有効性

1. 血清中胆汁酸濃度が低下した被験者の割合（FAS）

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を Visit、コホートごとに算出した。

2. そう痒スコアが改善した評価の割合（FAS）

- コホートごと、Visit ごと、午前／午後／午前及び午後の併合ごと、PRO／ObsRO ごとのそう痒スコアが改善した評価の割合を算出した。なお、痒み評価のうち、午前及び午後の併合に関しては、午前及び午後の併合の平均値とし、どちらか一方が欠測の場合はデータがある方を採用した。

  なお、改善した被験者とは、解析対象のそう痒スコアがベースライン時より 1 ポイント以上減少した症例とした。

3. 各項目の被験者ごとの推移（FAS）

以下について全体及びコホート別にスパゲッティプロットを作成した。

- 血清中胆汁酸濃度（中央測定）
- ALT
- AST
- 総ビリルビン
- 直接ビリルビン
- そう痒スコア（ObsRO／PRO、午前／午後／午前及び午後の併合）

  なお、午前及び午後の併合に関しては日ごとの午前及び午後の平均値を使用した。どちらか一方が欠測の場合はデータがある方を採用した。

安全性

1. 有害事象の要約（SAF）

解析項目：有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、死亡に至った有害事象、死亡に至った副作用

解析内容：コホートごとに、対象例数、発現例数、発現率を算出した。

2. 有害事象の発現状況（SAF）

解析項目：有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、死亡に至った有害事象、死亡に至った副作用、投与の中止に至った有害事象

解析内容：・コホートごと、全期間／用量調整期／継続投与期ごとに、対象例数、発現例数、発現率を算出した。

・症状［器官別大分類（SOC）、基本語（PT）］について、コホートごとに、発現例数及び発現率を算出した。

3. 評価ごとの有害事象の発現状況（SAF）

解析項目：有害事象、副作用

解析内容：・コホートごと、評価（因果関係／重篤性／重症度）ごとに、対象例数、発現例数、発現率を算出した。
・症状（SOC、PT）について、コホートごとに、発現例数及び発現率を算出した。

薬物濃度解析

血漿中薬物濃度の一覧表を作成した（薬物濃度解析対象集団を対象）。

2.7.6.9.2 被験者の内訳及びベースライン特性

被験者背景の要約を表 2.7.6.9-1 に示す。

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

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

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

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

併用薬のうち有害事象に対して使用された薬剤は、コホート 1 の 1 例（被験者番号：[redacted]）で enterococcus faecalis 及び fosfomycin calcium（胃腸炎）、paracetamol、carbocisteine、及び ambroxol hydrochloride（COVID-19）、carbocisteine、levocetirizine dihydrochloride、tranexamic acid、及び paracetamol（上気道感染）、並びに hydrocortisone butyrate（湿疹）であった。他の 1 例（被験者番号：[redacted]）で levocetirizine dihydrochloride（蕁麻疹）、tipepidine hibenzate、carbocisteine、及び procaterol hydrochloride、ambroxol hydrochloride, montelukast、及び tulobuterol（上咽頭炎）、dexamethasone（口内炎）、並びに paracetamol（手足口病）であった。

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

表 2.7.6.9-1 被験者背景の要約（FAS）

	Cohort 1 (N=2)	Cohort 2 (N=1)
Age Category 1 (year)		
3 to 5 months	0 (0.0)	0 (0.0)
6 months to 5 years	1 (50.0)	0 (0.0)
6 to 12 years	1 (50.0)	1 (100.0)
13 to 18 years	0 (0.0)	0 (0.0)
>=19 years	0 (0.0)	0 (0.0)
Age Category 2 (year)		
<8 years	2 (100.0)	0 (0.0)
>=8 years	0 (0.0)	1 (100.0)
Age (year)		
N	2	1
Mean (S.D.)	[redacted]	[redacted] (-)
Median	[redacted]	[redacted]
[Q1 , Q3]	[redacted]	[redacted]
[Min , Max]	[redacted]	[redacted]
Sex		
Male	0 (0.0)	1 (100.0)
Female	2 (100.0)	0 (0.0)
Race		
Japan	2 (100.0)	1 (100.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnicity		
Japan	2 (100.0)	1 (100.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)
Type of PFIC		
PFIC-1 (mutations in the *ATP8B1* gene)	1 (50.0)	1 (100.0)
PFIC-2 (mutations in the *ABCB11* gene)	1 (50.0)	0 (0.0)
PFIC-3 (mutations in the *ABCB4* gene)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)
Medical History		
Yes	1 (50.0)	0 (0.0)
No	1 (50.0)	1 (100.0)
Complications		
Yes	2 (100.0)	1 (100.0)
No	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.9-1 被験者背景の要約（FAS）（続き）

	Cohort 1 (N=2)	Cohort 2 (N=1)
Surgical History		
Yes	0 (0.0)	1 (100.0)
No	2 (100.0)	0 (0.0)
Liver Biopsy		
Yes	1 (50.0)	0 (0.0)
No	1 (50.0)	1 (100.0)
Prior Medications		
Yes	2 (100.0)	1 (100.0)
No	0 (0.0)	0 (0.0)
Concomitant Drug		
Yes	2 (100.0)	1 (100.0)
No	0 (0.0)	0 (0.0)
Weight (kg)		
N	2	1
Mean (S.D.)	10.30 (2.97)	22.20 (-)
Median	10.30	22.20
[Q1 , Q3]	[8.20 , 12.40]	[22.20 , 22.20]
[Min , Max]	[8.2 , 12.4]	[22.2 , 22.2]
Height (cm)		
N	2	1
Mean (S.D.)	73.90 (14.00)	116.00 (-)
Median	73.90	116.00
[Q1 , Q3]	[64.00 , 83.80]	[116.00 , 116.00]
[Min , Max]	[64 , 83.8]	[116 , 116.0]
BMI (kg/m^2)		
N	2	1
Mean (S.D.)	18.84 (1.67)	16.50 (-)
Median	18.84	16.50
[Q1 , Q3]	[17.66 , 20.02]	[16.50 , 16.50]
[Min , Max]	[17.66 , 20.02]	[16.5 , 16.5]

BMI: body mass index; CRF: case report form; FAS: full analysis set; Max: maximum; Min: minimum; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis; Q1: 1st quartile; Q3: 3rd quartile; SD: standard deviation

Source: CSR 表 11.2-1

2.7.6.9.3 有効性の結果

2.7.6.9.3.1 主要評価項目

1) 血清中胆汁酸

ベースラインから 24 週時までに血清中胆汁酸濃度が低下した被験者を表 2.7.6.9-2、血清中胆汁酸濃度の被験者ごとの推移を図 2.7.6.9-1 に示す。

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は、コホート 1 では全期間で 1/2 例（50.0%）であり、24 週時及び 24 週時（平均）で各 1/2 例（50.0%）であった（すべて同一症例、被験者番号：[redacted]）。一方、コホート 2 では全期間で 0/1 例（0.0%）であり、血清中胆汁酸濃度低下の基準に達した被験者はいなかった。

被験者番号：[redacted]（コホート 1）：

本被験者の 24 週時及び 24 週時（平均）の血清中胆汁酸濃度はそれぞれ 298.7 µmol/L 及び 302.7 µmol/L であり、24 週間の投与期間を通して著変は認めらなかった。なお、当初の予定通り測定できないことが途中で判明したため、当該被験者のベースラインは欠測となった。

被験者番号：[redacted]（コホート 1）：

本被験者はベースラインの血清中胆汁酸濃度は 290.0 µmol/L（非空腹時）であった。24 週時及び 24 週時（平均）の血清中胆汁酸濃度はそれぞれ 18.5 µmol/L 及び 38.6 µmol/L であった。

被験者番号：[redacted]（コホート 2）：

本被験者はベースラインの血清中胆汁酸濃度は 248.1 µmol/L であった。24 週時及び 24 週時（平均）の血清中胆汁酸濃度はそれぞれ 189.6 µmol/L 及び 191.7 µmol/L であり低下傾向を示すものの、血清中胆汁酸濃度低下の有効性の基準であ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、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 以下への低下を示すには至らなかった。

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）

Visit	Cohort 1 (N=2 [c]) n (%) of Responders	Cohort 2 (N=1) n (%) of Responders
All [a]	1 (50.0) [d]	0 (0.0)
Week 4	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 8	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 12	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 18	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 22	1 (50.0)	0 (0.0)
Week 24	1 (50.0) [d]	0 (0.0)
Week 24 (Average) [b]	1 (50.0) [d]	0 (0.0)

a FAS: full analysis set.

b Week 4～24 のいずれかで基準に該当した場合 1 例とカウント。

c Week 22 と Week 24 の平均。

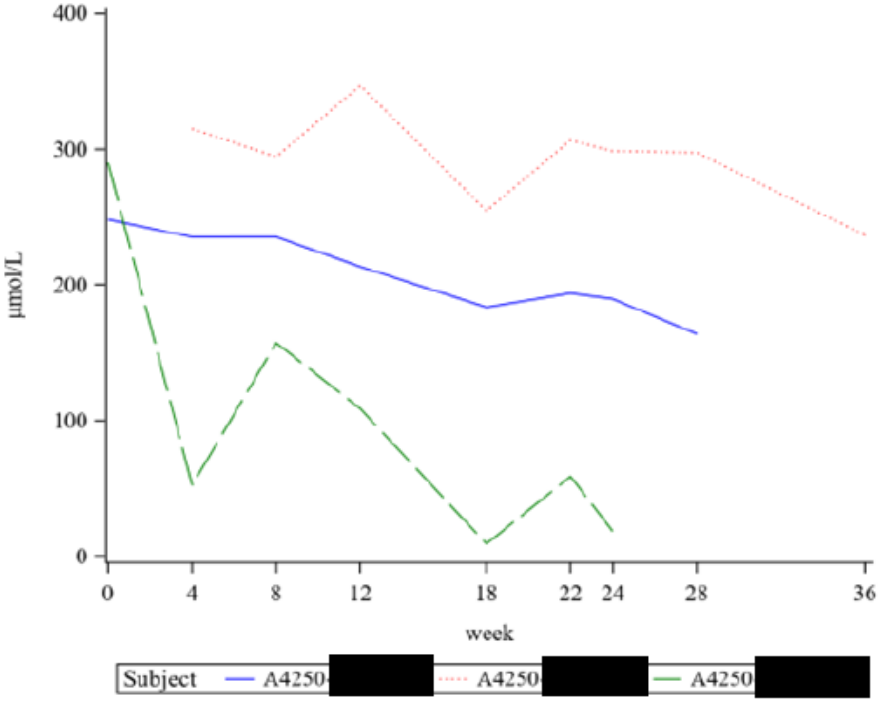
d 1 例の被験者（被験者番号：[redacted]）は、ベースライン（Visit 2 及び Visit 3）欠測のため評価できなかった。他の 1 例の被験者（被験者番号：[redacted]）は Visit 2 の時点で 1 歳未満であり、当該 Visit で必要量の採血ができなかった。このため、ベースラインの血清中胆汁酸濃度は Visit 2 及び Visit 3 の平均値ではなく Visit3 の値とした。

e 評価基準「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」に該当（被験者番号：[redacted]）。

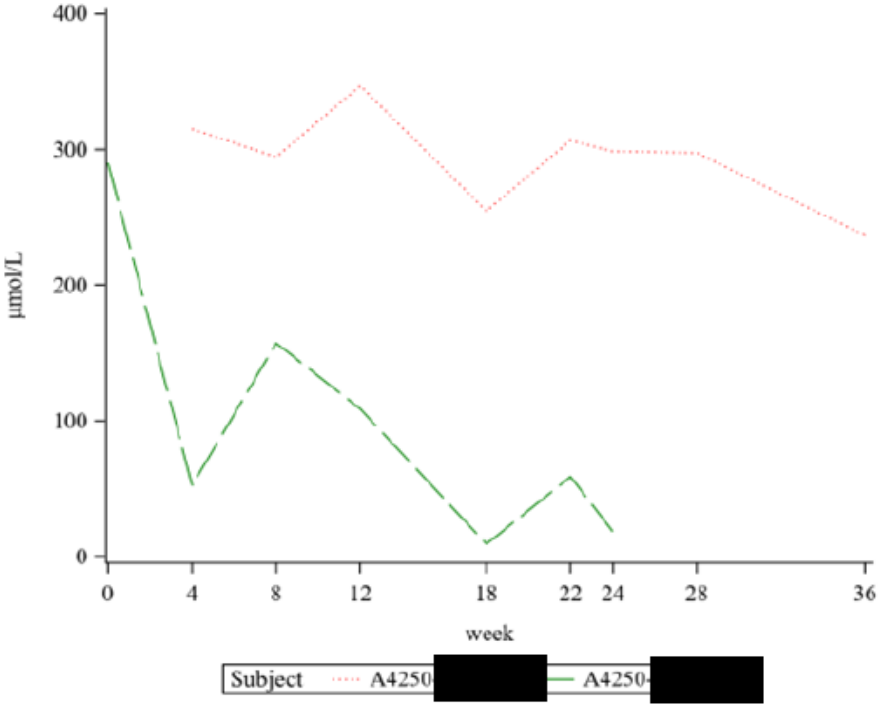
Source: CSR 表 11.4-1

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）

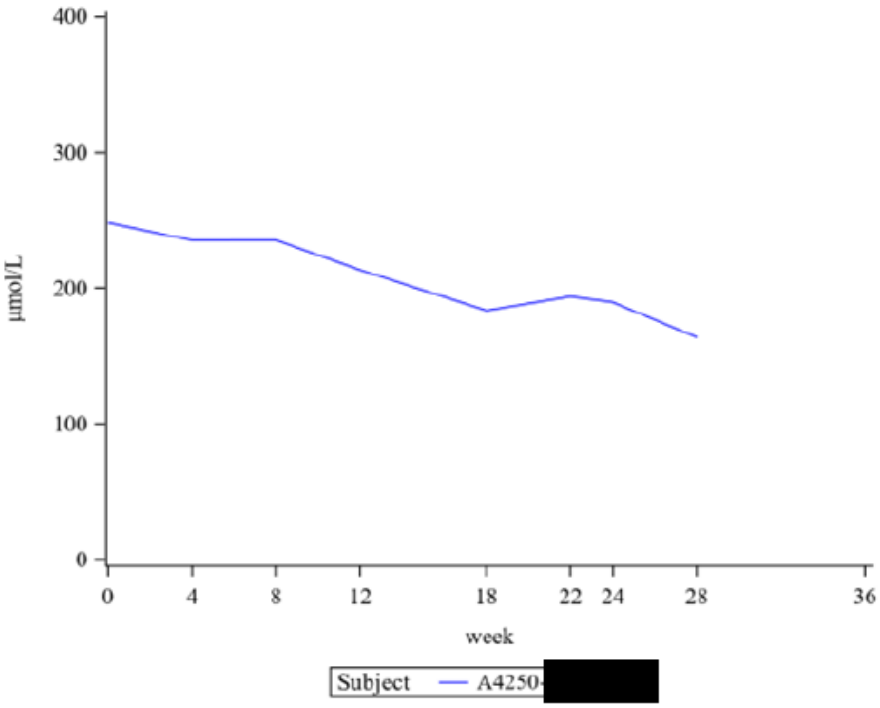
全被験者（Cohort 1+Cohort 2）



Cohort 1



Cohort 2



FAS: full analysis set
Source: CSR 図 11.4-1

2) 痒み評価

被験者ごとの痒み評価が改善した評価の割合（ObsRO）を表 2.7.6.9-3 に示した。

被験者番号：[redacted]（コホート 1）：

24 週間（用量調整期）における痒み評価が改善した評価の割合（ObsRO、午前＋午後）は 0.3%であった。投与開始時から 24 週時まで改善は認められなかった。

被験者番号：[redacted]（コホート 1）

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

被験者番号：[redacted]（コホート 2）

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

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）

Subject No	Cohort	Age (years)	Sex	Visit	Diary Time Point		proportion (%)
[redacted]	Cohort 2	[redacted]	Male	Week 0-4	PM	Based on Rounded Baseline	96.4
						Based on Unrounded Baseline	96.4
					AM	Based on Rounded Baseline	100.0
						Based on Unrounded Baseline	3.6
					AM+PM	Based on Rounded Baseline	98.2
						Based on Unrounded Baseline	50.0
				Week 0-8	PM	Based on Rounded Baseline	98.2
						Based on Unrounded Baseline	98.2
					AM	Based on Rounded Baseline	100.0
						Based on Unrounded Baseline	41.1
					AM+PM	Based on Rounded Baseline	99.1
						Based on Unrounded Baseline	69.6
				Week 0-12	PM	Based on Rounded Baseline	83.3
						Based on Unrounded Baseline	83.3
					AM	Based on Rounded Baseline	85.7
						Based on Unrounded Baseline	31.0
					AM+PM	Based on Rounded Baseline	84.5
						Based on Unrounded Baseline	57.1
				Week 0-16	PM	Based on Rounded Baseline	86.6
						Based on Unrounded Baseline	86.6
					AM	Based on Rounded Baseline	89.3
						Based on Unrounded Baseline	44.6
					AM+PM	Based on Rounded Baseline	87.9
						Based on Unrounded Baseline	65.6
				Week 0-20	PM	Based on Rounded Baseline	79.3
						Based on Unrounded Baseline	79.3
					AM	Based on Rounded Baseline	80.7
						Based on Unrounded Baseline	41.4
					AM+PM	Based on Rounded Baseline	80.0
						Based on Unrounded Baseline	60.4
				Week 0-24	PM	Based on Rounded Baseline	76.2
						Based on Unrounded Baseline	76.2
					AM	Based on Rounded Baseline	78.6
						Based on Unrounded Baseline	36.9
					AM+PM	Based on Rounded Baseline	77.4
						Based on Unrounded Baseline	56.5
[redacted]	Cohort 1	[redacted]	Female	Week 0-4	PM	Based on Rounded Baseline	0.0
						Based on Unrounded Baseline	0.0
					AM	Based on Rounded Baseline	0.0
						Based on Unrounded Baseline	0.0
					AM+PM	Based on Rounded Baseline	0.0
						Based on Unrounded Baseline	0.0
				Week 0-8	PM	Based on Rounded Baseline	0.0
						Based on Unrounded Baseline	0.0
					AM	Based on Rounded Baseline	0.0
						Based on Unrounded Baseline	0.0
					AM+PM	Based on Rounded Baseline	0.0
						Based on Unrounded Baseline	0.0

