2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

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

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）患者に対して odevixibat を使用する根拠、odevixibat の安全性を裏付ける臨床試験の概要、安全性データの提示方法（データの併合、併合の方法、解析方法）を以下に詳述する。

2.7.4.1.1.1 Odevixibat の開発プログラム

2.7.4.1.1.1.1 概要

第 I 相、第 II 相、及び第 III 相試験を含む odevixibat の臨床開発プログラムの概要［目的、デザイン、対象集団、治療レジメン、及び被験者数（健康成人及び患者）］を表 2.7.4-1（第Ⅱ相及び第Ⅲ相 PFIC 試験）に示す。すべての試験を、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）及び医薬品規制調和国際会議（ICH）のガイドラインに基づき実施した。

PFIC 患者における odevixibat 投与時の安全性の主要な根拠は、第 III 相試験 3 試験（A4250-005、A4250-008、及び A4250-J005 試験）に基づいている。

海外で実施された A4250-005 試験は、PFIC-1 又は PFIC-2 の診断が遺伝子検査で確定した小児被験者を対象とした多施設、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験であった。本治験では、2 用量の odevixibat（40 及び 120 µg/kg/日）又はプラセボを 24 週間投与した。A4250-005 試験では、合計 62 例に治験薬が投与された（odevixibat 40 µg/kg/日が 23 例、odevixibat 120 µg/kg/日が 19 例、プラセボが 20 例）。

PFIC 患者における長期的な安全性データは、海外で実施された第 III 相非盲検継続試験である A4250-008 試験から得られている。この試験では、A4250-005 試験から継続投与を選択した被験者（コホート 1）、及び A4250-005 試験で不適格となった、又は A4250-005 試験の組入れ終了後に適格となった被験者（コホート 2）、すなわちあらゆる種類の PFIC 患者を対象に odevixibat の効果を評価した。A4250-008 試験では合計 116 例に odevixibat が投与され、その内訳は、A4250-005 試験で odevixibat を投与された 37 例、odevixibat 未投与患者 79 例（A4250-005 試験でプラセボ群であった 19 例及び A4250-008 試験のコホート 2 の 60 例）であった。

A4250-J005 試験は、PFIC-1 又は PFIC-2 の日本人小児患者 3 例を組み入れた多施設、非盲検、第 III 相試験であった。用量調整期は合計 24 週間で、最初の 12 週間に odevixibat 40 µg/kg/日、その後の 12 週間に 40 µg/kg/日又は 120 µg/kg/日を投与した。継続投与期では odevixibat 40 µg/kg/日又は 120 µg/kg/日を 72 週間投与予定である。

日本人 PFIC 患者 3 例を組み入れた多施設、非盲検、第 III 相試験である A4250-J005 試験のデータを本モジュールで要約した。さらに、A4250-003、A4250-005、及び A4250-008 試験からのデータを統合し、また海外の 2 つの第 III 相試験（A4250-005 及び A4250-008 試験）のデータを、解析と申請のために併合した（以下、第 III 相併合群）。本モジュールに含まれる併合解析は、A4250-005 試験の最終データ及び A4250-008 試験の 72 週間の主要解析データに基づき、データカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。全体として、PFIC 患者を対象とした 2 つの

第 III 相試験全体で、odevixibat を投与された 121 例のデータが得られており、そのうち 87 例（72%）は 72 週間以上の投与を受け、64 例（53%）は 96 週間以上の投与を受けていた。

安全性データは、第 II 相試験である A4250-003 試験に登録された胆汁うっ滞性肝疾患の被験者からも評価可能である。この試験では 10 例の PFIC 患者（3 例は再登録）を含む 20 例の小児被験者を対象に odevixibat の 5 つの用量（10～200 µg/kg/日）を評価した。20 例のうちの 4 例は治験実施計画書に従い、2 回目の投与コホートに再登録され、合計で延べ 24 例を評価した。

Odevixibat の安全性を裏付けるデータは、健康な成人被験者を対象に実施された 6 つの第 I 相試験からも入手できる。この内訳は、first-in-human かつ用量漸増試験である A4250-001 試験、健康な日本人男性を対象とした A4250-J001 試験、薬物動態（PK）プロファイルに対する食品の影響の評価した A4250-004 試験、吸収、分布、代謝、排泄（ADME）を評価した A4250-007 試験、ミダゾラム及びイトラコナゾールを用いた薬物間相互作用（DDI）試験である A4250-013 試験、混合型経口避妊薬（COC）であるエチニルエストラジオール／レボノルゲストレル（EE/LVN）と odevixibat の DDI を評価した A4250-022 試験である。

さらに、本臨床的安全性の概要には、定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）からの安全性データの情報も記載されている。

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

Study ID Study Dates (Status)	Study Centres (Location)	Study Design	Objectives of the Study	Study Population	Dose Regimen/ Duration	No. of Patients treated	Sex Median Age Race[a]
Phase 3							
A4250-005 [5.3.5.1-1] [redacted] to [redacted] (Completed)	33 centres enrolled patients (Australia, Canada, Europe, Middle East, US)	Double-blind, randomised, placebo-controlled	Efficacy, safety	Paediatric patients with PFIC1 or PFIC2	Odevixibat 40 µg/kg/day, 120 µg/kg/day, or placebo, administered PO, QD for 24 weeks	Odevixibat: 40 µg/kg: 23 120 µg/kg: 19 Placebo: 20	31M/31F 3.2 yrs 52W/2B/2A/ 6 Other
A4250-008[b] [5.3.5.2-1] [redacted] to ongoing (Primary Week 72 period complete; open-label extension ongoing)	32 centres enrolled patients (Australia, Canada, Europe, Middle East, US)	Multicentre, open-label extension study	Efficacy, safety	Paediatric patients with PFIC Cohort 1: Patients from A4250-005 with PFIC1 or PFIC2 Cohort 2: Treatment-naïve patients with any PFIC type	Initial protocol: Odevixibat 120 µg/kg/day, administered PO, QD Amendment 6: odevixibat 40 µg/kg/day, administered PO, QD with option to escalate to 120 µg/kg/day for inadequate pruritus response All patients: 72 weeks duration with allowance for extended treatment in an optional extension period	Total 116 Cohort 1: 56 Cohort 2: 60	64M/52F 3.7 yrs 100W/3B/3A/ 6 Other
A4250-J005 [5.3.5.1-2] [redacted] to Ongoing (Ongoing)	5 centres (Japan)	Multicentre, open label	Efficacy, safety	Paediatric patients with PFIC Cohort 1: Japanese patients with PFIC1 or PFIC2 Cohort 2: Japanese patients with PFIC who do not meet Cohort 1 criteria	Odevixibat 40 µg/kg/day or 120 µg/kg/day, administered PO, QD for 96 weeks Dose Adjustment Period:24 weeks Dose Maintenance Period: 72 weeks	Total 3 Cohort 1: 2 Cohort 2: 1	Cohort 1: 2F 3.8 yrs 2A Cohort 2: 1M 12.0 yrs 1A

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（続き）

Study ID Study Dates (Status)	Study Centres (Location)	Study Design	Objectives of the Study	Study Population	Dose Regimen/ Duration	No. of Patients treated	Sex Median Age Race[a]
Phase 2							
A4250-003 [5.3.5.2-2] [redacted]20[redacted] to 20[redacted] (Completed)	6 (Europe)	Single and multiple dosing open-label study	Efficacy, safety	Paediatric patients with cholestatic pruritus	Odevixibat 10, 30, 60, 100 and 200 µg/kg/day PO Single dose, followed by 14-day washout, then QD dosing for 4 weeks	20[c] 10 µg/kg/day: 4 30 µg/kg/day: 6 60 µg/kg/day: 4 100 µg/kg/day: 6 200 µg/kg/day: 4	15M/9F 6 yrs Race not reported

A: Asian; B: Black; F: female; ID: identification; M: male; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis; PO: orally; QD: once daily; US: United States; W: white; yrs: years.

a Race not collected for Study A4250-003.

b Number of patient in the Week 72 analysis with a data cutoff of [redacted]20[redacted].

c A total of 20 patients were enrolled, 4 of whom completed their initial cohort and were re-enrolled in a subsequent cohort, as permitted by the protocol.

第 I 相、第 II 相、及び第 III 相試験の対象被験者の一覧を、試験の相、投与群、及び odevixibat の用量ごとに表 2.7.4-2 に示す。第 II 相及び PFIC を対象とした第 III 相試験からの合計 145 例の小児被験者（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカット時点）、6 つの第 I 相試験からの 194 例の健康な成人被験者の安全性データの概要を示した。

すべての試験で標準的な安全性評価を実施し、バイタルサイン、身長、及び体重を含む理学的検査、血液学的検査、生化学検査、及び尿検査を含む臨床検査、腹部超音波検査、有害事象及び併用薬のモニタリングを実施した。これらの標準的な安全性評価に加え、胆汁うっ滞性肝疾患患者では脂溶性ビタミンが欠乏することが知られているため、第 III 相試験では国際標準化比（INR）と脂溶性ビタミンを測定した。

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

Primary Safety Studies							
Study Phase Study Type	Odevixibat µg/kg/day					PBO	Total
	< 40	40	> 40 - < 120	120	> 120		
Phase 2, Paediatric Patients with Cholestatic Liver Disease							
A4250-003	9	0	7	0	4	0	20[a,b]
Phase 3, Paediatric Patients with PFIC							
A4250-005	0	23	0	19	0	20	62
A4250-008[c]	0	5	0	111	0	0	116[d]
A4250-J005	0	3	0	3	0	0	3[e]
TOTAL Phase 3	0	31	0	117	0	20	125[f]
Supportive Safety Studies							
Phase 1, Healthy Adults							
Study Phase Study Type	Odevixibat mg/day					PBO/ Control	Total
	≤ 1	3	7.2	~10[g]			
Single Dose							
A4250-004	0	0	0	17[h]		0	17
A4250-007	0	6	0	0		0	6
Single and Multiple Dose							
A4250-001 SD	17	6	0	6		10	39
A4250-001 MD	5	30	0	0		20[i]	55
A4250-J001 MD	0	6	0	0		3	9
A4250-013 SD/MD[j]	0	0	43	0		0	43
A4250-022 MD[k]	0	24[k]	0	0		25[l]	25[l,m]
TOTAL Phase 1	22	72	43	23		58	194[l]

ALGS: Alagille syndrome; BA: biliary atresia; CRC: colonic release cholestyramine; MD: multiple dose; PBO: placebo; PFIC: progressive familial intrahepatic cholecystitis; QD: once a day; SCS: Summary of Clinical Safety; SD: single dose.

a Includes 20 unique patients (10 with PFIC), 4 of whom were and re-treated in another dose cohort (3 with PFIC) for a total of 24 patient treatment courses; 13 with PFIC, 6 with ALGS, 3 with BA and 2 with intrahepatic cholestasis associated with microvillous atrophy. These patients were counted only once in the pooled safety analyses.

b Three patients who were enrolled in Study A4250-003 subsequently enrolled in Study A4250-005. There were 6 months or longer between dosing on Study A4250-003 and Study A4250-005; as such, their treatment courses were reported as unique patients.

c Prior to Study A4250-008 Protocol Amendment 6, the starting dose for all patients was 120 µg/kg/day; patients were to remain on this dose unless experiencing tolerability issues that required down titration to the 40 µg/kg QD. As of Amendment 6, the starting dose of odevixibat was 40 µg/kg/day; patients on this dose had the possibility to escalate to the 120 µg/kg/day dose after the first 12 weeks if there was no improvement in pruritus based on investigator judgement.

d Based on the Week 72 analysis with a data cutoff of [redacted]20[redacted].

e In A4250-J005, the patients were to increase the dose from 40 µg/kg/day to 120 µg/kg/day at week 12. Although all 3 patients receive both 40 µg/kg/day and 120 µg/kg/day of odevixibat, total number is 3 patients because this item does not double-count the patients.

f The by-dose columns report patients who received at least 1 dose of the designated dose level of odevixibat or placebo and does not double count patients who were treated in both Phase 3 studies. Similarly, the total column does not double-

count patients. For the Total for Phase 3, 121 patients received at least 1 dose of odevixibat (19 patients transitioned from placebo to odevixibat 120 µg/kg/day, 21 patients transitioned from odevixibat 40 to 120 µg/kg/day, 74 patients received odevixibat 120 µg/kg/day only, and 7 patients received odevixibat 40 µg/kg/day only) and 1 patient received only placebo.

g Includes odevixibat doses of 9.6 mg from Study A4250-004 and 10 mg/day in Study A4250-001 (i.e. dose above the maximum therapeutic dose).

h Administered as 3 single doses of 9.6 mg with a washout period of at least 7 days between doses.

i Includes 8 subjects who received only placebo, 2 who received placebo and Questran, 4 who received placebo and CRC, and 6 who received CRC alone.

j In Part A of the study subjects received single doses of midazolam on Day 1 of Period 1 and Day 4 of Period 2; daily doses of odevixibat were administered on Days 1 to 4 of Period 2. In Part B, patients received a single dose of odevixibat on Day 1 of Period 1 and single doses of itraconazole on Days 1 to 5 of Period 2.

k Subjects received a single dose of 0.03 mg ethinyl estradiol/0.15 mg levonorgestrel on Day 1 (Treatment A) followed by QD dosing of odevixibat 3 mg on Days 4 to 9 (Treatment B), and then concurrent administration of 0.03 mg ethinyl estradiol/ 0.15 mg levonorgestrel and odevixibat 3 mg on Day 10 (Treatment C).

l One subject discontinued study participation prior to odevixibat dosing per physician recommendation and received ethinyl estradiol/levonorgestrel only.

m Total does not double count the 24 patients who received both ethinyl estradiol/ levonorgestrel and odevixibat in Study A4250-022.

2.7.4.1.1.1.2 独立データ安全性モニタリング委員会

データ安全性モニタリング委員会（DSMB）は、主要な PFIC 試験（A4250-005、A4250-008、及び A4250-003 試験）の被験者の安全性、試験の実施、及び試験期間中に収集したデータの整合性を保証するために設置された。DSMB は、事前に定められた定期的な頻度、又は必要に応じて安全性データのレビューを実施し、被験者の安全性及び試験実施（試験の継続、変更、又は中止）に関する勧告を行った。必要に応じて実施された臨時会議では、症例判定の審査を重点的に実施した。

A4250-003 試験の独立 DSMB は、肝疾患の専門家 3 名より構成された。DSMB は、被験者の安全性及び試験実施に関する勧告に加え、各用量レベルでの治療後の試験コホートを評価し、用量漸増に関する決定を行った。DSMB についての概要を[5.3.5.2-2] A4250-003 試験 治験総括報告書（CSR）Appendix 16.1.1 に示す。

A4250-005 及び A4250-008 試験の DSMB は、小児肝疾患専門医 3 名及び非盲検生物統計専門家 1 名から構成された。これらの試験の DSMB 規約は、データ安全性モニタリング委員会の活動として記録されている。

A4250-008 試験では、最後の被験者が 72 週間の投与期間を完了するまで四半期ごとに定期的なデータ検討会が実施された。A4250-005 及びは A4250-008 試験の DSMB では、収集された安全性データを検討し、被験者の潜在的なリスクを迅速に検出した。さらに、薬物性肝障害（DILI）、肝代償不全、及びその他の重篤な DILI が疑われる症例（2.7.4.1.1.3.4.3.3 項）について、DSMB 規約及び判定ガイドラインで定義された基準を満たす全ての症例を判定し、因果関係又は病因の評価［治験薬との関連性（あり、又はなし）、関連がない場合はその他の要因（基礎疾患、その他の原因）］、及び必要に応じて勧告を行った。DSMB は、A4250-008 試験の任意の継続投与期間中、被験者の継続的な安全性監視を積極的に支援し続けている。

A4250-005 及び A4250-008 試験の DSMB が審査に使用するために作成した判定手順書には、判定する有害事象及び判定手順の概要が示されている。

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

統合データに関して実施された解析に関する詳細は、[5.3.5.3-5]PFIC Integrated Summary of Safety SAP［[5.3.5.3-5]PFIC 安全性の概要（ISS）SAP］に記載し、以下に要約を示した。これらの解析の結果は、2.7.4.1.2 項から 2.7.4.5 項に示した。

2.7.4.1.1.2.1 併合の対象

2.7.4.1.1.1 項で詳述したように、A4250-005 及び A4250-003 試験は終了し、これらの解析には最終データが含まれる。A4250-008 試験については、72 週時の解析データ（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を解析に含めた。

主要な安全性の結果の表示例を表 2.7.4-3 に示す。

無作為化、二重盲検、プラセボ対照、24 週間の第 III 相試験である A4250-005 試験では、データは投与群別に表示され、odevixibat 群とプラセボ群の比較が可能である。また、odevixibat の 40 µg/kg/日及び 120 µg/kg/日の用量での安全性プロファイルの潜在的な違いを評価することも可能である。PFIC における odevixibat の長期投与による安全性プロファイルを総合的に評価するため、A4250-005 試験、又は継続投与試験である A4250-008 試験において、odevixibat を任意の用量で投与された被験者の安全性データを併合して提示した。A4250-005 試験で記録された odevixibat の安全性プロファイルに対する潜在的な用量依存的な効果についても考察した。

PFIC 及びその他の胆汁うっ滞性肝疾患の被験者における odevixibat の安全性の完全なレビューのため、4 週間の第 II 相試験である A4250-003 試験のデータを疾患タイプ別［PFIC 対その他の疾患［アラジール症候群（ALGS）、胆道閉鎖症（BA）、及び微絨毛萎縮を伴う肝内胆汁うっ滞症］に示した。A4250-003 試験は短期間であったため、これらのデータは第 III 相試験と併合されなかった。本治験の投与量別（10～200 µg/kg/日）の安全性の結果を A4250-003 試験 CSR に示した。

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）

Population	Study A4250-003[a] (All Doses Combined)		Study A4250-005 (by Treatment)			Studies A4250-005/ A4250-008 Pooled
	PFIC Patients (N=10)	All Other Patients (N=10)	Placebo (N=20)	40 µg/kg/day (N=23)	120 µg/kg/day (N=19)	Odevixibat All Doses[b] (N=121)
Safety Analysis Set						

PFIC: progressive familial intrahepatic cholecystitis.

a Study A4250-003 evaluated doses of 10, 30, 60, 100, and 200 µg/kg/day administered for 4 weeks.

b Includes patients who received odevixibat only on Study A4250-005 without going on Study A4250-008, patients who received placebo or odevixibat on Study A4250-005 who went on to receive odevixibat in Study A4250-008, and patients in Cohort 2 of Study A4250-008.

併合解析に含めた海外第 II 相及び第 III 相試験の被験者数を表 2.7.4-4 に示す。

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）

Category	Number of Patients
Patients in Phase 2 and 3 Studies	142
Received odevixibat	141
PFIC Patients	132
PFIC Patients received odevixibat	131
PFIC Patients in Phase 3 Studies	122
Received odevixibat	121

PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis.
Notes: The Phase 2 study, A4250-003, included 20 patients (10 with PFIC, 10 with other cholestatic liver diseases). For the Phase 3 studies (A4250-005 and A4250-008) as of [redacted]20[redacted] 116 patients had received odevixibat in Study A4250-008 and 6 patients had received treatment only in Study A4250-005, 5 of whom received odevixibat and 1, placebo.
Source: [5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.1.2 and CSR [5.3.5.2-2] A4250-003 Table D1.1 and Listing 2.1.

