腎不全及び菌血症の転帰は不明である。すべての事象は、治験責任（分担）医師により odevixibat とは因果関係は関連なし（not related）と評価され、治験依頼者によっても因果関係は関連なし（not related）、基礎疾患に起因するものと判断された。

2.7.4.6.3 登録に基づく試験の追加安全性情報の要約

本項目では、登録に基づく試験の結果として収集された安全性データについての要約を示す。これらの試験の概要を表 2.7.4-45 に示す。

2.7.4.6.3.1 A4250-017 試験

2.7.4.6.3.1.1 試験デザイン

本治験（odevixibat 妊娠・授乳期調査プログラム）は、妊娠期間中及び／又は授乳期間中に odevixibat の曝露を受けた女性における妊娠及び母体への合併症のリスク、並びに胎児の発育、新生児及び乳幼児への影響を評価するための市販後長期観察、記述的試験であった。

妊娠期間中及び／又は授乳期間中のいずれかの時期に 1 回以上の odevixibat の曝露を受けた出産後 1 年以内の被験者を対象とした。

本調査プログラムへの参加は任意であり、参加に同意した被験者はいつでも同意撤回が可能であった。データは、登録された妊娠期間中又は授乳期間中の被験者、該当する場合にはその被験者の介護又はその被験者の乳児の介護に関与する医療従事者（HCP）、及びイプセン・ファーマコビジランスを含む様々な情報源から収集された。本調査プログラムはあくまでも観察的であり、受診スケジュール及びすべての治療レジメンは HCP が決定した。通常の治療の一環として被験者のカルテに日常的に記録されているデータのみが収集された。この調査プログラムでは、追加の臨床検査又は HCP による評価は必要なかった。

本調査プログラムは 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始され、10 年間のデータ収集後、20[redacted] 年 [redacted] 月に終了予定である。

2.7.4.6.3.1.2 結果

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（年次報告書／PBRER データカットオフ日）現在、妊娠・授乳期調査プログラムに 2 例の被験者が登録されている。

このうちの 1 例は 3[redacted] 歳の女性で、「適応外」用量で odevixibat の投与を開始後、自然妊娠が報告された。被験者の病歴及び併用薬については報告されていなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月、被験者は odevixibat（2400 µg/日）の投与を開始したが、妊娠判定前の最終投与量は報告されていなかった。被験者は妊娠期間中も odevixibat を投与継続する予定であると報告された（出産予定日の報告なし）。本被験者での TEAE の報告はなかった。

2 例目は妊娠期間中、odevixibat の母体への曝露があった女性被験者からの自然妊娠の報告であった。本報告を行った医師によると、胆汁うっ滞治療のために odevixibat を投与したと報告された。正確な適応症については報告されておらず、これ以上の情報も提供されなかった。Odevixibat による治療への対応及び妊娠中の母体への曝露の結果についても不明であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（PBRER データカット日）現在、これら 2 例についての追加情報は得られていない。

妊娠及び／又は授乳期間中に odevixibat に曝露された母体、胎児、及び乳児の転帰に関する報告は、公表された文献では確認されていない。Odevixibat に曝露された臨床試験の被験者、又は被験者のパートナーには妊娠は認められていない。

年次報告書のデータカットオフ日現在、利用可能なデータは、妊娠期間中及び／又は授乳期間中の odevixibat の曝露に伴う妊娠、母体又は乳児へのリスクを評価するのに十分ではなかった。

2.7.4.6.3.2 A4250-019 **試験**

2.7.4.6.3.2.1 **試験デザイン**

本治験は、PFIC 治療での odevixibat の実際の投与状況を、TreatFIC 登録で前向きに収集されたデータを用いて検討するために実施された、長期、非介入、観察、及び任意参加での登録に基づく市販後安全性試験であった。TreatFIC 登録は、odevixibat 投与された患者及び未投与の患者を含む、すべての PFIC 患者の登録が可能な試験であった。

本治験への登録期限又は登録被験者制限はなかった。Odevixibat が投与された PFIC 患者 50 例以上を最低 3 年間追跡調査するまでは継続予定である。

登録ベースの本治験の目的は、重度の下痢の発現、脂溶性ビタミン欠乏の臨床的症状、脂溶性薬剤の有効性、栄養状態、肝機能、及び肝毒性の症状への odevixibat 投与の影響を評価することである。

前向き調査に登録後、該当する型の PFIC と診断された患者から臨床情報（病歴、併用薬、odevixibat の投与情報を含む）、生化学的情報、遺伝学的情報、及び該当する場合には手術に関する情報が後ろ向きに収集され、その時点から前向き調査が開始される。

2.7.4.6.3.2.2 **結果**

PBRER のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の時点で、TreatFIC 登録で収集された使用可能な情報を検討した結果、odevixibat のベネフィット及びリスクの評価に影響を及ぼす可能性のある臨床的に重大な安全性に関する情報は確認されなかった。第 1 回年次中間報告のためのデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の時点で、TreatFIC 登録では 26 例の被験者が登録されており、その中には登録前後に odevixibat を投与された 12 例（既存処方者）と odevixibat の投与経験のない 14 例が含まれた。被験者の多くは男性（14 例）であり、女性は 9 例であり、残りの 3 例は性別が報告されなかった。年齢の中央値は、治療歴のある被験者は 6.4 歳、未治療の被験者で 8.1 歳であった。TreatFIC 登録からの累積追跡期間は 2.5 年、登録からの平均追跡調査期間は 0～1.0 年であった。安全性評価項目の解析は、サンプルサイズが小さく、多くの参加者の複数の時点でのデータが得られなかったため限定的である。主な安全性の結果について以下に示す。

- 1 例（既存処方者）が 1 日 1 回以上、3 日以上継続する下痢を発現した。いずれのコホートでも血性下痢を発現した被験者は認められなかった。脱水、又は電解質失調に至る下痢を発現した被験者も認められなかった。
- 追跡調査期間中、外科的胆道転換術を受けた被験者は認められなかった。1 例（既存処方者）が肝移植のスクリーニングのために入院し、追跡調査期間中に肝移植を受けた。肝移植の理由は治療抵抗性のそう痒症であった。

・ いずれのコホートでも死亡例は報告されなかった。肝毒性に関するデータは認められなかった。臨床検査及び成長に関するデータから、安全性についての懸念事項は認められなかった。

2.7.4.6.3.3 A4250-021 試験

2.7.4.6.3.3.1 試験デザイン

本治験は、PFIC 治療での実際の odevixibat の投与状況を検討するために、TreatFIC 登録（odevixibat の投与を受けた PFIC 患者、未治療の PFIC 患者を含む）で前向きに収集されたデータを用いてデザインされた、長期、非介入、観察、任意での参加登録に基づく試験である。

本試験では、PFIC-1 及び PFIC-2 の患者をそれぞれ 50 例、残りの PFIC 型の患者を 30 例登録し、odevixibat の投与を実施予定である。本治験は 5 年以上継続し、被験者を 2 年以上追跡調査予定である。

本治験の主な目的は、PFIC 患者の集団全体、及び異なる PFIC 型の患者集団について、最初の臨床イベント（外科的胆道転換術、肝移植、死亡）に対する odevixibat の効果を評価することであった。A4250-019 試験（2.7.4.6.3.2 項）で示した TreatFIC 登録データに加え、A4250-021 試験固有のデータとして、死因、肝移植及び外科的胆道移植術を必要とする基礎疾患、脂溶性ビタミン欠乏症に関連すると考えられる成長並びに発育不良の有害事象、下痢、肝毒性、脂溶性ビタミン欠乏症に関連する入院、救急救命部での治療、入院、並びに輸血を必要とする出血事象が含まれる。

2.7.4.6.3.3.2 結果

第 2 回年次中間報告データ締切日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、TreatFIC 登録に 26 例が登録され、そのうち 12 例は登録前後に odevixibat の投与を受けており（既存処方者）、14 例は odevixibat の投与歴がなかった。人口統計学的特性、ベースライン特性、有害事象、臨床検査値、成長データに基づく安全性の結果は、A4250-019 試験（2.7.4.6.3.2.2 項）で報告されたとおりである。主な結果について以下に要約する。

・ いずれのコホートでも、追跡調査期間中に胆道迂回手術を受けたと報告した被験者はいなかった。
・ 追跡調査期間中に肝移植を受けた被験者は 1 例（odevixibat 既存処方者）であった。
・ 死亡は報告されなかった。

2.7.4.7 市販後データ

20[redacted] 年の BYLVAY が上市以降、PBRER v6.0 の最新データカットオフ日である 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの市販後期間での推定累積曝露例数は [redacted] 例（欧州経済圏［EEA］で [redacted] 例、EEA 以外の国で [redacted] 例）であった（PBRER v6.0、Table 5）。本推定例数は、薬剤単位の供給量に基づくものである。推定例数には、A4250-008、PFIC-EAP A4250-014、ALGS CUP A4250-023 試験、並びに PFIC 及び ALGS のマネージドアクセスプログラムより市販製品へ移行した被験者も含まれた。

副作用（ADR）は累積で 364 件報告されており、そのうち重篤と判断された副作用は 44 件認められた。また、市販後に実施された非介入臨床試験及び他の研究機関より受領した重篤な ADR の累計は 24 件であった。

自発報告による重篤な ADR のうち、1 例以上で認められた事象は、血中ビリルビン増加、肝硬変、及び出血であり各 2 例で報告された（PBRER v6.0、Appendix 2b）。

データレビューに基づくと、参照した安全性情報で示された推奨事項に従い、承認された効能効果の範囲内で投与された場合、odevixibat に新たな重大な安全性の問題が生じる証拠はない。

2.7.4.8 付録

2.7.4.8.1 安全性試験の付録表

表 2.7.4-45　第 I 相、第 II 相、第 III 相臨床試験、拡大アクセスプログラム、及び登録に基づく試験の概要

STUDY ID STUDY DATES (STATUS)	STUDY CENTRES (LOCATION)	STUDY DESIGN	OBJECTIVES OF THE STUDY	STUDY POPULATION	DOSE REGIMEN / DURATION	NO. OF PATIENTS TREATED	SEX MEDIAN AGE RACE
Phase 1							
A4250-001 [5.3.4.1-1] 25JUL2013 to 07MAY2014 (Completed)	1 (UK)	Two-part, double-blind placebo-controlled single and multiple ascending dose study	PK, PD, safety	Healthy volunteers	Part 1: Subjects in Cohorts 1, 2, 3, 4, and 5 received a single oral dose of odevixibat (0.1, 0.3, 1, 3, or 10 mg) or matching placebo on Day 1. Part 2: Cohort 1: 1 mg odevixibat/matching odevixibat placebo QD Cohort 2: 3 mg odevixibat/matching odevixibat placebo QD Cohort 3: 1.5 mg odevixibat/matching odevixibat placebo BID Cohort 4: 3 mg odevixibat QD with 1 g Questran BID/ matching odevixibat placebo QD with 1 g Questran BID Cohort 5: odevixibat QD with 1 g CRC BID/matching odevixibat placebo QD with CRC placebo BID Cohort 6: 1 g CRC QD/ matching CRC placebo QD Cohort 7: 3 mg odevixibat QD with 1 g CRC BID/matching odevixibat placebo QD with CRC placebo BID During Part 2, all doses of odevixibat, Questran, CRC, and matching placebos were taken orally on Days 1 to 7	Overall Total: 94 Part 1: Total: 39 Cohorts 1, 2, 4, and 5: 8 Cohort 3: 7 Odevixibat: 29 Placebo: 10 Part 2: Total: 55 Cohort 1: 7 Cohorts 2 to 7: 7 Odevixibat: 35 CRC: 6 Questran: 2 Placebo: 12	Part 1: 17M/22F Placebo: 28.0 yrs Active treatment: 29.0 yrs Total: 33W/4B/1A/ 1 Other Part 2: 33M/22F Median range: 28.0–47.8 yrs 50W/3B/1A 1 Other

表 2.7.4-45 第 I 相、第 II 相、第 III 相臨床試験、拡大アクセスプログラム、及び登録に基づく試験の概要（続き）

STUDY ID STUDY DATES (STATUS)	STUDY CENTRES (LOCATION)	STUDY DESIGN	OBJECTIVES OF THE STUDY	STUDY POPULATION	DOSE REGIMEN / DURATION	NO. OF PATIENTS TREATED	SEX MEDIAN AGE RACE
A4250-004 [5.3.3.4-1] 05JUL2018 to 18AUG2018 (Completed)	1 (US)	Open-label, randomised, 3-way crossover food-effect and sprinkle study	PK, PD, safety	Healthy volunteers	Treatment A: odevixibat 9.6 mg PO once on D1 Treatment B: odevixibat 9.6 mg PO once, 30 minutes after the start of a high-fat breakfast on D1 Treatment C: odevixibat 9.6 mg, PO once, sprinkled on unsweetened applesauce on D1	17	12M/5F 44.0 yrs 17W
A4250-007 [5.3.3.1-1] 31JAN2017 to 13MAR2017 (Completed)	1 (UK)	Open-label, single-dose study to assess the mass balance recovery, metabolite profile, and metabolite identification of ^{14}C-odevixibat	PK, safety	Healthy volunteers	3 mg single dose	6	6M 44.0 yrs 5W/1A
A4250-013 [5.3.2.2-1] [redacted]20[redacted] to [redacted]20[redacted] (Completed)	1 (US)	Two-part, open-label, fixed-sequence, drug-drug interaction study with midazolam and with itraconazole	PK, safety	Healthy volunteers	Part A: Period 1, Day 1: 2 mg midazolam PO once Period 2: 7.2 mg odevixibat PO QD on Days 1 to 4 + 2 mg midazolam PO once, coadministered on Day 4 Part B: Period 1, Day 1: 7.2 mg odevixibat PO once Period 2: 200 mg itraconazole PO QD on Days 1 to 5 + 7.2 mg odevixibat PO once, coadministered on Day 5	Overall Total: 43 Part A: 22 Part B: 21	Part A: 12M/10F 47.5 yrs 20W/1B/1AI Part B: 6M/15F 46.0 yrs 18W/2B/1BAA

表 2.7.4-45 第 I 相、第 II 相、第 III 相臨床試験、拡大アクセスプログラム、及び登録に基づく試験の概要（続き）

STUDY ID STUDY DATES (STATUS)	STUDY CENTRES (LOCATION)	STUDY DESIGN	OBJECTIVES OF THE STUDY	STUDY POPULATION	DOSE REGIMEN / DURATION	NO. OF PATIENTS TREATED	SEX MEDIAN AGE RACE
A4250-022 [5.3.2.2-2] [redacted]20[redacted] to [redacted]20[redacted] (completed)	1 (US)	Open-label, fixed- sequence, DDI study with EE/LVN	PK, safety	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 Odevixibat 1 EE/LVN	25F 36.0 yrs 12W/7B/3A 3 Other
A4250-J001 [5.3.4.1-2] 24AUG2022 to 02OCT2022 (Completed)	1 (Japan)	Randomised, double-blind, placebo-controlled, multiple dose	PK, PD, Safety	Healthy Japanese adults	Odevixibat 3 mg/day PO or placebo for 7 days	Total: 9 Odevixibat: 6 Placebo: 3	9M/0F Odevixibat: 26.3 yrs Placebo: 20.3 yrs 9A
Phase 3							
A4250-J005 [5.3.5.1-2] 19JUL2023 (Ongoing)	6 (Japan)	Open-label study	Efficacy, safety, and tolerability	Patients with PFIC Cohort 1: PFIC Type 1 and Type 2 ≥ 6 months to < 18 years of age Cohort 2: Patient who do not meet Cohort 1 criteria ≥ 3 months of age	Dose adjustment period (Weeks 0-24): Odevixibat 40 µg/kg/day, administered PO for 12 weeks, adjusted to 120 µg/kg/day at Week 12. After Week 12, either 40 or 120 µg/kg/day can be administered. Dose Maintenance Period (Weeks 24-96): Continued odevixibat at the final prescribed dose from the dose adjustment period. Thereafter, either 40 or 120 µg/kg/day can be administered. Extension Period (Visits will be scheduled and evaluated every 16 weeks): The dose may be increased or decreased to either 40 or 120 µg/kg/day at the discretion of the investigator.	Total: 3 Cohort 1: 2 Cohort 2: 1	Cohort 1: 2F 3.8 yrs 2A Cohort 2: 1M [redacted] yrs 1A

表 2.7.4-45 第 I 相、第 II 相、第 III 相臨床試験、拡大アクセスプログラム、及び登録に基づく試験の概要（続き）

STUDY ID STUDY DATES (STATUS)	STUDY CENTRES (LOCATION)	STUDY DESIGN	OBJECTIVES OF THE STUDY	STUDY POPULATION	DOSE REGIMEN / DURATION	NO. OF PATIENTS TREATED	SEX MEDIAN AGE RACE
Ongoing Managed Access Programmes							
A4250-014[a] [redacted]20[redacted] (Closed for enrolment since [redacted]20[redacted])	Not applicable	Open-label	Expanded access	Paediatric patients with PFIC	Odevixibat 120 µg/kg/day, administered PO, until commercially available	Total: 34	9F/5M/ 20 unknown Not available
Registry-Based Studies							
A4250-017[a] [redacted]20[redacted] (Ongoing)	Not applicable	Observational	Pregnancy registry	Women of any age who have been exposed to at least 1 dose of odevixibat at any time during pregnancy and/or lactation	Not applicable	Total: 2	2F Not available
A4250-019[a] [redacted]20[redacted] (Ongoing)	Not applicable	Observational	Prospective registry-based safety study with long-term follow-up (minimum 3 years)	Patients with PFIC treated with odevixibat and untreated	Not applicable	Total: 26 (12 treated + 14 untreated)	14M/9F/ 3 not reported 7.8 years Not available
A4250-021[b] [redacted]20[redacted] (Ongoing)	Not applicable	Observational	Prospective registry-based clinical outcome study with long-term follow-up (≥ 2 years)	Patients with PFIC treated with odevixibat	Not applicable	Total: 26 (12 treated + 14 untreated)	14M/9F/ 3 not reported 7.8 years Not available

A: Asian; AI: American Indian or Alaska Native; ALGS: Alagille syndrome; B: Black; BAA: Black or African American, American Indian, or Alaska Native; BID: twice daily; CRC: colonic release cholestyramine; D: day; DDI: drug-drug interaction; EE: ethinyl estradiol; EU: European Union; F: female; ID: identification; LVN: levonorgestrel; M: male; mos: months; No: number; PD: pharmacodynamics; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis; PK: pharmacokinetic; PO: orally; QD: once daily; UK: United Kingdom; US: United States; W: white; yrs: years.

STUDY ID STUDY DATES (STATUS)	STUDY CENTRES (LOCATION)	STUDY DESIGN	OBJECTIVES OF THE STUDY	STUDY POPULATION	DOSE REGIMEN / DURATION	NO. OF PATIENTS TREATED	SEX MEDIAN AGE RACE

a Data from Periodic Benefit Risk Evaluation Report through a cutoff of 15JAN2024.

b Patients enrolled in the TreatFIC registry as of a cutoff of 01JUN2024 for the annual report.

2.7.4.8.2 MedDRA version 更新に伴う病歴の SOC 及び PT の変更

A4250-003 試験で用いた MedDRA version 18.1 及び A4250-005 試験で用いた MedDRA version 23.0 を version 26.0 に更新したことに伴い、事象名（SOC 及び／又は PT）が変更になった有害事象を表 2.7.4-46 及び表 2.7.4-47 に示す。

A4250-003 試験で SOC が変更された 11 件の有害事象うち、5 件の PT が変更された。また、3 件では PT のみが変更された。

A4250-005 試験で SOC の事象名が変更された 5 件の有害事象のうち、4 件では PT も変更された。また、3 件では PT のみ変更された。

表 2.7.4-46 A4250-003 試験：病歴の SOC 及び PT の変更一覧

被験者番号	有害事象報告用語	SOC/PT A4250-003 試験 (MedDRA 18.1)	SOC/PT モジュール 2.7.4 (MedDRA 26.0)
[redacted]	低身長 Short stature	臨床検査／正常値を下回る身長 Investigations/ Body height below normal	筋骨格系および結合組織障害／低身長 Musculoskeletal and connective tissue disorders/ Short stature
[redacted]	微小乳頭萎縮症 Microvillous atrophy	胃腸障害／微絨毛封入体病 Gastrointestinal disorders/ Microvillous inclusion disease	先天性、家族性および遺伝性障害／微絨毛封入体病 Congenital, familial and genetic disorders/ Microvillous inclusion disease
	リンパ増殖症候群 Lymphoproliferative syndrome	先天性、家族性および遺伝性障害／自己免疫性リンパ増殖症候群 Congenital, familial and genetic disorders/ Autoimmune lymphoproliferative syndrome	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）／リンパ増殖性障害 Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)/ Lymphoproliferative disorder
[redacted]	錐体症候群 Pyramidal syndrome	神経系障害／錐体外路障害 Nervous system disorders/ Extrapyramidal disorder	神経系障害／錐体路症候群 Nervous system disorders/ Pyramidal tract syndrome
[redacted]	鼻炎 Rhinitis	呼吸器、胸郭および縦隔障害／鼻炎 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Rhinitis	感染症および寄生虫症／鼻炎 Infections and infestations/ Rhinitis
	猫目症候群 Cat eye syndrome	先天性、家族性および遺伝性障害／鎖肛 Congenital, familial and genetic disorders/ Anal atresia	先天性、家族性および遺伝性障害／シュミット・フラッカーロ症候群 Congenital, familial and genetic disorders/ Schmid Fraccaro syndrome

表 2.7.4-46　A4250-003 試験：病歴の SOC 及び PT の変更一覧（続き）

被験者番号	有害事象報告用語	SOC/PT A4250-003 試験 (MedDRA 18.1)	SOC/PT モジュール 2.7.4 (MedDRA 26.0)
[redacted]	微小乳頭封入体病 Microvillus inclusion disease	胃腸障害／微絨毛封入体病 Gastrointestinal disorders/ Microvillous inclusion disease	先天性、家族性および遺伝性障害／微絨毛封入体病 Congenital, familial and genetic disorders/ Microvillous inclusion disease
	移植後リンパ増殖性疾患 Post-transplant lymphoproliferative disorder	感染症および寄生虫症／移植後リンパ増殖性障害 Infections and infestations/ Post transplant lymphoproliferative disorder	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）／移植後リンパ増殖性障害 Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)/ Post transplant lymphoproliferative disorder
	胃腸炎 Gastroenteritis	胃腸障害／胃腸炎 Gastrointestinal disorders/ Gastroenteritis	感染症および寄生虫症／胃腸炎 Infections and infestations/ Gastroenteritis
	インフルエンザ Influenza	呼吸器、胸郭および縦隔障害／インフルエンザ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Influenza	感染症および寄生虫症／インフルエンザ Infections and infestations/ Influenza
[redacted]	BSEP 欠損症 BSEP deficiency	臨床検査／ブロモスルフォフタレイン検査異常 Investigations/ Bromosulphthalein test abnormal	先天性、家族性および遺伝性障害／先天性肝胆道系異常 Congenital, familial and genetic disorders/ Congenital hepatobiliary anomaly
[redacted]	末梢性肺動脈狭窄 Peripheral pulmonary stenosis	血管障害／末梢動脈狭窄 Vascular disorders/ Peripheral artery stenosis	先天性、家族性および遺伝性障害／先天性肺動脈狭窄症 Congenital, familial and genetic disorders/ Pulmonary artery stenosis congenital
	早産 Preterm birth	妊娠、産褥および周産期の状態／早産 Pregnancy, puerperium and perinatal conditions/ Premature labour	妊娠、産褥および周産期の状態／早産児 Pregnancy, puerperium and perinatal conditions/ Premature baby
[redacted]	進行性家族性肝内胆汁うっ滞 2 型 Progressive familial intrahepatic cholestasis Type 2	肝胆道系障害／胆汁うっ滞 Hepatobiliary disorders/ Cholestasis	先天性、家族性および遺伝性障害／進行性家族性肝内胆汁うっ滞 Congenital, familial and genetic disorders/ Progressive familial intrahepatic cholestasis

BSEP: bile salt export pump; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms; SOC: System Organ Class.

Source: [5.3.5.3-5] ISS Listing 16.2.2.

表 2.7.4-47　A4250-005 試験：病歴の SOC 及び PT についての変更一覧

被験者番号	有害事象報告用語	SOC/PT A4250-005 試験 (MedDRA 23.0)	SOC/PT モジュール 2.7.4 (MedDRA 26.0)
[redacted]	血清胆汁酸値の変動-増加 Serum bile acid level fluctuation - increased	臨床検査／総胆汁酸増加 Investigations/ Total bile acids increased	臨床検査／胆汁酸増加 Investigations/ Bile acids increased
[redacted]	PFIC による胆汁酸総量高値 Bile acids, total level is high due to PFIC	臨床検査／総胆汁酸増加 Investigations/ Total bile acids increased	臨床検査／胆汁酸増加 Investigations/ Bile acids increased
[redacted]	PFIC による胆汁酸総量高値 Bile acids, total level is high due to PFIC	臨床検査／総胆汁酸増加 Investigations/ Total bile acids increased	臨床検査／胆汁酸増加 Investigations/ Bile acids increased
[redacted]	睡眠不足 Poor sleep	神経系障害／睡眠の質低下 Nervous system disorders/ Poor quality sleep	精神障害／睡眠の質低下 Psychiatric disorders/ Poor quality sleep
[redacted]	発育不良 Faltering growth	筋骨格系および結合組織障害／成長遅延 Musculoskeletal and connective tissue disorders/ Growth retardation	代謝および栄養障害／発育不全 Metabolism and nutrition disorders/ Failure to thrive
[redacted]	発育不良 Faltering growth	筋骨格系および結合組織障害／成長遅延 Musculoskeletal and connective tissue disorders/ Growth retardation	代謝および栄養障害／発育不全 Metabolism and nutrition disorders/ Failure to thrive
[redacted]	発育不良 Faltering growth	筋骨格系および結合組織障害／成長遅延 Musculoskeletal and connective tissue disorders/ Growth retardation	代謝および栄養障害／発育不全 Metabolism and nutrition disorders/ Failure to thrive
[redacted]	発育不良 Faltering growth	筋骨格系および結合組織障害／成長遅延 Musculoskeletal and connective tissue disorders/ Growth retardation	代謝および栄養障害／発育不全 Metabolism and nutrition disorders/ Failure to thrive

PFIC: Progressive familial intrahepatic cholestasis; PT: Preferred Terms; SOC: System Organ Class.
Source: [5.3.5.3-5] ISS Listing 16.2.2.2.

2.7.4.8.3　A4250-003 試験：有害事象のコード更新に伴う SOC 及び PT の変更

A4250-003 試験の実施時には MedDRA version 18.1 を用いたが、本承認申請資料作成時には version 26.0 を用いて有害事象をコーディングしたことから、SOC に変更があった 13 件及び PT のみが変更された 2 件を表 2.7.4-48 に示した。

このうち、感染を意味する医師記載名であった 10 件の有害事象については、発現部位の副次的 SOC に分類されていたが、主要 SOC である「感染症および寄生虫症」に分類した。これらの変更による新たな影響は認められなかった。

A4250-005 試験では、MedDRA の version 23.0 から 26.0 への更新による SOC 及び PT への影響はなかった（[5.3.5.3-5] ISS Listing 16.2.3.2）。

表 2.7.4-48　A4250-003 試験：有害事象の SOC 及び PT についての変更一覧

被験者番号	有害事象報告用語	SOC/PT A4250-003 試験 (MedDRA 18.1)	SOC/PT モジュール 2.7.4 (MedDRA 26.0)
[redacted]	胃腸炎 Gastroenteritis	感染症および寄生虫症／胃腸炎 Gastrointestinal Disorders/ Gastroenteritis	感染症および寄生虫症／胃腸炎 Infections and Infestations/ Gastroenteritis
[redacted]	耳感染 Ear infection	感染症および寄生虫症／耳感染 Ear and Labyrinth Disorders/ Ear infection	感染症および寄生虫症／耳感染 Infections and Infestations/ Ear infection
[redacted]	胃腸炎 Gastroenteritis	感染症および寄生虫症／胃腸炎 Gastrointestinal Disorders/ Gastroenteritis	感染症および寄生虫症／胃腸炎 Infections and Infestations/ Gastroenteritis
[redacted]	耳感染 Otitis	感染症および寄生虫症／耳感染 Ear and Labyrinth Disorders/ Ear infection	感染症および寄生虫症／耳感染 Infections and Infestations/ Ear infection
[redacted]	傾眠状態 Drowsiness	神経系障害／傾眠 Psychiatric Disorders/ Somnolence	神経系障害／傾眠 Nervous System Disorders/ Somnolence
	黄色腫 Xanthoma	皮膚および皮下組織障害／黄色腫 Metabolism and Nutrition Disorders/ Xanthoma	皮膚および皮下組織障害／黄色腫 Skin and Subcutaneous Tissue Disorders/ Xanthoma
[redacted]	軽度の鼻炎 Mild rhinitis	感染症および寄生虫症／鼻炎 Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders/ Rhinitis	感染症および寄生虫症／鼻炎 Infections and Infestations/ Rhinitis
[redacted]	肺カンジダ症 Pulmonary candidiasis	感染症および寄生虫症／呼吸器モニリア症 Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders/ Respiratory moniliasis	感染症および寄生虫症／呼吸器モニリア症 Infections and Infestations/ Respiratory moniliasis
	A 型インフルエンザ Influenza Type A	感染症および寄生虫症／インフルエンザ Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders/ Influenza	感染症および寄生虫症／インフルエンザ Infections and Infestations/ Influenza
[redacted]	肝機能検査値（LFT）上昇 Increased liver function test (LFT)	臨床検査／肝機能検査異常 Investigations/ Liver function test abnormal	臨床検査／肝機能検査値上昇 Investigations/ Liver function test increased
	肝機能検査値（LFT）上昇 Increased liver function test (LFT)	臨床検査／肝機能検査異常 Investigations/ Liver function test abnormal	臨床検査／肝機能検査値上昇 Investigations/ Liver function test increased
[redacted]	会陰紅斑 Perianal erythema	生殖系および乳房障害／会陰紅斑 Skin and Subcutaneous Tissue Disorders/ Perineal erythema	胃腸障害／肛門紅斑 Gastrointestinal Disorders/ Anal erythema

表 2.7.4-48　A4250-003 試験：有害事象の SOC 及び PT についての変更一覧（続き）

被験者番号	有害事象報告用語	SOC/PT A4250-003 試験 (MedDRA 18.1)	SOC/PT モジュール 2.7.4 (MedDRA 26.0)
[redacted]	軽度の鼻炎 Mild rhinitis	感染症および寄生虫症／鼻炎 Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders/ Rhinitis	感染症および寄生虫症／鼻炎 Infections and Infestations/ Rhinitis
	左耳炎 Otitis left	感染症および寄生虫症／耳感染 Ear and Labyrinth Disorders/ Ear infection	感染症および寄生虫症／耳感染 Infections and Infestations/ Ear infection
[redacted]	感冒 Common cold	感染症および寄生虫症／鼻咽頭炎 Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders/ Nasopharyngitis	感染症および寄生虫症／上咽頭炎 Infections and Infestations/ Nasopharyngitis

LFT: Liver function test; PT: Preferred Terms; SOC: System Organ Class.
Source: [5.3.5.3-5] ISS Listing 16.2.3.

2.7.4.9 参考文献

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

Merz M, Lee KR, Kullak-Ublick GA, et al. Methodology to assess clinical liver safety data. *Drug Saf*. 2014;37 Suppl 1:S33-45.

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

Parks D, Lin X, Painter JL, et al. A proposed modification to Hy's law and Edish criteria in oncology clinical trials using aggregated historical data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(6):571-8.

目次

2.7.5 参考文献 2
2.7.5.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法（M2.7.1） 2
2.7.5.2 臨床薬理試験（M2.7.2） 2
2.7.5.3 臨床的有効性（M2.7.3） 2
2.7.5.4 臨床的安全性（M2.7.4) 2
2.7.5.5 個々の試験のまとめ（M2.7.6） 2

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法（M2.7.1）

文献一覧を[2.7.1.5]に記載した。

2.7.5.2 臨床薬理試験（M2.7.2）

文献一覧を[2.7.2.6]に記載した。

2.7.5.3 臨床的有効性（M2.7.3）

文献一覧を[2.7.3.7]に記載した。

2.7.5.4 臨床的安全性（M2.7.4)

文献一覧を[2.7.4.9]に記載した。

2.7.5.5 個々の試験のまとめ（M2.7.6）

該当なし

目次

略語・略号一覧 9
2.7.6　個々の試験のまとめ 13
2.7.6.1　試験一覧 13
2.7.6.2　A4250-013 試験：第 I 相薬物間相互作用（DDI）試験（添付資料番号：[5.3.2.2-1]、参考資料） 18
2.7.6.2.1　試験デザイン及び計画の概要 18
2.7.6.2.2　被験者の内訳及び解析対象集団 21
2.7.6.2.3　人口統計学的特性及びベースライン特性 22
2.7.6.2.4　PK の結果 23
2.7.6.2.5　安全性の結果 25
2.7.6.2.5.1　曝露状況 25
2.7.6.2.5.2　有害事象 25
2.7.6.2.5.3　臨床検査 34
2.7.6.2.5.4　バイタルサイン、及び安全性に関するその他の所見 34
2.7.6.2.6　結論 34
2.7.6.3　A4250-022 試験：健康女性被験者を対象として混合型経口避妊薬（COC）の薬物動態（PK）に対する odevixibat の相互作用を評価する第 I 相非盲検試験（添付資料番号：[5.3.2.2-2]、参考資料） 35
2.7.6.3.1　試験デザイン及び計画の概要 35
2.7.6.3.2　被験者の内訳及び解析対象集団 37
2.7.6.3.3　人口統計学的特性及びベースライン特性 38
2.7.6.3.4　PK の結果 38
2.7.6.3.5　安全性の結果 41
2.7.6.3.5.1　曝露状況 41
2.7.6.3.5.2　有害事象 41
2.7.6.3.5.3　臨床検査 43
2.7.6.3.5.4　バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関するその他の所見 43
2.7.6.3.6　結論 43
2.7.6.4　A4250-007 試験：第 I 相マスバランス回収、代謝物プロファイル及び代謝物同定試験（添付資料番号：[5.3.3.1-1]、参考資料） 44
2.7.6.4.1　試験デザイン及び計画の概要 44
2.7.6.4.2　被験者の内訳及び解析対象集団 46
2.7.6.4.3　人口統計学的特性及びベースライン特性 46
2.7.6.4.4　マスバランスの結果 47
2.7.6.4.5　PK の結果 47
2.7.6.4.6　安全性の結果 48
2.7.6.4.6.1　曝露状況 48

2.7.6.4.6.2 有害事象 48
2.7.6.4.6.3 臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関するその他の所見 49
2.7.6.4.7 結論 49
2.7.6.5 A4250-004 試験：食後及び空腹時投与による第 I 相バイオアベイラビリティ試験（添付資料番号：[5.3.3.4-1]、参考資料） 50
2.7.6.5.1 試験デザイン及び計画の概要 50
2.7.6.5.2 被験者の内訳及び解析対象集団 53
2.7.6.5.3 人口統計学的特性及びベースライン特性 53
2.7.6.5.4 PK の結果 54
2.7.6.5.5 PD の結果 61
2.7.6.5.6 安全性の結果 63
2.7.6.5.6.1 曝露状況 63
2.7.6.5.6.2 有害事象 63
2.7.6.5.6.3 臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関するその他の所見 64
2.7.6.5.7 結論 65
2.7.6.6 A4250-001 試験：Odevixibat の単独投与及びコレスチラミン大腸放出型製剤との併用投与による第 I 相単回及び反復投与用量漸増試験（添付資料番号：[5.3.4.1−1]、参考資料） 67
2.7.6.6.1 試験デザイン及び計画の概要 67
2.7.6.6.2 被験者の内訳及び解析対象集団 73
2.7.6.6.3 人口統計学的特性及びベースライン特性 74
2.7.6.6.4 PK の結果 77
2.7.6.6.5 PD の結果 77
2.7.6.6.6 安全性の結果 99
2.7.6.6.6.1 曝露状況 99
2.7.6.6.6.2 有害事象 99
2.7.6.6.6.3 臨床検査 106
2.7.6.6.6.4 バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関するその他の所見 106
2.7.6.6.7 結論 107
2.7.6.7 A4250-J001 試験：日本人健康成人被験者を対象として、A4250（odevixibat）を反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験（添付資料番号：[5.3.4.1-2]、評価資料） 111
2.7.6.7.1 試験デザイン及び計画の概要 111
2.7.6.7.2 被験者の内訳及び解析対象集団 115
2.7.6.7.3 人口統計学的特性及びベースライン特性 115
2.7.6.7.4 PK の結果 116
2.7.6.7.5 PD の結果 120
2.7.6.7.6 安全性の結果 124
2.7.6.7.6.1 曝露状況 124

2.7.6.7.6.2 有害事象 124
2.7.6.7.6.3 臨床検査 126
2.7.6.7.6.4 バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関するその他の所見 126
2.7.6.7.7 結論 126
2.7.6.8 A4250-005 試験 : 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型及び 2 型 (PFIC-1 及び PFIC-2) の小児患者を対象とする第 III 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験（添付資料番号：[5.3.5.1-1]、評価資料） 127
2.7.6.8.1 試験デザイン及び計画の概要 127
2.7.6.8.2 被験者の内訳及びベースライン特性 132
2.7.6.8.3 有効性の結果 134
2.7.6.8.3.1 主要評価項目 134
2.7.6.8.3.2 副次評価項目 136
2.7.6.8.3.3 探索的評価項目 137
2.7.6.8.4 安全性の結果 138
2.7.6.8.4.1 曝露状況 138
2.7.6.8.4.2 有害事象 138
2.7.6.8.4.3 臨床検査 145
2.7.6.8.4.4 バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関するその他の所見 145
2.7.6.8.5 結論 145
2.7.6.9 A4250-J005 試験：Odevixibat（A4250）の進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）患者における安全性及び有効性を評価する非盲検第 III 相試験（添付資料番号 : [5.3.5.1-2]、評価資料） 147
2.7.6.9.1 試験デザイン及び計画の概要 147
2.7.6.9.2 被験者の内訳及びベースライン特性 157
2.7.6.9.3 有効性の結果 159
2.7.6.9.3.1 主要評価項目 159
2.7.6.9.3.2 副次評価項目 165
2.7.6.9.3.3 継続投与期の有効性 166
2.7.6.9.4 安全性の結果 166
2.7.6.9.4.1 曝露状況 166
2.7.6.9.4.2 有害事象 167
2.7.6.9.4.3 臨床検査 170
2.7.6.9.4.4 バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関するその他の所見 170
2.7.6.9.4.5 継続投与期の安全性 170
2.7.6.9.4.6 結論 171
2.7.6.10 A4250-008 試験 : 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）の小児患者を対象とする第 III 相、非盲検、継続投与試験（添付資料番号：[5.3.5.2-1]、評価資料） 172
2.7.6.10.1 試験デザイン及び計画の概要 172
2.7.6.10.2 被験者の内訳及び解析対象集団 178

2.7.6.10.3 人口統計学的特性及びベースライン特性 178
2.7.6.10.4 有効性の結果 179
2.7.6.10.4.1 主要評価項目 179
2.7.6.10.4.2 副次／探索的評価項目 181
2.7.6.10.5 安全性の結果 182
2.7.6.10.5.1 曝露状況 182
2.7.6.10.5.2 有害事象 182
2.7.6.10.5.3 臨床検査 198
2.7.6.10.5.4 バイタルサイン、理学的検査、及び安全性に関するその他の所見 198
2.7.6.10.6 結論 198
2.7.6.11 A4250-003 試験：胆汁うっ滞性そう痒症の小児患者を対象とした第 II 相探索的試験（添付資料番号：[5.3.5.2-2]、参考資料） 200
2.7.6.11.1 試験デザイン及び計画の概要 200
2.7.6.11.2 被験者の内訳及び解析対象集団 204
2.7.6.11.3 人口統計学的特性及びベースライン特性 204
2.7.6.11.4 有効性の結果 206
2.7.6.11.4.1 主要評価項目 206
2.7.6.11.4.2 副次評価項目 208
2.7.6.11.5 PK の結果 209
2.7.6.11.6 安全性の結果 209
2.7.6.11.6.1 曝露状況 209
2.7.6.11.6.2 有害事象 209
2.7.6.11.6.3 臨床検査 213
2.7.6.11.6.4 バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関するその他の所見 213
2.7.6.11.7 結論 213

表目次

表 2.7.6.1-1 臨床試験一覧 14
表 2.7.6.2-1 被験者の内訳（パート A 及びパート B）（安全性解析対象集団） 22
表 2.7.6.2-2 人口統計学的特性及びベースライン特性（パート A 及びパート B）（安全性解析対象集団） 22
表 2.7.6.2-3 投与 B（ミダゾラム + odevixibat）及び投与 A（ミダゾラム単独）におけるミダゾラムの相対的バイオアベイラビリティ評価（PK 評価可能集団） 24
表 2.7.6.2-4 投与 B（ミダゾラム +odevixibat）及び投与 A（ミダゾラム単独）における 1-OH ミダゾラムの相対的バイオアベイラビリティ評価（PK 評価可能集団） 24
表 2.7.6.2-5 投与 D（odevixibat+ イトラコナゾール）及び投与 C（odevixibat 単独）における odevixibat の相対的バイオアベイラビリティ評価（PK 評価可能集団） 25

表 2.7.6.2-6 投与薬剤ごとの TEAE の発現割合（パート A 及びパート B）（安全性解析対象集団）.....27
表 2.7.6.2-7 投与薬剤及び因果関係ごとの TEAE 及び発現件数（パート A）（安全性解析対象集団）.....30
表 2.7.6.2-8 投与薬剤及び因果関係ごとの TEAE 及び発現件数（パート B）（安全性解析対象集団）.....32
表 2.7.6.3-1 人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団）.....38
表 2.7.6.3-2 PK パラメータに対する odevixibat の影響（PK 解析対象集団）.....40
表 2.7.6.3-3 TEAE（安全性解析対象集団）.....42
表 2.7.6.4-1 人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団）.....46
表 2.7.6.4-2 ［^{14}C］-odevixibat 3 mg を単回経口投与したときの尿中、糞便中、及び尿中＋糞便中への総放射能の累積排泄量及び回収量に関するパラメータ（マスバランス解析対象集団）.....47
表 2.7.6.4-3 TEAE（安全性解析対象集団）.....48
表 2.7.6.5-1 人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団）.....54
表 2.7.6.5-2 投与 A、B、及び C による血漿中 odevixibat の PK パラメータ（PK 解析対象集団）.....57
表 2.7.6.5-3 血漿中 odevixibat の PK パラメータの統計学的な比較（投与 B vs 投与 A）.....58
表 2.7.6.5-4 血漿中 odevixibat の PK パラメータの統計学的な比較（投与 B vs 投与 A）（PK 解析対象集団）.....59
表 2.7.6.5-5 血漿中 odevixibat の PK パラメータの統計学的な比較（投与 C vs 投与 A）.....60
表 2.7.6.5-6 血漿中 odevixibat の PK パラメータの統計学的な比較（投与 C vs 投与 A）（PK 解析対象集団）.....61
表 2.7.6.5-7 投与ごとに報告された TEAE（安全性解析対象集団）.....64
表 2.7.6.6-1 各コホートの投与量（パート 1）.....68
表 2.7.6.6-2 各コホートの投与量（パート 2）.....69
表 2.7.6.6-3 PD 評価項目.....71
表 2.7.6.6-4 人口統計学的特性（安全性解析対象集団：パート 1）.....75
表 2.7.6.6-5 人口統計学的特性（安全性解析対象集団：パート 2）.....76
表 2.7.6.6-6 Odevixibat 1 mg qd、3 mg qd、及び 1.5 mg b.i.d.群、並びにプラセボ群における血漿中 FGF19 及び C4 の Day 1 投与前からの変化量［平均値（SD）］（コホート 1～3）（PD 解析対象集団：パート 2）.....79
表 2.7.6.6-7 血漿中 FGF19 及び C4 の Day 1 投与前から投与後（Day 1 及び 7）までの平均変化量で統計学的に有意であったペアワイズ比較結果（コホート 2、4～7）（PD 解析対象集団：パート 2）.....83
表 2.7.6.6-8 Odevixibat 1 mg qd、3 mg qd、及び 1.5 mg b.i.d.群、並びにプラセボ群における血漿中総胆汁酸（ng/mL）の Day 1 投与前からの変化量［平均値（SD）］（コホート 1～3）（PD 解析対象集団：パート 2）.....89

表 2.7.6.6-9 血漿中胆汁酸（ng/mL）の Day 1 投与前から投与後（Day 1 及び 7）までの平均変化量で統計学的に有意であったペアワイズ比較結果（コホート 1～3）（PD 解析対象集団：パート 2）.....91
表 2.7.6.6-10 コホート 4～7 における血漿中総胆汁酸（ng/mL）の Day 1 投与前からの変化量［平均値（SD)］（PD 解析対象集団：パート 2）.....92
表 2.7.6.6-11 血漿中 FGF19、C4、及び総胆汁酸の Day 7 における AUC_{0-12} の幾何平均値（幾何 CV%）（コホート 4～7）（PD 解析対象集団：パート 2）.....96
表 2.7.6.6-12 TEAE の発現割合（安全性解析対象集団：パート 1）.....100
表 2.7.6.6-13 治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合（安全性解析対象集団：パート 1）.....102
表 2.7.6.6-14 TEAE の発現割合（安全性解析対象集団：パート 2）.....104
表 2.7.6.7-1 人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団）.....116
表 2.7.6.7-2 血漿中薬物濃度の要約（PK 解析対象集団）.....117
表 2.7.6.7-3 PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）.....118
表 2.7.6.7-4 治験薬投与群間での PD パラメータの比較（PD 解析対象集団）.....120
表 2.7.6.7-5 TEAE の要約（安全性解析対象集団）.....124
表 2.7.6.7-6 SOC 及び PT 別の TEAE 発現割合（安全性解析対象集団）.....125
表 2.7.6.7-7 TEAE の因果関係別発現状況（安全性解析対象集団）.....125
表 2.7.6.8-1 人口統計学的特性（FAS）.....133
表 2.7.6.8-2 ベースライン時の疾患特性（FAS）.....134
表 2.7.6.8-3 ベースラインから投与終了時までに血清中胆汁酸濃度が 70%以上低下、又は 24 週間の投与後に血清中胆汁酸濃度が 70 µmol/L 以下に到達した被験者の割合（FAS）.....135
表 2.7.6.8-4 24 週間において ObsRO による痒み評価（午前及び午後の併合）が改善した評価の割合（FAS）.....136
表 2.7.6.8-5 TEAE の概要（安全性解析対象集団）.....139
表 2.7.6.8-6 TEAE（安全性解析対象集団）.....139
表 2.7.6.8-7 治験薬と因果関係のある TEAE（安全性解析対象集団）.....143
表 2.7.6.8-8 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）.....144
表 2.7.6.9-1 被験者背景の要約（FAS）.....158
表 2.7.6.9-2 ベースラインから 24 週時までに血清中胆汁酸濃度が 70%以上低下又は 24 週間の投与後に空腹時血清中胆汁酸濃度が 70 µmol/L 以下に到達した被験者 （中央測定、Enzymatic Spectrophotometry）（FAS）.....160
表 2.7.6.9-3 被験者ごとの痒み評価が改善した評価の割合（ObsRO）（FAS）.....163
表 2.7.6.9-4 治験薬投与一覧（SAF）.....166
表 2.7.6.9-5 有害事象の要約（SAF）.....167
表 2.7.6.9-6 有害事象の発現状況（SAF）.....167
表 2.7.6.9-7 有害事象の発現状況（因果関係別）（SAF）.....169

表 2.7.6.10-1 ベースラインから 70/72 週時までの血清中胆汁酸濃度（μmol/L）の変化量（FAS） 179
表 2.7.6.10-2 A4250-008 試験の 72 週間において ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合（午前及び午後のスコアの併合）（FAS） 180
表 2.7.6.10-3 TEAE の概要（FAS） 183
表 2.7.6.10-4 TEAE（FAS） 184
表 2.7.6.10-5 治験薬と因果関係のある TEAE（FAS） 191
表 2.7.6.10-6 治験薬投与後に発現した重篤な有害事象（FAS） 193
表 2.7.6.10-7 治験薬の投与中止に至った TEAE（FAS） 197
表 2.7.6.11-1 人口統計学的特性（安全性解析対象集団） 204
表 2.7.6.11-2 ベースライン特性（安全性解析対象集団） 205
表 2.7.6.11-3 血清中総胆汁酸濃度（μmol/L）：ベースラインから治療終了時までの変化量（FAS） 206
表 2.7.6.11-4 SOC 及び PT 別の TEAE（安全性解析対象集団） 210
表 2.7.6.11-5 重篤な有害事象の一覧（安全性解析対象集団） 212

図目次

図 2.7.6.3-1 COC 単独又は odevixibat 併用による経口投与時の EE の血漿中濃度対時間プロファイル（平均値 ＋SD）（PK 解析対象集団）（線形スケール） 39
図 2.7.6.3-2 COC 単独又は odevixibat 併用による経口投与時の LVN の血漿中濃度対時間プロファイル（平均値 ＋SD）（PK 解析対象集団）（線形スケール） 40
図 2.7.6.5-1 投与 A、B、及び C による平均血漿中 odevixibat 濃度－時間プロファイル（線形スケール）（PK 解析対象集団） 55
図 2.7.6.5-2 投与 A、B、及び C による平均血漿中 odevixibat 濃度－時間プロファイル（片対数スケール）（PK 解析対象集団） 55
図 2.7.6.5-3 投与 A、B、及び C によるベースラインからの平均血漿中 C4 濃度変化量－時間プロファイル（線形スケール）（PD 解析対象集団） 62
図 2.7.6.5-4 投与 A、B、及び C によるベースラインからの平均血漿中 C4 濃度変化率－時間プロファイル（線形スケール）（PD 解析対象集団） 62
図 2.7.6.7-1 Day 1 と Day 7 における血漿中薬物濃度の推移図（PK 解析対象集団）（線形スケール） 119
図 2.7.6.7-2 血漿中濃度の推移図（PD 解析対象集団）（線形スケール） 121
図 2.7.6.9-1 血清中胆汁酸濃度の被験者ごとの推移（中央測定、Enzymatic Spectrophotometry）（FAS） 161
図 2.7.6.11-1 血清中総胆汁酸濃度（μmol/L）：単回投与及び 1 日 1 回投与時の用量コホート別の平均値（FAS） 207

図 2.7.6.11-2 血清中総胆汁酸濃度（μmol/L）: 用量コホート及び病態別被験者プロファイルのパネルプロット（FAS） 208

略語・略号一覧

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
[^{14}C]-odevixibat	Carbon 14-labeled drug substance	炭素 14 標識 Odevixibat
%Ae	Ae as a percentage of the administered dose	投与量に対する排泄量の割合
A4250	Odevixibat	—
Ae	Amount of drug excreted	排泄量
AFP	Alpha-fetoprotein	α-フェトプロテイン
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
APRI	AST to platelet ratio index	AST 対 血小板比指数
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度対時間曲線下面積
AUC_{0-12}	Area under the concentration-time curve from zero to 12 h	0 時間から 12 時間までの濃度対時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration	0 時間から定量可能時間までの AUC
AUC_{0-inf}	Area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity	0 時間から無限大時間までの AUC
AUC_{0-last}	Area under the concentration-time curve from time zero to the last sampling time with quantifiable A4250	0 時間から定量可能時間までの AUC
AUC_{0-tau}	Area under the concentration vs time curve within the dosing interval, following multiple dosing	反復投与後の投与間隔内の AUC
AUC%extrap	Percentage of AUC extrapolated beyond last measured time point	最終測定時点以降に外挿された AUC の割合
AUC/D	AUC divided by dose	投与量で補正した AUC
AUE_{0-12h}	Area under the effect-time curve from 0 to 12 hours	12 時間までの効果-時間曲線下面積
AUE_{0-24h}	Area under the effect-time curve from 0 to 24 hours	24 時間までの効果-時間曲線下面積
BHD	Bowel Habit Diary	排便習慣日誌
b.i.d.	Twice daily	1 日 2 回
BLQ	Below the limit of quantification	定量下限値未満
BMI	Body mass index	体格指数
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
BSFS	Bristol Stool Form Scale	Bristol 便形状スケール
C4	7α-hydroxy-4-cholesten-3-one	7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン
CA	Cholic acid	コール酸
CaGIC	Caregiver global impression of change	保護者の変化に関する全体的な印象
CDCA	Chenodeoxycholic acid	ケノデオキシコール酸
CGIC	Clinical Global Impression of Change	医師の変化に関する全体的な印象
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine kinase	クレアチニンキナーゼ
CL/F	The apparent total plasma clearance after extravascular administration	血管外投与後の見かけの全血漿クリアランス
C_{max}	Maximum observed concentration	最高血漿中濃度
C_{max}/D	C_{max} divided by dose	投与量で補正した C_{max}
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	—
CO	Carbon monoxide	一酸化炭素

