市販直後調査
2025年12月～2026年6月

2025年12月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号　87 3919

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

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

ビルベイ® 顆粒 200μg
ビルベイ® 顆粒 600μg
Bylvay® Granules

剤形	顆粒剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ビルベイ顆粒200 μg： 1カプセル型容器中オデビキシバット水和物 207 μg（オデビキシバットとして200 μg） ビルベイ顆粒600 μg： 1カプセル型容器中オデビキシバット水和物 622 μg（オデビキシバットとして600 μg）
一般名	和名：オデビキシバット水和物（JAN） 洋名：Odevixibat Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2025年 9月19日 薬価基準収載年月日：2025年11月12日 販売開始年月日：2025年12月18日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：IPSEN株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	IPSEN株式会社　製品情報担当 TEL 03-6205-3483 医療関係者向けホームページ https://www.bylvayhcp.jp

本IFは2025年12月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

ＩＦ利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領 2008 以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、ＩＦ記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 1
　１．開発の経緯 1
　２．製品の治療学的特性 1
　３．製品の製剤学的特性 2
　４．適正使用に関して周知すべき特性 2
　５．承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
　６．ＲＭＰの概要 3

Ⅱ．名称に関する項目 4
　１．販売名 4
　２．一般名 4
　３．構造式又は示性式 4
　４．分子式及び分子量 4
　５．化学名（命名法）又は本質 4
　６．慣用名、別名、略号、記号番号 4

Ⅲ．有効成分に関する項目 5
　１．物理化学的性質 5
　２．有効成分の各種条件下における安定性 6
　３．有効成分の確認試験法、定量法 6

Ⅳ．製剤に関する項目 7
　１．剤形 7
　２．製剤の組成 7
　３．添付溶解液の組成及び容量 7
　４．力価 7
　５．混入する可能性のある夾雑物 8
　６．製剤の各種条件下における安定性 8
　７．調製法及び溶解後の安定性 8
　８．他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
　９．溶出性 8
　10．容器・包装 9
　11．別途提供される資材類 9
　12．その他 9

Ⅴ．治療に関する項目 10
　１．効能又は効果 10
　２．効能又は効果に関連する注意 10
　３．用法及び用量 10
　４．用法及び用量に関連する注意 11
　５．臨床成績 12

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 45
　１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 45
　２．薬理作用 45

Ⅶ．薬物動態に関する項目 48
　１．血中濃度の推移 48
　２．薬物速度論的パラメータ 51
　３．母集団（ポピュレーション）解析 52
　４．吸収 53
　５．分布 53
　６．代謝 54
　７．排泄 54
　８．トランスポーターに関する情報 55
　９．透析等による除去率 55
　10．特定の背景を有する患者 55
　11．その他 55

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 56
　１．警告内容とその理由 56
　２．禁忌内容とその理由 56
　３．効能又は効果に関連する注意とその理由 56
　４．用法及び用量に関連する注意とその理由 56
　５．重要な基本的注意とその理由 56
　６．特定の背景を有する患者に関する注意 57
　７．相互作用 58
　８．副作用 58
　９．臨床検査結果に及ぼす影響 61
　10．過量投与 61
　11．適用上の注意 61
　12．その他の注意 61

Ⅸ．非臨床試験に関する項目 62
　１．薬理試験 62
　２．毒性試験 63

Ⅹ．管理的事項に関する項目 67
　１．規制区分 67
　２．有効期間 67
　３．包装状態での貯法 67
　４．取扱い上の注意 67
　５．患者向け資材 67
　６．同一成分・同効薬 67
　７．国際誕生年月日 67
　８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 67
　９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 67
　10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 67
　11．再審査期間 67
　12．投薬期間制限に関する情報 68
　13．各種コード 68
　14．保険給付上の注意 68

ⅩⅠ．文献 69
　１．引用文献 69
　２．その他の参考文献 70

ⅩⅡ．参考資料 71
　１．主な外国での発売状況 71
　２．海外における臨床支援情報 71

ⅩⅢ．備考 74
　１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 74
　２．その他の関連資料 74

略語表

略語	略語内容
^{75}SeHCAT	tauro-23-[^{75}Se]selena-25-homocholic acid, タウロ-23-［^{75}Se］セレナ-25-ホモコール酸
AE	adverse event, 有害事象
AFP	alpha-fetoprotein, α-フェトプロテイン
AIB	2-aminoisobutyric acid, 2-アミノイソ酪酸
ALP	alkaline phosphatase, アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase, アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance, 共分散分析
APRI	AST to platelet ratio index, AST 対血小板比指数
ASBT	apical sodium dependent bile transporter, 頂端側ナトリウム依存性胆汁酸トランスポーター
AST	aspartate aminotransferase, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve, 血中濃度対時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-last}}$	area under the concentration-time curve from time zero to last quantifiable concentration, 0 時間から最終測定可能時点までの AUC
$AUC_{0\text{-tau}}$	area under the concentration vs time curve within the dosing interval, following multiple dosing, 反復投与後の投与間隔内の AUC
BCRP	breast cancer resistance protein, 乳癌耐性蛋白質
BID	twice daily, 1 日 2 回
BLQ	below the limit of quantification, 定量下限値未満
BMI	body mass index, 体格指数
BSEP	bile salt export pump, 胆汁酸塩排出ポンプ
BSFS	bristol stool form scale, ブリストル便性状スケール
C4	7α-hydroxy-4-cholesten-3-one, 7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン
CI	confidence interval, 信頼区間
CL	clearance, クリアランス
CL/F	apparent clearance, 見かけのクリアランス
C_{max}	observed maximum concentration, 最高血中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CNS	central nervous system, 中枢神経系
COC	combined oral contraceptive, 混合型経口避妊薬
CRC	colonic release cholestyramine (A3384), 大腸放出コレスチラミン（A3384）
CV	coefficient of variation, 変動係数
CYP	cytochrome P450, チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction, 薬物間相互作用
DILI	drug-induced liver injury, 薬剤性肝障害
DSMB	Data and Safety Monitoring Board, データ安全性モニタリング委員会
EC_{50}	half maximal effective concentration, 50%効果濃度
EE	ethinyl estradiol, エチニルエストラジオール
EMA	European Medicines Agency, 欧州医薬品庁
ERK2	extracellular signal-regulated kinase 2, 細胞外シグナル制御キナーゼ 2
FAS	full analysis set, 最大の解析対象集団
FDA	Unites States Food and Drug Administration, 米国食品医薬品局

略語	略語内容
FGF15	fibroblast growth factor 15, 線維芽細胞増殖因子 15
FGF19	fibroblast growth factor 19, 線維芽細胞増殖因子 19
FIB-4	fibrosis-4
FPLC	fast protein liquid chromatography, 高速タンパク質液体クロマトグラフィー
GCA	glycocholic acid, グリココール酸
GIC	global impression of change, 変化に関する全体的な印象
GIS	global impression of symptoms, 症状に関する全体的な印象
GM	geometric mean, 幾何平均
HDL	high-density lipoprotein, 高密度リポタンパク質
HDPE	high-densitypolyethylene, 高密度ポリエチレン
HEK	human embryonic kidney (cells),ヒト胎児腎（細胞）
hERG	human ether-a-go-go-related gene, ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
IBAT	ileal bile acid transporter（also known as ASBT）, 回腸胆汁酸トランスポーター（ASBT としても知られる）
IC_{50}	concentration for 50% inhibition of the effect, 50%阻害濃度
I_{max}	maximum inhibitory effect, 最大阻害効果
INR	international normalized ratio, 国際標準化比
K_{a1}	first (slow) rate of absorption, 一次吸収速度定数
K_{a2}	second (rapid) rate of absorption, 二次吸収速度定数
K_i	inhibitory constant, 結合阻害定数
K_m	Michaelis-Menten constant, Michaelis-Menten 定数
KO	knock out, ノックアウト
LDL	low-density lipoprotein, 低密度リポタンパク質
LDPE	low densitypolyethylene, 低密度ポリエチレン
LS	least squares, 最小二乗
LVN	levonorgestrel, レボノルゲストレル
MATE	multi-drug and toxin extrusion protein, 多剤・毒性化合物排出タンパク
MDCKII	madin-darby canine kidney (cells) type II, イヌ腎臓尿細管上皮由来 II 型細胞
Mdr2	multidrug-resistant 2 protein, 多剤耐性タンパク質 2
mdz	midazolam, ミダゾラム
MEC	molar extinction coefficient, モル吸光係数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities, ICH 国際医薬用語集
MELD	model for end-stage liver disease, 末期肝疾患評価モデル
MMRM	mixed-effect model for repeated measures
mRNA	messenger ribonucleic acid, メッセンジャーリボ核酸
MTD	maximum tolerated dose, 最大耐量
NA	not applicable, 該当しない
NC	not calculable, 計算されていない
ND	not determined, 未確定
NOAEL	no observed adverse-effect level, 無毒性量
NOEL	no observed-effect level, 無影響量
norUDCA	norursodeoxycholic acid, ノルウルソデオキシコール酸

略語	略語内容
OAT	organic anion transporter, 有機アニオントランスポーター
ObsRO	observer-reported outcome, 観察者報告アウトカム
OCT	organic cation transporter, 有機カチオントランスポーター
OD	once daily, 1 日 1 回
Ode	odevixibat, オデビキシバット
PBO	placebo, プラセボ
p-C4	plasma 7α-hydroxy-4-cholensten-3-one concentration, 血漿中 7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン濃度
PedsQL	pediatric guality of life inventory
PEG	polyethylene glycol, ポリエチレングリコール
PELD	paediatric end-stage liver disease, 小児末期肝疾患
PFIC	progressive familial intrahepatic cholestasis, 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
PP	polypropylene, ポリプロピレン
PPS	per protocol set, 治験実施計画書に適合した対象集団
PRO	patient-reported outcome, 患者報告アウトカム
PT	preferred terms, 基本語
QoL	quality of life, 生活の質
QWBA	quantitative whole-body autoradiography, 定量的全身オートラジオグラフィー
R_{ACmax}	accumulation ratio of the C_{max}, C_{max} の蓄積比
SAF	safety analysis set, 安全性解析対象集団
SD	standard deviation, 標準偏差
SDS	sodium dodecyl sulphate, ドデシル硫酸ナトリウム
SE	standard error, 標準誤差
SMQ	standardised MedDRA query, MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class, 器官別大分類
SPA	scintillation proximity assay, シンチレーション近接アッセイ
$T_{1/2}$	elimination half-life, 消失半減期
TEAE	treatment emergent adverse event, 治験薬投与後に発現した有害事象
T_{lag}	the time when plasma A4250 was initially quantifiable, 血漿中 odevixibat 濃度を最初に定量可能であった時間
T_{max}	time of observed maximum concentration, 最高濃度到達時間
TNF-α	tumour necrosis factor-alpha, 腫瘍壊死因子-α
V/F	apparent volume of distribution, 見かけの分布容積
ULN	upper limit of normal, 基準値上限
VLDL	very low-density lipoprotein, 超低密度リポタンパク質
λ_z	apparent elimination rate constant, 見かけの消失速度定数

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

ビルベイの有効成分であるオデビキシバットはIBAT（回腸胆汁酸トランスポーター）の阻害剤として作用する低分子である。オデビキシバットは腸管で局所的に作用し、可逆的に IBAT に結合して胆汁酸の肝臓への再取り込みを低下させ、結腸を介した胆汁酸のクリアランスを増加させ、肝臓の胆汁酸負荷及び血清中胆汁酸濃度を低下させる。

PFIC（進行性家族性肝内胆汁うっ滞症）は、胆汁酸の分泌と輸送が障害され、胆汁うっ滞を引き起こすさまざまな常染色体潜性遺伝病に対して適用される臨床診断であり、日本では、指定難病（338）とされている。

胆汁うっ滞によりビリルビンや胆汁酸などの胆汁成分が肝臓内に蓄積すると、門脈圧亢進症、肝不全、肝硬変、肝細胞癌を引き起こし、また、これらの成分の肝臓内濃度が上昇すると、全身循環に排泄され、黄疸と重度のそう痒を引き起こす。

PFIC は一般に、PFIC-1、PFIC-2、及び PFIC-3 の 3 つの主要なサブタイプに分類され、PFIC-1 と PFIC-2 を合わせると PFIC 患者の約 3 分の 2 を占め、PFIC-3 は約 3 分の 1 を占めるとされているが、日本では PFIC-1 及び PFIC-2 が主であり、PFIC-3 の発症は稀である。

発症年齢は PFIC のサブタイプによって異なるが、一般的には乳児期及び小児期初期に発症し、患者の大多数において深刻な症状があり、これが患者本人及び小児の家族の QoL（生活の質）に大きな影響を与える。特に、PFIC と診断された小児では一般的に重度のそう痒がみられ、その緩和が非常に重要である。

Albireo Pharma, Inc.（現 IPSEN）は IBAT 阻害剤であるオデビキシバットに着目し、PFIC の治療を目的として 2013 年に開発に着手した。PFIC 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（A4250-005 及び A4250-008 試験）において有効性及び安全性が確認されたことから、2021 年 7 月に米国及び EU で PFIC に対する効能で初めて承認を取得した。その後、2025 年 5 月現在、PFIC に対して「Bylvay」の販売名で、EU（欧州連合）各国、米国、英国など 40 以上の国又は地域で承認を取得している。

本邦においては 2022 年に健康成人被験者を対象とした第Ⅰ相試験を開始し、2023 年には PFIC 患者を対象とした非盲検第Ⅲ相試験を開始した。また、2023 年 5 月に進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に対し、厚生労働省より希少疾病用医薬品指定を受けた。国内外の臨床試験結果等に基づき、2025 年 9 月に「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に伴うそう痒」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。

２．製品の治療学的特性

（1）オデビキシバットは経口投与され、腸管で局所的に作用する。オデビキシバットは腸管で IBAT に可逆的に結合して門脈系への胆汁酸の再取り込みを減少させることにより、血清中胆汁酸濃度を低下させる。

（「Ⅵ．2.（1）作用部位・作用機序」の項参照）

（2）PFIC-1 及び PFIC-2 の小児患者を対象としたプラセボ対照、二重盲検海外第Ⅲ相試験において、主要評価項目である 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 μmol/L 以下に達した患者の割合は、片側検定によるプラセボ群との比較では、オデビキシバット群のプラセボ群に対する優越性が検証された［オデビキシバット群全体（片側 p 値*：0.0015）、40 μg/kg/日（片側調整 p 値*：0.0015）、120 μg/kg/日（片側調整 p 値*：0.0174）］。

（「Ⅴ．5.（4）、1）有効性検証試験」の項参照）

（3）PFIC-1 及び PFIC-2 の小児患者を対象としたプラセボ対照、二重盲検海外第Ⅲ相試験において、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の平均値について、片側検定によるプラセボ群との比較では、オデビキシバット群のプラセボ群に対する優越性が検証された［オデビキシバット群全体（片側 p 値：0.0019）、40 μg/kg/日群（片側調整 p 値：0.0019）、120 μg/kg/日群（片側調整 p 値：0.0163）］。

（「Ⅴ．5.（4）、1）有効性検証試験」の項参照）

(4) PFIC 患者を対象とした非盲検、海外第Ⅲ相継続投与試験において、オデビキシバット投与により、主要評価項目である 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平均変化量（SD）は、継続前の試験でオデビキシバットを投与された被験者は−139.84（172.07）μmol/L、継続前の試験でプラセボを投与された被験者では−104.00（167.32）μmol/L、継続投与試験から組入れられた被験者では−57.97（137.99）μmol/L であった。

（「Ⅴ．5.（4）、1）有効性検証試験」の項参照）

(5) PFIC 患者を対象とした非盲検、海外第Ⅲ相継続投与試験において、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は、オデビキシバット投与により、継続前の試験でオデビキシバットを投与され痒み評価が改善された状態で試験に組入れられた被験者では 38.6%、継続前の試験でプラセボを投与された被験者では 55.2%、継続投与試験から組入れられた被験者では 77.3%であった。

（「Ⅴ．5.（4）、1）有効性検証試験」の項参照）

(6) 海外第Ⅲ相臨床試験における主な副作用（10%以上）は、血中ビリルビン増加、ALT 増加、下痢、嘔吐、腹痛、ビタミン D 欠乏であり、重篤な副作用として下痢が報告されている。（「Ⅷ．8．副作用」の項参照）

＊ PFIC のタイプで調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定に基づく。用量群の p 値は多重性を調整した。

３．製品の製剤学的特性

(1) 本剤はカプセル型容器に封入された顆粒剤で、カプセル型容器を開けて容器内の顆粒剤を 1 日 1 回朝食時に服用する。（「Ⅳ．1．剤形」の項参照）

(2) 本剤は、飲食物とともに投与するため、小児患者へも投与可能である。（「Ⅷ．11．適用上の注意」の項参照）

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ．6．RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材：適正使用ガイド （「ⅩⅢ．備考」の項参照） 患者向け資材：ビルベイを服用される患者さん及びご家族の方へ （「ⅩⅢ．備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

本剤は「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症」を予定効能又は効果として 2023 年 5 月 23 日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定（指定番号：（R5 薬）第 567 号）を受けている。
注）承認された効能又は効果は「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に伴うそう痒」である。

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
なし	・肝障害 ・胚・胎児毒性	なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・レジストリデータを使用した製造販売後データベース調査
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布 ・患者向け資材（ビルベイを服用される患者さん及びご家族の方へ）の作成及び配布

※ 最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

ビルベイ顆粒 200μg

ビルベイ顆粒 600μg

(2) 洋名

Bylvay Granules 200 μg

Bylvay Granules 600 μg

(3) 名称の由来

米国及び EU 等での PFIC に対する brand 名 BYLVAY 及び Bylvay から「ビルベイ」とした。

２．一般名

(1) 和名（命名法）

オデビキシバット水和物（JAN）

(2) 洋名（命名法）

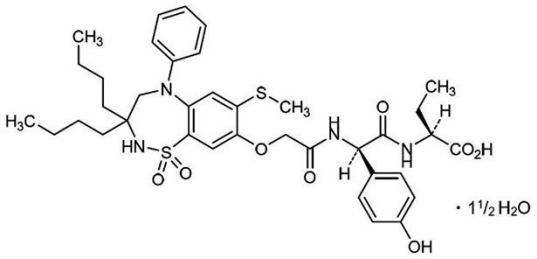
Odevixibat Hydrate（JAN）、odevixibat（r-INN）

(3) ステム

-ixibat：

ileal bile acid transporter（IBAT）inhibitors, bile acid reabsorption inhibitors

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{37}H_{48}N_4O_8S_2$・$1_{1/2}$ H_2O

分子量：767.95

５．化学名（命名法）又は本質

化学名：(2*S*)-2-[(2*R*)-2-(2-{[3,3-Dibutyl-7-(methylsulfanyl)-1,1-dioxo-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1λ^6,2,5-benzothiadiazepin-8-yl]oxy}acetamido)-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]butanoic acid sesquihydrate（IUPAC）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：A4250、AS0031

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・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。

(2) 溶解性

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。

37℃におけるオデビキシバット水和物の溶解度

pH	溶解度（μg/mL）	
	24hr	72hr
1～4	insoluble	
5.0	0.28	0.23
6.0	6.83	6.88
7.0	10.30	9.27
8.0	8.72	9.25

(3) 吸湿性

吸湿性は可逆的であり、相対湿度 80%、90%においてそれぞれ 4.7%（w/w）、5.0%（w/w）である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

示差走査熱量測定：

密閉型パンにおける示差走査熱量測定の結果、133.7℃で水和物の融解に相当すると予想される吸熱が観察された。

ピンホールパンにおいて、157.3℃で観察された吸熱は，脱水された水和物、すなわち無水物の融解に相当すると予想された。

(5) 酸塩基解離定数

pKa：

3.84±0.03（0.15M KCl、25℃、pH-metric）

9.64±0.02（0.15M KCl、25℃、UV-metric）

(6) 分配係数

pH	Log D
1.0	5.2
5.0	>3.68[a]
6.0	3.46
7.0	2.99
8.0	2.78

a：水相で検出下限値以下（検出下限値 0.00026 mg/mL を用いて計算した）

(7) その他の主な示性値

紫外可視吸収スペクトル（吸収極大）：227、250、283 及び 340nm

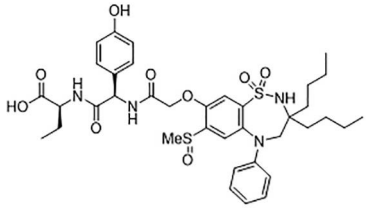
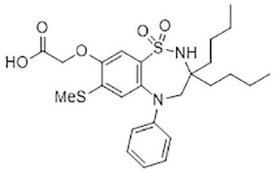
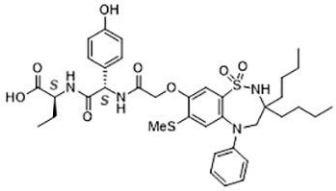
比旋光度：−22.6°

２．有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	2 重 LDPE 袋/アルミ缶（乾燥剤）	48 ヵ月	光安定性試験において性状で変色（規格外）が観察されたことを除いて、いずれの試験項目とも明確な品質の変化は認められなかった（規格が設定されている試験項目においては規格内）。
中間的条件※	30℃/65%RH		12 ヵ月	
加速試験	40℃/75%RH		6 ヵ月	
光安定性試験※	総照度 120 万 lx･hr 以上、総近紫外放射エネルギー 200W･h/m^2 以上	シャーレ開放（光照射） シャーレ開放＋アルミ箔（暗対照）	6 日	

試験項目：性状、含量、純度試験、水分、微生物限度、結晶形
※ 微生物限度は実施せず。

強制分解
固体状態（光及び熱）と溶液状態（酸化、酸性及びアルカリ性）で実施した。
固体状態では光及び熱による分解はほとんど認められなかったが、溶液状態では約 5%の分解が認められた。
・酸化条件（3%過酸化水素、室温、168 時間）下では分解により AS0076 が生成された。
・酸性条件（1N 塩酸、80℃、3 時間）下では AS0130（[オデビキシバットのジアステレオマー]）及び AS0038 が観察された。
・アルカリ性条件（0.1N NaOH、室温、168 時間）下では酸性条件下と同様に AS0130 及び AS0038 が観察された。

AS0076	
AS0038	
AS0130	

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：
(1) 赤外吸収スペクトル測定法
(2) 液体クロマトグラフィー
(3) 粉末 X 線回折測定法

定量法：液体クロマトグラフィー

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別

顆粒剤

(2) 製剤の外観及び性状

白色～オフホワイトの顆粒剤

(3) 識別コード

販　売　名	ビルベイ顆粒 200μg	ビルベイ顆粒 600μg
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) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ビルベイ顆粒 200μg	ビルベイ顆粒 600μg
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 μg（オデビキシバットとして 200 μg）	1 カプセル型容器中オデビキシバット水和物 622 μg（オデビキシバットとして 600 μg）
添　加　剤	結晶セルロース、ヒプロメロース	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

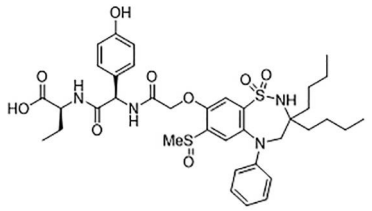
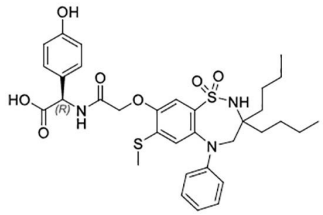
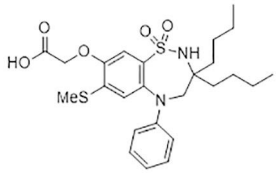
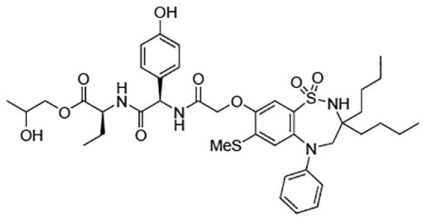
該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

規格を設定する類縁物質を下表に示す。このうち、AS0076、AS0038 及び AS0054 は、原薬由来の類縁物質で、AS0290 は唯一の製剤中の類縁物質（分解生成物）である。

AS0076		AS0054	
AS0038		AS0290	

６．製剤の各種条件下における安定性

ビルベイ顆粒 200μg、ビルベイ顆粒 600μg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	カプセル型容器/ HDPE 製ボトル	36 ヵ月	光安定性試験において類縁物質の増加（規格内）が認められたことを除いて、いずれの試験項目においても明確な品質の変化は認められず、規格の範囲内であった。
中間的条件	30℃/75%RH		36 ヵ月	
加速試験	40℃/75%RH		6 ヵ月	
光安定性試験※	総照度 120 万 lx･hr 以上、 総近紫外放射エネルギー 200W･h/m^2 以上	カプセル型容器	5 日	

試験項目：性状、含量、純度試験、溶出性、水分、微生物限度
※ 微生物限度は実施せず。

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

９．溶出性

ビルベイ顆粒 200μg、ビルベイ顆粒 600μg

方法：日局溶出試験法のパドル法（シンカーを使用）により試験を行う。

条件：回転数 75 rpm

試験液：ラウリル硫酸ナトリウム（SDS）0.075%を含む pH6.0 の 10 mmol/L クエン酸緩衝液 500 mL

結果：本品の 30 分間の *Q* 値は 80%である。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

