# ビルベイ顆粒 200 μg、同顆粒 600 μg
# に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は IPSEN 株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

IPSEN 株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1.5.1 開発の経緯 2
1.5.2 申請効能以外の開発状況 4

図目次

図 1.5-1 開発の経緯図 3

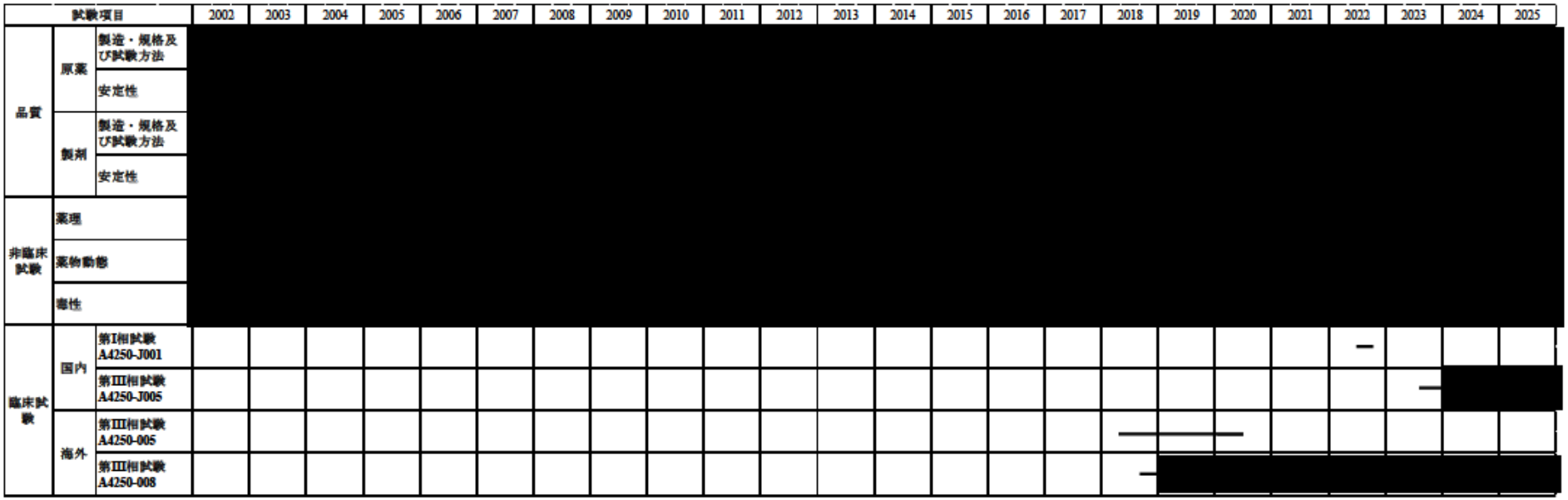
# 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

## 1.5.1 開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については[2.5.1]項に記載した。開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

## 1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 図 1.5-1　開発の経緯図



### 1.5.2 申請効能以外の開発状況

本邦において、アラジール症候群患者に本剤を投与したときの有効性及び安全性を評価する非盲検第 III 相試験（A4250-J012）を実施中である。

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料.....2

表目次

表 1.6-1 主要国での承認状況 .....2

## 1.6　外国における使用状況等に関する資料

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を表 1.6-1 に示す。

また、2024 年 10 月時点の米国の添付文書の原文及び和訳概要、EU 共通の添付文書の原文及び和訳概要、並びに企業中核データシートの原文を添付する。

**表 1.6-1　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 |

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**
**These highlights do not include all the information needed to use BYLVAY safely and effectively. See full prescribing information for BYLVAY.**

**BYLVAY (odevixibat) capsules, for oral use**
**BYLVAY (odevixibat) oral pellets**
**Initial U.S. Approval: 2021**

**----------RECENT MAJOR CHANGES----------**

| | |
|---|---|
| Indications and Usage (1.1, 1.2) | 6/2023 |
| Dosage and Administration (2.1, 2.2, 2.3, 2.4) | 6/2023 |
| Warnings and Precautions (5.1, 5.2) | 6/2023 |

**----------INDICATIONS AND USAGE----------**
BYLVAY is an ileal bile acid transporter (IBAT) inhibitor indicated for:

**Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC)**
- the treatment of pruritus in patients 3 months of age and older with progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC). (1.1)

Limitation of Use:
BYLVAY may not be effective in a subgroup of PFIC type 2 patients with specific ABCB11 variants resulting in non-functional or complete absence of the bile salt export pump protein. (1.1, 12.5, 14)

**Alagille Syndrome (ALGS)**
- the treatment of cholestatic pruritus in patients 12 months of age and older with Alagille syndrome (ALGS). (1.2)

**----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------**
Recommended Dosage
**PFIC:**
- Patients 3 months and older: 40 mcg/kg taken orally once daily. (2.1)
- If there is no improvement in pruritus after 3 months, the dosage may be increased in 40 mcg/kg increments up to 120 mcg/kg once daily, not to exceed a daily dosage of 6 mg/day. (2.1)

**ALGS:**
- Patients 12 months and older: 120 mcg/kg taken orally once daily. (2.2)

Preparation and Administration Instructions
- Administer BYLVAY in the morning with a meal. (2.4)
- Do not crush or chew capsules. (2.4)
- See full prescribing information for preparation and administration instructions. (2.4)

**----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------**
- Oral Pellets: 200 mcg, 600 mcg (3)
- Capsules: 400 mcg, 1200 mcg (3)

**----------CONTRAINDICATIONS----------**
None (4)

**----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------**
- Liver Test Abnormalities: Obtain baseline liver tests and monitor during treatment. Dose reduction or treatment interruption may be required if abnormalities occur. For persistent or recurrent liver test abnormalities, consider treatment discontinuation. (2.3, 5.1)
- Diarrhea: Treat dehydration. Treatment interruption or discontinuation may be required for persistent diarrhea. (5.2)
- Fat-Soluble Vitamin (FSV) Deficiency: Obtain baseline levels and monitor during treatment. Supplement if deficiency is observed. If FSV deficiency persists or worsens despite FSV supplementation, discontinue treatment. (5.3)

**----------ADVERSE REACTIONS----------**
**PFIC:** Most common adverse reactions (>2%) are liver test abnormalities, diarrhea, abdominal pain, vomiting, and fat-soluble vitamin deficiency. (6.1)

**ALGS:** Most common adverse reactions (>5%) are diarrhea, abdominal pain, hematoma, and decreased weight. (6.1)

**To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Albireo Pharma, Inc. at +1-855-252-4736, or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.**

**----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------**
Pregnancy: Based on animal data, may cause cardiac malformations (8.1)

**See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.**

**Revised: 6/2023**

**FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***

**1 INDICATIONS AND USAGE**
1.1 Pruritus in Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC)
1.2 Cholestatic Pruritus in Alagille Syndrome (ALGS)
**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**
2.1 Recommended Dosage PFIC
2.2 Recommended Dosage ALGS
2.3 Dosage Modification for Management of Adverse Reactions
2.4 Preparation and Administration Instructions
**3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**
**4 CONTRAINDICATIONS**
**5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**
5.1 Liver Test Abnormalities
5.2 Diarrhea
5.3 Fat-Soluble Vitamin (FSV) Deficiency
**6 ADVERSE REACTIONS**
6.1 Clinical Trials Experience
**7 DRUG INTERACTIONS**
7.1 Bile Acid Binding Resins
**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
**11 DESCRIPTION**
**12 CLINICAL PHARMACOLOGY**
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.5 Pharmacogenomics
**13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
**14 CLINICAL STUDIES**
14.1 PFIC
14.2 ALGS
**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**
**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

## 1 INDICATIONS AND USAGE

### 1.1 Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC)

BYLVAY is indicated for the treatment of pruritus in patients 3 months of age and older with PFIC.

Limitations of Use

- BYLVAY may not be effective in a subgroup of PFIC type 2 patients with specific ABCB11 variants resulting in non-functional or complete absence of the bile salt export pump protein *[see Clinical Pharmacology (12.5) and Clinical Studies (14)].*

### 1.2 Alagille Syndrome (ALGS)

BYLVAY is indicated for the treatment of cholestatic pruritus in patients 12 months of age and older with ALGS.

## 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

### 2.1 Recommended Dosage for Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC) in Patients Aged 3 Months and Older

- The recommended dosage of BYLVAY is 40 mcg/kg taken orally once daily in the morning with a meal. Table 1 below shows the recommended once daily dosage by body weight.
- If there is no improvement in pruritus after 3 months, the dosage may be increased in 40 mcg/kg increments up to 120 mcg/kg once daily not to exceed a daily dosage of 6 mg/day.
- BYLVAY oral pellets are intended for use by patients weighing less than 19.5 kilograms.
- BYLVAY capsules are intended for use by patients weighing 19.5 kilograms or above.

**Table 1. Recommended Dosage for PFIC in Patients aged 3 months and older (40 mcg/kg/day)**

| Body Weight (kg) | Once Daily Dosage (mcg) |
|---|---|
| 7.4 and below | 200 |
| 7.5 to 12.4 | 400 |
| 12.5 to 17.4 | 600 |
| 17.5 to 25.4 | 800 |
| 25.5 to 35.4 | 1,200 |
| 35.5 to 45.4 | 1,600 |
| 45.5 to 55.4 | 2,000 |
| 55.5 and above | 2,400 |

### 2.2 Recommended Dosage for Alagille Syndrome (ALGS) in Patients Aged 12 Months and Older

- The recommended dosage of BYLVAY is 120 mcg/kg taken orally once daily in the morning with a meal. Table 2 below shows the recommended once daily dosage by body weight.
- BYLVAY oral pellets are intended for use by patients weighing less than 19.5 kilograms.

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

- BYLVAY capsules are intended for use by patients weighing 19.5 kilograms or above.

**Table 2. Recommended Dosage for ALGS in Patients aged 12 months and older (120 mcg/kg/day)**

| Body Weight (kg) | Once Daily Dosage (mcg) |
|---|---|
| 7.4 and below | 600 |
| 7.5 to 12.4 | 1,200 |
| 12.5 to 17.4 | 1,800 |
| 17.5 to 25.4 | 2,400 |
| 25.5 to 35.4 | 3,600 |
| 35.5 to 45.4 | 4,800 |
| 45.5 to 55.4 | 6,000 |
| 55.5 and above | 7,200 |

### 2.3 Dosage Modification for Management of Adverse Reactions

Tolerability for Alagille Syndrome (ALGS)

Dose reduction to 40 mcg/kg/day (Table 1) may be considered if tolerability issues occur in the absence of other causes. Once tolerability issues stabilize, increase to 120 mcg/kg/day.

Liver Test Abnormalities

Establish the baseline pattern of variability of liver tests prior to starting BYLVAY, so that potential signs of liver injury can be identified. Monitor liver tests (e.g., ALT [alanine aminotransferase], AST [aspartate aminotransferase], TB [total bilirubin], DB [direct bilirubin] and International Normalized Ratio [INR]) during treatment with BYLVAY. Interrupt BYLVAY if new onset liver test abnormalities occur or symptoms consistent with clinical hepatitis are observed *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Once the liver test abnormalities either return to baseline values or stabilize at a new baseline value, consider restarting BYLVAY at the recommended dosage *[see Dosage and Administration (2.1, 2.2)]*. Consider discontinuing BYLVAY permanently if liver test abnormalities recur.

Discontinue BYLVAY permanently if a patient experiences a hepatic decompensation event (e.g., variceal hemorrhage, ascites, hepatic encephalopathy).

### 2.4 Preparation and Administration Instructions

- For patients taking bile acid binding resins, take BYLVAY at least 4 hours before or 4 hours after taking a bile acid binding resin *[see Drug Interactions (7.1)]*.
- Do not crush or chew capsules.

**Oral Pellets:**

- Mix the contents of the shell containing Oral Pellets into soft food or a liquid (as described below).
- Discard the emptied shells. Do not let your child swallow the unopened shells containing the Oral Pellets.

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

Administration Instructions for patients capable of swallowing soft food:

1. Administer BYLVAY with the first morning meal.
2. Place a small amount (up to 2 tablespoons [30 mL]) of soft food (apple sauce, oatmeal, banana or carrot puree, chocolate or rice pudding) in a bowl. Keep the soft food at, or cooler than, room temperature.
3. Open the shell containing Oral Pellets and empty the contents into the bowl of soft food. Gently tap the Oral Pellet shell to ensure that all contents have been dispersed.
4. If the dose requires more than one shell of Oral Pellets, repeat Step 3.
5. Gently mix until well dispersed and administer the entire dose immediately.
6. Follow the dose with breast milk, infant formula, or other age-appropriate liquid.
7. Do not store the mixture for future use.
8. For patients unable to swallow soft food, see the instructions below.

Administration Instructions with liquids (Using an oral dosing syringe):

1. Administer BYLVAY with the first morning meal.
2. Open the shell containing Oral Pellets and empty the contents into a small mixing cup. Gently tap the shell containing Oral Pellets to ensure that all contents have been emptied into the mixing cup.
3. If the dose requires more than one shell of Oral Pellets, repeat Step 2.
4. Add 1 teaspoon (5 mL) of an age-appropriate liquid (for example, breast milk, infant formula, or water).
5. Let the pellets sit in the liquid for approximately 5 minutes to allow complete wetting REMINDER: The Oral Pellets will not dissolve in the liquid.
6. After 5 minutes, place the tip of the oral syringe completely into the mixing cup. Pull the plunger of the syringe up slowly to withdraw the liquid/pellet mixture into the syringe. Gently push the plunger down again to expel the liquid/pellet mixture back into the mixing cup. Do this 2 to 3 times to ensure complete mixing of the pellets into the liquid.
7. Withdraw the entire contents into the oral syringe by pulling the plunger on the end of the syringe.
8. Place the tip of the syringe into the front of the patient’s mouth between the tongue and the side of the mouth, and then gently push the plunger down to squirt the liquid/pellet mixture between your child's tongue and the side of the mouth. Do not squirt liquid/pellet mixture in the back of the child's throat because this could cause gagging or choking.
9. Do not administer via a bottle or “sippy cup” because the Oral Pellets will not pass through the opening. The oral pellets will not dissolve in liquid.
10. Follow the dose with breast milk, infant formula, or other age-appropriate liquid.
11. If any pellet/liquid mixture remains in the mixing cup, repeat Step 7 and Step 8 until the entire dose has been administered.
12. Check the child's mouth to make sure all of the liquid/pellet mixture has been swallowed.

**Capsules:**

Administration Instructions:

1. Take in the morning with a meal.
2. Swallow the capsule whole with a glass of water.

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

3. Alternatively, for patients unable to swallow the capsules whole, BYLVAY capsules may be opened, and sprinkled and mixed with a small amount of soft food, or mixed with an age-appropriate liquid. Follow directions above for oral pellets to prepare and administer such a mixture.

## 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Oral Pellets:
  - 200 mcg: capsule with ivory opaque cap and white opaque body; imprinted “A200” (black ink).
  - 600 mcg: capsule with ivory opaque cap and body; imprinted “A600” (black ink).

- Capsules:
  - 400 mcg: capsule with medium orange opaque cap and white opaque body; imprinted “A400” (black ink).
  - 1200 mcg: capsule with medium orange opaque cap and body; imprinted “A1200” (black ink).

