

市販直後調査

2025年12月～2026年6月

総合製品情報概要

回腸胆汁酸トランスポーター阻害剤 薬価基準収載



ビルベイ [®] 200 μ g 顆粒 600 μ g
Bylvay[®] Granules オデビキシバット水和物顆粒

劇薬 処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)



新発売

ビルベイ電子添文より抜粋

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]

目次

1. 開発の経緯	3
2. ビルベイ®顆粒の特性	4
3. 製品情報(ドラッグインフォメーション)	5
4. 臨床成績	8
1. 国内第Ⅲ相試験(A4250-J005試験)	8
2. 海外第Ⅲ相試験(A4250-005試験)	17
3. 海外第Ⅲ相試験(A4250-008試験)	32
5. 薬物動態	44
1. 血中濃度	44
2. 吸収	49
3. 分布	49
4. 代謝、排泄	49
6. 薬効薬理	50
1. 作用機序	50
2. 臨床薬理試験	51
3. 非臨床試験	57
7. 安全性薬理試験及び毒性試験	60
1. 安全性薬理試験	60
2. その他の薬理試験	60
3. 毒性試験	60
8. 有効成分に関する理化学的知見	65
9. 製剤学的事項	65
10. 取扱い上の注意	65
11. 包装	65
12. 関連情報	66
13. 主要文献	67
14. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	69

1. 開発の経緯

Albireo Pharma, Inc. (現IPSEN) はIBAT (回腸胆汁酸トランスポーター) 阻害剤であるオデビキシバットに着目し、PFIC (進行性家族性肝内胆汁うっ滞症) の治療を目的として2013年に開発に着手しました。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ました。その後、2025年5月現在、PFICに対して「Bylvay」の販売名で、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を取得しています。

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相試験を開始しました。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ました。

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ました。

2. ビルベイ® 顆粒の特性

- 1 ビルベイ®は経口投与され、腸管で局所的に作用します。有効成分であ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ます。(P.50参照)
- 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 μ mol/L以下に達した患者の割合について、片側検定によるプラセボ群との比較において、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ました[オデビキシバット群(片側p値* : 0.0015)、40 μ g/kg/日(片側調整p値* : 0.0015)、120 μ g/kg/日(片側調整p値* : 0.0174)]。(P.21参照)
- 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において、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ました[オデビキシバット群全体(片側p値 : 0.0019)、40 μ g/kg/日群(片側調整p値 : 0.0019)、120 μ g/kg/日群(片側調整p値 : 0.0163)]。(P.23参照)
- 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) μ mol/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) μ mol/L、継続投与試験から組み入れられた被験者では-57.97(137.99) μ mol/Lでした。(P.35参照)
- 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み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み入れられた被験者では77.3%でした。(P.37参照)
- 6 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す。
- 7 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回朝食時に服用します。
- 8 主な副作用(10%以上)として、血中ビリルビン増加、ALT増加、下痢、嘔吐、腹痛、ビタミンD欠乏が報告されています。
電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

* 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. 製品情報（ドラッグインフォメーション）

2025年9月作成（第1版）電子添文に基づき作成

2. 禁忌

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ビルベイ顆粒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207μg (オデビキシバットとして200μg)	1カプセル型容器中オデビキシバット水和物622μg (オデビキシバットとして600μg)
添加剤	結晶セルロース、ヒプロメロース	

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に伴うそう痒

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

6. 用法及び用量

通常、オデビキシバットとして40μg/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、120μg/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7200μgを超えないこと。

3. 製品情報（ドラッグインフォメーション）

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 μ g/kg/日の場合

体重 (kg)	1日投与量 (μ g)
5.0以上 7.5未満	200
7.5以上12.5未満	400
12.5以上17.5未満	600
17.5以上25.5未満	800
25.5以上35.5未満	1200
35.5以上45.5未満	1600
45.5以上55.5以下	2000
55.5超	2400

120 μ g/kg/日の場合

体重 (kg)	1日当たりの投与量 (μ g)
5.0以上 7.5未満	600
7.5以上12.5未満	1200
12.5以上17.5未満	1800
17.5以上25.5未満	2400
25.5以上35.5未満	3600
35.5以上45.5未満	4800
45.5以上55.5以下	6000
55.5超	7200

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

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

8. 重要な基本的注意

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

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者 (Child Pugh 分類C)

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

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験では生殖毒性が報告されている。妊娠ウサギに、ヒトの臨床曝露量の1.1倍以上の曝露量でオデビキシバットを投与された全用量群の胎児7例(オデビキシバットに曝露された群の全胎児の1.3%)に心血管系の奇形(心室憩室、小心室及び大動脈弓拡張)が認められた¹⁾。[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¹⁾。

9.7 小児等

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

11. 副作用

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

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

以下の使用方法を十分指導すること。

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

4. 臨床成績

1. 国内第Ⅲ相試験 (A4250-J005試験)²⁾ (中間解析)

多施設共同、非盲検試験

2) 社内資料：オデビキシバットの進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者 (PFIC) 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)、承認時評価資料

試験概要

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、40μg/kgを12週間、40μg/kg又は120μg/kgを12週間、計24週間、その後72週間さらに96週間^{注)} 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。

注) 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。

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に該当しない生後3ヵ月以上のPFIC患者又はコホート1の組み入れ期間終了後の患者

試験方法

試験方法を以下に示しました。



※1 1日用量は、3回目及び6回目の来院、並びに6回目の来院以降の各来院での体重に基づき決定した。

(ただし、規定外の受診で用量変更を行う場合は、当該受診時の体重に基づき1日用量を決定した。)

※2 1日用量は、各来院時の体重に基づき決定した。

(ただし、規定外の受診で用量変更を行う場合は、当該来院時の体重に基づき1日用量を決定した。)

※3 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40μg/kg/日又は120μg/kg/日を適宜選択した。

※4 開始後は、治験責任 (分担) 医師の判断で40μg/kg/日又は120μg/kg/日のいずれかの用量に増減可能とした。

※5 当該来院時の体重に基づき1日用量を決定した。

注) 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。

本剤の承認されている用法および用量は以下の通りです。

【ビルベイ®顆粒の電子添文 (抜粋)】

6. 用法及び用量

通常、オデビキシバットとして40μg/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、120μg/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7200μgを超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤によるそう痒の改善や血清中胆汁酸濃度の低下は緩やか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。

主な評価項目（中間解析）

有効性※

用量調整期

1. 主要評価項目

- ・ベースラインから24週時までに空腹時血清中胆汁酸濃度が70%以上低下又は24週時に70μmol/L以下に到達した患者
- ・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

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
- ・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
- ・visit別の患者レベルでの痒み評価が改善した割合
- ・外科的治療（胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植）が必要となった患者数

安全性※（用量調節期、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。

4. 臨床成績

解析計画

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週時まで空腹時血清中胆汁酸濃度が70%以上低下又は24週時に70 μ mol/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、患者報告アウトカム (PRO) /ObsROごとのそう痒スコアが改善した割合を算出した。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[(器官別大分類 (SOC)、基本語 (PT))]について、コホートごとに、発現例数及び発現率を算出した。

3. 評価ごとの有害事象の発現状況 (SAF)

解析項目：有害事象、副作用

解析内容：・コホートごと、評価 (因果関係/重篤性/重症度) ごとに、対象例数、発現例数、発現率を算出した。

- ・症状 (SOC、PT) について、コホートごとに、発現例数及び発現率を算出した。

1. 国内第Ⅲ相試験（A4250-J005試験）

患者背景 (FAS)

	コホート1 (N=2)	コホート2 (N=1)
年齢分類1		
3～5ヵ月	0 (0.0)	0 (0.0)
6ヵ月～5歳	1 (50.0)	0 (0.0)
6歳～12歳	1 (50.0)	1 (100.0)
13歳～18歳	0 (0.0)	0 (0.0)
19歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)
年齢分類2		
8歳未満	2 (100.0)	0 (0.0)
8歳以上	0 (0.0)	1 (100.0)
年齢(歳)		
例数	2	1
平均値 (S.D.)	3.8 (4.5)	12.0 (-)
中央値	3.8	12.0
[最小値, 最大値]	[0.6, 7]	[12, 12]
性別		
男性	0 (0.0)	1 (100.0)
女性	2 (100.0)	0 (0.0)
PFIC病型		
PFIC-1 (mutations in the <i>ATP8B1</i> gene)	1 (50.0)	1 (100.0)
PFIC-2 (mutations in the <i>ABCB11</i> gene)	1 (50.0)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)
体重(kg)		
例数	2	1
平均値 (S.D.)	10.30 (2.97)	22.20 (-)
中央値	10.30	22.20
[最小値, 最大値]	[8.2, 12.4]	[22.2, 22.2]
BMI (kg/m ²)		
例数	2	1
平均値 (S.D.)	18.84 (1.67)	16.50 (-)
中央値	18.84	16.50
[最小値, 最大値]	[17.6, 20.0]	[16.5, 16.5]

SD：標準偏差

4. 臨床成績

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 μ mol/L以下に到達した患者(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%以上低下又は24週時に70 μ mol/L以下に到達した患者は、コホート1では1/2例でした(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ませんでした。

ベースラインから24週時までに空腹時血清中胆汁酸濃度が70%以上低下又は24週時に70 μ mol/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) レスポnder数	コホート2 (N=1) レスポnder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 : 第4～24週のいずれかで基準に該当した場合1例とカウント。

b : 第22週と第24週の平均。

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。

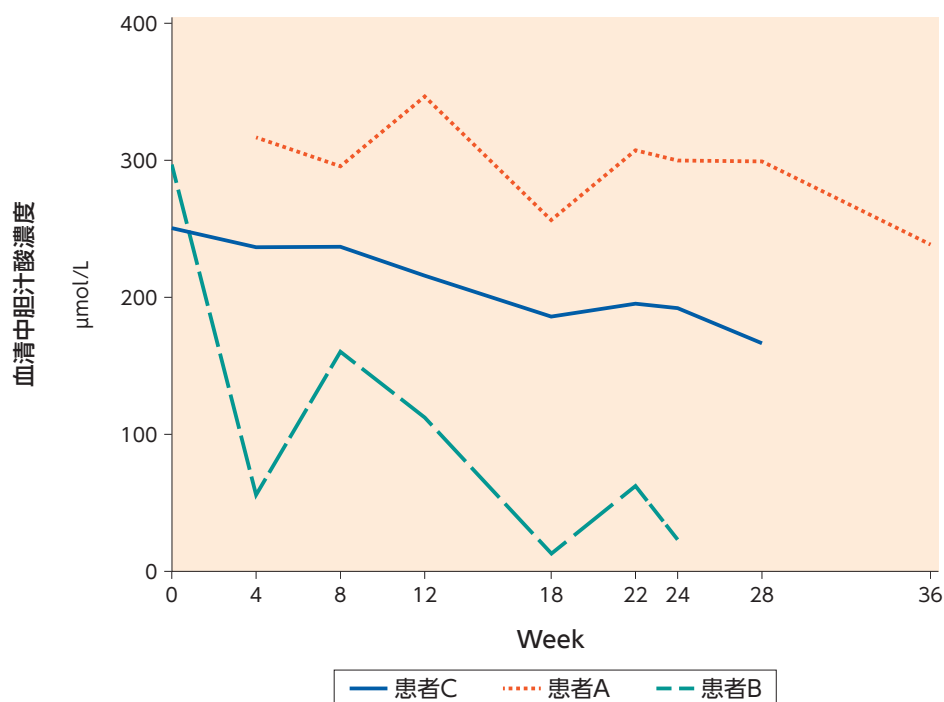
d : 評価基準「24週間の投与後に空腹時血清中胆汁酸濃度が70 μ mol/L以下に到達した患者」に該当。

1. 国内第Ⅲ相試験 (A4250-J005試験)

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しました。

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



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302.7μmol/Lでした。
本患者のベースラインは欠測となりました。

患者B(コホート1)

ベースラインの血清中胆汁酸濃度は290.0μmol/L(非空腹時)であり、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38.6μmol/Lであり、血清中胆汁酸濃度の改善基準である「24週時に70μmol/L以下」でした。

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191.7μmol/Lであり、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70μmol/L以下」に達しませんでした。

4. 臨床成績

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)

患者ごとの痒み評価が改善した割合 (ObsRO) は以下のとおりでした。

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%でした。

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%でした。

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%でした。

※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

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)

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例でした。

(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例でした。

(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例でした。

※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

1. 国内第Ⅲ相試験（A4250-J005試験）

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135U/L、24週時32U/Lでした。
- ・成長の変化は以下の通りでした。

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	SD	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)

本試験期間中(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ませんでした。

4. 臨床成績

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%)でした。

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ませんでした。

有害事象の発現状況(安全性解析対象集団)