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

2.7.4.1.1.3.1　解析対象集団

安全性の解析は、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を含む安全性解析対象集団に基づき実施した。無作為化試験では、割付けられた投与群に関わらず、実際に受けた投与に基づき解析を実施した。

2.7.4.1.1.3.2　併合解析の一般的な方法

連続変数は、欠測値のない被験者数（n）、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値などの記述統計量を使って要約した。カテゴリー変数については、被験者数（頻度）とパーセンテージで要約した。カテゴリー変数のベースラインからの変化についての要約は、該当する場合はシフトテーブルを用いて示した。

病歴及び有害事象は（必要に応じて）バージョンアップし、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 26.0 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化した。また、前治療薬及び併用薬は（必要に応じて）バージョンアップし、世界保健機関（WHO）ドラッグディクショナリ（WHODD）2023 年 3 月版を用いて、解剖学的治療薬（ATC）分類と一般名にコード化した。A4250-008 試験については、A4250-008 試験の CSR で提示された 72 週時の解析で使用したバージョンに基づき、MedDRA 及び WHODD のバージョン（それぞれ Version 26.0 及び 2023 年 3 月版）を用いた。A4250-003 及び A4250-005 試験の CSR に記載された有害事象及び病歴は、それ以前の MedDRA バージョン（それぞれ Version 18.1 及び 23.0）に基づいてコード化された。併合解析では、これらの試験の有害事象を MedDRA Version 26.0 に基づき再コード化、及び薬剤を WHODD 2023 年 3 月版に再コード化した。このアップコーディングにより、A4250-003 試験では 14 件、A4250-005 試験では 8 件で病歴の SOC 及び／又は PT に変更があり（付録 2.7.4.8.2 項）、A4250-003 試験では 15 件に有害事象名の変更があった（付録 2.7.4.8.3 項）が、A4250-005 試験では SOC 及び PT に変更はなかった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Listing 16.2.3.2）。

A4250-003 試験の被験者、A4250-005 試験の odevixibat 群に無作為化された被験者及び A4250-008 試験のコホート 2 の被験者については、odevixibat の初回投与前の欠測のない最後の評価値

をパラメータのベースライン値とした。A4250-005 試験のプラセボ群に無作為化された被験者については、A4250-005 試験のデータのベースライン値は、プラセボ初回投与前の欠測のない最後の評価値とした。プラセボ群に無作為化された被験者がその後 A4250-008 試験に登録され、odevixibat 120 µg/kg/日を投与された場合、A4250-005 及び A4250-008 試験の併合解析のベースライン値は、A4250-008 試験の odevixibat 投与開始前の、欠測のない最後の評価値にリセットされた。

A4250-005 試験から直接移行はせず、A4250-008 試験に登録されるまで間隔（6 ヵ月以上）が生じた患者、又は投与間隔（6 ヵ月以上）が生じた後に A4250-008 試験に再登録された患者は、A4250-008 試験の組み入れ後に別個の被験者識別番号（ID）が割り付けられ、すべての解析において別個の被験者 ID とみなされた。

各試験の結果で解析に用いた来院時評価は、各試験で定義された来院時評価に基づく。併合解析では、第 III 相の各試験の来院時評価は、A4250-005 及び A4250-008 試験双方での odevixibat の総投与期間中に設定された。例えば、A4250-005 試験で 24 週間の投与を完了した被験者については、当該被験者が引き続き参加した A4250-008 試験での 12 週時の評価は、併合解析での 36 週時に位置付けられた。詳細は[5.3.5.3-5] PFIC ISS SAP、Table 3 に示す。

2.7.4.1.1.3.3　被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースライン特性、及び曝露

A4250-003 及び A4250-005 試験の被験者の内訳は、それぞれの試験終了時の被験者の状態に基づき要約した。第 III 相試験の併合解析のデータは、A4250-008 試験に登録された被験者については 72 週時の解析時点、A4250-008 試験に登録されなかった被験者については A4250-005 試験終了時点の状態に基づき要約した。

年齢、身長、体重、体格指数（BMI）、及びその他の人口統計学的変数（例えば、年齢区分［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、人種、人種グループ、民族、国、地域）を含む人口統計学的特性を記述的に要約した。

診断からの経過年数、病型（PFIC-1、PFIC-2、及び PFIC-3、突発性の PFIC-1 及び PFIC-2、その他）、著明なそう痒症の有無、診断用遺伝子検査の結果及び遺伝子変異、成長パラメータ（Z スコア）、推定糸球体濾過量（eGFR）、血清中胆汁酸濃度（250 µmol/L 以上及び 250 µmol/L 未満）、Child-Pugh 分類及び National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group（NCI-ODWG）基準、肝生化学パラメータ［例：アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ（ALP）、総ビリルビン］、脂溶性ビタミン値［ビタミン A、E、D（25-ジヒドロキシ）、INR］、PFIC-2 被験者の胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）タイプ、ウルソデオキシコール酸（UDCA）及びリファンピシンの使用を含むベースラインの疾患特性を記述的に要約した。

病歴、手術歴、前治療薬、及び併用薬が報告されている被験者の頻度とパーセンテージを集計した。被験者が同じ ATC 分類内で複数の薬剤を使用していた場合、又は同じ薬剤を 2 回以上使用していた場合は、ATC 分類及び／又は一般名で 1 回のみカウントした。

曝露期間は、治験薬の初回投与から最終投与までの日数と定義した（両日を含む）。第 III 相試験の併合解析の曝露量は、A4250-005 試験で odevixibat を投与された場合の曝露量を含め、odevixibat の初回投与から最終投与までの日数に基づいた。治験薬のコンプライアンスについて

は、遵守率の値、及び遵守率が 80%未満、80%以上 120%以下、並びに 120%超の被験者数及び割合の記述統計量を集計した。

2.7.4.1.1.3.4 有害事象

2.7.4.1.1.3.4.1 有害事象の集計方法

すべての有害事象の集計は治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）に基づいており、TEAE は治験薬の初回投与日以降に発現した有害事象、又は治験薬の初回投与日以前から存在していたが、治験薬の初回投与日以降に重症度が悪化した有害事象とし、かつ投与期間中及び治験薬の最終投与から 28 日後までに発現した事象と定義された。

TEAE の各集計において、同一被験者内で MedDRA の同じ PT にコードされた TEAE が複数回報告された場合、その被験者は MedDRA の当該 PT で 1 回とカウントされた。同様に、同一被験者内で同じ SOC 内の TEAE が複数回報告された場合、その被験者は当該 SOC で 1 回カウントされた。

TEAE の発現割合について以下を表でまとめた。

- TEAE の発現割合の全体的な要約（TEAE の件数及び何らかの TEAE を発現した被験者数）
- SOC 及び PT 別の全 TEAE
- 第 III 相併合群における PT 別の全 TEAE の発現割合（降順）
- 因果関係別の TEAE
  明らかに関連あり（definitely）、多分関連あり（probably）、及び関連あるかもしれない（possibly）の 3 つの場合は「関連あり（related）」、多分関連なし（unlikely）及び関連なし（unrelated）の場合、「関連なし（not related）」と定義した。
  同じ SOC 内又は同じ PT で複数の TEAE が発生した被験者については、因果関係が最も悪い（治験薬との関連性が最も高い）TEAE を集計した。治験薬との関係が不明な TEAE は「関連あり」とみなされた。
- 重症度（軽度、中等度、重度）別の TEAE
  同じ SOC 内又は同じ PT で複数の TEAE が認められた被験者については、最も重症度の高い TEAE を集計した。重症度が不明な TEAE は重度とした。
- 重度の TEAE（SOC 及び PT 別）
- 治験薬と関連ありの TEAE（SOC 及び PT 別）
- 治験薬と関連ありの重度の TEAE（SOC 及び PT 別）
- 減量に至った TEAE（SOC 及び PT 別）
- 治験薬投与中断に至った TEAE（SOC 及び PT 別）
- 治験薬投与中止に至った TEAE（SOC 及び PT 別）
- 治験薬投与中止に至った治験薬と因果関係のある TEAE（SOC 及び PT 別）
- 重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）
- 治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）
- 死亡に至った TEAE（SOC 及び PT 別）
- 臨床的に重大な下痢（SOC 及び PT 別）（2.7.4.1.1.3.4.3.1 項）

- 臨床的に推奨されるビタミン補充療法に治療抵抗性の脂溶性ビタミン欠乏症（SOC 及び PT 別）（2.7.4.1.1.3.4.3.2 項）
- 脂溶性ビタミン欠乏症の続発症の可能性（SOC 及び PT 別）（2.7.4.1.1.3.4.3.2 項）
- 以下の肝臓関連の TEAE
  - 肝臓関連の TEAE［治験責任（分担）医師が PFIC に関連すると判断した TEAE］（SOC 及び PT 別）
  - DILI が疑われる TEAE［2.7.4.1.1.3.4.3.3 項で定義され、データ安全性モニタリング委員会（DSMB）により判定された TEAE］
  - 肝臓代不全の TEAE（2.7.4.1.1.3.4.3.3 項で定義され、DSMB により判定された TEAE）（SOC 及び PT 別）
  - 「薬剤に関連する肝障害−包括的検索」の MedDRA 標準検索式（SMQ）に該当する TEAE［狭域及び広域（2.7.4.1.1.3.4.3.3 項）］

以下の各 TEAE 表について、ポアソン分布に基づく曝露量で調整した発現率（EAIR）（100 人年当たりのリスク）及び 95%信頼期間（CI）を報告した。

- TEAE（SOC 及び PT 別）
- 臨床的に重大な下痢（2.7.4.1.1.3.4.3.1 項）
- 臨床的に推奨されるビタミン補充療法に治療抵抗性の脂溶性ビタミン欠乏症（2.7.4.1.1.3.4.3.2 項）
- 脂溶性ビタミン欠乏症の続発症の可能性（2.7.4.1.1.3.4.3.2 項）
- 以下の肝臓 TEAE（2.7.4.1.1.3.4.3.3 項）
  - 肝臓関連の TEAE（SOC 及び PT 別）
  - 肝代償不全の TEAE（SOC 及び PT 別）
  - 「薬剤に関連する肝障害−包括的検索」の SMQ における TEAE（狭域及び広域）

EAIR（100 人年当たり）を以下のように算出した。

- TEAE が発生した被験者数／リスクにさらされた総累積時間（年）×100
  リスクにさらされた総累積時間とは、被験者が TEAE を発現したかどうかにかかわらずリスクにさらされた時間の合計である。
- 関心のある TEAE が発生した被験者におけるリスクにさらされた時間（年）は、次のように計算された。
  （最初の事象日−解析に用いた最初の投与日 ＋1)／365.25
- 関心のある TEAE が発生しなかった被験者におけるリスクにさらされた時間は、以下の通り算出した。
  ［(最終投与日 ＋28、最後の参加日）のうちの最も早い日付−最初の投与日 ＋1］／365.25

死亡、治験薬投与後に発生した重篤な有害事象、治験薬中止に至った TEAE、減量に至った TEAE、投与中断につながった TEAE、臨床的に推奨される補充療法に治療抵抗性の脂溶性ビタ

ミン欠乏症、脂溶性ビタミン欠乏症の続発症の可能性、臨床的に重大な下痢、肝臓関連の TEAE の被験者別リストを作成した。

2.7.4.1.1.3.4.2 サブグループ解析

第 III 相併合群及び A4250-005 試験のプラセボ群における TEAE 及び重篤な有害事象を、以下の人口統計学的特性及びベースラインの疾患のサブグループについて SOC 及び PT 別に要約した。

- ベースライン時の年齢（5 歳以下、6 歳以上 12 歳以下、13 歳以上 18 歳未満、18 歳以上
- PFIC タイプ（PFIC-1、PFIC-2、その他）
- 地域［欧州、米国、その他の地域（RoW）］
- 性別（男性、女性）
- 人種グループ（白人、非白人）
- 民族（ヒスパニック系又はラテン系、ヒスパニック系又はラテン系ではない、不明
- ベースライン時の肝機能：
- Child-Pugh 分類（A、B、C）及び NCI-ODWG（標準、軽度、中等度、重度）に基づく肝機能障害のカテゴリー
- ALT［基準上限値（ULN）の 3 倍以下、ULN の 3 倍超から 5 倍以下、ULN の 5 倍超］
- 総ビリルビン（ULN の 3 倍以下、ULN の 3 倍超から 5 倍以下、ULN の 5 倍超）
- 診断からの期間（3 年以下、3 年超から 6 年以下、6 年超）
- BSEP タイプ（PFIC-2 の被験者）
- UDCA 又はリファンピシンの併用（単独又はどちらか一方）
- 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）
- 胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術の手術歴（実施あり、なし）

2.7.4.1.1.3.4.3 注目すべき有害事象の定義

試験対象集団に基づいて注目すべき TEAE 及び該当する PT を定義した。

2.7.4.1.1.3.4.3.1 臨床的に重大な下痢

臨床的に重大な下痢を、以下のいずれかとして定義する。

- 他の病因がなく 21 日以上持続する下痢。下痢の他の原因の可能性については、同時に発現している TEAE の医学的検討又は診断検査（ウイルス感染など）に基づいて判断する。
- 治験責任（分担）医師により重度であると報告された、若しくは入院が必要又は臨床的に重大な医学的事象のため重篤な有害事象として報告された下痢。
- 脱水症状を伴い、当該 TEAE 及び併用薬を医学的に検討した結果、経口又は静脈内補水及び／又はその他の治療介入が必要となった下痢。

これらの基準を満たすすべての TEAE について、MedDRA の SOC 及び PT 別に要約した。また、上記で定義した各 TEAE 発現の被験者ごとのリストを作成した。

下痢についてさらに評価を 2.7.4.1.1.3.6 項に記載し、2.7.4.2.1.5.1 項で要約した。

2.7.4.1.1.3.4.3.2 臨床的に推奨されるビタミン補充療法に治療抵抗性の脂溶性ビタミン欠乏症及び脂溶性ビタミン欠乏症の続発症の可能性

- 臨床的に推奨されるビタミン補充療法に治療抵抗性の脂溶性ビタミン欠乏症の新規発現又は悪化
  - ビタミン値の低下又はビタミン欠乏症に関連する治験責任（分担）医師が報告したすべての用語（例：ビタミン欠乏症、ビタミン A 減少、ビタミン A 欠乏）と、メディカルモニターが確認した関連する併用薬の記録
- 脂溶性ビタミン欠乏症の続発症の可能性（[5.3.5.3-5]ISS SAP の Appendix F に記載されている PT による特定 TEAE に基づく）

これらの基準を満たすすべての TEAE について、MedDRA の SOC 及び PT 別に要約した。また、上記で定義した各 TEAE 発現の被験者ごとのリストを作成した。

2.7.4.1.1.3.4.3.3 肝臓有害事象の定義及び判定

2.7.4.1.1.1.2 項及び DSMB の判定プロセス文書（A4250-005 試験 CSR Appendix 16.1.13）に記載したように、odevixibat の試験での全般的な安全性の監視に加え、A4250-005 及び A4250-008 試験の DSMB は、以下に定義する DILI の疑い、肝代償不全、及び「薬剤に関連する肝障害」の SMQ に含まれる TEAE（重度のみ）を含む肝臓関連の TEAE を発現した被験者のデータをレビューした。DSMB は、これらの基準のいずれかに該当する各症例を検討し、その病因について専門家としての意見を提示した。

A4250-001、A4250-003、A4250-005、及び A4250-008 試験における、DSMB により判定されたすべての肝臓関連の事象のデータ（最終的に判定された病因を含む）を、[5.3.5.3-5] PFIC ISS Listing 16.1 に記載した。A4250-004、A4250-007、及び A4250-013 試験では、判定を必要とする症例はなかった。

薬剤性肝障害の疑い

試験期間中、肝疾患マーカーをモニタリングするための規定（A4250-005 試験 CSR Section 10.2、A4250-008 試験 CSR Section 10.2 で概説）を以下に概説した。ULN は年齢及び性別ごとの中央検査基準値に基づく。A4250-005 及び A4250-008 試験の治験実施計画書に概説されているように、以下のいずれかの検査基準に該当した被験者は、DILI の疑いがあるとみなされ、DSMB によってレトロスペクティブなレビュー及び当該事象の病因の判定を受けた。

- ベースライン時に ALT 又は AST が正常の場合は、ALT 又は AST が ULN の 5 倍以上（ベースラインの定義は 2.7.4.1.1.3.2 項を参照）、若しくは絶対的値が 800 U/L 以上
- ALT 又は AST がベースラインで異常値の場合は、ALT 又は AST がベースラインの 3 倍以上、若しくは絶対値が 800 U/L 以上
- ベースラインで総ビリルビンが正常である場合、ALT 又は AST がベースラインの 3 倍以上又は絶対値が 300 U/L 増加（いずれか早い方）、かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超
- ALT 又は AST がベースラインで正常であった場合、ALT 又は AST が ULN の 5 倍超、若しくは LDH 及びクレアチンキナーゼ（CPK）が正常でベースラインで ALT 又は AST が ULN を超える場合、絶対値が 300 U/L 増加

- ベースライン時の総ビリルビンが 3 mg/dL 未満の場合、総ビリルビンが ULN の 2 倍超、及び溶血やギルバート症候群などの確定診断された遺伝性疾患とは無関係の総ビリルビンが ULN の 2 倍超
- ベースライン時の総ビリルビンが 3 mg/dL 以上であった場合、総ビリルビンが 3 mg/dL 超増加
- ベースライン時の INR が正常かつビタミン K 投与に治療抵抗性の場合、INR が 1.5 超増加
- ベースライン時の INR が異常かつビタミン K 投与に治療抵抗性の場合、INR が 0.4 超増加
- 臨床的肝炎の症状（例：嘔吐、悪心、及び右上腹部痛み）又は免疫学反応（発疹、若しくは 5%超の好酸球増多）のいずれかを伴い、かつ総ビリルビン及びトランスアミナーゼの増加（程度は問わない）

肝代償不全

治験責任（分担）医師が特定した TEAE、又は以下に示す Albireo 社の肝代償不全の定義に合致する TEAE は、DSMB によるレトロスペクティブなレビューと病因の判定を受けた。

- INR が 1.5 超、かつビタミン K 投与に治療抵抗性
- ベースライン後に門脈圧亢進症及び肝硬変を発症した被験者において、以下のいずれかによって示された非代償性肝硬変への移行：
  - 腹水の存在
  - 肝腎症候群
  - 門脈肺高血圧症
  - 肝肺症候群
  - 静脈瘤出血
  - 肝性脳症

薬剤に関連する肝障害

SMQ の「薬剤に関連する肝障害」に該当する重度の事象のうち、上記に記載した DILI 疑い又は肝代償不全に該当しない TEAE は、DSMB に提出され病因について独立したレビューが行われた。

海外の規制当局からの要請に基づき、「薬剤に関連する肝障害−包括的検索」の広域 SMQ 検索で報告された肝臓関連の有害事象を要約するための集計表も作成した。この SMQ には、DSMB のレビューに用いられた SMQ よりも追加的な SMQ が含まれており、これには、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」、並びに「肝臓に関連する凝固および出血障害」が含まれており、潜在的な肝毒性有害事象すべてを保守的に捉えることができる。

第 III 相試験に登録された被験者の大部分は、アミノトランスフェラーゼ値とビリルビン値が上昇した。これらの値の変動は PFIC の小児患者で起こることが知られている。そのため、Hy's law の基準を用いた肝臓の安全性の解析を実施しなかった。

2.7.4.1.1.3.5 臨床検査、バイタルサイン、及びその他の安全性評価項目

臨床検査の結果を A4250-005 試験（投与群別）、並びに A4250-005 及び A4250-008 試験の併合データについて要約した。これらの解析では、odevixibat の最終投与から 28 日後までの臨床検査データが含まれた。血液学的検査、生化学検査、尿検査、凝固検査、及びビタミン値については、報告された値、並びにベースラインからベースライン後の各来院及びデータカットオフ時点の最終評価時までの変化を含め、記述統計量を用いて要約した。COVID-19 又はその他の理由により中央検査機関のデータが入手できない場合は、各地域の検査機関のデータを使用した。

特定の検査項目については、ベースライン値からベースライン後の最高値及び最低値への変化について、基準範囲に基づき低値、正常範囲、高値に分類するシフトテーブルを作成した。

ALT、AST、及び総ビリルビンについては、以下の分類［DILI ガイダンス及び有害事象共通用語規準（CTCAE）による］に基づくシフトテーブルを作成した：

- ALT 及び AST：ULN の 3 倍以下、ULN の 3 倍超 5 倍以下、ULN の 5 倍超 10 倍以下、ULN の 10 倍超
- 総ビリルビン：ULN の 2 倍以下、ULN の 2 倍超

ALT、AST、総ビリルビン、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（γ-GT）、ALP、INR、ビタミン A、ビタミン E、及びビタミン D については、臨床検査値の平均値±標準誤差及びベースラインからの平均変化量のグラフを来院ごとに作成した。すべての臨床検査値についてボックスプロット及び箱ひげ図を作成した。

重篤な薬物肝毒性の評価（eDISH）のプロットは、ベースライン及びベースライン後の肝機能（ALT 対総ビリルビン）について提示した。ベースラインの eDISH プロットは、ALT ベースライン値対総ビリルビンの併発レベルを基準値上限（ULN）の倍数として示した。ベースライン後の eDISH プロットは、投与期間中の ALT ピーク値対 ALT ピークから 30 日以内の総ビリルビンピーク値の併発レベルを ULN の倍数として示した。さらに、修正された eDISH プロットでは、ALT ピーク値対総ビリルビンピーク値の併発レベルを個々の被験者のベースライン値の倍数として示した。これらに対応する要約表を作成した。

バイタルサインの各測定値（体温、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、呼吸数、体重、身長、及び BMI）と、ベースライン後の各来院時及び最終評価時までのバイタルサインのベースラインからの変化を、A4250-005 試験（投与群ごと）、並びに A4250-005 及び A4250-008 試験の併合データ（A4250-008 試験の被験者についてはデータカットオフ時）について示した。特定のバイタルサインデータのベースライン値からベースライン後の最高値及び最低値について、基準範囲に対する低値、基準値内、高値に分類されたシフトテーブルを作成した。

身体観察での所見について、正常、臨床的に重大でない異常、臨床的に重大な異常に分類した結果を含め、ベースラインから最終来院日までの変化を身体部位別でシフトテーブルを作成した。

リーデル葉、門脈、脾臓を含む肝臓の腹部超音波検査評価、及びベースラインからの変化についてシフトテーブルを作成した。

2.7.4.1.1.3.6 解析計画の変更

[5.3.5.3-5]PFIC ISS SAP で計画された解析から以下の変更を統計解析計画書（SAP）の最終化後に実施した。

- ISS SAP によると、前治療薬とは「（当該治験における）被験薬の初回投与日から 3 ヵ月以内に被験者が使用したすべての薬剤で、被験薬の初回投与日前に使用中止日が記録されているもの」である。この定義を A4250-005 試験でプラセボが投与された被験者の併用薬を含むよう修正した。
- 下痢関連 TEAE の発現割合の全体的な概要を提供するために、PT 用語（下痢、血性下痢、軟便）、並びにこれらの各 PT 及びこれらの 3 事象を統合した結果について下痢エピソード及び治験薬と関連のある下痢エピソードの概要（各エピソードの持続時間、被験者 1 例あたりのエピソード数、下痢発現までの時間）を示す追加の表が作成された。

2.7.4.1.1.4 A4250-J005 試験 [5.3.5.1-2]

A4250-J005 試験のデータは海外試験のデータと併合せず、個別に示す。

2.7.4.1.1.4.1 解析対象集団

治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。

2.7.4.1.1.4.2 解析の一般的な方法

統計解析方法については A4250-J005 試験 SAP（第 3.0 版、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）に記載した。