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）（続き）

Subject No	Cohort	Age (years)	Sex	Visit	Diary Time Point		proportion (%)
				Week 0-12	PM	Based on Rounded Baseline	0.0
						Based on Unrounded Baseline	0.0
					AM	Based on Rounded Baseline	0.0
						Based on Unrounded Baseline	0.0
					AM+PM	Based on Rounded Baseline	0.0
						Based on Unrounded Baseline	0.0
				Week 0-16	PM	Based on Rounded Baseline	0.0
						Based on Unrounded Baseline	0.0
					AM	Based on Rounded Baseline	0.0
						Based on Unrounded Baseline	0.0
					AM+PM	Based on Rounded Baseline	0.0
						Based on Unrounded Baseline	0.0
				Week 0-20	PM	Based on Rounded Baseline	0.0
						Based on Unrounded Baseline	0.0
					AM	Based on Rounded Baseline	0.0
						Based on Unrounded Baseline	0.0
					AM+PM	Based on Rounded Baseline	0.0
						Based on Unrounded Baseline	0.0
				Week 0-24	PM	Based on Rounded Baseline	0.0
						Based on Unrounded Baseline	0.0
					AM	Based on Rounded Baseline	0.6
						Based on Unrounded Baseline	0.6
					AM+PM	Based on Rounded Baseline	0.3
						Based on Unrounded Baseline	0.3
[redacted]	Cohort 1	[redacted]	Female	Week 0-4	PM	Based on Rounded Baseline	0.0
						Based on Unrounded Baseline	0.0
					AM	Based on Rounded Baseline	21.4
						Based on Unrounded Baseline	0.0
					AM+PM	Based on Rounded Baseline	10.7
						Based on Unrounded Baseline	0.0
				Week 0-8	PM	Based on Rounded Baseline	35.7
						Based on Unrounded Baseline	35.7
					AM	Based on Rounded Baseline	55.4
						Based on Unrounded Baseline	42.9
					AM+PM	Based on Rounded Baseline	45.5
						Based on Unrounded Baseline	39.3
				Week 0-12	PM	Based on Rounded Baseline	53.6
						Based on Unrounded Baseline	53.6
					AM	Based on Rounded Baseline	70.2
						Based on Unrounded Baseline	56.0
					AM+PM	Based on Rounded Baseline	61.9
						Based on Unrounded Baseline	54.8
				Week 0-16	PM	Based on Rounded Baseline	59.8
						Based on Unrounded Baseline	59.8
					AM	Based on Rounded Baseline	77.7
						Based on Unrounded Baseline	67.0
					AM+PM	Based on Rounded Baseline	68.8
						Based on Unrounded Baseline	63.4

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）（続き）

Subject No	Cohort	Age (years)	Sex	Visit	Diary Time Point		proportion (%)
				Week 0-20	PM	Based on Rounded Baseline	66.4
						Based on Unrounded Baseline	66.4
					AM	Based on Rounded Baseline	82.1
						Based on Unrounded Baseline	73.6
					AM+PM	Based on Rounded Baseline	74.3
						Based on Unrounded Baseline	70.0
				Week 0-24	PM	Based on Rounded Baseline	70.8
						Based on Unrounded Baseline	70.8
					AM	Based on Rounded Baseline	84.5
						Based on Unrounded Baseline	76.8
					AM+PM	Based on Rounded Baseline	77.7
						Based on Unrounded Baseline	73.8

FAS: full analysis set; ObsRO: observer-reported outcome
Source: CSR 表 11.4-2

2.7.6.9.3.2 副次評価項目

- Visit 別の血清中胆汁酸濃度はコホート 1 の 1 例（被験者番号：[redacted]）では 22、24 週時及び 24 週時（平均）で 70 µmol/L 以下に到達し、著明に減少した。また、他の 1 例（被験者番号：[redacted]）はベースライン欠測のため、その後の比較は行えなかった。コホート 2 の 1 例（被験者番号：[redacted]）ではわずかに減少した。なお、「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」の基準に該当する被験者はみられなかった。
- コホート 1 の 1 例（被験者番号：[redacted]）では ALT が経時的に低下し、ベースライン 135 U/L、24 週時 32 U/L であった。
- コホート 1 の 1 例（被験者番号：[redacted]）は、身長及び体重は各評価時点で標準成長曲線（P50）での値を下回り、BMI は上回っていた。他の 1 例（被験者番号：[redacted]）は、身長はベースラインから 22 週時までは標準成長曲線（P50）での値を下回り、24 週時ではわずかに上回っていた。体重及び BMI は各評価時点で標準成長曲線（P50）での値を上回っていた。コホート 2 の 1 例（被験者番号：[redacted]）は、身長、体重、及び BMI は各評価時点で標準成長曲線（P50）での値を下回っていた。
- 24 週時の PGIC／CaGIC／CGIC（睡眠）は、コホート 1 の 1 例（被験者番号：[redacted]）では患者 A little better／保護者 Moderately better／医師 Moderately better、他の 1 例（被験者番号：[redacted]）では患者－／保護者 Very much better／医師 Very much better であった。コホート 2 の 1 例（被験者番号：[redacted]）では患者 A little better／保護者 A little better／医師 No change であった。なお、コホート 1 の 1 例（[redacted]）は 24 週時点で 8 歳未満であったため、患者による PGIC 評価は行わなかった。
- Visit 別の痒み評価が改善した被験者数（ObsRO、午前及び午後の併合）は、コホート 1 では 12、16、20 及び 24 週時で各 1/2 例（50.0%）、コホート 2 では 4、8 及び 16 週時で各 1/1 例（100.0%）であった。（ObsRO、午前）は、コホート 1 では 8、12、16、20 及び 24 週時

で各 1/2 例（50.0%）、コホート 2 では 8 及び 16 週時で各 1/1 例（100.0%）であった。
（ObsRO、午後）は、コホート 1 では 20 及び 24 週時で各 1/2 例（50.0%）、コホート 2 では 4、8、16 及び 20 週時で各 1/1 例（100.0%）であった。これらの評価時点以外では、痒み評価の改善（ObsRO）はみられなかった。
痒み評価（ObsRO）は、コホート 1 の 1 例（被験者番号：[redacted]）では変化なし、他の 1 例（被験者番号：[redacted]）では改善した。コホート 2 の 1 例（被験者番号：[redacted]）では軽度の改善がみられた。

- 本治験期間中（用量調整期）、肝移植、及び胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術を受けた被験者はいなかった。

2.7.6.9.3.3 継続投与期の有効性

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

2.7.6.9.4 安全性の結果

2.7.6.9.4.1 曝露状況

治験薬投与一覧を表 2.7.6.9-4 に示した。

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

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

なお、データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、3 例の被験者はいずれも継続投与期に移行し、治療期間はコホート 1 の 1 例（被験者番号：[redacted]）では 431 日間、他の 1 例（被験者番号：[redacted]）では 342 日間、コホート 2 の 1 例（被験者番号：[redacted]）では 389 日間であった。

表 2.7.6.9-4 治験薬投与一覧（SAF）

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

SAF: Safety set
Source: CSR 表 11.3-1

2.7.6.9.4.2 有害事象

2.7.6.9.4.2.1 有害事象の概要

有害事象の要約を表 2.7.6.9-5 に示した。

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

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

表 2.7.6.9-5 有害事象の要約（SAF）

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

SAF: Safety set; TEAE: Treatment emergent adverse events
Source: CSR 表 12.2-1

2.7.6.9.4.2.2 比較的よくみられる有害事象

有害事象の発現状況を表 2.7.6.9-6 に示した。

コホート 1 で発現した有害事象（PT）は、乱視、COVID-19、上咽頭炎、膿疱、上気道感染、蕁麻疹が各 1/2 例（50.0%）であった。副作用は報告されなかった（A4250-J005 試験 CSR 表 14.3.1-1）。コホート 2 では有害事象及び副作用は報告されなかった。

表 2.7.6.9-6 有害事象の発現状況（SAF）

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

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAF: Safety set; TEAE: Treatment emergent adverse events
MedDRA Ver 26.0
Source: CSR 表 12.2-2

2.7.6.9.4.2.3 治験薬との因果関係のある有害事象

有害事象の発現状況（因果関係別）を表 2.7.6.9-7 に示した。

コホート 1 では 2/2 例（100.0%）に有害事象が発現し、治験薬との因果関係はすべて「関連なし」であった。コホート 2 では有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.9-7　有害事象の発現状況（因果関係別）（SAF）

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

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAF: Safety set; TEAE: Treatment emergent adverse events
MedDRA Ver 26.0
Source: CSR 表 12.2-3

2.7.6.9.4.2.4 死亡

本治験では、死亡の報告はなかった。

2.7.6.9.4.2.5 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の報告はなかった。

2.7.6.9.4.2.6 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）

本治験では、「他の重要な有害事象」を事前に治験実施計画書中に規定していなかった。なお、試験の中止に至った有害事、及び投与の中止に至った有害事象は報告されなかった。

2.7.6.9.4.2.7 注目すべき有害事象

本治験では、注目すべき有害事象を規定しなかった。

2.7.6.9.4.3 臨床検査

いずれの症例（コホート 1：2/2 例、コホート 2：1/1 例）でも治験期間中に ALT の高値が認められたが、有害事象として報告されるものではなかった。また、当該被験者は肝酵素の上昇による中止基準（治験実施計画書 8.4.1.1 項、12.4.2.3 項）には該当せず、治療を中断、中止、減量等の対応をした被験者はいなかった。

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

その他の臨床検査値には臨床的意義のある変化は認められなかった。

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

腹部超音波検査の結果、肝臓は、コホート 1 の 1 例（被験者番号：[redacted]）はベースライン：Abnormal（Slightly stiff, but not enough to be considered cirrhosis）、24 週時：Normal であった。コホート 2 の 1 例（被験者番号：[redacted]）では、ベースライン：Abnormal（swellings）、24 週時：Normal であった。

コホート 1 の 1 例（被験者番号：[redacted]）ではベースライン、24 週時ともに Normal であった。

2.7.6.9.4.5 継続投与期の安全性

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

いずれのコホートにおいても、注目すべき有害事象（肝機能低下、肝関連事象、脂溶性ビタミン欠乏症、脂溶性ビタミン欠乏症の可能性のある後遺症、臨床的に重要な下痢、及び出血イベント）は報告されなかった。臨床検査値、バイタルサイン、身体所見の評価より、安全性に関する兆候は認められなかった。

2.7.6.9.4.6 結論

本治験の対象疾患である PFIC は希少疾患であり、想定された通り本治験で評価可能であったのはコホート 1 が 2 例、コホート 2 が 1 例のみと非常に少なかったものの、主要評価項目の基準の一つである「24 週間の投与後に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」は、主要コホートであるコホート 1 では 1/2 例（50.0%）（被験者番号：[redacted]）に認められた。また、当該症例では痒み評価（ObsRO）、GIC（引っ掻き／睡眠）でも改善が報告された。なお、症例数が少なく人口統計学的要因や疾患特性との関連は検討できなかった。

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者を対象とし、海外で承認されている用量での治療を実施した本治験において、24 週時に示された有効性が 48 週時まで維持され、安全性にも問題がないことが示された。

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）

2.7.6.10.1 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）の長期有効性及び安全性を評価する非盲検継続投与試験

治験実施医療機関：

合計 32 施設［欧州 16 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、スペイン、イギリス）、米国 7 施設、その他の地域 9 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 9 月 28 日

最後の被験者の 72 週時の完了日：2024 年 2 月 15 日

本治験の組入れは完了し、全被験者が 72 週間の投与期間を完了したか、それまでに中止した。

任意の継続投与期間（継続中）のデータカットオフ日：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>

- コホート 1：PFIC-1 及び PFIC-2 の小児患者を対象として、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。
- コホート 2：（1）A4250-005 試験で不適格となった、又は（2）A4250-005 試験の組入れ期間終了後に A4250-005 試験に適格となった PFIC 患者を対象として、血清中胆汁酸及びそう痒に対する odevixibat の効果を評価する。

<u>副次目的</u>

- Odevixibat 反復投与時の長期安全性及び忍容性を評価する。
- 以下の評価項目に対する odevixibat の効果を評価する。
  - 成長
  - 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
  - 胆汁うっ滞及び肝疾患の生化学的マーカー

試験方法：

本治験は、PFIC 患者に対する odevixibat の長期有効性及び安全性を評価する第 III 相、多施設、非盲検試験であった。2 つのコホートに患者を組み入れた。コホート 1 には、A4250-005 試

験（第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験）に参加した PFIC-1 及び PFIC-2 の小児患者を含めた。コホート 2 には、血清中胆汁酸濃度の上昇及び胆汁うっ滞性そう痒を伴うあらゆる種類の PFIC 患者で、A4250-005 試験で不適格となった、又は A4250-005 試験の組入れ期間終了後に適格となった、年齢不問の患者を含めた。胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術の手術歴を有する患者も最大 40 症例までコホート 2 に参加することができることとした。

治験実施計画書第 6 版改訂の前までは、全被験者は odevixibat 120 µg/kg/日で投与開始することとし、忍容性の問題により 1 日 1 回 40 µg/kg に減量する必要が生じない限り、この用量を維持することとした。治験実施計画書第 6 版改訂後は、odevixibat 40 µg/kg 日で投与開始することとした。治験責任（分担）医師の判断により、本用量でそう痒の改善がみられなかった場合、最初の 12 週間の投与後に 120 µg/kg/日に増量可能とした。

本治験は、8 週間のスクリーニング期間（コホート 2 のみ）、72 週間の投与期間、及び 4 週間のフォローアップ期間から構成された。72 週間の投与期間後、治療継続のための任意の継続投与期間を実施することとした。なお、任意の継続投与期間に移行した被験者は、フォローアップ来院は不要とした。

すべての被験者及び保護者は、痒み、引っ掻き、睡眠障害の評価のため、Albireo 社の患者報告アウトカム（PRO）及び観察者報告アウトカム（ObsRO）を用いて、PRO（8 歳以上の被験者）及び ObsRO（全被験者の保護者）の項目を記載するため、初回来院時に電子日誌（eDiary）を提供された。データの入力は、本治験の最初の 24 週間は 1 日 2 回、その後は各来院前の 21 日間に 1 日 2 回とすることとした。規定の来院では、理学的検査（皮膚及びバイタルサインの評価を含む）、臨床検査［血液学的検査、血液生化学的検査、国際標準化比（INR）、血清中胆汁酸、血漿中 7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン（p-C4）濃度、オートタキシン、α-フェトプロテイン（AFP）、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、及び尿検査を含む）］、Pediatric Quality of Life Inventory（PedsQL）、変化に関する全体的な印象（GIC）、症状に関する全体的な印象（GIS）、Fibroscan®（実施可能な場合）、腹部超音波検査（肝臓及び脾臓）、併用薬、及び有害事象の評価を実施した。

被験者数：

計画

合計約 120 例（各コホート 60 例）

解析

A4250-008 試験で odevixibat を少なくとも 1 回投与された被験者は、コホート 1 で 56 例、コホート 2 で 60 例の計 116 例であった。

サンプルサイズの設定

本治験では正式な仮説検定は実施しなかった。コホート 1 の症例数は、A4250-005 試験の継続であることに基づき設定した。コホート 2 の被験者数 60 例は、当該被験者に対する治療上のベネフィットを評価する実施可能性に基づいて推定された。

診断及び主な組入れ基準：

コホート 1

A4250-005 試験の 24 週間の投与期間を完了した被験者、又は（A4250-005 治験実施計画書第 6 版改訂前で）12 週間以上の投与完了後、被験者／保護者により耐え難い症状であると判断され、中断した被験者をコホート 1 への組入れ対象とした。

主な除外基準は、非代償性肝疾患を有する患者、A4250-005 試験の服薬コンプライアンス不良の患者、又は患者の安全を損なう可能性のある状態又は異常を有すると判断された者とした。

コホート 2

A4250-005 試験で不適格となった、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、体重が 5 kg 以上あり、遺伝子検査にて PFIC と確定診断された年齢不問の男女患者をコホート 2 への組入れ対象とした。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 検体で、血清中胆汁酸濃度が高値（平均値が 100 µmol/L 以上）であり、重大なそう痒の既往歴を有し、保護者が入力した eDiary で、Visit 1 前の 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 PFIC 患者（突発性の PFIC 型を除く）を組み入れた。突発性の PFIC 型の患者は、治験責任（分担）医師の判断により、臨床的に重大なそう痒及び血清中胆汁酸濃度の上昇／胆汁うっ滞を特徴とする新たな症状を発現している必要があった。

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、過去に肝移植を受けた者又は 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アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値又は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者、若しくは患者の本治験への参加又は完了を妨げる可能性のあるその他の状態又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：

Odevixibat を 120 µg/kg/日又は 40 µg/kg/日で 1 日 1 回経口投与した（治験実施計画書第 6 版改訂で、コホート 2 に組み入れる被験者は、40 µg/kg/日から投与を開始し、治験責任（分担）医師の判断でそう痒の改善が認められない場合は 12 週後に 120 µg/kg/日に増量可能とした）。高用量に耐えられない被験者は、特定の条件下で 40 µg/kg/日に減量可能とした。

被験薬は、大きさの異なる 2 つ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、母乳、又は粉ミルク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、それが難しい被験者は開封し、食事に振りかけ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：

