ミン K 補充療法に治療抵抗性であるとは判断されなかった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.18）。

これらの 66 例を対象に 2 回目のレビューを実施し、出血性イベントが併発していないかを検討した。この解析結果を「脂溶性ビタミン欠乏症の続発症の可能性」に示す。

表 2.7.4-27　臨床検査値のベースライン後の最低値又は最高値へのシフトテーブル（A4250-005 試験、及び A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）

Shift for:	Study A4250-005[a] (By Treatment) Placebo (N=20) n/N (%)	Study A4250-005[a] (By Treatment) 40 µg/kg/day (N=23) n/N (%)	Study A4250-005[a] (By Treatment) 120 µg/kg/day (N=19) n/N (%)	Studies A4250-005/ A4250-008 pooled Odevixibat All Doses[b] (N=121) n/N (%)
Vitamin A				
Normal or Low to High	2/20 (10.0)	0/17	0/17	17/97 (17.5)
Normal or High to Low	1/20 (5.0)	0/21	0/19	1/111 (0.9)
Vitamin D				
Normal or Low to High	0/20	0/22	1/17 (5.9)	10/114 (8.8)
Normal or High to Low	3/8 (37.5)	2/10 (20.0)	1/4 (25.0)	21/34 (61.8)
Vitamin E				
Normal or Low to High	1/18 (5.6)	2/17 (11.8)	4/19 (21.1)	28/100 (28.0)
Normal or High to Low	1/8 (12.5)	1/10 (10.0)	3/9 (33.3)	29/55 (52.7)
INR				
Normal or Low to High	5/18 (27.8)	7/19 (36.8)	2/13 (15.4)	66/90 (73.3)
Normal or High to Low	1/20 (5.0)	1/19 (5.3)	1/17 (5.9)	5/111 (4.5)

INR: International normalized ratio

a For Study A4250-005, baseline is the last available assessment before the first dose of study drug. For pooled Phase 3 studies, the baseline is the last available assessment before the first dose date of odevixibat.

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: Percentages were calculated based on the number of patients with nonmissing values at both baseline and the post-baseline visit. The categories (low/normal/high) were defined based on the normal reference ranges of laboratory tests. The denominator represents the number of patients with available data in the specified baseline categories.

Data cutoff: [redacted]20[redacted].

Source: [5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.5.5.3.1 and Table 14.3.5.5.3.2.

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

2.7.4.1.1.3.4.3.2 項で概説したとおり、脂溶性ビタミン欠乏症／ビタミン減少に関する TEAE の全被験者のメディカルレビューを実施し、併用薬と併用することにより臨床的に推奨されるビタミン補充療法に治療抵抗性である事象かどうかを判断した。このレビューにより、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基準に合致した被験者は、第 III 相併合群では 4 例（3%）であった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.1a）。この 4 例全例が A4250-008 試験のコホート 2 に登録後、odevixibat 120 µg/kg/日が投与されており、2 例は治療抵抗性のビタミン D 欠乏（このうち 1 例は治療抵抗性のビタミン E 欠乏も併発）を有し、1 例は治療抵抗性のビタミン E 欠乏、1 例は治療抵抗性のビタミン K 欠乏（INR 上昇）であった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table14.3.1.18）。いずれの事象も非重篤、重症度は軽度であり、投与中止に至った事象はなかった。臨床的に推奨されるビタミン補充療法に治療抵抗性の脂溶性ビタミン

欠乏症が報告された 4 例の一覧表を表 2.7.4-28 に示す。これらの症例の叙述は A4250-008 試験 CSR Section 14.3.3 に記載している。

表 2.7.4-28 臨床的に推奨されるビタミン補充療法に抵抗性の脂溶性ビタミン欠乏症の一覧表（安全性解析対象集団）

Patient ID	Age/Sex/ PFIC Type	FSV Deficiency Event	Start/ Stop Day	SAE	Relation-ship	Intensity	Treatment Given	Action with Study Drug
Study A4250-008								
Cohort 2								
[redacted]	[redacted].7 years/Female/ PFIC4	ビタミンE減少	D20-Ongoing	No	Not related	Mild	Yes: vitamin E NOS, vitamin D NOS, colecalciferol/ phytomenadione/ vitamin A NOS/ vitamin E NOS	Dose not changed
[redacted]	1[redacted]3 years/Male/ PFIC1	ビタミンD欠乏	D427-Ongoing	No	Related	Mild	No	Dose not changed
		ビタミンE欠乏	D427-Ongoing	No	Related	Mild	Yes: colecalciferol, vitamin E NOS	Dose not changed
[redacted]	1[redacted]3 years/Female/ PFIC3	ビタミンD欠乏	D744-Onoing	No	Not related	Mild	Yes: colecalciferol	Dose not changed
[redacted]	[redacted].7 years/Male/ PFIC2	国際標準比増加	D520-D523	No	Not related	Mild	Yes: vitamin K NOS	Not applicable

D: study day; FSV: fat-soluble vitamin; ID: identification; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NOS: Not otherwise specified; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis; SAE: serious adverse event.

MedDRA ver. 26.0

Data cutoff: [redacted]20[redacted].

Source: [5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.2.9.1.

脂溶性ビタミン欠乏症の続発症の可能性

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

全体として、第 III 相併合群の 121 例中 48 例（40%）に、脂溶性ビタミン欠乏症の続発症の可能性を示す TEAE が認められた（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.1a）。これらの種類の有害事象の発現割合は A4250-005 試験の投与群間で同程度であり、odevixibat 400 µg/kg/日群、120 µg/kg/日群、及びプラセボ群でそれぞれ 13%、16%、及び 15%の患者で報告された。

第 III 相併合群で最も多く報告された TEAE は、国際標準比増加（19 例、16%）、鼻出血（12 例、10%）、齲歯（6 例、5%）、凝血異常（3 例、2%）、プロトロンビン時間延長、上腕骨骨折、上肢骨折、血尿、及び耳出血（各 2 例、2%）であった（表 2.7.4-29）。脂溶性ビタミン欠乏症の続発症の可能性を示すその他の TEAE は、いずれも 1 例以下であった。脂溶性ビタミン欠乏症の続発症の可能性を示す TEAE を発現した 48 例の一覧を[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.2.9.2 に示す。

第 III 相併合群における脂溶性ビタミン欠乏症の続発症の可能性を示す TEAE は、その大部分が治験薬投与と関連なしと評価された。本カテゴリーに分類された TEAE を発現した 3 例では治験薬投与と関連ありと治験責任（分担）医師により評価され、その内訳は、被験者番号：[redacted] では食道静脈瘤出血、被験者番号：[redacted] 及び [redacted] では国際標準比増加であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE の重症度はいずれも中等度であり、非重篤と判断された。被験者番号 [redacted] では、国際標準比増加の処置として odevixibat 投与を中止した。第 III 相併合群では、そのほかに脂溶性ビタミン欠乏症の続発症の可能性を示す TEAE による中止は報告されなかった。2 例の被験者では、重度の脂溶性ビタミン欠乏症の続発症の可能性を示す TEAE が報告され、被験者番号：[redacted] では非重篤な上肢骨折、被験者番号：[redacted] では重篤な転位骨折が報告された。

脂溶性ビタミン欠乏症の続発症の可能性を示す TEAE 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 0.4 件であったのに対し、第 III 相併合群では 0.2 件、A4250-005 試験の 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群ではそれぞれ 0.3 件及び 0.4 件であった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table14.3.1.17a）。プラセボ群と比較した脂溶性ビタミン欠乏症の続発症の可能性を示す TEA の EAIR の 95% CI は、いずれの群も 0 を含んでいた。

脂溶性ビタミン欠乏症の続発症の可能性を示す TEAE を発現した 48 例を対象に、これらの事象が脂溶性ビタミン欠乏症の TEAE と時間的に関連しているかどうかを評価するため、レビューを実施した。全体として、121 例中 3 例（2%）に脂溶性ビタミン欠乏症のと時間的に関連する続発症の可能性が認められた。被験者番号：[redacted] は A4250-005 試験においてプラセボが投与され、A4250-008 試験において TEAE として国際標準比増加が報告されており、TEAE として耳出血も発現した。A4250-008 試験のコホート 2 の被験者番号：[redacted] では、TEAE としてビタミン D 欠乏が報告され、TEAE として鎖骨骨折、上腕骨骨折、及び上肢骨折も発現

した。被験者番号：[redacted] は A4250-005 試験において odevixibat が投与され、A4250-008 試験で TEAE として国際標準比増加が報告されており、TEAE として鼻出血も発現した。これらの TEAE の重症度はいずれも軽度から中等度であり、治験薬と関連なしと判断された。被験者番号：[redacted] で発現した上腕骨骨折のみ、重篤と判断された。

「臨床検査データに基づく脂溶性ビタミン値のレビュー」項に記載したとおり、INR が高値に変動した 66 例を対象に、出血性事象が併発していないかを評価するため、レビューを実施した。その結果、ベースライン時の基準値範囲内から INR 値が 1.5 超へ変動した 1 例において、出血性事象の併発が認められた。A4250-008 試験のコホート 2 の被験者（被験者番号：[redacted]）では、投与 1114～1226 日目（36～40 ヵ月目）に軽度の鼻出血及び口腔内出血を再発しており、その間の最大 INR 値は 1.33（ベースライン値は 1）であった。血中ビリルビン増加のため、1219 日目に odevixibat 投与を中断した。投与中断中の 1330 日目（44 ヵ月目）に、INR の最大値は 1.66 と報告された。3 週間後、odevixibat 投与は依然中断中であったが、1352 日目に重篤な有害事象として軽度の鼻出血が報告され、4 日後の 1356 日目の INR 値は 1.48 であり、1358 日目の INR 値は 1.56 であった。本事象は 1364 日目に回復し、治験薬と関連なしと判断された。当該被験者は治験を継続したが、データカットオフ日時点では投与を中止したままであった。

表 2.7.4-29 脂溶性ビタミン欠乏症の続発症の可能性を示す TEAE（全体で発現例数が 2 例以上）（A4250-003、A4250-005 試験、並びに A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）

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 possible sequelae of FSV deficiency TEAEs	0	2 (20.0)	3 (15.0)	3 (13.0)	3 (15.8)	48 (39.7)
臨床検査	0	0	1 (5.0)	0	0	20 (16.5)
国際標準比増加	0	0	1 (5.0)	0	0	19 (15.7)
プロトロンビン時間延長	0	0	0	0	0	2 (1.7)
胃腸障害	0	1 (10.0)	0	0	1 (5.3)	12 (9.9)
齲歯	0	0	0	0	1 (5.3)	6 (5.0)
血性下痢	0	0	0	0	0	2 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (5.0)	1 (4.3)	1 (5.3)	12 (9.9)
鼻出血	0	0	1 (5.0)	1 (4.3)	1 (5.3)	12 (9.9)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (10.0)	1 (5.0)	1 (4.3)	0	7 (5.8)
上腕骨骨折	0	0	0	0	0	2 (1.7)
上肢骨折	0	0	0	0	0	2 (1.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	3 (2.5)
凝血異常	0	0	0	0	0	3 (2.5)
腎および尿路障害	0	0	0	1 (4.3)	1 (5.3)	3 (2.5)
血尿	0	0	0	1 (4.3)	0	2 (1.7)
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	2 (1.7)
耳出血	0	0	0	0	0	2 (1.7)

FSV: fat-soluble vitamin; 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 14.3.1.17.

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

本治験期間中に脂溶性ビタミン欠乏症又は続発症に関連した TEAE の報告はなかったため、該当なし。

2.7.4.2.1.5.3 肝関連有害事象

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

PFIC の基礎疾患である肝疾患の病態生理は、胆汁うっ滞及び肝生化学パラメータの上昇をもたらす。そのため、ALT、AST、総ビリルビン値の逸脱の多くは、本治験に参加した被験者の年齢でよくみられる間欠的なウイルス性又は感染性疾患の併発と同様、被験者の基礎疾患に関連していると考えられた。

ウイルス感染症に含まれる上気道感染症、鼻咽頭炎、COVID-19、及びインフルエンザの発現割合は、A4250-005 及び A4250-008 試験の第 III 相併合群では、それぞれ 28%、19%、18%、及び 13%であった（表 2.7.4-30）。

肝関連事象の判定

DSMB は、SMQ 治療関連肝障害－重篤な事象のみで報告された DILI、肝不全事象、及びその他の肝障害関連事象が疑われる症例について、DSMB 規約及び判定ガイドラインに定められた基準を満たす全症例を対象に独立した判定を実施し、因果関係及び病因についての評価を行った（2.7.4.1.1.1.2 項 データ安全性モニタリング委員会参照）。これには、海外での承認申請時に完了していた第 II 相（A4250-003 試験）及び第 I 相試験で想定された事象の後ろ向き調査も含まれた。DSMB 委員による第 III 相試験の審査では、A4250-005 試験で発現した事象の判定は、A4250-005 試験の治療群への割付を盲検化されており、また、A4250-008 試験で発現した事象の判定時には、A4250-005 試験から A4250-008 試験へ治療を継続した被験者についても盲検化された。

第 I 相及び第 II 相試験の成績を医学的に検討した結果、A4250-004、A4250-007、及び A4250-013 試験の TEAE 及び肝生化学パラメータは、後ろ向き調査の判定基準を満たさなかった。A4250-001 試験の 2 例では肝機能パラメータの変動が認められ、A4250-003 試験の 3 例では肝機能パラメータの上昇が認められ、DILI 検査基準を満たしたため判定の根拠となった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Listing 16.1）。これら 5 例はいずれも原疾患に関連すると判定された症例（A4250-003 試験 3 例）又は治験薬と関連なしと判断された有害事象に関連する症例（A4250-001 試験 2 例）であった。

海外第 II 相及び第 III 相試験で DSMB による判定を受けた事象を含む肝関連事象の発現状況を表 2.7.4-30 に示す。第 III 相併合群の 121 例中 69 例（57%）に DSMB から判定を受けた事象が認められた。A4250-005 試験では、odevixibat 40 及び 120 µg/kg/日が投与された被験者の 44%及び 42%、プラセボ群の 20 例中 6 例（30%）が DSMB による判定を受けた。

第 III 相併合群の被験者の多くが、事前に定義した DILI 疑いの基準に合致した臨床検査値の判定を受け（121 例中 60 例、50%）、そのうち 22 例（18%）に肝臓関連の事象が認められた。肝代

償不全有害事象疑いと判定された報告はなかった。多くの被験者が総ビリルビン値の上昇のためにDSMBの判定に持ち込まれることが最も多かった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Listing 16.1）。医学的な検討の結果、A4250-005及びA4250-008試験のいずれも、判定基準に該当する有害事象の発現時期にパターンは認められなかった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.2.3）。

被験者69例中65例で発現したすべての肝臓関連の事象は、DSMBにより基礎疾患又は他の原因によるものと判定された。A4250-005試験でプラセボが投与されたA4250-008試験のコホート1の1例の被験者（被験者番号：[redacted]）は、治験薬との因果関係があるアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び総ビリルビン増加と評価された。この被験者についての叙述を以下に示す。基礎疾患又はその他の原因により他の肝臓関連の有害事象と判定された2例を含む3例について、DSMBはA4250-008試験中に発現した有害事象（被験者番号：[redacted]胆汁うっ滞の悪化、[redacted]：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、[redacted]：下痢）について、最終判定結果を示すことができなかった。このうち、下痢については、治験責任（分担）医師により肝臓関連の有害事象として報告されたが、DSMBにより予期せぬ重篤な副作用の疑いであると判断された。

被験者番号：[redacted]

本被験者は、PFIC-2と診断された[redacted]8歳の男児で、A4250-005試験でプラセボが投与された後、A4250-008試験に組み入れられ、odevixibat120 µg/kg/日の用量を投与された。この被験者にはαサラセミアの既往歴があり、ベースライン時のALT、AST、及び総ビリルビン値はそれぞれ193 U/L（ULN：20 U/L）、210 U/L（ULN：47 U/L）及び61.1 µmol/L（ULN：20.5 mmol/L）であった。Odevixibat投与開始からDay 87に重症度が軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び中等度の血中ビリルビン増加のTEAEが報告された。同日実施した関連する臨床検査の結果は、ALTが417 U/L、ASTが334 U/L、総ビリルビンが85 mmol/L、及びクレアチンホスホキナーゼが109 U/L（ULN：158 U/L）であった。治験責任（分担）医師は、本事象の発現により治験薬投与を中断することとした。被験者は、ALT、AST、及び総ビリルビンの上昇が発現する1週間前に気道感染を発現していた。Odevixibatの投与中断中に実施された臨床検査の結果は、Day 95ではALT 394 U/L、AST 273 U/L、及び総ビリルビン80 µmol/L、Day 100ではALT 237 1U/L、AST 173 1U/Lに改善し、総ビリルビンは86 µmol/Lと上昇した。ALT及びAST値の上昇に基づき、Day 102にodevixibat 120 µg/kg/日の投与を再開した。Day 109のフォローアップでは、ALT 393 U/L、AST 364 U/L、総ビリルビン86 µmol/Lであった。その後、Day 115にodevixibat用量は40 µg/kg/日に減量された。Odevixibat 40 µg/kg/日の投与を33週間継続し、肝機能検査値及び臨床状態は安定していた。DILI基準に合致する臨床検査値、非重篤かつ軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Day 337に発現）、及び非重篤かつ中等度で、治験責任（担当）医師により治験薬と「関連あるかもしれない（possibly related）」と判断された血中ビリルビン増加（Day 400に発現）により、Day 350に再度治験薬の投与が中断された。Day 359に40 µg/kg/日で治療を再開した。5週間後、保護者は本被験者の治験参加に対する同意を撤回し、2.5ヵ月後のDay 436にodevixibatの最終投与を受けた。Odevixibat 40 µg/kg/日投与であった同日の臨床検査値は、ALT 212 U/L、AST 166 U/L及び総ビリルビン

139 µmol/L であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加は、治験責任（分担）医師及び DSMB により治験薬と関連ありと判断された。

DSMB による判定を受けたすべての被験者の安全性に関する叙述の場所を表 2.7.4-35 に示す。

表 2.7.4-30　肝関連有害事象の発現状況（A4250-003、A4250-005 試験、並びに A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）

Adjudicated Hepatic Events Outcome	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 Adjudicated Hepatic Events	1 (10.0)	2 (20.0)	6 (30.0)	10 (43.5)	8 (42.1)	69 (57.0)
Related to Underlying Disease	1 (10.0)	2 (20.0)	6 (30.0)	9 (39.1)	8 (42.1)	66 (54.5)
Related to Other Cause	0	0	0	1 (4.3)	1 (5.3)	7 (5.8)
Related to Underlying Disease or Other Cause	1 (10.0)	2 (20.0)	6 (30.0)	10 (43.5)	8 (42.1)	67 (55.4)
Related to Study Drug	0	0	0	0	0	1 (0.8)
Unable to Determine	0	0	0	0	0	3 (2.5)
Suspected Drug-Induced Liver Injury Event	1 (10.0)	2 (20.0)	6 (30.0)	10 (43.5)	8 (42.1)	60 (49.6)
Related to Underlying Disease	1 (10.0)	2 (20.0)	6 (30.0)	9 (39.1)	8 (42.1)	57 (47.1)
Related to Other Cause	0	0	0	1 (4.3)	1 (5.3)	6 (5.0)
Related to Underlying Disease or Other Cause	1 (10.0)	2 (20.0)	6 (30.0)	10 (43.5)	8 (42.1)	59 (48.8)
Related to Study Drug	0	0	0	0	0	1 (0.8)
Unable to Determine	0	0	0	0	0	1 (0.8)
Liver Decompensation TEAE	0	0	0	0	0	0
Liver-Related Event[c]	0	0	0	0	0	22 (18.2)
Related to Underlying Disease	0	0	0	0	0	19 (15.7)
Related to Other Cause	0	0	0	0	0	2 (1.7)
Related to Underlying Disease or Other Cause	0	0	0	0	0	20 (16.5)
Related to Study Drug	0	0	0	0	0	0
Unable to Determine	0	0	0	0	0	2 (1.7)
Other Event[c]	0	0	0	0	0	2 (1.7)
Related to Underlying Disease	0	0	0	0	0	2 (1.7)

AE: adverse event; DMSB: Data Safety Monitoring Board; n: number of patients with events; 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 Reports of liver-related events and other events that were the primary reason for adjudication by the DSMB.

Note: More than 1 criterion leading to adjudication could have occurred in a single patient.

Data cutoff: [redacted]20[redacted].

Source: [5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.14.

*TEAE：SOC**「肝胆道系」及び「臨床検査」***

「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）を表 2.7.4-31 に示す。また、これらの事象の一覧表は[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.2.3 に示した。

全体として、SMQ「薬剤に関連する肝障害」の TEAE は、第 III 相併合群では 121 例中 63 例（52%）に報告された。A4250-005 試験におけるこれらの 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 26%及び 42%、プラセボ群で 15%であった。本 SMQ で最も多く報告された事象は、血中ビリルビン増加（30 例、25%）、国際標準比増加（19 例、16%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（17 例、14%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（17 例、9%）、肝腫大及び黄疸（各 7 例、6%）であった。本 SMQ に分類されたその他の TEAE の発現割合は、いずれも 5%以下であった。

第 III 相併合群での SMQ「薬剤に関連する肝障害」の TEAE の大部分は、重症度が軽度から中等度であった。重度の TEAE は 8 例で報告され、その内訳は、A4250-005 試験では血中ビリルビン増加（被験者番号：[redacted]）及び肝機能検査値上昇（被験者番号：[redacted]）、A4250-008 試験では慢性肝不全（被験者番号：[redacted]）、胆汁うっ滞（被験者番号：[redacted]）、胆汁酸増加（被験者番号：[redacted]）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（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]）、血中ビリルビン増加（被験者番号：[redacted]）、胆汁酸増加（被験者番号：[redacted]）であった。A4250-008 試験において被験者番号：[redacted]、[redacted]、及び[redacted]でそれぞれ報告された慢性肝不全、胆汁うっ滞、及び肝機能検査値上昇は、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された重篤な有害事象であった。Odevixibat 投与は、慢性肝不全及び胆汁うっ滞により中止された。本 SMQ における重篤な有害事象は、A4250-008 試験でさらに 4 例で報告された。いずれも重症度は軽度から中等度の重篤な有害事象であり、治験薬と関連なしと判断された。被験者番号：[redacted]では軽度の黄疸、被験者番号：[redacted]では軽度の高ビリルビン血症、被験者番号：[redacted]では中等度の血中ビリルビン増加、被験者番号：[redacted]では軽度の食道静脈瘤の重篤な有害事象を報告した。これらの重篤な有害事象のうち、投与中止に至った事象はなかった。121 例中 3 例（2%）が血中ビリルビン増加により odevixibat 投与を中止し、このうち 1 例では国際標準比増加も投与中止に至った事象として報告された。

SMQ「薬剤に関連する肝障害」の TEAE の IRAE の 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 0.4 件であったのに対し、第 III 相併合群では 0.4 件、A4250-005 試験の 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群ではそれぞれ 0.7 件及び 1.3 件であった（[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.1.12a）。プラセボ群と比較した SMQ「薬剤に関連する肝障害」の TEAE の EAIR の 95% CI は、いずれも 0 を含んでいた。本 SMQ で最も多く報告された事象に関する EAIR のレビューでも odevixibat の長期投与による発現割合の増加は示されなかった。

A4250-003 試験では、非 PFIC 患者 1 例に中等度の非重篤な TEAE である肝機能検査値上昇、PFIC 患者 1 例に軽度の非重篤な TEAE であるアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

表 2.7.4-31　SMQ「薬剤に関連する肝障害−包括的検索」に分類された TEAE（A4250-003、A4250-005 試験、並びに A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）

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 Drug Related Hepatic Disorders TEAEs	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (15.0)	6 (26.1)	8 (42.1)	63 (52.1)
臨床検査	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (15.0)	6 (26.1)	7 (36.8)	54 (44.6)
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)
抱合ビリルビン増加	0	0	0	1 (4.3)	0	5 (4.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (5.0)	1 (4.3)	2 (10.5)	5 (4.1)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	5 (4.1)
胆汁酸増加	0	0	0	0	0	4 (3.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	2 (1.7)
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	2 (1.7)
肝機能検査値上昇	0	1 (10.0)	0	0	1 (5.3)	2 (1.7)
プロトロンビン時間延長	0	0	0	0	0	2 (1.7)
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	1 (0.8)
肝触知	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (0.8)

表 2.7.4-31 SMQ「薬剤に関連する肝障害−包括的検索」に分類された TEAE（A4250-003、A4250-005 試験、並びに A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）（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 (%)
肝胆道系障害	0	0	0	1 (4.3)	1 (5.3)	22 (18.2)
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)
脂肪肝	0	0	0	0	0	3 (2.5)
肝脾腫大	0	0	0	0	0	2 (1.7)
胆汁うっ滞	0	0	0	0	0	1 (0.8)
慢性肝不全	0	0	0	0	0	1 (0.8)
肝腫瘤	0	0	0	0	0	1 (0.8)
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	1 (0.8)
肝障害	0	0	0	0	0	1 (0.8)
胃腸障害	0	0	0	0	0	1 (0.8)
食道静脈瘤出血	0	0	0	0	0	1 (0.8)
食道静脈瘤	0	0	0	0	0	1 (0.8)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis; SMQ: standardized MedDRA query; 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 14.3.1.12.