## 4 CONTRAINDICATIONS

None

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Liver Test Abnormalities

Patients enrolled in the PFIC trial had abnormal liver tests at baseline. In Trial 1 in PFIC patients, treatment-emergent elevations of liver tests or worsening of liver tests relative to baseline values were observed during the clinical trial. Most abnormalities included elevation in AST, ALT, or total and direct bilirubin (see Table 3). Treatment interruption days ranged from 3 days to 124 days; none of the patients in Trial 1 permanently discontinued treatment due to liver test abnormalities *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

**Table 3. Treatment-Emergent Elevation in Liver Tests in Trial 1 (PFIC)**

| Number of Patients with: | Placebo (N=20) n (%) | BYLVAY 40 mcg/kg (N=23) n (%) | BYLVAY 120 mcg/kg (N=19) n (%) |
|---|---|---|---|
| ALT increase over baseline ≥150 U/L | 0 | 2 (9%) | 2 (11%) |
| AST increase over baseline by ≥150 U/L | 0 | 1 (4%) | 3 (16%) |
| TB increase over baseline by ≥2 mg/dL | 1 (5%) | 4 (17%) | 1 (5%) |
| DB increase over baseline by ≥1 mg/dL | 2 (10%) | 5 (22%) | 2 (11%) |

ALT= alanine aminotransferase; AST= aspartate aminotransferase; DB= direct bilirubin; TB= total bilirubin; ULN= Upper Limit of Normal

Patients enrolled in the ALGS trial had abnormal liver tests at baseline. In Trial 3 in ALGS patients, treatment-emergent elevations or worsening in liver tests relative to baseline values were observed during the trial. Most abnormalities included elevation in ALT or AST (see Table 4). One patient interrupted treatment for 40 days; none of the patients in Trial 3 permanently discontinued treatment due to liver test abnormalities.

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

**Table 4. Treatment-Emergent Elevation in Liver Tests in Trial 3 (ALGS)**

| Number of Patients with: | Placebo (N=17) n (%) | BYLVAY 120 mcg/kg (N=35) n (%) |
|---|---|---|
| ALT increase over baseline ≥150 U/L | 1 (6%) | 13 (37%) |
| AST increase over baseline by ≥150 U/L | 2 (12%) | 9 (26%) |
| TB increase over baseline by ≥2 mg/dL | 2 (12%) | 5 (14%) |
| DB increase over baseline by ≥1 mg/dL | 4 (24%) | 6 (17%) |

ALT= alanine aminotransferase; AST= aspartate aminotransferase; DB= direct bilirubin; TB= total bilirubin; ULN= Upper Limit of Normal

Obtain baseline liver tests and monitor during treatment. Dose reduction or treatment interruption may be required if abnormalities occur. For persistent or recurrent liver test abnormalities, consider treatment discontinuation *[see Dosage and Administration (2.3)].*

BYLVAY was not evaluated in PFIC or ALGS patients with cirrhosis. Closely monitor for liver test abnormalities; permanently discontinue BYLVAY if a patient progresses to portal hypertension or experiences a hepatic decompensation event.

### 5.2 Diarrhea

In Trial 1, diarrhea in PFIC patients was reported in 2 (10%) placebo-treated patients, 9 (39%) BYLVAY-treated 40 mcg/kg/day patients and 4 (21%) BYLVAY-treated 120 mcg/kg/day patients. Treatment interruption due to diarrhea occurred in 2 patients with 3 events during treatment with BYLVAY 120 mcg/kg/day. Treatment interruption due to diarrhea ranged between 3 to 7 days *[see Adverse Reactions (6.1)]*. One patient treated with BYLVAY 120 mcg/kg/day withdrew from Trial 1 due to persistent diarrhea.

In Trial 3, diarrhea in ALGS patients was reported in 1 placebo-treated patient (6%) and in 10 (29%) BYLVAY-treated patients *[see Adverse Reactions (6.1)]*. No patients interrupted or permanently discontinued BYLVAY due to diarrhea.

If diarrhea occurs, monitor for dehydration and treat promptly. Interrupt BYLVAY dosing if a patient experiences persistent diarrhea. Restart BYLVAY at 40 mcg/kg/day when diarrhea resolves, and increase the dose as tolerated if appropriate. If diarrhea persists and no alternate etiology is identified, stop BYLVAY treatment.

### 5.3 Fat-Soluble Vitamin (FSV) Deficiency

Fat-soluble vitamins (FSV) include vitamin A, D, E, and K (measured using INR levels). PFIC and ALGS patients can have FSV deficiency at baseline, as part of their disease. BYLVAY may affect absorption of fat-soluble vitamins. In Trial 1, new onset or worsening of existing FSV deficiency was reported in 1 (5%) placebo-treated patient, and 3 (16%) BYLVAY-treated 120 mcg/kg/day patients; none of the BYLVAY-treated 40 mcg/kg/day patients had new onset or worsening of existing FSV deficiency. In Trial 3, new or worsening of existing FSV deficiency was reported in 3 (17.6%) placebo-treated patients and 3 (8.6%) BYLVAY-treated patients *[see Adverse Reactions (6.1)].*

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

Obtain serum FSV levels at baseline and monitor during treatment, along with any clinical manifestations. If FSV deficiency is diagnosed, supplement with FSV. Discontinue BYLVAY if FSV deficiency persists or worsens despite adequate FSV supplementation.

## 6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the label:

- Liver enzyme abnormalities [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Diarrhea *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Fat-Soluble Vitamin Deficiency *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

### 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

**PFIC Clinical Studies**

Trial 1 is a randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week study of two dose levels of BYLVAY (40 mcg/kg and 120 mcg/kg) administered once daily *[see Clinical Studies (14.1)]*. Sixty-two patients were randomized (1:1:1) to receive one of the following:

- BYLVAY 40 mcg/kg/day (n=23),
- BYLVAY 120 mcg/kg/day (n=19), or
- Placebo (n=20).

Table 5 summarizes the frequency of adverse reactions reported in ≥2% and at a rate greater than placebo in patients treated with BYLVAY in Trial 1. The most common adverse reactions observed in Trial 1 included diarrhea, liver test abnormalities, vomiting, abdominal pain, and fat-soluble vitamin deficiency.

**Table 5. Common Adverse Reactions[a] from a Clinical Study of BYLVAY in Patients with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (Trial 1)**

| Adverse Reaction | Placebo N=20 n (%) | BYLVAY 40 mcg/kg/day N=23 n (%) | BYLVAY 120 mcg/kg/day N=19 n (%) |
|---|---|---|---|
| Diarrhea | 2 (10%) | 9 (39%) | 4 (21%) |
| Transaminases increased (ALT, AST) | 1 (5%) | 3 (13%) | 4 (21%) |
| Vomiting | 0 | 4 (17%) | 3 (16%) |
| Abdominal pain | 0 | 3 (13%) | 3 (16%) |
| Blood bilirubin increased | 2 (10%) | 3 (13%) | 2 (11%) |
| Fat-soluble vitamin deficiency (A, D, E) | 1 (5%) | 0 | 3 (16%) |
| Splenomegaly | 0 | 0 | 2 (11%) |
| Cholelithiasis | 0 | 0 | 1 (5%) |
| Dehydration | 0 | 0 | 1 (5%) |
| Fracture | 0 | 1 (4%) | 0 |

[a] Adverse reactions that occurred in ≥2% of BYLVAY-treated patients

Trial 2 is a 72-week, open-label, single-arm trial in PFIC type 1, 2, and 3 patients. Age of the enrolled patients ranged from 4 months to 25 years. BYLVAY 120 mcg/kg/day was administered once daily. A total of 79 PFIC patients have been enrolled, of which 56 patients were rolled over from Trial 1. In

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

addition to patients rolled over from Trial 1, an additional 23 patients were enrolled to Trial 2. Treatment-emergent adverse reactions were similar as observed in Trial 1. The most common reason for BYLVAY treatment interruption was liver test abnormalities (increases in ALT, AST, direct and total bilirubin). Of the 12 patients who discontinued BYLVAY in Trial 2, one patient underwent biliary diversion surgery, and a second patient received liver transplantation; both underwent surgical intervention secondary to intolerable pruritus, unresponsive to BYLVAY treatment.

**ALGS Clinical Studies**

Trial 3 is a randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week study of a single dose level of BYLVAY (120 mcg/kg) administered once daily *[see Clinical Studies (14.2)]*. Fifty-two patients were randomized (2:1) to receive one of the following:

- BYLVAY 120 mcg/kg/day (n=35), or
- Placebo (n=17).

Table 6 summarizes the frequency of adverse reactions in patients with ALGS, reported in ≥5% and at a rate greater than placebo in patients treated with BYLVAY in Trial 3. No patients discontinued study treatment due to an adverse reaction. The most common adverse reactions observed in Trial 3 included diarrhea, abdominal pain, hematoma, and decreased weight.

**Table 6. Common Adverse Reactions[a] from a Clinical Study of BYLVAY in Patients with Alagille Syndrome (Trial 3)**

| Adverse Reaction | Placebo N=17 n (%) | BYLVAY 120 mcg/kg/day N=35 n (%) |
|---|---|---|
| Diarrhea | 1 (6%) | 10 (29%) |
| Abdominal Pain | 1 (6%) | 5 (14%) |
| Hematoma | 0 | 3 (9%) |
| Weight decreased | 0 | 2 (6%) |

[a] Adverse reactions that occurred in ≥5% of BYLVAY-treated patients

Trial 4 is a 72-week, open-label extension study in 49 pediatric patients with ALGS aged 1 to 15 years. BYLVAY 120 mcg/kg/day was administered once daily. Treatment-emergent adverse reactions were similar to those observed in Trial 3. The most common reason for BYLVAY treatment interruption was gastrointestinal disorders, including diarrhea and abdominal pain.

## 7 DRUG INTERACTIONS

### 7.1 Bile Acid Binding Resins

Administer bile acid binding resins (e.g., cholestyramine, colesevelam, or colestipol) at least 4 hours before or 4 hours after administration of BYLVAY *[see Dosage and Administration (2.3)]*. Bile acid binding resins may bind odevixibat in the gut, which may reduce BYLVAY efficacy.

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

# 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

## 8.1 Pregnancy

Risk Summary

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.

Data

*Animal Data*

In an embryo-fetal development study, pregnant rabbits received oral doses of 10, 30, or 100 mg/kg/day during the period of organogenesis. Fetuses from all maternal groups treated with odevixibat showed an increase in cardiovascular malformations, which included 5-chambered heart, small ventricle, large atrium, ventricular septum defect, misshapen aortic valve, dilated aortic arch, right sided and retroesophageal aortic arch, fusion of aortic arch and pulmonary trunk, ductus arteriosus atresia, and absence of subclavian artery. These malformations occurred at 2.1 times the maximum recommended dose and higher, based on AUC (area under the plasma concentration-time curve). Odevixibat was shown to cross the placenta in pregnant rats.

No adverse effects on embryo-fetal development were observed following oral administration of 100, 300, or 1,000 mg/kg/day in pregnant rats during organogenesis. An increase in skeletal variations (delayed/incomplete ossification and thick ribs) was observed at 1,000 mg/kg/day. Maternal systemic exposure to odevixibat at the maximum dose tested was 272 times the maximum recommended dose, based on AUC.

No adverse effects on postnatal development were observed in a pre- and postnatal development study, in which female rats were treated orally with up to 1,000 mg/kg/day during organogenesis through lactation. The maternal AUC for odevixibat at 1,000 mg/kg/day was 434 times the maximum recommended dose, based on AUC.

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

### 8.2 Lactation

Risk Summary

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.

### 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.

### 8.5 Geriatric Use

PFIC and ALGS are largely diseases of pediatric and young adult patients. Clinical studies in BYLVAY did not include patients 65 years of age and older.

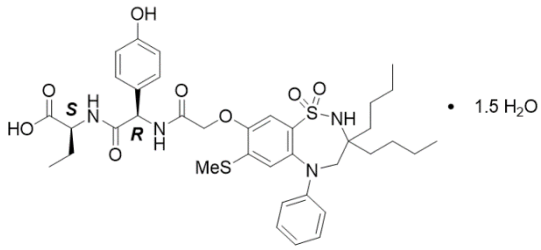
### 8.6 Hepatic Impairment

Patients with PFIC and ALGS may have impaired hepatic function. The efficacy and safety of BYLVAY in PFIC and ALGS patients with clinically significant portal hypertension, and in patients with decompensated cirrhosis have not been established *[see Clinical Studies (14), Dosage and Administration (2.3), and Warning and Precautions (5.1)].*

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

## 11 DESCRIPTION

The active ingredient in BYLVAY (odevixibat) capsules and BYLVAY (odevixibat) oral pellets, an ileal bile acid transporter (IBAT) inhibitor, is (2S)-2-{[(2R)-2-(2-{[3,3-dibutyl-7-(methylsulfanyl)-1,1-dioxo-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1λ$^6$,2,5-benzothiadiazepin-8yl]oxy}acetamido)-2-(4-hydroxyphenyl)acetly]amino}butanoic acid, which is formulated as the sesquihydrate having the following chemical structure:




The molecular formula is $C_{37}H_{48}N_4O_8S_2$ x 1.5 $H_2O$, with a molecular weight of 768.0 g/mol (anhydrous 740.9 g/mol). Odevixibat sesquihydrate is a white to off-white solid. Its solubility in aqueous solutions is pH-dependent and increases with increased pH.

BYLVAY is available for oral administration as oral pellets containing odevixibat sesquihydrate equivalent to 200 mcg or 600 mcg of odevixibat, and as capsules containing odevixibat sesquihydrate equivalent to 400 mcg or 1200 mcg of odevixibat, and the following excipients: hypromellose and microcrystalline cellulose.

The capsule shells for the oral pellets contain hypromellose, titanium dioxide and yellow iron oxide.

The capsule shells for the capsules contain hypromellose, red iron oxide, titanium dioxide and yellow iron oxide.

The imprinting ink contains ferrosoferric oxide/black iron oxide and shellac glaze.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

Odevixibat is a reversible inhibitor of the ileal bile acid transporter (IBAT). It decreases the reabsorption of bile acids (primarily the salt forms) from the terminal ileum.

Pruritus is a common symptom in patients with PFIC and ALGS; the pathophysiology of pruritus in patients with PFIC is not completely understood. Although the complete mechanism by which odevixibat improves pruritus in both PFIC and ALGS patients is unknown, it may involve inhibition of the IBAT, which results in decreased reuptake of bile salts, as observed by a decrease in serum bile acids *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*.

### 12.2 Pharmacodynamics

Odevixibat reduces serum bile acids in patients with PFIC and ALGS.

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

In Trial 1, a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial conducted in 62 patients with a confirmed diagnosis of PFIC type 1 or type 2, the majority of patients (88.7%) had elevated serum bile acids above 100 mcmol/L at baseline *[see Clinical Studies (14)]*. Serum bile acids concentrations were reduced from baseline within 4-8 weeks of odevixibat treatment compared to placebo treatment. The decreased concentrations of serum bile acids fluctuated over time but generally were maintained during the treatment over 24 weeks. The extent of decrease in serum bile acids was similar between 40 and 120 mcg/kg.

Trial 3 is a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial conducted in 52 patients with a confirmed diagnosis of ALGS who were administered treatment with BYLVAY 120 mcg/kg once daily *[see Clinical Studies (14)].* At baseline, serum bile acids were variable ranging from 93 to 510 mcmol/L. Serum bile acid concentrations were reduced from baseline as early as Week 4 of odevixibat treatment and the reduction was generally maintained during treatment over 24 weeks.

### 12.3 Pharmacokinetics

In pediatric patients with PFIC, 6 months to 17 years of age who received BYLVAY 40 mcg/kg or 120 mcg/kg once daily with food in the morning, the measurable odevixibat concentrations ranged from 0.06 to 0.72 ng/mL, and odevixibat concentrations were below the limit of quantification (0.05 ng/mL) in the majority of plasma samples.

In pediatric patients with ALGS who received BYLVAY 120 mcg/kg once daily with food in the morning, the measurable odevixibat concentrations ranged from 0.05 to 3.4 ng/mL.

Following single and repeated oral administration of odevixibat from 0.1 to 3 mg in healthy adults, plasma concentrations of odevixibat were mostly below the limit of quantification (0.05 ng/mL); therefore, AUC and peak plasma concentration ($C_{max}$) could not be calculated.

Following a single administration of odevixibat 7.2 mg in healthy adults, the mean (%CV) $C_{max}$ and $AUC_{0\text{-}24h}$ were 0.47 ng/mL (34.8) and 2.19 ng·h/mL (36.2), respectively. No accumulation of odevixibat was observed following once-daily dosing.

Absorption

Odevixibat is minimally absorbed following oral administration. Following a single administration of odevixibat 7.2 mg in healthy adults, odevixibat $C_{max}$ is reached between 1 to 5 hours.