2.7.4.1.1.4.3 被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースライン特性、曝露

2.7.4.1.1.4.3.1 被験者の内訳

コホート別に以下を要約した。

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

2.7.4.1.1.4.3.2 被験者背景及び他のベースライン特性

最大の解析対象集団（FAS）を対象として、被験者背景及び他のベースライン特性（既往歴及び手術歴を含む）の一覧を作成した。

2.7.4.1.1.4.4 有害事象の集計方法

治験薬投与後からフォローアップ期間に発現した TEAE、副作用を集計対象とした。

2.7.4.1.1.4.5 サブグループ解析

サブグループ解析は実施しなかった。

2.7.4.1.1.4.6 注目すべき有害事象の定義

PFIC 患者は、下痢、吸収不良、脂溶性ビタミン欠乏症、凝固異常症、肝生化学パラメータ（ALT、AST、総ビリルビン、ALP、及びγ-GT）の異常、臨床的に診断された肝炎並びに胆汁

うっ滞の増悪を伴う肝機能障害など、複数の合併症を有することが知られている。これに基づいて、臨床的に重大な下痢、臨床的に推奨されるビタミン補給に治療抵抗性の脂溶性ビタミン欠乏症の新規発現又は悪化、ビタミン欠乏症の続発症の可能性及び肝臓関連の事象などの注目すべき有害事象について集計を行った（2.7.4.2.1.5 項）。

2.7.4.1.1.4.7 臨床検査、バイタルサイン、及びその他の安全性評価項目

来院時ごとに、バイタルサイン及び臨床検査（生化学検査、血液学的検査、尿検査等）の測定値及びベースラインからの変化量の集計を行った。また、身体所見結果、併用治療及び画像評価（腹部超音波）の結果についても、ベースライン時及びその後の各来院時の結果についても記述的に要約した。

2.7.4.1.1.4.8 解析計画の変更

本治験の SAP は FPI（First Patient In）実施前に第 1.0 版として確定した（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。その後、治験実施計画書の改訂点を反映し、第 2.0 版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、第 3.0 版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）とした。SAP 第 1.0 版からの大きな変更はなかった。

なお、主要評価項目である痒み評価に関して、解析帳票を追加出力することとした（詳細は SAP 5.2.2 項を参照）。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 被験者の内訳

2.7.4.1.2.1.1 A4250-005 試験 [5.3.5.1-1]、A4250-008 試験 [5.3.5.2-1]、及び A4250-003 試験 [5.3.5.2-2]

併合解析における安全性解析対象集団の被験者の内訳の概要を表 2.7.4-5 に示す。

全体として、海外第 II 相及び第 III 相試験で odevixibat を 1 回以上投与され、安全性解析対象集団に含まれた被験者は、A4250-003 試験で 20 例、A4250-005 及び A4250-008 試験の併合（第 III 相併合群）で 121 例の合計 141 例であった。第 III 相併合群に含まれる 121 例は以下のグループから構成される。

- A4250-005 試験で odevixibat 40 µg/kg/日又は 120 µg/kg/日の投与を受けた 42 例。うち 37 例は A4250-008 試験でも odevixibat 120 µg/kg/日の投与を受けた。
- A4250-005 試験でプラセボが投与され、A4250-008 試験に移行し odevixibat 120 µg/kg/日の投与を受けた 19 例。
- A4250-008 試験のコホート 2 で odevixibat 40 又は 120 µg/kg/日が投与された 60 例。

併合解析のための 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で、第 III 相併合群の 121 例のうち 90 例（74%）が odevixibat による投与を継続しておらず（完了／中止）、31 例（26%）が A4250-008 試験の任意の継続投与期間で投与を継続していた。

Odevixibat による投与を継続していない 90 例のうち、試験治療を完了したのは 10 例であり、その内訳は、A4250-005 試験で 40 µg/kg/日が投与され、A4250-008 試験に組み入れられなかった 1 例（A4250-005 試験 CSR、Listing 16.2.1.3）、A4250-008 試験で 72 週間の投与期間を完了した 9 例［うち市販薬への移行が 7 例（A4250-008 試験 CSR、Listing 16.2.1.3）、任意の継続投与期間への移行を選択しなかった被験者が 2 例］であった。合計 80 例が治験薬の投与を受けていなかっ

た。治験薬投与中止の主な理由は、市販 odevixibat に移行、又は償還／コンパッショネートユースプログラムに移行（37 例、31%）であった。121 例中 11 例（9%）が有害事象のため odevixibat 投与を中止し、その中止時期の内訳は、A4250-005 試験が 1 例、A4250-008 試験の主要な 72 週間の投与期間中が 9 例、及び任意の継続投与期間中が 1 例であった。治験薬投与中止に至った TEAE に関する考察は 2.7.4.2.1.8.3 項に記載した。安全性解析対象集団における地域別の被験者の内訳の概要を[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.1.2.1 に示す。

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）

Category	Study A4250-003[a] (All Doses Combined)		Study A4250-005 (By Treatment)			Studies A4250-005/ A4250-008 pooled
	PFIC Patients (N=10) n (%)	All Other Patients (N=10) n (%)	Placebo (N=20) n (%)	40 µg/kg/day (N=23) n (%)	120 µg/kg/day (N=19) n (%)	Odevixibat All Doses[b] (N=121) n (%)
Treated	10 (100.0)	10 (100.0)	20 (100.0)	23 (100.0)	19 (100.0)	121 (100)[c]
Study A4250-003: 4-week Treatment Period						
Completed Treatment	10 (100.0)[d]	10 (100.0)[d]	N/A	N/A	N/A	N/A
Study A4250-005: 24-week Treatment Period						
Completed Treatment	N/A	N/A	15 (75.0)	18 (78.3)	16 (84.2)	N/A
Discontinued Treatment	N/A	N/A	5 (25.0)	5 (21.7)	3 (15.8)	N/A
Primary Reasons for Discontinuation:						
Lack of Efficacy/Intolerable Symptoms (Rolled Over Early to Study A4250-008)	N/A	N/A	5 (25.0)	4 (17.4)	2 (10.5)	N/A
Adverse Event[e]	N/A	N/A	0	0	1 (5.3)	N/A
Other[e]	N/A	N/A	0	1 (4.3)	0	N/A
Study A4250-008: Week 72 Treatment Period						
Completed 72 Weeks of Treatment in Study A4250-008	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	83 (68.6)
Discontinued Treatment Prior to Week 72 of Study A4250-008	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	38 (31.4)
Primary Reasons for Discontinuation:						
Adverse Event	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	10 (8.3)[f]
Withdrawal of Consent/Assent	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	9 (7.4)
Did Not Rollover from Study A4250-005 to Study A4250-008	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	3 (2.5)
Lost to Follow Up	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1 (0.8)
Physician Decision	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1 (0.8)
Other	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	14 (11.6)[g]

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）（続き）

Category	Study A4250-003[a] (All Doses Combined)		Study A4250-005 (By Treatment)			Studies A4250-005/ A4250-008 pooled
	PFIC Patients (N=10) n (%)	All Other Patients (N=10) n (%)	Placebo (N=20) n (%)	40 µg/kg/day (N=23) n (%)	120 µg/kg/day (N=19) n (%)	Odevixibat All Doses[b] (N=121) n (%)
Study A4250-008: Optional Extension Period						
Not Enrolled in Optional Extension	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	9 (7.4)[h]
Enrolled in Optional Extension	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	74 (61.2)
Ongoing in Optional Extension	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	31 (25.6)
Discontinued Optional Extension Early	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	43 (35.5)
Primary Reasons for Discontinuation:						
Transition to Commercial Drug	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	33 (27.3)
Adverse Event	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1 (0.8)
Withdrawal of Consent/Assent	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1 (0.8)
Physician Decision	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1 (0.8)
Other	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	7 (5.8)[i]

AE: adverse event; CRF: case report form; N/A: not applicable; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis.

a Study A4250-003 evaluated doses of 10, 30, 60, 100, and 200 µg/kg/day administered for 4 weeks. A total of 24 patient treatment courses were administered in 20 unique patients across the 5 dose cohorts. Four patients who completed their initial cohort were re-enrolled in a second cohort, as permitted by the protocol. Of those 4 patients, 3 had an underlying diagnosis of PFIC and 1 had intrahepatic cholestasis associated with microvillous atrophy.

b Includes patients who received odevixibat only on Study A4250-005 without going on Study A4250-008, patients who received placebo or odevixibat on Study A4250-005 who went on to receive odevixibat in Study A4250-008, and patients in Cohort 2 of Study A4250-008.

c All 56 patients enrolled in Study A4250-005 who elected to rollover had received treatment in Study A4250-008 and 60 patients from Study A4250-008 in Cohort 2 are included in the Pooled Phase 3 group.

d Treatment completion data for Studies A4250-005 and A4250-008 were pulled from the End of Treatment CRF page. For Study A4250-003, there was no End of Treatment CRF page, so data were pulled from the disposition table.

e These data are also included in the Pooled Phase 3 column under the 72-week treatment period for Study A4250-008; see Footnotes f and g.

f Includes 9 patients who discontinued due to AE during Study D4250-008 and 1 patient during Study A4250-005 (see Section 2.1.8.3).

g Referred to/underwent liver transplantation (5 patients), unsatisfactory results regarding itching (4 patients), transition to commercial product or reimbursement programme (3 patients), withdrawal of assent (1 patient), and non-compliance/inability to travel to the site (1 patient) (CSR A4250-005 Listing 16.2.1.3 and CSR A4250-008 Listing 16.2.1.3).

h Seven (7) placed on commercial product and for 2 patients the reason was not reported (CSR A4250-008 Listing 16.2.1.3).

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

Data cutoff: [redacted]20[redacted]

Source: [5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.1.2, CSR A4250-005 Table 14.1.1, and CSR A4250-003 Table D1.1.

2.7.4.1.2.1.2 A4250-J005 試験 [5.3.5.1-2]

被験者の内訳を表 2.7.4-6 に示す。

コホート 1 では 2 例から同意を取得し、2 例に治験薬を投与した。

コホート 2 では 4 例から同意を取得し、このうち 1 例に治験薬を投与した。3 例はスクリーニング期間脱落となり治験薬は投与しなかった［選択基準（3）に抵触：2 例、除外基準（14）に抵触：1 例］。

コホート 1 及びコホート 2 のいずれでも、データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに中止例はなく、全被験者が本治験を継続中である。

表 2.7.4-6 被験者の内訳（A4250-J005 試験：同意取得例）

	Cohort 1	Cohort 2
	n (%)	n (%)
Informed consent obtained	2 (100.0)	4 (100.0)
Informed consent obtained but not treated	0 (0.0)	3 (75.0)
Treated investigational product	2 (100.0)	1 (25.0)
Completed study	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued from study	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: [5.3.5.1-2] A4250-J005 CSR 表 10.1-1

2.7.4.1.2.2 曝露状況

2.7.4.1.2.2.1 A4250-005 試験 [5.3.5.1-1]、A4250-008 試験 [5.3.5.2-1]、及び A4250-003 試験 [5.3.5.2-2]

安全性解析集団における海外第 II 相及び第 III 相試験の投与期間及び服薬コンプライアンス（第 III 相試験のみ）をそれぞれ表 2.7.4-7 及び[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.1.9 に示す。

前述のとおり、A4250-005 試験は 24 週間の試験であり、本試験から適格な被験者が 72 週間の A4250-008 試験に移行することができた。A4250-005 試験では、全ての投与群で曝露期間の中央値は約 24 週間であり、服薬コンプライアンスの中央値は高かった（全ての投与群で 90%超）。

第 III 相併合群における odevixibat の全投与期間を通じて、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点までの曝露期間の中央値は 102.0 週間（約 24 ヵ月）であり、その範囲は 4～272 週間であった。全体では、カットオフ日時点で 121 例中 100 例（83%）が 52 週間以上、87 例（72%）が 72 週間以上、64 例（53%）が 96 週間以上の投与を受けていた。合計の曝露量の人年数は 274.5 年であった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.1.8）。

全被験者における服薬コンプライアンスの中央値は 95%であった。

4 週間投与の A4250-003 試験では、曝露期間の中央値は 6.1 週間であり、その範囲は 6～13.4 週間であった。4 週間を超える曝露期間は、治験実施計画書で認められた 2 回目の 4 週間の投与コースを受けた 4 例によるもので、両投与コースにわたる曝露期間の合計が含まれた。本治験における服薬コンプライアンスは 96%であった（A4250-003 試験 CSR Table D5.1）。

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）

Category Statistic	Study A4250-003[a] (All Doses Combined)		Study A4250-005 (By Treatment)			Studies A4250-005/ A4250-008 pooled
	PFIC Patients (N=10) n (%)	All Other Patients (N=10) n (%)	Placebo (N=20) n (%)	40 µg/kg/day (N=23) n (%)	120 µg/kg/day (N=19) n (%)	Odevixibat All Doses[b] (N=121) n (%)
Duration of exposure (weeks)						
N	10	10	20	23	19	121
Mean (standard deviation)	8.1 (3.20)	6.8 (1.78)	21.6 (4.57)	21.7 (4.95)	21.7 (5.83)	118.36 (72.15)
Median	6.1	6.1	23.7	23.9	23.9	102.00
Minimum, maximum	6, 13.4	6, 11.9	11.7, 29.1	10.7, 25.9	4, 27.6	4, 272
Total Patient-Years of Exposure	1.6	1.3	8.3	9.5	7.9	274.5
Duration category, n (%)						
< 4 weeks	0	0	0	0	0	0
≥ 4 - < 8 weeks	7 (70.0)	9 (90.0)	0	0	1 (5.3)	3 (2.5)
≥ 8 - < 12 weeks	0	1 (10.0)	1 (5.0)	3 (13.0)	1 (5.3)	2 (1.7)
≥ 12 - < 16 weeks	3 (30.0)	0	2 (10.0)	1 (4.3)	1 (5.3)	1 (0.8)
≥ 16 - < 20 weeks	N/A	N/A	2 (10.0)	1 (4.3)	0	2 (1.7)
≥ 20 - < 24 weeks	N/A	N/A	11 (55.0)	12 (52.2)	10 (52.6)	1 (0.8)
≥ 24 - < 28 weeks	N/A	N/A	3 (15.0)	6 (26.1)	6 (31.6)	4 (3.3)
≥ 28 - < 32 weeks	N/A	N/A	1 (5.0)	0	0	1 (0.8)
≥ 32 - < 36 weeks	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0
≥ 36 - < 40 weeks	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	4 (3.3)
≥ 40 - < 44 weeks	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0
≥ 44 - < 48 weeks	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2 (1.7)
≥ 48 – < 52 weeks	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1 (0.8)
≥ 52 – < 72 weeks	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	13 (10.7)
≥ 72 – < 84 weeks	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	10 (8.3)
≥ 84 – < 96 weeks	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	13 (10.7)
≥ 96 – < 120 weeks	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	16 (13.2)
≥ 120 – < 144 weeks	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	6 (5.0)
≥ 144 – < 168 weeks	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	10 (8.3)
≥ 168 – < 192 weeks	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	10 (8.3)
≥ 192 – < 216 weeks	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	4 (3.3)
≥ 216 – < 240 weeks	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	7 (5.8)

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）（続き）

Category Statistic	Study A4250-003[a] (All Doses Combined)		Study A4250-005 (By Treatment)			Studies A4250-005/ A4250-008 pooled
	PFIC Patients (N=10) n (%)	All Other Patients (N=10) n (%)	Placebo (N=20) n (%)	40 µg/kg/day (N=23) n (%)	120 µg/kg/day (N=19) n (%)	Odevixibat All Doses[b] (N=121) n (%)
≥ 240 – < 264 weeks	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	10 (8.3)
≥ 264 – < 288 weeks	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1 (0.8)

N/A: not applicable; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis.

a Study A4250-003 evaluated doses of 10, 30, 60, 100, and 200 µg/kg/day administered for 4 weeks. A total of 24 patient treatment courses were administered in 20 unique patients across the 5 dose cohorts. Four patients who completed their initial cohort were re-enrolled in a second cohort, as permitted by the protocol. Of those 4 patients, 3 had an underlying diagnosis of PFIC and 1 had intrahepatic cholestasis associated with microvillous atrophy.

b Includes patients who received odevixibat only on Study A4250-005 without going on Study A4250-008, patients who received placebo or odevixibat on Study A4250-005 who went on to receive odevixibat in Study A4250-008, and patients in Cohort 2 of Study A4250-008.

Note: For the pooled Phase 3 presentation, exposure is based on the time from the first to the last dose of odevixibat, including exposure during Study A4250-005 and Study A4250-008.

Data cutoff: [redacted]20[redacted]

Source: [5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.1.8.

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

治験薬投与一覧を表 2.7.4-8 に示す。

SAF での 1 日用量（Daily Dosage）は、コホート 1 の 1 例（被験者番号：[redacted]）では 400～1800 µg/day、他の 1 例（被験者番号：[redacted]）では 400～1200 µg/day であり、コホート 2 の 1 例（被験者番号：[redacted]）では 800～2400 µg/day であった。

投与開始から 24 週時までの服薬率は、コホート 1 では 100.00%、コホート 2 では 98.80%であった。

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

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］

Subject No	Cohort	Age (years)	Sex	Start Date	End Date	Daily Dosage (µg)	Reasons for Not Taking The Medication
[redacted]	Cohort 2	[redacted]	Male	20[redacted]	20[redacted]	800	-
				20[redacted]	20[redacted]	-	Other(Possibility of forgetting to take medicine)
				20[redacted]	20[redacted]	800	-
				20[redacted]	-	2400	-
[redacted]	Cohort 1	[redacted]	Female	20[redacted]	20[redacted]	400	-
				20[redacted]	20[redacted]	1200	-
				20[redacted]	-	1800	-
[redacted]	Cohort 1	[redacted]	Female	20[redacted]	20[redacted]	400	-
				20[redacted]	-	1200	-

Source: [5.3.5.1-2] A4250-J005 CSR 表 11.3-1.

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

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性

2.7.4.1.3.1.1 A4250-005 試験 [5.3.5.1-1]、A4250-008 試験 [5.3.5.2-1]、及び A4250-003 試験 [5.3.5.2-2]

安全性解析対象集団における人口統計学的特性を表 2.7.4-9 に示す。

第 III 相併合群では、121 例の年齢の中央値は 3.6 歳であり、その範囲は 4 ヵ月～26 歳であった。大部分の被験者は 5 歳以下（121 例中 79 例、65%）であり、6～12 歳は 25 例（21%）、13～18 歳未満は 10 例（8%）、18 歳以上は 7 例（6%）であった。男性の割合は 55%であり、大部分の被験者は白人（104 例、86%）、ヒスパニック及びラテン系以外（91%）であった。被験者の半数超は欧州の治験実施医療機関で登録され（63 例、52%）、欧米以外の国では 40 例（33%）、米国では 18 例（15%）が登録された。

概して、A4250-005 試験における 3 つの投与群間の人口統計学的特性は類似していた。年齢の中央値は odevixibat 40 µg/kg/日群で 3.2 歳、120 µg/kg/日群で 4.9 歳、及びプラセボ群で 2.8 歳であった。いずれの投与群でも、被験者の大部分は 6 ヵ月から 5 歳以下であった。Odevixibat

40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群の被験者の半数超が女性（52%及び 58%）であったが、プラセボ群では女性は 40%であった。A4250-005 試験では、人種及び民族の人口統計学的特性は投与群間で類似していた。

A4250-003 試験に組み入れられた PFIC 患者の人口統計学的特性は、第 III 相併合群と類似していた。A4250-003 試験では、PFIC 患者（中央値 4.0 歳）は、他の胆汁うっ滞性肝疾患患者（中央値 7.5 歳）と比べて低年齢であった。

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）

Category Statistic	Study A4250-003[a] (All Doses Combined)		Study A4250-005 (By Treatment)			Studies A4250-005/ A4250-008 pooled
	PFIC Patients (N=10) n (%)	All Other Patients (N=10) n (%)	Placebo (N=20) n (%)	40 µg/kg/day (N=23) n (%)	120 µg/kg/day (N=19) n (%)	Odevixibat All Doses[b] (N=121) n (%)
Sex, n (%)						
Female	3 (30.0)	5 (50.0)	8 (40.0)	12 (52.2)	11 (57.9)	55 (45.5)
Male	7 (70.0)	5 (50.0)	12 (60.0)	11 (47.8)	8 (42.1)	66 (54.5)
Age[c] (years)						
n	10	10	20	23	19	121
Mean (standard deviation)	5.3 (4.81)	7.8 (4.85)	3.8 (3.85)	3.9 (3.66)	5.2 (4.19)	5.9 (6.0)
Median	4.0	7.5	2.8	3.2	4.9	3.6
Minimum, maximum	1, 17	1, 15	0.5, 15	0.6, 15.9	1, 13.2	0.3, 26
Age category, n (%)						
≤ 5 years	6 (60.0)	3 (30.0)	16 (80.0)	17 (73.9)	14 (73.7)	79 (65.3)
6 to 12 years	3 (30.0)	5 (50.0)	3 (15.0)	5 (21.7)	4 (21.1)	25 (20.7)
13 to < 18 years	1 (10.0)	2 (20.0)	1 (5.0)	1 (4.3)	1 (5.3)	10 (8.3)
≥ 18 years	0	0	0	0	0	7 (5.8)
Race, n (%)						
White[d]	N/A	N/A	17 (85.0)	18 (78.3)	17 (89.5)	104 (86.0)
Black or African American	N/A	N/A	0	2 (8.7)	0	4 (3.3)
Asian[e]	N/A	N/A	2 (10.0)	2 (8.7)	1 (5.3)	7 (5.8)
American Indian or Alaska Native	N/A	N/A	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	N/A	N/A	0	0	0	0
Other	N/A	N/A	1 (5.0)	1 (4.3)	1 (5.3)	6 (5.0)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	N/A	N/A	1 (5.0)	0	0	3 (2.5)
Not Hispanic or Latino	N/A	N/A	19 (95.0)	23 (100.0)	19 (100.0)	110 (90.9)
Unknown	N/A	N/A	0	0	0	8 (6.6)
Region, n (%)						
United States	0	0	3 (15.0)	2 (8.7)	3 (15.8)	18 (14.9)
Europe	10 (100.0)	10 (100.0)	12 (60.0)	13 (56.5)	10 (52.6)	63 (52.1)
Rest of World	0	0	5 (25.0)	8 (34.8)	6 (31.6)	40 (33.1)

CRF: case report form; N/A: not applicable; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis.

a Study A4250-003 evaluated doses of 10, 30, 60, 100, and 200 µg/kg/day administered for 4 weeks. A total of 24 patient treatment courses were administered in 20 unique patients across the 5 dose cohorts. Four patients who completed their initial cohort were re-enrolled in a second cohort, as permitted by the protocol. Of those 4 patients, 3 had an underlying diagnosis of PFIC and 1 had intrahepatic cholestasis associated with microvillous atrophy.

b Includes patients who received odevixibat only on Study A4250-005 without going on Study A4250-008, patients who received placebo or odevixibat on Study A4250-005 who went on to receive odevixibat in Study A4250-008, and patients in Cohort 2 of Study A4250-008.

c For patients from France and Germany, only birth year (actual year) is collected on the CRF, and age is calculated based on collected age months and age years from the external file except for 3 patients in Cohort 2 from France. For these 3 patients in Cohort 2 from France, their ages may not be accurate since only the birth year is correctly collected, and accurate age months and age years are not available.