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
COC	Combined oral contraceptive	混合型経口避妊薬
CRC	Colonic release cholestyramine (A3384)	大腸放出コレスチラミン（A3384）
CRU	Clinical research unit	臨床研究ユニット
CSR	Clinical study report	総括報告書
Cum%Ae	Cumulative amount excreted expressed as a percentage of the dose	投与量に対する累積排泄量の割合
CumAe	Cumulative amount excreted	累積排泄量
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DCA	Deoxycholic acid	デオキシコール酸
DDFM=KR	Denominator degrees of freedom for the fixed effects	固定効果の分母自由度
DDI	Drug-drug interaction	薬物間相互作用
DILI	Drug-induced liver injury	薬剤性肝障害
DSMB	Data and Safety Monitoring Board	データ安全性モニタリング委員会
ECG	Electrocardiograms	心電図
eDiary	Electronic diary	電子日誌
EE	Ethinyl estradiol	エチニルエストラジオール
$E_{max0-12h}$	Maximum observed effect from 0 to 12 hours	0 時間から 12 時間までの最大効果
$E_{max0-24h}$	Maximum observed effect from 0 to 24 hours	0 時間から 24 時間までの最大効果
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FIB-4	Fibrosis-4	—
FGF19	Fibroblast growth factor 19	線維芽細胞増殖因子 19
γ-GT	Gamma glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GCA	Glycocholic acid	グリココール酸
GCDCA	Glycochenodeoxycholic acid	グリコケノデオキシコール酸
GDCA	Glycodeoxycholic acid	グリコデオキシコール酸
Geom CV%	Geometric CV%	幾何変動係数
Geom Mean	Geometric mean	幾何平均値
Geom SE	Geometric mean SE	幾何標準誤差
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GIC	Global impression of change	変化に関する全体的な印象
GIS	Global impression of symptoms	症状に関する全体的な印象
GLCA	Glycolithocholic acid	グリコリトコール酸
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均値の比
GUDCA	Glycoursodeoxycholic acid	グリコウルソデオキシコール酸
HBsAg	Hepatitis B surface antigen	B 型肝炎表面抗原
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IBAT	Ileal bile acid transporter	胆汁酸トランスポーター
ICF	Informed consent form	同意文書
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
INR	International normalized ratio	国際標準化比
IR	Immediate release	速放性
K_{el}	The apparent terminal elimination rate constant; represents the fraction of drug eliminated per unit time	消失速度定数
λz	Elimination rate constant	消失速度定数
LCA	Lithocholic acid	リトコール酸

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
LC-MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
LS	Least squares	最小二乗
LSM	Least-squares mean	最小二乗平均値
LVN	Levonorgestrel	レボノルゲストレル
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MELD	Model for end-stage liver disease	末期肝疾患評価モデル
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
ObsRO	Observer-reported outcome	観察者報告アウトカム
p-C4	Plasma 7α-hydroxy-4-cholensten-3-one concentration	血漿中 7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン濃度
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory	—
PELD	Paediatric end-stage liver disease	小児末期肝疾患
PFIC	Progressive familial intrahepatic cholestasis	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
PGIC	Patient global impression of change	患者の変化に関する全体的な印象
P-gp	P-glycoprotein	P 糖たん白
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PRO	Patient-reported outcome	患者報告アウトカム
PT	Preferred Terms	基本語
qd	Once daily	1 日 1 回
QoL	Quality of life	生活の質
R_A	Relative accumulation following multiple dosing	反復投与後の蓄積比
R_{ACmax}	Accumulation ratio of the C_{max}	C_{max} の蓄積比
RPR	Rapid plasma reagin	梅毒血清反応
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	Safety set	安全性解析対象集団
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	新型コロナウイルス
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SEM	Standard error of the mean	平均値の標準誤差
SMQ	Standardised MedDRA Query	—
SOC	System Organ Class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
$t_{1/2el}$	Apparent elimination half-life	みかけの消失半減期
TCA	Taurocholic acid	タウロコール酸
TCDCA	Taurochenodeoxycholic acid	タウロケノデオキシコール酸
TDCA	Taurodeoxycholic acid	タウロデオキシコール酸
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event	治験薬／治験使用薬投与後に発現した有害事象
T_{lag}	The time when plasma A4250 was initially quantifiable	血漿中 odevixibat 濃度を最初に定量可能であった時間
TLCA	Taurolithocholic acid	タウロリトコール酸
T_{max}	Time at which C_{max} is apparent	C_{max} 到達時間
$T_{max0\text{-}12h}$	The time to reach $E_{max0\text{-}12h}$	$E_{max0\text{-}12h}$ 到達時間
$T_{max0\text{-}24h}$	The time to reach $E_{max0\text{-}24h}$	$E_{max0\text{-}24h}$ 到達時間
TP	Treponema pallidum	梅毒トレポネーマ
TUDCA	Tauroursodeoxycholic acid	タウロウルソデオキシコール酸

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
UDCA	Ursodeoxycholic acid	ウルソデオキシコール酸
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
VAS	Visual analogue scale	視覚的アナログ尺度
Vz/F	The apparent volume of distribution during the terminal elimination phase after extravascular administration	終末相に基づく見かけの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 試験一覧

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧

試験 ID （試験の相） （資料の分類）	実施国	試験の進行状況 報告書の種類 ［試験報告書を添付した場所］	対象集団	被験者数	用量／用法	目的	試験デザイン	適応症／支持されるプログラム
肝代謝及び薬物相互作用試験報告書								
A4250-013 （第 I 相） （参考資料）	米国	完了 完全な報告書 [5.3.2.2-1]	健康男女、19～55 歳	43 例（パート A：22 例、パート B：21 例）	パート A：投与第 1 期：ミダゾラム 2 mg 単回投与、投与第 2 期：odevixibat 7.2 mg qd 4 日間投与及び 4 日目のミダゾラム 2 mg 単回併用投与 パート B：投与第 1 期：odevixibat 7.2 mg 単回投与、投与第 2 期：200 mg イトラコナゾール qd 5 日間及び 5 日目の odevixibat 7.2 mg の単回併用投与	パート A： CYP3A4 の感受性基質ミダゾラムの PK に対する odevixibat の影響を検討する パート B： Odevixibat の PK に対する P-gp 阻害剤イトラコナゾールの影響を検討する。	2 パート、非盲検、固定順序、DDI 試験	健康被験者／ PFIC、ALGS、BA
A4250-022 （第 I 相） （参考資料）	米国	完了 完全な報告書 [5.3.2.2-2]	健康女性、18～55 歳	Odevixibat：24 例 エチニルエストラジオール／レボノルゲストレル単独：1 例	投与 A：1 日目に COC（EE 0.03 mg 及び LVN 0.15 mg を含有する経口錠剤 1 錠）を単独で投与 投与 B：4～9 日目に odevixibat 3 mg qd を単独で経口投与 投与 C：10 日目に、COC と odevixibat 3 mg を併用投与	健康女性被験者を対象として COC である EE 及び LVN の PK に対する odevixibat の影響を検討する。 健康女性被験者を対象として、COC 併用時の odevixibat の安全性及び忍容性を検討する。	非盲検、順序固定、クロスオーバー試験	健康被験者／ PFIC、ALGS、BA
健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書								
A4250-007 （第 I 相） （参考資料）	イギリス	完了 完全な報告書 [5.3.3.1-1]	健康男性、30～65 歳	6 例	最大 4.3 MBq（116 μCi）を含む [^{14}C]-odevixibat 3 mg カプセルの空腹時単回経口投与	[^{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を評価する（ADME）。	単一施設、非盲検、非無作為化、単回投与試験	健康被験者／ PFIC、ALGS、BA
外因性要因を検討した PK 試験報告書								
A4250-004 （第 I 相） （参考資料）	米国	完了 完全な報告書 [5.3.3.4-1]	健康男女、19～55 歳	17 例	Odevixibat 9.6 mg 単回経口投与、3 期方向クロスオーバー	健康成人を対象として高脂肪食摂取後、アップルソースに振りかけて、及び空腹時に odevixibat を単回投与したときの PK を検討する。	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	健康被験者／ PFIC、ALGS、BA

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧（続き）

試験 ID （試験の相） （資料の分類）	実施国	試験の進行状況 報告書の種類 ［試験報告書を添付した場所］	対象集団	被験者数	用量／用法	目的	試験デザイン	適応症／支持されるプログラム
健康被験者における PD 試験及び PK／PD 試験報告書								
A4250-001 （第 I 相） （参考資料）	イギリス	完了 完全な報告書 [5.3.4.1-1]	健康男女、18～60 歳	パート 1：39 例（M 17 例／F 22 例） パート 2：55 例（M 33 例／F 22 例）	パート 1：Odevixibat 0.1、0.3、1、3 及び 10 mg（SAD） パート 2：Odevixibat 1 mg qd、3 mg qd 及び 1.5 mg BID、odevixibat 3 mg qd + 1 g コレスチラミン， 1 g コレスチラミン（MAD 7 日間）	健康被験者を対象として安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する。大腸放出コレスチラミン（A3384）又は市販のコレスチラミン（Questran™）との併用による安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する。	単一施設、2 パート、二重盲検、プラセボ対照試験 パート 1：SAD パート 2：MAD	健康被験者／PFIC、ALGS、BA
A4250-J001 （第 I 相） （評価資料）	日本	完了 完全な報告書 [5.3.4.1-2]	日本人健康男性、18～45 歳	9 例	Odevixibat 3 mg カプセル又はプラセボカプセルを 1 日 1 回 7 日間反復投与	日本人健康成人被験者に、odevixibat を空腹時に反復経口投与したときの安全性及び忍容性、並びに PK 及び PD を評価する。	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験	健康被験者／PFIC、ALGS、BA

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧（続き）

試験 ID （試験の相） （資料の分類）	実施国	試験の進行状況 報告書の種類 ［試験報告書を添付した場所］	対象集団	被験者数	用量／用法	目的	試験デザイン	適応症／支持されるプログラム
申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
A4250-005 （第 III 相） （評価資料）	ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、ポーランド、スウェーデン、イギリス、米国、オーストラリア、カナダ、イスラエル、サウジアラビア、トルコ	完了 完全な報告書 [5.3.5.1-1]	生後 6 ヵ月以上 18 歳以下の PFIC-1 及び PFIC-2 の小児患者	40 µg/kg/日：23 例 120 µg/kg/日：19 例 プラセボ：20 例	Odevixibat 40 µg/kg/日、120 µg/kg/日又は対応するプラセボの 24 週間連日経口投与	そう痒及び空腹時血清中胆汁酸濃度の変化に基づき odevixibat の有効性をプラセボと比較して検証する。 ALT、成長、睡眠障害及び外科的治療の必要性に対する odevixibat の効果を評価する。 Odevixibat を 24 週間連日反復投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験	小児 PFIC
A4250-J005 （第 III 相） （評価資料）	日本	実施中 中間報告書 [5.3.5.1-2]	コホート 1： 生後 6 ヵ月以上 18 歳未満の日本人 PFIC-1 及び PFIC-2 患者 コホート 2： コホート 1 に該当しない生後 3 ヵ月以上の日本人 PFIC 患者	3 例（コホート 1：2 例、コホート 2：1 例）	用量調整期（0～24 週）：Odevixibat 40 µg/kg を 1 日 1 回、12 週間反復投与。12 週後に 120 µg/kg に増量し、12 週間投与。12 週時以降は、odevixibat 40 又は 120 µg/kg を適宜選択。 継続投与期（24～96 週）：用量調整期の最終処方時と同じ用量で投与開始、その後は 40 又は 120 µg/kg のいずれかの用量に増減可能。 追加投与期（96 週～odevixibat の通常処方が可能になった直後の追加投与期来院日）：40 µg/kg 又は 120 µg/kg のいずれかの用量に増減可能。	用量調整期（24 週間）、継続投与期（72 週間）、及び追加投与期（16 週ごと）で odevixibat 反復投与時の有効性（長期的な効果を含む）、並びに安全性及び忍容性を評価する。	非盲検試験	PFIC

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧（続き）

試験 ID （試験の相） （資料の分類）	実施国	試験の進行状況 報告書の種類 ［試験報告書を添付した場所］	対象集団	被験者数	用量／用法	目的	試験デザイン	適応症／支持されるプログラム
非対照試験報告書								
A4250-008 （第 III 相） （評価資料）	ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、ポーランド、スペイン、イギリス、米国、オーストラリア、カナダ、イスラエル、サウジアラビア、トルコ	実施中 中間報告書 [5.3.5.2-1]	コホート 1：A4250-005 試験からの PFIC-1 及び PFIC-2 の小児患者 コホート 2：A4250-005 試験に不適格となった、又は A4250-005 試験の組入れ期間終了後に A4250-005 試験に適格となった、PFIC 患者（生後 6 ヵ月未満、18 歳超を含む、全種類の PFIC など）	データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で 112 例に投与	Odevixibat 40 µg/kg/日又は 120 µg/kg/日の 72 週間連日経口投与	血清中胆汁酸及びそう痒に対する odevixibat の効果の持続を検証する。 Odevixibat 反復投与時の長期安全性及び忍容性を評価する。 成長、外科的治療の必要性、並びに胆汁うっ滞及び肝疾患の生化学的マーカーに対する odevixibat の効果を評価する。	非盲検、継続投与試験	小児 PFIC
A4250-003 （第 II 相） （参考資料）	スウェーデン、デンマーク、フランス、ドイツ、イギリス	完了 完全な報告書 [5.3.5.2-2]	生後 12 ヵ月以上 18 歳未満の胆汁うっ滞性そう痒症の小児患者	5 コホート、各コホート 4 例又は 6 例 合計 20 例（+再組入れ例 4 例）	10、30、60、100 及び 200 µg/kg/日（0.01、0.03、0.06、0.1 及び 0.2 mg/kg/日）の単回投与後とその後の 4 週間反復投与	胆汁うっ滞性そう痒症の小児患者を対象として odevixibat の安全性及び忍容性を評価する。 4 週間の治療期間後に血清中総胆汁酸濃度の変化、肝生化学的パラメータ及びそう痒パラメータ、PK、並びに VAS のそう痒スコアの変化に対する有効性を評価する。	多施設共同、単回及び反復投与、非盲検試験	小児胆汁うっ滞性肝疾患

[^{14}C]-odevixibat：炭素 14 標識原薬、ADME：吸収、分布、代謝、及び排泄、ALGS：アラジール症候群、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、BA：胆道閉鎖症、BID：1 日 2 回、COC：混合型経口避妊薬、DDI：薬物間相互作用、EE：エチニルエストラジオール、F：女性、FGF19：線維芽細胞増殖因子 19、HPE：肝門部腸吻合術、LVN：レボノルゲストレル、M：男性、MAD：反復漸増投与、PD：薬力学、PFIC：進行性家族性肝内胆汁うっ滞症、P-gp：P 糖たん白、PK：薬物動態、qd：1 日 1 回、SAD：単回漸増投与、VAS：視覚的アナログ尺度

2.7.6.2 A4250-013 試験：第 I 相薬物間相互作用（DDI）試験（添付資料番号：[5.3.2.2-1]、参考資料）

2.7.6.2.1 試験デザイン及び計画の概要

試験の標題：

健康成人を対象とした odevixibat とミダゾラム［シトクロム P450（CYP）3A4 の感受性基質］及びイトラコナゾール［P 糖たん白（P-gp）阻害剤］の相互作用を評価する第 I 相、非盲検、2 パート試験

治験実施医療機関：

1 施設（米国）

公表文献：

該当なし

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験の最終完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：

第 I 相

目的：

<u>パート A</u>
主要：健康成人被験者を対象として、CYP3A4 の感受性基質であるミダゾラムの薬物動態（PK）に及ぼす odevixibat の影響を検討する。
副次：健康成人被験者を対象として、ミダゾラムと併用投与時の odevixibat の安全性及び忍容性を検討する。
<u>パート B</u>
主要：健康成人被験者を対象として、P-gp 阻害薬のイトラコナゾールが odevixibat の PK に及ぼす影響を検討する。
副次：健康成人被験者を対象として、イトラコナゾールと併用投与時の odevixibat の安全性及び忍容性を検討する。

試験方法：

本治験は、2 パート、非盲検、固定順序、薬物間相互作用（DDI）試験であった。被験者は 1 つの試験パートにのみ参加した。パート A 及びパート B は独立して同時に実施した。

<u>パート A</u>

投与第 1 期の Day 1 にミダゾラムを単回経口投与し、投与後 24 時間にわたりミダゾラム及びその代謝物である 1-OH-ミダゾラムの PK 評価用検体を採取した。

投与第 2 期では、odevixibat を 1 日 1 回 4 日間連続（Day 1～4）で経口投与し、Day 4 にミダゾラムを単回併用投与（経口）した。Day 4 の投与前と投与後 24 時間にわたり、ミダゾラムと

1-OH-ミダゾラムの PK 評価用検体を採取した。Odevixibat の PK 評価用検体を、Day 2～4 の投与前及び Day 4 の投与後 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 を単回経口投与し、投与後 24 時間にわたり PK 評価用検体を採取した。

投与第 2 期では、イトラコナゾールを 1 日 1 回 5 日間連続（Day 1～5）で経口投与し、Day 5 に odevixibat を単回併用投与（経口）した。Odevixibat 及びイトラコナゾールの PK 評価用検体を Day 5 の投与前及び投与後 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。

被験者数：

計画

合計 44 例（各パート 22 例）

組入れ

パート A には 22 例、パート B には 21 例が登録され、それぞれ 20 例及び 21 例が各パートを完了した。

サンプルサイズの設定

パート A：

サンプルサイズは検出力 80%以上、α エラー5%となるように算出した。検出力は、被験投与／対照投与比の 90%信頼区間（CI）が 80.00～125.00%の範囲内にある確率と定義した。被験投与／対照投与比を 1、最高血漿中濃度（C_{max}）の平均被験者内変動係数（CV）は 25.6%と仮定した。

パート B：

統計学的な検討は行わず、DDI の大きさを評価するのに十分と考えられるサンプルサイズを選択した。

診断及び主な組入れ基準：

スクリーニング時に 19～55 歳であり、体格指数（BMI）が 18.0～32.0 kg/m^2 であり、治験責任医師等によって健康と判断された成人男性及び女性（妊娠の可能性がない）を組み入れた。

被験薬の投与量及び投与方法：

被験薬を経口投与用の odevixibat 1.2 mg カプセルとして供給した。被験薬は 240 mL の水とともに空腹時に投与した。

Odevixibat は投与 B、C、及び D の一部として投与した。

パート A

投与 B：Odevixibat 7.2 mg（1.2 mg × 6 カプセル）を Day 1～4 に 1 日 1 回投与（投与第 2 期の Day 1 の規定投与時間の ± 1 時間以内に投与）

パート B

投与 C：Odevixibat 7.2 mg（1.2 mg × 6 カプセル）を Day 1 の Hour 0 に投与

投与 D：Odevixibat 7.2 mg（1.2 mg × 6 カプセル）を Day 5 に投与

被験薬以外の治験使用薬の投与量及び投与方法：

ミダゾラムは 2 mg/mL シロップの経口剤、イトラコナゾールは 10 mg/mL 溶液の経口剤を用いた。

ミダゾラムは 240 mL の水、イトラコナゾールは 220 mL の水とともに空腹時に投与した。

ミダゾラムは投与 A 及び B の一部として投与し、イトラコナゾールは投与 D の一部として以下のように投与した。

パート A

投与 A：ミダゾラム 2 mg（2 mg/mL シロップを 1 mL）を Day 1 の Hour 0 に投与

投与 B：ミダゾラム 2 mg（2 mg/mL シロップを 1 mL）を Day 4 の朝に投与

パート B

投与 D：イトラコナゾール 200 mg（10 mg/mL 経口液を約 20 mL）を Day 1～5 に 1 日 1 回投与（投与第 2 期の Day 1 の規定投与時間の ±1 時間以内に投与）

投与期間：

各被験者の合計参加期間は、パート A で約 46 日、パート B で約 47 日であった。

パート A は、投与第 1 期及び第 2 期でそれぞれ約 1 日間及び約 4 日間であった。ミダゾラムの両投与間にウォッシュアウト期間を 4 日間設定した。

パート B は、投与第 1 期及び第 2 期でそれぞれ約 1 日間及び約 5 日間であった。Odevixibat の両投与間にウォッシュアウト期間を 5 日間設定した。

評価基準：

<u>PK</u>

<u>パート A</u>

主要な PK 評価項目は、odevixibat 併用時及び非併用時のミダゾラムの 0 時間から定量可能時間までの濃度対時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$）、0 時間から無限大時間までの濃度対時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）、及び C_{max} とした。

対照投与である投与 A（ミダゾラム単独）に対する被験投与である投与 B（ミダゾラム + odevixibat）の $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、及び C_{max} の最小二乗平均値（LSM）の比の 90% CI が、既定の影響なしと判断する基準である 80.00～125.00%の範囲内の場合、影響なしと判定することとした。

<u>パート B</u>

主要な PK 評価項目は、DDI の大きさを評価するための、イトラコナゾール併用時及び非併用時の odevixibat の $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、及び C_{max} であった。

<u>安全性</u>

臨床検査、身体診察、バイタルサイン、酸素飽和度（パート A のみ）、12 誘導心電図、及び治験使用薬投与後に発現した有害事象（TEAE）を評価した。TEAE の因果関係を、関連あり（likely）、多分関連あり（probably）、関連あるかもしれない（possibly）、多分関連なし（unlikely）、及び関連なし（unrelated）の 5 段階で評価した。

統計方法：

解析対象集団

以下の解析対象集団を定義した。

- PK：以下の 2 つの集団を定義した。
  PK 解析対象集団：治験使用薬を少なくとも 1 回投与され、測定可能な濃度が 1 つ以上認められた全被験者とした。
  PK 評価可能解析対象集団：治験使用薬を少なくとも 1 回投与され、治験実施計画書を十分に遵守し（重大な治験実施計画書からの逸脱がない)、評価可能な PK プロファイルを有した全被験者とした。本集団を PK 及び統計解析の対象とした。
- 安全性解析対象集団：
  治験使用薬を少なくとも 1 回投与された全被験者とした。

PK

パート A 及びパート B の両方で、目的の分析物を対数変換した $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、及び C_{max} について分散分析（ANOVA）を実施した。ANOVA モデルは、投与期間を固定効果、被験者を変動効果とした。各 ANOVA では、LSM の算出だけでなく、各投与間の LSM の差の算出も含めた。幾何 LSM の差を算出し、2 つの片側検定に対応する幾何 LSM の差の 90%CI を算出した。

実施した比較は以下の通り：

パート A：投与 B vs 投与 A（ミダゾラム + odevixibat vs ミダゾラム単独）

パート B：投与 D vs 投与 C（odevixibat + イトラコナゾール vs odevixibat 単独）

安全性

安全性データに関する推測統計値は算出しなかった。

連続変数はサンプルサイズ（n)、算術平均値、標準偏差（SD)、最小値、中央値、及び最大値を用いて要約した。カテゴリカルデータについては、必要に応じて頻度と割合を算出した。

2.7.6.2.2 被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を表 2.7.6.2-1 に示す。

合計 43 例が本治験に参加し、その内訳は、パート A が 22 例、パート B が 21 例であった。パート A では 20 例が本治験を完了し、2 例が早期に中止した。パート B では登録された全 21 例が本治験を完了した。

パート A の投与 A では 22 例が PK 解析対象集団及び PK 評価可能解析対象集団の両方に含まれ、投与 B では 20 例がこの両集団に含まれた。パート B の投与 C 及び投与 D では 21 例が両集団に含まれた。

表 2.7.6.2-1　被験者の内訳（パート A 及びパート B）（安全性解析対象集団）

Disposition	Part A Treatment Sequence AB	Part B Treatment Sequence CD
Enrolled	22 (100%)	21 (100%)
Completed	20 (91%)	21 (100%)
Discontinued Early	2 (9%)	0 (0%)
Adverse Event	1 (5%)	0 (0%)
Failed Drug/Alcohol Laboratory	1 (5%)	0 (0%)

QD: once daily

Treatment A: 2 mg midazolam (1 mL of 2 mg/mL syrup) at Hour 0 on Day 1 (Period 1)

Treatment B: 7.2 mg odevixibatn (6 × 1.2 mg capsules) administered QD (within ± 1 hour of dosing time on Day 1 of Period 2) on Day 1 to Day 4 with 2 mg midazolam (1 mL of 2 mg/mL syrup) coadministered on the morning of Day 4 (Period 2)

Treatment C: 7.2 mg odevixibat (6 × 1.2 mg capsules) at Hour 0 on Day 1 (Period 1)

Treatment D: 200 mg itraconazole (approximately 20 mL of 10 mg/mL oral solution) administered QD (within ± 1 hour of dosing time on Day 1 of Period 2) on Day 1 to Day 5 with 7.2 mg odevixibat (6 × 1.2 mg capsules) coadministered on Day 5 (Period 2)

Source: CSR Table 10-1

2.7.6.2.3　人口統計学的特性及びベースライン特性

人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.2-2 に示す。

女性の割合はパート A で 45%（10/22 例）、パート B で 71%（15/21 例）であった。人種の大部分は白人であり、パート A で 91%（20/22 例）、パート B で 86%（18/21 例）であった。年齢の中央値（範囲）はパート A で 47.5（22～55）歳、パート B で 46.0（19～54）歳であった。BMI の中央値（範囲）はパート A で 27.490（21.27～31.60）、パート B で 28.570（22.41～31.89）であった。

表 2.7.6.2-2　人口統計学的特性及びベースライン特性（パート A 及びパート B）（安全性解析対象集団）

Trait	Category/Statistic	Part A Treatment Sequence AB	Part B Treatment Sequence CD
Sex	Female	10 (45%)	15 (71%)
	Male	12 (55%)	6 (29%)
Race	American Indian or Alaska Native	1 (5%)	0 (0%)
	Black or African American	1 (5%)	2 (10%)
	Black or African American, American Indian or Alaska Native	0 (0%)	1 (5%)
	White	20 (91%)	18 (86%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	18 (82%)	18 (86%)
	Not Hispanic or Latino	4 (18%)	3 (14%)
Age* (yr)	n	22	21
	Mean	43.2	43.3
	SD	9.33	9.47
	Minimum	22	19
	Median	47.5	46.0
	Maximum	54	54

表 2.7.6.2-2　人口統計学的特性及びベースライン特性（パート A 及びパート B）（安全性解析対象集団）（続き）

Trait	Category/Statistic	Part A Treatment Sequence AB	Part B Treatment Sequence CD
Weight (kg)	n	22	21
	Mean	80.24	75.56
	SD	11.812	10.533
	Minimum	60.0	58.1
	Median	78.50	73.80
	Maximum	98.6	99.0
Height (cm)	n	22	21
	Mean	170.5	164.2
	SD	11.34	8.51
	Minimum	153	149
	Median	171.5	164.0
	Maximum	196	179
BMI (kg/m^2)	n	22	21
	Mean	27.575	27.977
	SD	2.7569	2.6493
	Minimum	21.27	22.41
	Median	27.490	28.570
	Maximum	31.60	31.89

BMI = Body mass index; QD: once daily

*Age is calculated from the date of first dosing.

Treatment A: 2 mg midazolam (1 mL of 2 mg/mL syrup) at Hour 0 on Day 1 (Period 1)

Treatment B: 7.2 mg odevixibat (6 × 1.2 mg capsules) administered QD (within ± 1 hour of dosing time on Day 1 of Period 2) on Day 1 to Day 4 with 2 mg midazolam (1 mL of 2 mg/mL syrup) coadministered on the morning of Day 4 (Period 2)

Treatment C: 7.2 mg odevixibat (6 × 1.2 mg capsules) at Hour 0 on Day 1 (Period 1)

Treatment D: 200 mg itraconazole (approximately 20 mL of 10 mg/mL oral solution) administered QD (within ± 1 hour of dosing time on Day 1 of Period 2) on Day 1 to Day 5 with 7.2 mg odevixibat (6 × 1.2 mg capsules) coadministered on Day 5 (Period 2)

Source: CSR Table 10-2

2.7.6.2.4　PK の結果

パート A

パート A における PK の結果を表 2.7.6.2-3、及び表 2.7.6.2-4 に示す。

Odevixibat を 1 日 1 回 4 日間（Day 1～4）投与し、Day 4 にミダゾラムと併用した結果、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濃度はそれぞれ約 30%及び 20%未満の低下を示した。これらの結果は、odevixibat による CYP3A4 の阻害を否定する結果であった。全体として、odevixibat 併用投与後のミダゾラムの曝露の 30%減少は、臨床的に重大であるとはみなされなかった。

表 2.7.6.2-3　投与 B（ミダゾラム + odevixibat）及び投与 A（ミダゾラム単独）におけるミダゾラムの相対的バイオアベイラビリティ評価（PK 評価可能集団）

PK Parameter	Geometric Least Square mean		Geometric Mean Ratio (%)	90%CI	ISCV (%)
	Treatment A[a]	Treatment B[a]	Treatment B/ Treatment A		
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	34.424; 22	24.489; 20	0.71	0.66-0.76	13.3
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	36.085; 22	25.808; 20	0.72	0.67-0.77	13.2
C_{max} (ng/mL)	13.692; 22	9.746; 20	0.71	0.64-0.79	19.9

QD: once daily

a　Geometric least square mean; ISCV = Intra-subject coefficient of variation

Treatment A: 2 mg midazolam (1 mL of 2 mg/mL syrup) at Hour 0 on Day 1 (Period 1)

Treatment B: 7.2 mg odevixibat (6 × 1.2 mg capsules) administered QD (within ± 1 hour of dosing time on Day 1 of Period 2) on Day 1 to Day 4 with 2 mg midazolam (1 mL of 2 mg/mL syrup) coadministered on the morning of Day 4 (Period 2)

Source: CSR Table 11-3

表 2.7.6.2-4　投与 B（ミダゾラム + odevixibat）及び投与 A（ミダゾラム単独）における 1-OH ミダゾラムの相対的バイオアベイラビリティ評価（PK 評価可能集団）

Parameter	Geometric Least Square mean		Geometric Mean Ratio (%)	90% CI	ISCV (%)
	Treatment A[a]	Treatment B[a]	Treatment B/ Treatment A		
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	136.36; 22	118.242; 20	0.87	0.84-0.90	6.6
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	145.682; 22	125.018; 20	0.86	0.82-0.89	7.4
C_{max} (ng/mL)	60.709; 22	54.657; 20	0.90	0.84-0.97	12.9

QD: once daily

a　Geometric least square mean; ISCV = Intra-subject coefficient of variation

Treatment A: 2 mg midazolam (1 mL of 2 mg/mL syrup) at Hour 0 on Day 1 (Period 1)

Treatment B: 7.2 mg odevixibat (6 × 1.2 mg capsules) administered QD (within ± 1 hour of dosing time on Day 1 of Period 2) on Day 1 to Day 4 with 2 mg midazolam (1 mL of 2 mg/mL syrup) coadministered on the morning of Day 4 (Period 2)

Source: CSR Table 11-4

<u>パート B</u>

パート B における PK の結果を表 2.7.6.2-5 に示す。

イトラコナゾールを 1 日 1 回 5 日間（Day 1～5）投与し、Day 5 に odevixibat を併用投与した結果、odevixibat 単独投与時と比較して、odevixibat の血漿中濃度が約 50～60%増加した。これらの結果は、odevixibat が P-gp 輸送の基質であることと一致した結果であった。しかしながら、odevixibat の全身曝露が低いことを考慮すると、この相互作用は臨床的に重大であるとは考えられなかった。

表 2.7.6.2-5 投与 D（odevixibat + イトラコナゾール）及び投与 C（odevixibat 単独）における odevixibat の相対的バイオアベイラビリティ評価（PK 評価可能集団）

Parameter	Geometric Least Square mean		Geometric Mean Ratio (%)	90% CI	ISCV (%)
	Treatment C[a]	Treatment D[a]	Treatment D/ Treatment C		
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	2.037; 21	3.373; 21	1.66	1.38-1.99	35.1
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	2.424; 19	3.659; 21	1.51	1.25-1.82	35.1
C_{max} (ng/mL)	0.435; 21	0.662; 21	1.52	1.25-1.84	37.6

QD: once daily

a Geometric least square mean; ISCV = Intra-subject coefficient of variation

Treatment C: 7.2 mg odevixibat (6 × 1.2 mg capsules) at Hour 0 on Day 1 (Period 1)

Treatment D: 200 mg itraconazole (approximately 20 mL of 10 mg/mL oral solution) administered QD (within ± 1 hour of dosing time on Day 1 of Period 2) on Day 1 to Day 5 with 7.2 mg odevixibat (6 × 1.2 mg capsules) coadministered on Day 5 (Period 2)

Source: CSR Table 11-7

2.7.6.2.5 安全性の結果

2.7.6.2.5.1 曝露状況

本治験に登録された全 43 例（パート A で 22 例、パート B で 21 例）が少なくとも 1 回の治験使用薬の投与を受け、安全性解析の対象となった。

パート A で発生した以下の例外を除き、すべての被験者が本治験を完了した。

被験者番号：[redacted]（投与 A 及び B）は、投与第 2 期の Day 1 に本治験を中止した。本被験者は、投与第 1 期にミダゾラム 2 mg を 1 回投与され、投与第 2 期に odevixibat 7.2 mg を 1 回投与された。

被験者番号：[redacted]（投与 A 及び B）は、投与第 2 期の Day 4 に本治験を中止した。本被験者は、投与第 1 期にミダゾラム 2 mg を 1 回投与され、投与第 2 期に odevixibat 7.2 mg を 2 回投与された。

2.7.6.2.5.2 有害事象

2.7.6.2.5.2.1 有害事象の概要

パート A では、合計 61 件の TEAE が 12 例（55%）で報告された。この内訳は、ミダゾラム 2 mg 単独投与後が 2 例（9%）、odevixibat 7.2 mg 単独投与後が 12 例（55%）、odevixibat 7.2 mg + ミダゾラム 2 mg 併用投与後が 3 例（15%）であった。61 件の TEAE の重症度は、軽度が 48 件、中等度が 13 件であった。

パート B では、合計 50 件の TEAE が 17 例（81%）で報告された。この内訳は、odevixibat 7.2 mg 単独投与後が 16 例（76%）、イトラコナゾール 200 mg 単独投与後が 6 例（29%）、イトラコナゾール 200 mg + odevixibat 7.2 mg 併用投与後が 7 例（33%）であった。50 件の TEAE の重症度は、軽度が 44 件、中等度が 6 件であった。

パート A 及びパート B ともに、死亡又はその他の重篤な有害事象の報告はなかったが、パート A では治験中止に至った TEAE が 1 件報告された。

パート A 及びパート B で発現したすべての TEAE は、本治験完了までに回復した。

2.7.6.2.5.2.2 比較的よくみられる有害事象

本治験（パート A 及びパート B）で発現したすべての TEAE 及びその発現割合を表 2.7.6.2-6 に示す。

パート A で発現した主な TEAE は、腹痛及び下痢（各 10 例、45%）、及び悪心（3 例、14%）であった。

パート B で発現した主な TEAE は、下痢（16 例、76%）、腹痛（11 例、52%）、及び頭痛（4 例、19%）であった。

パート A 及びパート B における上記以外の TEAE は、いずれも 1 例又は 2 例（発現割合：10%未満）での発現であった。

表 2.7.6.2-6　投与薬剤ごとの TEAE の発現割合（パート A 及びパート B）（安全性解析対象集団）

	Part A				Part B			
Adverse Events	**A**	**B1**	**B2**	**Overall**	**C**	**D1**	**D2**	**Overall**
Number of Subjects Dosed	22 (100%)	22 (100%)	20 (100%)	22 (100%)	21 (100%)	21 (100%)	21 (100%)	21 (100%)
Number of Subjects With TEAEs	2 (9%)	12 (55%)	3 (15%)	12 (55%)	16 (76%)	6 (29%)	7 (33%)	17 (81%)
Number of Subjects Without TEAEs	20 (91%)	10 (45%)	17 (85%)	10 (45%)	5 (24%)	15 (71%)	14 (67%)	4 (19%)
胃腸障害	2 (9%)	12 (55%)	3 (15%)	12 (55%)	16 (76%)	5 (24%)	6 (29%)	16 (76%)
腹部不快感	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)
腹痛	0 (0%)	9 (41%)	1 (5%)	10 (45%)	11 (52%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (52%)
肛門直腸不快感	0 (0%)	2 (9%)	0 (0%)	2 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
便秘	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	2 (10%)	0 (0%)	2 (10%)
下痢	1 (5%)	10 (45%)	3 (15%)	10 (45%)	16 (76%)	1 (5%)	6 (29%)	16 (76%)
口内乾燥	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
消化不良	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)
変色便	0 (0%)	2 (9%)	0 (0%)	2 (9%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)
軟便	0 (0%)	2 (9%)	0 (0%)	2 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
鼓腸	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)
悪心	0 (0%)	3 (14%)	0 (0%)	3 (14%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)
肛門周囲痛	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
嘔吐	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0%)	3 (14%)	0 (0%)	3 (14%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
無力症	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
冷感	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
疼痛	0 (0%)	2 (9%)	0 (0%)	2 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0%)	2 (9%)	1 (5%)	3 (14%)	0 (0%)	2 (10%)	0 (0%)	2 (10%)
関節痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
背部痛	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
四肢不快感	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)
筋痙縮	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)
頚部痛	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

表 2.7.6.2-6　投与薬剤ごとの TEAE の発現割合（パート A 及びパート B）（安全性解析対象集団）（続き）

	Part A				Part B			
Adverse Events	**A**	**B1**	**B2**	**Overall**	**C**	**D1**	**D2**	**Overall**
神経系障害	1 (5%)	3 (14%)	0 (0%)	3 (14%)	4 (19%)	0 (0%)	1 (5%)	5 (24%)
浮動性めまい	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)
頭痛	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)	2 (9%)	3 (14%)	0 (0%)	1 (5%)	4 (19%)
傾眠	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
失神	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
振戦	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0%)	2 (9%)	0 (0%)	2 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
咳嗽	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
発声障害	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
呼吸困難	0 (0%)	2 (9%)	0 (0%)	2 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
皮膚および皮下組織障害	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)
そう痒症	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)
丘疹性皮疹	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)
血管障害	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
蒼白	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

QD: once daily; TEAE: Treatment-emergent adverse event

Treatment A: 2 mg midazolam (1 mL of 2 mg/mL syrup) at Hour 0 on Day 1 (Period 1)

Treatment B1: 7.2 mg odevixibat (6 × 1.2 mg capsules) administered QD (within ± 1 hour of dosing time on Day 1 of Period 2) on Day 1 to Day 3 (Period 2)

Treatment B2: 7.2 mg odevixibat (6 × 1.2 mg capsules) (within ± 1 hour of dosing time on Day 1 of Period 2) coadministered with 2 mg midazolam (1 mL of 2 mg/mL syrup) on the morning of Day 4 (Period 2)

Treatment C: 7.2 mg odevixibat (6 × 1.2 mg capsules) at Hour 0 on Day 1 (Period 1)

Treatment D1: 200 mg itraconazole (approximately 20 mL of 10 mg/mL oral solution) administered QD (within ± 1 hour of dosing time on Day 1 of Period 2) on Day 1 to Day 4 (Period 2)

Treatment D2: 200 mg itraconazole (approximately 20 mL of 10 mg/mL oral solution) (within ± 1 hour of dosing time on Day 1 of Period 2) coadministered with 7.2 mg odevixibat (6 × 1.2 mg capsules) on Day 5 (Period 2)

MedDRA/J Ver 22.0

Source: CSR Table 12-1

2.7.6.2.5.2.3　治験使用薬との因果関係のある有害事象

本治験（パート A 及びパート B）で発現したすべての TEAE 及びその治験使用薬との因果関係をそれぞれ表 2.7.6.2-7 及び表 2.7.6.2-8 に示す。

パート A では、治験責任医師が判断した各 TEAE と odevixibat との因果関係は、関連あり（likely）が 38 件、多分関連あり（probably）及び関連あるかもしれない（possibly）が各 4 件、多分関連なし（unlikely）及び関連なし（unrelated）が計 15 件であった。また、治験責任医師が判断した各 TEAE とミダゾラムとの因果関係は、関連あるかもしれない（possibly）が 1 件、多分関連なし（unlikely）及び関連なし（unrelated）が計 60 件であった。Odevixibat と関連あり（likely）、多分関連あり（probably）、又は関連あるかもしれない（possibly）と判断された主な TEAE は、下痢（15 件）及び腹痛（11 件）であった。

パート B では、治験責任医師が判断した各 TEAE と odevixibat との因果関係は、関連あり（likely）が 36 件、関連あるかもしれない（possibly）が 2 件、多分関連なし（unlikely）及び関連なし（unrelated）が計 12 件であった。また、治験責任医師が判断した各 TEAE とイトラコナゾールとの因果関係は、多分関連あり（probably）及び関連あるかもしれない（possibly）が各 2 件、多分関連なし（unlikely）及び関連なし（unrelated）が計 46 件であった。Odevixibat と関連あり（likely）、多分関連あり（probably）、又は関連あるかもしれない（possibly）と判断された主な TEAE は、下痢（23 件）及び腹痛（11 件）であった。

表 2.7.6.2-7　投与薬剤及び因果関係ごとの TEAE 及び発現件数（パート A）（安全性解析対象集団）

			Relationship to odevixibat					Relationship to Midazolam				
TEAEs	**Treatment**	**Number of TEAEs**	**Likely**	**Probably**	**Possibly**	**Unlikely**	**Unrelated**	**Likely**	**Probably**	**Possibly**	**Unlikely**	**Unrelated**
胃腸障害	Overall	41	31	4	3	1	2	0	0	1	0	40
腹痛	B1	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0	10
腹痛	B2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
肛門直腸不快感	B1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2
便秘	A	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
下痢	A	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
下痢	B1	11	11	0	0	0	0	0	0	0	0	11
下痢	B2	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	4
口内乾燥	B1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
変色便	B1	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
軟便	B1	3	0	0	3	0	0	0	0	0	0	3
悪心	B1	3	1	2	0	0	0	0	0	0	0	3
肛門周囲痛	B1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
嘔吐	B1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	Overall	4	1	0	0	1	2	0	0	0	0	4
無力症	B1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
冷感	B1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
疼痛	B1	2	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2
筋骨格系および結合組織障害	Overall	4	1	0	0	0	3	0	0	0	0	4
関節痛	B2	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
背部痛	B1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
筋痙縮	B1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
頚部痛	B1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1

表 2.7.6.2-7　投与薬剤及び因果関係ごとの TEAE 及び発現件数（パート A）（安全性解析対象集団）（続き）

			Relationship to odevixibat					Relationship to Midazolam				
TEAEs	**Treatment**	**Number of TEAEs**	**Likely**	**Probably**	**Possibly**	**Unlikely**	**Unrelated**	**Likely**	**Probably**	**Possibly**	**Unlikely**	**Unrelated**
神経系障害	Overall	7	3	0	1	1	2	0	0	0	1	6
浮動性めまい	B1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
頭痛	A	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
頭痛	B1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
傾眠	B1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
失神	B1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
振戦	B1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Overall	4	1	0	0	0	3	0	0	0	0	4
咳嗽	B1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
発声障害	B1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
呼吸困難	B1	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2
血管障害	Overall	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
蒼白	B1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Treatment A		3	0	0	0	0	3	0	0	1	1	1
Treatment B1		52	33	4	4	3	8	0	0	0	0	52
Treatment B2		6	5	0	0	0	1	0	0	0	0	6
Overall		61	38	4	4	3	12	0	0	1	1	59

QD: once daily; TEAE = Treatment-emergent adverse event

Treatment A: 2 mg midazolam (1 mL of 2 mg/mL syrup) at Hour 0 on Day 1 (Period 1)

Treatment B1: 7.2 mg odevixibat (6 × 1.2 mg capsules) administered QD (within ± 1 hour of dosing time on Day 1 of Period 2) on Day 1 to Day 3 (Period 2)

Treatment B2: 7.2 mg odevixibat (6 × 1.2 mg capsules) (within ± 1 hour of dosing time on Day 1 of Period 2) coadministered with 2 mg midazolam (1 mL of 2 mg/mL syrup) on the morning of Day 4 (Period 2)

MedDRA/J Ver 22.0

Source: CSR Table 12-2

表 2.7.6.2-8　投与薬剤及び因果関係ごとの TEAE 及び発現件数（パート B）（安全性解析対象集団）

			Relationship to odevixibat					Relationship to Itraconazole				
TEAEs	**Treatment**	**Number of TEAEs**	**Likely**	**Probably**	**Possibly**	**Unlikely**	**Unrelated**	**Likely**	**Probably**	**Possibly**	**Unlikely**	**Unrelated**
胃腸障害	Overall	41	35	0	0	3	3	0	2	2	2	35
腹部不快感	C	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
腹痛	C	11	11	0	0	0	0	0	0	0	0	11
便秘	D1	2	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0
下痢	C	16	16	0	0	0	0	0	0	0	0	16
下痢	D1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
下痢	D2	6	6	0	0	0	0	0	0	1	0	5
消化不良	D1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
変色便	C	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
鼓腸	D1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
悪心	D1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	Overall	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2
四肢不快感	D1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
筋痙縮	D1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
神経系障害	Overall	5	1	0	2	1	1	0	0	0	0	5
浮動性めまい	C	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
頭痛	C	3	1	0	2	0	0	0	0	0	0	3
頭痛	D2	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
皮膚および皮下組織障害	Overall	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2
そう痒症	D2	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
丘疹性皮疹	D2	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1

表 2.7.6.2-8　投与薬剤及び因果関係ごとの TEAE 及び発現件数（パート B）（安全性解析対象集団）（続き）

			Relationship to odevixibat					Relationship to Itraconazole				
TEAEs	**Treatment**	**Number of TEAEs**	**Likely**	**Probably**	**Possibly**	**Unlikely**	**Unrelated**	**Likely**	**Probably**	**Possibly**	**Unlikely**	**Unrelated**
Treatment C		33	29	0	2	1	1	0	0	0	0	33
Treatment D1		8	1	0	0	3	4	0	2	1	2	3
Treatment D2		9	6	0	0	0	3	0	0	1	0	8
Overall		50	36	0	2	4	8	0	2	2	2	44

QD: once daily; TEAE = Treatment-emergent adverse event

Treatment C: 7.2 mg odevixibat (6 × 1.2 mg capsules) at Hour 0 on Day 1 (Period 1)

Treatment D1: 200 mg itraconazole (approximately 20 mL of 10 mg/mL oral solution) administered QD (within ± 1 hour of dosing time on Day 1 of Period 2) on Day 1 to Day 4 (Period 2)

Treatment D2: 200 mg itraconazole (approximately 20 mL of 10 mg/mL oral solution) (within ± 1 hour of dosing time on Day 1 of Period 2) coadministered with 7.2 mg odevixibat (6 × 1.2 mg capsules) on Day 5 (Period 2)

MedDRA/J Ver 22.0

Source: CSR Table 12-3

2.7.6.2.5.2.4 死亡

本治験では、死亡は認められなかった。

2.7.6.2.5.2.5 その他の重篤な有害事象

本治験では、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.5.2.6 その他の重要な有害事象（治験使用薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象）

本治験では、パート A の 1 例が TEAE のため治験中止となった。

被験者番号：[redacted]（4[redacted]歳の白人／ラテン系男性、投与 A 及び B）は、odevixibat 7.2 mg の単独投与後に TEAE（腹痛、筋痙攣、振戦、及び嘔吐）のため投与第 2 期の Day 4 に治験中止となった。投与第 2 期の Day 1 に、軽度の TEAE（蒼白、振戦、冷感、肛門周囲痛、及び悪心）、及び中等度の TEAE（腹痛、下痢、呼吸困難、及び失神）が発現した。これらの TEAE は、すべて odevixibat 投与後約 4.2～6.5 時間の間に発現した。これらの TEAE の大半は約 2.2 時間以内に回復した。投与第 2 期の Day 2 に、軽度の TEAE（筋痙縮及び嘔吐）、及び中等度の TEAE（振戦）が発現した。これらの TEAE は、すべて odevixibat の投与後約 6～6.6 時間の間に発現し、7 時間以内にすべて回復した。投与第 2 期の Day 1 及び Day 2 に発現したこれらの TEAE は、odevixibat とは関連あり（likely）、ミダゾラムとは関連なし（unrelated）と判断された。投与第 2 期の Day 1 に、本被験者はトイレで介助を必要とし、そこで呼吸困難を訴え、顕著な蒼白を呈した。振戦が始まり、約 10 秒間の意識消失がみられた。下肢が挙上され、呼吸困難の治療のために非再呼吸マスクにより 10 L の酸素が投与され、失神及び振戦の治療のために生理食塩水が静脈内投与された。本被験者では明らかな忍容性の問題があったため、Day 3 の投与は保留とし、治験依頼者との相談後、Day 4 に治験中止が決定された。

2.7.6.2.5.3 臨床検査

本治験では、いずれのパートでも臨床検査値で治験使用薬投与に関連した特定の傾向はみられなかった。

2.7.6.2.5.4 バイタルサイン、及び安全性に関するその他の所見

本治験では、いずれのパートでもバイタルサイン及び心電図所見で治験使用薬投与に関連した特定の傾向はみられなかった。

2.7.6.2.6 結論

<u>パート A</u>

Odevixibat とミダゾラムの併用投与は、本治験で組入れられた健康な成人被験者では概して安全であり、忍容性が高いことが示された。Odevixibat とミダゾラムの間に臨床的に重大な相互作用はみられなかった。

<u>パート B</u>

Odevixibat とイトラコナゾールの併用投与は、本治験で組入れられた健康な成人被験者では概して安全であり、忍容性が高いことが示された。イトラコナゾールによる P-gp 輸送系の阻害は、odevixibat の全身濃度及び曝露量が低いことを考慮すると、odevixibat の全身曝露量を若干増加させる可能性はあるが、この相互作用は臨床的に重大ではないと考えられた。

2.7.6.3 A4250-022 試験：健康女性被験者を対象として混合型経口避妊薬（COC）の薬物動態（PK）に対する odevixibat の相互作用を評価する第 I 相非盲検試験（添付資料番号：[5.3.2.2-2]、参考資料）

2.7.6.3.1 試験デザイン及び計画の概要

試験の標題：

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

治験実施医療機関：

1 施設（米国）

公表文献：

該当なし

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：

第 I 相

目的：

主要目的

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

副次目的

健康女性被験者を対象に、COC 併用時の odevixibat の安全性及び忍容性を検討する。

試験方法：

本治験は、健康女性被験者 25 例を対象とした第 I 相、非盲検、順序固定、クロスオーバーデザイン、薬物間相互作用（DDI）試験である。

治験使用薬を食後に以下のように投与した：

- 投与 A：COC（1 錠 × EE 0.03 mg／LVN 0.15 mg）を Day 1 に単独で単回経口投与
- 投与 B：Odevixibat 3 mg（2 カプセル × 1200 µg + 3 カプセル × 200 µg）を 1 日 1 回、6 日間（Day 4～9）、単独で経口投与
- 投与 C：COC（1 錠 × EE 0.03 mg／LVN 0.15 mg）と odevixibat 3 mg（2 カプセル × 1200 µg + 3 カプセル × 200 µg）を Day 10 に併用で単回経口投与