*Sprinkle on Applesauce*
When odevixibat 9.6 mg was administered after sprinkling the pellets on applesauce, decreases of 39% and 35% in $C_{max}$ and $AUC_{0\text{-}24h}$, respectively, and delayed median $T_{max}$ from 3 hours to 4.5 hours were observed compared to administration of whole capsules (eight 1200 mcg capsules) under fasted conditions. The effect of sprinkling on soft food on systemic exposure is not clinically significant *[see Dosage and Administration (2.3)].*

*Effect of Food*
Concomitant administration of a high-fat meal (800-1000 calories with approximately 50% of total caloric content of the meal from fat) with a single dose of odevixibat 9.6 mg delayed median $T_{max}$ from 3 hours to 4.5 hours and resulted in decreases of 72% and 62% in $C_{max}$ and $AUC_{0\text{-}24h}$, respectively, compared to administration under fasted conditions in healthy adults. The effect of food on the

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

changes of systemic exposures to odevixibat is not clinically significant *[see Dosage and Administration (2.3)].*

Distribution

Human plasma protein binding of odevixibat is greater than 99% in vitro.

Elimination

Following a single oral dose of 7.2 mg odevixibat in healthy adults, the mean half-life ($t_{1/2}$) was 2.36 hours.

*Metabolism*
In vitro, odevixibat was metabolized via mono-hydroxylation.

*Excretion*
Following a single radiolabeled odevixibat 3 mg oral dose in healthy adults, 82.9% of the dose was recovered in feces (97% unchanged) and less than 0.002% in the urine.

Drug Interaction Studies

*Effect of Other Drugs on Odevixibat*
Odevixibat is a substrate of P-glycoprotein (P-gp) but not a substrate of breast cancer resistance protein (BCRP).

Coadministration of itraconazole (a strong P-gp inhibitor) with a single dose of BYLVAY 7.2 mg increased odevixibat $AUC_{0\text{-}24h}$ by 66% and $C_{max}$ by 52%, which is not expected to have a clinically significant effect.

*Effect of Odevixibat on Other Drugs*
In in vitro studies, odevixibat was not an inhibitor of CYP isoforms 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, or 2D6 nor an inducer of CYP isoforms 1A2, 2B6, or 3A4.

Concomitant use of BYLVAY 7.2 mg once daily for 4 days with oral midazolam (a CYP3A4 substrate) in healthy adults decreased the $AUC_{0\text{-}24h}$ of midazolam and 1-OH midazolam by 29% and 13%, respectively, which is not expected to have a clinically relevant effect.

In in vitro studies, odevixibat did not inhibit the transporters P-gp; BCRP; organic anion transporter polypeptide 1B1 and 1B3(OATP1B1 and OATP1B3); organic anion transporter (OAT)1, OAT3; organic cation transporter 2 (OCT2), multidrug and toxin extrusion transporter 1 and 2K (MATE1 and MATE2K).

### 12.5 Pharmacogenomics

PFIC is a heterogenous disease caused by homozygous or compound heterozygous variants, with different PFIC subtypes occurring in the general population. PFIC2 is the most common subtype accounting for 37-90% of PFIC patients. PFIC1 is caused by variants in the aminophospholipid flippase (ATP8B1) gene, which encodes the Familial Intrahepatic Cholestasis 1 (FIC1) protein, while PFIC2 results from variants in the ABCB11 gene, which encodes the Bile Salt Export Pump (BSEP)

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

protein. PFIC2 patients are further categorized into BSEP subgroups based on their specific variants. The BSEP-1 subgroup includes patients with at least one p.D482G (c.1445A>G) or p.E297G (c.890A>G) variant, BSEP-2 includes patients with at least one missense variant other than p.D482G or p.E297G (non BSEP-1), and BSEP-3 includes patients with variants that are predicted to encode a non-functional protein. No BSEP-3 patients were studied in clinical Trial 1 (NCT03566238). The prevalence of BSEP-1, BSEP-2, and BSEP-3 subgroups are approximately 27.3%, 51.5%, and 21.2%, respectively, based on data from a global consortium characterizing the natural history of severe BSEP deficiency.

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

In 2-year carcinogenicity studies, odevixibat was not tumorigenic in rats or mice at oral doses up to 100 mg/kg/day. Systemic exposure to odevixibat (AUC) at the maximum dose studied in rats and mice was approximately 231 and 459 times the maximum recommended dose, respectively.

Mutagenesis

Odevixibat was negative in the in vitro bacterial reverse mutation (Ames) assay, the in vitro mouse lymphoma cell gene mutation assay, and the in vivo rat micronucleus test.

Impairment of Fertility

Odevixibat had no effects on fertility or reproductive function in male and female rats at oral doses of up to 1,000 mg/kg/day.

## 14 CLINICAL STUDIES

### 14.1 PFIC

The efficacy of BYLVAY was evaluated in Trial 1 (NCT03566238), a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Trial 1 was conducted in 62 pediatric patients, aged 6 months to 17 years, with a confirmed molecular diagnosis of PFIC type 1 or type 2, and presence of pruritus at baseline. Patients with variants in the ABCB11 gene that predict non-function or complete absence of the bile salt export pump (BSEP) protein, who had experienced prior hepatic decompensation events, who had other concomitant liver disease, whose INR was greater than 1.4, whose ALT or total bilirubin was greater than 10-times the upper limit of normal (ULN), or who had received a liver transplant were excluded in Trial 1.

Patients were randomized to placebo (n=20), 40 mcg/kg (n=23), or 120 mcg/kg (n=19). Study drug was administered once daily with a meal in the morning. In patients weighing less than 19.5 kg or patients who could not swallow the whole capsule, study drug was sprinkled on soft food and then administered orally.

Median age (range) of the patients in Trial 1 was 3.2 (0.5 to 15.9) years; 3 patients were older than 12 years of age. Of the 62 patients, 50% were male and 84% were white; 27% had PFIC type 1, and 73% had PFIC type 2. The mean (standard error [SE]) scratching score in the 2 weeks prior to

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

baseline was 2.9 (0.08). Baseline mean (SE) eGFR was 164 (30.6) mL/min/1.73 $m^2$. Baseline median (range) ALT, AST, and total bilirubin were 65 (16-798) U/L, 83.5 (32-405) U/L, and 2.2 (0.2-18.6) mg/dL, respectively.

In Trial 1, a total of 13 patients discontinued from trial prematurely either due to no improvement in pruritus (n=11) or due to adverse reactions (n=2); 5/20 (25%) patients discontinued from the placebo arm and 8/42 (19%) patients discontinued from the BYLVAY arms. A total of 11 of the 13 patients rolled over to Trial 2 to receive BYLVAY 120 mcg/kg/day. One patient treated with BYLVAY 120 mcg/kg/day withdrew from the trial due to a treatment-emergent adverse reaction of diarrhea *[see Adverse Reactions (6)].*

Given the patients' young age, a single-item observer-reported outcome (ObsRO) was used to measure patients' scratching severity as observed by their caregiver twice daily (once in the morning and once in the evening). Scratching severity was assessed on a 5-point ordinal response scale, with scores ranging from 0 (no scratching) to 4 (worst possible scratching). Patients were included in Trial 1 if their average scratching score was greater than or equal to 2 (medium scratching) in the 2 weeks prior to baseline.

Table 7 presents the results of the comparison between BYLVAY and placebo on the mean of patients' percentage of ObsRO assessments over the 24-week treatment period that were scored as 0 (no scratching) or 1 (a little scratching). Patients treated with BYLVAY demonstrated greater improvement in pruritus compared with placebo. Figure 1 displays the mean of patients' worst weekly average scratching scores in each treatment group for each month, where the weekly average utilized the worst score from each day (morning or evening score).

**Table 7: Efficacy Results Over the 24-Week Treatment Period in Patients with PFIC Type 1 or 2 in Trial 1**

| | **Placebo (n=20)** | **BYLVAY** | |
|---|---|---|---|
| | | **40 mcg/kg/day (n=23)** | **120 mcg/kg/day (n=19)** |
| **Mean[a] Percentage of Assessments Over the Treatment Period Scored as 0 (No Scratching) or 1 (A Little Scratching) (%)** | | | |
| Mean (SE) | 13.2 (8.7) | 35.4 (8.1) | 30.1 (9.0) |
| Mean Difference vs Placebo (95% CI) | | 22.2 (4.7, 39.6) | 16.9 (-2.0, 35.7) |

[a] Based on least squares means from analysis of covariance model with daytime and nighttime baseline pruritus scores as covariates and treatment group and stratification factors (i.e., PFIC type and age category) as fixed effects.

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

**Figure 1: Mean* of the Worst Weekly Average Scratching Scores for Each Month in Trial 1**

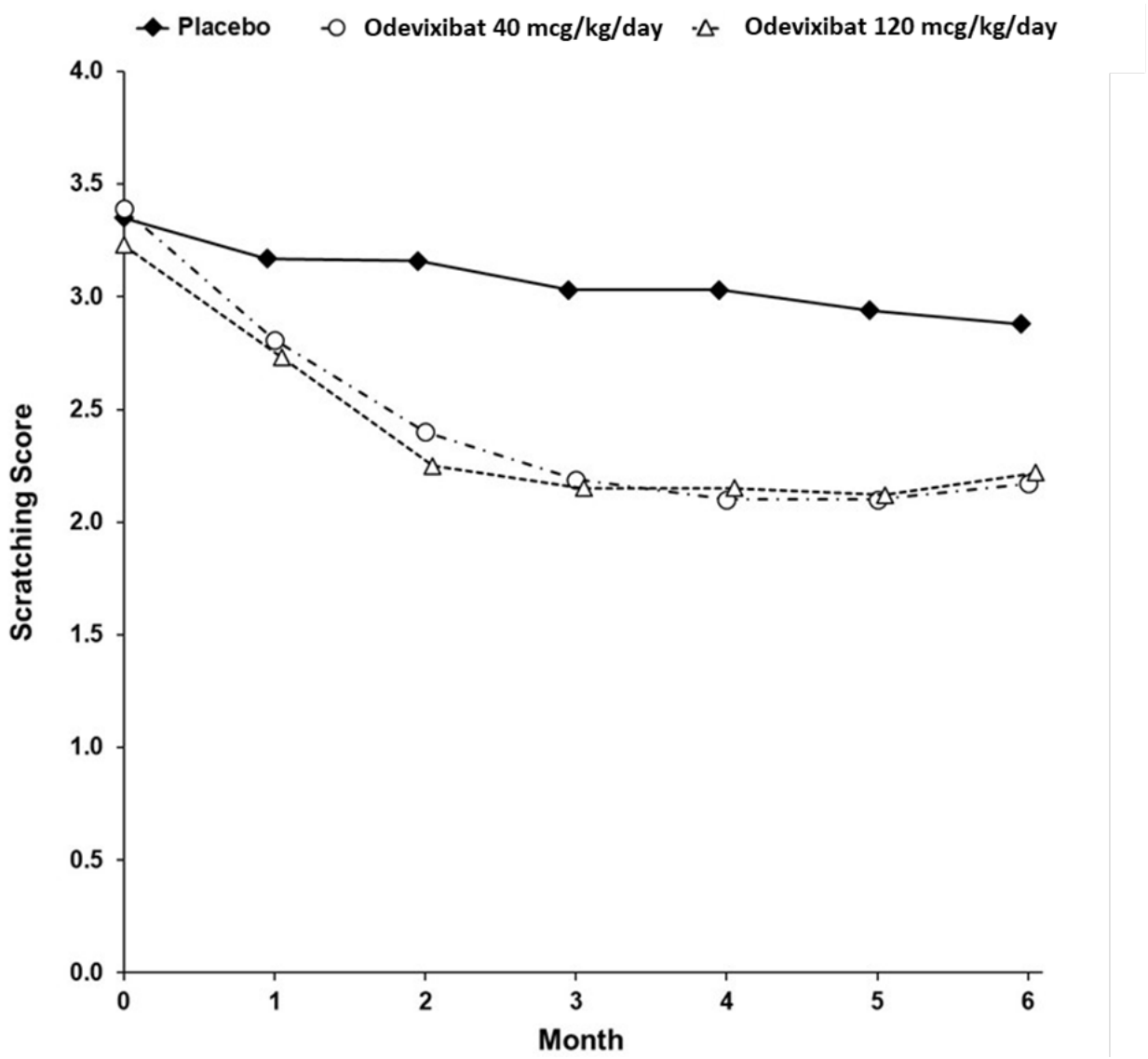



*Figure 1 presents least squares means
Based on a mixed model repeated measure (MMRM) analysis accounting for baseline score, treatment group, time (in months), treatment-by-baseline interaction, treatment-by-time interaction, and stratification factors (i.e., PFIC type and age category). Missing data were accounted for using placebo-reference multiple imputation.

## 14.2 ALGS

The efficacy of BYLVAY was evaluated in Trial 3 (NCT04674761), a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Trial 3 was conducted in 52 pediatric patients, aged 6 months to 15 years, with a confirmed diagnosis of ALGS and presence of pruritus at baseline. Patients who had decompensated liver disease, who had other concomitant liver disease, whose INR was greater than 1.4, whose ALT was greater than 10-times the upper limit of normal (ULN) at screening, whose total bilirubin was greater than 15-times the ULN at screening, or who had received a liver transplant were excluded from Trial 3.

Patients were randomized to placebo (n=17) or 120 mcg/kg (n=35). Study drug was administered once daily with a meal in the morning. In patients weighing less than 19.5 kg or patients who could not swallow the whole capsule, study drug was sprinkled on soft food and then administered orally.

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

Median age (range) of the patients in Trial 3 was 6.1 (1.7 to 15.5) years in the BYLVAY group and 4.2 (0.5 to 14.3) years in the placebo group; 5 patients were older than 12 years of age. Of the 52 patients, 52% were male and 83% were white; 92% of patients had the JAG1 mutation and 8% had the NOTCH2 mutation. The mean (standard deviation [SD]) scratching score in the 2 weeks prior to baseline was 2.9 (0.6). Baseline mean (SD) eGFR was 159 (51.4) mL/min/1.73 $m^2$. Baseline median (range) ALT, AST, and total bilirubin were 152 (39-403) U/L, 135 (57-427) U/L, and 2.0 (0.4-11.4) mg/dL, respectively.

Given the patients' young ages, a single-item observer-reported outcome (ObsRO) was used to measure patients' scratching severity as observed by their caregiver twice daily (once in the morning and once in the evening). Scratching severity was assessed on a 5-point ordinal response scale, with scores ranging from 0 (no scratching) to 4 (worst possible scratching). Patients were included in Trial 3 if the average scratching score was greater than or equal to 2 (medium scratching) in the 14 days prior to baseline.

Table 8 presents the results of the comparison between BYLVAY and placebo on the change from baseline in average scratching score based on ObsRO assessments to Month 6 (Weeks 21 to 24). The average scratching score for each patient for each month post-baseline was calculated by: (Step 1) averaging the morning scores and averaging the evening scores within a week; (Step 2) averaging the morning and evening weekly scores to yield a single weekly score; and finally (Step 3) averaging the 4 weekly scores within the month. The baseline average scratching score for each patient was calculated by averaging the weekly scores obtained in Step 2 across the 2 weeks prior to randomization and initiation of blinded treatment. Patients treated with BYLVAY demonstrated greater improvement in pruritus compared with placebo. Figure 2 displays the means (95% confidence interval) of patients' average scratching scores in each treatment group for each month.

**Table 8: Efficacy Results in Patients with ALGS in Trial 3**

| | **Placebo (n=17)** | **BYLVAY 120 mcg/kg/day (n=35)** |
|---|---|---|
| **Baseline Average Scratching Score** | | |
| Mean (SD) | 3.0 (0.6) | 2.8 (0.5) |
| **Change from Baseline in Average Scratching Score to Month 6 (Weeks 21 to 24)[a]** | | |
| Mean (SE) | -0.8 (0.2) | -1.7 (0.2) |
| Mean Difference vs Placebo (95% CI)<br>p-value | -0.9 (-1.4, -0.3)<br>0.002 | |

[a] Based on least square means from a mixed-effect model for repeated measures (MMRM) for change from baseline to each month accounting for baseline average scratching score, baseline age stratification (<10, ≥10 years), baseline direct bilirubin, treatment group, time (in months), and treatment-by-time interaction.

