

貯 法：室温保存  
有効期間：3年

回腸胆汁酸トランスポーター阻害剤  
オデビキシバット水和物顆粒  
劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

**ビルベイ**® 顆粒 200 $\mu$ g  
**ビルベイ**® 顆粒 600 $\mu$ g  
Bylvay® Granules

	顆粒200 $\mu$ g	顆粒600 $\mu$ g
承認番号	30700AMX00234000	30700AMX00235000
販売開始	-	-

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販 売 名	ビルベイ顆粒200 $\mu$ g	ビルベイ顆粒600 $\mu$ g
有 効 成 分	1 カプセル型容器中オデビキシバット水和物207 $\mu$ g (オデビキシバットとして200 $\mu$ g)	1 カプセル型容器中オデビキシバット水和物622 $\mu$ g (オデビキシバットとして600 $\mu$ g)
添 加 剤	結晶セルロース、ヒプロメロース	

### 3.2 製剤の性状

販 売 名	ビルベイ顆粒200 $\mu$ g	ビルベイ顆粒600 $\mu$ g
性 状	白色～オフホワイトの顆粒剤	
識別コード	A200（ボディが不透明な白色でキャップが不透明なアイボリーのカプセル型容器のキャップ部に表示）	A600（ボディ、キャップともに不透明なアイボリーのカプセル型容器のキャップ部に表示）

## 4. 効能又は効果

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に伴うそう痒

## 5. 効能又は効果に関連する注意

ABCBI1遺伝子変異を有する患者のうち、胆汁酸塩排出ポンプ蛋白質（BSEP）の機能を完全に喪失する変異を有する患者では、本剤の効果は期待できない。

## 6. 用法及び用量

通常、オデビキシバットとして40 $\mu$ g/kgを1日1回朝食時に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、120 $\mu$ g/kgを1日1回に増量することができるが、1日最高用量として7200 $\mu$ gを超えないこと。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤によるそう痒の改善や血清中胆汁酸濃度の低下は緩徐に認められることがあるため、増量の判断は投与開始3ヵ月以降とし、忍容性に問題がない場合に行うこと。また、本剤を6ヵ月間投与しても効果が認められない場合には、投与継続の是非を検討すること。

7.2 体重別の1日投与量は下表を参考にすること。

40 $\mu$ g/kg/日の場合

体重 (kg)	1日投与量 ( $\mu$ g)
5.0以上7.5未満	200
7.5以上12.5未満	400
12.5以上17.5未満	600
17.5以上25.5未満	800
25.5以上35.5未満	1200
35.5以上45.5未満	1600

体重 (kg)	1日投与量 ( $\mu$ g)
45.5以上55.5以下	2000
55.5超	2400

120 $\mu$ g/kg/日の場合

体重 (kg)	1日投与量 ( $\mu$ g)
5.0以上7.5未満	600
7.5以上12.5未満	1200
12.5以上17.5未満	1800
17.5以上25.5未満	2400
25.5以上35.5未満	3600
35.5以上45.5未満	4800
45.5以上55.5以下	6000
55.5超	7200

7.3 カプセルは容器であることから、カプセルごと投与せず、容器内の顆粒剤のみを全量投与すること。[14.1 参照]

7.4 本剤は、1日の最初の食事の際に飲食物とともに投与すること。[14.1 参照]

## 8. 重要な基本的注意

8.1 肝機能検査値の上昇がみられることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

8.2 下痢があらわれることがあり、脱水症状を引き起こす可能性がある。本剤投与中に腹痛や下痢が持続し、他の原因が認められない場合は、減量又は投与の中断若しくは中止を考慮すること。下痢による脱水に注意し、異常が認められた場合には速やかに適切な処置を行うこと。

8.3 脂溶性ビタミンの減少がみられることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血中脂溶性ビタミン（ビタミンA、D、E、K）濃度及びプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）を測定し、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて脂溶性ビタミンの補充を考慮すること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child Pugh 分類C）

患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。血中濃度が上昇するおそれがある。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後5日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験では生殖毒性が報告されている。妊娠ウサギに、ヒトの臨床曝露量の1.1倍以上の曝露量でオデビキシバット