PK 評価用の血液検体を各 COC 投与後 72 時間までと、Day 8～10 の odevixibat 投与後 2.5 時間に採取した。

被験者数：

計画

25 例

組入れ

25 例

サンプルサイズの設定

EE 及び LVN の血漿中濃度対時間曲線下面積（AUC）の被験者内変動を、15～21%と予想した。AUC の比（EE 又は LVN と odevixibat の併用／EE 又は LVN 単独）の 90%信頼区間（CI）が 80～125%の許容範囲内に収まるためには、AUC の比を 1.0 と仮定し、検出力を 90%とした場合、クロスオーバー試験で、EE 及び LVN の両方について odevixibat 併用の有無による影響がないことを証明するのに十分なサンプルサイズは 20 例であった。脱落例を考慮し、25 例の登録を計画した。

診断及び主な組入れ基準：

スクリーニング時の年齢が 18～55 歳、体格指数（BMI）が 18.0～30.0 kg/m^2 である健康成人女性を対象とした。

被験薬、投与量、及び投与方法：

Odevixibat は 2 つのカプセルサイズ／含有量で供給した。

0 号カプセル（200 µg 含有）は開封して食品に振りかけ、3 号カプセル（1200 µg 含有）はそのまま飲み込むこととした。

Odevixibat を投与 B 及び投与 C の一部として以下のように経口投与した。

投与 B：3 mg（2 カプセル × 1200 µg + 3 カプセル × 200 µg）を Day 4～9 に 1 日 1 回投与

投与 C：EE／LVN と併用で 3 mg を Day 10 に単回投与

被験薬以外の治験使用薬、投与量、及び投与方法：

EE 0.03 mg／LVN 0.15 mg の単回投与用の錠剤を、投与 A 及び投与 C の一部として以下のように投与した。

投与 A：Day 1 に単回投与

投与 C：Odevixibat と併用で Day 10 に単回投与

投与期間：

被験者は、初回投与（EE／LVN）前 28 日以内に本治験への適格性評価のためのスクリーニングを受けた。被験者は Day −1（投与 1 日前）から Day 12 まで臨床研究ユニット（CRU）に滞在した。被験者は PK 評価用検体の採取と安全性評価のため、Day 13 に CRU に再度来院した。CRU は、治験使用薬の最終投与から約 14 日後に全被験者に連絡を試みた。

評価基準：

PK

EE 及び LVN の血漿中濃度を測定し、以下の主要な PK 評価項目を検討した。

- 0 時間から定量可能時間までの AUC（$AUC_{0\text{-last}}$）
- 0 時間から無限大時間までの AUC（$AUC_{0\text{-inf}}$）

最高血漿中濃度（C_{max}）、C_{max} 到達時間（T_{max}）、及び半減期を含むその他の PK パラメータを、主要評価項目を支持するために算出した。

安全性

主要な評価項目として、重篤な有害事象及び重度の有害事象の発現割合を評価した。また、理学的検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査、治験薬／治験使用薬投与後に発現した有害事象（TEAE）及び排便状況も治験期間を通じて評価した。なお、治験責任（分担）医師によって、治験薬と関連あるかもしれない（possibly related）、多分関連あり（probably related）、明らかに関連あり（definitely related）と判断された TEAE を治験薬と関連のある TEAE に含め、関連なし（unrelated）、多分関連なし（unlikely related）と判断された TEAE を治験薬と関連のない TEAE に含めた。

統計方法：

解析対象集団

以下の解析対象集団を定義した。

- PK 解析対象集団：治験実施計画書を十分に遵守し、評価可能な PK プロファイルを有した全被験者（例：治験使用薬への曝露があり、測定結果が利用可能で、PK に影響を与える治験実施計画書からの重大な逸脱がないこと）
- 安全性解析対象集団：治験使用薬を少なくとも 1 回投与された全被験者

PK

PK の解析では、血漿中濃度対時間データのノンコンパートメント分析及び対数線形台形法（Linear/Log Trapezoidal 法）を使用して AUC を算出した。

血漿中濃度の記述統計量として、データセットに含まれる被験者数（N）、最小値、算術平均値、中央値、最大値、標準偏差（SD）、及び変動係数（CV）（%）を評価時点別、分析物別、及び投与薬剤別に要約した。すべての PK パラメータについて、上記の記述統計量に加えて、幾何平均値（Geom Mean）及び幾何 CV%（Geom CV%）を算出し、分析物及び投与薬剤別に要約した。

統計解析として、EE 及び LVN について自然対数変換された $AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-inf}}$、及び C_{max} の分散分析（ANOVA）を実施した。ANOVA モデルには、薬剤を固定効果として、被験者をランダム効果として含めた。各分析対象（EE 及び LVN）について、自然対数変換された $AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-inf}}$、及び C_{max} の解析から、各薬剤間の幾何最小二乗平均値（LSM）の差の累乗を使用して、幾何 LSM の比（投与 C／投与 A）及びその 90%CI を算出した。

安全性

記述統計量を使用して安全性データを要約した。

2.7.6.3.2 被験者の内訳及び解析対象集団

本治験では合計 25 例が登録され、3 例が早期に中止された［中止理由：TEAE、治験責任（分担）医師の判断、フォローアップ不能］。

全 25 例が治験使用薬を少なくとも 1 回投与され、安全性解析対象集団に含まれた。

また、全被験者で少なくとも 1 回の評価可能な PK 評価が行われ、これらの全 25 例が PK 解析対象集団に含まれた。しかしながら、2 例は投与 C を実施しておらず、3 つの投与期間すべてを完了しなかった。このため、PK パラメータの統計解析には、投与 A の 25 例と投与 C の 23 例を使用した。

2.7.6.3.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.3-1 に示す。

全 25 例が女性であり、12 例（48.0%）が白人であった。年齢の平均値（SD）は 35.7（10.65）歳であり、その範囲は 19～52 歳であった。BMI の平均値（SD）は 25.66（3.168）kg/m^2 であり、その範囲は 20.6～29.9 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.3-1 人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団）

PARAMETER	STATISTIC	OVERALL (N=25)
Age (years)	n	25
	Mean (SD)	35.7 (10.65)
	Median	36.0
	Min, Max	19, 52
Gender, n (%)	Male	0
	Female	25 (100.0)
Ethnicity, n (%)	Hispanic/Latino	10 (40.0)
	Not Hispanic/Latino	15 (60.0)
	Unknown	0
Race, n (%)	White	12 (48.0)
	Black or African American	7 (28.0)
	Asian	3 (12.0)
	American Indian or Alaska Native	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0
	Other	3 (12.0)
Weight (kg)	n	25
	Mean (SD)	68.46 (7.532)
	Median	67.70
	Min, Max	53.1, 82.5
Height (cm)	n	25
	Mean (SD)	163.58 (5.566)
	Median	163.70
	Min, Max	152.9, 172.8
Body mass index (kg/m^2)	n	25
	Mean (SD)	25.66 (3.168)
	Median	25.80
	Min, Max	20.6, 29.9

Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standard deviation
Source: CSR Table 5

2.7.6.3.4 PK の結果

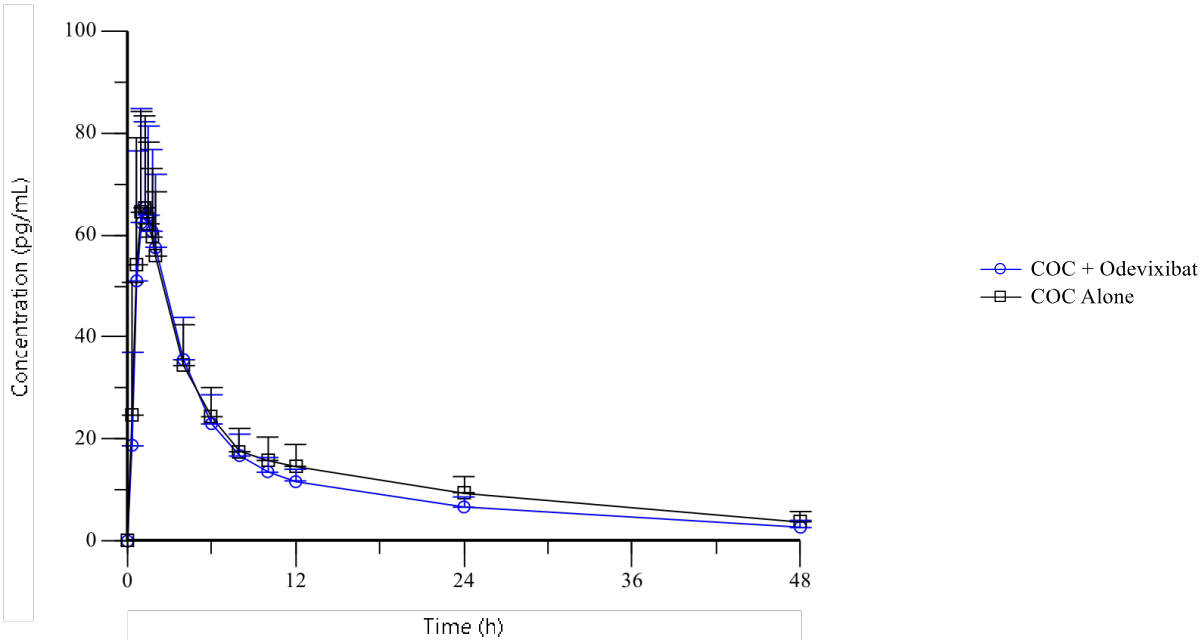
EE 及び LVN の PK パラメータに対する odevixibat の潜在的な影響の評価を図 2.7.6.3-1、図 2.7.6.3-2、及び表 2.7.6.3-2 に示す。

Odevixibat の反復投与は、単回投与された EE の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった。EE の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} について、COC 及び odevixibat の併用投与と、COC 単独投与の幾何 LSM の比とその 90%CI は、影響なしと判断される範囲内（80.00～125.00%）であった。COC 及

び odevixibat の併用投与によって、EE の $AUC_{0\text{-}inf}$ はわずかに減少し、その 90%CI の下限は 78.83%であったが、この減少は臨床的に重大であるとは判断されなかった。EE の T_{max} に変化はみられず、半減期は odevixibat 併用の有無にかかわらず同等であった（図 2.7.6.3-1、表 2.7.6.3-2）。

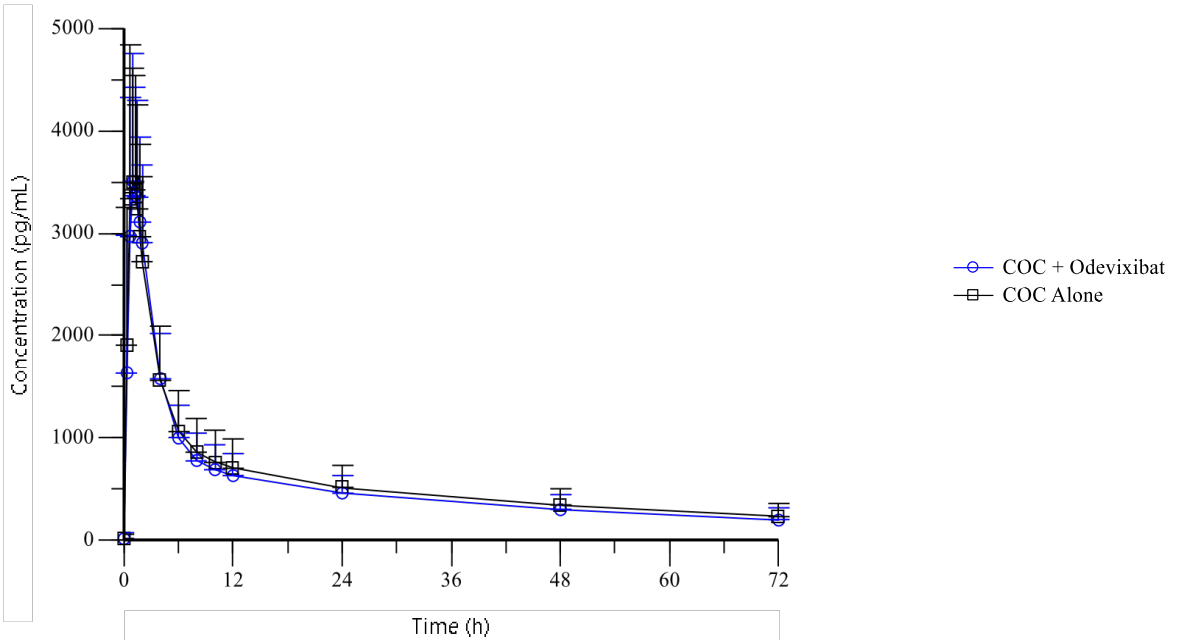
Odevixibat の反復投与は、単回投与された LVN の PK に影響を及ぼさなかった。LVN の $AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、及び C_{max} について、COC 及び odevixibat の併用投与と、COC 単独投与の幾何 LSM の比とその 90%CI は、影響なしと判断される範囲内（80.00～125.00%）であった。LVN の T_{max} に変化はみられず、半減期は odevixibat 併用の有無にかかわらず同等であった（図 2.7.6.3-2、表 2.7.6.3-2）。

図 2.7.6.3-1　COC 単独又は odevixibat 併用による経口投与時の EE の血漿中濃度対時間プロファイル（平均値 + SD）（PK 解析対象集団）（線形スケール）



COC: Combined oral contraceptive; EE: Ethinyl estradiol; PK: Pharmacokinetic; SD: Standard deviation
Source: CSR Figure 2

図 2.7.6.3-2　COC 単独又は odevixibat 併用による経口投与時の LVN の血漿中濃度対時間プロファイル（平均値 + SD）（PK 解析対象集団）（線形スケール）



COC: Combined oral contraceptive; LVN: Levonorgestrel; PK: Pharmacokinetic; SD: Standard deviation
Source: CSR Figure 4

表 2.7.6.3-2　PK パラメータに対する odevixibat の影響（PK 解析対象集団）

ANALYTE	PARAMETER (UNIT)	INTRA-CV (%)	TREATMENT C (N=23)		TREATMENT A (N=25)		RATIO (%)	LOWER LIMIT 90%CI	UPPER LIMIT 90%CI
			N	GEOMETRIC LSM	N	GEOMETRIC LSM			
EE	$AUC_{0\text{-last}}$ (pg·h/mL)	11.3	23	532.10	25	610.72	87.13	82.31	92.22
	$AUC_{0\text{-inf}}$ (pg·h/mL)	11.3	23	597.51	25	716.03	83.45	78.83	88.34
	C_{max} (pg/mL)	15.6	23	68.83	25	70.20	98.04	90.70	105.98
LVN	$AUC_{0\text{-last}}$ (pg·h/mL)	14.7	23	36954.1	24	38352.4	96.35	89.47	103.77
	$AUC_{0\text{-inf}}$ (pg·h/mL)	14.3	22	46880.8	23	53104.6	88.28	81.87	95.20
	C_{max} (pg/mL)	18.6	23	3762.2	25	3615.1	104.07	94.83	114.21

AUC: Area under the concentration-time curve; $AUC_{0\text{-inf}}$: AUC from time zero extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-last}}$: AUC from time zero to last quantifiable concentration; CI: Confidence interval; C_{max}: Maximum observed concentration; CV: Coefficient of variation; EE: Ethinyl estradiol; LSM: Least square means; LVN: Levonorgestrel; PK: Pharmacokinetic

Note: Treatment A = COC alone; Treatment C = COC concurrent with odevixibat.

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

Source: CSR Table 8

2.7.6.3.5 安全性の結果

2.7.6.3.5.1 曝露状況

本治験全体で、23 例が投与 A（COC 単独単回投与）、投与 B（odevixibat 3 mg の 1 日 1 回 7 日間単独投与）、及び投与 C（COC 及び odevixibat の併用単回投与）の投与スケジュールを完了した。1 例（被験者番号：[redacted]）は Day 1 に COC 投与を完了後、治験責任（分担）医師の判断により投与を中止した。別の 1 例（被験者番号：[redacted]）は Day 1 に COC 投与を完了し、odevixibat の 1 日 1 回投与を Day 4～6 まで完了したが、TEAE により投与を中止した。

2.7.6.3.5.2 有害事象

2.7.6.3.5.2.1 有害事象の概要

本治験全体で、少なくとも 1 件の TEAE が 25 例中 18 例（72.0%）で治験期間中に報告された。TEAE の発現割合は、COC 単独単回投与で 16.0%（25 例中 4 例）、odevixibat の単独 1 日 1 回反復投与で 66.7%（24 例中 16 例）、COC 及び odevixibat の併用単回投与で 8.7%（23 例中 2 例）であった。

重篤な有害事象は報告されず、TEAE の重症度はすべて軽度であった。Odevixibat 単独投与中に COVID-19 を発現し、早期に投与中止した被験者が 1 例みられたが、本事象は治験使用薬とは関連なし（unrelated）と判断された。治験使用薬に関連した TEAE は全体で 13 例に報告され［因果関係はすべて、関連あるかもしれない（possibly related）］、これらはすべて odevixibat 単独投与中に報告された［54.2%（24 例中 13 例）］。

すべての TEAE は治験終了時までに回復した。

2.7.6.3.5.2.2 比較的よくみられる有害事象

本治験で発現した TEAE を器官別大分類（SOC）及び基本語別に表 2.7.6.3-3 に示す。

最も多く報告された TEAE の SOC は「胃腸障害」であり、主に odevixibat 単独投与中の下痢であった。

全体として、SOC「胃腸障害」は 25 例中 16 例（64.0%）で報告された。全体で多く報告された SOC「胃腸障害」は、下痢（10 例、40.0%）、悪心（5 例、20.0%）、腹部不快感及び便秘（各 2 例、8.0%）であった。SOC「胃腸障害」は odevixibat 単独投与で最も多く、24 例中 14 例（58.3%）に認められ、その主な事象は下痢（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 単独投与では、SOC「胃腸障害」が 25 例中 3 例（12.0%）に認められ、その内訳は便秘（2 例、8.0%）及び下痢（1 例、4.0%）であった。COC 及び odevixibat の併用投与では、SOC「胃腸障害」が 23 例中 2 例（8.7%）に認められ、悪心及び嘔吐が各 1 例（4.3%）に認められた。

本治験中に 2 例以上に報告されたその他の TEAE は、疲労（3 例、12.0%）（COC 単独投与 1 例、odevixibat 単独投与 2 例）、頭痛（2 例、8.0%）（COC 単独投与、COC 及び odevixibat の併用投与各 1 例）、及び不規則月経（2 例、8.0%）（COC 単独投与、odevixibat 単独投与各 1 例）であった。

表 2.7.6.3-3 TEAE（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA PREFERRED TERM	COC ALONE N=25 N (%)	ODEVIXIBAT ALONE N=24 N (%)	COC + ODEVIXIBAT N=23 N (%)	OVERALL N=25 N (%)
胃腸障害	3 (12.0)	14 (58.3)	2 (8.7)	16 (64.0)
下痢	1 (4.0)	9 (37.5)	0	10 (40.0)
悪心	0	5 (20.8)	1 (4.3)	5 (20.0)
腹部不快感	0	2 (8.3)	0	2 (8.0)
便秘	2 (8.0)	0	0	2 (8.0)
腹部膨満	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)
腹痛	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)
下腹部痛	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)
嘔吐	0	0	1 (4.3)	1 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.0)	2 (8.3)	0	3 (12.0)
疲労	1 (4.0)	2 (8.3)	0	3 (12.0)
異常感	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)
感染症および寄生虫症	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)
神経系障害	1 (4.0)	1 (4.2)	1 (4.3)	3 (12.0)
頭痛	1 (4.0)	0	1 (4.3)	2 (8.0)
浮動性めまい	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)
精神障害	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)
感情不安定	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)
生殖系および乳房障害	1 (4.0)	2 (8.3)/2	0	3 (12.0)
不規則月経	1 (4.0)	1 (4.2)	0	2 (8.0)
月経困難症	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (8.3)/2	0	2 (8.0)
口腔咽頭痛	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)
咽喉刺激感	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)
皮膚腫瘤	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)

COC: Combined oral contraceptives; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event

Note: For the counting of AEs, if 2 AE records with the same preferred term, and start date of 2nd AE is the same as or next day of end date of 1 st AE, then they are counted as 1 AE only.

MedDRA Ver 25.0

Source: CSR Table 12

2.7.6.3.5.2.3 治験使用薬と因果関係のある有害事象

治験責任（分担）医師が治験使用薬と関連ありと判断した TEAE が 1 件以上報告された被験者は 13 例であった［因果関係はすべて、関連あるかもしれない（possibly related）］。これらはすべて odevixibat 単独投与中に報告され、その SOC はすべて「胃腸障害」であった。その内訳は、下痢（9 例、37.5%）、悪心（4 例、16.7%）、腹部不快感（2 例、8.3%）、及び腹部膨満（1 例、4.2%）であった。

2.7.6.3.5.2.4 死亡

本治験では、死亡は認められなかった。

2.7.6.3.5.2.5 その他の重篤な有害事象

本治験では、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.3.5.2.6 その他の重要な有害事象（治験使用薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象）

被験者番号：[redacted]（4[redacted]歳、女性）は、odevixibat 単独投与中の Day 6 に COVID-19 を報告した。本被験者は、Day 6 に odevixibat の最終投与を受けた後、本事象により投与を中止した。COVID-19 に対する治療は報告されなかった。本事象は odevixibat と関連なしと判断され、Day 10 に回復したと判断された。

2.7.6.3.5.3 臨床検査

本治験中に、臨床的に重大な臨床検査値の変化は認められなかった。

2.7.6.3.5.4 バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関するその他の所見

本治験中に、バイタルサイン、身体検査、及び 12 誘導心電図のデータに臨床的に重大な変化は認められなかった。

2.7.6.3.6 結論

本治験（A4250-022 試験）は、健康女性被験者を対象に、odevixibat が EE 及び LVN の PK に臨床的に重大な影響を与えないことを示し、主要目的を達成した。全体として、本治験に組み入れられた被験者では、odevixibat と COC の併用投与の忍容性は良好であった。

2.7.6.4 A4250-007 試験：第 I 相マスバランス回収、代謝物プロファイル及び代謝物同定試験（添付資料番号：[5.3.3.1-1]、参考資料）

2.7.6.4.1 試験デザイン及び計画の概要

試験の標題：

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

治験実施医療機関：

1 施設（イギリス）

公表文献：

該当なし

試験期間：

最初の被験者のスクリーニング実施日：2017 年 1 月 31 日
最後の被験者の完了日：2017 年 3 月 13 日

開発のフェーズ：

第 I 相

目的：

主要目的

- 炭素 14 標識［^{14}C］-odevixibat をカプセル剤として単回投与した後のマスバランス回収を評価する
- 代謝物プロファイル及び代謝物同定のための血漿、尿、及び糞便検体を提供する

副次目的

- ［^{14}C］-odevixibat の排泄経路及び排泄率を評価する
- 10%超を占める代謝物の化学構造を特定する［循環血中総放射能の血中濃度対時間曲線下面積（AUC）による］
- ［^{14}C］-odevixibat の経口薬物動態（PK）を探索する
- 総放射能の血球への分布の程度を評価する
- Odevixibat の安全性及び忍容性に関する追加情報を提供する

試験方法：

本治験は、健康男性被験者を対象とした単一施設、非盲検、非無作為化、単回経口投与試験であった。健常男性被験者 6 例を単一コホートに登録することが計画された。

各被験者に 4.3 MBq（116 μCi）を超えない［^{14}C］-odevixibat 3 mg カプセルを空腹時に単回経口投与し、同じ試験デザインに従った。

被験者は、投与前 28 日までに本治験への参加に関する適格性評価のためスクリーニングされた。被験者は治験薬投与前の Day −1 の夕方に治験実施医療機関に入院した。Day 1 の朝に一晩絶食後に治験薬が投与され、投与後 168 時間（Day 8）まで治験実施医療機関に滞在することとされた。全被験者がマスバランスによる累積回収率が 90%超の場合、又は投与量の 1%未満が 24

時間連続して 2 回別々に尿及び糞便中から採取された場合に、被験者をグループとして解放することが計画された。Day 8 にすべての被験者でこの基準を満たしていなかったため、治験実施計画書で許容されているとおり、滞在期間は最大投与後 216 時間（Day 10）まで延長された。すべての被験者について、投与量の 1%未満が Day 10 までに連続する 24 時間で 2 回、尿及び糞便中から採取された。

被験者数：

計画

6 例

組入れ

6 例

サンプルサイズの設定

本治験は探索的な試験であり、正式な症例数の算出は行わなかった。同様のデザインの過去の試験の経験に基づき、合計 6 例を登録し、評価可能な被験者が 4 例以上いれば十分であると考えられた。評価可能な被験者とは、主要目的の評価に十分なデータが得られた被験者とした。

診断及び主な組入れ基準：

体格指数（BMI）が 18.0～35.0 kg/m^2［この範囲外の場合は、治験責任（分担）医師により臨床的に重要な問題がないと判断された者］である 30～65 歳の健康男性を組み入れた。

被験薬、投与量、及び投与方法：

4.3 MBq（116 µCi）を超えない［^{14}C］-odevixibat 3 mg カプセルを単回経口投与

対照薬、投与量、及び投与方法：

該当なし

投与期間：

Day 1 の朝に各被験者に［^{14}C］-odevixibat 3 mg を単回経口投与し、Day 10 に治験実施医療機関から退院した。

評価基準：

マスバランス

Quotient Data Sciences が、尿中、糞便中、尿中＋糞便中の総放射能の排泄量及び回収量を算出した。

- 排泄量（Ae）（尿中）、累積排泄量（CumAe）（尿中）、Ae（糞便中）、CumAe（糞便中）、Ae（総量）、及び CumAe（総量）：尿中、糞便中、及びその合計による排泄量及び累積排泄量
- 投与量に対する排泄量の割合（%Ae）（尿中）、投与量に対する累積排泄量の割合（Cum%Ae）（尿中）、%Ae（糞便中）、Cum%Ae（糞便中）、%Ae（総量）、及び Cum%Ae（総量）：尿中、糞便中、及びその合計による排泄量及び累積排泄量を投与量に対する割合で表したもの

代謝物のプロファイリングと同定

血漿中、尿中、及び糞便中の代謝物プロファイリングは、液体クロマトグラフィー－放射能検出器とその後の質量分析を用いて実施することを計画したが、尿中及び血漿中の検体で放射能が

検出されなかったため、糞便検体のみで実施することで決定した。糞便中（ホモジネートプール由来）で投与量の 10%を超える量を算出する際に、循環放射能の 10%を超える量を占める各代謝物の化学構造の同定を行った。これは、治験総括報告書とは別に、独立した文書（報告書番号 ALB/08）として報告した。

PK

血漿中の odevixibat 濃度、並びに血漿及び全血中の総放射能のいずれも定量限界未満であったことから、治験実施計画書で計画した PK パラメータを推定することはできなかった。

安全性

有害事象、臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査、及び尿検査）、バイタルサイン、心電図、並びに身体所見を評価した。

統計方法：

安全性、マスバランス、又は PK データについて、正式な統計解析は実施しなかった。

有害事象は医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）Version 20.0 でコード化した。

2.7.6.4.2 被験者の内訳及び解析対象集団

治験実施計画書に従い、合計 6 例が組み入れられ、治験薬が投与された。

6 例全例が本治験を完了し、安全性、PK、及びマスバランス解析対象集団とした。

2.7.6.4.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.4-1 に示す。

表 2.7.6.4-1 人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団）

		3 mg	[^{14}C]-odevixibat (N=6)
			n (%)
Age (years)	Mean		43.8
	Median		44.0
	SD		7.2
	Min		31
	Max		52
	n		6
Race n (%)	White	5	(83.3)
	Black	0	
	Asian	1	(16.7)
	Other	0	
Sex n (%)	MALE	6	(100)
Height (cm)	Mean		176.3
	Median		175.5
	SD		4.1
	Min		172
	Max		184
	n		6

表 2.7.6.4-1 人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団）（続き）

		3 mg	[^{14}C]-odevixibat (N=6)
			n (%)
Weight (kg)	Mean		87.70
	Median		87.65
	SD		6.45
	Min		78.6
	Max		95.2
	n		6
BMI (kg/m^2)	Mean		28.28
	Median		28.15
	SD		2.84
	Min		25.2
	Max		32.2
	n		6

BMI: body mass index; Max: maximum; Min: minimum; SD: standard deviation
Source: CSR Table 2

2.7.6.4.4 マスバランスの結果

［^{14}C］-odevixibat 3 mg を単回経口投与したときの尿中及び糞便中への総放射能の平均累積排泄量（%）を表 2.7.6.4-2 に示す。

表 2.7.6.4-2 ［^{14}C］-odevixibat 3 mg を単回経口投与したときの尿中、糞便中、及び尿中＋糞便中への総放射能の累積排泄量及び回収量に関するパラメータ（マスバランス解析対象集団）

	Urine		Faeces		Urine and Faeces	
Statistic	CumAe (ng equiv)	Cum%Ae (%)	CumAe (ng equiv)	Cum%Ae (%)	CumAe (ng equiv)	Cum%Ae (%)
Mean	73.2	0.002	2590000	82.886	2590000	82.889
Median	0.00	0.000	2580000	82.445	2580000	82.446
SD	153	0.005	197000	6.570	197000	6.573
CV%	209	208.4	7.60	7.9	7.60	7.9
Min	0.00	0.00	2340000	75.39	2340000	75.39
Max	381	0.01	2830000	90.76	2830000	90.76
n	6.00	6	6.00	6	6.00	6

CumAe: cumulative amount excreted; Cum%Ae: cumulative amount excreted expressed as a percentage of the dose; CV: coefficient of variation; Max: maximum; Min: minimum; SD: standard deviation
Source: CSR Table 3

［^{14}C］-odevixibat 3 mg を単回経口投与した場合、投与後 216 時間までに投与放射能の 82.889%が尿中及び糞便中で回収された。総放射能の平均 0.002%が尿から、82.886%が糞便中から回収された。投与後 24 時間以内では、総放射能の 0.002%及び 26.070%がそれぞれ尿中及び糞便中から回収された。

2.7.6.4.5 PK の結果

これまでの試験から予想されたように、血漿中 odevixibat 濃度、又は全血若しくは血漿中の総放射能は定量限界未満であった。

2.7.6.4.6 安全性の結果

2.7.6.4.6.1 曝露状況

治験実施計画書にしたがい、合計 6 例に［^{14}C］-odevixibat 3 mg が単回経口投与された。

2.7.6.4.6.2 有害事象

2.7.6.4.6.2.1 有害事象の概要

4.3 MBq（116 μCi）を超えない［^{14}C］-odevixibat 3 mg の空腹時単回経口投与の忍容性は概ね良好であった。重症度が重度又は重篤な有害事象は報告されず、有害事象により本治験を中止した被験者はみられなかった。

2.7.6.4.6.2.2 比較的よくみられる有害事象

本治験で報告された器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別の治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）を表 2.7.6.4-3 に示す。

4 例（66.7%）に合計 12 件の TEAE が報告されたが、その重症度の大部分は軽度であった。発現割合の高かった TEAE は下痢、背部痛、頭痛、及び咳嗽であり、それぞれ 2 例（33.3%）での発現であった。下痢は予想どおりであり、それ以外の事象も第 I 相試験に参加した被験者で報告された一般的なものであった。

表 2.7.6.4-3 TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	3 mg [^{14}C]-odevixibat (N=6)	
	n (%)	Event
Subjects reporting adverse events	4 (66.7)	12
胃腸障害	2 (33.3)	3
下痢	2 (33.3)	2
腹痛	1 (16.7)	1
筋骨格系および結合組織障害	2 (33.3)	2
背部痛	2 (33.3)	2
神経系障害	2 (33.3)	3
頭痛	2 (33.3)	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (33.3)	3
咳嗽	2 (33.3)	2
口腔咽頭痛	1 (16.7)	1
感染症および寄生虫症	1 (16.7)	1
ウイルス性上気道感染	1 (16.7)	1

TEAE: Treatment Emergent Adverse Event
Source: CSR Table 5

2.7.6.4.6.2.3 治験薬との因果関係のある有害事象

2 例（33.3%）に合計 3 件の副作用（下痢が 1 例、下痢及び腹痛が 1 例）が報告された。これらの副作用は医学的介入なしに消失した。

2.7.6.4.6.2.4 死亡、その他の重篤な有害事象

本治験では、死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.4.6.2.5 その他の重要な有害事象（治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象）

本治験では、投与中止に至った TEAE は認められなかった。

2.7.6.4.6.3 臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関するその他の所見

臨床検査、バイタルサイン、心電図、又は身体的所見において特記すべき所見は認められなかった。

2.7.6.4.7 結論

- ［^{14}C］-odevixibat カプセル 3 mg を空腹時に単回経口投与したとき、216 時間の検体採取期間中に投与放射能の 82.889%（平均値）が排泄物中で回収された。
- 総放射能の大部分（82.886%）は糞便中排泄により回収された。
- 血漿中 odevixibat 濃度、又は全血若しくは血漿中の総放射能は定量限界未満であった。
- 本治験での［^{14}C］-odevixibat 3 mg の単回経口投与の忍容性は良好であり、重症度が重度又は重篤な有害事象は報告されず、TEAE により本治験を中止した被験者はみられなかった。
- TEAE の大部分は重症度が軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。副作用は odevixibat の既知のプロファイルから予想されたものであった。
- 臨床検査、バイタルサイン、心電図、又は身体的所見において、臨床的に重大な所見は認められなかった。

2.7.6.5 A4250-004 試験：食後及び空腹時投与による第 I 相バイオアベイラビリティ試験（添付資料番号：[5.3.3.4-1]、参考資料）

2.7.6.5.1 試験デザイン及び計画の概要

試験の標題：

健康成人を対象として、空腹時、食後、アップルソースに振りかけて、A4250（odevixibat）を投与する、第 I 相、非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー、相対的バイオアベイラビリティ試験

治験実施医療機関：

1 施設（米国）

公表文献：

該当なし

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2018 年 7 月 5 日
最後の被験者の最終来院日：2018 年 8 月 18 日

開発のフェーズ：

第 I 相

目的：

主要目的

目的 1：

健康成人被験者を対象に、高脂肪食が odevixibat の単回投与時の薬物動態（PK）に及ぼす影響を明らかにする。

目的 2：

健康成人被験者を対象に、アップルソースに振りかけて odevixibat を単回投与した時の PK に及ぼす影響を明らかにする。

副次目的

健康成人被験者を対象に、odevixibat 投与時の安全性及び忍容性を検討する。

試験方法：

本治験は、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。

各期間の Day 1 に、空腹時（投与 A）、高脂肪高カロリー朝食後（投与 B）又はアップルソースに振りかけ（投与 C）の 3 条件のうちの 1 条件で odevixibat を単回経口投与した。各条件の odevixibat 投与は 1 回のみとした。PK 解析用の血液検体は、各治験薬投与後 18 時間採取した。また、薬力学（PD）解析用の血液検体は、各治験薬投与後 24 時間採取した。

各期間の Day −1 に、臨床研究ユニット（CRU）によって示された時間から 24 時間の治験手順完了まで、被験者は入院した。被験者は常に、治験責任（分担）医師又はその指名者の判断により、CRU に長期間留まることが要求される可能性があった。

治験実施医療機関は、治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者（本治験を早期に中止した被験者を含む）に対して、最後の治験薬投与から約 14 日後に標準的な手順を用いて連絡を取り、最後の来院時以降に何らかの有害事象が発現していないかを確認した。各投与間のウォッシュアウト期間は 7 日間以上とした。

被験者数：

計画

18 例

組入れ

合計 17 例が登録され、16 例が試験を完了した。

サンプルサイズの設定

本治験で選択された症例数は、統計学的に算出されたものではない。この症例数は、本治験の目的を達成するのに十分であると判断され、投与間の差の平均値を推定するのに十分であると仮定された。

診断及び主な組入れ基準：

本治験に組み入れられた被験者はいずれも、治験責任（分担）医師により、すべての選択基準を満たし、除外基準に抵触しない正常な健康な志願者と判断された。

被験薬、投与量、及び投与方法：

被験薬は odevixibat であった。

投与 A、B、及び C は以下のとおり投与した：

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

投与 B：Odevixibat 9.6 mg（8 × 1.2 mg カプセル）を Day 1 の高脂肪朝食開始後 30 分に投与

投与 C：Odevixibat 9.6 mg（8 × 1.2 mg カプセル）を一晩絶食後の Day 1 に秤量皿に載せた無糖アップルソースに振りかけ投与

いずれも約 240 mL の水とともに経口投与された。

対照薬、投与量、及び投与方法：

投与 A［odevixibat 9.6 mg（8 × 1.2 mg カプセル）］を一晩絶食後に Day 1 に投与し、投与間の統計学的な比較の対照とした。

投与期間：

約 1.5 日間の投与期間が 3 期あり、各投与間のウォッシュアウト期間は 7 日間とした。

評価基準：

PK

Odevixibat の血漿中濃度測定用の血液検体は、治験薬の投与前、投与後 0.75、1.25、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、10、12、14、及び 18 時間に採取した。Odevixibat の血漿中濃度は、定量下限（LLOQ）0.05 ng/mL で、バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）により測定した。ノンコンパートメント法により、個々の odevixibat の血漿中濃度－時間データを解析した（Phoenix® WinNonlin® Version 7.0 を使用）。Odevixibat の PK パラメータとして、0 時間から定量可能時間までの濃度対時間曲線下面積

（AUC_{0-t}）、0 時間から無限大時間までの濃度対時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）、最終測定時点以降に外挿された AUC の割合（AUC%extrap）、最高血漿中濃度（C_{max}）、C_{max} 到達時間（T_{max}）、消失速度定数（K_{el}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、血漿中 odevixibat 濃度を最初に定量可能であった時間（T_{lag}）、血管外投与後の見かけの全血漿クリアランス（CL/F）、及び終末相に基づく見かけの分布容積（Vz/F）を算出した。

PD

治験実施計画書に従って、探索的評価のために本治験期間中に PD サンプルを採取した。本治験の終了時に、治験依頼者は odevixibat 関連の PD バイオマーカーとして 7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン（C4）を決定し、空腹時（投与 A）、高脂肪高カロリーの朝食後（投与 B）、又はアップルソースに odevixibat を振りかけた後（投与 C）に odevixibat 投与後の C4 濃度の探索的解析を実施した。C4 の PD 評価のための血液検体は、治験薬の投与前、投与後 2、4、8、12、及び 24 時間に採取した。血漿中 C4 濃度は、適格な LC-MS/MS 法を用いて測定した。C4 の分析範囲は 2.00～500 ng/mL であった。適切な PD パラメータは、Phoenix® WinNonlin® Ver.7.0 を用いて、C4 濃度－時間データからベースラインからの変化量及び変化率を算出した。Odevixibat の PD パラメータとして、12 時間までの効果-時間曲線下面積（AUE_{0-12h}）、24 時間までの効果-時間曲線下面積（AUE_{0-24h}）、0 時間から 12 時間までの最大効果（$E_{max0-12h}$）、0 時間から 24 時間までの最大効果（$E_{max0-24h}$）、$E_{max0-12h}$ 到達時間（$T_{max0-12}$）、及び $E_{max0-24h}$ 到達時間（$T_{max0-24h}$）を算出した。

安全性

安全性は、臨床検査、理学的検査、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）、及び有害事象により評価した。

統計方法：

解析対象集団

以下の解析対象集団を定義した。

- 安全性解析対象集団：治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者
- PK 解析対象集団：治験実施計画書を十分に遵守し、評価可能な PK プロファイル（例えば、治験薬への曝露、測定値の利用可能性、及び重大な治験実施計画書逸脱がないこと）を提供したすべての被験者。被験者が試験を完了しなかった場合でも、全被験者のサンプルを分析した。

PK

Odevixibat の血漿中濃度は、生物検体分析施設から得られたものと同レベルの精度で提示した。被験者数（n）、幾何平均値（Geom Mean）、幾何変動係数（Geom CV%）、幾何標準誤差（Geom SE）、算術平均値（Mean）、標準偏差（SD）、変動係数（CV）%、平均値の標準誤差（SEM）、最小値、中央値及び最大値を含む要約統計量をすべての規定の濃度測定時点について算出した。定量下限値未満（BLQ）のものはすべて、濃度一覧表に「BLQ」として表示し、該当する場合には対応する LLOQ とともに脚注を付記した。

PK 解析対象集団の全被験者について、odevixibat の血漿中 PK パラメータを一覧表に示し、投与ごとに要約した。

除外された被験者は PK パラメータの表には記載したが、要約統計量の算出からは除外され、表にはその旨を記載した。

SAS®の PROC MIXED を用いた分散分析（ANOVA）モデルを実施して、投与 B vs 投与 A、投与 C vs 投与 A の相対的バイオアベイラビリティを評価するため、自然対数（ln）変換した PK パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、及び C_{max}）の比較を行った。ANOVA モデルは、投与方法、期間、及び投与順序を固定効果、投与順序内でネストされた被験者を変量効果とした。固定効果の分母自由度（DDFM=KR）の算出には Kenward と Roger の調整を用いた。推論的結果［最小二乗平均値（LSM）、LSM 間の差、及び差の 90%信頼区間（CI）］は元のスケールに指数化された。幾何 LSM、幾何平均値の比（GMR）、及び 90% CI を算出した。GMR 及び CI は、対照投与（すなわち、投与 A）に対する割合で算出した。ANOVA 解析は、モデルステートメントに被験者（投与順序）を追加し、ランダムステートメントを削除することにより、投与順序内でネストされた被験者を固定効果として反復処理した。

PD

C4 の血漿中濃度及びベースラインからの変化量は、生物検体分析施設から得られたものと同レベルの精度で提示した。C4 濃度のベースラインからの変化率は、有効数字 3 桁で報告された。被験者数（n）、Geom Mean、Geom CV%、Geom SE、算術平均値、SD、CV%、SEM、最小値、中央値及び最大値を含む要約統計量をすべての規定の濃度測定時点について算出した。BLQ のものはすべて、濃度一覧表に「BLQ」として表示し、該当する場合には対応する LLOQ とともに脚注を付記した。

PD 解析対象集団の全被験者について、血漿中 C4 濃度のベースラインからの変化量及び変化率を一覧表に示し、投与ごとに要約した。

安全性

本治験中に発現したすべての有害事象は、MedDRA Version 21.0 を用いてコード化した。本治験期間中に記録されたすべての併用薬は、世界保健機関（WHO）の Dictionary Version 01 March 2018 を用いてコード化した。治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）は、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計した。要約表には、有害事象の発現割合及び報告件数を含めた。重症度及び治験薬との因果関係についても集計した。臨床検査値、バイタルサイン、ECG の結果について、要約結果及びベースラインからの変化を提示した。すべての安全性データは被験者ごとの一覧表に提示した。

2.7.6.5.2 被験者の内訳及び解析対象集団

本治験では合計 17 例が組み入れられ、無作為化された。合計 16 例の被験者が本治験を完了した。残り 1 例の被験者（被験者番号 [redacted]：投与順序 ACB）は本治験を早期に中止し、3 期目に移行せず、フォローアップ不能であった。

PK 解析対象集団は、投与 A 及び C では 17 例、投与 B では 16 例であり、17 例全例が安全性解析対象集団であった。

2.7.6.5.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.5-1 に示す。

表 2.7.6.5-1　人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団）

		Randomized Treatment Sequence						
Trait	**Category/Statistics**	**ABC**	**ACB**	**BAC**	**BCA**	**CAB**	**CBA**	**Overall**
Sex	Female	2 (67%)	1 (33%)	1 (33%)	0 (0%)	1 (33%)	0 (0%)	5 (29%)
	Male	1 (33%)	2 (67%)	2 (67%)	3 (100%)	2 (67%)	2 (100%)	12 (71%)
Race	White	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	2 (100%)	17 (100%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	1 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
	Not Hispanic or Latino	2 (67%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	2 (100%)	16 (94%)
Age* (yrs)	n	3	3	3	3	3	2	17
	Mean	44.7	32.3	46.0	33.3	53.0	35.0	41.1
	SD	12.74	12.01	11.53	9.24	1.00	19.80	12.41
	Minimum	30	20	33	28	52	21	20
	Median	51.0	33.0	50.0	28.0	53.0	35.0	44.0
	Maximum	53	44	55	44	54	49	55
Weight (kg)	n	3	3	3	3	3	2	17
	Mean	71.40	77.80	85.07	77.50	76.17	72.95	77.04
	SD	14.171	13.555	19.111	15.279	11.373	6.152	12.723
	Minimum	56.8	62.9	63.5	60.3	64.4	68.6	56.8
	Median	72.30	81.10	91.80	82.70	77.00	72.95	77.30
	Maximum	85.1	89.4	99.9	89.5	87.1	77.3	99.9
Height (cm)	n	3	3	3	3	3	2	17
	Mean	170.7	174.7	187.0	176.0	181.3	173.0	177.4
	SD	7.09	15.31	14.93	15.72	6.51	1.41	11.52
	Minimum	163	157	170	158	175	172	157
	Median	172.0	183.0	193.0	183.0	181.0	173.0	177.0
	Maximum	177	184	198	187	188	174	198
BMI (kg/m^2)	n	3	3	3	3	3	2	17
	Mean	24.353	25.380	24.077	24.810	23.023	24.310	24.326
	SD	2.9001	1.3450	1.8111	0.8472	1.9130	1.7536	1.7347
	Minimum	21.44	24.04	22.07	24.00	20.95	23.07	20.95
	Median	24.380	25.370	24.570	24.740	23.400	24.310	24.570
	Maximum	27.24	26.73	25.59	25.69	24.72	25.55	27.24

BMI: body mass index; SD: Standard deviation

Treatment A: 9.6 mg odevixibat (8 × 1.2 mg capsules), following an overnight fast on Day 1

Treatment B: 9.6 mg odevixibat (8 × 1.2 mg capsules), 30 minutes after the start of a high-fat breakfast on Day 1

Treatment C: 9.6 mg odevixibat (8 × 1.2 mg capsules), sprinkled on a weigh boat (approximately 30 mL) of unsweetened applesauce following an overnight fast on Day 1 BMI = Body mass index

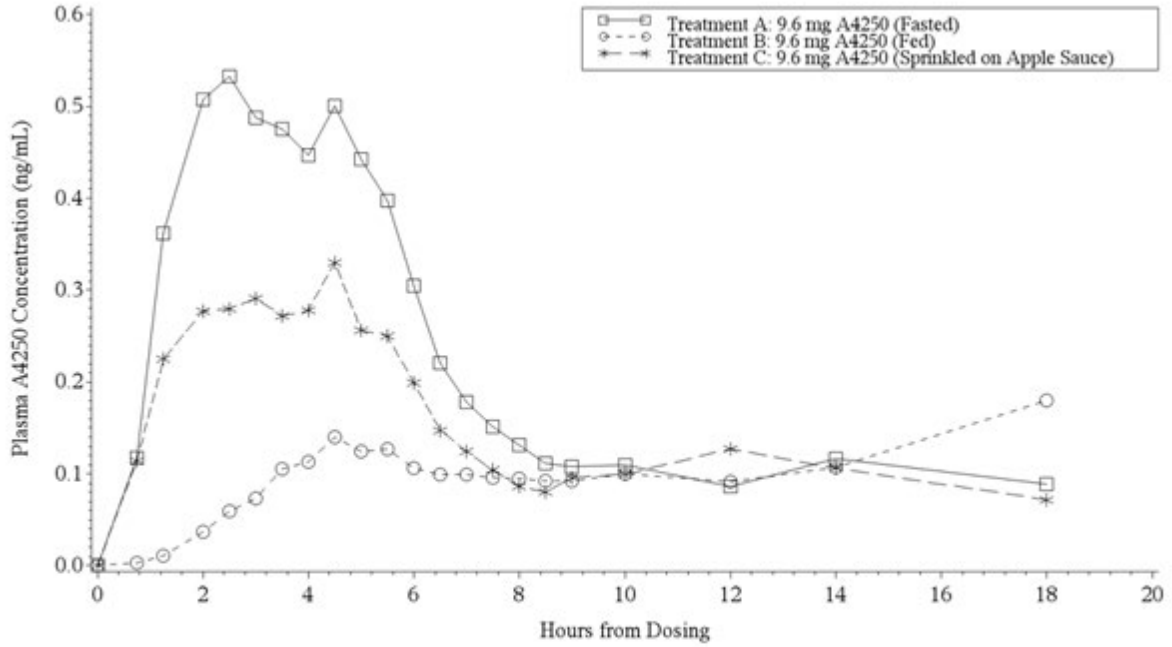
*Age is derived from birth date to date of first dose.

Source: CSR Table 10-2

2.7.6.5.4　PK の結果

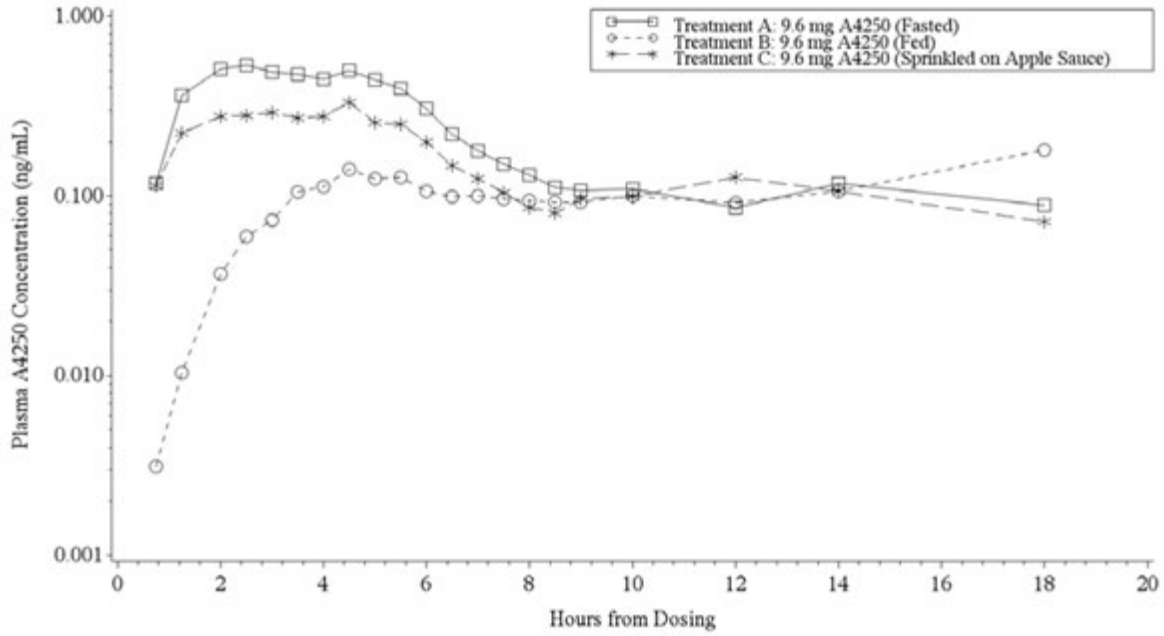
Odevixibat 9.6 mg を絶食後、食後、及びアップルソース振りかけ（それぞれ投与 A、B、及び C）で単回経口投与したときの、線形スケール及び片対数スケールによる平均血漿中 odevixibat 濃度－時間プロファイルをそれぞれ図 2.7.6.5-1 及び図 2.7.6.5-2 に示す。

図 2.7.6.5-1　投与 A、B、及び C による平均血漿中 odevixibat 濃度－時間プロファイル（線形スケール）（PK 解析対象集団）



A4250: Odevixibat; PK: pharmacokinetic
Source: CSR Synopsis

図 2.7.6.5-2　投与 A、B、及び C による平均血漿中 odevixibat 濃度－時間プロファイル（片対数スケール）（PK 解析対象集団）



A4250: Odevixibat; PK: pharmacokinetic
Source: CSR Synopsis

Odevixibat を絶食後、食後、及びアップルソース振りかけ（それぞれ投与 A、B、及び C）により単回経口投与した後の算術平均値による odevixibat 濃度－時間プロファイルは、全般的に十分に特徴付けられた。絶食後投与（投与 A）では、平均 odevixibat 濃度は投与後 2.5 時間に最大値まで上昇した。平均値はその後低下しはじめ、投与後 4.5 時間に二次的に低いピークが認められた。投与 A と同様の odevixibat 吸収プロファイルがアップルソース振りかけ時（投与 C）でも観察されたが、投与 C の平均 odevixibat 濃度は投与 A と比較して低かった。食後（投与 B）での odevixibat 濃度の上昇は、投与 A 及び C と比較して緩徐であり、約 4.5 時間でのより低い平均ピーク濃度まで定常的に上昇した。ピーク後の平均濃度は一般に二相性で低下し、投与後約 9 時間までは初期のより急速な低下で、その時点では odevixibat 濃度はすべての投与方法（投与 A、B、及び C）で一般に同程度であった。その後、定量可能であった投与後 18 時間まで、より緩やかに低下した。しかしながら、投与後 12、14、及び 18 時間では、odevixibat 濃度が定量可能であった被験者の数が限られていたことに注意が必要である（定量可能な観察数は、投与後 14 及び 18 時間で、いずれの投与方法でも 3 例以下であった）。

各投与プロファイルの終了時まで、平均 odevixibat 濃度は比較的一定のレベルで推移したが、投与 B では投与後 18 時間で上昇した。これは、投与後 10 及び／又は 12 時間の定量可能な観察数が非常に少数であり、また BLQ 値を欠測値として扱ったため、算出された平均濃度のアーチファクトであった可能性が高い。さらに、投与 B では、被験者番号：[redacted]における odevixibat 濃度が投与後の検体採取期間を通じて一貫して着実に上昇したことが、その上昇に大きく影響した可能性がある。

Odevixibat 9.6 mg を絶食後、食後、及びアップルソース振りかけ（それぞれ投与 A、B、及び C）で単回経口投与したときの、血漿中 odevixibat の PK パラメータを表 2.7.6.5-2 に示す。

表 2.7.6.5-2　投与 A、B、及び C による血漿中 odevixibat の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameters	Treatment A	Treatment B#	Treatment C
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	2.639 (49.35) [n=17]	0.9985 (53.66) [n=15]	1.719 (32.33) [n=17]
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	2.862 (47.01) [n=16]	1.573 (22.30) [n=9]	1.906 (32.89) [n=17]
AUC%extrap	8.184 (60.45) [n=16]	33.50 (42.67) [n=9]	8.923 (44.59) [n=17]
C_{max} (ng/mL)	0.5470 (50.67) [n=17]	0.1608 (39.60) [n=15]	0.3366 (29.93) [n=17]
T_{max} (h)	3.000 (1.24, 5.02) [n=17]	4.499 (2.01, 18.00) [n=15]	4.498 (2.00, 5.01) [n=17]
K_{el} (1/h)	0.3535 ± 0.15040 [n=16]	0.1234 ± 0.046659 [n=9]	0.4143 ± 0.15095 [n=17]
$t_{1/2}$ (h)	2.258 ± 0.8767 [n=16]	6.439 ± 2.5804 [n=9]	2.083 ± 1.4609 [n=17]
CL/F (L/h)	3653 ± 1438.5 [n=16]	6245 ± 1485.1 [n=9]	5281 ± 1687.2 [n=17]
Vz/F (L)	12090 ± 7581.0 [n=16]	56110 ± 20083 [n=9]	14140 ± 5559.9 [n=17]

AUC: Area under the concentration-time curve; AUC_{0-inf}: AUC from time zero extrapolated to infinity; AUC_{0-t}: AUC from time zero to the last quantifiable concentration; AUC%extrap: Percentage of AUC extrapolated beyond last measured time point; CL/F: The apparent total plasma clearance after extravascular administration; C_{max}: Maximum observed concentration; CV: coefficient of variation; K_{el}: The apparent terminal elimination rate constant; represents the fraction of drug eliminated per unit time; PK: Pharmacokinetic; $t_{1/2}$: Elimination half-life; SD: Standard deviation; T_{max}: Time at which C_{max} is apparent;Vz/F: The apparent volume of distribution during the terminal elimination phase after extravascular administration

Treatment A: 9.6 mg odevixibat (8 × 1.2 mg capsules), following an overnight fast on Day 1 (Reference)

Treatment B: 9.6 mg odevixibat (8 × 1.2 mg capsules), 30 minutes after the start of a high-fat breakfast on Day 1 (Test 1)

Treatment C: 9.6 mg odevixibat (8 × 1.2 mg capsules), sprinkled on a weigh boat (approximately 30 mL) of unsweetened applesauce following an overnight fast on Day 1 (Test 2)

AUCs, AUC%extrap and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%.