該当なし

投与期間：

72 週間の投与期間の後、治療継続のための任意の継続投与期間を設け、本治験薬が各地域／国で市販されるまで継続することができることとした。

評価基準：

有効性

(1) 主要評価項目

欧州及びその他の地域：

72 週間の投与後におけるベースラインからの血清中胆汁酸濃度の変化

米国：

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

(2) 副次評価項目

欧州及びその他の地域：

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

米国：

72 週間の投与後におけるベースラインからの空腹時血清中胆汁酸濃度の変化

全地域：

- ベースラインから 4、12、22、24、36、46、48、60、70、72、及び 76 週時、並びに継続投与期間の各来院時（16 週間ごと）までの血清中胆汁酸濃度の変化
- 0～4 週時、0～12 週時、0～22 週時、0～24 週時、0～36 週時、0～46 週時、0～48 週時、0～60 週時、0～70 週時、及び 0～72 週時までの ObsRO による痒み評価が改善した（痒み評価が改善の定義を満たす）評価の割合、並びに、Visit 1（スクリーニング）から Visit 5（24 週時）までの 4 週間ごとの、及び Visit 12（76 週時）までの痒み評価が改善した評価の割合
- 0～4 週時、0～12 週時、0～22 週時、0～24 週時、0～36 週時、0～46 週時、0～48 週時、0～60 週時、0～70 週時、及び 0～72 週時までの ObsRO による午前及び午後の痒み評価が改善した（痒み評価が改善の定義を満たす）評価の割合、並びに、Visit 1（スクリーニング）から Visit 5（24 週時）までの 4 週間ごとの、及び Visit 5（24 週時）から Visit 12（76 週時）までの各来院時の痒み評価が改善した評価の割合
- 50%超の期間で痒み評価が改善した被験者の割合
- 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
- ベースラインから 12、24、36、48、60、72 週時、及び各来院時（16 週間ごと）まで、並びに任意の継続投与期間中の成長の変化
- ベースラインから 72 週時及び各来院時（16 週間ごと）までの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、Fibrosis-4（FIB-4）スコア、及び小児末期肝疾患（PELD）／末期肝疾患評価モデル（MELD）スコアの変化
- 24、48、及び 72 週時におけるウルソデオキシコール酸（UDCA）及び／又はリファンピシン使用の変化
- 来院時ごとの ObsRO によるそう痒スコアのレスポンダーの割合

(3) 探索的評価項目

- ベースラインから 72 週時及び継続投与期間の各来院時（16 週間ごと）までの血清中 ALT、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GT）、及び総ビリルビン濃度の変化
- 被験者ごとの 72 週間において痒み評価が改善した評価の割合

- ベースラインから 24 週時までの 4 週間ごとの PRO 及び ObsRO による睡眠パラメータの変化、及びその後の各来院の睡眠パラメータの変化
- ベースラインから 72 週時及び継続投与期間の各来院時（16 週間ごと）までの INR、アルブミン、肝酵素、白血球数、血小板数、及び胆汁酸合成マーカー（オートタキシン、p-C4）の変化
- 患者／保護者／医師の GIC 及び GIS により評価された、4、12、24、48、及び 72 週時、並びに継続投与期間の各来院時（16 週間ごと）の全体的な症状緩和の評価
- 以下の項目の、Visit 1（スクリーニング）から 24 週時までの 4 週間ごとの、その後は 24 週時から 76 週時までの各来院のベースラインからの変化
  - PRO 及び ObsRO による午前及び午後それぞれの痒み及び引っ掻きスコア
  - 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
- 以下の項目の、ベースラインから 72 週時までの各来院時及び継続投与期間の各来院時（16 週間ごと）までの変化
  - PedsQL
  - Fibroscan®で評価した肝線維化のステージ（実施可能な場合）
  - 投与後の生検で評価した肝線維化のステージ（実施可能な場合）

安全性

有害事象及び併用薬のモニタリング、理学的検査、バイタルサインの評価、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 及び INR を含む）、腹部超音波検査など、本治験期間を通じて安全性を評価した。肝臓関連事象は、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。

薬物動態（PK）

肝臓関連の有害事象及び肝不全が発現した場合は、PK 評価用検体を可能な限りその発現時に近い時点で採取することとした（スクリーニング期間中の PK 評価用検体の採取は不要とした）。

統計方法：

解析対象集団

有効性及び安全性の解析は、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者と定義された最大の解析対象集団（FAS）を用いて実施した。全 116 例が FAS に含まれ、本治験の唯一の解析対象集団であった。

有効性

有効性の評価は、3 つの試験グループについて提示した：A4250-005 試験で odevixibat 群であったコホート 1 の被験者、当該試験でプラセボ群であったコホート 1 の被験者、及びコホート 2 の被験者。主要有効評価項目は地域別に設定し、以下のように解析することとした。

欧州及びその他の地域：

血清中胆汁酸濃度のベースラインから投与開始後 72 週時（70 及び 72 週時の平均値）までの変化量を記述的に要約した。ベースライン 2（A4250-008 試験での初回投与前の最後の 2 値の平均値）をすべての試験グループの評価に用いた。A4250-005 試験で odevixibat 群であったコホー

ト 1 の被験者では、ベースライン 1 からの変化量に関する追加解析が実施された。ベースライン 1 は、A4250-005 試験の初回投与前の最後 2 回の血清中胆汁酸濃度値の平均値とした。

米国：

72 週間において痒み評価が改善した評価の割合を評価した。痒み評価の改善は、ObsRO の引っ掻きスコアが 1 以下又はベースラインから 1 ポイント以上低下と定義した。この評価項目の解析には、午前及び午後の痒み評価を含めた。痒み評価が改善した評価の割合及び 95%信頼区間（CI）を算出した。A4250-008 試験では、各月の引っ掻きスコアについて、ベースライン 1（A4250-005 試験で odevixibat 群であったコホート 1 の被験者）及びベースライン 2（すべての試験グループ）から 72 週間の治療終了までの変化量を算出した。

欧州及びその他の地域での主要評価項目である血清中胆汁酸濃度の変化は、米国では副次評価項目、米国での主要評価項目である痒み評価は、欧州及びその他の地域では副次評価項目であった。成長、APRI、FIB-4、及び PELD／MELD スコアを含む、その他の副次的な有効性パラメータについては、測定値及びベースラインから各来院時までの変化量の記述統計量を要約した。そう痒の追加評価には、累積週にわたる痒み評価が改善した（痒み評価が改善の定義を満たす）評価の割合、及び 4 週間ごとの痒み評価が改善した評価の割合を含めた。胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植を受けた被験者の割合も要約した。

探索的評価項目として、ALT、AST、γ-GT、総ビリルビン、INR、アルブミン、白血球数、血小板数、及び胆汁酸合成マーカー、PRO 及び ObsRO の痒み及び引っ掻きスコア、PRO 及び ObsRO の睡眠パラメータ、全体的な症状緩和の評価（GIC、GIS）、並びに PedsQL を記述的に要約した。

安全性

治験薬初回投与日以降、治験薬最終投与 28 日後までに発現した又は重症度が悪化した事象を有害事象と定義し、治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の要約表を作成した。すべての TEAE、重症度別及び治験薬との因果関係別の TEAE、重篤な有害事象、並びに投与中止及び投与中断に至った TEAE の要約表を作成した。本治験で定義された以下の注目すべき TEAE も要約した。

1） 治験実施計画書で規定した臨床検査値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、国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）で「薬剤に関連する肝障害−包括的検索」に該当する肝関連事象
2） 臨床的に重大な下痢（21 日間持続する他の原因がない下痢、重篤又は重度と報告された下痢、若しくは治療が必要な脱水症状を伴う下痢）
3） 臨床的に推奨されるビタミン補充療法に抵抗性の新たに発現又は悪化した脂溶性ビタミン欠乏症、脂溶性ビタミン欠乏症の可能性のある続発症

有害事象は ICH MedDRA Version 26.0 でコード化した。

臨床検査データ及びバイタルサインについて、測定値及びベースラインからの変化に関する記述統計量を算出した。臨床検査項目について、基準範囲に基づいてシフト解析を行った。

PK

Odevixibat の PK 評価のための血液検体は、肝不全を含む肝臓関連の TEAE 発現時に可能な限り速やかに採取した［A4250-008 試験総括報告書（CSR）Table 4、Table 5］。臨床検査マニュアルの指示に従って、検体を処理し、検体分析機関に送付した。

2.7.6.10.2　被験者の内訳及び解析対象集団

本治験では合計 116 例に治験薬が投与され、このうち 37 例が A4250-005 試験で odevixibat を投与されており、79 例が本治験で初めて odevixibat を投与された（A4250-005 試験でプラセボ群であった 19 例及び本治験のコホート 2 の 60 例）。

116 例中 83 例（72%）が 72 週間の投与期間を完了し、33 例（28%）が 72 週時までに投与を中止した。72 週時までの主な投与中止理由は、TEAE 及び同意撤回／アセント撤回（各 9 例、8%）であった。72 週間の投与期間を完了した 83 例のうち、74 例が任意の継続投与期間に移行した。継続投与期間に移行しなかった 9 例のうち 7 例は市販薬に切替え、他 2 例の理由は不明であった。データカットオフ時点では、31 例が継続投与期間で odevixibat 投与を継続しており、43 例が継続投与期間での投与を中止した（うち 33 例が市販薬に切替え、1 例は継続投与期間中に発現した TEAE による中止）。

2.7.6.10.3　人口統計学的特性及びベースライン特性

116 例の年齢の中央値は 3.70 歳であり、その範囲は 0.3～26.0 歳であった。被験者の 55%が男性であり、大部分が白人（86%）であった。全被験者が PFIC の中央診断を受けており、そのうちの大部分が PFIC-2 で 65 例（56%）であり、PFIC-1 は 36 例（31%）、PFIC-3 は 7 例（6%）、8 例（7%）が「その他」の PFIC タイプ（PFIC-4 と PFIC-6 が各 2 例、突発性の PFIC 型が 4 例）に分類された。PFIC 診断後の期間の中央値は 2.1 年であった。ベースライン時、大部分の被験者（84%）が UDCA 又はリファンピシンを使用していた。

A4250-008 試験のベースライン時の血清中胆汁酸濃度の平均値は、A4250-005 試験で odevixibat 群であった被験者（137.77 µmol/L）と比較して、A4250-005 試験でプラセボ群であった被験者（280.58 µmol/L）及び本治験のコホート 2 の被験者（220.93 µmol/L）で高かった。A4250-005 試験で odevixibat 群であった被験者の A4250-005 試験時のベースラインと比較すると、当該被験者の血清中胆汁酸濃度の平均値（248.11 µmol/L）は、本治験で初めて odevixibat を投与された被験者と類似していた。同様に、A4250-008 試験のベースライン時の ObsRO による引っ掻きスコアの平均値は、A4250-005 試験でプラセボ群であったコホート 1 の被験者（2.68）及び本治験のコホート 2 の被験者（2.89）と比較して、A4250-005 試験で odevixibat 群であったコホート 1 の被験者（1.84）で低かった。A4250-005 試験で odevixibat 群であった被験者の A4250-005 試験時のベースラインと比較すると、当該被験者の引っ掻きスコアの平均値（2.89）は、本治験で初めて odevixibat を投与された被験者と類似していた。

2.7.6.10.4 有効性の結果

2.7.6.10.4.1 主要評価項目

欧州及びその他の地域での有効性の主要評価項目である、本治験のベースラインから 70/72 週時（70 及び 72 週時の平均値）までの血清中胆汁酸濃度（μmol/L）の変化量を表 2.7.6.10-1 に示す。

欧州及びその他の地域での主要評価項目では、odevixibat 投与により、A4250-008 試験の 70/72 週時まで血清中胆汁酸濃度の持続的低下が認められた。A4250-005 試験で odevixibat 群であったコホート 1 の被験者で、利用可能なデータを有する 28 例では、A4250-005 試験のベースラインから A4250-008 試験の 70/72 週時（96 週間の odevixibat 投与後）までの血清中胆汁酸濃度の平均変化量［標準偏差（SD)］は−139.84（172.070）μmol/L、変化率の中央値は−58%であった。また、A4250-005 試験でプラセボ群であった被験者で、利用可能なデータを有する 15 例では、A4250-008 試験のベースラインから 70/72 週時までの平均変化量（SD）は−104.00（167.318）μmol/L、変化率の中央値は−18%であり、コホート 2 の 43 例では、平均変化量（SD）は−57.97（137.990）μmol/L、変化率の中央値は−25%であった。

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）

Visit Statistic	Cohort 1 Placebo/ Odevixibat[a] (n=19)	Cohort 1 Odevixibat/ Odevixibat[b] (n=37)	Cohort 2[c] (n=60)
Baseline[d]	Baseline of Study A4250-008	Baseline of Study A4250-005	Baseline of Study A4250-008
n	19	37	60
Mean (SD)	280.58 (131.874)	248.11 (129.721)	220.93 (121.015)
Median	277.00	208.00	213.25
Min, max	11, 528	76, 605	7, 468.5
Week 70/72 of Study A4250-008, n	15	28	43
Mean (SD)	164.73 (124.647)	127.73 (131.868)	148.88 (147.416)
Median	171.00	82.50	105.00
Min, max	2.5, 404	1, 375	1.5, 442
Change from baseline[d], n	15	28	43
Mean (SD)	−104.00 (167.318)	−139.84 (172.070)	−57.97 (137.990)
Median	−61.00	−121.00	−46.00
Min, max	−434, 140	−601, 112.5	−426.5, 246.5
% change from baseline, n	15	28	43
Mean (SD)	−16.62 (69.127)	−50.29 (50.342)	−20.07 (105.278)
Median	−18.04	−58.47	−24.83
Min, max	−98.9, 120.7	−99.4, 58.3	−99.5, 541.8

FAS: full analysis set; max: maximum; Min: minimum; n: number of patients; SD: standard deviation

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

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

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

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

Source: CSR Table 22

米国での有効性の主要評価項目である、72 週間において ObsRO による痒み評価が改善した評価の割合（午前及び午後のスコアの併合）を表 2.7.6.10-2 に示す。

米国における主要評価項目では、odevixibat 投与により ObsRO での痒み評価（午前＋午後）で持続的な改善が認められた。A4250-005 試験で odevixibat 群であったコホート 1 の被験者で、引っ掻きスコアが改善した状態で A4250-008 試験に移行した被験者では、A4250-008 試験での継続的な投与中にさらなる改善が観察された。この被験者グループ（利用可能なデータを有する 26 例）では、A4250-008 試験の 72 週間において痒み評価が改善した評価の割合は 39%であった。Odevixibat 未治療の被験者のうち、A4250-005 試験でプラセボ群であったコホート 1 の 12 例と、A4250-008 試験で 72 週間の odevixibat 投与を開始したコホート 2 の利用可能なデータを有する 31 例では、痒み評価が改善した評価の割合はそれぞれ 55%及び 77%であった。

米国での主要評価項目と一致して、odevixibat の投与開始後、引っ掻きスコアのベースラインからの変化量で改善が認められた。A4250-005 試験で odevixibat 群であったコホート 1 の被験者では、A4250-005 試験のベースラインから A4250-008 試験の 71～72 週時（96 週間の odevixibat の投与後）（26 例）の引っ掻きスコアの平均変化量（SD）は−1.88（0.933）であった。A4250-008 試験で初めて odevixibat を投与された被験者での引っ掻きスコアの平均変化量（SD）は、A4250-005 試験でプラセボ群であった被験者及びコホート 2 の被験者で、1～4 週時にそれぞれ−0.52（0.594）（19 例）及び−0.87（0.727）（53 例）であり、71～72 週時でさらに改善し、それぞれ−0.83（0.942）（12 例）及び−1.55（1.477）（31 例）であった。

表 2.7.6.10-2　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）

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

FAS: full analysis set; max: maximum; Min: minimum; n: number of patients; ObsRO: observer-reported outcome; SD: standard deviation

Note: Results for all groups are based on the 72-week treatment period in Study A4250-008.