肝生化学検査値の臨床検査データ

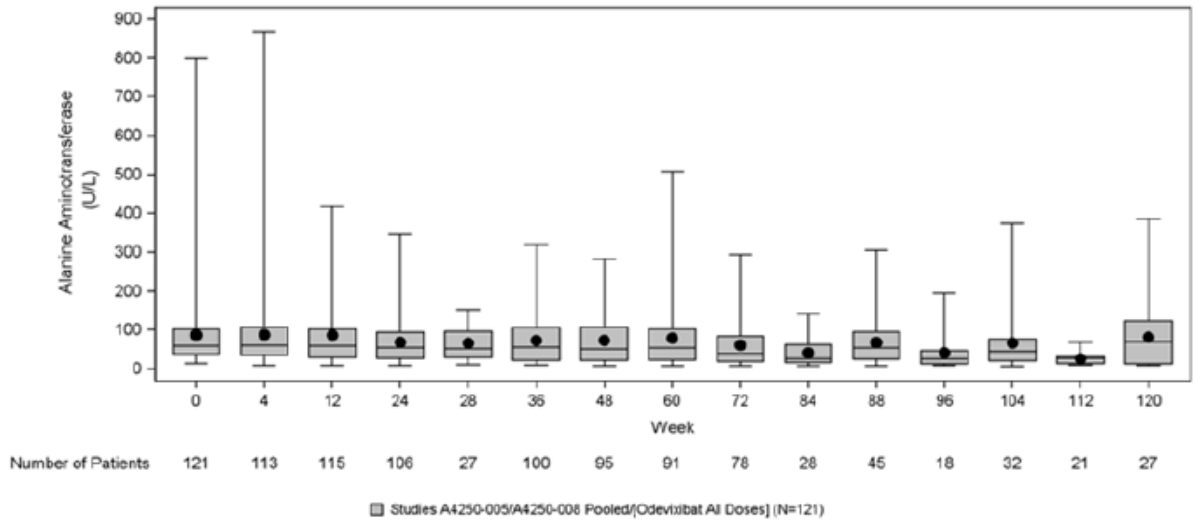
肝生化学パラメータの臨床検査データの再検討も実施した。これらのパラメータのベースラインからの変化を[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.5.2.1［**国際単位系**（SI）単位］及び[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.5.2.2［米国（US）慣用単位）に要約し、ALT、AST、総ビリルビン、γ-GT 及びアルカリホスファターゼの線形プロットを[5.3.5.3-5]PFIC ISS Figure 14.3.1.1、Figure 14.3.1.2、Figure 14.3.1.3、Figure 14.3.1.4、及び Figure 14.3.1.5 に示した。来院日別の ALT、AST、総ビルビンのボックスプロットをそれぞれ図 2.7.4-1、図 2.7.4-2、及び図 2.7.4-3 に示す。また、来院日別のその他の肝臓生化学パラメータのボックスプロットを[5.3.5.3-5]PFIC ISS Figure 14.3.2.1 に示す。

ベースライン時には、多くの被験者で肝生化学パラメータ（ALT、AST、γ-GT、及び総ビリルビン）の 1 項目以上で上昇が認められた。第 III 相併合群における来院ごとの肝生化学パラメータのベースラインからの変化量のレビューでは、odevixibat 投与中にわずかな改善がみられたが、ばらつきが大きかった。

A4250-005 試験では、odevixibat の 24 週間投与により肝生化学パラメータの減少が認められ、40 及び 120 µg/kg/日群での平均変化量（SD）は、ALT でそれぞれ−27.88（74.075）U/L 及び− 25.33（87.007）U/L、AST ではそれぞれ−36.65（50.326）U/L 及び−27.00（75.197）U/L、総ビリルビンでそれぞれ−23.71（38.040）µmol/L［−1.38（2.224）mg/dL］及び−19.32（52.758）µmol/L［−1.13（3.085）mg/dL］であった。プラセボが投与された被験者では、平均変化量は小さいか、又は悪化し、24 週時までの平均変化量（SD）は、ALT で 3.73（16.426）U/L、AST で 4.73（19.371）U/L、総ビリルビンで−9.62（50.294）µmol/L［−0.56（2.944）mg/dL］であった。

長期投与期間中、ベースラインからの 72 週時及び投与期間中の最終評価時までの平均値の減少が認められ、平均変化量（SD）は、ALT でそれぞれ−25.88（119.189）U/L 及び−11.72（102.652）U/L、AST でそれぞれ−9.38（69.279）U/L 及び−9.78（58.915）U/L、総ビリルビンでそれぞれ−25.65（120.708）µmol/L［−1.50（7.059）mg/dL］及び−4.98（115.556）µmol/L［−0.29（6.757）mg/dL］であったが、ボックスプロットで観察されたとおり、データのばらつきが大きかった。γ-GT では、72 週時に平均値の増加が認められ、72 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、8.81（46.983）U/L 及び 10.12（54.830）U/L であった。

図 2.7.4-1 ALT 値の推移（A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）



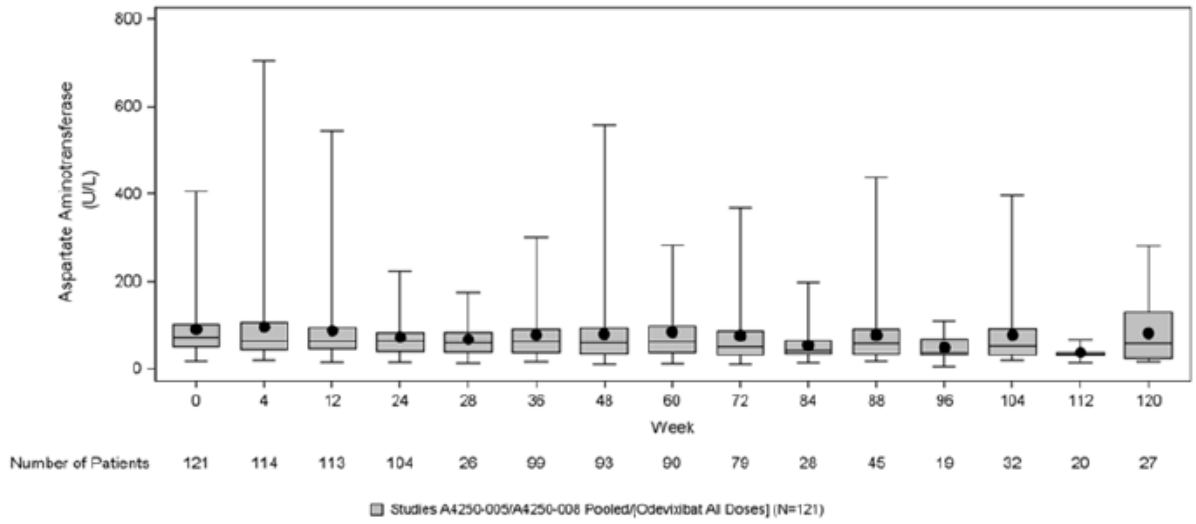
ALT: Alanine aminotransferase.

Notes: For Study A4250-005, baseline is the last available assessment before the first dose of study drug. For patients in the Pooled Phase 3 group, baseline is the last available assessment before the first dose date of odevixibat. The figure only plots data points that include ≥ 10 patients across all treatments for each time point. The lower and highest points of the whiskers are the minimum and maximum, the box is drawn from the 25th and 75th percentiles with the horizontal line representing the median and the dot representing the mean.

Data cutoff: [redacted]20[redacted].

Source: [5.3.5.3-5] PFIC ISS Figure 14.3.2.1.

図 2.7.4-2 AST 値の推移（A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）



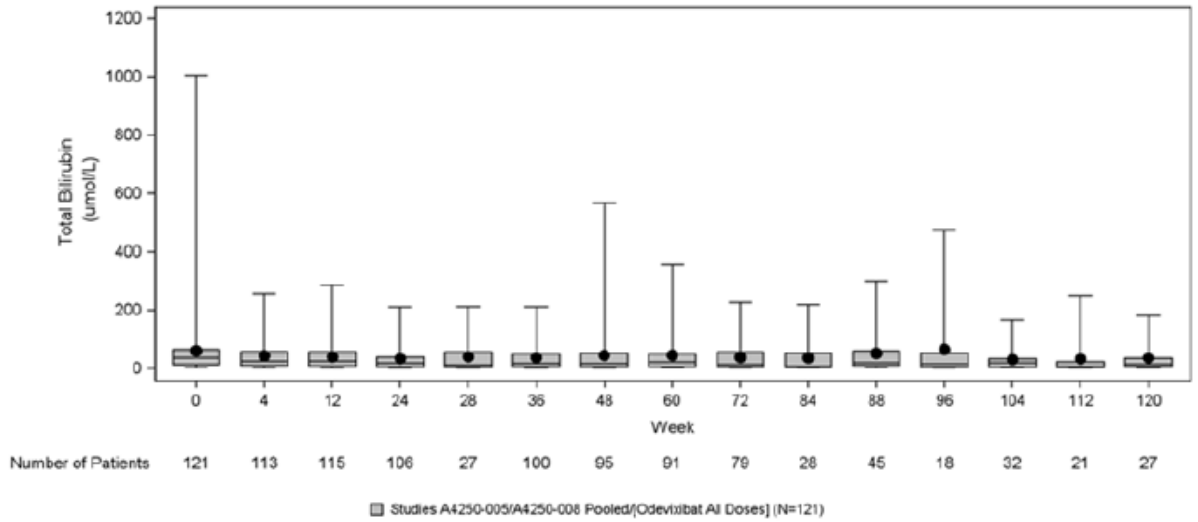
AST: Aspartate aminotransferase.

Notes: For Study A4250-005, baseline is the last available assessment before the first dose of study drug. For patients in the Pooled Phase 3 group, baseline is the last available assessment before the first dose date of odevixibat. The figure only plots data points that include ≥ 10 patients across all treatments for each time point. The lower and highest points of the whiskers are the minimum and maximum, the box is drawn from the 25th and 75th percentiles with the horizontal line representing the median and the dot representing the mean.

Data cutoff: [redacted]20[redacted].

Source: [5.3.5.3-5] PFIC ISS Figure 14.3.2.1.

図 2.7.4-3　総ビリルビン値の推移（A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）



Notes: For Study A4250-005, baseline is the last available assessment before the first dose of study drug. For patients in the Pooled Phase 3 group, baseline is the last available assessment before the first dose date of odevixibat. The figure only plots data points that include ≥ 10 patients across all treatments for each time point. The lower and highest points of the whiskers are the minimum and maximum, the box is drawn from the 25th and 75th percentiles with the horizontal line representing the median and the dot representing the mean.

Data cutoff: [redacted]20[redacted].

Source: [5.3.5.3-5] PFIC ISS Figure 14.3.2.1.

被験者の大部分（それぞれ 86%、74%、及び 64%）は、それぞれの基礎疾患に応じて ALT、AST、及び総ビリルビン値が上昇した状態で第 III 相試験に組み入れられ、ベースライン時に正常値を示した被験者数が少なかったことから、高値への変動に関するシフト解析の解釈は限定される（[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.5.5.2.1）。

ベースラインからの増加を評価するため、ALT、AST、及び総ビリルビンについて、ULN の複数の分類に基づき、ベースライン後の最悪値へのシフト解析を実施した。A4250-005 試験及び第 III 相併合群に関するシフト解析結果を表 2.7.4-32 に示す。

第 III 相併合群では、ベースライン時に ALT 値が 3×ULN 以下であった被験者 79 例のうち、41 例（52%）がベースラインからベースライン後の最悪値に変化した。その内訳は、ALT 値が 3×ULN 超かつ 5×ULN 以下であった被験者が 19 例（24%）、5×ULN 超かつ 10×ULN 以下であった被験者が 19 例（24%）、10×ULN 超であった被験者が 3 例（4%）であった。第 III 相併合群では、AST 値がベースライン後に最悪値に変動した被験者の割合は低く［ベースライン値が 3×ULN 以下であった被験者 108 例中 33 例（31%）］、その内訳は、最悪値が 3× ULN 超かつ 5×ULN 以下であった被験者が 17 例（16%）、5×ULN 超かつ 10×ULN 以下であった被験者が 13 例（12%）、10×ULN 超であった被験者が 3 例（3%）であった。第 III 相併合群では、ALT が 10×ULN 超へ変動した被験者は、ベースライン値が 5×ULN 超であった被験者（16 例中 8 例、50%）と比較して、ベースライン値が 5×ULN 以下であった被験者（102 例中 6 例、6%）で少なく、AST についても同様の結果が認められた［4 例中 1 例（25%）及び 117 例中 4 例（3%）］。

第 III 相併合群では、総ビリルビンについて、ベースライン時の総ビリルビン値が 2×ULN 以下であった被験者 67 例のうち、ベースライン後の最悪値が 2×ULN 超であった被験者が 17 例（25%）で報告された。

表 2.7.4-32 ALT、AST、及び総ビリルビン値のベースライン後の最悪値への変動に関するシフト解析（A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）

Shift for:	Study A4250-005[a] (By Treatment)			Studies A4250-005/ A4250-008 pooled
	Placebo (N=20) n/N (%)	40 µg/kg/day (N=23) n/N (%)	120 µg/kg/day (N=19) n/N (%)	Odevixibat All Doses[b] (N=121) n/N (%)
ALT				
Baseline ≤ 3× ULN, n	15	10	14	79
Shift to:				
> 3× to ≤ 5× ULN	4/15 (26.7)	0/10	8/14 (57.1)	19/79 (24.1)
> 5× to ≤ 10× ULN	0/15	1/10 (10.0)	0/14	19/79 (24.1)
> 10× ULN	0/15	0/10	0/14	3/79 (3.8)
Baseline > 3× to ≤ 5× ULN, n				
Shift to:	3	8	1	23
> 5× to ≤ 10× ULN	3/3 (100.0)	6/8 (75.0)	0/1	14/23 (60.9)
> 10× ULN	0/3	0/8	1/1 (100)	3/23 (13.0)
Baseline > 5× to ≤ 10× ULN, n	1	3	3	16
Shift to				
> 10× ULN	0/21	0/3	1/3 (33.3)	8/16 (50.0)
AST				
Baseline ≤ 3× ULN, n	18	20	17	108
Shift to:				
> 3× to ≤ 5× ULN	2/18 (11.1)	3/20 (15.0)	2/17 (11.8)	17/108 (15.7)
> 5× to ≤ 10× ULN	0/18	0/20	1/17 (5.9)	13/108 (12.0)
> 10× ULN	0/18	1/20 (5.0)	0/17	3/108 (2.8)
Baseline > 3× to ≤ 5× ULN, n	2	1	1	9
Shift to:				
> 5× to ≤ 10× ULN	0/2	0/1	1/1 (100)	5/9 (5.6)
> 10× ULN	0/2	0/	0/1	1/9 (11.1)
Baseline > 5× to ≤ 10× ULN, n	0	2	1	4
Shift to				
> 10× ULN	0/0	0/2	1/1 (100)	1/4 (25.0)
Total Bilirubin				
Baseline ≤ 2× ULN, n	11	11	13	67
Shift to > 2× ULN	2/11 (18.2)	1/11 (9.1)	1/13 (7.7)	17/67 (25.4)

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ULN: upper limit of normal

a For Study A4250-005, baseline is the last available assessment before the first dose of study drug. For pooled Phase 3 studies, the baseline is the last available assessment before the first dose date of odevixibat.

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: Percentages were calculated based on the number of patients with nonmissing values at both the baseline and post-baseline visit. All local and central laboratory data were considered for the shift analysis. Due to the different reference ranges from the central and local laboratories for the same laboratory test, the shift analysis was based on the values of the analysis reference range indicator, not the laboratory test values. If central laboratory data are were available due to COVID-19 or other reasons, local laboratory data were used.

Data cutoff: [redacted]20[redacted].

Source: [5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.5.5.4.4.

肝酵素のベースラインからの変動の臨床的意義をさらに評価するため、eDISH プロットを用いた解析を実施した。標準 eDISH プロットでは、ALT ピーク値 対 総ビリルビンピーク値を、対数／対数尺度で ULN の倍数としてプロットし、水平及び垂直の線で図を 4 つの象限に分割し、右上の象限は Hy's law の閾値（すなわち、ALT >3×ULN 及び総ビリルビン＞2×ULN［Merz M, et al., 2014］）を示す。標準 eDISH プロットのさらなる改良として、ベースライン後の解析では、総ビリルビンの増加は PFIC の典型的な特徴であるため、総ビリルビンのピーク値は ALT のピーク値と同時期（30 日以内に測定されたものと定義）とし、Hy's law の 2 番目の要素は、アミノトランスフェラーゼの上昇が血清総ビリルビンの上昇と同時に起こることを規定している。

eDISH プロット（Merz M, et al., 2014）の標準的な適用では、投与中の ALT と総ビリルビンのピーク値が右上象限（Hy's Law Quadrant）又は右下象限（Temple's Corollary Quadrant）にある場合、試験参加者に重度の DILI の潜在的なリスクがあることを示唆している。しかしながら、PFIC などの肝疾患を有する患者集団では、多くの試験参加者のベースライン時の ALT 及び総ビリルビン値がすでにこれらの象限に該当するため、標準的な適用の有用性は限られている。これらの集団では、ALT と総ビリルビン値のピーク値を各被験者のベースライン値の倍数としてプロットすることが提案されており、これは一般に修正 eDISH プロットと呼ばれている（Parks D, et al., 2013）。

したがって、ALT ピーク値と総ビリルビンピーク値を ULN の倍数として解析する（ベースライン後の eDISH）ことに加えて、ベースライン時の ALT と総ビリルビンを ULN の倍数として（ベースライン eDISH）、また ALT ピーク値と総ビリルビンピーク値を個々の被験者のベースライン値の倍数として（修正 eDISH）解析した。

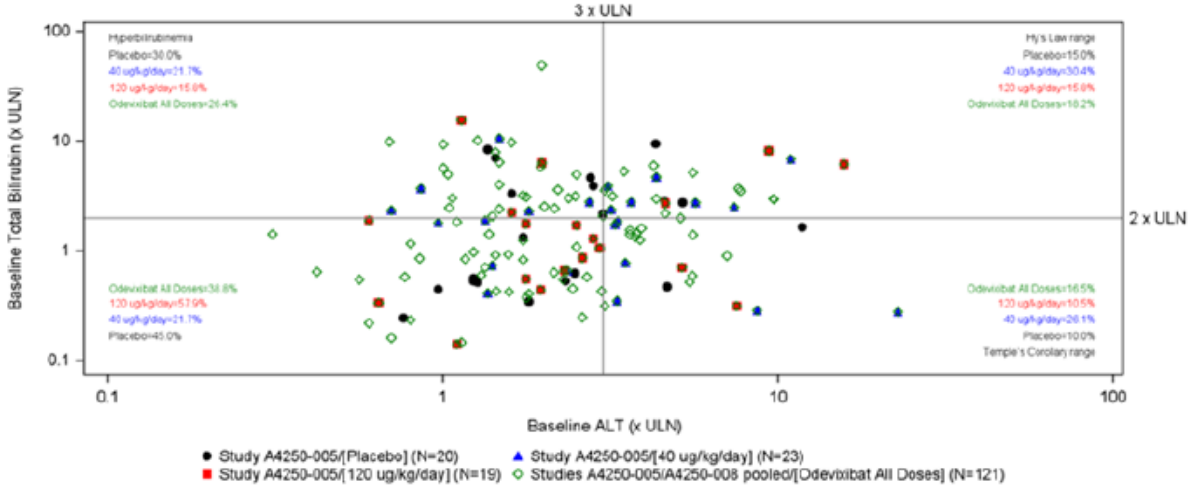
A4250-008 試験のベースライン時の ALT と、30 日以内に報告された総ビリルビンの最大値が認められた投与後の時点での総ビリルビン及び ALT ピーク値を比較した eDISH プロットを、A4250-005 試験の投与群別及び全体で図 2.7.4-4 に示す。また、これらの結果を[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.5.5.4.1 及び 14.3.5.5.4.2 に要約した。PFIC の患者集団で予測されたように、数例の被験者ではベースライン時の ALT 値及び総ビリルビン値がプロットの Hy's Law Quadrant（第 III 相併合群の 18%、A4250-005 試験でプラセボが投与された被験者の 15%）、Temple's Corollary Quadrant（第 III 相併合群の 17%、A4250-005 試験でプラセボが投与された被験者の 10%）に位置していた。

ベースライン後、Hy's Law Quadrant 及び Temple's Corollary Quadrant の被験者の割合は、いずれの投与群でも概ね増加していた。A4250-005 試験でプラセボが投与された被験者では、Hy's Law Quadrant の被験者の割合はベースライン時の 15%から 35%に増加した（増加量 20%）が、Temple's Corollary Quadrant の被験者の割合は一定であった（10%）。第 III 相併合群では、ベースライン以降に ALT 及び総ビリルビンのピーク値が Hy's Law Quadrant であった被験者の割合はベースライン時の 18%から 29%に（変化量 11%）、Temple's Corollary Quadrant であった被験者の割合はベースライン時の 17%から 36%に（変化量 19%）に増加した。

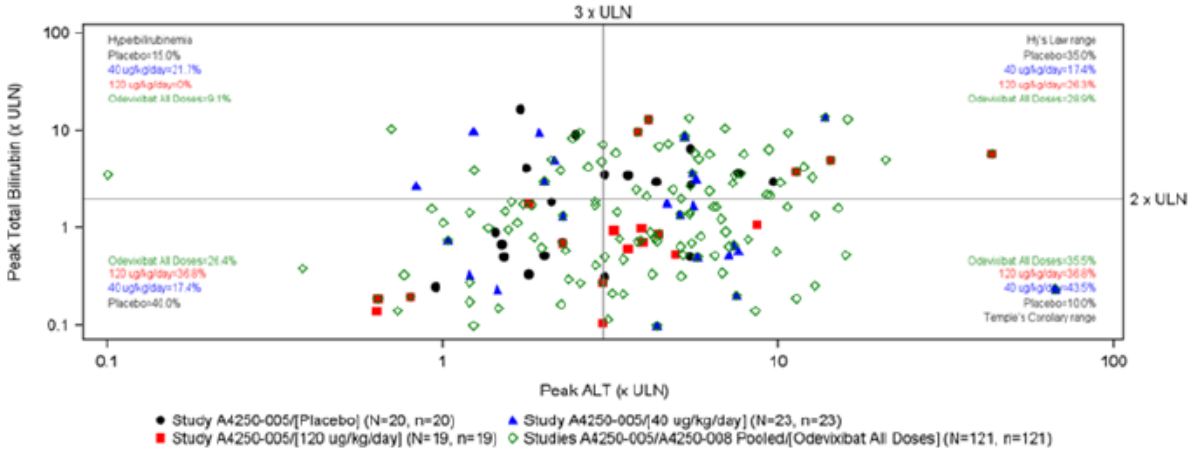
ベースライン値に対する ALT 及びビリルビンのピーク値を示した修正 eDISH プロットを図 2.7.4-5 に示す。また、これらの結果を[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.5.5.4.3 に要約した。第 III 相併合群のほとんどの被験者は、投与中の最大 ALT 値がベースライン値の 3 倍以下であった（97 例、80%）。ベースライン後に ALT 及び総ビリルビン値がベースラインと比較して上昇した被験者の割合は、ULN と比較したものより低かった。第 III 相併合群では、121 例中 18 例（15%）に Temple's Corollary Quadrant に該当する上昇が認められた。121 例中 6 例（5%）では、Hy's Law に該当する可能性を示す右上象限（Hy's Law Quadrant）に該当する上昇が認められた。いずれの上昇も、A4250-008 試験の長期投与中に発現した。このうち、2 例（被験者番号：[redacted] 及び [redacted]）が A4250-005 試験でプラセボを投与され、1 例（被験者番号：[redacted]）が A4250-005 試験で odevixibat を投与され、3 例（被験者番号：[redacted]、[redacted]、及び [redacted]）が A4250-008 試験のコホート 2 で投与された。これらの Hy's Law に関する叙述は、A4250-008 試験 CSR Section 12.2.3.4.3 に記載した。この 6 例中 4 例では、odevixibat 投与に変更はなく、肝生化学パラメータの改善が認められた。2 例では改善を伴う投与中断があったが、両症例ともに odevixibat 投与を再開した。この 6 例では、肝生化学パラメータの上昇による odevixibat 投与の中止はみられなかった。

図 2.7.4-4　ULN と比較した ALT 及び総ビリルビンの eDISH プロット（ベースライン及びベースライン後の検査値）（A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）

Baseline



Postbaseline



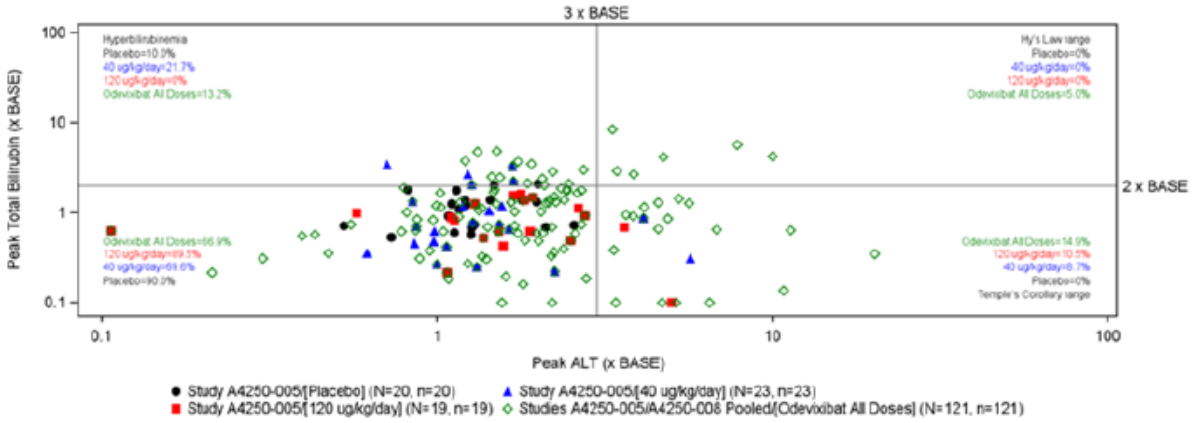
ALT: alanine aminotransferase; N: number of patients; n: number of patients with non-missing post-baseline; ULN: upper limit of the normal range.

