中胆汁酸濃度が速やかに低下し、その効果が少なくとも 96 週時まで維持された。併合解析の結果、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は、odevixibat 投与後 72 週時で 44%（85 例）、96 週時で 50%（22 例）であった（2.7.3.3.2.2.1.1 項、図 2.7.3-11）。ベースライン時の血清中胆汁酸濃度の平均値は 241.1 µmol/L（98.49 µg/mL）～139.8 µmol/L（57.3 µg/mL）であった。ベースラインからの血清中胆汁酸濃度の平均変化量は、72 週時で−95.93 µmol/L（−38.99 µg/mL）、96 週時で −166.93 µmol/L（−68.19 µg/mL）であり、効果は 96 週時まで維持された（2.7.3.3.2.2.1.2 項、図 2.7.3-12）。

NAPPED 基準を用いて、臨床的に重要な血清中胆汁酸濃度の低下も検討した（2.7.3.3.1.3.4 項）。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 週時に血清中胆汁酸濃度が 75%以上低下した被験者数は、利用可能なデータを有する 19 例中 11 例（58%）であった。A4250-005 試験から A4250-008 試験でプラセボ投与から odevixibat 投与に変更した被験者では、24 週時に上記の基準を達成した被験者数は、利用可能なデータを有する 14 例中 3 例（21%）であり、この割合は 72 週時（23%、3/13 例）も維持された（2.7.3.3.2.2.1.3 項、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、72 週時に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（41.7 µg/mL）未満に低下した PFIC-2 患者の割合は、利用可能なデータを有する 24 例中 11 例（46%）であった（2.7.3.3.2.2.1.3 項、表 2.7.3-20）。

速やかな血清中胆汁酸濃度の低下と同様に、odevixibat 投与後に痒み評価の速やかな改善が認められ、その効果が少なくとも 96 週時まで維持された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの併合解析の結果、72 週時に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

り、96 週時は 82.6%であった（2.7.3.3.2.2.2.1 項、表 2.7.3-21）。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、61～72 週時に 66%、85～96 週時に 82%であった（2.7.3.3.2.2.2.3 項、表 2.7.3-23）。ObsRO による引っ掻きスコアの平均値も 2.85（ベースライン値）から 1.35 まで速やかに低下した。ベースラインからの平均変化量（SD）は、61～72 週時に−1.46（1.234）、85～96 週時に−1.88（0.910）であった（2.7.3.3.2.2.2.4 項、図 2.7.3-14）。ObsRO による引っ掻きスコアに基づく改善は、72 週時まで継続された。A4250-005 試験から A4250-008 試験でプラセボ投与から odevixibat 投与に変更した被験者での、ベースラインから 72 週時までの平均変化量（SD）は−0.94（0.917）であった（2.7.3.3.2.2.2.4 項）。

Odevixibat の効果の継続は被験者の睡眠パラメータにも認められた。Odevixibat の投与により、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、覚醒回数、就寝のために薬の服用が必要であった日数の割合、及び日中の疲労度の低下が認められ、この効果は 72 週間維持された（2.7.3.3.2.2.4 項、図 2.7.3-15）。

保護者による PedsQL の総スコア及び家族への影響に関するスコアを用いて評価した被験者及び家族の QoL にも改善が認められた（2.7.3.3.2.2.10 項）。

Odevixibat の投与により、成長に関しても長期的な改善が経時的に認められた。ベースラインで成長障害が認められた被験者の身長及び体重の平均 Z スコアは−1.75 及び−1.12 であった。72 週間の odevixibat の投与後、身長及び体重の平均 Z スコアは 0.44（0.705）及び 0.42（0.762）まで上昇した（2.7.3.3.2.2.5 項、図 2.7.3-16、表 2.7.3-24）。身長及び体重の平均 Z スコアの改善は 96 週まで継続した（2.7.3.3.2.2.5 項）。

血清中胆汁酸濃度の低下と同様に、odevixibat の投与により、肝生化学的パラメータの平均値にベースラインからの改善が認められた。主要な評価時点である 72 週時の ALT、AST、及び総ビリルビンの平均変化量は、それぞれ−25.88 U/L、−9.38 U/L、及び−25.65 µmol/L（−1.500 mg/dL）であった（2.7.3.3.2.2.6 項、図 2.7.3-17、表 2.7.3-25）。データは限られているが、PELD/MELD スコアの改善も数例で認められた（2.7.3.3.2.2.8.1 項）。