T_{max} values are presented as Median (Minimum, Maximum).

Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.

= Mean AUC extrapolation was >30%, therefore estimation of slope dependent parameters AUC_{0-inf}, K_{el}, $t_{1/2}$, CL/F and Vz/F may not be robust and interpretation should be treated with caution.

Source: CSR Synopsis

Odevixibat 9.6 mg 投与後の C_{max}、AUC_{0-t}、及び AUC_{0-inf} の幾何平均値は、食後又はアップルソース振りかけ時と比較して絶食後で高かった。Odevixibat の AUC_{0-t}、及び AUC_{0-inf} の幾何平均値は、絶食後（投与 A）でそれぞれ 2.639 ng·h/mL 及び 2.862 ng·h/mL であり、食後（投与 B）ではそれぞれ 0.9985 ng·h/mL 及び 1.573 ng·h/mL、並びにアップルソース振りかけ時（投与 C）ではそれぞれ 1.719 ng·h/mL 及び 1.906 ng·h/mL であった。T_{max} の中央値は、食後及びアップルソース振りかけ時の 4.5 時間と比較して絶食後では 3 時間と早かった。消失半減期（$t_{1/2}$）の算術平均値は、絶食後、食後、及びアップルソース振りかけ時でそれぞれ 2.26、6.44、及び 2.08 時間であった。CL/F の算術平均値は、食後が 6245 L/h で最も高く、アップルソース振りかけ時で 5281 L/h、絶食後で 3653 L/h であった。Vz/F の算術平均値は、食後が 56110 L で最も高く、絶食後（14140 L）とアップルソース振りかけ時（12090 L）は同低度であった。

<u>投与 B vs 投与 A</u>

Odevixibat 9.6 mg を絶食後及び食後に単回経口投与したときの血漿中 odevixibat の PK パラメータの統計学的な比較結果を表 2.7.6.5-3 に示す。

表 2.7.6.5-3　血漿中 odevixibat の PK パラメータの統計学的な比較（投与 B vs 投与 A）

	Treatment B (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	0.9878	15	2.624	17	37.65	30.33 - 46.74	36.44
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)#	1.649	9	2.912	16	56.63	47.01 - 68.23	23.70
C_{max} (ng/mL)	0.1552	15	0.5465	17	28.40	23.39 - 34.49	32.55

ANOVA: analysis of variance; AUC: Area under the concentration-time curve; AUC_{0-inf}: AUC from time zero extrapolated to infinity; AUC_{0-t}: AUC from time zero to the last quantifiable concentration; C_{max}: Maximum observed concentration; CV: coefficient of variation; GMR: Geometric mean ratio; LSM: least-squares mean; MSE: Mean Squared Error; PK: Pharmacokinetic

Treatment B: 9.6 mg odevixibat, 30 minutes after the start of a high-fat breakfast on Day 1 (Test)

Treatment A: 9.6 mg odevixibat, following an overnight fast on Day 1 (Reference)

The ANOVA model includes treatment, period, and sequence as fixed effects and subject nested-within sequence as a random effect.

Geometric least-squares means (LSMs) were calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.

Geometric mean ratio (GMR) = 100 × (test/reference)

Intra-subject CV% was calculated as 100 × square root(exp[residual variance] − 1), where MSE = Residual variance from ANOVA.

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

Source: CSR Synopsis

Odevixibat 9.6 mg 投与後の GMR に基づく odevixibat の曝露量（C_{max}、AUC_{0-inf}、及び AUC_{0-t}）は、絶食後と比較して食後でそれぞれ 72%、43%、及び 62%低かった。しかしながら、AUC_{0-inf} の統計学的な比較は、平均 AUC の外挿が 30%を超えていること（高脂肪朝食後に観察された長い $t_{1/2}$ のアーチファクト）及び投与 B の観察数が少ないこと（n=9）から、頑健ではない可能性があるため、解釈には注意が必要である。

絶食後と比較した食後の odevixibat 9.6 mg 投与後の血漿中 odevixibat 濃度の統計学的な比較は、固定効果として投与順序内でネストされた被験者を扱った反復処理であり、変量効果として投与順序内でネストされた被験者を扱った場合の結果と非常に類似していた。投与順序内でネストされた被験者を固定効果として扱った場合、odevixibat の曝露量（C_{max}、AUC_{0-t}、及び AUC_{0-inf}）は、絶食後と比較して食後でそれぞれ 71%、42%、62%低かった。

絶食後及び食後投与で評価可能なデータが得られた PK 解析対象集団の被験者のみを対象にした、odevixibat 9.6 mg を絶食後及び食後に単回経口投与したときの血漿中 odevixibat の PK パラメータの統計学的な比較結果を表 2.7.6.5-4 に示す。

表 2.7.6.5-4　血漿中 odevixibat の PK パラメータの統計学的な比較（投与 B vs 投与 A）（PK 解析対象集団）

	Treatment B (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	**Geometric LSM**	**n**	**Geometric LSM**	**n**	**GMR (%)**	**90% Confidence Interval**	**Intra-subject CV%**
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	0.9764	15	2.545	15	38.37	28.24 - 52.14	49.12
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)#	1.551	9	2.589	9	59.91	44.12 - 81.35	30.48
C_{max} (ng/mL)	0.1524	15	0.5434	15	28.06	21.70 - 36.27	40.45

ANOVA: analysis of variance; AUC: Area under the concentration-time curve; $AUC_{0\text{-}inf}$: AUC from time zero extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}t}$: AUC from time zero to the last quantifiable concentration; C_{max}: Maximum observed concentration; CV: coefficient of variation; GMR: Geometric mean ratio; LSM: least-squares mean; MSE: Mean Squared Error; PK: Pharmacokinetic

@Subjects are only used in the comparison if they have data for both treatments being compared.

Treatment B: 9.6 mg odevixibat, 30 minutes after the start of a high-fat breakfast on Day 1 (Test)

Treatment A: 9.6 mg odevixibat, following an overnight fast on Day 1 (Reference)

The ANOVA model includes treatment, period, and sequence as fixed effects and subject nested-within sequence as a random effect.

Geometric least-squares means (LSMs) were calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.

Geometric mean ratio (GMR) = 100 × (test/reference)

Intra-subject CV% was calculated as 100 × square root(exp[residual variance] − 1), where MSE = Residual variance from ANOVA.

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

Source: CSR Synopsis

Odevixibat 9.6 mg 投与後の GMR に基づく odevixibat の曝露量（C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、及び $AUC_{0\text{-}inf}$）は、絶食後と比較して食後でそれぞれ 72%、40%、及び 62%低かった。しかしながら、$AUC_{0\text{-}inf}$ の統計学的な比較は、平均 AUC の外挿が 30%を超えていること（高脂肪朝食後に観察された長い $t_{1/2}$ のアーチファクト）及び投与 B の観察数が少ないこと（n=9）から、頑健ではない可能性があるため、解釈には注意が必要である。

被験者内変動は、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、及び C_{max} でそれぞれ 49.12%、30.48%、及び 40.45%であった。

投与 C vs 投与 A

Odevixibat 9.6 mg を絶食後及びアップルソース振りかけ時に単回経口投与したときの血漿中 odevixibat の PK パラメータの統計学的な比較結果を表 2.7.6.5-5 に示す。

表 2.7.6.5-5　血漿中 odevixibat の PK パラメータの統計学的な比較（投与 C vs 投与 A）

	Treatment C (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	1.692	17	2.624	17	64.51	52.48 - 79.30	36.44
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	1.875	17	2.912	16	64.37	55.83 - 74.22	23.70
C_{max} (ng/mL)	0.3322	17	0.5465	17	60.79	50.50 - 73.18	32.55

ANOVA: analysis of variance; AUC: Area under the concentration-time curve; AUC_{0-inf}: AUC from time zero extrapolated to infinity; AUC_{0-t}: AUC from time zero to the last quantifiable concentration; C_{max}: Maximum observed concentration; CV: coefficient of variation; GMR: Geometric mean ratio; LSM: least-squares mean; MSE: Mean Squared Error; PK: Pharmacokinetic

Treatment C: 9.6 mg odevixibat (8 × 1.2 mg capsules), sprinkled on a weigh boat (approximately 30 mL) of unsweetened applesauce following an overnight fast (Test)

Treatment A: 9.6 mg odevixibat, following an overnight fast on Day 1 (Reference)

The ANOVA model includes treatment, period, and sequence as fixed effects and subject nested-within sequence as a random effect.

Geometric least-squares means (LSMs) were calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.

Geometric mean ratio (GMR) = 100 × (test/reference)

Intra-subject CV% was calculated as 100 × square root(exp[residual variance] − 1), where MSE = Residual variance from ANOVA.

Source: CSR Synopsis

Odevixibat 9.6 mg 投与後の GMR に基づく odevixibat の曝露量（C_{max}、AUC_{0-t}、及び AUC_{0-inf}）は、絶食後と比較してアップルソース振りかけ時でそれぞれ 39%、36%、及び 35%低かった。

被験者内変動は、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、及び C_{max} でそれぞれ 36.44%、23.70%、及び 32.55%であった。

絶食後と比較したアップルソース振りかけ時の odevixibat 9.6 mg 投与後の血漿中 odevixibat 濃度の統計学的な比較は、固定効果として投与順序内でネストされた被験者を扱った反復処理であり、変量効果として投与順序内でネストされた被験者を扱った場合の結果と非常に類似していた。投与順序内でネストされた被験者を固定効果として扱った場合、odevixibat の曝露量（C_{max}、AUC_{0-t}、及び AUC_{0-inf}）は、絶食後と比較してアップルソース振りかけ時でそれぞれ 39%、37%、及び 36%低かった。

評価可能なデータが得られた PK 解析対象集団の被験者のみを対象にした、odevixibat 9.6 mg を絶食後及びアップルソース振りかけ時に単回経口投与したときの血漿中 odevixibat の PK パラメータの統計学的な比較結果を表 2.7.6.5-6 に示す。

表 2.7.6.5-6　血漿中 odevixibat の PK パラメータの統計学的な比較（投与 C vs 投与 A）（PK 解析対象集団）

	Treatment C (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	1.685	17	2.616	17	64.41	55.49 - 74.76	24.95
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	1.784	16	2.807	16	63.57	55.03 - 73.43	23.26
C_{max} (ng/mL)	0.3315	17	0.5443	17	60.90	52.62 - 70.48	24.46

ANOVA: analysis of variance; AUC: Area under the concentration-time curve; $AUC_{0\text{-}inf}$: AUC from time zero extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}t}$: AUC from time zero to the last quantifiable concentration; C_{max}: Maximum observed concentration; CV: coefficient of variation; GMR: Geometric mean ratio; LSM: least-squares mean; MSE: Mean Squared Error; PK: Pharmacokinetic

@Subjects are only used in the comparison if they have data for both treatments being compared.

Treatment C: 9.6 mg odevixibat (8 × 1.2 mg capsules), sprinkled on a weigh boat (approximately 30 mL) of unsweetened applesauce following an overnight fast (Test)

Treatment A: 9.6 mg odevixibat, following an overnight fast on Day 1 (Reference)

The ANOVA model includes treatment, period, and sequence as fixed effects and subject nested-within sequence as a random effect.

Geometric least-squares means (LSMs) were calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.

Geometric mean ratio (GMR) = 100 × (test/reference)

Intra-subject CV% was calculated as 100 × square root(exp[residual variance] − 1), where MSE = Residual variance from ANOVA.

Source: CSR Synopsis

Odevixibat 9.6 mg 投与後の GMR に基づく odevixibat の曝露量（C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、及び $AUC_{0\text{-}inf}$）は、絶食後と比較してアップルソース振りかけ時でそれぞれ 39%、36%、及び 36%低かった。

被験者内変動は、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、及び C_{max} でそれぞれ 24.95%、23.26%、及び 24.46%であった。

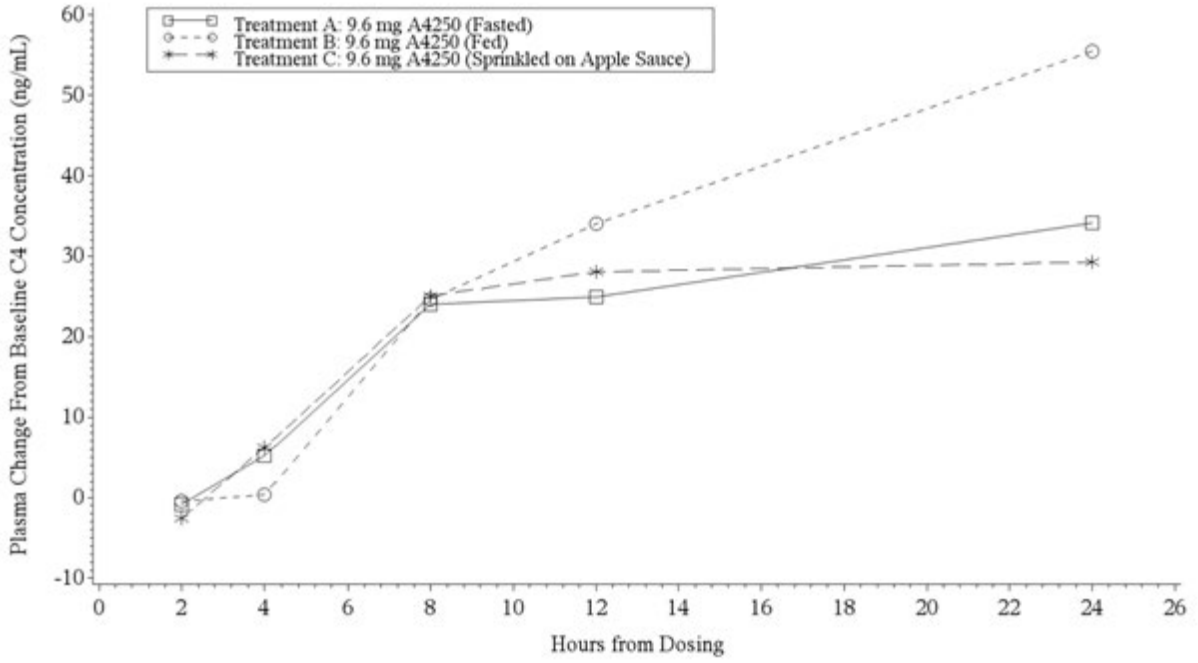
PK 解析対象集団の全被験者を対象に、odevixibat 9.6 mg を絶食後及びアップルソース振りかけで投与した場合の血漿中 odevixibat 濃度の統計学的な比較結果は、両投与で評価可能なデータが得られた PK 解析対象集団の被験者での比較結果と同様であった。

評価可能なデータが得られた PK 解析対象集団の被験者のみに基づく、絶食後と比較したアップルソース振りかけ時の odevixibat 9.6 mg 投与後の血漿中 odevixibat 濃度の統計学的な比較は、固定効果として投与順序内でネストされた被験者を扱った反復処理であった。本解析から得られたすべての投与方法における GMR（90%CI）及び被験者内変動の推定値は、変量効果として投与順序内でネストされた被験者を扱った場合の結果と同様であった。

2.7.6.5.5　PD の結果

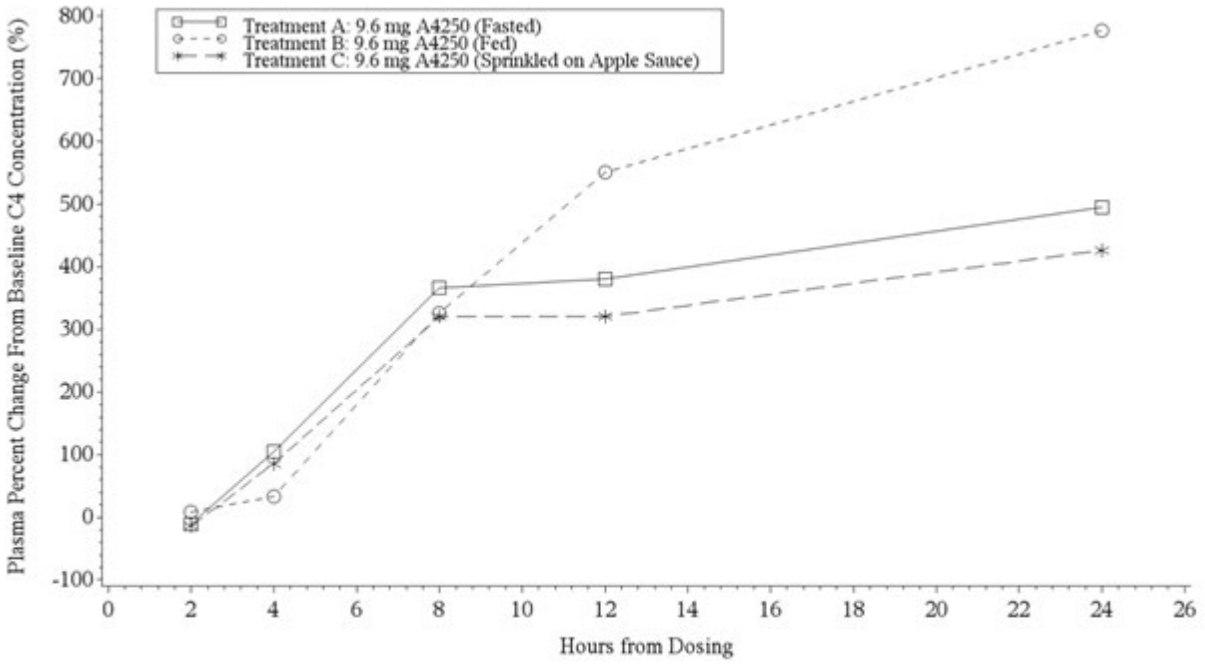
Odevixibat の 9.6 mg を odevixibat 9.6 mg を絶食後、食後、及びアップルソース振りかけ（それぞれ投与 A、B、及び C）で単回経口投与したときの、線形スケールによる平均血漿中 C4 濃度変化量及び変化率ー時間プロファイルをそれぞれ図 2.7.6.5-3 及び図 2.7.6.5-4 に示す。なお、血漿中 C4 濃度の BLQ は、ベースラインからの変化量及び変化率を算出するために LLOQ の 1/2 とした。

図 2.7.6.5-3　投与 A、B、及び C によるベースラインからの平均血漿中 C4 濃度変化量－時間プロファイル（線形スケール）（PD 解析対象集団）



A4250: Odevixibat; C4: 7α-hydroxy-4-cholesten-3-one; PD: Pharmacodynamics
Source: CSR Synopsis

図 2.7.6.5-4　投与 A、B、及び C によるベースラインからの平均血漿中 C4 濃度変化率－時間プロファイル（線形スケール）（PD 解析対象集団）



A4250: Odevixibat; C4: 7α-hydroxy-4-cholesten-3-one; PD: Pharmacodynamics
Source: CSR Synopsis

全般的に、24 時間の検体採取期間を通じて、C4 の絶対濃度は低いと考えられた。

投与 A 及び C では投与後 2 時間、投与 B では投与後 4 時間から C4 濃度の上昇が明らかになり、投与 A 及び C では投与後 8 時間までにほぼ同程度に上昇し、投与 B ではその後さらに上昇した。C4 濃度のベースラインからの変化量は、食後投与では上昇し続けたが、当初の上昇量よりもわずかに緩徐となった。一方、投与 A 及び C では、さらなる上昇は少ないか、又はほとんど認められなかった。

C4 濃度のベースラインからの変化量に対する $AUE_{0\text{-}12h}$ 及び $E_{max0\text{-}12h}$ は、すべての投与方法で同様であった。$AUE_{0\text{-}24h}$ 及び $E_{max0\text{-}24h}$ の平均値は、絶食後及びアップルソース振りかけ時と比較して食後で高かった。C4 濃度のベースラインからの変化量のピークは、最初の 12 時間では食後及びアップルソース振りかけ時と比較して絶食後で早く到達した。

C4 濃度のベースラインからの平均変化率及び PD パラメータは、各投与後の C4 濃度のベースラインからの平均変化量と同様であった。

PK／PD 相関の結果

Odevixibat の投与は、C4 濃度のベースラインからの変化量と相関を示さなかった。C4 濃度のベースラインからの平均変化量は、24 時間の検体採取期間中にわたって増加し、ベースラインの値に戻る兆候は認められなかったが、odevixibat 濃度は投与方法よらず多くの被験者で投与後 8 時間までに定量不可能なレベルまで低下した。食物は odevixibat の血漿中濃度を低下させたが、血漿中 C4 濃度の大きな変化はもたらさなかった。

2.7.6.5.6 安全性の結果

2.7.6.5.6.1 曝露状況

全ての被験者を安全性解析対象集団に含めた。

合計 16 例が治験実施計画書にしたがって全 3 期の治験薬投与を受けた。

被験者番号：[redacted]（投与順序 ACB）は 3 期目の治験薬投与を行わなかった。本被験者は、本治験中止前の 1 期目に投与 A、2 期目に投与 C を受けた。

2.7.6.5.6.2 有害事象

2.7.6.5.6.2.1 有害事象の概要

本治験全体で、11 例（65%）の被験者に合計 48 件の TEAE が発現した。TEAE の発現例数及び割合は、投与 A 及び C で各 7 例（41%）と同様であり、投与 B で 10 例（63%）とやや高かった。治験責任（分担）医師は、これらの TEAE の 47 件を軽度、残り 1 件を中等度と判断した。

2.7.6.5.6.2.2 比較的よくみられる有害事象

本治験で報告された TEAE を表 2.7.6.5-7 に示す。

最も多く報告された TEAE は下痢（22 件）であった。

表 2.7.6.5-7 投与ごとに報告された TEAE（安全性解析対象集団）

	Treatment			
Adverse Event*	**A**	**B**	**C**	**Overall**
Number of Subjects Dosed	17 (100%)	16 (100%)	17 (100%)	17 (100%)
Number of Subjects With TEAEs	7 (41%)	10 (63%)	7 (41%)	11 (65%)
Number of Subjects Without TEAEs	10 (59%)	6 (38%)	10 (59%)	6 (35%)
眼障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)
眼充血	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)
胃腸障害	7 (41%)	9 (56%)	7 (41%)	10 (59%)
腹部不快感	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)
腹痛	2 (12%)	5 (31%)	3 (18%)	7 (41%)
下腹部痛	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
下痢	6 (35%)	9 (56%)	6 (35%)	10 (59%)
消化不良	0 (0%)	2 (13%)	1 (6%)	2 (12%)
悪心	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (12%)	0 (0%)	1 (6%)	2 (12%)
疲労	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)
血管穿刺部位疼痛	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
代謝および栄養障害	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
食欲減退	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
神経系障害	1 (6%)	1 (6%)	0 (0%)	2 (12%)
頭痛	1 (6%)	1 (6%)	0 (0%)	2 (12%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)
鼻閉	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event

Treatment A: 9.6 mg odevixibat (8 × 1.2 mg capsules), following an overnight fast on Day 1

Treatment B: 9.6 mg odevixibat (8 × 1.2 mg capsules), 30 minutes after the start of a high-fat breakfast on Day 1

Treatment C: 9.6 mg odevixibat (8 × 1.2 mg capsules), sprinkled on a weigh boat (approximately 30 mL) of unsweetened applesauce following an overnight fast on Day 1

If a subject has 2 or more clinical adverse events, the subject is counted only once within a category. The same subject may appear in different categories.

MedDRA Ver 21.0

Source: CSR Table 12-1

2.7.6.5.6.2.3 治験薬との因果関係のある有害事象

報告された TEAE の大部分（48 件中 41 件）は、治験責任（分担）医師により治験薬との関連あり（Likely related）と判断された。

2.7.6.5.6.2.4 死亡、その他の重篤な有害事象

本治験では、死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.5.6.2.5 その他の重要な有害事象（治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象）

本治験では、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.5.6.3 臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関するその他の所見

全体として、臨床検査、バイタルサイン、ECG 評価において特記すべき所見は認められなかった。いずれの事象も回復した。

2.7.6.5.7 結論

PK

- Odevixibat 9.6 mg を単回経口投与したときの odevixibat の血漿中濃度及び全身曝露量は食事条件にかかわらず低く、消化管を介した吸収はごくわずかであることが示された。
- GMR に基づく odevixibat の曝露量（C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$、及び $AUC_{0\text{-}t}$）は、絶食後と比較して高脂肪朝食後でそれぞれ 72%、43%、及び 62%（評価可能なデータが得られた被験者では 72%、40%、及び 62%）低かった。
- T_{max} は、絶食後と比較して高脂肪朝食後の投与で 1.5 時間遅延した。
- 終末相の $t_{1/2}$ は、絶食後と比較して高脂肪朝食後の投与で約 3 倍長かった（2.3 時間 vs 6.4 時間）。
- GMR に基づく odevixibat の曝露量（C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$、及び $AUC_{0\text{-}t}$）は、絶食後と比較してアップルソース振りかけ時でそれぞれ 39%、36%、及び 35%（評価可能なデータが得られた被験者では 39%、36%、及び 36%）低かった。
- T_{max} は、絶食後と比較してアップルソース振りかけ投与で約 1.5 時間遅延した。
- 終末相の $t_{1/2}$ は、絶食後と比較してアップルソース振りかけ投与で同様（2.3 時間 vs 2.1 時間）であった。
- 絶食後投与と比較した、食後又はアップルソース振りかけ投与での統計解析結果は、解析対象集団又は統計モデル間でほぼ同一又は同一であった。

PD

- Odevixibat 9.6 mg を単回経口投与したときの血漿中 C4 濃度に及ぼす影響として、絶食後及びアップルソース振りかけによる投与では投与後 2 時間から上昇、食後投与ではわずかに遅延し投与後 4 時間から上昇した。
- いずれの投与方法でも、odevixibat 濃度とベースラインからの C4 濃度上昇の発現との間に明らかな相関は認められなかった。
- 24 時間の検体採取期間中、C4 濃度がベースラインの値に戻る兆候は認められず、odevixibat 濃度が定量不可能な値まで低下した後も PD 効果は 16 時間持続した。
- $AUE_{0\text{-}12h}$ 及び $E_{max0\text{-}12h}$ から、最初の 12 時間では C4 濃度のベースラインからの上昇は投与方法にかかわらず同様であることが示された。
- $AUE_{0\text{-}24h}$ 及び $E_{max0\text{-}24h}$ から、12 時間から 24 時間までの C4 濃度の継続的な増加量は、絶食後又はアップルソース振りかけ時と比較して食後の投与で大きいことが示された。
- 全体として、C4 濃度の被験者間変動は大きく、投与方法（絶食後、食後、又はアップルソース振りかけ）間の C4 濃度の差に大きく影響した可能性がある。

PK／PD の相関

- Odevixibat を食事とともに投与すると odevixibat の全身曝露量（血漿中濃度）は低下したが、評価した PD 作用（血漿中 C4 濃度）には大きな変化は認められなかった。これは、odevixibat の作用部位が回腸末端の管腔内にあり、IBAT の阻害と odevixibat の血漿中濃度との間に既知の相関関係がないため、予想外の結果ではなかった。

安全性

- 健康被験者を対象とした odevixibat 9.6 mg の絶食後、食後、又はアップルソース振りかけによる単回経口投与は安全であり、その忍容性は良好であった。

2.7.6.6 A4250-001 試験：Odevixibat の単独投与及びコレスチラミン大腸放出型製剤との併用投与による第 I 相単回及び反復投与用量漸増試験（添付資料番号：[5.3.4.1−1]、参考資料）

2.7.6.6.1 試験デザイン及び計画の概要

試験の標題：

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

治験実施医療機関：

1 施設（イギリス）

公表文献：

該当なし

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2013 年 7 月 25 日
最後の被験者の完了日：2014 年 5 月 7 日

開発のフェーズ：

第 I 相

目的：

主要目的

- 健康被験者を対象として、odevixibat を絶食時単回経口投与した際の odevixibat 単独投与の安全性、忍容性、PK、及び薬力学（PD）を評価する（パート 1：単回投与）。
- 健康被験者を対象として、odevixibat を反復経口投与した際の odevixibat 単独投与の安全性、忍容性、PK、及び PD を評価する（パート 2：反復投与）。
- 反復経口投与後に達成した odevixibat 単独投与の最大耐量（MTD）を用いて、odevixibat を大腸放出コレスチラミン［CRC（A3384）］又は市販のコレスチラミン（Questran™）と併用投与した際の安全性、忍容性、PK、及び PD を評価する（パート 2：反復投与）。

試験方法：

本治験は、健康被験者を対象とした単一施設、2 パート、二重盲検、プラセボ対照試験であった。パート 1 は単回漸増投与評価、パート 2 は反復漸増投与評価であった。

<u>パート 1</u>

パート 1 の各コホートの投与量の詳細を表 2.7.6.6-1 に示す。

パート 1 は各 8 例（各コホートあたり 7 例の評価対象例）で構成される 5 つの並行群間比較コホートで構成された。コホート 1（2 つのサブコホートに最短 24 時間間隔で投与）ではセンチネル投与を実施した。各コホートの被験者は、3：1 の割合で odevixibat 又は odevixibat プラセボ（それぞれ 6 例及び 2 例）に無作為化された。スクリーニングは治験薬投与前 28 日間に実施した。被験者は Day −1 の午前 8 時頃入院し、Day −1 に排便習慣日誌（BHD）及び Bristol 便形状

スケール（BSFS）の入力に関するトレーニングを完了した。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。投与後 5～7 日目に追跡調査のために来院した。各コホートの治験薬投与後に安全性の中間解析を行った。

Day 1 に各コホートの被験者にカプセル剤形の odevixibat 速放性（IR）製剤 0.1、0.3、1、3、又は 10 mg（又は odevixibat に対応するプラセボ）を単回経口投与した。

表 2.7.6.6-1　各コホートの投与量（パート 1）

Cohort	A4250 or Matching A4250 Placebo[a]	
	A4250 Dose Level (mg)	Number of Capsules[a] Administered
1 (N = 8)	0.1 mg	1 × 0.1 mg
2 (N = 8)	0.3 mg	3 × 0.1 mg
3 (N = 8)	1 mg	1 × 1 mg
4 (N = 8)	3 mg	3 ×1 mg
5 (N = 8)	10 mg	2 × 5 mg

A4250: Odevixibat

a　Capsules were provided at A4250 concentrations of 0.1, 0.5, 1 and 5 mg.

Source: CSR Table 1

パート 2

パート 2 の各コホートの投与量の詳細を表 2.7.6.6-2 に示す。

本治験のパート 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検討後に開始され、反復投与のために選択された一日用量が、パート 1 で投与された最も忍容性の高い単回用量を超えないように、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 は 7 つのコホートから構成され、それぞれ最大 8 例の被験者（1 コホートあたり 7 例の評価対象例）が含まれた。各コホートの被験者は、3：1 の割合で被験薬又はプラセボ（それぞれ 6 例及び 2 例）に無作為化された。各コホートの投与完了後に安全性の中間解析を実施し、以降のコホートに対する適切な漸増用量を決定した。糞便中胆汁酸の評価のため、48 時間（Day −2 と Day 1 の投与前の間）での糞便検体を評価した。BHD 及び BSFS の入力に関するトレーニングは Day −1 に完了した。被験者は一晩絶食後、Day 1 の朝に治験薬を初回投与され、Day 7 に最終投与された。最終投与後 24 時間まで治験実施医療機関に滞在し、最終投与後 5～7 日目に追跡調査のために来院した。

各コホートについて、被験者に実薬の治験薬（odevixibat 経口 IR カプセルを単独投与、Questran 若しくは CRC と併用投与、又は CRC を単独投与のいずれか）、又はプラセボ（単独投与、Questran 若しくは CRC プラセボと併用投与、又は CRC プラセボを単独投与のいずれか）を単回経口投与した。各コホートの被験者は 7 日間投与され、Day 7 に最終投与された［1 日 1 回（qd）の朝投与、1 日 2 回（b.i.d.）の夜投与、投与頻度については表 2.7.6.6-2 参照］。

コホート 4 で投与された用量は、以前の 3 コホートで得られたデータに関する安全性の中間解析後に決定された odevixibat の MTD であった。

表 2.7.6.6-2　各コホートの投与量（パート 2）

Cohort	Dose Administered	A4250/CRC Dose Level	Number of Capsulesa Administered	Dosing Frequency	
				A4250 Questran/CRC	A4250 Questran/CRC
1	A4250 or matching A4250 placebo	1 mg	1 × 1 mg	qd	NA
2	A4250 or matching A4250 placebo	3 mg	3 × 1 mg	qd	NA
3	A4250 or matching A4250 placebo	1.5 mg	1 × 1 mg 1 × 0.5 mg	b.i.d.[c]	NA
4	A4250 with 1 g Questran or matching A4250 placebo with 1 g Questran	3 mg[b]	3 × 1 mg	qd	b.i.d.[d]
5	A4250 with 1 g CRC or matching A4250 placebo with CRC placebo	3 mg[b]	3 × 1 mg	qd	b.i.d.[e]
6	1 g CRC or matching CRC placebo	1 g	4 × 250 mg	NA	b.i.d.[f]
7	A4250 with 1 g CRC or matching A4250 placebo with CRC placebo	3 mg[b]	3 × 1 mg	qd	b.i.d.[d]

A4250: Odevixibat; b.i.d.: Twice daily; CRC: Colonic release cholestyramine (A3384); NA: Not applicable; qd; Once daily

a　Capsules were provided at A4250 concentrations of 0.1, 0.5, 1 and 5 mg.

b　Maximum tolerated dose administered in Part 1.

c　12 h between morning and evening dose administration.

d　Time interval of dosing relative to A4250 was 4 h post-dose and 14 to 15 h post-dose.

e　Time interval of dosing relative to A4250 was 0.5 h pre-dose and 8.5 h post-dose.

f　9 h interval between morning and evening dose administration.

Source: CSR synopsis

被験者数：

パート 1

全体：計画時 40 例、無作為化 39 例、完了 39 例、中止 0 例

コホート 1、2、4、及び 5（各コホート）：計画時 8 例、登録 8 例、完了 8 例、中止 0 例

コホート 3：計画時 8 例、登録 7 例、完了 7 例、中止 0 例

パート 2

全体：計画時 56 例、無作為化 55 例、完了 55 例、中止 0 例

コホート 1：計画時 8 例、登録 7 例、完了 7 例、中止 0 例

コホート 2～7（各コホート）：計画時 8 例、登録 8 例、完了 7 例、中止 0 例

診断及び主な組入れ基準：

18～60 歳の体格指数（BMI）が 18～32 kg/m^2 の健康成人男性、又は妊娠中若しくは授乳中ではない成人女性

被験薬、投与量、及び投与方法：

パート 1

Odevixibat：透明な長円形の IR ハードゼラチンカプセル（odevixibat 0.1、0.5、1、及び 5 mg）。

パート 2

- Odevixibat：透明な長円形の IR ハードゼラチンカプセル（odevixibat 0.1、0.5、1、及び 5 mg）
- CRC（A3384）：腸溶性及び遅延放出フィルムでコーティングされたコレスチラミンペレットを含む、白色、長円形、ハードゼラチンカプセル（250 mg）。
- Questran：市販の経口懸濁用 Questran 粉末包（4 g／包）（製造販売業者及び許可番号、Bristol−Myers Squibb Holdings Ltd.）

Odevixibat 及び CRC については、各用量を 240 mL の水とともに投与した。Questran は、各用量を市販の Questran 4 g 分包の 1／4 として調製し、これを 150 mL の水に均等に散布して 1～2 分間放置後、十分に振とう又は撹拌した。その後、Questran 懸濁液を経口投与した。

対照薬、投与量、及び投与方法：

- Odevixibat プラセボは、ハードゼラチンカプセルとして提供された。
  投与されたプラセボカプセル数は、各コホートで投与された odevixibat 実薬カプセル数と同一であった。
- CRC プラセボハードゼラチンカプセルには、ノンパレルペレットが含まれていた。

投与期間：

パート 1

治験薬単回投与を 1 回実施。被験者は投与後 5～7 日目に追跡調査のために来院した。

パート 2

治験薬を qd で 7 日間、又は b.i.d.で 7 日間投与した。被験者は最終投与後 5～7 日目に追跡調査のために来院した。

評価基準：

PK

両パートとも、ノンコンパートメント解析を用いて、血漿中 odevixibat 濃度から以下の PK パラメータを推定した：

血漿中 odevixibat 濃度を最初に定量可能であった時間（T_{lag}）、最高濃度到達時間（T_{max}）、最高血漿中濃度（C_{max}）、0 時間から odevixibat 定量可能時間までの濃度対時間曲線下面積（AUC_{0-last}）、0 時間から無限大時間までの濃度対時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）、最終測定時点以降に外挿された AUC の割合（AUC%extrap）、消失速度定数（λz）、みかけの消失半減期（$t_{1/2el}$）。

用量比例性の評価（適宜実施）：投与量で補正した C_{max}（C_{max}/D）、投与量で補正した濃度対時間曲線下面積（AUC/D）

パート 2 のみ：反復投与後の投与間隔内の AUC（$AUC_{0–tau}$）、相対蓄積、例えば AUC Day 7/AUC Day 1、C_{max} Day 7/C_{max} Day 1［反復投与後の蓄積比（R_A）］。

PD

PD 評価項目については、血漿（両パート）及び糞便ホモジネート（パート 2 のみ）により測定した（表 2.7.6.6-3）。

表 2.7.6.6-3 PD 評価項目

Analyte	Full Name	Part 1	Part 2	
		Plasma	Plasma	Faeces
FGF19	Fibroblast growth factor 19	X	X	
C4	7α-hydroxy-4-cholensten-3-one	X	X	
CA	Cholic acid	X	X	X
GCA	Glycocholic acid	X	X	X
TCA	Taurocholic acid	X	X	X
CDCA	Chenodeoxycholic acid	X	X	X
GCDCA	Glycochenodeoxycholic acid	X	X	X
TCDCA	Taurochenodeoxycholic acid	X	X	X
DCA	Deoxycholic acid	X	X	X
GDCA	Glycodeoxycholic acid	X	X	X
TDCA	Taurodeoxycholic acid	X	X	X
LCA	Lithocholic acid	X	X	X
GLCA	Glycolithocholic acid	X	X	X
TLCA	Taurolithocholic acid	X	X	X
UDCA	Ursodeoxycholic acid	X	X	X
GUDCA	Glycoursodeoxycholic acid	X	X	X
TUDCA	Tauroursodeoxycholic acid	X	X	X
	Total bile acids	X	X	X

PD: Pharmacodynamics
Source: CSR Table 8

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

- Day 1（投与前）からの変化量：7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン（C4）、線維芽細胞増殖因子 19（FGF19）、各胆汁酸、及び総胆汁酸

パート 2 のみ：

- Day 7 データについて、血漿中 C4、FGF19、及び総胆汁酸の 12 時間までの AUC（$AUC_{0–12}$）を算出した。

パート 2 のみ、Day 7 の投与後 24 時間における糞便ホモジネート［濃度及び排泄量（Ae）］について、以下の PD パラメータを解析した：

- 各胆汁酸及び総胆汁酸の Day 1（投与前）（すなわち 48 時間の採取期間）からの変化量（24 時間の採取期間に対応する値を算出するため、投与前データを 2 で割った）

安全性

理学的検査による臨床的徴候及び症状の変化、臨床検査、バイタルサイン、心電図による変化、及び有害事象により評価した。

統計方法：

PD

パート 1

血漿中：

Day 1 投与前からの平均変化量は、Day 1 の各評価時点で対数変換していない血漿中 PD 解析対象物質（C4、FGF19、各胆汁酸、及び総胆汁酸）に対して算出した。混合効果モデルを用いて、各 odevixibat 用量と odevixibat プラセボをペアワイズ比較した。このモデルには、用量、及び用量×時点の相互作用を固定効果として含めた。本モデルの反復項は時点であり、repeated ステートメントでの被験者識別変数を被験者と規定した。非構造化分散－共分散マトリックスを用いて、各被験者における異なる治療測定間の相関についてモデル化した。

プラセボに対するすべてのペアワイズ比較について、調整された算術平均値の比の点推定値及び 95%信頼区間（CI）を算出した。ここでは、実薬からプラセボを引き、算術平均値の差を算出した。比較は被験者間で実施した。

パート 2

血漿中：

Day 1 投与前からの平均変化量は、Day 1 及び 7 の各時点での対数変換していない血漿中 PD 解析対象物質（パート 1 参照）に対して算出した。混合効果モデル（パート 1 参照）を用いて、以下のペアワイズ比較を実施した：

- コホート 1、2、3 の実薬群の各被験者と、odevixibat プラセボ併合群の被験者の比較
- コホート 5 の実薬群の被験者と、コホート 2、4、及び 6 の実薬群の被験者の比較
- コホート 5 の実薬群の被験者と、コホート 2、5、6、及び 7 のプラセボ併合群の被験者の比較
- コホート 2 の実薬群の被験者と、コホート 6 のすべての実薬群の被験者の比較
- コホート 4 の実薬群の被験者と、コホート 2 のすべての実薬群の被験者の比較
- コホート 6 の実薬群の被験者と、コホート 2、5、6、及び 7 のプラセボ併合群の被験者の比較
- コホート 4 の実薬群の被験者と、コホート 2、5、6、及び 7 のプラセボ併合群の被験者の比較
- コホート 7 の実薬群の被験者と、コホート 2、4、及び 6 の実薬群の被験者の比較
- コホート 7 の実薬群の被験者と、コホート 2、5、6、及び 7 のプラセボ併合群の被験者の比較

Day 7 の血漿中 PD データを自然対数変換し、AUC_{0-12} について解析した。このモデルには、適合させた用量を固定効果、適合させた被験者を変動効果として含めた。

対数変換していない血漿中 PD データについては、混合効果モデルを用いて、Day 7 と Day 1 のペアワイズ比較を行った。このモデルには、用量、投与日及び用量×投与日の相互作用を固定効果とし、被験者を変動効果として含めた。

糞便ホモジネート：

Day 1 投与前から Day 7（24 時間の採取期間）までの平均変化量は、各胆汁酸及び総胆汁酸について、前述のようにペアワイズ比較した。混合効果モデルを用い、モデルには適合させた用量を固定効果のみに含めた。

前述したパート 2 の解析では、この方法は制限のある最大尤度として規定し、固定効果の分母の自由度は Kenward–Roger 法を用いて算出した。未変換データについては、投与ごとの調整済み算術平均値を提示した。すべてのペアワイズ比較では、調整済み算術平均値の差の点推定値及び 95%CI を算出した。AUC_{0-12} の解析では、自然対数変換を適用し、各投与の調整済み幾何平均値を算出した。自然対数変換したデータの推定値の指数化することにより、すべてのペアワイズ比較に対する調整済み幾何平均値の比の点推定値及び 95%CI を算出した。Day 7 と Day 1 の比較を除き、すべての比較は被験者間で実施した。

2.7.6.6.2 被験者の内訳及び解析対象集団

<u>パート 1</u>

スクリーニングでは、39 例中 38 例が適格基準を満たした。1 例の被験者が喫煙に関する除外基準 6 に抵触したが、本治験への参加は許可された。

39 例の全被験者が治験実施計画書に従い無作為化され、治験薬を投与された（odevixibat 投与：29 例、プラセボ投与：10 例）。コホート 1、2、4、及び 5 では各 6 例の被験者に 0.1、0.3、3、及び 10 mg の odevixibat が投与され、コホート 3 では 5 例の被験者に 1 mg の odevixibat が投与された。また、5 つの各コホートでは、各 2 例の被験者にプラセボが投与された。39 例のすべての被験者が本治験を完了した。

本治験のパート 1 では、39 例の全被験者が安全性解析対象集団への組入れ基準を満たし、全例が安全性解析対象集団に組み入れられた。

本治験のパート 1 での血漿中濃度が定量化できなかったため、PK 解析対象集団は少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全被験者と定義し、パート 1 で odevixibat が投与された全 29 例が含まれた。PK 解析のデータセットは、PK 解析対象集団に含まれる被験者のうち、PK パラメータ推定のための定量可能な血漿中濃度データを有する被験者と定義され、パート 1 では 7 例が含まれた［被験者番号：[redacted] 及び [redacted]（コホート 4、odevixibat 3 mg）、被験者番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び [redacted]（コホート 5、odevixibat 10 mg）］。

<u>パート 2</u>

55 例の被験者を無作為化し、治験実施計画書に従い治験薬を投与した。55 例全例が本治験を完了した。

7 コホート全体で、35 例が各用量及び頻度で odevixibat を投与された（コホート 1：5 例、コホート 2、3、4、5、及び 7：各 6 例）。コホート 6 では、6 例の被験者に CRC が投与された。

全 7 コホートで、14 例の被験者（各コホートで各 2 例）に、以下のとおり odevixibat に対応するプラセボを単独投与、又は CRC プラセボ若しくは Questran と併用投与した：

- コホート 1～3：odevixibat に対応するプラセボ
- コホート 4：odevixibat に対応するプラセボと Questran の併用

- コホート 5（odevixibat + CRC −0.5 時間）：odevixibat に対応するプラセボと CRC プラセボとの併用（odevixibat に対する CRC の投与間隔は、投与前 0.5 時間及び投与後 8.5 時間とした）
- コホート 6：CRC プラセボ
- コホート 7（odevixibat + CRC + 4 時間）：odevixibat に対応するプラセボと CRC プラセボとの併用（odevixibat に対応するプラセボに対する CRC プラセボの投与間隔は、投与後 4 時間後及び投与後 14～15 時間とした）

55 例の全被験者が安全性解析対象集団への組入れ基準を満たし、全例が安全性解析対象集団に組み入れられた。

本治験のパート 2 のコホート 1～3 では、血漿中濃度が定量化できなかったため、PK 解析対象集団は少なくとも 1 回治験薬投与された全被験者と定義し、コホート 1～3 では odevixibat を投与された 17 例全例が含まれた。PK 解析のデータセットは、PK 解析対象集団に含まれる被験者のうち、PK パラメータ推定のための定量可能な血漿中濃度データを有する被験者と定義され、コホート 1～3 では 5 例の被験者が含まれた［被験者番号：[redacted]、[redacted]、及び[redacted]（コホート 2、odevixibat 3 mg qd）、被験者番号：[redacted] 及び[redacted]（コホート 3、odevixibat 1.5 mg b.i.d.）］。

パート 2 のコホート 4～7 では、18 例の被験者に odevixibat が投与され、PK 解析対象集団に含まれた。パート 2 のコホート 4～7 の PK 解析のデータセットには 9 例が含まれた［被験者番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]（コホート 4：odevixibat 3 mg qd と Questran 1 g b.i.d.）、被験者番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]（コホート 5：odevixibat 3 mg qd と CRC 1 g b.i.d. −0.5 時間）、被験者番号：[redacted]（コホート 7：odevixibat 3 mg qd と CRC 1 g b.i.d. + 4 時間）］。

2.7.6.6.3　人口統計学的特性及びベースライン特性

<u>パート 1</u>

20～56 歳の健康な男女 39 例（女性 22 例、男性 17 例）を 5 つのコホートでパート 1 に組み入れた（表 2.7.6.6-4）。男性被験者の割合は、全実薬群では 51.7%であったが、全プラセボ群では 20%のみであった。全実薬群の被験者の約 90%が白人であり、3 例が黒人（odevixibat 0.3、1、及び 3 mg が各 1 例）であった。全プラセボ群の被験者の 70%が白人であり、黒人、アジア人、及びフィリピン人が各 1 例であった。現在喫煙している被験者はおらず、全例が 1 週間あたり 0～15 単位のアルコールを摂取していた。いずれの被験者も治験実施計画書で規定されている BMI の基準範囲内であった。

表 2.7.6.6-4　人口統計学的特性（安全性解析対象集団：パート 1）

		Placebo	Active Dose of A4250					
		All Placebo	All Active	0.1 mg	0.3 mg	1 mg	3 mg	10 mg
		(N = 10)	(N = 29)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 5)	(N = 6)	(N = 6)
Age (years)	Mean (SD)	32.3 (12.1)	34.8 (13.5)	41.2 (16.1)	35.0 (11.8)	38.6 (14.1)	28.8 (11.8)	30.8 (14.3)
Height (cm)	Mean (SD)	165.1 (5.2)	172.6 (8.8)	170.0 (12.0)	174.7 (9.0)	173.4 (6.8)	173.5 (8.0)	171.3 (9.6)
Weight (kg)	Mean (SD)	63.61 (6.57)	73.04 (14.70)	67.08 (16.30)	74.28 (14.43)	73.34 (10.04)	75.12 (14.15)	75.42 (19.96)
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	23.5 (2.1)	24.4 (3.4)	22.8 (2.1)	24.2 (3.8)	24.4 (1.5)	25.0 (4.0)	25.5 (4.8)
Race	White (%)	7 (70.0)	26 (89.7)	6 (100)	5 (83.3)	4 (80.0)	5 (83.3)	6 (100)
	Black (%)	1 (10.0)	3 (10.3)	0	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (16.7)	0
	Asian (%)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0
	Other (%)[a]	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0
Sex	Male (%)	2 (20.0)	15 (51.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	4 (80.0)	2 (33.3)	2 (33.3)
	Female (%)	8 (80.0)	14 (48.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (20.0)	4 (66.7)	4 (66.7)