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

Data cutoff: [redacted]20[redacted].

Source: [5.3.5.3-5] PFIC ISS Figures 14.3.3.1 and 14.3.3.2.

図 2.7.4-5 ベースライン値と比較した ALT 及び総ビリルビンの修正 eDISH プロット（ベースライン後の検査値）（A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）



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

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

Data cutoff: [redacted]20[redacted].

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

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

いずれの症例（コホート 1：2/2 例、コホート 2：1/1 例）でも治験期間中に ALT の高値が認められたが、有害事象として報告されなかった（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 14.3.4-1）。また、肝酵素の上昇による中止基準（治験実施計画書 8.4.1.1 項、12.4.2.3 項）には該当した被験者はおらず、治療を中断、中止、減量等の対応はなかった。

本治験では肝臓関連の TEAE は認められなかった。

また、ALT はコホート 1 の 1 例（被験者番号：[redacted]）ではベースラインで ULN（正常上限値）を大幅に超えていたが（2 倍超）、治験期間中にベースラインの半分未満に低下した。他の 2 例（被験者番号：[redacted]、[redacted]）ではベースラインで ULN をわずかに上回っており、治験期間中も大きな変動はなかった。

その他の臨床検査値には臨床的に重大な変化は認められなかった。

2.7.4.2.1.6 死亡

A4250-003、A4250-005、及び A4250-008 試験では、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの期間に死亡例は認められなかった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.11 及び A4250-008 試験 CSR Table 14.3.11）。また、A4250-J005 試験でも 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの期間に死亡例は認められなかった（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 表 14.3.2-3）。

2.7.4.2.1.7 重篤な有害事象

第 III 相併合群で、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの試験期間中に 2 例以上で発現した重篤な有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-33 に、すべての重篤な有害事象を PFIC の[5.3.5.3-5] ISS Table 14.3.1.6 に示す。また、SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現割合を[5.3.5.3-5]PFIC ISS Table 14.3.1.7 に、被験者ごとの重篤な有害事象の一覧を[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.2.1 に示す。

第 III 相併合群では、試験期間中、121 例中 38 例（31%）に重篤な有害事象が認められた。A4250-005 試験の期間中に発現した重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群で最も高く（5 例、25%）、40 及び 120 µg/kg/日群でそれぞれ 0 及び 16%（3 例）であった。第 II 相試験の A4250-003 試験では、試験期間中、PFIC 患者 10 例中 2 例（20%）に重篤な有害事象が発現した。

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

第 II 相及び第 III 相試験で報告された重篤な有害事象の多くは、治験薬と関連なしと判断された（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.7）。治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は 2 例に発現し、いずれも下痢であった。A4250-005 試験の odevixibat 120 µg/kg/日群の被験者番号：[redacted] では、A4250-008 試験の投与中に重症度が中等度の下痢及び潰瘍性大腸炎を併発し、これらの事象のために odevixibat を 9 日間投与中断した。当該被験者はさらなる下痢を報告することなく、odevixibat 投与を再開し、その後に市販製剤に移行した。A4250-008 試験のコホート 2 の被験者番号：[redacted] では、重篤な有害事象として重症度が軽度の下痢及び中等度の体重減少が報告された。これらの事象のため、odevixibat の投与は中

止された。下痢は 6 ヵ月後に回復したと報告された。重篤な有害事象により、その他 4 例で投与中止に至り、その内訳は、疾患進行（被験者番号：[redacted]）、進行性家族性肝内胆汁うっ滞／疾患進行（被験者番号：[redacted]）、慢性肝不全（被験者番号：[redacted]）、及び胆汁うっ滞（被験者番号：[redacted]）であった（2.7.4.2.1.8.3 項）。

A4250-003 試験では、重篤な有害事象が被験者番号：[redacted]（重度の胃腸炎）及び被験者番号：[redacted]（軽度のインフルエンザ）の 2 例に報告された（A4250-003 試験 CSR Section 12.3.2）。これらの事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。

また、A4250-J005 試験でも 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの期間に重篤な有害事象は認められなかった（[5.3.5.1-2] A4250-J005 試験 CSR 12.3.1 項）。

重篤な有害事象を発現したすべての被験者の安全性に関する叙述の記載箇所を表 2.7.4-35 に示した。

表 2.7.4-33 第 III 相併合群で 2 例以上報告された重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）

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/N (%)	40 µg/kg/day (N=23) n/N (%)	120 µg/kg/day (N=19) n/N (%)	All Other Patients (N=121)[b] n (%)
Patients with any serious TEAEs	2 (20.0)	0	5 (25.0)	0	3 (15.8)	38 (31.4)
感染症および寄生虫症	2 (20.0)	0	4 (20.0)	0	1 (5.3)	14 (11.6)
尿路感染	0	0	1 (5.0)	0	1 (5.3)	4 (3.3)
胃腸炎	1 (10.0)	0	0	0	0	2 (1.7)
敗血症	0	0	0	0	0	2 (1.7)
ウイルス感染	0	0	1 (5.0)	0	0	2 (1.7)
胃腸障害	0	0	0	0	0	10 (8.3)
下痢	0	0	0	0	0	2 (1.7)
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	6 (5.0)
胆管炎	0	0	0	0	0	2 (1.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	4 (3.3)
凝血異常	0	0	0	0	0	2 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (5.0)	0	0	4 (3.3)
上腕骨骨折	0	0	0	0	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)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (5.0)	0	0	2 (1.7)
疾患進行	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)

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 14.3.1.6.

2.7.4.2.1.8 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.8.1 治験薬の減量に至った有害事象

2.7.4.2.1.8.1.1 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]

第 III 相併合群では、A4250-008 試験中に 121 例中 4 例（3%）が TEAE によって治験薬を減量した（A4250-005 試験では治験薬の減量は許可されていなかった）([5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.2.8)。これらの症例の簡潔な叙述は、A4250-008 試験 CSR Section 12.3.3.3.1 に記載した。治験薬の減量に至った TEAE は、重症度が軽度又は中等度の下痢（3 例）及び中等度の直腸出血とそれに続発する軽度の便秘（1 例）であった。後者の症例は A4250-008 試験のコホート 2 の被験者番号：[redacted] であり、重篤な有害事象としても報告された。当該被験者は odevixibat を 120 µg/kg/日から 40 µg/kg/日に減量し、直腸出血は 4 日後に回復した。その後、17 日後に odevixibat 120 µg/kg/日の投与を再開した。その翌週に、軽度の便秘を発現したため 40 µg/kg/日に減量し、市販の odevixibat に切り替えるまで 40 µg/kg/日を継続した。

2.7.4.2.1.5.1 項で述べたとおり、下痢が原因で odevixibat の用量を変更した 3 例中 2 例（被験者番号：[redacted] 及び [redacted]）では、治験責任（分担）医師の指示により odevixibat を 1 カプセル分、減量した。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く（つまり、これらの被験者は 40 µg/kg/日までは減量されなかった）、両被験者とも 120 µg/kg/日での odevixibat の投与を再開した（A4250-008 CSR Listings 16.2.5.4)。被験者番号：[redacted] は、軽度の下痢により odevixibat の用量を 120 µg/kg/日から 40 µg/kg/日に減量した。データカットオフ日時点で下痢は継続しており、用量は 40 µg/kg/日のままであった。

治験薬の減量に至った TEAE を発現した 4 例に加え、治験薬投与を中断した 6 例では、投与再開時に odevixibat の用量を 40 µg/kg/日に減量した（A4250-008 CSR Listings 16.2.1.3、16.2.5.4、及び 16.2.7.1)。これらの症例の簡潔な叙述は、A4250-008 試験 CSR Section 12.3.3.3.1 に記載した。被験者番号：[redacted] については、2.7.4.2.1.5.3 項の「肝関連事象の判定」で詳述した。これらの 6 例について、以下に簡潔に要約した。

被験者番号：[redacted] 及び [redacted] は、重症度が中等度の血中ビリルビン増加のため治験薬投与を中断した。被験者番号：[redacted] は、重症度が重度の便秘のため治験薬投与を中断した。これらの 3 例は、中断後に低用量で治験薬投与を再開し、その後 120 µg/kg/日の用量に戻した。これらの TEAE は非重篤で、治験薬と関連ありと判断された。

被験者番号：[redacted] は、重症度が中等度の血中ビリルビン増加、並びに軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加のため治験薬投与を中断した。これらの TEAE は非重篤で、治験薬と関連ありと判断された。

被験者番号：[redacted] は総ビリルビン値の上昇により治験薬投与を中断したが、これは TEAE として報告されなかった。

被験者番号：[redacted] は重症度が軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加により治験薬投与を中断したが、これらの事象は非重篤であり、治験薬と関連なしと判断された。被験者番号：[redacted]、[redacted]、及び [redacted]

は、odevixibat 120 µg/kg/日の投与を再開したが、その後 40 µg/kg/日に減量し、120 µg/kg/日には戻されなかった。

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

A4250-J005 試験期間中に、治験薬の減量に至った TEAE は報告されなかった。

2.7.4.2.1.8.2 **治験薬の投与中断に至った有害事象**

2.7.4.2.1.8.2.1 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]

下痢及び肝トランスアミナーゼ上昇に関連する TEAE については、治験実施計画書の規定に従い、治験薬投与を中断した［A4250-005 試験 CSR Section 9.4.5.2（下痢）及び Section 9.5.4.3.2（肝トランスアミナーゼ）、並びに A4250-008 試験 CSR Section 9.4.5.3（下痢）及び Section 9.5.4.3.2（肝トランスアミナーゼ）］。

第 III 相併合群では、治験薬の投与中断に至った TEAE が 121 例中 42 例（35%）で発現した（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.13）。A4250-005 試験で治験薬の投与中断に至った TEAE の発現割合は、40 µg/kg/日群（13%、3/23 例）と比較して 120 µg/kg/日群（32%、6/19 例）で高かった。プラセボ群では、A4250-005 試験中に治験薬の投与中断に至った TEAE は、1 例（5%）に認められた。投与群間のこの発現割合の差は、SOC「臨床検査」における治験薬の投与中断に至ったアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及び血中ビリルビン増加の発現割合によるものであった。SOC「臨床検査」における治験薬の投与中断に至った TEAE の発現割合は、odevixibat 120 µg/kg/日群（4 例、21%）の方が、40 µg/kg/日群（2 例、9%）又はプラセボ群（1 例、5%）と比較して高かった。

第 III 相併合群において、最も多く報告された治験薬の投与中断に至った TEAE は、血中ビリルビン増加（22 例、18%）であった。発現割合 5%以上の被験者で報告された治験薬の投与中断に至ったその他の TEAE は、下痢及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 9 例、7%）、並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（6 例、5%）のみであった。

治験薬の投与中断に至った TEAE の重症度の多くは軽度から中等度であった。治験薬の投与中断に至った重度の TEAE は 9 例に認められ、多くが肝生化学検査結果と関連していた。その内容は、A4250-005 試験における血中ビリルビン増加（被験者番号：[redacted]）及び肝機能検査値上昇（被験者番号：[redacted]）、並びに A4250-008 試験における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]）、血中ビリルビン増加（被験者番号：[redacted]）であった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.2.7）。治験薬の投与中断に至った重度の TEAE を発現したその他の 4 例の内訳は、便秘（被験者番号：[redacted]）、胃腸炎（被験者番号：[redacted]）、進行性家族性肝内胆汁うっ滞／疾患進行及び敗血症（被験者番号：[redacted]）、及び急性膵炎（被験者番号：[redacted]）であり、いずれも A4250-008 試験中に発現した。

投与中断した被験者の多くは治験薬投与を再開可能であった。投与中断に至った TEAE によって odevixibat を投与中止したのは 2 例のみであり、その内訳は、下痢（被験者番号：[redacted]）及び血中ビリルビン増加（被験者番号：[redacted]）であった（表 2.7.4-34 を参照）。治験

薬の投与中断に至った重篤な有害事象は 11 例で報告され、そのうち 10 例は A4250-008 試験中に、残りの 1 例は A4250-005 試験期間中に報告された。被験者番号：[redacted] で発現した重症度が中等度の重篤な有害事象である下痢を除き、これらのすべての事象が治験薬と関連なしと判断された。

A4250-003 試験について、治験薬の投与中断基準は規定されなかった。

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

A4250-J005 試験期間中に、治験薬の投与中断に至った TEAE は報告されなかった。

2.7.4.2.1.8.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.8.3.1 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]

治験期間中に発現した有害事象及び治験薬の投与中止に至った TEAE を、それぞれ[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.9 及び Table 14.3.1.10 に示す。治験薬の投与中止に至った TEAE の被験者一覧を表 2.7.4-34 に示す。

第 III 相併合群では、治験薬の投与中止に至った TEAE は、A4250-005 試験の 120 µg/kg/日群の 1 例、A4250-008 試験の 10 例の計 11 例［11/121 例（9%）］に認められた。A4250-005 試験の 40 µg/kg/日群及びプラセボ群では、治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。2 例以上に発現した投与中止に至った TEAE は、下痢及び血中ビリルビン増加［各 3/121 例（3%）］のみであった。

A4250-008 試験中に投与中止に至った TEAE のうち、胆汁うっ滞（被験者番号：[redacted]）、慢性肝不全（被験者番号：[redacted]）、及び進行性家族性肝内胆汁うっ滞／疾患進行（被験者番号：[redacted]）の 3 件は、重症度が重度かつ重篤な有害事象として報告された。重篤な有害事象として報告され、投与中止に至ったその他の TEAE は、疾患進行（被験者番号：[redacted]）及び下痢（被験者番号：[redacted]）であり、いずれも重症度は中等度であった。

治験薬の投与中止に至った TEAE のうち、治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE が 6 例で報告された。これらの重症度はすべて軽度から中等度であり、多くの事象は回復した。

A4250-003 試験期間中に TEAE により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.4-34 投与中止に至った TEAE 一覧（A4250-005、A4250-008 試験：安全性解析対象集団）

Patient ID	Age/Sex/PFIC Type	TEAE Leading to Discontinuation	Start/ Stop Day	Relationship per Investigator	Intensity	SAE?	Outcome
Study A4250-005							
120 µg/kg/day Group							
[redacted]	[redacted].5 yrs/Female/PFIC2	下痢	D28-D28	Related	Mild	No	Resolved
Study A4250-008							
Cohort 1: Placebo to 120 µg/kg/day Group							
[redacted]	[redacted].4 yrs/Male/PFIC2	慢性肝不全	D1127-Ongoing	Unrelated	Severe	Yes	Not resolved
[redacted]	[redacted].0 yrs/Male/PFIC2	胆汁うっ滞	D253-D264	Unrelated	Severe	Yes	Resolved
[redacted]	[redacted].2 yrs/Male/PFIC2	易刺激性	D3-D80	Related	Mild	No	Resolved
Cohort 2							
[redacted]	[redacted].0 yrs/Female/PFIC3	進行性家族性肝内胆汁うっ滞	D559-D590	Unrelated	Severe	Yes	Resolved
[redacted]	[redacted].3 yrs/Male/PFIC1	下痢	D44-Ongoing	Related	Mild	No	Not resolved
[redacted]	[redacted].7 yrs/Female/PFIC3	血中ビリルビン増加	D265-Ongoing	Related	Moderate	No	Not resolved
[redacted]	1[redacted].3 yrs/Male/PFIC1	疾患進行	D306-D477	Unrelated	Moderate	Yes	Resolved
[redacted]	[redacted].5 yrs/Male/PFIC2	血中ビリルビン増加	D729-D737	Unrelated	Mild	No	Resolved
[redacted]	1[redacted].3 yrs/Female/PFIC3	血中ビリルビン増加	D610-D682	Related	Moderate	No	Resolved
		国際標準比増加	D614-D682	Related	Moderate	No	Resolved
[redacted]	1[redacted].3 yrs/Male/PFIC2	下痢	D123-D346	Related	Moderate	Yes	Resolved
		体重減少	D211-D592	Related	Moderate	No	Resolved

D: study day; ID: identification; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis; SAE = serious adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event

MedDRA ver. 26.0

Data cutoff: [redacted]20[redacted].

Source: [5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.2.2.

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

A4250-J005 試験期間中に、治験薬の投与中止に至った TEAE は報告されなかった。

2.7.4.2.1.9 A4250-J005 試験の継続投与期の安全性

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

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

2.7.4.2.2 叙述

重篤な有害事象、投与中止に至った TEAE、又は注目すべき TEAE（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、臨床的に重大な下痢、及び DSMB によるレビューを受けた肝関連事象）を発現した被験者については、表 2.7.4-35 に示した各試験の CSR に記述した。

表 2.7.4-35 安全性に関する叙述一覧

Study	Type of Safety Narrative Included	Location of Narratives in Individual CSRs
A4250-001	None of the subjects died, experienced other SAEs, discontinued treatment due to AEs	Not applicable[a]
A4250-003	None of the patients died, discontinued due to AEs. Narratives for 2 patients with SAEs provided.	Section 12.3.2[b]
A4250-004	None of the subjects died, experienced other SAEs, discontinued due to AEs	Not applicable
A4250-005	None of the patients died. Narratives are provided for patients who experienced SAEs, AEs of interest, and who discontinued due to AEs.	Section 14.3.3
A4250-007	None of the subjects died, experienced other SAEs, discontinued due to AEs, or experienced AEs of interest	Not applicable
A4250-008	None of the patients died. Narratives are provided for patients who experienced SAEs, AEs of interest, and who discontinued due to AEs.	Section 14.3.3[c]
A4250-013	None of the subjects died or experienced SAEs Narrative for 1 patient who discontinued due to AE provided.	Section 12.3
A4250-022	None of the subjects died or experienced SAEs Narrative for 1 patient who discontinued due to AE provided.	Section 12.3.3.1

AE: adverse event; CSR: clinical study report: DSMB: Data and Safety Monitoring Board; SAE: serious adverse event.

a Narratives for patients in Study A4250-001 who were adjudicated by the DSMB are provided; see Patient 231 and Patient 235.

b Section 12.3.2 of the A4250-003 CSR provides narratives for patients with SAEs; narratives for patients who were adjudicated by the DSMB are also provided; see Patient 4-405, Patient 5-503 and Patient 5-506.

c Narratives for Study A4250-008 are provided as of the updated data through [redacted]20[redacted].

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査及び血液凝固パラメータ

2.7.4.3.1.1 血液学的パラメータ

血液学的パラメータのベースラインからの変化を[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.5.1.1（SI 単位）及び[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.5.1.2（US 従来型単位）に要約した。来院時ごとのヘモグロビンのボックスプロット、来院日別の白血球数、好中球数、及び血小板数を[5.3.5.3-5] PFIC ISS Figure 14.3.2.2 に示す。

第 III 相併合群では、odevixibat の投与期間中、主要な血液学的パラメータに臨床的に意義のある変化は認められなかった。第 III 相併合群におけるベースラインから投与 72 週時及び最終来院時までの平均変化量は、ヘモグロビンがそれぞれ 3.1 及び 3.3 g/L、白血球数がそれぞれ−2.7 及び −2.1×10^9/L、好中球数がそれぞれ−0.7 及び−0.4×10^9/L、並びに血小板数がそれぞれ−75 及び −76.1×10^9/L であり、小さかった。概して、第 III 相併合群で認められたわずかな平均値の変化は、A4250-005 試験の 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群での結果と同程度であった。

A4250-005 試験及び第 III 相併合群における、選択された血液学的検査項目の基準範囲から最高値及び最低値へのベースライン時以降の変動を表 2.7.4-36 に示す。

第 III 相併合群の多くの被験者の血液学的パラメータでは、ベースライン以降に基準範囲から高値又は低値への変化は認められなかった。A4250-005 試験では、odevixibat 群及びプラセボ群との間に血液学的パラメータに臨床的に意義のある差は認められなかった。第 III 相併合群で最も多く報告された異常は、好中球数の減少への変動であり、ベースライン時に基準範囲内又は高値であった被験者の 63%で報告された。好中球数の増加への変動がベースライン時に基準範囲内又は低値であった被験者の 16%で報告された。

A4250-005 試験中に最も多く報告された異常は好中球数の減少への変動であり、ベースライン時に基準範囲内又は高値であった被験者のうち、odevixibat 群全体では 54%、プラセボ群では 55%で報告された。一方で、ベースライン時に基準範囲内又は低値であった被験者における好中球数の増加への変動が odevixibat 群では 14%、プラセボ群では 8%で報告された。

表 2.7.4-36 血液学的検査項目のベースラインからの最低値及び最高値への変動（A4250-005 試験、A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）

Shift for:	Study A4250-005[a] (By Treatment) Placebo (N=20) n/N (%)	40 µg/kg/day (N=23) n/N (%)	120 µg/kg/day (N=19) n/N (%)	Studies A4250-005/ A4250-008 pooled Odevixibat All Doses[b] (N=121) n/N (%)
Haemoglobin				
Normal or Low to High	5/13 (38.5)	2/14 (14.3)	2/9 (22.2)	22/67 (32.8)
Normal or High to Low	1/13 (7.7)	2/16 (12.5)	2/10 (20.0)	17/74 (23.0)
Erythrocyte Count				
Normal or Low to High	4/11 (36.4)	5/12 (41.7)	3/8 (37.5)	26/57 (45.6)
Normal or High to Low	0/12	1/19 (5.3)	3/12 (25.0)	14/86 (16.3)
Leukocyte Count				
Normal or Low to High	3/12 (25.0)	3/14 (21.4)	3/9 (33.3)	16/68 (23.5)
Normal or High to Low	4/15 (26.7)	6/20 (30.0)	3/12 (25.0)	28/78 (35.9)
Absolute Neutrophil Count				
Normal or Low to High	1/13 (7.7)	2/19 (10.5)	2/10 (20.0)	13/84 (15.5)
Normal or High to Low	6/11 (54.5)	10/16 (62.5)	5/12 (41.7)	41/65 (63.1)
Platelet Count				
Normal or Low to High	2/5 (40.0)	2/8 (25.0)	2/5 (40.0)	16/49 (32.7)
Normal or High to Low	3/14 (21.4)	4/20 (20.0)	2/12 (16.7)	25/85 (29.4)

a For Study A4250-005, baseline is the last available assessment before the first dose of study drug. For pooled Phase 3 studies, the baseline is the last available assessment before the first dose date of odevixibat.