を投与された全用量群の胎児7例（オデビキシバットに曝露された群の全胎児の1.3%）に心血管系の奇形（心室憩室、小心室及び大動脈弓拡張）が認められた<sup>1)</sup>。[2.2、9.4 参照]

## 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおける乳汁中への移行に関するデータはないが、動物実験（ラット）で、母動物へ投与後授乳された乳児への曝露が認められている<sup>1)</sup>。

## 9.7 小児等

体重5kg未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.2 その他の副作用

副作用分類	10%以上	1%以上10%未満
肝胆道系障害	血中ビリルビン増加、ALT増加	肝腫大、AST増加
胃腸障害	下痢、嘔吐、腹痛	
代謝および栄養障害	ビタミンD欠乏	ビタミンE欠乏

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

以下の使用方法を十分指導すること。

- ・投与直前にカプセル型容器を開けて、容器内の顆粒剤を飲食物とともに投与すること。[7.3、7.4 参照]
- ・カプセル型容器ごと服用しないこと。[7.3 参照]

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

外国人健康成人にオデビキシバット0.1、0.3、1、3及び10mgを単回経口投与したとき、3mgを投与した6例中2例、10mgを投与した6例中5例で定量可能な血漿中薬物濃度〔定量下限=0.05ng/mL〕が認められた。10mgを投与したときの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ の幾何平均値〔幾何変動係数(CV%)〕はそれぞれ0.16ng/mL (85.6%) 及び0.58ng・h/mL (39.0%) であり、 $T_{max}$ の中央値は4.04時間であった<sup>2)</sup>。

日本人健康成人にオデビキシバット3mgを単回経口投与したとき、投与後1.5～8時間で血漿中薬物濃度は6例中5例に検出された。 $C_{max}$ 及び $AUC_{0-last}$ の平均値（標準偏差）はそれぞれ0.06385 (0.03223)ng/mL及び0.29 (0.10)h・ng/mLであり、 $T_{max}$ の中央値は6.000時間であった<sup>3)</sup>。

#### 16.1.2 反復投与

外国人健康成人にオデビキシバット1若しくは3mgを1日1回、又は1.5mgを1日2回7日間反復経口投与したとき、3mgを1日1回及び1.5mgを1日2回の投与において定量可能な血漿中濃度が認められた。血漿中濃度が0.1ng/mLを超えた被験者は認められなかった<sup>2)</sup>。日本人健康成人にオデビキシバット3mgを1日1回7日間反復経口投与したとき、投与後1～8時間で血漿中薬物濃度は6例中6例に検出された。 $C_{max}$ 及び $AUC_{0-last}$ の平均値（標準偏差）はそれぞれ0.07080 (0.01465)ng/mL、0.23 (0.19)h・ng/mLであり、 $T_{max}$ の中央値は3.500時間であった<sup>3)</sup>。

### 16.2 吸収

#### 16.2.1 投与方法の影響

高脂肪食（800～1,000キロカロリーで食事の総カロリー量の約50%が脂肪）とカプセル剤の同時投与は、カプセル剤の空腹時の投与と比較して $C_{max}$ が約72%、 $AUC_{0-24}$ が

約62%低下した。オデビキシバットの顆粒剤をアップルソースに振りかけた場合、カプセル剤の空腹時投与と比較して、 $C_{max}$ が約39%、 $AUC_{0-24}$ が約36%低下した<sup>4)</sup>（外国人データ）。

#### 16.2.2 バイオアベイラビリティ

オデビキシバットは経口投与後ほとんど吸収されない。ヒトにおける絶対的バイオアベイラビリティのデータはない。最高血漿濃度（ $C_{max}$ ）は1～5時間以内に達する。小児患者（年齢0.8～16.0歳、体重5.6～55.2kg）のトラフ値は、40 $\mu$ g/kg/日及び120 $\mu$ g/kg/日の患者の83%及び80%の検体で検出限界以下であった。

母集団薬物動態解析から推定された小児進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者における40 $\mu$ g/kg/日及び120 $\mu$ g/kg/日の投与量の $C_{max}$ の値はそれぞれ0.211ng/mL及び0.623ng/mLであり、AUC値はそれぞれ2.26ng・h/mL及び5.99ng・h/mLであった<sup>5)</sup>（外国人データ）。