器官別大分類 基本語	コホート1 (N=2) n (%)	コホート2 (N=1) n (%)
有害事象	2 (100.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (50.0)	0 (0.0)
乱視	1 (50.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	2 (100.0)	0 (0.0)
COVID-19	1 (50.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	1 (50.0)	0 (0.0)
膿疱	1 (50.0)	0 (0.0)
上気道感染	1 (50.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (50.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (50.0)	0 (0.0)

MedDRA Ver. 26.0

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%)でした。

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ませんでした。

※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。

2. 海外第Ⅲ相臨床試験 (A4250-005試験)

本試験は承認時に評価されたため、一部国内承認用法及び用量外のデータが含まれています*。

2. 海外第Ⅲ相臨床試験 (A4250-005試験)³⁾ (海外データ)

多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験

3) 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) (承認時評価資料)

試験概要

目的

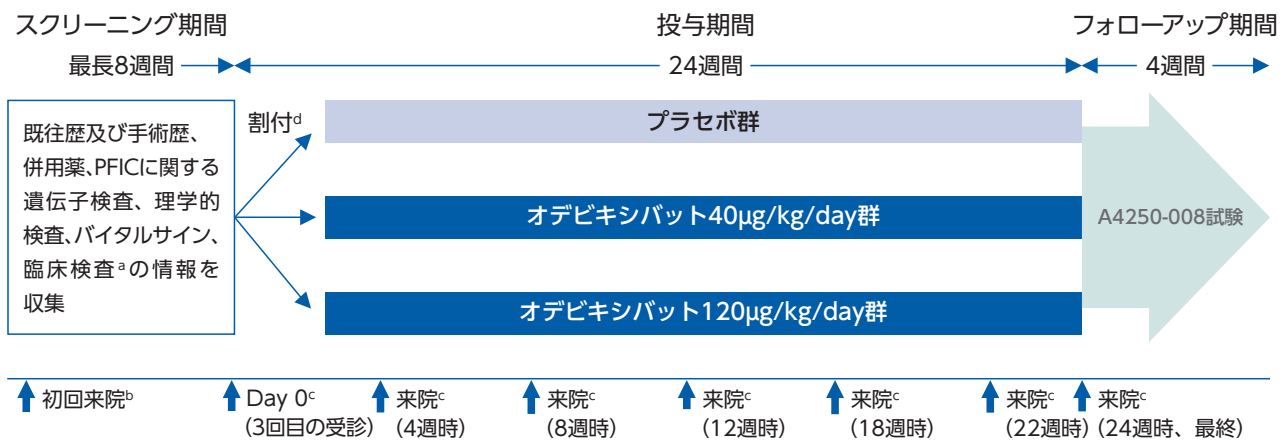
PFIC-1及びPFIC-2の小児患者に、オデビキシバット40 μ g/kg又は120 μ g/kgを1日1回、反復投与したときの有効性及び安全性を評価する。

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5kg超)

試験方法

試験方法を以下に示しました。



a：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

b：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

c：理学的検査、バイタルサイン、臨床検査 [血清中胆汁酸、血液学的検査、血液生化学的検査、国際標準比 (INR)、ビタミンA、ビタミンE、25-ヒドロキシビタミンD、尿妊娠検査、及び尿検査]、腹部超音波検査、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]、フィブロスキャン[®]、併用薬、及び有害事象を評価

d：適格性基準を満たした患者をPFICの病型 (PFIC-1、PFIC-2) 及び年齢カテゴリ (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) で層別化して1：1：1の比で無作為に割り付け

* 本剤の承認されている用法および用量は以下の通りです。

【ビルベイ[®]顆粒の電子添文 (抜粋)】

6. 用法及び用量

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

4. 臨床成績

主な評価項目

有効性

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 μ mol/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
- ・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週間の投与期間でのベースラインから4週間ごとの患者報告アウトカム (PRO) 及びObsROによる睡眠パラメータの変化
- ・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
- ・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

安全性

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。

解析計画

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 μ mol/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)。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SE (標準誤差)、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。

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値を算出した。

正規性検定におけるp値については、各治療群についてShapiro-Wilk検定を実施してp値を算出し、次に、3つのp値を組み合わせ、Fisherの複合確率検定に基づいて全体のp値を算出した。分散の均一性検定におけるp値については、Levene検定に基づき算出した。

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40µg/kg/日群及び120µg/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40µg/kg/日群とプラセボ群及びオデビキシバット120µg/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TEAE、投与中止又は中断に至ったTEAEを示す。なお、治験薬と因果関係のあるTEAEには、治験責任 (分担) 医師によって、治験薬と「関連あるかもしれない」 (possibly related)、「多分関連あり」 (probably related)、「明らかに関連あり」 (definitely related) と判断されたTEAEを含めた。

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

TEAEは国際医薬用語集 (MedDRA) 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。

4. 臨床成績

患者背景 (FAS)

		オデビキシバット群				全体 N=62
		プラセボ群 n=20	40µg/kg N=23	120µg/kg N=19	全体 N=42	
性別 n(%)	女性	8 (40.0)	12 (52.2)	11 (57.9)	23 (54.8)	31 (50.0)
	男性	12 (60.0)	11 (47.8)	8 (42.1)	19 (45.2)	31 (50.0)
年齢 歳	平均値 (SD)	3.75 (3.853)	3.86 (3.660)	5.24 (4.188)	4.48 (3.921)	4.25 (3.883)
	中央値	2.80	3.20	4.90	3.20	3.20
	最小値、最大値	0.5, 15.0	0.6, 15.9	1.0, 13.2	0.6, 15.9	0.5, 15.9
年齢分類1 n(%)	6ヵ月～5歳	16 (80.0)	17 (73.9)	14 (73.7)	31 (73.8)	47 (75.8)
	6歳～12歳	3 (15.0)	5 (21.7)	4 (21.1)	9 (21.4)	12 (19.4)
	13歳～18歳	1 (5.0)	1 (4.3)	1 (5.3)	2 (4.8)	3 (4.8)
年齢分類2 n(%)	8歳未満	18 (90.0)	20 (87.0)	14 (73.7)	34 (81.0)	52 (83.9)
	8歳以上	2 (10.0)	3 (13.0)	5 (26.3)	8 (19.0)	10 (16.1)
人種 n(%)	白人	17 (85.0)	18 (78.3)	17 (89.5)	35 (83.3)	52 (83.9)
	黒人又はアフリカ系米国	0	2 (8.7)	0	2 (4.8)	2 (3.2)
	アジア人	1 (5.0)	0	1 (5.3)	1 (2.4)	2 (3.2)
	その他	2 (10.0)	3 (13.0)	1 (5.3)	4 (9.5)	6 (9.7)
民族 n(%)	ヒスパニック又はラテン系	1 (5.0)	0	0	0	1 (1.6)
	非ヒスパニック又はラテン系	19 (95.0)	23 (100.0)	19 (100.0)	42 (100.0)	61 (98.4)
地域 n(%)	欧州	12 (60.0)	13 (56.5)	10 (52.6)	23 (54.8)	35 (56.5)
	その他の地域	5 (25.0)	8 (34.8)	6 (31.6)	14 (33.3)	19 (30.6)
	米国	3 (15.0)	2 (8.7)	3 (15.8)	5 (11.9)	8 (12.9)

注：フランスとドイツ以外の施設で登録された患者の場合、年齢は生年月日に基づいて計算した。フランスとドイツの患者の場合、CRF (case report form) では生年のみが収集され、年齢は収集された年齢年月に基づいて計算した。
中東諸国の人種は「白人」に含めた。

SD：標準偏差

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70μmol/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70μmol/L以下 (28.6μg/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40μg/kg/日群及び120μg/kg/日群でそれぞれ43.5%及び21.1%でした。

プラセボ群で上記の改善基準を満たした患者はいませんでした。

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ました [オデビキシバット群全体 (片側p値* : 0.0015)、40μg/kg/日群 (片側調整p値* : 0.0015)、120μg/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70μmol/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		
		40μg/kg群 N=23	120μg/kg群 N=19	全体 N=42
レスポnder, 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)	(21.0, 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nder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40μg/kgとプラセボ、オデビキシバット120μg/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。

4. 臨床成績

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变化 (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 μ mol/L; 2.8 μ g/mL)、オデビキシバット40 μ g/kg/日群で33.1% (-86.6 μ mol/L; -35.4 μ g/mL)、120 μ g/kg/日群で21.7% (-59.0 μ mol/L; -24.1 μ g/mL)でした。

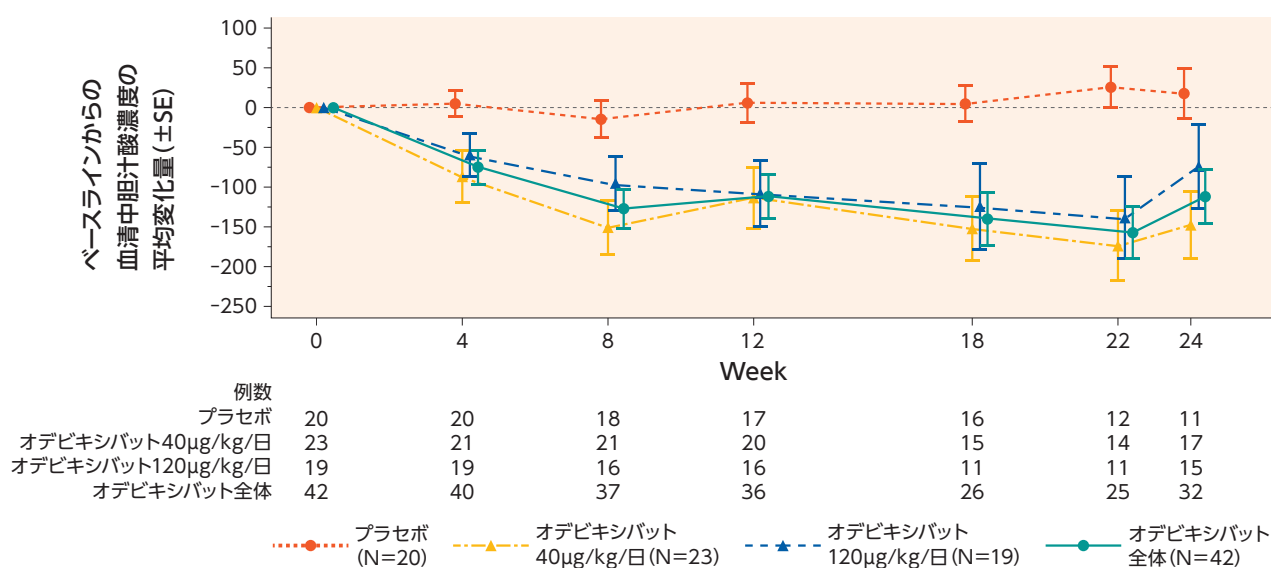
ベースラインから12週時までの血清中胆汁酸濃度の平均変化量は、オデビキシバット群全体では-110.5 μ mol/L (-45.1 μ g/mL)で-39.1%、40 μ g/kg/日群では-113.7 μ mol/L (-46.5 μ g/mL)で-43.4%、120 μ g/kg/日群で-106.4 μ mol/L (-43.5 μ g/mL)で-33.6%、プラセボ群では7.4 μ mol/L (3.0 μ g/mL)で4.9%でした。

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 μ g/kg/日群でp=0.0035、120 μ g/kg/日群でp=0.0091でした。

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

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は、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 μ g/kg/日群でp=0.0005、120 μ g/kg/日群でp=0.0168でした。

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) (μ mol/L) (FAS)



SE: 標準誤差

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%、120μg/kg/日群で47.7%であったのに対し、プラセボ群では28.7%でした。

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ました [オデビキシバット群全体 (片側p値: 0.0019)、40μg/kg/日群 (片側調整p値: 0.0019)、120μg/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ObsRO尺度に基づく患者レベルでの痒み評価が改善^注した割合 (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		
		40μg/kg/群 N=23	120μg/kg/群 N=19	全体 N=42
患者数	20	23	19	42
平均 (SE)	28.74 (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

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、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40μg/kg/日とプラセボ、オデビキシバット120μg/kg/日とプラセボを比較した。

SE: 標準誤差

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%、40μg/kg/日群で55.7%、120μg/kg/日群で48.9%であったのに対し、プラセボ群では28.2%でした。

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、40μg/kg/日群でp=0.0035、120μg/kg/日群でp=0.0222でした。

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%、40μg/kg/日群で60.9%、120μg/kg/日群で46.5%であったのに対し、プラセボ群では29.3%でした。

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、40μg/kg/日群でp=0.0015、120μg/kg/日群でp=0.0319でした。