・容器のふたが、下に押し回す構造（プッシュアンドターン）のチャイルドレジスタンス容器を採用している。

・適用上の注意（電子添文の内容を以下に示した）

> 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］

(2) 包装

〈ビルベイ顆粒 200μg〉

30 カプセル型容器［ボトル］

〈ビルベイ顆粒 600μg〉

30 カプセル型容器［ボトル］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

カプセル型容器（0 号カプセル）：ヒプロメロース、酸化チタン、黄色酸化鉄

ボトル：HDPE（高密度ポリエチレン）

栓：PP（ポリプロピレン）

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

顆粒濃度及びカプセル充填量：

200 μg 製剤：5 mg/g のオデビキシバット顆粒をカプセル型容器に 40 mg 充填。

600 μg 製剤：15 mg/g のオデビキシバット顆粒をカプセル型容器に 40 mg 充填。

Ⅴ．治療に関する項目

１．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

２．効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

ABCB11 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。

（解説）

オデビキシバットの作用機序は回腸における胆汁酸の再取り込み阻害であり、有効性を得るには胆汁酸の腸肝循環と胆汁小管への胆汁酸塩輸送が維持されていることが必要である。消化管運動又は胆汁酸の腸肝循環（胆汁酸塩の胆道管腔への輸送を含む）のいずれかを損なうような状態、医薬品、外科的処置は、オデビキシバットの効果を低下させる可能性があり、ABCB11 遺伝子の病理学的変異により BSEP 蛋白が機能しないもしくは完全に欠損している PFIC 患者は、オデビキシバットに反応しない可能性がある。また、オデビキシバットの有効性及び安全性を評価した 3 試験（A4250-005 試験、A4250-008 試験及び A4250-J005 試験）においてこれらの患者は除外されていたことから設定した。

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、オデビキシバットとして 40 μg/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 μg/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 μg を超えないこと。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

以下に示す国内外第Ⅲ相臨床試験の結果等に基づき設定した。

・プラセボを対照とした海外第Ⅲ相試験（A4250-005 試験）ではオデビキシバット 40 又は 120 μg/kg を 1 日 1 回毎朝経口投与した。いずれの用量でも、痒み評価の改善及び血清中胆汁酸濃度の低下がみられ、プラセボと比較して統計学的有意差が認められたが、40 μg/kg、120 μg/kg の両投与群間で差は認められなかった。安全性について、40 μg/kg 群と 120 μg/kg 群に明らかな差異は認められなかったが、40 μg/kg 群と比較し 120 μg/kg 群で投与中断に至る有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。

A4250-005 試験では 40 μg/kg、120 μg/kg の 2 用量間での有効性を区別するデータは得られていないものの、開始用量として低い用量を用いることは妥当である。

・A4250-005 試験で 40 μg/kg/日投与を開始し継続試験である A4250-008 試験で 120 μg/kg/日投与に切り替えた患者 20 例のデータを評価した。その結果、A4250-005 試験でオデビキシバット 40 μg/kg/日を投与された期間にはそう痒及び血清中胆汁酸濃度のレスポンダーの定義に該当しなかったが、A4250-008 試験で 120 μg/kg/日投与に切り替え後、72 週間にレスポンダーの定義に該当した患者が認められたことから 40 μg/kg/日より高い用量を必要とする患者には、120 μg/kg/日への増量可とすることが必要である。

・海外で承認されている PFIC 患者に対する本剤の通常用法・用量は、食物又は液体とともに、朝に 40 μg/kg/日投与であり、3 ヵ月間の継続投与で効果不十分な場合には 120 μg/kg/日まで増量可である。1 日総投与量は体重別の推奨用量に従い、120 μg/kg/日投与の場合の最大体重（55.5kg 超）での 1 日推奨用量が 7200 μg とされている。この用法・用量は全年齢で共通である。

・国内 A4250-J005 試験において、海外で承認されている用量でオデビキシバットを投与した結果、患者数は少ないものの、24 週時までの有効性が示され、安全性にも問題がないことが示された。また、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。

４．用法及び用量に関連する注意

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 μg/kg/日の場合

体重（kg）	1 日投与量（μg）
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
45.5 以上 55.5 以下	2000
55.5 超	2400

120 μg/kg/日の場合

体重（kg）	1 日投与量（μg）
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］

（解説）

7.1 国内外臨床試験（A4250-005 試験，A4250-008 試験及び A4250-J005 試験）での設定基準及び投与経験等を基に設定した。

7.2 国内 A4250-J005 試験の設定基準及び投与経験に基づき、体重別の 1 日推奨用量の目安を設定した。

7.3 国内 A4250-J005 試験が 0 号カプセル（オデビキシバット 200 又は 600 μg 含有）を開封し、カプセル内の顆粒を飲食物とともに経口投与する用法で実施されたことから設定した。

7.4 国内外の臨床試験で本剤は朝食時に（1 日の最初の食事とともに）投与されていることから設定した。

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験番号 試験の相 実施国 （資料区分）	対象 （年齢）	被験者数	試験の主な目的	試験デザイン
A4250-J001 第Ⅰ相 日本 （評価資料）	日本人健康男性 （18～45 歳）	9 例 本剤群：6 例 プラセボ群：3 例	安全性忍容性、PK、PD	単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検
A4250-J005 第Ⅲ相 日本 （評価資料）	コホート 1： 日本人 PFIC-1 及び PFIC-2 患者 （生後 6 ヵ月以上 18 歳未満） コホート 2： コホート 1 の基準に該当しない日本人 PFIC 患者（生後 3 ヵ月以上）	3 例 コホート 1：2 例 コホート 2：1 例	有効性、安全性、忍容性	多施設共同、非盲検
A4250-005 第Ⅲ相 海外 （評価資料）	PFIC-1 及び PFIC-2 の患者 （生後 6 ヵ月以上 18 歳以下）	40 μg/kg 群：23 例 120 μg/kg 群：19 例 プラセボ群：20 例	有効性、安全性、忍容性	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検
A4250-008 第Ⅲ相 海外 （評価資料）	コホート 1： PFIC-1 及び PFIC-2 患者 （A4250-005 試験からの継続） コホート 2： （1）A4250-005 試験で不適格となった患者 （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患者 （生後 6 ヵ月未満、18 歳超を含む、全種類の PFIC など）	116 例	効果の持続、長期安全性及び忍容性、有効性	多施設共同、非盲検、継続投与
A4250-013 第Ⅰ相 米国 （参考資料）	健康成人 （19～55 歳）	43 例 （パート A：22 例、パート B：21 例）	薬物相互作用	単施設、2 パート、非盲検、固定順序
A4250-022 第Ⅰ相 米国 （参考資料）	健康女性 （18～55 歳）	本剤群：24 例 エチニルエストラジオール/レボノルゲストレル単独：1 例	薬物相互作用、COC（混合型経口避妊薬）併用時の本剤の安全性及び忍容性	単施設、クロスオーバー、非盲検、固定順序
A4250-007 第Ⅰ相 英国 （参考資料）	健康男性 （30～65 歳）	6 例	マスバランスの評価	単施設、非盲検、非無作為化
A4250-004 第Ⅰ相 米国 （参考資料）	健康成人 （19～55 歳）	17 例	食事の影響	単施設、非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー

試験番号 試験の相 実施国 （資料区分）	対象 （年齢）	被験者数	試験の主な目的	試験デザイン
A4250-001 第Ⅰ相 英国 （参考資料）	健康成人 （18～60 歳）	パート 1：39 例 パート 2：55 例	安全性、忍容性、PK、PD、 コレスチラミン併用時の安全性、忍容性、PK、PD	単施設、2 パート、プラセボ対照、二重盲検
A4250-003 第Ⅱ相 海外 （参考資料）	胆汁うっ滞性そう痒症患者 （生後 12 ヵ月以上 18 歳未満）	24 例 5 コホート（各 4 例又は 6 例）	安全性、忍容性、有効性、PK	多施設共同、非盲検

(2) 臨床薬理試験

薬力学

①国内第Ⅰ相試験（A4250-J001 試験）[1)]

日本人健康成人被験者に、オデビキシバットを空腹時に反復経口投与したときの薬力学（PD）を評価した。

本治験には被験者 9 例を組入れ、オデビキシバット 3 mg（6 例）又はプラセボ（3 例）に、それぞれ 2：1 の比で無作為に割り付け、一晩絶食後の朝（Day 1）に治験薬を初回投与し、以降、Day 2～7 の朝食前に治験薬を投与した。

PD 解析対象集団における治験薬投与群間での PD パラメータ［総胆汁酸、胆汁酸合成マーカー（C4 及び FGF19）］の比較を表に示す。

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

治験薬投与群間での PD パラメータの比較（PD 解析対象集団）

	オデビキシバット（N=6）		プラセボ（N=3）				
	n	調整算術平均	n	調整算術平均	差（オデビキシバット－プラセボ）	P 値*	95%CI
FGF19							
Day 1							
治験薬投与後 4 時間	6	−248.33	3	−40.00	−208.33	0.3635	［−715.28, 298.61］
治験薬投与後 24 時間	6	−319.43	3	−77.67	−241.77	0.2474	［−694.80, 211.27］
Day 7							
Pre-dose	6	−279.85	3	−9.67	−270.18	0.1600	［−676.63, 136.26］
治験薬投与後 4 時間	6	−317.93	3	−98.67	−219.27	0.3840	［−777.66, 339.13］
治験薬投与後 24 時間	6	−280.53	3	−195.67	−84.87	0.7120	［−606.71, 436.98］

	オデビキシバット（N=6）		プラセボ（N=3）				
	n	調整算術平均	n	調整算術平均	差（オデビキシバット−プラセボ）	P 値*	95%CI
C4							
Day 1							
治験薬投与後 4 時間	6	12.04	3	−2.87	14.90	0.4517	［−29.32, 59.12］
治験薬投与後 24 時間	6	81.32	3	5.83	75.49	0.0476	［1.07, 149.91］
Day 7							
Pre-dose	6	121.74	3	1.53	120.20	0.0017	［62.81, 177.60］
治験薬投与後 4 時間	6	108.79	3	−1.40	110.19	0.0076	［39.86, 180.52］
治験薬投与後 24 時間	6	106.84	3	−1.26	108.10	0.0031	［50.37, 165.82］
Total bile acids							
Day 1							
治験薬投与後 4 時間	6	−3.02	3	0.05	−3.08	0.3618	［−10.53, 4.38］
治験薬投与後 24 時間	6	−4.08	3	−1.37	−2.70	0.3727	［−9.42, 4.01］
Day 7							
Pre-dose	6	−3.50	3	−1.25	−2.25	0.4830	［−9.41, 4.92］
治験薬投与後 4 時間	6	−2.73	3	−0.48	−2.26	0.5054	［−9.86, 5.35］
治験薬投与後 24 時間	6	−3.15	3	−1.24	−1.91	0.5348	［−8.84, 5.02］

＊ 反復測定分散分析

C4：7α-hydroxy-4-cholesten-3-one、CI：confidence interval、FGF19：Fibroblast growth factor 19

・治験薬（オデビキシバット、プラセボ）、評価時点、治験薬－評価時点の影響を固定効果とした反復測定分散分析から得られた結果。

・モデルにおける繰り返し項目は時点であり、repeated statement における被験者変数は被験者である。

・用いた分散共分散構造は非構造である。

②海外第 I 相試験（A4250-001 試験）[2)]

健康成人被験者に、オデビキシバットを単回又は反復経口投与、及びオデビキシバットを大腸放出コレスチラミン［CRC（A3384）］又は市販のコレスチラミン製剤と併用投与した際の PD を評価した。

パート 1

パート 1 は各 8 例で構成される 5 つの並行群間比較コホートで構成され、各コホートの被験者は、3：1 の割合でオデビキシバット又はオデビキシバットに対応するプラセボ（それぞれ 6 例及び 2 例）に無作為化された。

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

パート 2

パート 2 は 7 つのコホートから構成され、それぞれ最大 8 例の被験者が含まれ、各コホートの被験者は、3：1 の割合で被験薬又はプラセボ（それぞれ 6 例及び 2 例）に無作為化された。

被験者は一晩絶食後、Day 1 の朝に治験薬を初回投与され、Day 7 に最終投与された。

各コホートの被験者は 7 日間投与され、Day 7 に最終投与された［1 日 1 回（QD）の朝投与、1 日 2 回（BID）の夜投与］。

PD 解析対象集団において治験薬投与群間で統計学的に有意な差がみられた PD パラメータ［総胆汁酸、胆汁酸合成マーカー（C4 及び FGF19）］は以下のとおりであった。

プラセボ群と比較して統計学的に有意であった FGF19 及び C4 の Day 1 投与前からの変化量（パート 1、PD 解析対象集団）

		Day1 投与前からの変化量（平均値（SD））	
		FGF19（pg/mL）	C4（ng/mL）
プラセボ（n=10）	Day 1 投与前 平均値	157.64（144.6）	15.60（9.74）
	投与後 24 時間 n 調整済み算術平均値	−6.21（48.34） 9 −7.337	2.91（8.35） 10 2.913
オデビキシバット 0.1 mg （n=6）	Day 1 投与前 平均値	98.55（40.22）	36.88（22.1）
	投与後 24 時間 n 調整済み算術平均値 差（p 値） 95％ CI	有意差なし	32.44（18.26） 6 32.437 29.524（0.021） （4.726, 54.321）
オデビキシバット 1 mg （n=5）	Day 1 投与前 平均値	179.00（40.59）	11.46（8.08）
	投与後 24 時間 n 調整済み算術平均値 差（p 値） 95％ CI	−95.04（29.46） 5 −95.040 −87.703（0.006） （−148.125, −27.282）	38.88（49.39） 5 38.880 35.967（0.009） （9.666, 62.268）
オデビキシバット 3 mg （n=6）	Day 1 投与前 平均値	135.22（83.58）	20.11（15.18）
	投与後 24 時間 n 調整済み算術平均値 差（p 値） 95％ CI	有意差なし	30.68（26.05） 6 30.677 27.764（0.029） （2.966, 52.561）

差：オデビキシバット Day 1 投与前からの変化量の調整済み算術平均値－プラセボ（調整済み算術平均値）

プラセボ群とのペアワイズ比較で統計学的に有意であった Day 1 投与前から Day 7 までの平均変化量（パート 2、PD 解析対象集団）

FGF19（pg/mL）			
Day 7 投与前	プラセボ	n 調整済み算術平均値	6 −14.417
	オデビキシバット 3 mg QD	n 調整済み算術平均値 差（p 値） 95％ CI	6 −133.10 −118.68（<0.001） （−160.346, −77.021）
	オデビキシバット 1.5 mg BID	n 調整済み算術平均値 差（p 値） 95％ CI	6 −58.433 −44.017（0.039） （−85.679, −2.354）

Day 7 4 時間	プラセボ	n 調整済み算術平均値	6 −14.867
	オデビキシバット 3 mg QD	n 調整済み算術平均値 差（p 値） 95％ CI	6 −139.60 −154.47（<0.001） （−237.025, −71.909）
	オデビキシバット 1.5 mg BID	n 調整済み算術平均値 差（p 値） 95％ CI	6 −95.150 −110.02（0.012） （−192.575, −27.459）
Day 7 24 時間	プラセボ	n 調整済み算術平均値	5 −3.696
	オデビキシバット 3 mg QD	n 調整済み算術平均値 差（p 値） 95％ CI	6 −128.15 −124.45（<0.001） （−178.894, −70.015）
C4（ng/mL）			
Day 7 投与前	プラセボ	n 調整済み算術平均値	6 2.368
	オデビキシバット 3 mg QD	n 調整済み算術平均値 差（p 値） 95％ CI	6 88.665 86.297（0.007） （26.431, 146.162）
	オデビキシバット 1.5 mg BID	n 調整済み算術平均値 差（p 値） 95％ CI	6 62.397 60.028（0.049） （0.163, 119.894）
Day 7 4 時間	プラセボ	n 調整済み算術平均値	6 0.112
	オデビキシバット 3 mg QD	n 調整済み算術平均値 差（p 値） 95％ CI	6 89.148 89.037（0.001） （40.622, 137.452）
	オデビキシバット 1.5 mg BID	n 調整済み算術平均値 差（p 値） 95％ CI	6 59.147 59.035（0.019） （10.620, 107.450）
Day 7 24 時間	プラセボ	n 調整済み算術平均値	6 1.598
	オデビキシバット 1 mg QD	n 調整済み算術平均値 差（p 値） 95％ CI	5 61.808 60.210（0.029） （6.903, 113.517）
	オデビキシバット 3 mg QD	n 調整済み算術平均値 差（p 値） 95％ CI	6 95.882 94.283（0.001） （43.457, 145.110）
	オデビキシバット 1.5 mg BID	n 調整済み算術平均値 差（p 値） 95％ CI	6 56.247 54.648（0.036） （3.822, 105.475）

血漿中総胆汁酸（ng/mL）			
Day 7 投与前	プラセボ	n 調整済み算術平均値	6 −66.618
	オデビキシバット 1.5 mg BID	n 調整済み算術平均値 差（p 値） 95% CI	6 −1101.2 −1034.6（0.019） （−1883.11, −186.057）
Day 7 24 時間	プラセボ	n 調整済み算術平均値	6 457.357
	オデビキシバット 3 mg QD	n 調整済み算術平均値 差（p 値） 95% CI	6 −895.74 −1353.1（0.005） （−2251.00, −455.196）
糞便中総胆汁酸排泄量の変化量（ng）Day 1 投与前（24 時間の採取期間）から Day 7 投与後（24 時間の採取期間）			
プラセボ（n=6）		n 調整済み算術平均値	6 7727184
オデビキシバット 3 mg QD（n=6）		n 調整済み算術平均値 差（p 値） 95% CI	5 7283514 6510796（0.009） （19106117, 11109805）
オデビキシバット 1.5 mg BID（n=6）		n 調整済み算術平均値 差（p 値） 95% CI	4 6612402 5839684（0.023） （9358715, 107434973）

差：調整済み算術平均値の差（オデビキシバット−プラセボ）
95% CI がゼロ（1.00）未満/超の場合、オデビキシバットの Day 1 投与前からの変化の調整済み算術平均値は、プラセボよりも統計的に有意に低い/高いとした。

投与群間のペアワイズ比較で統計学的に有意であった Day 7 の $AUC_{0\text{-}12}$ の幾何平均値（パート 2、PD 解析対象集団）
（網掛け部分：ペアワイズ比較の対照）

		FGF19（pg・hr/mL）	C4（ng・hr/mL）
1 g CRC BID	n 調整済み幾何平均値	6 2120	6 348
3 mg オデビキシバット QD + 1 g CRC BID −0.5 時間	n 調整済み幾何平均値 比（p 値） 95% CI	6 616 0.290（0.017） （0.107, 0.791）	6 998 2.866（0.001） （1.553, 5.286）
3 mg オデビキシバット QD	n 調整済み幾何平均値 比（p 値） 95% CI	6 543 0.256（0.009） （0.094, 0.697）	6 882 2.531（0.004） （1.372, 4.670）
3 mg オデビキシバット QD + 1 g CRC BID + 4 時間	n 調整済み幾何平均値 比（p 値） 95% CI	6 487 0.230（0.005） （0.084, 0.625）	6 1130 3.238（<0.001） （1.755, 5.973）
オデビキシバット プラセボ + CRC プラセボ	n 調整済み幾何平均値	8 2740	8 201
3 mg オデビキシバット QD + 1 g CRC BID −0.5 時間	n 調整済み幾何平均値 比（p 値） 95% CI	6 616 0.225（0.003） （0.088, 0.573）	6 998 4.960（<0.001） （2.797, 8.794）

		FGF19（pg・hr/mL）	C4（ng・hr/mL）
3 mg オデビキシバット QD + 1 g Questran BID	n 調整済み幾何平均値 比（p 値） 95% CI	6 244 0.089（<0.001） （0.035, 0.227）	6 1420 7.036（<0.001） （3.968, 12.475）
3 mg オデビキシバット QD + 1 g CRC BID + 4 時間	n 調整済み幾何平均値 比（p 値） 95% CI	6 487 0.178（<0.001） （0.070, 0.453）	6 1130 5.604（<0.001） （3.161, 9.937）
総胆汁酸（ng・hr/mL）			
3 mg オデビキシバット QD		n 調整済み幾何平均値	6 15272.2
3 mg オデビキシバット QD +1 g CRC BID −0.5 時間		n 調整済み幾何平均値 比（p 値） 95% CI	6 20575.3 1.347（0.037） （1.020, 1.780）
1 g CRC BID		n 調整済み幾何平均値	6 26633.1
3 mg オデビキシバット QD		n 調整済み幾何平均値 比（p 値） 95% CI	6 15272.2 0.573（<0.001） （0.438, 0.758）
3 mg オデビキシバット QD + 1g CRC BID + 4 時間		n 調整済み幾何平均値 比（p 値） 95% CI	6 19025.7 0.714（0.020） （0.514, 0.944）
オデビキシバット プラセボ + CRC プラセボ		n 調整済み幾何平均値	8 29760.4
3 mg オデビキシバット QD + 1 g CRC BID −0.5 時間		n 調整済み幾何平均値 比（p 値） 95% CI	6 20575.3 0.691（0.007） （0.533, 0.897）
3 mg オデビキシバット QD + 1 g Questran BID		n 調整済み幾何平均値 比（p 値） 95% CI	6 16714.3 0.562（<0.001） （0.433, 0.729）
3 mg オデビキシバット QD + 1g CRC BID + 4 時間		n 調整済み幾何平均値 比（p 値） 95% CI	6 19025.7 0.639（0.001） （0.493, 0.830）
糞便中総胆汁酸排泄量の変化量（ng）Day 1 投与前（48 時間の採取期間）から Day 7 の投与後（24 時間の採取期間）			
3 mg オデビキシバット QD（n=6）		n 調整済み算術平均値	5 7283514
3 mg オデビキシバット QD + 1 g CRC BID −0.5 時間 （n=6）		n 調整済み算術平均値 差（p 値） 95% CI	6 3525234 −375828（0.048） （−74826542, −339065）
3 mg オデビキシバット QD + 1 g Questran BID（n=6）		n 調整済み算術平均値 差（p 値） 95% CI	5 1897241 −538627（0.008） （−92762550, −14962919）

	FGF19（pg・hr/mL）	C4（ng・hr/mL）
1 g CRC BID（n=6）	n 調整済み算術平均値	6 1360665
3 mg オデビキシバット QD（n=6）	n 調整済み算術平均値 差（p 値） 95% CI	5 7283514 1360665（<0.001） （34230742, 108718218）
3 mg オデビキシバット QD + 1g CRC BID + 4 時間（n=6）	n 調整済み算術平均値 差（p 値） 95% CI	5 4716202 4580135（0.018） （8557620, 83045097）
オデビキシバット プラセボ + CRC プラセボ（n=8）	n 調整済み算術平均値	6 6334581
3 mg オデビキシバット QD + 1g CRC BID + 4 時間（n=6）	n 調整済み算術平均値 差（p 値） 95% CI	5 4716202 4082744（0.033） （3583704, 78071181）

95% CI がゼロ（1.00）未満/超の場合、オデビキシバットの Day 1 投与前からの変化の調整済み幾何（算術）平均値は、対照よりも統計的に有意に低い/高いとした。
Questran：市販のコレスチラミン製剤

※ 正式な推測統計解析により、実薬 vs プラセボ（パート 1 及び 2）、投与間（パート 2）を比較した。対数変換していない血漿中 C4、FGF19、及び胆汁酸のベースラインからの変化量を、用量、及び用量×時点を固定効果、被験者を変動効果として含めた混合効果モデルにより解析した。また、正式な推測統計解析により、$AUC_{0\text{-}12}$ を実薬群間で比較した。自然対数変換した AUC パラメータについて、用量を固定効果、被験者を変動効果とした混合効果モデルを用いて解析した。

注）国内承認用法及び用量は「通常、オデビキシバットとして 40 μg/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 μg/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 μg を超えないこと。」である。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内第Ⅲ相試験（A4250-J005 試験）[3]（中間解析 2 回目）

目　　的	日本人 PFIC 患者（生後 6 ヵ月～18 歳未満）に、オデビキシバットを 1 日 1 回、40 μg/kg を 12 週間、40 μg/kg 又は 120 μg/kg を 12 週間、計 24 週間、その後 72 週間（継続投与期間）さらに 96 週間（追加投与期）※反復投与したときの有効性、安全性及び忍容性を評価する。 ※ 中間解析によるデータのため、承認時点でのデータは継続投与期間の 24 週目までである。
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対　　象	コホート 1： 日本人 PFIC-1 及び PFIC-2 患者（生後 6 ヵ月～18 歳未満） コホート 2： コホート 1 の基準に該当しない生後 3 ヵ月以上の PFIC 患者又はコホート 1 の組入れ期間終了後の患者
主な選択基準	1. コホート 1：Visit 1（同意取得時）において生後 6 ヵ月以上 18 歳未満かつ体重が 5kg 超であり、遺伝子検査において *ATP8B1* 遺伝子又は *ABCB11* 遺伝子で両対立遺伝子病原性変異が確認され、PFIC-1 又は PFIC-2 と診断されている日本人男女。 2. コホート 2：遺伝子検査を実施したが上記 1 に該当しない、Visit 1（同意取得時）において生後 3 ヵ月以上かつ体重が 5kg 超の日本人 PFIC 患者。ただし、コホート 1 の組入れ期間終了後は、コホート 1 に適格な患者もコホート 2 に組入れることとした。 3. スクリーニング期間中、少なくとも 7 日間の間隔を空けて採取した 2 検体（Visit 1 と 2）において、血清中胆汁酸濃度が高値（測定値が平均 100 μmol/L 以上）の患者。