### 16.3 分布

オデビキシバットは、ヒト血漿蛋白に99%以上結合する。母集団薬物動態解析から、海外第Ⅲ相試験に組み入れられた小児進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者に40 $\mu$ g/kg/日及び120 $\mu$ g/kg/日を投与したときの見かけの分布容積（V/F）は、それぞれ614L及び799Lと推定された<sup>5)</sup>。患者の体重を70kgとした場合のV/Fは2510Lと予測される<sup>5)</sup>（外国人データ）。

### 16.4 代謝

ヒト肝細胞における代謝割合は、8.2～22.6%であった<sup>6)</sup>。

### 16.5 排泄

健康成人に放射性標識したオデビキシバット3000 $\mu$ gを単回経口投与した場合、糞便中に投与量の82.9%、尿中に0.002%未満が排泄された。糞中の97%以上が未変化体として排泄された<sup>7)</sup>（外国人データ）。

母集団薬物動態解析から、海外第Ⅲ相試験に組み入れられた小児進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者に40 $\mu$ g/kg/日及び120 $\mu$ g/kg/日を投与したときの見かけの総クリアランス（CL/F）は、それぞれ398L/hr及び438L/hrと推定された。患者の体重を70kgとした場合のCL/Fは2180L/hrと予測され、半減期の平均値は約2.5時間である<sup>5)</sup>（外国人データ）。

### 16.7 薬物相互作用

#### 16.7.1 エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル

健康女性被験者（25例）にオデビキシバット3mgと経口避妊薬（エチニルエストラジオール（EE）0.03mg/レボノルゲストレル（LVN）0.15mg）を単回併用投与したとき、オデビキシバット併用時の非併用時に対するEEの $AUC_{0-inf}$ は83%、LVNの $AUC_{0-inf}$ は88%であった<sup>8)</sup>（外国人データ）。

#### 16.7.2 ミダゾラム

健康被験者（20例）を対象にオデビキシバット7.2mgにミダゾラム2mgを単回併用投与したとき、オデビキシバット併用時の非併用時に対するミダゾラムの $AUC_{0-inf}$ は72%、1-OHミダゾラムの $AUC_{0-inf}$ は86%であった<sup>9)</sup>（外国人データ）。

#### 16.7.3 イトラコナゾール

健康被験者（21例）にイトラコナゾール200mgとオデビキシバット7.2mgを単回併用投与したとき、イトラコナゾール併用時の非併用時に対するオデビキシバットの $AUC_{0-inf}$ は151%であった<sup>9)</sup>（外国人データ）。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内第Ⅲ相試験

非盲検第Ⅲ相試験において、日本人進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者（体重5kg超）にオデビキシバット40 $\mu$ g/kgを1日1回12週間、12週以降は安全性に問題がない場合120 $\mu$ g/kgを1日1回、24週以降は40 $\mu$ g/kg又は120 $\mu$ g/kg

(最大7200 $\mu$ g)を1日1回経口投与した。

なお、同意取得時に生後6ヵ月以上18歳未満で、PFIC-1又はPFIC-2と診断されている患者をコホート1(2例)、コホート1に該当しない生後3ヵ月以上のPFIC患者又はコホート1の組み入れ期間終了後の患者をコホート2(1例)とした。

主要評価項目は、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週時に70 $\mu$ mol/L以下に到達した患者の割合、及び24週間における患者レベルでの痒み評価が改善した割合とした。

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週時に70 $\mu$ mol/L以下に到達した患者の割合は、コホート1では50.0%(1/2例)、コホート2では0.0%(0/1例)であり、24週間における患者レベルでの痒み評価が改善した割合は、コホート1の2例は77.7%及び0.3%、コホート2の1例は77.4%であった。

コホート1及びコホート2で副作用は認められなかった(48週)<sup>10)</sup>。

### 17.1.2 海外第Ⅲ相試験

無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験において、6ヵ月以上18歳以下かつ体重5kg超の進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(PFIC-1又はPFIC-2)患者(62例)を対象に、オデビキシバット40 $\mu$ g/kg、120 $\mu$ g/kg(最大7200 $\mu$ g)又はプラセボを1日1回24週間経口投与した。

