ビルベイ顆粒 200μg
ビルベイ顆粒 600μg
に係る医薬品リスク管理計画書

IPSEN 株式会社

（別紙様式 2）

ビルベイ顆粒 200μg 及びビルベイ顆粒 600μg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ビルベイ顆粒200μg ビルベイ顆粒600μg	有効成分	オデビキシバット水和物
製造販売業者	IPSEN 株式会社	薬効分類	873919
提出年月日		令和8年8月12日	

1.1. 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	なし
	胚・胎児毒性	
1.2. 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

2. 医薬品安全性監視計画の概要
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
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
3.有効性に関する調査･試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
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

各項目の内容はＲＭＰの本文でご確認下さい。

（別紙様式 1）

医薬品リスク管理計画書

会社名：IPSEN 株式会社

品目の概要			
承認年月日	①②2025 年 9 月 19 日	薬効分類	873919
再審査期間	①②進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に伴うそう痒 2025 年 9 月 19 日～2035 年 9 月 18 日（10 年間）	承認番号	①30700AMX00234000 ②30700AMX00235000
国際誕生日	2021 年 7 月 16 日		
販売名	①ビルベイ顆粒 200 μg ②ビルベイ顆粒 600 μg		
有効成分	オデビキシバット水和物		
含量及び剤形	①1 カプセル型容器中オデビキシバット水和物 207 μg（オデビキシバット無水物として 200 μg） ②1 カプセル型容器中オデビキシバット水和物 622 μg（オデビキシバット無水物として 600 μg）		
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。		
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		
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。		
備考			

変更の履歴
前回提出日： 2025 年 9 月 9 日
変更内容の概要： 1. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」及び「4. リスク最小化計画の概要」において、「市販直後調査」及び「市販直後調査による情報提供」を削除。(軽微な変更) 2. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の「市販直後調査」において「実施状況」及び「報告書の作成予定日」を変更、「5.3 リスク最小化計画の一覧」の「市販直後調査による情報提供」において「実施状況」を変更。(軽微な変更)
変更理由： 1.2. 市販直後調査が終了したため。

1　医薬品リスク管理計画の概要

1.1　安全性検討事項

重要な特定されたリスク
なし

重要な潜在的リスク	
肝障害	
	重要な潜在的リスクとした理由： 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC 患者）を対象とした海外第 3 相臨床試験（A4250-005 試験）で原疾患による肝機能障害を合併していた被験者において、本剤投与はプラセボ投与と比較して肝機能障害の悪化を認めなかった。A4250-005 試験及び A4250-005 試験の長期継続投与試験（A4250-008 試験）で本剤を投与された被験者 121 例で、MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」に該当する有害事象は 63 例（52%）に認められ、頻度が高かった事象は血中ビリルビン増加（30 例、25%）、INR 増加（19 例、16%）、ALT 増加（17 例、14%）、AST 増加（11 例、9%）、肝腫大（7 例、6%）、黄疸（7 例、6%）であった。肝障害の有害事象（ALT、AST、総ビリルビンの異常等）の大部分は、原疾患や合併症によるもので治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。A4250-005 試験及び A4250-008 試験では、肝毒性について独立データ安全性モニタリング委員会（DSMB）による検討が行われ、A4250-008 試験の 1 例で認められた肝障害の有害事象（AST、ALT 及びビリルビンの上昇）が、DSMB により本剤と関連性が否定できないと判断された。 PFIC 患者を対象とした国内第 3 相試験（A4250-J005 試験）で本剤の投与を受けた 3 例では、肝障害に関連する有害事象は報告されなかった。 非臨床試験では、幼若ラットを用いた毒性試験で用量制限的な局所肝毒性（肝細胞壊死／アポトーシス）が観察され、妊娠中のウサギで肝臓の斑状／淡色化が認められたが、これらが本剤によるものかは不明である。 肝障害は医学的に重大であり、重篤な事象となる可能性があることから、重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 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 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 【選択理由】 国内外の臨床試験成績から肝障害の発現頻度は低いと考えられるが、使用実態下における発現状況等の情報を収集するため、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を実施する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動 電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。 • 追加のリスク最小化活動 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 【選択理由】

重要な潜在的リスク	
	当該事象に関する情報を医療従事者及び患者／介護者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
胚・胎児毒性	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤の臨床試験で妊婦は除外されており、ヒトにおける妊娠中の曝露に関する情報は得られていない。 ウサギの胚・胎児発生への影響に関する試験では、試験したすべての投与量（10、30 又は 100 mg/kg/日；10 mg/kg/日は AUC 換算でヒト臨床曝露量の 1.1 倍）で胎児ウサギの心血管系の奇形（心室憩室、小心室及び大動脈弓拡張）が 7 例（本剤曝露群の全胎児の 1.3%）で観察された。ラットの試験では、所見は認められなかった。 ウサギでの所見から、心血管系の発達に影響を及ぼす可能性を完全に否定することはできないと考え、重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 妊婦又は妊娠している可能性のある女性は禁忌であるものの、本剤が妊婦等に投与された事例があれば集積・検討するため、通常の医薬品安全性監視活動で情報を収集し、必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動 電子添文の「2. 禁忌」及び「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。 • 追加のリスク最小化活動 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 【選択理由】 当該事象に関する情報を医療従事者及び患者／介護者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報
なし

1.2　有効性に関する検討事項

該当なし

2　医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集、確認、分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
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	
	【安全性検討事項】 肝障害 【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。 【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） 【実施計画の根拠】 本調査の目的は、日本人 PFIC 患者における本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集するとともに、肝障害の発現リスクを評価することである。CIRCLe は本調査の対象となる PFIC 患者の多くが登録され、遺伝子解析情報を含む PFIC の診断情報から治療歴、有害事象情報まで一括して収集可能となっていることから、CIRCLe を活用したデータベース調査を計画した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 報告書作成時：当該調査終了時に報告書を作成する。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討する。 ・ 新たな安全性検討事項の追加、現在の安全性検討事項に対する新たな安全性監視活動及びリスク最小化活動の策定要否について検討する。

3　有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4　リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布	
	【安全性検討事項】 肝障害、胚・胎児毒性 【目的】 医療従事者に対し、肝障害及び胚・胎児毒性に関する情報を提供し、適正使用、早期検出及び適切な処置を促す。 【具体的な方法】 ・　医薬情報担当者が医療従事者に提供し、説明する。 ・　企業ホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に肝障害及び胚・胎児毒性の発現状況を確認する。その結果からリスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合は、資材の改訂や提供方法等の変更を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告時
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	
	【安全性検討事項】 肝障害、胚・胎児毒性 【目的】 患者に対し、肝障害及び胚・胎児毒性に関する情報を提供し、これらの事象に対する理解を促す。 【具体的な方法】 ・　医薬情報担当者が医療従事者に提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・　企業ホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に肝障害及び胚・胎児毒性の発現状況を確認する。その結果からリスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合は、資材の改訂や提供方法等の変更を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告時

5　医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1　医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集、確認、分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始後 6 ヵ月	終了	作成済（2026 年 8 月提出）
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	検討中	報告書作成時	検討中	調査終了後

5.2　有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
該当なし				

5.3　リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から 6 ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布	安全性定期報告時	実施中
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	安全性定期報告時	実施中