	4. 重大なそう痒の既往歴を有し、保護者が記入した日誌で、Visit 3 前の 2 週間の引っ掻き行動の平均スコアが 2 以上（0～4 の尺度）と報告されている患者。ただし、コホート 2 で患者が 18 歳以上の場合は、重大なそう痒の既往歴を有し、患者が記入した日誌で、Visit 3 前の 2 週間の痒みの平均スコアが 2 以上（0～4 の尺度）と報告されている患者。 5. 患者及び/又は代諾者が同意説明文書（インフォームド・コンセント又は 15 歳未満の場合はアセント）に署名ができる患者。治験期間中に 18 歳に達した患者では、試験を継続するために再度同意を取得することとした。 6. 治験薬投与を 24 週間以上継続できると治験責任（分担）医師により判断された患者。 7. 治験期間を通じて保護者の支援が得られる見込みがある患者（保護者は両親又は祖父母が望ましい。患者日誌等の質問票に回答する保護者は固定するのが望ましいが、やむを得ない場合は両親又は祖父母であれば変更可能とした）。なお、コホート 2 については患者が Visit 1（同意取得時）において 18 歳以上の場合、本治験での保護者の設定を必須としないこととした。 8. 保護者及び規定の年齢に達している患者（8 歳以上）並びに本治験中に 8 歳に達した患者は、治験で求められる患者日誌を使用する意思があり、使用できる患者。
主な除外基準	1. 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患者。 2. 原疾患以外の種類の肝疾患の既往歴又は合併症を有する患者（以下の疾患を含むが、これらに限定されない）。: 1）胆道閉鎖症（種類を問わない） 2）正常な血清中胆汁酸の検査結果によって示される良性の再発性肝内胆汁うっ滞 3）画像検査で明らかとなった肝臓がん若しくは肝臓への転移、又はその疑い 4）肝生検の組織病理学的検査で示唆された胆汁うっ滞の別の非 PFIC 関連病因 3. 腸内の薬物の吸収、分布、代謝（特に胆汁酸代謝）又は排泄を妨げることが知られているその他の疾患又は状態の既往歴又は合併症（炎症性腸疾患を含むがこれに限定されない）を有する患者。 4. 静脈内輸液又は栄養療法を必要とする慢性（3 ヵ月超持続）の下痢の既往歴又は合併症を有する患者。 5. 以下のいずれかを有する患者。: 1）ヒト免疫不全ウイルス感染の診断歴 2）上記以外で現在発症中の活動性で臨床的に重要な急性又は慢性の感染症 3）治験薬の投与開始（Day 1）の 4 週間以内に入院を要した主要な感染症エピソードの既往歴 4）治験薬の投与開始（Day 1）の 4 週間以内の非経口抗感染治療 5）スクリーニング期間の開始前 2 週間以内に経口抗感染治療が完了 6. 同意取得前 5 年以内に悪性腫瘍の診断及び治療歴のある患者（皮膚の基底細胞癌の患者は除く）。 7. 腎機能障害を伴う慢性腎臓病の既往歴を有し、かつスクリーニング時の糸球体濾過量が 70 mL/min/1.73m^2 未満の患者。 8. スクリーニング期間の開始前 6 ヵ月以内に胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術の手術歴を有する患者。 9. 過去に肝移植を受けた患者又は同意取得後 6 ヵ月以内に肝移植が予定されている患者。 10. 非代償性肝疾患、凝固障害、臨床的に重要な腹水の既往歴又は合併症、静脈瘤出血、及び/又は脳症を有する患者。 11. スクリーニング時の INR（国際標準化比）が 1.4 超の患者（ビタミン K の静脈内投与で治療され、再度の検体採取時に INR が 1.4 以下の場合、患者は組入れられる可能性がある）。 12. スクリーニング時の血清 ALT 値が ULN（基準値上限）の 10 倍超の患者。 13. 過去 6 ヵ月間の任意の時点で血清 ALT 値が 15×ULN 超であり、その上昇に関する PFIC 以外の原因が確認されていない患者。 14. スクリーニング時の総ビリルビン値が ULN の 10 倍超の患者。 15. PFIC 以外のコントロール不能で治療抵抗性のそう痒状態を有する患者（例として、治療抵抗性アトピー性皮膚炎又はその他の原発性そう痒性皮膚疾患を含むが、これらに限定されない）。 16. 妊娠中若しくは授乳中の患者、又は妊娠を希望する患者。 17. 性的に活発な男性及び女性の場合、治験期間を通じて及びその後 90 日間（同意説明文書への署名時から治験薬の最終投与後 90 日まで）に失敗率が 1%以下の信頼できる避妊法（ホルモン避妊、子宮内避妊具、又は完全な禁欲など）を使用しない患者。 18. 過去にアルコール又は薬物乱用の既往歴を有する患者。 患者は治験期間中、違法薬物及びアルコールの使用を控えることに同意する必要がある。 19. Visit 1（同意取得時）で胆汁酸又は脂質結合樹脂、消化管機能に影響を与える薬物が投与されている患者。

	20. 同意取得前 30 日以内に治験薬を用いる臨床試験に参加した患者。 21. Visit 1（同意取得時）前 30 日以内又はその他の治験薬の半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間中に、薬物、生物学的製剤又は医療機器に治験的曝露された患者。 22. 過去に IBAT 阻害剤で治療されたが、痒みに効果がなかったと担当医が判断した患者。なお、同意取得時点で IBAT 阻害剤を服用している場合、同意取得日以降、IBAT 阻害剤を中止する必要がある。 23. フェニル酪酸ナトリウムを服用している場合、スクリーニング期間の開始前 6 ヵ月以内に用法・用量を変更した患者（体重変動による用法・用量を変更を除く）。 24. 治験責任（分担）医師若しくは治験依頼者により、患者の安全を損なう可能性のある、又は患者の本治験への参加若しくは完了を妨げる可能性のあるその他の状態若しくは異常を有すると判断された患者。 25. 治験実施医療機関又は治験依頼者の職員及びその家族。 26. 治験期間中に手術の予定がある患者。
試験方法	1. 用量調整期（0 週～24 週：Visit 3～9）： スクリーニング検査で適格基準を満たした患者は、Visit 3 の翌日（Day 1）からオデビキシバット 40 μg/kg の 1 日 1 回服用を開始し、12 週間服用した。12 週後（Visit 6）に安全性に問題が認められない場合は原則 120 μg/kg/日に増量し、12 週間服用した（治験薬は計 24 週間服用した）。12 週時（Visit 6）以降は、患者の安全性及び忍容性を確認の上、治験責任（分担）医師がオデビキシバット 40 μg/kg/日又は 120 μg/kg/日を適宜選択した。 1 日用量は、Visit 3 及び Visit 6、並びに Visit 6 以降の各 Visit での体重に基づき決定した。ただし、規定外の Visit で用量変更を行う場合は、当該 Visit の体重に基づき 1 日用量を決定した。 2. 継続投与期（24 週～96 週：Visit 10～19）※： 24 週間の用量調整期及び Visit 9（Day 168）を完了した患者は、72 週間の継続投与期に移行し、オデビキシバットの服用を継続することとした。用量調整期での治験薬の有効性及び安全性の結果により、用量調整期の最終処方時と同じ用量で服用を開始した。その後は、治験責任（分担）医師の判断で 40 μg/kg/日又は 120 μg/kg/日のいずれかの用量に増減可能とした。 1 日用量は、各 Visit の体重に基づき決定した。ただし、規定外の Visit で用量変更を行う場合は、当該 Visit の体重に基づき 1 日用量を決定した。 3. 追加投与期（16 週ごとに Visit を設定し、評価する）※： 72 週間の継続投与期及び Visit 19（Day 672）を完了し、追加投与期に移行することを希望した患者は、オデビキシバットの通常処方が可能になった直後の追加投与期終了時来院日までオデビキシバットの服用を継続できることとした。治験責任（分担）医師の判断で 40 μg/kg/日又は 120 μg/kg/日のいずれかの用量に増減可能とした。 1 日用量は、各 Visit の体重に基づき決定した。ただし、規定外の Visit で用量変更を行う場合は、当該 Visit の体重に基づき 1 日用量を決定した。 ※ 中間解析によるデータのため、承認時点でのデータは継続投与期間の 24 週目までである。
主な評価項目	<u>有効性</u>※ 用量調整期 1. 主要評価項目 ・ベースラインから 24 週時までに空腹時血清中胆汁酸濃度が 70%以上低下又は 24 週時に 70 μmol/L 以下に到達した患者 注）空腹時血清中胆汁酸濃度は、当該評価時点の 2 回の Visit での測定値の平均として計算した。 ・24 週間における患者レベルでの痒み評価が改善した割合 注）痒み評価が改善とは、ObsRO の引っ掻きスコアが 1 以下、又は ObsRO に基づくベースラインから 1 ポイント以上の低下と定義した。 2. 副次評価項目 ・ベースラインから 24 週時までの空腹時血清中胆汁酸濃度の変化 ・Visit 別の患者レベルでの痒み評価が改善した割合 ・ベースラインから 24 週時までの血清中 ALT 濃度の変化 ・ベースラインから 24 週時までの成長の変化 ・外科的治療（胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植）が必要となった患者数 <u>安全性</u>※（用量調整期、継続投与期） ・有害事象（重症度及び治験薬との因果関係評価を含む）の評価 ・重篤な有害事象の評価 ※ 中間解析によるデータのため、承認時点でのデータは継続投与期間の 24 週目までである。

統計及び解析手法	

解析対象集団

解析対象集団	定義
同意取得例	同意を取得したすべての患者
治験組入れ例	治験に組入れられた患者
安全性解析対象集団（SAF）	治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての患者
最大の解析対象集団（FAS）	治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての患者
治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）	治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての患者のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱（有効性の結果に影響を及ぼす逸脱）がなかった患者

有効性

1. 血清中胆汁酸濃度が低下した患者の割合（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%以上低下した患者、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 以下に到達した患者の割合を 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、改善した患者とは、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. 各項目の患者ごとの推移（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
   ・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［SOC（器官別大分類）、PT（基本語）］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。

結　　果	

有効性

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 μmol/L 以下に到達した患者の割合

（用量調整期、主要評価項目）

ベースラインから 24 週時までに空腹時血清中胆汁酸濃度が 70%以上低下した患者、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 以下に到達した患者は、コホート 1 では 1/2 例であった（すべて同一症例）。

一方、コホート 2 では血清中胆汁酸濃度低下の基準に達した患者はいなかった。

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 μmol/L 以下に到達した患者（中央測定、Enzymatic Spectrophotometry）（FAS）

Visit	コホート 1（N=2[c]） レスポンダー数	コホート 2（N=1） レスポンダー数
全体 [a]	1[d]	0
第 4 週	0	0
第 8 週	0	0
第 12 週	0	0
第 18 週	0	0
第 22 週	1	0
第 24 週	1[d]	0
第 24 週（平均）[b]	1[d]	0

a：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。

b：Week 22 と Week 24 の平均。

c：1 例の患者は、ベースライン（2 回目の Visit 及び 3 回目の Visit）欠測のため評価できなかった。他の 1 例の患者は 2 回目の Visit 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 2 回目の Visit 及び 3 回目の Visit の平均値ではなく 3 回目の Visit 時の値とした。

d：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 以下に到達した患者」に該当。

ベースラインから 24 週時までの空腹時血清中胆汁酸濃度の変化（用量調整期、副次評価項目）

血清中胆汁酸濃度の患者ごとの推移を下図に示す。

患者 A（コホート 1）

24 週時及び 22/24 週時（平均）の血清中胆汁酸濃度はそれぞれ 298.7 及び 302.7 μmol/L であり、24 週間の投与期間を通して大きな変化は認められなかった。なお、当初の予定どおり測定できないことが途中で判明したため、本患者のベースラインは欠測となった。

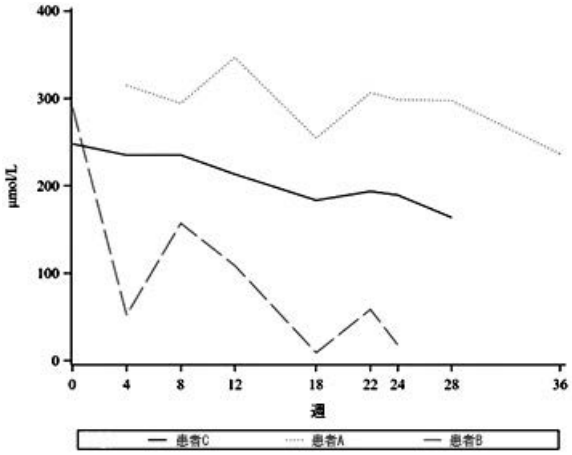
患者 B（コホート 1）

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 22/24 週時（平均）の血清中胆汁酸濃度はそれぞれ 18.5 及び 38.6 μmol/L であり、血清中胆汁酸濃度の改善基準である「24 週時に 70 μmol/L 以下」であった。

患者 C（コホート 2）

ベースライン、24 週時、及び 22/24 週時（平均）の血清中胆汁酸濃度はそれぞれ 248.1、189.6、及び 191.7 μmol/L であり、低下傾向を示すものの、血清中胆汁酸濃度の改善基準である「ベースラインから 24 週時までに 70%以上低下、又は 70 μmol/L 以下」に到達とはならなかった。

血清中胆汁酸濃度の患者ごとの推移（中央測定、Enzymatic Spectrophotometry）（FAS）
全患者（Cohort 1+Cohort 2）



<u>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（用量調整期、主要評価項目）</u>

患者 A（コホート 1）

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（ObsRO、午前＋午後）は 0.3%であった。

患者 B（コホート 1）

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（ObsRO、午前＋午後）は 77.7%であった。

患者 C（コホート 2）

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（ObsRO、午前＋午後）は 77.4%であった。

※ ObsRO の引っ掻きスコアが 1 以下、又は ObsRO に基づくベースラインから 1 ポイント以上低下

<u>Visit 別の患者レベルでの痒み評価が改善※した割合（用量調整期、副次評価項目）</u>

Visit 別の痒み評価が改善した患者数（ObsRO、午前＋午後）は、コホート 1 では 12、16、20 及び 24 週時で各 1/2 例、コホート 2 では 4、8 及び 16 週時で各 1/1 例であった。

（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、コホート 2 では 8 及び 16 週時で各 1/1 例であった。

（ObsRO、午後）は、コホート 1 では 20 及び 24 週時で各 1/2 例、コホート 2 では 4、8、16 及び 20 週時で各 1/1 例であった。

※ ObsRO の引っ掻きスコアが 1 以下、又は ObsRO に基づくベースラインから 1 ポイント以上低下

ベースラインから 24 週時までの血清中 ALT 濃度及び成長の変化（用量調整期、副次評価項目）

・コホート 1 の 1 例では ALT がベースライン 135 U/L、24 週時 32 U/L であった。
・成長の変化は以下の通りであった。

ベースラインから 24 週時までの血清中 ALT 濃度及び成長の変化（安全性解析対象集団）

		身長	体重	BMI	身長		体重		BMI
		結果			P50	SD	P50	P50	P50
患者 a（コホート 2）	ベースライン	116.0	22.2	16.50	154.1	8.0	46.2	10.4	19.46
	第 4 週	116.3	22.7	16.78	154.7	8.0	46.7	10.4	19.51
	第 8 週	116.4	23.0	16.98	155.3	7.9	47.1	10.4	19.53
	第 12 週	117.2	23.1	16.82	155.9	7.9	47.5	10.4	19.54
	第 18 週	117.7	23.5	16.96	156.5	7.9	47.9	10.4	19.56
	第 22 週	117.6	23.4	16.92	157.0	7.8	48.3	10.4	19.60
	第 24 週	118.4	23.6	16.83	157.6	7.8	48.7	10.5	19.61
患者 b（コホート 1）	ベースライン	83.8	12.4	17.66	123.6	5.3	24.9	4.6	16.30
	第 4 週	84.4	11.9	16.71	124.1	5.3	25.1	4.7	16.30
	第 8 週	84.3	12.3	17.31	124.6	5.4	25.4	4.7	16.36
	第 12 週	84.4	12.1	16.99	125.1	5.4	25.7	4.8	16.42
	第 18 週	84.8	12.4	17.24	125.6	5.4	25.9	4.9	16.42
	第 22 週	84.7	12.8	17.84	126.1	5.5	26.2	5.0	16.48
	第 24 週	85.0	12.5	17.30	126.5	5.5	26.5	5.1	16.56
患者 c（コホート 1）	ベースライン	64.0	8.2	20.02	68.9	2.4	8.0	0.9	16.85
	第 4 週	67.1	9.1	20.21	70.0	2.4	8.2	0.9	16.73
	第 8 週	68.5	9.6	20.46	70.0	2.4	8.2	0.9	16.73
	第 12 週	68.8	10.2	21.55	71.2	2.4	8.5	0.9	16.77
	第 18 週	72.5	10.2	19.41	73.4	2.5	8.7	1.0	16.15
	第 22 週	72.9	10.4	19.57	74.5	2.5	9.0	0.9	16.22
	第 24 週	74.7	10.8	19.35	74.5	2.5	9.0	0.9	16.22

P50：標準成長曲線
注）ベースライン：第 0 週の値

外科的治療（胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植）が必要となった患者数（用量調整期、副次評価項目）

本治験期間中（用量調整期）、胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植を受けた患者はいなかった。

安全性

用量調整期

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（因果関係のある有害事象）、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。

継続投与期間※

48 週ま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（0/1 例、0.0%）であった。
副作用（因果関係のある有害事象）、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。
※ 中間解析によるデータのため、承認時点でのデータは継続投与期間の 24 週目までである。

②海外第Ⅲ相試験（A4250-005 試験）[4)]

目　　的	PFIC-1 及び PFIC-2 の小児患者に、オデビキシバット 40 μg/kg 又は 120 μg/kg を 1 日 1 回、反復投与したときの有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験
対　　象	PFIC-1 及び PFIC-2 の小児患者（生後 6 ヵ月以上 18 歳以下、体重 5 kg 超）
主な選択基準	1. 遺伝子検査で PFIC-1 又は PFIC-2（*ATP8B1* 遺伝子又は *ABCB11* 遺伝子で両対立遺伝子病原性変異を有する）であると確定診断された患者。 2. 生後 6 ヵ月以上 18 歳以下かつ体重 5kg 超の患者。 3. 無作為化前に、少なくとも 7 日間の間隔を空けて採取した 2 検体で、血清中胆汁酸濃度が高値（測定値の平均値が 100 μmol/L 以上）であり、かつ重大なそう痒の既往歴を有し、保護者が記入した eDiary で、無作為化前 2 週間の引っ掻きスコアの平均値が 2 以上（0～4 の尺度）と報告された患者。
主な除外基準	1. 胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）蛋白の完全な欠如が予測される *ABCB11* 遺伝子の病理学的変異を有する患者。 2. スクリーニング期間の開始前 6 ヵ月以内に胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術の手術歴を有する患者。 3. 過去に肝移植を受けた者又は無作為化後 6 ヵ月以内に肝移植が予定されている患者。 4. スクリーニング時の血清中 ALT 値及び総ビリルビン値が ULN の 10 倍超の患者。 5. 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患者。 6. 患者の安全を損なう可能性のある、又は患者が本治験の完了を妨げる可能性のあるその他の状態若しくは異常を有すると判断された患者。
試験方法	本治験では、PFIC-1 及び PFIC-2 の小児患者に、オデビキシバット 40 又は 120 μg/kg を 1 日 1 回、反復投与したときの有効性及び安全性をプラセボ投与と比較した。 本治験は、最長 8 週間のスクリーニング期間、24 週間の投与期間、及び 4 週間のフォローアップ期間から構成された。スクリーニング期間に、既往歴及び手術歴、併用薬、PFIC に関する遺伝子検査、理学的検査、バイタルサイン、臨床検査（血清中胆汁酸、血液学的検査、血液生化学的検査、凝固検査、及び脂溶性ビタミン値）の情報を収集した。スクリーニング期間の初回来院時に、患者及び保護者に電子日誌（eDiary）を提供し、Albireo 社の PRO（8 歳以上）及び ObsRO に従って、1 日 2 回、そう痒（痒み及び引っ掻き）、及び睡眠障害を評価した。 スクリーニング期間完了後、適格性基準を満たした患者を Day 0（Visit 3）に PFIC の病型（PFIC-1、PFIC-2）及び年齢カテゴリー（生後 6 ヵ月以上 5 歳以下、6 歳以上 12 歳以下、13 歳以上 18 歳以下）で層別化してオデビキシバット 40 又は 120 μg/kg、若しくはプラセボに 1：1：1 の比で無作為に割り付けた。 投与期間中、患者は 4、8、12、18、22、及び 24 週時（最終投与時）に来院した。無作為化した日（Day 0）及び投与期間中の各来院日に、理学的検査、バイタルサイン、臨床検査［血清中胆汁酸、血液学的検査、血液生化学的検査、INR、ビタミン A、ビタミン E、25-ヒドロキシビタミン D、尿妊娠検査、及び尿検査］、腹部超音波検査、QoL［PedsQL（Pediatric Quality of Life Inventory）、GIS（症状に関する全体的な印象）、及び GIC に基づく全体的な症状の緩和状況］、Fibroscan®、併用薬、及び有害事象を評価した。
主な評価項目	<u>有効性</u> 1. 主要評価項目 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 μmol/L 以下に達した患者の割合（検証的解析項目） 2. 副次評価項目 ・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（検証的解析項目） ・ベースラインから 24 週時までの血清中胆汁酸濃度、ALT、及び成長パラメータの経時的変化 ・ベースラインから 4、8、12、18、及び 24 週時までの ObsRO 及び PRO による患者レベルでの痒み評価が改善した割合 ・盲検下での心理測定分析に基づく 12 及び 24 週時の ObsRO による痒み評価が臨床的に意味のある改善をした患者の割合 ・24 週間の投与期間のうち、痒み評価が改善している期間が 50%超であった患者の割合 ・胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植を受けた患者数 ・24 週間の投与期間でのベースラインから 4 週間ごとの ObsRO 及び PRO による睡眠パラメータの変化

	安全性 安全性評価項目は、有害事象、併用薬の使用、理学的検査、バイタルサイン、臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査、ビタミン A 及び E、25-ヒドロキシビタミン D、国際標準比（INR））、腹部超音波検査とした。肝関連事象は、DSMB（データ安全性モニタリング委員会）による病因の検討及び判定を受けた。 治験薬との因果関係の有無を問わず、無作為化後に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとを治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）と定義した。治験責任（分担）医師は、有害事象の重症度（軽度、中等度、重度）及び治験薬との因果関係［関連なし（unrelated）、多分関連なし（unlikely related）、関連あるかもしれない（possibly related）、多分関連あり（probably related）、明らかに関連あり（definitely related）］を判断した。
統計及び解析手法	解析対象集団 以下の解析対象集団を定義した。 ・最大の解析対象集団（FAS）：無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての患者。有効性解析の主な解析対象集団とし、割り付けた投与に基づき解析した。 ・安全性解析対象集団：無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての患者。安全性解析に用い、投与された治験薬に基づき解析した。割付と異なる治験薬が投与された場合、当該患者が最も頻回に投与された治験薬に基づき解析した。 有効性 検証的解析項目を以下のように解析した。 ・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 μmol/L 以下に達した患者の割合（主要評価項目） 投与終了時の数値として、22 及び 24 週時の平均値を用いた。CMH（Cochran-Mantel-Haenszel）検定を用い、PFIC の病型及び年齢カテゴリで層別化して、2 用量のオデビキシバット群とプラセボ群で比較した。投与終了時のデータが欠測の患者を上記の改善基準を満たさなかった患者とした。改善基準を満たした患者の割合と 95%信頼区間（CI）及びプラセボ群と比較したときのオッズ比と 95%CI、並びに CMH 検定による p 値を算出した。 ・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（副次評価項目（検証的解析項目）） 痒み評価の改善を ObsRO の引っ掻きスコアが 1 以下、又はベースラインから 1 ポイント以上の低下と定義した。午前及び午後の評価結果の両方を解析に含めた。 投与群、ベースラインのそう痒スコア（午前及び午後）、層別化因子（PFIC の病型及び年齢カテゴリ）を含めた ANCOVA モデルを用いて解析した。間欠的な欠測データ及び投与中止後の計画されていた評価時点の欠測データは、死亡、胆汁内瘻術、胆汁外瘻術、又は肝移植による治療開始後の計画されていた評価時点の欠測データと同様に、痒み評価が改善しなかったものとして扱った。各投与群の LS（最小二乗）平均値及び標準誤差（SE）、並びにプラセボ群に対する各オデビキシバット群の LS 平均値の差（SE）、95%CI、及び p 値を算出した。 検証的解析項目の解析では、2 用量のオデビキシバット群とプラセボ群との比較で第 1 種の過誤の確率を片側 0.025 に抑えるため、閉手順の併合解析を用いた。最初にオデビキシバット 40 μg/kg/日群及び 120 μg/kg/日群の併合データ（オデビキシバット群全体）をプラセボ群のデータと比較し、p 値が片側 0.025 以下であった場合にオデビキシバット 40 μg/kg/日群とプラセボ群及びオデビキシバット 120 μg/kg/日群とプラセボ群をそれぞれ比較して p 値を算出した。 副次評価項目として、血清中胆汁酸、ALT、成長、並びに PRO 及び ObsRO による睡眠パラメータの各評価時点の測定値及びベースラインからの変化を記述統計量で要約した。そう痒に関する追加の評価として、GIC 及び GIS を用いたアンカー法及び分布法に基づき、12 及び 24 週時に臨床的に重大な引っ掻きスコアの低下を達成した患者の割合、ベースラインから 4、8、12、18、及び 24 週時まで及び 4 週間ごとの患者レベルでの痒み評価が改善した割合、並びに痒み評価が改善している期間が 50%超であった患者の割合を算出した。胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植が必要となった患者の割合も算出した。

安全性

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

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

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

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

結　　果

有効性

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 μmol/L 以下に達した患者の割合［主要評価項目（検証的解析結果）］