主要評価項目は、24週時までに空腹時血清中胆汁酸濃度がベースラインから70%以上低下又は24週時に70 $\mu$ mol/L以下に達した患者の割合とした。24週間の投与期間にわたる観察者報告アウトカム(ObsRO)尺度に基づく患者レベルでの痒み評価が改善した割合を副次的評価項目とし、結果は下表のとおりであった。

有効性評価項目	プラセボ群 (20例)	オデビキシバット群		
		40 $\mu$ g/kg/日 (23例)	120 $\mu$ g/kg/日 (19例)	合計 (42例)
24週時に血清中胆汁酸濃度が低下した患者の割合				
例数(%) (95%信頼区間)	0(0.0) (0.0, 16.8)	10(43.5) (23.2, 65.5)	4(21.1) (6.1, 45.6)	14(33.3) (19.6, 49.6)
プラセボとの差 (95%信頼区間) <sup>a)</sup>	-	44.1 (23.6, 64.6)	21.6 (-0.5, 43.8)	30.7 (12.6, 48.8)
片側p値 <sup>b)</sup>	-	0.0003	0.0174	0.0015
24週間における患者レベルでの痒み評価が改善した割合				
改善割合% 平均値 $\pm$ SD	28.7 $\pm$ 5.2	58.3 $\pm$ 6.2	47.7 $\pm$ 8.1	53.5 $\pm$ 5.0
プラセボとの差 (95%信頼区間) <sup>c)</sup>	-	28.2 (9.8, 46.6)	21.7 (1.9, 41.5)	25.0 (8.5, 41.5)

欠測は未達成として補充

- a) PFICの病型(1型、2型)を層別因子とした要約スコア統計量による点推定値及びMiettinen-Nurminen法によるCI  
b) 有意水準片側2.5%、PFICの病型(1型、2型)を層別因子としたCMH検定、閉手順(本薬群併合で帰無仮説が棄却された場合に40 $\mu$ g/kg群及び120 $\mu$ g/kg群で仮説検定を実施)による多重性調整  
c) 起床時及び就寝時のベースラインのスコアを共変量とし、群、PFICの病型(1型、2型)、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)を固定効果とした共分散分析

副作用発現率は本剤40 $\mu$ g/kg群で30.4%(7/23例)、120 $\mu$ g/kg群で36.8%(7/19例)であった。主な副作用は40 $\mu$ g/kg群で血中ビリルビン増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及び下痢が各8.7%(各2/23例)、120 $\mu$ g/kg群で血中ビリルビン増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及び下痢が各10.5%(各2/19例)であった<sup>11)</sup>。

### 17.1.3 海外第Ⅲ相継続投与試験

非盲検第Ⅲ相継続投与試験において、海外第Ⅲ相試験から移行した進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者(コホート1:56例(海外第Ⅲ相試験でオデビキシバット群37例、プラセボ群19例)、及び年齢不問かつ体重5kg以上で、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進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(病型不問)患者(コホート2:60例)を対象に、オデビキシバット40 $\mu$ g/kg又は120 $\mu$ g/kgを1日1回72週間経口投与した。

主要評価項目は、72週時の空腹時血清中胆汁酸濃度のベースラインからの変化とした。72週時までの投与期間における観察者報告アウトカム(ObsRO)尺度に基づく患者レベルでの痒み評価が改善した割合を副次的評価項目とし、結果は下表のとおりであった。

有効性評価項目	コホート1		コホート2 60例
	プラセボ/ オデビキシバット 19例	オデビキシバット/ オデビキシバット 37例	
72週時の空腹時血清中胆汁酸濃度( $\mu$ mol/L)のベースライン <sup>a)</sup> からの変化			
例数	15	28	43
平均変化量 (SD)	-104.00 (167.32)	-139.84 (172.07)	-57.97 (137.99)
変化率%の中央値	-18.04	-58.47	-24.83
72週間における患者レベルでの痒み評価が改善した割合			
例数	12	26	31
平均値 $\pm$ SD	55.2 $\pm$ 38.7	38.6 $\pm$ 34.9	77.3 $\pm$ 28.1

a) オデビキシバット/オデビキシバット群では先行試験である海外第Ⅲ相試験の投与開始前の値をベースライン値とした。

副作用発現率は38.8%(45/116例)であった。主な副作用は下痢12.1%(14/116例)、血中ビリルビン増加10.3%(12/116例)、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加6.0%(7/116例)であった<sup>12)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