これらの長期データから、odevixibat 投与開始後、外科的治療（胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植）なしでの推定 4 年生存率は 76%であり、4 年間の自己肝生存率は 83%であった。

2.7.3.6　付録

表 2.7.3-36　A4250-003 試験、A4250-005 試験、A4250-008 試験、及び A4250-J005 試験の主要な有効性の結果

Study ID	Design	No. of Patients	Dose & Route of Administration	Assessments	Efficacy Results
Phase 2					
A4250-003; completed	An open-label, dose-escalating, Phase 2 study	In a total of 20 individuals (+4 re-entered to a second dose group in the last cohort): 10 PFIC patients; 6 ALGS patients; 3 biliary atresia patients; and 1 intrahepatic cholestasis patient.	5 cohorts treated with an oral dose of up to 0.2 mg/kg/day Cohort 1: 4 patients 0.01 mg/kg/day Cohort 2: 6 patients 0.03 mg/kg/day Cohort 3: 4 patients 0.06 mg/kg/day Cohort 4: 6 patients 0.1 mg/kg/day Cohort 5: 4 patients 0.2 mg/kg/day.	Safety and tolerability variables. PK, liver transaminases, serum bile acids, C4, FGF19, pruritus, sleep, stool consistency, and symptom relief	Odevixibat reduced mean levels of serum bile acids in all treatment groups (5 dose groups ranging from 0.01 to 0.2 mg/kg/day). Patient-reported diary data showed improvement of pruritus assessments following 4 weeks of treatment with odevixibat, with more prominent results observed in the 2 highest dose groups (0.1 and 0.2 mg/kg/day). Changes in liver transaminases across the 5 cohorts showed that ALT levels were variable across the diseases and over time
Phase 3					
A4250-005; completed	A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 study	62 patients were enrolled, 17 had PFIC-1 and 45 had PFIC-2	Once daily oral administration of 40 µg/kg/day, 120 µg/kg/day, or placebo for 24 weeks. 20 patients received placebo, 23 received odevixibat 40 µg/kg/day, and 19 received odevixibat 120 µg/kg/day.	Efficacy and safety compared to placebo. Serum bile acids, pruritus, transaminases, growth, sleep, biliary diversion surgery, or liver transplant	Treatment with odevixibat led to statistically significant improvements in pruritus compared with placebo. The mean proportions of positive pruritus assessments at the patient level over 24 weeks were 53.51% (total odevixibat), 58.31% (40 µg/kg/day), 47.69% (120 µg/kg/day), and 28.74% (placebo) (one-sided, ANCOVA $p \leq 0.0163$). Treatment with odevixibat led to statistically significant reductions in serum bile acids compared with placebo. The proportions of patients with at least a 70% reduction in serum bile acids concentration from baseline or reaching a level ≤ 70 µmol/L at Week 24 were 33.3% (total odevixibat), 43.5% (40 µg/kg/day), 21.1% (120 µg/kg/day), 0% (placebo) (one-sided, CMH $p \leq 0.0174$). Results of secondary endpoints were consistent with the primary endpoints.

表 2.7.3-36　A4250-003 試験、A4250-005 試験、A4250-008 試験、及び A4250-J005 試験の主要な有効性の結果（続き）

Study ID	Design	No. of Patients	Dose & Route of Administration	Assessments	Efficacy Results
A4250-008; ongoing	An open-label extension study to Study A4250-005	116 patients; Cohort 1: 56 patients with PFIC-1 and PFIC-2 who completed Study A4250-005 Cohort 2: 60 patients with any PFIC type	Daily dose of 40 or 120 µg/kg/day for 72 weeks with optional continuation in extension period	Long-term efficacy and tolerability of odevixibat. Serum bile acids, pruritus, biliary diversion surgery, or liver transplant, growth, transaminases, QoL	Treatment with odevixibat led to reductions in serum bile acids levels and improvement in pruritus severity score, which was sustained at Weeks 24, 48 and 72. Patients previously treated with odevixibat maintained or had improvement in serum bile acids levels and symptoms of pruritus. Patients previously treated with placebo responded rapidly to treatment with odevixibat with meaningful significant reductions in serum bile acids levels and symptoms of pruritus. Improvements in z-scores, sleep disturbance, and hepatic biochemical parameters were also observed. Nineteen of the 121 patients underwent biliary diversion surgery (3 patients) and liver transplant (15 patients), and 1 patient both procedures. The estimated proportion of patients without biliary diversion surgery or liver transplant at 4 years for patients who had received odevixibat in Study A4250-005 was 80% and for native liver survival was 90%. For treatment-naïve patients, the estimated surgery-free and native liver survival rates at 4 years were > 75% and > 77%, respectively; 5-year survival estimates could not be determined for these groups.
A4250-J005; ongoing	An open-label study	3 patients were enrolled as of the data cutoff date of 31MAY2024	Daily dose of 40 or 120 µg/kg/day for 96 weeks (Dose adjustment period: 24 weeks, Dose maintenance period: 72 weeks)	Long-term efficacy, safety, and tolerability of odevixibat. Serum bile acids, pruritus, transaminases, growth, sleep, biliary diversion surgery, or liver transplant	Data were very limited for evaluation with only 3 patients received odevixibat. The improvement from baseline in both serum bile acids levels and pruritus severity was observed for 1 of 3 subjects. Improvement was also reported in the same subject in the pruritus assessments (ObsRO) and GIC (scratching/sleep). The efficacy observed during the dose adjustment period was maintained during the subsequent dose maintenance period (48 weeks).