4. 臨床成績

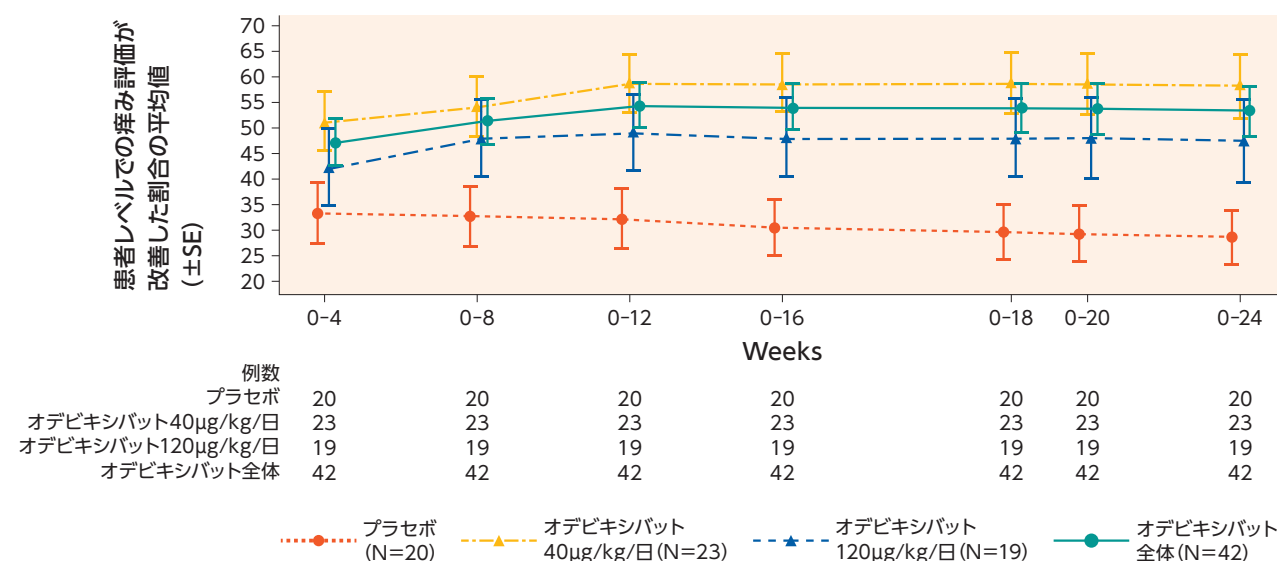
ベースラインから4、8、12、18、及び24週時までのObsRO及びPROによる患者レベルでの痒み評価が改善^{*}した割合(副次評価項目)

● ObsROによる痒み評価

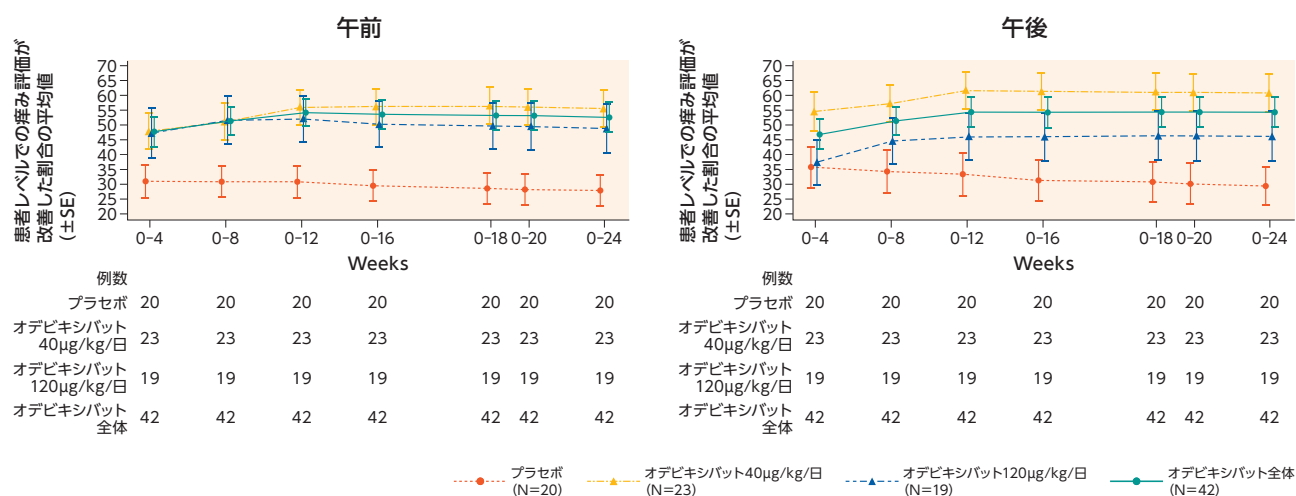
ObsROによる患者レベルでの痒み評価が改善した割合は下図のとおりでした。12週時までに患者レベルでの痒み評価が改善した割合(午前及び午後の併合)は、プラセボ群で32.4%、40 μ g/kg/日群で58.9%(未調整 $p=0.0029$ 、名目上の p 値)、120 μ g/kg/日群で49.2%(未調整 $p=0.0220$ 、名目上の p 値)でした。

※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)



● PRO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PRO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、40 μ g/kg/日群で68.9%、120 μ g/kg/日群で47.7%であったのに対し、プラセボ群では31.7%でした。

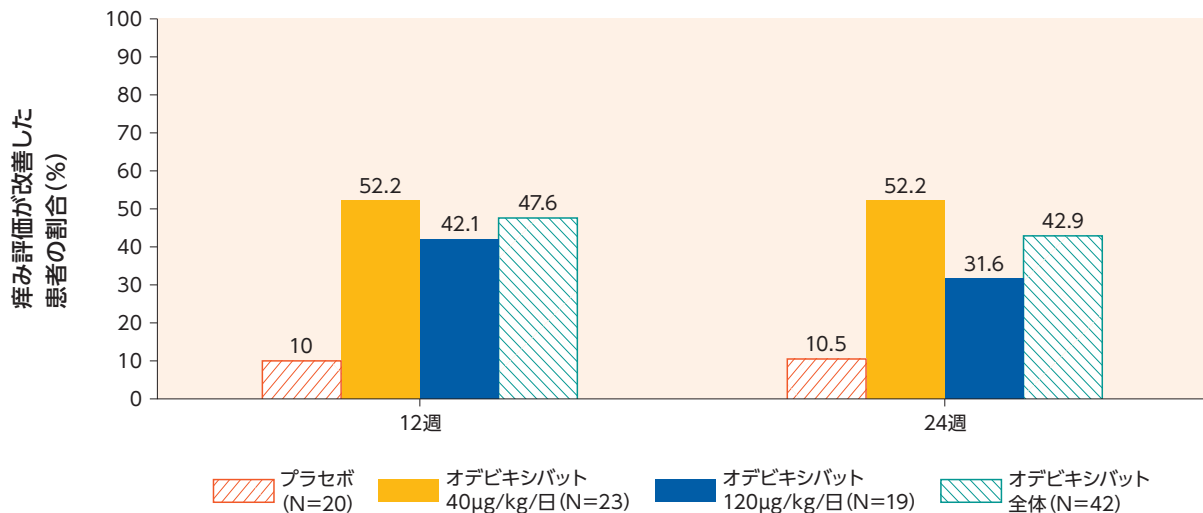
(午前及び午後の併合)。午前のスコアに基づく結果は40 μ g/kg/日群で66.7%、120 μ g/kg/日群で43.2%であったのに対し、プラセボ群では26.2%でした。

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

レスポnder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 μ g/kg/日群で52.2%、120 μ g/kg/日群で42.1%であったのに対し、プラセボ群で10.0%でした。プラセボ群と比較したときの片側末調整p値(名目上のp値)は、40 μ g/kg/日群でp=0.0020、120 μ g/kg/日群でp=0.0121でした。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 μ g/kg/日群で52.2%、120 μ g/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末調整p値(名目上のp値)は、40 μ g/kg/日群でp=0.0028、120 μ g/kg/日群でp=0.0596でした。

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nderは、盲検下での心理測定分析に基づいて設定されたObsRO痒みスコアが1ポイント以上減少した患者と定義される。

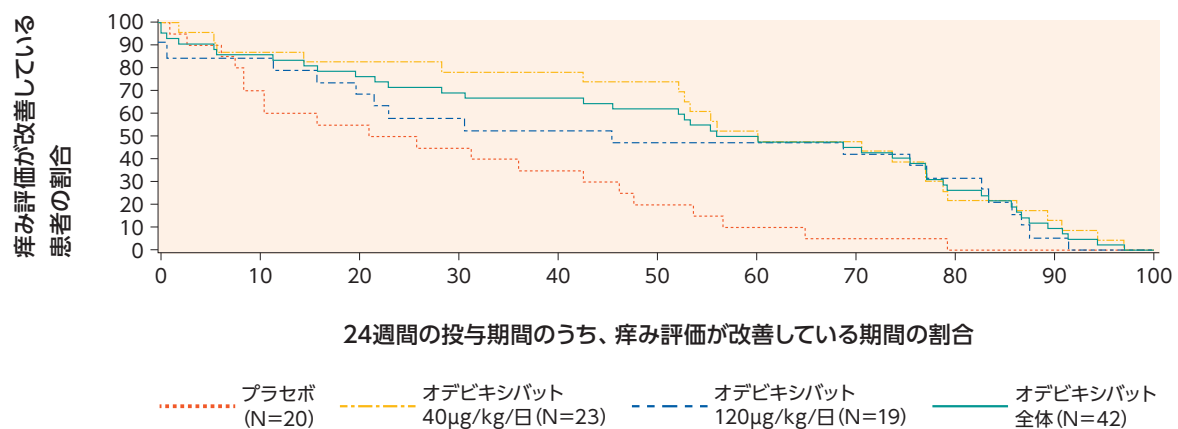
4. 臨床成績

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 μ g/kg/日群で73.9%、120 μ g/kg/日群で47.4%)でした。

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 μ g/kg/日群でp=0.0002、120 μ g/kg/日群でp=0.0391でした。

※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

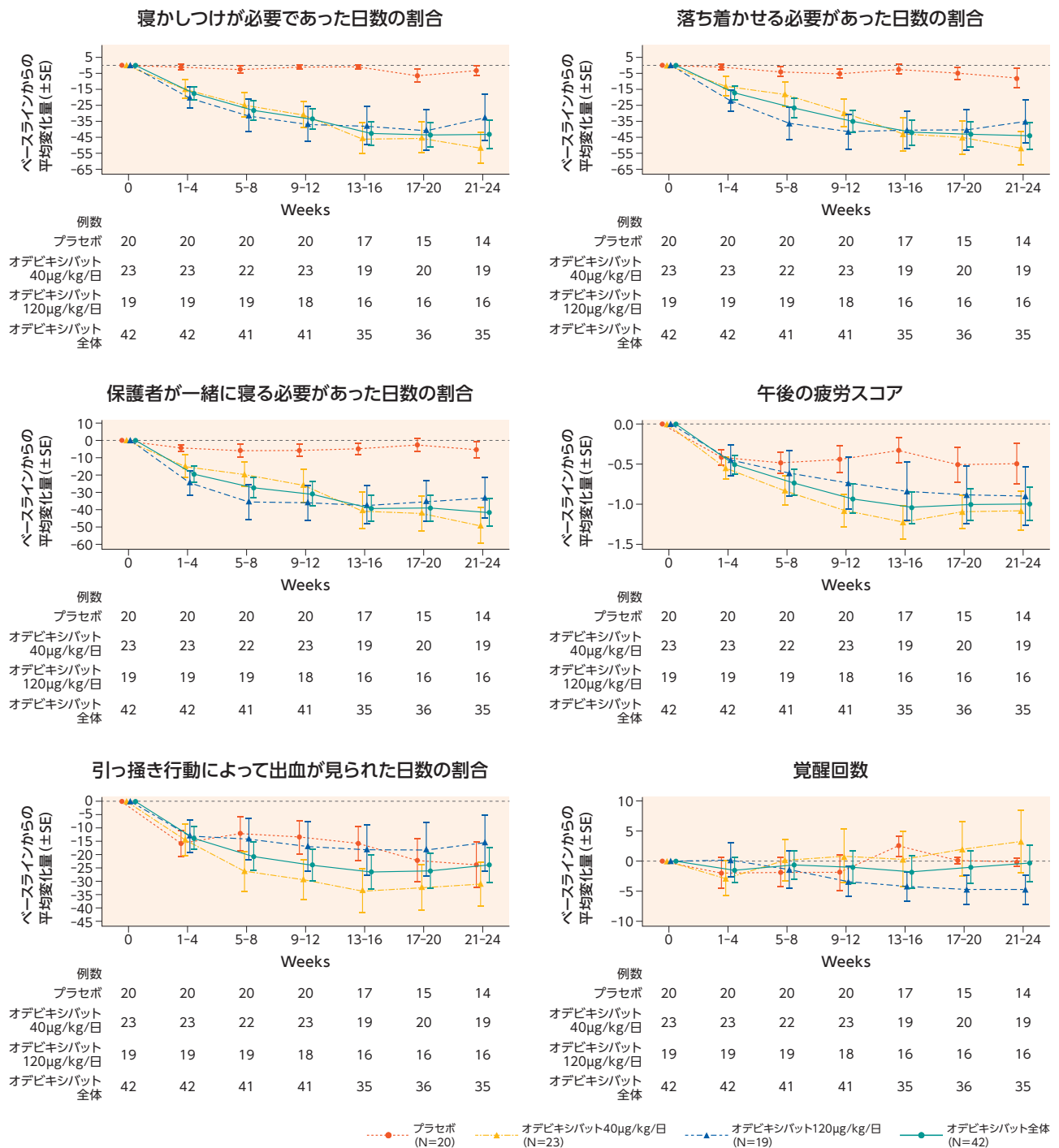


24週間の投与期間でのベースラインから4週間ごとのObsRO及びPROによる睡眠パラメータの変化(副次評価項目)