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

e Patients [redacted] and [redacted] are mixed Asian and identified as Asian patients.

Data cutoff: [redacted]

Source: [5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.1.3.

身長、体重、BMI の実測値及び Z スコアを含むベースライン時の身体測定値を表 2.7.4-10 に示す。

第 III 相併合群では、身長及び体重の中央値はそれぞれ 92.2 cm、14.8 kg であった。PFIC 患者でよくみられる成長障害と一致して、年齢に対する身長及び体重の Z スコアの中央値はそれぞれ-1.63、-0.90 であり、同年代に比べて成長が遅延していた。

A4250-005 試験について、投与群間の Z スコアを検討したところ、プラセボ群及び 120 µg/kg/日群の被験者は、40 µg/kg/日群と比較して、身長及び体重を含め、成長がさらに遅延していた。

A4250-003 試験の PFIC 患者の身長及び体重の中央値は、第 III 相併合群の被験者と同等であった。

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）

Category Statistic	Study A4250-003[a] (All Doses Combined)		Study A4250-005 (By Treatment)			Studies A4250-005/ A4250-008 pooled
	PFIC Patients (N=10) n (%)	All Other Patients (N=10) n (%)	Placebo (N=20) n (%)	40 µg/kg/day (N=23) n (%)	120 µg/kg/day (N=19) n (%)	Odevixibat All Doses[b] (N=121) n (%)
Height (cm)						
N	10	10	20	23	19	120
Mean (standard deviation)	103.9 (27.74)	119.3 (29.98)	89.0 (24.37)	92.3 (20.15)	98.5 (22.78)	102.8 (31.50)
Median	96.75	112.35	83.05	84.20	93.50	92.15
Minimum, maximum	75, 163.5	70.5, 159	65, 152	66.5, 155.5	63.7, 146.5	62.8, 183.5
Height Deficit Z-score						
n	10	10	20	23	19	116
Mean (standard deviation)	-1.5 (0.79)	-1.2 (1.27)	-2.3 (1.52)	-1.5 (1.29)	-2.1 (1.62)	-1.8 (1.58)
Median	-1.56	-0.95	-2.02	-1.52	-1.80	-1.63
Minimum, maximum	-2.8, -0.3	-3.3, 0.3	-4.7, 0.8	-3.6, 1.1	-5.6, 0.4	-5.6, 2.0
Weight (kg)						
n	10	10	20	23	19	121
Mean (standard deviation)	20.1 (14.52)	26.6 (16.16)	14.5 (9.79)	15.5 (9.81)	17.6 (9.57)	20.4 (15.97)
Median	15.45	20.90	11.44	11.60	14.85	14.80
Minimum, maximum	9.1, 57.5	7.4, 52	5.7, 44.5	7.2, 55.2	5.6, 39.9	5.6, 86.5
Weight Deficit Z-score						
n	10	10	20	23	19	117
Mean (standard deviation)	-0. 9 (0.98)	-1.0 (1.01)	-1.5 (1.43)	-0.7 (1.28)	-1.2 (1.50)	-1.1 (1.34)
Median	-0.81	-0.82	-1.07	-0.36	-1.03	-0.90
Minimum, maximum	-2.7, 0.5	-2.8, 0.3	-4.3, 0.6	-3.9, 1.1	-4.8, 1.4	-5.0, 1.4
Body mass index (kg/m^2)						
n	10	10	20	23	19	120
Mean (standard deviation)	17.1 (1.84)	16.6 (2.77)	16.7 (1.59)	17.0 (1.82)	16.9 (2.19)	17.0 (2.30)
Median	16.64	15.97	17.00	16.80	16.50	16.60
Minimum, maximum	14.8, 21.6	12.7, 21.4	13.4, 19.3	13.5, 22.8	13.9, 23	13.1, 28.8

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）（続き）

Category Statistic	Study A4250-003[a] (All Doses Combined)		Study A4250-005 (By Treatment)			Studies A4250-005/ A4250-008 pooled
	PFIC Patients (N=10) n (%)	All Other Patients (N=10) n (%)	Placebo (N=20) n (%)	40 µg/kg/day (N=23) n (%)	120 µg/kg/day (N=19) n (%)	Odevixibat All Doses[b] (N=121) n (%)
Body Mass Index Deficit Z-score						
n	10	10	20	23	19	116
Mean (standard deviation)	0.4 (0.71)	-0.5 (1.15)	0.1 (1.38)	0.4 (0.91)	0.3 (1.19)	0.1 (1.13)
Median	0.27	-0.29	0.18	0.34	0.46	0.30
Minimum, maximum	-0.4, 1.4	-3.1, 0.7	-3.2, 1.8	-2.1, 2.5	-2.3, 2	-2.9, 2.5

PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis.

a Study A4250-003 evaluated doses of 10, 30, 60, 100, and 200 µg/kg/day administered for 4 weeks. A total of 24 patient treatment courses were administered in 20 unique patients across the 5 dose cohorts. Four patients who completed their initial cohort were re-enrolled in a second cohort, as permitted by the protocol. Of those 4 patients, 3 had an underlying diagnosis of PFIC and 1 had intrahepatic cholestasis associated with microvillous atrophy.

b Includes patients who received odevixibat only on Study A4250-005 without going on Study A4250-008, patients who received placebo or odevixibat on Study A4250-005 who went on to receive odevixibat in Study A4250-008, and patients in Cohort 2 of Study A4250-008.

Note: The summary is based on linear growth deficit (height [cm], weight [kg] and body mass index [kg/m^2] for age) compared to a standard growth curve (z-score, standard deviation from P50 standard growth curve), calculated by using the software or methods from the Centers for Disease Control website for patients with age ≥ 2 years, and from the World Health Organization website for patients with age < 2 years old.

Data cutoff: [redacted]20[redacted]

Source: [5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.1.3 and Table 14.1.4.

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

最大の解析対象集団（FAS）における人口統計学的特性及び他のベースライン特性の要約を表2.7.4-11に示す。

FASに採用された被験者のうち、コホート1では女性が2/2例（100.0%）であり、年齢は[redacted]歳及び[redacted]歳、コホート2では男性が1/1例（100.0%）であり、年齢は[redacted]歳であった。

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

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

併用薬「有」はコホート1では2/2例（100.0%）、コホート2では1/1例（100.0%）であった。

併用薬のうち有害事象に対して使用された薬剤は、コホート1の1例（被験者番号：[redacted]）でparacetamol、carbocisteine、及びambroxol hydrochloride（COVID-19）、carbocisteine、levocetirizine dihydrochloride、及びtranexamic acid（上気道感染）、他の1例（被験者番号：[redacted]）でlevocetirizine dihydrochloride（蕁麻疹）、tipepidine hibenzate、carbocisteine、及びprocaterol hydrochloride（上咽頭炎）であった。

手術歴「有」はコホート1では0/2例（0.0%）であった。コホート2では1/1例（100.0%）（被験者番号：[redacted]）であり、本治験組入れ前に胆道カテーテル挿入を行った。

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］

	Cohort 1 (N=2)	Cohort 2 (N=1)
Age Category 1 (year)		
3 to 5 months	0 (0.0)	0 (0.0)
6 months to 5 years	1 (50.0)	0 (0.0)
6 to 12 years	1 (50.0)	1 (100.0)
13 to 18 years	0 (0.0)	0 (0.0)
>=19 years	0 (0.0)	0 (0.0)
Age Category 2 (year)		
<8 years	2 (100.0)	0 (0.0)
>=8 years	0 (0.0)	1 (100.0)
Age (year)		
n	2	1
Mean(S.D.)	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]
[Q1 , Q3]	[redacted]	[redacted]
[Min , Max]	[redacted]	[redacted]

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］（続き）

	Cohort 1 (N=2)	Cohort 2 (N=1)
Sex		
Male	0 (0.0)	1 (100.0)
Female	2 (100.0)	0 (0.0)
Race		
Japan	2 (100.0)	1 (100.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnicity		
Japan	2 (100.0)	1 (100.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)
Type of PFIC		
PFIC-1 (mutations in the ATP8B1 gene)	1 (50.0)	1 (100.0)
PFIC-2 (mutations in the ABCB11 gene)	1 (50.0)	0 (0.0)
PFIC-3 (mutations in the ABCB4 gene)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)
Medical History		
Yes	1 (50.0)	0 (0.0)
No	1 (50.0)	1 (100.0)
Complications		
Yes	2 (100.0)	1 (100.0)
No	0 (0.0)	0 (0.0)
Surgical History		
Yes	0 (0.0)	1 (100.0)
No	2 (100.0)	0 (0.0)
Liver Biopsy		
Yes	1 (50.0)	0 (0.0)
No	1 (50.0)	1 (100.0)
Prior Medications		
Yes	2 (100.0)	1 (100.0)
No	0 (0.0)	0 (0.0)
Concomitant Drug		
Yes	2 (100.0)	1 (100.0)
No	0 (0.0)	0 (0.0)
Weight (kg)		
n	2	1
Mean(S.D.)	10.30 (2.97)	22.20 (-)
Median	10.30	22.20
[Q1 , Q3]	[8.20 , 12.40]	[22.20 , 22.20]
[Min , Max]	[8.2 , 12.4]	[22.2 , 22.2]
Height (cm)		
n	2	1
Mean(S.D.)	73.90 (14.00)	116.00 (-)
Median	73.90	116.00
[Q1 , Q3]	[64.00 , 83.80]	[116.00 , 116.00]
[Min , Max]	[64 , 83.8]	[116 , 116.0]
BMI (kg/m^2)		
n	2	1
Mean(S.D.)	18.84 (1.67)	16.50 (-)
Median	18.84	16.50
[Q1 , Q3]	[17.66 , 20.02]	[16.50 , 16.50]
[Min , Max]	[17.66 , 20.02]	[16.5 , 16.5]

BMI: Body mass index; PFIC: Progressive familial intrahepatic cholestasis; Q1: 1st quartile; Q3: 3rd quartile; SD: standard deviation.

Source: [5.3.5.1-2] A4250-J005 CSR 表 11.2-1.

2.7.4.1.3.2　ベースラインの疾患特性

2.7.4.1.3.2.1　A4250-005 試験 [5.3.5.1-1]、A4250-008 試験 [5.3.5.2-1]、及び A4250-003 試験 [5.3.5.2-2]

安全性解析対象集団におけるベースラインの疾患特性、ベースラインの肝機能及び腎機能をそれぞれ表 2.7.4-12 及び表 2.7.4-13 に示す。

第 III 相併合群では、ほとんどの被験者が PFIC-2（70 例、58%）であり、PFIC-1 が 36 例（30%）、PFIC-3 が 7 例（6%）、突発性の PFIC 型が 4 例（3%）、PFIC-4 及び PFIC-6 が各 2 例（2%）であった。PFIC の診断からの年数の中央値は 1.7 年であった。全例が中央判定委員によるレビューで PFIC の遺伝子学的確定を受けた（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.1.4）。治験責任（分担）医師の報告によると、第 III 相併合群のほぼすべての被験者（119 例、98%）に、著明なそう痒症の病歴があった。多くの被験者（102 例、84%）はベースライン時に UDCA 及び／又はリファンピシンを投与されており、その内訳は、UDCA が 89 例（74%）、リファンピシンが 75 例（62%）であった。第 III 相併合群では、2.5～22.5 歳の 18 例（PFIC-1 が 11 例、PFIC-2 が 7 例）が胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術（胆道手術又は胆道カテーテル挿入；[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.1.5、A4250-008 試験 CSR Listing 16.2.4.3）の病歴があった。一般的にこれらの手術は診断後 1 年以内に行われていた。

PFIC-1 及び PFIC-2 患者を含めた A4250-005 試験では、ベースラインの疾患特性は、UDCA とリファンピシンの併用を除いて、投与群間で概ね同様であった。ベースライン時に UDCA による治療を受けている被験者は、40 µg/kg/日群（83%）及びプラセボ群（90%）と比較して、120 µg/kg/日群（68%）で少なかった。リファンピシンについては、両実薬群ともベースライン時に投与されていた被験者（40 µg/kg/日群：57%、120 µg/kg/日群：58%）は、プラセボ群（85%）と比較して少なかった。

A4250-003 試験には、PFIC 患者 10 例と他の胆汁うっ滞性肝疾患患者 10 例（主に ALGS と BA）が組み入れられた。治験期間中、20 例中 16 例は UDCA、10 例はリファンピシンを併用投与した。

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）

Category Statistic	Study A4250-003[a] (All Doses Combined)		Study A4250-005 (By Treatment)			Studies A4250-005/ A4250-008 pooled
	PFIC Patients (N=10) n (%)	All Other Patients (N=10) n (%)	Placebo (N=20) n (%)	40 µg/kg/day (N=23) n (%)	120 µg/kg/day (N=19) n (%)	Odevixibat All Doses[b] (N=121) n (%)
Years since PFIC diagnosis						
n	NC	NC	20	23	19	121
Mean (standard deviation)	NC	NC	2.8 (3.62)	2.3 (2.61)	3.7 (3.83)	3.3 (3.55)
Median	NC	NC	1.06	1.47	1.55	1.65
Minimum, maximum	NC	NC	-0.1, 13.3	0, 9	-0.1, 11.9	-0.1, 14
Hepatic cholestatic diseases, n (%)						
PFIC Type 1	1 (10.0)	N/A	5 (25.0)	7 (30.4)	5 (26.3)	36 (29.8)
PFIC Type 2	7 (70.0)	N/A	15 (75.0)	16 (69.6)	14 (73.7)	70 (57.9)
PFIC Type 3	2 (20.0)	N/A	N/A	N/A	N/A	7 (5.8)
Episodic PFIC Type 1	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1 (0.8)
Episodic PFIC Type 2	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	3 (2.5)
Other	0	10 (100.0)[c]	0	0	0	4 (3.3)[d]
BSEP Subtype for PFIC2						
n	7	N/A	15	16	14	70
Type 1	N/A	N/A	6 (40.0)	2 (12.5)	4 (28.6)	21 (30.0)
Type 2	N/A	N/A	9 (60.0)	14 (87.5)	10 (71.4)	47 (67.1)
Type 3	N/A	N/A	0	0	0	2 (2.9)
Pathologic variants identified for:						
ABCB11	N/A	N/A	15 (75.0)	16 (69.6)	14 (73.7)	73 (60.3)
ATP8B1	N/A	N/A	5 (25.0)	7 (31.8)	5 (26.3)	37 (30.8)
ABCB4[e]	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	9 (15.0)
TJP2[e]	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	3 (5.0)
MYO5B[e]	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2 (3.3)
Missing[f]	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1

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）（続き）

Category Statistic	Study A4250-003[a] (All Doses Combined)		Study A4250-005 (By Treatment)			Studies A4250-005/ A4250-008 pooled
	PFIC Patients (N=10) n (%)	All Other Patients (N=10) n (%)	Placebo (N=20) n (%)	40 µg/kg/day (N=23) n (%)	120 µg/kg/day (N=19) n (%)	Odevixibat All Doses[b] (N=121) n (%)
History of Significant Pruritus Present per Investigator Report, n (%)	N/A	N/A	19 (95.0)	22 (95.7)	19 (100.0)	119 (98.3)
Baseline Use of:						
UDCA	9 (90.0)	7 (70.0)	18 (90.0)	19 (82.6)	13 (68.4)	89 (73.6)
Rifampicin	6 (60.0)	4 (40.0)	17 (85.0)	13 (56.5)	11 (57.9)	75 (62.0)
UDCA and/or Rifampicin	9 (90.0)	7 (70.0)	19 (95.0)	21 (91.3)	15 (78.9)	102 (84.3)

BSEP: Bile salt export pump; N/A: not applicable; NC: not collected; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis; UDCA: ursodeoxycholic acid.

a Study A4250-003 evaluated doses of 10, 30, 60, 100, and 200 µg/kg/day administered for 4 weeks. A total of 24 patient treatment courses were administered in 20 unique patients across the 5 dose cohorts. Four patients who completed their initial cohort were re-enrolled in a second cohort, as permitted by the protocol. Of those 4 patients, 3 had an underlying diagnosis of PFIC and 1 had intrahepatic cholestasis associated with microvillous atrophy.

b Includes patients who received odevixibat only on Study A4250-005 without going on Study A4250-008, patients who received placebo or odevixibat on Study A4250-005 who went on to receive odevixibat in Study A4250-008, and patients in Cohort 2 of Study A4250-008.

c Six patients had Alagille syndrome, 3 patients had biliary atresia, and 1 patient had intrahepatic cholestasis associated with microvillous atrophy (CSR A4250-003 Listing 16.2.3).

d Two patients each had PFIC Type 4 and PFIC Type 6 (CSR A4250-008 Listing 16.2.4.2).

e Those tests were only performed for Cohort 2 patients in Study A4250-008. The percentage is based on the number of patients in Cohort 2 of Study A4250-008.

f Diagnosis of PFIC confirmed; pathologic variant not available.

Data cutoff: [redacted]20[redacted].

Source: [5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.1.4.