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: Percentages were calculated based on the number of patients with nonmissing values at both the baseline and post-baseline visit. The categories (low/normal/high) were defined based on the normal reference ranges of laboratory tests. The denominator represents the number of patients with available data in the specified baseline categories.

Data cutoff: [redacted]20[redacted].

Source: [5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.5.5.1.1 and Table 14.3.5.5.1.2.

A4250-J005 試験期間中に、血液学的パラメータに臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.7.4.3.1.2 血液凝固パラメータ

INR 及びプロトロンビン時間（PT）のベースラインからの変化を[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.5.4.1（SI 単位）に要約した。INR のベースラインからの変化を[5.3.5.3-5] PFIC ISS Figure 14.3.1.6 に示す。来院日別の INR 及び PT のボックスプロットを[5.3.5.3-5] PFIC ISS Figure 14.3.2.4 に示す。

INR 値の変動が認められたが、そのほとんどは基礎疾患に起因するものであり、ビタミン K の投与により改善されうるものであった。INR 値の上昇に関するレビューの結果は 2.7.4.2.1.5.2 項に示す。投与期間中に重篤な有害事象である国際標準比増加を発現した被験者は認められなかった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.6）。第 III 相併合群の 19 例は、A4250-005 試験のプラセボ群の 1 例と同様、ビタミン K 投与に対して良好な反応を示す非重篤の国際標準比増加を発現した（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.2）。第 III 相併合群における国際標準比増加の重症度は軽度から中等度であり、これらの TEAE のうち 2 例では治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された。TEAE、又は検査値異常として報告された国際標準比増加（単独又は肝生

化学パラメータの上昇を伴う）は、DSMB により 17 例でレビューされた。全例が被験者の基礎疾患に関連ありと判断された。

第 III 相併合群の 2 例で、プロトロンビン時間延長及び国際標準比増加の非重篤な TEAE が同時に発現した（被験者番号：[redacted] 及び [redacted]、共に重症度は軽度、治験薬との関連なし）。被験者番号：[redacted] は Day 322 にプロトロンビン時間延長及び INR 値上昇を発現し、Day 338 に耳出血が認められた。プロトロンビン時間延長発現時の INR は 1.21 であり、Day 422 の INR は 0.88 であった。併用薬はビタミン K（2 mg 経口、QD）であった。被験者番号：[redacted] は Day 22 に本事象を発現し、INR は 1.83 であった。治療薬として Day 32 に、フィトメナジオン 2 mg が単回皮下投与された。プロトロンビン時間延長は Day 35 に回復し、INR は 1 であった。

INR と同様、プロトロンビン時間の値についても、特記すべき所見は認められなかった。

A4250-J005 試験期間中に、血液凝固パラメータに臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.7.4.3.2　生化学的検査

生化学パラメータのベースラインからの変化を[5.3.5.3-5] PFIC ISS で Table 14.3.5.2.1（SI 単位）及び[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.5.2.2（US 従来単位）に要約した。なお、肝生化学パラメータについては 2.7.4.2.1.5.3 項に示した。来院ごとのアルブミン、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、クロール、及びカルシウム濃度のボックスプロットを[5.3.5.3-5] PFIC ISS Figure 14.3.2.1 に示す。

第 III 相併合群では、概して、odevixibat の投与期間中に、主要な臨床化学パラメータで臨床的に意義のある変化は認められなかった。ベースラインから 72 週時までのアルブミンの平均変化は−0.17 g/L、クレアチニンは 3.49 µmol/L、ナトリウムは 0.58 mmol/L、カリウムは 0.03 mmol/L、クロールは 0.93 mmol/L、及びカルシウムは−0.08 mmol/L であった。ベースラインから最終来院までのアルブミンの平均変化は−0.24 g/L、クレアチニンは 4.42 µmol/L、ナトリウムは−0.20 mmol/L、カリウムは−0.07 mmol/L、クロールは 0.29 mmol/L、及びカルシウムは − 0.09 mmol/L であった。

A4250-005 試験でも同様であり、すべての投与群で生化学検査値のベースラインから最終評価時までの平均変化量は小さく、odevixibat 群及びプラセボ群、並びに odevixibat40～120 µg/kg/日群での結果はほぼ同じであった。

A4250-005 試験及び第 III 相併合群で選択された生化学パラメータについて、ベースライン後の基準範囲からの最高値及び最低値への変動を表 2.7.4-37 に示す。

A4250-005 試験と同様に、第 III 相併合群では、多くの被験者で生化学パラメータにおけるベースライン以降の基準範囲から高値又は低値への変動は認められなかった。

表 2.7.4-37 生化学的検査項目のベースラインからの最低値及び最高値への変動（A4250-005 試験、A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）

Shift for:	Study A4250-005[a] (By Treatment) Placebo (N=20) n/N (%)	40 µg/kg/day (N=23) n/N (%)	120 µg/kg/day (N=19) n/N (%)	Studies A4250-005/ A4250-008 pooled Odevixibat All Doses[b] (N=121) n/N (%)
Albumin				
Normal or Low to High	2/13 (15.4)	4/13 (30.8)	4/11 (36.4)	28/85 (32.9)
Normal or High to Low	1/20 (5.0)	0/23	2/19 (10.5)	15/121 (12.4)
Creatinine				
Normal or Low to High	0/20	1/23 (4.3)	0/19	4/121 (3.3)
Normal or High to Low	0/0	0/0	0/0	0/2
Sodium				
Normal or Low to High	1/20 (5.0)	2/23 (8.7)	0/19	15/121 (12.4)
Normal or High to Low	3/19 (15.8)	2/23 (8.7)	4/18 (22.2)	16/117 (13.7)
Potassium				
Normal or Low to High	6/20 (30.0)	1/21 (4.8)	1/19 (5.3)	31/112 (27.7)
Normal or High to Low	0/20	0/23	1/19 (5.3)	4/121 (3.3)
Chloride				
Normal or Low to High	2/17 (11.8)	8/17 (47.1)	4/17 (23.5)	52/98 (53.1)
Normal or High to Low	0/20	1/23 (4.3)	1/19 (5.3)	10/121 (8.3)
Calcium				
Normal or Low to High	4/10 (40.0)	4/14 (28.6)	1/12 (8.3)	31/89 (34.8)
Normal or High to Low	0/19	2/23 (8.7)	1/18 (5.6)	18/118 (15.3)

a For Study A4250-005, baseline is the last available assessment before the first dose of study drug. For pooled Phase 3 studies, the baseline is the last available assessment before the first dose date of odevixibat.

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: Percentages were calculated based on the number of patients with nonmissing values at both the baseline and post-baseline visit. The categories (low/normal/high) were defined based on the normal reference ranges of laboratory tests. The denominator represents the number of patients with available data in the specified baseline categories.

Data cutoff: [redacted]20[redacted].

Source: [5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.5.5.2.1 and Table 14.3.5.5.2.2.

A4250-J005 試験期間中、ALT はコホート 1 の 1 例（被験者番号：[redacted]）ではベースラインで ULN（正常上限値）を大幅に超えていたが（2 倍超）、治験期間中にベースラインの半分未満に低下した。他の 2 例（被験者番号：[redacted]、[redacted]）ではベースラインで ULN をわずかに上回っており、治験期間中も大きな変動はなかった。

その他の臨床検査値には臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.7.4.3.3 尿検査

来院ごとの尿検査結果のベースラインからの変化（SI 単位）を[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.5.3.1、来院ごとの尿検査結果のボックスプロットを[5.3.5.3-5] PFIC ISS Figure 14.3.2.3 に示す。

第 III 相併合群では、尿検査結果に関して傾向又は安全性のシグナルは観察されなかった。同様に、A4250-005 試験では、尿 pH のベースラインから最終評価時までの変化について、臨床的に意義のある差は認められず、すべての投与群で変動は小さかった。多くの被験者は、ベースライン時及び最終評価時の尿中グルコース、ケトン、蛋白質及びヘモグロビンのレベルが基準範囲

内であった。多くの被験者において、ベースラインから最終評価時までの白血球エステラーゼの変動は認められなかった。

A4250-J005 試験期間中に、尿検査結果に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

2.7.4.4.1　バイタルサイン

収縮期血圧及び拡張期血圧、心拍数、呼吸数、体温、身長、体重のバイタルサイン測定値のベースラインからの変化量を[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.5.6 に示す。

第 III 相併合群では、odevixibat 投与中にバイタルサインの測定値に臨床的意義のある変化は認められなかった。A4250-005 試験で最終評価時までに認められたバイタルサイン測定値の平均変化量は小さく、odevixibat 群及びプラセボ群、並びに odevixibat の群間で同様の結果であった。心拍数については、プラセボ群でわずかに増加したのに対し、odevixibat 群では、最終評価時までの平均値のわずかな減少が認められた。経時的な血圧の変化のレビューの結果、odevixibat 群とプラセボ群との間に臨床的意義のある差は認められなかった。

A4250-005 試験及び第 III 相併合群のバイタルサイン測定値のベースライン以降の最高値及び最低値への変動を表 2.7.4-38 に示す。シフト解析に使用した基準範囲は、[5.3.5.3-5] PFIC ISS SAP Section 4.12 に記載した。

第 III 相併合群及び A4250-005 試験では、多くの被験者でバイタルサインの測定値にベースラインからの変化は認められなかった。A4250-005 試験期間中、多くの被験者において odevixibat 群及びプラセボ群の間に差は認められなかった。拡張期血圧の高値への変動は、120 µg/kg/日群（29%）及びプラセボ群（43%）と比較して、40 µg/kg/日群（56%）でより高い割合で認められた。高体温への変動は、odevixibat 群（11%）と比較してプラセボ群（20%）での発現割合が高かった。

心拍数及び呼吸数の全症例の集計及び個々の被験者データをレビューした結果、臨床的に意義のある傾向は認められなかった。

第 III 相併合群で TEAE として報告されたバイタルサインの異常は発熱のみで、121 例中 40 例（33%）で報告された（表 2.7.4-18）。発熱の重症度はいずれも軽度から中等度であり、重篤な事象はなかった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.4 及び Table 14.3.1.6）。A4250-005 試験ではプラセボ群の 1 例に重症度が軽度の高血圧が発現したが、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係は関連なしと判定された。治療薬としてアムロジピンが投与され、本事象は回復した。第 III 相試験では、その他にバイタルサインの異常として報告された TEAE はなかった。

表 2.7.4-38 バイタルサインのベースラインからの最低値及び最高値への変動（A4250-005 試験、A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団

Vital Sign	Study A4250-005[a] (By Treatment) Placebo (N=20) n (%)	40 µg/kg/day (N=23) n (%)	120 µg/kg/day (N=19) n (%)	Studies A4250-005/ A4250-008 pooled Odevixibat All Doses (N=121)[b] n (%)
Systolic Blood Pressure				
Normal or Low to High	6/10 (60.0)	9/15 (60.0)	4/14 (28.6)	42/77 (54.5)
Normal or High to Low	5/19 (26.3)	5/19 (26.3)	6/16 (37.5)	41/98 (41.8)
Diastolic Blood Pressure				
Normal or Low to High	3/7 (42.9)	9/16 (56.3)	4/14 (28.6)	39/82 (47.6)
Normal or High to Low	3/20 (15.0)	5/20 (25.0)	4/17 (23.5)	36/106 (34.0)
Heart Rate				
Normal or Low to High	6/19 (31.6)	5/19 (26.3)	6/15 (40.0)	32/109 (29.4)
Normal or High to Low	5/19 (26.3)	6/20 (30.0)	3/18 (16.7)	46/108 (42.6)
Respiratory Rate				
Normal or Low to High	3/18 (16.7)	6/18 (33.3)	3/18 (16.7)	52/98 (53.1)
Normal or High to Low	4/16 (25.0)	5/20 (25.0)	6/17 (35.3)	33/105 (31.4)
Temperature				
Normal or Low to High	3/19 (15.8)	1/23 (4.3)	1/18 (5.6)	9/118 (7.6)
Normal or High to Low	3/15 (20.0)	3/22 (13.6)	1/13 (7.7)	30/105 (28.6)

a For Study A4250-005, baseline is the last available assessment before the first dose of study drug. For pooled Phase 3 studies, the baseline is the last available assessment before the first dose date of odevixibat.

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: Percentages were calculated based on the number of patients with nonmissing values at both the baseline and post-baseline visit. The categories (low/normal/high) were defined based on the normal reference ranges of laboratory tests. The denominator represents the number of patients with available data in the specified baseline categories. Normal ranges for selected vital signs by age categories are provided in Section 4.12 of the PFIC ISS SAP.

Data cutoff: [redacted]20[redacted].

Source: [5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.5.7.1 and Table 14.3.5.7.2.

A4250-005 試験でプラセボが投与された 1 例（被験者番号：[redacted]）では、重症度が重度かつ重篤な有害事象である体重増加不良が認められ、ベースライン時及び 22 週時の体重はそれぞれ 7.6 kg 及び 9.2 kg であった。本事象は治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

A4250-005 試験の 40 µg/kg/日群の 1 例（被験者番号：[redacted]）及び A4250-008 試験の 120 µg/kg/日で投与中であった 2 例（被験者番号：[redacted]、[redacted]）を含む 3 例で重症度が中等度の体重減少が報告された。これらの TEAE は重篤ではなく、3 例中 2 例では治験薬との因果関係は関連なしと判定された。被験者番号：[redacted] では重症度が中等度の体重減少及び中等度の下痢が併発し、治験責任（分担）医師は本事象を治験薬に関連するものと判断し、治験薬投与を中止した。

A4250-J005 試験期間中に、バイタルサイン測定値に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.7.4.4.2 身体所見

第 III 相併合群の身体所見結果のシフト解析では、臨床的に重大な神経学的異常所見を含む安全性シグナルは認められなかった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.5.9）。

A4250-J005 試験期間中に、身体所見結果に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.7.4.4.3　腹部超音波検査

肝臓（リーデル葉を含む）、門脈、脾臓の腹部超音波検査についての評価のシフト解析を[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.5.8 に示した。

肝臓の異常所見はデータを利用可能であった第 III 相併合群の被験者の半数超でベースライン時に認められた［103 例中 58 例（56%）］。肝臓の超音波検査に関するシフト解析のレビューの結果、第 III 相併合群の多くの被験者（103 例中 86 例、利用可能なデータの 83%）は安定しており、肝臓の大きさは変化なし、又は改善が認められたが、17 例（利用可能なデータの 17%）では悪化が報告された。A4250-005 試験のプラセボ群の 18 例中 15 例（83%）で 24 週超にわたり安定又は改善が認められた。

脾腫はデータを利用可能であった第 III 相併合群の 103 例のうち 33 例（32%）でベースライン時に認められた。脾臓における超音波検査のシフト解析のレビューの結果、脾腫は、第 III 相併合群でデータを利用可能であった 103 例中 81 例（79%）で安定又は改善を示したが、22 例（21%）で悪化が報告された。A4250-005 試験では、データを利用可能であったプラセボ群の 18 例中 16 例（89%）で脾腫が安定又は改善を示したが、2 例（11%）では悪化が報告された。

A4250-J005 試験期間中に、腹部超音波検査結果に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.7.4.4.4　心血管系の安全性

非臨床試験のデータでは、臨床試験で予想される投与量の範囲内で得られる低い全身曝露量では、odevixibat が心伝導を含む心血管系への悪影響を引き起こす可能性は低いことが心電図検査による評価で示された。心電図検査は第 I 相試験の総合的な安全性評価の一環として実施されたが、第 II 相、又は第 III 相試験では心電図データは収集されていない。これらの第 I 相試験は、odevixibat の補正 QT 間隔（QTc）への影響を評価することを主目的としてデザインされたものではなく、いずれも中央心電図検査装置を用いなかったが、重大な心電図変化や心血管系事象は認められなかった。Odevixibat の第 I 相試験における心臓関連の安全性及び心電図データを表 2.7.4-39 に要約した。第 I 相試験の安全性データは 2.7.4.6.1 項に要約した。

第 I 相試験の結果は、odevixibat の全身曝露が最小限であり、一過性のナノモルレベルの血漿中濃度（定量可能な範囲）しか生じないため、odevixibat が不整脈や QTc 延長を誘発する重大なリスクはないことを示唆している。odevixibat の最大用量（すなわち 120 µg/kg/日）投与後の曝露量が低い（最高濃度が約 1 nmol/L）ことを条件とし、専用の QT 試験を実施する要件は米国食品医薬品局（FDA）により免除された。

表 2.7.4-39　Odevixibat の第 I 相試験で得られた心血管系への安全性及び心電図についてのデータ

Study ID	Study Population	Range of Doses/ Duration	Number of Subjects	Any Cardiac TEAEs	ECG Findings
A4250-001	Healthy volunteers	Part 1: 0.1 to 10 mg odevixibat/PBO SD Part 2:　1, 1.5, or 3 mg odevixibat/PBO with or without Questran or CRC QD × 7 days	Part 1: 39 Part 2: 55	No	Part 1 • No notable mean changes from baseline for any ECG parameter measured • No clinically significant findings • All QT intervals were ≤ 500 ms. • No on-treatment QTcB intervals were prolonged (≥ 451 ms for males, ≥ 471 ms for females) • One subject reported a QTcB interval of > 450 ms (459 ms) at both pre-dose and 4 hours post-dose following 10 mg odevixibat • Five subjects had QTcB interval increases from baseline of > 30 ms and <60 ms, including 2 subjects who received placebo, and 1 subject each who received 0.1, 0.3 and 1 mg of odevixibat. All of these increases were marginally > 30 ms and corresponding QTcB intervals were within normal range Part 2 • No clinically significant findings • Increases in QTcB interval to > 450 ms were seen in 2 subjects. One subject had a QTcB interval of 452 ms (increase from baseline of 47 ms) following 1.5 mg odevixibat and 1 subject had a QTcB interval of 454 ms (increase from baseline of 24 ms) following CRC placebo
A4250-004	Healthy volunteers	9.6 mg odevixibat SD	17	No	• No notable mean changes from baseline for any ECG parameters measured for patients participating in any treatment sequence. • No clinically significant findings • Increases in QTcF to > 450 ms were observed in 2 subjects. In 1 subject, QTcF was 453 ms 3.75 hours postdose, however the subject also had > 450 ms QTcF at baseline on Day -1 (459 ms). The other subject had a value of 452 ms on Day -1 in Period 2, which was recorded in error. Prior QTc values for this subject were within normal limits during the study (429 to 446 ms).
A4250-007	Healthy volunteers	3 mg odevixibat SD	6	No	• No clinically significant findings and no notable mean changes from baseline for any ECG parameters measured. • All subjects had QTcB intervals that were ≤ 450 ms at baseline (predose) and at 4-hours postdose; all increases in QTcB interval from baseline were < 30 ms.

表 2.7.4-39　Odevixibat の第 I 相試験で得られた心血管系への安全性及び心電図についてのデータ（続き）

Study ID	Study Population	Range of Doses/ Duration	Number of Subjects	Any Cardiac TEAEs	ECG Findings
A4250-013	Healthy volunteers	Part A: 7.2 mg odevixibat QD with or without 2 mg midazolam SD Part B: 7.2 mg odevixibat SD with or without 200 mg itraconazole QD × 5 days	Part A: 22 Part B: 21	No	• Mean ECG parameters remained within normal limits at all postdose time points in Part A or B of the study. • No clinically significant findings • One subject in Part A had a postdose QTcF value of > 450 ms (454 ms) following 7.2 mg odevixibat + 2 mg midazolam and 1 subject in Part B had a QTcF increase of ≥ 30 ms (+36 ms) following 7.2 mg odevixibat alone. Neither elevation was considered clinically significant by the Investigator
A4250-022	Healthy volunteers	Treatment A: 0.03 mg EE and 0.15 mg LVN PO once on Day 1 Treatment B: 3 mg odevixibat PO QD on Days 4 to 9 Treatment C: 0.03 mg EE and 0.15 mg LVN PO plus 3 mg odevixibat PO once on Day 10	25	No	• No clinically significant findings and no notable mean changes from baseline for any ECG parameters measured.
A4250-J001	Healthy Japanese males	3 mg PO or PBO QD for 7 days	9	No	• No clinically significant findings and no notable mean changes from baseline for any ECG parameters measured.

CRC: colonic release cholestyramine; ECG: electrocardiogram; EE: ethinyl estradiol; ID: Identification; LVN: levonorgestrel; PBO: placebo; PO: orally; QD: once daily; QTcB: QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula; QTcF: QT intervals corrected for heart rate using Fridericia's formula; SD: single dose; TEAE: treatment-emergent adverse event.