ALGS: Alagille syndrome; ALT: Alanine aminotransferase; ANCOVA: analysis of covariance; C4: 7α-hydroxy-4-cholesten-3-one; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; FGF19: Fibroblast growth factor 19; GIC: global impression of change; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis; PK: pharmacokinetic; QoL: Quality of life.

2.7.3.7 参考文献

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

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

Camilleri M, Nadeau A, Tremaine WJ, et al. Measurement of serum 7alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one (or 7alphaC4), a surrogate test for bile acid malabsorption in health, ileal disease and irritable bowel syndrome using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21(7):734-e43.

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

Freudenberg F, Gothe F, Beigel F, et al. Serum 7-alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one as a marker for bile acid loss in children. *J Pediatr.* 2013;163(5):1367-71.e1.

Gälman C, Angelin B, Rudling M. Pronounced variation in bile acid synthesis in humans is related to gender, hypertriglyceridaemia and circulating levels of fibroblast growth factor 19. *J Intern Med.* 2011;270(6):580-8.

Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. *Lancet*. 2021;398(10311):1581-92.

Hellerstein S. Fluids and electrolytes: physiology. *Pediatr Rev*. 1993;14(2):70-9.

Kamath BM, Abetz-Webb L, Kennedy C, et al. Development of a Novel Tool to Assess the Impact of Itching in Pediatric Cholestasis. *Patient*. 2018;11(1):69-82.

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

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

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

Muhari-Stark E, Burckart GJ. Glomerular Filtration Rate Estimation Formulas for Pediatric and Neonatal Use. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2018;23(6):424-31.

Schneider KM, Candels LS, Hov JR, et al. Gut microbiota depletion exacerbates cholestatic liver injury via loss of FXR signalling. *Nat Metab*. 2021;3(9):1228-41.

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

Serrano D, Gauthier M, Harrington M, Acevedo L. Psychometric validation of the Itch Reported Outcome (ItchRO™) Observer assessment in pediatric patients with Alagille syndrome or progressive familial intrahepatic cholestasis [Abstract # 571]. *Hepatology*. 2016;64(S1):284-5.

Thompson RJ, Arnell H, Artan R, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(9):830-42.

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

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

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

van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, et al. Impact of Genotype, Serum Bile Acids, and Surgical Biliary Diversion on Native Liver Survival in FIC1 Deficiency. *Hepatology*. 2021;74(2):892-906.

Vollset SE, Hirji KF, Elashoff RM. Fast Computation of Exact Confidence Limits for the Common Odds Ratio in a Series of 2 × 2 Tables. *J Am Stat Assoc*. 1991;86(414):404-9.

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

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

Zhao X, Zhang W, Vig P, et al. Serum Bile Acid Profiling and Mixed Model Analysis Reveal Biomarkers Associated with Pruritus Reduction in Maralixibat-Treated Patients with BSEP Deficiency. *Metabolites*. 2022;12(10):952.