第 III 相併合群でのベースライン時の血清中胆汁酸濃度は、121 例中 48 例（40%）で 250 µmol/L 以上であった（表 2.7.4-13）。Child-Pugh 分類に基づくと、重症度が軽度の肝機能障害が 77 例（64%）、中等度の肝機能障害が 44 例（36%）であり、重度の肝機能障害はみられなかった。NCI-ODWG 基準では、多くの被験者で重症度が軽度の肝機能障害が認められ（49 例、41%）、中等度及び重度の肝機能障害はそれぞれ 30 例（25%）、34 例（28%）であった。ベースライン時の肝生化学パラメータの中央値は、ALT が 59.0 U/L、AST が 72.0 U/L、総ビリルビンが 36.4 µmol/L と高値を示し、γ-GT の中央値は 18.0 U/L であった。ベースラインの血小板数の中央値は 347.0×10^9/ L で、小児患者の基準範囲内であった。ベースラインの INR の中央値は 1.02、改訂版の Schwartz 式（Muhari-Stark E, et al., 2018）により算出した eGFR の中央値は 160.4 mL/min/1.73m^2 であり、両パラメータとも小児患者の基準範囲内であった（Hellerstein S, 1993）。

PFIC 患者は脂溶性ビタミン欠乏症であることが知られている。ベースライン時、第 III 相併合群ではビタミン A 及びビタミン D の中央値は低かったが、ビタミン E の中央値は基準範囲内であったが低値であった（A4250-008 試験 CSR Listing 16.2.8）。ベースラインのビタミン A、ビタミン D、及びビタミン E の中央値は、それぞれ 0.02 mg/L、43.0 nmol/L、及び 4.6 mg/L であった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.1.4）。

A4250-005 試験において、ベースラインの肝機能及び腎機能は、INR 及び脂溶性ビタミンのレベルと同様に、投与群間で同様であった。

A4250-003 試験における PFIC 患者のベースラインの肝機能及び腎機能は、Child-Pugh 分類に基づく中等度の肝機能障害の被験者の割合が低く、総ビリルビンの中央値が低かったことを除き、第 III 相併合群と概ね同様であった。

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）

Category Statistic	Study A4250-003[a] (All Doses Combined)		Study A4250-005 (By Treatment)			Studies A4250-005/ A4250-008 pooled
	PFIC Patients (N=10) n (%)	All Other Patients (N=10) n (%)	Placebo (N=20) n (%)	40 µg/kg/day (N=23) n (%)	120 µg/kg/day (N=19) n (%)	Odevixibat All Doses[b] (N=121) n (%)
Serum Bile Acid						
≥ 250 µmol/L	6 (60.0)	3 (30.0)	10 (50.0)	9 (39.1)	6 (31.6)	48 (39.7)
< 250 µmol/L	4 (40.0)	7 (70.0)	10 (50.0)	14 (60.9)	13 (68.4)	73 (60.3)
Child-Pugh classification, n (%)						
A (mild)	9 (90.0)	6 (60.0)	12 (60.0)	15 (65.2)	14 (73.7)	77 (63.6)
B (moderate)	1 (10.0)	4 (40.0)	8 (40.0)	8 (34.8)	5 (26.3)	44 (36.4)
C (severe)	0	0	0	0	0	0
NCI Organ Dysfunction Working Group (ODWG)						
Normal	0	0	2 (10.0)	0	1 (5.3)	8 (6.6)
Mild	5 (50.0)	3 (30.0)	8 (40.0)	8 (34.8)	9 (47.4)	49 (40.5)
Moderate	3 (30.0)	1 (10.0)	4 (20.0)	11 (47.8)	5 (26.3)	30 (24.8)
Severe	2 (20.0)	6 (60.0)	6 (30.0)	4 (17.4)	4 (21.1)	34 (28.1)
ALT (U/L)						
n	9	10	20	23	19	121
Mean (standard deviation)	114.4 (113.42)	124.7 (67.98)	76.9 (56.21)	127.7 (165.81)	89.1 (86.94)	86.9 (93.24)
Median	78.0	123.5	55.5	83.0	59.0	59.0
Minimum, maximum	33, 390	42, 253	19, 236	21, 798	16, 314	14, 798
AST (U/L)						
n	9	10	20	23	19	121
Mean (standard deviation)	95.0 (46.97)	141.0 (104.35)	90.2 (51.85)	114.2 (82.67)	96.0 (70.30)	90.5 (62.77)
Median	77.0	105.5	75.5	90.0	83.0	72.0
Minimum, maximum	45, 189	46, 335	32, 219	37, 405	38, 320	17, 405

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）（続き）

Category Statistic	Study A4250-003[a] (All Doses Combined)		Study A4250-005 (By Treatment)			Studies A4250-005/ A4250-008 pooled
	PFIC Patients (N=10) n (%)	All Other Patients (N=10) n (%)	Placebo (N=20) n (%)	40 µg/kg/day (N=23) n (%)	120 µg/kg/day (N=19) n (%)	Odevixibat All Doses[b] (N=121) n (%)
Total bilirubin (µmol/L)						
n	9	10	20	23	19	121
Mean (standard deviation)	16.91 (11.902)	69.27 (80.614)	53.31 (57.989)	52.16 (48.566)	57.03 (78.695)	59.97 (102.314)
Median	13.40	36.60	30.70	47.30	26.40	36.40
Minimum, maximum	3.6, 40	2.6, 224.8	5, 195.1	5.7, 217.7	2.9, 318.2	2.9, 1004.3
GGT (U/L)						
n	9	10	20	23	19	121
Mean (standard deviation)	17.2 (12.87)	305.6 (303.83)[c]	16.6 (6.66)	19.6 (8.95)	18.5 (7.08)	31.6 (55.49)
Median	13.0	176.0	15.5	20.0	17.0	18.0
Minimum, maximum	8, 50	10, 907	7, 34	8, 44	9, 41	7, 460
Platelets ($\times 10^9$/L)						
n	N/A	N/A	15	21	13	93
Mean (standard deviation)	N/A	N/A	406.7 (137.05)	420.0 (178.71)	365.3 (122.18)	372.5 (157.57)
Median	N/A	N/A	427.0	435.0	389.0	347.0
Minimum, maximum	N/A	N/A	161, 641	172, 892	114, 594	86, 898
INR						
n	8	9	20	22	19	120
Mean (standard deviation)	1.07 (0.148)	1.15 (0.245)	1.01 (0.095)	0.97 (0.122)	1.04 (0.167)	1.08 (0.349)
Median	1.03	1.06	1.03	0.94	1.03	1.02
Minimum, maximum	0.9, 1.4	1, 1.8	0.9, 1.2	0.8, 1.3	0.8, 1.3	0.8, 4.5
eGFR (mL/min/1.73 m^2)[d]						
n	10	10	20	23	19	120
Mean (standard deviation)	144.5 (30.91)	116.9 (27.59)	156.3 (25.34)	157.4 (27.17)	179.6 (34.78)	163.5 (34.20)
Median	146.31	118.57	160.86	160.89	181.62	160.44
Minimum, maximum	98.7, 187.8	62.1, 153.9	120.1, 200.7	95.7, 199.8	78.4, 229.9	78.4, 268.7

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; eGFR: estimated glomerular filtration rate; GGT: gamma-glutamyl transferase; INR: international normalised ratio; N/A: not available; NCI: National Cancer Institute; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis.

a Study A4250-003 evaluated doses of 10, 30, 60, 100, and 200 µg/kg/day administered for 4 weeks. A total of 24 patient treatment courses were administered in 20 unique patients across the 5 dose cohorts. Four patients who completed their initial cohort were re-enrolled in a second cohort, as permitted by the protocol. Of those 4 patients, 3 had an underlying diagnosis of PFIC and 1 had intrahepatic cholestasis associated with microvillous atrophy.

b Includes patients who received odevixibat only on Study A4250-005 without going on Study A4250-008, patients who received placebo or odevixibat on Study A4250-005 who went on to receive odevixibat in Study A4250-008, and patients in Cohort 2 of Study A4250-008.

c Higher GGT values were observed in patients with Alagille syndrome and in patients with cholestatic disease.

d For patients < 18-year old, eGFR is calculated based on the Bedside Schwartz Equation and for patients ≥ 18-year old, eGFR is calculated based on the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation.

Data cutoff: [redacted]20[redacted].

Source: [5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.1.4 and Table 14.3.5.1.1.

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

FAS におけるベースラインの疾患特性を 2.7.4.1.3.1.2 項に示す。

2.7.4.1.3.3 病歴及び手術歴

2.7.4.1.3.3.1 A4250-005 試験 [5.3.5.1-1]、A4250-008 試験 [5.3.5.2-1]、及び A4250-003 試験 [5.3.5.2-2]

第 III 相併合群の被験者（安全性解析対象集団）の 5%以上で報告された病歴及び手術歴を表 2.7.4-14 に示す。報告された病歴は、PFIC 及び他の胆汁うっ滞性肝疾患患者に典型的なものであった。

第 III 相併合群では、121 例中 92 例（76%）で病歴及び手術歴が報告された。最も多かった病歴及び手術歴（第 III 相併合群の 10%以上）は、そう痒症（18%）、胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術（胆道手術又は胆道カテーテル挿入を含む）（15%）、黄疸（14%）、ビタミン欠乏症（13%）、及び肝生検（10%）であった。

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）

MedDRA Preferred Term	Study A4250-003[a] (All Doses Combined)		Study A4250-005 (By Treatment)			Studies A4250-005/ A4250-008 pooled
	PFIC Patients (N=10) n (%)	All Other Patients (N=10) n (%)	Placebo (N=20) n (%)	40 µg/kg/day (N=23) n (%)	120 µg/kg/day (N=19) n (%)	Odevixibat All Doses[b] (N=121) n (%)
Patients with any medical history	10 (100)	10 (100)	13 (65.0)	19 (82.6)	16 (84.2)	92 (76.0)
そう痒症	2 (20.0)	2 (20.0)	3 (15.0)	0	4 (21.1)	22 (18.2)
黄疸	0	0	5 (25.0)	4 (17.4)	1 (5.3)	17 (14.0)
ビタミン欠乏症	0	0	4 (20.0)	4 (17.4)	4 (21.1)	16 (13.2)
胆道手術	0	0	2 (10.0)	2 (8.7)	4 (21.1)	13 (10.7)
肝生検	0	0	2 (10.0)	4 (17.4)	2 (10.5)	12 (9.9)
発育不全	0	1 (10.0)	4 (20.0)	1 (4.3)	3 (15.8)	11 (9.1)
ビタミンD欠乏	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (5.0)	1 (4.3)	4 (21.1)	10 (8.3)
胆汁うっ滞	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (5.0)	1 (4.3)	1 (5.3)	9 (7.4)
ビタミンK欠乏	1 (10.0)	0	0	1 (4.3)	3 (15.8)	9 (7.4)
胃瘻造設術	0	0	0	3 (13.0)	2 (10.5)	8 (6.6)
肝腫大	2 (20.0)	0	3 (15.0)	1 (4.3)	1 (5.3)	7 (5.8)
ビタミンE欠乏	0	0	1 (5.0)	1 (4.3)	3 (15.8)	7 (5.8)
成長遅延	0	1 (10.0)	2 (10.0)	0	1 (5.3)	6 (5.0)
便秘	0	0	1 (5.0)	1 (4.3)	3 (15.8)	6 (5.0)
胆石症	2 (20.0)	0	1 (5.0)	0	1 (5.3)	6 (5.0)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis.

Note: Medical history was coded using MedDRA Version 26.0.

a Study A4250-003 evaluated doses of 10, 30, 60, 100, and 200 µg/kg/day administered for 4 weeks. A total of 24 patient treatment courses were administered in 20 unique patients across the 5 dose cohorts. Four patients who completed their initial cohort were re-enrolled in a second cohort, as permitted by the protocol. Of those 4 patients, 3 had an underlying diagnosis of PFIC and 1 had intrahepatic cholestasis associated with microvillous atrophy.

b Includes patients who received odevixibat only on Study A4250-005 without going on Study A4250-008, patients who received placebo or odevixibat on Study A4250-005 who went on to receive odevixibat in Study A4250-008, and patients in Cohort 2 of Study A4250-008.

Data cutoff: [redacted]20[redacted].

Source: [5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.1.5.

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

FAS における病歴及び手術歴を 2.7.4.1.3.1.2 項に示す。

2.7.4.1.3.4 前治療及び併用薬

2.7.4.1.3.4.1 前治療薬

2.7.4.1.3.4.1.1 A4250-005 試験 [5.3.5.1-1]、A4250-008 試験 [5.3.5.2-1]、及び A4250-003 試験 [5.3.5.2-2]

安全性解析対象集団における前治療薬（すなわち、治験薬の初回投与前の 3 ヵ月以内に服用され、治験薬の投与開始前に中止されたもの）の要約を[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.1.6 に示す。リファンピシン及び UDCA の使用の詳細を 2.7.4.1.3.4.2.1 項に示す。

第 III 相併合群では、多くの被験者（121 例中 60 例、50%）で前治療を受けていた。最も多かった前治療薬（第 III 相併合群の 5%以上）は、paracetamol（11 例、9%）、ビタミン D［薬剤は特定されない（NOS）］（9 例、7%）、ビタミン K（NOS）（8 例、7%）、リファンピシン及びビタミン E（NOS）（各 7 例、6%）、アモキシシリン（6 例、5%）であった。

A4250-005 試験の被験者において、前治療薬の使用は 40 µg/kg/日群（23 例中 14 例、61%）、120 µg/kg/日群（19 例中 11 例、58%）、及びプラセボ群（20 例中 13 例、65%）で概ね同様であった。第 III 相併合群と同様に、最も多かった前治療薬は paracetamol 及び脂溶性ビタミンであった。

A4250-003 試験では、15 例が UDCA、リファンピシン、及びビタミンサプリメントなどの前治療薬を受けていた（A4250-003 試験 CSR Listing 23.1）。

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

本治験では前治療薬（すなわち、治験薬の初回投与前の 3 ヵ月以内に服用され、治験薬の投与開始前に中止されたもの）の使用が全 3 例で確認された（A4250-J005 試験 CSR Listing 12.8）。

2.7.4.1.3.4.2 併用薬

2.7.4.1.3.4.2.1 A4250-005 試験 [5.3.5.1-1]、A4250-008 試験 [5.3.5.2-1]、及び A4250-003 試験 [5.3.5.2-2]

第 III 相併合群の安全性解析集団において 10%以上の被験者が使用していた併用薬を表 2.7.4-15 及び[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.1.7 に示す。

全体として、1 例を除く第 III 相併合群の全 121 例が第 III 相試験参加中に併用薬を使用していた。ATC4 分類で最も多かった併用薬は、ビタミン D 及びその類似体（84%）、胆汁酸及びその誘導体（89%）、ビタミン K（73%）、その他の抗菌薬（68%）、並びにその他の単純なビタミン剤（67%）であった。A4250-005 試験における ATC4 分類別の併用薬使用率は第 III 相併合群と同様であった。

第 III 相併合群で多く（10%以上の被験者で）使用された併用薬は、UDCA（80%）、リファンピシン（68%）、パラセタモール及びコレカルシフェロール（各 46%）、ビタミン E（NOS）（42%）、ビタミン K（NOS）（41%）、フィトメナジオン（39%）、ビタミン D（NOS）（35%）、イブプロフェン（29%）、tocofersolan（18%）、ビタミン A（NOS）及びヒドロキシジン（各

13%)、アモキシシリン、コレカルシフェロール／フィトメナジオン／ビタミン A（NOS）／ビタミン E（NOS)、オンダンセトロン、並びにサルブタモール（各 12%）であった。

A4250-005 試験で多かった併用薬は、第 III 相併合群と同様に UDCA、リファンピシン、及び脂溶性ビタミンであり、A4250-003 試験では UDCA 及びコレカルシフェロールであった。

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）

Anatomic therapeutic chemical class 4	Study A4250-003[a] (All Doses Combined)		Study A4250-005 (By Treatment)			Studies A4250-005/ A4250-008 pooled
	PFIC Patients (N=10) n (%)	All Other Patients (N=10) n (%)	Placebo (N=20) n (%)	40 µg/kg/day (N=23) n (%)	120 µg/kg/day (N=19) n (%)	Odevixibat All Doses[b] (N=121) n (%)
Patients with any concomitant medication	10 (100)	10 (100)	20 (100)	23 (100)	19 (100)	120 (99.2)
Vitamin D and analogues	9 (90.0)	8 (80.0)	18 (90.0)	16 (69.6)	15 (78.9)	102 (84.3)
Bile acids and derivatives	9 (90.0)	7 (70.0)	18 (90.0)	19 (82.6)	13 (68.4)	97 (80.2)
Vitamin K	4 (40.0)	4 (40.0)	17 (85.0)	14 (60.9)	13 (68.4)	88 (72.7)
Other antibacterials	0	0	18 (90.0)	13 (56.5)	12 (63.2)	82 (67.8)
Other plain vitamin preparations	5 (50.0)	4 (40.0)	15 (75.0)	13 (56.5)	11 (57.9)	81 (66.9)
Anilides	2 (20.0)	4 (40.0)	7 (35.0)	6 (26.1)	8 (42.1)	57 (47.1)
Propionic acid derivatives	0	0	1 (5.0)	2 (8.7)	3 (15.8)	39 (32.2)
Piperazine derivatives	0	0	3 (15.0)	4 (17.4)	3 (15.8)	30 (24.8)
Vitamin A, plain	3 (30.0)	4 (40.0)	7 (35.0)	6 (26.1)	4 (21.1)	29 (24.0)
Multivitamins, plain	0	0	6 (30.0)	8 (34.8)	2 (10.5)	24 (19.8)
Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (15.0)	3 (13.0)	1 (5.3)	22 (18.2)
Glucocorticoids	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (5.0)	1 (4.3)	2 (10.5)	21 (17.4)
Combinations of vitamins	1 (10.0)	0	1 (5.0)	4 (17.4)	2 (10.5)	20 (16.5)
Penicillins with extended spectrum	1 (10.0)	0	3 (15.0)	0	2 (10.5)	20 (16.5)
Iron bivalent, oral preparations	0	0	2 (10.0)	3 (13.0)	2 (10.5)	18 (14.9)
Selective beta-2-adrenoreceptor agonists	1 (10.0)	1 (10.0)	0	2 (8.7)	3 (15.8)	16 (13.2)
Serotonin (5HT3) antagonists	0	0	1 (5.0)	1 (4.3)	2 (10.5)	16 (13.2)
Other antihistamines for systemic use	0	0	0	1 (4.3)	0	14 (11.6)
Other emollients and protectives	0	1 (10.0)	0	0	0	14 (11.6)
Osmotically acting laxatives	0	0	3 (15.0)	0	1 (5.3)	13 (10.7)
Proton pump inhibitors	0	2 (20.0)	0	1 (4.3)	2 (10.5)	13 (10.7)
Solutions affecting the electrolyte balance	1 (10.0)	0	1 (5.0)	1 (4.3)	1 (5.3)	13 (10.7)
Substituted alkylamines	0	0	1 (5.0)	1 (4.3)	2 (10.5)	13 (10.7)
Sympathomimetics, plain	0	0	0	0	2 (10.5)	13 (10.7)
Third-generation cephalosporins	0	0	1 (5.0)0	0	2 (10.5)	13 (10.7)

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis.

a Study A4250-003 evaluated doses of 10, 30, 60, 100, and 200 µg/kg/day administered for 4 weeks. A total of 24 patient treatment courses were administered in 20 unique patients across the 5 dose cohorts. Four patients who completed their initial cohort were re-enrolled in a second cohort, as permitted by the protocol. Of those 4 patients, 3 had an underlying diagnosis of PFIC and 1 had intrahepatic cholestasis associated with microvillous atrophy.

b Includes patients who received odevixibat only on Study A4250-005 without going on Study A4250-008, patients who received placebo or odevixibat on Study A4250-005 who went on to receive odevixibat in Study A4250-008, and patients in Cohort 2 of Study A4250-008.

Note: Medications were coded using the World Health Organization-Drug Dictionary (WHO-DD) version March 2023.

Data cutoff: [redacted]20[redacted].

Source: [5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.1.7.

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

FAS における併用薬を 2.7.4.1.3.1.2 項に示す。

2.7.4.2 有害事象

以下の項では、PFIC 対象試験である完了した A4250-003 及び A4250-005 試験、並びに A4250-008 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフまでの 72 週時までの主要解析）における TEAE の併合解析の結果を詳述した。A4250-J005 試験で報告された TEAE については、個別に報告した。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

2.7.4.2.1.1.1 A4250-005 試験 [5.3.5.1-1]、A4250-008 試験 [5.3.5.2-1]、及び A4250-003 試験 [5.3.5.2-2]

安全性解析対象集団における TEAE の概要を表 2.7.4-16 に示す。

第 III 相併合群では、121 例中 118 例（98%）が少なくとも 1 回の TEAE を発現した。A4250-005 試験において、TEAE の発現割合は 40 µg/kg/日群（83%）、120 µg/kg/日群（84%）、及びプラセボ群（85%）で同程度であった。4 週間の第 II 相非対照試験である A4250-003 試験における PFIC 患者の TEAE 発現割合は 70%であった。

ほとんどの TEAE の重症度は軽度から中等度であり、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。第 III 相併合群では重度の TEAE が 121 例中 23 例（19%）で報告された。A4250-005 試験では、重度の TEAE が 40 µg/kg/日群の 1 例（4%）、120 µg/kg/日群の 2 例（11%）、及びプラセボ群の 2 例（11%）で報告された。A4250-003 試験では、重度の TEAE が PFIC 患者 10 例中 1 例（10%）に認められた。第 III 相併合群では治験薬と関連ありの重度の TEAE が 121 例中 5 例（4%）で報告された。重度の TEAE を 2.7.4.2.1.4 項に記載した。

第 III 相併合群では、治験責任（分担）医師が治験薬と関連ありと判断した TEAE が 54 例（45%）で報告された。A4250-005 試験では、治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は 40 µg/kg/日群（30%）と 120 µg/kg/日群（37%）で同程度であり、プラセボ群（15%）では低かった。A4250-003 試験では、PFIC 患者に治験薬と関連ありと判断された TEAE は報告されなかった。治験薬と関連ありの TEAE を 2.7.4.2.1.3 項に記載した。

第 III 相併合群では、治験責任（分担）医師が肝臓関連と評価した TEAE が 57 例（47%）で報告された。A4250-005 試験におけるこれらの事象の発現割合は、40 µg/kg/日群で 17%、120 µg/kg/日群で 32%、及びプラセボ群で 20%であった。肝臓関連の TEAE の発現割合は、40 µg/kg/日群と比較して 120 µg/kg/日群で高かったが、肝臓関連の TEAE のカテゴリーが異種の PT の混合であり、複数の MedDRA SOC（胃腸障害、肝胆道系障害、感染症および寄生虫症など）に渡っているため、用量依存の影響に関する結論は導き出せなかった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.8）。A4250-008 試験では、治験責任（分担）医師により 5 例に肝代償不全イベントが発現したと報告されたが、これらのイベントは 2.7.4.1.1.3.4.3.3 項に概説されている肝代償不全の基準を満たしていなかった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.14）。DSMB により判定された

肝臓関連の TEAE、「薬剤に関連する肝障害–包括的検索」の SMQ の TEAE、及び肝生化学パラメータの臨床検査データに関連する TEAE については、2.7.4.2.1.5.3 項に記載した。

第 III 相試験で死亡例はなかった。第 III 相併合群では、121 例中 38 例（31%）に重篤な有害事象が報告された。A4250-005 試験では、40 µg/kg/日群では重篤な有害事象は報告されなかったが、120 µg/kg/日群では 3 例（16%）、プラセボ群では 5 例（25%）で報告された。A4250-003 試験では、PFIC 患者のうち 2 例（20%）に重篤な有害事象が認められた。A4250-008 試験では 2 例（1.7%）に重篤な有害事象（いずれも下痢）が認められたが、いずれも治験責任（分担）医師は治験薬と関連ありと評価した（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.10）。重篤な有害事象の考察については、2.7.4.2.1.7 項を参照すること。