A4250-J005 試験期間中に、心電図の検査結果に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

第 III 相併合群で発現した一般的な TEAE（被験者の 5%以上に発現）を、内因性要因［年齢、性別、人種の部分集団群別（表 2.7.4-40）、PFIC 分類、Child-Pugh 分類、及びベースラインの肝生化学検査項目のカテゴリー］別（表 2.7.4-41）、並びに外因性要因［実施地域、PFIC 併用投与］別（表 2.7.4-42）に示す。

すべての部分集団間で数値の違いが認められたが、一部の部分集団の被験者数が少なかったことから、臨床的解釈には注意が必要である。

2.7.4.5.1　内因性要因

2.7.4.5.1.1　年齢

第 III 相併合群で発現頻度の高かった TEAE（被験者の 5%以上で発現）を、年齢区分（5 歳以下、6 歳以上 12 歳以下、13 歳以上 18 歳以下、及び 18 歳以上）別に表 2.7.4-40 に示した。すべての TEAE 及び投与期間に発現した重篤な有害事象を年齢区分別に、[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.2.1.2（TEAE）、Table 14.3.1.6.1.1（重篤な有害事象）、及び Table 14.3.1.6.1.2（重篤な有害事象）に示した。

一般的に年齢は、安全性及び忍容性全体のプロファイルに影響を及ぼさなかったと考えられた。6 歳以上 12 歳以下（25 例、21%）、13 歳以上 18 歳以下（10 例、8%）、及び 18 歳以上（7 例、6%）と比べて、5 歳以下（79 例、65%）の被験者数では不均衡があったため、部分集団解析の解釈には注意が必要である。

第 III 相併合群での年齢別の TEAE の発現割合は、5 歳以下の被験者で 98%、6 歳以上 12 歳以下及び 13 歳以上 18 歳以下の被験者で 100%、並びに 18 歳以上の被験者で 86%であった。5 歳以下では、他の年齢層と比較して、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」では発熱、SOC「感染症および寄生虫症」では鼻咽頭炎の発現割合が高かった。メディカルレビューによると、これらの被験者の多くは、感染症の発現時期が同時又は重複しており、発熱と関連していることが多かった。

SOC「胃腸障害」の発現割合は、13 歳以上 18 歳未満の被験者（10 例）で発現割合が低かったことを除き、部分集団間で同程度であった。SOC「代謝および栄養障害」での TEAE の発現割合は高い年齢区分の被験者で高く、主な事象はビタミン D 欠乏及びビタミン E 欠乏であった。

2.7.4.5.1.2　性別

第 III 相併合群で発現頻度の高かった TEAE（被験者の 5%以上で発現）について、性別（男女）ごとに表 2.7.4-40 に示した。すべての TEAE 及び重篤な有害事象（性別ごと）を、[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.2.4.2（TEAE）、Table 14.3.1.6.4.2（重篤な有害事象）及び Table 14.3.1.6.4.2（重篤な有害事象）に示した。

第 III 相併合群の性別ごとの TEAE の発現割合は、男性及び女性被験者で同程度であった（66 例中 64 例、97%、及び 55 例中 54 例、98%）。SOC「感染症及び寄生虫症」での発現割合は、男性被験者に比べて女性被験者で高く（それぞれ 64%及び 73%）、主な事象は鼻咽頭炎（それぞれ

15%及び 24%）及び COVID-19（それぞれ 15%及び 20%）であった。SOC「胃腸障害」での発現割合は、男性及び女性被験者で同程度であった（それぞれ 58%）。最も発現割合の高い SOC「胃腸障害」は、下痢（それぞれ 33%及び 26%）並びに嘔吐（それぞれ 20%及び 13%）であった。

SOC「臨床検査」の国際標準比増加は、男性（11%）と比較して女性被験者（22%）で高く、血中ビリルビン増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現割合は男性及び女性被験者間で同程度であった。

2.7.4.5.1.3　人種

第 III 相併合群で発現頻度の高かった TEAE（被験者の 5%以上で発現）を、人種別（白人、非白人）に表 2.7.4-40 に示した。すべての TEAE 及び重篤な有害事象（人種別）を、[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.2.5.1（TEAE）、Table 14.3.1.6.5.1（重篤な有害事象）及び Table 14.3.1.6.5.2（重篤な有害事象）に示した。

第 III 相併合群での TEAE の発現割合は白人被験者と非白人被験者で同程度であった（それぞれ 97%及び 100%）。しかし、白人と比較して非白人の被験者数が少なかったため［それぞれ 104 例（86%）及び 17 例（14%）］、TEAE の発現割合を検討する際には注意が必要である。

2.7.4.5.1.4　民族

A4250-005 試験及び第 III 相併合群の投与期間中に報告された TEAE を、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以外）別に、[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.2.6.1 及び Table 14.3.1.2.6.2 に示した。A4250-005 試験及び第 III 相併合群で報告された重篤な有害事象を、民族別に[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.6.6.1 及び Table 14.3.1.6.6.2 に示した。

第 III 相併合群ではヒスパニック系又はラテン系 11 例（9%）に対して、ヒスパニック系又はラテン系以外が 110 例（91%）であったため、民族別の群間比較は実施しなかった。

表 2.7.4-40　5%以上の被験者に発現した TEAE（年齢、性別、及び人種別）（A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Study A4250-005 Placebo (N=20) n (%)	Studies A4250-005/ A4250-008 pooled								
		Odevixibat All Doses[a] (N=121) n (%)	Age (years)				Sex		Race	
			≤ 5 (N=79) n (%)	6 to 12 (N=25) n (%)	13 to < 18 (N=10) n (%)	≥ 18 (N=7) n (%)	Male (N=66) n (%)	Female (N=55) n (%)	White (N=104) n (%)	Non-white (N=17) n (%)
有害事象	17 (85.0)	118 (97.5)	77 (97.5)	25 (100.0)	10 (100.0)	6 (85.7)	64 (97.0)	54 (98.2)	101 (97.1)	17 (100.0)
感染症および寄生虫症	12 (60.0)	82 (67.8)	56 (70.9)	17 (68.0)	5 (50.0)	4 (57.1)	42 (63.6)	40 (72.7)	72 (69.2)	10 (58.8)
上気道感染	3 (15.0)	34 (28.1)	25 (31.6)	8 (32.0)	1 (10.0)	0	19 (28.8)	15 (27.3)	28 (26.9)	6 (35.3)
上咽頭炎	1 (5.0)	23 (19.0)	17 (21.5)	4 (16.0)	1 (10.0)	1 (14.3)	10 (15.2)	13 (23.6)	21 (20.2)	2 (11.8)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	22 (18.2)	10 (12.7)	7 (28.0)	4 (40.0)	1 (14.3)	10 (15.2)	12 (21.8)	16 (15.4)	6 (35.3)
インフルエンザ	2 (10.0)	16 (13.2)	13 (16.5)	3 (12.0)	0	0	7 (10.6)	9 (16.4)	15 (14.4)	1 (5.9)
胃腸炎	0	14 (11.6)	9 (11.4)	4 (16.0)	0	1 (14.3)	8 (12.1)	6 (10.9)	10 (9.6)	4 (23.5)
ウイルス感染	1 (5.0)	13 (10.7)	11 (13.9)	2 (8.0)	0	0	7 (10.6)	6 (10.9)	11 (10.6)	2 (11.8)
耳感染	0	8 (6.6)	5 (6.3)	3 (12.0)	0	0	6 (9.1)	2 (3.6)	7 (6.7)	1 (5.9)
中耳炎	0	8 (6.6)	6 (7.6)	2 (8.0)	0	0	4 (6.1)	4 (7.3)	6 (5.8)	2 (11.8)
水痘	0	8 (6.6)	8 (10.1)	0	0	0	4 (6.1)	4 (7.3)	8 (7.7)	0
扁桃炎	1 (5.0)	7 (5.8)	5 (6.3)	2 (8.0)	0	0	3 (4.5)	4 (7.3)	5 (4.8)	2 (11.8)
気管支炎	0	6 (5.0)	5 (6.3)	1 (4.0)	0	0	2 (3.0)	4 (7.3)	6 (5.8)	0
胃腸障害	6 (30.0)	70 (57.9)	50 (63.3)	15 (60.0)	1 (10.0)	4 (57.1)	38 (57.6)	32 (58.2)	59 (56.7)	11 (64.7)
下痢	1 (5.0)	36 (29.8)	24 (30.4)	8 (32.0)	1 (10.0)	3 (42.9)	22 (33.3)	14 (25.5)	30 (28.8)	6 (35.3)
嘔吐	0	20 (16.5)	18 (22.8)	1 (4.0)	0	1 (14.3)	13 (19.7)	7 (12.7)	17 (16.3)	3 (17.6)
便秘	4 (20.0)	10 (8.3)	8 (10.1)	2 (8.0)	0	0	4 (6.1)	6 (10.9)	9 (8.7)	1 (5.9)
腹痛	0	9 (7.4)	6 (7.6)	2 (8.0)	0	1 (14.3)	5 (7.6)	4 (7.3)	6 (5.8)	3 (17.6)
齲歯	0	6 (5.0)	5 (6.3)	1 (4.0)	0	0	2 (3.0)	4 (7.3)	6 (5.8)	0

表 2.7.4-40　5%以上の被験者に発現した TEAE（年齢、性別、及び人種別）（A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Study A4250-005 Placebo (N=20) n (%)	Studies A4250-005/ A4250-008 pooled								
		Odevixibat All Doses[a] (N=121) n (%)	Age (years)				Sex		Race	
			≤ 5 (N=79) n (%)	6 to 12 (N=25) n (%)	13 to < 18 (N=10) n (%)	≥ 18 (N=7) n (%)	Male (N=66) n (%)	Female (N=55) n (%)	White (N=104) n (%)	Non-white (N=17) n (%)
臨床検査	4 (20.0)	67 (55.4)	47 (59.5)	14 (56.0)	4 (40.0)	2 (28.6)	35 (53.0)	32 (58.2)	57 (54.8)	10 (58.8)
血中ビリルビン増加	2 (10.0)	30 (24.8)	21 (26.6)	7 (28.0)	1 (10.0)	1 (14.3)	16 (24.2)	14 (25.5)	25 (24.0)	5 (29.4)
国際標準比増加	1 (5.0)	19 (15.7)	13 (16.5)	3 (12.0)	2 (20.0)	1 (14.3)	7 (10.6)	12 (21.8)	18 (17.3)	1 (5.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)	17 (14.0)	12 (15.2)	2 (8.0)	2 (20.0)	1 (14.3)	10 (15.2)	7 (12.7)	16 (15.4)	1 (5.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)	11 (9.1)	9 (11.4)	2 (8.0)	0	0	7 (10.6)	4 (7.3)	11 (10.6)	0
ビタミンD減少	0	6 (5.0)	4 (5.1)	1 (4.0)	0	1 (14.3)	4 (6.1)	2 (3.6)	6 (5.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (20.0)	49 (40.5)	33 (41.8)	12 (48.0)	4 (40.0)	0	25 (37.9)	24 (43.6)	38 (36.5)	11 (64.7)
咳嗽	3 (15.0)	28 (23.1)	23 (29.1)	3 (12.0)	2 (20.0)	0	14 (21.2)	14 (25.5)	25 (24.0)	3 (17.6)
鼻出血	1 (5.0)	12 (9.9)	7 (8.9)	3 (12.0)	2 (20.0)	0	8 (12.1)	4 (7.3)	8 (7.7)	4 (23.5)
鼻漏	0	7 (5.8)	4 (5.1)	3 (12.0)	0	0	2 (3.0)	5 (9.1)	5 (4.8)	2 (11.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (25.0)	45 (37.2)	38 (48.1)	4 (16.0)	1 (10.0)	2 (28.6)	26 (39.4)	19 (34.5)	39 (37.5)	6 (35.3)
発熱	5 (25.0)	40 (33.1)	36 (45.6)	3 (12.0)	0	1 (14.3)	23 (34.8)	17 (30.9)	34 (32.7)	6 (35.3)
皮膚および皮下組織障害	6 (30.0)	37 (30.6)	28 (35.4)	6 (24.0)	2 (20.0)	1 (14.3)	19 (28.8)	18 (32.7)	32 (30.8)	5 (29.4)
そう痒症	1 (5.0)	19 (15.7)	14 (17.7)	2 (8.0)	2 (20.0)	1 (14.3)	10 (15.2)	9 (16.4)	16 (15.4)	3 (17.6)
代謝および栄養障害	3 (15.0)	28 (23.1)	14 (17.7)	7 (28.0)	3 (30.0)	4 (57.1)	12 (18.2)	16 (29.1)	24 (23.1)	4 (23.5)
ビタミンD欠乏	1 (5.0)	13 (10.7)	4 (5.1)	3 (12.0)	3 (30.0)	3 (42.9)	5 (7.6)	8 (14.5)	12 (11.5)	1 (5.9)
ビタミンE欠乏	0	6 (5.0)	3 (3.8)	0	1 (10.0)	2 (28.6)	2 (3.0)	4 (7.3)	5 (4.8)	1 (5.9)
血液およびリンパ系障害	1 (5.0)	27 (22.3)	19 (24.1)	4 (16.0)	3 (30.0)	1 (14.3)	18 (27.3)	9 (16.4)	23 (22.1)	4 (23.5)
脾腫	0	11 (9.1)	8 (10.1)	1 (4.0)	2 (20.0)	0	9 (13.6)	2 (3.6)	8 (7.7)	3 (17.6)
貧血	0	6 (5.0)	4 (5.1)	1 (4.0)	1 (10.0)	0	2 (3.0)	4 (7.3)	6 (5.8)	0
肝胆道系障害	0	24 (19.8)	17 (21.5)	4 (16.0)	2 (20.0)	1 (14.3)	18 (27.3)	6 (10.9)	21 (20.2)	3 (17.6)
肝腫大	0	7 (5.8)	5 (6.3)	1 (4.0)	1 (10.0)	0	6 (9.1)	1 (1.8)	7 (6.7)	0
黄疸	0	7 (5.8)	5 (6.3)	1 (4.0)	0	1 (14.3)	4 (6.1)	3 (5.5)	5 (4.8)	2 (11.8)

表 2.7.4-40 5%以上の被験者に発現した TEAE（年齢、性別、及び人種別）（A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Study A4250-005 Placebo (N=20) n (%)	Studies A4250-005/ A4250-008 pooled: Odevixibat All Doses[a] (N=121) n (%)	Age (years): ≤ 5 (N=79) n (%)	Age (years): 6 to 12 (N=25) n (%)	Age (years): 13 to < 18 (N=10) n (%)	Age (years): ≥ 18 (N=7) n (%)	Sex: Male (N=66) n (%)	Sex: Female (N=55) n (%)	Race: White (N=104) n (%)	Race: Non-white (N=17) n (%)
耳および迷路障害	1 (5.0)	9 (7.4)	7 (8.9)	2 (8.0)	0	0	7 (10.6)	2 (3.6)	7 (6.7)	2 (11.8)
耳痛	1 (5.0)	6 (5.0)	5 (6.3)	1 (4.0)	0	0	6 (9.1)	0	4 (3.8)	2 (11.8)

COVID-19: coronavirus disease 2019; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE: treatment-emergent adverse event.

a Includes patients who received odevixibat only on Study A4250-005 without going on to 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 Tables 14.3.1.2, 14.3.1.2.1.2, 14.3.1.2.4.2, and 14.3.1.2.5.2.

2.7.4.5.1.5 PFIC 分類

第 III 相併合群で発現頻度の高かった TEAE（被験者の 5%以上で発現）を、PFIC 分類（PFIC-1 及び PFIC-2）別に表 2.7.4-41 に示す。すべての TEAE 及び試験期間中に発現した重篤な有害事象を、PFIC 分類別に[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.2.2.1、Table 14.3.1.2.2.2（TEAE）、Table 14.3.1.6.2.1（重篤な有害事象）、及び Table 14.3.1.6.2.2（重篤な有害事象）に示した。

第 III 相併合群は、PFIC-1 の被験者が 36 例（30%）、PFIC-2 の被験者が 70 例（58%）であった。PFIC-1 と PFIC-2 で TEAE の発現割合は同程度であった（それぞれ 94%及び 99%）。

PFIC-1 の被験者では、PFIC-2 の被験者を比較して、最も発現割合が高かった TEAE は SOC「感染症および寄生虫症」（それぞれ 75%及び 67%）であったが、これは上気道感染（それぞれ 42%及び 23%）の発現割合が高いことに関連していた。SOC「胃腸障害」（それぞれ 69%及び 54%）では、下痢（それぞれ 36%及び 27%）及び嘔吐（31%及び 13%）での発現割合が高かった。SOC「臨床検査」（それぞれ 61%及び 51%）では、血中ビリルビン増加（それぞれ 33%及び 16%）の発現割合が高かった。注目すべきことに、SOC「肝胆道系障害」の黄疸を発現した第 III 相併合群 7 例中 6 例が PFIC-2 の被験者であった。

一般的に、PFIC-1 の被験者数が少ないため、A4250-005 試験の投与群間、A4250-005 試験及び第 III 相併合群で発現した重篤な有害事象の、基本語レベルでの PFIC 分類別の有意なサブグループ比較は不可能であった。

A4250-008 試験のコホート 2 では、PFIC-3 の被験者 7 例、突発性 PFIC の被験者 4 例、並びに PFIC-4 及び PFIC-6 の被験者が各 2 例の他のタイプの PFIC の被験者 15 例が登録された。一般的に、これらの他のタイプの PFIC の被験者で報告された TEAE と発現割合は、PFIC-1 及び PFIC-2 の被験者で報告されたものと同様であった。

15 例中 8 例で発現した事象が、判定基準（肝生化学パラメータ及び／又は国際標準比増加）の対象であり、多くの事象は基礎疾患に関連すると判定された（このうち 1 例は急性感染症に関連すると判定された）（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.2.10）。

2.7.4.5.1.6 肝機能

2.7.4.5.1.6.1 Child-Pugh 分類

第 III 相併合群で発現頻度の高かった TEAE（被験者の 5%以上で発現）を、Child-Pugh 分類（軽度、中等度、重度）別に表 2.7.4-41 に示す。報告されたすべての有害事象及び重篤な有害事象を、Child-Pugh 分類別に[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.2.7.1（TEAE）、Table 14.3.1.6.7.1（重篤な有害事象）、及び Table 14.3.1.6.7.2（重篤な有害事象）に示した。

第 III 相併合群でのベースライン時の Child-Pugh 分類別の TEAE の発現割合は、重症度が軽度及び中等度の肝障害を有する被験者で同程度であり（それぞれ 77 例中 75 例、97%及び 44 例中 43 例、98%）、重度の肝障害を有する被験者はいなかった（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 4.3.1.2.7.2）。

Child-Pugh 分類別の SOC「感染症および寄生虫症」の発現割合は、軽度の被験者と比較して中等度の被験者で高く（それぞれ 64%及び 75%）であった。SOC「胃腸障害」（それぞれ 61%及び 56%）及び SOC「臨床検査」（それぞれ 59%及び 53%）では、TEAE の発現割合は重症度が軽度及び中等度障害の被験者間で同程度であった。

第 III 相併合群の SOC「感染症および寄生虫症」では、上気道感染の重症度が軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者のそれぞれ 23%及び 36%で報告された。その他の主な TEAE は、COVID-19（重症度が軽度：14%、中等度：25%）、上咽頭炎（重症度が軽度：21%、中等度：16%）、及びインフルエンザ（重症度が軽度：16%、中等度：9%）であった。

第 III 相併合群の被験者で発現した SOC「胃腸障害」の PT では、重症度が軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者で下痢が各 30%、嘔吐がそれぞれ 14%及び 21%で報告された。

第 III 相併合群の SOC「臨床検査」では、重症度が軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者で血中ビリルビン増加が各 21%及び 32%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 12%及び 18%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 8%及び 11%、及び国際標準比増加が各 20%及び 9%で報告された。

NCI-ODWG 基準による肝機能障害についての部分集団解析では、第 III 相併合群の多くの被験者で重症度が軽度（49 例、41%）であり、次いで重度（34 例、28%）、及び中等度の肝機能障害（30 例、25%）が認められた。SOC 及び PT 別の発現割合については、2.7.4.5.1.6.2 項に示す。

2.7.4.5.1.6.2 NCI-ODWG 肝機能障害基準

Child-Pugh 分類は成人の肝硬変患者を対象に開発されたものであり、小児患者での評価に用いられることは少ない。PFIC 患者にも肝硬変が発現するが、申請者は治験手順の一環として肝硬変の有無の評価は実施しなかった。Child-Pugh スコアは、主に血清ビリルビン、血清アルブミン、及び INR の臨床検査結果により決定された。そのため、これらの試験の被験者について算出された Child-Pugh スコアに基づく肝疾患の程度は、同等のスコアを有する成人肝硬変患者の肝疾患の程度を反映していない可能性がある。NCI-ODWG 基準は PFIC 患者に用いられることは少ないが、肝障害の代替となる評価基準として用いた。これらの各スケールにより同定された肝障害の程度、及び ALT、AST、ビリルビンのベースライン値のばらつきは、本治験に組み入れられた被験者が広範囲にわたる肝障害を有していたことを示す。

NCI-ODWG 基準に基づく肝機能障害（正常、軽度、中等度、重度）別に報告された、すべての TEAE 及び試験期間中に発現した重篤な有害事象を、[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.2.8.1（TEAE）、Table 14.3.1.2.8.2（TEAE）、Table 14.3.1.6.8.1（重篤な有害事象）、及び Table 14.3.1.6.8.2（重篤な有害事象）に示した。

試験期間中に発現した重篤な有害事象は限られており、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者間では明らかな不均衡は認められなかった。

第 III 相併合群では、NCI ODWG 基準に基づくベースライン時の肝機能が正常であった被験者は 8 例（7%）であり、軽度、中等度、及び重度の肝機能障害患者はそれぞれ 49 例（41%）、30 例（25%）、及び 34 例（28%）であった。ベースライン時に軽度、中等度、及び重度の肝機能障害が認められた被験者での TEAE の発現割合は、肝機能が正常な被験者と比較して同程度であった（100%、97%、及び 97%に対して 88%）。

第 III 相併合群の SOC「感染症および寄生虫症」では、TEAE の発現割合は軽度、中等度、及び重度の肝障害を有する被験者でそれぞれ 67%、60%、及び 77%であり、肝機能が正常な被験者では 63%であった。最も多く認められた TEAE である上気道感染症の発現割合は、軽度、中等

度、及び重度の肝障害を有する被験者でそれぞれ 22%、30%、及び 35%であり、肝機能が正常な被験者では 25%であった。

SOC「胃腸障害」の TEAE の発現割合は、軽度、中等度、及び重度の肝障害を有する被験者でそれぞれ 53%、57%、及び 65%であり、肝機能正常な被験者では 63%であった。SOC「胃腸障害」では、軽度、中等度、及び重度の肝機能障害を有する被験者のうち、下痢はそれぞれ 27%、33%、及び 32%で報告され、肝機能正常な被験者では 25%であった。軽度、中等度、及び重度の肝機能障害を有する被験者のうち、嘔吐はそれぞれ 14%、13%、及び 27%で報告されたが、肝機能が正常な被験者（8 例）では嘔吐は報告されなかった。

SOC「臨床検査」の TEAE の発現割合は、軽度、中等度、及び重度の肝障害患者でそれぞれ 49%、67%、及び 59%であり、肝機能が正常な被験者で 38%であった。

試験期間中に認められたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の発現割合は、軽度、中等度、及び重度の肝障害を有する被験者でそれぞれ 10%、17%、及び 18%であり、肝機能が正常な被験者で 13%であった。国際標準比増加の発現割合は、軽度、中等度、及び重度の肝障害を有する被験者それぞれ 25%、10%、及び 9%であり、肝機能が正常な被験者で 13%であった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現割合は、軽度、中等度、及び重度の肝障害を有する被験者でそれぞれ 10%、10%、及び 9%であり、血中ビリルビン増加はそれぞれ 18%、40%、及び 27%であった。肝機能が正常な被験者では、AST 又は血中ビリルビン増加の TEAE を発現した被験者はいなかった。

NCI-ODWG 基準に基づく第 III 相併合群での TEAE の発現割合は、SOC「肝胆道系障害」で均衡していた。

2.7.4.5.1.6.3　ベースライン時のアラニンアミノトランスフェラーゼ値

第 III 相併合群で発現頻度の高かった TEAE（被験者の 5%以上で発現）を、ベースライン時の ALT 値（3×ULN 以下、3×ULN 超かつ 5×ULN 以下、5×ULN 超）別に表 2.7.4-41 に示す。

すべての TEAE 及び重篤な有害事象を、ベースライン時の ALT 値別に[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.2.9.2（TEAE）、Table 14.3.1.6.9.1（重篤な有害事象）及び Table 14.3.1.6.9.2（重篤な有害事象）に示した。

第 III 相併合群では、ベースライン時に ALT 値が 3×ULN 以下の被験者が 79 例（65%）、3×ULN 超かつ 5×ULN 以下の被験者が 23 例（19%）、及び 5×ULN 超の被験者が 19 例（16%）であった。ベースライン時の ALT 値が 3×ULN 超かつ 5×ULN 以下、及び 5×ULN 超の被験者数が少ないことは、データの解釈時に留意する必要がある。

ベースライン時の ALT 値別の TEAE の発現割合は、ベースライン時の ALT 値が 3×ULN 以下、3×ULN 超かつ 5×ULN 以下、及び 5×ULN 超の被験者で同程度であった（それぞれ 96%、100%、及び 100%）。

TEAE の発現割合が高かった SOC「感染症および寄生虫症」では、ベースライン時の ALT 値が 3×ULN 以下及び 5×ULN 超の被験者での発現割合はそれぞれ 71%及び 68%であり、ベースラインの ALT 値が 3×ULN 超かつ 5×ULN 以下の被験者（57%）と比較して高かった。主に上気道感染の発現割合が高いことと関連していた（ベースライン時の ALT 値が 3×ULN 以下、3×ULN 超かつ 5×ULN 以下、及び 5×ULN 超の被験者でそれぞれ 30%、9%、及び 42%）。

同様に、TEAE の発現割合が高かった SOC「胃腸障害」では、ベースラインの ALT 値が 3×ULN 以下及び 5×ULN 超の被験者での発現割合はそれぞれ 66%及び 53%であったが、ベースラインの ALT 値が 3×ULN 超かつ 5×ULN 以下の被験者では 35%であった。

下痢の発現割合は、ベースライン時の ALT 値が 3×ULN 以下、3×ULN 超かつ 5×ULN 以下、5×ULN 超の被験者でそれぞれ 33%、9%、及び 42%であった。嘔吐の発現割合はそれぞれ 18%、13%、及び 16%であった。便秘の発現割合はそれぞれ 10%、0%、及び 0%であった。

SOC「臨床検査」では、ベースライン時の ALT が 5×ULN 超の被験者（79%）で TEAE の総発現割合が最も高かったのに対し、ベースライン時の ALT 値が 3×ULN 以下、3×ULN 超かつ 5×ULN 以下の被験者ではそれぞれ 53%及び 44%であった。

報告された血中ビリルビン増加の発現割合は、ベースライン時の ALT 値が 3×ULN 以下、3×ULN 超かつ 5×ULN 以下、5×ULN 超の被験者でそれぞれ 22%、30%、及び 32%であり、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の発現割合はそれぞれ 10%、13%、及び 32%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現割合はそれぞれ 6%、13%、及び 16%、並びに国際標準比増加の発現割合はそれぞれ 17%、4%、及び 26%であった。