24 週時に血清中胆汁酸濃度がベースラインから 70%以上低下又は 70 μmol/L 以下（28.6 μg/mL）に到達した患者の割合は、オデビキシバット群全体で 33.3%であり、オデビキシバット 40 μg/kg/日群及び 120 μg/kg/日群でそれぞれ 43.5%及び 21.1%であった。

プラセボ群で上記の改善基準を満たした患者はいなかった。

片側検定によるプラセボ群との比較では、オデビキシバット群のプラセボ群に対する優越性が検証された［オデビキシバット群全体（片側 p 値*：0.0015）、40 μg/kg/日群（片側調整 p 値*：0.0015）、120 μg/kg/日群（片側調整 p 値*：0.0174）］。

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 μmol/L 以下に達した患者の割合（FAS）

統計値	プラセボ群 N=20	オデビキシバット 1 日 1 回投与		
		40 μg/kg 群 N=23	120 μg/kg 群 N=19	全体 N=42
レスポンダー、n（%）	0（0.0）	10（43.5）	4（21.1）	14（33.3）
95%CI[a]	(0.0, 16.8)	(23.2, 65.5)	(6.1, 45.6)	(19.6, 49.6)
層別因子を調整しない場合の差（オデビキシバット-プラセボ）		43.5	21.1	33.3
95%CI[a]		(22.0, 65.5)	(2.1, 45.6)	(8.6, 49.6)
層別因子調整後の差（オデビキシバット-プラセボ）		44.1	21.6	30.7
95%CI[b]		(23.6, 64.6)	(−0.5, 43.8)	(12.6, 48.8)
オッズ比（オデビキシバット/プラセボ）		NC	NC	NC
95%CI[c]		(4.2, −)	(1.0, −)	(2.8, −)
片側 p 値*（未調整）[d]		0.0003	0.0174	0.0015
片側 p 値*（調整済）[e]		0.0015	0.0174	−

NC：算出不能

a：レスポンダーの割合については Clopper-Pearson の正確な CI が報告され、割合の差については層別化因子を調整せずに正確な無条件 CI が報告された。

b：Miettinen-Nurminen（スコア）CI は層別因子を調整して報告された。

c：正確な CI は、層別因子を調整した Vollset、Hirji、および Elashoff に基づいて報告された。

d：層別因子（PFIC タイプ）を調整した CMH 検定に基づく。

e：個々の投与量について、調整済 p 値は、オデビキシバットのすべての投与量の未調整 p 値と個々の用量の未調整 p 値の最大値として計算された。

注）主要評価項目については、閉検定手順を使用して、オデビキシバットの全体とプラセボを比較し、p 値が片側 0.025 以下であった場合にオデビキシバット 40 μg/kg とプラセボ、オデビキシバット 120 μg/kg とプラセボを比較した。

＊ PFIC のタイプで調整した CMH 検定に基づく。用量群の p 値は多重性を調整した。

ベースラインから 24 週時までの血清中胆汁酸濃度の経時的変化（副次評価項目）

4 週時までの血清中胆汁酸濃度の平均変化率は、プラセボ群で 1.8%（6.7 μmol/L; 2.8 μg/mL）、オデビキシバット 40 μg/kg/日群で 33.1%（−86.6 μmol/L; −35.4 μg/mL）、120 μg/kg/日群で 21.7%（−59.0 μmol/L; −24.1 μg/mL）であった。

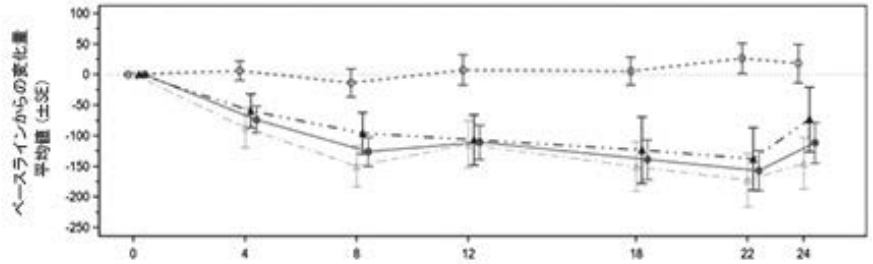
ベースラインから 12 週時までの血清中胆汁酸濃度の平均変化量は、オデビキシバット群全体では −110.5 μmol/L（−45.1 μg/mL）で−39.1%、40 μg/kg/日群では−113.7 μmol/L（−46.5 μg/mL）で−43.4%、120 μg/kg/日群で−106.4 μmol/L（−43.5 μg/mL）で−33.6%、プラセボ群では 7.4 μmol/L（3.0 μg/mL）で 4.9%であった。

プラセボ群と比較したときの層別化した CMH 検定による片側未調整 p 値（名目上の p 値）は、オデビキシバット群全体で p=0.0020、40 μg/kg/日群で p=0.0035、120 μg/kg/日群で p=0.0091 であった。

22/24 週時までの血清中胆汁酸濃度の平均変化率は、40 μg/kg/日群で−54.5%（−141.5 μmol/L、−57.8 μg/mL）、120 μg/kg/日群で−19.4%（−83.7 μmol/L、−34.2 μg/mL）、プラセボ群では 8.8%（13.1 μmol/L、5.3 μg/mL）であった。

オデビキシバットによるベースラインからの血清中胆汁酸濃度の平均変化量を、プラセボ群と比較したときの MMRM を用いた片側未調整 p 値（名目上の p 値）は、40 μg/kg/日群で p=0.0005、120 μg/kg/日群で p=0.0168 であった。

ベースラインから 24 週時までの各来院時の血清中胆汁酸濃度の平均変化量（±SE）（μmol/L）（FAS）



例数							
プラセボ	20	20	18	17	16	12	11
オデビキシバット 40 ug/kg/日	23	21	21	20	15	14	17
オデビキシバット 120 ug/kg/日	19	19	16	16	11	11	15
オデビキシバット 全体	42	40	37	36	26	25	32

- - -○- - プラセボ(N=20)　—△— オデビキシバット40 ug/kg/日 (N=23)　—▲— オデビキシバット120 ug/kg/日 (N=19)　—●— オデビキシバット 全体 (N=42)

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［副次評価項目（検証的解析結果）］

24 週間において ObsRO による患者レベルでの痒み評価が改善した割合の平均値は、オデビキシバット群全体で 53.5%、40μg/kg/日群で 58.3%、120 μg/kg/日群で 47.7%であったのに対し、プラセボ群では 28.7%であった。

片側検定によるプラセボ群との比較では、オデビキシバット群のプラセボ群に対する優越性が検証された［オデビキシバット群全体（片側 p 値：0.0019）、40 μg/kg/日群（片側調整 p 値：0.0019）、120 μg/kg/日群（片側調整 p 値：0.0163）］。

※ ObsRO の引っ掻きスコアが 1 以下、又はベースラインから 1 ポイント以上の低下

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（FAS）

統計値	プラセボ群 N=20	オデビキシバット１日１回投与		
		40 μg/kg 群 N=23	120 μg/kg 群 N=19	全体 N=42
患者数	20	23	19	42
平均値±SD	28.7±5.2	58.3±6.2	47.7±8.1	53.5±5.0
中央値	23.4	60.1	45.5	58.0
最小値, 最大値	0.9, 79.2	1.8, 97.0	0, 91.3	0, 97.0
最小二乗平均（SE）[a]	30.1（9.1）	58.3（8.6）	51.8（9.5）	55.1（7.6）
最小二乗平均差（SE）（オデビキシバット-プラセボ）[a]		28.2（9.2）	21.7（9.9）	25.0（8.2）
95%CI[a]		(9.8, 46.6)	(1.9, 41.5)	(8.5, 41.5)
片側 p 値（未調整）[a]		0.0016	0.0163	0.0019
片側 p 値（調整済）[b]		0.0019	0.0163	
正規性検定における p 値 [c]				0.0070
分散の均一性検定における p 値 [d]				0.3164

SE：標準誤差

a：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（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。

b：個々の用量については、全てのオデビキシバット用量に対する未調整の p 値と、個々の用量に対する未調整 p 値の最大値として調整済 p 値が算出された。

c：各治療群について Shapiro-Wilk 検定を実施して p 値を算出する。次に、3 つの p 値を組み合わせて、Fisher の複合確率検定に基づいて全体の p 値を算出した。

d：Levene 検定に基づく。

注）閉検定手順を用いて、最初に、オデビキシバットの全投与量（平均効果）とプラセボを比較し、p 値が片側 0.025 以下であった場合にオデビキシバット 40 μg/kg/日とプラセボ、オデビキシバット 120 μg/kg/日とプラセボを比較した。

24 週間において午前の患者レベルでの痒み評価が改善した割合の平均値は、オデビキシバット群全体で 52.7%、40 μg/kg/日群で 55.7%、120 μg/kg/日群で 48.9%であったのに対し、プラセボ群では 28.2%であった。プラセボ群と比較したときの ANCOVA モデルを用いた片側未調整 p 値は、オデビキシバット群全体で p=0.0036、40 μg/kg/日群で p=0.0035、120 μg/kg/日群で p=0.0222 であった。
24 週間において午後の患者レベルでの痒み評価が改善した割合の平均値は、オデビキシバット群全体で 54.4%、40 μg/kg/日群で 60.9%、120 μg/kg/日群で 46.5%であったのに対し、プラセボ群では 29.3%であった。プラセボ群と比較したときの ANCOVA モデルを用いた片側未調整 p 値は、オデビキシバット群全体で p=0.0029、40 μg/kg/日群で p=0.0015、120 μg/kg/日群で p=0.0319 であった。

ベースラインから 4、8、12、18、及び 24 週時までの ObsRO 及び PRO による患者レベルでの痒み評価が改善※した割合（副次評価項目）

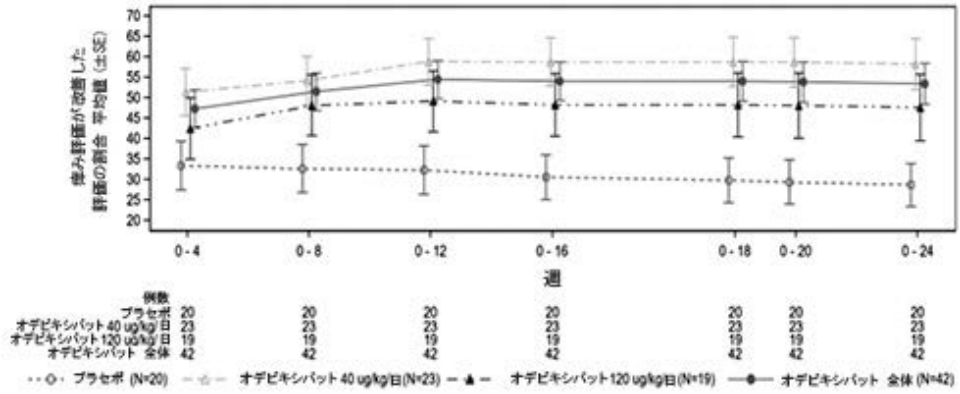
①ObsRO による痒み評価

ObsRO による患者レベルでの痒み評価が改善した割合は下図のとおりであった。

12 週時までに患者レベルでの痒み評価が改善した割合（午前及び午後の併合）は、プラセボ群で 32.4%であったのに対し、40 μg/kg/日群で 58.9%（未調整 p=0.0029、名目上の p 値）、120 μg/kg/日群で 49.2%（未調整 p=0.0220、名目上の p 値）であった。

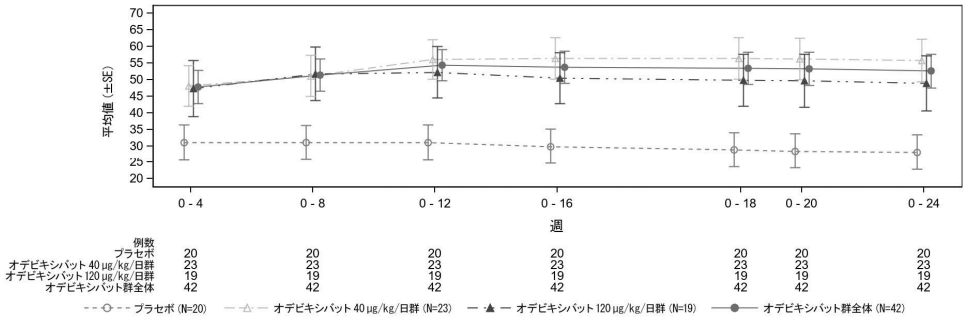
※ ObsRO の引っ掻きスコアが 1 以下、又はベースラインから 1 ポイント以上の低下

累積週別の ObsRO による患者レベルでの痒み評価（午前及び午後の併合）が改善した割合の平均値（±SE）（FAS）

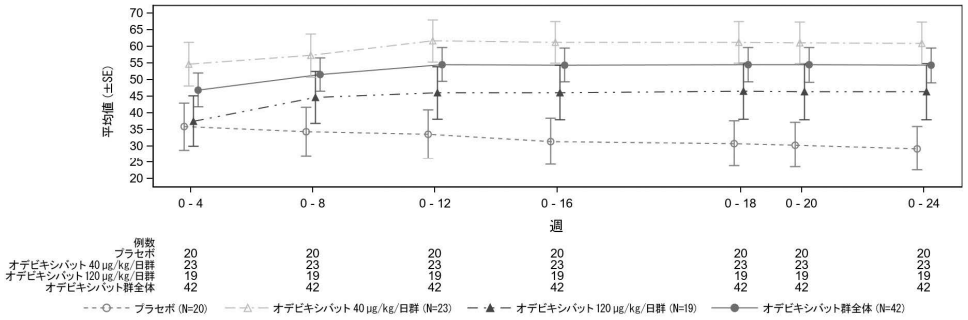


累積週別の ObsRO による患者レベルでの痒み評価（午前及び午後それぞれ）が改善した割合の平均値（±SE）（FAS）

午前



午後



②PRO による痒み評価（午前及び午後の併合、午前及び午後それぞれ）

24 週時までに PRO による痒み評価が改善した患者の割合の平均値は、40 μg/kg/日群で 68.9%、120 μg/kg/日群で 47.7%であったのに対し、プラセボ群では 31.7%であった（午前及び午後の併合）。

午前のスコアに基づく結果は 40 μg/kg/日群で 66.7%、120 μg/kg/日群で 43.2%であったのに対し、プラセボ群では 26.2%であった。

午後のスコアに基づく結果は 40 μg/kg/日群で 71.0%、120 μg/kg/日群で 52.1%であったのに対し、プラセボ群では 37.2%であった。

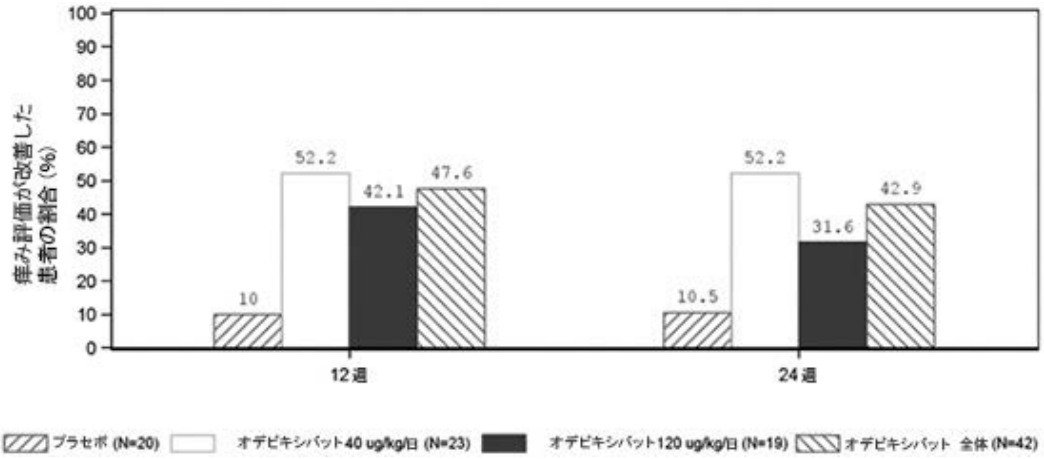
レスポンダー解析：盲検下での心理測定分析に基づく 12 及び 24 週時の ObsRO による痒み評価が臨床的に意味のある改善をした患者の割合（副次評価項目）

12 及び 24 週時に臨床的に意味のある痒み評価の改善をした患者の割合を下図に示す。臨床的に意味のある痒み評価の閾値は、独立した盲検下での心理測定分析で設定した。

12 週時に、1 ヵ月ごとの引っ掻きスコアで痒み評価が改善した患者の割合は、オデビキシバット 40 μg/kg/日群で 52.2%、120 μg/kg/日群で 42.1%であったのに対し、プラセボ群で 10.0%であった。プラセボ群と比較したときの片側未調整 p 値（名目上の p 値）は、40 μg/kg/日群で p=0.0020、120 μg/kg/日群で p=0.0121 であった。

24 週時に、1 ヵ月ごとの引っ掻きスコアで痒み評価が改善した患者の割合は、オデビキシバット 40 μg/kg/日群で 52.2%、120 μg/kg/日群で 31.6%であったのに対し、プラセボ群で 10.5%であった。プラセボ群と比較したときの片側未調整 p 値（名目上の p 値）は、40 μg/kg/日群で p=0.0028、120 μg/kg/日群で p=0.0596 であった。

月ごとのスコアに基づく 12 及び 24 週時の ObsRO による痒み評価（午前及び午後の併合）が改善した患者の割合（FAS）



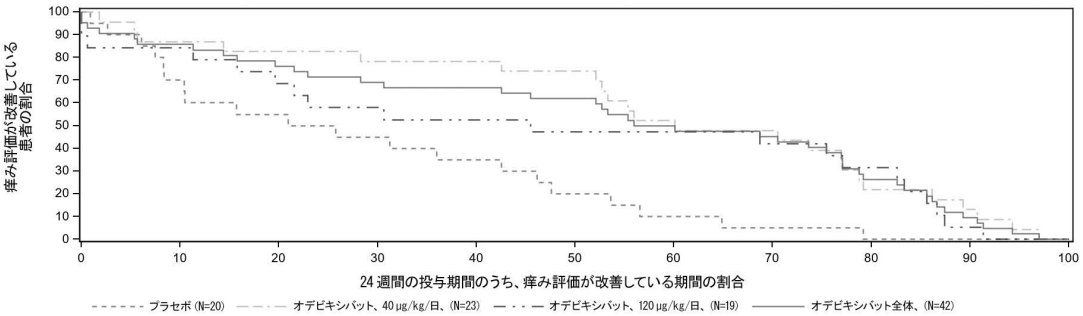
注）レスポンダーは、盲検下での心理測定分析に基づいて設定された ObsRO そう痒症スコアが 1 ポイント以上減少した患者と定義される。

24 週間の投与期間のうち、痒み評価が改善※している期間が 50%超であった患者の割合（副次評価項目）

24 週間の投与期間のうち、痒み評価が改善している期間が 50%超であった患者の割合は、プラセボ群（20.0%）、オデビキシバット群全体（61.9%）及び両オデビキシバット群（40 μg/kg/日群で 73.9%、120 μg/kg/日群で 47.4%）であった。プラセボ群と比較したときの層別化した CMH 検定による片側未調整 p 値（名目上の p 値）は、オデビキシバット群全体で p=0.0016、40 μg/kg/日群で p=0.0002、120 μg/kg/日群で p=0.0391 であった。

※ ObsRO の引っ掻きスコアが 1 以下、又はベースラインから 1 ポイント以上の低下

ObsRO による痒み評価の改善



胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植を受けた患者数（副次評価項目）

本治験期間中に胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植を受けた患者はいなかった。

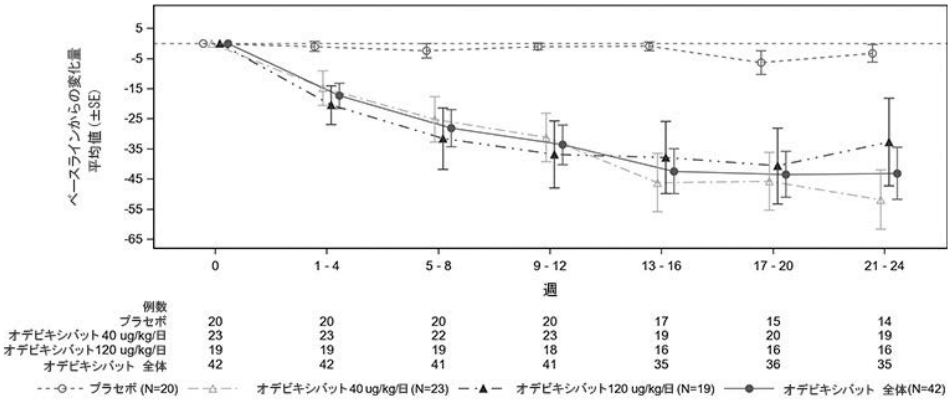
24 週間の投与期間でのベースラインから 4 週間ごとの ObsRO 及び PRO による睡眠パラメータの変化（副次評価項目）

①ObsRO による睡眠パラメータ

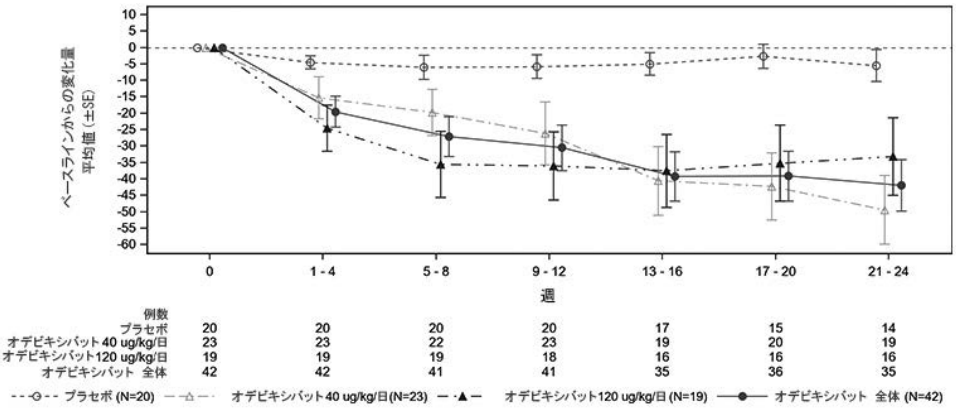
24 週間の投与期間でのベースラインからの ObsRO による睡眠パラメータ（寝かしつけが必要であった日数、落ち着かせる必要があった日数、保護者が一緒に寝る必要があった日数の割合、午後の疲労スコア、引っ掻き行動によって出血が見られた日数の割合及び覚醒回数）の平均変化量を以下に示す。

24 週間の投与期間でのベースラインからの ObsRO による睡眠パラメータの平均変化量（±SE）（FAS）

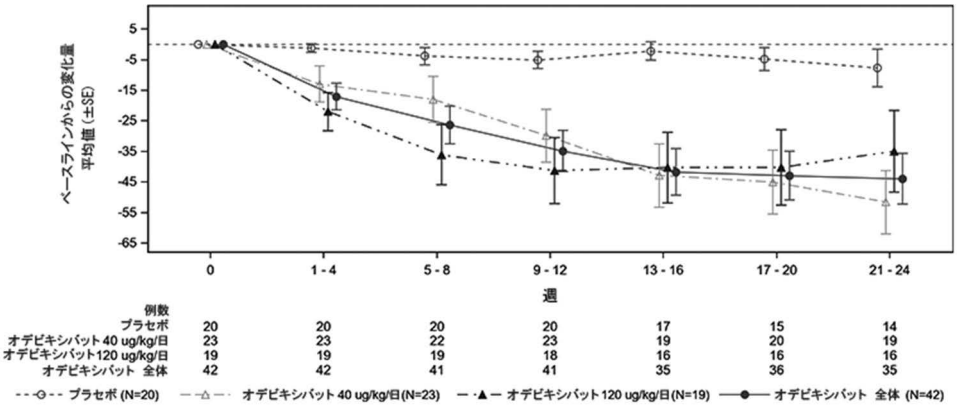
寝かしつけが必要であった日数の割合



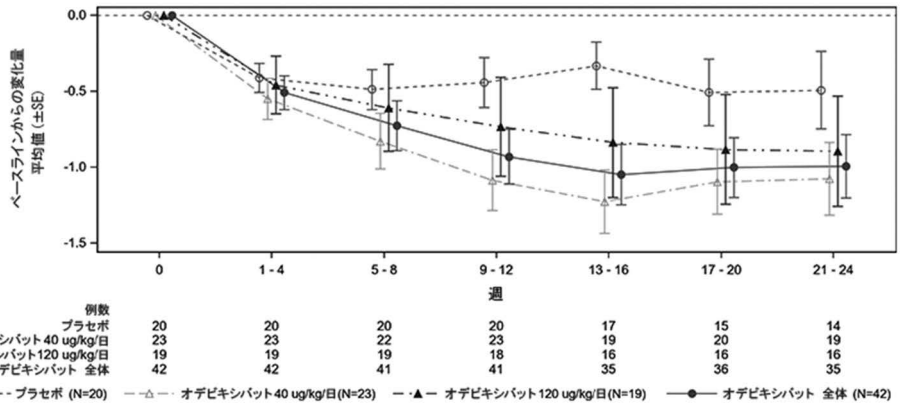
落ち着かせる必要があった日数の割合



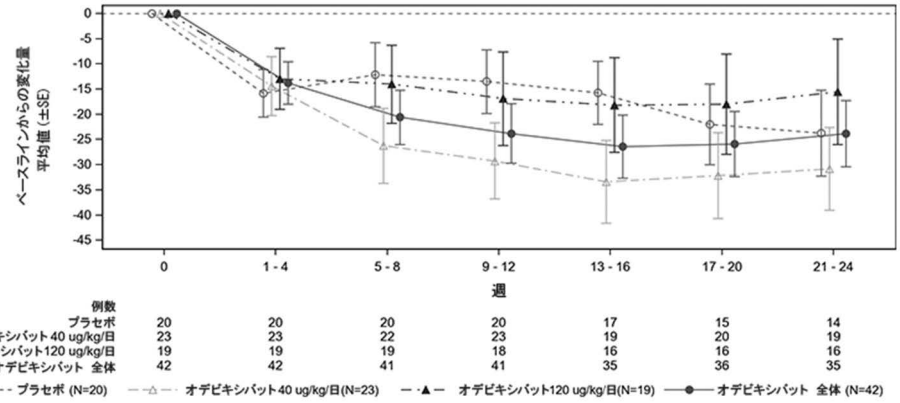
保護者が一緒に寝る必要があった日数の割合



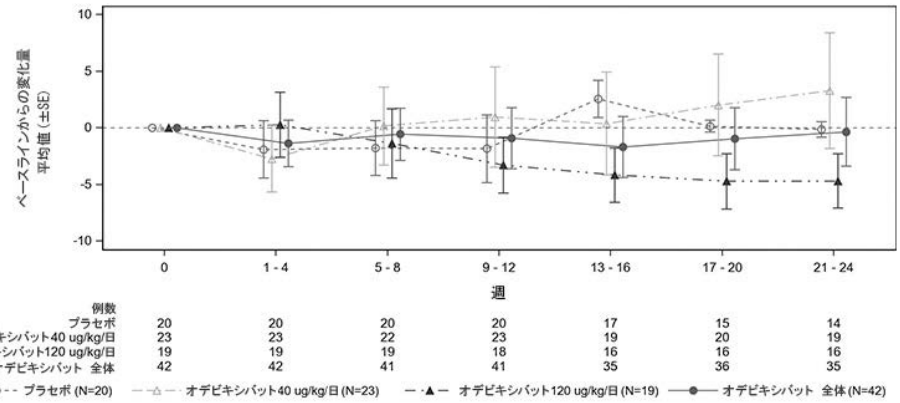
午後の疲労スコア



引っ掻き行動によって出血が見られた日数の割合



覚醒回数



<u>②PRO による睡眠パラメータ</u>

21～24 週目までの平均変化量（標準誤差）は、入眠障害については、ベースラインからオデビキシバット群全体、40 μg/kg/日群および 120 μg/kg/日群でそれぞれ−1.22（0.553）、−2.22（0.823）、−0.82（0.658）であり、プラセボ群では−0.25（0.179）であった。