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

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

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

Source: CSR Table 24

午前及び午後の引っ掻きスコアのそれぞれの結果は、これらを統合したスコアと一致したものであった。A4250-005 試験で odevixibat 群であったコホート 1 の被験者での長期投与期間中も夜間及び昼間の両方で痒みのさらなる改善が認められた。また、A4250-008 試験で odevixibat の投与を開始した被験者でも速やかな改善が認められ、72 週間の odevixibat 投与期間中にその持続が認められた。PRO による痒み評価の結果も ObsRO の結果と一致したものであった。

2.7.6.10.4.2 副次／探索的評価項目

引っ掻きスコア（午前及び午後のスコアを統合）で 1.0 ポイント以上の低下を達成した患者の割合は、心理評価に基づく臨床的に有意な閾値とされ、この結果は痒み症状の改善を裏付けるものであった。A4250-005 試験のベースラインを用いた評価では、A4250-005 試験で odevixibat 群であったコホート 1 の 24 例中 20 例（83%）で 68～72 週時（96 週間の odevixibat 投与後）に引っ掻きスコアで 1 ポイント以上の低下が認められた。A4250-008 試験で初めて odevixibat を投与された被験者では、A4250-005 試験でプラセボ群であったコホート 1 の 13 例中 7 例（54%）、コホート 2 の 31 例中 20 例（65%）が A4250-008 試験のベースラインから 68～72 週時に引っ掻きスコアで 1 ポイント以上の低下を達成していた。

PFIC-1 及び PFIC-2 以外の PFIC タイプを持つ 11 例での評価では、胆汁酸評価でのレスポンダーの割合が高く（11 例中 10 例）、痒み評価でのレスポンダーの割合も高かった（10 例中 9 例）。同様に、そう痒と胆汁酸濃度の上昇を伴って本治験に参加した突発性の PFIC 型患者 4 例中 2 例でも、odevixibat 投与により良好な反応が得られた。

本治験に組み入れられた 116 例中 19 例（16%）が外科的治療を受けた（胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術が 3 例、肝移植が 15 例、この両手術実施が 1 例）。この 19 例中 8 例は 72 週間の投与期間完了後に外科的治療を受けた。外科的治療（胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植）の割合は、A4250-005 試験で odevixibat 群であった 37 例中 5 例（14%）と比較して A4250-008 試験で初めて odevixibat を投与された被験者の 79 例中 14 例（18%）で高かった。被験者の 84%で解析が打ち切られており、odevixibat 投与開始から外科的治療までの期間の中央値はいずれのグループでも算出できなかった。Kaplan-Meier 法では、odevixibat 投与開始後 4 年間に外科的治療（胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植）を受けていない被験者の推定割合は、A4250-005 試験で odevixibat 群であった被験者で 80%、A4250-005 試験でプラセボ群であった被験者で 78%、コホート 2 の被験者で 76%であった。また、4 年後の肝移植を受けていない被験者の推定割合は、それぞれ 90%、83%、及び 77%であった。

コホート 1 及び 2 の両方のグループで、時間の経過とともに成長の追いつきが認められた。A4250-005 試験で odevixibat 群であったコホート 1 の 28 例では、A4250-005 試験のベースラインから A4250-008 試験の 70/72 週時までの平均変化量（SD）は、身長 z スコアで 0.615（0.7262）、体重 z スコアでは 0.557（0.8869）であった。身長及び体重 z スコアの A4250-008 試験のベースラインから 70/72 週時までの平均変化量（SD）は、A4250-005 試験でプラセボ群であったコホート 1 の 15 例ではそれぞれ 0.547（0.5047）及び 0.429（0.8793）であり、コホート 2 の被験者では 0.202（0.6658）（39 例）及び 0.339（0.6557）（40 例）であった。

Odevixibat 投与により、ObsRO による評価では、71～72 週時に睡眠の改善が認められ、すべてのグループにおいて、すべての睡眠パラメータでベースラインからの減少が認められた。

概ね、odevixibat の長期投与により ALT、AST、総ビリルビン値にわずかな改善が認められたが、γ-GT 値の結果と同様に大きなばらつきが認められた。A4250-005 試験で odevixibat 群であったコホート 1 の被験者では、A4250-005 試験のベースラインから A4250-008 試験の 70/72 週時（odevixibat 投与開始から 96 週後）までの平均変化量（SD）は、ALT で−66.72（165.455）U/L（25 例）、AST で−34.88（58.445）U/L（25 例）、γ-GT で−1.08（8.466）U/L（26 例）と減少が認

められた。一方、総ビリルビンでは、A4250-005 試験のベースラインと比較して 70/72 週時で増加が認められた［7.63（74.669）µmol/L、25 例］が、70/72 週時以前及び以降の評価では減少が認められた［88、104、及び 120 週時において、A4250-005 試験のベースラインからの平均変化量（SD）はそれぞれ−14.28（40.896）µmol/L（27 例）、−12.02（42.127）µmol/L（24 例）、及び−13.83（42.826）µmol/L（21 例）］。未治療のグループ（A4250-005 試験でプラセボ群であった被験者及びコホート 2 の被験者）では、ベースラインから 70/72 週時までの平均変化量（SD）は、ALT で−12.79（50.815）U/L（14 例）及び−1.18（64.850）U/L（39 例）、総ビリルビンで−10.56（32.661）µmol/L（14 例）及び−36.78（164.421）µmol/L（40 例）と平均値の減少が認められた。両グループにおいて、γ-GT はベースラインから 70/72 週時までの平均値の増加が認められ、A4250-005 試験でプラセボ群であった被験者での平均変化量は 0.33（4.938）U/L（15 例）、コホート 2 の被験者での平均変化量は 20.39（64.966）U/L（38 例）であった。70/72 週時における AST の結果ではこれら 2 つのグループでばらつきが認められ、A4250-005 試験でプラセボ群であった被験者では平均値の減少が、コホート 2 の被験者では平均値の増加が認められた。すべてのグループにおいて、PELD、APRI、及び FIB-4 スコアではベースラインから 72 週時まで平均値の変化はほとんど認められなかった。コホート 2 のデータ（9 例）に基づくと、MELD スコアの平均値は約 2 ポイント減少した。

PedsQL による評価では、72 週時までにすべてのグループで生活の質（QoL）の改善が認められた。保護者が記入した GIC 及び GIS の結果では、すべてのグループで引っ掻きと睡眠の両方が時間の経過とともに改善していることが示された。

そう痒の重症度及び血清中胆汁酸濃度の低下と一致して、すべてのグループで時間の経過とともにオートタキシン値の減少、p-C4 値の上昇が認められた。

2.7.6.10.5 安全性の結果

PFIC 患者に対する odevixibat 投与の 96 週間以上にわたり忍容性は良好であった。

2.7.6.10.5.1 曝露状況

116 例中、A4250-008 試験で odevixibat を 72 週間以上投与された被験者は 85 例（73%）、96 週間以上投与された被験者は 61 例（53%）であった。最長の投与期間は 4.5 年超であった。

2.7.6.10.5.2 有害事象

2.7.6.10.5.2.1 有害事象の概要

本治験で発現した TEAE の概要をグループ別に表 2.7.6.10-3 に示す。

本治験では死亡は報告されなかった。重篤な有害事象は、116 例中 35 例（30%）で報告され、この内訳は、A4250-005 試験で odevixibat 群であった 7 例（19%）、当該試験でプラセボ群であった 5 例（26%）、コホート 2 の 23 例（38%）であった。データカットオフ日までに、重篤な有害事象のうち 2 件（いずれも下痢）のみが、治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された。

TEAE を発現した被験者の大多数は、本治験を継続した。TEAE により odevixibat 投与を中止した被験者は 116 例中 10 例（9%）であり、この内訳は、A4250-005 試験でプラセボ群であった 3 例（16%）、コホート 2 の 7 例（12%）であった。多く報告された投与中止に至った TEAE は、

血中ビリルビン増加（3 例、3%）、PFIC の悪化／疾患の進行、及び下痢（各 2 例、2%）であった。

表 2.7.6.10-3 TEAE の概要（FAS）

	Cohort 1			
	Placebo/ Odevixibat[a] (n=19)	Odevixibat/ Odevixibat[b] (n=37)	Cohort 2[c] (n=60)	Overall Odevixibat (n=116)
patients with any:	n (%) / E	n (%) / E	n (%) / E	n (%) / E
TEAE	18 (94.7) / 201	37 (100) / 352	57 (95.0) / 449	112 (96.6) / 1002
Drug-related TEAE	8 (42.1) / 15	17 (45.9) / 32	20 (33.3) / 45	45 (38.8) / 92
Severe TEAE	2 (10.5) / 5	3 (8.1) / 5	15 (25.0) / 24	20 (17.2) / 34
Treatment emergent SAE	5 (26.3) / 12	7 (18.9) / 14	23 (38.3) / 41	35 (30.2) / 67
Drug-related serious TEAE	0	1 (2.7) / 1	1 (1.7) / 1	2 (1.7) / 2
TEAE leading to study treatment discontinuation	3 (15.8) / 3	0	7 (11.7) / 9	10 (8.6) / 12
TEAE leading to study treatment interruption	5 (26.3) / 10	14 (37.8) / 27	20 (33.3) / 52	39 (33.6) / 89
TEAE leading to death	0	0	0	0
Liver-related TEAE[d]	10 (52.6) / 20	21 (56.8) / 46	22 (36.7) / 67	53 (45.7) / 133
Liver decompensation TEAE[d]	1 (5.3) / 1	2 (5.4) / 2	2 (3.3) / 3	5 (4.3) / 6
All-cause mortality[e]	0	0	0	0

E: number of events; FAS: full analysis set; n: number of patients with events; SAE: serious adverse event; TEAE: treatment emergent adverse event

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

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

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

d Liver-related TEAEs and liver decompensation TEAEs are collected and documented on the adverse event case report form page.

e Death is reported irrespective of whether it is assessed as caused by a TEAE.

Source: CSR Table 37

2.7.6.10.5.2.2 比較的よくみられる有害事象

本治験で発現した TEAE を表 2.7.6.10-4 に示す。

本治験で最も多く報告された TEAE は、発熱（35 例、30%）、上気道感染（29 例、25%）、血中ビリルビン増加及び下痢（各 28 例、24%）、咳嗽（27 例、23%）並びに COVID-19（22 例、19%）であった。

大部分の TEAE の重症度は軽度から中等度であった。重度の事象は 20 例（17%）に報告され、その内訳は、A4250-005 試験で odevixibat 群であった 3 例（8%）、当該試験でプラセボ群であった 2 例（11%）、コホート 2 の 15 例（25%）であった。

表 2.7.6.10-4 TEAE（FAS）

System Organ Class Preferred Term	Placebo /Odevixibat (A4250-005 /A4250-008) N=19 n (%)/ E	Odevixibat /Odevixibat (A4250-005 /A4250-008) N=37 n (%)/ E	Cohort 2 (A4250-008) N=60 n (%)/ E	Odevixibat Overall N=116 n (%)/ E
Patients with Any TEAEs	18 (94.7)/201	37 (100.0)/352	57 (95.0)/449	112 (96.6)/1002
血液およびリンパ系障害	4 (21.1)/4	6 (16.2)/6	15 (25.0)/19	25 (21.6)/29
貧血	0	1 (2.7)/1	5 (8.3)/5	6 (5.2)/6
凝血異常	0	0	3 (5.0)/5	3 (2.6)/5
溶血	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
鉄欠乏性貧血	1 (5.3)/1	2 (5.4)/2	0	3 (2.6)/3
白血球減少症	0	0	2 (3.3)/2	2 (1.7)/2
リンパ節症	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
好中球減少症	0	0	2 (3.3)/2	2 (1.7)/2
脾腫	2 (10.5)/2	3 (8.1)/3	4 (6.7)/4	9 (7.8)/9
心臓障害	0	1 (2.7)/1	1 (1.7)/1	2 (1.7)/2
狭心症	0	1 (2.7)/1	1 (1.7)/1	2 (1.7)/2
先天性、家族性および遺伝性障害	0	2 (5.4)/2	2 (3.3)/2	4 (3.4)/4
発育性股関節形成不全	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
進行性家族性肝内胆汁うっ滞	0	2 (5.4)/2	1 (1.7)/1	3 (2.6)/3
耳および迷路障害	2 (10.5)/6	4 (10.8)/9	2 (3.3)/2	8 (6.9)/17
耳茸	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
耳垢栓塞	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
耳不快感	1 (5.3)/2	0	0	1 (0.9)/2
耳出血	1 (5.3)/1	1 (2.7)/1	0	2 (1.7)/2
耳痛	1 (5.3)/3	3 (8.1)/3	1 (1.7)/1	5 (4.3)/7
耳漏	0	2 (5.4)/4	0	2 (1.7)/4
眼障害	1 (5.3)/1	3 (8.1)/3	0	4 (3.4)/4
乱視	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
眼痛	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
円錐角膜	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
眼瞼腫脹	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
胃腸障害	10 (52.6)/18	18 (48.6)/44	29 (48.3)/64	57 (49.1)/126
腹部膨満	1 (5.3)/1	1 (2.7)/1	0	2 (1.7)/2
腹痛	1 (5.3)/1	3 (8.1)/4	2 (3.3)/4	6 (5.2)/9
下腹部痛	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
上腹部痛	1 (5.3)/1	0	1 (1.7)/1	2 (1.7)/2
肛門そう痒症	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
アフタ性潰瘍	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
潰瘍性大腸炎	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
便秘	2 (10.5)/2	3 (8.1)/6	4 (6.7)/4	9 (7.8)/12
齲歯	1 (5.3)/1	3 (8.1)/3	1 (1.7)/1	5 (4.3)/5
下痢	2 (10.5)/3	9 (24.3)/17	17 (28.3)/21	28 (24.1)/41
血性下痢	1 (5.3)/1	1 (2.7)/1	0	2 (1.7)/2
腸管皮膚瘻	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
変色便	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
軟便	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
食中毒	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1

表 2.7.6.10-4 TEAE（FAS）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo /Odevixibat (A4250-005 /A4250-008) N=19 n (%)/ E	Odevixibat /Odevixibat (A4250-005 /A4250-008) N=37 n (%)/ E	Cohort 2 (A4250-008) N=60 n (%)/ E	Odevixibat Overall N=116 n (%)/ E
胃腸障害	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
胃食道逆流性疾患	1 (5.3)/1	1 (2.7)/1	0	2 (1.7)/2
歯肉痛	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
血便排泄	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
痔核	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
口腔内出血	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
悪心	0	0	3 (5.0)/4	3 (2.6)/4
非感染性歯肉炎	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
嚥下痛	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
食道静脈瘤出血	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
膵炎	0	1 (2.7)/2	0	1 (0.9)/2
急性膵炎	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
直腸出血	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
小腸閉塞	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
埋伏歯	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
歯痛	1 (5.3)/1	0	2 (3.3)/3	3 (2.6)/4
臍ヘルニア	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
食道静脈瘤	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
嘔吐	2 (10.5)/2	2 (5.4)/2	10 (16.7)/15	14 (12.1)/19
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (36.8)/17	14 (37.8)/27	19 (31.7)/34	40 (34.5)/78
疾患進行	0	0	2 (3.3)/2	2 (1.7)/2
疲労	0	1 (2.7)/1	1 (1.7)/2	2 (1.7)/3
熱感	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
注射部位腫脹	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
発熱	7 (36.8)/17	12 (32.4)/25	16 (26.7)/29	35 (30.2)/71
肝胆道系障害	4 (21.1)/7	10 (27.0)/11	8 (13.3)/9	22 (19.0)/27
胆管炎	0	0	2 (3.3)/2	2 (1.7)/2
胆石症	1 (5.3)/1	1 (2.7)/1	0	2 (1.7)/2
胆汁うっ滞	1 (5.3)/2	0	0	1 (0.9)/2
慢性肝不全	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
肝腫瘤	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
脂肪肝	0	1 (2.7)/1	2 (3.3)/2	3 (2.6)/3
肝腫大	1 (5.3)/1	4 (10.8)/4	1 (1.7)/1	6 (5.2)/6
肝脾腫大	1 (5.3)/1	0	1 (1.7)/1	2 (1.7)/2
高ビリルビン血症	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
黄疸	0	3 (8.1)/3	3 (5.0)/3	6 (5.2)/6
肝障害	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
免疫系障害	2 (10.5)/2	2 (5.4)/3	3 (5.0)/4	7 (6.0)/9
節足動物咬傷アレルギー	0	1 (2.7)/2	0	1 (0.9)/2
アナフィラキシー反応	0	0	1 (1.7)/2	1 (0.9)/2
過敏症	0	1 (2.7)/1	1 (1.7)/1	2 (1.7)/2
季節性アレルギー	2 (10.5)/2	0	1 (1.7)/1	3 (2.6)/3

表 2.7.6.10-4　TEAE（FAS）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo /Odevixibat (A4250-005 /A4250-008) N=19 n (%)/ E	Odevixibat /Odevixibat (A4250-005 /A4250-008) N=37 n (%)/ E	Cohort 2 (A4250-008) N=60 n (%)/ E	Odevixibat Overall N=116 n (%)/ E
感染症および寄生虫症	13 (68.4)/68	28 (75.7)/109	38 (63.3)/119	79 (68.1)/296
ボストン発疹	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
気管支炎	1 (5.3)/1	1 (2.7)/4	3 (5.0)/5	5 (4.3)/10
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (15.8)/3	3 (8.1)/3	16 (26.7)/18	22 (19.0)/24
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
結膜炎	1 (5.3)/1	3 (8.1)/3	0	4 (3.4)/4
耳感染	2 (10.5)/4	2 (5.4)/2	3 (5.0)/3	7 (6.0)/9
蟯虫症	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
胃腸炎	1 (5.3)/2	6 (16.2)/7	6 (10.0)/6	13 (11.2)/15
ウイルス性胃腸炎	1 (5.3)/2	0	2 (3.3)/2	3 (2.6)/4
消化器カンジダ症	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
手足口病	0	3 (8.1)/3	1 (1.7)/1	4 (3.4)/4
ヒトヘルペスウイルス６感染	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
感染	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
伝染性単核症	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
インフルエンザ	0	7 (18.9)/10	8 (13.3)/11	15 (12.9)/21
喉頭炎	0	0	2 (3.3)/3	2 (1.7)/3
下気道感染	1 (5.3)/2	0	2 (3.3)/2	3 (2.6)/4
医療機器使用部位感染	0	1 (2.7)/2	0	1 (0.9)/2
伝染性軟属腫	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
上咽頭炎	3 (15.8)/4	9 (24.3)/16	9 (15.0)/10	21 (18.1)/30
口腔カンジダ症	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
外耳炎	2 (10.5)/2	0	2 (3.3)/2	4 (3.4)/4
中耳炎	2 (10.5)/3	3 (8.1)/9	2 (3.3)/2	7 (6.0)/14
パラインフルエンザウイルス感染	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
爪囲炎	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
咽頭炎	1 (5.3)/1	1 (2.7)/1	1 (1.7)/1	3 (2.6)/3
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (2.7)/2	1 (1.7)/1	2 (1.7)/3
肺炎	1 (5.3)/1	0	2 (3.3)/7	3 (2.6)/8
術後創感染	1 (5.3)/1	1 (2.7)/1	0	2 (1.7)/2
シュードモナス性敗血症	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
気道感染	1 (5.3)/1	2 (5.4)/2	1 (1.7)/3	4 (3.4)/6
ウイルス性気道感染	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
鼻炎	2 (10.5)/2	3 (8.1)/4	0	5 (4.3)/6
ロタウイルス感染	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
敗血症	0	1 (2.7)/1	1 (1.7)/1	2 (1.7)/2
レンサ球菌性化膿性関節炎	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
皮膚感染	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
ストーマ部感染	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
レンサ球菌感染	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
扁桃炎	3 (15.8)/4	3 (8.1)/4	1 (1.7)/1	7 (6.0)/9