第 III 相併合群では、治験薬投与中断に至った TEAE が 42 例（35%）で報告され、その大部分は治験実施計画書の治験薬投与中断基準に抵触した被験者によるものであった。A4250-005 試験では、TEAE による治験薬投与中断は、40 µg/kg/日群（13%）又はプラセボ群（5%）と比較して、120 µg/kg/日群（32%）で多かった。第 III 相併合群では、治験薬と関連ありと判断された治験薬投与中断に至った TEAE は 20 例（16.5%）であった。A4250-003 試験では、治験薬投与中断基準は設定されなかった。

第 III 相併合群では、TEAE による治験薬投与中止が 11 例（9%）で報告され、内訳は、A4250-005 試験の 120 µg/kg/日群の 1 例及び A4250-008 試験の 10 例であった。治験薬と関連ありと判断された odevixibat 投与中止に至った TEAE は 6 例で報告され、その内訳は、A4250-005 試験の 1 例（下痢）、A4250-008 試験の 5 例（下痢、血中ビリルビン増加、国際標準比増加、易刺激性、体重減少）であったが、投与中止に至った他のすべての TEAE は odevixibat とは関連なし（unrelated）と報告された。治験薬投与中断及び中止に至った TEAE については、それぞれ 2.7.4.2.1.8.2 項及び 2.7.4.2.1.8.3 項に示した。

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）

	Study A4250-003[a] (All Doses Combined)		Study A4250-005 (By Treatment)			Studies A4250-005/ A4250-008 pooled
Patients with Any:	PFIC Patients (N=10) n (%)	All Other Patients (N=10) n (%)	Placebo (N=20) n (%)	40 µg/kg/day (N=23) n (%)	120 µg/kg/day (N=19) n (%)	Odevixibat All Doses[b] (N=121) n (%)
TEAEs	7 (70.0)	8 (80.0)	17 (85.0)	19 (82.6)	16 (84.2)	118 (97.5)
Drug-Related TEAEs	0	1 (10.0)	3 (15.0)	7 (30.4)	7 (36.8)	54 (44.6)
Severe TEAEs	1 (10.0)	0	2 (10.0)	1 (4.3)	2 (10.5)	23 (19.0)
Drug-related Severe TEAEs	0	0	0	1 (4.3)	0	5 (4.1)
Serious TEAEs	2 (20.0)	0	5 (25.0)	0	3 (15.8)	38 (31.4)
Drug-Related Serious TEAEs	0	0	0	0	0	2 (1.7)
TEAEs Leading to Study Dose Interruption	0	0	1 (5.0)	3 (13.0)	6 (31.6)	42 (34.7)
Drug-Related TEAEs Leading to Study Dose Interruption	0	0	0	2 (8.7)	4 (21.1)	20 (16.5)
TEAEs Leading to Study Treatment Discontinuation	0	0	0	0	1 (5.3)	11 (9.1)
Drug-Related TEAEs Leading to Study Treatment Discontinuation	0	0	0	0	1 (5.3)	6 (5.0)
TEAEs Leading to Death	0	0	0	0	0	0
Liver-Related TEAEs[c]	N/A	N/A	4 (20.0)	4 (17.4)	6 (31.6)	57 (47.1)
Liver Decompensation TEAEs[c]	N/A	N/A	0	0	0	5 (4.1)
All-Cause Mortality[d]	0	0	0	0	0	0

AE: adverse event; CRF: case report form; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis; TEAE: treatment-emergent adverse event.

a Study A4250-003 evaluated doses of 10, 30, 60, 100, and 200 µg/kg/day administered for 4 weeks. A total of 24 patient treatment courses were administered in 20 unique patients across the 5 dose cohorts. Four patients who completed their initial cohort were re-enrolled in a second cohort, as permitted by the protocol. Of those 4 patients, 3 had an underlying diagnosis of PFIC and 1 had intrahepatic cholestasis associated with microvillous atrophy.

b Includes patients who received odevixibat only on Study A4250-005 without going on Study A4250-008, patients who received placebo or odevixibat on Study A4250-005 who went on to receive odevixibat in Study A4250-008, and patients in Cohort 2 of Study A4250-008.

c Liver-related TEAEs and liver decompensation TEAEs were collected and designated as such by the investigator on the AE CRFs.

d All deaths are reported whether caused by TEAEs or not (i.e. includes deaths that occurred during screening).

Data cutoff: [redacted]20[redacted].

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

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

安全性解析対象集団における TEAE の概要を表 2.7.4-17 に示す。

TEAE の発現はコホート 1 では 2/2 例（100.0%）、コホート 2 では 0/1 例（0.0%）であった。

副作用、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、投与の中止に至った有害事象は報告されなかった。

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］

	Cohort 1 (N=2) n (%)	Cohort 2 (N=1) n (%)
TEAE	2 (100.0)	0 (0.0)
TEAE related to study treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious TEAE related to study treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
TEAE leading to death	0 (0.0)	0 (0.0)
TEAE related to study treatment leading to death	0 (0.0)	0 (0.0)

TEAE: treatment-emergent adverse events.
Source: [5.3.5.1-2] A4250-J005 CSR 表 12.2-1

2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.2.1 第 III 相併合解析及び A4250-005 試験 [5.3.5.1-1]

第 III 相併合群の 5%以上の被験者で報告された TEAE を表 2.7.4-18 に示す。安全性解析対象集団における曝露量で調整した TEAE の発現割合は、[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.1.2a に要約した。また、安全性解析対象集団における PT 別の TEAE を発現割合が高い順に[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.1.3 に要約した。

第 III 相併合群で TEAE が多く報告された SOC は、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「臨床検査」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。第 III 相併合群で多く報告された TEAE（発現割合 10%以上）は、発熱（40 例、33%）、下痢（36 例、30%）、上気道感染（34 例、28%）、血中ビリルビン増加（30 例、25%）、咳嗽（28 例、23%）、上咽頭炎（23 例、19%）、COVID-19（22 例、18%）、嘔吐（20 例、17%）、国際標準比増加及びそう痒症（各 19 例、16%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（17 例、14%）、インフルエンザ（16 例、13%）、胃腸炎（14 例、12%）、ウイルス感染及びビタミン D 欠乏（各 13 例、11%）であった。

<u>SOC「感染症および寄生虫症」</u>

第 III 相併合群における SOC「感染症および寄生虫症」に分類された TEAE の発現割合は全体で 68%（121 例中 82 例）であった。A4250-005 試験における感染症の発現割合は、odevixibat 群（42 例中 22 例、52%）とプラセボ群（60%）で同程度であった。さらに、感染症に関する EAIR を検討した結果、1 人年当たりの EAIR は第 III 相併合群では 0.8、A4250-005 試験の投与期間中の 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群でそれぞれ 1.8 及び 2.0、プラセボ群で 2.3 であり、odevixibat の長期投与による発現割合の増加は示されなかった。プラセボ群と比較した EAIR の 95% CI は、40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群で 0 を含んでいた。

第 III 相併合群の感染症の TEAE の重症度は、大部分が軽度から中等度であった（[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.1.4）。121 例中 6 例（5%）に重度の感染症 TEAE が報告され、その内訳は、胃腸炎、気管支炎、肺炎、シュードモナス性敗血症、敗血症、及び水痘であった（[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.1.19）。すべての重度の感染症は治験薬と関連なしと評価され、水痘以外はすべて重篤な有害事象として報告された（[5.3.5.3-5]PFIC ISS Tables 14.3.1.21 及び 14.3.2.1）。全体として、121 例中 14 例（12%）に重篤な有害事象として報告された感染症が発現し、その主な内訳は、尿路感染（4 例、3%）、胃腸炎及び敗血症（各 2 例、2%）であった（[5.3.5.3-5]PFIC ISS Tables 14.3.1.6）。すべての重篤な感染症は、odevixibat 投与とは関連なしと評価された。

全体の 10%以上の被験者で報告された感染症は、小児集団に典型的なものであった。SOC「感染症および寄生虫症」で最も多かった TEAE は上気道感染であり、第 III 相併合群では 121 例中 34 例（28%）で発現した。A4250-005 試験では、上気道感染は 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群でそれぞれ 13%及び 26%、プラセボ群では 15%に発現したが、上気道感染の発現割合の増加は治験薬の影響とは判断されなかった。上気道感染の EAIR を検討したところ、1 人年当たりの EAIR は第 III 相併合群では 0.2、A4250-005 試験の投与中の 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群ではそれぞれ 0.4 及び 0.7、プラセボ群で 0.4 であり、odevixibat の長期投与による発現割合の増加は認められなかった。プラセボ群と比較した EAIR の 95% CI は、いずれも 0 を含んでいた。

第 III 相併合群でその他に多く報告された感染症は、上咽頭炎、COVID-19、インフルエンザ、胃腸炎、及びウイルス感染であり、それぞれ 19%、18%、13%、11%、及び 10%の被験者で報告された。これらの感染症は、小児集団に典型的なものであった。これらの TEAE に関する EAIR を検討したところ、odevixibat の長期投与による発現割合の増加は示されなかった。

SOC「胃腸障害」

第 III 相併合群における SOC「胃腸障害」に分類された TEAE の発現割合は 58%（121 例中 70 例）であった。A4250-005 試験では、プラセボ群（30%）と比較して、odevixibat 群（42 例中 22 例、52%）において高い割合で「胃腸障害」が報告された。「胃腸障害」の発現割合は、odevixibat 40 µg/kg/日群で 61%、120 µg/kg/日群で 42%であった。「胃腸障害」の EAIR を検討した結果、1 人年当たりの EAIR は第 III 相併合群では 0.5、A4250-005 試験における投与中の 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群ではそれぞれ 2.6 及び 1.3、プラセボ群で 1.0 であり、odevixibat の長期投与による発現割合の増加は示されなかった。プラセボ群と比較した EAIR の 95% CI は第 III 相併合群及び A4250-005 試験の 120 µg/kg/日群ではそれぞれ 0 を含んでいたが、A4250-005 試験の 40 µg/kg/日群では 0 をわずかに超えていた。

「胃腸障害」に分類された TEAE の大部分は、重症度が軽度から中等度であった（[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.1.4）。121 例中 4 例（3%）に重度の「胃腸障害」が認められ、この内訳は、便秘の病歴を有する被験者の便秘、下痢、小腸閉塞、及び急性膵炎の再発（慢性膵炎に急性膵炎を合併）の病歴を有する被験者の急性膵炎であった。後者 2 事象は A4250-008 の試験中に重篤な有害事象として報告された（被験者番号：[redacted] 及び [redacted]、[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.1.6）。全体として、121 例中 10 例（8%）に重篤な有害事象として「胃腸障害」が報告された。2 例の被験者（被験者番号：[redacted] 及び [redacted]）では、治験薬と関連ありと評価

された下痢が重篤な有害事象として報告され、いずれも重症度は中等度であり、A4250-008 試験中に報告された（[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.1.7）。

第 III 相併合群では、121 例中 36 例（30%）に下痢（「下痢」という PT のみを含む）が発現し、SOC「胃腸障害」で最も多い TEAE であった。このうち 2 例（被験者番号：[redacted] 及び [redacted]）に血性下痢が発現した。A4250-005 試験では、下痢は 40 µg/kg/日群で 39%、120 µg/kg/日群で 21%、及びプラセボ群で 5%に発現した。下痢に関する EAIR を検討した結果、1 人年当たりの EAIR は第 III 相併合群では 0.2、A4250-005 試験における投与中の 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群でそれぞれ 1.3 及び 0.6 であり、odevixibat の長期投与による発現割合の増加は示されなかった。プラセボ群の EAIR は 0.1 であり、A4250-005 試験の odevixibat 群と比較して低かった。「胃腸障害」の全体での発現割合と同様に、プラセボ群と比較した EAIR の 95% CI は、第 III 相併合群及び 120 µg/kg/日群では 0 を含んでいたが、A4250-005 試験の 40 µg/kg/日群では 0 を上回っていた。下痢に関するさらなる考察は 2.7.4.2.1.5.1 項に記載した。

第 III 相併合群でその他に多く報告された「胃腸障害」は、嘔吐、便秘、腹痛、及び齲歯であり、それぞれ 17%、8%、7%、及び 5%の被験者で報告された。これらの「胃腸障害」の発現割合は、A4250-005 試験の 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群で同程度であった。これらの TEAE の EAIR を検討した結果、odevixibat の長期投与による発現割合の増加は示されなかった。

第 III 相併合群では、121 例中 20 例（17%）に嘔吐が発現し、すべて重症度は軽度から中等度、非重篤であった。第 III 相併合群で嘔吐を発現した被験者の大部分（20 例中 19 例）では、治験薬投与とは関連なしと評価された（[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.1.5）。便秘は、第 III 相併合群では 10 例（8.3%）で報告されたが、いずれも非重篤であり、大部分は重症度が軽度から中等度であり、治験薬と関連なしと判断された。重度の便秘は 1 例で報告された。腹痛は、第 III 相併合群では 9 例（7%）で報告され、そのうち 1 例は上腹部痛も発現していた。さらに 4 例では上腹部痛又は下腹部痛が報告され、腹痛イベントの全体的な発現割合は 11%（13 例）であった。腹痛、上腹部痛、及び下腹部痛を含む腹痛イベントはすべて、重症度は軽度から中等度であり、非重篤であった。121 例中 5 例（4%）では、腹痛イベントが治験薬と関連ありと判断された。齲歯は、第 III 相併合群では 6 例（5%）で報告され、いずれも重症度は軽度から中等度であり、非重篤であり、治験薬とは関連なしと判断された。

SOC「臨床検査」

第 III 相併合群では、121 例中 67 例（55%）で SOC「臨床検査」に分類された TEAE が報告された。A4250-005 試験における「臨床検査」に分類された TEAE の発現割合は、odevixibat 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群でそれぞれ 30%及び 42%であり、プラセボ群では 20%であった。「臨床検査」の EAIR を検討した結果、1 人年当たりの EAIR は第 III 相併合群で 0.4、A4250-005 試験の 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群でそれぞれ 0.9 及び 1.3、プラセボ群で 0.5 であり、odevixibat の長期投与による発現割合の増加は示されなかった。プラセボ群と比較した EAIR の 95% CI は、いずれも 0 を含んでいた。本 SOC で最も多く報告された TEAE は、血中ビリルビン増加（25%）、国際標準比増加（16%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（14%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（9%）、ビタミン D 減少（5%）であった。これらの最も多く報告された TEAE の EAIR を検討した結果、odevixibat の長期投与による発現割合の増加

は示されなかった。ビタミン減少と肝生化学パラメータに関する TEAE の詳細については、それぞれ 2.7.4.2.1.5.2 項及び 2.7.4.2.1.5.3 項に記載した。

「臨床検査」で TEAE が発現した被験者の大部分では、その事象の重症度は軽度から中等度であった。7 例（6%）に重度の TEAE が認められ、その内訳は、血中ビリルビン増加が 2 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、胆汁酸増加、ヘモグロビン減少、及び肝機能検査値上昇が各 1 例、残りはアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加がみられた 1 例であった（[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.1.4）。全体として、121 例中 5 例（4%）に本 SOC で重篤な有害事象と判断された TEAE が報告されたが、いずれも odevixibat 投与とは関連なしと判断された。

SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」

第 III 相併合群では、121 例中 49 例（41%）で SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に分類された TEAE が報告された。本 SOC の TEAE はいずれも重症度は軽度から中等度であった（[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.1.4）。本 SOC で最も多く報告された TEAE は咳嗽であり、第 III 相併合群では 121 例中 28 例（23%）で報告された。第 III 相併合群において、本 SOC で多く報告された他の TEAE は鼻出血（10%）及び鼻漏（6%）であり、いずれも重症度は軽度から中等度、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された（[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.1.4 及び Table 14.3.1.5）。1 例の被験者（被験者番号：[redacted]）は A4250-008 試験中に 3 件の鼻出血を発現し、入院期間の延長により重篤と報告された。鼻漏はすべて非重篤と判断された（[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.1.6）。

SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」

SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」における TEAE は、第 III 相併合群の 121 例中 45 例（37%）で報告された。この SOC で 2 例以上に報告された唯一の TEAE は、121 例中 40 例（33%）で報告された発熱のみであった。第 III 相併合群で報告された発熱の重症度はすべて軽度から中等度であり、いずれも非重篤であった。

その他の SOC

第 III 相併合群の 5%以上の被験者で報告されたその他の TEAE の SOC は、「皮膚および皮下組織障害」（そう痒症）、「代謝および栄養障害」（ビタミン D 欠乏及びビタミン E 欠乏）、「血液およびリンパ系障害」（脾腫及び貧血）、「肝胆道系障害」（肝腫大及び黄疸）、「耳および迷路障害」（耳痛）であった。

第 III 相併合群におけるこれらの多く報告された TEAE の重症度は、2 例で報告された重度のそう痒症を除き、いずれも軽度から中等度であり、A4250-008 試験で治験薬投与中に被験者番号：[redacted] で発現した黄疸の 1 事象及び被験者番号：[redacted] で発現した貧血の 1 事象を除き、すべて非重篤であった（2.7.4.2.1.7 項）。黄疸を発現した症例は DSMB による判定を受け、総ビリルビンの上昇は原疾患に関連していると評価された（[5.3.5.3-5]PFIC ISS Listing 16.1）。腹部超音波検査の結果に基づく脾腫の追加考察は 2.7.4.3 項、脂溶性ビタミン欠乏症の新規発現又は悪化については 2.7.4.2.1.5.2 項で詳述した。

2.7.4.2.1.2.2 A4250-003 試験 [5.3.5.2-2]

第 III 相併合群と同様に、A4250-003 試験で発現した TEAE は、SOC「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」で多く報告され、当該 SOC では、胃腸炎を除いて 2 例以上で報告された TEAE はなかった（表 2.7.4-18）。本治験における TEAE は、重度かつ重篤な有害事象として報告された胃腸炎（被験者番号：[redacted]）を除き、重症度はすべて軽度から中等度であった。なお、他の重篤な有害事象として重症度が軽度のインフルエンザ（被験者番号：[redacted]）も報告された（A4250-003 試験 CSR Section 12.3.2）。これらの重篤な有害事象はいずれも治験薬とは関連なしと評価された。

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）

System Organ Class Preferred Term	Study A4250-003[a] (All Doses Combined)		Study A4250-005 (By Treatment)			Studies A4250-005/ A4250-008 pooled
	PFIC Patients (N=10) n (%)	All Other Patients (N=10) n (%)	Placebo (N=20) n (%)	40 µg/kg/day (N=23) n (%)	120 µg/kg/day (N=19) n (%)	Odevixibat All Doses[b] (N=121) n (%)
Patients with any TEAEs	7 (70.0)	8 (80.0)	17 (85.0)	19 (82.6)	16 (84.2)	118 (97.5)
感染症および寄生虫症	5 (50.0)	3 (30.0)	12 (60.0)	11 (47.8)	11 (57.9)	82 (67.8)
上気道感染	0	0	3 (15.0)	3 (13.0)	5 (26.3)	34 (28.1)
上咽頭炎	1 (10.0)	0	1 (5.0)	1 (4.3)	2 (10.5)	23 (19.0)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	0	0	0	22 (18.2)
インフルエンザ	1 (10.0)	0	2 (10.0)	0	1 (5.3)	16 (13.2)
胃腸炎	2 (20.0)	0	0	1 (4.3)	0	14 (11.6)
ウイルス感染	0	1 (10.0)	1 (5.0)	0	1 (5.3)	13 (10.7)
耳感染	0	3 (30.0)	0	1 (4.3)	0	8 (6.6)
中耳炎	0	0	0	0	2 (10.5)	8 (6.6)
水痘	0	0	0	0	0	8 (6.6)
扁桃炎	0	0	1 (5.0)	0	0	7 (5.8)
気管支炎	0	0	0	1 (4.3)	0	6 (5.0)
胃腸障害	2 (20.0)	4 (40.0)	6 (30.0)	14 (60.9)	8 (42.1)	70 (57.9)
下痢	0	1 (10.0)	1 (5.0)	9 (39.1)	4 (21.1)	36 (29.8)
嘔吐	1 (10.0)	0	0	4 (17.4)	3 (15.8)	20 (16.5)
便秘	0	1 (10.0)	4 (20.0)	0	0	10 (8.3)
腹痛	0	0	0	2 (8.7)	1 (5.3)	9 (7.4)
齲歯	0	0	0	0	1 (5.3)	6 (5.0)

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Study A4250-003[a] (All Doses Combined) PFIC Patients (N=10) n (%)	Study A4250-003[a] (All Doses Combined) All Other Patients (N=10) n (%)	Study A4250-005 (By Treatment) Placebo (N=20) n (%)	Study A4250-005 (By Treatment) 40 µg/kg/day (N=23) n (%)	Study A4250-005 (By Treatment) 120 µg/kg/day (N=19) n (%)	Studies A4250-005/ A4250-008 pooled Odevixibat All Doses[b] (N=121) n (%)
臨床検査	1 (10.0)	1 (10.0)	4 (20.0)	7 (30.4)	8 (42.1)	67 (55.4)
血中ビリルビン増加	0	0	2 (10.0)	3 (13.0)	2 (10.5)	30 (24.8)
国際標準比増加	0	0	1 (5.0)	0	0	19 (15.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	0	1 (5.0)	3 (13.0)	3 (15.8)	17 (14.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (5.0)	2 (8.7)	1 (5.3)	11 (9.1)
ビタミンD減少	0	0	0	0	1 (5.3)	6 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	4 (20.0)	3 (13.0)	4 (21.1)	49 (40.5)
咳嗽	0	0	3 (15.0)	0	2 (10.5)	28 (23.1)
鼻出血	0	0	1 (5.0)	1 (4.3)	1 (5.3)	12 (9.9)
鼻漏	0	0	0	1 (4.3)	0	7 (5.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (20.0)	2 (20.0)	5 (25.0)	9 (39.1)	5 (26.3)	45 (37.2)
発熱	1 (10.0)	2 (20.0)	5 (25.0)	7 (30.4)	5 (26.3)	40 (33.1)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (10.0)	6 (30.0)	3 (13.0)	1 (5.3)	37 (30.6)
そう痒症	0	0	1 (5.0)	2 (8.7)	0	19 (15.7)
代謝および栄養障害	0	1 (10.0)	3 (15.0)	0	3 (15.8)	28 (23.1)
ビタミンD欠乏	0	0	1 (5.0)	0	2 (10.5)	13 (10.7)
ビタミンE欠乏	0	0	0	0	1 (5.3)	6 (5.0)
血液およびリンパ系障害	1 (10.0)	0	1 (5.0)	0	2 (10.5)	27 (22.3)
脾腫	0	0	0	0	2 (10.5)	11 (9.1)
貧血	0	0	0	0	0	6 (5.0)
肝胆道系障害	0	0	0	1 (4.3)	1 (5.3)	24 (19.8)
肝腫大	0	0	0	0	1 (5.3)	7 (5.8)
黄疸	0	0	0	1 (4.3)	0	7 (5.8)

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Study A4250-003[a] (All Doses Combined)		Study A4250-005 (By Treatment)			Studies A4250-005/ A4250-008 pooled
	PFIC Patients (N=10) n (%)	All Other Patients (N=10) n (%)	Placebo (N=20) n (%)	40 µg/kg/day (N=23) n (%)	120 µg/kg/day (N=19) n (%)	Odevixibat All Doses[b] (N=121) n (%)
耳および迷路障害	0	1 (10.0)	1 (5.0)	0	2 (10.5)	9 (7.4)
耳痛	0	1 (10.0)	1 (5.0)	0	1 (5.3)	6 (5.0)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis; TEAE: treatment-emergent adverse event.

a Study A4250-003 evaluated doses of 10, 30, 60, 100, and 200 µg/kg/day administered for 4 weeks. A total of 24 patient treatment courses were administered in 20 unique patients across the 5 dose cohorts. Four patients who completed their initial cohort were re-enrolled in a second cohort, as permitted by the protocol. Of those 4 patients, 3 had an underlying diagnosis of PFIC and 1 had intrahepatic cholestasis associated with microvillous atrophy.

b Includes patients who received odevixibat only on Study A4250-005 without going on Study A4250-008, patients who received placebo or odevixibat on Study A4250-005 who went on to receive odevixibat in Study A4250-008, and patients in Cohort 2 of Study A4250-008.