睡眠困難については、オデビキシバット群全体、40 μg/kg/日群、120 μg/kg/日群でそれぞれ−1.29（0.554）、−2.55（0.448）、−0.78（0.633）であり、プラセボ群では 0.25（0.429）であった。

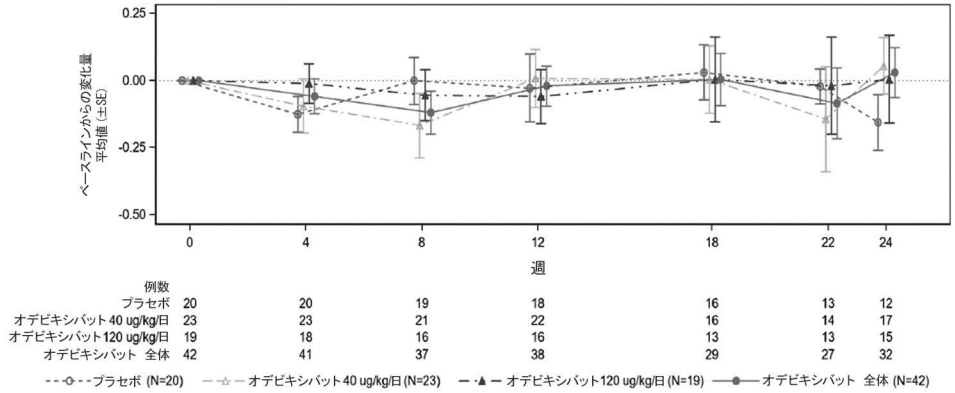
探索的エンドポイントである覚醒日数の割合については、オデビキシバット群全体、40 μg/kg/日群、120 μg/kg/日群でそれぞれ−46.2%（17.82）、−90.0%（10.00）、−28.7%（19.71）、プラセボ群では 14.3%（14.29）であった。

ベースラインから 24 週時までの成長パラメータの経時的変化（副次評価項目）

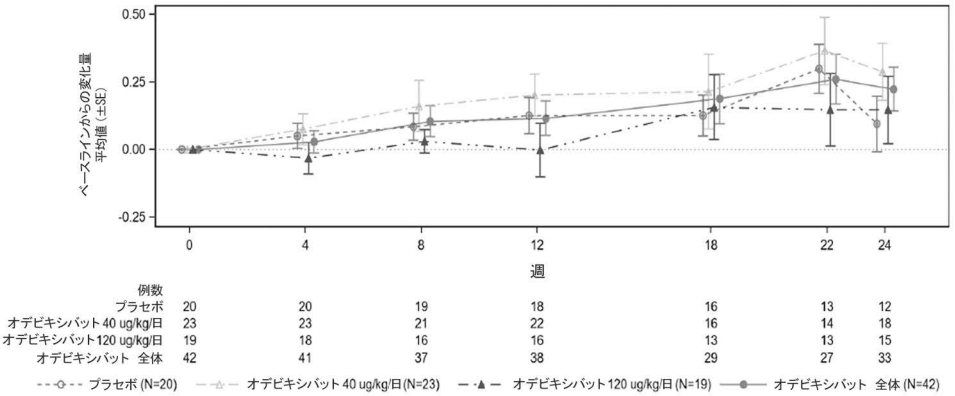
身長及び体重の平均 z スコアのベースライン※からの変化量は下図のとおりであった。

身長及び体重の z スコアのベースラインから 24 週時までの平均変化量（FAS）

身長



体重



※ 身長：−2.26（0.339）（プラセボ）、−1.45（0.269）（40 μg/kg）、−2.09（0.372）（120 μg/kg）、−1.74（0.226）（オデビキシバット群全体）

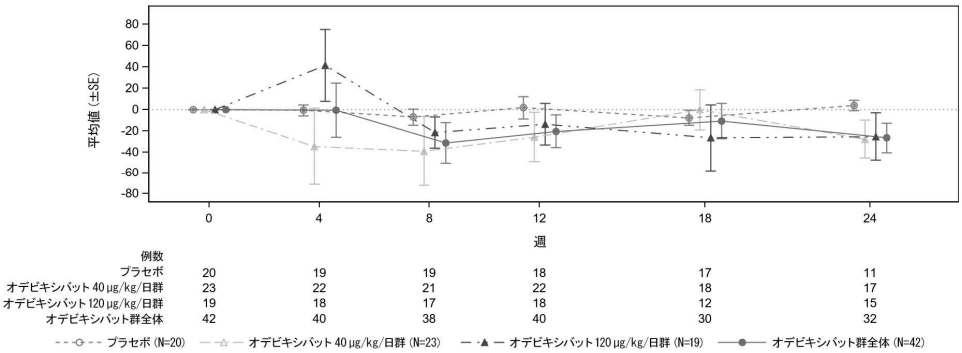
体重：−1.52（0.319）（プラセボ）、−0.74（0.267）（40 μg/kg）、−1.19（0.345）（120 μg/kg）、−0.94（0.214）（オデビキシバット群全体）

（平均値±SE）

ベースラインから 24 週時までの ALT の経時的変化（副次及評価項目）

ベースラインから 24 週時までの ALT の平均変化量は、以下のとおりであった。

ベースラインから 24 週時までの ALT の変化（平均値±SE）（FAS）



	安全性 オデビキシバット群全体では、42 例中 35 例（83.3%）に 176 件の TEAE が発現した。プラセボ群では、20 例中 17 例（85.0%）に TEAE が発現した。また、TEAE の発現割合は、オデビキシバット 40 μg/kg/日群（82.6%）、120 μg/kg/日群（84.2%）であった。治験薬と因果関係のある TEAE（副作用）の発現割合は、プラセボ群（15.0%）、オデビキシバット群全体（33.3%）、オデビキシバット 40 μg/kg/日群（30.4%）、120 μg/kg/日群（36.8%）であった。 主な副作用は 40 μg/kg/日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 μg/kg/日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）、プラセボ群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、便秘、及び排便回数増加が各 5.0%（各 1/20 例）であった。 重篤な有害事象は、オデビキシバット群全体で 3 例（7.1%）、プラセボ群で 5 例（25.0%）に発現したものの、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。また、オデビキシバット 120 μg/kg/日群の 1 例が下痢によって治験薬の投与を中止した。本治験で死亡の報告はなかった。

③海外第Ⅲ相試験（A4250-008 試験）[5)]

目　　的	PFIC 患者を対象としてオデビキシバットの効果、効果の持続、長期安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、継続投与試験
対　　象	海外第Ⅲ相試験から移行した PFIC 患者
主な選択基準	コホート 1 A4250-005 試験の 24 週間の投与期間を完了した患者、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、患者/保護者により耐え難い症状であると判断され、中断した患者。 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 5kg 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。 ・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）。 ・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	コホート 1 1. 非代償性肝疾患を有する患者。 2. 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患者。 コホート 2 1. 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患者。 2. 過去に肝移植を受けた患者又は 6 ヵ月以内に肝移植が予定されている患者。 3. スクリーニング時の ALT 値又は総ビリルビン値が ULN の 10 倍超の患者。 4. 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患者。 5. 患者の安全を損なう可能性のある患者、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患者。

試験方法	2 つのコホートに患者を組入れた。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、全患者はオデビキシバット 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、オデビキシバット 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患者は、フォローアップ来院は不要とした。 すべての患者及び保護者は、痒み、引っ掻き、睡眠障害の評価のため、Albireo 社の PRO 及び観 ObsRO を用いて、PRO（8 歳以上の患者）及び ObsRO（全患者の保護者）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、INR、血清中胆汁酸、p-C4、オートタキシン、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）］、PedsQL、GIC、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。
主な評価項目	<u>有効性</u> 1. 主要評価項目 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 2. 副次評価項目 ・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 ・ベースラインから各来院時までの血清中胆汁酸濃度の変化 ・ベースラインから 4、12、22、24、36、46、48、60、70、及び 72 週時までの ObsRO による患者レベルでの痒み評価が改善した割合 ・ObsRO による引っ掻きスコアのベースラインからの経時的変化 ・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患者数 ・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 APRI スコア、FIB-4 スコア、及び PELD/MELD スコアの変化 <u>安全性</u> 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、DSMB による病因の検討及び判定を受けた。

統計及び解析手法	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患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 試験でオデビキシバット群であったコホート1の患者、当該試験でプラセボ群であったコホート1の患者、及びコホート2の患者。 主要評価項目は以下のように解析した。 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 試験でオデビキシバット群であったコホート 1 の患者では、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。 副次評価項目は以下のように解析した。 ・72 週間において患者レベルでの痒み評価が改善した割合を評価した。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。患者レベルでの痒み評価が改善した割合及び 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 試験でオデビキシバット群であったコホート 1 の患者）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。 ・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、累積週にわたる患者レベルでの痒み評価が改善した（痒み評価が改善の定義を満たす）割合、及び 4 週間ごとの患者レベルでの痒み評価が改善した割合を含めた。胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植を受けた患者の割合も要約した。 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、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 DILI 及び肝代償不全が疑われる事象、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 MedDRA Ver. 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。

結　　果	

有効性

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（主要評価項目）

A4250-005 試験でオデビキシバット群であったコホート 1 の患者で、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 72 週時（96 週間のオデビキシバット投与後）までの血清中胆汁酸濃度の平均変化量（SD）は−139.84（172.07）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患者で、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 72 週時までの平均変化量（SD）は−104.00（167.32）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（137.99）μmol/L、変化率の中央値は−25%であった。

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（FAS）

受診 統計値	コホート 1		コホート 2[c] （n=60）
	プラセボ/ オデビキシバット[a] （n=19）	オデビキシバット/ オデビキシバット[b] （n=37）	
ベースライン[d]	A4250-008 試験の ベースライン	A4250-005 試験の ベースライン	A4250-008 試験の ベースライン
患者数	19	37	60
平均値（SD）	280.58（131.87）	248.11（129.72）	220.93（121.02）
中央値	277.00	208.00	213.25
最小値, 最大値	11, 528	76, 605	7, 468.5
A4250-008 試験の第 72 週, 患者数	15	28	43
平均値（SD）	164.73（124.65）	127.73（131.87）	148.88（147.42）
中央値	171.00	82.50	105.00
最小値, 最大値	2.5, 404	1, 375	1.5, 442
ベースラインからの変化量[d], 患者数	15	28	43
平均値（SD）	−104.00（167.32）	−139.84（172.07）	−57.97（137.99）
中央値	−61.00	−121.00	−46.00
最小値, 最大値	−434, 140	−601, 112.5	−426.5, 246.5
ベースラインからの変化率%, 患者数	15	28	43
平均値（SD）	−16.62（69.13）	−50.29（50.34）	−20.07（105.28）
中央値	−18.04	−58.47	−24.83
最小値, 最大値	−98.9, 120.7	−99.4, 58.3	−99.5, 541.8

a：A4250-005 試験でプラセボを投与され、A4250-008 試験でオデビキシバットに切り替えた患者。

b：A4250-005 試験でオデビキシバット 40 または 120 μg/kg/日を投与され、A4250-008 試験でオデビキシバットを投与された患者。

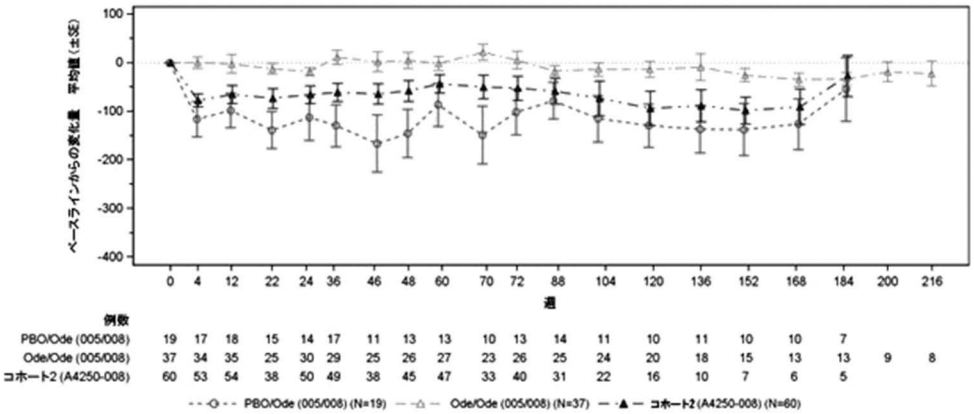
c：A4250-008 試験のコホート 2 でオデビキシバットを投与された患者。

d：コホート 1 のプラセボ/オデビキシバット群およびコホート 2 のグループについては、ベースラインは A4250-008 試験における試験薬の初回投与前の直近 2 回の平均値（ベースライン 2）として算出された。ベースライン 2 はベースラインからの変化量の分析に使用された。コホート 1 のオデビキシバット/オデビキシバット群については、ベースラインは A4250-005 試験における試験薬の初回投与前の直近 2 回の平均値（ベースライン 1）として算出された。ベースライン 1 はベースラインからの変化量の分析に使用された。

ベースラインから各来院時までの血清中胆汁酸濃度の変化（副次評価項目）

ベースラインから各来院時までの血清中胆汁酸濃度の変化は下図のとおりであった。

ベースラインから各来院時までの血清中胆汁酸濃度の変化量（μmol/L）（FAS）



PBO/Ode（005/008）：A4250-005 試験でプラセボを投与され、A4250-008 試験でオデビキシバットに切り替えた患者。

Ode/Ode（005/008）：A4250-005 試験でオデビキシバット 40 または 120μg/kg/日を投与され、A4250-008 試験でオデビキシバットを投与された患者。

コホート 2：A4250-008 試験のコホート 2 でオデビキシバットを投与された患者。

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（副次評価項目）

72 週間において ObsRO による痒み評価（午前及び午後の併合）が改善した患者の割合を下表に示す。

コホート 1 の患者のうち、A4250-005 試験でオデビキシバット群であり、痒み評価が改善された状態で A4250-008 試験に組入れられた患者では、72 週間において患者レベルでの痒み評価が改善した割合は 38.6%であった。

初めてオデビキシバットを投与された患者での 72 週間において患者レベルでの痒み評価が改善した割合は、A4250-005 試験でプラセボ群であったコホート 1 の患者 12 例で 55.2%、コホート 2 の患者 31 例で 77.3%であった。

※ 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

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（FAS）

時点 統計値	コホート 1		コホート 2[c] （n=60）
	プラセボ/オデビキシバット[a] （n=19）	オデビキシバット/オデビキシバット[b] （n=37）	
0-72 週			
患者数	12	26	31
平均値（SD）	55.2（38.7）	38.6（34.9）	77.3（28.1）
中央値	62.8	36.9	88.4
最小値，最大値	0.7, 99.3	0, 92.8	0.4, 99.6

注）すべての群の結果は、A4250-008 試験における 72 週間の治療期間に基づく。

a：A4250-005 試験でプラセボを投与され、A4250-008 試験でオデビキシバットに切り替えた患者。

b：A4250-005 試験でオデビキシバット 40 または 120 μg/kg/日を投与され、A4250-008 試験でオデビキシバットを投与された患者。

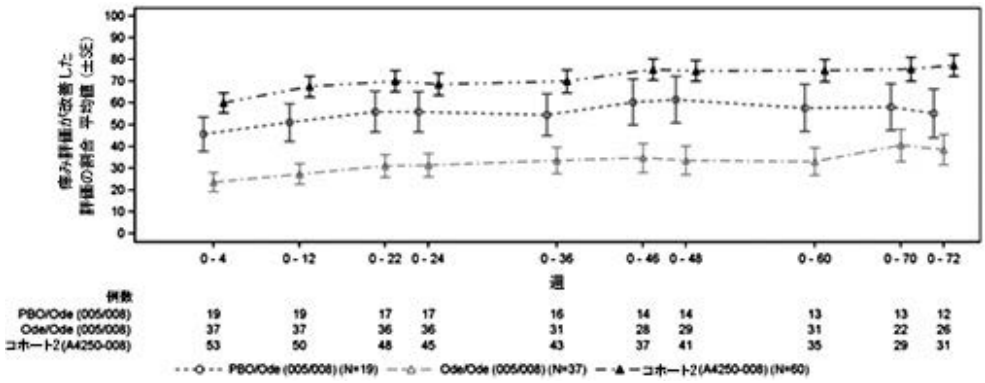
c：A4250-008 試験のコホート 2 でオデビキシバットを投与された患者。

ベースラインから 4、12、22、24、36、46、48、60、70、及び 72 週時までの ObsRO による患者レベルでの痒み評価が改善※した割合（副次評価項目）

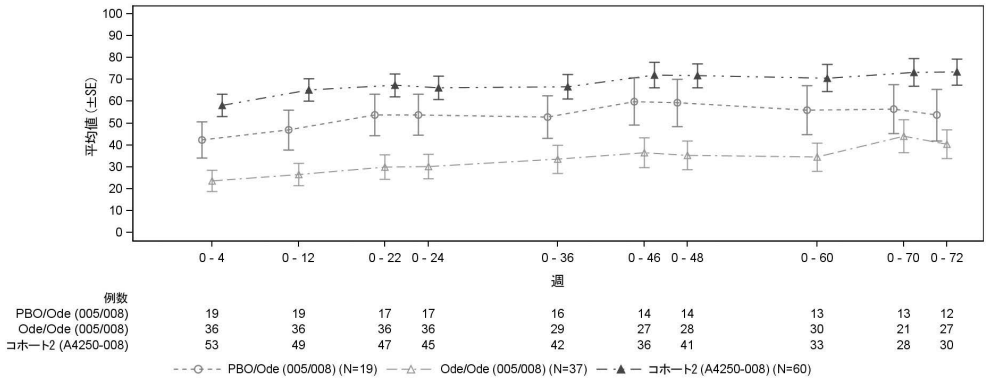
累積週別の患者レベルでの痒み評価（午前及び午後の併合、午前、午後）が改善した割合の推移を下図に示す。

※ 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

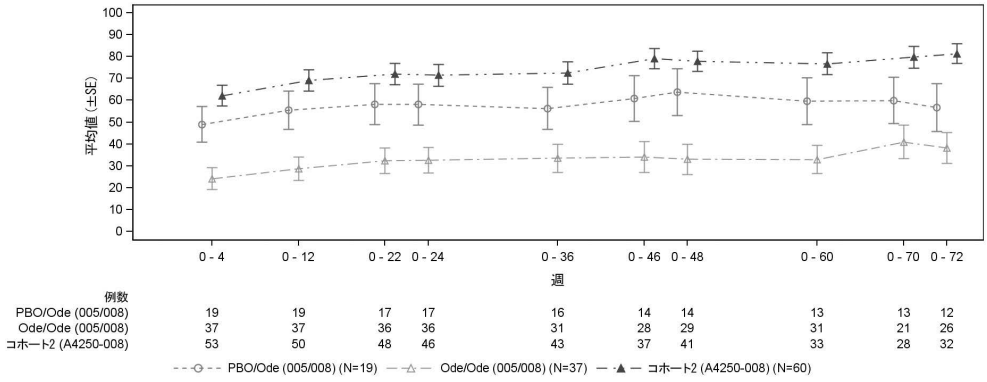
累積週別の ObsRO による患者レベルでの痒み評価（午前及び午後の併合）が改善した割合の平均値（±SE）（FAS）



累積週別の ObsRO による患者レベルでの痒み評価（午前）が改善した割合の平均値（±SE）（FAS）



累積週別の ObsRO による患者レベルでの痒み評価（午後）が改善した割合の平均値（±SE）（FAS）



注）PBO/Ode：A4250-005 試験でプラセボを投与され、A4250-008 試験でオデビキシバットに切り替えた患者。
Ode/Ode：A4250-005 試験でオデビキシバット 40 または 120 μg/kg/日を投与され、A4250-008 試験でオデビキシバットに切り替えた患者。
コホート 2：A4250-008 試験のコホート 2 でオデビキシバットを投与された患者。

ObsRO による引っ掻きスコアのベースラインからの経時的変化（副次評価項目）

コホート 1 の患者のうち、A4250-005 試験でオデビキシバット群であった患者では、A4250-005 試験のベースラインから A4250-008 試験の 71～72 週時（すなわち、96 週間のオデビキシバット投与後）（26 例）の引っ掻きスコアの平均変化量［標準偏差（SD）］は−1.88（0.933）であった。

A4250-008 試験で初めてオデビキシバットを投与された患者での引っ掻きスコアのベースラインからの平均変化量（SD）は、1～4 週時では、A4250-005 試験でプラセボ群であったコホート 1 の患者で−0.52（0.594）（19 例）、コホート 2 の患者で−0.87（0.727）（53 例）であり、71～72 週時には、それぞれ−0.83（0.942）（12 例）及び−1.55（1.477）（31 例）であった。

ObsRO による引っ掻きスコアの 4 週間ごとのベースラインからの平均変化量（±SD）（FAS）

時点	コホート 1				コホート 2[c]（N=60）	
	プラセボ/オデビキシバット[a]（N=19）		オデビキシバット/オデビキシバット[b]（N=37）			
	患者数	平均値（SD）	患者数	平均値（SD）	患者数	平均値（SD）
ベースライン[d]	A4250-008 試験のベースライン		A4250-005 試験のベースライン		A4250-008 試験のベースライン	
	19	2.68（0.885）	37	2.89（0.567）	53	2.89（0.751）
1-4 週	19	−0.52（0.594）	36	−1.14（1.090）	53	−0.87（0.727）
9-12 週	19	−0.70（0.822）	36	−1.32（1.184）	50	−1.39（1.159）
21-24 週	17	−0.76（0.841）	36	−1.42（1.155）	45	−1.47（1.281）
47-48 週	14	−1.09（1.000）	29	−1.65（1.091）	41	−1.57（1.310）
71-72 週	12	−0.83（0.942）	26	−1.88（0.933）	31	−1.55（1.477）

a：A4250-005 試験でプラセボを投与され、A4250-008 試験でオデビキシバットに切り替えた患者。

b：A4250-005 試験でオデビキシバット 40 または 120 μg/kg/日を投与され、A4250-008 試験でオデビキシバットを投与された患者。

c：A4250-008 試験のコホート 2 でオデビキシバットを投与された患者。

d：コホート 1 のプラセボ/オデビキシバット群およびコホート 2 では、A4250-008 試験における治験薬の初回投与前の直近の 2 つの値の平均値（ベースライン 2）をベースラインとして算出。ベースライン 2 は、ベースラインからの変化量の分析に使用された。
コホート 1 のオデビキシバット/オデビキシバット群では、ベースラインは A4250-005 試験における治験薬の初回投与前の直近の 2 つの値の平均（ベースライン 1）として算出。ベースライン 1 は、ベースラインからの変化の分析に使用された。

A4250-005 試験のベースラインを用いた評価では、A4250-005 試験でオデビキシバット群であったコホート 1 の 24 例中 20 例（83%）で 68～72 週時（96 週間のオデビキシバット投与後）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 試験で初めてオデビキシバットを投与された患者では、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が 1 ポイント以上低下した。

胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植が必要となった患者数（副次評価項目）

本治験に組入れられた 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 試験でオデビキシバット群であった患者では 37 例中 5 例（14%）、A4250-008 試験で初めてオデビキシバットを投与された患者では 79 例中 14 例（18%）だった。