表 2.7.6.10-4 TEAE（FAS）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo /Odevixibat (A4250-005 /A4250-008) N=19 n (%)/ E	Odevixibat /Odevixibat (A4250-005 /A4250-008) N=37 n (%)/ E	Cohort 2 (A4250-008) N=60 n (%)/ E	Odevixibat Overall N=116 n (%)/ E
レンサ球菌性扁桃炎	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
上気道感染	7 (36.8)/21	10 (27.0)/19	12 (20.0)/17	29 (25.0)/57
尿路感染	0	1 (2.7)/1	2 (3.3)/4	3 (2.6)/5
水痘	3 (15.8)/3	2 (5.4)/2	3 (5.0)/3	8 (6.9)/8
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
ウイルス感染	1 (5.3)/2	4 (10.8)/5	7 (11.7)/7	12 (10.3)/14
ウイルス性扁桃炎	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
ウイルス性上気道感染	2 (10.5)/2	0	1 (1.7)/1	3 (2.6)/3
外陰腟真菌感染	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
傷害、中毒および処置合併症	3 (15.8)/10	8 (21.6)/9	8 (13.3)/14	19 (16.4)/33
偶発的過量投与	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
動物による引っかき傷	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
節足動物咬傷	0	1 (2.7)/1	1 (1.7)/1	2 (1.7)/2
鎖骨骨折	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
挫傷	1 (5.3)/2	0	0	1 (0.9)/2
転倒	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
足骨折	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
前腕骨折	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
転位骨折	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
性器損傷	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
手骨折	0	0	1 (1.7)/2	1 (0.9)/2
上腕骨骨折	0	1 (2.7)/1	1 (1.7)/1	2 (1.7)/2
免疫反応	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
切開部位炎症	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
靭帯捻挫	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
四肢損傷	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
筋損傷	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
ワクチン接種後発熱	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
処置による疼痛	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
瘢痕	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
引っかき傷	1 (5.3)/1	1 (2.7)/1	0	2 (1.7)/2
皮膚擦過傷	0	1 (2.7)/1	1 (1.7)/1	2 (1.7)/2
皮膚損傷	0	1 (2.7)/1	1 (1.7)/1	2 (1.7)/2
ストーマ部出血	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
上肢骨折	0	0	2 (3.3)/2	2 (1.7)/2
臨床検査	11 (57.9)/27	20 (54.1)/53	29 (48.3)/84	60 (51.7)/164
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (10.5)/3	3 (8.1)/3	6 (10.0)/10	11 (9.5)/16
α１フェトプロテイン増加	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3)/1	2 (5.4)/2	5 (8.3)/10	8 (6.9)/13
胆汁酸増加	0	2 (5.4)/2	2 (3.3)/2	4 (3.4)/4

表 2.7.6.10-4 TEAE（FAS）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo /Odevixibat (A4250-005 /A4250-008) N=19 n (%)/ E	Odevixibat /Odevixibat (A4250-005 /A4250-008) N=37 n (%)/ E	Cohort 2 (A4250-008) N=60 n (%)/ E	Odevixibat Overall N=116 n (%)/ E
抱合ビリルビン増加	1 (5.3)/1	0	3 (5.0)/6	4 (3.4)/7
血中アルカリホスファターゼ増加	0	3 (8.1)/4	0	3 (2.6)/4
血中ビリルビン増加	4 (21.1)/6	10 (27.0)/17	14 (23.3)/21	28 (24.1)/44
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (10.5)/2	1 (2.7)/1	1 (1.7)/1	4 (3.4)/4
血中クレアチニン減少	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
血中リン増加	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
血中ナトリウム減少	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
血中ナトリウム増加	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
心雑音	0	1 (2.7)/1	2 (3.3)/2	3 (2.6)/3
凝固時間延長	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (3.3)/2	2 (1.7)/2
ヘモグロビン減少	2 (10.5)/2	0	0	2 (1.7)/2
肝酵素上昇	0	2 (5.4)/2	0	2 (1.7)/2
国際標準比増加	3 (15.8)/3	5 (13.5)/7	11 (18.3)/13	19 (16.4)/23
肝機能検査異常	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
肝機能検査値上昇	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
リンパ節触知	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
好中球数減少	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
尿中亜硝酸塩陽性	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
血小板数増加	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
プロトロンビン時間延長	1 (5.3)/1	0	1 (1.7)/1	2 (1.7)/2
ＲＳウイルス検査陽性	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
トランスアミナーゼ上昇	0	2 (5.4)/2	3 (5.0)/4	5 (4.3)/6
尿中ケトン体陽性	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
ビタミンＡ減少	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
ビタミンＡ増加	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
ビタミンＤ減少	1 (5.3)/1	2 (5.4)/4	2 (3.3)/2	5 (4.3)/7
ビタミンＥ減少	1 (5.3)/2	0	3 (5.0)/3	4 (3.4)/5
体重減少	0	1 (2.7)/1	2 (3.3)/2	3 (2.6)/3
尿中白血球陽性	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
代謝および栄養障害	1 (5.3)/1	8 (21.6)/8	16 (26.7)/22	25 (21.6)/31
食欲減退	0	2 (5.4)/2	1 (1.7)/1	3 (2.6)/3
脱水	0	0	3 (5.0)/3	3 (2.6)/3
低カルシウム血症	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
過小食	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
鉄欠乏	0	1 (2.7)/1	2 (3.3)/2	3 (2.6)/3
マグネシウム欠乏	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
ビタミンＤ欠乏	1 (5.3)/1	2 (5.4)/2	8 (13.3)/9	11 (9.5)/12
ビタミンＥ欠乏	0	2 (5.4)/2	3 (5.0)/3	5 (4.3)/5
ビタミンＫ欠乏	0	1 (2.7)/1	1 (1.7)/1	2 (1.7)/2

表 2.7.6.10-4 TEAE（FAS）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo /Odevixibat (A4250-005 /A4250-008) N=19 n (%)/ E	Odevixibat /Odevixibat (A4250-005 /A4250-008) N=37 n (%)/ E	Cohort 2 (A4250-008) N=60 n (%)/ E	Odevixibat Overall N=116 n (%)/ E
筋骨格系および結合組織障害	2 (10.5)/3	0	4 (6.7)/4	6 (5.2)/7
骨嚢腫	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
筋肉痛	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
変形性関節症	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
四肢痛	1 (5.3)/1	0	1 (1.7)/1	2 (1.7)/2
低身長	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
弾発指	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
神経系障害	1 (5.3)/3	2 (5.4)/3	4 (6.7)/6	7 (6.0)/12
失読症	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
てんかん	0	0	1 (1.7)/2	1 (0.9)/2
頭痛	1 (5.3)/2	0	2 (3.3)/3	3 (2.6)/5
神経痛	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
眼振	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
末梢神経病変	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
痙攣発作	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
製品の問題	1 (5.3)/2	0	0	1 (0.9)/2
医療機器位置異常	1 (5.3)/2	0	0	1 (0.9)/2
精神障害	3 (15.8)/5	4 (10.8)/6	2 (3.3)/3	9 (7.8)/14
不安	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
自閉症スペクトラム障害	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
行動障害	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
うつ病	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
遺尿	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
幻覚	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
不眠症	0	2 (5.4)/2	0	2 (1.7)/2
易刺激性	1 (5.3)/1	2 (5.4)/2	0	3 (2.6)/3
睡眠障害	1 (5.3)/1	0	1 (1.7)/1	2 (1.7)/2
チック	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
腎および尿路障害	1 (5.3)/1	3 (8.1)/3	6 (10.0)/7	10 (8.6)/11
急性腎障害	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
膀胱機能障害	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
排尿困難	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
血尿	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
水腎症	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
ケトン尿	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
腎結石症	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
蛋白尿	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
腎嚢胞	0	1 (2.7)/1	2 (3.3)/2	3 (2.6)/3
生殖系および乳房障害	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
陰茎浮腫	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1

表 2.7.6.10-4 TEAE（FAS）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo /Odevixibat (A4250-005 /A4250-008) N=19 n (%)/ E	Odevixibat /Odevixibat (A4250-005 /A4250-008) N=37 n (%)/ E	Cohort 2 (A4250-008) N=60 n (%)/ E	Odevixibat Overall N=116 n (%)/ E
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (42.1)/17	19 (51.4)/35	18 (30.0)/39	45 (38.8)/91
アデノイド肥大	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
喘息	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
咳嗽	4 (21.1)/6	13 (35.1)/23	10 (16.7)/14	27 (23.3)/43
鼻出血	1 (5.3)/2	3 (8.1)/5	6 (10.0)/15	10 (8.6)/22
鼻閉	1 (5.3)/1	0	2 (3.3)/2	3 (2.6)/3
鼻中隔彎曲	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
口腔咽頭痛	2 (10.5)/6	2 (5.4)/3	1 (1.7)/1	5 (4.3)/10
呼吸障害	1 (5.3)/1	1 (2.7)/1	0	2 (1.7)/2
鼻漏	1 (5.3)/1	3 (8.1)/3	2 (3.3)/2	6 (5.2)/6
くしゃみ	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
喘鳴	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
皮膚および皮下組織障害	5 (26.3)/9	14 (37.8)/19	14 (23.3)/16	33 (28.4)/44
皮膚炎	1 (5.3)/1	0	1 (1.7)/1	2 (1.7)/2
アレルギー性皮膚炎	1 (5.3)/2	0	0	1 (0.9)/2
アトピー性皮膚炎	0	2 (5.4)/2	0	2 (1.7)/2
湿疹	1 (5.3)/1	2 (5.4)/3	2 (3.3)/2	5 (4.3)/6
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
多汗症	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
そう痒症	3 (15.8)/4	7 (18.9)/10	7 (11.7)/8	17 (14.7)/22
乾癬	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
発疹	0	1 (2.7)/1	2 (3.3)/2	3 (2.6)/3
皮膚出血	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
皮膚病変	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
蕁麻疹	0	2 (5.4)/2	0	2 (1.7)/2

AE: adverse event; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; E: number of events; FAS: full analysis set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: number of patients with events; TEAE: treatment emergent adverse event

Note: A treatment emergent adverse event (TEAE) is an adverse event (AE) that begins (or a pre-existing AE that worsens) on or after the first dose date of study drug, and up to 28 days following the last dose of drug.

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

If causality is missing, data are imputed to the worst category.

MedDRA Ver. 26.0

Source: CSR Table 14.3.1.2

2.7.6.10.5.2.3 治験薬との因果関係のある有害事象

治験薬と因果関係のある TEAE を表 2.7.6.10-5 に示す。

全体として、116 例中 45 例（39%）に治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE が発現し、その内訳は、A4250-005 試験で odevixibat 群であった 17 例（46%）、当該試験でプラセボ群であった 8 例（42%）、コホート 2 の 20 例（33%）であった。最も多く報告された治験薬と関連ありと判断された TEAE（発現割合 5%以上）は、下痢（14 例、12%）、血中

ビリルビン増加（12 例、10%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（7 例、6%）であった。

表 2.7.6.10-5 治験薬と因果関係のある TEAE（FAS）

System Organ Class Preferred Term	Placebo /Odevixibat (A4250-005 /A4250-008) N=19 n (%)/ E	Odevixibat /Odevixibat (A4250-005 /A4250-008) N=37 n (%)/ E	Cohort 2 (A4250-008) N=60 n (%)/ E	Odevixibat Overall N=116 n (%)/ E
Patients with Any Drug-Related TEAEs	8 (42.1)/15	17 (45.9)/32	20 (33.3)/45	45 (38.8)/92
胃腸障害	1 (5.3)/2	7 (18.9)/8	12 (20.0)/16	20 (17.2)/26
腹部膨満	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
腹痛	0	1 (2.7)/2	1 (1.7)/1	2 (1.7)/3
上腹部痛	1 (5.3)/1	0	1 (1.7)/1	2 (1.7)/2
便秘	0	1 (2.7)/1	1 (1.7)/1	2 (1.7)/2
下痢	0	4 (10.8)/4	10 (16.7)/11	14 (12.1)/15
軟便	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
食道静脈瘤出血	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
嘔吐	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
熱感	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
肝胆道系障害	2 (10.5)/3	5 (13.5)/5	2 (3.3)/2	9 (7.8)/10
胆石症	1 (5.3)/1	1 (2.7)/1	0	2 (1.7)/2
肝腫瘤	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
脂肪肝	0	1 (2.7)/1	1 (1.7)/1	2 (1.7)/2
肝腫大	1 (5.3)/1	1 (2.7)/1	0	2 (1.7)/2
肝脾腫大	1 (5.3)/1	0	1 (1.7)/1	2 (1.7)/2
肝障害	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
臨床検査	5 (26.3)/9	10 (27.0)/16	7 (11.7)/21	22 (19.0)/46
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (10.5)/3	1 (2.7)/1	4 (6.7)/4	7 (6.0)/8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3)/1	0	3 (5.0)/3	4 (3.4)/4
抱合ビリルビン増加	1 (5.3)/1	0	1 (1.7)/1	2 (1.7)/2
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
血中ビリルビン増加	2 (10.5)/3	6 (16.2)/9	4 (6.7)/7	12 (10.3)/19
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (3.3)/2	2 (1.7)/2
肝酵素上昇	0	2 (5.4)/2	0	2 (1.7)/2
国際標準比増加	0	0	2 (3.3)/3	2 (1.7)/3
肝機能検査異常	0	1 (2.7)/1	0	1 (0.9)/1
ビタミンD減少	0	1 (2.7)/2	0	1 (0.9)/2
体重減少	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
代謝および栄養障害	0	0	2 (3.3)/3	2 (1.7)/3
ビタミンD欠乏	0	0	2 (3.3)/2	2 (1.7)/2
ビタミンE欠乏	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1

表 2.7.6.10-5 治験薬と因果関係のある TEAE（FAS）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo /Odevixibat (A4250-005 /A4250-008) N=19 n (%)/ E	Odevixibat /Odevixibat (A4250-005 /A4250-008) N=37 n (%)/ E	Cohort 2 (A4250-008) N=60 n (%)/ E	Odevixibat Overall N=116 n (%)/ E
精神障害	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
易刺激性	1 (5.3)/1	0	0	1 (0.9)/1
腎および尿路障害	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
腎嚢胞	0	0	1 (1.7)/1	1 (0.9)/1
皮膚および皮下組織障害	0	2 (5.4)/3	1 (1.7)/1	3 (2.6)/4
そう痒症	0	2 (5.4)/3	1 (1.7)/1	3 (2.6)/4

AE: adverse event; E: number of events; FAS: full analysis set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: number of patients with events; TEAE: treatment emergent adverse event

Note: A treatment emergent adverse event (TEAE) is an adverse event (AE) that begins (or a pre-existing AE that worsens) on or after the first dose date of study drug, and up to 28 days following the last dose of drug.

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

If causality is missing, data are imputed to the worst category.

MedDRA Ver. 26.0

Source: CSR Table 14.3.1.4.2

2.7.6.10.5.2.4 死亡

本治験では、死亡例の報告はなかった。

2.7.6.10.5.2.5 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、116 例中 35 例（30%）で報告され、この内訳は、A4250-005 試験で odevixibat 群であった 7 例（19%）、当該試験でプラセボ群であった 5 例（26%）、コホート 2 の 23 例（38%）であった（表 2.7.6.10-6）。データカットオフ日までに、重篤な有害事象のうち 2 件（いずれも下痢）のみが、治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された。

なお、重篤な有害事象の叙述を A4250-008 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 A4250-008 試験 CSR Listing 16.2.7.1 に示す。

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）

Patient ID	Age/Sex/PFIC Type	Treatment Emergent SAE (Preferred Term)	Start/ Stop Day	Relationship	Intensity	Action with Study Drug
Placebo/Odevixibat[a]						
[redacted]	[redacted].4 years/Male/PFIC2	高ビリルビン血症	D155-D158	Unrelated	Mild	Dose not changed
[redacted]	[redacted].9 years/Male/PFIC2	溶血	D969-D981	Unrelated	Severe	Dose not changed
		シュードモナス性敗血症	D969-D981	Unrelated	Severe	Dose not changed
		ヘモグロビン減少	D1012-D1184	Unrelated	Moderate	Drug interrupted
		ヘモグロビン減少	D1060-D1062	Unlikely	Severe	Dose not changed
		慢性肝不全	D1127-Ongoing	Unrelated	Severe	Drug withdrawn
[redacted]	[redacted] years/Female/PFIC2	医療機器位置異常	D127-D128	Unrelated	Moderate	Dose not changed
		医療機器位置異常	D267-D269	Unrelated	Mild	Dose not changed
[redacted]	[redacted].4 years/Male/PFIC2	胆汁うっ滞	D78-D82	Unrelated	Mild	Dose not changed
		胆汁うっ滞	D253-D264	Unrelated	Severe	Drug withdrawn
[redacted]	[redacted].1 years/Male/PFIC1	ウイルス性胃腸炎	D321-D322	Unlikely	Moderate	Dose not changed
		ウイルス性胃腸炎	D430-D433	Unlikely	Moderate	Dose not changed
		ウイルス性上気道感染	D474-D480	Unlikely	Moderate	Dose not changed
Odevixibat/Odevixibat[b]						
[redacted]	[redacted].6 years/Female/PFIC1	膵炎	D841-D844	Unrelated	Moderate	Dose not changed
		膵炎	D905-D911	Unlikely	Moderate	Dose not changed
[redacted]	[redacted].6 years/Male/PFIC1	進行性家族性肝内胆汁うっ滞	D1407-D1568	Unrelated	Severe	Drug interrupted
		敗血症	D1424-D1568	Unrelated	Severe	Drug interrupted
		腸管皮膚瘻	D1650-Ongoing	Unrelated	Moderate	Drug interrupted
[redacted]	[redacted].9 years/Male/PFIC2	上腕骨骨折	D595-D598	Unrelated	Moderate	Dose not changed
[redacted]	1[redacted].5 years/Female/PFIC2	黄疸	D78-D170	Unlikely	Mild	Drug interrupted
[redacted]	[redacted].5 years/Male/PFIC2	胃腸炎	D322-D326	Unrelated	Moderate	Not reported
		胃腸炎	D379-D382	Unrelated	Mild	Drug interrupted
		尿路感染	D385-D388	Unrelated	Mild	Dose not changed
[redacted]	1[redacted].9 years/Male/PFIC1	血便排泄	D205-D207	Unlikely	Moderate	Not applicable
		処置による疼痛	D242-D245	Unlikely	Moderate	Not applicable
		肝性脳症	D601-D670	Unrelated	Severe	Not applicable
		肝不全	D601-D670	Unrelated	Severe	Not applicable