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

**Figure 2: Mean* of the Average Scratching Scores for Each Month in Trial 3**

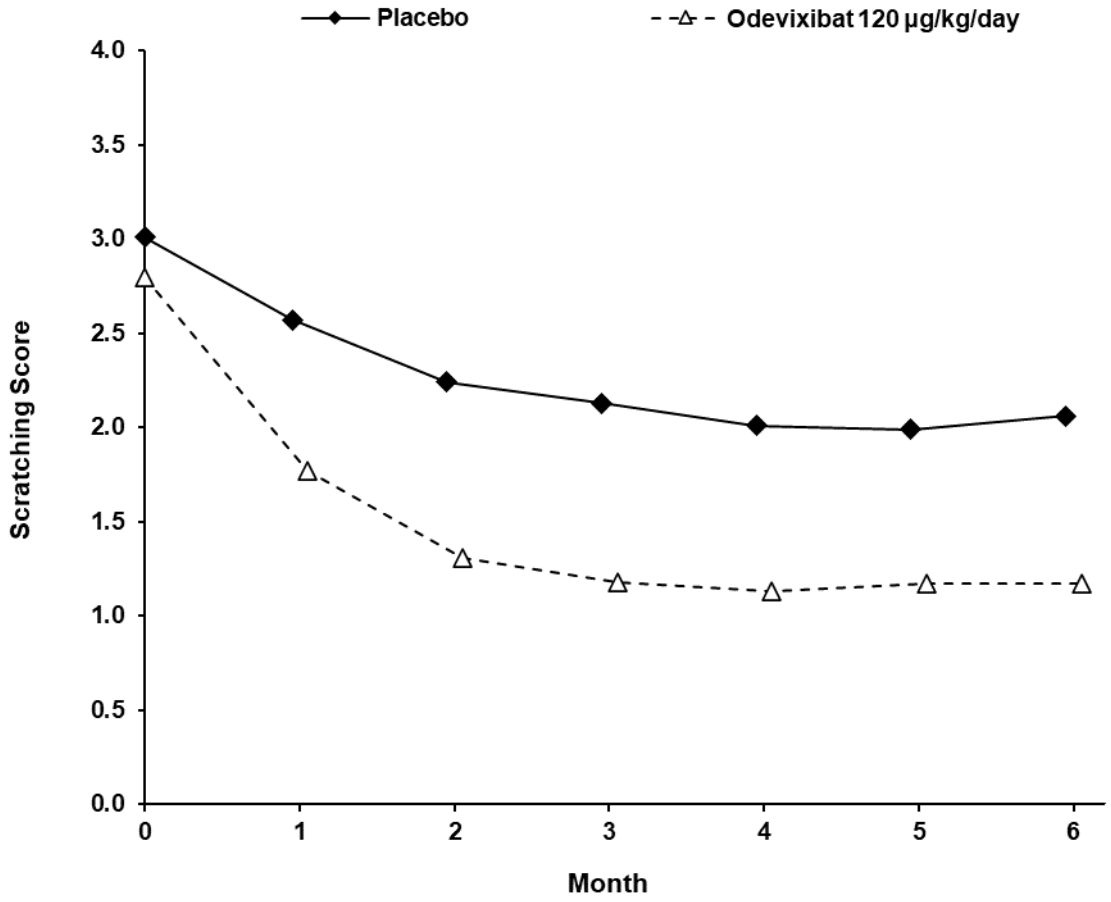



*Figure 2 presents means for baseline and least squares means for Month 1 to 6
Least squares means are based on a mixed model repeated measure (MMRM) analysis accounting for baseline average scratching score, baseline age stratification (<10, ≥10 years), baseline direct bilirubin, treatment group, time (in months), and treatment-by-time interaction.

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

### Oral Pellets

200 mcg Oral Pellets: supplied as Size 0 capsule with ivory opaque cap and white opaque body; imprinted “A200” (black ink). Supplied in bottles of 30 with child-resistant closure (NDC 74528-020-01).

600 mcg Oral Pellets: supplied as Size 0 capsule with ivory opaque cap and body; imprinted “A600” (black ink). Supplied in bottles of 30 with child-resistant closure (NDC 74528-060-01).

### Capsules

400 mcg Capsule: supplied as Size 3 capsule with medium orange opaque cap and white opaque body; imprinted “A400” (black ink). Supplied in bottles of 30 with child-resistant closure (NDC 74528-040-01).

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

1,200 mcg Capsule: supplied as Size 3 capsule with medium orange opaque cap and body; imprinted “A1200” (black ink). Supplied in bottles of 30 with child-resistant closure (NDC 74528-120-01).

Storage and Handling:

Store at 20ºC to 25ºC (68ºF to 77ºF); excursions permitted between 15ºC and 30ºC (between 59ºF and 86ºF) [See USP Controlled Room Temperature].

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Instructions for Use).

Administration Instructions

Advise patients or their caregivers(s) to:

- Take BYLVAY in the morning with a meal. Do not swallow the 200 mcg or 600 mcg capsule(s) containing Oral Pellets whole. These are intended to be opened and the contents mixed into soft food or liquids *[see Dosage and Administration (2.1, 2.2, 2.4)]*.
- Follow stepwise administration Instructions *[see Dosage and Administration (2.4)]* for Oral Pellets and Capsules for patients unable to swallow the capsules whole.
- Take BYLVAY at least 4 hours before or 4 hours after taking a bile acid binding resin (e.g., cholestyramine, colesevelam, or colestipol) *[see Drug Interactions (7.1)].*

Liver Test Abnormalities
Advise patients or their caregiver(s) that liver tests should be obtained before starting BYLVAY and periodically during BYLVAY therapy, due to the risk of elevation in liver tests and development of liver-related adverse reactions *[see Dosage and Administration (2.3) and Warnings and Precautions (5.1)].*

Diarrhea
Advise patients or their caregiver(s) to notify their healthcare provider if they experience new onset or worsening of diarrhea *[see Warnings and Precautions (5.2)].*

Fat Soluble Vitamin (FSV) Deficiency
Advise patients or their caregiver(s) that INR (for vitamin K) and serum levels of vitamins A, D, E will be obtained before starting and periodically during treatment to assess for FSV deficiency *[see Warnings and Precautions (5.3)].*

Pregnancy
Advise patients or their caregiver(s) that there is a pregnancy safety study that collects pregnancy outcome data in women taking BYLVAY during pregnancy. Pregnant women exposed to BYLVAY, or their healthcare providers, should report BYLVAY exposure by calling 1-855-252-4736 *[see Use in Specific Populations (8.1)].*

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

Manufactured for:

Albireo Pharma, Inc.
53 State Street
19th Floor
Boston, MA 02109

## USPI の和訳概要

1 項～8 項までの和訳を以下に示す。

# 1　効能又は効果

## 1.1　進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）

BYLVAY は、生後 3 ヵ月以上の PFIC 患者におけるそう痒症の治療を適応とする。

使用の制限

胆汁酸塩排出ポンプ蛋白質が機能しないか完全に欠如している特定の ABCB11 変異を有する PFIC 2 型患者の部分集団では、BYLVAY が有効ではない可能性がある（[臨床薬理試験（12.5）及び臨床試験（14）を参照]。

## 1.2　アラジール症候群（ALGS）

BYLVAY は、生後 12 ヵ月以上の ALGS 患者における胆汁うっ滞性そう痒症の治療を適応とする。

# 2　用法及び用量

## 2.1　生後 3 ヵ月以上の患者での PFIC に対する推奨用量

- BYLVAY の推奨用量として、40 µg/kg を 1 日 1 回朝食とともに経口投与する。以下の表 1 に、体重別の 1 日 1 回推奨用量を示す。
- 3 ヵ月間投与してもそう痒の改善がみられない場合、1 日用量が 6 mg/日を超えない範囲で、1 日 1 回 120 µg/kg まで 40 µg/kg ずつ増量する。
- BYLVAY 経口ペレットは、体重 19.5 kg 未満の患者を対象とする。
- BYLVAY カプセルは、体重 19.5 kg 以上の患者を対象とする。

表 1　生後 3 ヵ月以上の患者での PFIC に対する推奨用量（40 µg/kg/日）

| 体重（kg） | 1 日 1 回投与（µg） |
|---|---|
| 7.4 以下 | 200 |
| 7.5～12.4 | 400 |
| 12.5～17.4 | 600 |
| 17.5～25.4 | 800 |
| 25.5～35.4 | 1,200 |
| 35.5～45.4 | 1,600 |
| 45.5～55.4 | 2,000 |
| 55.5 以上 | 2,400 |

## 2.2　生後 12 ヵ月以上の患者を対象としたアラジール症候群（ALGS）の推奨用量

- BYLVAY の推奨用量として、120 µg/kg を 1 日 1 回朝食とともに経口投与する。以下の表 2 に、体重別の 1 日 1 回推奨用量を示す。
- BYLVAY 経口ペレットは、体重 19.5 kg 未満の患者を対象とする。
- BYLVAY カプセルは、体重 19.5 kg 以上の患者を対象とする

**表 2　生後 12 ヵ月以上の患者での ALGS に対する推奨用量（120 µg/kg/日）**

| 体重（kg） | 1 日 1 回投与（µg） |
|---|---|
| 7.4 以下 | 600 |
| 7.5～12.4 | 1,200 |
| 12.5～17.4 | 1,800 |
| 17.5～25.4 | 2,400 |
| 25.5～35.4 | 3,600 |
| 35.5～45.4 | 4,800 |
| 45.5～55.4 | 6,000 |
| 55.5 以上 | 7,200 |

## 2.3　副作用管理のための用量調節

アラジール症候群に対する忍容性（ALGS）

忍容性に問題が生じ、その他の原因がない場合、40 µg/kg/日（表 1）への減量を考慮してもよい。忍容性の問題が安定した後、120 µg/kg/日まで増量する。

肝機能検査値異常

BYLVAY の投与開始前に、肝機能検査値のベースライン時変動パターンを確立し、肝損傷の徴候を特定できるようにする。BYLVAY 投与中は肝機能検査値［ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）、AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）、TB（総ビリルビン）、DB（直接ビリルビン）、国際標準比（INR）等］を観察すること。新たに肝機能検査値異常が発現した場合、又は臨床的肝炎の症状が認められた場合には、BYLVAY の投与を中断すること［警告及び使用上の注意（5.1）参照］。

肝機能検査値異常がベースライン値に回復するか、又は新たなベースライン値で安定した場合には、推奨用量で BYLVAY の投与再開を考慮すること［用法及び用量（2.1、2.2 参照）］。肝機能検査値異常が再発した場合は、BYLVAY の永久的な投与中止を考慮すること。

肝代償不全有害事象（例：静脈瘤出血、腹水、肝性脳症）が認められた場合、BYLVAY の投与を永久的に中止すること。

## 2.4　調製及び投与方法

- 胆汁酸吸着樹脂を服用している患者は、胆汁酸吸着樹脂の投与 4 時間以上前又は投与 4 時間後に BYLVAY を服用すること［薬物相互作用（7.1）参照］。
- カプセルをつぶしたり、かんだりしないこと。

経口ペレット：

- 経口ペレットの入ったカプセルの内容物を柔らかい食物又は液体（後述）に混ぜる。
- 空のカプセルの外殻は廃棄する。未開封の経口ペレットが入ったカプセルを子供に飲み込ませないこと。

柔らかい食物を飲み込むことができる患者への投与方法：

1　朝食時に BYLVAY を服用する。
2　ボウルに柔らかい食物（リンゴソース、オートミール粥、バナナピューレ又はニンジンピューレ、チョコレート又はライスプディング）を少量（大さじ 2［30 mL］まで）入れる。柔らかい食物は室温以下で保存する。
3　経口ペレットの入ったカプセルを開封し、中身を柔らかい食物を入れたボウルに入れる。経口ペレットが入ったカプセルを軽く叩き、全ての中身が空になっていることを確認する。
4　複数の経口ペレットの入ったカプセルが必要な場合は、ステップ 3 を繰り返す。
5　十分に分散するまで静かに混ぜ、すぐに全量を服用する。
6　投与後、母乳、乳児用調製粉乳、又は年齢に応じた他の液体を与える。
7　この混ぜたものは保存せず、すぐに使用すること。
8　柔らかい食物を飲み込めない患者については、以下の指示を参照のこと。

液体での投与方法（経口投与用シリンジを使用）：

1　朝食時に BYLVAY を服用する。
2　経口ペレットが入ったカプセルを開封し、中身を小さな混合カップに入れて空にする。経口ペレットが入ったカプセルを軽く叩き、全ての中身が混合カップに入り空になっていることを確認する。
3　複数の経口ペレットの入ったカプセルが必要な場合は、ステップ 2 を繰り返す。
4　年齢に応じた液体（母乳、乳児用調製粉乳、水など）小さじ 1 杯（5 mL）を加える。
5　ペレットを完全に湿らせるために、約 5 分間液体の中に放置する。
**注意**：経口ペレットは液体に溶解しない。
6　5 分後、経口シリンジの先端を混合カップに完全に入れる。シリンジのプランジャーをゆっくりと引き上げて、液体／ペレット混合物をシリンジに吸いあげる。再びゆっくりとプランジャーを押し下げて、液体／ペレット混合物を混合カップに戻す。これを 2〜3 回行い、ペレットが液体に完全に混合されるようにする。
7　シリンジのプランジャーを引いて、経口シリンジに内容物全体を吸い上げる。
8　シリンジの先端を舌と口の側面の間に入れ、プランジャーをゆっくり押し下げて、液体／

ペレット混合物を舌と口の側面の間に噴出させる。嘔吐や窒息を引き起こす可能性があるため、液体／ペレット混合物を子供の喉の奥に噴出させないこと。

9　経口ペレットは開口部を通過しないため、ボトルや「シッピーカップ」で投与しないこと。経口ペレットは液体に溶解しない。

10　投与後、母乳、乳児用調製粉乳、又は年齢に応じた他の液体を与える。

11　ペレット／液体混合物が混合カップ内に残っている場合は、全量が投与されるまでステップ 7 及びステップ 8 を繰り返す。

12　子供の口の中を確認し、液体／ペレット混合物をすべて飲み込んだことを確認する。

**カプセル剤：**

投与方法：

1　朝食時に服用する。

2　カプセルごとコップ 1 杯の水で飲み込む。

3　あるいは、カプセルごと飲み込むことができない患者の場合、BYLVAY カプセルを開け、少量の柔らかい食べ物に振りかけて混ぜたり、年齢に応じた液体と混ぜたりすることも可能である。このような混合物を準備し投与するために、上記の経口ペレットの指示に従うこと。

## 3　剤形及び含量

経口ペレット：

- 200 µg：キャップ部が不透明な淡黄色であり、本体部が不透明な白色のカプセル。「A200」（黒インク）と印字されている。
- 600 µg：キャップ部及び本体部が不透明な淡黄色のカプセル。「A600」（黒インク）と印字されている。

カプセル剤:

- 400 µg：キャップ部が不透明なミディアムオレンジであり、本体部が不透明な白色のカプセル。「A400」（黒インク）と印字されている。
- 1,200 µg：キャップ部・本体部ともに不透明なミディアムオレンジのカプセル。「A1200」（黒インク）と印字されている。

## 4　禁忌

なし。

## 5　警告及び使用上の注意

### 5.1　肝機能検査値異常

PFIC 患者を対象とした試験に組入れられた被験者で、ベースライン時に肝機能検査値異常が認められた。PFIC 患者を対象とした試験 1 では、治験期間中に治験薬投与後に肝機能検査値の

ベースライン値からの上昇又は悪化が認められた。主に認められた異常は、AST、ALT、又は総ビリルビンと直接ビリルビンの上昇であった（表 3 参照）。投与中断期間は 3 日～124 日であった。なお、試験 1 では肝機能検査値異常による永久的な中止例は認められなかった［副作用（6.1）参照］。