A4250:Odevixibat; BMI: Body mass index; SD: Standard deviation
a　Filipino
Source: CSR Table 10

5 例の被験者がスクリーニング前 14 日間にパラセタモールを単回経口投与した。本治験期間中、14 例の女性被験者が継続的なホルモン避妊法を実施していた。スクリーニングから投与までの期間に、5 例の被験者が軽度の頭痛のためにパラセタモールを使用した。その他の被験者では、スクリーニングから投与までの期間にその他の薬剤の使用はなかった。

すべての被験者でアルコール呼気試験は陰性、CO 呼気検査値は 10 ppm 未満、ウイルス学的検査及び尿中薬物スクリーニング検査は陰性であった。いずれの女性被験者でも、スクリーニング時及び入院時の妊娠検査は陰性であった。

パート 2

19～60 歳の健康な男女 55 例（女性 22 例、男性 33 例）をパート 2 に組み入れた（表 2.7.6.6-5）。コホート間での年齢の平均値（SD）はほぼ同じであったが、コホート 5 では実薬群でわずかに高い平均値（SD）が認められた［45.5（13.6）歳］。また、コホート 5 及びコホート 7 のプラセボ併合群についても、わずかに高い年齢の平均値が認められた［(47.0（9.7）歳］。全実薬群及び全プラセボ群での男性の割合は、それぞれ約 59%及び 64%であった。各実薬群での男性の割合は、33.3%～83.3%であった。

被験者の大部分は白人であった（表 2.7.6.6-5）。コホート 1 及び 4 の各 1 例（16.7%）は黒人であり、コホート 1 の 1 例（20%）はアジア人であった。2 例（コホート 3 の実薬群 1 例及びコホート 4 のプラセボ群 1 例）が混合型の人種であった。

現在喫煙している被験者はおらず、全例が 1 週間あたり 0～15 単位のアルコールを摂取していた。いずれの被験者も治験実施計画書で規定されている BMI の基準範囲内であった。

表 2.7.6.6-5　人口統計学的特性（安全性解析対象集団：パート 2）

		Placebo				Active Dose of IMP						
		Cohorts 1 to 3 (N = 6)	Cohort 4 (N = 2)	Cohorts 5 and 7 (N = 4)	Cohort 6 (N = 2)	Cohort 1 (N = 5)	Cohort 2 (N = 6)	Cohort 3 (N = 6)	Cohort 4 (N = 6)	Cohort 5 (N = 6)	Cohort 6 (N = 6)	Cohort 7 (N = 6)
Age (years)	Mean (SD)	36.7 (15.5)	39.0 (28.3)	47.8 (9.7)	28.0 (7.1)	30.6 (14.5)	38.2 (6.7)	31.7 (15.4)	39.3 (17.0)	45.5 (13.6)	36.7 (12.2)	38.2 (16.2)
Height (cm)	Mean (SD)	177.0 (8.1)	169.0 (1.4)	171.0 (5.5)	174.5 (2.1)	171.0 (6.9)	173.2 (10.1)	170.2 (9.1)	171.5 (9.8)	165.3 (9.3)	170.7 (8.9)	172.2 (11.5)
Weight (kg)	Mean (SD)	78.02 (11.27)	60.35 (7.99)	76.15 (9.74)	73.00 (7.92)	67.76 (13.80)	71.33 (11.36)	74.78 (14.97)	76.07 (13.78)	71.28 (10.88)	72.48 (13.64)	74.83 (17.85)
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	24.9 (3.2)	21.1 (2.4)	26.0 (1.9)	24.1 (3.2)	23.0 (3.3)	23.7 (2.9)	25.6 (3.1)	25.9 (3.9)	26.0 (2.6)	24.7 (2.9)	25.0 (4.2)
Race	White (%)	6 (100)	1 (50.0)	4 (100)	1 (50.0)	3 (60.0)	6 (100)	5 (83.3)	5 (83.3)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
	Black (%)	0	0	0	1 (50.0)	1 (20.0)	0	0	1 (16.7)	0	0	0
	Asian (%)	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0
	Other (%)	0	1 (50.0)	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0
Sex	Male (%)	4 (66.7)	0	3 (75.0)	2 (100)	3 (60.0)	5 (83.3)	3 (50.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	4 (66.7)	4 (66.7)
	Female (%)	2 (33.3)	2 (100)	1 (25.0)	0	2 (40.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	4 (66.7)	2 (33.3)	2 (33.3)

A4250: Odevixibat, b.i.d.: Twice daily, BMI: Body mass index, CRC: Colonic release cholestyramine (A3384), IMP: Investigational medicinal product, IR: Immediate release, qd: Once daily, SD: Standard deviation

Cohort 1: 1 mg A4250 qd oral IR capsule or matching A4250 placebo qd for 7 days

Cohort 2: 3 mg A4250 qd oral IR capsules or matching A4250 placebo qd for 7 days

Cohort 3: 1.5 mg. A4250 b.i.d. oral IR capsules or matching A4250 placebo b.i.d. for 7 days

Cohort 4: 3 mg A4250 qd oral IR capsules in combination with 1 g. Questran b.i.d or matching A4250 placebo qd in combination with Questran (Time interval of dosing Questran relative to A4250 was 4 h post-dose and 14 to 15 h post-dose)

Cohort 5 (A4250 + CRC −0.5 h): 3 mg A4250 qd as oral IR capsules in combination with 1 g CRC b.i.d. capsules or matching A4250 placebo qd in combination with CRC placebo b.i.d (Time interval of dosing CRC relative to A4250 was 0.5 h pre-dose and 8.5 h post-dose)

Cohort 6: 1 g CRC b.i.d. capsules or CRC placebo b.i.d. for 7 days (Time interval between dosing was 9 h)

Cohort 7 (A4250 + CRC + 4 h): 3 mg A4250 qd oral IR capsules in combination with 1 g CRC b.i.d. or matching A4250 placebo in combination with CRC placebo b.i.d. for 7 days (Time intervals of dosing CRC relative to A4250 dose were 4 h post- dose and 14 to 15 h post-dose)

Source: CSR Table 11

5 例（被験者番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]がスクリーニング前 14 日間に頭痛のためにパラセタモールを単回経口投与した。本治験期間中、9 例の女性被験者が継続的なホルモン避妊法を実施していた。スクリーニングから治験薬投与までの期間に、2 例の被験者が薬剤を使用した。その他の被験者では、スクリーニングから投与までの期間にその他の薬剤の使用はなかった。

すべての被験者でアルコール呼気試験は陰性、一酸化炭素（CO）呼気検査値は 10 ppm 未満、ウイルス学的検査及び尿中薬物スクリーニング検査は陰性であった。いずれの女性被験者でも、スクリーニング時及び入院時の妊娠検査は陰性であった。

2.7.6.6.4　PK の結果

パート 1 及びパート 2

Odevixibat 0.1、0.3、及び 1 mg の単回投与時の評価では、定量可能な血漿中濃度［定量下限は 0.05 ng/mL（0.07 nmol/L）］は認められず、最高用量の odevixibat 10 mg でのみ認められた｛C_{max} の幾何平均値［幾何変動係数（CV）%］は 0.16 ng/mL（85.6%）、AUC_{0-t} では 0.58 ng·h/mL（38.0%）｝。odevixibat を単独又はコレスチラミンと併用して反復投与した際の評価では、9 例で定量定可能な濃度が得られた（odevixibat 1 mg qd コホートでは認められなかった）。反復投与後の Day 7 では、血漿中濃度が 0.1 ng/mL を超えた被験者は認められなかった。

2.7.6.6.5　PD の結果

パート 1 及びパート 2 では、odevixibat 投与後に FGF19 の減少が多く認められ、血漿中 C4 濃度の増加も認められた。パート 2 では、血漿中総胆汁酸の減少及び糞便中総胆汁酸の増加が認められた。

パート 1

FGF19：

Odevixibat の各用量及び全体では、プラセボ群と比較して、Day 1 投与前から投与後の両時点（投与後 4 及び 24 時間）までの平均値の減少が大きかった。平均値の減少では、odevixibat の用量に関連した有意な傾向は認められなかった。平均値の減少は、odevixibat 3 mg 群の投与後 4 時間で最大であった。FGF19 に関する odevixibat の各用量とプラセボとのペアワイズ比較では、Day 1 投与前から投与後 24 時間までの変化量の調整済み算術平均値は、プラセボ群と比較して odevixibat 1 mg 群及び 3 mg 群で有意に小さかった（すなわち、p≦0.05 及び 95%CI 全体が 0 未満）。その他の用量では統計学的に有意な差は認められなかった。

C4：

Odevixibat の各用量では、Day 1 投与前から投与後により大きな平均値の増加が認められ、投与後 24 時間の時点で最も顕著であった。しかしながら、これらの増加には odevixibat の用量に関連した有意な傾向は認められなかった。

C4 に関する odevixibat の各用量とプラセボとのペアワイズ比較では、Day 1 投与前から投与後 24 時間までの変化量の調整済み算術平均値は、プラセボ群と比較して odevixibat 0.1、1、及び 3 mg 群で有意に大きかった（すなわち、p≦0.05 及び 95%CI 全体がいずれも 0 超）。

総胆汁酸：

総胆汁酸では統計学的に有意な変化は認められなかったが、odevixibat 0.1 mg 群では投与後 24 時間にわずかな変化が認められた。

個々の胆汁酸：

全体として、すべての odevixibat 用量の併合群での Day 1 投与前からの平均変化量は、変化の方向性という点でばらつきが認められた。投与後のいずれの時点でも、5 種類の胆汁酸［コール酸（CA）、グリココール酸（GCA）、タウロコール酸（TCA）、タウロデオキシコール酸（TDCA）、及びタウロウルソデオキシコール酸（TUDCA）］では平均値の減少がみられ、5 種類の胆汁酸［ケノデオキシコール酸（CDCA）、グリコケノデオキシコール酸（GCDCA）、デオキシコール酸（DCA）、グリコデオキシコール酸（GDCA）、及び UDCA］では平均値の増加が認められた。

プラセボとのペアワイズ比較において、投与後 4 時間では、odevixibat 3 mg 群及び 10 mg 群で 3 種類の胆汁酸［GCA、グリコウルソデオキシコール酸（GUDCA）、及び TUDCA］の Day 1 投与前からの変化量の調整済み算術平均値が統計学的に有意であった。投与後 24 時間では、odevixibat 3 mg 群で 3 種類の胆汁酸［グリコリトコール酸（GLCA）、タウロリトコール酸（TLCA）、及びリトコール酸（LCA）］、odevixibat 10 mg 群で 1 種類の胆汁酸（TLCA）について、Day 1 投与前からの変化量の調整済み算術平均値が統計学的に有意であった。

<u>パート 2</u>

血漿中 FGF19 及び C4：

コホート 1～3（odevixibat 1 mg qd、3 mg qd、1.5 mg b.i.d.、又は odevixibat プラセボを 7 日間反復投与）

FGF19 では、すべての odevixibat 用量の実薬群において、Day 7 の投与前も含めて、Day 1 及び 7 のすべての投与後の時点で、Day 1 投与前からの減少が認められた。最も顕著であったのは odevixibat 3 mg qd 群であり、他の用量群と比較して大きな減少が認められた。Odevixibat 1 mg 及び 3 mg 群では、Day 1 投与後の最初の時点（4 時間）から Day 7 の投与後 4～8 時間までの間、FGF19 の一定の減少が認められた。Odevixibat 1.5 mg b.i.d.群では平均値の減少により大きなばらつきが認められ、Day 7 の投与後にいくつかのピークとトラフが認められた。Odevixibat 1、3、及び 1.5 mg 群では、Day 7 の投与後 4、8、及び 3 時間後にそれぞれの平均値の減少が最大であった。

C4 では、すべての odevixibat 用量の実薬群において、Day 7 の投与前も含めて、Day 1 及び 7 のすべての投与後の時点で、Day 1 投与前からの同程度の平均値の増加が認められた。平均値の増加は、odevixibat 1 及び 3 mg 群では Day 7 の投与後 24 時間、odevixibat 1.5 mg b.i.d.群では Day 7 の投与後 0.5 時間で最大であった。すべての用量において、Day 1 と比較して Day 7 でより大きな平均値の増加が認められた（表 2.7.6.6-6）。

表 2.7.6.6-6　Odevixibat 1 mg qd、3 mg qd、及び 1.5 mg b.i.d.群、並びにプラセボ群における血漿中 FGF19 及び C4 の Day 1 投与前からの変化量［平均値（SD）］（コホート 1～3）（PD 解析対象集団：パート 2）

A4250 Dose	Cohort/s	Day	Post-Dose Time Point (h)	Mean (SD) Change from Day 1 Pre-Dose	
				FGF19 (pg/mL)	C4 (ng/mL)
1 mg qd (N = 5)	1	1	Pre-Dose Value	82.60 (32.99)	13.67 (7.03)
			4	−34.20 (30.43)	1.92 (3.67)
			24	−37.40 (17.04)	23.77 (20.33)
		7	Pre-Dose	−39.60 (15.30)	59.11 (34.73)
			0.5	−53.90 (16.22)	53.03 (25.77)
			1	−53.80 (17.37) (n = 4)	44.47 (23.53)
			1.5	−52.50 (14.403)	37.87 (19.81)
			2	−59.86 (14.47)	39.43 (23.49)
			3	−67.26 (19.43)	39.89 (26.01)
			4	−69.94 (34.554)	48.65 (32.13)
			6	−26.38 (38.79)	47.19 (12.96)
			8	−13.10 (55.51)	37.73 (11.15)
			12	−3.40 (53.28)	16.17 (7.97)
			24	−25.64 (13.89)	**61.81 (27.01)**
3 mg qd (N = 6)	2	1	Pre-Dose	169.48 (52.45)	17.04 (15.35)
			4	**−108.30 (37.73)**	**16.20 (18.40)**
			24	**−108.12 (62.73)**	**44.22 (27.84)**
		7	Pre-Dose	**−133.10 (54.33)**	**88.67 (50.15)**
			0.5	−108.93 (92.82)	79.03 (48.88)
			1	−97.93 (110.48)	67.83 (40.41)
			1.5	−72.62 (119.02)	67.37 (46.59)
			2	−80.78 (102.11)	57.72 (32.95)
			3	−125.00 (64.36)	70.25 (37.92)
			4	**−139.60 (59.50)**	**89.15 (57.84)**
			6	−122.73 (77.53)	78.82 (44.39)
			8	−140.03 (61.25)	63.97 (38.45)
			12	−80.93 (118.98)	68.23 (57.76)
			24	**−128.15 (46.74)**	**95.88 (54.98)**

表 2.7.6.6-6　Odevixibat 1 mg qd、3 mg qd、及び 1.5 mg b.i.d.群、並びにプラセボ群における血漿中 FGF19 及び C4 の Day 1 投与前からの変化量［平均値（SD）］（コホート 1～3）（PD 解析対象集団：パート 2）（続き）

A4250 Dose	Cohort/s	Day	Post-Dose Time Point (h)	Mean (SD) Change from Day 1 Pre-Dose	
				FGF19 (pg/mL)	C4 (ng/mL)
1.5 mg b.i.d. (N = 6)	3	1	Pre-Dose	130.88 (81.28)	29.17 (21.83)
			4	**−82.46 (80.18)** (n = 5)	1.20 (18.90)
			12	−44.55 (45.55)	3.01 (13.80)
			16	−37.18 (68.38)	5.55 (17.11)
			24	−64.15 (33.89)	25.95 (35.92)
		7	Pre-Dose	**−58.43 (23.02)**	**62.40 (76.32)**
			0.5	−76.36 (51.11) (n = 5)	66.61 (72.22)
			1	−73.20 (53.68)	58.86 (67.00)
			1.5	−81.68 (55.13)	48.40 (53.66)
			2	−90.97 (66.06)	43.41 (34.63)
			3	−98.66 (79.50) (n = 5)	54.95 (41.31)
			4	**−95.15 (82.14)**	**59.15 (43.10)**
			6	−49.22 (60.37)	57.00(37.90)
			8	−55.40 (77.18)	45.37 (43.33)
			12	−57.00 (39.67)	39.33 (51.72)
			12.5	−61.35 (38.46)	31.40 (46.26)
			13	−62.78 (48.77) (n = 5)	30.46 (41.96)
			13.5	−36.03 (49.33)	31.15 (43.97)
			14	−38.57 (42.95)	45.18 (65.22)
			15	−27.48 (20.04) (n = 4)	55.61 (68.35)
			16	−23.87 (58.79)	39.96 (42.03)
			18	−70.48 (63.30)	39.65 (49.84)
			20	−93.68 (73.35)	26.43 (38.29)
			24	−23.06 (65.18) (n = 5)	**56.25 (55.33)**

表 2.7.6.6-6　Odevixibat 1 mg qd、3 mg qd、及び 1.5 mg b.i.d.群、並びにプラセボ群における血漿中 FGF19 及び C4 の Day 1 投与前からの変化量［平均値（SD）］（コホート 1～3）（PD 解析対象集団：パート 2）（続き）

A4250 Dose	Cohort/s	Day	Post-Dose Time Point (h)	Mean (SD) Change from Day 1 Pre-Dose	
				FGF19 (pg/mL)	C4 (ng/mL)
A4250 Matching Placebo (N = 6)	1 to 3	1	Day 1 Pre-Dose Mean Value	140.95 (69.64)	17.24 (16.59)
			4	13.62 (59.96)	−5.14 (8.71)
			12	11.05 (73.61) (n = 2)	−8.81 (1.56) (n = 2)
			16	92.05 (17.04) (n = 2)	−2.76 (4.04) (n = 2)
			24	−28.77 (24.82)	−1.78 (2.70)
		7	Pre-Dose	−14.42 (29.13)	2.37 (4.69)
			0.5	−27.67 (39.94)	1.55 (7.08)
			1	−27.15 (32.31)	−1.45 (10.31)
			1.5	28.27 (84.13)	−3.54 (10.46)
			2	31.25 (90.25)	−3.56 (9.31)
			3	10.43 (124.86)	−1.96 (7.82)
			4	14.87 (80.60)	0.11 (8.57)
			6	132.05 (119.60)	−3.23 (9.09)
			8	102.78 (165.60)	−3.15 (10.97)
			12	107.62 (151.84)	−9.20 (13.58)
			12.5	4.45 (23.41) (n = 2)	−5.61 (3.46) (n = 2)
			13	32.55 (33.16) (n = 2)	−5.86 (2.90) (n = 2)
			13.5	117.55 (58.62) (n = 2)	−6.54 (1.88) (n = 2)
			14	104.05 (35.29) (n = 2)	−4.50 (3.39) (n = 2)
			15	19.55 (4.88) (n = 2)	−0.25 (6.72) (n = 2)
			16	64.55 (14.92) (n = 2)	3.20 (5.37) (n = 2)
			18	5.30 (6.65) (n = 2)	0.05 (2.19) (n = 2)
			20	−36.00 (n = 1)	−3.51 (0.30) (n = 2)
			24	−3.18 (33.47) (n = 5)	1.60 (7.40)

A4250: Odevixibat; b.i.d.: Twice daily; C4: 7α-hydroxy-4-cholesten-3-one; FGF19: Fibroblast growth factor 19; PD: Pharmacodynamics; qd: Once daily; SD: Standard deviation

Mean changes in bold denote statistical significance shown in the adjusted arithmetic mean difference for the pairwise treatment comparison with placebo.

Source: CSR Table 19

プラセボとのペアワイズ比較では、調整済み算術平均値は以下の項目で統計学的に有意であった：

- Odevixibat 3 mg qd：Day 1（投与後 4 及び 24 時間）並びに Day 7（投与前、投与後 4 及び 24 時間）の FGF19 及び C4
- Odevixibat 1.5 mg b.i.d.：Day 1（投与後 4 時間）並びに Day 7（投与前及び投与後 4 時間）の FGF19、Day 7（投与前、投与後 4 及び 24 時間）の C4

コホート 4～7

Odevixibat 3 mg qd と Questran1 g b.i.d.との併用群（コホート 4）、CRC 1 g b.i.d.との併用群［odevixibat の投与前 0.5 時間、投与後 8.5 時間（CRC − 5 時間：コホート 5）］、CRC 1 g b.i.d.との併用群［odevixibat 投与後 4 及び 14～15 時間（CRC + 4 時間：コホート 7）、及び CRC 1 g b.i.d.単独投与（コホート 6）の MTD］（表 2.7.6.6-6）

FGF19 の平均値の減少は、odevixibat／Questran（コホート 4）及び odevixibat／CRC の併用（コホート 5 及び 7）では Day 7 の投与前を含めて、Day 1 及び 7 の投与後のすべて又はほとんどの時点で認められた。Odevixibat 投与に対する CRC 投与の時間間隔は、変化の方向には影響を及ぼさなかったが（odevixibat／CRC − 0.5 時間及び odevixibat／CRC + 4 時間の両方で減少が認められた）、全体的に odevixibat／CRC − 0.5 時間でわずかに平均値の減少が大きかった。平均値の減少は、コホート 4 及び 5 では Day 1 の投与後 24 時間、コホート 7 では Day 7 の投与後 4 時間で最大であった。CRC 1 g b.i.d.（コホート 6）では投与後の平均変化量のばらつきがより大きく、Day 7 の投与後 3 時間に平均値の減少が最大であった。

C4 の平均値の増加は、odevixibat／Questran 及び odevixibat／CRC の併用群では、Day 1 及び 7 の投与後のすべて又は大部分の時点で認められた。平均値の増加は、Day 7（投与後 24 時間：odevixibat／Questran 及び投与前：コホート 5、6、及び 7）で最大であった。Odevixibat／CRC − 0.5 時間では、odevixibat／CRC + 4 時間と比較して Day 1 でより大きな平均値の増加が認められたが、Day 7 の投与後の時点での平均値の増加は両コホートで同程度であった。CRC 1 g b.i.d.（コホート 6）での平均値の増加は、odevixibat 群と比較して小さかった。

血漿中 FGF19 及び C4 の Day 1 投与前からの平均変化量において、統計学的に有意であったペアワイズ比較結果を表 2.7.6.6-7 に示す。

表 2.7.6.6-7　血漿中 FGF19 及び C4 の Day 1 投与前から投与後（Day 1 及び 7）までの平均変化量で統計学的に有意であったペアワイズ比較結果（コホート 2、4～7）（PD 解析対象集団：パート 2）

Analyte	Time point	Treatment	Statistics	Results
FGF19 (pg/mL)	Day 1 4 h	A4250 placebo + CRC placebo[a]	n Adj Ari Mean	8 7.150
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. − 0.5 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	5 −75.572 −82.722 (0.007) (−140.724, −24.721)
		3 mg A4250 qd + 1 g Questran b.i.d.	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 −89.417 −96.567 (0.001) (−152.651, −40.483)
		1 g CRC b.i.d.[a]	n Adj Ari Mean	6 −39.850
		3 mg A4250 qd	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 −108.30 −68.450 (0.027) (−128.406, −8.494)
		3 mg A4250 qd[a]	n Adj Ari Mean	6 −108.30
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d.+ 4 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	5 −22.783 85.517 (0.008) (23.764, 147.270)
		3 mg A4250 qd + 1 g Questran b.i.d.[a]	n Adj Ari Mean	6 −89.417
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. + 4 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	5 −22.783 66.634 (0.035) (4.881, 128.387)
	Day 1 24 h	A4250 placebo + CRC placebo[a]	n Adj Ari Mean	8 −34.263
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. – 0.5 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 −114.92 −34.263 (0.003) (−131.585, −29.723)
		3 mg A4250 qd + 1 g Questran b.i.d.	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 −124.22 −34.263 (0.001) (−140.885, −39.023)
		1 g CRC b.i.d.[a]	n Adj Ari Mean	6 13.283
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. − 0.5 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 −114.92 −128.20 (<0.001) (−182.647, −73.753)
		3 mg A4250 qd	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 −108.12 −121.40 (<0.001) (−175.847, −66.953)
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. + 4 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 −57.800 −71.083 (0.012) (−125.531, −16.636)

表 2.7.6.6-7　血漿中 FGF19 及び C4 の Day 1 投与前から投与後（Day 1 及び 7）までの平均変化量で統計学的に有意であったペアワイズ比較結果（コホート 2、4～7）（PD 解析対象集団：パート 2）（続き）

Analyte	Time point	Treatment	Statistics	Results
FGF19 (pg/mL) (continued)	Day 1 24 h (continued)	3 mg A4250 qd + 1 g Questran b.i.d.[a]	n Adj Ari Mean	6 −124.22
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. + 4 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 −57.800 66.417 (0.018) (11.969, 120.864)
	Day 7 Pre−Dose	1 g CRC b.i.d.[a]	n Adj Ari Mean	6 −6.050
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. −0.5 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 −87.533 −81.483 (0.022) (−150.176, −12.791)
		3 mg A4250 qd	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 −133.10 −127.05 (<0.001) (−195.743, −58.357)
		3 mg A4250 qd[a]	n Adj Ari Mean	6 −133.10
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. + 4 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 −56.600 76.500 (0.030) (7.807, 145.193)
		A4250 placebo + CRC placebo[a]	n Adj Ari Mean	8 −15.737
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. – 0.5 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 −87.533 −71.796 (0.030) (−136.052, −7.540)
		3 mg A4250 qd + 1 g Questran b.i.d.	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 −108.25 −92.513 (0.006) (−156.769, −28.256)
	Day 7 4 h	A4250 placebo + CRC placebo[a]	n Adj Ari Mean	8 32.175
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. – 0.5 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 −98.350 −130.53 (0.002) (−210.180, −50.870)
		3 mg A4250 qd + 1 g Questran b.i.d.	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 −96.917 −129.09 (0.002) (−208.747, −49.436)
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. + 4 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 −93.617 −125.79 (0.003) (−205.447, −46.136)

表 2.7.6.6-7 血漿中 FGF19 及び C4 の Day 1 投与前から投与後（Day 1 及び 7）までの平均変化量で統計学的に有意であったペアワイズ比較結果（コホート 2、4～7）（PD 解析対象集団：パート 2）（続き）

Analyte	Time point	Treatment	Statistics	Results
FGF19 (pg/mL) (continued)	Day 7 24 h	1 g CRC b.i.d.[a]	n Adj Ari Mean	6 −10.917
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. −0.5 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 −94.950 −84.033 (0.004) (−139.223, −28.844)
		3 mg A4250 qd	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 −128.15 −117.23 (<0.001) (−172.423, −62.044)
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. + 4 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 −69.600 −58.683 (0.038) (−113.873, −3.494)
		3 mg A4250 qd[a]	n Adj Ari Mean	6 −128.15
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. + 4 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 −69.600 58.550 (0.038) (3.360, 113.740)
		A4250 placebo + CRC placebo[a]	n Adj Ari Mean	8 −13.025
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. – 0.5 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 −94.950 −81.925 (0.003) (−133.550, −30.300)
		3 mg A4250 qd + 1 g Questran b.i.d.	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 −103.03 −90.008 (0.001) (−141.633, −38.383)
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. + 4 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 −69.600 −56.575 (0.033) (−108.200, −4.950)
C4 (ng/mL)	Day 1 4 h	3 mg A4250 qd + 1 g Questran b.i.d.[a]	n Adj Ari Mean	6 24.930
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. + 4 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 2.473 −22.457 (0.021) (−41.235, −3.678)
		A4250 placebo + CRC placebo[a]	n Adj Ari Mean	8 2.141
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. − 0.5 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 25.723 23.582 (0.010) (6.016, 41.148)
		3 mg A4250 qd + 1 g Questran b.i.d.	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 24.930 22.789 (0.013) (5.223, 40.355)

表 2.7.6.6-7　血漿中 FGF19 及び C4 の Day 1 投与前から投与後（Day 1 及び 7）までの平均変化量で統計学的に有意であったペアワイズ比較結果（コホート 2、4～7）（PD 解析対象集団：パート 2）（続き）

Analyte	Time point	Treatment	Statistics	Results
C4 (ng/mL) (continued)	Day 1 24 h	1 g CRC b.i.d.[a]	n Adj Ari Mean	6 4.080
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d.− 0.5 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 66.607 62.527 (<0.001) (41.165, 83.888)
		3 mg A4250 qd	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 44.215 40.135 (<0.001) (18.773, 61.497)
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d.+ 4 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 26.073 21.993 (0.044) (0.632, 43.355)
		3 mg A4250 qd [a]	n Adj Ari Mean	6 44.215
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d.− 0.5 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 66.607 22.392 (0.041) (1.030, 43.753)
		3 mg A4250 qd + 1 g Questran b.i.d.	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 72.513 28.298 (0.011) (6.937, 49.660)
		3 mg A4250 qd + 1 g Questran b.i.d.[a]	n Adj Ari Mean	6 72.513
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d.+ 4 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 26.073 −46.440 (<0.001) (−67.802, −25.078)
		A4250 placebo + CRC placebo[a]	n Adj Ari Mean	8 3.166
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. – 0.5 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 66.607 63.440 (<0.001) (43.458, 83.422)
		3 mg A4250 qd + 1 g Questran b.i.d.	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 72.513 69.347 (<0.001) (49.365, 89.329)
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. + 4 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 26.073 22.907 (0.026) (2.925,42.889)

表 2.7.6.6-7 血漿中 FGF19 及び C4 の Day 1 投与前から投与後（Day 1 及び 7）までの平均変化量で統計学的に有意であったペアワイズ比較結果（コホート 2、4～7）（PD 解析対象集団：パート 2）（続き）

Analyte	Time point	Treatment	Statistics	Results
C4	Day 7 Pre−Dose	1 g CRC b.i.d.	n Adj Ari Mean	6 18.125
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. –0.5 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 101.357 83.232 (<0.001) (41.514, 124.950)
		3 mg A4250 qd	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 88.665 70.540 (0.002) (28.822, 112.258)
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. + 4 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 102.257 84.132 (<0.001) (42.414, 125.850)
		A4250 placebo + CRC placebo	n Adj Ari Mean	8 3.810
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. –0.5 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 101.357 97.547 (<0.001) (58.523, 136.570)
		3 mg A4250 qd + 1 g Questran b.i.d.	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 102.247 98.437 (<0.001) (59.413, 137.460)
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. + 4 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 102.247 98.447 (<0.001) (59.423, 137.470)
	Day 7 4 h	1 g CRC b.i.d.	n Adj Ari Mean	6 29.660
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. –0.5 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 90.773 61.113 (0.009) (16.038, 106.189)
		3 mg A4250 qd	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 89.148 59.488 (0.011) (14.413, 104.564)
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. + 4 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 94.123 64.463 (0.006) (19.388, 109.539)
		A4250 placebo + CRC placebo	n Adj Ari Mean	8 5.778
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. –0.5 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 90.773 84.996 (<0.001) (42.832, 127.160)
		3 mg A4250 qd + 1 g Questran b.i.d.	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 125.480 119.702 (<0.001) (77.538, 161.867)

表 2.7.6.6-7　血漿中 FGF19 及び C4 の Day 1 投与前から投与後（Day 1 及び 7）までの平均変化量で統計学的に有意であったペアワイズ比較結果（コホート 2、4～7）（PD 解析対象集団：パート 2）（続き）

Analyte	Time point	Treatment	Statistics	Results
C4 (continued)	Day 7 24 h	1 g CRC b.i.d.	n Adj Ari Mean	6 15.327
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. – 0.5 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 100.823 85.497 (0.001) (36.978, 134.015)
		3 mg A4250 qd	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 95.882 80.555 (0.002) (32.036, 129.074)
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. + 4 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 84.723 69.397 (0.006) (20.878, 117.915)
		3 mg A4250 qd	n Adj Ari Mean	6 95.882
		3 mg A4250 qd + 1 g Questran b.i.d.	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 152.647 56.765 (0.023) (8.246, 105.284)
		3 mg A4250 qd + 1 g Questran b.i.d.	n Adj Ari Mean	6 152.647
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. – 0.5 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 100.823 −51.823 (0.037) (−100.342, −3.305)
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. +4 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 84.723 −67.923 (0.008) (−116.442, −19.405)
		A4250 placebo + CRC placebo	n Adj Ari Mean	8 5.345
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. – 0.5 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 100.823 95.478 (<0.001) (50.093, 140.863)
		3 mg A4250 qd + 1 g Questran b.i.d.	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 152.647 147.302 (<0.001) (101.917, 192.687)
		3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. + 4 h	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 84.723 79.378 (0.001) (33.993, 124.763)

A4250: Odevixibat; Adj Ari Mean Diff : adjusted arithmetic mean for A4250 dose level minus placebo; b.i.d.: Twice daily; C4: 7α-hydroxy-4-cholesten-3-one; CI: Confidence interval ; CRC: Colonic release cholestyramine (A3384); FGF19: Fibroblast growth factor 19; p− value: for difference of adjusted means; qd: Once daily; SD: Standard deviation; CI: Confidence interval for difference in adjusted means.

a Comparator for pairwise comparisons shown

If the 95% CI was entirely less than/greater than zero (1.00), the adjusted arithmetic (geometric) mean for the change from Day 1 pre-dose for the active A4250 dose of interest was considered to be statistically significantly less/greater than that of the comparator.

Source: CSR Table 22

血漿総胆汁酸の平均変化量

コホート 1～3 の結果を表 2.7.6.6-8 に示す。

表 2.7.6.6-8　Odevixibat 1 mg qd、3 mg qd、及び 1.5 mg b.i.d.群、並びにプラセボ群における血漿中総胆汁酸（ng/mL）の Day 1 投与前からの変化量［平均値（SD）］（コホート 1～3）（PD 解析対象集団：パート 2）

A4250 Dose	Cohort/s	Day	Post−Dose Time Point (h)	Mean (SD) Change from Day 1 Pre−Dose
1 mg qd (N = 5)	1	1	Pre−Dose	877.40 (484.08)
			4	163.82 (432.74)
			24	−75.64 (530.34)
		7	Pre−Dose	−234.56 (560.00)
			0.5	178.94 (682.65)
			1	−45.62 (813.88)
			1.5	−65.79 (648.86)
			2	−135.20 (534.92)
			3	2.22 (753.39)
			4	392.19 (1006.11)
			6	869.24 (704.83)
			8	1078.85 (845.34)
			12	2475.29 (1071.13)
			24	61.12 (781.14)
3 mg qd (N = 6)	2	1	Pre−Dose	1700.16 (808.83)
			4	−925.28 (823.84)
			24	−745.76 (640.59)
		7	Pre−Dose	−687.35 (294.59)
			0.5	−187.46 (772.69)
			1	−811.14 (829.14)
			1.5	−1051.7 (778.97)
			2	−999.76 (808.73)
			3	−893.47 (939.78)
			4	−775.28 (890.43)
			6	−511.39 (953.20)
			8	−383.53 (1031.48)
			12	611.60 (965.89)
			24	−895.74 (788.69)
1.5 mg b.i.d. (N = 6)	3	1	Pre−Dose	2123.56 (1029.81)
			4	−1073.3 (933.022)
			12	−234.81 (964.04)
			16	107.82 (1141.60)
			24	−744.80 (932.39)
		7	Pre−Dose	−1101.2 (861.05)
			0.5	−568.39 (912.16)
			1	−704.03 (1037.67)
			1.5	−841.53 (1071.92)
			2	−895.44 (996.96)
			3	−895.00 (1052.64)
			4	−1094.6 (1074.09)
			6	−410.90 (1174.38)
			8	250.10 (1401.59)
			12	−448.78 (1105.59)
			12.5	267.16 (802.85)
			13	−211.82 (677.93)
			13.5	−420.59 (849.88)

表 2.7.6.6-8　Odevixibat 1 mg qd、3 mg qd、及び 1.5 mg b.i.d.群、並びにプラセボ群における血漿中総胆汁酸（ng/mL）の Day 1 投与前からの変化量［平均値（SD）］（コホート 1～3）（PD 解析対象集団：パート 2）（続き）

A4250 Dose	Cohort/s	Day	Post−Dose Time Point (h)	Mean (SD) Change from Day 1 Pre−Dose
1.5 mg b.i.d. (N = 6) (continued)	3 (continued)	7 (continued)	14	−102.01 (1197.31)
			15	426.18 (1844.69)
			16	243.53 (1675.82)
			18	456.80 (2655.06)
			20	−579.95 (977.62)
			24	−308.68 (670.07)
A4250 Matching Placebo (N = 6)	1 to 3	1	Pre−Dose	1629.57 (544.13)
			4	575.95 (1190.57)
			12	733.87 (679.96)
				(n = 2)
			16	2625.25 (2491.95) (n = 2)
			24	11.96 (1121.72)
		7	Pre−Dose	−66.62 (891.40)
			0.5	1982.58 (2420.56)
			1	805.64 (1738.44)
			1.5	208.61 (975.25)
			2	147.51 (689.09)
			3	235.59 (1310.39)
			4	−83.85 (922.19)
			6	1441.80 (1980.83)
			8	2002.51 (1800.41)
			12	3455.69 (3212.51)
			12.5	3273.26 (1988.40) (n = 2)
			13	1186.03 (1566.95) (n = 2)
			13.5	655.83 (258.68) (n = 2)
			14	700.86 (955.01) (n = 2)
			15	3485.63 (1295.78) (n = 2)
			16	3149.99 (1306.64) (n = 2)
			18	1311.97 (2415.31) (n = 2)
			20	506.93 (339.57) (n = 2)
			24	457.36 (734.09)

A4250: Odevixibat; b.i.d.: Twice daily; PD: Pharmacodynamics; qd: Once daily; SD: Standard deviation
Source: CSR Table 24

コホート 1～3 では、実薬群で総胆汁酸の Day 1 投与前からの平均値の減少が認められ、odevixibat 3 mg qd 群では特に顕著であったが、いずれの odevixibat 用量群でも高いばらつき（高い SD 値）が認められた。

Odevixibat 1 mg qd 群での総胆汁酸の平均変化量は、変化の方向性という点で odevixibat 3 mg qd 群又は odevixibat 1.5 mg b.i.d.群で認められた変動よりも大きかった（最初の平均値の増加は Day 1 の投与後 4 時間で、平均値の増加は Day 7 の投与後 3 時間から認められた）。

Day 1 投与前から投与後 4 及び 24 時間までの平均変化量では、odevixibat 3 mg qd 群と 1.5 mg b.i.d 群の間に顕著な差は認められなかった。しかしながら、odevixibat を b.i.d.投与した場合、Day 7 での変化量の方向性により大きなばらつきが認められた。

プラセボとのペアワイズ比較では、調整済み算術平均値は以下の項目で統計学的に有意であった（表 2.7.6.6-9）：

- Odevixibat 3 mg qd：Day 1（投与後 4 時間）及び Day 7（投与後 24 時間）
- Odevixibat 1.5 mg b.i.d.：Day 1（投与後 4 時間）及び Day 7（投与前）

表 2.7.6.6-9 血漿中胆汁酸（ng/mL）の Day 1 投与前から投与後（Day 1 及び 7）までの平均変化量で統計学的に有意であったペアワイズ比較結果（コホート 1～3）（PD 解析対象集団：パート 2）

Time point	Treatment	Statistics	Results
Day 1 4 h	A4250 Placebo	n Adj Ari Mean	6 575.948
	3 mg A4250 qd	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 −925.28 −1501.2 (0.010) (−2595.57, −406.875)
	1.5 mg A4250 b.i.d.	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 −1073.3 −1649.3 (0.005) (−2742.64, −554.941)
Day 7 Pre−Dose	A4250 Placebo	n Adj Ari Mean	6 −66.618
	1.5 mg A4250 b.i.d.	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 −1101.2 −1034.6 (0.019) (−1883.11, −186.057)
Day 7 24 h	A4250 Placebo	n Adj Ari Mean	6 457.357
	3 mg A4250 qd	n Adj Ari Mean Diff (p−value) 95% CI	6 −895.74 −1353.1 (0.005) (−2251.00, −455.196)

A4250: Odevixibat; Adj Ari Mean Diff : Adjusted arithmetic mean for A4250 dose level minus placebo; b.i.d.: Twice daily; PD: Pharmacodynamics; qd: Once daily; CI: Confidence interval for difference in adjusted means

If the 95% CI was entirely less than/greater than zero (1.00), the adjusted arithmetic mean for the change from Day 1 pre-dose for the active A4250 dose of interest was considered to be statistically significantly less/greater than that of placebo.

Source: CSR Table 26

コホート 4～7（表 2.7.6.6-10）

Odevixibat／Questran 及び odevixibat／CRC の併用投与では、総胆汁酸の Day 1 投与前から Day 1 及び 7 の投与後までの平均変化量で高いばらつき（高い SD 値）が認められた。Odevixibat／Questran 群及び odevixibat／CRC − 0.5 時間群では、Day 1 の投与後 4 時間に最初の平均値の減少

が認められた。平均値の増加は投与後 2 又は 3 時間まで、及び Day 7 の投与後 24 時間に認められた。平均値の減少は、odevixibat／CRC + 4 時間群の Day 1 でのみ認められた。CRC 1 g b.i.d.群では、両日の大部分の時点で平均値の減少が認められた。

Odevixibat／CRC の両群での調整済み算術平均値は、CRC 1 g b.i.d.群と比較して、Day 1 の投与後 24 時間で統計学的に有意に高かった。odevixibat／CRC + 4 時間群でも、投与前及び Day 7 の投与後 24 時間で同様の結果が認められた。

Day 7 及び Day 1 の総胆汁酸の平均変化量を比較した結果、いずれの odevixibat 用量群でも統計学的に有意な結果は認められなかった。

表 2.7.6.6-10　コホート 4～7 における血漿中総胆汁酸（ng/mL）の Day 1 投与前からの変化量［平均値（SD）］（PD 解析対象集団：パート 2）

A4250 Dose	Cohort/s	Day	Post−Dose Time Point (h)	Mean (SD) Change from Day 1 Pre−Dose
3 mg A4250 qd + 1 g Questran b.i.d (N = 6)	4	1	Pre−Dose	921.99 (383.86)
			4	188.87 (488.35)
			24	−333.63 (345.27)
		7	Pre−Dose	−120.98 (372.34)
			0.5	516.54 (590.12)
			1	−119.22 (368.86)
			1.5	33.84 (374.03)
			2	−84.50 (326.29)
			3	116.34 (427.73)
			4	105.77 (401.31)
			6	330.02 (491.85)
			8	672.21 (601.79)
			12	1523.81 (614.10)
			24	−66.41 (340.65)
3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. − 0.5 h (N = 6)	5	1	Pre−Dose	1332.48 (573.95)
			4	28.64 (427.14)
			24	−420.91 (672.43)
		7	Pre−Dose	−574.24 (645.07)
			0.5	600.91 (740.68)
			1	−105.14 (807.12)
			1.5	−222.33 (1013.50)
			2	−305.63 (835.55)
			3	−399.10 (566.91)
			4	−59.23 (483.82)
			6	770.61 (627.51)
			8	675.20 (678.91)
			12	985.95 (1141.19)
			24	−348.83 (843.12)

表 2.7.6.6-10　コホート 4～7 における血漿中総胆汁酸（ng/mL）の Day 1 投与前からの変化量［平均値（SD）］（PD 解析対象集団：パート 2）（続き）

A4250 Dose	Cohort/s	Day	Post−Dose Time Point (h)	Mean (SD) Change from Day 1 Pre−Dose
1 g CRC b.i.d. (N = 6)	6	1	Pre−Dose	2785.00 (2562.17)
			4	−1149.8 (2294.67)
			24	−1878.4 (2533.16)
		7	Pre−Dose	−1596.3 (2013.95)
			0.5	−1605.3 (2514.41)
			1	−1350.8 (2445.97)
			1.5	−1439.6 (2553.24)
			2	−1327.9 (2760.75)
			3	−1258.8 (2982.22)
			4	−1312.2 (2761.98)
			6	−286.09 (2218.55)
			8	−319.38 (2410.28)
			12	1077.38 (1814.80)
			24	−1450.9 (1827.34)
3 mg qd + 1 g CRC b.i.d. + 4 h (N = 6)	7	1	Pre−Dose	723.68 (451.29)
			4	−133.26 (373.27)
			24	−105.66 (386.80)
		7	Pre−Dose	26.83 (660.29)
			0.5	856.56 (806.05)
			1	262.77 (312.47)
			1.5	48.26 (354.89)
			2	114.35 (419.31)
			3	19.77 (500.69)
			4	23.91 (775.17)
			6	1051.70 (1019.79)
			8	1518.03 (1175.13)
			12	1949.28 (1592.21)
			24	119.98 (286.65)
A4250 Placebo + 1 g Questran (N = 2)	4	1	Pre−Dose	2314.43 (1818.34)
			4	−1228.6 (1990.36)
			24	−1433.9 (1340.59)
		7	Pre−Dose	−1443.7 (1639.34)
			0.5	−784.11 (1307.27)
			1	−1546.6 (1816.63)
			1.5	−1612.6 (1704.35)
			2	−1260.3 (1263.48)
			3	−1088.4 (1467.33)
			4	−303.87 (2143.20)
			6	−584.70 (2783.01)
			8	−236.59 (1323.33)
			12	−136.98 (1705.39)
			24	−687.82 (815.824)

表 2.7.6.6-10　コホート 4～7 における血漿中総胆汁酸（ng/mL）の Day 1 投与前からの変化量［平均値（SD）］（PD 解析対象集団：パート 2）（続き）

A4250 Dose	Cohort/s	Day	Post−Dose Time Point (h)	Mean (SD) Change from Day 1 Pre−Dose
A4250 Placebo + CRC Placebo (N = 4)	5, 7	1	Pre−Dose	830.44 (546.01)
			4	150.29 (561.33)
			24	−366.67 (466.76)
		7	Pre−Dose	−139.34 (447.89)
			0.5	1216.38 (1227.87)
			1	257.04 (673.62)
			1.5	427.78 (940.58)
			2	695.42 (1190.12)
			3	646.86 (682.62)
			4	1201.39 (651.56)
			6	1818.74 (1194.83)
			8	1693.98 (562.26)
			12	2310.55 (592.28)
			24	−90.45 (644.27)
CRC Placebo b.i.d. (N = 2)	6	1	Pre−Dose	3224.60 (2816.25)
			4	−525.51 (1633.50)
			24	−1541.8 (1097.60)
		7	Pre−Dose	−1748.3 (1277.12)
			0.5	−1450.2 (1376.84)
			1	−1049.7 (1782.64)
			1.5	−1632.5 (1928.75)
			2	−1732.70 (2010.09)
			3	−668.60 (1474.37)
			4	−646.58 (2053.88)
			6	−132.66 (1663.01)
			8	1099.99 (3351.90)
			12	822.35 (4118.97)
			24	−817.47 (3095.15)
A4250 Placebo qd (N = 8)	2, 5, 6, 7	1	Pre−Dose	1717.49 (1572.43)
			4	−86.53 (867.20)
			24	−869.34 (761.52)
		7	Pre−Dose	−767.10 (923.12)
			0.5	364.54 (1528.53)
			1	−278.29 (1065.06)
			1.5	−288.71 (1367.14)
			2	−130.82 (1520.28)
			3	4.96 (991.87)
			4	203.50 (1394.11)
			6	831.38 (1460.56)
			8	1318.76 (1447.91)
			12	2166.40 (2005.79)
			24	−262.23 (1335.32)

A4250: Odevixibat; b.i.d.: Twice daily; CRC: Colonic release cholestyramine (A3384); PD: Pharmacodynamics; qd: Once daily; SD: Standard deviation

Source: CSR Table 25

Day 7 の $AUC_{0\text{-}12}$ の解析（FGF19、C4、及び総胆汁酸）

コホート 1～3

FGF19 の $AUC_{0–12}$ の幾何平均推定値は、odevixibat の 1 mg qd 群及び 3 mg qd 群で同程度であった［それぞれ 530 pg·h/mL（55.1%）及び 543 pg·h/mL（68.5%）］が、1.5 mg b.i.d.群ではわずかに低かった［383 pg·h/mL（434.3%）］。すべての用量の平均推定値は、プラセボ併合群［2270 pg·h/mL（50.5%））と比較して低く、統計解析結果によって確認されたとおり、各 odevixibat 用量の調整済み幾何平均値はプラセボ群と比較して統計学的に有意に低かった。

C4 について、$AUC_{0–12}$ の幾何平均推定値が最も高かったのは odevixibat 3 mg 群［882 ng·h/mL（79.7%）］であったが、これは odevixibat 1.5 mg b.i.d.群［785 ng h/mL（82.6%）］と比較してわずかに高かった。odevixibat 1 mg qd 群の幾何平均値は 592 ng h/mL（42.4%）であった。すべての用量において、$AUC_{0–12}$ の平均推定値はプラセボ併合群［143 ng h/mL（70.4%）］と比較して高く、統計解析結果で確認されたとおり、各 odevixibat 用量の調整済み幾何平均値はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。

総胆汁酸の $AUC_{0–12}$ の幾何平均推定値は、odevixibat 1 mg qd 群［19827.061 ng·h/mL（38.2%）］又は odevixibat 1.5 mg b.i.d.群［19493.369 ng·h/mL（23.7%）］と比較して odevixibat 3 mg qd 群［15272.29 ng·h/mL（16.1%）］で低かった。すべての用量において、平均推定値はプラセボ併合群［33456.33 ng·h/mL（53.4%）］と比較して低く、統計解析結果で確認されたとおり、各 odevixibat 用量の調整済み幾何平均値はプラセボ群と比較して統計学的に有意に低かった。

コホート 2、4～7

FGF19 の $AUC_{0–12}$ の幾何平均推定値（幾何 CV%）は、odevixibat／CRC − 0.5 時間群及び odevixibat + 4 時間群でそれぞれ 616 pg·h/mL（117.6%）及び 487 pg·h/mL（102.1%）であり、odevixibat 3 mg qd 群［543 pg·h/mL（68.5%）］と同程度であった。幾何平均推定値（CV%）が最も低かったのは odevixibat／Questran 群［244 pg·h/mL（302.9%）］であり、odevixibat 3 mg qd 群よりも低かった。また、$AUC_{0–12}$ の幾何平均推定値は、プラセボ併合群と比較して、odevixibat 3 mg 単独投与群、odevixibat／Questran 群、odevixibat／CRC 群で全体的に低かった。CRC 1 g b.i.d.群の幾何平均推定値は、いずれの odevixibat／CRC 群よりも 3.4～4.3 倍高かった。

C4 の $AUC_{0–12}$ の幾何平均推定値（幾何 CV%）は odevixibat／Questran 群［1420 ng·h/mL（17.9%）］が最も高く、odevixibat 3 mg/qd 群［882 ng·h/mL（79.7%）］よりも高かった。odevixibat／CRC + 4 時間群の幾何平均推定値［1130 ng·h/mL（40.4%）］は、odevixibat/CRC −0.5 時間群［998 ng·h/mL（39.6%）］又は odevixibat 3 mg qd 群と比較してわずかに高かった。また、CRC 1 g b.i.d.群の幾何平均推定値は、odevixibat／CRC 群のいずれよりも 2.9～3.2 倍低かった。$AUC_{0–12}$ の幾何平均推定値は、プラセボ併合群と比較して、7 日間投与による odevixibat／Questran 群及び odevixibat／CRC 群で全体的に高かった。

総胆汁酸の $AUC_{0–12}$ の幾何平均値（幾何 CV%）は、odevixibat／Questran［16714.33 ng･h/mL（27.3%）］で最も低かったが、odevixibat 3 mg 単独投与群［15272.3 ng·h/mL（16.1%）］と比較して顕著な差は認められなかった。CRC 投与の時間間隔に関係なく、odevixibat／CRC 群の幾何平均推定値は、odevixibat/CRC −0.5 時間群及び odevixibat/CRC + 4 時間群でそれぞれ 20575.396 ng·h/mL（16.0%）及び 19025.790 ng·h/mL（32.8%）であり、odevixibat 3 mg qd 群と比較してわずかに高かった。CRC 1 g b.i.d.群の幾何平均推定値は、いずれの odevixibat／CRC 群よ