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）（続き）

Patient ID	Age/Sex/PFIC Type	Treatment Emergent SAE (Preferred Term)	Start/ Stop Day	Relationship	Intensity	Action with Study Drug
[redacted]	[redacted].0 years/Male/PFIC1	下痢	D443-D451	Possibly	Moderate	Drug interrupted
		潰瘍性大腸炎	D443-D964	Unlikely	Moderate	Drug interrupted
Cohort 2[c]						
[redacted]	[redacted].5 years/Male/PFIC1	ウイルス感染	D226-D229	Unrelated	Moderate	Dose not changed
[redacted]	[redacted].0 years/Female/PFIC3	進行性家族性肝内胆汁うっ滞	D559-D590	Unrelated	Severe	Drug withdrawn
[redacted]	[redacted].7 years/Male/Other	胃腸炎	D632-D643	Unlikely	Severe	Drug interrupted
[redacted]	1[redacted].8 years/Female/Other	急性腎障害	D841-D846	Unrelated	Moderate	Dose not changed
[redacted]	2[redacted].3 years/Male/PFIC1	レンサ球菌性化膿性関節炎	D250-D253	Unrelated	Moderate	Dose not changed
[redacted]	[redacted].4 years/Female/PFIC1	直腸出血	D395-D399	Unlikely	Moderate	Dose reduced
[redacted]	[redacted].7 years/Female/Other	ウイルス感染	D477-D482	Unrelated	Mild	Dose not changed
		尿路感染	D488-D491	Unrelated	Mild	Dose not changed
[redacted]	[redacted].8 years/Male/PFIC1	血中ビリルビン増加	D513-D535	Unrelated	Moderate	Not applicable
[redacted]	1[redacted].3 years/Male/PFIC1	疾患進行	D306-D477	Unlikely	Moderate	Drug withdrawn
[redacted]	[redacted].3 years/Male/PFIC2	アナフィラキシー反応	D152-D153	Unrelated	Severe	Dose not changed
		肺炎	D306-D309	Unrelated	Severe	Dose not changed
		アナフィラキシー反応	D356-D356	Unrelated	Severe	Dose not changed
		肺炎	D362-D365	Unrelated	Severe	Dose not changed
		肺炎	D529-D531	Unrelated	Severe	Dose not changed
[redacted]	2[redacted].0 years/Female/PFIC2	脱水	D776-D777	Unrelated	Severe	Dose not changed
[redacted]	[redacted].5 years/Male/PFIC2	α１フェトプロテイン増加	D374-D376	Unrelated	Mild	Dose not changed
		凝血異常	D717-D719	Unrelated	Moderate	Dose not changed
		胆管炎	D738-D750	Unrelated	Moderate	Not applicable
		小腸閉塞	D757-D778	Unrelated	Severe	Not applicable
[redacted]	[redacted].2 years/Male/PFIC1	転位骨折	D174-D177	Unrelated	Severe	Dose not changed
[redacted]	[redacted].6 years/Male/PFIC2	敗血症	D39-D40	Unrelated	Mild	Dose not changed
		てんかん	D911-D914	Unrelated	Severe	Dose not changed
		気管支炎	D927-D931	Unrelated	Severe	Dose not changed
[redacted]	[redacted].1 years/Female/PFIC3	食道静脈瘤	D320-D323	Unrelated	Mild	Drug interrupted
		上腕骨骨折	D724-D741	Unrelated	Moderate	Dose not changed

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）（続き）

Patient ID	Age/Sex/PFIC Type	Treatment Emergent SAE (Preferred Term)	Start/ Stop Day	Relationship	Intensity	Action with Study Drug
[redacted]	[redacted].7 years/Female/PFIC3	鼻出血	D1112-D1114	Unrelated	Mild	Not applicable
		鼻出血	D1224-D1226	Unrelated	Mild	Not applicable
		口腔内出血	D1224-D1226	Unrelated	Mild	Not applicable
		鼻出血	D1352-D1364	Unrelated	Mild	Not applicable
		尿路感染	D1352-D1364	Unrelated	Mild	Not applicable
		疾患進行	D1385-D1407	Unrelated	Moderate	Not applicable
[redacted]	[redacted].8 years/Female/Other	気道感染	D35-D38	Unrelated	Mild	Dose not changed
		気道感染	D97-D100	Unrelated	Mild	Drug interrupted
[redacted]	1[redacted].7 years/Male/PFIC1	貧血	D19-D28	Unlikely	Moderate	Dose not changed
		血中ナトリウム減少	D19-D28	Unlikely	Moderate	Dose not changed
[redacted]	[redacted].7 years/Male/PFIC2	胆管炎	D827-D838	Unrelated	Severe	Dose not changed
[redacted]	1[redacted].5 years/Female/PFIC2	急性膵炎	D169-D180	Unrelated	Severe	Drug interrupted
[redacted]	[redacted].1 years/Female/PFIC2	凝血異常	D372-D374	Unrelated	Mild	Not applicable
[redacted]	[redacted].0 year/Male/PFIC1	ＣＯＶＩＤ－１９	D120-D122	Unrelated	Mild	Drug interrupted
[redacted]	1[redacted].3 years/Male/PFIC2	下痢	D123-D346	Possibly	Moderate	Drug withdrawn

COVID-19: Coronavirus Disease 2019; D: study day; FAS: full analysis set; ID: identification; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis; SAE: serious adverse event

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

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

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

Source: CSR Table 48

2.7.6.10.5.2.6　その他の重要な有害事象

2.7.6.10.5.2.6.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

本治験では、116 例中 10 例（9%）に治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した。主な中止理由は血中ビリルビン増加（3%）及び下痢（2%）であった。治験薬の投与中止に至った TEAE の内訳は、A4250-005 試験でプラセボ群であった 3 例及びコホート 2 の 7 例であった（表 2.7.6.10-7）。

A4250-005 試験でプラセボ群であった被験者では、治験薬の投与中止に至った TEAE として慢性肝不全、胆汁うっ滞、易刺激性（各 1 例）が報告された。

コホート 2 の被験者では、治験薬の投与中止に至った TEAE として血中ビリルビン増加（3 例）、下痢（2 例）が報告され、その他の治験薬の投与中止に至った TEAE は各 1 例に認められた。

治験薬の投与中止に至った TEAE の多くは、重症度が軽度から中等度であった。

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 A4250-008 試験 CSR Listing 16.2.7.1 に示す。

表 2.7.6.10-7 治験薬の投与中止に至った TEAE（FAS）

Patient ID	Age/Sex/PFIC Type	TEAE Leading to Discontinuation	Start/ Stop Day	Relationship per Investigator	Intensity	SAE	Outcome
Placebo/Odevixibat[a]							
[redacted]	[redacted].9 years/Male/PFIC2	慢性肝不全	D1127-Ongoing	Unrelated	Severe	Yes	Not resolved
[redacted]	[redacted].4 years/Male/PFIC2	胆汁うっ滞	D253-D264	Unrelated	Severe	Yes	Resolved
[redacted]	[redacted].7 years/Male/PFIC2	易刺激性	D3-D80	Possibly related	Mild	No	Resolved
Cohort 2[b]							
[redacted]	[redacted].0 years/Female/PFIC3	進行性家族性肝内胆汁うっ滞	D559-D590	Unrelated	Severe	Yes	Resolved
[redacted]	[redacted].3 years/Male/PFIC1	下痢	D44-Ongoing	Probably related	Mild	No	Not resolved
[redacted]	[redacted].7 years/Female/PFIC3	血中ビリルビン増加	D265-Ongoing	Probably related	Moderate	No	Not resolved
[redacted]	1[redacted].3 years/Male/PFIC1	疾患進行	D306-D477	Unlikely	Moderate	Yes	Resolved
[redacted]	[redacted].5 years/Male/PFIC2	血中ビリルビン増加	D729-D737	Unrelated	Mild	No	Resolved
[redacted]	1[redacted].3 years/Female/PFIC3	血中ビリルビン増加	D610-D682	Possibly related	Moderate	No	Resolved
		国際標準比増加	D614-D682	Possibly related	Moderate	No	Resolved
[redacted]	1[redacted].3 years/Male/PFIC2	下痢	D123-D346	Possibly related	Moderate	Yes	Resolved
		体重減少	D211-D592	Probably related	Moderate	No	Resolved

D: study day; FAS: full analysis set; ID: identification; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis; SAE: serious adverse event; TEAE: treatment emergent adverse event

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

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

Source: CSR Table 49

2.7.6.10.5.2.6.2 注目すべき有害事象

本治験では、臨床的に重大な下痢（21 日間持続する他の原因がない下痢、重篤又は重度と報告された下痢、若しくは治療が必要な脱水症状を伴う下痢）の基準を満たした被験者が 7 例（6%）認められた。このうち、2 例は A4250-005 試験で odevixibat 群であった被験者、他の 5 例はコホート 2 であった。この下痢の大部分は重症度が軽度から中等度で重篤な事象ではなく、臨床的に重大な下痢のために投与を中止した被験者は 1 例のみであった。また、経口補水を必要としたのは 1 例のみであった。

116 例中 4 例（3%、すべてコホート 2）に、臨床的に推奨されるビタミン補充療法に抵抗性の脂溶性ビタミン欠乏症の発現又は悪化が認められた。4 例中 3 例は治療抵抗性ビタミン D 欠乏症であり、このうち 2 例は治療抵抗性ビタミン E 欠乏症も併発し、1 例は治療抵抗性ビタミン K 欠乏症（INR の上昇）も併発していた。これらの 4 例全例で認められた事象の重症度はいずれも軽度であり、投与中止には至らなかった。TEAE の広範な検索に基づき、ビタミン欠乏症の続発性の可能性を調査した。その結果、本カテゴリーで最も多く報告された TEAE（発現割合 5%以上）は、国際標準比増加（19 例、16%）及び鼻出血（10 例、9%）であった。なお、国際標準比増加が認められた 19 例のうち、出血に関連した事象が併発したのは 2 例のみであり、その内訳は耳出血（軽度）及び鼻出血（軽度）が各 1 例であった。

全体として、116 例中 63 例（54%）のデータが本治験中に DSMB による検討と判定を受け、その内訳は、A4250-005 試験で odevixibat 群であった 26 例（70%）、当該試験でプラセボ群であった 12 例（63%）、コホート 2 の 25 例（42%）であった。これらの大多数の被験者について、DILI 疑いの基準に該当する肝生化学的パラメータの上昇に基づき評価された。評価された被験者はいずれも、肝代償不全の可能性を示すものではなかった。A4250-005 試験でプラセボ群であり、A4250-008 試験中に ALT 及び総ビリルビンの増加の判定が行われた症例のうち、DSMB により odevixibat との関連性が「可能性あり（possibly）」とされたのは 1 例のみであった。

2.7.6.10.5.3 臨床検査

血液学的検査、凝固検査、血液生化学検査、及び尿検査にベースラインからの臨床的に重大な変化は認められなかった。

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

バイタルサインにベースラインからの臨床的に重大な変化は認められなかった。また、理学的検査データでも安全性所見は認められなかった。

2.7.6.10.6 結論

PFIC 患者（いくつかの稀な PFIC サブタイプ患者を含む）に対する odevixibat の長期投与により、96 週間以上、血清中胆汁酸濃度及びそう痒に臨床的に意味のある改善が認められた。A4250-008 試験の組入れ前に odevixibat 非投与例であった被験者でも、速やかに血清中胆汁酸濃度及びそう痒症状の減少が認められ、継続投与中にも持続が認められた。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そう痒の低下と一致しており、成長パラメータ、睡眠、及び QoL 指標の改善の継続も認められた。Odevixibat 非投与例の被験者では、A4250-005 試験で odevixibat 群であった被験者と比較して、本治験中に胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術、若しくは

肝移植を受ける割合が高かった。本治験全体で、odevixibat の初回投与から 4 年後の推定手術不要生存率及び自己肝生存率は、それぞれ 76%以上及び 77%以上であった。

Odevixibat 投与は 96 週間以上にわたって良好な忍容性を示し、TEAE の重症度の大部分は軽度又は中等度であり、用量制限には達しなかった。

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）

2.7.6.11.1 試験デザイン及び計画の概要

試験の標題：

胆汁うっ滞性そう痒症の小児患者を対象とした A4250（odevixibat）の安全性及び有効性を評価する第 II 相探索的試験

治験実施医療機関：

7 施設（スウェーデン、デンマーク、フランス、ドイツ、イギリス）
なお、1 施設（イギリス）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：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
最後の被験者の完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：

第 II 相

目的：

主要目的

胆汁うっ滞性そう痒症の小児患者を対象とした odevixibat の第 II 相探索的試験の主要目的は以下とした：

1. 治験薬投与後に発現した重篤な有害事象に基づき、単回投与とその後の 4 週間の治療期間における odevixibat 経口投与の安全性及び忍容性を評価する。
2. 4 週間の治療期間後の血清中総胆汁酸濃度の変化を探索的に評価する。

副次目的

副次目的（安全性評価）は、治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）、臨床検査及びバイタルサインを含む安全性パラメータの変化に基づき、単回投与とその後の 4 週間の治療期間における odevixibat の安全性及び忍容性を評価する。

副次目的（有効性）は以下とした：

- 4 週間の治療期間で経口投与した odevixibat の肝生化学的パラメータ及びそう痒パラメータに対する有効性を評価する。
- 単回投与とその後の 4 週間の治療期間における odevixibat 経口投与時の薬物動態（PK）を評価する。
- 4 週間の治療期間後の視覚的アナログ尺度（VAS）によるそう痒スコアの変化を評価する。

試験方法：

本治験は、胆汁うっ滞性そう痒症の小児患者（最大 24 例）を対象に、odevixibat を 4 週間投与したときの安全性及び有効性を評価する第 II 相、単回及び反復投与、非盲検試験であった。

適格とされた被験者は、スクリーニング（Visit 1）及びベースラインの症状を日誌に記録することから開始して、治験実施医療機関に 6 回来院した。Visit 2 では、odevixibat を単回投与し、8 時間以上入院した。Visit 2 では、PK 評価用血液検体を初回投与前、投与後 1、2、4、及び 8 時間に採取した。経過観察のための来院（Visit 3）を行い、症状の変化と 4 週間の治療期間への参加の適否を評価した。Visit 4 は 4 週間の 1 日 1 回投与の開始日であり、単回投与時と同じ用量で投与開始した。Visit 5 を治療完了時とし、有効性及び安全性を評価した。Visit 5 では、治験薬の最終投与前に PK 評価用血液検体を 1 検体採取した。追跡調査のための来院（Visit 6）は、被験者が本治験を完了したか、早期に中止したかにかかわらず、治験薬の最終投与後 14 日以内に実施した。

本治験は 6 施設の治験実施医療機関、5 つの用量コホート（各コホートに 4 例又は 6 例が登録された）で実施された。被験者は、最初のコホートの治療及びウォッシュアウト期間後、以降のコホートに再登録することが認められた。本治験は当初、0.3 mg/kg/日までの用量を評価するようデザインされたが、0.2 mg/kg/日を超える用量漸増はデータ安全性モニタリング委員会（DSMB）の勧告に基づいて実施されなかった。

被験者数：

計画

24 例

組入れ

24 例が登録された。このうち、20 例は固有の患者であり、残りの 4 例は以前に割り付けられたコホートで投与を完了した後、2 回目の投与コホートに再登録された被験者であった。

サンプルサイズの設定

本治験は探索的試験であり、被験者数は統計学的な算出によるものではなかった。

診断及び主な組入れ基準：

本治験の対象は、胆汁うっ滞性そう痒症の小児（1～17 歳）であった。

本治験の選択基準は以下のとおりであった：

- 既往歴及び治験責任医師の判断に基づき、慢性胆汁うっ滞によるそう痒症と診断された者。
  これには、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）、アラジール症候群、胆道閉鎖症、及び硬化性胆管炎を含むが、これらの患者に限定されない。
- Visit 1 前 3 ヶ月以内に胆汁うっ滞の臨床検査マーカーが確認された者
- 血清中総胆汁酸濃度が基準値上限（ULN）の 2 倍以上の者
- Visit 2 の 0～10 段階の VAS で、そう痒スコア（7 日間の平均値）が 3 以上の者
- 保護者／患者が同意文書（ICF）を理解し、署名するとともに、すべての Visit 及び評価を遵守する意思がある
- 生後 12 ヵ月以上 18 歳未満の男性又は妊娠していない女性で、体重が 7 kg を超えている者