2.7.4.5.1.6.4 ベースライン時の総ビリルビン値

第 III 相併合群で発現頻度の高かった TEAE（被験者の 5%以上で発現）を、ベースライン時の総ビリルビン値（3×ULN 以下、3×ULN 超かつ 5×ULN 以下、5×ULN 超）別に表 2.7.4-41 に示す。すべての TEAE 及び重篤な有害事象をベースラインの総ビリルビンレベル別に[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.2.10.1（TEAE）、Table 14.3.1.6.10.1（重篤な有害事象）、及び Table 14.3.1.6.10.2（重篤な有害事象）に示した。

第 III 相併合群では、ベースライン時の総ビリルビン値が 3×ULN 以下の被験者は 86 例（71%）、3×ULN 超かつ 5×ULN 以下の被験者は 17 例（14%）、及び 5×ULN 超の被験者は 18 例（15%）であった。ベースラインのレベルが 3×ULN 超かつ 5×ULN 以下及び 5×ULN 超の被験者が少ないことは、データの解釈時に留意する必要がある。

全体的な TEAE の発現割合は、ベースライン時の総ビリルビン値が 3×ULN 以下、3×ULN 超かつ 5×ULN 以下、及び 5×ULN 超の被験者でそれぞれ 98%、100%、及び 94%であった。

SOC「感染症および寄生虫症」での TEAE の発現割合は、ベースライン時の総ビリルビン値が 3×ULN 以下、3×ULN 超かつ 5×ULN 以下、5×ULN 超の被験者でそれぞれ 65%、77%、及び 72%であり、最も多く報告のあった上気道感染の発現割合はそれぞれ 26%、29%、及び 39%であった。

SOC「胃腸障害」での TEAE の発現割合は、ベースライン時の総ビリルビン値が 3×ULN 以下、3×ULN 超かつ 5×ULN 以下、5×ULN 超の被験者でそれぞれ 56%、47%、及び 78%であった。ベースライン時の総ビリルビン値が 3×ULN 以下、3×ULN 超かつ 5×ULN 以下、5×ULN 超の被験者で認められた下痢の発現割合はそれぞれ 13%、24%、及び 28%、嘔吐の発現割合はそれぞれ 13%、24%、及び 28%、並びに便秘の発現割合はそれぞれ 8%、6%、及び 11%であった。

SOC「臨床検査」での TEAE の発現割合は、ベースライン時の総ビリルビン値が 3×ULN 以下、3×ULN 超かつ 5×ULN 以下、5×ULN 超の被験者でそれぞれ 55%、47%、及び 67%であった。ベースライン時の総ビリルビン値が 3×ULN 以下、3×ULN 超かつ 5×ULN 以下、5×ULN

超の被験者で認められた血中ビリルビン増加の発現割合は、それぞれ 24%、12%、及び 39%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加はそれぞれ 13%、12%、及び 22%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加はそれぞれ 9%、6%、及び 11%、並びに国際標準比増加はそれぞれ 19%、0%、及び 17%であった。

表 2.7.4-41　5%以上の被験者に発現した TEAE（PFIC タイプ別、Child-Pugh 分類、及びベースライン時の LFT 別）（A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Study A4250-005 Placebo (N=20) n (%)	Studies A4250-005/ A4250-008 pooled										
			PFIC Type		Child-Pugh Classification[b]		Baseline ALT			Baseline Total Bilirubin		
		Odevixibat All Doses[a] (N=121) n (%)	Type 1 (N=36) n (%)	Type 2 (N=70) n (%)	Mild (N=77) n (%)	Moderate (N=44) n (%)	≤ 3 × ULN (N=79) n (%)	> 3 and ≤ 5 × ULN (N=23) n (%)	> 5 × ULN (N=19) n (%)	≤ 3 × ULN (N=86) n (%)	> 3 and ≤ 5 × ULN (N=17) n (%)	> 5 × ULN (N=18) n (%)
有害事象	17 (85.0)	118 (97.5)	34 (94.4)	69 (98.6)	75 (97.4)	43 (97.7)	76 (96.2)	23 (100.0)	19 (100.0)	84 (97.7)	17 (100.0)	17 (94.4)
感染症および寄生虫症	12 (60.0)	82 (67.8)	27 (75.0)	47 (67.1)	49 (63.6)	33 (75.0)	56 (70.9)	13 (56.5)	13 (68.4)	56 (65.1)	13 (76.5)	13 (72.2)
上気道感染	3 (15.0)	34 (28.1)	15 (41.7)	16 (22.9)	18 (23.4)	16 (36.4)	24 (30.4)	2 (8.7)	8 (42.1)	22 (25.6)	5 (29.4)	7 (38.9)
上咽頭炎	1 (5.0)	23 (19.0)	6 (16.7)	14 (20.0)	16 (20.8)	7 (15.9)	13 (16.5)	4 (17.4)	6 (31.6)	19 (22.1)	2 (11.8)	2 (11.1)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	22 (18.9)	10 (27.8)	9 (12.9)	11 (14.3)	11 (25.0)	16 (20.3)	4 (17.4)	2 (10.5)	12 (14.0)	7 (41.2)	3 (16.7)
インフルエンザ	2 (10.0)	16 (13.2)	5 (13.9)	10 (14.3)	12 (15.6)	4 (9.1)	9 (11.4)	2 (8.7)	5 (26.3)	12 (14.0)	2 (11.8)	2 (11.1)
胃腸炎	0	14 (11.6)	4 (11.1)	8 (11.4)	7 (9.1)	7 (15.9)	10 (12.7)	2 (8.7)	2 (10.5)	10 (11.6)	2 (11.8)	2 (11.1)
ウイルス感染	1 (5.0)	13 (10.7)	3 (8.3)	9 (12.9)	7 (9.1)	6 (13.6)	10 (12.7)	0	3 (15.8)	8 (9.3)	1 (5.9)	4 (22.2)
耳感染	0	8 (6.6)	3 (8.3)	4 (5.7)	4 (5.2)	4 (9.1)	6 (7.6)	1 (4.3)	1 (5.3)	5 (5.8)	2 (11.8)	1 (5.6)
中耳炎	0	8 (6.6)	1 (2.8)	6 (8.6)	5 (6.5)	3 (6.8)	5 (6.3)	0	3 (15.8)	6 (7.0)	1 (5.9)	1 (5.6)
水痘	0	8 (6.6)	1 (2.8)	7 (10.0)	4 (5.2)	4 (9.1)	2 (2.5)	2 (8.7)	4 (21.1)	5 (5.8)	2 (11.8)	1 (5.6)
扁桃炎	1 (5.0)	7 (5.8)	3 (8.3)	4 (5.7)	3 (3.9)	4 (9.1)	5 (6.3)	0	2 (10.5)	4 (4.7)	0	3 (16.7)
気管支炎	0	6 (5.0)	0	5 (7.1)	4 (5.2)	2 (4.5)	3 (3.8)	1 (4.3)	2 (10.5)	5 (5.8)	1 (5.9)	0
胃腸障害	6 (30.0)	70 (57.9)	25 (69.4)	38 (54.3)	43 (55.8)	27 (61.4)	52 (65.8)	8 (34.8)	10 (52.6)	48 (55.8)	8 (47.1)	14 (77.8)
下痢	1 (5.0)	36 (29.8)	13 (36.1)	19 (27.1)	23 (29.9)	13 (29.5)	26 (32.9)	2 (8.7)	8 (42.1)	25 (29.1)	4 (23.5)	7 (38.9)
嘔吐	0	20 (16.5)	11 (30.6)	9 (12.9)	11 (14.3)	9 (20.5)	14 (17.7)	3 (13.0)	3 (15.8)	11 (12.8)	4 (23.5)	5 (27.8)
便秘	4 (20.0)	10 (8.3)	5 (13.9)	5 (7.1)	7 (9.1)	3 (6.8)	10 (12.7)	0	0	7 (8.1)	1 (5.9)	2 (11.1)
腹痛	0	9 (7.4)	2 (5.6)	6 (8.6)	6 (7.8)	3 (6.8)	6 (7.6)	1 (4.3)	2 (10.5)	6 (7.0)	0	3 (16.7)
齲歯	0	6 (5.0)	0	6 (8.6)	5 (6.5)	1 (2.3)	5 (6.3)	0	1 (5.3)	6 (7.0)	0	0

表 2.7.4-41　5%以上の被験者に発現した TEAE（PFIC タイプ別、Child-Pugh 分類、及びベースライン時の LFT 別）（A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Study A4250-005 Placebo (N=20) n (%)	Studies A4250-005/ A4250-008 pooled										
			PFIC Type		Child-Pugh Classification[b]		Baseline ALT			Baseline Total Bilirubin		
		Odevixibat All Doses[a] (N=121) n (%)	Type 1 (N=36) n (%)	Type 2 (N=70) n (%)	Mild (N=77) n (%)	Moderate (N=44) n (%)	≤ 3 × ULN (N=79) n (%)	> 3 and ≤ 5 × ULN (N=23) n (%)	> 5 × ULN (N=19) n (%)	≤ 3 × ULN (N=86) n (%)	> 3 and ≤ 5 × ULN (N=17) n (%)	> 5 × ULN (N=18) n (%)
臨床検査	4 (20.0)	67 (55.4)	22 (61.1)	36 (51.4)	41 (53.2)	26 (59.1)	42 (53.2)	10 (43.5)	15 (78.9)	47 (54.7)	8 (47.1)	12 (66.7)
血中ビリルビン増加	2 (10.0)	30 (24.8)	12 (33.3)	11 (15.7)	16 (20.8)	14 (31.8)	17 (21.5)	7 (30.4)	6 (31.6)	21 (24.4)	2 (11.8)	7 (38.9)
国際標準比増加	1 (5.0)	19 (15.7)	5 (13.9)	12 (17.1)	15 (19.5)	4 (9.1)	13 (16.5)	1 (4.3)	5 (26.3)	16 (18.6)	0	3 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)	17 (14.0)	5 (13.9)	8 (11.4)	9 (11.7)	8 (18.2)	8 (10.1)	3 (13.0)	6 (31.6)	11 (12.8)	2 (11.8)	4 (22.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)	11 (9.1)	2 (5.6)	6 (8.6)	6 (7.8)	5 (11.4)	5 (6.3)	3 (13.0)	3 (15.8)	8 (9.3)	1 (5.9)	2 (11.1)
ビタミンD減少	0	6 (5.0)	3 (8.3)	3 (4.3)	4 (5.2)	2 (4.5)	4 (5.1)	0	2 (10.5)	4 (4.7)	0	2 (11.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (20.0)	49 (40.5)	17 (47.2)	29 (41.4)	30 (39.0)	19 (43.2)	30 (38.0)	6 (26.1)	13 (68.4)	35 (40.7)	5 (29.4)	9 (50.0)
咳嗽	3 (15.0)	28 (23.1)	9 (25.0)	17 (24.3)	18 (23.4)	10 (22.7)	18 (22.8)	1 (4.3)	9 (47.4)	20 (23.3)	3 (17.6)	5 (27.8)
鼻出血	1 (5.0)	12 (9.9)	6 (16.7)	5 (7.1)	6 (7.8)	6 (13.6)	5 (6.3)	4 (17.4)	3 (15.8)	6 (7.0)	2 (11.8)	4 (22.2)
鼻漏	0	7 (5.8)	1 (2.8)	6 (8.6)	5 (6.5)	2 (4.5)	4 (5.1)	0	3 (15.8)	7 (8.1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (25.0)	45 (37.2)	17 (47.2)	24 (34.3)	25 (32.5)	20 (45.5)	27 (34.2)	9 (39.1)	9 (47.4)	30 (34.9)	7 (41.2)	8 (44.4)
発熱	5 (25.0)	40 (33.1)	13 (36.1)	23 (32.9)	24 (31.2)	16 (36.4)	24 (30.4)	7 (30.4)	9 (47.4)	29 (33.7)	5 (29.4)	6 (33.3)
皮膚および皮下組織障害	6 (30.0)	37 (30.6)	7 (19.4)	25 (35.7)	24 (31.2)	13 (29.5)	22 (27.8)	7 (30.4)	8 (42.1)	28 (32.6)	3 (17.6)	6 (33.3)
そう痒症	1 (5.0)	19 (15.7)	5 (13.9)	11 (15.7)	11 (14.3)	8 (18.2)	11 (13.9)	3 (13.0)	5 (26.3)	14 (16.3)	1 (5.9)	4 (22.2)

表 2.7.4-41　5%以上の被験者に発現した TEAE（PFIC タイプ別、Child-Pugh 分類、及びベースライン時の LFT 別）（A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Study A4250-005 Placebo (N=20) n (%)	Studies A4250-005/ A4250-008 pooled										
		Odevixibat All Doses[a] (N=121) n (%)	PFIC Type		Child-Pugh Classification[b]		Baseline ALT			Baseline Total Bilirubin		
			Type 1 (N=36) n (%)	Type 2 (N=70) n (%)	Mild (N=77) n (%)	Moderate (N=44) n (%)	≤ 3 × ULN (N=79) n (%)	> 3 and ≤ 5 × ULN (N=23) n (%)	> 5 × ULN (N=19) n (%)	≤ 3 × ULN (N=86) n (%)	> 3 and ≤ 5 × ULN (N=17) n (%)	> 5 × ULN (N=18) n (%)
代謝および栄養障害	3 (15.0)	28 (23.1)	9 (25.0)	12 (17.1)	18 (23.4)	10 (22.7)	20 (25.3)	4 (17.4)	4 (21.1)	19 (22.1)	7 (41.2)	2 (11.1)
ビタミンD欠乏	1 (5.0)	13 (10.7)	4 (11.1)	5 (7.1)	9 (11.7)	4 (9.1)	11 (13.9)	2 (8.7)	0	9 (10.5)	3 (17.6)	1 (5.6)
ビタミンE欠乏	0	6 (5.0)	3 (8.3)	3 (4.3)	3 (3.9)	3 (6.8)	4 (5.1)	1 (4.3)	1 (5.3)	4 (4.7)	2 (11.8)	0
血液およびリンパ系障害	1 (5.0)	27 (22.3)	9 (25.0)	13 (18.6)	14 (18.2)	13 (29.5)	18 (22.8)	5 (21.7)	4 (21.1)	16 (18.6)	6 (35.3)	5 (27.8)
脾腫	0	11 (9.1)	4 (11.1)	6 (8.6)	3 (3.9)	8 (18.2)	7 (8.9)	2 (8.7)	2 (10.5)	4 (4.7)	5 (29.4)	2 (11.1)
貧血	0	6 (5.0)	2 (5.6)	0	4 (5.2)	2 (4.5)	4 (5.1)	2 (8.7)	0	5 (5.8)	0	1 (5.6)
肝胆道系障害	0	24 (19.8)	8 (22.2)	15 (21.4)	11 (14.3)	13 (29.5)	12 (15.2)	3 (13.0)	9 (47.4)	14 (16.3)	6 (35.3)	4 (22.2)
肝腫大	0	7 (5.8)	4 (11.1)	3 (4.3)	3 (3.9)	4 (9.1)	5 (6.3)	1 (4.3)	1 (5.3)	4 (4.7)	2 (11.8)	1 (5.6)
黄疸	0	7 (5.8)	1 (2.8)	6 (8.6)	2 (2.6)	5 (11.4)	2 (2.5)	1 (4.3)	4 (21.1)	3 (3.5)	2 (11.8)	2 (11.1)
耳および迷路障害	1 (5.0)	9 (7.4)	3 (8.3)	5 (7.1)	4 (5.2)	5 (11.4)	6 (7.6)	0	3 (15.8)	5 (5.8)	1 (5.9)	3 (16.7)
耳痛	1 (5.0)	6 (5.0)	2 (5.6)	4 (5.7)	2 (2.6)	4 (9.1)	3 (3.8)	0	3 (15.8)	3 (3.5)	0	3 (16.7)

COVID-19: coronavirus disease 2019; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis; TEAE: treatment-emergent adverse event; ULN; upper limit of normal.

a 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.

b No patients met the Child-Pugh classification of severe at baseline.

MedDRA ver. 26.0

Data cutoff: [redacted]20[redacted].

Source: [5.3.5.3-5] PFIC ISS Tables 14.3.1.2, 14.3.1.2.2.2, 14.3.1.2.7.2, 14.3.1.2.9.2, 14.3.1.2.10.2.

2.7.4.5.1.7 胆汁酸塩輸出ポンプサブタイプ

すべての TEAE 及び重篤な有害事象を BSEP サブタイプ（1、2、3）別に[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.2.12.1（TEAE）、Table 14.3.1.2.12.2（TEAE）、Table 14.3.1.6.12.1（重篤な有害事象）、及び Table 14.3.1.6.12.2（重篤な有害事象）に示した。

第 III 相併合群の BSEP サブタイプが利用可能な 70 例中、BSEP サブタイプ 1 が 21 例（30%）、BSEP サブタイプ 2 が 47 例（67%）、及び BSEP サブタイプ 3 が 2 例（3%）であった。

TEAE の発現割合は、BSEP サブタイプ 1 及び 2 の被験者（両部分集団ともに 100%）で同じであり、BSEP サブタイプ 3 の被験者は 2 例中 1 例（50%）に TEAE が認められた。概して。各サブカテゴリーの被験者数が少ないため、SOC での BSEP サブタイプ別で有意な部分集団比較は出来なかった。

BSEP サブタイプ 1 と BSEP サブタイプ 2 では、最も多くみられた SOC「感染症および寄生虫症」（それぞれ 67%及び 70%）、SOC「胃腸障害」（それぞれ 52%及び 57%）、並びに SOC「臨床検査」（それぞれ 52%及び 51%）において、TEAE の発現割合は概ね同程度であった。

2.7.4.5.1.8 診断からの経過時間

すべての TEAE 及び重篤な有害事象を、PFIC 診断からの期間別（3 年以下、3 年超 6 年以下、6 年超）に、[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.2.11.1（TEAE）、Table 14.3.1.2.11.2（TEAE）、Table 14.3.1.6.11.1（重篤な有害事象）、及び Table 14.3.1.6.11.2（重篤な有害事象）に示した。

第 III 相併合群では、PFIC 診断からの経過時間が 3 年以下、3 年超 6 年以下、6 年超の被験者は、それぞれ 75 例（62%）、21 例（17%）、及び 25 例（21%）であった。PFIC 診断からの経過時間別の TEAE の発現割合は同程度であった（それぞれ 97%、100%、及び 96%）。概して 3 年超 6 年以下、6 年超の被験者が少なかったため、SOC 及び PT レベルでの PFIC 診断からの期間別、A4250-005 試験の投与群間別、並びに A4250-005 試験及び第 III 相併合群の重篤な有害事象別では臨床的に有意な部分集団比較は出来なかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 実施地域（医療環境）

A4250-005 試験及び第 III 相併合群で報告された有害事象を地域別（米国、欧州、その他の地域）別に[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.2.3.1 及び Table 14.3.1.2.3.2 に示した。A4250-005 試験及び第 III 相併合群で報告された重篤な有害事象は、地域別に[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.6.3.1 及び Table 14.3.1.6.3.2 に示した。

第 III 相併合群では、多くの被験者（63 例、52%）が欧州の医療機関で登録され、次いでその他の地域（40 例、33%）、及び米国（18 例、15%）で登録された。

欧州、米国、及びその他の地域での TEAE の発現割合は概ね同程度（それぞれ 95%、100%、及び 100%）であった。

TEAE の発現割合は、SOC「胃腸障害」（それぞれ 56%、60%、及び 61%）、SOC「臨床検査」（それぞれ 56%、53%、及び 61%）、並びに SOC「感染症および寄生虫症」（それぞれ 67%、

73%、及び 61%）は欧州、米国、及びその他の地域で同程度であったが、米国での被験者数が少なかったため、有意な部分集団比較を行うことが出来なかった。

2.7.4.5.2.2 PFIC 併用投与

2.7.4.5.2.2.1 UDCA 又はリファンピシン

第 III 相併合群で発現頻度の高かった TEAE（被験者の 5%以上で発現）を、UDCA 又はリファンピシンの併用投与（あり、なし）別に表 2.7.4-42 に示す。すべての TEAE 及び重篤な有害事象を UDCA 又はリファンピシンの併用（あり、なし）別に[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.2.15.1（TEAE）、Table 14.3.1.6.15.1（重篤な有害事象）、及び Table 14.3.1.6.15.2（重篤な有害事象）示した。

第 III 相併合群では、UDCA 又はリファンピシンの併用投与ありが 102 例（84%）、UDCA 又はリファンピシンの併用投与なしが 19 例（16%）であった。TEAE の全体的な発現割合は、これらの 2 群間で同程度であった（UDCA 又はリファンピシンの併用投与あり及び併用投与なしの被験者で、それぞれ 97%及び 100%）。群間での被験者数が異なるため、その他の比較は実施されなかった。

2.7.4.5.2.2.2 UDCA

第 III 相併合群で発現頻度の高かった TEAE（被験者の 5%以上で発現）を UDCA の併用投与（あり、なし）別に表 2.7.4-42 に示す。すべての TEAE 及び重篤な有害事象は、UDCA の併用投与（あり、なし）別に[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.2.13.1（TEAE）、Table 14.3.1.6.13.1（重篤な有害事象）及び Table 14.3.1.6.13.2（重篤な有害事象）に示した。

第 III 相併合群では、UDCA の併用投与ありが 89 例（74%）、UDCA の併用投与なしが 32 例（26%）であった。TEAE の全体的な発現割合はこれらの 2 群間で同程度であった（UDCA の併用あり及び併用なしの被験者で、それぞれ 97%及び 100%）。群間での被験者数が異なるため、その他の比較は実施されなかった。

2.7.4.5.2.2.3 リファンピシン

第 III 相併合群で発現頻度の高かった TEAE（被験者の 5%以上で発現）を、リファンピシン併用投与（あり、なし）別に表 2.7.4-42 に示す。すべての TEAE 及び重篤な有害事象をリファンピシン併用投与（あり、なし）別に[5.3.5.3-5] ISS Table 14.3.1.2.14.1（TEAE）、Table 14.3.1.6.14.1（重篤な有害事象）、及び Table 14.3.1.6.14.2（重篤な有害事象）に示した。

第 III 相併合群では、リファンピシン併用投与ありの被験者は 75 例（62%）、併用投与なしの被験者は 46 例（38%）であった。

リファンピシン併用投与被験者での TEAE の発現割合は、併用投与なしの被験者と同程度であった（それぞれ 96%及び 100%）。

SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE の発現割合はリファンピシン併用投与ありの被験者で併用投与なしの被験者と比較してわずかに高く（それぞれ 71%及び 63%）、これは COVID-19 の発現割合（それぞれ 23%及び 11%）及びウイルス感染の発現割合（それぞれ 15%及び 4%）が高いことに関連していた。

SOC「臨床検査」での TEAE の発現割合は、リファンピシン併用投与あり及び併用投与なしの被験者で同程度であった（それぞれ 56%及び 54%）。

SOC「胃腸障害」での TEAE の発現割合は、リファンピシン併用投与なしの被験者と比べて、リファンピシン併用投与ありの被験者で低かった（それぞれ 72%及び 49%）。下痢の発現割合は、リファンピシン併用投与なしの被験者と比べて、リファンピシン併用投与ありの被験者で低かった（それぞれ 46%及び 20%）。SOC「胃腸障害」で多くみられた TEAE である嘔吐及び便秘については、リファンピシン併用投与の有無に関わらず、発現割合は概ね同程度であった。

リファンピシンを併用投与していない被験者数が少ないことから、A4250-005 試験の投与群間別、A4250-005 試験及び第 III 相併合群では重篤な有害事象について有意な部分集団比較はできなかった。