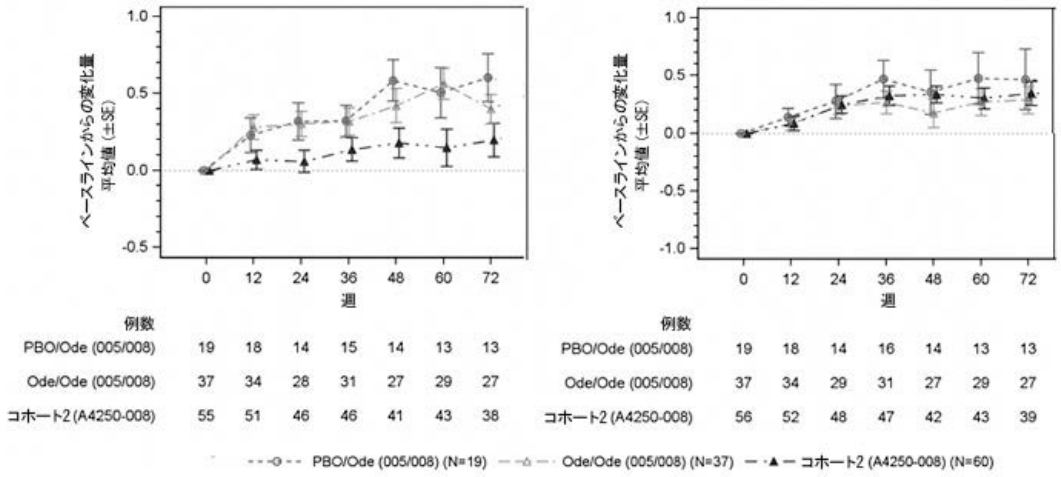
患者の 84%で解析が打ち切られており、オデビキシバット投与開始から外科的治療までの期間の中央値はいずれのグループでも算出できなかった。Kaplan-Meier 法では、オデビキシバット投与開始後 4 年間に外科的治療（胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植）を受けていない患者の推定割合は、A4250-005 試験でオデビキシバット群であった患者で 80%、A4250-005 試験でプラセボ群であった患者で 78%、コホート 2 の患者で 76%であった。また、4 年後の肝移植を受けていない患者の推定割合は、それぞれ 90%、83%、及び 77%であった。

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（副次評価項目）

身長及び体重の平均 z スコアのベースライン※から 70/72 週時までの平均変化量は下図のとおりであった。

身長及び体重 z スコアのベースラインから 70/72 週時までの平均変化量（FAS）

身長（z スコア）　　体重（z スコア）



PBO/Ode：A4250-005 試験でプラセボを投与され、A4250-008 試験でオデビキシバットに切り替えた患者。
Ode/Ode：A4250-005 試験でオデビキシバット 40 または 120 μg/kg/日を投与され、A4250-008 試験でオデビキシバットを投与された患者。
コホート 2：A4250-008 試験のコホート 2 でオデビキシバットを投与された患者。
※ 身長：−2.278（1.4763）PBO/Ode、−1.667（1.5370）Ode/Ode、−1.571（1.6779）Cohort2
体重：−1.329（1.3499）PBO/Ode、−0.913（1.4705）Ode/Ode、−1.175（1.3112）Cohort2

平均値（SE）

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 APRI スコア、FIB-4 スコア、及び PELD/MELD スコアの変化（副次評価項目）

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 スコアの変化量の平均値（SD）は−2.221（5.7744）であった。

安全性

116 例中 112 例（96.6%）に 1002 件の TEAE が発現した。治験薬と因果関係のある TEAE（副作用）の発現率は 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。
重篤な有害事象は、116 例中 35 例（30.2%）で報告され、この内訳は、A4250-005 試験でオデビキシバット群であった 7 例（18.9%）、当該試験でプラセボ群であった 5 例（26.3%）、コホート 2 の 23 例（38.3%）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）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 を発現した患者の大多数は、本治験を継続した。TEAE によりオデビキシバット投与を中止した患者は 116 例中 10 例（8.6%）であり、この内訳は、A4250-005 試験でプラセボ群であった 3 例（15.8%）、コホート 2 の 7 例（11.7%）であった。主な投与中止に至った TEAE は、血中ビリルビン増加（3 例、2.6%）、PFIC の悪化/疾患の進行、及び下痢（各 2 例、1.7%）であった。
本治験では死亡は報告されなかった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

【レジストリデータを使用した製造販売後データベース調査】

目的	Comprehensive and Informative Registry system for Childhood Liver Disease（CIRCLe）に登録された日本人 PFIC 患者を対象に、日常診療での使用実態下における肝障害の発現状況を把握し、それらのリスクを評価する。
安全性検討事項	肝障害
実施計画	データベース：CIRCLe 調査デザイン：コホートデザイン 対象集団の定義：本剤による治療が実施された PFIC の症例 想定症例数：登録期間中に本剤を投与され、レジストリに登録された PFIC 患者を対象とする。（症例数は検討中）

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

IBAT 阻害剤

一般名：エロビキシバット水和物、マラリキシバット塩化物

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること（本剤と効能効果は異なる）。

２．薬理作用

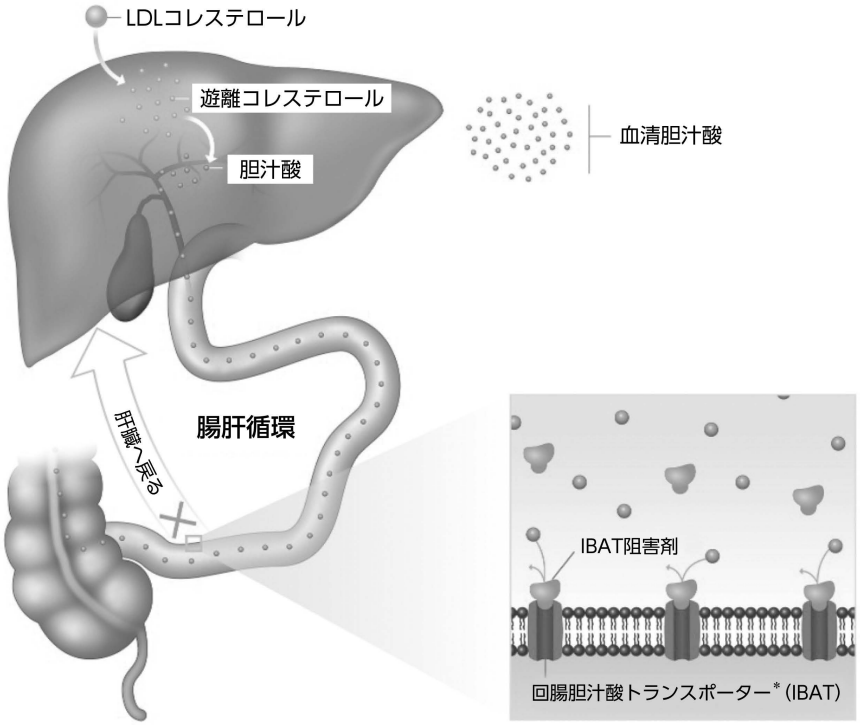
(1) 作用部位・作用機序

オデビキシバットは、IBAT 又は頂端側ナトリウム依存性胆汁酸トランスポーター（ASBT）として知られる胆汁酸トランスポーター（IBAT/ASBT）の阻害剤である。

IBAT は、主に遠位回腸に発現するナトリウムと胆汁酸を共輸送する腸管上皮糖タンパク質であり、胆汁酸を小腸の内腔から頂端刷子縁膜を越えて効率的に移動させる。腸肝循環の一部として、胆汁酸はその後、基底膜に運ばれ、最終的には門脈血を介して肝臓に戻る。腸全体で胆汁酸の受動的再吸収は最小限であるが、IBAT を介した能動輸送が胆汁酸再吸収の主要な機構である。循環している胆汁酸プールの 95%超が肝臓に戻される。このため、IBAT は胆汁酸プールの重要な調節因子であり、腸肝循環における主要な要素である。

オデビキシバットは経口投与され、腸管で局所的に作用し、そこで可逆的に IBAT に結合して胆汁酸の肝臓への再取り込みを低下させる。その結果、結腸を介した胆汁酸のクリアランスを増加させ、肝臓の胆汁酸負荷及び血清中胆汁酸濃度を低下させる[6)]。

胆汁酸の腸肝循環における IBAT の役割



*頂端側ナトリウム依存性胆汁酸トランスポーター（ASBT）としても知られている

Slavetinsky C and Sturm E. Odevixibat and partial external biliary diversion showed equal improvement of cholestasis in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis.
BMJ Case Rep. 2020 Jun 29;13(6):e234185. を参考に作成

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1）オデビキシバットの *in vitro* での活性及び選択性の評価 [7)]

ヒト、マウス及びイヌの IBAT/ASBT に対するオデビキシバットの抑制作用を評価した。遺伝子導入したヒト胎児腎（HEK）293 細胞を用いて、ヒト肝細胞基底膜に存在するナトリウム依存性胆汁酸トランスポーターを介した胆汁酸の取込み及びシステム A 中性アミノ酸トランスポーターを介したアミノ酸（2-アミノイソ酪酸［AIB］）の取込みに対する作用と比較してオデビキシバットの選択性を評価した。さまざまな胆汁酸トランスポーターを発現する HEK293 細胞を Cytostar 96 ウェルシンチレーション近接アッセイ（SPA）プレートで室温 120 分間培養後、放射性標識した天然胆汁酸であるグリココール酸（GCA）（30 μmol/L）の細胞への取込みに対するオデビキシバットの作用の濃度依存性を評価した。オデビキシバットは、ヒト、マウス及びイヌの IBAT/ASBT に対して選択性を示し、それぞれ 50%阻害濃度（IC_{50}）=0.13、0.12 及び 1.4 nmol/L であった。一方、ヒト肝細胞基底膜に存在するナトリウム依存性胆汁酸トランスポーターに対する IC_{50} 値は 93 nmol/L（約 700 倍高い）であった。天然基質である GCA の見かけの K_m 値は、ヒト、マウス及びイヌ全ての IBAT/ASBT に対して約 10 μmol/L であり、ヒト肝細胞基底膜に存在するナトリウム依存性胆汁酸トランスポーターに対しては（約 20 μmol/L）であった。同じ試験条件で、3.125、12.5 及び 50 μmol/L のオデビキシバットは、ナトリウム刺激による 0.5 mmol/L の ^{14}C-AIB の取込みをそれぞれ 21%、73%及び 84%抑制した。HEK293 細胞でのナトリウム刺激による AIB の取込みに対する見かけの K_m 値は約 280 μmol/L であった。

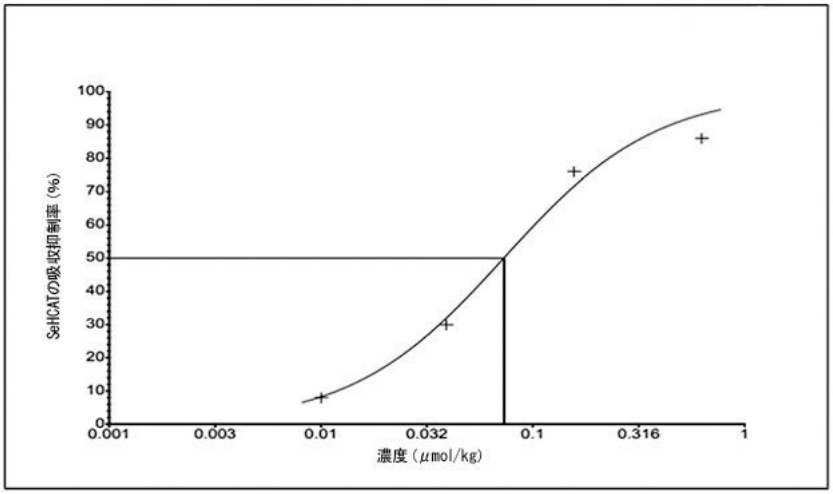
2）ApoE ノックアウトマウスを用いたタウロ-23-［^{75}Se］セレナ-25-ホモコール酸（^{75}SeHCAT）の *in vivo* での腸管吸収に対するオデビキシバットの作用の評価 [8)]

雌性 ApoE ノックアウトマウスを用いて ^{75}SeHCAT をトレーサーとして使用して、胆汁酸の腸管吸収に対するオデビキシバットの作用を評価した。

マウスに溶媒又はオデビキシバット［0.01、0.039、0.156 又は 0.625 μmol/kg（7.409、28.90、115.58 又は 463.08 μg/kg）］をそれぞれ経口投与し、約 30 分後に、^{75}SeHCAT（0.1 μCi/0.1mL/マウス）を各マウスに経口投与した。^{75}SeHCAT 投与後 24 時間にマウスの体内及びマウスが排泄した糞中の 75SeHCAT 放射能をそれぞれ測定し、^{75}SeHCAT 腸管吸収に対するオデビキシバットの抑制作用を評価した。

^{75}SeHCAT 投与後 24 時間の ^{75}SeHCAT 糞中排泄率は、溶媒又はオデビキシバット［0.01、0.039、0.156 又は 0.625 μmol/kg（7.409、28.90、115.58 又は 463.08 μg/kg）］を投与したマウスでそれぞれ 37%、42%、56%、85%及び 91%であった。同様に、^{75}SeHCAT の腸管吸収に対する上記投与量のオデビキシバットの抑制作用は、それぞれ 8%、30%、76%及び 86%であった。抑制作用の 50%有効量（EC_{50}）値は 0.073 μmol/kg（54.09 μg/kg）であった。

ApoE ノックアウトマウスを用いた ^{75}SeHCAT 腸管吸収に対するオデビキシバットの抑制作用の投与量反応曲線（3 例の平均値）

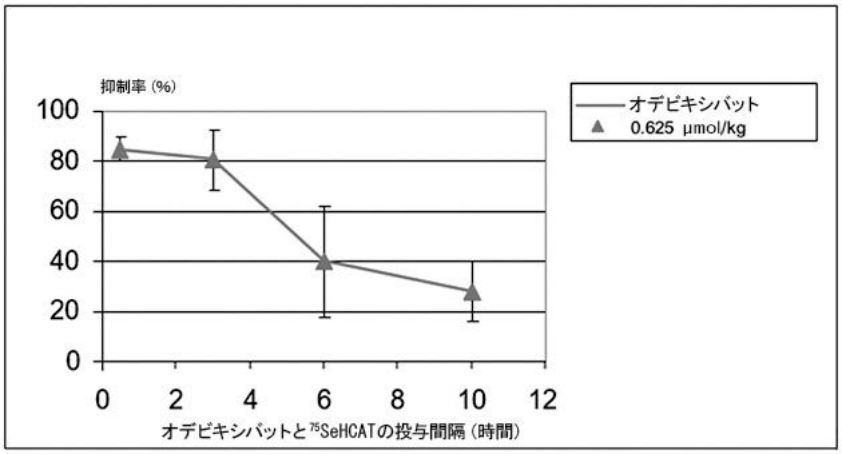


3）ApoE ノックアウトマウスを用いた *in vivo* での胆汁酸塩の腸管吸収に対するオデビキシバットの抑制作用の持続時間の評価[9)]

雌性 ApoE KO マウスを用いてオデビキシバットを単回強制経口投与後、胆汁酸塩の腸管吸収に対する抑制持続時間を測定した。

マウスに、オデビキシバット［0.625 μmol/kg（463.08 μg/kg）］又は溶媒（PEG：エタノール：水=7：1：2）を単回強制経口投与した。胆汁酸マーカー^{75}SeHCAT（0.25μCi/マウス）の経口投与の 0.5、3、6 又は 10 時間前にオデビキシバットをマウスに投与し、^{75}SeHCAT の糞中排泄量を 24 時間にわたって測定した。^{75}SeHCAT の 24 時間の糞中排泄量は、オデビキシバット投与マウスで溶媒投与マウスと比較して有意に増加した。^{75}SeHCAT の投与 0.5、3、6 及び 10 時間前のオデビキシバットの投与は、24 時間の ^{75}SeHCAT の吸収をそれぞれ 85%、81%、40%及び 28%抑制した。

ApoE ノックアウトマウスを用いたオデビキシバット単回投与後の ^{75}SeHCAT の吸収に対する抑制効果の持続時間



平均値±標準偏差（n=3～4/時間）

以上、胆汁酸塩の腸管吸収に対するオデビキシバットの抑制効果は、オデビキシバット投与後 3 時間までは約 81%持続し、オデビキシバット投与後 10 時間では 28%に減少した。

4）イヌを用いたオデビキシバット、コレスチラミン、exploration gel（偽薬）投与後の糞便の評価[10)]

4 匹のイヌを用いて、オデビキシバット（n=4）の経口投与後コレスチラミン懸濁液（n=2）又は exploration gel（偽薬）（n=2）をそれぞれ直腸（結腸内）投与し、糞便を評価した。クロスオーバー試験デザインで単回投与試験を 2 回行った。

オデビキシバット（30 mg/kg）を試験 1 日目及び 4 日目に経口投与し、それぞれ直腸カテーテルを直ちに挿入してコレスチラミン懸濁液（100 mg/mL）又は exploration gel（偽薬）を結腸の近位部に単回投与した（各動物当たり試験 1 日目 12 mL 及び試験 4 日目 22 mL の投与用量で、1 日目と 4 日目で動物への直腸投与薬剤を交換した）。それぞれの投与後、動物は個別に飼育し、6 時間継続して観察した。糞便は排便回数及び各排便の排便量を測定した。便の粘稠度は BSFS を使用して評価した。臨床徴候、体重及び摂餌量も評価した。正常な排便パターン及び便の粘稠度の評価を投与前日に実施した。

オデビキシバットの経口投与は、exploration gel を直腸投与した動物に非常に軟らかい便～水様便（BSFS スコア 6～7）を数回（動物当たり 1～6 回）引き起こした。一方、コレスチラミン懸濁液を直腸投与した動物では、スコア 7（下痢）が 2 回あった 1 例の動物（試験 1 日目の動物 No.4、コレスチラミン懸濁液 12 mL 投与動物）を除いて、便の粘稠度スコアは 5 以下（イヌでは正常な粘稠度）であった。

(3) 作用発現時間・持続時間

「VI．2.（2）薬効を裏付ける試験成績」の項、4）参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

１．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

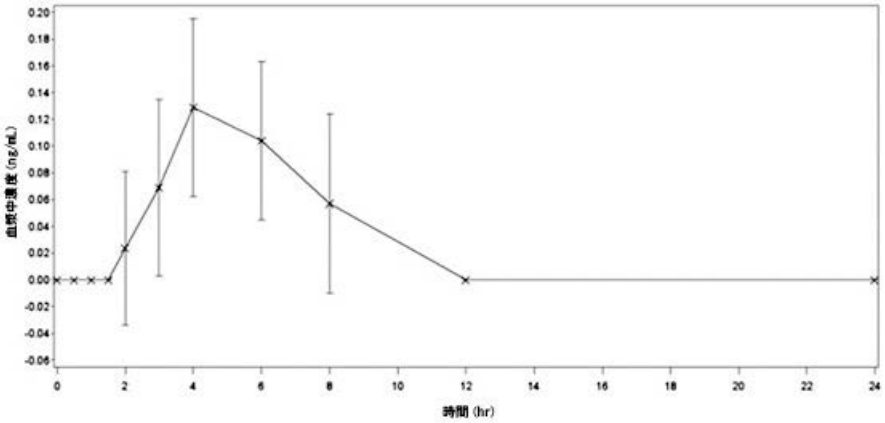
1）単回投与

外国人健康成人にオデビキシバット 0.1、0.3、1、3 及び 10 mg を単回経口投与（各 6 例）した。

定量可能な血漿中濃度（定量下限=0.05 ng/mL=0.07 nmol/L）はオデビキシバット 3 mg で 6 例中 2 例、10 mg で 6 例中 5 例に認められた。オデビキシバット 10 mg 群の薬物動態（PK）解析対象集団（少なくとも 1 回のオデビキシバット投与を受け、PK パラメータ推定のための定量可能な血漿中濃度データを有する全被験者）における平均血漿中濃度－時間プロファイルを下図に示す。

最高血中濃度（C_{max}）及び 0 時間から定量可能時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}t}$）の幾何平均値［幾何変動係数（CV%）］はそれぞれ 0.16 ng/mL（85.6%）及び 0.58 ng･h/mL（39.0%）であり、T_{max} の中央値は 4.04 時間であった [11)]。

外国人健康成人にオデビキシバット 10 mg を単回経口投与後の血漿中オデビキシバット濃度［平均値（±SD）］（線形/線形スケール）（PK 解析対象集団 [a)]）



a：オデビキシバットを少なくとも 1 回投与され、PK パラメータ推定のための血漿中濃度データを有する被験者

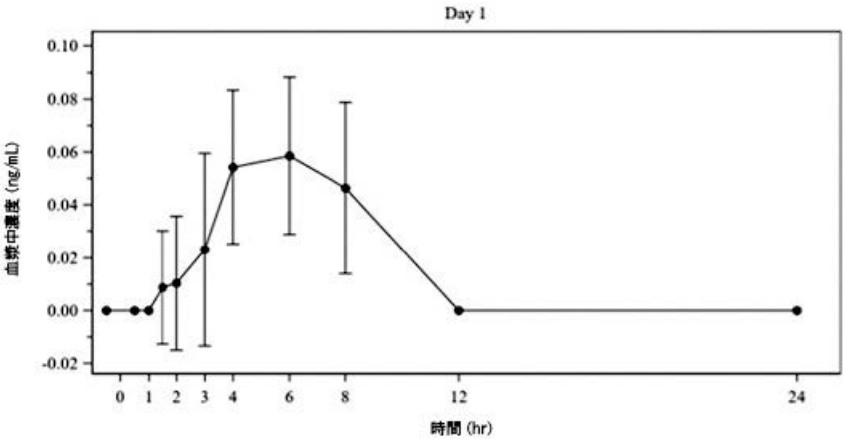
日本人健康成人男性 6 例にオデビキシバット 3 mg を単回経口投与したとき、投与後 1.5～8 時間で血漿中薬物濃度は 6 例中 5 例に検出された。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の平均値（標準偏差）はそれぞれ 0.06385（0.03223）ng/mL 及び 0.29（0.10）ng･h/mL であり、T_{max} の中央値は 6.000 時間であった [12)]。

日本人健康成人男性にオデビキシバット 3 mg を単回経口投与後の血漿中オデビキシバット濃度（線形スケール）（PK 解析対象集団）

PK パラメータ	被験者数	平均値（SD）	CV（%）	中央値	［最小値, 最大値］	GM
T_{lag}（h）	5	2.900　（1.140）	39.3	3.000	［1.50, 4.00］	2.702
T_{max}（h）	6	5.000　（2.757）	55.1	6.000	［0.00, 8.00］	5.860
C_{max}（ng/mL）	6	0.06385（0.03223）	50.5	0.07460	［0.00, 0.0880］	0.07622
$AUC_{0\text{-}last}$（ng･h/mL）	5	0.29　（0.10）	35.0	0.27	［0.2, 0.5］	0.27

T_{lag}：血漿中オデビキシバット濃度が最初に定量可能となった時点、CV：変動係数、GM：幾何平均

日本人健康成人男性にオデビキシバット 3 mg を単回経口投与後の血漿中オデビキシバット濃度［平均値（±SD)］（PK 解析対象集団）（線形スケール）



※ C_{max} 前の定量下限（BLQ）以下の値は 0、C_{max} 後の BLQ 以下の値は欠損値とした。

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 3 mg 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、3 mg を 1 日 1 回及び 1.5 mg 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 0.1 ng/mL を超えた被験者は認められなかった [11)]。

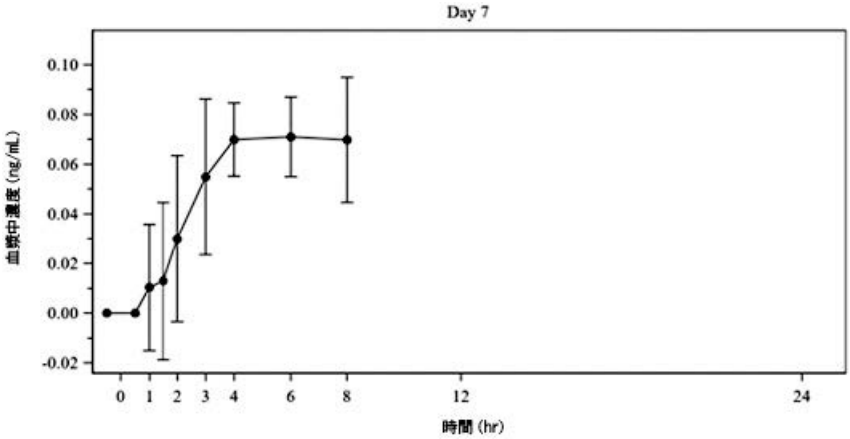
日本人健康成人にオデビキシバット 3 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、投与後 1～8 時間で血漿中薬物濃度は 6 例中 6 例に検出された。、T_{max} の中央値は 3.500 時間であった。C_{max}［平均値（SD)、以下同様］は投与後 3.417（1.625）時間で 0.07080（0.01465）ng/mL、$AUC_{0\text{-}last}$ は 0.23（0.19）ng･h/mL、$AUC_{0\text{-}tau}$ は 0.96（0.10）ng･h/mL、C_{max} の蓄積比（R_{ACmax}）は 0.964（0.224)、λ_z は 0.0475（0.0335）/h、$T_{1/2}$ は 19.41（13.69）時間であった [12)]。