表 3　試験 1 の治験薬投与後に発現した肝機能検査値の上昇（PFIC）

| **患者数：** | **プラセボ群（N=20）n (%)** | **BYLVAY 40 µg/kg (N=23) n (%)** | **BYLVAY 120 µg/kg (N=19) n (%)** |
|---|---|---|---|
| ベースラインからの ALT 増加 ≥ 150 U/L | 0 | 2 (9%) | 2 (11%) |
| ベースラインからの AST 増加 ≥ 150 U/L | 0 | 1 (4%) | 3 (16%) |
| ベースラインからの TB 増加 ≥ 2 mg/dL | 1 (5%) | 4 (17%) | 1 (5%) |
| ベースラインからの DB 増加 ≥ 1 mg/dL | 2 (10%) | 5 (22%) | 2 (11%) |

ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、DB=直接ビリルビン、TB=総ビリルビン、ULN=正常値上限

ALGS 患者を対象とした試験に組み入れられた被験者で、ベースライン時に肝機能検査値異常が認められた。ALGS 患者を対象とした試験 3 では、治験期間中に治験薬投与後に肝機能検査値のベースライン値からの上昇又は悪化が認められた。主に認められた異常は ALT 上昇又は AST 上昇であった（表 4 参照）。1 例で 40 日間投与を中断したが、試験 3 では肝機能検査値異常による永久的な中止例は認められなかった。

表 4　試験 3 の治験薬投与後に発現した肝機能検査値の上昇（ALGS）

| **患者数：** | **プラセボ群（N=17）n (%)** | **BYLVAY 120 µg/kg (N=35) n (%)** |
|---|---|---|
| ベースラインからの ALT 増加 ≥ 150 U/L | 1 (6%) | 13 (37%) |
| ベースラインからの AST 増加 ≥ 150 U/L | 2 (12%) | 9 (26%) |
| ベースラインからの TB 増加 ≥ 2 mg/dL | 2 (12%) | 5 (14%) |
| ベースラインからの DB 増加 ≥ 1 mg/dL | 4 (24%) | 6 (17%) |

ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、DB=直接ビリルビン、TB=総ビリルビン、ULN=正常値上限

投与開始前に肝機能検査値を測定し、投与中は観察を行う。異常を認めた場合には、減量又は中断が必要となることがある。持続性又は再発性の肝機能検査値異常については、投与中止を考慮すること［用法及び用量（2.3）］。

BYLVAY では、肝硬変を有する PFIC 患者及び ALGS 患者での評価は行われていない。肝機能検査値異常について注意深く観察すること。門脈圧亢進症の進行、又は肝代償不全が発現した場合は、BYLVAY を永久的に中止すること。

## 5.2　下痢

試験 1 では、PFIC 患者で下痢が、プラセボ投与群 2 例（10%）、BYLVAY 40 μg/kg/日投与群 9 例（39%）、また BYLVAY 120 μg/kg/日投与群 4 例（21%）に報告された。

BYLVAY 120 μg/kg/day 投与中に下痢による投与中断が 2 例 3 件認められた。下痢による中断期間は 3～7 日間であった［副作用（6.1）参照］。BYLVAY 120 μg/kg/日投与群の患者 1 例が、持続する下痢のため試験 1 を中止した。

試験 3 では、ALGS 患者で下痢が、プラセボ投与群 1 例（6%）及び BYLVAY 投与群 10 例（29%）に報告された［副作用（6.1）参照］。下痢のために BYLVAY の投与を中断又は永久な中止した患者はいなかった。

下痢が発現した場合、脱水症状の有無を観察し、速やかに処置すること。持続する下痢の場合には投与を中断すること。下痢が消失した時点で BYLVAY を 40 μg/kg/日から投与再開し、適切な場合、忍容性に応じて用量を増加する。下痢が持続し、他の病因が特定できない場合は、BYLVAY 投与を中止すること。

## 5.3　脂溶性ビタミン（FSV）欠乏症

脂溶性ビタミン（FSV）には、ビタミン A、D、E、及び K（INR 値を用いて測定）がある。PFIC 及び ALGS 患者は、原疾患に起因するものとして、ベースライン時に FSV 欠乏症を有する可能性がある。BYLVAY は脂溶性ビタミンの吸収に影響を及ぼす可能性がある。試験 1 では、プラセボ投与群 1 例（5%）、BYLVAY 120 μg/kg/日投与群 3 例（16%）に新規発現 FSV 欠乏症又は既存 FSV 欠乏症悪化が報告された。BYLVAY 40 μg/kg/日投与群では、FSV 欠乏症の新規発現又は既存の FSV 欠乏症の悪化は認められなかった。試験 3 では、プラセボ投与群 3 例（17.6%）及び BYLVAY 投与群 3 例（8.6%）に FSV 欠乏症の新規発現又は既存の FSV 欠乏症の悪化が報告された［副作用（6.1）参照］。

投与開始前に血清 FSV 値を測定し、投与中は臨床症状とともに観察を行う。FSV 欠乏症と診断された場合は、FSV を補充する。FSV の適切な補充にもかかわらず FSV 欠乏症が持続又は悪化する場合は、BYLVAY の投与を中止すること。

# 6　副作用

以下の副作用については、添付文書の他の章でより詳細に考察されている。

肝酵素異常［警告及び使用上の注意（5.1）参照］

下痢［警告及び使用上の注意（5.2）参照］

脂溶性ビタミン欠乏症［警告及び使用上の注意（5.3）参照］

## 6.1　臨床試験成績

臨床試験は多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を他剤の臨床試験で認められた発現率と直接比較できず、実臨床で観察される発現率とは異なる可能性がある。

**PFIC 臨床試験**

試験 1 は、BYLVAY の 2 用量（40 µg/kg 及び 120 µg/kg）を 1 日 1 回投与する 24 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照試験である［臨床試験（14.1）参照］。被験者 62 例を以下のいずれかに 1：1：1 の割合で無作為に割り付けた。

- BYLVAY 40 µg/kg/日投与群（n=23）
- BYLVAY 120 µg/kg/日投与群（n=19）
- プラセボ投与群（n=20）

試験 1 で BYLVAY 投与被験者の 2%以上に認められ、またプラセボでの発現割合を上回り報告された副作用の発現頻度の要約を表 5 に示す。試験 1 で認められた主な副作用は、下痢、肝機能検査値異常、嘔吐、腹痛、及び脂溶性ビタミン欠乏症であった。

表 5　PFIC 患者を対象とした BYLVAY の臨床試験で主に認められた副作用[a]（試験 1）

| 副作用 | プラセボ<br>N=20<br>n (%) | BYLVAY 40 µg/kg/日<br>N=23<br>n (%) | BYLVAY 120 µg/kg/日<br>N=19<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 下痢 | 2 (10%) | 9 (39%) | 4 (21%) |
| トランスアミナーゼ（ALT、AST）増加 | 1 (5%) | 3 (13%) | 4 (21%) |
| 嘔吐 | 0 | 4 (17%) | 3 (16%) |
| 腹痛 | 0 | 3 (13%) | 3 (16%) |
| 血中ビリルビン増加 | 2 (10%) | 3 (13%) | 2 (11%) |
| 脂溶性ビタミン欠乏症（A、D、E） | 1 (5%) | 0 | 3 (16%) |
| 脾腫 | 0 | 0 | 2 (11%) |
| 胆石症 | 0 | 0 | 1 (5%) |
| 脱水 | 0 | 0 | 1 (5%) |
| 骨折 | 0 | 1 (4%) | 0 |

a　BYLVAY 投与被験者の 2%以上に発現した副作用

試験 2 は、PFIC 1 型、2 型、及び 3 型の患者を対象とした 72 週間の非盲検単群試験である。組入れ被験者の年齢は生後 4 ヵ月～25 歳であった。BYLVAY 120 µg/kg/日を 1 日 1 回投与した。PFIC 患者 79 例が組み入れられ、うち 56 例は試験 1 より移行した。

また試験 2 には、試験 1 より被験者を移行したほか、さらに 23 例を追加で組み入れた。治験薬投与後に発現した副作用は、試験 1 で認められた副作用と同様であった。BYLVAY 投与中断の主な理由は肝機能検査値異常（ALT、AST、直接ビリルビン、及び総ビリルビン増加）であった。試験 2 の BYLVAY 投与中止 12 例のうち、1 例は胆汁内瘻術又は胆汁外瘻術を受け、また別

の 1 例は肝移植を受けた。いずれの症例も BYLVAY の投与に反応が認められず、耐え難いそう痒のため、外科的介入を受けた。

**ALGS 臨床試験**

試験 3 は、BYLVAY の単一用量（120 µg/kg）を 1 日 1 回投与する 24 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照試験である［臨床試験（14.2）参照］。被験者 52 例を以下のいずれかに 2：1 の割合で無作為割り付けした。

- BYLVAY 120 µg/kg/日（n=35）
- プラセボ（n=17）

試験 3 で BYLVAY 投与被験者の 5%以上に認められ、またプラセボでの発現割合を上回り報告された副作用の発現頻度の要約を表 6 に示す。副作用による中止例は認められなかった。試験 3 で認められた主な副作用は、下痢、腹痛、血腫、及び体重減少であった。

表 6　ALGS 患者を対象とした BYLVAY の臨床試験で主に認められた副作用（試験 3）

| 副作用 | Placebo<br>N=17<br>n (%) | BYLVAY 120 µg/kg/日<br>N=35<br>n (%) |
|---|---|---|
| 下痢 | 1 (6%) | 10 (29%) |
| 腹痛 | 1 (6%) | 5 (14%) |
| 血腫 | 0 | 3 (9%) |
| 体重減少 | 0 | 2 (6%) |

a　BYLVAY 投与被験者の 5%以上に発現した副作用

試験 4 は、1～15 歳の小児 ALGS 患者 49 例を対象とした 72 週間の非盲検延長試験である。BYLVAY 120 µg/kg/日を 1 日 1 回投与した。治験薬投与後に発現した副作用は、試験 3 で認められた副作用と同様であった。BYLVAY 投与中断の主な理由は下痢及び腹痛を含む胃腸障害であった。

## 7　薬物相互作用

### 7.1　胆汁酸吸着樹脂

BYLVAY 投与の 4 時間以上前又は 4 時間後に胆汁酸吸着樹脂（コレスチラミン、コレセベラム、又はコレスチポール等）を投与すること［用法及び用量（2.3）参照］。胆汁酸吸着樹脂は腸管内で odevixibat と結合する可能性があり、BYLVAY の有効性を低下させる可能性がある。

## 8　特別な集団への投与

### 8.1　妊娠

リスクの要約

妊婦を対象としたBYLVAYの使用に関するヒトでのデータはなく、重大な先天異常、流産、又は発生に対する有害な転帰の薬剤に関連するリスクは確立されていない。動物を用いた生殖試験の所見から、BYLVAYは妊娠中に胎児への曝露により心臓奇形を引き起こす可能性がある。器官形成期にodevixibatを経口投与した妊娠ウサギでは、胎児の心臓、大血管又はその他の血管部位の奇形発生率が全用量で増加した。最低用量での母動物の全身曝露量は最大推奨用量の2.1倍であった（データ参照）。適応集団での重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは不明である。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠の重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ2～4%及び15～20%である。

妊娠中にBYLVAYに曝露した女性の妊娠転帰を追跡する妊娠安全性試験を実施している。BYLVAYに曝露した妊婦又は医療提供者は、BYLVAYに曝露した旨を電話（+81-1-855-252-4736）で報告する必要がある。

データ

*動物データ*

胚・胎児発生試験で、器官形成期の妊娠ウサギにodevixibat 10、30、又は100 mg/kg/日を経口投与した。Odevixibatを投与した全母動物群の胎児に、五腔心、小心室、大心房、心室中隔欠損、大動脈弁奇形、大動脈弓拡張、食道背側を経由する右側大動脈弓、大動脈弓と肺動脈幹の癒着、動脈管閉鎖、鎖骨下動脈の欠損などの心血管系奇形の増加が認められた。血中濃度対時間曲線下面積（AUC）に基づき、最大推奨用量の2.1倍以上の投与時に、これらの奇形が発生した。Odevixibatは、妊娠ラットで胎盤通過性を示した。

胚・胎児発生試験で、器官形成期の妊娠ラットにodevixibat 100、300、又は1,000 mg/kg/日を経口投与後、毒性は認められなかった。1,000 mg/kg/日では、骨格変異の増加（骨化遅延／不全及び肋骨肥厚）が認められた。胚・胎児発生試験では、試験したodevixibatの最大用量に対する母動物での最高全身曝露量は、AUCに基づき最大推奨用量の272倍であった。

出生前及び出生後の発生試験で、器官形成期から授乳期の雌ラットに最大用量1,000 mg/kg/日を経口投与後、出生後の毒性は認められなかった。Odevixibat 1,000 mg/kg/日を投与時の母動物のAUCは、AUCに基づき最大推奨用量の434倍であった。

## 8.2　授乳

リスクの要約

Odevixibatは経口投与後の吸収率が低いことから、推奨用量の投与では授乳による乳児のBYLVAYへの曝露はないと考えられる［臨床薬理学（12.3）参照］。ヒト母乳中のodevixibatの有無、授乳中の乳児への影響、又は母乳産生への影響に関するデータはない。BYLVAYは脂溶性ビタミンの吸収を低下させる可能性がある［警告及び使用上の注意（5.3）参照］。授乳中にFSV欠乏が認められた場合は、FSV値を観察してFSV摂取量を増やす。母乳児の発育上及び健

康上のベネフィットとともに、母親の BYLVAY の臨床的必要性、及び BYLVAY 又は母体の基礎疾患による授乳中の子供への潜在的な有害作用を考慮する必要がある。

## 8.4　小児等への投与

生後 3 ヵ月～17 歳の PFIC 小児患者のそう痒症治療に対する BYLVAY の安全性及び有効性は確立されている。この年齢層での BYLVAY の使用については、PFIC 1 型又は 2 型確定診断患者 62 例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験（試験 1）及び PFIC 患者を対象とした非盲検継続試験（試験 2）で得られた結果により裏付けられている［副作用（6.1）及び臨床成績（14）参照］。

生後 3 ヵ月未満の PFIC 小児患者のそう痒症治療に対する BYLVAY の安全性及び有効性は確立されていない。

生後 12 ヵ月～17 歳の ALGS 小児患者のそう痒症治療に対する BYLVAY の安全性と有効性は確立されている。この年齢層での BYLVAY の使用については、ALGS 確定診断患者 52 例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験（試験 3）及び ALGS 患者を対象とした非盲検継続試験（試験 4）から得られた結果により裏付けられている［副作用（6.1）及び臨床成績（14）参照］。

12 ヵ月齢未満の ALGS 小児患者のそう痒症治療に対する BYLVAY の安全性と有効性は確立していない。

## 8.5　高齢者への投与

PFIC 及び ALGS は主に小児及び若年成人患者の疾患であり、BYLVAY の臨床試験には 65 歳以上の患者は組み入れられていない。

## 8.6　肝機能障害

PFIC 患者及び ALGS 患者では、肝機能障害の可能性がある。臨床的に重大な門脈圧亢進症を有する PFIC 患者及び ALGS 患者、並びに非代償性肝硬変を有する患者に対する BYLVAY の有効性及び安全性は確立していない［臨床成績（14）、用法及び用量（2.3）、及び警告及び使用上の注意（5.1）参照］。

# ANNEX I

# SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Bylvay 200 micrograms hard capsules
Bylvay 400 micrograms hard capsules
Bylvay 600 micrograms hard capsules
Bylvay 1 200 micrograms hard capsules

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Bylvay 200 mcg hard capsules

Each hard capsule contains odevixibat sesquihydrate equivalent to 200 micrograms odevixibat

Bylvay 400 mcg hard capsules

Each hard capsule contains odevixibat sesquihydrate equivalent to 400 micrograms odevixibat

Bylvay 600 mcg hard capsules

Each hard capsule contains odevixibat sesquihydrate equivalent to 600 micrograms odevixibat

Bylvay 1 200 mcg hard capsules

Each hard capsule contains odevixibat sesquihydrate equivalent to 1 200 micrograms odevixibat

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule

Bylvay 200 mcg hard capsules

Size 0 capsule (21.7 mm × 7.64 mm) with ivory opaque cap and white opaque body; imprinted "A200" with black ink.