目次

2.7.4 臨床的安全性 8
2.7.4.1 医薬品への曝露 8
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
2.7.4.1.1.1 Odevixibat の開発プログラム 8
2.7.4.1.1.2 海外第 II 相及び第 III 相試験の併合解析とデータの提示手法 14
2.7.4.1.1.3 主要評価項目についての安全性データの解析 15
2.7.4.1.1.4 A4250-J005 試験 [5.3.5.1-2] 23
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 24
2.7.4.1.2.1 被験者の内訳 24
2.7.4.1.2.2 曝露状況 28
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 31
2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性 31
2.7.4.1.3.2 ベースラインの疾患特性 40
2.7.4.1.3.3 病歴及び手術歴 47
2.7.4.1.3.4 前治療及び併用薬 49
2.7.4.2 有害事象 53
2.7.4.2.1 有害事象の解析 53
2.7.4.2.1.1 有害事象の概要 53
2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象 56
2.7.4.2.1.3 治験薬と因果関係のある有害事象 64
2.7.4.2.1.4 重度の有害事象 69
2.7.4.2.1.5 注目すべき有害事象 72
2.7.4.2.1.6 死亡 105
2.7.4.2.1.7 重篤な有害事象 105
2.7.4.2.1.8 その他の重要な有害事象 109
2.7.4.2.1.9 A4250-J005 試験の継続投与期の安全性 113
2.7.4.2.2 叙述 113
2.7.4.3 臨床検査値の評価 114
2.7.4.3.1 血液学的検査及び血液凝固パラメータ 114
2.7.4.3.1.1 血液学的パラメータ 114
2.7.4.3.1.2 血液凝固パラメータ 115
2.7.4.3.2 生化学的検査 116
2.7.4.3.3 尿検査 117
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 118
2.7.4.4.1 バイタルサイン 118
2.7.4.4.2 身体所見 119
2.7.4.4.3 腹部超音波検査 120

2.7.4.4.4 心血管系の安全性 120
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 123
2.7.4.5.1 内因性要因 123
2.7.4.5.1.1 年齢 123
2.7.4.5.1.2 性別 123
2.7.4.5.1.3 人種 124
2.7.4.5.1.4 民族 124
2.7.4.5.1.5 PFIC 分類 128
2.7.4.5.1.6 肝機能 128
2.7.4.5.1.7 胆汁酸塩輸出ポンプサブタイプ 136
2.7.4.5.1.8 診断からの経過時間 136
2.7.4.5.2 外因性要因 136
2.7.4.5.2.1 実施地域（医療環境） 136
2.7.4.5.2.2 PFIC 併用投与 137
2.7.4.5.2.3 胆道再建術 142
2.7.4.5.3 薬物相互作用 142
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 143
2.7.4.5.5 過量投与 143
2.7.4.5.6 薬物乱用 143
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 143
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 143
2.7.4.6 追加の安全性データの概要 144
2.7.4.6.1 第 I 相試験の安全性データの概要 144
2.7.4.6.1.1 A4250-001 試験 [5.3.4.1-1] 144
2.7.4.6.1.2 A4250-004 試験 [5.3.3.4-1] 148
2.7.4.6.1.3 A4250-007 試験 [5.3.3.1-1] 148
2.7.4.6.1.4 A4250-J001 試験 [5.3.4.1-2] 149
2.7.4.6.1.5 A4250-013 試験 [5.3.2.2-1] 150
2.7.4.6.1.6 A4250-022 試験 [5.3.2.2-2] 151
2.7.4.6.2 他の適応症及びマネージドアクセスプログラムからの追加安全性情報の要約 152
2.7.4.6.3 登録に基づく試験の追加安全性情報の要約 155
2.7.4.6.3.1 A4250-017 試験 155
2.7.4.6.3.2 A4250-019 試験 156
2.7.4.6.3.3 A4250-021 試験 157
2.7.4.7 市販後データ 157
2.7.4.8 付録 159
2.7.4.8.1 安全性試験の付録表 159
2.7.4.8.2 MedDRA version 更新に伴う病歴の SOC 及び PT の変更 165
2.7.4.8.3 A4250-003 試験：有害事象のコード更新に伴う SOC 及び PT の変更 167