表 2.7.4-42　PFIC 併用療法期間中に 5%以上の被験者に発現した TEAE（A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Study A4250-005 Placebo (N=20) n (%)	Studies A4250-005/ A4250-008 pooled						
		Odevixibat All Doses[a] (N=121) n (%)	UDCA		Rifampicin		UDCA and/or Rifampicin	
			Yes (N=89) n (%)	No (N=32) n (%)	Yes (N=75) n (%)	No (N=46) n (%)	Yes (N=102) n (%)	No (N=19) n (%)
有害事象	17 (85.0)	118 (97.5)	86 (96.6)	32 (100.0)	72 (96.0)	46 (100.0)	99 (97.1)	19 (100.0)
感染症および寄生虫症	12 (60.0)	82 (67.8)	63 (70.8)	19 (59.4)	53 (70.7)	29 (63.0)	71 (69.6)	11 (57.9)
上気道感染	3 (15.0)	34 (28.1)	24 (27.0)	10 (31.3)	19 (25.3)	15 (32.6)	27 (26.5)	7 (36.8)
上咽頭炎	1 (5.0)	23 (19.0)	16 (18.0)	7 (21.9)	13 (17.3)	10 (21.7)	19 (18.6)	4 (21.1)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	22 (18.9)	16 (18.0)	6 (18.8)	17 (22.7)	5 (10.9)	20 (19.6)	2 (10.5)
インフルエンザ	2 (10.0)	16 (13.2)	13 (14.6)	3 (9.4)	6 (8.0)	10 (21.7)	13 (12.7)	3 (15.8)
胃腸炎	0	14 (11.6)	13 (14.6)	1 (3.1)	10 (13.3)	4 (8.7)	13 (12.7)	1 (5.3)
ウイルス感染	1 (5.0)	13 (10.7)	10 (11.2)	3 (9.4)	11 (14.7)	2 (4.3)	13 (12.7)	0
耳感染	0	8 (6.6)	4 (4.5)	4 (12.5)	5 (6.7)	3 (6.5)	6 (5.9)	2 (10.5)
中耳炎	0	8 (6.6)	5 (5.6)	3 (9.4)	2 (2.7)	6 (13.0)	5 (4.9)	3 (15.8)
水痘	0	8 (6.6)	7 (7.9)	1 (3.1)	6 (8.0)	2 (4.3)	8 (7.8)	0
扁桃炎	1 (5.0)	7 (5.8)	6 (6.7)	1 (3.1)	4 (5.3)	3 (6.5)	6 (5.9)	1 (5.3)
気管支炎	0	6 (5.0)	5 (5.6)	1 (3.1)	3 (4.0)	3 (6.5)	5 (4.9)	1 (5.3)
胃腸障害	6 (30.0)	70 (57.9)	48 (53.9)	22 (68.8)	37 (49.3)	33 (71.7)	55 (53.9)	15 (78.9)
下痢	1 (5.0)	36 (29.8)	25 (28.1)	11 (34.4)	15 (20.0)	21 (45.7)	29 (28.4)	7 (36.8)
嘔吐	0	20 (16.5)	12 (13.5)	8 (25.0)	12 (16.0)	8 (17.4)	16 (15.7)	4 (21.1)
便秘	4 (20.0)	10 (8.3)	6 (6.7)	4 (12.5)	6 (8.0)	4 (8.7)	7 (6.9)	3 (15.8)
腹痛	0	9 (7.4)	6 (6.7)	3 (9.4)	5 (6.7)	4 (8.7)	8 (7.8)	1 (5.3)
齲歯	0	6 (5.0)	5 (5.6)	1 (3.1)	3 (4.0)	3 (6.5)	5 (4.9)	1 (5.3)

表 2.7.4-42　PFIC 併用療法期間中に 5%以上の被験者に発現した TEAE（A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Study A4250-005 Placebo (N=20) n (%)	Studies A4250-005/ A4250-008 pooled							
		Odevixibat All Doses[a] (N=121) n (%)	UDCA		Rifampicin		UDCA and/or Rifampicin	
			Yes (N=89) n (%)	No (N=32) n (%)	Yes (N=75) n (%)	No (N=46) n (%)	Yes (N=102) n (%)	No (N=19) n (%)
臨床検査	4 (20.0)	67 (55.4)	52 (58.4)	15 (46.9)	42 (56.0)	25 (54.3)	56 (54.9)	11 (57.9)
血中ビリルビン増加	2 (10.0)	30 (24.8)	24 (27.0)	6 (18.8)	19 (25.3)	11 (23.9)	25 (24.5)	5 (26.3)
国際標準比増加	1 (5.0)	19 (15.7)	16 (18.0)	3 (9.4)	13 (17.3)	6 (13.0)	17 (16.7)	2 (10.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)	17 (14.0)	11 (12.4)	6 (18.8)	6 (8.0)	11 (23.9)	12 (11.8)	5 (26.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)	11 (9.1)	8 (9.0)	3 (9.4)	5 (6.7)	6 (13.0)	8 (7.8)	3 (15.8)
ビタミンD減少	0	6 (5.0)	4 (4.5)	2 (6.3)	4 (5.3)	2 (4.3)	4 (3.9)	2 (10.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (20.0)	49 (40.5)	33 (37.1)	16 (50.0)	25 (33.3)	24 (52.2)	39 (38.2)	10 (52.6)
咳嗽	3 (15.0)	28 (23.1)	20 (22.5)	8 (25.0)	12 (16.0)	16 (34.8)	22 (21.6)	6 (31.6)
鼻出血	1 (5.0)	12 (9.9)	6 (6.7)	6 (18.8)	7 (9.3)	5 (10.9)	8 (7.8)	4 (21.1)
鼻漏	0	7 (5.8)	4 (4.5)	3 (9.4)	6 (8.0)	1 (2.2)	6 (5.9)	1 (5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (25.0)	45 (37.2)	30 (33.7)	15 (46.9)	27 (36.0)	18 (39.1)	38 (37.3)	7 (36.8)
発熱	5 (25.0)	40 (33.1)	28 (31.5)	12 (37.5)	24 (32.0)	16 (34.8)	34 (33.3)	6 (31.6)
皮膚および皮下組織障害	6 (30.0)	37 (30.6)	23 (25.8)	14 (43.8)	20 (26.7)	17 (37.0)	27 (26.5)	10 (52.6)
そう痒症	1 (5.0)	19 (15.7)	11 (12.4)	8 (25.0)	9 (12.0)	10 (21.7)	13 (12.7)	6 (31.6)
代謝および栄養障害	3 (15.0)	28 (23.1)	15 (16.9)	13 (40.6)	10 (13.3)	18 (39.1)	18 (17.6)	10 (52.6)
ビタミンD欠乏	1 (5.0)	13 (10.7)	6 (6.7)	7 (21.9)	4 (5.3)	9 (19.6)	7 (6.9)	6 (31.6)
ビタミンE欠乏	0	6 (5.0)	3 (3.4)	3 (9.4)	4 (5.3)	2 (4.3)	4 (3.9)	2 (10.5)
血液およびリンパ系障害	1 (5.0)	27 (22.3)	19 (21.3)	8 (25.0)	11 (14.7)	16 (34.8)	21 (20.6)	6 (31.6)
脾腫	0	11 (9.1)	7 (7.9)	4 (12.5)	6 (8.0)	5 (10.9)	9 (8.8)	2 (10.5)
貧血	0	6 (5.0)	5 (5.6)	1 (3.1)	2 (2.7)	4 (8.7)	5 (4.9)	1 (5.3)
肝胆道系障害	0	24 (19.8)	17 (19.1)	7 (21.9)	12 (16.0)	12 (26.1)	20 (19.6)	4 (21.1)
肝腫大	0	7 (5.8)	6 (6.7)	1 (3.1)	5 (6.7)	2 (4.3)	7 (6.9)	0
黄疸	0	7 (5.8)	3 (3.4)	4 (12.5)	5 (6.7)	2 (4.3)	5 (4.9)	2 (10.5)

表 2.7.4-42 PFIC 併用療法期間中に 5%以上の被験者に発現した TEAE（A4250-005 及び A4250-008 試験併合：安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Study A4250-005 Placebo (N=20) n (%)	Studies A4250-005/ A4250-008 pooled							
		Odevixibat All Doses[a] (N=121) n (%)	UDCA		Rifampicin		UDCA and/or Rifampicin	
			Yes (N=89) n (%)	No (N=32) n (%)	Yes (N=75) n (%)	No (N=46) n (%)	Yes (N=102) n (%)	No (N=19) n (%)
耳および迷路障害	1 (5.0)	9 (7.4)	7 (7.9)	2 (6.3)	4 (5.3)	5 (10.9)	7 (6.9)	2 (10.5)
耳痛	1 (5.0)	6 (5.0)	5 (5.6)	1 (3.1)	2 (2.7)	4 (8.7)	5 (4.9)	1 (5.3)

COVID-19: coronavirus disease 2019; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis; TEAE: treatment-emergent adverse event; UDCA: ursodeoxycholic acid.

[a] 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 Tables 14.3.1.2, 14.3.1.2.13.2, 14.3.1.2.14.2, and 14.3.1.2.15.2.

2.7.4.5.2.3 胆道再建術

A4250-005 試験及び第 III 相併合群で報告された TEAE を、胆道再建術のカテゴリー別（胆道再建術の実施の有無別）に[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.2.17.1 及び Table 14.3.1.2.17.2 に示した。

A4250-005 試験及び第 III 相併合群で報告された重篤な有害事象を、胆道再建術のカテゴリー別（胆道再建術の実施の有無別）に[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.6.17.1 及び Table 14.3.1.6.17.2 に示した。

第 III 相併合群では、121 例中 18 例（15%）が odevixibat 投与前に胆道再建術を受けていたため、SOC 別に TEAE の発現割合を評価する際に注意が必要である。

TEAE の発現割合は、胆道再建術を受けた被験者と受けていない被験者間で同程度であった（それぞれ 94%及び 98%）。最も多く確認された SOC「感染症および寄生虫症」（それぞれ 56%及び 70%）、SOC「胃腸障害」（それぞれ 56%及び 58%）、及び SOC「臨床検査」（それぞれ 50%及び 56%）でも TEAE の発現割合は、胆道再建術を受けた被験者と受けていない被験者間で同程度であった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

Odevixibat は *in vitro* でシトクロム P450（CYP）酵素を誘導しなかった。非臨床での *in vitro* データは、odevixibat が腸で CYP3A4 を阻害する可能性があることを示唆していた。そのため、ミダゾラムを指標プローブ基質として用いることにより、odevixibat が *in vivo* で CYP3A4 を阻害するかを評価するための DDI 試験（A4250-013 試験）が計画された。本治験のパート A では、ミダゾラムと odevixibat を 1 日 1 回 4 日間投与した場合、ミダゾラム単独投与時と比較して、ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの血漿中曝露量がそれぞれ約 30%及び 20%未満減少した。これらの結果は、odevixibat による CYP3A4 の臨床的に有意な阻害とは一致しなかった。odevixibat とミダゾラムとの間に臨床的に有意な相互作用は認められなかった。

非臨床データでは、odevixibat が P-gp の基質であることが示された。これに基づき、DDI 試験のパート B では、イトラコナゾールが odevixibat の PK に及ぼす影響を評価できるようデザインされた。イトラコナゾール及び odevixibat を 1 日 1 回 5 日間併用投与したところ、odevixibat 7.2 mg 単回経口投与時と比較して血漿中曝露量が約 50%～60%増加した。イトラコナゾールによる P-gp 輸送系の阻害は、odevixibat の全身曝露量をわずかに増加させる可能性があるが、odevixibat の曝露量が最小限であることを考慮すると、この相互作用は臨床的に重要ではないと考えられた。

Odevixibat は、糞便からの胆汁酸排泄を増加させることによって脂溶性経口避妊薬の吸収を阻害する可能性があるという仮説が立てられたため、COC EE（0.03 mg）/LVN（0.15 mg）の PK に対する odevixibat の潜在的な影響を評価するために DDI 試験（A4250-022 試験）が実施された。odevixibat 3 mg QD を 1 日 1 回 6 日間投与したが後に EE/LVN の単回投与したところ、脂溶性 COC の曝露量に臨床的に重大な影響は認められなかった。

その他のトランスポーターを介した相互作用は *in vitro* では確認されなかった。

UDCA 又はリファンピシンとの相互作用試験は実施されていない。

臨床試験では、odevixibat を投与された一部の被験者で脂溶性ビタミン濃度低下が観察されたため、脂溶性ビタミンの濃度をモニタリングする必要がある。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

Odevixibat 臨床開発プログラムの第 II 相及び第 III 相試験期間中に妊娠が認められた被験者はいなかった。

妊娠中のニュージーランド白ウサギに対し、妊娠 6～19 日目に odevixibat をヒトの臨床曝露量の 1.1 倍［0 時間から 24 時間までの血漿中 odevixibat 濃度対時間曲線下面積（AUC_{0-24}）に基づく］を投与したところ、すべての用量群で計 7 例の胎児（odevixibat 曝露群の全胎児の 1.3%）に心血管系の異常（心室憩室、小心室、及び拡張した大動脈弓等）が認められた。妊娠中のラットに odevixibat を投与した際には、このような奇形は観察されなかった。しかし、ウサギで認められた所見より、odevixibat の心血管系の発達に対する影響を除外することはできない。

妊娠中及び避妊法を使用していない妊娠可能な女性への odevixibat の投与は推奨されない。妊娠可能な女性は、odevixibat による治療を受ける際には、効果的な避妊法を用いる必要がある。

Odevixibat 又はその代謝物がヒト乳汁中に排泄されるかどうかは不明であり、odevixibat の動物乳中への排泄に関する情報は不十分である。新生児／乳児に対するリスクは除外できない。授乳を中止するか、又は odevixibat による治療を中止／中断するかは、子供に対する母乳育児の利益及び母親にとっての治療の利益を考慮に入れて決定しなければならない。

2.7.4.5.5 過量投与

臨床試験での被験者への最大投与量は 10 mg 単回投与であり、有害な影響は認められなかった。単回投与又は 24 時間以内の累積投与量として、odevixibat の総投与量が 3 mg/kg（3000 µg/kg）を超える場合には、過量投与と定義される。

投与過誤が発生し、被験者の親／保護者が意図したよりも 1 カプセル以上多く投与された被験者（5 件以下）は限られていた。これらの事例で有害事象に至ったものはなかった。

過量投与により、odevixibat の既知の薬力学的作用の増強に起因する症状（主に下痢、その他の胃腸への作用）を引き起こす可能性がある。

過量投与が発現した際には対症療法を行い、必要に応じて支持的処置を実施することとする。

2.7.4.5.6 薬物乱用

Odevixibat の乱用の可能性については報告されていない。

Odevixibat の乱用性を評価する試験は実施されなかった。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

Odevixibat 投与中止後の離脱作用や反跳作用は報告されていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

Odevixibat は、運転能力や機械の使用能力に影響を及ぼさないか、又は無視できる程度の影響力である。

2.7.4.6 追加の安全性データの概要

以降の項目では、odevixibat を用いて実施された第 I 相試験 4 件について、被験者の内訳、曝露、ベースライン特性、及び安全性の結果を要約する（2.7.4.6.1 項）。また、他の適応症及びマネージドアクセスプログラムで実施された試験より得られた安全性データの概要（2.7.4.6.2 項）、及び登録された被験者の曝露及び転帰についての詳細な概要（2.7.4.6.3 項）を示す。

2.7.4.6.1 第 I 相試験の安全性データの概要

2.7.4.6.1.1 A4250-001 試験 [5.3.4.1-1]

2.7.4.6.1.1.1 試験デザイン

本治験は、健康被験者を対象とした、odevixibat を単独投与、又は大腸放出コレスチラミン（A3384）（CRC）若しくは市販のコレスチラミン（Questran™）と併用した場合の odevixibat の安全性及び PK を評価する第 I 相、二重盲検、単回及び反復投与用量漸増試験であった。パート 1 では、単回漸増投与評価、パート 2 は反復漸増投与（MAD）評価であった。本治験に関する詳細は、A4250-001 試験 CSR、本治験の PK 及び PD の結果の概要を[2.7.2.2]に示す。

<u>パート 1：</u>

5 つのコホート（それぞれに最大 8 例）から構成され、各コホートの被験者を odevixibat 群、又は対応するプラセボ群のいずれかに 3：1 の割合で無作為に割り付けた（odevixibat 群 6 例、プラセボ群 2 例）。

コホート 1（2 つのサブコホートに最低 24 時間間隔で投与）ではセンチネル投与を行い、その後残りのすべての被験者へ投与した。被験者は一晩絶食後、Day 1 の朝に治験薬を投与され、投与後 24 時間まで治験実施医療機関に滞在した。その後、投与後 5～7 日目に追跡調査のための来院を行った。各コホートの被験者に、Day 1 にカプセル剤形の odevixibat 即放性製剤を 0.1、0.3、1、3 又は 10 mg（又は odevixibat に対応するプラセボ）の用量で単回経口投与した。

<u>パート 2：</u>

パート 2 は、パート 1 のコホート 3 の安全性及び忍容性データの安全性審査委員会での検討後に開始され、パート 1 のコホート 4 及び 5 と並行して実施された。パート 2 では反復投与のために選択された 1 日用量が、パート 1 で投与された忍容性が良好だった最高単回用量を超えないように実施された。パート 2 は 7 つのコホートから構成され、それぞれに最大 8 例の被験者が含まれた。各コホートの被験者は、odevixibat 群とプラセボ群に 3：1 の割合で無作為に割り付けられた（表 2.7.4-43）。被験者は一晩絶食後の Day 1 の朝以降、治験薬を 7 日間投与し、Day 7 に最終投与を行った。被験者は最終投与から 24 時間後まで治験実施医療機関内に滞在し、最終投与から 5～7 日後に追跡調査のために再来院した。各コホートについて、被験者に odevixibat 投与（すなわち、odevixibat 単独、Questran 又は大腸放出 CRC のいずれかとの併用、若しくは CRC 単独）、又は対応するプラセボ（単独、Questran、又は CRC プラセボとの併用、若しくは CRC プラセボ単独）のいずれかを単回経口投与した。コホート 4 の被験者に投与された odevixibat 3 mg は、過去の 3 つのコホート（表 2.7.4-43）でのデータの中間安全性解析後に決定された odevixibat の最大耐量であった。

表 2.7.4-43 反復漸増投与コホート（A4250-001 試験：パート 2）

COHORT[a]	TREATMENT[b]	Odevixibat/CRC Dose Level	Dosing Frequency	
			Odevixibat	Questran/CRC
1 (N=7)	Odevixibat/matching Odevixibat PBO	1 mg	QD	NA
2 (N=8)	Odevixibat/matching Odevixibat PBO	3 mg	QD	NA
3 (N=8)	Odevixibat/matching Odevixibat PBO	1.5 mg	BID	NA
4 (N=8)	Odevixibat with 1 g Questran/matching Odevixibat PBO with 1 g Questran	3 mg	QD	BID
5 (N=8)	Odevixibat with 1 g CRC/matching Odevixibat PBO and CRC PBO	3 mg	QD	BID
6 (N=8)	1 g CRC/matching CRC PBO	1 g	NA	BID
7 (N=8)	Odevixibat with 1 g CRC/matching Odevixibat PBO and CRC PBO	3 mg	QD	BID

BID: twice daily; CRC: colonic release cholestyramine; NA: not applicable; PBO: placebo; QD: once daily.

[a] N is the total number of subjects randomised to treatment in each cohort.

[b] Subjects were randomised 6:2 to test investigational medicinal product or matching placebo.

2.7.4.6.1.1.2 結果

パート 1 では 39 例、パート 2 では 55 例の計 94 例が本治験の治療に無作為に割り付けられた。94 例全例が治験薬を投与し、本治験を完了した。パート 1 では、29 例に odevixibat を 0.1～10 mg の用量範囲で投与し、10 例に対応するプラセボを投与した。パート 2 では、35 例に odevixibat を投与し、その内訳は、コホート 1 が 5 例、コホート 2、3、4、5、及び 7 が各 6 例であり、コホート 6 では 6 例に CRC、2 例に Questran、12 例にプラセボが投与された。

パート 1 で odevixibat を投与された被験者の約半数は男性であり（29 例中 15 例、52%）、年齢の中央値は 29.0 歳で、コホート全体では 20～56 歳の範囲であった。パート 2 では、治験薬が投与された被験者のほとんどが男性であった（34 例中 24 例、71%）。コホート 1、2、3、4、5、6、及び 7 の年齢の中央値それぞれ 26.0、39.5、23.0、41.5、47.5、33.5、及び 36.0 歳であり、コホート全体では 19～60 歳であった。

Odevixibat の投与は、パート 1 及びパート 2 のいずれにおいても、健康成人被験者において良好な忍容性を示した。本治験期間中に報告された死亡又はその他の重篤な有害事象はなく、有害事象により治験のいずれかのパートを中止した被験者もいなかった。すべての有害事象は治験終了時までに消失した。臨床検査値、バイタルサイン、並びに心電図及び身体検査において、臨床的に重大な変化は認められなかった。

パート 1：

パート 1 では、5 つのコホートにおける odevixibat 投与で 29 例中 14 例（48.3%）、プラセボ投で 10 例中 3 例（30.0%）に有害事象が発現した。odevixibat の用量レベル（0.1、0.3、1、3、10 mg）を比較したところ、10 mg の用量レベル（6 例中 4 例）では、他の用量レベル（2 例又は 3 例）と比較して有害事象の発現例数がわずかに多かったものの、有害事象の発現割合、又は発現頻度に明らかな用量依存性の傾向は認められなかった。odevixibat の全用量レベルで最も発現割合が高かった TEAE は胃腸障害の関連事象であり、29 例中 13 例（44.8%）が試験期間中に 1

件以上の胃腸障害の TEAE を発現した。最も多く報告された胃腸障害の TEAE は下痢であり、6 例（20.7%）に発現した。その他、odevixibat を投与した被験者で多く報告された胃腸障害の有害事象は、腹痛及び上腹部痛（各 4 例、13.8%）であった。その他の有害事象として、腹部不快感、腹部膨満、下腹部痛、便秘、及び悪心などの胃腸障害の有害事象が、いずれかの odevixibat の用量レベルで 1 例に報告された。

TEAE の重症度の多くは軽度であり、重度の有害事象は認められなかった。odevixibat 群で報告された中等度の有害事象は、浮動性めまい 2 件（odevixibat 10 mg 群）、下痢（odevixibat 3 mg 群）、並びに熱感及び食欲減退（いずれも odevixibat 10 mg 群）で各 1 件であり、いずれも治験責任（分担）医師により odevixibat との因果関係は関連ありと判断された。すべての TEAE は試験終了時までに消失した。

パート 2：

パート 2 では、odevixibat 3 mg と CRC1 g が併用投与された 12 例を含む odevixibat を投与された 35 例中 23 例（65.7%）、プラセボが投与された 12 例中 5 例（41.7%）に 1 件以上の TEAE が認められた。パート 2 で報告された TEAE の要約を表 2.7.4-44 に示す。odevixibat を投与された被験者で最も多く報告された TEAE は、胃腸障害の TEAE（35 例中 22 例、62.9%）であり、主な事象は下痢（14 例、40.0%）、上腹部痛（9 例、25.7%）、悪心（5 例、14.3%）、及び腹痛（4 例、11.4%）であった。その他の胃腸障害の TEAE はすべて、odevixibat を投与された被験者のうち 1 例又は 2 例で報告された。下痢の持続期間に用量依存的な傾向は認められなかった（多くの TEAE の持続期間は 1～7 日間であった）。プラセボが投与された 2 例（16.7%）で胃腸障害の TEAE が発現し、その内訳は、下痢及び上腹部痛が各 1 例であった。odevixibat 3 mg 群と CRC1 g の併用投与を受けた 12 例全例が下痢を発現した。odevixibat 群の 2 例以上で報告されたその他の TEAE は頭痛（5 例、14.2%）のみであり、プラセボ群（2 例、16.7%）での発現割合も同程度であった。

多くの TEAE の重症度は軽度であった。計 7 件の事象（すべて胃腸障害）は中等度であった。これらの TEAE には、腹痛及び下腹部痛の各 2 件、並びに下痢、上腹部痛、及び嘔吐の各 1 件が含まれた。

追跡調査時、又は追跡調査後に 2 例で肝機能検査項目（ALT、AST、及び CK）の上昇が 1 回以上認められたが、これらは治験薬と関連性のない TEAE であった。身体損傷に関連する軽度の筋肉酵素異常を発現した女性被験者［コホート 4：odevixibat 3 mg QD / Questran 1 g 1 日 2 回（BID）］では、ALT が 3.5×ULN、AST が 9×ULN、CK が 120×ULN へ上昇した。男性被験者（コホート 4：odevixibat 3 mg QD / CRC 1 g BID）では、重症度が軽度の TEAE として報告された ALT の上昇（2.5×ULN）が認められ、これは本治験参加とは関係のない特定出来ない環境条件の影響と考えられた。その他の臨床検査パラメータの変化は TEAE として記録されなかった。

本治験で発現した心電図所見及び心血管系の TEAE についての考察は 2.7.4.4.4 項に示す。

表 2.7.4-44　いずれかのコホートで 1 例以上に発現した TEAE（A4250-001 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Placebo[a] (N=12) N (%)	Cohort 1 1 mg Odevixibat QD (N: 5) N (%)	Cohort 2 3 mg Odevixibat QD (N: 6) N (%)	Cohort 3 1.5 MG Odevixibat BID (N: 6) N (%)	Cohort 4 3 mg Odevixibat QD + 1 g Questran BID (N: 6) N (%)	Cohort 5 3 MG Odevixibat QD + 1 G CRC BID (-0.5 H[b]) (N: 6) N (%)	Cohort 7 3 MG Odevixibat QD + 1 G CRC BID (+ 4 H[c]) (N: 6) N (%)
有害事象名	5 (41.7)	1 (20.0)	3 (50.0)	4 (66.7)	3 (50.0)	6 (100)	6 (100)
胃腸障害	2 (16.7)	1 (20.0)	3 (50.0)	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (100)	6 (100)
腹部膨満	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0
腹痛	0	1 (20.0)	0	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)
上腹部痛	1 (8.3)	0	0	2 (33.3)	0	3 (50.0)	4 (66.7)
下痢	1 (8.3)	0	3 (50.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	3 (50.0)
神経系障害	2 (16.7)	0	0	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)
頭痛	2 (16.7%)	0	0	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0

BID: twice daily; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; QD: once daily; TEAE: treatment-emergent adverse event.

a　Includes subjects who received placebo in Cohorts 1, 2, 3, 5, 6 and 7.

b　CRC was dosed at 0.5 hours pre-Odevixibat dose and 8.5 hours post-Odevixibat dose.

c　CRC was dosed at 4, 14, and 15 hours post-Odevixibat dose.