Bylvay 400 mcg hard capsules

Size 3 capsule (15.9 mm × 5.82 mm) with orange opaque cap and white opaque body; imprinted "A400" with black ink.

Bylvay 600 mcg hard capsules

Size 0 capsule (21.7 mm × 7.64 mm) with ivory opaque cap and body; imprinted "A600" with black ink.

Bylvay 1 200 mcg hard capsules

Size 3 capsule (15.9 mm × 5.82 mm) with orange opaque cap and body; imprinted "A1200" with black ink.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Bylvay is indicated for the treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) in patients aged 6 months or older (see sections 4.4 and 5.1).

### 4.2 Posology and method of administration

Treatment must be initiated and supervised by physicians experienced in the management of PFIC.

Posology

The recommended dose of odevixibat is 40 mcg/kg administered orally once daily in the morning. Odevixibat can be taken with or without food.

Table 1 shows the strength and number of capsules that should be administered daily based on body weight to approximate a 40 mcg/kg/day dose.

**Table 1: Number of Bylvay capsules needed to achieve the nominal dose of 40 mcg/kg/day**

| Body weight (kg) | Number of 200 mcg capsules | | Number of 400 mcg capsules |
|---|---|---|---|
| 4 to < 7.5 | **1** | or | N/A |
| 7.5 to < 12.5 | **2** | or | 1 |
| 12.5 to < 17.5 | **3** | or | N/A |
| 17.5 to < 25.5 | **4** | or | 2 |
| 25.5 to < 35.5 | 6 | or | **3** |
| 35.5 to < 45.5 | 8 | or | **4** |
| 45.5 to < 55.5 | 10 | or | **5** |
| ≥ 55.5 | 12 | or | **6** |

Capsule strength/number in **bold** is recommended based on predicted ease of administration.

*Dose escalation*
Improvement in pruritus and reduction of serum bile acid levels may occur gradually in some patients after initiating odevixibat therapy. If an adequate clinical response has not been achieved after 3 months of continuous therapy, the dose may be increased to 120 mcg/kg/day (see section 4.4.).

Table 2 shows the strength and number of capsules that should be administered daily based on body weight to approximate a 120 mcg/kg/day dose, with a maximum daily dose of 7 200 mcg per day.

**Table 2: Number of Bylvay capsules needed to achieve the nominal dose of 120 mcg/kg/day**

| Body weight (kg) | Number of 600 mcg capsules | | Number of 1 200 mcg capsules |
|---|---|---|---|
| 4 to < 7.5 | **1** | or | N/A |
| 7.5 to < 12.5 | **2** | or | 1 |
| 12.5 to < 17.5 | **3** | or | N/A |
| 17.5 to < 25.5 | **4** | or | 2 |
| 25.5 to < 35.5 | 6 | or | **3** |
| 35.5 to < 45.5 | 8 | or | **4** |
| 45.5 to < 55.5 | 10 | or | **5** |
| ≥ 55.5 | 12 | or | **6** |

Capsule strength/number in **bold** is recommended based on predicted ease of administration.

Alternative treatment should be considered in patients for whom no treatment benefit can be established following 6 months of continuous daily treatment with odevixibat.

*Missed doses*
If a dose of odevixibat is missed, the patient should take the forgotten dose as soon as possible without exceeding one dose per day.

*Special populations*
*Renal impairment*
No dose adjustment is required for patients with mild or moderate renal impairment.
There are no available clinical data for the use of odevixibat patients with moderate or severe renal impairment or end-stage renal disease (ESRD) requiring haemodialysis (see section 5.2).

*Hepatic impairment*
No dose adjustment is required for patients with mild or moderate hepatic impairment (see sections 5.1 and 5.2).

No data are available for PFIC patients with severe hepatic impairment (Child Pugh C). Additional monitoring for adverse reactions may be warranted in these patients when odevixibat is administered (see section 4.4).

*Paediatric population*
The safety and efficacy of odevixibat in children aged less than 6 months has not been established. No data are available.

Method of administration

Bylvay is for oral use. To be taken with or without food in the morning (see section 5.2).

The larger 200 mcg and 600 mcg capsules are intended to be opened and sprinkled on food or in a liquid but may be swallowed whole.

The smaller 400 mcg and 1 200 mcg capsules are intended to be swallowed whole but may be opened and sprinkled on food or in a liquid.

If the capsule is to be swallowed whole, the patient should be instructed to take it with a glass of water in the morning.
*Administration in soft foods*
For capsules to be opened and sprinkled on soft food, the patient should be instructed to:
- place a small quantity (30 mL/2 tablespoons) of soft food (yoghurt, apple sauce, oatmeal porridge, banana puree, carrot puree, chocolate-flavoured pudding or rice pudding) in a bowl. The food should be at or below room temperature.
- hold the capsule horizontally at both ends, twist in opposite directions and pull apart to empty the pellets into the bowl of soft food. The capsule should be gently tapped to ensure that all pellets will come out.
- repeat the previous step if the dose requires more than one capsule.
- gently mix the pellets with a spoon into the soft food.
- administer the entire dose immediately after mixing. Do not store the mixture for future use.
- drink a glass of water following the dose.
- dispose of all empty capsule shells.

*Administration in liquids (requires use of an oral syringe)*
For capsules to be opened and sprinkled in a liquid, the caregiver should be instructed to:
- hold the capsule horizontally at both ends, twist in opposite directions and pull apart to empty the pellets into a small mixing cup. The capsule should be gently tapped to ensure that all pellets will come out.
- repeat the previous step if the dose requires more than one capsule.

- add 1 teaspoon (5 mL) of an age-appropriate liquid (for example, breast milk, infant formula, or water). Let the pellets sit in the liquid for approximately 5 minutes to allow complete wetting (pellets will not dissolve).
- after 5 minutes, place the tip of the oral syringe completely into the mixing cup. Pull the plunger of the syringe up slowly to withdraw the liquid/pellet mixture into the syringe. Gently push the plunger down again to expel the liquid/pellet mixture back into the mixing cup. Repeat this 2 to 3 times to ensure complete mixing of the pellets into the liquid (pellets will not dissolve).
- withdraw the entire contents into the syringe by pulling the plunger on the end of the syringe.
- place the tip of the syringe into the front of the child's mouth between the tongue and the side of the mouth, and then gently push the plunger down to squirt the liquid/pellet mixture between the child's tongue and the side of the mouth. Do not squirt liquid/pellet in the back of the child's throat because this could cause gagging or choking.
- if any pellet/liquid mixture remains in the mixing cup, repeat the previous step until the entire dose has been administered. The mixture is not to be stored for future use.
- follow the dose with breast milk, infant formula or other age-appropriate liquid.
- dispose of all empty capsule shells.

## 4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

## 4.4 Special warnings and precautions for use

The mechanism of action of odevixibat requires that the enterohepatic circulation of bile acids and bile salt transport into biliary canaliculi is preserved. Conditions, medications or surgical procedures that impair either gastrointestinal motility, or enterohepatic circulation of bile acids, including bile salt transport to biliary canaliculi have the potential to reduce the efficacy of odevixibat. For this reason, e.g. patients with PFIC2 who have a complete absence or lack of function of Bile Salt Export Pump (BSEP) protein (i.e. patients with BSEP3 subtype of PFIC2) will not respond to odevixibat.

There are limited or no clinical data with odevixibat in PFIC subtypes other than 1 and 2.

Patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) have not been studied (see section 5.2). Periodic liver function tests should be considered for patients with severe hepatic impairment.

Diarrhoea has been reported as a common adverse reaction when taking odevixibat. Diarrhoea may lead to dehydration. Patients should be monitored regularly to ensure adequate hydration during episodes of diarrhoea (see section 4.8).

In clinical trials, increased levels in liver function tests were observed in some patients receiving odevixibat. Assessment of liver function tests (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyl transferase, alkaline phosphatase and total bilirubin) is recommended for all patients prior to initiating Bylvay, with monitoring per standard clinical practice.

For patients with liver function test elevations, more frequent monitoring should be considered.

Assessment of fat-soluble vitamin levels (Vitamins A, D, E) and international normalised ratio (INR) are recommended for all patients prior to initiating Bylvay, with monitoring per standard clinical practice.

Treatment with odevixibat may impact the absorption of fat-soluble medicinal products (see section 4.5).

## 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Transporter-mediated interactions

Odevixibat is a substrate for the efflux transporter P-glycoprotein (P-gp). In adult healthy subjects, co-administration of the strong P-gp inhibitor itraconazole increased the plasma exposure of a single dose of odevixibat 7 200 mcg by approximately 50-60%. This increase is not considered clinically relevant. No other potentially relevant transporter-mediated interactions were identified *in vitro* (see section 5.2).

Cytochrome P450-mediated interactions

*In vitro*, odevixibat did not induce CYP enzymes (see section 5.2).

In *in vitro* studies, odevixibat was shown to be an inhibitor of CYP3A4/5 (see section 5.2).

In adult healthy subjects, concomitant use of odevixibat decreased the area under the curve (AUC) of oral midazolam (a CYP3A4 substrate) by 30% and 1-OH-midazolam exposure by less than 20%, which is not considered clinically relevant.

No interaction studies have been conducted with UDCA and rifampicin.

In an interaction study with a lipophilic combination oral contraceptive containing ethinyl estradiol (EE) (0.03 mg) and levonorgestrel (LVN) (0.15 mg) conducted in adult healthy females, concomitant use of odevixibat had no impact on the AUC of LVN and decreased the AUC of EE by 17%, which is not considered clinically relevant. Interaction studies with other lipophilic medicinal products have not been performed, therefore, an effect on the absorption of other fat-soluble medicinal products cannot be excluded.

In clinical trials, decreased levels of fat-soluble vitamins were observed in some patients receiving odevixibat. Levels of fat-soluble vitamins should be monitored (see section 4.4).

Paediatric population

No interaction studies have been performed in paediatric patients. No differences are expected between the adult and paediatric populations.

## 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should use an effective method of contraception when treated with Bylvay.

Pregnancy

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.

Breast-feeding

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 breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the mother.

Fertility

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).

## 4.7 Effects on ability to drive and use machines

Bylvay has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

## 4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reaction was diarrhoea reported in (7%) of patients.

Tabulated list of adverse reactions

The table lists adverse reactions identified in clinical trials in patients with PFIC aged between 4 months to 25 years of age (median 3 years 7 months).

Adverse reactions are ranked according to system organ class, using the following convention: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100), rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000), very rare (< 1/10 000) and not known (cannot be estimated from the available data).

**Table 3: Frequency of adverse reactions in PFIC patients**

| MedDRA system organ class | Common |
|---|---|
| Gastrointestinal disorders | diarrhoea,<br>abdominal pain[a],<br>diarrhoea haemorrhagic,<br>faeces soft |
| Hepatobiliary disorders | hepatomegaly |

[a]Includes abdominal pain upper

Description of selected adverse reactions

*Gastrointestinal adverse reactions*
Gastrointestinal adverse reactions occurred at a frequency of 11% in patients treated with Bylvay. Adverse reactions of diarrhoea, abdominal pain and faeces soft were of short duration with most events ≤ 5 days in duration; median time to first onset was 16 days. All reports were mild to moderate in severity and non-serious. Two patients experienced an adverse reaction of clinically significant diarrhoea defined as diarrhoea that persisted for 21 or more days without any other aetiology, was severe in intensity, required hospitalisation or was considered an important medical event, or presented with concurrent dehydration requiring treatment with oral or intravenous rehydration and/or other treatment intervention (see section 4.4). Treatment interruption was reported for diarrhoea in 4% of patients and discontinuation of Bylvay due to diarrhoea was reported in 1%.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

## 4.9 Overdose

An overdose may result in symptoms resulting from an exaggeration of the known pharmacodynamic effects of the medicinal product, mainly diarrhoea and gastrointestinal effects.

The maximum dose administered to healthy subjects in clinical trials was odevixibat 10 000 mcg as a single dose, without any adverse consequences.

In the event of an overdose, the patient should be treated symptomatically and supportive measures instituted as required.

# 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

## 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Bile and liver therapy, other drugs for bile therapy, ATC code: A05AX05

Mechanism of action

Odevixibat is a reversible, potent, selective inhibitor of the ileal bile acid transporter (IBAT).

Pharmacodynamic effects

Odevixibat acts locally in the distal ileum to decrease the reuptake of bile acids and increase the clearance of bile acids through the colon, reducing the concentration of bile acids in the serum. The extent of reduction of serum bile acids does not correlate with systemic PK.

Clinical efficacy

The efficacy of Bylvay in patients with PFIC was evaluated in two phase 3 trials. Trial 1 was a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial conducted in 62 patients with a confirmed diagnosis of PFIC Type 1 or Type 2. Patients were randomised 1:1:1 to placebo, or 40 or 120 mcg/kg/day odevixibat and stratified by PFIC Type (1 or 2) and age (6 months to 5 years, 6 to 12 years, and 13 to ≤ 18 years). Patients with pathologic variations of the ABCB11 gene that predict complete absence of the BSEP protein and those with ALT > 10 × ULN or bilirubin > 10 × ULN were excluded. 13% of the patients had prior biliary diversion surgery. Patients completing Trial 1 were eligible to enrol in Trial 2, a 72-week open-label extension trial. The primary endpoint in Trial 1 was the proportion of patients with at least a 70% reduction in fasting serum bile acid levels or who achieved a level ≤ 70 µmol/L at week 24.

The proportion of positive pruritus assessments at the patient level over the 24-week treatment period based on an observer-reported outcome (ObsRO) instrument was a secondary endpoint. A positive pruritus assessment was a score of ≤ 1 or at least 1-point improvement from baseline. Pruritus assessments were conducted in the morning and evening using a 5-point scale (0-4). Additional secondary endpoints included changes from baseline to end of treatment in growth, sleep parameters (per ObsRO) and ALT.

Median (range) age of patients in Trial 1 was 3.2 (0.5 to 15.9) years; 50% were male and 84% were white. 27% of patients had PFIC Type 1 and 73% had PFIC Type 2. At baseline, 81% of patients were treated with UDCA, 66% with rifampicin, and 89% with UDCA and/or rifampicin. Baseline hepatic impairment per Child-Pugh classification was mild in 66% and moderate in 34% of patients. Baseline mean (SD) eGFR was 164 (30.6) mL/min/1.73 m². Baseline mean (SD) ALT, AST and bilirubin levels were 99 (116.8) U/L, 101 (69.8) U/L, and 3.2 (3.57) mg/dL, respectively. Baseline mean (SD) pruritus score (range: 0-4) and serum bile acids levels were similar in odevixibat-treated patients (2.9 [0.089] and 252.1 [103.0] µmol/L, respectively) and placebo-treated patients (3.0 [0.143] and 247.5 [101.1] µmol/L, respectively).

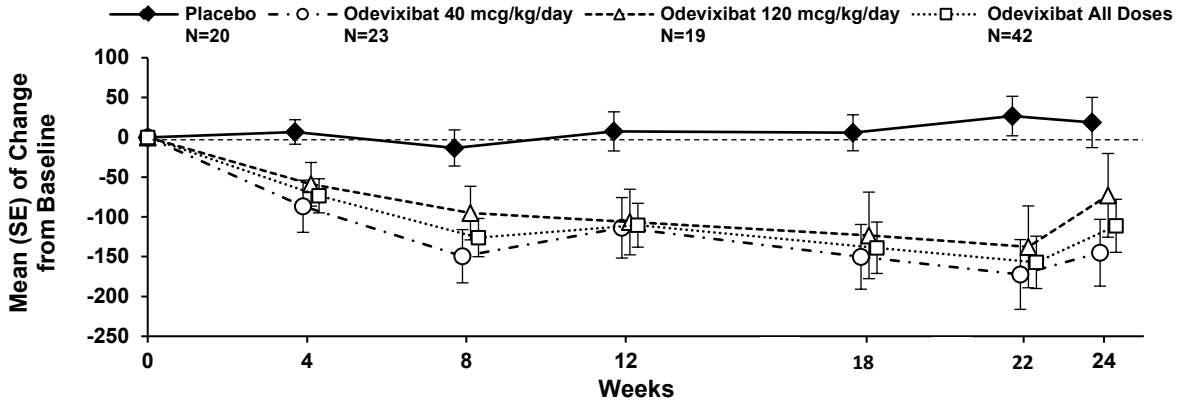
Table 4 presents the results of the comparison of the key efficacy results in Trial 1 between odevixibat and placebo. These data are displayed graphically over the 24-week treatment period in Figure 1 (serum bile acids) and Figure 2 (scratching scores).