2.7.4.9 参考文献 170

表目次

表 2.7.4-1 PFIC 患者を対象とした odevixibat の安全性を裏付ける主要な臨床試験の概要 10
表 2.7.4-2 臨床的安全性の概要に含まれるデータを有する被験者及び患者の一覧表 12
表 2.7.4-3 被験者の内訳の表示例（A4250-003、A4250-005 試験、並びに A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団） 14
表 2.7.4-4 安全性の併合解析に含まれる第 II 相及び第 III 相の被験者数（安全性解析対象集団） 15
表 2.7.4-5 被験者の内訳（A4250-003、A4250-005 試験、並びに A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団） 26
表 2.7.4-6 被験者の内訳（A4250-J005 試験：同意取得例） 28
表 2.7.4-7 治験薬の投与期間（A4250-003、A4250-005 試験、並びに A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団） 29
表 2.7.4-8 治験薬投与一覧［A4250-J005 試験（用量調整期）：安全性解析対象集団］ 31
表 2.7.4-9 人口統計学的特性（A4250-003、A4250-005 試験、並びに A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団） 33
表 2.7.4-10 ベースラインの身体特性（A4250-003、A4250-005 試験、並びに A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団） 36
表 2.7.4-11 人口統計学的特性［A4250-J005 試験（用量調整期）：最大の解析対象集団］ 38
表 2.7.4-12 ベースラインの疾患特性（A4250-003、A4250-005 試験、並びに A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団） 41
表 2.7.4-13 ベースラインの肝機能及び腎機能（A4250-003、A4250-005 試験、並びに A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団） 44
表 2.7.4-14 第 III 相併合群の 5%以上の被験者で報告された病歴（A4250-003、A4250-005 試験、並びに A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団） 48
表 2.7.4-15 第 III 相併合群の 10%以上の被験者が使用していた併用薬（ATC 分類）（A4250-003、A4250-005 試験、並びに A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団） 51
表 2.7.4-16 TEAE の概要（A4250-003、A4250-005 試験、並びに A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団） 55
表 2.7.4-17 TEAE の概要［A4250-J005 試験（用量調整期）：安全性解析対象集団］ 56
表 2.7.4-18 TEAE（SOC 及び PT 別、第 III 相併合群で発現割合が 5%以上）（A4250-003、A4250-005 試験、並びに A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団） 61
表 2.7.4-19 有害事象の発現状況［A4250-J005 試験（用量調整期）：安全性解析対象集団］ 64

表 2.7.4-20　治験薬と関連ありと判断された TEAE（SOC 及び PT 別、第 III 相併合群で発現割合 5%以上）（A4250-003、A4250-005 試験、並びに A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）.....66
表 2.7.4-21　TEAE の発現状況（因果関係別）［A4250-J005 試験（用量調整期）：安全性解析対象集団］.....68
表 2.7.4-22　重度の TEAE（SOC 及び PT 別、第 III 相併合群で発現割合が 1%以上）（A4250-003、A4250-005 試験、並びに A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）.....71
表 2.7.4-23　TEAE の発現状況（重症度別）［A4250-J005 試験（用量調整期）：安全性解析対象集団］.....72
表 2.7.4-24　海外第 II 相、III 相試験における下痢の概要（A4250-003、A4250-005 試験、並びに A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）.....75
表 2.7.4-25　海外第 III 相試験における臨床的に重大な下痢の一覧（A4250-005 及び A4250-008 試験：安全性解析対象集団）.....79
表 2.7.4-26　海外第 II 相及び第 III 相試験におけるビタミン欠乏症（SOC 及び PT 別）（A4250-003、A4250-005 試験、並びに A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）.....81
表 2.7.4-27　臨床検査値のベースライン後の最低値又は最高値へのシフトテーブル（A4250-005 試験、及び A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）.....83
表 2.7.4-28　臨床的に推奨されるビタミン補充療法に抵抗性の脂溶性ビタミン欠乏症の一覧表（安全性解析対象集団）.....85
表 2.7.4-29　脂溶性ビタミン欠乏症の続発症の可能性を示す TEAE（全体で発現例数が 2 例以上）（A4250-003、A4250-005 試験、並びに A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）.....88
表 2.7.4-30　肝関連有害事象の発現状況（A4250-003、A4250-005 試験、並びに A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）.....93
表 2.7.4-31　SMQ「薬剤に関連する肝障害−包括的検索」に分類された TEAE（A4250-003、A4250-005 試験、並びに A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）.....96
表 2.7.4-32　ALT、AST、及び総ビリルビン値のベースライン後の最悪値への変動に関するシフト解析（A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）.....101
表 2.7.4-33　第 III 相併合群で 2 例以上報告された重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）.....107
表 2.7.4-34　投与中止に至った TEAE 一覧（A4250-005、A4250-008 試験：安全性解析対象集団）.....112
表 2.7.4-35　安全性に関する叙述一覧.....113
表 2.7.4-36　血液学的検査項目のベースラインからの最低値及び最高値への変動（A4250-005 試験、A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）.....115