本治験の除外基準は以下のとおりであった：

- 治験責任（分担）医師が、患者のリスク又は本治験に参加及び完了する上で禁忌である、若しくは本治験の目的、実施、又は評価に影響を及ぼす可能性があると判断した者

- 非代償性肝疾患（腹水など）の臨床的又は生化学的な徴候がある者
- 肝移植を実施した者
- 消化管の構造異常（胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術の実施が認められている）が認められた者
- 既知の活動性の臨床的に重要な急性又は慢性感染症に罹患している、治験薬投与開始（Day 1）前 4 週間以内に入院又は非経口抗感染症治療薬による治療を必要とする何らかの重大な感染エピソードを有する、若しくはスクリーニング期間開始前 2 週間以内に経口抗感染症治療薬を投与した者
- 過去 5 年以内に悪性腫瘍の疾患活動性や存在が確認された癌の既往歴（皮膚の基底細胞癌、子宮頸部異形成、若しくは皮膚又は子宮頸部の上皮内癌が適切に治療されている場合を除く）を有する者
- 慢性胆汁うっ滞症以外のそう痒（治療抵抗性のアトピー性皮膚炎、その他の原発性皮膚疾患等）を有する者
- スクリーニング期間に胆汁酸吸着剤（コレスチラミン、コレセベラム、コレスチポール、又は同様の薬剤）が投与された者
- 糸球体濾過量（GFR）が 70 mL/min/1.73 m^2 未満である、腎機能障害を伴う慢性腎臓病を有する者
- スクリーニング前 1 年間に薬物乱用歴を有する者
- スクリーニング前 2 年間に入院を必要とする精神疾患又は自殺企図の既往を有する者
- スクリーニング前 30 日以内に臨床試験に参加した（本治験の低用量を除く）、又は本治験期間中に別の臨床試験に参加する予定がある者
- 妊娠中又は授乳中の者

被験薬、投与量、及び投与方法：

Odevixibat、0.5 mg/g を超えないペレット

Odevixibat、7.5 mg/g を超えないペレット

経口投与を行うため、各被験者の個別の指示後に、バルクペレットは硬ゼラチンカプセルに分注した。

対照薬、投与量、及び投与方法：

該当なし

用量コホート及び投与期間：

下記の 5 つの用量コホート（各コホート：4 例又は 6 例）を評価した。

コホート 1：0.01 mg/kg/日、N=4

コホート 2：0.03 mg/kg/日、N=6

コホート 3：0.06 mg/kg/日、N=4

コホート 4：0.1 mg/kg/日、N=6

コホート 5：0.2 mg/kg/日、N=4

各被験者に投与：

1. 単回投与、その後少なくとも 14 日間のウォッシュアウト期間を設ける
2. 4 週間の 1 日 1 回投与

評価基準：

有効性

本治験のベースラインは、Visit 2 における単回投与前の最終評価と定義した。患者日誌の評価項目に関するベースラインは、Visit 2 における単回投与前の最後の 7 日間に相当する患者日誌の記録と定義した。

痒み及び睡眠関連の副次有効性評価は、患者日誌での報告に基づく以下の評価項目を用いて実施した：

そう痒スコア（VAS）、Patient-Oriented SCORing Atopic Dermatitis（PO-SCORAD）痒みスコア、並びに Whitington の評価尺度及び PO-SCORAD 睡眠障害スコア。

追加の副次有効性評価として、肝生化学的検査項目［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ（ALP）、総ビリルビン、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GT）］を評価した。

PK

単回投与時及び治療期間終了時（Visit 5）に PK 評価用血液検体を採取した。Visit 2（単回投与）では、PK 評価用血液検体を初回投与前、投与後 1、2、4、及び 8 時間に採取した。Visit 5 では、治験薬の最終投与前に PK 評価用血液検体を 1 検体採取した。

安全性

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、併用薬、Bristol 便形状スケール（BSFS）を含む下痢に関する患者日誌、及び症状について評価を行った。

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：治験薬が 1 回以上投与され、フォローアップのための安全性データが得られた全被験者。安全性評価には安全性解析対象集団を用いた。
- 最大の解析対象集団（FAS）：登録されたが治験薬投与を受けなかった被験者、患者日誌の記録（週平均）に関してベースライン評価又は 4 週間の治療終了時の評価が欠測していた被験者を除く全被験者。
- 治験実施計画書に適合した解析対象集団：本治験を完了した FAS 被験者から構成され、治験薬の服薬遵守割合が 80%以上、治療期間の患者報告の遵守率が 60%であり、有効性解析に影響を及ぼす重大な治験実施計画書からの逸脱は認められなかった被験者。

  なお、有効性の解析はすべて FAS 及び治験実施計画書に適合した対象集団を対象として実施することとした。本治験では、FAS と治験実施計画書に適合した対象集団は同一であったため、有効性の解析は FAS のみを対象として実施した。
- PK 解析対象集団：治験依頼者の見解により、PK の解析結果の解釈に影響を及ぼす可能性があると判断された治験実施計画書からの重大な逸脱がある被験者を除く、評価可能な PK 検体を有する被験者。PK 評価には PK 解析対象集団を用いた。

有効性／安全性／PK

一般的に、すべての有効性評価項目、必要に応じてPKパラメータ及び安全性評価項目について記述統計量を算出した。ベースラインからの変化量を含む連続変数は、記述統計量［被験者数（n）、平均値、標準偏差（SD）、最小値、第1四分位値、中央値、第3四分位値、最大値］により要約した。

必要に応じて、一部の変数については、ベースラインからの変化量に加えてベースラインからの変化率も算出した。

カテゴリーデータは、例数、発現頻度及び発現率を示す頻度表に要約した。

TEAEは医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）Version 18.1でコード化した。

2.7.6.11.2　被験者の内訳及び解析対象集団

本治験では、合計24例の小児患者（20例の固有の患者）をodevixibat 0.01～0.2 mg/kg/日の5つの用量コホートに登録した。全例が本治験を完了した。4例が最初のコホートを完了した後、治験実施計画書に従い、2番目のコホートに再登録された。有効性の評価及び解釈を容易にするため、再登録された被験者は各コホートにおいて固有の被験者として扱った。

2.7.6.11.3　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それぞれ表2.7.6.11-1及び表2.7.6.11-2 表2.7.6.11-2に示す。

PFIC患者10例のうち、PFIC-1と診断されたのは1例（再登録して2回目の治療を受けた）、PFIC-2と診断されたのは7例（うち2例は再登録して2回目の治療を受けた）、PFIC-3と診断されたのは2例であった。再登録された被験者を含め、合計13例のPFIC患者が各用量コホートで治療された。アラジール症候群患者は6例であり、胆道閉鎖症患者は3例であった。2回治療を受けた1例は微絨毛萎縮を伴う肝内胆汁うっ滞症と診断された。

表2.7.6.11-1　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Variable	Category	Odevixibat 0.01 MG/KG (N=4)	Odevixibat 0.03 MG/KG (N=6)	Odevixibat 0.06 MG/KG (N=4)	Odevixibat 0.1 MG/KG (N=6)	Odevixibat 0.2 MG/KG (N=4)	Total (N=24)
Gender information	n	4 (100.0%)	6 (100.0%)	4 (100.0%)	6 (100.0%)	4 (100.0%)	24 (100.0%)
	Male	3 (75.0%)	1 (16.7%)	3 (75.0%)	4 (66.7%)	4 (100.0%)	15 (62.5%)
	Female	1 (25.0%)	5 (83.3%)	1 (25.0%)	2 (33.3%)	-	9 (37.5%)
Age (years) at date of consent (based on month level birth date)	n	4 (100.0%)	6 (100.0%)	4 (100.0%)	6 (100.0%)	4 (100.0%)	24 (100.0%)
	Mean	9.8	6.5	6.3	4.7	6.3	6.5
	SD	3.77	4.51	4.5	2.8	7.54	4.56
	Median	9	5.5	6	4	3.5	6
	Min	6	2	1	2	1	1
	Max	15	14	12	9	17	17
Height (cm)	n	4 (100.0%)	6 (100.0%)	4 (100.0%)	6 (100.0%)	4 (100.0%)	24 (100.0%)
	Mean	128.4	116.7	112.5	96.5	104.8	110.9
	SD	23.91	25.4	31.35	14.04	42.96	27.39
	Median	124.85	114	112.25	92.9	92.5	107.25
	Min	105	87	75	82	70.5	70.5
	Max	159	156	150.6	117.2	163.5	163.5

表 2.7.6.11-1 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）（続き）

Variable	Category	Odevixibat 0.01 MG/KG (N=4)	Odevixibat 0.03 MG/KG (N=6)	Odevixibat 0.06 MG/KG (N=4)	Odevixibat 0.1 MG/KG (N=6)	Odevixibat 0.2 MG/KG (N=4)	Total (N=24)
Weight (kg)	n	4 (100.0%)	6 (100.0%)	4 (100.0%)	6 (100.0%)	4 (100.0%)	24 (100.0%)
	Mean	30.7	24.8	23	16.5	22.3	23
	SD	15.33	14.87	11.91	6.05	23.77	14.18
	Median	26.8	20.55	21.6	14.07	12.2	17.8
	Min	16.9	11.8	10.28	11.7	7.3	7.3
	Max	52.3	52	38.6	26	57.6	57.6
BMI (on the basis of height and weight entered)	n	4 (100.0%)	6 (100.0%)	4 (100.0%)	6 (100.0%)	4 (100.0%)	24 (100.0%)
	Mean	17.6	16.7	17.4	17.2	16.2	17
	SD	2.35	2.46	0.65	1.47	3.78	2.15
	Median	17.22	16.205	17.16	17.555	15.345	16.83
	Min	15.33	14.15	16.8	14.8	12.73	12.73
	Max	20.69	21.37	18.28	18.93	21.55	21.55

BMI: body mass index; Max: maximum; Min: minimum; SD: standard deviation

Source: CSR Table 11-2

表 2.7.6.11-2 ベースライン特性（安全性解析対象集団）

Endpoint	Mean ± SD (Range)					
	Odevixibat 0.01 MG/KG (N=4)	Odevixibat 0.03 MG/KG (N=6)	Odevixibat 0.06 MG/KG (N=4)	Odevixibat 0.1 MG/KG (N=6)	Odevixibat 0.2 MG/KG (N=4)	Total (N=24)
Total serum bile acids (µmol/L)	217.8±100.67 (116.1-338.2)	216.0±177.29 (42.8-543.5)	220.5±159.99 (25.7-371.9)	288.5±126.83 (106.1-485.3)	213.2 ±236.61 (44.2-563.8)	234.7±152.65 (25.7-563.8)
Total bilirubin (µmol/L)	88.4 ± 84.26 (2.6-202.1)	17.2 ± 12.25 (4.8-34.2)	17.3 ± 8.06 (9.5-25.6)	40.7 ± 44.80 (9.0-109.2)	39.5 ± 0.71 (39.0-40.0)	39.6 ± 48.09 (2.6-202.1)
Albumin (g/L)	40.3 ± 1.26 (39-42)	41.7 ± 6.31 (35-49)	42.3 ± 43.51 (39-46)	39.7± 2.42 (36-42)	43.5 ± 3.54 (41-46)	41.1 ± 43.9 (35-49)
INR	1.2 ± 0.36 (1.02-1.76)	1.1 ± 0.15 (0.99-1.36)	1 ± 0.07 (0.92-1.06)	1.2 ± 0.24 (1.02-1.58)	1.1 ± 0.11 (0.93-1.15)	1.1 ± 0.21 (0.92-1.76)
Mean 7- day VAS- itch	5.8 ± 1.9 (4.02-7.8)	6.1 ± 1.62 (4.83-8.95)	5 ± 2.67 (3.54-9)	7.5 ± 1.61 (5.49-9.57)	6.2 ± 1.61 (4.29-8.17)	6.2 ± 1.91 (3.54-9.57)
ALT (U/L)	128.8 ± 68.47 (42-187)	75 ± 38.49 (33-141)	164 ± 196.15 (38-390)	97.7 ± 64.44 (37-184)	124.5 ± 23.33 (108-141)	109.1 ± 83.23 (33-390)
AST (U/L)	143.5±130.15 (49-335)	90.7±47.99 (45-172)	97.7±79.32 (46-189)	103.2±48.12 (38-171)	103.2±4.95 (100-107)	106.5±68.49 (38-335)
ALP (U/L)	819.8±429.23 (461-1441)	511.2±197.98 (264-866)	465.3±107.75 (386-588)	549.7±178.81 (244-754)	489±38.18 (462-516)	572.3±250.19 (244-1441)
Autotaxin (ng/mL)	1270.8±409.99 (883-1730)	1768.7±710.39 (772-2390)	2146.3±1749.97 (975-4750)	2295±1018.8 (1460-4250)	1806.3±806.53 (949-2550)	1890±990.76 (772-4750)

ALP: alkaline phosphatase; ALT: alanine aminotransferase; AST: asparagine aminotransferase; INR: international normalized ratio; SD: standard deviation; VAS: visual analogue scale

Source: CSR Table 11-3

2.7.6.11.4 有効性の結果

2.7.6.11.4.1 主要評価項目

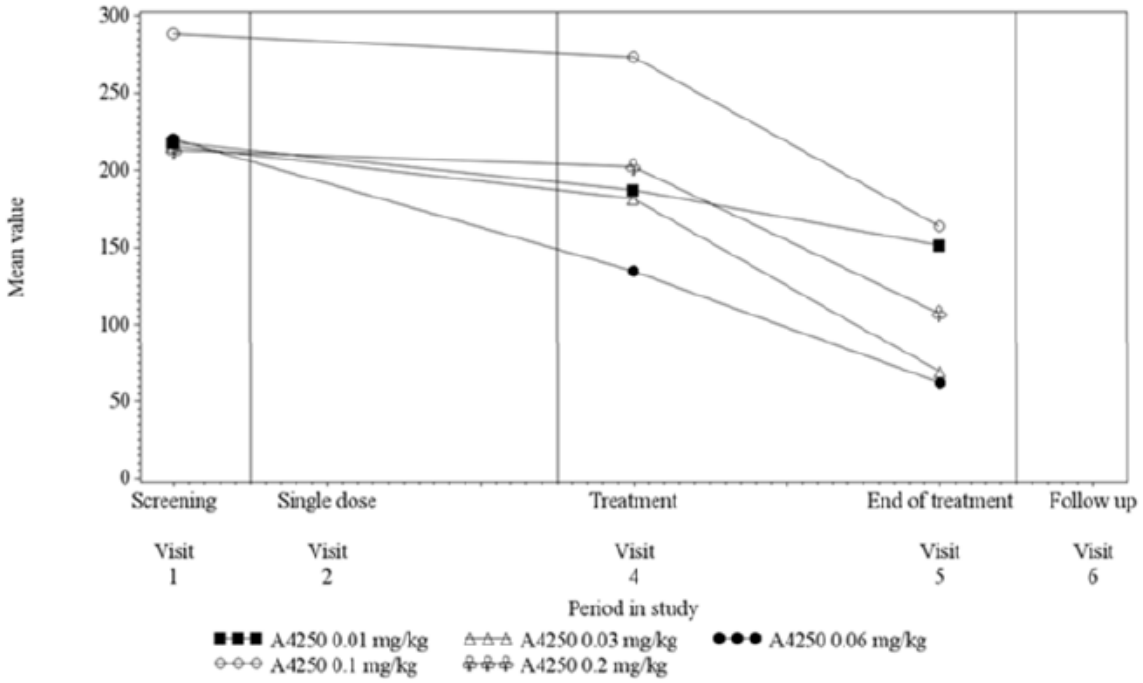
血清中総胆汁酸濃度の低下は、odevixibat の 4 週間の 1 日 1 回投与後にすべての用量コホートで認められ、平均変化率（低下率）は 0.01 mg/kg コホートで 30.9%と一番小さく、0.06 mg/kg コホートで 62.8%と一番大きかった。さらに増量しても、血清中総胆汁酸濃度のさらなる減少は認められなかった（表 2.7.6.11-3 及び図 2.7.6.11-1）。

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）

Visit	Variable	Statistic	Odevixibat 0.01 MG/KG (N=4)	Odevixibat 0.03 MG/KG (N=6)	Odevixibat 0.06 MG/KG (N=4)	Odevixibat 0.1 MG/KG (N=6)	Odevixibat 0.2 MG/KG (N=4)	Total (N=24)
Visit 1: screening (study baseline)	Test result; total bile acids (μmol/L)	n	4 (100%)	6 (100%)	4 (100%)	6 (100%)	4 (100%)	24 (100%)
		Mean	217.8	216	220.5	288.5	213.2	234.7
		SD	100.67	177.29	159.99	126.83	236.61	152.65
		Q1	136.3	131.5	90.65	231.8	82.4	122.45
		Median	208.4	150.4	242.15	283.75	122.45	198.2
		Q3	299.25	277.3	350.3	340	344.05	333.45
		Min	116.1	42.8	25.7	106.1	44.2	25.7
		Max	338.2	543.5	371.9	485.3	563.8	563.8
Visit 5: end treatment	Test result; total bile acids (μmol/L)	n	4 (100%)	6 (100%)	4 (100%)	6 (100%)	4 (100%)	24 (100%)
		Mean	151.4	69.4	61.9	163.6	107	111.6
		SD	146.26	42.11	64.22	165.81	150.01	120.44
		Q1	45.8	42.6	9.4	41.8	23.05	35.8
		Median	116.05	61.25	50.4	133.3	45.7	67.75
		Q3	257	71.8	114.4	157.2	191	150.85
		Min	20.8	29.8	6.6	32	6.5	6.5
		Max	352.7	149.5	140.2	484.1	330.2	484.1
	Change from Visit 1 (study baseline); total bile acids (μmol/L)	n	4 (100%)	6 (100%)	4 (100%)	6 (100%)	4 (100%)	24 (100%)
		Mean	-66.4	-146.6	-158.6	-124.8	-106.2	-123.1
		SD	118.35	139.48	156.06	105.84	96.76	117.74
		Q1	-142.4	-205.5	-276.9	-162	-175.7	-197
		median	-20.25	-106.6	-127.75	-106.75	-93.3	-79
		Q3	9.65	-66.8	-40.25	-64.3	-36.7	-29.4
		Min	-239.5	-394	-365.3	-308	-233.6	-394
		Max	14.5	-0.2	-13.5	-1.2	-4.6	14.5
	Percent change from study baseline; total bile acids (μmol/L)	n	4 (100%)	6 (100%)	4 (100%)	6 (100%)	4 (100%)	24 (100%)
		Mean	-30.9	-56.2	-62.8	-48.4	-50.9	-50.3
		SD	45.43	29.61	24.36	29.94	35.08	31.55
		Q1	-65.5	-74.1	-77.8	-60.6	-75.9	-73.3
		Median	-18	-65	-54.9	-52.3	-49.2	-53.2
		Q3						
		Min	-92	-81.9	-98.2	-90.6	-94.8	-98.2
		Max	4.3	-0.5	-43.1	-0.2	-10.4	4.3