日本人健康成人男性にオデビキシバット 3 mg を 7 日間反復経口投与後の血漿中オデビキシバット濃度（線形スケール）（PK 解析対象集団）

PK パラメータ	被験者数	平均値（SD）	CV（%）	中央値	［最小値, 最大値］	GM
T_{max}（h）	6	3.417（1.625）	47.6	3.500	［1.50, 6.00］	3.086
C_{max}（ng/mL）	6	0.07080（0.01465）	20.7	0.07095	［0.0516, 0.0893］	0.06951
$AUC_{0\text{-}last}$（ng･h/mL）	6	0.23（0.19）	83.6	0.24	［0.0, 0.5］	0.12
$AUC_{0\text{-}tau}$（ng･h/mL）	2	0.96（0.10）	10.5	0.96	［0.9, 1.0］	0.96
R_{ACmax}	5	0.964（0.224）	23.2	1.015	［0.64, 1.20］	0.941
λ_z/h	2	0.0475（0.0335）	70.5	0.0475	［0.024, 0.071］	0.0412
$T_{1/2}$（h）	2	19.41（13.69）	70.5	19.41	［9.73, 29.1］	16.83

R_{ACmax}：C_{max} の蓄積率、λ_z：見かけの消失速度定数、$T_{1/2}$：消失半減期

日本人健康成人男性にオデビキシバット 3 mg を 7 日間反復経口投与後の血漿中オデビキシバット濃度（Day 7）［平均値（±SD)］（線形/線形スケール）（PK 解析対象集団）



※ C_{max} 前の定量下限（BLQ）以下の値は 0、C_{max} 後の BLQ 以下の値は欠損値とした。

3）小児 PFIC 患者の事後推定値 [13)]

母集団 PK モデルを用いて事後推定 PK パラメータを算出し、A4250-005 試験における 40 及び 120 μg/kg/日の用量レベルについて、オデビキシバットの曝露量を算出した。

A4250-005 試験の PFIC-1 及び PFIC-2 患者におけるオデビキシバットの曝露パラメータの記述統計量を下表に示す。

小児 PFIC-1 又は PFIC-2 患者におけるオデビキシバットの用量ごとの曝露パラメータの事後解析（A4250-005 試験）

パラメータ	40 μg/kg/日（n=17）	120 μg/kg/日（n=16）
CL/F（L/h）		
平均値（CV%）	398（70.0）	438（85.8）
中央値［最小値, 最大値］	351［29.0, 1130］	318［46.0, 1240］
V/F（L）		
平均値（CV%）	614（50.8）	799（87.8）
中央値［最小値, 最大値］	576［304, 1610］	536［267, 3070］
K_{a1}（h^{-1}）		
平均値（CV%）	0.312（19.6）	0.326（9.2）
中央値［最小値, 最大値］	0.332［0.186, 0.422］	0.333［0.221, 0.346］
C_{max}（ng/mL）		
平均値（CV%）	0.211（49.4）	0.623（34.2）
中央値［最小値, 最大値］	0.165［0.0912, 0.435］	0.526［0.409, 1.06］
T_{max}（h）		
平均値（CV%）	4.66（27.8）	4.79（18.2）
中央値［最小値, 最大値］	4.40［1.70, 8.50］	4.40［4.40, 7.60］
AUC（ng･h/mL）		
平均値（CV%）	2.26（155.9）	5.99（96.9）
中央値［最小値, 最大値］	1.01［0.530, 15.5］	3.10［2.41, 25.0］
$T_{1/2}$（h）		
平均値（CV%）	2.44（176.8）	2.73（174.7）
中央値［最小値, 最大値］	0.798［0.453, 18.4］	0.798［0.796, 19.7］

CL/F：見かけのクリアランス、V/F：見かけの分布容積、 K_{a1}：第 1（遅い）吸収速度

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1）投与方法の影響[14)]

健康被験者 17 例に対する高脂肪食（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%、$AUC_{0\text{-}24}$ 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%、$AUC_{0\text{-}24}$ が約 36%低下※した（外国人データ）。

※ 投与方法、期間、及び投与順序を固定効果、投与順序内でネストされた被験者を変量効果とした分散分析

2）併用薬の影響

①エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル[15)]

健康女性被験者（25 例）にオデビキシバット 3 mg（反復投与）と経口避妊薬（エチニルエストラジオール（EE）0.03 mg/レボノルゲストレル（LVN）0.15 mg）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 $AUC_{0\text{-}inf}$ は 83%、LVN の $AUC_{0\text{-}inf}$ は 88%であった（外国人データ）。

②ミダゾラム[16)]

健康被験者（20 例）を対象にオデビキシバット 7.2 mg（反復投与）にミダゾラム 2 mg 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 $AUC_{0\text{-}inf}$ は 72%、1-OH ミダゾラムの $AUC_{0\text{-}inf}$ は 86%であった（外国人データ）。

③イトラコナゾール[16)]

健康被験者（21 例）にイトラコナゾール 200 mg（反復投与）とオデビキシバット 7.2 mg 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 $AUC_{0\text{-}inf}$ は 151%であった（外国人データ）。

注）国内承認用法及び用量は「通常、オデビキシバットとして 40 μg/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 μg/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 μg を超えないこと。」である。

2．薬物速度論的パラメータ[17)]

(1) 解析方法

線形排泄及び 2 種類の吸収速度定数（K_{a1} 及び K_{a2}）（それぞれラグタイムを有する）を有する 1 コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

K_{a1}：0.332 hr^{-1}（体重を 70 kg とした場合の推定値）

K_{a2}：2.24 hr^{-1}（体重を 70 kg とした場合の推定値）

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

CL/F：2180 L/h（体重を 70 kg とした場合の推定値）

(5) 分布容積

V/F：2510 L（体重を 70 kg とした場合の推定値）

(6) その他

該当しない

３．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

線形排泄及び2種類の吸収速度定数（K_{a1}及びK_{a2}）（それぞれラグタイムを有する）を有する1コンパートメントモデルをベースモデルとして選択した。ベースモデルには、CL/F、V/F、K_{a1}の被験者間変動を含めた。濃度が検出不可能な検体の数が多いこと、オデビキシバットの吸収が全体的に低いことを考慮して、経時的にオデビキシバット濃度が検出不可能な確率を説明する尤度法（M3）を含むことによりベースモデルをカスタマイズした。ベースモデルには、CL/F 及び V/F に対する体重の効果の固定指数（それぞれ 0.75 及び 1）と、相加的及び比例的項で構成される誤差モデルを含めた[17]。

(2) パラメータ変動要因

1）体重[18]

クリアランス（CL）に対する体重の影響の指数は 0.75［すなわち（WT/70）$^{0.75}$］であり、低体重の被験者ではオデビキシバットの CL/F が低いことが示唆された。例えば、体重 70 kg（2180 L/h）の典型的な被験者と比較して、体重が 5.63 及び 99.0 kg の典型的な被験者（それぞれ最小値及び最大値に相当）では CL/F がそれぞれ 85%低く、30%高かった（329 及び 2827 L/h）。CL/F におけるこれらの差異は、体重に基づくオデビキシバットの用量によって相殺されることが期待される。例えば、体重 70 kg の典型的な被験者に投与された 40 μg/kg/日（2.8 mg）に対し、体重が 5.63 及び 99.0 kg の被験者に投与される用量はそれぞれ 92%低く、41%高かった。以上の結果から、体重に基づく用量レジメンの適切性が確認された。

V/F に対する体重の影響の指数は 1［すなわち（WT/70）^{1}］であり、体重が重い被験者ほど V/F 値が大きいことが示唆された。例えば、体重 70 kg（2510 L）の典型的な被験者と比較して、体重が 5.63 及び 99.0 kg の典型的な被験者（それぞれ最小値及び最大値に相当）では V/F がそれぞれ 92%低く、41%高かった（201 及び 3550 L）。V/F におけるこれらの差異は、体重に基づくオデビキシバットの用量によって相殺されることが期待される。例えば、体重 70 kg の典型的な被験者に投与された 40 μg/kg/日（2.8 mg）に対し、体重が 5.63 及び 99.0 kg の被験者に投与される用量はそれぞれ 92%低く、41%高かった。

2）小児[13]

事後推定値に基づくと、オデビキシバットの 40 及び 120 μg/kg/日が投与された小児患者では、一貫した平均 CL/F（それぞれ 398 及び 438 L/h）、V/F（それぞれ 614 及び 799 L）、$T_{1/2}$（それぞれ 2.44 及び 2.73 時間）が示された。オデビキシバットのその他の曝露パラメータは、以下のように用量比例的に増加した。

- 40 及び 120 μg/kg/日が投与された小児患者におけるオデビキシバットの平均 C_{max} は、それぞれ 0.211 及び 0.623 ng/mL であった。120 μg/kg/日の用量での個々の C_{max} 値は、0.409～1.06 ng/mL の範囲であった。
- 40 及び 120 μg/kg/日が投与された小児患者におけるオデビキシバットの平均 AUC は、それぞれ 2.26 及び 5.99 ng･h/mL であった。120 μg/kg/日の用量での個々の AUC 値は、2.41～25.0 ng･h/mL の範囲であった。

（「Ⅶ．1．（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項、3）小児 PFIC 患者の事後推定値 参照）

事後推定値に基づくと、40 μg/kg/日の用量では、中等度の肝機能障害を有する小児患者におけるオデビキシバットの平均 C_{max} は、軽度の肝機能障害患者での C_{max} と比較して約 2 倍高かった（それぞれ 0.311 μg/mL vs 0.156 ng/mL）。同様に、120 μg/kg/日の用量では、中等度の肝機能障害を有する小児患者におけるオデビキシバットの平均 C_{max} は、軽度の肝機能障害患者での C_{max} と比較して約 1.8 倍高かった（それぞれ 0.898 ng/mL vs 0.498 ng/mL）。

3）肝機能障害[19]

母集団 PK 解析に基づくと、中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh B）は、軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh A）又は肝機能障害が認められない患者と比較して、CL/F が 60.6%低かった。中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh B）では、$T_{1/2}$ が 2.02 時間と予測された。この $T_{1/2}$ の増加は、薬剤の蓄積をもたらさないと予想された。

４．吸収

バイオアベイラビリティ[20)]

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。A4250-005 試験で 40 及び 120 μg/kg/日が投与された小児患者（年齢 0.8～16.0 歳、体重 5.6～55.2 kg）のトラフ値は、それぞれ 82.8%及び 80.0%の検体で検出限界以下であった。

（参考）

マーモセットに単回経口投与（18.5 mg/kg）及び単回静脈内投与（7.4 mg/kg）した非臨床試験でのオデビキシバットの経口バイオアベイラビリティは、0.9%であった。

５．分布

(1) 血液－脳関門通過性

「Ⅶ．5．(5) その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液－胎盤関門通過性

（参考）

妊娠ラットに［^{14}C］オデビキシバットを静脈内投与後の放射能は胎盤及び羊膜にも分布が確認され、胎盤通過が確認されたが、胎児への移行は低かった[21)]。

(3) 乳汁への移行性

（参考）

オデビキシバットを 10、100 又は 1000 mg/kg/日の用量で妊娠又は授乳中のラットに強制経口投与した。出生児の C_{max} は、概して母動物 F_0 の投与後 1 時間に認められた。出生児については、いずれの場合も（出生後 4 日及び出生後 20 日）、血漿中濃度は用量増加の割合を下回って増加した。全体的に、個体間変動が大きいにもかかわらず、血漿中濃度は出生後 4 日及び出生後 20 日との間で比較的類似していた。出生児の平均血漿中濃度は、用量及び時期に関係なく、母動物の濃度の 3.29%～52.1%であった[22)]。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

（参考）

ラットに［^{14}C］オデビキシバットの 5 μmol/kg（3.7 mg/kg、10 MBq/kg）を経口投与し、QWBA で評価した。経口投与後の放射能はほとんど吸収が確認されなかった。血液中放射能は LOD 未満であり、これらの結果はオデビキシバットのバイオアベイラビリティが低いことを示している。また、放射能は CNS に検出されず、大部分が消化管内容物中に検出された。最も高い放射能は胃粘膜及び小腸壁で確認された。経口投与後 1 時間の放射能は、胆汁、皮膚、前立腺、肝臓及び腎皮質で最大となった。投与後 24 時間の放射能は小腸壁及び腸内容物中でのみ確認された。投与後 7 日には体内に放射能は検出されなかった。有色組織での放射能は低かったことから、放射能のメラニンとの親和性は低いことが示された[21)]。

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白質に対するオデビキシバットの結合は、37℃で 2 時間インキュベートした後、実際の濃度（4 及び 40 μM）で平衡透析により測定した。オデビキシバットは、すべてのマトリックスについて緩衝液側で検出できず、0.012 μM の検出限界未満であった[23)]。

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

「Ⅶ．6．(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率」の項参照

(参考)

ヒト肝細胞でのオデビキシバットの代謝割合は、8.2～22.6%であった[24)]。

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）のガイダンス[参1, 2)]に従い、IC_{50}が決定された CYP アイソフォームについて、臨床的に意味のあるオデビキシバットとのDDIの可能性を下表に示す。このことは、オデビキシバット7.2 mgの用量（最大治療用量）が腸管CYP3A4/5の阻害を介してDDIをもたらす可能性があるが、肝CYP3A4/5、CYP1A2、又はCYP2B6は阻害しないことを示している[25)]。

オデビキシバットによるCYP阻害データの解釈

Parameter	Potential DDI if Value Greater Than or Equalto	1A2	2B6	3A4/5（mdz）
IC_{50}	NA	13 nM	5.6 nM	4,000 nM
Ki^a	NA	6.5 nM	2.8 nM	2,000 nM
$R_1{}^b$	1.02	1.002	1.005	1.000
$R_{1,gut}{}^b$	11	NA	NA	20.5
$R_2{}^{c,e}$（hepatic CYP3A4） $R_2{}^{d,e}$（intestinal CYP3A4）	1.25 1.25	NA NA	NA NA	1.02 41.7
Potential for DDI		No	No	Yes; gut only

DDI：drug-drug interaction、IC_{50}：50%阻害濃度、I_{max}：最大阻害効果、K_i：結合阻害定数、mdz：ミダゾラム（基質）、NA：not applicable、R：阻害剤の有無による推定内因性クリアランス値の比率

a：$K_i = IC_{50}/2$ as probe substrates at K_m

b：$R_1 = 1+(I_{max,u}/K_i)$; $R_{1,gut} = 1+(I_{gut}/K_i)$

c：$R_2 = (k_{obs}+k_{deg,h})/k_{deg,h}$, $k_{obs} = (k_{inact} \times 50 \times I_{max,u})/(K_I + 50 \times I_{max,u})$

d：$R_{2,EMA} = (k_{obs,g}+k_{deg,g})/k_{deg,g}$; $k_{obs,g} = (k_{inact} \times 0.1 \times I_{gut})/(K_I + 0.1 \times I_{gut})$

e：K_I = 7,600 nM; k_{inact} = 3.6 hr-1; $k_{deg,h}$ = 0.0193 (hepatic rate of 3A4 degradation); $k_{deg,g}$ = 0.03 (gut rate)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当しない

７．排泄

健康成人に、^{14}C-オデビキシバット 3 mg カプセルを単回経口投与した。全血検体は投与後 96 時間まで採取した。尿及び糞便は投与後216時間（9日間）まで採取した。

^{14}C-オデビキシバット3 mgを単回経口投与した場合、総放射能の平均0.002%が尿から、82.886%が糞便中から回収された。全被験者において、糞便中の放射能の 97%超が未変化体のオデビキシバットによるものであった。血漿中又は全血中で、定量可能なオデビキシバット濃度は認められなかった。投与後 24 時間以内では、総放射能の 0.002%及び26.070%がそれぞれ尿中及び糞便中から回収された[26)]（外国人データ）。

注）国内承認用法及び用量は「通常、オデビキシバットとして40 μg/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 μg/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 μgを超えないこと。」である。

８．トランスポーターに関する情報

5μM の濃度では、オデビキシバットは P-gp の基質であるが、イヌ腎臓尿細管上皮由来 II 型細胞（MDCKII）において BCRP の基質ではないことが示された。オデビキシバットの各トランスポーターに対する阻害活性は以下のとおりである。

FDA 及び EMA のガイダンス[参1,2]に従い、オデビキシバットと薬剤トランスポーター間の臨床的に意味のある DDI の可能性を下表に示す。この解析から、評価したすべてのトランスポーター（P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2、MATE1 及び MATE2-K）について、オデビキシバットによる阻害を評価する臨床試験が不要であることが示された[27]。

オデビキシバットトランスポーターの阻害データの解釈

Transporter	IC_{50}（$=K_i$）（nM）	R^a	$R_{in,u}{}^b$	$R_{max,u}{}^c$	Potential for DDI
Potential DDI if value greater than or equal to	NA	10 （$IC_{50} \leq 0.1 \times I_{gut}$）[d]	1.1（FDA） （$IC_{50} \leq 25 \times I_{in,max,u}$）[d]	0.1（FDA） （$IC_{50} \leq 50 \times I_{max,u}$）[d]	NA
P-gp（Caco-2）	No inhibition （10,000 nM）	ND ND[d]	NA	NA ND[d]	No
MDCKII-P-gp	No inhibition （30,000 nM）	ND ND[d]	NA	NA ND[d]	No
BCRP	10%inhibition （30,000 nM）	ND ND[d]	NA	NA ND[d]	No
OATP1B1	308 nM	NA	1.00009 （$IC_{50} \leq 0.5375$nM）[d]	NA	No No
OATP1B3	697 nM	NA	1.00004 （$IC_{50} \leq 0.5375$nM）[d]	NA	No No
OAT1	1000 nM	NA	NA	0.00002 （$IC_{50} \leq 7.5$ nM）[d]	No No
OAT3	504 nM	NA	NA	0.00003 （$IC_{50} \leq 7.5$ nM）[d]	No No
OCT2	1000 nM	NA	NA	0.00002 （$IC_{50} \leq 7.5$ nM）[d]	No No
MATE1	18%inhibition （1000 nM）	NA	NA	ND	No
MATE2-K	No inhibition （1000 nM）	NA	NA	ND	No

BCRP：breast cancer resistant protein、DDI：drug-drug interaction、IC_{50}：50%阻害濃度、K_i:結合阻害定数、MATE：multi drug and toxin extrusion proteins、MDCKII：Madin- Darbin canine kidney (cells) type II、NA：not applicable、ND：not determined、 OAT：organic anion transporter、OCT：organic cation transporter、P-gp：P-glycoprotein

a：$R = I_{gut}/K_i$

b：$R_{in,u} = 1 + (fu,p \times I_{in,max})/ IC_{50}$

c：$R_{max,u} = I_{max,u}/ IC_{50}$

d：EMA values

９．透析等による除去率

該当資料なし

10．特定の背景を有する患者

「Ⅶ．3．母集団（ポピュレーション）解析」の項参照

11．その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

設定されていない

２．禁忌内容とその理由

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］

（解説）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は、本剤を投与することにより過敏症を発現する可能性があることから、設定した。

2.2 動物実験で生殖毒性が報告されていることから、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よう設定した。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

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。

（解説）

8.1 本剤による治療を受けた患者において、肝酵素値及びビリルビン値の上昇が認められている。基礎疾患である PFIC や本剤の投与対象となる年代の患者でよくみられる間欠性のウイルス性疾患又は感染性疾患により肝機能検査値が上昇する可能性があることから、本剤の投与開始前に肝機能検査値を評価し、その後は標準治療に従ってモニタリングすることが推奨されるため設定した。

8.2 本剤投与時によくみられる副作用として下痢が報告されている。下痢は脱水につながる可能性があるため注意喚起を行い、異常が認められた場合には速やかに適切な処置を行うよう設定した。

8.3 PFIC 患者は、胆汁/十二指腸の胆汁酸値が低くなっている。胆汁酸は脂溶性ビタミンやその他の脂溶性薬物の吸収に不可欠であるため、これらの患者はしばしば脂溶性ビタミン欠乏症を呈する。本剤の投与中に脂溶性ビタミン濃度の低下が認められており、本剤の投与開始前にビタミン A、D、E、K 及び PT-INR を評価し、その後はすべての患者で標準的な臨床手順に従ってモニタリングを行う必要があることから、設定した。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

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。

（解説）

重度の肝機能障害（Child Pugh 分類 C）を有する患者を対象とした臨床試験のデータが限られていることから設定した。

(4)生殖能を有する者

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]

（解説）

胚・胎児毒性のリスクに関しては、動物実験で生殖毒性が示されている。本剤は妊娠中及び避妊をしていない妊娠可能な女性には推奨されないことから設定した。

(5)妊婦

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[28)]。[2.2、9.4 参照]

（解説）

本剤の臨床試験では妊婦は除外されており、ヒトでの妊娠中の女性に対する本剤投与のデータはないこと、また動物実験で生殖毒性が認められたことから設定した。

(6)授乳婦

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[28)]。

（解説）

本剤の臨床試験では授乳婦は除外されており、ヒトでの授乳中の女性に対する本剤投与のデータはないこと、また動物実験で乳児への曝露が認められたことから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

体重 5 kg 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。

（解説）

体重 5 kg 未満の小児等の患者を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7．相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8．副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

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

（解説）

臨床試験（A4250-005 試験、A4250-008）における TEAE について、「副作用特定の要件」に基づき設定した。なお、表中の下痢は血性下痢及び軟便を含み、腹痛には上腹部痛及び下腹部痛を含む。

◆〈副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧〉

承認時までの副作用※発現頻度（A4250-005 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=20 n（%）	オデビキシバット群		
		40 μg/kg N=23 n（%）	120 μg/kg N=19 n（%）	全体 N=42 n（%）
副作用	3（15.0）	7（30.4）	7（36.8）	14（33.3）
臨床検査	1（5.0）	3（13.0）	4（21.1）	7（16.7）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1（5.0）	2（8.7）	2（10.5）	4（9.5）
血中ビリルビン増加	1（5.0）	2（8.7）	2（10.5）	4（9.5）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1（5.0）	2（8.7）	1（5.3）	3（7.1）
抱合ビリルビン増加	0	1（4.3）	0	1（2.4）
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1（4.3）	0	1（2.4）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1（5.3）	1（2.4）
ビタミンD減少	0	0	1（5.3）	1（2.4）
胃腸障害	2（10.0）	2（8.7）	3（15.8）	5（11.9）
下痢	0	2（8.7）	2（10.5）	4（9.5）
腹痛	0	0	1（5.3）	1（2.4）
上腹部痛	0	1（4.3）	0	1（2.4）
便秘	1（5.0）	0	0	0
排便回数増加	1（5.0）	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1（5.3）	1（2.4）
胆石症	0	0	1（5.3）	1（2.4）
肝腫大	0	0	1（5.3）	1（2.4）
腎および尿路障害	0	1（4.3）	0	1（2.4）
着色尿	0	1（4.3）	0	1（2.4）
皮膚および皮下組織障害	0	1（4.3）	0	1（2.4）
そう痒症	0	1（4.3）	0	1（2.4）

MedDRA Ver. 23.0

※ 治験薬との因果関係のある TEAE

承認時までの副作用※発現頻度（A4250-008 試験）（FAS）

器官別大分類 基本語	プラセボ /オデビキシバット （A4250-005 /A4250-008） N=19 n（%）/E	オデビキシバット /オデビキシバット （A4250-005 /A4250-008） N=37 n（%）/E	コホート 2 （A4250-008） N=60 n（%）/E	オデビキシバット N=116 n（%）/E
副作用	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
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

E：副作用件数、n：副作用例数

注）・TEAE：治験薬の初回投与日以降、最終投与日から 28 日以内に始まる有害事象 (AE)、または既存の AE の悪化。

・AE のカウントの際、同じ基本語を持つ 2 件の AE を発症し、2 番目の AE の開始日が最初の AE の終了日と同じ日または翌日である場合、2 つの AE は 1 件とカウントした。

・因果関係が得られていない場合、「因果関係あり」とした。

MedDRA Ver. 26.0

※ 治験薬との因果関係のある TEAE

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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]

（解説）

本剤はカプセル型容器を開けて服用する製剤であるため、カプセルごと服用しないよう注意喚起する必要があることから設定した。また、食物又は液体に混ぜて服用する投与方法について、国内 A4250-J005 試験を参考に設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験結果[29)]

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与方法	所見
心血管系	HEK 細胞	hERG 電流	1 μmol/L	*in vitro*	影響なし
	イヌ (雌雄各群 3 例)	心拍数、血圧、心電図	0.74、7.41、74.09 μg/kg	単回 静脈内	影響なし
	ラット (雄各群 6 例)	血圧、心拍数	0.74、7.41、74.09 mg/kg	経口	影響なし
中枢神経系	ラット (雄各群 8 例)	自発運動量	0.74、7.41、74.09 mg/kg	経口	影響なし
	ラット (雄各群 10 例)	協調運動 (ロータロッド試験)	0.74、7.41、74.09 mg/kg	経口	影響なし
	ラット (雄各群 8 例)	神経行動、体温	0.74、7.41、74.09 mg/kg	経口	影響なし
呼吸系	ラット (雄各群 8 例)	呼吸数、最大吸気流量、最大呼気流量、吸気時間、呼気時間、気道抵抗、1 回換気量、分時換気量	0.74、7.41、74.09 mg/kg	経口	影響なし
腎/泌尿器系	ラット (雄各群 8 例)	尿量、尿電解質バランス、糸球体ろ過量	0.74、7.41、74.09 mg/kg	経口	影響なし
胃腸管系	ラット (雄各群 10 例)	腸管炭末輸送能	0.74、7.41、74.09 mg/kg	経口	影響なし

(3) その他の薬理試験

オデビキシバットの *in vitro* での選択性の評価（参考情報）[30)]

オデビキシバットは、ヒト IBAT/ASBT の強力な阻害剤である（IC_{50}=0.1 nmol/L）。オデビキシバットの分子標的に対する選択性を評価するために、MDS Pharma Services（台湾）が提供する 2 種類の組織標本に対する作用、並びに 17 種類の酵素及び受容体結合アッセイパネルに対する作用を *in vitro* で評価した。