**Table 4: Comparison of key efficacy results for odevixibat vs. placebo over the 24-week treatment period in patients with PFIC in trial 1**

| Efficacy endpoint | Placebo (N=20) | Odevixibat | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 40 mcg/kg/day (N=23) | 120 mcg/kg/day (N=19) | Total (N=42) |
| **Proportion of patients with reduction in serum bile acids at end of treatment** | | | | |
| n (%)<br>(95% CI) | 0<br>(0.00, 16.84) | 10 (43.5)<br>(23.19, 65.51) | 4 (21.1)<br>(6.05, 45.57) | 14 (33.3)<br>(19.57, 49.55) |
| Difference in proportion vs. placebo<br>(95% CI) | | 0.44<br>(0.22, 0.66) | 0.21<br>(0.02, 0.46) | 0.33<br>(0.09, 0.50) |
| One-sided p-value[a] | | 0.0015 | 0.0174 | 0.0015 |
| **Proportion of positive pruritus assessments over the treatment period** | | | | |
| Proportion | 28.74 | 58.31 | 47.69 | 53.51 |
| Difference in proportion (SE) vs. placebo (95% CI)[b] | | 28.23 (9.18)<br>(9.83, 46.64) | 21.71 (9.89)<br>(1.87, 41.54) | 24.97 (8.24)<br>(8.45, 41.49) |

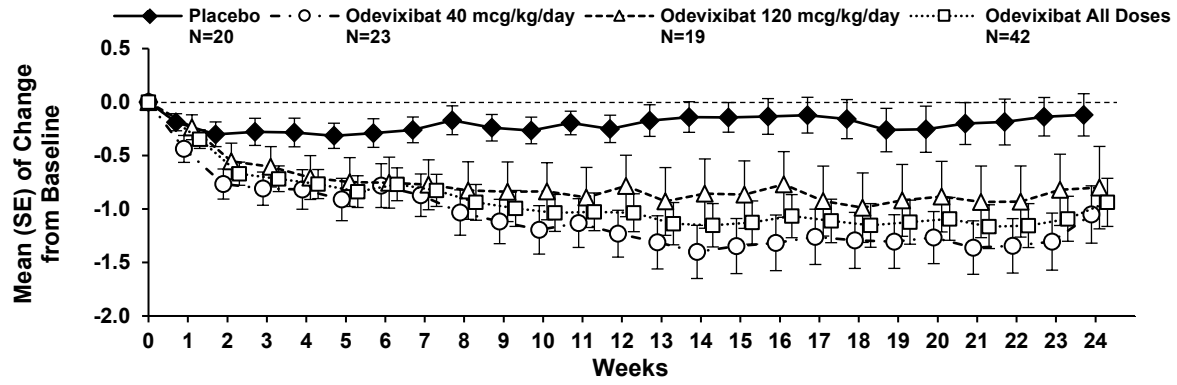
[a]Based on Cochran Mantel Haenszel test stratified by PFIC Type. P-values for the dose groups are adjusted for multiplicity.
[b]Based on least squares means from an analysis of covariance model with daytime and night-time baseline pruritus scores as covariates and treatment group and stratification factors (PFIC Type and age category) as fixed effects.

**Figure 1: Mean (±SE) change from baseline in serum bile acid concentration (µmol/L) over time**




| Number of Patients | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 20 | 20 | 18 | 17 | 16 | 12 | 11 |
| 40 mcg/kg/day | 23 | 21 | 21 | 20 | 15 | 14 | 17 |
| 120 mcg/kg/day | 19 | 19 | 16 | 16 | 11 | 11 | 15 |
| All doses | 42 | 40 | 37 | 36 | 26 | 25 | 32 |

**Figure 2: Mean (±SE) change from baseline in pruritus (scratching) severity score over time**




| Number of Patients | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 18 | 18 | 17 | 17 | 17 | 16 | 15 | 15 | 15 | 13 | 12 |
| 40 mcg/kg/day | 23 | 23 | 23 | 23 | 23 | 23 | 23 | 22 | 22 | 23 | 23 | 23 | 23 | 19 | 19 | 19 | 19 | 20 | 19 | 18 | 19 | 19 | 19 | 17 |
| 120 mcg/kg/day | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 18 | 18 | 18 | 18 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 15 | 14 |
| All doses | 42 | 42 | 42 | 42 | 42 | 42 | 42 | 41 | 41 | 41 | 41 | 41 | 41 | 35 | 35 | 35 | 35 | 36 | 35 | 34 | 35 | 35 | 34 | 31 |

In line with the results for reduction of pruritus (scratching), odevixibat reduced the percentage of days the patient required soothing, and patients less often required help falling asleep and had fewer days needing to sleep with a caregiver. Treatment with odevixibat also led to improvements from baseline in liver function test results (Table 5). The effect of odevixibat on growth parameters over 24 weeks is also presented.

**Table 5: Comparison of efficacy results for growth and hepatic biochemical parameters for odevixibat vs. placebo over the 24-week treatment period in patients with PFIC in trial 1**

| Efficacy endpoint | Placebo (N=20) | Odevixibat | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 40 mcg/kg/day (N=23) | 120 mcg/kg/day (N=19) | Total (N=42) |
| **Alanine aminotransferase (U/L) (mean [SE])** | | | | |
| Baseline | 76.9 (12.57) | 127.7 (34.57) | 89.1 (19.95) | 110.2 (20.96) |
| Change to Week 24 | 3.7 (4.95) | -27.9 (17.97) | -25.3 (22.47) | -26.7 (13.98) |
| Mean difference vs. placebo (95% CI)[a] | | -14.8 (16.63) (-48.3, 18.7) | -14.9 (17.25) (-49.6, 19.9) | -14.8 (15.05) (-45.1, 15.4) |
| **Aspartate aminotransferase (U/L) (mean [SE])** | | | | |
| Baseline | 90.2 (11.59) | 114.2 (17.24) | 96.0 (16.13) | 106.0 (11.87) |
| Change to Week 24 | 4.7 (5.84) | -36.7 (12.21) | -27.0 (19.42) | -32.1 (11.02) |
| **Total bilirubin (µmol/L) (mean [SE])** | | | | |
| Baseline | 53.3 (12.97) | 52.2 (10.13) | 57.0 (18.05) | 54.4 (9.75) |
| Change to Week 24 | -9.6 (15.16) | -23.7 (9.23) | -19.3 (13.62) | -21.7 (7.92) |
| **Height z-scores (mean [SE])** | | | | |
| Baseline | -2.26 (0.34) | -1.45 (0.27) | -2.09 (0.37) | -1.74 (0.23) |
| Change to Week 24 | -0.16 (0.10) | 0.05 (0.11) | 0.00 (0.16) | 0.03 (0.09) |
| Mean difference vs. placebo (95% CI)[a] | | 0.32 (0.16) (0.00, 0.65) | 0.15 (0.17) (-0.18, 0.48) | 0.24 (0.14) (-0.05, 0.53) |
| **Weight z-scores (mean [SE])** | | | | |
| Baseline | -1.52 (0.32) | -0.74 (0.27) | -1.19 (0.35) | -0.94 (0.21) |
| Change to Week 24 | 0.10 (0.10) | 0.29 (0.11) | 0.15 (0.12) | 0.22 (0.08) |
| Mean difference vs. placebo (95% CI)[a] | | 0.28 (0.14) (-0.01, 0.57) | 0.08 (0.15) (-0.22, 0.37) | 0.18 (0.13) (-0.08, 0.44) |

[a]Based on least squares means from a mixed model for repeated measures (MMRM) with baseline value as a covariate, and treatment group, visit, treatment-by-visit interaction, treatment-by-baseline interaction and stratification factors (PFIC type and age category) as fixed effects.

Trial 2 is an interim cut of data from an ongoing 72-week open-label extension trial in PFIC patients treated with Bylvay 120 mcg/kg/day. The 79 patients (PFIC1 [22%], PFIC2 [51%], PFIC3 [5%] or PFIC6 [1%]) treated with 120 mcg/kg/day for up to 48 weeks experienced a durable effect on serum bile acids reduction, improvement in pruritus score, ALT, AST and total bilirubin. Across the 79 patients, 45 had assessments on or after 48 weeks of treatment with odevixibat, including 13, 30, 1 and 1 patients with PFIC1, PFIC2, PFIC3, and PFIC6, respectively; 9, 21, 4, and 0 patients, respectively, had not reached 48 weeks of treatment and were ongoing at the data cut-off. Overall, 7 patients with PFIC2 had discontinued prior to 48 weeks of treatment with odevixibat. Improvements in z-scores for height and weight indicate an enhanced growth velocity and the potential for catch-up growth in actively growing children.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Bylvay in paediatric population less than 6 months; see section 4.2 for information on paediatric use.

Exceptional circumstances

This medicinal product has been authorised under 'Exceptional Circumstances'. This means that due to the rarity of the disease it has not been possible to obtain complete information on this medicinal product. The European Medicines Agency will review any new information which may become available every year and this SmPC will be updated as necessary.

## 5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Odevixibat is minimally absorbed following oral administration; absolute bioavailability data in humans are not available, and estimated relative bioavailability is < 1%. Peak odevixibat plasma concentration ($C_{max}$) is reached within 1 to 5 hours. Simulated $C_{max}$ values in a paediatric PFIC patient population for the 40 and 120 mcg/kg/day doses are 0.211 ng/mL and 0.623 ng/mL, respectively, and AUC values were 2.26 ng × h/mL and 5.99 ng × h/mL, respectively. There is minimal accumulation of odevixibat following once-daily dosing.

*Effect of food*
Systemic exposure of odevixibat does not predict efficacy. Therefore, no dose adjustment for food effects is considered necessary. Concomitant administration of a high-fat meal (800 - 1 000 calories with approximately 50% of total caloric content of the meal from fat) resulted in decreases of approximately 72% and 62% in $C_{max}$ and $AUC_{0-24}$, respectively, compared to administration under fasted conditions. When odevixibat was sprinkled on apple sauce, decreases of approximately 39% and 36% in $C_{max}$ and $AUC_{0-24}$, respectively, were observed compared to administration under fasted conditions. Taking into account the lack of PK/PD relationship and need for sprinkling the odevixibat capsule contents on food for younger children, odevixibat can be administered with food.

Distribution

Odevixibat is more than 99% bound to human plasma proteins. The mean body weight adjusted apparent volumes of distribution (V/F) in paediatric patients for the 40 and 120 mcg/kg/day dose regimens are 40.3 and 43.7 L/kg, respectively.

Biotransformation

Odevixibat is minimally metabolised in humans.

Elimination

Following administration of a single oral dose of 3 000 mcg of radiolabeled odevixibat in healthy adults, the average percent recovery of the administered dose was 82.9% in faeces; less than 0.002% was recovered in the urine. More than 97% of faecal radioactivity was determined to be unchanged odevixibat.

The mean body weight normalised apparent total clearances CL/F in paediatric patients for the 40 and 120 mcg/kg/day dose regimens are 26.4 and 23.0 L/kg/h, respectively, and the mean half-life is approximately 2.5 hours.

Linearity/non-linearity

The $C_{max}$ and $AUC_{0-t}$ increase with increasing doses in a dose-proportional manner; however due to the high interindividual variability of approximately 40%, it is not possible to estimate the dose proportionality accurately.

*Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship(s)*
Consistent with the mechanism and site of action of odevixibat in the gastrointestinal tract no relationship between systemic exposure and clinical effects is observed. Also, no dose-response relationship could be established for the investigated dose range 10-200 mcg/kg/day and the PD parameters C4 and FGF19.

Special populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of odevixibat were observed based on age, sex or race.

*Hepatic impairment*
The majority of patients with PFIC presented with some degree of hepatic impairment because of the disease. Hepatic metabolism of odevixibat is not a major component of the elimination of odevixibat. Analysis of data from a placebo-controlled study in patients with PFIC Types 1 and 2 did not demonstrate a clinically important impact of mildly impaired hepatic function (Child Pugh A) on the pharmacokinetics of odevixibat. Although, body weight adjusted CL/F values were lower and body weight adjusted V/F values were larger in paediatric patients with PFIC with Child Pugh B compared to healthy subjects, the safety profile was comparable between the patient groups. Patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) have not been studied.

*Renal impairment*
There are no clinical data in patients with renal impairment, but the impact of renal impairment is expected to be small due to low systemic exposure and odevixibat is not excreted in urine.

*In vitro* studies

In *in vitro* studies, odevixibat did not inhibit CYPs 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 or 2D6 at clinically relevant concentrations, but was shown to be an inhibitor of CYP3A4/5.

Odevixibat does not inhibit the transporters P-gp, breast cancer resistance protein (BCRP), organic anion transporter (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), organic cation transporter (OCT2), multidrug and toxin extrusion transporter (MATE1 or MATE2-K).

Odevixibat is not a BCRP substrate.

## 5.3 Preclinical safety data

Adverse reactions not observed in clinical trials, but seen in animals at exposure levels similar to clinical exposure levels and with possible relevance to clinical use were as follows:

Reproductive and developmental toxicity

In pregnant New Zealand White rabbits, early delivery/abortion was observed in two rabbits receiving odevixibat during the period of foetal organogenesis at an exposure multiple of ≥ 2.3 of the anticipated clinical exposure (based on total plasma odevixibat $AUC_{0-24}$). Reductions in maternal body weight and food consumption were noted in all dose groups (transient at the exposure multiple 1.1 of the anticipated dose).

Starting from the exposure multiple of 1.1 of the clinical human exposure (based on total plasma odevixibat $AUC_{0-24}$), 7 foetuses (1.3% of all foetuses from odevixibat exposed does) in all dose groups were found to have cardiovascular defects (i.e. ventricular diverticulum, small ventricle and dilated aortic arch). No such malformations were observed when odevixibat was administered to pregnant rats. Because of the findings in rabbits, an effect of odevixibat on cardiovascular development cannot be excluded.

Odevixibat had no effect on the reproductive performance, fertility, embryo-foetal development, or prenatal/postnatal development studies in rats at the exposure multiple of 133 of the anticipated clinical exposure (based on total plasma odevixibat $AUC_{0-24}$), including juveniles (exposure multiple of 63 of the anticipated human exposure).

There is insufficient information on the excretion of odevixibat in animal milk.

The presence of odevixibat in breast milk was not measured in animal studies. Exposure was demonstrated in the pups of lactating dams in the pre- and post-natal developmental toxicity study with rats (3.2-52.1% of the odevixibat plasma concentration of the lactating dams). It is therefore possible that odevixibat is present in breast milk.

## 6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

### 6.1 List of excipients

Capsule content

Microcrystalline cellulose
Hypromellose Ph.Eur

Capsule shell

*Bylvay 200 mcg and 600 mcg hard capsules*
Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Yellow iron oxide (E172)

*Bylvay 400 mcg and 1 200 mcg hard capsules*
Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Yellow iron oxide (E172)
Red iron oxide (E172)

Printing ink

Shellac Ph.Eur
Propylene glycol
Black iron oxide (E172)

### 6.2 Incompatibilities

Not applicable.

### 6.3 Shelf life

3 years

### 6.4 Special precautions for storage

Store in the original package in order to protect from light. Do not store above 25 °C.