りも 1.3～1.4 倍高かった。AUC_{0-12} の幾何平均推定値は、プラセボ併合群と比較して、7 日間投与による odevixibat／Questran 群及び odevixibat／CRC 群で全体的に低かった。

血漿中 FGF19、C4、及び総胆汁酸の Day 7 における AUC_{0-12} の幾何平均値で統計学的に有意であったものを表 2.7.6.6-11 に示す。

表 2.7.6.6-11 血漿中 FGF19、C4、及び総胆汁酸の Day 7 における AUC_{0-12} の幾何平均値（幾何 CV%）（コホート 4～7）（PD 解析対象集団：パート 2）

Cohort	Dose	Geometric Mean (Geometric CV%) AUC_{0-12}		
		FGF19 (pg·h/mL)	C4 (ng·h/mL)	Total Bile Acids (ng·h/mL)
4	3 mg A4250 qd + 1 g Questran b.i.d. (N = 6)	244 (302.9)	1420 (17.9)	16714.33 (27.3)
5	3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. − 0.5 h (N = 6)	616 (117.6)	998 (39.6)	20575.40 (16.0)
6	1 g CRC b.i.d. (N = 6)	2120 (22.1)	348 (66.5)	26633.19 (24.3)
7	3 mg qd + 1 g CRC b.i.d.+ 4 h (N = 6)	487 (102.1)	1130 (40.4)	19025.79 (32.8)
4	A4250 Placebo + 1 g Questran (N = 2)	1750 (139.4)	720 (88.5)	20795.77 (2.0)
5, 7	A4250 Placebo + CRC Placebo (N = 4)	2770 (58.9)	294 (40.7)	26778.58 (21.2)
6	CRC Placebo b.i.d. (N = 2)	1940 (15.1)	185 (6.0)	37750.22 (9.0)
2, 5, 6, 7	A4250 Placebo + CRC Placebo (N = 8)	2740 (49.6)	201 (69.2)	29760.49 (23.8)

A4250: Odevixibat; b.i.d.: Twice daily; C4: 7α-hydroxy-4-cholesten-3-one; AUC_{0-12}: Area under the concentration-time curve from zero to 12 h ; CRC: Colonic release cholestyramine (A3384); CV : Coefficient of variation; FGF19: Fibroblast growth factor 19; qd: Once daily

Source: CSR Table 31

個々の血漿中胆汁酸の平均変化量：

コホート 1～3

Odevixibat 1 mg qd 群では、Day 1 の投与後 4 時間［タウロケノデオキシコール酸（TCDCA）、LCA、GLCA、及び TLCA］並びに Day 7 の投与後 12 時間（CA、TCA、TCDCA、GDCA、TDCA、GLCA、TLCA、及び TUDCA）で複数の胆汁酸で平均値の増加が認められた。以降、それぞれの投与日の投与後 24 時間で平均値の減少が認められた。多くの胆汁酸で投与後 12 時間に増加が認められ、この増加はベースラインからの最大の平均変化量であった。平均値の減少が認められた胆汁酸では、その減少の多くが Day 7 の投与後 2～8 時間までに認められた。

Odevixibat 3 mg qd 群では、Day 7 の投与後 0.5 時間にいくつかの胆汁酸で最初の平均値の増加が観察された。また、多くの胆汁酸で Day 7 の投与後 12 時間に平均値の増加が認められた。平均値の減少が認められた胆汁酸では、その減少の多くが Day 7 の投与後 4～8 時間までに認めら

れた。しかしながら、一部の胆汁酸（CA、TCA、GCA、GUDCA、及び LCA）については、Day 7 の多くの測定時点で平均値の減少が認められた。対照的に、GLCA 及び TLCA では、多くの測定時点で平均値の増加が認められた。

Odevixibat 1.5 mg b.i.d.群では、Day 1 の投与後 12 時間に複数の胆汁酸（CDCA、GCDCA、TCDCA、DCA、GLCA、及び TLCA）で平均値の増加が認められた。Day 7 では、多くの胆汁酸で平均変化量のばらつきが大きかったが、odevixibat 1 mg qd 及び 3 mg qd 群と比較して、Day 7 の投与後 12 及び 24 時間後の変化の方向性には一貫性が認められた。変化の方向性にばらつきが認められた胆汁酸では、減少は投与後の早い時点（投与後 12 時間頃まで）に認められ、増加はより遅い時点では認められる傾向があった。CA、GCA、TCA、TDCA、TUDCA、及び LCA については、投与後の多くの時点又はすべての時点で平均値の減少が認められた。

プラセボ群と比較した際に認められた統計学的に有意であった結果の大部分は、odevixibat 3 mg qd 群及び 1.5 mg b.i.d.群の Day 1 及び 7 で認められた。

コホート 4～7

胆汁酸の多くでは、すべての odevixibat 併用（Questran 又は CRC との併用）で Day 1 投与前からの平均値の減少が認められたが、Day 1 及び 7 ではある程度のばらつきがあった。Odevixibat／CRC − 0.5 時間群では、一部の胆汁酸で Day 1 の投与後 4 時間に最初の平均値の増加が認められ、Day 7 には平均変化量に大きなばらつきが認められた。対照的に、odevixibat／CRC + 4 時間群では、多くの胆汁酸で Day 1 の両時点で平均値の減少が認められ、Day 7 では投与後 4 時間まで平均値の減少が認められた。CRC 1 g b.i.d.群では、odevixibat／Questran 又は odevixibat／CRC の併用群と比較して、Day 1 投与前から Day1 投与後までの平均変化量の方向で大きなばらつきが認められた。

Day 1 及び 7 では、Day 1 投与前からの平均変化量のペアワイズ比較で統計学的に有意であった結果の大部分が、odevixibat／CRC 群（odevixibat／CRC − 0.5 時間：コホート 5、odevixibat／CRC + 0.5 時間：コホート 7）で認められた。両コホートでは、調整済み算術平均値は、多くの場合で Day 1 の投与後 4 及び／又は 24 時間で対照投与と比較して統計学的に有意に大きいことが示された。特に、この傾向は CRC1 g b.i.d.群及び odevixibat 3 mg qd 群と比較した際に、複数の胆汁酸で認められた。Day 7 では、Day 1 で認められたものと比較して統計学的に有意であった方向性に大きなばらつきが認められた（調整済み算術平均値が有意に小さかった）。

Odevixibat／Questran 群及び odevixibat／CRC 群では、コホート 1～3 と同様の傾向が認められたが、ばらつきは大きかった。

糞便中総胆汁酸（糞便ホモジネート）の平均変化量

コホート 1～3

Day 1 投与前から Day 7 までの糞便中総胆汁酸濃度（24 時間の採取期間）の平均値の増加がプラセボ群及びすべての odevixibat 用量群で認められたが、多くの症例でばらつきが大きかった（高い SD 値）。odevixibat 1 mg qd 群、3 mg qd 群、及び 1.5 mg b.i.d.群の平均値の増加は、プラセボ群と比較してそれぞれ 5.7 倍、12.9 倍、及び 12.8 倍であった。

Odevixibat 用量群とプラセボの比較では、odevixibat 3 mg qd 群及び 1.5 mg b.i.d.群の調整済み算術平均値はプラセボ群と比較して有意に大きかったが、これは odevixibat 1 mg qd 群では当てはまらなかった。

コホート 4～7

Day 1 投与前から Day 7 の投与後 24 時間までの糞便中総胆汁酸濃度の平均値の増加は、odevixibat／Questran 群及び odevixibat／CRC 群、及びプラセボ併合群で認められたが、ばらつきが大きかった。対照的に、CRC 単独投与群（CRC 1 g b.i.d.群：コホート 6）では平均値の減少が認められた。odevixibat 投与に対する CRC 投与の時間間隔を変更した場合（コホート 5 及び 7）でも、Day 7 の平均値の増加に顕著な差は認められなかった。odevixibat／Questran 群を除くすべての投与群では、プラセボ併合群と比較して、Day 1 投与前から Day 7 までの平均値の増加は大きかった。

Day 1 投与前から Day 7 の投与後 24 時間までの総胆汁酸の平均変化量に関する正式な統計解析では、odevixibat 3 mg qd 群（コホート 2）の調整済み算術平均値は、CRC 1 g b.i.d.群（コホート 6）と比較して統計学的に有意に大きく、算術平均値の差の 95%CI は 41976～390078 ng/mL であった。

糞便中総胆汁酸排泄量の平均変化量

コホート 1～3

Day 1 投与前からの平均値の増加は、プラセボ群及びすべての odevixibat 用量群で Day 7（24 時間採取）に認められ、全例で高いばらつき（高い SD 値）が認められた。odevixibat 1 mg qd 群、3 mg qd 群、及び 1.5 mg b.i.d.群での総胆汁酸排泄量の平均値の増加は、プラセボ群と比較してそれぞれ 1.2 倍、9.4 倍、及び 8.6 倍であった。各 odevixibat 用量群とプラセボ群の正式な統計解析では、odevixibat 3 mg qd 群及び 1.5 mg b.i.d.群の調整済み算術平均値はプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかったが、これは odevixibat 1 mg qd 群では当てはまらなかった。

コホート 4～7

総胆汁酸排泄量の最大の平均値の増加は odevixibat／CRC 群で認められ、odevixibat／CRC + 4 時間群でわずかに大きな平均値の増加（odevixibat／CRC − 0.5 時間群と比較して 1.3 倍）が認められた。odevixibat／CRC − 0.5 時間群（コホート 5）及び odevixibat／CRC + 4 時間群（コホート 7）での平均値の増加は、これらのコホートでのプラセボ併合群と比較してそれぞれ 3.9 倍及び 5.2 倍であった。平均値の増加が最も小さかったのは、CRC 1 g 単独投与群（コホート 6）であった。特に注目すべきことは、このコホートでは糞便ホモジネート中の総胆汁酸濃度の平均値の減少（ng/mL）が認められたことである。odevixibat／Questran 群（コホート 4）及び CRC 1 g b.i.d.群（コホート 6）での平均値の増加は、それぞれのプラセボ群と比較してわずかに大きかった（いずれも 0.6 倍）。

糞便中の個々の胆汁酸排泄量の平均変化

コホート 1～3

Odevixibat 1 mg qd 群及び 3 mg qd 群はいずれも、相当数の胆汁酸（各 7 種類の胆汁酸）で平均値の増加が最大であった。少数の例外（DCA、GLCA、UDCA、GDCA、TLCA、及び

GUDCA）を除き、平均値の増加は odevixibat 3 mg qd 群に比べ odevixibat 1.5 mg b.i.d.群で概ね低かった。

Odevixibat 群とプラセボ群を比較した正式な統計解析では、odevixibat 3 mg qd 群及び 1.5 mg b.i.d.群での調整済み算術平均値は、3 種類の胆汁酸［CA（3 mg qd 群のみ）、CDCA 及び UDCA（1.5 mg b.i.d.群のみ）］でプラセボ群と比較して有意に高かった。odevixibat 1 mg qd 群では、1 種類の胆汁酸（GCDCA）でのみ、統計学的な有意性が示された。

コホート 4～7

多くの胆汁酸で、CRC 1 g b.i.d.群（コホート 6）を除き、Day 1 投与前からの平均値の増加はプラセボ群と比較して実薬群で大きかった。CRC 1 g b.i.d.群（コホート 6）では、少数の胆汁酸で平均値の減少が認められ、また全般的に平均値の増加は最も低かった。CRC の投与間隔に関わらず、平均値の増加は全般的に odevixibat／Questran 群と比較して odevixibat／CRC 群で大きかった。全体として、個々の胆汁酸の大部分について odevixibat／CRC − 0.5 時間群と比較して odevixibat／CRC + 4 時間群で平均値の増加が大きかったが、両群いずれでも同程度の平均値の増加（CA、GCA、GLCA、TLCA、及び DCA）が観察された。それぞれのプラセボ併合群との比較では、複数の胆汁酸で平均変化量の方向性で大きなばらつきが示された。

2.7.6.6.6 安全性の結果

2.7.6.6.6.1 曝露状況

パート 1

Odevixibat に無作為化された 29 例全例に odevixibat が単回経口投与された。用量 0.1、0.3、3 及び 10 mg が各 6 例、1 mg が 5 例であった。

Odevixibat プラセボ群に無作為化された 10 例全例に odevixibat プラセボが単回経口投与された。コホート 1～5 での被験者は各 2 例であった。

パート 2

コホート 1～5 及び 7 で実薬群に無作為化された 35 例全例が、計画された通り odevixibat を 7 日間経口投与された。

プラセボ群に無作為化された 14 例全例に、odevixibat プラセボ、CRC プラセボ、odevixibat のプラセボ及び CRC プラセボとの併用、odevixibat プラセボ及び Questran の併用のいずれかが経口投与された。コホート 1～7 での被験者は各 2 例であった。

2.7.6.6.6.2 有害事象

本項目に記載した有害事象はすべて、治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）である。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 16.1 でコード化した。

2.7.6.6.6.2.1 有害事象の概要

パート 1 及び 2 のいずれにおいても、治験期間中に死亡、その他の重篤な有害事象（SAE）、又は重度の TEAE は報告されず、TEAE の結果として試験を中止した被験者はいなかった。

2.7.6.6.6.2.2 比較的よくみられる有害事象及び治験薬との因果関係

パート 1

有害事象は、5 つのコホートで odevixibat を投与した被験者 14 例（48.3%）に計 31 件報告され、odevixibat プラセボを投与した被験者では 3 例（30.0%）に計 6 件報告された（表 2.7.6.6-12）。

Odevixibat の用量（0.1、0.3、1、3、及び 10 mg）を比較した結果、治験薬と因果関係ありと判断された TEAE の発現割合又は発現頻度に明らかな用量依存的な傾向は認められなかったが、10 mg（4 例、計 11 件）では他の用量（2～3 例、計 2～7 件）と比較してわずかに高い発現被験者数及び発現件数が認められた。

予想された通り、すべての odevixibat 群で最も多く報告された TEAE は消化器関連の TEAE であり、本治験期間中に 44.8%の被験者に 1 件以上の事象が認められた。

最も多く報告された消化器関連の TEAE は下痢であった。odevixibat 群で報告されたその他の消化器関連の TEAE は、腹痛及び上腹部痛であった。その他の TEAE（腹部不快感、腹部膨満感、下腹部痛、便秘、及び悪心の消化器関連症状を含む）は、odevixibat の各用量群で 1 例でのみ報告された。プラセボ群では上腹部痛、浮動性めまい、及び頭痛が各 1 例に報告された。

表 2.7.6.6-12 TEAE の発現割合（安全性解析対象集団：パート 1）

器官別大分類 基本語	A4250 Matching Placebo	Active Dose of A4250					
	All Placebo (N = 10)	All Active (N = 29)	0.1 mg (N = 6)	0.3 mg (N = 6)	1 mg (N = 5)	3 mg (N = 6)	10 mg (N = 6)
胃腸障害	**1 (10.0)**	**13 (44.8)**	**3 (50.0)**	**3 (50.0)**	**2 (40.0)**	**2 (33.3)**	**3 (50.0)**
腹部不快感	0	2 (6.9)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0
腹部膨満	0	1 (3.4)	0	0	0	0	1 (16.7)
腹痛	0	4 (13.8)	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	1 (16.7)
下腹部痛	0	1 (3.4)	0	1 (16.7)	0	0	0
上腹部痛	1 (10.0)	4 (13.8)	3 (50.0)	1 (16.7)	0	0	0
便秘	0	1 (3.4)	0	0	1 (20.0)	0	0
下痢	0	6 (20.7)	0	0	1 (20.0)	2 (33.3)	3 (50.0)
悪心	0	3 (10.3)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**2 (6.9)**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**
熱感	0	2 (6.9)	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
代謝および栄養障害	**0**	**1 (3.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**
食欲減退	0	1 (3.4)	0	0	0	0	1 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**1 (3.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**
四肢痛	0	1 (3.4)	0	0	0	0	1 (16.7)
神経系障害	**2 (20.0)**	**3 (10.0)**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**	**0**	**0**	**1 (16.7)**
浮動性めまい	1 (10.0)	1 (3.4)	0	0	0	0	1 (16.7)
頭痛	1 (10.0)	2 (6.9)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**0**	**1 (3.4)**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**0**
発疹	0	1 (3.4)	0	0	0	1 (16.7)	0

A4250: Odevixibat; TEAE: Treatment emergent adverse event
Source: CSR Table 47

Odevixibat 又はプラセボ群で認められた TEAE の重症度は、多くが軽度であった。重症度が中等度の事象は 5 件のみ（odevixibat 3 mg 群及び 10 mg 群）であり、その内訳は浮動性めまい（2 件）、下痢、熱感、及び食欲減退（各 1 件）であった。これらの事象はすべて治験薬と関連あるかもしれない（possibly related）と判断された。本治験期間中に認められた TEAE はすべて一過性のものであり、本治験終了時にはすべて消失していた。

odevixibat 群で報告された 31 件の TEAE のうち、30 件が治験薬と関連ありと判断された［関連あり（related）又は関連あるかもしれない（possibly related）］。すべての消化器関連の事象、関連あり（related）又は関連あるかもしれない（possibly related）と判断された（表 2.7.6.6-13）。

表 2.7.6.6-13　治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合（安全性解析対象集団：パート 1）

器官別大分類 基本語	A4250 Matching Placebo		Active Dose of A4250											
	All Placebo (N = 10)		All Active (N = 29)		0.1 mg (N = 6)		0.3 mg (N = 6)		1 mg (N = 5)		3 mg (N = 6)		10 mg (N = 6)	
	Poss	Rel	Poss	Rel	Poss	Rel	Poss	Rel	Poss	Rel	Poss	Rel	Poss	Rel
胃腸障害	**1 (10.0)**	**0**	**7 (24.1)**	**9 (31.0)**	**3 (50.0)**	**0**	**0**	**3 (50.0)**	**1 (20.0)**	**1 (20.0)**	**0**	**2 (33.3)**	**3 (50.0)**	**3 (50.0)**
腹部不快感	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
腹痛	0	0	1 (3.4)	3 (10.3)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0
下腹部痛	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	1 (10.0)	0	3 (10.3)	1 (3.4)	3 (50.0)	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
便秘	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0
下痢	0	0	0	6 (20.7)	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	2 (33.3)	3 (50.0)
悪心	0	0	1 (3.4)	2 (6.9)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**0**	**2 (6.9)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**0**	**1 (16.7)**	**0**
熱感	0	0	2 (6.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**1 (3.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**0**
食欲減退	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
神経系障害	**2 (20.0)**	**0**	**3 (10.3)**	**0**	**1 (16.7)**	**0**	**1 (16.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**0**
浮動性めまい	1 (10.0)	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
頭痛	1 (10.0)	0	2 (6.9)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**0**	**0**	**1 (3.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**0**	**0**	**0**
発疹	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0

AE: Adverse event; A4250: Odevixibat; IMP: Investigational medicinal product; TEAE: Treatment emergent adverse event

IMP−related AEs were AEs with a relationship of related or possibly related (poss = possibly related, rel = related).

Source: CSR Table 48

パート 2

コホート 1～3

コホート 1～3 で発現した TEAE は、実薬群では 8 例（47.1%）に 21 件、odevixibat プラセボ群では 2 例（33.3%）に 3 件報告された。

実薬群で報告された 21 件中 18 件の TEAE が治験薬と関連ありと判断された（odevixibat 1.5 mg b.i.d.群、1 mg qd 群、及び 3 mg qd 群でそれぞれ 8 件、3 件、及び 7 件）。3 つのコホート全体で最も多く報告された事象は、消化器関連の事象であった。高用量群で最も多く報告された消化器関連の事象は下痢であった［コホート 2 及び 3 で各 3 例（50.0%）］。下痢の発現期間に用量依存的な傾向は認められず、発現期間は 1～10 日間であった。

低用量群（コホート 1）では、下痢を発現した被験者はみられなかった。上腹部痛及び頭痛［コホート 3 でそれぞれ 2 例（33.3%）及び 3 例（50.0%）］を除き、本治験期間中に報告されたその他の事象（腹痛、下腹部痛、悪心、及び排便痛の消化器系事象を含む）の大部分は、これらの 3 つのコホートのいずれの用量レベルでも 1 例の発現であった。

Odevixibat プラセボ群で上腹部痛、四肢痛、及び頭痛が各 1 例に報告された。

コホート 4～7

Odevixibat 投与コホート（コホート 4、5、及び 7）では、15 例（83.3%）に 44 件の TEAE が報告され、odevixibat プラセボ投与コホートでは、4 例（66.6%）に 5 件の TEAE が報告された。

1 例（コホート 4）を除き、投与された用量の組み合わせに関係なく、すべての被験者で少なくとも 1 件の治験薬と関連ありと判断された TEAE を発現した（50 件中 44 件）。最も多く発現した事象は消化器関連の事象であり、コホート 1～3 と同様、下痢が最も多く報告された。

下痢の発現期間（1～7 日間）には、用量依存的な傾向は認められなかった。コホート 6［CRC 単剤投与群：1 例（16.7%）］では消化器関連事象の発現割合は低く、本コホートでは下痢を発現した被験者はみられなかった。コホート 5 及び 7（odevixibat／CRC 群）では、コホート 4（odevixibat／Questran 群で 3 種類）と比較して、広範囲にわたる消化器事象が報告された（各コホートで 8 種類）が、下痢、上腹部痛、腹痛を除くすべての事象はいずれの用量群でも 1 例の発現であった。

コホート 6（CRC 単独投与群）では、1 例超に報告された TEAE はみられなかった。下痢、傾眠、頭痛、及び背部痛は、プラセボ群（odevixibat プラセボ及び Questran 又は CRC プラセボ群）の各 1 例で報告された。

CRC プラセボ単独投与群では、本治験期間中に TEAE を発現した被験者はみられなかった（表 2.7.6.6-14）。

表 2.7.6.6-14　TEAE の発現割合（安全性解析対象集団：パート 2）

	Active Dose of IMP						
	Cohort 1 (N = 5)	Cohort 2 (N = 6)	Cohort 3 (N = 6)	Cohort 4 (N = 6)	Cohort 5 (N = 6)	Cohort 6 (N = 6)	Cohort 7 (N = 6)
器官別大分類 基本語	1 mg A4250 qd	3 mg A4250 qd	1.5 mg A4250 b.i.d.	3 mg A4250 qd + 1 g Questran b.i.d.	3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. (−0.5 h)	1 g CRC b.i.d.	3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. (+ 4 h)
TEAEs	**1 (20.0)**	**3 (50.0)**	**4 (66.7)**	**3 (50.0)**	**6 (100)**	**3 (50.0)**	**6 (100)**
先天性、家族性および遺伝性疾患	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**0**	**0**	**0**
赤血球酵素異常（筋肉）	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
胃腸障害	**1 (20.0)**	**3 (50.0)**	**4 (66.7)**	**2 (33.3)**	**6 (100)**	**1 (16.7)**	**6 (100)**
腹部不快感	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
腹部膨満	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0
腹痛	1 (20.0)	0	0	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)
下腹部痛	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	2 (33.3)	0	3 (50.0)	0	4 (66.7)
腹部圧痛	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
便秘	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
下痢	0	3 (50.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	0	3 (50.0)
消化不良	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
鼓腸	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
排便回数増加	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
血便排泄	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
悪心	1 (20.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
排便痛	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7**	**0**
炎症	0	0	0	0	0	1 (16.7	0
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**0**	**0**	**0**
筋損傷	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0

表 2.7.6.6-14 TEAE の発現割合（安全性解析対象集団：パート 2）（続き）

	Active Dose of IMP						
	Cohort 1 (N = 5)	Cohort 2 (N = 6)	Cohort 3 (N = 6)	Cohort 4 (N = 6)	Cohort 5 (N = 6)	Cohort 6 (N = 6)	Cohort 7 (N = 6)
器官別大分類 基本語	1 mg A4250 qd	3 mg A4250 qd	1.5 mg A4250 b.i.d.	3 mg A4250 qd + 1 g Questran b.i.d.	3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. (−0.5 h)	1 g CRC b.i.d.	3 mg A4250 qd + 1 g CRC b.i.d. (+ 4 h)
臨床検査	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**0**	**0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
神経系障害	**0**	**0**	**3 (50.0)**	**1 (16.7)**	**2 (33.3)**	**2 (33.3)**	**1 (16.7)**
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
頭痛	0	0	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0
嗜眠	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	0

A4250: Odevixibat; b.i.d.: Twice daily; CRC: Colonic release cholestyramine (A3384); IMP: Investigational medicinal product; qd: Once daily; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event
Source: CSR Table 52

コホート 1～7

実薬群では、コホート 1 及び 4 で治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合が低かった［1 例（20.0%）及び 2 例（33.3%）］。コホート 5 及び 7 では、odevixibat／CRC 群の 6 例全例が、本治験期間中に少なくとも 1 件の治験薬と関連ありと判断された TEAE を報告した。全コホートにおいて、治験薬と関連ありと判断された事象の多くは消化器関連事象（特に下痢及び上腹部痛）であった。

プラセボ群で治験薬と関連ありと判断された消化器関連事象の TEAE を発現したのは 2 例のみであった｛頭痛［治験薬と関連あるかもしれない（possibly related）］及び下痢［治験薬と関連あり（related）］の各 1 件｝。

Odevixibat／Questran での治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、odevixibat 3 mg 単独投与群と同程度であったが［コホート 4 及び 2 でそれぞれ 2 例（33.3%）及び 3 例（50%）］、odevixibat／CRC の両群では odevixibat 3 mg 群と比較して高かった［コホート 5 及び 7 でそれぞれ 6 例（100%）］。これらの群間での比較では、下痢の発現割合に差は認められなかった。

TEAE の重症度の多くは軽度であった。中等度の事象は計 7 件（すべて消化器関連事象）であった。その内訳は、腹痛 2 件、下腹部痛 2 件、下痢、上腹部痛、及び嘔吐が各 1 件であった。

本治験期間中に報告されたすべての TEAE は一過性のものであり、本治験終了時には消失していた。

2.7.6.6.6.2.3　死亡

本治験では、死亡は報告されなかった。

2.7.6.6.6.2.4　その他の重篤な有害事象

本治験では、その他の重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.6.6.6.2.5　その他の重要な有害事象（治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象）

本治験では、治験薬の投与中止又は治験中止に至った TEAE は報告されなかった。

2.7.6.6.6.3　臨床検査

追跡調査期間中、又は追跡調査後に 2 例の被験者で 1 件以上の肝機能検査項目［AST、クレアチニンキナーゼ（CK）、及び ALT］の上昇が認められたが、これらの事象は治験薬との因果関係を否定された（身体損傷による筋酵素異常、及び治験への参加とは関係のない不特定の環境条件の結果による ALT 上昇）。その他の臨床検査値の変化は、TEAE とは判断されなかった。

2.7.6.6.6.4　バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関するその他の所見

バイタルサイン、心電図、及び身体所見の検査では、臨床的に重大な所見は認められなかった。

2.7.6.6.7 結論

<u>パート 1</u>

- Odevixibat の各用量（0.1、0.3、1、3、及び 10 mg）の単回経口投与では、odevixibat の全身への曝露は認められなかったか、若しくは極めて限定的であった。
- Odevixibat の各用量（0.1、0.3、1、3、及び 10 mg）はプラセボ群と比較して、Day 1 投与前から投与後の両時点（投与後 4 及び 24 時間）で FGF19 の平均値の減少及び C4 の平均値の増加がみられたが、被験者間での変動が大きかった。これらの平均値の変化に有意な用量依存的な傾向は認められなかった。
- プラセボ群とのペアワイズ比較では、FGF19 の Day 1 投与前から投与後 24 時間までの変化量の調整済み算術平均値は、odevixibat 1 及び 3 mg 群で統計学的に有意に小さかった。C4 の Day 1 投与前から投与後 24 時間までの変化量の調整済み算術平均は、odevixibat 0.1、1、及び 3 mg 群で統計学的に有意に大きかった。
- 全体及び odevixibat の各用量において、一部の例外を除き Day 1 投与前からの血漿中総胆汁酸の平均値の増加が 4 及び 24 時間後に認められたが、被験者間での変動が大きかった。
- Odevixibat 0.1、0.3、1、3、及び 10 mg の単回経口投与では、本治験での条件下では総じて安全であり、忍容性も良好であった。
- 本治験期間中での死亡、その他の重篤な有害事象、及び重度の有害事象は認められず、TEAE により本治験を中止した被験者も認められなかった。
- TEAE は、5 つのコホートにおける odevixibat 投与で 14 例（48.3%）31 件、プラセボ投与で 3 例（30.0%）6 件に報告された。
- TEAE のプロファイルは odevixibat で予測されたとおりであった。すべての odevixibat 用量群で最も多く報告された事象は消化器関連事象であった［被験者全体で 13 例（44.8%）］。下痢は最も多く報告された消化器関連の TEAE であった［odevixibat 1、3、及び 10 mg 群でそれぞれ 1 例（20.0%）、2 例（33.3%）、及び 3 例（50.0%）：合計 6 例（20.7%）］。1 例超に認められたその他の消化器関連の TEAE は、腹痛［odevixibat 0.3、3、及び 10 mg 群で合計 4 例（13.8%）］、及び上腹部痛［odevixibat 0.1 及び 0.3 mg 群で合計 4 例（13.8%）］であった。その他の TEAE（腹部不快感、腹部膨満、下腹部痛、便秘、及び悪心の消化器系 TEAE を含む）の発現は、いずれの odevixibat 用量でも 1 例のみであった。プラセボ群では上腹部痛、浮動性めまい、及び頭痛が各 1 例で報告された。
- Odevixibat 及びプラセボのいずれの投与群でも、多くの TEAE は治験薬と関連あり［治験薬と関連あるかもしれない（possibly related）又は関係あり（related）］と判断された。本治験における TEAE の評価では、治験薬との因果関係に用量依存的な影響は認められなかった。しかしながら、10 mg 群で報告された TEAE 発現例数はわずかに多かった。Odevixibat 群で報告された下痢（6 件）はいずれも治験薬と関連ありと判断された。いずれかの odevixibat 用量群で 1 例超に報告された治験薬と関連ありと判断された TEAE は腹痛のみであった。
- Odevixibat 及びプラセボ群で認められた TEAE の重症度は、多くが軽度であった。TEAE の重症度に用量依存的な影響は認められなかった。odevixibat 群の 3 例（10.3%）に 5 件の中

等度の TEAE｛下痢、浮動性めまい、及び熱感［いずれも治験薬と関連あるかもしれない（possibly related）又は関連あり（related）］｝が報告された。

- TEAE はいずれも一過性であり、本治験終了時には消失していた。
- 本治験期間中に実施された臨床検査、バイタルサイン、心電図、又は理学的検査の結果では、臨床的に重大な所見は認められなかった。

<u>パート 2</u>

- Odevixibat 1 mg qd、1.5 mg b.i.d.、若しくは 3 mg qd を 7 日間反復投与後、又は odevixibat 3 mg qd を 7 日間反復投与後に Questran 又は CRC のいずれかと併用した場合、odevixibat の全身曝露は認められなかったか、又は非常にわずかであった。
- Odevixibat 1 mg qd、3 mg qd、及び 1.5 mg b.i.d.の用量で 7 日間投与後、Day 1 投与前からの血漿中 FGF19 の平均値の減少は、すべての odevixibat 用量群で Day 1 及び Day 7 のすべての投与後時点、並びに Day 7 投与前に認められた。C4 では、すべての odevixibat 用量群で Day 1 及び 7 投与後の時点で、Day 1 投与前から同程度の平均値の増加が認められ、Day 7 ではより大きな平均値の増加が認められた。プラセボ群とのペアワイズ比較では、odevixibat 3 mg 群（両日とも FGF19 及び C4）及び odevixibat 1.5 mg b.i.d.群（両日とも FGF19 及び Day 7 の C4）の調整済み算術平均値が統計学的に有意であった。
- Odevixibat の作用機序から予想されたとおり、また一致して、odevixibat 群ではすべてのコホートで Day 1 投与前からの血漿中総胆汁酸濃度の平均値の減少が認められた（ただし、ばらつきが大きかった）。コホート 1～3 では、odevixibat 3 mg qd 群で最も顕著であった。Odevixibat 3 mg qd 群及び 1.5 mg b.i.d.群では、Day 1 投与後の平均値の変化に差は認められなかったが、odevixibat b.i.d.群では Day 7 の変化量の方向性に大きなばらつきが認められた。プラセボ群とのペアワイズ比較では、両評価日の独立した時点において、odevixibat 3 mg qd 群及び odevixibat 1.5 mg b.i.d.群で調整済み算術平均値（平均値の減少）が統計学的に有意であった。個々の胆汁酸については、プラセボ群と比較して、統計学的に有意な結果の大半が Day 1 及び 7 の odevixibat 3 mg qd 群及び 1.5 mg b.i.d.群で認められた。
- 糞便ホモジネート中の総胆汁酸濃度の平均変化量、Day 7 の 24 時間の排泄量、Day 1 投与前からの平均値の増加は、プラセボ及びすべての odevixibat 用量群で認められたが、ばらつきが大きかった。実薬群の方がプラセボ群と比較して平均値の増加が大きかったが、最も顕著なのは、投与頻度（3 mg qd 又は 1.5 mg b.i.d.）に関わらず、odevixibat 3 mg 群であった。総胆汁酸の平均値の増加は、プラセボ群と比較して odevixibat 1 mg qd 群、3 mg qd 群、及び 1.5 mg b.i.d.群でそれぞれ 5.7 倍、12.9 倍、及び 12.8 倍であった。総胆汁酸排泄量の平均値の増加は、プラセボ群と比較して odevixibat 1 mg qd 群、3 mg qd 群、及び 1.5 mg b.i.d.群でそれぞれ 1.2 倍、9.4 倍、及び 8.6 倍であった。総胆汁酸濃度及び総胆汁酸排泄量について、プラセボ群とのペアワイズ比較を行ったところ、odevixibat 3 mg qd 群及び 1.5 mg b.i.d.群での調整済み算術平均値（平均値の増加）が統計学的に有意に大きかったが、odevixibat 1 mg qd 群では統計学的な有意性は認められなかった。
- 個々の糞便中胆汁酸については、大部分の胆汁酸において、プラセボ併合群及びすべての odevixibat 用量群で、Day 1 投与前（24 時間の採取期間）から Day 7 投与後 24 時間に平均

値の増加が確認されたが、ばらつきが大きかった。多くの胆汁酸では、プラセボ群と比較して実薬群での平均値の増加が大きかった。少数の例外はあったものの、odevixibat 1.5 mg b.i.d.群では odevixiba 3 mg qd 群と比較して平均値の増加は小さかった。

- Odevixibat 3 mg と Questran の併用投与では、odevixibat 3 mg 単独投与と比較して、FGF19 の平均 $AUC_{0–12}$ 推定値の低下が大きくなることが示された。
- Odevixibat と Questran 又は CRC の併用による反復経口投与後の FGF19 濃度の持続的低下は、予想される C4 濃度の増加をもたらし、odevixibat 3 mg と Questran との併用投与は、C4 の $AUC_{0–12}$ の最大の増加をもたらすと考えられた。
- Odevixibat／Questran 及び odevixibat／CRC の併用投与は、odevixibat 投与に対する CRC 投与の時間間隔に関わらず、血漿中総胆汁酸の $AUC_{0–12}$ 推定値に相加的な影響は及ぼさなかったと考えられた。CRC 投与の時間間隔に関わらず、odevixibat／CRC 併用投与の平均推定値は、odevixibat 3 mg qd 単独投与よりもわずかに高かった。
- Odevixibat 単独投与、Questran 又は CRC のいずれかとの併用反復投与後に、ベースライン時と比較して FGF19 の持続的低下が認められた。
- Odevixibat 3 mg 投与に対する CRC 投与の時期は、総胆汁酸又は FGF19 の血漿中濃度に影響しないと考えられた。
- CRC の反復経口投与により、血漿中総胆汁酸及び FGF19 濃度はプラセボ群で観察された濃度と同程度となり、血漿中 C4 濃度はわずかに増加したのみであった。
- 糞便ホモジネート中の総胆汁酸濃度の Day 1 投与前から Day 7 投与後（24 時間の採取期間）までの平均値の増加は、odevixibat／Questran 及び odevixibat／CRC の併用、及びプラセボ併合群について認められたが、ばらつきが大きかった。対照的に CRC 単独投与では、平均値の減少が認められた。Odevixibat／CRC 又は CRC 単独群と比較した場合、odevixibat／Questran 群では最大の平均値の増加が認められた。
- 総胆汁酸排泄量の Day 1 投与前から Day 7 投与後（24 時間の採取期間）までの平均値の増加は、odevixibat／Questran 及び odevixibat／CRC の併用群、並びにプラセボ併合群で認められたが、ばらつきが大きかった。平均値の増加は、odevixibat／CRC + 4 時間群と odevixibat／CRC − 0.5 時間群で最大であった（プラセボ併合群の 5.2 倍及び 3.9 倍）。また、CRC 群で糞便中総胆汁酸濃度の平均値の減少が認められた。
- プラセボ併合群及びすべての odevixibat 用量群では、糞便中の個々の胆汁酸の大部分において、Day 1 投与前（24 時間の採取期間）から Day 7 の投与後 24 時間まで平均値の増加が認められたが、ばらつきが大きかった。このばらつきは、排泄された個々の胆汁酸の平均値の変化量でも認められた。多くの胆汁酸では、プラセボ群と比較して実薬群でより大きな平均値の増加が認められた。
- Odevixibat 1 mg qd 群（コホート 1）、3 mg qd 群（コホート 2）、及び 1.5 mg b.i.d.群（コホート 3）の単回投与、並びに odevixibat／Questran 群（コホート 4）及び odevixibat／CRC 群（コホート 5 及び 7）で 7 日間投与したとき、本治験の条件下では、全般的に安全で忍容性も良好であった。

- 死亡、その他の重篤な有害事象、重度の有害事象は認められず、TEAE により本治験を中止した被験者はみられなかった。TEAE のプロファイルは odevixibat で予測されたとおりであり、消化器関連の事象が最も多く報告された。
- コホート 1～3 では、odevixibat 3 mg qd 群又は 1.5 mg b.i.d.群［それぞれ 3 例（50.0%）及び 4 例（66.7%）］と比較して、低用量である 1 mg qd 群［1 例（20.0%）］で TEAE の発現割合がわずかに低かった。3 コホート全体で最も多かった事象は消化器関連の事象であった。このうち、下痢は高用量群で最も多く報告された［コホート 2 及び 3 で各 3 例（50.0%）］。下痢の持続期間に用量依存的な傾向は認められず、持続期間は 1～10 日間であった。その他、1 例超に認められた TEAE は、上腹部痛及び頭痛［odevixibat 1.5 mg b.i.d.群でそれぞれ 2 例（33.3%）及び 3 例（50.0%）］であった。
- コホート 4～7 では、odevixibat／Questran 群で 1 件以上の TEAE が報告された被験者［3 例（50.0%）、計 8 件］は、odevixibat／CRC 群［6 例（100%）、計 16 件］と比較して少なかった。CRC の投与間隔を Questran の投与間隔に合わせて変更した場合、TEAE の発現頻度に差は認められなかった。
- コホート 4～7 では、実薬群で最も多く認められた事象は消化器関連事象であり、コホート 1～3 と同様、最も多く報告された事象は下痢であった［計 15 例（62.5%）］。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（多くの事象で持続期間は 1～7 日間）。コホート 6［CRC 単独投与群：1 例（16.7%）］では、消化器関連の TEAE の発現割合は低く、コホート 5 及びコホート 7（odevixibat／CRC 併用）では、下痢、上腹部痛、及び腹痛を除いた TEAE の発現頻度はいずれの用量群でも 1 例以下であったものの、全般的に広範囲にわたる消化器関連事象（8 件）が認められた。コホート 6（CRC 単独投与群）で 1 例を超える被験者で報告された TEAE は認められなかった。CRC プラセボ単独投与群（コホート 7）では、TEAE は報告されなかった。
- 実薬群及びプラセボ群で発現した TEAE の重症度の多くは軽度であった。中等度の事象は、コホート 2、3、6 及び 7 で各 1 例、コホート 5 で 2 例に報告された（腹痛及び下腹部痛が各 2 件、下痢、上腹部痛、及び嘔吐が各 1 件）。
- すべてのコホートで報告された治験薬と関連ありと判断された TEAE［治験薬と関連あるかもしれない（possibly related）又は関係あり（related）］の多くは消化器関連（主に下痢、上腹部痛、及び腹痛）であり、これらはいずれかの投与群で 1 例超に報告された。治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、コホート 2 及び 3（odevixibat 3 mg qd 及び 1.5 mg b.i.d.）でも同程度であった。
- TEAE はいずれも一過性であり、治験終了時までに消失した。下痢の多くは、投与量／併用投与に関わらず、発現期間が 1～10 日間であった。
- 治験期間中に報告されたバイタルサイン、心電図、及び理学的検査では臨床的に重大な所見は認められなかった。2 例で、追跡調査時／追跡調査後に肝機能検査項目（AST、CK、及び ALT）の上昇が 1 回以上記録されたが、これらは治験薬との関連性のない TEAE であった（身体的損傷による筋酵素異常、及び治験とは関係のない不特定の環境条件の結果による ALT 上昇）。その他の臨床検査値の変化は、TEAE とは判断されなかった。

2.7.6.7 A4250-J001 試験：日本人健康成人被験者を対象として、A4250（odevixibat）を反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験（添付資料番号：[5.3.4.1-2]、評価資料）

2.7.6.7.1 試験デザイン及び計画の概要

試験の標題：

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

治験実施医療機関：

1 施設（日本）

公表文献：

なし

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2022 年 8 月 24 日
最後の被験者の最終来院日：2022 年 10 月 2 日

開発のフェーズ：

第 I 相

目的：

- 日本人健康成人被験者に、odevixibat を空腹時に反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 日本人健康成人被験者に、odevixibat を空腹時に反復経口投与したときの薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を評価する。

試験方法：

治験薬投与前 28 日～2 日（Day −28～−2）にスクリーニング検査を実施し、治験薬投与前日（Day −1）に本治験への組入れのための適格性を確認した。本治験への組入れ後、被験者は治験薬投与前日（Day −1）に治験実施医療機関に入所し、Bowel Habit Diary（排便習慣日誌、BHD）／Bristol 便形状スケール（BSFS）の記録に関するトレーニングを実施した。

本治験には被験者 9 例を組み入れ、odevixibat 3 mg（6 例）又はプラセボ（3 例）に、それぞれ 2：1 の比で無作為に割り付けた。一晩絶食後の朝（Day 1）に治験薬を初回投与した。以降、Day 2～7 の朝食前に治験薬を投与した。最終投与 24 時間後に実施する安全性に関わる検査で被験者の安全性を確認し、治験責任（分担）医師の判断で治験実施医療機関から退所とした。治験薬最終投与後 5～7 日（Day 12～14）にフォローアップ来院を行い、被験者の安全性を確認した。

スクリーニングからフォローアップまでの治験期間は、最長で 42 日間［(治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の追跡がない場合］であった。

被験者数：

計画

9 例（odevixibat 群：6 例、プラセボ群：3 例）

組入れ

9 例（odevixibat 群：6 例、プラセボ群：3 例）

サンプルサイズの設定

被験者数設定のための計算は行っていないが、海外で実施された非日本人を対象とした第 I 相試験（A4250-001 試験）のパート 1（0.1 mg、0.3 mg、1 mg、3 mg 及び 10 mg）の単回投与では、各用量で odevixibat を 6 例、プラセボを 2 例に投与して、安全性、忍容性、PK 及び PD の評価が可能であったことから設定した。この被験者数で、日本人と非日本人の間での比較が可能であると考えられた。

診断及び主な組入れ基準：

対象被験者：

日本人健康男性被験者

選択基準

1. 同意取得時点で 18 歳～45 歳の日本人健康男性志願者
2. スクリーニング時に体重が 50 kg 以上で、体格指数（BMI）が 18～32 kg/m^2（含む）の者
3. 治験責任（分担）医師及び治験協力者と十分にコミュニケーションを取り、治験全体の要件を遵守できる者
4. 本治験の検査及び評価の前に、書面により本治験への参加に同意した者
5. スクリーニング時に、既往歴、身体所見、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図検査及び臨床検査の結果から、健康状態に問題ないと治験責任（分担）医師により判断された者
6. 同意取得時から治験薬の最終投与後 90 日まで、遮断型避妊具（コンドーム）を用いた避妊及び女性パートナーの避妊に同意し、かつ同期間に精子提供も禁止されることに同意した者

   なお、女性パートナーには、被験者を通じて治験責任（分担）医師が適切な避妊法及び避妊期間を指導した。

除外基準

1. スクリーニング時の問診及び身体所見の確認で、臨床的に重大な急性若しくは慢性疾患の既往がある者、又は罹患している者
2. 治験薬の投与前 120 日以内（既承認成分の治験薬では 90 日以内）に他の治験薬の投与を受けた者、又は治験薬の 5 半減期を経過していない者
3. 治験実施医療機関又は治験依頼者の職員及びその家族
4. 過去に odevixibat が投与された者

   なお、治験薬を投与されていない予備被験者については再スクリーニング可能であるが、本治験の組入れ基準に適合しない被験者（スクリーニング脱落）は再スクリーニング不可とした。

5. アルコール中毒又は薬物乱用の既往があるか、アルコール又は薬物乱用の疑いがある者（スクリーニング時又は投与前日に実施したアルコール呼気検査又は尿中薬物検査で陽性であった、又はアルコール若しくは薬物乱用の徴候が認められる者）
6. 喫煙者［スクリーニング検査前 1 年以内に、タバコ／ニコチン製品を使用した者（電子タバコも含む）］又はスクリーニング検査時の尿中コチニン検査で陽性の者
7. スクリーニング時の血清検査にて、B 型肝炎表面抗原（HBsAg）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）又は梅毒［梅毒血清反応（RPR）法、梅毒トレポネーマ（TP）抗体法］の結果が陽性であった者
8. 治験薬の投与前 8 日（Day −8）から投与前日（Day −1）までに実施した新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の検査結果で陽性であることが確認された者、又はスクリーニング検査の 2 週間前から投与前日までの期間、発熱（37.5°C 以上）、咳、息切れ、のどの痛み、味覚や嗅覚の喪失など、SARS-CoV-2 感染が疑われる症状を示した者
9. 治験薬の投与前 7 日以内にワクチン接種（SARS-CoV-2 ワクチンを含む）を受けた者、又は治験期間中にワクチン接種の予定がある者
10. 消化管、肝臓、腎臓の疾患又は薬物の吸収、分布、代謝、排泄に支障を来すことが知られているその他の疾患を合併しているか、既往がある者
11. 薬物アレルギー、食物アレルギー、アレルギー性発疹、喘息、何らかの薬剤（本治験薬の成分を含む）に不耐性、過敏症又は光線過敏症の既往がある者
    なお、本治験薬（カプセル）の成分として、odevixibat、ヒプロメロース、酸化チタン、結晶セルロースを含む。
12. 治験薬の投与前 90 日以内に 400 mL 以上の採血若しくは失血した者、投与前 30 日以内に 200 mL 以上の採血若しくは失血した者、又は投与前 2 週間以内に成分献血を行った者
13. 治験薬の投与前 14 日以内に、アセトアミノフェン（1 日 4 g まで）を除き、処方箋による医薬品、ハーブ系サプリメント又は一般用医薬品（制酸薬を含む）を使用したことのある者
14. 治験薬の投与前 30 日間、一般的でない食習慣（特定の食品群を著しく制限する食事、カロリー制限、サプリメントを日常的に食事の代替として使用している）を有する者
15. 乳糖不耐症の者
16. スクリーニング前 30 日間に手術又は大きな外傷の既往を有する者、又は治験期間中に手術の予定がある者
17. その他、治験責任（分担）医師が本治験の被験者として不適格と判断した者

被験薬、投与量、及び投与方法：

Odevixibat 3 mg カプセル（以降、下記カプセル合計 3 個を指す）

- 0 号カプセル（odevixibat 600 µg 含有）1 個
- 3 号カプセル（odevixibat 1200 µg 含有）2 個

被験者に odevixibat 3 mg カプセルを 1 日 1 回 7 日間反復投与した。

対照薬、投与量、及び投与方法：

Odevixibat に対応するプラセボ

- 0 号カプセル 1 個
- 3 号カプセル 2 個

被験者にプラセボカプセルを 1 日 1 回 7 日間反復投与した。

投与期間：

7 日間

評価基準：

有効性

本治験では有効性の評価は行わなかった。

PK：

血漿中 odevixibat 濃度、血漿中 odevixibat 濃度を最初に定量可能であった時間（T_{lag}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、最高血漿中濃度（C_{max}）、0 時間から odevixibat 定量可能時間までの血漿中濃度対時間曲線下面積（AUC）（$AUC_{0\text{-}last}$）、0 時間から無限大時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}inf}$）、最終測定時点以降に外挿された AUC の割合（AUC%extrap）、反復投与後の投与間隔内の AUC（$AUC_{0\text{-}tau}$）、反復投与後の蓄積比（R_A）、消失速度定数（λz）、消失半減期（$t_{1/2}$）、及びみかけの消失半減期（$t_{1/2el}$）

PD：

血漿中の総胆汁酸及び胆汁酸合成マーカー［7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン（C4）、線維芽細胞増殖因子 19（FGF19）］

安全性：

有害事象、臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査）、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、体温、標準 12 誘導心電図、及び投与後 24 時間の BHD／BSFS

統計方法：

解析対象集団

割付例：割付されたすべての被験者

安全性解析対象集団：割付例のうち、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者

PK 解析対象集団：治験薬を投与した被験者のうち、odevixibat 血漿中濃度データが得られた被験者集団

PD 解析対象集団：治験薬を投与した被験者のうち、PD データが得られた被験者集団

PK：

Odevixibat の血漿中薬物濃度及び PK パラメータの記述統計量を算出した。実薬群を対象に、測定時点ごとの血漿中 odevixibat 濃度の記述統計量を算出し、平均値の推移図を作成した。Day 1 と Day 7 投与時で比較し、反復投与による影響を考察した。

PD：

Day 1 の投与後 24 時間の血漿中 PD パラメータ（総胆汁酸、C4 及び FGF19）の記述統計量を投与日別に算出し、odevixibat とプラセボの対比較を行った。また、Day 1 及び Day 7 の投与後 24 時間の PD パラメータを比較し、反復投与による影響を考察した。

安全性：

安全性パラメータ［有害事象、臨床検査、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）並びに体温、標準 12 誘導心電図、投与後 24 時間の BHD／BSFS］は、全期間及び／又は時点ごとの記述統計量を算出した。

2.7.6.7.2 被験者の内訳及び解析対象集団

本治験では 9 例の被験者を組み入れ、この全例に治験薬が投与された。また、この 9 例全例が本治験を完了し、中止例はなかった。

2.7.6.7.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.7-1 に示した。

安全性解析対象集団における人口統計学的特性は、odevixibat 群（6 例）及びプラセボ群（3 例）で年齢｛平均値［標準偏差（SD)］、以下同様｝はそれぞれ 26.3（7.7）歳及び 20.3（1.5）歳、BMI（ベースライン時）はそれぞれ 19.30（1.76）kg/m^2 及び 21.41（3.09）kg/m^2 であった。両投与群とも喫煙歴、既往歴及び合併症を有する被験者はいなかった。

表 2.7.6.7-1 人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団）

	Odevixibat (N=6)	Placebo (N=3)
Age (year)		
n	6	3
Mean (S.D.)	26.3 (7.7)	20.3 (1.5)
Median	22.5	20.0
[Q1 , Q3]	[21.0 , 34.0]	[19.0 , 22.0]
[Min , Max]	[20 , 38]	[19 , 22]
Weight (kg)		
n	6	3
Mean (S.D.)	56.95 (5.94)	59.73 (7.12)
Median	55.90	56.50
[Q1 , Q3]	[52.00 , 59.70]	[54.80 , 67.90]
[Min , Max]	[51.1 , 67.1]	[54.8 , 67.9]
Height (cm)		
n	6	3
Mean (S.D.)	171.73 (5.62)	167.33 (6.55)
Median	170.70	167.30
[Q1 , Q3]	[169.50 , 173.60]	[160.80 , 173.90]
[Min , Max]	[164.5 , 181.4]	[160.8 , 173.9]
BMI (kg/m^2)		
n	6	3
Mean (S.D.)	19.30 (1.76)	21.41 (3.09)
Median	18.89	21.85
[Q1 , Q3]	[18.14 , 19.08]	[18.12 , 24.26]
[Min , Max]	[18.0 , 22.8]	[18.1 , 24.3]
Smoking History		
No	6 (100.0)	3 (100.0)
Yes (Within 12 months of screening test)	0 (0.0)	0 (0.0)
Yes (12 months before screening test)	0 (0.0)	0 (0.0)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)
Medical History or Complications		
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)
No	6 (100.0)	3 (100.0)