オデビキシバット（1 μmol/L）は、第一段階の生化学アッセイで、セリンスレオニンタンパク質キナーゼである細胞外シグナル制御キナーゼ 2（ERK2）に対して 66%の阻害を示した。他の 16 種類の酵素及び受容体結合アッセイでは、顕著な作用（50%超の阻害）は認められなかった。次に 0.1～10 μmol/L（74.09～7409 μg/L）のオデビキシバットを用いて ERK2 アッセイで再試験したところ、いずれの濃度でも顕著な阻害（50%超の阻害）は検出されなかった。さらに、1 μmol/L のオデビキシバットでは、2 種類の組織標本（L 型カルシウムチャネル及びナトリウムチャネルサイト 2）に対して作用は認められなかった。

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

1）雄マウスにおける単回経口投与毒性試験 [31)]

オデビキシバットを限界投与量 2000 mg/kg で CD-1 マウスに単回経口投与した。

全例で投与後 2～8 時間に液状便が観察された。全例で投与 1～2 日目に一過性の体重減少（0.1～1.2 g）が見られたが、投与後 3～4 日までに体重減少から回復し、試験期間中に全例で体重増加が認められた。

雄マウスの単回投与試験における MTD（最大耐量）は 2000 mg/kg 超と推定された。

2）ラットにおける単回経口投与毒性試験 [32)]

雌雄 Wistar ラットにオデビキシバットを 2000 mg/kg の限界投与量で単回経口投与した。

有害な徴候は認められず、全例で体重が増加した。雌雄ラットにおける単回投与試験の MTD は 2000 mg/kg 超と推定された。

(2) 反復投与毒性試験

1）雌ラットに 5 日間経口投与したときの腸への影響を検討する毒性試験 [33)]

Wistar 由来の Sprague-Dawley 雌ラットに、オデビキシバット又は AZD7806※を 2 又は 200 mg/kg（2.7 又は 270 μmol/kg のオデビキシバット、2.9 又は 290 μmol/kg の AZD7806※）の用量で 5 日間連続経口投与した。

AZD7806 又はオデビキシバットを最大 200 mg/kg/日まで 5 日間投与しても、一般状態観察等のいずれのパラメータへの影響は認められず、小腸への毒性を示唆する病理組織学的所見も観察されなかった。

※ オデビキシバットに化学的に類似構造を有する IBAT 阻害剤

2）ラットにおける 7 日間経口投与毒性試験 [34)]

雌雄 Wistar ラットに、オデビキシバット（14、140 及び 1400 μmol/kg/日; 10、100 及び 1000 mg/kg/日）及び AR-H064965XX※（13、110 及び 420 μmol/kg/日; 10、88 及び 320 mg/kg/日）を 7 日間経口投与時の毒性の標的器官は特定されなかった。オデビキシバットの NOAEL（無毒性量）は 1000 mg/kg/日と推定された。

※ ナトリウム依存性の IBAT 阻害剤

3）ラットにおける 1 ヵ月間経口投与毒性試験 [35)]

雌雄 Wistar ラットに、オデビキシバット（20、200、2000 mg/kg/日）を 1 ヵ月間経口投与した結果、200 mg/kg/日以上の用量で大腸（盲腸及び結腸）に軽度な粘膜肥厚、雌の耳下腺における軽度びまん性好塩基性腺房細胞が認められた（2000 mg/kg/日）が毒性学的意義は不明であった。骨髄中の赤血球系細胞減少は被験物質の曝露が確認された 2 例で観察された（2000 mg/kg/日）。低用量の 20 mg/kg/日が NOAEL と推定された。

4）ラットにおける 26 週間経口投与毒性試験 [36)]

雌雄 Wistar ラットにオデビキシバットを 1 日 1 回 26 週間経口投与した（投与量 0、10、100 及び 300 mg/kg/日）結果、26 週間にわたり毒性は認められなかった。NOAEL は最高用量である 300 mg/kg/日であった。

5）イヌにおける 7 日間経口投与毒性試験 [37)]

雌雄ビーグル犬にオデビキシバットを用量漸増（50～1000 mg/kg/日）及び固定用量（1000 mg/kg/日）で 7 日間連日反復投与した。試験した最大用量の 1000mg/kg/日が MTD（最大耐量）と推定された。

6）イヌにおける 14 日間経口投与毒性試験 [38)]

オデビキシバットを投与量 0、30、300 又は 1000 mg/kg/日で雌雄ビーグル犬に 14 日間連日経口投与したとき、全用量で嘔吐及び粘液便/液状便/軟便が認められたが、摂餌量および体重増加には影響を及ぼさなかった。300 及び 1000 mg/kg/日群の動物では、コレステロールが対照群より低下した。病理組織学的検査を含む他のパラメータには、投与による影響は認められなかった。以上より、当該試験における NOAEL は 1000 mg/kg/日と考えられた。

7）イヌにおける 13 週間経口投与（カプセル）毒性試験[39]
オデビキシバットをゼラチンカプセルとして 3、30、300 mg/kg/日の用量で雌雄ビーグル犬に 1 日 1 回 13 週間投与した結果、300 mg/kg/日が NOAEL と推定された。

8）イヌにおける 39 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験[40]
オデビキシバットを 3、30 又は 150 mg/kg/日の用量でビーグル犬に 39 週間投与したとき、主として 150 mg/kg/日で一般状態所見（稀な軟便/液状便及び嘔吐）並びに臨床病理学的検査の結果（HDL、LDL 及び総コレステロールの低下）が認められた。これらの変化は、被験物質の薬理作用を反映しており、本試験では有害ではないと考えられた。本試験における NOAEL は試験の最高用量 150 mg/kg/日であった。

9）マーモセットにおける 7 日間経口毒性試験及び忍容性試験[41]
本試験は、用量漸増忍容性試験とそれに続く反復投与試験から構成された。
忍容性フェーズにおいて、オデビキシバットを 50 又は 100 mg/kg/日の用量で雌雄マーモセットに 3 日間連続経口投与した結果、有害な変化は認められなかった。259 mg/kg/日を 7 日間連続投与したとき、嘔吐、液状便/軟便、軽度の体重減少が観察された。これらの動物では 14 日間の回復性試験期間中に同様の変化は認められず、試験終了時にはオデビキシバット投与に関連すると考えられる剖検所見は観察されなかった。
当該試験の反復投与フェーズにおいて、259 mg/kg/日の用量で雌雄未処置動物に 7 日間投与したところ、雄あるいは雌で液状便/軟便及び体重減少（4～8%、投与 1～8 日目）が観察された。これらの動物では、オデビキシバット投与に起因すると考えられる臨床病理学的変化、剖検所見及び病理組織学的所見は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

1）細菌を用いる復帰突然変異試験[42]
オデビキシバットは、代謝活性化系の存在下及び非存在下の両方でネズミチフス菌（TA98、TA100、TA1535、TA1537）及び大腸菌（WP2*uvr*A/pKM101）に対して変異原性を示さなかった。

2）限定的なマウスリンフォーマチミジンキナーゼアッセイによる変異原性評価[43]
代謝活性化系の有無にかかわらず、オデビキシバット又は AR–H064965XX※は変異原性を示さなかった。
※ AR-H064965XX：ナトリウム依存性の IBAT 阻害剤

3）マウスリンフォーマチミジンキナーゼアッセイ[44]
代謝活性化系の有無にかかわらず、オデビキシバットはマウスリンフォーマ L5178Y $tk^{\pm}$アッセイにおいて変異原性を示さなかった。

4）ラット小核試験[45]
オデビキシバットを雄ラットに経口投与したとき、規制上で投与可能な最大用量 2000 mg/kg/日まで染色体異常誘発性あるいは異数性は認められなかった。

(4) がん原性試験

1）マウスにおける 104 週間経口投与がん原性試験[46]
オデビキシバットの 100 mg/kg/日までの用量で投与した結果、腫瘍性病変の形成を引き起こさなかった。全用量で、雌雄共に胆嚢の非腫瘍性病変（嚢胞性過形成［3/108（溶媒対照、水）、3/108（溶媒対照、20%v/v プロピレングリコール）、34/108（10/mg/kg/日）、48/108（30/mg/kg/日）、40/108（100/mg/kg/日）］及び好塩基性不定形内容物［7/108（溶媒対照、水）、2/108（溶媒対照、20%v/v プロピレングリコール）、59/108（10/mg/kg/日）、70/108（30/mg/kg/日）、72/108（100/mg/kg/日）］）が認められた。本試験における腫瘍発生に対する NOEL（無影響量）は、雌雄共に投与された最高用量 100 mg/kg/日と考えられた。

2）ラットにおける 104 週間経口投与がん原性試験[47)]

オデビキシバットを 100 mg/kg/日までの用量で投与した結果、腫瘍性病変の形成を引き起こさなかった。全用量で、雌雄共に腎臓の非腫瘍性病変（尿路上皮過形成［36/100（溶媒対照、水）、47/100（溶媒対照、20%v/v プロピレングリコール）、53/100（10/mg/kg/日）、48/100（30/mg/kg/日）、56/100（100/mg/kg/日）］）並びに肝臓の非腫瘍性病変（胆管過形成［12/100（溶媒対照、水）、15/100（溶媒対照、20%v/v プロピレングリコール）、13/100（10/mg/kg/日）、17/100（30/mg/kg/日）、26/100（100/mg/kg/日）］及び好塩基性変異巣［33/100（溶媒対照、水）、34/100（溶媒対照、20%v/v プロピレングリコール）、44/100（10/mg/kg/日）、58/100（30/mg/kg/日）、50/100（100/mg/kg/日）］）が認められた。本試験における腫瘍発生に対する NOEL は、雌雄共に投与された最高用量 100 mg/kg/日と考えられた。

(5) 生殖発生毒性試験

1）ラットへの経口投与による受胎能・初期胚発生に関する試験[48)]

オデビキシバットを 100、300 及び 1000 mg/kg/日の用量で Wistar 雌雄ラットに交配前 2 週間、交配期間中、雄については剖検前日まで、雌については妊娠 7 日まで連日経口投与した結果、雌雄の受胎能及び生殖能に明らかな影響は認められなかった。Wistar 雌雄ラットの生殖腺機能、交尾行動、生殖能及び妊娠初期に対する NOAEL は、最高用量の 1000 mg/kg/日と推定された。

2）ラットへの経口投与による胚・胎児毒性試験[49)]

オデビキシバットを 100、300 又は 1000 mg/kg/日の用量で妊娠 Wistar ラットに器官形成期（妊娠 6～17 日）に経口投与したところ、母動物、胚・胎児の生存率、胎児体重、形態学的発生に対する被験物質の悪影響は認められなかった。母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量（NOAEL）はいずれも 1000 mg/kg/日と推定された。

3）ウサギにおける経口経路による胚・胎児発生に関する試験[50)]

オデビキシバットを 10、30 及び 100 mg/kg/日の用量で妊娠 NZW ウサギの器官形成期（妊娠 6 日～妊娠 19 日）に経口投与した。その結果、30 及び 100 mg/kg/日群の各 1 例の雌で流産/早期分娩、糞便の外観若しくは排泄量の変化、並びに全投与群で体重増加量及び摂餌量の減少が認められたが、10 及び 30 mg/kg/日では体重増加量及び摂餌量の減少は一過性であった。したがって、母動物への影響に対する NOAEL は 10 mg/kg/日（妊娠 6 日～妊娠 9 日では実際は 8.4 mg/kg/日）であった。

胚・胎児生存率、胎児体重及び性比には、いずれの群においても被験物質に関連した影響は認められなかった。しかし、全ての被験物質投与群において、心血管系の奇形を有する胎児が用量非依存的に認められた。したがって、胚・胎児発生に対する NOAEL は推定されなかった。

4）ラットにおける出生前及び出生後の発生に関する経口投与試験[22)]

オデビキシバットを 10、100 又は 1000 mg/kg/日の用量で妊娠又は授乳中（妊娠 6 日～授乳 20 日）の Wistar ラット（F_0）に経口投与したところ、1000 mg/kg/日で妊娠期間中（主に投与最初の 3 日間）の摂餌量のわずかな減少が認められたが、体重への影響は見られなかった。

F_1 の出生後の発達や F_1 出生児の生殖能にはいずれの群においても悪影響は認められなかった。

母動物に対する NOAEL、出生後の発生及び出生児 F_1 の生殖能に対する NOAEL は 1000 mg/kg/日と考えられた。

5）幼若ラットにおける経口投与毒性試験[51)]

Sprague-Dawley 幼若ラットに、オデビキシバットを 10、30 又は 100 mg/kg/日の用量で、生後 14 日から少なくとも生後 63 日まで 1 日 1 回経口投与した結果、毒性学的意義のある影響は認められず、幼若動物の発育にも悪影響はみられなかった。オデビキシバットを投与した雌雄の幼若ラットにおける NOAEL はいずれも 100 mg/kg/日と考えられた。

(6) 局所刺激性試験

オデビキシバットによる単独の局所刺激性試験は実施していない。オデビキシバットの局所（消化管）刺激性は、げっ歯類及び非げっ歯類における探索的及び主要な毒性試験で評価した。

(7) その他の特殊毒性

1）モル吸光係数[52)]

オデビキシバットは自然光の範囲（290～700nm、ICH S10 ガイドライン）で光を吸収し、この範囲内で MEC は 1000L/mol/cm を超える。UV 可視光の吸収後にオデビキシバットが反応性種を生成するか否かは不明である。

2）光毒性[53)]

オデビキシバットを 1000 mg/kg/日までの用量で有色ラットに 3 日間経口投与し、その約 4 時間後に UVR を単回照射した結果、眼（病理組織学的検査で確認）及び皮膚に光毒性を示唆するエビデンスは認められなかった。

X．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：オデビキシバット水和物：劇薬

２．有効期間

3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

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。

「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

ビルベイを服用される患者さん及びご家族の方へ（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）

「Ⅰ．4．適正使用に関して周知すべき特性」、「XⅢ．2．その他の関連資料」の項参照

６．同一成分・同効薬

該当しない

７．国際誕生年月日

2021 年 7 月 16 日（欧州）

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ビルベイ顆粒 200μg	2025 年 9 月 19 日	30700AMX00234000	2025 年 11 月 12 日	2025 年 12 月 18 日
ビルベイ顆粒 600μg	2025 年 9 月 19 日	30700AMX00235000	2025 年 11 月 12 日	2025 年 12 月 18 日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11．再審査期間

10 年：2025 年 9 月 19 日～2035 年 9 月 18 日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ビルベイ顆粒 200μg	3919009D1020	3919009D1020	129992201	622999201
ビルベイ顆粒 600μg	3919009D2027	3919009D2027	129993901	622999301

14. 保険給付上の注意

該当しない

ＸＩ．文献

１．引用文献

1）社内資料：日本人健康成人被験者を対象として、A4250（オデビキシバット）を反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験（A4250-J001 試験）（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.6.7）

2）社内資料：オデビキシバットの単独投与及びコレスチラミン大腸放出型製剤との併用投与による第Ⅰ相単回及び反復投与用量漸増試験（A4250-001 試験）（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.6.6）

3）社内資料：オデビキシバット（A4250）の進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）患者における安全性及び有効性を評価する非盲検第Ⅲ相試験（A4250-J005 試験）（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.6.9）

4）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相二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験（A4250-005 試験）（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.6.8）

5）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する第Ⅲ相、非盲検、継続投与試験（A4250-008 試験）（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.6.10）

6）社内資料：PFIC 患者に対するオデビキシバット使用の科学的妥当性（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.5.1.3.2）

7）社内資料：オデビキシバットの *in vitro* での活性及び選択性の評価（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.2.2.1）

8）社内資料：ApoE ノックアウトマウスを用いたタウロ-23-［^{75}Se］セレナ-25-ホモコール酸（^{75}SeHCAT）の *in vivo* での腸管吸収に対するオデビキシバットの作用の評価（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.2.2.2）

9）社内資料：ApoE ノックアウトマウスを用いた *in vivo* での胆汁酸塩の腸管吸収に対するオデビキシバットの抑制作用の持続時間の評価（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.2.2.4）

10）社内資料：イヌを用いたオデビキシバット、コレスチラミン、exploration gel（偽薬）投与後の糞便の評価（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.2.2.6）

11）社内資料：単回及び反復漸増投与試験（A4250-001 試験）（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.2.2.2.1）

12）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）

13）社内資料：母集団 PK 解析　小児（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.2.1.3、2.7.2.3.5.2）

14）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）

15）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）

16）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）

17）社内資料：母集団 PK 解析（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.2.1.3、2.7.2.3.1.3）

18）社内資料：母集団 PK 解析　体重（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.2.1.3、2.7.2.3.3.1）

19）社内資料：母集団 PK 解析　肝機能障害（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.2.1.3、2.7.2.3.5.4）

20）社内資料：吸収、分布、代謝、排泄（ADME）試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.2.1.2）

21）社内資料：ラットの定量的全身オートラジオグラフィー（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.4.4.3.1）

22）社内資料：ラットにおける出生前及び出生後の発生に関する経口投与試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.6.6.2.3.2）

23）社内資料：蛋白結合（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.2.2.1.3）

24）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）

25）社内資料：CYP 阻害データの解釈（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.2.2.1.4.4）

26）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）

27）社内資料：トランスポーター（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.2.2.1.5）

28）社内資料：生殖発生毒性試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.6.6）

29）社内資料：安全性薬理試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.2.4）

30）社内資料：副次的薬理試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.2.3）

31）社内資料：雄マウスにおける単回経口投与毒性試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.6.2.1）

32）社内資料：ラットにおける単回経口投与毒性試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.6.2.2）

33）社内資料：雌ラットに 5 日間経口投与したときの腸への影響を検討する毒性試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.6.3.3）

34）社内資料：ラットにおける 7 日間経口投与毒性試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.6.3.4）
35）社内資料：ラットにおける 1 ヵ月間経口投与毒性試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.6.3.5）
36）社内資料：ラットにおける 26 週間経口投与毒性試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.6.3.6）
37）社内資料：イヌの 7 日間経口投与毒性試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.6.3.7）
38）社内資料：イヌにおける 14 日間経口投与毒性試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.6.3.8）
39）社内資料：イヌにおける 13 週間経口投与（カプセル）毒性試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.6.3.9）
40）社内資料：イヌにおける 39 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.6.3.10）
41）社内資料：マーモセットにおける 7 日間経口毒性試験及び忍容性試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.6.3.11）
42）社内資料：細菌を用いる復帰突然変異試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.6.4.1）
43）社内資料：限定的なマウスリンフォーマチミジンキナーゼアッセイによる変異原性評価（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.6.4.2）
44）社内資料：マウスリンフォーマチミジンキナーゼアッセイ（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.6.4.3）
45）社内資料：ラット小核試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.6.4.4）
46）社内資料：マウスにおける 104 週間経口投与がん原性試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.6.5.1）
47）社内資料：ラットにおける 104 週間経口投与がん原性試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.6.5.2）
48）社内資料：ラットへの経口投与による受胎能試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.6.6.1.1）
49）社内資料：ラットにおける胚・胎児発生（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.6.6.2.1）
50）社内資料：ウサギにおける胚・胎児発生（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.6.6.2.2）
51）社内資料：幼若ラットにおける経口投与毒性試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.6.6.3.2）
52）社内資料：モル吸光係数（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.6.8.1）
53）社内資料：光毒性（2025 年 9 月 19 日承認、2.6.6.8.2）

２．その他の参考文献

「Ⅶ．6．（2）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率」、「Ⅶ．8．トランスポーターに関する情報」の項に関する参考文献

参 1）FDA Center for Drug Evaluation and Research. In Vitro Drug Interaction Studies–Cytochrome P450 Enzyme–and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry. Docket No. FDA-2017-D-5961. January 2020. https://www.federalregister.gov/documents/2020/01/23/2020-01064/clinical-drug-interaction-studies-cytochrome-p450-enzyme--and-transporter-mediated-drug-interactions（参照 2024-11-26）
参 2）EMA Committee for Human Medicinal Products. Guideline on the investigation of drug interactions. CPMP/EWP/560/Rev. 1 Corr. 2. 21 June 2012. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions-revision-1_en.pdf（参照 2024-11-26）

ＸⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

本剤は 2025 年 5 月時点において、欧州連合（EU：European Union）各国、米国、英国など 40 以上の国又は地域で承認されている。

主要国での承認状況

国又は地域	承認年月日	販売名	効能・効果
欧州連合	2021 年 7 月 16 日	Bylvay	生後 6 ヵ月以上の進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者の治療
	2024 年 9 月 19 日	Kayfanda	生後 6 ヵ月以上のアラジール症候群患者における胆汁うっ滞性そう痒症の治療
米国	2021 年 7 月 20 日	Bylvay	生後 3 ヵ月以上の進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者におけるそう痒症の治療
	2023 年 6 月 13 日	Bylvay	生後 12 ヵ月以上のアラジール症候群患者における胆汁うっ滞性そう痒症の治療
英国	2021 年 9 月 7 日	Bylvay	生後 6 ヵ月以上の進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者の治療
カナダ	2023 年 10 月 30 日	Bylvay	生後 6 ヵ月以上の進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者におけるそう痒症の治療
オーストラリア	2025 年 3 月 26 日	Bylvay	生後 6 ヵ月以上の進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者の治療

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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

用法及び用量：

通常、オデビキシバットとして 40 μg/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 μg/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 μg を超えないこと。

２．海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の使用上の注意における「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の記載は以下のとおりであり、米国及び EU 添付文書とは異なる。

本邦における使用上の注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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 [31)]。［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 [31)]。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2025 年 3 月）	**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS** **8.1 Pregnancy** <u>Risk Summary</u> There are no human data on BYLVAY use in pregnant persons to establish a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse developmental outcomes. Based on findings from animal reproduction studies, BYLVAY may cause cardiac malformations when a fetus is exposed during pregnancy. In pregnant rabbits treated orally with odevixibat during organogenesis, an increased incidence of malformations in fetal heart, great blood vessels, and other vascular sites occurred at all doses; maternal systemic exposure at the lowest dose was 2.1 times the maximum recommended dose (see Data). The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20% respectively. There is a pregnancy safety study that monitors pregnancy outcomes in women exposed to BYLVAY during pregnancy. Pregnant women exposed to BYLVAY, or their healthcare providers, should report BYLVAY exposure by calling 1-855-252-4736. **8.2 Lactation** <u>Risk Summary</u> Odevixibat has low absorption following oral administration, and breastfeeding is not expected to result in exposure of the infant to BYLVAY at the recommended doses [see Clinical Pharmacology (12.3)]. There are no data on the presence of odevixibat in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. BYLVAY may reduce absorption of fat-soluble vitamins [see Warning and Precautions (5.3)]. Monitor FSV levels and increase FSV intake, if FSV deficiency is observed during lactation. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for BYLVAY and any potential adverse effects on the breastfed child from BYLVAY or from the underlying maternal condition.

出典	記載内容
EU の添付文書 （2025 年 6 月）	**4.6 Fertility, pregnancy and lactation** <u>Women of childbearing potential</u> Women of childbearing potential should use an effective method of contraception when treated with Bylvay. <u>Pregnancy</u> There are no or limited data from the use of odevixibat in pregnant women. Animal studies have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Bylvay is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception. <u>Breast-feeding</u> It is unknown whether odevixibat or its metabolites are excreted in human milk. There is insufficient information on the excretion of odevixibat in animal milk (see section 5.3). A risk to newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Bylvay therapy, taking into account the benefit of breastfeeding for the child and the benefit of therapy for the mother. <u>Fertility</u> No fertility data are available in humans. Animal studies do not indicate any direct or indirect effects on fertility or reproduction (see section 5.3).

(2) 小児等に関する記載

日本の使用上の注意における「9.7 小児等」の記載は以下のとおりであり、米国及び EU 添付文書とは異なる。

本邦における使用上の注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

体重 5 kg 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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2025 年 3 月)	**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS** **8.4 Pediatric Use** The safety and effectiveness of BYLVAY have been established in pediatric patients 3 months to 17 years of age for the treatment of pruritus in PFIC. Use of BYLVAY in this age group is supported by evidence from one randomized, double-blind, placebo-controlled trial conducted in 62 patients with a confirmed diagnosis of PFIC type 1 or type 2 (Trial 1), and an open-label extension trial in PFIC patients (Trial 2) [see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14)]. The safety and effectiveness of BYLVAY for the treatment of pruritus in PFIC in pediatric patients less than 3 months of age have not been established. The safety and effectiveness of BYLVAY have been established in pediatric patients 12 months to 17 years of age for the treatment of pruritus in ALGS. Use of BYLVAY in this age group is supported by evidence from one randomized, double-blind, placebo-controlled trial conducted in 52 patients with a confirmed diagnosis of ALGS (Trial 3) and one open-label extension trial in ALGS patients (Trial 4) [see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14)]. The safety and effectiveness of BYLVAY for the treatment of pruritus in ALGS in pediatric patients less than 12 months of age have not been established.

出典	記載内容
EU の添付文書 (2025 年 6 月)	**4. CLINICAL PARTICULARS** **4.2 Posology and method of administration** Posology *Special populations* *Paediatric population* The safety and efficacy of odevixibat in children aged less than 6 months has not been established. No data are available. **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction** Paediatric population No interaction studies have been performed in paediatric patients. No differences are expected between the adult and paediatric populations.

ＸⅢ．備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

２．その他の関連資料

医療従事者向け資材：適正使用ガイド
（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）「Ⅰ.4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照
患者向け資材：ビルベイを服用される患者さん及びご家族の方へ
（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）「Ⅰ.4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照
（最新情報は医療関係者向けホームページ https://www.bylvayhcp.jp 参照）

2025年12月改訂