● ObsRO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します。

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)



SE: 標準誤差

4. 臨床成績

● PROによる睡眠パラメータ

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 μ g/kg/日群および120 μ g/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)でした。

睡眠困難については、オデビキシバット群全体、40 μ g/kg/日群、120 μ g/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)でした。

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 μ g/kg/日群、120 μ g/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)でした。

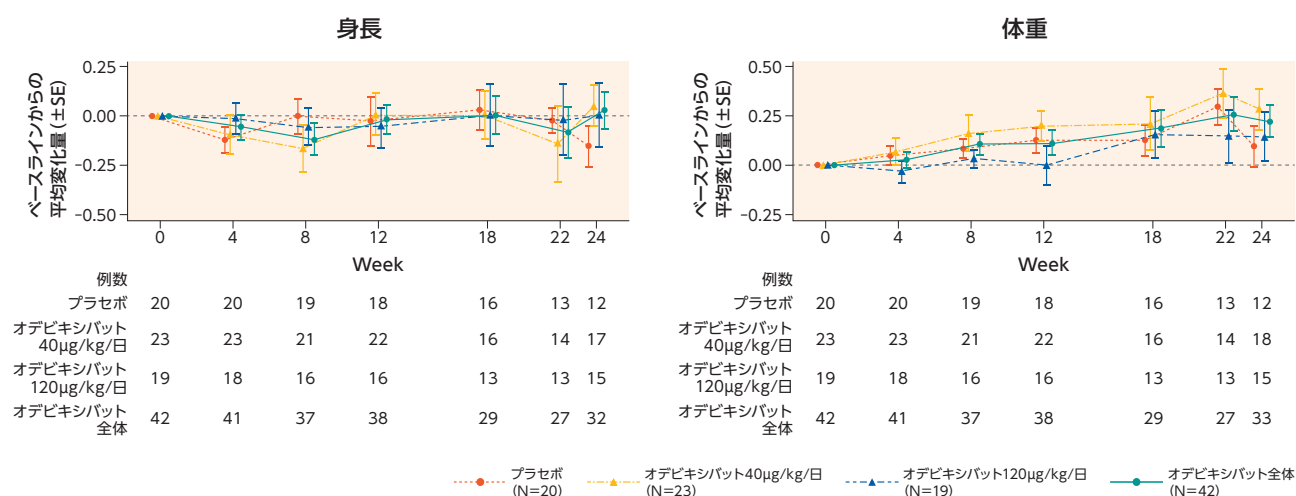
胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植を受けた患者数(副次評価項目)

本試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ませんでした。

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变化(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した。

身長及び体重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: -2.26 (0.339) (プラセボ)、-1.45 (0.269) (40 μ g/kg)、-2.09 (0.372) (120 μ g/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 μ g/kg)、-1.19 (0.345) (120 μ g/kg)、-0.94 (0.214) (オデビキシバット群全体)

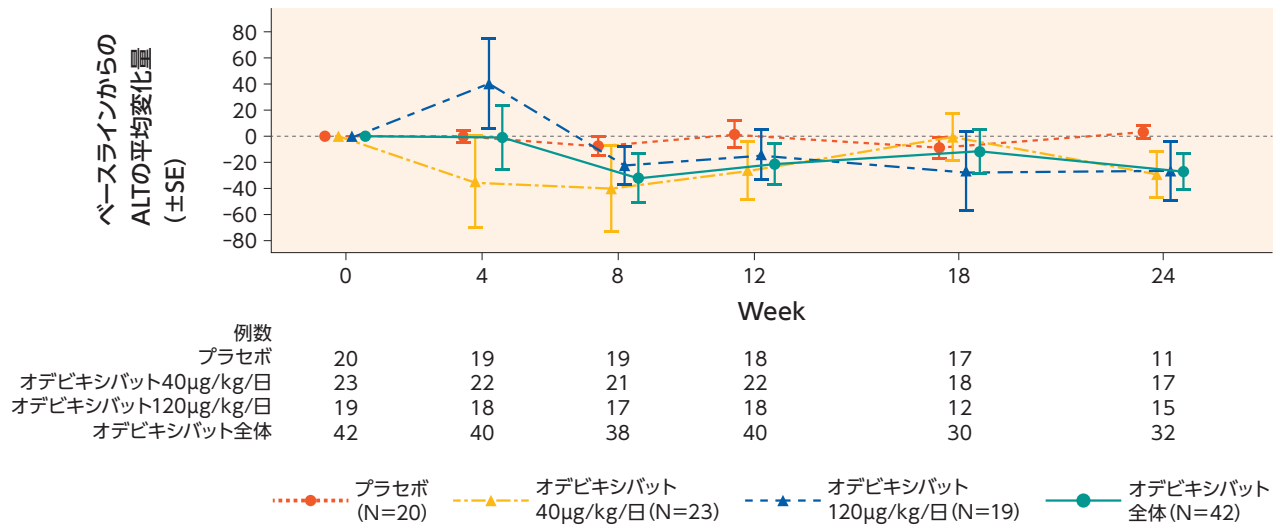
(平均値 \pm SE)

2. 海外第Ⅲ相臨床試験 (A4250-005試験)

ベースラインから24週時までのALTの経時的変化(副次評価項目)

ベースラインから24週時までのALTの平均変化量は、以下のとおりでした。

ベースラインから24週時までのALTの変化



4. 臨床成績

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が発現しました。プラセボ群では、20例中17例(85.0%)にTEAEが発現しました。また、TEAEの発現割合は、オデビキシバット40 μ g/kg/日群(82.6%)、120 μ g/kg/日群(84.2%)でした。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 μ g/kg/日群(30.4%)、120 μ g/kg/日群(36.8%)でした。

主な副作用は40 μ g/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 μ g/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)でした。

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ました。また、オデビキシバット120 μ g/kg/日群の1例が下痢によって治験薬の投与を中止しました。本治験で死亡の報告はありませんでした。

^{*}オデビキシバット120 μ g/kg/日群：3例4件(上室性頻脈、尿路感染、脱水^a、肝機能検査値上昇)

プラセボ群：5例12件(不眠症、体重増加不良、そう痒症、インフルエンザ、H1N1インフルエンザ、尿路感染、アデノウイルス性胃腸炎、ウイルス性上気道感染、耳介血腫、ウイルス感染、発熱、神経皮膚炎)

a：臨床的に重要な下痢を発症した

2. 海外第Ⅲ相臨床試験（A4250-005試験）

副作用の発現状況*（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		
		40μg/kg/日 N=23 n(%)	120μg/kg/日 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

*試験薬との因果関係のあるTEAE

本剤の承認されている用法および用量は以下の通りです。

【ビルベイ®顆粒の電子添文(抜粋)】

6. 用法及び用量

通常、オデビキシバットとして40μg/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、120μg/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7200μgを超えないこと。

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。

4. 臨床成績

本試験は承認時に評価されたため、一部国内承認用法及び用量外のデータが含まれています*。

3. 海外第Ⅲ相試験 (A4250-008試験)⁴⁾ (海外データ)

多施設共同、非盲検、継続投与試験

4) 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) (承認時評価資料)

試験概要

目的

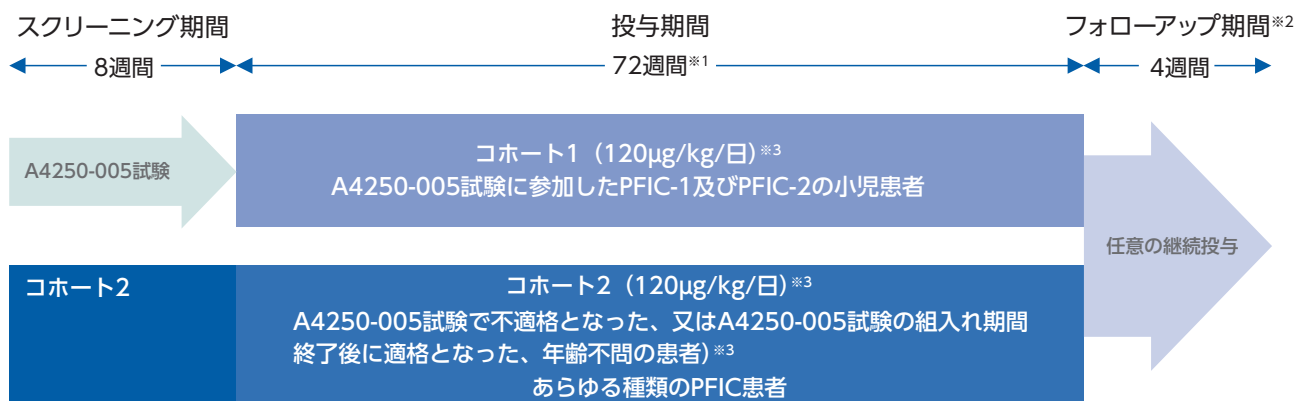
PFIC患者を対象としてオデビキシバットの効果、効果の持続、長期安全性及び忍容性を評価する。

対象

海外第Ⅲ相試験から移行したPFIC患者

試験方法

試験方法を以下に示しました。



※1 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した。

※2 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。

※3 ・忍容性の問題により1日1回40μg/kgに減量する必要が生じない限り、120μg/kg/日を維持した。
・試験実施計画書第6版改訂後は、オデビキシバット40μg/kg/日で投与開始することとし、試験責任(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120μg/kg/日に増量可能とした。

* 本剤の承認されている用法および用量は以下の通りです。

【ビルベイ®顆粒の電子添文(抜粋)】

6. 用法及び用量

通常、オデビキシバットとして40μg/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、120μg/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7200μgを超えないこと。

主な評価項目

有効性

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AST対血小板比指数 (APRI) スコア、FIB-4 (fibrosis-4) スコア、及び小児末期肝疾患 (PELD) /末期肝疾患評価モデル (MELD) スコアの変化

安全性

有害事象及び併用薬のモニタリング、理学的検査、バイタルサインの評価、臨床検査(血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査、ビタミンA及びE、25-ヒドロキシビタミンD及びINRを含む)、腹部超音波検査など、本試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。

解析計画

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、本試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

4. 臨床成績

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。

患者背景(FAS)

116例での年齢の中央値(範囲)は3.7(0.3~26.0)歳で、多くの患者(72例、62%)は、6ヵ月~5歳であり、18歳超で組入れられた患者は7例(6%)でした。

男性(64例、55%)の方が女性(52例、45%)より多く、大部分が白人(100例、86%)でした。

患者の多くは欧州(62例、53%)の治験実施医療機関に組入れられ、米国では17例(15%)、その他の地域では37例(32%)が組入れられました。

全116例が遺伝子検査でPFICであることが中央判定で確認され、半数以上がPFIC-2(65例、56%)であり、PFIC-1が36例(31%)、PFIC-3が7例(6%)、PFIC-4及びPFIC-6が各2例(2%)、並びに突発性のPFIC型が4例(3%)でした。

3. 海外第Ⅲ相試験 (A4250-008試験)

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%でした。

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%でした。

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70/72週の 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。