BMI: body mass index; Max: maximum; Min: minimum; Q1: 1 st quartile; Q3: 3rd quartile; S.D.: standard deviation
Source: CSR 表 11.2-1

2.7.6.7.4 PK の結果

PK 解析対象集団における血漿中薬物濃度の要約を表 2.7.6.7-2 に、PK パラメータの要約を表 2.7.6.7-3 に、Day 1 と Day 7 における血漿中薬物濃度の推移図（線形スケール）を図 2.7.6.7-1 に示した。

Day 1 では、血漿中薬物濃度は投与後 1.5～8 時間の時点で計 5 例の被験者で検出された。C_{max}［平均値（SD）、以下同様］は、投与後 5.000（2.757）時間で 0.06385（0.03223）ng/mL であった。T_{lag} は 2.900（1.140）時間、$AUC_{0\text{-}last}$ は 0.29（0.10）ng･h/mL であった。

Day 7 では、血漿中薬物濃度は投与後 1～8 時間の時点で計 6 例の被験者で検出された。C_{max} は投与後 3.417（1.625）時間で 0.07080（0.01465）ng/mL、$AUC_{0\text{-}last}$ は 0.23（0.19）ng･h/mL、$AUC_{0\text{-}tau}$ は 0.96（0.10）ng･h/mL、C_{max} の蓄積比（R_{ACmax}）は 0.964（0.224）、λ_z は 0.0475（0.0335）/h、$t_{1/2}$ は 19.41（13.69）時間であった。

表 2.7.6.7-2 血漿中薬物濃度の要約（PK 解析対象集団）

	n	BLQ, n (%)	Mean (S.D.)	CV (%)	Median	[Min , Max]	GM
Odevixibat							
Day 1							
Pre-dose	6	6 (100.0)	0.00 (0.00)	-	0.00	[0.0 , 0.0]	0.03
0.5 hours after IMP administration	6	6 (100.0)	0.00 (0.00)	-	0.00	[0.0 , 0.0]	0.03
1 hour after IMP administration	6	6 (100.0)	0.00 (0.00)	-	0.00	[0.0 , 0.0]	0.03
1.5 hours after IMP administration	6	5 (83.3)	0.01 (0.02)	244.9	0.00	[0.0 , 0.1]	0.03
2 hours after IMP administration	6	5 (83.3)	0.01 (0.03)	244.9	0.00	[0.0 , 0.1]	0.03
3 hours after IMP administration	6	4 (66.7)	0.02 (0.04)	157.8	0.00	[0.0 , 0.1]	0.03
4 hours after IMP administration	6	1 (16.7)	0.05 (0.03)	53.6	0.06	[0.0 , 0.1]	0.05
6 hours after IMP administration	6	1 (16.7)	0.06 (0.03)	50.8	0.07	[0.0 , 0.1]	0.06
8 hours after IMP administration	4	3 (50.0)	0.05 (0.03)	69.9	0.06	[0.0 , 0.1]	0.05
12 hours after IMP administration	1	6 (100.0)	0.00 (-)	-	0.00	[0.0 , 0.0]	0.03
24 hours after IMP administration	1	6 (100.0)	0.00 (-)	-	0.00	[0.0 , 0.0]	0.03
Day 7							
Pre-dose	6	6 (100.0)	0.00 (0.00)	-	0.00	[0.0 , 0.0]	0.03
0.5 hours after IMP administration	6	6 (100.0)	0.00 (0.00)	-	0.00	[0.0 , 0.0]	0.03
1 hour after IMP administration	6	5 (83.3)	0.01 (0.03)	244.9	0.00	[0.0 , 0.1]	0.03
1.5 hours after IMP administration	6	5 (83.3)	0.01 (0.03)	244.9	0.00	[0.0 , 0.1]	0.03
2 hours after IMP administration	6	3 (50.0)	0.03 (0.03)	111.5	0.03	[0.0 , 0.1]	0.04
3 hours after IMP administration	5	2 (33.3)	0.05 (0.03)	57.1	0.06	[0.0 , 0.1]	0.06
4 hours after IMP administration	5	1 (16.7)	0.07 (0.01)	21.0	0.06	[0.1 , 0.1]	0.07
6 hours after IMP administration	3	3 (50.0)	0.07 (0.02)	22.5	0.06	[0.1 , 0.1]	0.07
8 hours after IMP administration	2	4 (66.7)	0.07 (0.03)	36.0	0.07	[0.1 , 0.1]	0.07
12 hours after IMP administration	0	6 (100.0)	- (-)	-	-	[- , -]	-
24 hours after IMP administration	0	6 (100.0)	- (-)	-	-	[- , -]	-

BLQ: below the limit of quantification; CV: coefficient of variation; GM: geometric mean; IMP: Investigational medicinal product; Max: maximum; Min: minimum; PK: pharmacokinetic(s)

Source: CSR 表 11.4-1

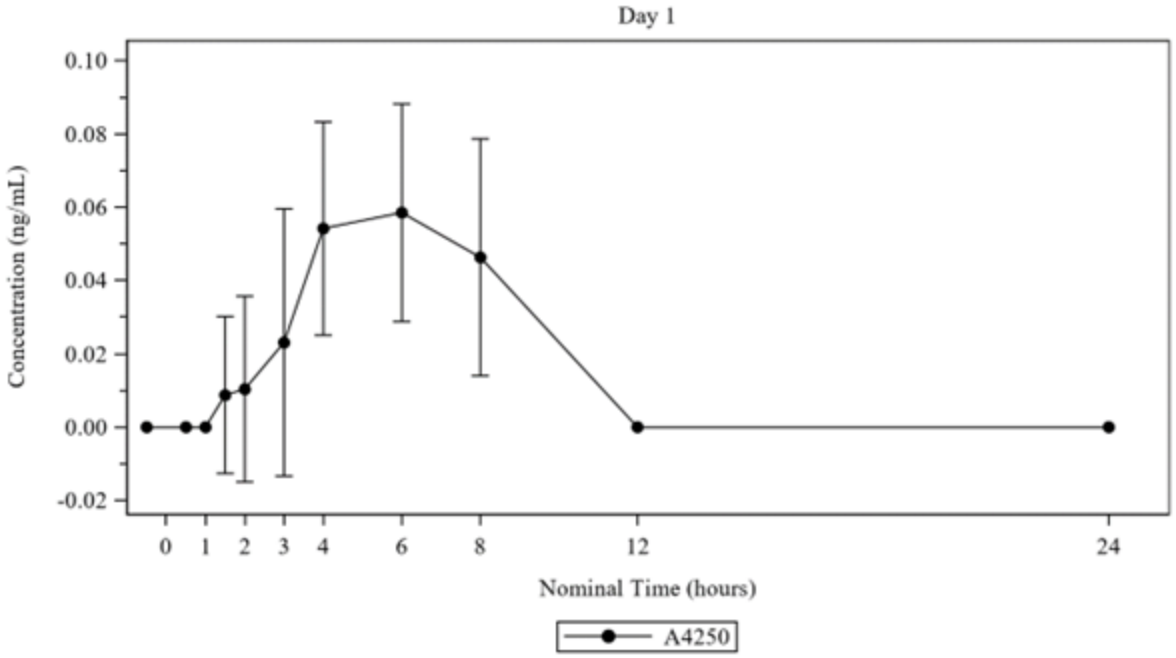
表 2.7.6.7-3 PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

	n	Mean (S.D.)	CV (%)	Median	[Min , Max]	GM
Odevixibat						
Day 1						
T_{lag}	5	2.900 (1.140)	39.3	3.000	[1.50 , 4.00]	2.702
T_{max}	6	5.000 (2.757)	55.1	6.000	[0.00 , 8.00]	5.860
C_{max}	6	0.06385 (0.03223)	50.5	0.07460	[0.00 , 0.0880]	0.07622
$AUC_{0\text{-}last}$	5	0.29 (0.10)	35.0	0.27	[0.2 , 0.5]	0.27
$AUC_{0\text{-}inf}$	0	- (-)	-	-	[- , -]	-
AUC%extrap	0	- (-)	-	-	[- , -]	-
$AUC_{0\text{-}24}$	0	- (-)	-	-	[- , -]	-
λ_z	0	- (-)	-	-	[- , -]	-
$t_{1/2}$	0	- (-)	-	-	[- , -]	-
Day 7						
T_{max}	6	3.417 (1.625)	47.6	3.500	[1.50 , 6.00]	3.086
C_{max}	6	0.07080 (0.01465)	20.7	0.07095	[0.0516 , 0.0893]	0.06951
$AUC_{0\text{-}last}$	6	0.23 (0.19)	83.6	0.24	[0.0 , 0.5]	0.12
$AUC_{0\text{-}tau}$	2	0.96 (0.10)	10.5	0.96	[0.9 , 1.0]	0.96
R_{AAUC}	0	- (-)	-	-	[- , -]	-
R_{ACmax}	5	0.964 (0.224)	23.2	1.015	[0.64 , 1.20]	0.941
λ_z	2	0.0475 (0.0335)	70.5	0.0475	[0.024 , 0.071]	0.0412
$t_{1/2}$	2	19.41 (13.69)	70.5	19.41	[9.73 , 29.1]	16.83

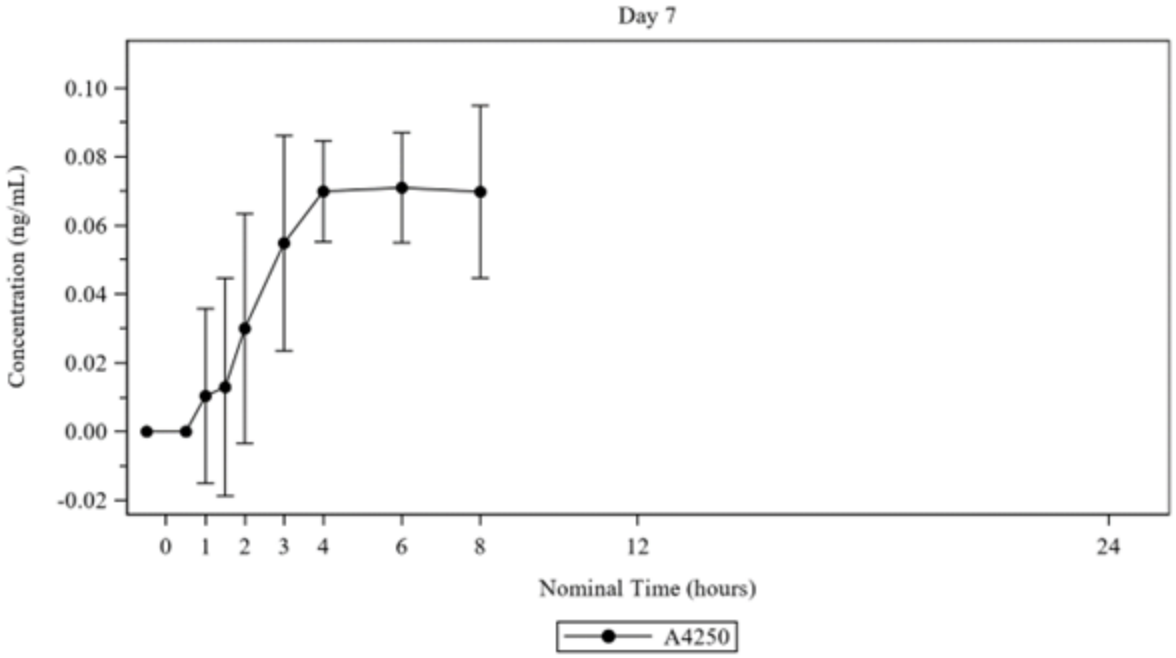
$AUC_{0\text{-}24}$: Area under the concentration-time curve from zero to 24 h; $AUC_{0\text{-}inf}$: Area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}last}$: Area under the concentration-time curve from time zero to the last sampling time with quantifiable odevixibat; $AUC_{0\text{-}tau}$: Area under the concentration vs time curve within the dosing interval, following multiple dosing ; AUC%extrap: Percentage of AUC extrapolated beyond last measured time point; C_{max}: Maximum observed concentration; CV: coefficient of variation; GM: geometric mean; λ_z: Elimination rate constant; Max: maximum; Min: minimum; PK: pharmacokinetic(s); R_{AAUC}: Accumulation ratio of the AUC; R_{ACmax}: Accumulation ratio of the C_{max}; S.D.: standard deviation; t_{lag}: the time when plasma odevixibat was initially quantifiable; T_{max}: Time at which C_{max} is apparent; $t_{1/2}$: Elimination half-life

Source: CSR 表 11.4-2

図 2.7.6.7-1　Day 1 と Day 7 における血漿中薬物濃度の推移図（PK 解析対象集団）（線形スケール）



*Values below the BLQ before Cmax were treated as 0. Values below the BLQ after the Cmax were treated as missing.



*Values below the BLQ before Cmax were treated as 0. Values below the BLQ after the Cmax were treated as missing.

A4250: odevixibat; BLQ: below the limit of quantification; C_{max}: Maximum observed concentration; PK: pharmacokinetic(s)

Source: CSR 図 11.4-1

2.7.6.7.5 PD の結果

PD 解析対象集団における治験薬投与群間での PD パラメータ［総胆汁酸、胆汁酸合成マーカー（C4 及び FGF19）］の比較を表 2.7.6.7-4 に、血漿中濃度の推移図（線形スケール）を図 2.7.6.7-2 に示した。

総胆汁酸、胆汁酸合成マーカー（C4 及び FGF19）のベースラインからの変化量のうち、投与群間で統計学的に有意な差がみられたものは、C4 の Day 1 の 24 時間後（変化量の群間差：75.49 ng･h/mL、p=0.0476、以下同様）、Day 7 の Pre-dose（120.20 ng･h/mL、p=0.0017）、4 時間後（110.19 ng･h/mL、p=0.0076）及び 24 時間後（108.10 ng･h/mL、p=0.0031）であった。

表 2.7.6.7-4 治験薬投与群間での PD パラメータの比較（PD 解析対象集団）

	Odevixibat (N=6)		Placebo (N=3)				
	n	Adjusted arithmetic mean	n	Adjusted arithmetic mean	Difference (Odevixibat - Placebo)	P value*	95% CI
FGF19							
Day 1							
4 hours after IMP administration	6	-248.33	3	-40.00	-208.33	0.3635	[-715.28 , 298.61]
24 hours after IMP administration	6	-319.43	3	-77.67	-241.77	0.2474	[-694.80 , 211.27]
Day 7							
Pre-dose	6	-279.85	3	-9.67	-270.18	0.1600	[-676.63 , 136.26]
4 hours after IMP administration	6	-317.93	3	-98.67	-219.27	0.3840	[-777.66 , 339.13]
24 hours after IMP administration	6	-280.53	3	-195.67	-84.87	0.7120	[-606.71 , 436.98]
C4							
Day 1							
4 hours after IMP administration	6	12.04	3	-2.87	14.90	0.4517	[-29.32 , 59.12]
24 hours after IMP administration	6	81.32	3	5.83	75.49	0.0476	[1.07 , 149.91]
Day 7							
Pre-dose	6	121.74	3	1.53	120.20	0.0017	[62.81 , 177.60]
4 hours after IMP administration	6	108.79	3	-1.40	110.19	0.0076	[39.86 , 180.52]
24 hours after IMP administration	6	106.84	3	-1.26	108.10	0.0031	[50.37 , 165.82]
Total bile acids							
Day 1							
4 hours after IMP administration	6	-3.02	3	0.05	-3.08	0.3618	[-10.53 , 4.38]
24 hours after IMP administration	6	-4.08	3	-1.37	-2.70	0.3727	[-9.42 , 4.01]
Day 7							
Pre-dose	6	-3.50	3	-1.25	-2.25	0.4830	[-9.41 , 4.92]
4 hours after IMP administration	6	-2.73	3	-0.48	-2.26	0.5054	[-9.86 , 5.35]
24 hours after IMP administration	6	-3.15	3	-1.24	-1.91	0.5348	[-8.84 , 5.02]

*repeated measures ANOVA

C4: 7α-hydroxy-4-cholesten-3-one; CI: confidence interval; FGF19: Fibroblast growth factor 19; IMP: Investigational medicinal product; PD: Pharmacodynamics

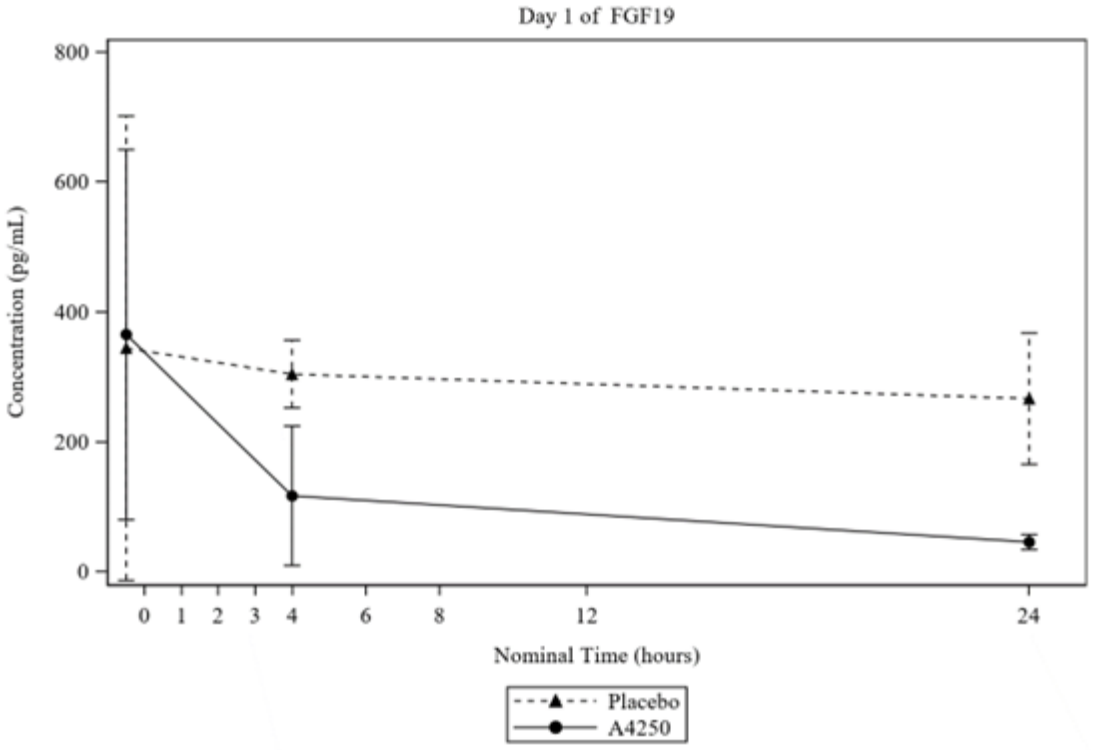
Results obtained from repeated measure analysis of variance including terms for treatment (odevixibat, Placebo), time point and treatment by timepoint interaction fitted as fixed effects.

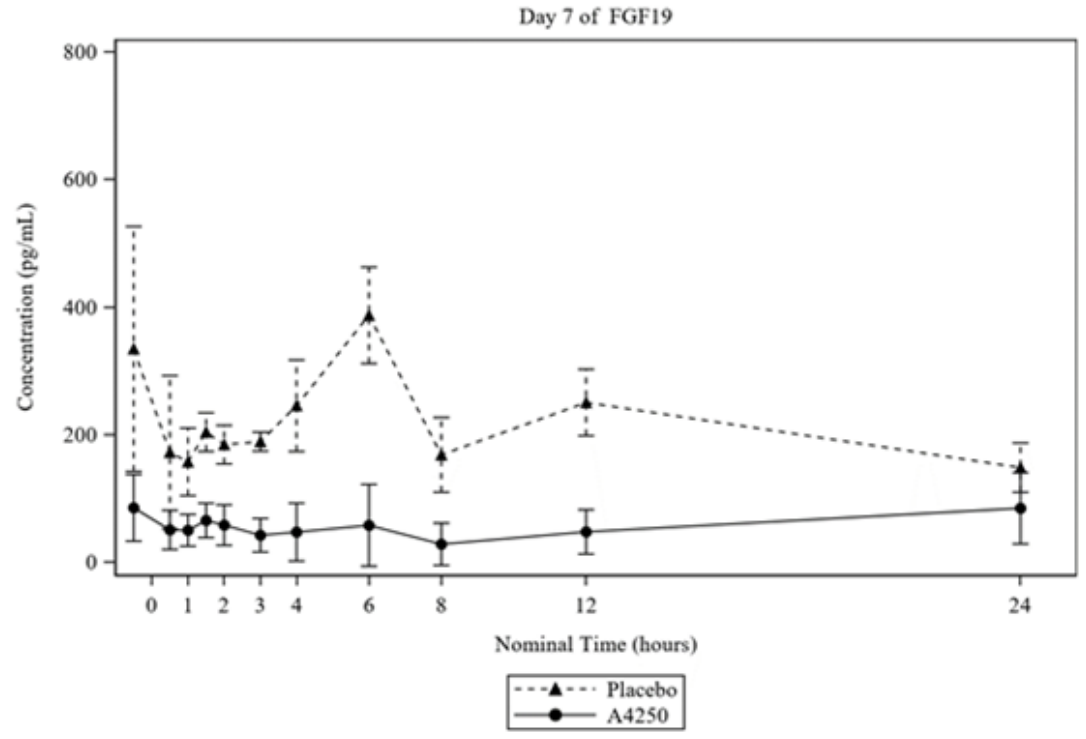
The repeated term in the model is time point and the subjects variable in the repeated statement is subject.

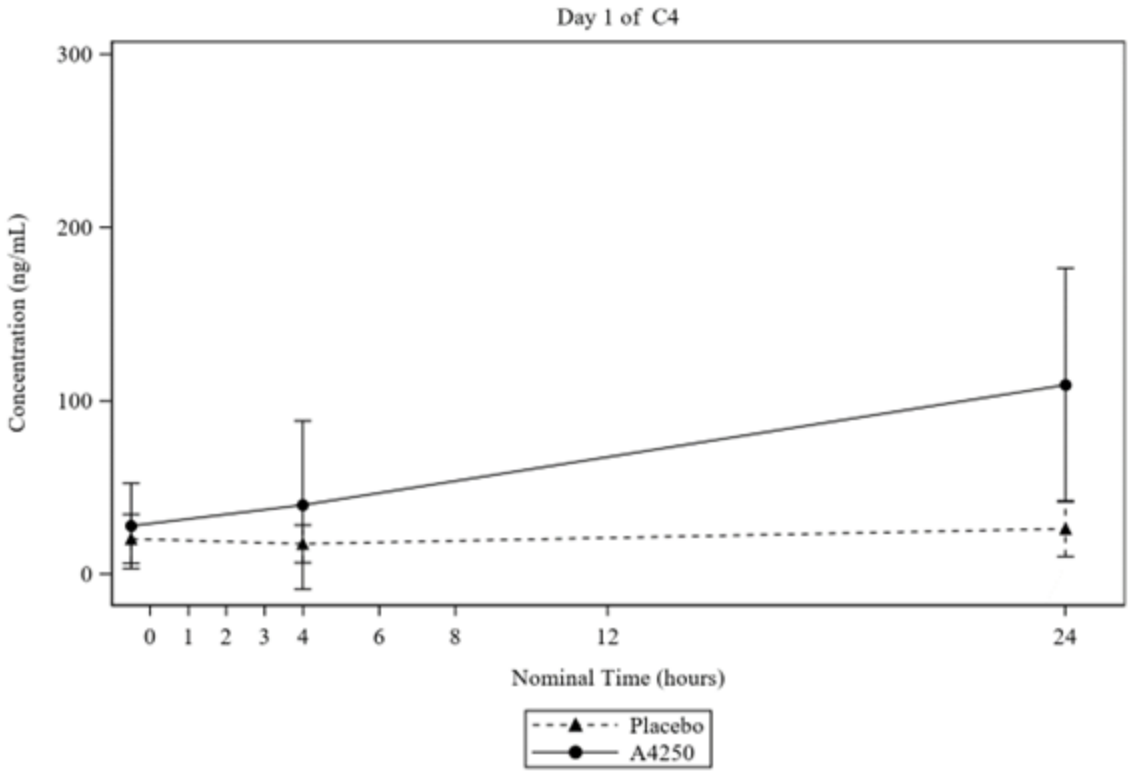
The variance-covariance structure used was unstructured.

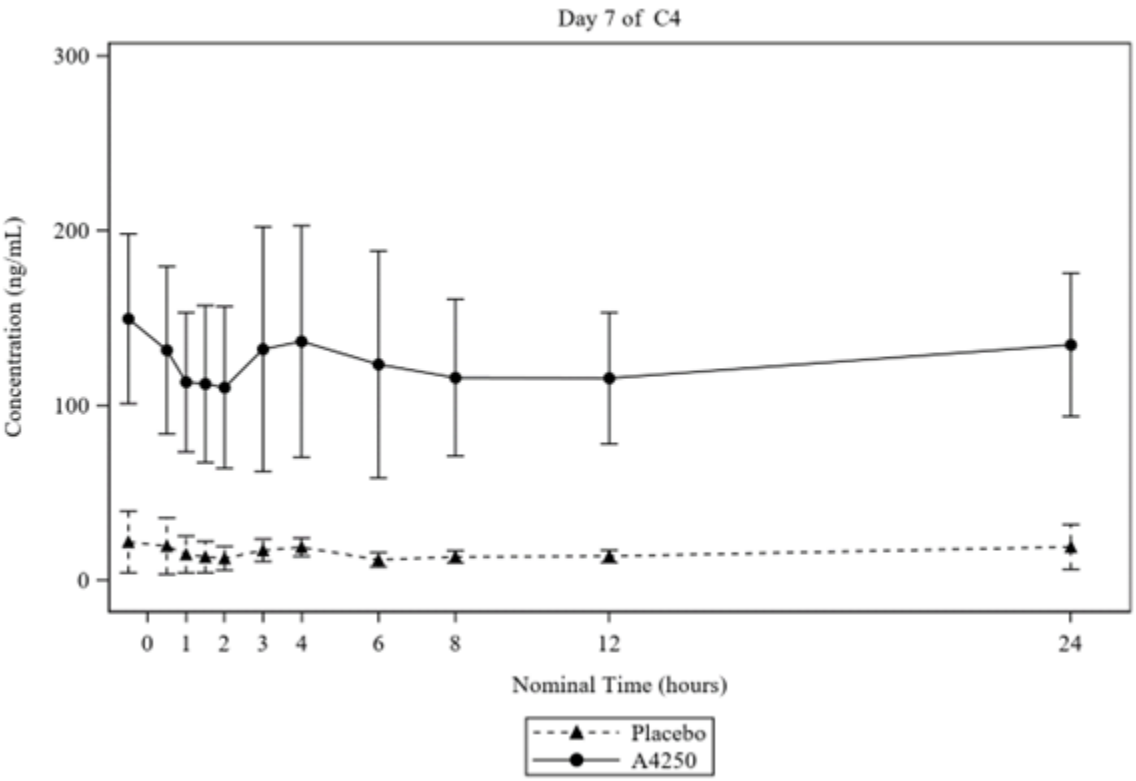
Source: CSR 表 11.4-3

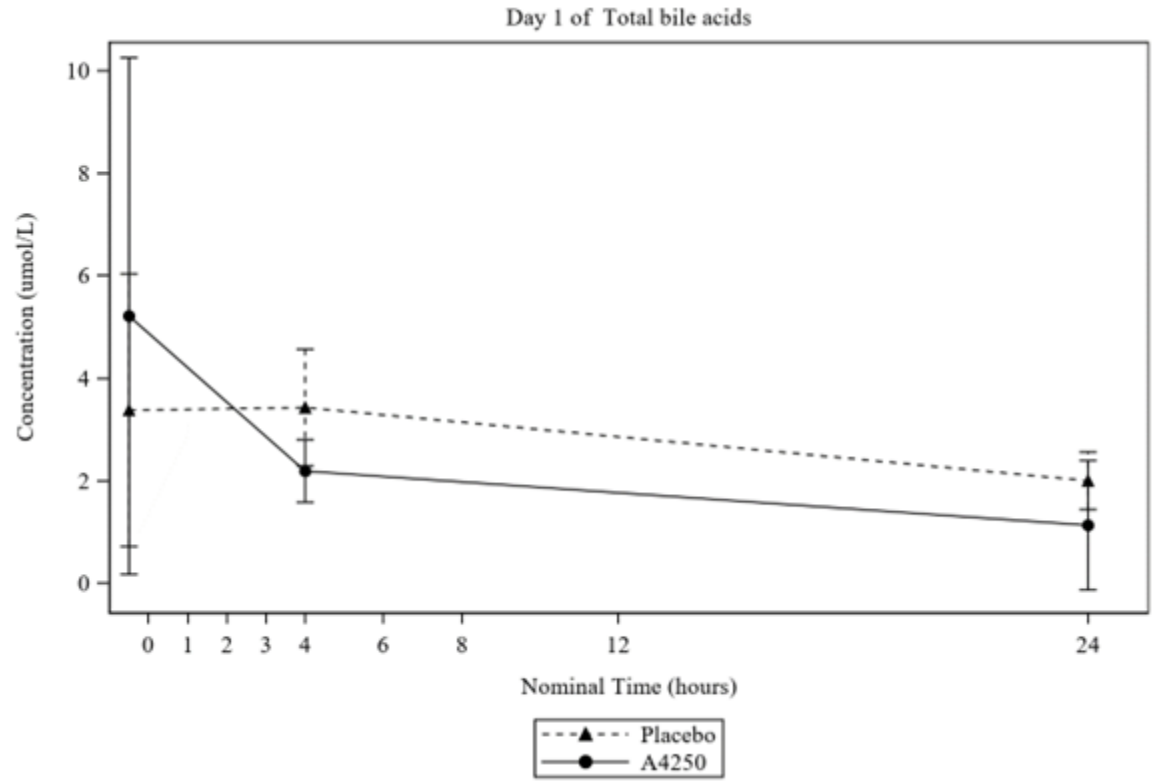
図 2.7.6.7-2　血漿中濃度の推移図（PD 解析対象集団）（線形スケール）

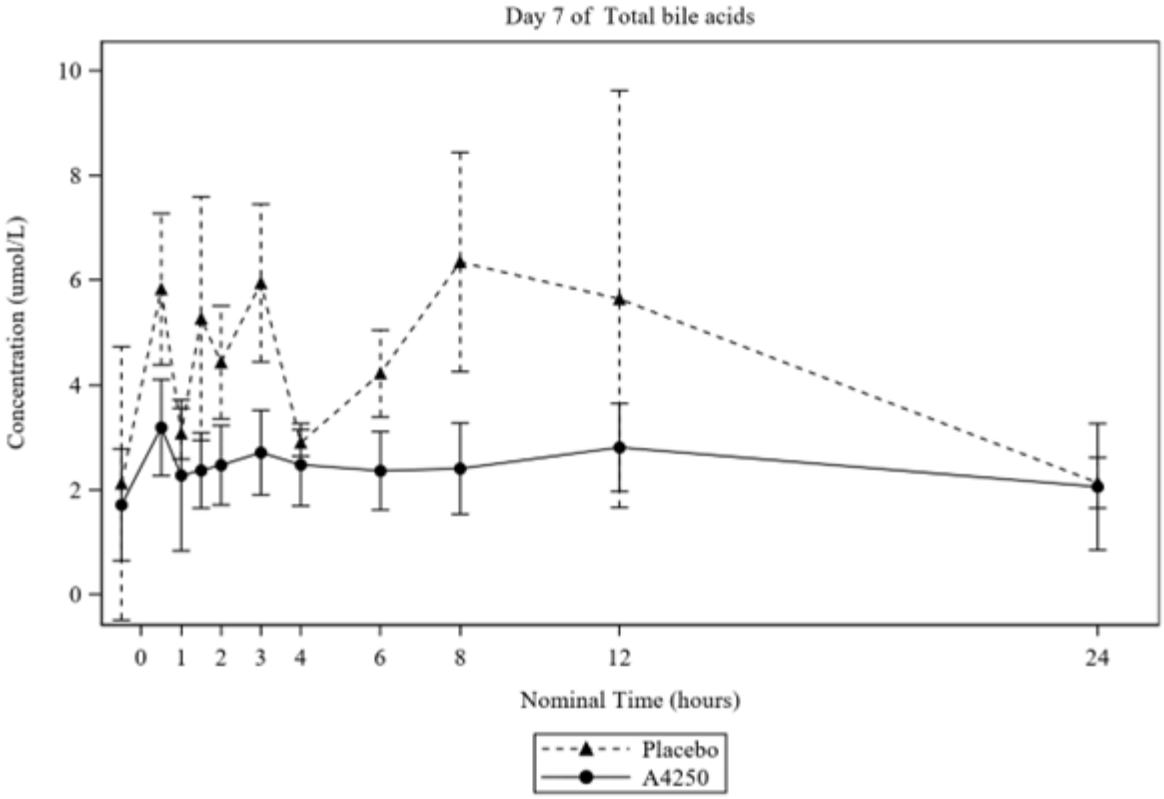





Day 1 of C4
Concentration (ng/mL)
300
200
100
0
0 1 2 3 4 6 8 12 24
Nominal Time (hours)
Placebo
A4250


Day 7 of C4
Concentration (ng/mL)
300
200
100
0
0 1 2 3 4 6 8 12 24
Nominal Time (hours)
Placebo
A4250





A4250: odevixibat; C4: 7α-hydroxy-4-cholesten-3-one; FGF19: Fibroblast growth factor 19; PD: Pharmacodynamics
Source: CSR 図 11.4-2

2.7.6.7.6 安全性の結果

2.7.6.7.6.1 曝露状況

Odevixibat 群（6 例）及びプラセボ群（3 例）の治療投与期間は、いずれの投与群でも 7 日間であり、総投与量はそれぞれ 21.0 mg 及び 0.0 mg であった。

2.7.6.7.6.2 有害事象

2.7.6.7.6.2.1 有害事象の概要

本治験における TEAE 及び副作用の集計においては、症例報告書に記載された症状・事象名を MedDRA/J Ver.25.1 を用いて読み替えを行った。

安全性解析対象集団における TEAE の要約を表 2.7.6.7-5 に示した。

Odevixibat 群では全例 6 例（100%）、プラセボ群では 1 例（33.3%）で TEAE が発現し、いずれも副作用と判断された。各群で発現した TEAE の重症度はすべて軽度であり、回復した［A4250-J001 試験総括報告書（CSR）表 14.3.1-3、表 14.3.2-2］。

表 2.7.6.7-5 TEAE の要約（安全性解析対象集団）

	Odevixibat (N=6) n (%)	**Placebo (N=3) n (%)**
TEAE	6 (100.0)	1 (33.3)
TEAE related to study treatment	6 (100.0)	1 (33.3)
Serious TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious TEAE related to study treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
TEAE leading to death	0 (0.0)	0 (0.0)
TEAE related to study treatment leading to death	0 (0.0)	0 (0.0)

TEAE: Treatment emergent adverse events
Source: CSR 表 12.2-1

2.7.6.7.6.2.2 比較的よくみられる有害事象

器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別の TEAE 有害事象発現割合を表 2.7.6.7-6 に示した。

Odevixibat 群では全例（6 例）で TEAE が発現し、その内訳は、下痢 6 例（100.0%）及び軟便 1 例（16.7%）であった。プラセボ群（3 例）では 1 例（33.3%）で TEAE が発現した。発現した TEAE は軟便であった。

Odevixibat 群、プラセボ群いずれでも、発現した TEAE の SOC は胃腸障害であった。

両投与群で発現した TEAE はいずれも副作用と判断され、転帰はいずれも回復であった。

表 2.7.6.7-6 SOC 及び PT 別の TEAE 発現割合（安全性解析対象集団）

System Organ Class **Preferred Term MedDRA**	**Odevixibat (N=6)** **n(%)**	**Placebo (N=3)** **n(%)**
Number of subjects reporting at least one TEAE	6 (100.0)	1 (33.3)
胃腸障害	6 (100.0)	1 (33.3)
下痢	6 (100.0)	0 (0.0)
軟便	1 (16.7)	1 (33.3)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE: Treatment emergent adverse events
MedDRA Ver 25.1
Source: CSR 表 12.2-2

2.7.6.7.6.2.3 治験薬との因果関係のある有害事象

TEAE の因果関係別発現状況を表 2.7.6.7-7 に示す。

治験薬との因果関係のある TEAE の発現割合は、プラセボ群（33.3%）と比較して odevixibat 群（100.0%）で高かった。odevixibat 群で認められた治験薬との因果関係のある TEAE は、下痢［6 例（100.0%）］、軟便［1 例（16.7%）］であった。

表 2.7.6.7-7 TEAE の因果関係別発現状況（安全性解析対象集団）

	Odevixibat (N=6)				Placebo (N=3)			
System Organ Class Preferred Term MedDRA	Any n(%)	Related n(%)	Possibly Related n(%)	Not Related n(%)	Any n(%)	Related n(%)	Possibly Related n(%)	Not Related n(%)
Number of subjects reporting at least one TEAE	6 (100.0)	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	6 (100.0)	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	6 (100.0)	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟便	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE: Treatment emergent adverse events
MedDRA Ver 25.1
Source: CSR 表 14.3.1-2

2.7.6.7.6.2.4 死亡

本治験では、死亡は報告されなかった。

2.7.6.7.6.2.5 その他の重篤な有害事象

本治験では、その他の重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.6.7.6.2.6 その他の重要な有害事象（治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象）

本治験では、「他の重要な有害事象」として、事前に治験実施計画書中に規定していなかったが、本報告書では有害事象の発現により投与継続が困難と判断され、治験薬の投与を中止した症例について検討することとした。

その結果、本治験では治験薬の投与を中止した症例はなく、「他の重要な有害事象」は報告されなかった。

2.7.6.7.6.2.7 注目すべき有害事象

本試験期間中に注目すべき有害事象は認められなかった。

2.7.6.7.6.3 臨床検査

本治験では、臨床的に重大な異常変動と判断された臨床検査値に関する TEAE は認められなかった。

2.7.6.7.6.4 バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関するその他の所見

本治験では、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目のうち、TEAE と判断された異常値又は異常変動は認められなかった。

2.7.6.7.7 結論

PK 解析及び PD 解析の結果は、海外で健康成人男女を対象に実施された単回及び反復投与用量漸増試験（A4250-001 試験）の結果と同様であった。

安全性解析の結果から、発現割合が高かった TEAE は海外の A4250-001 試験と同様に胃腸障害（下痢）であり、重症度は軽度かつ非重篤であり、転帰も回復であったことから、odevixibat の安全性及び忍容性に問題はないと考えられた。

以上の結果から、日本人健康成人被験者では、PK 及び PD において海外の臨床試験と同様の結果が得られ、安全性及び忍容性にも問題ないと考えられた。今後は患者を対象とした臨床試験での更なる検討が必要である。

2.7.6.8 A4250-005 試験：進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型及び 2 型（PFIC-1 及び PFIC-2）の小児患者を対象とする第 III 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験（添付資料番号：[5.3.5.1-1]、評価資料）

2.7.6.8.1 試験デザイン及び計画の概要

試験の標題：

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

治験実施医療機関：

合計 33 施設［欧州 17 施設（ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、ポーランド、スウェーデン、イギリス）、米国 8 施設、その他の地域 8 施設（オーストラリア、カナダ、イスラエル、サウジアラビア、トルコ）］

公表文献：

該当なし

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2018 年 5 月 16 日
最後の被験者の完了日：2020 年 7 月 28 日

開発のフェーズ：

第 III 相

目的：

主要目的

PFIC-1 及び PFIC-2 の小児患者に、odevixibat 40 又は 120 µg/kg を 1 日 1 回、反復投与したときの有効性を以下の評価項目を用いて評価する。

- ベースラインから投与終了時までに血清中胆汁酸濃度が 70%以上低下した被験者、又は 24 週間の投与後に血清中胆汁酸濃度が 70 µmol/L 以下に到達した被験者の割合
- 24 週間において痒み評価が改善した評価の割合

副次目的

- 以下の評価項目に対する odevixibat の効果を評価する。
  - 血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）濃度
  - 成長
  - 睡眠障害
  - 外科的治療（胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植）の必要性
- Odevixibat を 1 日 1 回、24 週間反復投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験方法：

本治験は、PFIC-1 及び PFIC-2 の小児患者に、odevixibat 40 又は 120 µg/kg を 1 日 1 回、反復投与したときの有効性及び安全性をプラセボ投与と比較する、第 III 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、多施設共同試験であった。

本治験は、最長 8 週間のスクリーニング期間、24 週間の投与期間、及び 4 週間のフォローアップ期間から構成された。スクリーニング期間に、既往歴及び手術歴、併用薬、PFIC に関する遺伝子検査、理学的検査、バイタルサイン、臨床検査（血清中胆汁酸、血液学的検査、血液生化学的検査、凝固検査、及び脂溶性ビタミン値）の情報を収集した。スクリーニング期間の初回来院時に、患者及び保護者に電子日誌（eDiary）を提供し、Albireo 社の患者報告アウトカム（PRO）（8 歳以上）及び観察者報告アウトカム（ObsRO）に従って、1 日 2 回、そう痒（痒み及び引っ掻き）、及び睡眠障害を評価した。

スクリーニング期間完了後、適格性基準を満たした被験者を Day 0（Visit 3）に PFIC の病型（PFIC-1、PFIC-2）及び年齢カテゴリー（生後 6 ヵ月以上 5 歳以下、6 歳以上 12 歳以下、13 歳以上 18 歳以下）で層別化して odevixibat 40 又は 120 µg/kg、若しくはプラセボに 1：1：1 の比で無作為に割り付けた。

投与期間中、被験者は 4、8、12、18、22、及び 24 週時（最終投与時）に来院した。無作為化した日（Day 0）及び投与期間中の各来院日に、理学的検査、バイタルサイン、臨床検査［血清中胆汁酸、血液学的検査、血液生化学的検査、国際標準化比（INR）、ビタミン A、ビタミン E、25-ヒドロキシビタミン D、尿妊娠検査、及び尿検査］、腹部超音波検査、生活の質（QoL）［Pediatric Quality of Life Inventory（PedsQL）、症状に関する全体的な印象（GIS）、及び変化に関する全体的な印象（GIC）に基づく全体的な症状の緩和状況］、Fibroscan®、併用薬、及び有害事象を評価した。

本治験を完了した被験者は、全被験者に odevixibat 120 µg/kg を 1 日 1 回、72 週間投与する、非盲検の継続投与試験（A4250-008 試験）への参加を可能とした。

被験者数：

計画

60～70 例

組入れ

62 例

サンプルサイズの設定

本治験では、評価可能な被験者を各投与群 20 例以上確保するため、計画被験者数を合計 60～70 例とした。各主要評価項目で多重性調整後の検出力を推定するため、各投与群 20 例に設定し、5000 回シミュレーションした結果、各主要評価項目での推定検出力の標準誤差（SE）は 0.7%未満となった。

診断及び主な組入れ基準：

遺伝子検査で PFIC-1 又は PFIC-2（*ATP8B1* 遺伝子又は *ABCB11* 遺伝子で両対立遺伝子病原性変異を有する）であると確定診断された、生後 6 ヵ月以上 18 歳以下かつ体重 5 kg 超の男女を本治験の組入れ候補とした。無作為化前に、少なくとも 7 日間の間隔を空けて採取した 2 検体で、血清中胆汁酸濃度が高値（測定値の平均値が 100 µmol/L 以上）であり、かつ重大なそう痒の既往歴を有し、保護者が記入した eDiary で、無作為化前 2 週間の引っ掻きスコアの平均値が 2 以上（0～4 の尺度）と報告された患者を組み入れた。

主な除外基準は、胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）蛋白の完全な欠如が予測される *ABCB11* 遺伝子の病理学的変異を有する者、スクリーニング期間の開始前 6 ヵ月以内に胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術の手術歴を有する者、過去に肝移植を受けた者又は無作為化後 6 ヵ月以内に肝移植が予定されている者、スクリーニング時の血清中 ALT 値及び総ビリルビン値が基準値上限（ULN）の 10 倍超の者、非代償性肝疾患又は PFIC 以外のコントロール不能で治療抵抗性のそう痒状態を有する者、患者の安全を損なう可能性のある、又は患者が本治験の完了を妨げる可能性のあるその他の状態若しくは異常を有すると判断された者とした。

被験薬、投与量、及び投与方法：

割り付けられた用量に従い、odevixibat 40 又は 120 µg/kg を 1 日 1 回経口投与した。

2 種類のカプセルを使用し、4 つの odevixibat 含有量で提供した。0 号カプセル（odevixibat 200 又は 600 µg 含有）は開封し、食事に振りかけて服用することとした。3 号カプセル（odevixibat 400 又は 1200 µg 含有）は、カプセルごと飲み込むか、それが難しい患者は開封して服用することを可能とした。

対照薬、投与量、及び投与方法：

プラセボを 1 日 1 回経口投与した。

投与期間：

Odevixibat 又はプラセボを経口投与で 1 日 1 回、24 週間投与した。

評価基準：

<u>有効性</u>

主要評価項目：

- 欧州及びその他の地域：ベースラインから投与終了時までに血清中胆汁酸濃度が 70%以上低下した被験者、又は 24 週間の投与後に血清中胆汁酸濃度が 70 µmol/L 以下に到達した被験者の割合
- 米国：24 週間において ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合

副次評価項目：

- 欧州及びその他の地域：24 週間において ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合
- 米国：ベースラインから投与終了時までに血清中胆汁酸濃度が 70%以上低下した被験者、又は 24 週間の投与後に血清中胆汁酸濃度が 70 µmol/L 以下に到達した被験者の割合を、プラセボを投与された被験者での割合と比較する。
- すべての地域：
  - ベースラインから 12 及び 24 週時までの血清中胆汁酸濃度、ALT、及び成長の変化
  - 12 及び 24 週間において PRO 及び ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合
  - 24 週間の投与期間での 4 週間ごとの PRO 及び ObsRO による睡眠パラメータの変化
  - 24 週間において PRO による痒み評価が改善した評価の割合
  - ベースラインから 4、8、12、18、及び 24 週時まで及び 4 週間ごとの ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合

- ベースラインから 4、8、12、18、及び 24 週時まで及び 4 週間ごとの ObsRO による痒み評価（午前及び午後それぞれで）が改善した評価の割合
- 胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植が必要となった被験者数
- 24 週間の投与期間のうち、痒み評価が改善している期間が 50%超であった被験者数及び割合

探索的評価項目：

- 4、12、及び 24 週時の患者／保護者／医師の GIC 及び GIS により評価された全体的な症状緩和の評価
- ベースラインから 4 週時までの血清中胆汁酸濃度の変化量
- ベースラインから 4 週間ごとの ObsRO による引っ掻きの変化
- 以下の項目のベースラインから 4 週間ごとの変化
  - PRO 及び ObsRO による痒み評価（午前）
  - PRO 及び ObsRO による痒み評価（午後）
  - PRO（8 歳以上）及び ObsRO（8 歳未満）による痒み評価を併合したそう痒スコア
  - PRO 及び ObsRO による追加の睡眠パラメータ（例：疲労スコア及び覚醒回数）
- 以下の項目のベースラインから 24 週時までの変化
  - PedsQL
  - 他の生化学マーカー及び胆汁酸合成マーカー［オートタキシン、血漿中 7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン濃度（p-C4）］
  - 小児末期肝疾患（PELD）／末期肝疾患評価モデル（MELD）スコア、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST） 対 血小板比指数（APRI）スコア、及び Fibrosis-4（FIB-4）スコア
  - Fibroscan®で評価した肝線維化（実施可能な場合）
- ベースラインから 4 週時までの血清中 ALT 濃度及びベースラインから 4、12、及び 24 週時までの AST、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GT）、及び総ビリルビンの変化
- 治験終了時のインタビューで質問 1 及び 2 に回答した被験者での、治療終了前 2 週間の ObsRO によるそう痒スコア（平均値）のベースラインからの変化

<u>安全性</u>

安全性評価項目は、有害事象、併用薬の使用、理学的検査、バイタルサイン、臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査、ビタミン A 及び E、25-ヒドロキシビタミン D、INR）、腹部超音波検査とした。肝関連事象は、データ安全性モニタリング委員会（DSMB）による病因の検討及び判定を受けた。

治験薬との因果関係の有無を問わず、無作為化後に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとを治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）と定義した。治験責任（分担）医師は、有害事象の重症度（軽度、中等度、重度）及び治験薬との因果関係［関連なし（unrelated）、多分関連なし（unlikely related）、関連あるかもしれない（possibly related）、多分関連あり（probably related）、明らかに関連あり（definitely related）］を判断した。

薬物動態（PK）

治験薬投与後 4 及び 24 週時、並びに重篤な有害事象が発現した場合、発現後、可能な限り速やかに PK 評価用検体を採取した（体重 10 kg 超の被験者のみ）。

なお、本治験で得られたほとんど血清中薬物濃度は定量下限未満であった。利用可能なデータを他の試験のデータと併合し、その結果を母集団 PK 解析報告書に記載した（[5.3.3.5-1] Population PK Report）。

統計方法：

解析対象集団

以下の解析対象集団を定義した。

- 最大の解析対象集団（FAS）：無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者。有効性解析の主な解析対象集団とし、割り付けた投与に基づき解析した。
- 安全性解析対象集団：無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者。安全性解析に用い、投与された治験薬に基づき解析した。割付と異なる治験薬が投与された場合、当該被験者が最も頻回に投与された治験薬に基づき解析した。

有効性

主要評価項目を以下の地域別に解析した。

- 欧州及びその他の地域：ベースラインから投与終了時までに血清中胆汁酸濃度が 70%以上低下した被験者、又は 24 週間の投与後に血清中胆汁酸濃度が 70 µmol/L（28.6 µg/mL）以下に到達した被験者の割合

  投与終了時の数値として、22 及び 24 週時の平均値を用いた。Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用い、PFIC の病型及び年齢カテゴリーで層別化して、2 用量の odevixibat 群とプラセボ群で比較した。投与終了時のデータが欠測の被験者を上記の改善基準を満たさなかった被験者とした。改善基準を満たした被験者の割合と 95%信頼区間（CI）及びプラセボ群と比較したときのオッズ比と 95%CI、並びに CMH 検定による p 値を算出した。
- 米国：24 週間において ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合。痒み評価の改善を ObsRO の引っ掻きスコアが 1 以下、又はベースラインから 1 ポイント以上の低下と定義した。午前及び午後の評価結果の両方を解析に含めた。

  投与群、ベースラインのそう痒スコア（午前及び午後）、層別化因子（PFIC の病型及び年齢カテゴリー）を含めた共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。間欠的な欠測データ及び投与中止後の計画されていた評価時点の欠測データは、死亡、胆汁内瘻術、胆汁外瘻術、又は肝移植による治療開始後の計画されていた評価時点の欠測データと同様に、痒み評価が改善しなかったものとして扱った。各投与群の最小二乗（LS）平均値及び SE、並びにプラセボ群に対する各 odevixibat 群の LS 平均値の差（SE）、95%CI、及び p 値を算出した。

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

0.025 以下であった場合に odevixibat 40 µg/kg/日群とプラセボ群及び odevixibat 120 µg/kg/日群とプラセボ群をそれぞれ比較して p 値を算出した。

副次評価項目として、血清中胆汁酸、ALT、成長、並びに PRO 及び ObsRO による睡眠パラメータの各評価時点の測定値及びベースラインからの変化を記述統計量で要約した。そう痒に関する追加の評価として、GIC 及び GIS を用いたアンカー法及び分布法に基づき、12 及び 24 週時に臨床的に重大な引っ掻きスコアの低下を達成した被験者の割合、ベースラインから 4、8、12、18、及び 24 週時まで及び 4 週間ごとの痒み評価が改善した評価の割合、並びに痒み評価が改善している期間が 50%超であった被験者の割合を算出した。胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植が必要となった被験者の割合も算出することとした。

探索的評価項目として、GIC 及び GIS、AST、γ-GT、PRO 及び ObsRO による痒み及び引っ掻きスコア、PedsQL、PELD／MELD スコア、APRI スコア、並びに FIB-4 スコアを記述的に解析した。カテゴリカルデータを、適宜、シフト表、又は被験者の割合で示した。

<u>安全性</u>

すべての TEAE、重症度別の TEAE、治験薬と因果関係のある TEAE、治験薬投与後に発現した重篤な有害事象、投与中止又は中断に至った TEAE を示す。なお、治験薬と因果関係のある TEAE には、治験責任（分担）医師によって、治験薬と「関連あるかもしれない」（possibly related）、「多分関連あり」（probably related）、「明らかに関連あり」（definitely related）と判断された TEAE を含めた。

また、注目すべき TEAE として、1）治験実施計画書で規定した臨床検査基準に基づく薬剤性肝障害（DILI）及び肝代償不全が疑われる事象、並びに「薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ」［Standardised MedDRA Query（SMQ）］に該当する肝関連事象（いずれも DSMB による検討を受けた）、2）臨床的に重大な下痢、3）臨床的に推奨されるビタミン補充療法に抵抗性の新に発現又は悪化した脂溶性ビタミン欠乏症を要約した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 23.0 でコード化した。

臨床検査値及びバイタルサインの測定値及びベースラインからの変化量を記述的に解析した。また、臨床検査値を正常範囲に基づきシフト解析した。

2.7.6.8.2 被験者の内訳及びベースライン特性

合計 62 例がプラセボ（20 例）又は odevixibat（合計 42 例、odevixibat 40 µg/kg/日群 23 例、odevixibat 120 µg/kg/日群 19 例）に無作為化された［A4250-005 試験総括報告書（CSR）Table 9］。62 例中 49 例が 24 週間の投与期間を完了した。11 例が耐え難い症状により早期に長期の継続投与試験に移行し、1 例が TEAE、1 例がその他の理由によって治験薬の投与を中止した。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は各投与群間で類似していた。

全 62 例での年齢の中央値（範囲）は 3.2（0.5～15.9）歳であり、50%が男性で、大部分が白人（52 例、84%）であった（表 2.7.6.8-1）。全例が PFIC の診断を受けており、多くが PFIC-2（45 例、73%）であり、17 例（27%）が PFIC-1 であった（表 2.7.6.8-2）。PFIC と診断後の期間の中央値は 1.5 年であった。ベースライン時に使用されていた併用薬の内訳は、ウルソデオキシコー

ル酸（UDCA）が 50 例（81%）、リファンピシンが 41 例（66%）、UDCA 及びリファンピシンが 55 例（89%）であった。

odevixibat 群全体でのベースラインの血清中胆汁酸濃度及び ObsRO よる引っ掻きスコアの平均値は 252.1 µmol/L（103.0 µg/mL）及び 2.90 であり、プラセボ群では、247.5 µmol/L（101.1 µg/mL）及び 2.97 であった（A4250-005 試験 CSR Table 14.2.2.1.1、Table 14.2.2.1.1a、Table 14.2.3.2.1）。

表 2.7.6.8-1 人口統計学的特性（FAS）

Parameter	Placebo N=20	Odevixibat, Once Daily Dosing			Overall N=62
		40 µg/kg N=23	120 µg/kg N=19	All Doses N=42	
Sex, n (%)					
Female	8 (40.0)	12 (52.2)	11 (57.9)	23 (54.8)	31 (50.0)
Male	12 (60.0)	11 (47.8)	8 (42.1)	19 (45.2)	31 (50.0)
Age (years)					
n	20	23	19	42	62
Mean (SD)	3.75 (3.853)	3.86 (3.660)	5.24 (4.188)	4.48 (3.921)	4.25 (3.883)
Median	2.80	3.20	4.90	3.20	3.20
Min, Max	0.5, 15.0	0.6, 15.9	1.0, 13.2	0.6, 15.9	0.5, 15.9
Age Category 1, n (%)					
6 months to 5 years	16 (80.0)	17 (73.9)	14 (73.7)	31 (73.8)	47 (75.8)
6 to 12 years	3 (15.0)	5 (21.7)	4 (21.1)	9 (21.4)	12 (19.4)
13 to 18 years	1 (5.0)	1 (4.3)	1 (5.3)	2 (4.8)	3 (4.8)
Age Category 2, n (%)					
<8 years	18 (90.0)	20 (87.0)	14 (73.7)	34 (81.0)	52 (83.9)
≥8 years	2 (10.0)	3 (13.0)	5 (26.3)	8 (19.0)	10 (16.1)
Race, n (%)					
White[a]	17 (85.0)	18 (78.3)	17 (89.5)	35 (83.3)	52 (83.9)
Black/African American	0	2 (8.7)	0	2 (4.8)	2 (3.2)
Asian	1 (5.0)	0	1 (5.3)	1 (2.4)	2 (3.2)
Other	2 (10.0)	3 (13.0)	1 (5.3)	4 (9.5)	6 (9.7)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	1 (5.0)	0	0	0	1 (1.6)
Not Hispanic or Latino	19 (95.0)	23 (100.0)	19 (100.0)	42 (100.0)	61 (98.4)
Region, n (%)					
Europe	12 (60.0)	13 (56.5)	10 (52.6)	23 (54.8)	35 (56.5)
Rest of World (RoW)	5 (25.0)	8 (34.8)	6 (31.6)	14 (33.3)	19 (30.6)
United States (US)	3 (15.0)	2 (8.7)	3 (15.8)	5 (11.9)	8 (12.9)

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

Note: For patients enrolled at sites outside of France and Germany, age was calculated based on date of birth. For patients from France and Germany, only birth year was collected on the CRF, and age was calculated based on collected age years and months.

a The study population from Middle Eastern countries was included under race category White.