FAS: full analysis set; Max: maximum; Min: minimum; Q1: 1st quartile; Q3: 3rd quartile; SD: standard deviation
Source: CSR Table 11-7

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）

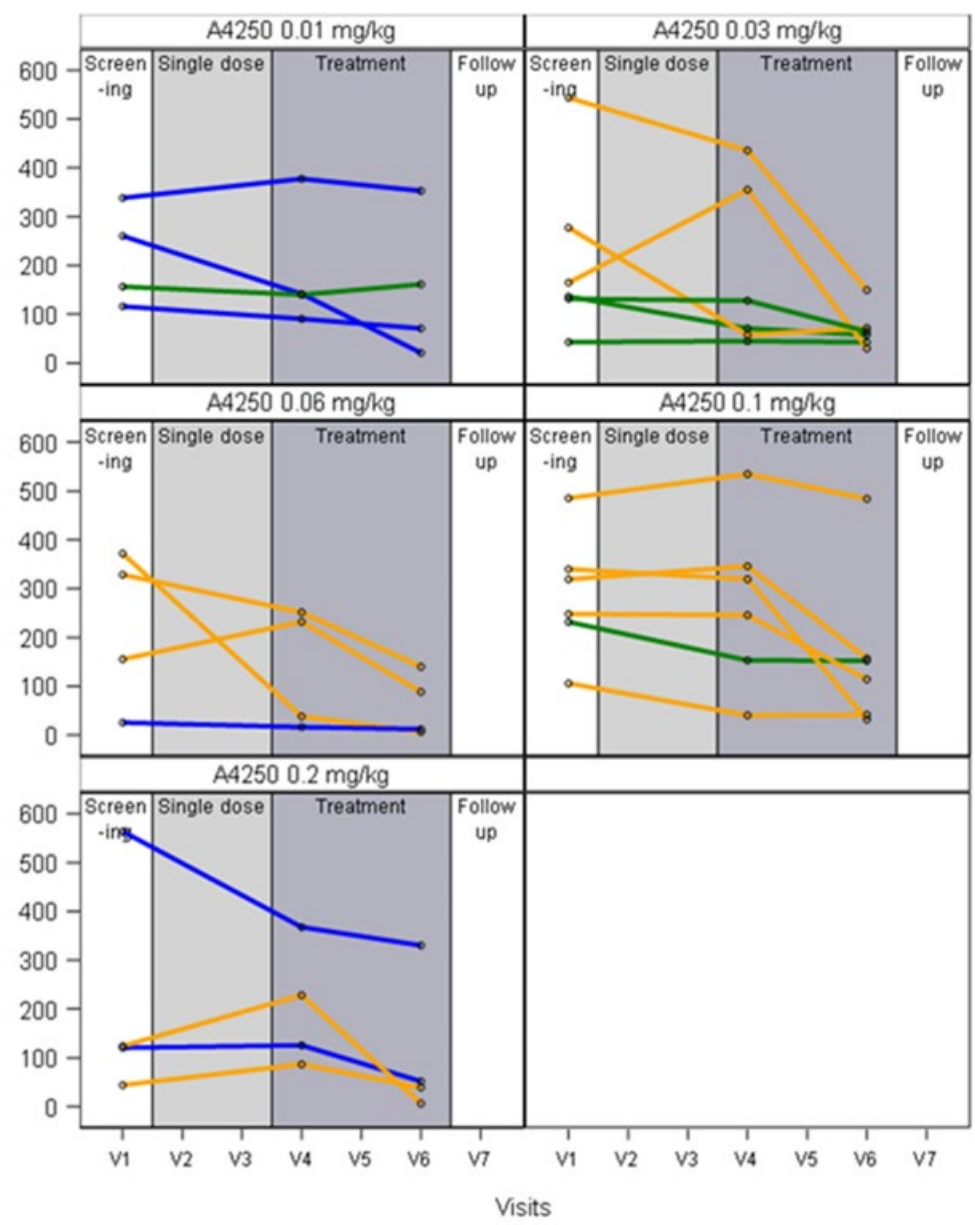


A4250: odevixibat; FAS: full analysis set
Study baseline = Screening Visit 1
Source: CSR Figure 11-1

各被験者における胆汁酸濃度プロファイルを図 2.7.6.11-2 に示す。病態別の個々の胆汁酸濃度プロファイルのパネルプロットは、各被験者の診断に応じて有効性に差が生じる可能性を示した。

個々の被験者の反応は、一部の被験者で血清中総胆汁酸濃度が 98%低下したのに対し、他の被験者ではほとんど変化しなかった。図 2.7.6.11-2 に示したとおり、odevixibat を 4 週間 1 日 1 回投与すると、4 例を除く全例で血清中総胆汁酸濃度が低下した。この 4 例のうち、2 例（被験者番号 [redacted]：肝内胆汁うっ滞症、被験者番号 [redacted]：アラジール症候群）は 0.01 mg/kg コホートであり、1 例（被験者番号 [redacted]：胆道閉鎖症）は 0.03 mg/kg コホート、残りの 1 例（被験者番号 [redacted]：PFIC）は 0.1 mg/kg コホートであった［本被験者には、胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）蛋白の欠如を予測する病理性バリアントの切断機能となるイントロンスプライス部位変異が認められた］。数値的には、PFIC 患者は他の診断を受けた患者よりも反応が大きい傾向が認められた。

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）



A4250: odevixibat; FAS: full analysis set
Patients with PFIC are denoted in gold; Alagille syndrome in blue; and cholestasis or other disease type in green.
Source: CSR Figure 11-3

2.7.6.11.4.2　副次評価項目

すべての用量コホートにおいてそう痒スコア（VAS）で評価したそう痒の改善が認められ、そう痒スコア（VAS）の平均低下量は−2.2 であり、FAS 全体では−6.1～1.7 であった。PO-SCORAD 痒みスコアと Whitington の評価尺度の結果は、痒みスコア（VAS）と一致するものであった。PO-SCORAD 睡眠障害スコアでは、睡眠の改善も認められた。

相関分析の結果、そう痒スコア（VAS）、PO-SCORAD 痒みスコア、及び Whitington の評価尺度により、そう痒の改善は血清中総胆汁酸濃度の減少と有意に相関することが示された。PO-SCORAD 睡眠障害スコアによる睡眠の改善も血清中総胆汁酸の減少と相関した。

本治験期間中、すべての用量コホートにおいて、肝酵素（ALP、ALT、AST、総ビリルビン、及びγ-GT）の平均値の変動が認められたが、治療期間中に問題となる傾向は認められなかった。

事後の部分集団解析では、PFIC 患者 13 例で血清中総胆汁酸濃度の 60.5%低下という最大の変化量とそう痒スコア（VAS）の平均変化量は−2.7 で改善を示し、その範囲は−5.94～0.37 であった。本治験期間中、PFIC 患者全体で、肝酵素（ALP、ALT、AST、総ビリルビン、及びγ-GT）の平均値の変動が認められたが、治療期間中に問題となる傾向は認められなかった。

アラジール症候群患者の 6 例中 5 例で総血清中胆汁酸濃度の低下が認められ、そう痒スコア（VAS）及び PO-SCORAD 痒みスコアの改善が認められた。6 例中 4 例では、Whitington の評価尺度で改善が認められた。胆道閉鎖症患者の 3 例中 2 例では血清中総胆汁酸濃度の低下が認められ、痒みスコア（VAS）及び Whitington の評価尺度で改善が認められ、2 例中 1 例では PO-SCORAD 痒みスコアの改善が認められた（他の 1 例ではデータが欠測）。

2.7.6.11.5 PK の結果

単回投与後の PK 解析では、全身曝露量［最高血漿中濃度（C_{max}）及び 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}）］は低くばらつきがあり、用量の増加に伴って上昇する傾向が認められ、いずれも odevixibat の血漿中濃度は C_{max} が 7 nmol/L 未満の閾値を大きく下回った。単回投与後の PK は最小の全身曝露量を示し、平均 C_{max} は 0.117 nmol/L（0.01 mg/kg コホート）～0.49 nmol/L（0.2 mg/kg コホート）の範囲であった。血漿中濃度が 1.5 nmol/L を超えた被験者はみられなかった。

2.7.6.11.6 安全性の結果

2.7.6.11.6.1 曝露状況

各被験者は、単回投与を 1 回受け、4 週間の 1 日 1 回投与を完了することで、各用量コホートを完了した。合計 20 例の固有の被験者がいずれか 1 つの用量コホート（単回投与＋4 週間の 1 日 1 回投与）を完了した。合計 4 例の被験者が再登録され、それぞれ 2 つの用量コホート（単回投与＋4 週間の 1 日 1 回投与を 2 回）を完了した。再登録被験者は各コホートで固有の被験者として扱われ、本治験への再登録時に新たな被験者番号が割り当てられたため、これらの被験者の安全性プロファイルは各コホートで別々に解析された。

2.7.6.11.6.2 有害事象

2.7.6.11.6.2.1 有害事象の概要

本治験では 24 例中 18 例（75%）で少なくとも 1 件の TEAE が報告された。TEAE の大部分の重症度は軽度であった。重症度が中等度であった事象は 3 件（細菌性気管支炎、鉄欠乏性貧血、肝機能検査異常）、重度の事象は 1 件（胃腸炎）であった。中等度又は重度の TEAE はいずれも、治験責任医師により治験薬との因果関係なし（not related）、又は多分関連なし（unlikely）と判断された。

2.7.6.11.6.2.2 比較的よくみられる有害事象

本治験で発現した SOC 及び PT 別の TEAE を表 2.7.6.11-4 に示す。

組み入れられた 24 例の被験者のうち、18 例（75.0%）で TEAE が報告された。多く報告された事象は、発熱及び耳感染（各 3 例、12.5%）、胃腸炎及び鼻炎（各 2 例、8.3%）であった。他の事象は、いずれも 1 例での発現であった。

表 2.7.6.11-4 SOC 及び PT 別の TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term	Number (%) of Patients					
	Odevixibat 0.01 mg/kg (N=4)	Odevixibat 0.03 mg/kg (N=6)	Odevixibat 0.06 mg/kg (N=4)	Odevixibat 0.1 mg/kg (N=6)	Odevixibat 0.2 mg/kg (N=4)	Total (N=24)
Number of patients with any AE[a]	3 (75.0%)	3 (50.0%)	4 (100.0%)	4 (66.7%)	4 (100.0%)	18 (75.0%)
胃腸障害	1 (25.0%)	2 (33.3%)	1 (25.0%)	1 (16.7%)	2 (50.0%)	7 (29.2%)
胃腸炎				1 (16.7%)	1 (25.0%)	2 (8.3%)
下痢	1 (25.0%)					1 (4.2%)
便秘		1 (16.7%)				1 (4.2%)
血便排泄		1 (16.7%)				1 (4.2%)
嘔吐					1 (25.0%)	1 (4.2%)
舌痛		1 (16.7%)				1 (4.2%)
アフタ性潰瘍			1 (25.0%)			1 (4.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			3 (75.0%)	1 (16.7%)	1 (25.0%)	5 (20.8%)
鼻炎			2 (50.0%)			2 (8.3%)
インフルエンザ				1 (16.7%)		1 (4.2%)
呼吸器モニリア症			1 (25.0%)			1 (4.2%)
鼻咽頭炎					1 (25.0%)	1 (4.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態			3 (75.0%)		1 (25.0%)	4 (16.7%)
発熱			2 (50.0%)		1 (25.0%)	3 (12.5%)
高熱			1 (25.0%)			1 (4.2%)
耳および迷路障害	1 (25.0%)		1 (25.0%)	1 (16.7%)		3 (12.5%)
耳感染	1 (25.0%)		1 (25.0%)	1 (16.7%)		3 (12.5%)
耳痛			1 (25.0%)			1 (4.2%)
感染症および寄生虫症	1 (25.0%)		1 (25.0%)			2 (8.3%)
細菌性気管支炎			1 (25.0%)			1 (4.2%)
ウイルス感染	1 (25.0%)					1 (4.2%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (25.0%)		1 (25.0%)			2 (8.3%)
外傷性血腫	1 (25.0%)					1 (4.2%)
各種物質毒性			1 (25.0%)			1 (4.2%)
臨床検査		1 (16.7%)			1 (25.0%)	2 (8.3%)
肝機能検査異常					1 (25.0%)	1 (4.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		1 (16.7%)				1 (4.2%)
血液およびリンパ系障害				1 (16.7%)		1 (4.2%)
鉄欠乏性貧血				1 (16.7%)		1 (4.2%)
代謝および栄養障害					1 (25.0%)	1 (4.2%)
黄色腫					1 (25.0%)	1 (4.2%)
食欲減退					1 (25.0%)	1 (4.2%)

表 2.7.6.11-4 SOC 及び PT 別の TEAE（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class/ Preferred Term	Number (%) of Patients					
	Odevixibat 0.01 mg/kg (N=4)	Odevixibat 0.03 mg/kg (N=6)	Odevixibat 0.06 mg/kg (N=4)	Odevixibat 0.1 mg/kg (N=6)	Odevixibat 0.2 mg/kg (N=4)	Total (N=24)
精神障害					1 (25.0%)	1 (4.2%)
睡眠障害					1 (25.0%)	1 (4.2%)
皮膚および皮下組織障害	1 (25.0%)					1 (4.2%)
会陰紅斑	1 (25.0%)					1 (4.2%)

SOC: System; Organ Class; PT: Preferred Terms; TEAE: Treatment emergent adverse events
Events with an onset date on or after first dose of study drug are included.
Source: CSR Table 12-2

2.7.6.11.6.2.3 治験薬との因果関係のある有害事象

治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された TEAE は、0.01 mg/kg 単回投与群の 1 例で報告された下痢［関連あるかもしれない（possibly）］のみであった。本被験者では 4 週間の治療期間中に下痢は報告されず、また、他の被験者でも治験期間中に下痢は報告されなかった。

2.7.6.11.6.2.4 死亡

本治験では、死亡は認められなかった。

2.7.6.11.6.2.5 その他の重篤な有害事象

本治験で報告されたその他の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.11-5 に示す。

本治験では、2 例に 2 件の重篤な有害事象（胃腸炎及びインフルエンザ）が報告され、入院が必要となった。いずれの事象も回復し、治験薬との因果関係はなし（not related）と判定された。

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）

Subject ID/ Treatment	Adverse Event	System Organ Class	Preferred Term	SAE Criteria	Start Day	Duration (Days)	Severity	Frequency	Relationship to Study Drug	Action Taken with Study Drug	Outcome
[redacted]/ Odevixibat 0.1 mg/kg	Gastro- enteritis	胃腸障害	胃腸炎	Hospitalization	3	10 days	Severe	Intermittent	Not related	Not applicable	Resolved
[redacted]/ Odevixibat 0.1 mg/kg	Influenza Type A	呼吸器、胸郭および縦隔障害	インフルエンザ	Hospitalization	27	4 days	Mild	Continuous	Not related	Dose not changed	Resolved

ID: identification; SAE: serious adverse event
Source: CSR Table 12-4

2.7.6.11.6.2.6 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、治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

2.7.6.11.6.3 臨床検査

用量コホート別の肝機能検査、他の血液生化学的検査及び血液学的検査を含む安全性に関する臨床検査項目のいずれにおいても、スクリーニング時から投与終了時までの臨床的に重大な平均値の変化は認められなかった。全体として、個々の被験者の臨床検査パラメータでみられた好ましくない実質的変化は非定型的であり、発現した場合には一過性であり、臨床症状は認められなかった。全体として、治験薬投与に関連した傾向は観察されなかった。一般に、PFIC 患者のほとんどは、本治験期間を通じて肝酵素値が比較的安定していることが認められた。アラジール症候群患者は PFIC 患者と比較して肝酵素値の変動が大きく、全体的な ALT 及び AST の上昇が認められたが、PFIC 患者の大部分では低下した。

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

本治験期間中、バイタルサイン又は身体的所見に臨床的に重大な変化は認められなかった。BSFS 及び下痢スコアは、各用量コホート間で比較的安定していた。

2.7.6.11.7 結論

PFIC、アラジール症候群、胆道閉鎖症、微絨毛萎縮に伴う肝内胆汁うっ滞症を含む小児そう痒性胆汁うっ滞性肝疾患患者に対する本治験の結果は以下のとおりであった。

- Odevixibat の忍容性は、評価したすべての用量レベルで概ね良好であった。治験薬投与に関連した重篤な有害事象、死亡、治験中止は認められなかった。ほとんどの TEAE の重症度は軽度であり、一過性であった。最も高頻度に認められた TEAE は、発熱及び耳感染（各 3 例）であったが、いずれも重症度は軽度であり、治験薬との関連は否定された。
- 個々の被験者での肝酵素値の変化は治験期間中にすべての用量レベルでみられたが、これは本治験治療とは無関係であると考えられた。アラジール症候群の 2 例では、本治験期間中に肝機能検査値が顕著に上昇し、これにより DSMB は用量の上限を 0.2 mg/kg/日と判断した。
- 大部分の被験者において、odevixibat は以下を低下させた：
  - 血清中総胆汁酸濃度
  - そう痒スコア（VAS）、PO-SCORAD 痒みスコア、及び Whitington の評価尺度によって評価されたそう痒
- 血清中総胆汁酸の低下は、本治験対象集団全体におけるそう痒の改善と有意に相関していた。
- 全身曝露量（平均 C_{max} 及び AUC_{0-t}）は低く、用量が増加すると増加する傾向がみられた。