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。

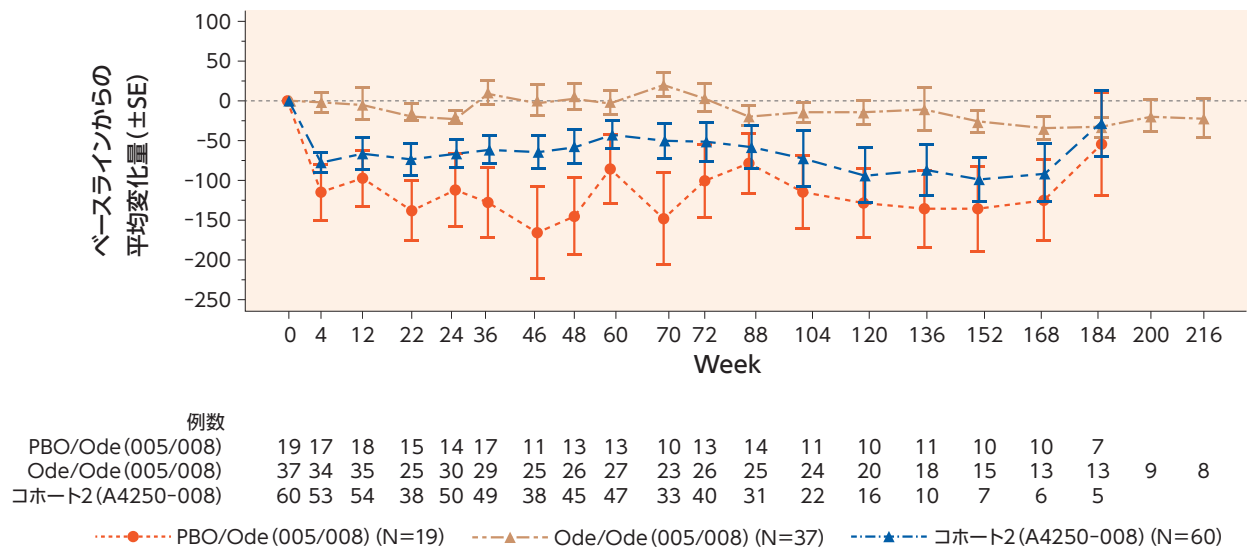
SD : 標準偏差

4. 臨床成績

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した。

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) が改善した割合は下表のとおりでした。

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%でした。

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%でした。

※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120µg/kg/日を投与され、A4250-008試験でオデビキシバット投与された患者。

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。

SD：標準偏差

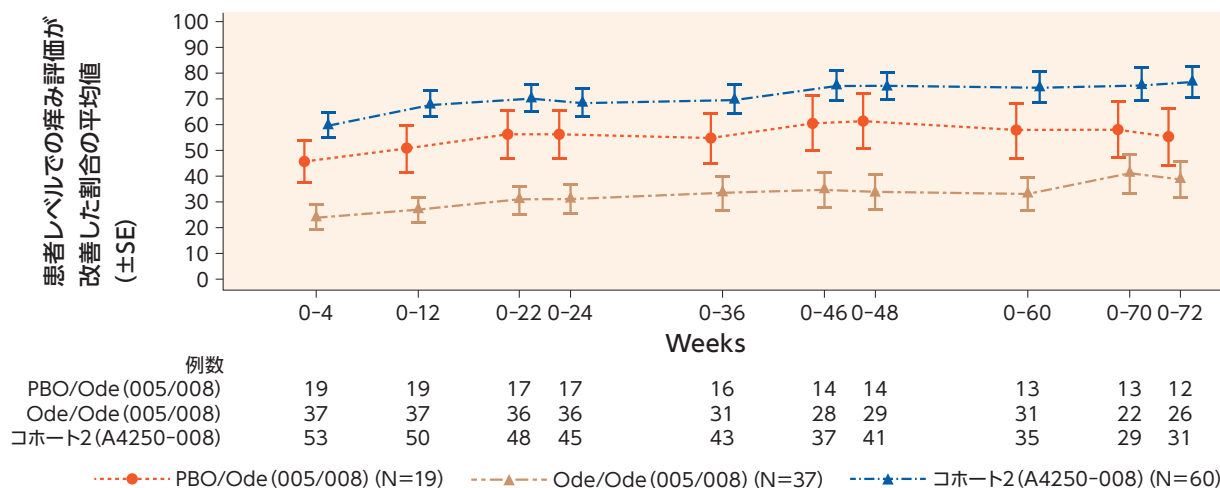
4. 臨床成績

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は下図のとおりでした。

※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

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)



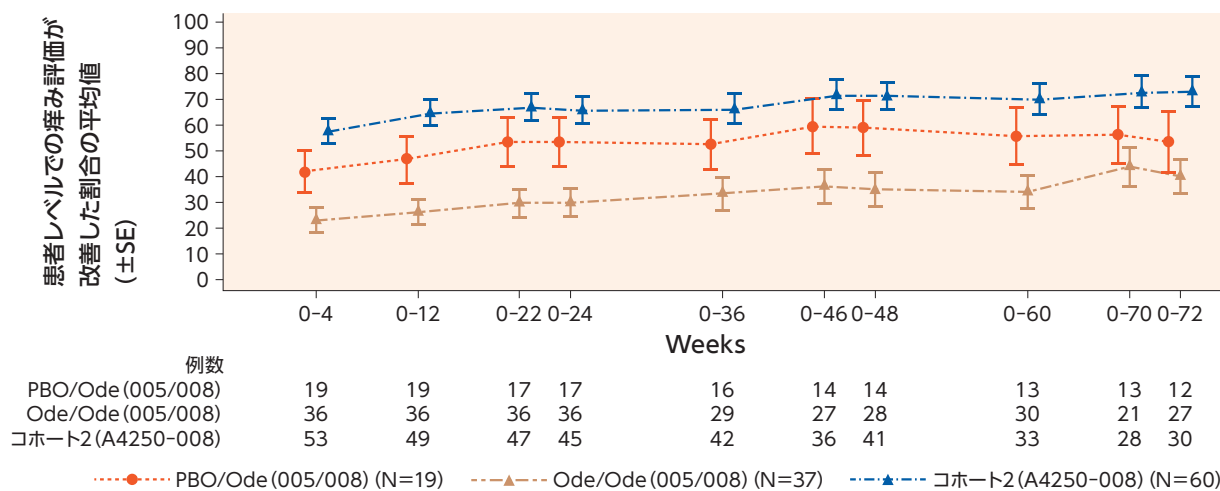
注：PBO/Odeは、A4250-005試験でプラセボを投与され、A4250-008試験でオデビキシバットに切り替えた患者。

Ode/Odeは、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に切り替えた患者。

コホート2は、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。

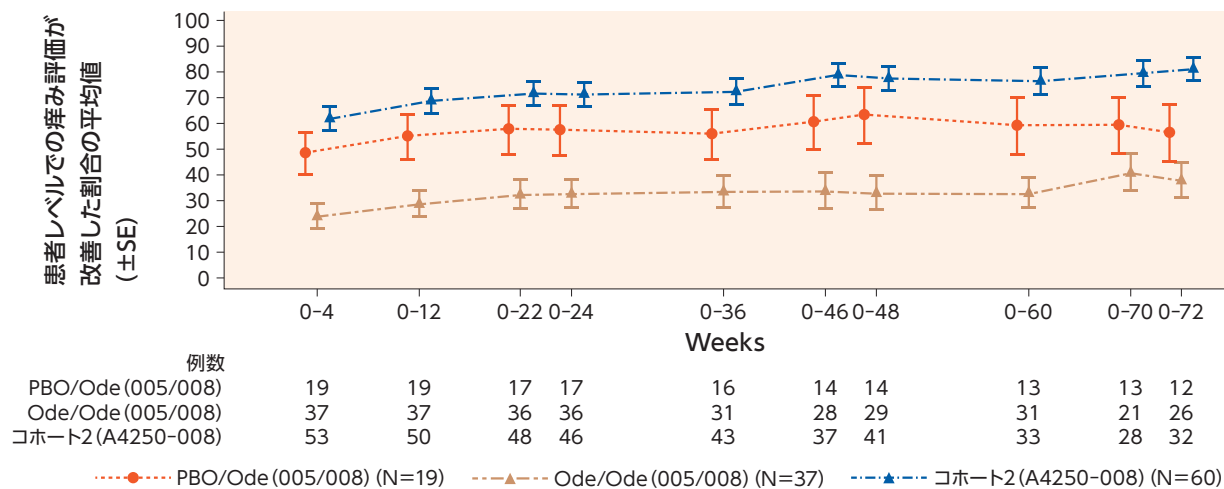
SE：標準誤差

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)



3. 海外第Ⅲ相試験 (A4250-008試験)

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)



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120μg/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。

4. 臨床成績

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)でした。

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)でした。

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。

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。

SD : 標準偏差

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ました。

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ました。

3. 海外第Ⅲ相試験 (A4250-008試験)

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)

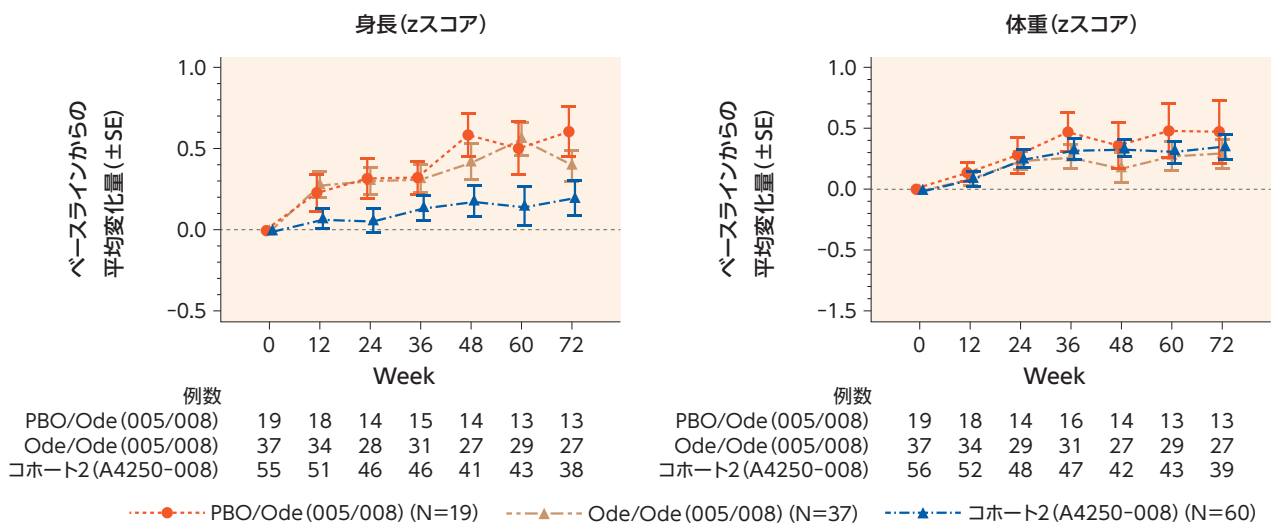
本試験に組入れられた116例中19例(16%)が外科的治療を受けました(胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術が3例、肝移植が15例、この両手術実施が1例)、(19例中8例は72週間の投与期間完了後に外科的治療を受けました)。外科的治療(胆汁内瘻術若しくは胆汁外瘻術、又は肝移植)の割合は、A4250-005試験でオデビキシバット群であった患者37例中5例(14%)と比較してA4250-008試験で初めてオデビキシバットを投与された患者では79例中14例(18%)でした。

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ませんでした。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%でした。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%でした。

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した。

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(FAS)



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。

※身長 : -2.278 (1.4763) PBO/Ode、-1.667 (1.5370) Ode/Ode、-1.571 (1.6779) コホート2

体重 : -1.329 (1.3499) PBO/Ode、-0.913 (1.4705) Ode/Ode、-1.175 (1.3112) コホート2

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ませんでした。コホート2のデータ(9例)に基づく、MELDスコアの変化量の平均値(SD)は-2.221(5.7744)でした。

4. 臨床成績

安全性

116例中112例(96.6%)に1002件のTEAEが発現しました。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)でした。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)でした。

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%)でした。データカットオフ日までに、重篤な有害事象のうち2件(いずれも下痢)のみが、治験責任(分担)医師により治験薬と関連ありと判断されました。

※主な重篤な有害事象[2例(1.7%)以上に発現]

尿路感染(3例、3件)、胃腸炎(2例、3件)、凝血異常、進行性家族性肝内胆汁うっ滞、下痢、疾患進行、胆管炎、敗血症、ウイルス感染、上腕骨骨折(2例、2件)

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%)でした。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%)でした。

本治験では死亡は報告されませんでした。

【ビルベイ[®]顆粒の電子添文(抜粋)】

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。

3. 海外第Ⅲ相試験 (A4250-008試験)

副作用の発現状況^{注1)} (安全性解析対象集団)

器官別大分類 基本語	プラセボ/ オデビキシバット ^{注2)} N=19 n(%) /E	オデビキシバット/ オデビキシバット ^{注3)} N=37 n(%) /E	コホート2 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
肝腫瘍	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

注1) 治験薬との因果関係のあるTEAE

注2) プラセボ (A4250-005試験)、オデビキシバット (A4250-008試験)

注3) オデビキシバット (A4250-005試験)、オデビキシバット (A4250-008試験)