Source: CSR Table 12

表 2.7.6.8-2 ベースライン時の疾患特性（FAS）

Parameter	Placebo N=20	Odevixibat, Once Daily Dosing			Overall N=62
		40 µg/kg N=23	120 µg/kg N=19	All Doses N=42	
Years Since PFIC Diagnosis[a]					
n	20	23	19	42	62
Mean (SD)	2.84 (3.627)	2.28 (2.605)	3.66 (3.824)	2.91 (3.247)	2.89 (3.344)
Median	1.05	1.50	1.60	1.55	1.45
Min, Max	-0.1, 13.3	0.0, 9.0	-0.1, 11.9	-0.1, 11.9	-0.1, 13.3
PFIC type, n (%)					
Type 1	5 (25.0)	7 (30.4)	5 (26.3)	12 (28.6)	17 (27.4)
Type 2	15 (75.0)	16 (69.6)	14 (73.7)	30 (71.4)	45 (72.6)
Pathologic Variants Identified for:					
ABCB11	15 (75.0)	16 (69.6)	14 (73.7)	30 (71.4)	45 (72.6)
ATP8B1	5 (25.0)	7 (31.8)	5 (26.3)	12 (29.3)	17 (27.4)
BSEP Subtype for PFIC-2					
Type 1	6 (40.0)	2 (12.5)	4 (28.6)	6 (20.0)	12 (26.7)
Type 2	9 (60.0)	14 (87.5)	10 (71.4)	24 (80.0)	33 (73.3)
History of Significant Pruritus per Investigator Report, n (%)	19 (95.0)	22 (95.7)	19 (100.0)	41 (97.6)	60 (96.8)
Serum Bile Acid Level >100 µmol/L within 6 Months Prior to Screening, n (%)					
Yes	12 (60.0)	16 (69.6)	14 (73.7)	30 (71.4)	42 (67.7)
No	2 (10.0)	6 (26.1)	2 (10.5)	8 (19.0)	10 (16.1)
Not applicable	6 (30.0)	1 (4.3)	3 (15.8)	4 (9.5)	10 (16.1)
Baseline Use of:					
UDCA	18 (90.0)	19 (82.6)	13 (68.4)	32 (76.2)	50 (80.6)
Rifampicin	17 (85.0)	13 (56.5)	11 (57.9)	24 (57.1)	41 (66.1)
UDCA and/or rifampicin	19 (95.0)	21 (91.3)	15 (78.9)	36 (85.7)	55 (88.7)

BSEP: bile salt export pump; FAS: full analysis set; Max: maximum; Min: minimum; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis; SD: standard deviation; UDCA: ursodeoxycholic acid

Note: Percentages are calculated based on the number of patients with non-missing data.

a Years since PFIC diagnosis was calculated based on date of diagnosis of PFIC and date of informed consent.

Source: CSR Table 14

2.7.6.8.3 有効性の結果

2.7.6.8.3.1 主要評価項目

Odevixibat 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群で、統計学的に有意な血清中胆汁酸濃度の低下及び痒み評価の改善が認められ、欧州及びその他の地域、並びに米国の両方の主要有効性評価項目で odevixibat の有効性が示された。

欧州及びその他の地域での主要評価項目である 22/24 週時に血清中胆汁酸濃度がベースラインから 70%以上低下又は 70 µmol/L 以下（28.6 µg/mL）に到達した被験者の割合は、odevixibat 群全体で 33.3%であり、odevixibat 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群でそれぞれ 43.5%及び 21.1%であった（表 2.7.6.8-3）。プラセボ群で上記の改善基準を満たした被験者はいなかった。片側検定によるプラセボ群との比較では、いずれの odevixibat 群でも統計学的有意に高かった［odevixibat 群全体（片側 p 値：0.0015）、40 µg/kg/日群（片側調整 p 値：0.0015）、120 µg/kg/日群（片側調整 p 値：0.0174）］。

米国での主要評価項目である 24 週間において ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合の平均値は、odevixibat 群全体で 53.5%、40 µg/kg/日群で 58.3%、120 µg/kg/日群で 47.7%であったのに対し、プラセボ群では 28.7%であった（表 2.7.6.8-4）。ANCOVA モデルを用いた解析の結果、いずれの odevixibat 群でもプラセボ群と比較して LS 平均値が統計学的有意に高かった［odevixibat 群全体（片側 p 値：0.0019）、40 µg/kg/日群（片側調整 p 値：0.0019）、120 µg/kg/日群（片側調整 p 値：0.0163）］。

表 2.7.6.8-3　ベースラインから投与終了時までに血清中胆汁酸濃度が 70%以上低下、又は 24 週間の投与後に血清中胆汁酸濃度が 70 µmol/L 以下に到達した被験者の割合（FAS）

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

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

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

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

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

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

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

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

Source: CSR Table 19

表 2.7.6.8-4 24 週間において ObsRO による痒み評価（午前及び午後の併合）が改善した評価の割合（FAS）

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

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

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

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

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

d Based on Levene's test.

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

Source: CSR Table 20

2.7.6.8.3.2 副次評価項目

Odevixibat 投与開始後速やか（投与開始後 4 週間以内）に血清中胆汁酸濃度の低下及び痒み評価の改善が認められ、その後も効果が投与終了まで維持された。これに対し、プラセボ群ではほとんど変化が認められなかった。

ベースライン時の血清中胆汁酸濃度の平均値は、odevixibat 40 µg/kg/日群で 254.5 µmol/L、120 µg/kg/日群で 249.2 µmol/L、プラセボ群で 247.5 µmol/L であった（A4250-005 試験 CSR Table 14.2.2.1.1、Table 14.2.2.1.1a）。ベースラインから 12 週時までの平均変化量は、odevixibat 40 µg/kg/日群で−113.7 µmol/L、120 µg/kg/日群で−106.4 µmol/L であったのに対し、プラセボ群では 7.4 µmol/L であった。ベースラインから 22/24 週時までの平均変化量は、odevixibat 40 µg/kg/日群で−141.5 µmol/L、120 µg/kg/日群で−83.7 µmol/L であったのに対し、プラセボ群では 13.1 µmol/L であった。

24 週間において ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合でも、午前及び午後の両方で、プラセボ群と比較して odevixibat 群で改善が認められた。ObsRO による痒み評価（午前）が改善した評価の割合の平均値は、odevixibat 40 µg/kg/日群で 55.7%、120 µg/kg/日群で 48.9%であったのに対し、プラセボ群で 28.2%であった（A4250-005 試験 CSR Table 22）。また、ObsRO による痒み評価（午後）が改善した評価の割合の平均値は、odevixibat 40 µg/kg/日群で 60.9%、

120 µg/kg/日群で 46.5%であったのに対し、プラセボ群で 29.3%であった（A4250-005 試験 CSR Table 23）。

盲検化された心理測定分析に基づき、臨床的に重大な痒み評価の改善を ObsRO の引っ掻きスコアがベースラインから 1 ポイント以上の低下と定義した。1 ヵ月ごとの引っ掻きスコアを解析した結果、12 週間における ObsRO による痒み評価が改善（ObsRO の引っ掻きスコアがベースラインから 1 ポイント以上低下）した被験者の割合は、odevixibat 40 µg/kg/日群で 52.2%、120 µg/kg/日群で 42.1%であったのに対し、プラセボ群で 10.0%であり、24 週時では、odevixibat 40 µg/kg/日群で 52.2%、120 µg/kg/日群で 31.6%であったのに対し、プラセボ群で 10.5%であった（A4250-005 試験 CSR Table 14.2.2.4）。PRO による痒み評価を完了した 8 歳以上の被験者数が限られていたため（9 例）、本解析ではそう痒スコアでの臨床的に重大な痒み評価の改善を定義できなかった。

本治験中に胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植が必要となった被験者はいなかった。

痒み評価での改善と同様に、odevixibat 投与によって ObsRO による睡眠パラメータも改善した。Odevixibat 群では、寝かしつけが必要であった日数、落ち着かせる必要があった日数、及び保護者が一緒に寝る必要があった日数の割合の平均値が、ベースラインから速やかに低下し、その後も低下し続けた（A4250-005 試験 CSR Figure 8, Table 14.2.2.6.1）。プラセボ群では、これらの睡眠パラメータのベースラインからの変化は小さかった。

上述のとおり、PRO による痒み評価及び睡眠パラメータのデータは限られていた。PRO による評価を完了した 8 歳以上の被験者で、24 週間における PRO による痒み評価が改善した評価の割合の平均値は、odevixibat 40 µg/kg/日群で 68.9%、120 µg/kg/日群で 47.7%であったのに対し、プラセボ群で 31.7%であった（A4250-005 試験 CSR Table 14.2.2.7）。ObsRO による睡眠パラメータの改善と同様に、odevixibat 群では PRO による睡眠パラメータでも、寝つくのが大変であった日数及び朝まで眠るのが大変であった日数の割合の平均値が、ベースラインから低下した。プラセボ群では、これらの睡眠パラメータのベースラインからの変化は小さかった。

ベースラインから 12 及び 24 週時まで成長の変化では、odevixibat 40 µg/kg/日群での改善が最も顕著であり、身長及び体重の平均 Z スコアがプラセボ群と比較して大きく上昇した（A4250-005 試験 CSR Table 26）。プラセボ群では、12 及び 24 週時の両方で身長の平均 Z スコアがベースラインから低下し、体重の平均 Z スコアが若干上昇した。odevixibat 120 µg/kg/日群では、身長の平均 Z スコアが 24 週間の投与期間中維持され、体重の平均 Z スコアが 24 週時に上昇した。

ベースラインから 12 及び 24 週時までの ALT の変化量では、プラセボ群と比較して odevixibat 群で大きく低下した。ベースラインから 12 週時までの平均変化量は、odevixibat 40 µg/kg/日群で−25.9 U/L、120 µg/kg/日群で−13.8 U/L であったのに対し、プラセボ群では 1.7 U/L であった。ベースラインから 24 週時までの平均変化量は、odevixibat 40 µg/kg/日群で−27.9 U/L、120 µg/kg/日群で−25.3 U/L であったのに対し、プラセボ群では 3.7 U/L であった（A4250-005 試験 CSR Table 27）。

2.7.6.8.3.3 探索的評価項目

Odevixibat 投与によって、AST 及び総ビリルビンを含む他の肝生化学的パラメータ及び PELD／MELD スコアも低下し、肝臓の健康状態の改善が認められた。

痒み評価及び睡眠パラメータの改善と同様に、GIC 及び PedsQL による評価も 24 週間の odevixibat 投与によって改善した。

2.7.6.8.4 安全性の結果

2.7.6.8.4.1 曝露状況

eDiary を基に算出した 1 日 1 回投与での服薬遵守割合の中央値は、odevixibat 群全体が 93%、プラセボ群が 99%と全体的に高かった（A4250-005 試験 CSR Table 18）。

投与期間の中央値は、いずれの投与群でも約 24 週間であり、odevixibat 群全体の投与期間の範囲は 4～27.6 週間であった（A4250-005 試験 CSR Table 32）。

2.7.6.8.4.2 有害事象

2.7.6.8.4.2.1 有害事象の概要

本治験で発現した TEAE の概要を投与群別に表 2.7.6.8-5 に示す。

Odevixibat 群全体では、被験者 42 例中 35 例（83%）に 1 件以上の TEAE が発現した。プラセボ群では、20 例中 17 例（85%）に TEAE が発現し、割合は両群で同程度であった。また、TEAE の発現割合は、odevixibat 40 µg/kg/日群（83%）と 120 µg/kg/日群（84%）で同程度であった。治験薬と因果関係のある TEAE の発現割合は、プラセボ群（15%）と比較して odevixibat 群全体（33%）で高く、odevixibat 40 µg/kg/日群（30%）と 120 µg/kg/日群（37%）では同程度であった。大部分の TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係なしと判断された。重症度が重度の TEAE は、odevixibat 群全体で 3 例（7%）に発現し、内訳は odevixibat 40 µg/kg/日群で 1 例（4%）、120 µg/kg/日群で 2 例（11%）であり、プラセボ群では 2 例（10%）に発現した。重篤な有害事象は、odevixibat 群全体で 3 例（7%）、プラセボ群で 5 例（25%）に発現したものの、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。また、odevixibat 120 µg/kg/日群の 1 例が下痢によって治験薬の投与を中止した。本治験で死亡の報告はなかった。

表 2.7.6.8-5 TEAE の概要（安全性解析対象集団）

Patients with Any:	Placebo N=20 n (%)/E	Odevixibat, Once Daily Dosing		
		40 µg/kg N=23 n (%)/E	120 µg/kg N=19 n (%)/E	All Doses N=42 n (%)/E
TEAE	17 (85.0)/80	19 (82.6)/80	16 (84.2)/96	35 (83.3)/176
Drug-related TEAE	3 (15.0)/5	7 (30.4)/14	7 (36.8)/18	14 (33.3)/32
Severe TEAE	2 (10.0)/5	1 (4.3)/2	2 (10.5)/4	3 (7.1)/6
Treatment-emergent SAE	5 (25.0)/12	0	3 (15.8)/4	3 (7.1)/4
Drug-related treatment-emergent SAE	0	0	0	0
TEAEs leading to study treatment interruption	1 (5.0)/1	3 (13.0)/7	6 (31.6)/10	9 (21.4)/17
TEAE leading to study treatment discontinuation	0	0	1 (5.3)/1	1 (2.4)/1
Liver-related TEAE[a]	4 (20.0)/5	5 (21.7)/10	6 (31.6)/7	11 (26.2)/17
Liver decompensation TEAE[a]	0	0	0	0
TEAE leading to death	0	0	0	0
All-cause mortality[b]	0	0	0	0

AE: adverse event; CRF: case report form; E: number of events; n: number of patients with events; SAE: serious adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event

a Liver-related TEAEs and liver decompensation TEAEs were collected and indicated on the AE CRFs.

b Any deaths are reported no matter whether deaths were judged to be caused by TEAEs.

Source: CSR Table 33

2.7.6.8.4.2.2 比較的よくみられる有害事象

本治験で発現した TEAE を投与群別に表 2.7.6.8-6 に示す。

Odevixibat 群全体で最も多く発現した TEAE は下痢（odevixibat 群全体 31%、プラセボ群 5%、以降同順）であり、次いで発熱（29%、25%）、上気道感染（19%、15%）、嘔吐（17%、0%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（14%、5%）、及び血中ビリルビン増加（12%、10%）と続いた。比較的よくみられる TEAE の発現割合は odevixibat 40 µg/kg/日群と 120 µg/kg/日群で同程度であった。

表 2.7.6.8-6 TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo N=20 n (%)	Odevixibat, Once Daily Dosing		
		40 µg/kg N=23 n (%)	120 µg/kg N=19 n (%)	All Doses N=42 n (%)
Patients with any TEAEs	17 (85.0)	19 (82.6)	16 (84.2)	35 (83.3)
血液およびリンパ系障害	1 (5.0)	0	2 (10.5)	2 (4.8)
鉄欠乏性貧血	1 (5.0)	0	0	0
脾腫	0	0	2 (10.5)	2 (4.8)
心臓障害	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
上室性頻脈	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
耳および迷路障害	1 (5.0)	0	2 (10.5)	2 (4.8)
耳痛	1 (5.0)	0	1 (5.3)	1 (2.4)
耳漏	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
眼障害	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
眼脂	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
胃腸障害	6 (30.0)	14 (60.9)	8 (42.1)	22 (52.4)
腹部不快感	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)

表 2.7.6.8-6 TEAE（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo N=20 n (%)	Odevixibat, Once Daily Dosing 40 µg/kg N=23 n (%)	Odevixibat, Once Daily Dosing 120 µg/kg N=19 n (%)	Odevixibat, Once Daily Dosing All Doses N=42 n (%)
腹痛	0	2 (8.7)	1 (5.3)	3 (7.1)
上腹部痛	0	1 (4.3)	1 (5.3)	2 (4.8)
便秘	4 (20.0)	0	0	0
齲歯	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
下痢	1 (5.0)	9 (39.1)	4 (21.1)	13 (31.0)
排便回数増加	1 (5.0)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (4.3)	0	1 (2.4)
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
歯痛	1 (5.0)	0	0	0
嘔吐	0	4 (17.4)	3 (15.8)	7 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (25.0)	9 (39.1)	5 (26.3)	14 (33.3)
インフルエンザ様疾患	0	1 (4.3)	0	1 (2.4)
注射部位腫脹	0	1 (4.3)	0	1 (2.4)
発熱	5 (25.0)	7 (30.4)	5 (26.3)	12 (28.6)
肝胆道系障害	0	1 (4.3)	1 (5.3)	2 (4.8)
胆石症	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
肝腫大	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
黄疸	0	1 (4.3)	0	1 (2.4)
感染症および寄生虫症	12 (60.0)	11 (47.8)	11 (57.9)	22 (52.4)
アデノウイルス感染	1 (5.0)	0	0	0
気管支炎	0	1 (4.3)	0	1 (2.4)
結膜炎	0	1 (4.3)	0	1 (2.4)
耳感染	0	1 (4.3)	0	1 (2.4)
胃腸炎	0	1 (4.3)	0	1 (2.4)
アデノウイルス性胃腸炎	1 (5.0)	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
ウイルス性胃腸炎	1 (5.0)	1 (4.3)	0	1 (2.4)
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	2 (10.0)	0	0	0
手足口病	1 (5.0)	0	0	0
インフルエンザ	2 (10.0)	0	1 (5.3)	1 (2.4)
クレブシエラ感染	0	1 (4.3)	0	1 (2.4)
上咽頭炎	1 (5.0)	1 (4.3)	2 (10.5)	3 (7.1)
中耳炎	0	0	2 (10.5)	2 (4.8)
耳下腺炎	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
処置後感染	0	1 (4.3)	0	1 (2.4)
気道感染	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
鼻炎	0	2 (8.7)	0	2 (4.8)
細菌性副鼻腔炎	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
皮膚カンジダ	1 (5.0)	0	0	0
扁桃炎	1 (5.0)	0	0	0
上気道感染	3 (15.0)	3 (13.0)	5 (26.3)	8 (19.0)
尿路感染	3 (15.0)	1 (4.3)	1 (5.3)	2 (4.8)
ウイルス性下痢	0	1 (4.3)	0	1 (2.4)
ウイルス感染	1 (5.0)	0	1 (5.3)	1 (2.4)
ウイルス性発疹	1 (5.0)	0	0	0

表 2.7.6.8-6 TEAE（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo N=20 n (%)	Odevixibat, Once Daily Dosing 40 µg/kg N=23 n (%)	120 µg/kg N=19 n (%)	All Doses N=42 n (%)
ウイルス性上気道感染	1 (5.0)	2 (8.7)	0	2 (4.8)
傷害、中毒および処置合併症	5 (25.0)	2 (8.7)	0	2 (4.8)
耳介血腫	1 (5.0)	0	0	0
瘢痕	1 (5.0)	0	0	0
引っかき傷	2 (10.0)	1 (4.3)	0	1 (2.4)
皮膚擦過傷	1 (5.0)	0	0	0
脛骨骨折	0	1 (4.3)	0	1 (2.4)
臨床検査	4 (20.0)	7 (30.4)	8 (42.1)	15 (35.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)	3 (13.0)	3 (15.8)	6 (14.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)	2 (8.7)	1 (5.3)	3 (7.1)
抱合ビリルビン増加	0	1 (4.3)	0	1 (2.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (5.0)	1 (4.3)	2 (10.5)	3 (7.1)
血中ビリルビン増加	2 (10.0)	3 (13.0)	2 (10.5)	5 (11.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (10.0)	0	1 (5.3)	1 (2.4)
血中クレアチニン減少	0	1 (4.3)	0	1 (2.4)
血中クレアチニン増加	1 (5.0)	0	0	0
国際標準比増加	1 (5.0)	1 (4.3)	0	1 (2.4)
肝機能検査値上昇	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
肝触知	0	1 (4.3)	0	1 (2.4)
血小板数増加	1 (5.0)	0	1 (5.3)	1 (2.4)
残留製品存在	0	1 (4.3)	0	1 (2.4)
ビタミンＤ減少	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
ビタミンＥ増加	0	1 (4.3)	0	1 (2.4)
体重減少	0	1 (4.3)	0	1 (2.4)
白血球数増加	2 (10.0)	0	0	0
代謝および栄養障害	3 (15.0)	0	3 (15.8)	3 (7.1)
脱水	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
低カルシウム血症	1 (5.0)	0	0	0
低リン酸血症	1 (5.0)	0	0	0
ビタミンＡ欠乏	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
ビタミンＤ欠乏	1 (5.0)	0	2 (10.5)	2 (4.8)
ビタミンＥ欠乏	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
体重増加不良	1 (5.0)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.0)	0	0	0
頚部腫瘤	1 (5.0)	0	0	0
神経系障害	1 (5.0)	0	2 (10.5)	2 (4.8)
浮動性めまい	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
頭痛	1 (5.0)	0	1 (5.3)	1 (2.4)
精神障害	3 (15.0)	0	1 (5.3)	1 (2.4)
不眠症	1 (5.0)	0	0	0
易刺激性	1 (5.0)	0	1 (5.3)	1 (2.4)
選択的摂食障害	1 (5.0)	0	0	0

表 2.7.6.8-6 TEAE（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo N=20 n (%)	Odevixibat, Once Daily Dosing 40 µg/kg N=23 n (%)	 120 µg/kg N=19 n (%)	 All Doses N=42 n (%)
腎および尿路障害	0	2 (8.7)	1 (5.3)	3 (7.1)
着色尿	0	1 (4.3)	0	1 (2.4)
出血性膀胱炎	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
血尿	0	1 (4.3)	0	1 (2.4)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
性器発疹	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (20.0)	3 (13.0)	4 (21.1)	7 (16.7)
咳嗽	3 (15.0)	0	2 (10.5)	2 (4.8)
鼻出血	1 (5.0)	1 (4.3)	1 (5.3)	2 (4.8)
鼻閉塞	0	1 (4.3)	0	1 (2.4)
口腔咽頭痛	1 (5.0)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
鼻漏	0	1 (4.3)	0	1 (2.4)
皮膚および皮下組織障害	6 (30.0)	3 (13.0)	2 (10.5)	5 (11.9)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
おむつ皮膚炎	1 (5.0)	0	0	0
爪変色	1 (5.0)	0	0	0
神経皮膚炎	1 (5.0)	0	0	0
そう痒症	1 (5.0)	2 (8.7)	1 (5.3)	3 (7.1)
発疹	3 (15.0)	0	0	0
小水疱性皮疹	0	1 (4.3)	0	1 (2.4)
外科および内科処置	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
心臓アブレーション	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
血管障害	1 (5.0)	0	0	0
高血圧	1 (5.0)	0	0	0

n: number of patients with events; TEAE: treatment-emergent adverse event
Source: CSR Table 14.3.1.2

2.7.6.8.4.2.3 治験薬との因果関係のある有害事象

本治験で発現した治験薬との因果関係のある TEAE を投与群別に表 2.7.6.8-7 に示す。

Odevixibat 群全体で最も多く発現した治験薬との因果関係のある TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（odevixibat 群全体 10%、プラセボ群 5%、以降同順）、血中ビリルビン増加（10%、5%）、及び下痢（10%、0%）であった。

表 2.7.6.8-7 治験薬と因果関係のある TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo N=20 n (%)	Odevixibat, Once Daily Dosing		
		40 µg/kg N=23 n (%)	120 µg/kg N=19 n (%)	All Doses N=42 n (%)
Patients with any drug-related AE	3 (15.0)	7 (30.4)	7 (36.8)	14 (33.3)
臨床検査	1 (5.0)	3 (13.0)	4 (21.1)	7 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)	2 (8.7)	2 (10.5)	4 (9.5)
血中ビリルビン増加	1 (5.0)	2 (8.7)	2 (10.5)	4 (9.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)	2 (8.7)	1 (5.3)	3 (7.1)
抱合ビリルビン増加	0	1 (4.3)	0	1 (2.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (4.3)	0	1 (2.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
ビタミンD減少	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
胃腸障害	2 (10.0)	2 (8.7)	3 (15.8)	5 (11.9)
下痢	0	2 (8.7)	2 (10.5)	4 (9.5)
腹痛	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
上腹部痛	0	1 (4.3)	0	1 (2.4)
便秘	1 (5.0)	0	0	0
排便回数増加	1 (5.0)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
胆石症	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
肝腫大	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
腎および尿路障害	0	1 (4.3)	0	1 (2.4)
着色尿	0	1 (4.3)	0	1 (2.4)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (4.3)	0	1 (2.4)
そう痒症	0	1 (4.3)	0	1 (2.4)

AE: adverse event; n: number of patients with events; TEAE: treatment-emergent adverse event
Source: CSR Table 35

2.7.6.8.4.2.4 死亡

本治験では、死亡の報告はなかった。

2.7.6.8.4.2.5 その他の重篤な有害事象

24 週間の投与期間に合計 8 例に重篤な有害事象が発現し、内訳は odevixibat 120 µg/kg/日群が 3 例（16%）、プラセボ群が 5 例（25%）であった。Odevixibat 40 µg/kg/日群では重篤な有害事象の発現はなかった。

重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.8-8 に示す。

なお、重篤な有害事象の叙述を A4250-005 試験 CSR Section 14.3.3 に、重篤な有害事象を発現した被験者でのすべての有害事象情報を A4250-005 試験 CSR Listing 16.2.7.1 に示す。

表 2.7.6.8-8 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

Patient ID	Age/Sex/PFIC Type	Treatment-Emergent SAE (Preferred Term)	Start/Stop Day	Relationship	Intensity	Action with Study Drug
120 µg/kg/day Group						
[redacted]	[redacted]2 years/Male/PFIC2	上室性頻脈	D24-26	Not related	Severe	Dose not changed
[redacted]	[redacted]9 years/Female/PFIC2	尿路感染	D116-118	Not related	Mild	Dose not changed
[redacted]	[redacted]3 years/Female/PFIC1	脱水 [a] 肝機能検査値上昇	D67-70 D67-77	Not related	Severe	Dose not changed Drug interrupted
Placebo Group						
[redacted]	[redacted]months/Male/PFIC2	不眠症、体重増加不良、そう痒症	D29-36	Not related	Severe	Dose not changed
		インフルエンザ	D40-43	Not related	Severe	Dose not changed
[redacted]	[redacted]5 years/Female/PFIC2	Ｈ１Ｎ１インフルエンザ 尿路感染	D94-102	Not related	Moderate Mild	Dose not changed
[redacted]	[redacted]months/Male/PFIC1	アデノウイルス性胃腸炎	D79-81	Not related	Moderate	Dose not changed
		ウイルス性上気道感染	D81-82	Not related	Moderate	Dose not changed
[redacted]	[redacted]6 years/Female/PFIC1	耳介血腫、ウイルス感染、発熱	D63-65	Not related	Moderate	Dose not changed
[redacted]	[redacted]years/Male/PFIC1	神経皮膚炎	D127-153	Not related	Moderate	Dose not changed

D: study day; ID: identification; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis; SAE: serious adverse event

a Patient experienced an event of clinically significant diarrhoea.

Source: CSR Table 44

2.7.6.8.4.2.6 その他の重要な有害事象（治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象）

治験薬の投与中止に至った TEAE は 1 例にのみ認められた。本被験者は下痢によって治験薬の投与を中止した。

本被験者は、[redacted]5 歳の女性で、odevixibat 120 µg/kg/日群であった。Day 2、5、及び 7 に軽度又は中等度の下痢を発現したものの、いずれも投薬なしで 24 時間以内に消失した。Day 10 に中等度の下痢が発現し、同時期に中等度の浮動性めまい及び軽度の出血性膀胱炎も発現した。本被験者は浮動性めまいの既往を有しており、組入れ時に継続中であった。Day 10 に塩化ナトリウム、ラニチジン塩酸塩、及びグラニセトロンが投与された。下痢が継続したため、Day 14～16 に racecadotril が投与された。Day 17 に治験薬の投与を中断し、Day 20 には下痢のため、再び治験薬の投与を中断した。Day 28 に治験薬の投与を再開したが、同日に軽度の下痢を再発し、治験薬の投与を中止した。治験責任医師によって、下痢と治験との関連性は「明らかに関連あり」（definitely related）と判断された。

なお、治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した被験者でのすべての有害事象情報を A4250-005 試験 CSR Listing 16.2.7.1 に示す

2.7.6.8.4.2.7 注目すべき有害事象

「薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ」（SMQ）に該当する肝関連事象及び肝代償不全を発現した被験者はいなかった。事前に規定した臨床検査基準に基づき DILI が疑われ、DSMB による検討を受けた事象が、全体で 24 例に 34 件認められ、内訳は odevixibat 40 µg/kg/日群で 23 例中 9 例（39%）に 13 件、120 µg/kg/日群で 19 例中 9 例（47%）に 11 件、プラセボ群で 20 例中 6 例（30%）に 10 件であった。DSMB による検討の結果、いずれの事象も被験者の原疾患又は他の要因に関連するものと判断され、治験薬との因果関係はなかった。

2.7.6.8.4.3 臨床検査

血液学的検査、血液生化学的検査、凝固検査、及び尿検査の結果に、臨床的に重大なベースラインからの変化は認められず、各検査結果は odevixibat を投与された被験者とプラセボを投与された被験者で類似していた。

2.7.6.8.4.4 バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関するその他の所見

バイタルサイン及び腹部超音波検査結果のベースラインからの変化は odevixibat を投与された被験者とプラセボを投与された被験者で類似していた。

2.7.6.8.5 結論

24 週間の投与期間後の血清中胆汁酸濃度がベースラインから 70%以上低下又は 70 µmol/L 以下（28.6 µg/mL）に到達した被験者の割合、並びに ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合は、いずれもプラセボ群と比較して odevixibat 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群で統計学的有意に高かった。血清中胆汁酸濃度及び痒み評価の改善は、odevixibat 投与開始後速やかに認められ、その効果は投与終了まで維持された。副次評価項目及び探索的評価項目の結果は、血清中胆汁酸濃度及び痒み評価の結果と概ね同様であり、睡眠パラメータ、肝生化学的パラメータ、及び QoL などの改善が認められた。

Odevixibat を 40 又は 120 µg/kg で 24 週間投与したときの忍容性は良好であった。大部分の TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、用量制限が必要な事象もなかった。安全性プロファイルは odevixibat 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群で類似していた。

2.7.6.9 A4250-J005 試験：Odevixibat（A4250）の進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）患者における安全性及び有効性を評価する非盲検第 III 相試験（添付資料番号：[5.3.5.1-2]、評価資料）

2.7.6.9.1 試験デザイン及び計画の概要

試験の標題：

Odevixibat（A4250）の進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者における安全性及び有効性を評価する非盲検第 III 相試験

治験実施医療機関：

5 施設（日本）
なお、2 施設では被験者の組入れはなかった。

公表文献：

該当なし

試験期間：

最初の被験者の同意取得日：2023 年 7 月 19 日
中間解析 1 回目（24 週時）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
中間解析 2 回目（48 週時）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発のフェーズ：

第 III 相

目的：

<u>主要目的</u>

1. コホート 1

1） 用量調整期

- 日本人 PFIC-1 及び PFIC-2 患者（生後 6 ヵ月～18 歳未満）に、odevixibat を 1 日 1 回、40 µg/kg を 12 週間、40 µg/kg 又は 120 µg/kg を 12 週間、計 24 週間反復投与したときの有効性を以下の評価項目を用いて評価する。
  - ベースラインから 24 週時までに空腹時血清中胆汁酸濃度が 70%以上低下した被験者、又は 24 週間の投与後に空腹時血清中胆汁酸濃度が 70 µmol/L 以下に到達した被験者の割合
  - 24 週間における痒み評価が改善した評価の割合
- 日本人 PFIC-1 及び PFIC-2 患者（生後 6 ヵ月～18 歳未満）に、odevixibat を 1 日 1 回、40 µg/kg を 12 週間、40 µg/kg 又は 120 µg/kg を 12 週間、計 24 週間反復投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

2） 継続投与期

- 日本人 PFIC-1 及び PFIC-2 患者（生後 6 ヵ月～18 歳未満）に odevixibat 40 µg/kg 又は 120 µg/kg を 1 日 1 回、72 週間投与したときの血清中胆汁酸濃度及び痒み評価に対する長期的な効果を評価する。

- 日本人 PFIC-1 及び PFIC-2 患者（生後 6 ヵ月～18 歳未満）に odevixibat 40 μg/kg 又は 120 μg/kg を 1 日 1 回、72 週間投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

3） 追加投与期

- 日本人 PFIC-1 及び PFIC-2 患者（生後 6 ヵ月～18 歳未満）に odevixibat 40 μg/kg 又は 120 μg/kg を 1 日 1 回、合計 96 週間超投与したときの長期的な効果を評価する。
- 日本人 PFIC-1 及び PFIC-2 患者（生後 6 ヵ月～18 歳未満）に odevixibat 40 μg/kg 又は 120 μg/kg を 1 日 1 回、合計 96 週間超投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

2. コホート 2

1） 用量調整期

- コホート 1 の基準に該当しない日本人 PFIC 患者に、odevixibat を 1 日 1 回、40 μg/kg を 12 週間、40 μg/kg 又は 120 μg/kg を 12 週間、計 24 週間反復投与したときの有効性を以下の評価項目を用いて評価する。
  - ベースラインから 24 週時までの空腹時血清中胆汁酸濃度の変化量
  - ベースラインから 24 週時までのそう痒スコアの変化
- コホート 1 の基準に該当しない日本人 PFIC 患者に、odevixibat を 1 日 1 回、40 μg/kg を 12 週間、40 μg/kg 又は 120 μg/kg を 12 週間、計 24 週間反復投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

2） 継続投与期

- コホート 1 の基準に該当しない日本人 PFIC 患者に、odevixibat 40 μg/kg 又は 120 μg/kg を 1 日 1 回、72 週間投与したときの血清中胆汁酸濃度及び痒み評価に対する長期的な効果を評価する。
- コホート 1 の基準に該当しない日本人 PFIC 患者に、odevixibat 40 μg/kg 又は 120 μg/kg を 1 日 1 回、72 週間投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

3） 追加投与期

- コホート 1 の基準に該当しない日本人 PFIC 患者に、odevixibat 40 μg/kg 又は 120 μg/kg を 1 日 1 回、合計 96 週間超投与したときの長期的な効果を評価する。
- コホート 1 の基準に該当しない日本人 PFIC 患者に、odevixibat 40 μg/kg 又は 120 μg/kg を 1 日 1 回、合計 96 週間超投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

- 以下の評価項目に対する odevixibat の効果を評価する。
  - 睡眠障害（追加投与期を除く）
  - 血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）濃度
  - 胆汁うっ滞及び肝疾患の生化学的マーカー
  - 成長（身長及び体重の成長曲線）
  - 外科的治療（胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植）の必要性

試験方法：

1.　用量調整期（0 週～24 週：Visit 3～9）：

スクリーニング検査で適格基準を満たした被験者は、Visit 3 の翌日（Day 1）から odevixibat 40 μg/kg の 1 日 1 回服用を開始し、12 週間服用した。12 週後（Visit 6）に安全性に問題が認められない場合は原則 120 μg/kg に増量し、12 週間服用した（治験薬は計 24 週間服用した）。12 週時（Visit 6）以降は、被験者の安全性及び忍容性を確認の上、治験責任（分担）医師が odevixibat 40 μg/kg 又は 120 μg/kg を適宜選択した。

1 日用量は、Visit 3 及び Visit 6、並びに Visit 6 以降の各 Visit での体重に基づき決定した。ただし、規定外の Visit で用量変更を行う場合は、当該 Visit の体重に基づき 1 日用量を決定することとした。

2.　継続投与期（24 週～96 週：Visit 10～19）：

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

1 日用量は、各 Visit の体重に基づき決定することとした。ただし、規定外の Visit で用量変更を行う場合は、当該 Visit の体重に基づき 1 日用量を決定することとした。

3.　追加投与期（16 週ごとに Visit を設定し、評価する）：

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

1 日用量は、各 Visit の体重に基づき決定した。ただし、規定外の Visit で用量変更を行う場合は、当該 Visit の体重に基づき 1 日用量を決定することとした。

被験者数：

計画

コホート 1 では 2～3 例（上限なし）、コホート 2 では上限なし

解析［中間解析 1 回目（24 週時）及び中間解析 2 回目（48 週時）］

コホート 1 では 2 例、コホート 2 では 1 例

サンプルサイズの設定

現時点での難病情報センターの報告によると、日本の PFIC-1 及び PFIC-2 の患者数は約 100 例程度である。このように非常に稀な疾患であることから、実施可能性を考慮して、コホート 1 には 2～3 例（上限なし）、コホート 2 には上限なく組み入れる予定とした。

診断及び主な組入れ基準：

選択基準

1.　コホート 1：

Visit 1（同意取得時）において生後 6 ヵ月以上 18 歳未満かつ体重が 5 kg 超であり、遺伝子

検査において *ATP8B1* 遺伝子又は *ABCB11* 遺伝子で両対立遺伝子病原性変異が確認され、PFIC-1 又は PFIC-2 と診断されている日本人男女

2. コホート 2：
   遺伝子検査を実施したが上記 1 に該当しない、Visit 1（同意取得時）において生後 3 ヵ月以上かつ体重が 5 kg 超の日本人 PFIC 患者。
   ただし、コホート 1 の組入れ期間終了後は、コホート 1 に適格な被験者もコホート 2 に組み入れることとした。
3. スクリーニング期間中、少なくとも 7 日間の間隔を空けて採取した 2 検体（Visit 1 と 2）において、血清中胆汁酸濃度が高値（測定値が平均 100 µmol/L 以上）の者
4. 重大なそう痒の既往歴を有し、保護者が記入した日誌で、Visit 3 前の 2 週間の引っ掻き行動の平均スコアが 2 以上（0～4 の尺度）と報告されている者。
   ただし、コホート 2 で被験者が 18 歳以上の場合は、重大なそう痒の既往歴を有し、被験者が記入した日誌で、Visit 3 前の 2 週間の痒みの平均スコアが 2 以上（0～4 の尺度）と報告されている者
5. 患者及び／又は代諾者が同意説明文書（インフォームド・コンセント又は 15 歳未満の場合はアセント）に署名ができる者。治験期間中に 18 歳に達した患者では、試験を継続するために再度同意を取得することとした。
6. 治験薬投与を 24 週間以上継続できると治験責任（分担）医師により判断された者
7. 治験期間を通じて保護者の支援が得られる見込みがある者
   （保護者は両親又は祖父母が望ましい。患者日誌等の質問票に回答する保護者は固定するのが望ましいが、やむを得ない場合は両親又は祖父母であれば変更可能とした）
   なお、コホート 2 については被験者が Visit 1（同意取得時）において 18 歳以上の場合、本治験での保護者の設定を必須としないこととした。
8. 保護者及び規定の年齢に達している患者（8 歳以上）並びに本治験中に 8 歳に達した患者は、治験で求められる患者日誌を使用する意思があり、使用できる者

除外基準

1. 胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）蛋白の完全な欠如が予測される *ABCB11* 遺伝子の病理学的変異を有する者
2. 原疾患以外の種類の肝疾患の既往歴又は合併症を有する者（以下の疾患を含むが、これらに限定されない）：
   1） 胆道閉鎖症（種類を問わない）
   2） 正常な血清中胆汁酸の検査結果によって示される良性の再発性肝内胆汁うっ滞
   3） 画像検査で明らかとなった肝臓がん若しくは肝臓への転移、又はその疑い
   4） 肝生検の組織病理学的検査で示唆された胆汁うっ滞の別の非 PFIC 関連病因
3. 腸内の薬物の吸収、分布、代謝（特に胆汁酸代謝）又は排泄を妨げることが知られているその他の疾患又は状態の既往歴又は合併症（炎症性腸疾患を含むがこれに限定されない）を有する者

4. 静脈内輸液又は栄養療法を必要とする慢性（3 ヵ月超持続）の下痢の既往歴又は合併症を有する者
5. 以下のいずれかを有する者：
   1） ヒト免疫不全ウイルス感染の診断歴
   2） 上記以外で現在発症中の活動性で臨床的に重要な急性又は慢性の感染症
   3） 治験薬の投与開始（Day 1）の 4 週間以内に入院を要した主要な感染症エピソードの既往歴
   4） 治験薬の投与開始（Day 1）の 4 週間以内の非経口抗感染治療
   5） スクリーニング期間の開始前 2 週間以内に経口抗感染治療が完了
6. 同意取得前 5 年以内に悪性腫瘍の診断及び治療歴のある患者（皮膚の基底細胞癌の患者は除く）
7. 腎機能障害を伴う慢性腎臓病の既往歴を有し、かつスクリーニング時の糸球体濾過量が 70 mL/min/1.73 m^2 未満の者
8. スクリーニング期間の開始前 6 ヵ月以内に胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術の手術歴を有する者
9. 過去に肝移植を受けた者又は同意取得後 6 ヵ月以内に肝移植が予定されている者
10. 非代償性肝疾患、凝固障害、臨床的に重要な腹水の既往歴又は合併症、静脈瘤出血、及び／又は脳症を有する者
11. スクリーニング時の国際標準化比（INR）が 1.4 超の者
    （ビタミン K の静脈内投与で治療され、再度の検体採取時に INR が 1.4 以下の場合、患者は組み入れられる可能性がある）
12. スクリーニング時の血清 ALT 値が基準値上限（ULN）の 10 倍超の者
13. 過去 6 ヵ月間の任意の時点で血清 ALT 値が 15×ULN 超であり、その上昇に関する PFIC 以外の原因が確認されていない者
14. スクリーニング時の総ビリルビン値が ULN の 10 倍超の者
15. PFIC 以外のコントロール不能で治療抵抗性のそう痒状態を有する者（例として、治療抵抗性アトピー性皮膚炎又はその他の原発性そう痒性皮膚疾患を含むが、これらに限定されない）
16. 妊娠中若しくは授乳中の者、又は妊娠を希望する者
17. 性的に活発な男性及び女性の場合、治験期間を通じて及びその後 90 日間（同意説明文書への署名時から治験薬の最終投与後 90 日まで）に失敗率が 1%以下の信頼できる避妊法（ホルモン避妊、子宮内避妊具、又は完全な禁欲など）を使用しない者
18. 過去にアルコール又は薬物乱用の既往歴を有する者
    患者は治験期間中、違法薬物及びアルコールの使用を控えることに同意する必要がある。
19. Visit 1（同意取得時）で胆汁酸又は脂質結合樹脂、消化管機能に影響を与える薬物が投与されている者
20. 同意取得前 30 日以内に治験薬を用いる臨床試験に参加した者
21. Visit 1（同意取得時）前 30 日以内又はその他の治験薬の半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間中に、薬物、生物学的製剤又は医療機器に治験的曝露された者

22. 過去に胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害剤で治療されたが、痒みに効果がなかったと担当医が判断した者。
なお、同意取得時点でIBAT阻害剤を服用している場合、同意取得日以降、IBAT阻害剤を中止する必要がある。
23. フェニル酪酸ナトリウムを服用している場合、スクリーニング期間の開始前6ヵ月以内に用法・用量を変更した者（体重変動による用法・用量を変更を除く）
24. 治験責任（分担）医師若しくは治験依頼者により、患者の安全を損なう可能性のある、又は患者の本治験への参加若しくは完了を妨げる可能性のあるその他の状態若しくは異常を有すると判断された者
25. 治験実施医療機関又は治験依頼者の職員及びその家族
26. 治験期間中に手術の予定がある者

被験薬、投与量、及び投与方法：

下記のodevixibatカプセルを使用した。

- 0号カプセル（odevixibat 200 µg含有、ロット番号：[redacted]）
- 0号カプセル（odevixibat 600 µg含有、ロット番号：[redacted]）

本治験では、odevixibatカプセル以外の治験使用薬はなかった。

用量調整期（0週～24週：Visit 3～9）：

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

継続投与期（24週～96週：Visit 10～19）：

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

追加投与期（16週ごとにVisitを設定し、評価する）：

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

1日用量は、各Visitの体重に基づき決定した。ただし、規定外のVisitで用量変更を行う場合は、当該Visitの体重に基づき1日用量を決定することとした。

対照薬、投与量、及び投与方法：

本治験は非盲検試験のため、対照薬は設定しなかった。

投与期間：

用量調整期（0～24週）、継続投与期（24～96週）

評価基準：

有効性（用量調整期）

1. 主要評価項目

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

2. 副次評価項目

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

3. 探索的評価項目

- 患者／保護者／医師の変化に関する全体的な印象（GIC）（PGIC／CaGIC／CGIC）により評価された、4 週時、12 週時及び 24 週時の全体的な症状緩和の評価
- ベースラインから 4 週時までの空腹時血清中胆汁酸濃度の変化
- ベースラインから用量調整期の 4 週間ごとの、ObsRO による引っ掻きの変化
- ベースラインから用量調整期の 4 週間ごとの、PRO 及び ObsRO によるそう痒スコア（夜間）の変化
- ベースラインから用量調整期の 4 週間ごとの、PRO 及び ObsRO によるそう痒スコア（朝）の変化
- ベースラインから 24 週時までの Pediatric Quality of Life Inventory（PedsQL）の変化
- ベースラインから 4 週時までの血清中 ALT 濃度の変化
- ベースラインから 4 週時、12 週時及び 24 週時までの総ビリルビンの変化

- ベースラインから 4 週時、12 週時及び 24 週時までのアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GT）の変化
- ベースラインから 24 週時までの他の生化学マーカー及び胆汁酸合成マーカー［オートタキシン、血漿中 7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン（p-C4）濃度］の変化
- ベースラインから 24 週時までの小児末期肝疾患／末期肝疾患評価モデル（PELD／MELD）スコア、AST 対血小板比指数（APRI）スコア、及び Fibrosis-4（FIB-4）スコアの変化
- Fibroscan®又は超音波エラストグラフィーで評価したベースラインから 24 週時までの肝線維化の変化（実施可能な場合）
- 肝臓関連の死亡と肝代償不全のイベントの発現
- 全死因死亡率

有効性（継続投与期及び追加投与期）

1. 主要評価項目

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

2. 副次評価項目

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

3. 探索的評価項目

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

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

安全性

- 有害事象（重症度及び治験薬との因果関係評価を含む）の評価
- 重篤な有害事象の評価
- 身体所見、併用薬、バイタルサイン、臨床検査結果［血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査、α-フェトプロテイン（AFP）、ビタミン A 及び E、25-ヒドロキシビタミン D、並びに INR を含む］、及び腹部超音波検査

統計方法：

解析対象集団

解析対象集団	定義
同意取得例	同意を取得したすべての被験者
治験組入れ例	治験に組み入れられた被験者
安全性解析対象集団（SAF）	治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者
最大の解析対象集団（FAS）	治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者
治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）	治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱（有効性の結果に影響を及ぼす逸脱）がなかった被験者
薬物濃度解析対象集団	治験薬を投与した被験者のうち、odevixibat 血漿中濃度データが得られた被験者集団