MedDRA ver.16.1

Source: [5.3.4.1-1] A4250-001 CSR, Table 14.3.2.2.

2.7.4.6.1.2 A4250-004 試験 [5.3.3.4-1]

2.7.4.6.1.2.1 試験デザイン

本治験は、健康成人を対象として、odevixibat を投与する、非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー、食事の影響、振りかけに関する試験であった。各投与期間の Day 1 では、被験者は odevixibat を下記の 3 方法のいずれかで単回経口投与された。

投与 A：odevixibat　9.6 mg（8×1.2 mg カプセル）を一晩絶食後の Day 1 に投与

投与 B：odevixibat　9.6 mg（8×1.2 mg カプセル）を Day 1 の高脂肪高カロリー朝食 30 分後に投与

投与 C：odevixibat　9.6 mg（8×1.2 mg カプセル）を一晩絶食後の Day 1 に無糖アップルソースに振りかけて投与

各治験薬投与 18 時間にわたって PK 解析用の血液検体を採取した。PD 解析用の血液検体は、各治験薬投与 24 時間にわたって採取した。本治験に関する詳細は A4250-004 試験 CSR に示した。本治験の PK 及び PD の結果の概要を[2.7.2.2]に示す。

2.7.4.6.1.2.2 結果

20～55 歳の健康な男女 17 例が登録され、本治験の治療に無作化された。17 例中 16 例が治験実施計画書に従った 3 期間すべてで治験薬の投与を受け、本治験を完了した。本治験の 3 期目に移行しなかった 1 例は、早期に治験を中止後にフォローアップ不能となった。

被験者の多くは男性であり（17 例中 12 例、71%）、年齢の中央値は 44.0 歳、試験集団全体では 20～55 歳であった。

本治験では、空腹時、高脂肪食後、又は無糖のアップルソースを振りかけて odevoxibat 9.6 mg を単回経口投与したが、安全性及び忍容性は良好であった。

全体での TEAE の発現割合は、投与 A（空腹時）及び投与 C（アップルソースを振りかけ）（各 7 例、41%）の投与後は同じだったが、投与 B（高脂肪高カロリー朝食後）の投与後はわずかに高かった（10 例、63%）。TEAE の多くは重症度が軽度であったが、治療群 C 投与後に発現した 1 件の下痢は、中等度と報告された。

17 例中 10 例（59%）及び 7 例（41%）で報告のあった最も多かった TEAE は、下痢及び腹痛であった。その他の TEAE はすべて 1 例又は 2 例であった。多くの TEAE は、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係は関連あり（related）と判断された。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められず、有害事象による治験の中止もなかった。報告された有害事象はすべて消失した。

いずれの臨床検査評価、バイタルサイン、心電図でも臨床的に重大な所見は認められなかった。本治験での心血管系事象及び心電図所見の考察については 2.7.4.4 項に示した。

2.7.4.6.1.3 A4250-007 試験 [5.3.3.1-1]

2.7.4.6.1.3.1 試験デザイン

A4250-007 試験は、健康成人男性を対象に、［^{14}C］-odevixibat のマスバランス回収、代謝物プロファイル及び代謝物同定のための非盲検、単回投与試験であった。各被験者には、4.3 MBq 以下（116 μCi）を含有する［^{14}C］-odevixibat 3 mg カプセルが空腹時に単回投与された。本治験の

詳細は、A4250-007 試験 CSR に示した。また、本治験のマスバランス、代謝物プロファイル、及び PK の結果の概要を[2.7.2.2]に示した。

2.7.4.6.1.3.2 結果

31～52 歳の健康男性被験者 6 例を本治験へ登録し、6 例全例が試験を完了した。6 例全例を安全性解析対象集団とした。

空腹時に 4.3 MBq（116 μCi）を超えない［^{14}C］-odevixibat 3 mg を単回経口投与したところ、忍容性は概ね良好であった。重度又は重篤な有害事象は報告されず、有害事象発現により治験を中止した被験者は報告されなかった。

有害事象が 4 例で報告されたが、多くは治験責任（分担）医師により重症度が軽度と評価され、治験薬との因果関係は関連なし（not related）と判断された。発現頻度の高かった有害事象は下痢、背部痛、頭痛、及び咳嗽で、各 2 例（33.3%）に認められた。治験薬との因果関係が否定出来ない有害事象は 2 例（33.3%）に報告され、その内訳は、下痢が 1 例、下痢及び腹痛が 1 例であった。これらの有害事象は治療なしで消失した。

臨床検査、バイタルサイン、心電図、及び身体検査のいずれにおいても、臨床的に重大な所見は認められなかった。本治験における心血管系事象及び心電図所見の考察については 2.7.4.4 項に示した。

2.7.4.6.1.4 A4250-J001 試験 [5.3.4.1-2]

2.7.4.6.1.4.1 試験デザイン

A4250-J001 試験は、日本人健康成人男性を対象とした、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験で、安全性及び PK を評価することを目的とした。被験者を odevixibat 3 mg 群、又はプラセボ群に 2：1 で無作為に割り付けた後、7 日間連続投与した。被験者は最終投与後 24 時間治験実施医療機関内に滞在し、その後、最終投与から 5～7 日後に追跡調査のために再来院した。本治験の詳細は A4250-J001 試験 CSR に示した。本治験の PK 結果の概要を[2.7.2.2]に示した。

2.7.4.6.1.4.2 結果

日本人男性被験者 9 例が本治験に無作為に割り付けられ、odevixibat 3 mg を 6 例、プラセボを 3 例に投与した。年齢の中央値は odevixibat 群が 22.5 歳、プラセボ群が 20.0 歳であり、すべての被験者の年齢は 19～38 歳であった。

日本人健康成人での odevixibat 投与の忍容性は概ね良好であった。本治験では、死亡、又はその他の重篤な有害事象の報告はなかった。9 例全例が予定通り本治験を完了した。odevixibat を投与された 6 例全例に有害事象が発現し、プラセボが投与された 1 例にも有害事象が発現した。試験期間中に報告された有害事象の種類は重症度が軽度の胃腸障害のみであった。odevixibat 群では 6 例全例で重症度が軽度の下痢が報告され、このうち 1 例では軟便も報告された。プラセボ群では、1 例で軟便が報告された。試験期間中に報告された他の有害事象はなかった。すべての有害事象は試験終了時までに消失した。

本治験での臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図データに臨床的に重大な所見は認められなかった。

2.7.4.6.1.5 A4250-013 試験 [5.3.2.2-1]

2.7.4.6.1.5.1 試験デザイン

A4250-013 試験は、健康成人を対象とした、odevixibat とミダゾラム及びイトラコナゾール投与の薬物間相互作用を評価する、2 パート、非盲検、固定順序、DDI 試験であった。各試験は 2 つの治療期間から構成され、各被験者は試験の 1 つのパートのみに参加した。本治験についての詳細は、A4250-013 試験 CSR に示した。本治験の PK 結果の概要を[2.7.2.2]に示した。

パート A：

投与第 1 期の Day 1 にミダゾラムを単回経口投与した。投与第 1 期の 24 時間以上後から開始された投与第 2 期では、odevixibat を 4 日間連続で QD（Day 1～4）経口投与し、Day 4 にミダゾラムを単回併用経口投与された。

投与第 2 期は、投与第 1 期のミダゾラム投与から少なくとも 24 時間後に開始した。

パート B：

投与第 1 期の Day 1 に、odevixibat を単回経口投与後、投与後 24 時にわたり PK 検体の採取を行った。投与第 2 期では、イトラコナゾールを 5 日間連続で QD（Day 1～5）経口投与し、Day 5 に odevixibat を単回併用経口投与した。odevixibat 及びイトラコナゾールの PK 検体を投与前の Day 5 及び投与後 24 時間にわたり採取した。

投与第 2 期は、投与第 1 期の odevixibat 投与から少なくとも 24 時間後に開始した。

2.7.4.6.1.5.2 結果

パート A に 22 例、パート B に 21 例の計 43 例が組み入れられ、全体で 43 例中 41 例が本治験を完了した。パート A の投与第 2 期中に 2 例が早期中止となった：1 例は尿中薬物スクリーニング陽性（すなわち、odevixibat を投与していなかった）のため Day 1 に中止し、他の 1 例は後述の有害事象の発現のために Day 4 に中止となった。

パート A の被験者の約半数は男性（22 例中 12 例、55%）であり、パート B の被験者の大半は女性（21 例中 15 例、71%）であった。パート A 及び B の年齢の中央値はそれぞれ 47.5 歳及び 46.0 歳であり、試験集団全体では 19～54 歳であった。

健康成人に対する odevixibat とミダゾラム、及びイトラコナゾールとの併用投与の忍容性は、概ね良好であった。本治験では、死亡又は重篤な有害事象の報告はなかった。1 例の被験者が odevixibat 単独投与後に発現した腹痛、筋痙縮、振戦、及び嘔吐により試験を中止し、治験責任（分担）医師により odevixibat との因果関係は関連あり（related）と判断された。この中止に先立ち、本被験者は蒼白、振戦、冷感、肛門周囲痛、悪心、下痢、呼吸困難、及び失神も発現していた。

パート A では、22 例中 12 例（55%）に TEAE が発現した。その内訳は、ミダゾラム 2 mg 単独投与群の 2 例（9%）、odevixibat 7.2 mg 単独投与群の 12 例（55%）、及び odevixibat 7.2 mg+ミダゾラム 2 mg 群の 3 例（15%）であった。odevixibat 及びミダゾラムを投与した被験者で最も多かった有害事象（10%以上で発現）は、腹痛（45%）、下痢（45%）、及び悪心（14%）であった。

パート B では、21 例中 17 例（81%）に有害事象が発現した。その内訳は、odevixibat 7.2 mg 単独投与群の 16 例（76%）、イトラコナゾール 200 mg 単独投与群の 6 例（29%）、及びイトラコ

ナゾール 200 mg + odevixibat 7.2 mg 群の 7 例（33%）であった。主な有害事象（10%以上で発現）は下痢（76%）、腹痛（52%）、頭痛（19%）、及び便秘（10%）であった。すべての有害事象の重症度は、軽度及び中等度であった。

本治験での臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図データでは、本治験のいずれのパートにおいても投与に関連した傾向は認められなかった。本治験における心血管系事象及び心電図所見の考察については 2.7.4.4 項に示した。

2.7.4.6.1.6 A4250-022 試験 [5.3.2.2-2]

2.7.4.6.1.6.1 試験デザイン

A4250-022 試験は、健康成人女性を対象として COC（EE/LVN）の PK に対する odevixibat の相互作用を評価する、非盲検、順序固定、DDI 試験であった。本治験についての詳細は A4250-022 試験 CSR に示した。本治験の PK 結果の概要を[2.7.2.2.2]に示した。

被験者は Day 1 に EE 0.03 mg 及び LVN 0.15 mg を含む錠剤を単回投与し（投与 A）、Day 4 から odevixibat（3 mg）を QD で 6 日間連続経口投与した（Day 9 まで。投与 B）Day 10 に COC を odevixibat と併用投与した（投与 C）。

2.7.4.6.1.6.2 結果

計 25 例の被験者が登録され、そのうち 23 例が全投与期間を完了した。中止例は 2 例であり、1 例は非協力的である（odevixibat を服用しなかった）との医師の判断により、投与 A の Day 3 の投与後に中止し、もう 1 例は投与 B 期間中の Day 11 に有害事象（COVID-19）を発現したため中止した。

25 例全例が女性で年齢の中央値は 36.0 歳であり、試験対象集団全体では 19～52 歳であった。

健康女性での odevixibat と EE/LVN との同時投与の忍容性は良好であった。本治験では死亡又は重篤な有害事象の報告はなく、すべての TEAE の重症度は軽度であった。COVID-19 の発現により 1 例で odevixibat 単独投与後に試験が中止されたが、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係は関連なし（not related）と判断された。

試験期間中、25 例中 18 例（72.0%）1 件以上の TEAE が報告された。全投与期間を通じ、TEAE の総発現割合は、COC 単独投与時で 16.0%（4/25 例）、odevixibat 単独の 1 日 1 回投与時で 66.7%（16/24 例）、及び COC と odevixibat の併用単回投与時で 8.7%（2/23 例）であった。

試験期間中に発現した TEAE で最も発現割合が高かったのは、25 例中 16 例（64.0%）で報告された胃腸障害であり、その内訳は、下痢（10 例、40.0%）、悪心（5 例、20.0%）、並びに腹部不快感及び便秘（各 2 例、8.0%）であった。胃腸障害は odevixibat 単独投与時に最も多く発現し、24 例中 14 例（58.3%）に認められた。その内訳は、下痢 9 例（37.5%）、悪心 5 例（20.8%）、及び腹部不快感 2 例（8.3%）であった。COC と odevixibat の併用投与後、23 例中 2 例（8.7%）に胃腸障害が報告され、その内訳は、悪心及び嘔吐が各 1 例（4.3%）であった。

本治験での臨床検査、バイタルサイン、及び心電図データのレビューでは、臨床的に重大な所見は認められなかった。

2.7.4.6.2 他の適応症及びマネージドアクセスプログラムからの追加安全性情報の要約

本項目では、他の適応症を対象とした odevixibat の臨床試験及びマネージドアクセスプログラムより報告された安全性についての概要を示す。本解析のデータカットオフは、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の最新の PBRER v6.0 に基づく。

BA 患者及び ALGS 患者を対象とした試験：

- A4250-011 試験は葛西式肝門腸吻合術を受けた小児 BA 患者を対象にした、odevixibat の有効性及び安全性をプラセボと比較評価する、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、第 III 相試験で、進行中である。データカットオフ時点で、[redacted] 例の被験者が odevixibat 又はプラセボの投与を受けていた。
- A4250-016 試験は小児 BA 患者（A4250-011 試験からの被験者）を対象にした、odevixibat の長期有効性及び安全性を評価する、非盲検延長試験で、進行中である。データカットオフ時点で、[redacted] 例が odevixibat の投与を受けていた。
- A4250-012 試験は小児 ALGS 患者を対象にした、odevixibat の有効性及び安全性についてプラセボと比較検討した、二重盲検、無作為化、プラセボ対照第 III 相試験で、完了済みである。本治験に登録された [redacted] 例中、odevixibat 120 µg/kg/日が [redacted] 例、プラセボが [redacted] 例に投与された。
- A4250-015 試験は小児 ALGS 患者（A4250-012 試験からの被験者）を対象にした、odevixibat の長期有効性及び安全性を評価する非盲検延長試験で、進行中である。データカットオフ時点で、[redacted] 例が odevixibat の投与を受けていた。

マネージドアクセスプログラム：

- PFIC 患者の拡大アクセスプログラムである PFIC-EAP A4250-014 試験のデータカットオフ時点で、このプログラムでは [redacted] 例が odevixibat の投与を受けていた。本プログラムへの登録は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に終了し、被験者は市販の odevixibat に切り替えられた。
- ALGS 患者に対するコンパッショネートユースプログラムである ALGS-CUP A4250-023 試験のデータカットオフ時点で、このプログラムでは [redacted] 例が odevixibat の投与を受けていた。
- ALGS 及び PFIC 患者に対する医療ニーズプログラム。データカットオフ時点で、これらのプログラムで [redacted] 例が odevixibat の投与を受けていた。

これらの試験とマネージドアクセスプログラムの概要を表 2.7.4-45 に示す。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日現在、上記の 6 試験中、緊急報告を要する被験者が 8 例で報告されている。その内訳は、A4250-011 試験で 1 例、A4250-012 試験で 1 例、A4250-016 試験及び PFIC EAP A4250-014 試験で各 2 例、ALGS CUP A4250-023 試験及び医療上必要性のあるプログラムで各 1 例であった。以下に要約を示す。

治験症例：

被験者番号：[redacted]

本被験者は、A4250-011 試験に組み入れられた BA 患者の [redacted] ヵ月の男児で、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、葛西式門脈腸吻合術を施行され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、盲検下での治験薬（odevixibat 120 µg/kg/日対プラセボ）投与を開始した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、葛西式門脈腸吻合術後の不具合

のため、本治験を終了した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始 92 日後、治験薬投与中止 6 日後）、被験者は有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade 3 の胆管炎を発現し、入院した。被験者は来院時、栄養不良、白血球数上昇（25.6×10^9/L）、ALT 悪化［289 U/L（基準範囲［RR］：5～30 U/L）］、AST 悪化［350 U/L（RR：0～69 U/L）］、総ビリルビン悪化［17.2 mg/dL（RR）：0.10～1.00 mg/dL］が認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、臨床検査の結果は、ALT が 173 U/L、AST が 166 U/L、及び総ビリルビンが 8.1 mg/dL であった。入院期間中、被験者は排便量が増加し、非重篤なロタウイルス感染及び下痢と診断された。被験者はゾシン及びオーグメンチンによる治療を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、胆管炎は消失したため、退院となった。退院時の臨床検査値は、白血球数が 23.5×10^9/L、ALT が 218 U/L、及び AST が 262 U/L であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与中止 40 日後）、被験者は手首の腫脹が認められたため救急外来を受診し、橈骨及び尺骨の骨折と診断された。ビタミン D 値は 32 ng/ml（RR：30～80 ng/mL）であった。骨折は、BA に伴う代謝性骨疾患の結果として発現した二次性骨減少症と考えられた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与中止 74 日後）、被験者はバウンサーで遊んだ後に痛みを感じ、足の動きが悪くなったため、救急外来を受診した。X 線検査の結果、脛骨及び腓骨の骨が確認された。当時のビタミン D 値は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日が 15 ng/mL、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日が 14 ng/mL であった。骨折は被験者の肝性骨異栄養症に起因すると考えられた。

被験者番号：[redacted]

本被験者は ALGS の[redacted]2 歳の女児で、A4250-012 試験で odevixibat 120 µg/kg/日が投与された。被験者は試験開始時にビタミン剤の投与を受けておらず、ベースライン時の INR は正常範囲内（1.0）であった。

Day 102 にグレード 3 の重篤な有害事象（吐血及び INR 増加）を発現し入院した。入院時、被験者には 3 日前から継続する下痢及び吐血を伴う発熱の既往歴があった。入院時に実施された臨床検査では、プロトロンビン時間が 19.8 秒（正常範囲不明）、INR が 1.7（正常範囲不明）であった。便培養検査の結果、エンテロウイルス陽性であり、これが胃腸炎及び発熱の原因と考えられた。

ベースライン時のビタミン D 欠乏を除き、ベースライン、Day 28、Day 84、及び Day 168 時点でビタミン欠乏の症状は認められなかった。重篤な有害事象の発現に伴う治験薬の変更はなかった。Phytomenadione の投与により、被験者は速やかに回復した。Odevixibat 投与 Day 103 の臨床検査では、プロトロンビン時間が 11.5 秒、INR が 1 に改善した。この日、本事象が回復したと判断し被験者は退院した。INR は Week 24（Day 168）まで正常範囲であった。

被験者番号：[redacted]

本被験者は BA 患者の[redacted]歳の男児で、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に葛西式門脈腸吻合術を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、A4250-011 試験で盲検下投与を開始し、A4250-016 試験に移行後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に odevixibat 120 µg/kg/日の投与を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（A4250-016 試験に移行 28 日後）、被験者は下痢のため入院した。本事象は CTCAE グレード 3 と評価された。入院時、被験者は 500 g（体重の 4%）の体重減少を発現していた。

臨床検査値は、ナトリウム 152 nmol/L（RR：136～145 nmol/L）、カリウム 3.6 mmol/L（RR：3.7～5.8 mmol/L）、重炭酸 16 mmol/L（RR：21～28 mmol/L）、クレアチニン 13 µmol/L（RR：27～77 µmol/L）、及び塩化物 94 mmol/L（RR：98～107 mmol/L）であり、被験者は静脈内（IV）及び経口での水分補給及び電解質異常補正により治療された。本事象の発現の結果、odevixibat の投与は中止された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、事象は消失し、被験者は退院した。本事象は odevixibat との因果関係は関連あるかもしれない（possibly related）と判断された。

被験者番号：[redacted]

本被験者は BA 患者の[redacted]歳の女児で、A4250-011 試験での盲検下治療後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に A4250-016 試験に移行し、odevixibat 120 µg/kg/日の投与を開始した。ベースライン時の ALT は 37 U/L（RR：10～30 U/L、投与日未報告）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（A4250-016 試験に移行 28 日後）、被験者は臨床的に重大な肝酵素上昇［グレード 2、ALT 224（RR 不明）］を発現し、治験薬の投与は中断された。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、治験薬の投与は中止された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の臨床検査の結果は、ALT 170 U/L（RR：10～30 U/L）、AST 80 U/L（RR：20～60 U/L）、総ビリルビン 0.7 mg/dL（RR：0.6～104 mg/dL）、直接ビリルビン 0.2 mg/dL（RR：0～0.3 mg/dL）であった。肝酵素値は上昇を続け、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に ALT 360 U/L、AST 279 U/L でピークに達し、総ビリルビンは 1.1 mg/dL、直接ビリルビンは 0.6 mg/dL であった。検査値は時間の経過とともに減少し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に肝酵素上昇は消失した。本事象は odevixibat との因果関係は関連あるかもしれない（possibly related）と考えられた。

マネージドアクセスプログラムの事例：

PFIC EAP A4250-014 試験に参加していた 1[redacted]歳のイスラエル人の男児が下痢のため入院した。本事象は治験責任（分担）医師及び申請者の双方により odevixibat に関連する（related）と評価された。治療を行った医師は、odevixibat 投与開始後まもなく始まった「激しい」下痢を報告した。治験薬の投与及び事象の発現日は記載されていなかった。下痢の発現により、odevixibat の投与を中断した。Odevixibat による治療再開後、下痢が再発した。Odevixibat の投与を中止し、その後、下痢は消失した。

PFIC EAP A4250-014 試験に参加していた[redacted]歳のイタリア人男児より、「肝移植術を受けた」（PT：肝不全）と報告され、odevixibat の投与が中止された。さらに、被験者が odevixibat 投与を開始した後に肝移植リストに登録されていたことが明らかになった。医療専門家による因果関係の評価は行っておらず、治験依頼者は odevixibat との因果関係を関連なし（Not related）と評価したが、慎重な対応がとられ、本事象は重篤な副作用として報告された。

ALGS CUP A4250-023 試験に参加していた 1[redacted]ヵ月齢のイタリア人女児 1 例が、高トランスアミナーゼ血症及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の 2 件の重篤な副作用を発現した。

Odevixibat の投与は完全に中止され、両事象の転帰は回復及び消失として報告された。いずれの事象も治験責任（分担）医師により odevixibat との因果関係は関連あり（related）と判断したが、治験依頼者は odevixibat との因果関係はなく基礎疾患に起因するものと判断した。

ALGS のメディカルニーズプログラムに参加した ALGS 及び肝移植の病歴を持つ 4[redacted]歳男性 1 例が、慢性肝不全（要血液透析）、菌血症、及び腎不全の重篤な有害事象を発現した。Odevixibat の投与は、菌血症のため入院期間中に中断され、退院後に再開された。慢性肝不全は消失せず、