E: 副作用件数、n: 副作用例数

※・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

5. 薬物動態

1. 血中濃度

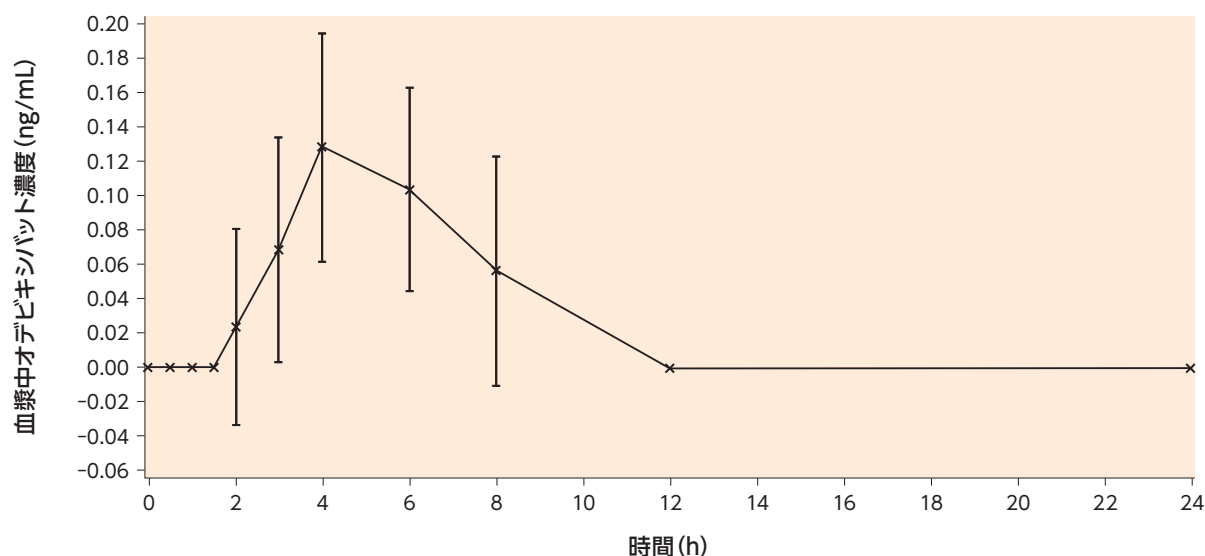
(1) 単回投与(日本人及び外国人データ)^{5,6)}

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

定量可能な血漿中濃度(定量下限=0.05ng/mL=0.07nmol/L)はオデビキシバット3mgで6例中2例、10mgで6例中5例に認められました。オデビキシバット10mg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-時間プロファイルは下図のとおりです。

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

外国人健康成人にオデビキシバット10mgの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
SD: 標準偏差

本剤の承認されている用法および用量は以下の通りです。

【ビルベイ®顆粒の電子添文(抜粋)】

6. 用法及び用量

通常、オデビキシバットとして40μg/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、120μg/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7200μgを超えないこと。

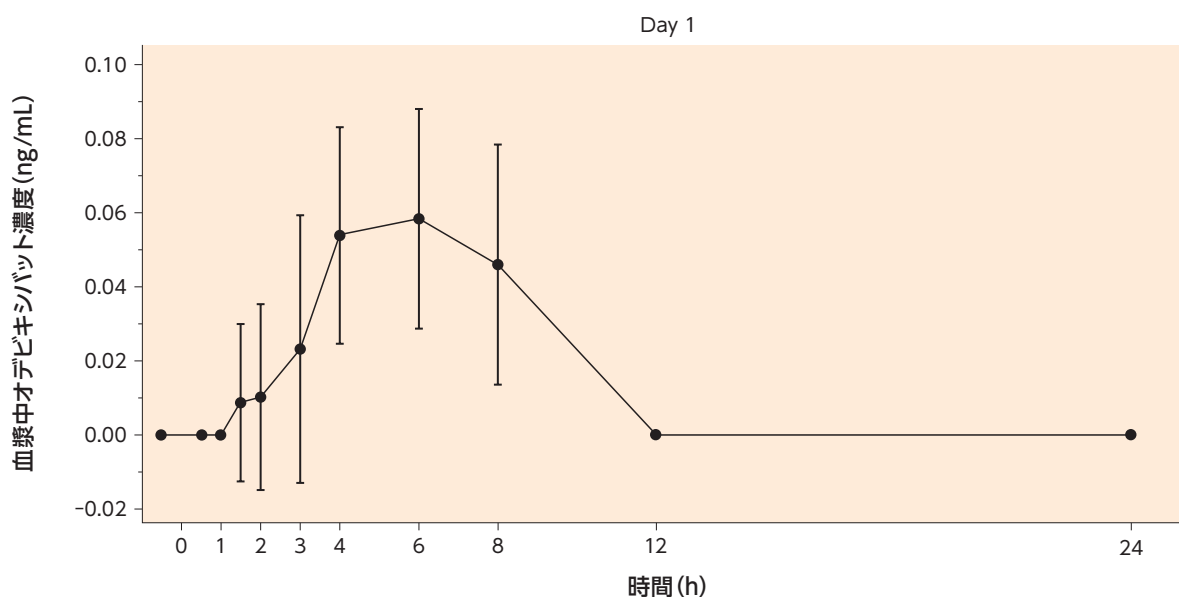
日本人健康成人男性6例にオデビキシバット3mgを単回経口投与したとき、投与後1.5～8時間で血漿中薬物濃度は6例中5例に検出されました。 C_{max} 及び AUC_{0-last} の平均値(標準偏差)はそれぞれ0.06385(0.03223) ng/mL及び0.29(0.10) ng・h/mLであり、 T_{max} の中央値は6.000時間でした。

日本人健康成人男性にオデビキシバット3mgの単回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-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、 T_{max} : 最高濃度到達時間、 C_{max} : 最高血漿中濃度、 AUC : 濃度-時間曲線下面積、 CV : 変動係数、 GM : 幾何平均、 SD : 標準偏差

日本人健康成人男性にオデビキシバット3mgの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。
SD : 標準偏差

(2) 反復投与(日本人及び外国人データ)^{5,6)}

外国人健康成人にオデビキシバット1若しくは3mgを1日1回、又は1.5mgを1日2回7日間反復経口投与したとき、3mgを1日1回及び1.5mgを1日2回の投与において定量可能な血漿中濃度が認められました。血漿中濃度が0.1 ng/mLを超えた被験者は認められませんでした。

日本人健康成人にオデビキシバット3mgを1日1回7日間反復経口投与したとき、投与後1～8時間で血漿中薬物濃度は6例中6例に検出されました。 T_{max} の中央値は3.500時間でした。

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-last} は0.23(0.19) ng・h/mL、 AUC_{0-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)時間でした。

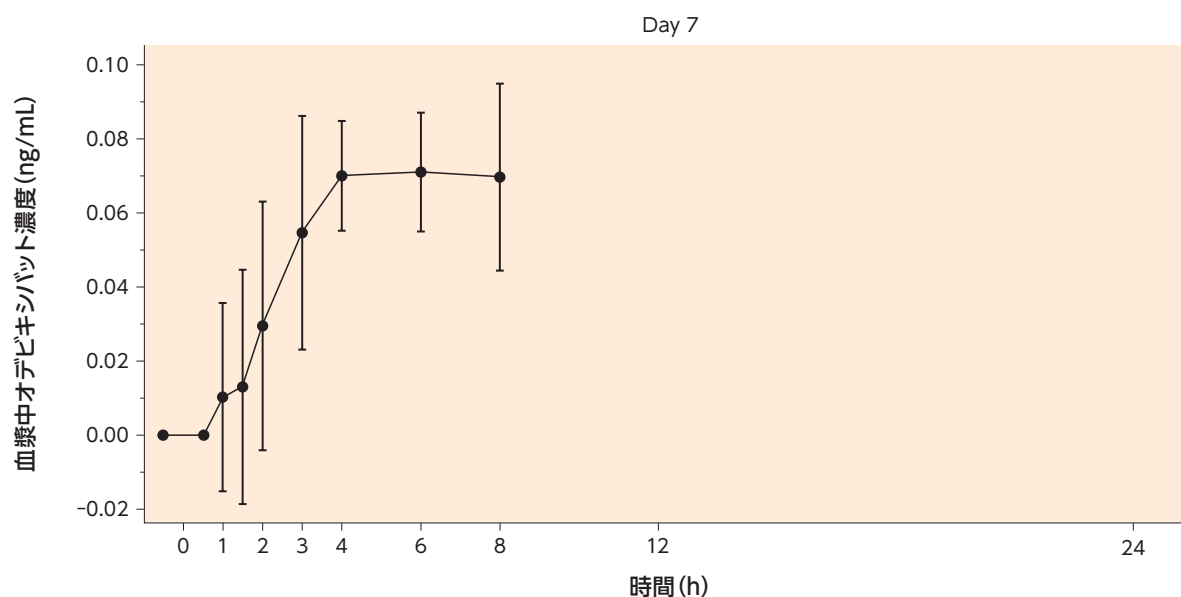
5. 薬物動態

日本人健康成人男性にオデビキシバット3mgの7日間反復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-last} (ng・h/mL)	6	0.23(0.19)	83.6	0.24	0.0, 0.5	0.12
AUC_{0-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、SD : 標準偏差

日本人健康成人男性にオデビキシバット3mgの7日間反復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。

SD : 標準偏差

本剤の承認されている用法および用量は以下の通りです。

【ビルベイ®顆粒の電子添文(抜粋)】

6. 用法及び用量

通常、オデビキシバットとして40μg/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、120μg/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7200μgを超えないこと。

(3) 小児PFIC患者の事後推定値(外国人データ)⁷⁾

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 μ g/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ました。

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します。

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 μ g/kg/日(n=17)	120 μ g/kg/日(n=16)
CL/F (L/hr)		
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} (hr)		
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・hr/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} (hr)		
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

5. 薬物動態

(4) 食事の影響(投与方法の影響)(外国人データ)⁸⁾

健康被験者17例に対して空腹時カプセル剤を投与、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及び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投与したときのAUC及びC_{max}は以下のとおりでした。

		空腹時	高脂肪食	アップルソース振りかけ
AUC _{0-t} (ng・hr/mL)	n	17	15	17
	幾何平均値	2.639	0.9985	1.719
	幾何変動係数%	49.35	53.66	32.33
C _{max} (ng/mL)	n	17	15	17
	幾何平均値	0.5470	0.1608	0.3366
	幾何変動係数%	50.67	39.60	29.93

AUC_{0-t}: 0時間から定量可能時間までのAUC

(5) 併用薬の影響(外国人データ)

① エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル⁹⁾

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

② ミダゾラム¹⁰⁾

健康被験者(20例)を対象にオデビキシバット7.2mg(反復投与)にミダゾラム2mgを単回併用投与したとき、オデビキシバット併用時の非併用時に対するミダゾラムのAUC_{0-inf}は72%、1-OHミダゾラムのAUC_{0-inf}は86%でした。

③ イトラコナゾール¹⁰⁾

健康被験者(21例)にイトラコナゾール200mg(反復投与)とオデビキシバット7.2mgを単回併用投与したとき、イトラコナゾール併用時の非併用時に対するオデビキシバットのAUC_{0-inf}は151%でした。

(6) 母集団(ポピュレーション)解析(薬物動態パラメータの変動要因)(外国人データ)

① 肝機能障害¹¹⁾

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%低くなりました。中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh B)では、T_{1/2}が2.02時間と予測されます。

本剤の承認されている用法および用量は以下の通りです。

【ビルベイ®顆粒の電子添文(抜粋)】

6. 用法及び用量

通常、オデビキシバットとして40µg/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、120µg/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7200µgを超えないこと。

2. 吸収¹²⁾

バイオアベイラビリティ (外国人データ)

オデビキシバットは経口投与後ほとんど吸収されません。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ありません。 C_{max} は1～5時間以内に達します。

A4250-005試験で40 μ g/kg/日及び120 μ g/kg/日が投与された小児患者(年齢0.8～16.0歳、体重5.6～55.2kg)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した。

3. 分布

①分布容積(外国人データ)⁷⁾

母集団薬物動態解析から、小児進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者における40 μ g/kg/日及び120 μ g/kg/日の投与計画での平均体重調整した見かけの分布容積(V/F)は、それぞれ614L及び799Lでした。

患者を70kgとした場合のV/Fは2510Lと予測されました。

②血漿蛋白結合率(*in vitro*)¹³⁾

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 μ M)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 μ Mの検出限界未満であった。

4. 代謝、排泄(外国人データ)^{7,14,15)}

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%でした。

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

総放射能の平均0.002%が尿から、82.886%が糞便中から回収されました。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した。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ませんでした。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ました。

母集団薬物動態解析から、小児進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者に40 μ g/kg/日及び120 μ g/kg/日を投与したときのCL/Fは、それぞれ398L/h及び438L/hと推定されました。患者の体重を70kgとした場合のCL/Fは2180L/hrと予測され、半減期の平均値は約2.5時間でした。