オデビキシバットは、回腸胆汁酸トランスポーター(IBAT)の可逆的かつ強力な選択的阻害剤である。遠位回腸に局所的に作用して、胆汁酸(主に胆汁酸塩の形態)の再取り込みを減少させ、結腸を通過する胆汁酸のクリアランスを増加させ、血清中の胆汁酸濃度を低下させる。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

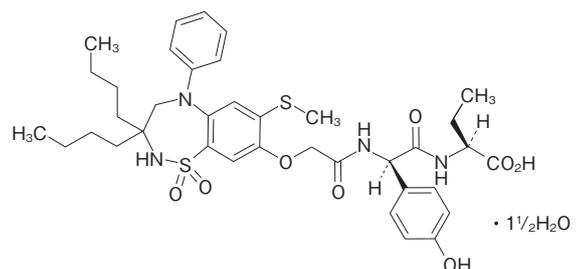
一般名: オデビキシバット水和物  
(Odevixibat Hydrate) (JAN)

化学名: (2S)-2-[(2R)-2-(2-[3,3-Dibutyl-7-(methylsulfanyl)-1,1-dioxo-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H- $\lambda^6$ ,2,5-benzothiazepin-8-yl]oxy]acetamido)-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]butanoic acid sesquihydrate

分子式: C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>·1½H<sub>2</sub>O

分子量: 767.95

構造式:



性状: オデビキシバット水和物は白色～オフホワイトの粉末である。水溶液中の溶解度はpHに依存し、pHの上昇とともに増加する。

## 20. 取扱い上の注意

光を避けるため、ボトル開封後も元のボトルのまま保管すること。

## 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

〈ビルベイ顆粒200 $\mu$ g〉

30カプセル型容器 [ボトル]

〈ビルベイ顆粒600 $\mu$ g〉

30カプセル型容器 [ボトル]

## 23. 主要文献

- 1) 社内資料：生殖発生毒性試験 (2025年9月19日承認、CTD2.6.6.6)
- 2) 社内資料：単回及び反復漸増試験 (A4250-001試験) (2025年9月19日承認、CTD2.7.2.2.2.1)
- 3) 社内資料：日本人健康成人被験者での反復投与試験 (A4250-J001試験) (2025年9月19日承認、CTD2.7.2.2.2.2)
- 4) 社内資料：食事の影響及び振りかけ試験 (A4250-004試験) (2025年9月19日承認、CTD2.7.2.2.2.4)
- 5) 社内資料：母集団PK解析 (2025年9月19日承認、CTD2.7.2.3.1)
- 6) 社内資料：ヒト肝細胞による代謝試験 (2025年9月19日承認CTD2.7.2.2.1.4)
- 7) 社内資料： $^{14}$ C-ADME/マスバランス試験 (A4250-007試験) (2025年9月19日承認、CTD2.7.2.2.2.7)
- 8) 社内資料：薬物間相互作用試験 (A4250-022試験) (2025年9月19日承認、CTD2.7.2.2.2.9)
- 9) 社内資料：薬物間相互作用試験 (A4250-013試験) (2025年9月19日承認、CTD2.7.2.2.2.8)
- 10) 社内資料：オデキシバット (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 (A4250-J005試験) (2025年9月19日承認、CTD2.7.6.9)
- 11) 社内資料：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相試験 (A4250-005試験) (2025年9月19日承認、CTD2.7.6.8)
- 12) 社内資料：進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC) の小児患者を対象とした第Ⅲ相継続投与試験 (A4250-008試験) (2025年9月19日承認、CTD2.7.6.10)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

IPSEN株式会社 製品情報担当

〒100-6162

東京都千代田区永田町二丁目11番1号

山王パークタワー 3階

TEL 03-6205-3483

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

IPSEN株式会社

東京都千代田区永田町二丁目11番1号

山王パークタワー 3階