MedDRA ver. 26.0

Data cutoff: [redacted]20[redacted].

Source: [5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.2.

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

安全性解析対象集団における TEAE の発現状況を表 2.7.4-19 に示した。

コホート 1 で発現した TEAE は、乱視、COVID-19、上咽頭炎、膿疱、上気道感染、蕁麻疹が各 1/2 例（50.0%）であった。副作用は報告されなかった。コホート 2 では TEAE 及び副作用は報告されなかった。

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］

System Organ Class Preferred Term MedDRA	Cohort 1 (N=2) n (%)	Cohort 2 (N=1) n (%)
Number of subjects reporting at least one TEAE	2 (100.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (50.0)	0 (0.0)
乱視	1 (50.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	2 (100.0)	0 (0.0)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (50.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	1 (50.0)	0 (0.0)
膿疱	1 (50.0)	0 (0.0)
上気道感染	1 (50.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (50.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (50.0)	0 (0.0)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities ; TEAE: treatment-emergent adverse events
MedDRA ver. 26.0
Source: [5.3.5.1-2] A4250-J005 CSR 表 12.2-2

2.7.4.2.1.3　治験薬と因果関係のある有害事象

2.7.4.2.1.3.1　A4250-005 試験 [5.3.5.1-1]、A4250-008 試験 [5.3.5.2-1]、及び A4250-003 試験 [5.3.5.2-2]

第 III 相併合群の 5%以上の被験者で報告された治験薬と関連ありと判断された TEAE を表 2.7.4-20 に示す。また、治験薬との因果関係別の TEAE を[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.1.5 に示す。

全体では、121 例中 54 例（45%）に治験薬と関連ありと判断された TEAE が認められた。A4250-005 試験における 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群の治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合（それぞれ 30%及び 37%）は第 III 相併合群と同様であったが、これらの odevixibat 群はプラセボ群（15%）と比較して発現割合が高かった。治験薬と関連ありと判断された TEAE の重症度の多くが軽度から中等度であった。第 III 相併合群では、121 例中 5 例（4%）に重度の治験薬と関連ありと判断された TEAE が認められた（[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.1.21）。

第 III 相併合群における治験薬と関連ありと判断された TEAE は、SOC「臨床検査」（主に肝生化学パラメータの上昇）及び「胃腸障害」（主に下痢）で多く報告された。

第 III 相併合群では、「臨床検査」で治験薬と関連ありと判断された TEAE が 22%の被験者で報告された。A4250-005 試験では、「臨床検査」における治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群でそれぞれ 13%及び 21%であり、プラセボ群では 5%であった。多くみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE は、血中ビリルビン増加

（12%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（9%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（6%）であった。これらの事象は、A4250-005 試験において、odevixibat の 2 群で 1～2 例、プラセボ群で 1 例報告された。「臨床検査」における治験薬と関連ありと判断された TEAE の重症度の多くは、軽度から中等度であった。本 SOC では、121 例中 3 例（2%）に重度の治験薬と関連ありと判断された TEAE が報告され、この内訳は、A4250-005 試験の 40 µg/kg/日群での血中ビリルビン増加（被験者番号：[redacted]）、A4250-008 試験でのアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（被験者番号：[redacted]）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（被験者番号：[redacted]）であった（A4250-005 試験 CSR Listing 16.2.7.1 及び A4250-008 試験 CSR Listing 16.2.7.1）。これらの 3 症例はすべて非重篤であったが、DILI の臨床検査基準に該当する事象であったため、DSMB によって検討された。DSMB はすべての症例についてこれらの臨床検査値異常を被験者の原疾患に関連するものと評価した（[5.3.5.3-5]PFIC ISS Listing 16.1）。肝臓の TEAE に関するさらなる考察は 2.7.4.2.1.5.3 項で示した。

第 III 相併合群では、「胃腸障害」で治験薬と関連ありと判断された TEAE は 20%の被験者で報告された。最も多かった治験薬と関連ありと判断された「胃腸障害」に分類された TEAE は下痢（15%）であった。A4250-005 試験の 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群では、治験薬と関連ありと判断された下痢は同程度の発現割合（それぞれ 9%及び 11%）であったが、プラセボ群では認められなかった。下痢の TEAE に関するさらなる考察は 2.7.4.2.1.5.1 項に記載した。治験薬と関連ありと判断された「胃腸障害」に分類された TEAE の重症度の多くは、軽度から中等度であった。重度の治験薬と関連ありと判断された「胃腸障害」に分類された TEAE は、第 III 相併合群では 2 例に報告され、その内訳は、A4250-008 試験で発現した便秘［被験者番号：[redacted]（便秘の病歴あり）］及び下痢（被験者番号：[redacted]）であった。両事象とも非重篤と判断された（A4250-008 試験 CSR Listing 16.2.4.3 及び Listing 16.2.7.1）。また、A4250-008 試験の 2 例（被験者番号：[redacted] 及び [redacted]）で発現した中等度の治験薬と関連ありと判断された TEAE（下痢）は重篤な有害事象と判断された。

A4250-003 試験においては、1 例の重症度が軽度で非重篤かつ治験薬と関連ありと判断された下痢を発現した。

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）

System Organ Class Preferred Term	Study A4250-003[a] (All Doses Combined)		Study A4250-005 (By Treatment)			Studies A4250-005/ A4250-008 pooled
	PFIC Patients (N=10) n (%)	All Other Patients (N=10) n (%)	Placebo (N=20) n (%)	40 µg/kg/day (N=23) n (%)	120 µg/kg/day (N=19) n (%)	Odevixibat All Doses[b] (N=121) n (%)
Patients with any treatment-related TEAEs	0	1 (10.0)	3 (15.0)	7 (30.4)	7 (36.8)	54 (44.6)
臨床検査	0	0	1 (5.0)	3 (13.0)	4 (21.1)	27 (22.3)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (5.0)	2 (8.7)	2 (10.5)	15 (12.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (5.0)	2 (8.7)	2 (10.5)	11 (9.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (5.0)	2 (8.7)	1 (5.3)	7 (5.8)
胃腸障害	0	1 (10.0)	2 (10.0)	2 (8.7)	3 (15.8)	24 (19.8)
下痢	0	1 (10.0)	0	2 (8.7)	2 (10.5)	18 (14.9)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities ; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis; TEAE: treatment-emergent adverse event.

a Study A4250-003 evaluated doses of 10, 30, 60, 100, and 200 µg/kg/day administered for 4 weeks. A total of 24 patient treatment courses were administered in 20 unique patients across the 5 dose cohorts. Four patients who completed their initial cohort were re-enrolled in a second cohort, as permitted by the protocol. Of those 4 patients, 3 had an underlying diagnosis of PFIC and 1 had intrahepatic cholestasis associated with microvillous atrophy.

b Includes patients who received odevixibat only on Study A4250-005 without going on Study A4250-008, patients who received placebo or odevixibat on Study A4250-005 who went on to receive odevixibat in Study A4250-008, and patients in Cohort 2 of Study A4250-008.

Note: Patients reporting more than 1 event were counted only once at the highest relationship to study drug. TEAEs with missing relationship were classified as related.

MedDRA ver. 26.0

Data cutoff: [redacted]20[redacted].

Source: [5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.20.

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

安全性解析対象集団における TEAE の発現状況（因果関係別）を表 2.7.4-21 に示す。
全ての TEAE が治験薬との因果関係は関連なしであった。

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］

System Organ Class Preferred Term MedDRA	Cohort 1 (N=2)						Cohort 2 (N=1)					
	Any n (%)	Definitely Related n (%)	Probably Related n (%)	Possibly Related n (%)	Unlikely n (%)	Unrelated n (%)	Any n (%)	Definitely Related n (%)	Probably Related n (%)	Possibly Related n (%)	Unlikely n (%)	Unrelated n (%)
Number of subjects reporting at least one TEAE	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乱視	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities ; TEAE: treatment-emergent adverse events

MedDRA ver. 26.0

Source: [5.3.5.1-2] A4250-J005 CSR 表 12.2-3

2.7.4.2.1.4 重度の有害事象

2.7.4.2.1.4.1 A4250-005 試験 [5.3.5.1-1]、A4250-008 試験 [5.3.5.2-1]、及び A4250-003 試験 [5.3.5.2-2]

第 III 相併合群の 1%以上の被験者で報告された重度の TEAE を表 2.7.4-22 に示す。また、重症度別の TEAE を[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.1.4 に示す。

第 III 相併合群では、121 例中 23 例（19%）に重度の TEAE が認められた。長期投与である第 III 相併合群における重度の TEAE の発現割合は、24 週間の投与である A4250-005 試験における発現割合（40 µg/kg/kg/日群、120 µg/kg/日群、及びプラセボ群でそれぞれ 4%、11%、及び 10%）と比較して高かった。

全体で報告された重度の TEAE の多くは、SOC「臨床検査」（7 例、6%）、「感染症および寄生虫症」（6 例、5%）に分類された。進行性家族性肝内胆汁うっ滞／疾患進行、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、脱水、そう痒症が各 2 例で報告されたが、これらの事象以外は 1 例での発現であった。

第 III 相併合群では、「臨床検査」における重度の TEAE は、主に肝生化学パラメータの上昇であり、その内訳は、血中ビリルビン増加が 2 例（被験者番号：[redacted]、40 µg/kg/日、A4250-005 試験、被験者番号：[redacted]、120 µg/kg/日、A4250-008 試験）、肝機能検査値上昇が 1 例（被験者番号：[redacted]、120 µg/kg/日、A4250-005 試験）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例（被験者番号：[redacted]、120 µg/kg/日、A4250-008 試験）、胆汁酸増加が 1 例（被験者番号：[redacted]、120 µg/kg/日、A4250-008 試験）、ヘモグロビン減少が 1 例（被験者番号：[redacted]、120 µg/kg/日、A4250-008 試験）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 1 例（被験者番号：[redacted]、120 µg/kg/日、A4250-008 試験）であった。これらの重度の TEAE のうち、2 件が重篤な有害事象として報告され、その内訳は、7 日間の下痢に伴う重度の急性脱水を併発した肝機能検査値上昇（被験者番号：[redacted]、A4250-005 試験）、慢性肝不全を併発したヘモグロビン減少（被験者番号：[redacted]、A4250-008 試験）であった。これらの TEAE に関する考察は 2.7.4.2.1.5.1 項に記載した。他の 5 例における重度の TEAE は、重篤な有害事象とは判断されなかった。これら全例の肝生化学パラメータに関する重度の TEAE は、DSMB によってレビューされ、被験者の原疾患に関連するものと評価された（2.7.4.2.1.5.3 項）。

第 III 相併合群における重度の感染症 TEAE は、胃腸炎、気管支炎、肺炎、シュードモナス性敗血症、敗血症、水痘が各 1 例であった。これらの重度の感染症は、いずれも治験薬と関連なしと判断され、水痘を除くすべての事象は重篤な有害事象として報告された（[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.1.7 及び 14.3.2.1）。

第 III 相併合群では、「胃腸障害」に分類された重度の TEAE は、便秘、下痢、急性膵炎、及び小腸閉塞が各 1 例（各 1%）であった。重度かつ非重篤であった便秘及び下痢は、治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと評価され、2.7.4.2.1.3 項で考察した。急性膵炎は、A4250-008 試験の 120 µg/kg/日投与中の 1 例（被験者番号：[redacted]）で報告された。本被験者は急性膵炎の再発の病歴があり、A4250-008 試験参加中に重篤で治験薬と関連なしと考えられる重度の急性膵炎を再発した（A4250-008 Listing 16.2.4.3 及び Listing 16.2.7.1）。本被験者は、急性

（慢性）膵炎による入院中に治験薬投与を中断し、その後、odevixibat 投与を再開する前に治験参加の同意を撤回した。小腸閉塞は、A4250-008 試験の 120 µg/kg/日投与中の 1 例（被験者番号：[redacted]）で報告され、重篤かつ治験薬との因果関係なしと判定された。

第 III 相併合群におけるその他の重度の TEAE のうち、2 例以上に発現した事象は、脱水が 2 例（被験者番号：[redacted]、120 µg/kg/日、A4250-005 試験、被験者番号：[redacted]、120 µg/kg/日、A4250-008 試験）であり、両事象とも重篤かつ治験薬と関連なしと判断された。また、重度のそう痒症が 2 例に報告され、非重篤かつ治験薬と関連なしと判断された。

A4250-003 試験では、1 例（被験者番号：[redacted]）で重度かつ重篤な有害事象（胃腸炎）が報告されたが、治験薬と関連なしと評価された。

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）

System Organ Class Preferred Term	Study A4250-003[a] (All Doses Combined)		Study A4250-005 (By Treatment)			Studies A4250-005/ A4250-008 pooled
	PFIC Patients (N=10) n (%)	All Other Patients (N=10) n (%)	Placebo (N=20) n (%)	40 µg/kg/day (N=23) n (%)	120 µg/kg/day (N=19) n (%)	Odevixibat All Doses[b] (N=121) n (%)
Patients with any Severe TEAEs	1 (10.0)	0	2 (10.0)	1 (4.3)	2 (10.5)	23 (19.0)
臨床検査	0	0	0	1 (4.3)	1 (5.3)	7 (5.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	2 (1.7)
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (4.3)	0	2 (1.7)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0	2 (1.7)
進行性家族性肝内胆汁うっ滞	0	0	0	0	0	2 (1.7)
代謝および栄養障害	0	0	1 (5.0)	0	1 (5.3)	2 (1.7)
脱水	0	0	0	0	1 (5.3)	2 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (5.0)	0	0	2 (1.7)
そう痒症	0	0	1 (5.0)	0	0	2 (1.7)

AE: adverse event; n: number of patients with events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities ; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis; TEAE: treatment-emergent adverse event.

a Study A4250-003 evaluated doses of 10, 30, 60, 100, and 200 µg/kg/day administered for 4 weeks. A total of 24 patient treatment courses were administered in 20 unique patients across the 5 dose cohorts. Four patients who completed their initial cohort were re-enrolled in a second cohort, as permitted by the protocol. Of those 4 patients, 3 had an underlying diagnosis of PFIC and 1 had intrahepatic cholestasis associated with microvillous atrophy.

b Includes patients who received odevixibat only on Study A4250-005 without going on Study A4250-008, patients who received placebo or odevixibat on Study A4250-005 who went on to receive odevixibat in Study A4250-008, and patients in Cohort 2 of Study A4250-008.

Notes: Patients reporting more than 1 event were counted only once at the highest relationship to study drug. AEs with missing relationship were classified as related. A TEAE is an AE that began (or a pre-existing AE that worsened) on or after the first dose date of study drug. For pooled Phase 3 studies, the first dose date for patients who were on placebo and who then enrolled in Study A4250-008 to receive odevixibat was the first dose date in Study A4250-008. TEAEs were coded using Medical Dictionary of Regulatory Activities, Version 26.0.

MedDRA ver. 26.0

Data cutoff: [redacted]20[redacted].

Source: [5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.19.

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

安全性解析対象集団における TEAE の発現状況（重症度別）を表 2.7.4-23 に示した。

コホート 1 では 1/2 例（50.0%）に発現した上咽頭炎の重症度が中等度であったが、その他の有害事象の重症度はいずれも軽度であった。

コホート 2 では、TEAE、又は治験薬と関連ありと判断された TEAE は報告されなかった。

いずれのコホートでも重篤な有害事象は報告されなかった。

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］

System Organ Class Preferred Term MedDRA	Cohort 1 (N=2)				Cohort 2 (N=1)			
	Any n (%)	Severe n (%)	Moderate n (%)	Mild n (%)	Any n (%)	Severe n (%)	Moderate n (%)	Mild n (%)
Number of subjects reporting at least one TEAE	2 (100.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乱視	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	2 (100.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities ; TEAE: treatment-emergent adverse events.
MedDRA ver. 26.0
Source: [5.3.5.1-2] A4250-J005 CSR 表 12.2-4

2.7.4.2.1.5　注目すべき有害事象

PFIC 患者は、下痢、吸収不良、脂溶性ビタミン欠乏症、凝固異常症、肝生化学パラメータ（ALT、AST、総ビリルビン、ALP、及びγ-GT）の異常、臨床的に診断された肝炎並びに胆汁うっ滞の増悪を伴う肝機能障害など、複数の合併症を有することが知られている。これに基づいて、臨床的に重大な下痢、臨床的に推奨されるビタミン補給に治療抵抗性の脂溶性ビタミン欠乏症の新規発現又は悪化、脂溶性ビタミン欠乏症の続発症の可能性及び肝臓事象などの注目すべき有害事象について集計を行った。

臨床的に重大な下痢、臨床的に推奨されるビタミン補給に治療抵抗性の脂溶性ビタミン欠乏症の新規発現又は悪化、脂溶性ビタミン欠乏症の続発症の可能性、「薬剤に関連する肝障害−包括的検索」の SMQ（狭域及び広域）に該当する TEAE の発現割合の要約は[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.1.1a に記載した。DSMB による判定を受けた症例は、2.7.4.1.1.1.2 項［DILI 疑いの TEAE、「薬剤に関連する肝障害」の SMQ（重度のみ）に該当する TEAE、及び肝代償不全］で概説され、これらの事象の発現割合の要約は[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.1.14 に記載した。また、DSMB によって判定された肝臓事象の被験者別リストは[5.3.5.3-5]PFIC ISS Listing 16.1 に記載した。

2.7.4.2.1.5.1 **下痢（臨床的に重大な下痢を含む）**

2.7.4.2.1.5.1.1 **A4250-005 試験 [5.3.5.1-1]、A4250-008 試験 [5.3.5.2-1]、及び A4250-003 試験 [5.3.5.2-2]**

下痢の概要

下痢の発現割合（因果関係、重症度、重篤性、治験薬の処置を含む）の概要を表 2.7.4-24 に示す。

SOC「胃腸障害」で報告された TEAE をレビューした結果、下痢の TEAE（下痢、血性下痢、軟便の PT を含む）は、odevixibat を投与された被験者において最も多かった TEAE の 1 つであり、第 III 相併合群では 121 例中 37 例（31%）で発現した。これらの報告の大部分は下痢であり、2 例（被験者番号：[redacted] 及び [redacted]）では軽度から中等度の非重篤な血性下痢が報告され（この 2 例では、試験期間中に中等度の非重篤な下痢も報告された）、1 例では中等度の非重篤な軟便が報告された。A4250-005 試験におけるこれらの下痢の発現割合は 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群ではそれぞれ 39%及び 21%、プラセボ群では 5%であった。2.7.4.2.1.2 項で検討したように、1 人年当たりの EAIR は第 III 相併合群では 0.2、A4250-005 試験（[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.1.2a）の投与中の 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群ではそれぞれ 1.3 及び 0.6 であり、odevixibat の長期投与による発現割合の増加は示されなかった。プラセボ群と比較した下痢の EAIR の 95% CI は、第 III 相併合群及び 120 µg/kg/日群では 0 を含んでいたが、A4250-005 試験の 40 µg/kg/日群では 0 を超えていた。