本剤の承認されている用法および用量は以下の通りです。

【ビルベイ®顆粒の電子添文(抜粋)】

6. 用法及び用量

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

6. 薬効薬理

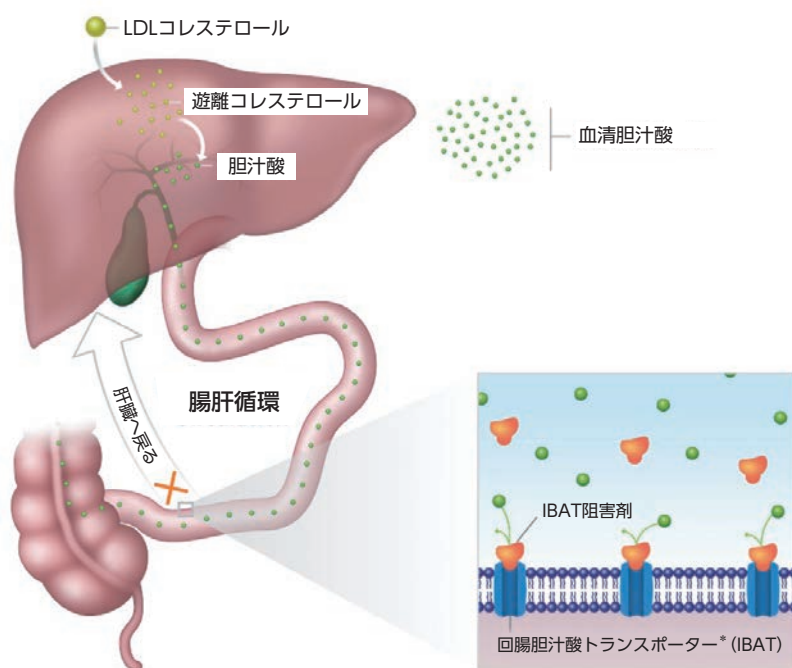
1. 作用機序¹⁶⁾

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）の阻害剤です。

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ます。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ります。腸全体で胆汁酸の受動的再吸収は最小限ですが、IBATを介した能動輸送が胆汁酸再吸収の主要な機構です。循環している胆汁酸プールの95%超が肝臓に戻されます。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す。

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ます。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ます。

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

本試験は承認時に評価されたため、一部国内承認用法及び用量外のデータが含まれています*。

2. 臨床薬理試験

(1) 国内第Ⅰ相試験(A4250-J001試験)¹⁷⁾

単一施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験

17) 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)(承認時評価資料)

試験概要

目 的

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安全性、忍容性、PK及び薬力学(PD)を評価する。

対 象

日本人健康成人

試験方法

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

本治験には被験者9例を組入れ、オデビキシバット3mg(6例)又はプラセボ(3例)に、それぞれ2:1の比で無作為に割り付けた。一晚絶食後の朝(Day 1)に治験薬を初回投与した。以降、Day 2～7の朝食前に治験薬を投与した。最終投与24時間後に実施する安全性に関わる検査で被験者の安全性を確認し、治験責任(分担)医師の判断で治験実施医療機関から退所とした。治験薬最終投与後5～7日(Day 12～14)にフォローアップ来院を行い、被験者の安全性を確認した。

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

解析計画

解析対象集団

割付例：割付されたすべての被験者

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

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

結 果

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

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

6. 薬効薬理

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: 75.49ng・h/mL、 $p=0.0476$ 、以下同様)、Day 7のPre-dose(120.20ng・h/mL、 $p=0.0017$)、4時間後(110.19ng・h/mL、 $p=0.0076$)及び24時間後(108.10ng・h/mL、 $p=0.0031$)でした。

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 value ^a	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]
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]
総胆汁酸							
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]

a 反復測定分散分析

C4: 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one、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。

* 本剤の承認されている用法および用量は以下の通りです。

【ビルベイ® 顆粒の電子添文 (抜粋)】

6. 用法及び用量

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

本試験は承認時に評価されたため、一部国内承認用法及び用量外のデータが含まれています*。

(2) 海外第 I 相試験(A4250-001試験)¹⁸⁾ (海外データ)

単一施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験

18) 社内資料：オデビキシバットの単独投与及びコレステ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)

試験概要

目的

- 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したときの安全性、忍容性、PK及びPDを評価する。
- オデビキシバットを大腸放出コレステラミン[CRC (A3384)]又は市販のコレステラミン製剤と併用投与した際の安全性、忍容性、PK及びPDを評価する。

対象

健康成人

試験方法

パート1

パート1は各8例(各コホート当たり7例の評価対象例)で構成される5つの並行群間比較コホートで構成された。コホート1(2つのサブコホートに最短24時間間隔で投与)ではセンチネル投与を実施した。各コホートの被験者は、3:1の割合で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。スクリーニングは治験薬投与前28日間に実施した。被験者はDay -1の午前8時頃入院し、Day -1にBHD及びBSFSの入力に関するトレーニングを完了した。被験者は一晩絶食後、Day 1の朝に治験薬を投与され、投与後24時間まで治験実施医療機関に滞在した。投与後5~7日目に追跡調査のために来院した。各コホートの治験薬投与後に安全性の中間解析を行った。

Day 1に各コホートの被験者にカプセル剤形の速放性(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、パート1のコホート3の安全性及び忍容性データの検討後に開始され、反復投与のために選択された一日用量が、パート1で投与された最も忍容性の高い単回用量を超えないように、パート1のコホート4及び5と並行して実施された。

パート2は7つのコホートから構成され、それぞれ最大8例の被験者(1コホート当たり7例の評価対象例)が含まれた。各コホートの被験者は、3:1の割合で被験薬又はプラセボ(それぞれ6例及び2例)に無作為化された。各コホートの投与完了後に安全性の中間解析を実施し、以降のコホートに対する適切な漸増用量を決定した。糞便中胆汁酸の評価のため、48時間(Day -2とDay 1の投与前の間)での糞便検体を評価した。BHD及びBSFSの入力に関するトレーニングはDay -1に完了した。被験者は一晩絶食後、Day 1の朝に治験薬を初回投与され、Day 7に最終投与された。最終投与後24時間まで治験実施医療機関に滞在し、最終投与後5~7日目に追跡調査のために来院した(各コホートの投与内容を下表に示す)。

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]。

6. 薬効薬理

各コホートの投与内容(パート2)

コホート1	オデビキシバット1mg QD又はオデビキシバットに対応するプラセボ QD
コホート2	オデビキシバット3mg QD又はオデビキシバットに対応するプラセボ QD
コホート3	オデビキシバット1.5mg BID ^c 又はオデビキシバットに対応するプラセボ BID ^c
コホート4	オデビキシバット3mg QD+市販のコレスチラミン製剤1g BID ^d 又はオデビキシバットに対応するプラセボ QD+市販のコレスチラミン製剤1g BID ^d
コホート5	オデビキシバット3mg QD+CRC 1g BID ^e 又はオデビキシバットに対応するプラセボ QD+CRCに対応するプラセボ BID ^e
コホート6	CRC 1g BID ^f 又はCRCに対応するプラセボ BID ^f
コホート7	オデビキシバット3mg QD+CRC 1g BID ^d 又はオデビキシバットに対応するプラセボ QD+CRCに対応するプラセボ BID ^d

c 朝と夜の投与間隔は12時間

d オデビキシバット投与に対する投与の時間間隔は、投与後4時間および投与後14から15時間

e オデビキシバット投与に対する投与の時間間隔は、投与前0.5時間および投与後8.5時間

f 朝と夜の投与間隔は9時間

解析計画

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

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)を比較しました。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ました。

また、正式な推測統計解析により、AUC₀₋₁₂を実薬群間で比較しました。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ました。

結果

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)]の比較を表に示します。

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	-6.21(48.34) 9	2.91(8.35) 10
	調整済み算術平均値 差(p値) 95% CI	-7.337	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		32.44(18.26) 6
	調整済み算術平均値 差(p値) 95% CI	有意差なし	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	-95.04(29.46) 5	38.88(49.39) 5
	調整済み算術平均値 差(p値) 95% CI	-95.04 -87.703(0.006) (-148.125, -27.282)	38.88 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		30.68(26.05) 6
	調整済み算術平均値 差(p値) 95% CI	有意差なし	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)				C4(ng/mL)			
Day 7 投与前	プラセボ	n 調整済み算術平均値	6 -14.417	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 -133.1 -118.68(<0.001) (-160.346, -77.021)		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 -58.433 -44.017(0.039) (-85.679, -2.354)		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 -14.867	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 -139.6 -154.47(<0.001) (-237.025, -71.909)		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 -95.15 -110.02(0.012) (-192.575, -27.459)		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	5 -3.696	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 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)		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)				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 調整済み算術平均値	6 -66.618	プラセボ (n=6)	n 調整済み算術平均値	6 7727184
Day 7 投与前	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)	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)
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 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)
	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)			

差: 調整済み算術平均値の差 (オデビキシバットープラセボ)

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。

6. 薬効薬理

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AUC₀₋₁₂の幾何平均値(パート2、PD解析対象集団)
(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)
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)			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 調整済み幾何平均値	6 15272.2	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 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)	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)
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 +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)
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)	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 +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)	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)
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 +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)
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)	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 +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=6)	n 調整済み算術平均値 差 (p値) 95% CI	5 4716202 4082744 (0.033) (3583704, 78071181)
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)			

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、及び胆汁酸のベータ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、AUC₀₋₁₂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。

* 本剤の承認されている用法および用量は以下の通りです。

【ビルベイ®顆粒の電子添文 (抜粋)】

6. 用法及び用量

通常、オデビキシバットとして40µg/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、120µg/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7200µgを超えないこと。

3. 非臨床試験

(1) オデビキシバットの*in vitro*での活性及び選択性の評価(*in vitro*)¹⁹⁾

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ました。

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ました。

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 μ mol/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ました。

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(IC₅₀)=0.13、0.12及び1.4nmol/Lでした。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IC₅₀値は93nmol/L(約700倍高い)でした。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 μ mol/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 μ mol/Lでした。同じ試験条件で、3.125、12.5及び50 μ mol/Lのオデビキシバットは、ナトリウム刺激による0.5mmol/Lの¹⁴C-AIBの取込みをそれぞれ21%、73%及び84%抑制しました。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 μ mol/Lでした。

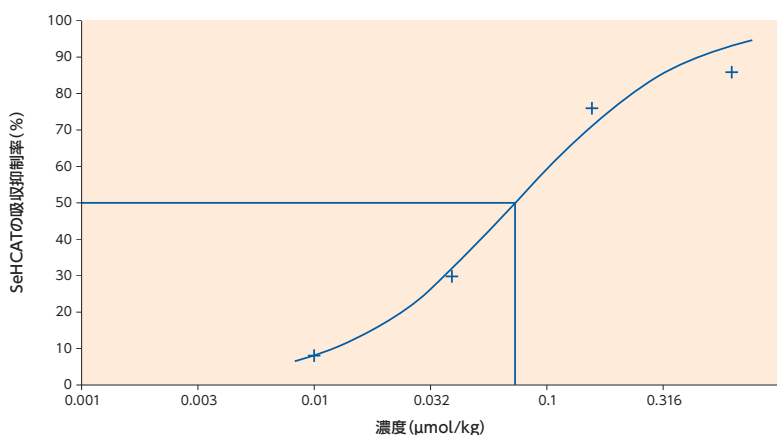
(2) ApoEノックアウトマウスを用いたタウロ-23-[⁷⁵Se]セレナ-25-ホモコール酸(⁷⁵SeHCAT)の*in vivo*での腸管吸収に対するオデビキシバットの作用の評価(マウス)²⁰⁾

雌性ApoEノックアウトマウスを用いて⁷⁵SeHCAT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ました。

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 μ mol/kg(7.409、28.90、115.58又は463.08 μ g/kg)]をそれぞれ経口投与し、約30分後に、⁷⁵SeHCAT(0.1 μ Ci/0.1mL/マウス)を各マウスに経口投与しました。⁷⁵SeHCAT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、⁷⁵SeHCAT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ました。

⁷⁵SeHCAT投与後24時間の⁷⁵SeHCAT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 μ mol/kg(7.409、28.90、115.58又は463.08 μ g/kg)]を投与したマウスでそれぞれ37%、42%、56%、85%及び91%でした。同様に、⁷⁵SeHCAT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%でした。抑制作用の50%有効量(EC₅₀)値は0.073 μ mol/kg(54.09 μ g/kg)でした。

ApoEノックアウトマウスを用いた⁷⁵SeHCAT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)