表 2.7.4-37　生化学的検査項目のベースラインからの最低値及び最高値への変動（A4250-005 試験、A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）.....117
表 2.7.4-38　バイタルサインのベースラインからの最低値及び最高値への変動（A4250-005 試験、A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団.....119
表 2.7.4-39　Odevixibat の第 I 相試験で得られた心血管系への安全性及び心電図についてのデータ.....121
表 2.7.4-40　5%以上の被験者に発現した TEAE（年齢、性別、及び人種別）（A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）.....125
表 2.7.4-41　5%以上の被験者に発現した TEAE（PFIC タイプ別、Child-Pugh 分類、及びベースライン時の LFT 別）（A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）.....133
表 2.7.4-42　PFIC 併用療法期間中に 5%以上の被験者に発現した TEAE（A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）.....139
表 2.7.4-43　反復漸増投与コホート（A4250-001 試験：パート 2）.....145
表 2.7.4-44　いずれかのコホートで 1 例以上に発現した TEAE（A4250-001 試験：安全性解析対象集団）.....147
表 2.7.4-45　第 I 相、第 II 相、第 III 相臨床試験、拡大アクセスプログラム、及び登録に基づく試験の概要.....160
表 2.7.4-46　A4250-003 試験：病歴の SOC 及び PT の変更一覧.....165
表 2.7.4-47　A4250-005 試験：病歴の SOC 及び PT についての変更一覧.....167
表 2.7.4-48　A4250-003 試験：有害事象の SOC 及び PT についての変更一覧.....168

図目次

図 2.7.4-1　ALT 値の推移（A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）.....99
図 2.7.4-2　AST 値の推移（A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）.....99
図 2.7.4-3　総ビリルビン値の推移（A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）.....100
図 2.7.4-4　ULN と比較した ALT 及び総ビリルビンの eDISH プロット(ベースライン及びベースライン後の検査値）（A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）103
図 2.7.4-5　ベースライン値と比較した ALT 及び総ビリルビンの修正 eDISH プロット（ベースライン後の検査値）（A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）104

略語・略号一覧

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
ADME	Absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝、排泄
ADR	Adverse drug reaction	副作用
ALGS	Alagille syndrome	アラジール症候群
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical	解剖学的治療薬
AUC_{0-24}	Area under the concentration - time curve from zero to 24 h	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度対時間曲線下面積
BA	Biliary atresia	胆道閉鎖症
BID	Twice daily	1 日 2 回
BMI	Body mass index	体格指数
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CI	Confidence interval	信頼区間
COC	Combination oral contraceptive	混合型経口避妊薬
CPK	Creatine Kinase	クレアチンキナーゼ
CRC	Colonic release cholestyramine (A3384)	大腸放出コレスチラミン（A3384）
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物間相互作用
DILI	Drug-induced liver injury	薬物性肝障害
DSMB	Data Safety Monitoring Board	データ安全性モニタリング委員会
EAIR	Exposure-adjusted incidence rate	曝露量で調整した発現率
eDISH	Evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity	重篤な薬物肝毒性の評価
EE	Ethinyl estradiol	エチニルエストラジオール
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
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
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
γ-GT	Gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HCP	Healthcare Providers	医療従事者
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ID	identification	識別番号
INR	International normalised ratio	国際標準化比
ISS	Integrated Summary of Safety	安全性の概要
IV	Intravenous	静脈内
LFT	Liver function test	肝機能検査
LVN	Levonorgestrel	レボノルゲストレル

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）
MAD	Multiple ascending dose	反復漸増投与
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCI	National Cancer Institute	米国国立癌研究所
NCI-ODWG	National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group	-
NOS	Not otherwise specified	他に分類されない
ODWG	Organ Dysfunction Working Group	臓器機能障害ワーキンググループ
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PFIC	Progressive familial intrahepatic cholestasis	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
P-gp	P-glycoprotein	P 糖たん白
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPY	Per patient year	人年
PT	Preferred Terms	基本語
QD	Once daily	1 日 1 回
QTc	Corrected QT interval	補正 QT 間隔
RoW	Rest of World	その他の地域
RR	Reference range	基準範囲
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	Standard deviation	標準偏差
SI	International System of Units	国際単位系
SMQ	Standardised MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
UDCA	Ursodeoxycholic acid	ウルソデオキシコール酸
ULN	Upper limit of normal	基準上限値
US	United States	米国
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WHODD	World Health Organization Drug Dictionary	WHO ドラッグディクショナリ