大部分の下痢の重症度は軽度から中等度であり、概して治験薬の投与量を制限するものではなく、治療を必要としなかった。A4250-008 試験の 120 µg/kg/日の 1 例（被験者番号：[redacted]）では、非重篤で重度の下痢が発現し、治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断されたが、回復が報告された。A4250-008 試験において 120 µg/kg/日が投与された 2 例（被験者番号：[redacted] 及び [redacted]）では下痢が報告され、重篤、重症度は中等度、治験薬と関連ありと判断された。

軽度から中等度の下痢により投与を中止した被験者が 3 例（2%）報告され、その内訳は、A4250-005 試験で 120 µg/kg/日が投与された 1 例（被験者番号：[redacted]）、A4250-008 試験で 120 µg/kg/日が投与された 2 例（被験者番号：[redacted] 及び [redacted]）であった。121 例中 9 例（7%）では、下痢により odevixibat の投与が中断されたが、いずれも重症度は軽度から中等度であり、回復した。

下痢による odevixibat の減量は 3 例（被験者番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]）で報告され、これらの事象の重症度は軽度から中等度であった（2.7.4.2.1.8.1 項参照）。被験者番号：[redacted] は 120 µg/kg/日から 40 µg/kg/日に減量した。データカットオフ時点で、下痢は継続中であり、当該被験者は 40 µg/kg/日を維持していた。被験者番号：[redacted] 及び [redacted] では、下痢の発現中に治験責任（分担）医師の指示に従い、用量を 1 カプセル分減量した（すなわち、それぞれ 90 µg/kg/日及び 100 µg/kg/日への減量）。これらの用量変更は必須ではなく、治験実施計画書に従って実施されたわけではない（すなわち、これらの被験者は 40 µg/kg/日まで減量されなかった）ため、両被験者は 120 µg/kg/日での odevixibat 投与を再開し、これらの事象はいずれも消失／回復した。

A4250-003 試験において、PFIC 以外の疾患の 1 例で、重症度は軽度かつ非重篤な下痢を発現し、治験薬と関連ありと評価された。

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）

AE Category:	Study A4250-003[a] (All Doses Combined)		Study A4250-005 (By Treatment)			Studies A4250-005/ A4250-008 pooled[b] (N=121) n (%)
	PFIC Patients (N=10) n (%)	All Other Patients (N=10) n (%)	Placebo (N=20) n (%)	40 µg/kg/day (N=23) n (%)	120 µg/kg/day (N=19) n (%)	
すべての下痢関連の有害事象	0	1 (10.0)	1 (5.0)	9 (39.1)	4 (21.1)	37 (30.6)
下痢	0	1 (10.0)	1 (5.0)	9 (39.1)	4 (21.1)	36 (29.8)
血性下痢	0	0	0	0	0	2 (1.7)
軟便	0	0	0	0	0	1 (0.8)
治験薬と関連ありの下痢関連の有害事象	0	1 (10.0)	0	2 (8.7)	2 (10.5)	19 (15.7)
重度の下痢関連の有害事象	0	0	0	0	0	1 (0.8)
重篤な下痢関連の有害事象	0	0	0	0	0	2 (1.7)
重篤な治験薬と関連ありの下痢関連の有害事象	0	0	0	0	0	2 (1.7)
下痢関連の有害事象による中止	0	0	0	0	1 (5.3)	3 (2.5)
治験薬と関連ありの下痢関連の有害事象による中止	0	0	0	0	1 (5.3)	3 (2.5)
下痢関連の有害事象による治験薬の投与中断	0	NA	0	0	2 (10.5)	9 (7.4)
治験薬と関連ありの下痢関連の有害事象による治験薬の投与中断	0	NA	0	0	2 (10.5)	5 (4.1)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities ; NA: not applicable, data not captured.

a Study A4250-003 evaluated doses of 10, 30, 60, 100, and 200 µg/kg/day administered for 4 weeks. A total of 24 patient treatment courses were administered in 20 unique patients across the 5 dose cohorts. Four patients who completed their initial cohort were re-enrolled in a second cohort, as permitted by the protocol. Of those 4 patients, 3 had an underlying diagnosis of PFIC and 1 had intrahepatic cholestasis associated with microvillous atrophy.

b Includes patients who received odevixibat only on Study A4250-005 without going on Study A4250-008, patients who received placebo or odevixibat on Study A4250-005 who went on to receive odevixibat in Study A4250-008, and patients in Cohort 2 of Study A4250-008.

Note: diarrhoea AEs include preferred terms of diarrhoea, diarrhoea haemorrhagic and faeces soft.

MedDRA ver. 26.0

Data cutoff: [redacted]20[redacted].

Source: [5.3.5.3-5] PFIC ISS Tables 14.3.1.22.1.

下痢に関する詳細な検討

PFIC 患者は下痢や吸収不良を含む消化器系の合併症を有することが知られているため、これらの事象のさらなる調査が行われた。具体的には、TEAE の以下の項目について検討した。

下痢の発現までの時間及び持続時間

PT である下痢、血性下痢、及び軟便を含む最初の下痢イベントが発現するまでの期間の中央値は 61.0 日であった（[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.1.22.2）。下痢の発現回数の平均値及び中央値はそれぞれ 1.8 回及び 1.0 回であり、各下痢イベントの持続日数の中央値は 5.0 日であった。

治験薬と関連ありの下痢イベントでは、最初のイベントが発現までの期間の中央値は 119 日であった（[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.1.22.3）。治験薬と関連ありの下痢イベントの発現回数の平均値及び中央値は 1.3 回及び 1.0 回であり、治験薬と関連ありの各下痢イベントの持続日数の中央値は 5.5 日であった。

血便が認められた被験者

第 III 相併合群では、2 例で血性下痢［医師による報告用語ではそれぞれ血性下痢疑い（diarrhoea suspected bloody）、血性下痢（bloody diarrhoea）］、1 例で血便排泄［医師による報告用語では血便排泄（blood in stool）］が報告された。これらの 3 例の被験者とも、事象発現時の INR 値は基準範囲内であった。これらの 3 例はいずれも A4250-008 試験において odevixibat 120 µg/kg/日が投与されており、いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。被験者番号：[redacted] は 1 日間の軽度の血性下痢を認め、被験者番号：[redacted] は発熱性胃腸疾患（特記事項なし）を併発した 8 日間持続した中等度の血性下痢を認めた。被験者番号：[redacted] は、A4250-008 試験において 3 日間持続した中等度の血便排泄が認められ、重篤、治験薬と関連なしと判断された。これらの被験者では、odevixibat の用量は変更されず、その他の処置も必要なかった。また、これらの事象は治験薬投与を継続する間に消失した。

A4250-003 試験では、1 例に 1 日間の軽度の血便排泄が認められたが、非重篤、治験薬と関連なしと判断された。本事象による odevixibat 投与に対する処置はなかった。

静脈内水分補給を要した、又は血液量減少症の症状のある下痢が認められた被験者

第 III 相併合群の 2 例では、A4250-005 試験参加中にいずれも治験依頼者による臨床的に重大な下痢の定義（2.7.4.1.1.3.4.3.1 項）に合致する下痢が認められ、静脈内水分補給を要したか、血液量減少症の症状がみられた。被験者番号：[redacted] は、odevixibat 40 µg/kg/日投与中に軽度の下痢が発現し、静脈内水分補給を必要とした。被験者番号：[redacted] は odevixibat 120 µg/kg/日投与中に中等度の下痢を発現し、その結果、血液量減少症を発症した（重度の脱水として報告された）。本被験者は、脱水の治療のために電解質を静脈内投与された。臨床的に重大な下痢に分類されたこれら 2 つの事象の詳細は、以下の「臨床的に重大な下痢」に記載した。

さらに他の 2 例では、静脈内水分補給を必要とする下痢、又は他の原因（COVID-19 及び敗血症）と関連する血液量減少症の症状のある下痢が認められたが、これらの症例は治験依頼者によ

る臨床的に重大な下痢の定義に合致しなかった。A4250 008 試験で odevixibat 120 µg/kg/日を投与された被験者番号：[redacted] では、重篤な有害事象と判断された COVID-19 が発現し、同時に軽度の下痢及び脱水が認められた。本被験者は経口補水と電解質の静脈内投与を受けた。A4250-008 試験において、odevixibat 40 µg/kg/日を投与された被験者番号：[redacted] では、重篤な有害事象と判断された敗血症が発現し、同時に軽度の下痢が発現し、電解質の静脈内投与が必要となった。

発熱を併発する下痢が認められた被験者

本項目では、下痢（PT 名：下痢、血性下痢、及び軟便）並びに発熱をレビューし、発熱については下痢と同時に発現又は下痢の発現日から±3 日以内の事象を取り上げた。

第 III 相併合群では、121 例中 7 例（6%）に下痢及び発熱の併発が認められ、その内訳は、A4250-005 試験の 40 µg/kg/日群の 2 例（被験者番号：[redacted] 及び [redacted]）、A4250-005 試験の 120 µg/kg/日群の 1 例（被験者番号：[redacted]）、A4250-008 試験の 120 µg/kg/日投与の 4 例（被験者番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び [redacted]）であった。下痢と発熱が併発したことを考慮すると、正式な診断は報告されていないものの、これらの 7 例の被験者は胃腸炎を患っていた可能性が高いと考えられた。

これらの 7 例の被験者のうち、発熱の重症度は軽度、下痢の重症度は軽度から中等度であり、非重篤、治験薬と関連なしと判断された。

臨床的に重大な下痢

2.7.4.1.1.3.4.3 項で概説したとおり、下痢（下痢及び血性下痢）に関するメディカルレビューを実施した。このレビューに基づき、以下のいずれかが臨床的に重要であるとみなされた：

・他の病因を伴わない 21 日間以上持続する下痢
・重度の下痢
・重篤な有害事象として報告された下痢
・TEAE 及び併用薬のメディカルレビューに基づき、経口又は静脈内補水並びに／若しくは他の治療介入による治療を必要とする脱水を併発した下痢。

全体では、第 III 相併合群の 121 例中 9 例（7%）に臨床的に重要な下痢が報告され、その内訳は、A4250-005 試験で 2 例（40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群で各 1 例）、A4250-008 試験で 7 例（[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.1.1a）であった。また。プラセボ群でも 1 例が臨床的に重大な下痢を発現した。臨床的に重大な下痢の発現割合を SOC 及び PT 別に[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.1.16 に示す。また、臨床的に重大な下痢を発現した 10 例の被験者の一覧を表 2.7.4-25 に示す。

臨床的に重大な下痢に関する EAIR のレビューでは、odevixibat の長期投与による発現割合の増加は示されず、1 人年当たりの EAIR は、プラセボ群では 0.1 件であったのに対し、第 III 相試験併合群では 0.03 件、A4250-005 試験の 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群ではともに 0.1 件であった（[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.1.16a）。プラセボ群と比較した臨床的に重大な下痢の EAIR の 95% CI は、いずれも 0 を含んでいた。

2 例を除くすべての被験者では、臨床的に重大な下痢の重症度が軽度から中等度であり、A4250-005 試験の odevixibat 120 µg/kg/日群の被験者番号：[redacted] では中等度の下痢と同時に重篤で重度の脱水を発現し、A4250-008 試験の odevixibat 120 µg/kg/日投与の被験者番号：[redacted] では重症度が重度に悪化した軽度の下痢を発現した。

2 例（被験者番号：[redacted] 及び [redacted]）では、A4250-008 試験中に重篤と判断された臨床的に重大な下痢が報告されたが、いずれも重症度は中等度であった。臨床的に重大な下痢を発現した 2 例は有害事象の処置のために静脈内補水を受け、1 例は経口補水を受けた。臨床的に重大な下痢のうち 2 件は、いずれもコホート 2 の被験者であり、odevixibat の投与中止に至った。

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）

Patient ID	Age/Sex/PFIC Type	Diarrhoea Event	Start/ Stop Day	SAE	Relation-ship	Intensity	Treatment Given	Action with Study Drug
Study A4250-005								
120 µg/kg/day Group								
[redacted]	[redacted].3 years/Female/PFIC1	下痢	D62-D68	No	Unlikely	Moderate	No	Dose not changed
		脱水	D67-D70	Yes	Unlikely	Severe	Yes, IV electrolytes solution	Dose not changed
40 µg/kg/day Group								
[redacted]	[redacted].8 years/Female/PFIC2	下痢	D123-D125	No	Unrelated	Mild	Yes, IV electrolytes solution and *Bacillus clausii*	Dose not changed
Placebo Group								
[redacted]	[redacted].5 years/Male/PFIC1	下痢	D11-D50	No	Unlikely	Mild	No	Dose not changed
Study A4250-008								
Odevixibat/Odevixibat								
[redacted]	[redacted] years/Male/PFIC2	下痢	D1532-Ongoing[a]	No	Unrelated	Mild	Yes, Medicated dressing	Dose not changed
[redacted]	[redacted] years/Male/PFIC1	下痢	D607-D615[a]	Yes	Possible	Moderate	No	Drug interrupted
Cohort 2								
[redacted]	[redacted].7 years/Female/ Episodic PFIC	下痢	D16-D37	No	Probably	Moderate	No	Drug interrupted
[redacted]	[redacted].3 years/Male/PFIC1	下痢	D44-ongoing	No	Probably	Mild	Yes, Colestipol	Drug withdrawn
[redacted]	[redacted].5 years/Male/PFIC1	下痢	D475-D973[b]	No	Probably	Mild	No	Dose not changed
		下痢	D973-977	No	Possibly	Severe	No	Dose not changed
[redacted]	[redacted].2 years/Male/PFIC1	下痢	D832-D857	No	Unrelated	Mild	Yes, Oral rehydration, racecadotril, rifamixin	Drug interrupted
[redacted]	1[redacted].3 years/Male/PFIC2	下痢	D123-D346	Yes	Possibly	Moderate	No	Drug withdrawn

D: study day; ID: identification; IV: intravenous; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis; SAE: serious adverse event.

a　Overall days on odevixibat.

b　Reported as ongoing; however, event changed intensity to severe on D973 and was ongoing as of the data cutoff.

MedDRA ver. 26.0

Data cutoff: [redacted]20[redacted].

Source: [5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.2.9.3.

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

本治験期間中に下痢の TEAE の報告はなかったため、該当なし。

2.7.4.2.1.5.2 脂溶性ビタミン欠乏症の新規発現又は悪化

2.7.4.2.1.5.2.1 A4250-005 試験 [5.3.5.1-1]、A4250-008 試験 [5.3.5.2-1]、及び A4250-003 試験 [5.3.5.2-2]

ビタミン欠乏症

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

ビタミン欠乏症の TEAE を表 2.7.4-26 に示す。第 III 相併合群では 121 例中 36 例（30%）に脂溶性ビタミン欠乏症が認められた。A4250-005 試験では、120 μg/kg/日群で 3 例に脂溶性ビタミン欠乏症が認められた。第 III 相併合群で最も多く報告されたビタミン欠乏症の TEAE は、国際標準比増加／ビタミン K 欠乏（21 例、17%）、ビタミン D 欠乏／ビタミン D 減少（19 例、16%）に関するものであった。

脂溶性ビタミン欠乏症はすべての重症度は軽度から中等度であり、ほとんどが治験薬と関連なしと評価された（[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.1.4 及び Table 14.3.1.5）。6 例にビタミン欠乏又は国際標準比増加（ビタミン K 欠乏の代替評価）の TEAE が発現し、治験薬と関連ありと評価された。この内訳は、ビタミン D 欠乏／ビタミン D 減少が 3 例、国際標準比増加が 2 例、ビタミン D 及び E 欠乏が 1 例であった。脂溶性ビタミン欠乏症で重篤な事象はなく、また治験薬の投与中止に至った事象もなかった（[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.1.6 及び Table 14.3.1.9）。

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）

System Organ Class Preferred Term	Study A4250-003[a] (All Doses Combined)		Study A4250-005 (By Treatment)			Studies A4250-005/ A4250-008 pooled
	PFIC Patients (N=10) n (%)	All Other Patients (N=10) n (%)	Placebo (N=20) n (%)	40 µg/kg/day (N=23) n (%)	120 µg/kg/day (N=19) n (%)	Odevixibat All Doses[b] (N=121) n (%)
Patients with any TEAE of vitamin deficiency	0	0	1 (5.0)	0	3 (15.8)	36 (29.8)
臨床検査 / 代謝および栄養障害[c]						
国際標準比増加 / ビタミンK欠乏	0	0	0	0	0	21 (17.4)
ビタミンD減少 / ビタミンD欠乏	0	0	1 (5.0)	0	3 (15.8)	19 (15.7)
ビタミンE減少 / ビタミンE欠乏	0	0	0	0	1 (5.3)	10 (8.3)
ビタミンA減少 / ビタミンA欠乏	0	0	0	0	1 (5.3)	2 (1.7)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: number of patients with events; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event.

a Study A4250-003 evaluated doses of 10, 30, 60, 100, and 200 µg/kg/day administered for 4 weeks. A total of 24 patient treatment courses were administered in 20 unique patients across the 5 dose cohorts. Four patients who completed their initial cohort were re-enrolled in a second cohort, as permitted by the protocol. Of those 4 patients, 3 had an underlying diagnosis of PFIC and 1 had intrahepatic cholestasis associated with microvillous atrophy.

b Includes patients who received odevixibat only on Study A4250-005 without going on Study A4250-008, patients who received placebo or odevixibat on Study A4250-005 who went on to receive odevixibat in Study A4250-008, and patients in Cohort 2 of Study A4250-008.

c Data were combined across similar preferred terms across the MedDRA SOCs as noted in the table. For those with 2 preferred terms noted, the first term is in the Investigations SOC and second term is in the Metabolism and Nutrition Disorders SOC.

MedDRA ver. 26.0

Data cutoff: [redacted]20[redacted].

Source: [5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.2, CSR A4250-003 Listing L10.1, CSR A4250-005 Listing 16.2.7.1, and A4250-008 Listing 16.2.7.1.

臨床検査データに基づく脂溶性ビタミン値のレビュー

脂溶性ビタミン値のレビューも行われた。来院ごとの臨床検査値のベースラインからの変化（国際単位及び米国慣用単位）は、それぞれ[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.5.4.1 及び Table 14.3.5.4.2 に示した。INR、ビタミン A、E、及び D の平均値（SE）のグラフを[5.3.5.3-5] PFIC ISS Figure 14.3.1.6、Figure 14.3.1.7、Figure 14.3.1.8、及び Figure 14.3.1.9 に示した。来院ごとの INR、並びにビタミン A、D、及び E（α-トコフェロール）値を示すボックスプロットを[5.3.5.3-5] PFIC ISS Figure 14.3.2.4 に示した。第 III 相併合群では、odevixibat 投与による経時的なビタミン値の臨床的に重大な変化は観察されなかった。

Odevixibat の長期投与により、ビタミンのベースラインから 70 週時及び投与期間中の最終評価時までの平均変化量［標準偏差（SD)］は、ビタミン A ではそれぞれ 0.013（0.118）及び 0.0（0.10）mg/L、ビタミン D ではそれぞれ 16.0（54.18）及び 12.0（46.53）nmol/L、ビタミン E ではそれぞれ 1.08（4.027）及び 0.44（3.051）mg/L とわずかに改善が認められた。INR では、ベースラインから 70 週時及び投与期間中の最終評価時までの平均変化量（SD）は 0.11（0.764）及び 0.04（0.373）とわずかな増加が認められた。ボックスプロットで示されたとおり、これらのパラメータのいくつかでは、ばらつきが大きかった。

ビタミン A、D、E、及び INR の基準値範囲と比較した最高値又は最低値への変動を表 2.7.4-27 に示す。大部分の被験者のベースライン値（すなわち、odevixibat の初回投与前）は、ビタミン E 及びビタミン D では基準範囲未満（それぞれ 51%及び 70%）であり、ビタミン A では基準範囲内（87%）であった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.5.5.3.2)。ビタミン A、D、及び E について、第 III 相併合群でベースライン値が基準範囲内又は高値であったが低値に変動した被験者がそれぞれ 111 例中 1 例（1%)、34 例中 21 例（62%)、及び 55 例中 29 例（53%）に報告された。A4250-005 試験では、odevixibat を投与された被験者でビタミン A の低値への変動は認められなかったが、ビタミン D の低値への変動は odevixibat 群で 3 例及びプラセボ群で 3 例に認められ、ビタミン E の低値への変動は odevixibat 群で 4 例及びプラセボ群で 1 例の合計 5 例に認められた。

INR については、被験者の大部分（70%）が odevixibat の初回投与前に基準範囲内であったが、24%の被験者ではベースラインの INR 値が高値であった。ビタミン K 欠乏評価の代替として、基準値又は低値から高値への INR 値の変化が 90 例中 66 例（73%）で報告された。これらの 66 例の INR データを検討し、治験実施計画書に規定された投与中断の基準に基づき INR のベースラインからの臨床的に重大な増加が何例に認められたか、さらにモニタリングに基づき、特に、ベースラインの INR が基準範囲内の場合に INR 値が 1.5 を超える増加が認められたかどうかを評価した。INR がベースライン時の基準範囲内又は低値からベースライン後に高値に変動した 66 例のうち、14 例では投与中の INR 値が 1.5 を超えており、臨床的に重大な変動の可能性が示された。これら 14 例中 11 例では、odevixibat による投与継続中に INR 値が改善した。3 例ではデータカットオフ時点の最終評価時に INR 値が 1.5 超に変動し、このうち 2 例は投与を継続しており、1 例は市販製剤に移行していた。これらの 14 例のうち、INR 上昇により中止した被験者はみられなかった。また、投与中に INR が 1.5 を超えて変動した 14 例では、いずれもビタ