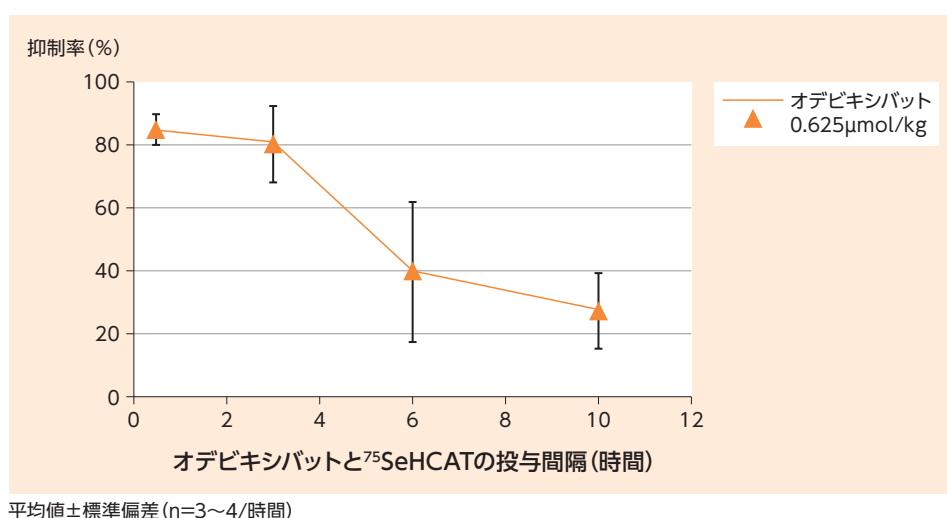


(3) ApoEノックアウトマウスを用いた*in vivo*での胆汁酸塩の腸管吸収に対するオデビキシバットの抑制作用の持続時間の評価(マウス)²¹⁾

雌性ApoEノックアウト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ました。

マウスに、オデビキシバット[0.625 μ mol/kg (463.08 μ g/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ました。胆汁酸マーカー⁷⁵SeHCAT(0.25 μ Ci/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、⁷⁵SeHCATの糞中排泄量を24時間にわたって測定しました。オデビキシバット投与後の⁷⁵SeHCATの吸収に対する抑制作用は以下の通りでした。

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⁷⁵SeHCATの吸収に対する抑制作用の持続時間



(4) イヌを用いたオデビキシバット、コレステラミン、exploration gel (偽薬) 投与後の糞便の評価(イヌ)²²⁾

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テラミン懸濁液 (n=2) 又はexploration gel (偽薬) (n=2) をそれぞれ直腸 (結腸内) 投与し、糞便を評価しました。クロスオーバー試験デザインで単回投与試験を2回行いました。

オデビキシバット (30mg/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テラミン懸濁液 (100mg/mL) 又はexploration gel (偽薬) を結腸の近位部に単回投与しました (各動物当たり試験1日目12mL及び試験4日目22mL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ました。糞便は排便回数及び各排便の排便量を測定しました。便の粘稠度はBSFSを使用して評価しました。臨床徴候、体重及び摂餌量も評価しました。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ました。

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) 引き起こしました。一方、コレステ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、コレステラミン懸濁液12mL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) でした。

7. 安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験²³⁾

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	1μmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし
	イヌ (雌雄各群3例)	心拍数、血圧、心電図	0.74、7.41、74.09μg/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、74.09mg/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、74.09mg/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、74.09mg/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、74.09mg/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、74.09mg/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、74.09mg/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、74.09mg/kg	経口	影響なし

2. 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)²⁴⁾

オデビキシバットは、ヒトIBAT/ASBTの強力な阻害剤です(IC₅₀=0.1nmol/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*で評価しました。

オデビキシバット(1μmol/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%の阻害を示しました。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)は認められませんでした。

次に0.1~10μmol/L(74.09~7409μg/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)は検出されませんでした。さらに、1μmol/Lのオデビキシバットでは、2種類の組織標本(L型カルシウムチャンネル及びナトリウムチャンネルサイト2)に対して作用は認められませんでした。

3. 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²⁵⁾

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

全例で投与後2~8時間に液状便が観察され、全例で投与1~2日目に一過性の体重減少(0.1~1.2g)が見られましたが、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ました。

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

2) ラットにおける単回経口投与毒性試験²⁶⁾

雌雄Wistarラットにオデビキシバットを2000mg/kgの限界投与量で単回経口投与しました。
有害な徴候は認められず、全例で体重が増加しました。
雌雄ラットにおける単回投与試験のMTDは2000mg/kg超と推定されました。

(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²⁷⁾

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200mg/kg (2.7又は270μmol/kgのオデビキシバット、2.9又は290μmol/kgのAZD7806^{*})の用量で5日間経口投与しました。
AZD7806又はオデビキシバットを最大200mg/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ませんでした。

※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²⁸⁾

雌雄Wistarラットに、オデビキシバット(14、140及び1400μmol/kg/日；10、100及び1000mg/kg/日)及びAR-H064965XX^{*}(13、110及び420μmol/kg/日；10、88及び320mg/kg/日)を7日間経口投与時の毒性の標的器官は特定されませんでした。
オデビキシバットの無毒性量(NOEL)は1000mg/kg/日と推定されました。

※ナトリウム依存性のIBAT阻害剤

3) ラットにおける1箇月間経口投与毒性試験²⁹⁾

雌雄Wistarラットに、オデビキシバット(20、200、2000mg/kg/日)を1箇月間経口投与した結果、200mg/kg/日以上用量で大腸(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ましたが(2000mg/kg/日)、毒性学的意義は不明でした。骨髓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例で観察されました(2000mg/kg/日)。
低用量の20mg/kg/日がNOELと推定されました。

4) ラットにおける26週間経口投与毒性試験³⁰⁾

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10、100及び300mg/kg/日)結果、26週間にわたり毒性は認められませんでした。
NOELは最高用量である300mg/kg/日でした。

5) イヌにおける7日間経口投与毒性試験³¹⁾

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

6) イヌにおける14日間経口投与毒性試験³²⁾

オデビキシバットを投与量30、300又は1000mg/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/軟便が認められましたが、摂餌量および体重増加には影響を及ぼしませんでした。また、300及び1000mg/kg/日群の動物では、コレステロールが低下しました。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ませんでした。
当該試験におけるNOELは1000mg/kg/日と考えられました。

7) イヌにおける13週間経口投与(カプセル)毒性試験³³⁾

オデビキシバットをゼラチンカプセルとして3、30、300mg/kg/日の用量で雌雄ビーグル犬に1日1回13週間投与したとき、300mg/kg/日がNOELと推定されました。

7. 安全性薬理試験及び毒性試験

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³⁴⁾

オデビキシバットを3、30又は150mg/kg/日の用量で雌雄ビーグル犬に39週間経口投与したとき、主として150mg/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)が認められましたが、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ました。

本試験におけるNOAELは試験の最高用量150mg/kg/日でした。

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³⁵⁾

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ました。

忍容性フェーズにおいて、オデビキシバットを50又は100mg/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後、259mg/kg/日を7日間連続投与しました。259mg/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ました。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ませんでした。

当該試験の反復投与フェーズにおいて、259mg/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)が観察されました。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ませんでした。

(3) 遺伝毒性試験

1) 細菌を用いる復帰突然変異試験³⁶⁾

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(WP2uvrA/pKM101)に対して変異原性を示しませんでした。

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³⁷⁾

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^{*}は変異原性を示しませんでした。

※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³⁸⁾

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⁺アッセイにおいて変異原性を示しませんでした。

4) ラット小核試験³⁹⁾

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2000mg/kg/日まで、染色体異常誘発性あるいは異数性は認められませんでした。

(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⁴⁰⁾

オデビキシバットの100mg/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しませんでした。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)])が認められました。

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100mg/kg/日と考えられました。

2) ラットにおける104週間経口投与がん原性試験⁴¹⁾

オデビキシバットを100mg/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しませんでした。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)])及び好塩基性変異巢[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)])が認められました。

本試験における腫瘍発生に対する無影響量(NOEL)は、雌雄共に投与された最高用量100mg/kg/日と考えられました。

(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⁴²⁾

オデビキシバットを100、300及び1000mg/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ませんでした。

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1000mg/kg/日と推定されました。

2) ラットへの経口投与による胚・胎児毒性試験⁴³⁾

オデビキシバットを100、300又は1000mg/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ませんでした。

母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量(NOAEL)はいずれも1000mg/kg/日と推定されました。

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⁴⁴⁾

オデビキシバットを10、30及び100mg/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)に経口投与した結果、30及び100mg/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ました(10及び30mg/kg/日では体重増加量及び摂餌量の減少は一過性)。

したがって、母動物への影響に対するNOAELは10mg/kg/日(妊娠6～9日では実際は8.4mg/kg/日)でした。

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ませんでした。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ました。したがって、胚・胎児発生に対するNOAELは推定されませんでした。

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⁴⁵⁾

オデビキシバットを10、100又は1000mg/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(F0)に経口投与したところ、1000mg/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ましたが、体重への影響はみられませんでした。

F1の出生後の発達やF1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ませんでした。母動物に対するNOAEL、出生後の発生及び出生児F1の生殖能に対するNOAELは1000mg/kg/日と考えられました。

5) 幼若ラットにおける経口投与毒性試験⁴⁶⁾

Sprague-Dawley幼若ラットに、オデビキシバットを10、30又は100mg/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影響はみられませんでした。

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100mg/kg/日と考えられました。

7. 安全性薬理試験及び毒性試験

(6) その他の特殊毒性

1) モル吸光係数⁴⁷⁾

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、この範囲内でモル吸光係数(MEC)は1000L/mol/cmを超えました。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す。

2) 光毒性⁴⁸⁾

オデビキシバットを1000mg/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ませんでした。

8. 有効成分に関する理化学的知見

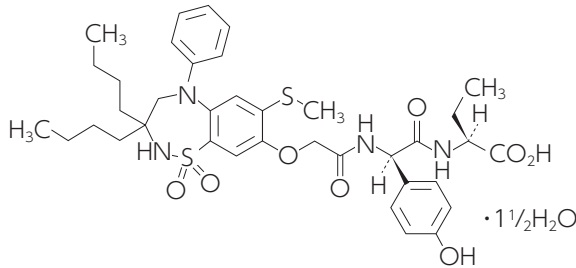
一般的名称：オデビキシバット水和物 (Odevixibat Hydrate)

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*-1λ⁶,2,5-benzothiadiazepin-8-yl]oxy}acetamido)-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]butanoic acid sesquihydrate (IUPAC)

分子式：C₃₇H₄₈N₄O₈S₂・11/2 H₂O

分子量：767.95

化学構造式：



9. 製剤学的事項

製剤の安定性

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°C/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°C/75%RH		36ヵ月	
加速試験	40°C/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。

10. 取扱い上の注意

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。

貯法：室温保存

有効期間：3年

規制区分：劇薬、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

11. 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]

12. 関連情報

承認番号：ビルベイ®顆粒200μg：30700AMX00234000

ビルベイ®顆粒600μg：30700AMX00235000

承認年月：2025年9月

薬価基準収載年月：2025年11月

販売開始年月：2025年12月

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。

再審査期間満了年月：2035年9月(10年間)

13. 主要文献

- 1) 社内資料：生殖発生毒性試験 (2025年9月19日承認、CTD2.6.6.6)
- 2) 社内資料：オデビキシバット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) (承認時評価資料)
- 3) 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、二重盲検、無作為化、プラセボ対照相試験 (A4250-005試験) (2025年9月19日承認、CTD2.7.6.8) (承認時評価資料)
- 4) 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) (承認時評価資料)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 社内資料：蛋白結合 (2025年9月19日承認、CTD2.7.2.2.1.3)
- 14) 社内資料：ヒト肝細胞による代謝試験 (2025年9月19日承認、CTD2.7.2.1.2、2.7.2.2.1.4)
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) 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) (承認時評価資料)
- 18) 社内資料：オデビキシバットの単独投与及びコレステ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)
- 19) 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)
- 20) 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 ($^{75}\text{SeHCA}$) 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)
- 21) 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)
- 22) 社内資料：イヌを用いたオデビキシバット、コレステラミン、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)
- 23) 社内資料：安全性薬理試験 (2025年9月19日承認、CTD2.6.2.4)
- 24) 社内資料：副次的薬理試験 (2025年9月19日承認、CTD2.6.2.3)
- 25) 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)
- 26) 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)
- 27) 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)
- 28) 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)
- 29) 社内資料：ラットにおける1箇月間経口投与毒性試験 (2025年9月19日承認、CTD2.6.6.3.5)
- 30) 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)
- 31) 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)

13. 主要文献

- 32) 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)
- 33) 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)
- 34) 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)
- 35) 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)
- 36) 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)
- 37) 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)
- 38) 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)
- 39) 社内資料：ラット小核試験(2025年9月19日承認、CTD2.6.6.4.4)
- 40) 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)
- 41) 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)
- 42) 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)
- 43) 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)
- 44) 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)
- 45) 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)
- 46) 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)
- 47) 社内資料：モル吸光係数(2025年9月19日承認、CTD2.6.6.8.1)
- 48) 社内資料：光毒性(2025年9月19日承認、CTD2.6.6.8.2)

14. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

1. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

IPSEN株式会社
東京都千代田区永田町二丁目11番1号
山王パークタワー3階

2. 文献請求先及び問い合わせ先

IPSEN株式会社 製品情報担当
〒100-6162
東京都千代田区永田町二丁目11番1号
山王パークタワー3階
電話番号：03-6205-3483