### 6.5 Nature and contents of container

High-density polyethylene (HDPE) bottle with a tamper evident, child resistant polypropylene closure.
Pack size: 30 hard capsules

### 6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

## 7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
France

## 8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1566/001
EU/1/21/1566/002
EU/1/21/1566/003
EU/1/21/1566/004

## 9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 16 July 2021

## 10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

## SmPC の和訳概要

4.1 項～4.9 項までの和訳を以下に示す。

## 4.1　効能又は効果

Bylvay は、生後 6 ヵ月以上の進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）患者の治療を適応とする（4.4 項及び 5.1 項参照）。

## 4.2　用法及び用量

PFIC の管理に経験のある医師が、投与を開始、監視すること。

用量

通常、odevixibat として 40 µg/kg を 1 日 1 回午前中に経口投与する。なお、本剤は食事と一緒に服用できるが、食事と一緒に服用しなくてもよい。

1 日総投与量 40 µg/kg に相当するカプセル製剤別のカプセル数（体重換算）を表 1 に示す。

**表 1　1 日総投与量 40 µg/kg に必要な本剤のカプセル数**

| **体重（kg）** | **200 µgカプセル数** | | **400 µgカプセル数** |
|---|---|---|---|
| 4～7.5 未満 | **1** | 又は | N/A |
| 7.5～12.5 未満 | **2** | 又は | 1 |
| 12.5～17.5 未満 | **3** | 又は | N/A |
| 17.5～25.5 未満 | **4** | 又は | 2 |
| 25.5～35.5 未満 | 6 | 又は | **3** |
| 35.5～45.5 未満 | 8 | 又は | **4** |
| 45.5～55.5 未満 | 10 | 又は | **5** |
| 55.5 以上 | 12 | 又は | **6** |

表中の**太字**は、服用の容易性（推定）に基づく推奨カプセル製剤／数を示している。

*用量漸増*

本剤投与開始後、そう痒の改善及び血清中胆汁酸濃度の低下が徐々に認められることがある。3 ヵ月間の継続投与後に十分な臨床効果が得られない場合は、120 µg/kg/日に増量することができる（4.4 項参照）。

1 日総投与量 120 µg/kg に相当するカプセル製剤別のカプセル数（体重換算）を表 2 に示す。なお、1 日の最大投与量は 7,200 µg/日である。

**表 2　1 日総投与量 120 µg/kg に必要な本剤のカプセル数**

| **体重（kg）** | **600 µgカプセル数** | | **1200 µgカプセル数** |
|---|---|---|---|
| 4～7.5 未満 | **1** | 又は | N/A |
| 7.5～12.5 未満 | **2** | 又は | 1 |

| 体重（kg） | 600 μgカプセル数 | | 1200 μgカプセル数 |
|---|---|---|---|
| 12.5～17.5 未満 | **3** | 又は | N/A |
| 17.5～25.5 未満 | **4** | 又は | 2 |
| 25.5～35.5 未満 | 6 | 又は | **3** |
| 35.5～45.5 未満 | 8 | 又は | **4** |
| 45.5～55.5 未満 | 10 | 又は | **5** |
| 55.5 以上 | 12 | 又は | **6** |

表中の**太字**は、服用の容易性（推定）に基づく推奨カプセル製剤／数を示している。

本剤を 6 ヵ月間毎日継続投与しても治療効果が認められない患者は代替治療を検討すること。

*飲み忘れた場合*

本剤の服用を忘れた場合は、1 日 1 回を超えないように、忘れた 1 回分をできるだけ早く服用すること。

*特別な集団*

*腎機能障害*

軽度又は中等度の腎機能障害患者への用量調整は必要ない。

中等度又は重度の腎機能障害患者又は血液透析を必要とする末期腎不全（ESRD）患者での使用経験はない（5.2 項参照）。

*肝機能障害*

軽度又は中等度の肝機能障害患者への用量調整は必要ない（5.1 項及び 5.2 項参照）。

重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を合併する PFIC 患者に関するデータは得られていない。これらの患者に本剤を投与する場合、副作用の追加モニタリングが必要になる場合がある（4.4 項参照）。

*小児患者*

生後 6 ヵ月未満の小児患者に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。利用可能なデータはない。

投与方法

本剤は経口製剤である。午前中に服用すること。本剤は食事と一緒に服用できるが、食事と一緒に服用しなくてもよい（5.2 項参照）。

200 μg 及び 600 μg 製剤はカプセルが大きいため、カプセルを開けて食物や液体に振りかけることを想定しているが、そのまま飲み込んでもよい。

400 μg 及び 1,200 μg 製剤はカプセルが小さいため、そのまま飲み込むことを想定しているが、カプセルを開けて食物や液体に振りかけてもよい。

カプセルをそのまま飲み込む場合は、午前中にコップ 1 杯の水とともに服用するよう患者を指導すること。

*柔らかい食物での投与*

カプセルを開封して柔らかい食物に振りかける場合は、患者に以下を指導すること。

- ボウル状の容器に柔らかい食物（ヨーグルト、リンゴソース、オートミール粥、バナナピューレ、ニンジンピューレ、チョコレート味のプリン、ライスプディング）を少量（30 mL 又は大さじ 2 杯）入れる。食物は室温以下にする。
- カプセルの両端を水平に保持し、反対方向にねじって外し、柔らかい食物を入れた容器内にカプセル内容物（ペレット）を空ける。カプセルを軽く叩いて、ペレットをすべて出す。
- 1 回の投与で複数のカプセルが必要な場合は、上記の手順を繰り返す。
- スプーンで柔らかい食物と軽く混ぜる。
- 混ぜたらすぐに全量を服用する。混ぜたものを保存して後で使用しないこと。
- 服用後はコップ 1 杯の水を摂取する。
- 空になったカプセルの外殻はすべて廃棄する。

*液体での投与（経口シリンジの使用が必要）*

カプセルを開封して液体に振りかける場合は、介護者に以下を指導すること。

- カプセルの両端を水平に保持し、反対方向にねじって外し、小さな混合カップ内にペレットを空ける。カプセルを軽く叩いて、ペレットをすべて出す。
- 1 回の投与で複数のカプセルが必要な場合は、上記の手順を繰り返す。
- 小さじ 1 杯（5 mL）の年齢に応じた液体（例えば、母乳、乳児用調製粉乳、水）を加える。ペレットを完全に湿らせるために約 5 分間液体の中に放置する（ペレットは溶解しない）。
- 5 分後、経口シリンジの先端を混合カップに完全に入れる。シリンジのプランジャーをゆっくりと引き上げて、液体／ペレット混合物をシリンジに吸い上げる。再びゆっくりとプランジャーを押し下げて、液体／ペレット混合物を混合カップに戻す。これを 2〜3 回繰り返して、ペレットが液体に完全に混合されるようにする（ペレットは溶解しない）。
- シリンジのプランジャーを引いて、シリンジに内容物全体を吸い上げる。
- シリンジの先端を舌と口の側面の間に入れ、プランジャーを静かに押し下げて、液体／ペレット混合物を舌と口の側面の間に噴出させる。喉の奥に液体／ペレットを噴出させないこと。嘔吐や窒息を引き起こす可能性がある。
- 混合物が混合カップに残っている場合は、全量が投与されるまで上記の手順を繰り返す。混ぜたものを保存して後で使用しないこと。
- 投与後、母乳、乳児用調製粉乳又はその他の年齢に応じた液体を摂取する。
- 空になったカプセルの外殻はすべて廃棄する。

## 4.3　禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に示す添加剤のいずれかに対し過敏症のある患者。

## 4.4　特別な警告及び使用上の注意

本剤の作用機序には、胆汁酸の腸肝循環及び毛細胆管への胆汁酸塩輸送が維持されることが必要である。消化管運動又は毛細胆管への胆汁酸塩輸送を含む胆汁酸の腸肝循環のいずれかを障害する病態、薬剤又は外科的処置は、本剤の有効性を低下させる可能性がある。このため、胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）蛋白が機能しないか完全に欠如している PFIC 2 型患者（サブタイプが BSEP3 である患者）は、本剤に反応しないおそれがある。

PFIC 1 型及び 2 型以外のサブタイプに関する本剤の臨床データは限られているか、得られていない。

重度肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者については検討していない（5.2 項参照）。重度肝機能障害患者には、定期的な肝機能検査を考慮すること。

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。下痢は脱水症状を引き起こす可能性がある。下痢の症状が認められる間は、十分な水分補給ができるよう患者を定期的にモニタリングすること（4.8 項参照）。

臨床試験において、本剤を投与された患者の一部に肝機能検査値の上昇が認められた。本剤の投与開始前に、すべての患者に対して、肝機能検査（アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン）を評価し、標準的な臨床診療に従ってモニタリングすることが望ましい。

肝機能検査値の上昇が認められる患者には、モニタリングを頻回に実施することを考慮すること。

本剤の投与開始前に、すべての患者に対して、脂溶性ビタミン値（ビタミン A、D、E）及び国際標準比（INR）を評価し、標準的な臨床診療に従ってモニタリングすることが望ましい。

本剤の投与により、脂溶性医薬品の吸収が影響を受ける可能性がある（4.5 項参照）。

## 4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

トランスポーターを介した相互作用

Odevixibat は、排出トランスポーターP-糖蛋白（P-gp）の基質である。健康成人被験者を対象に、odevixibat 7,200 μg を単回投与し、強力な P-gp 阻害剤イトラコナゾールを併用投与したとき、odevixibat の血漿中曝露量を約 50～60%増加させた。この増加は臨床的に重要ではないと考えられる。

その他重要と考えられるトランスポーターを介した相互作用は in vitro では確認されなかった（5.2 項参照）。

チトクローム P450 を介した相互作用

本剤は、in vitro で CYP 酵素を誘導しなかった（5.2 項参照）。

本剤は、in vitro 試験で CYP3A4/5 の阻害剤であることが示された（5.2 項参照）。

健康成人被験者を対象に、odevixibat に経口ミダゾラム（CYP3A4 の基質）を併用投与したとき、ミダゾラムの曲線下面積（AUC）を 30%減少させ、1-OH-ミダゾラムの曝露量を 20%未満減少させた。この変化は臨床的に重要ではないと考えられる。

UDCA（ウルソデオキシコール酸）及びリファンピシンとの薬物相互作用試験は実施されていない。

健康成人女性を対象に実施した脂溶性経口避妊薬［エチニルエストラジオール（EE；0.03 mg）及びレボノルゲストレル（LVN；0.15 mg）を含有］との併用による薬物相互作用試験で、本剤を併用投与したとき、LVN の AUC に影響は認められず、EE の AUC は 17%減少したが、この変化は臨床的に重要ではないと考えられる。その他の脂溶性製剤との薬物相互作用試験は実施されていないため、他の脂溶性製剤の吸収に及ぼす影響は除外できない。

臨床試験において、本剤を投与された一部の患者で脂溶性ビタミンレベルの低下が認められた。脂溶性ビタミン濃度をモニタリングすること（4.4 項参照）。

小児患者

小児患者を対象とした薬物相互作用試験は実施されていない。成人患者と小児患者の間に差はないと推定される。

## 4.6　受胎能、妊娠及び授乳

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は、本剤の投与中、有効な避妊法を用いて避妊すること。

妊娠

妊婦に対する本剤の使用に関するデータは限られているか、得られていない。動物試験では、本剤の生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。妊娠中及び避妊法を使用していない妊娠可能な女性に、本剤の使用は推奨されない。

授乳

本剤又は代謝物のヒト乳汁中への移行は不明である。本剤の動物乳汁中への移行に関する情報は不十分である（5.3 項参照）。

新生児・乳児に対するリスクは除外できない。子供に対する母乳育児の利益及び母親に対する治療の利益を考慮し、授乳を中止するか、又は本剤による治療を中止又は中断するか判断すること。

受胎能

ヒトの受胎能に関するデータは得られていない。動物試験では、受胎能又は生殖能に対する直接又は間接的な影響は認められていない（5.3 項参照）。

## 4.7　運転及び機械操作能力に対する影響

自動車の運転及び機械操作能力に影響を及ぼさないか、又はごくわずかである。

## 4.8　好ましくない作用

安全性プロファイルの概要

もっともよく認められる副作用は下痢（7%）である。

副作用の一覧表

生後 4 ヵ月から 25 歳（中央値 3 歳 7 ヵ月）の PFIC 患者を対象とした臨床試験で認められた副作用を以下の表に示す。

副作用は、器官別大分類に従って、以下の発現頻度ごとに分類した［極めて高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、極めてまれ（1/10,000 未満）、及び不明（利用可能なデータから推定不能）］。

**表 3　PFIC 患者の副作用発現頻度**

| MedDRA の器官別大分類 | 高頻度の副作用 |
|---|---|
| 胃腸障害 | 下痢、<br>腹痛 [a]、<br>血性下痢、<br>軟便 |
| 肝胆道系障害 | 肝腫大 |

a　上腹部痛を含む

特定の副作用に関する説明

*胃腸障害の副作用*

本剤投与例の 11%に、胃腸障害の副作用が発現した。下痢、腹痛及び軟便の持続期間は短く、ほとんどの事象で 5 日以内であった。副作用の初回発現までの期間は 16 日（中央値）であった。報告された事象はいずれも、重症度は軽度から中等度で、非重篤であった。臨床的に重要な下痢が 2 例に認められた（以下のいずれかに該当する場合、臨床的に重要な下痢と定義：他の病因を伴わず 21 日間以上持続する；重症度が重度である；入院を必要とする又は重要な医学的事象とみなされる；経口又は静脈内補水もしくは他の治療介入による治療を必要とする脱水を併発する）（4.4 項参照）。下痢による副作用で、4%の患者が本剤の投与を中断し、1%の患者が本剤の投与を中止した。

副作用が疑われる場合の報告

本剤の承認後に副作用が疑われる場合にはその報告が重要である。これにより、本剤のベネフィット・リスクバランスを継続的にモニタリングすることが可能となる。医療従事者は、副作用が疑われる場合、付録 V に記載の国別報告システム経由で、すべて報告すること。

## 4.9　過量投与

過量投与により、本剤の既知の薬力学的効果が過剰に発揮され、主に下痢やその他の胃腸への作用が発現するおそれがある。

臨床試験で健康被験者に投与された本剤の最大用量は 10,000 μg の単回投与で、有害な影響は認められなかった。

過量投与の場合、患者に症状に応じた対症療法を行い、必要に応じて支持療法を行うこと。

**ANNEX I**

**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

KAYFANDA 200 microgram hard capsules
KAYFANDA 400 microgram hard capsules
KAYFANDA 600 microgram hard capsules
KAYFANDA 1 200 microgram hard capsules

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

KAYFANDA 200 mcg hard capsules

Each hard capsule contains odevixibat sesquihydrate equivalent to 200 micrograms odevixibat.

KAYFANDA 400 mcg hard capsules

Each hard capsule contains odevixibat sesquihydrate equivalent to 400 micrograms odevixibat.

KAYFANDA 600 mcg hard capsules

Each hard capsule contains odevixibat sesquihydrate equivalent to 600 micrograms odevixibat.

KAYFANDA 1 200 mcg hard capsules

Each hard capsule contains odevixibat sesquihydrate equivalent to 1 200 micrograms odevixibat.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule

KAYFANDA 200 mcg hard capsules

Size 0 capsule (21.7 mm × 7.64 mm) with ivory opaque cap and white opaque body; imprinted “A200” with black ink.

KAYFANDA 400 mcg hard capsules

Size 3 capsule (15.9 mm × 5.82 mm) with orange opaque cap and white opaque body; imprinted “A400” with black ink.

KAYFANDA 600 mcg hard capsules

Size 0 capsule (21.7 mm × 7.64 mm) with ivory opaque cap and body; imprinted “A600” with black ink.

KAYFANDA 1 200 mcg hard capsules

Size 3 capsule (15.9 mm × 5.82 mm) with orange opaque cap and body; imprinted “A1200” with black ink.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

KAYFANDA is indicated for the treatment of cholestatic pruritus in Alagille syndrome (ALGS) in patients aged 6 months or older (see sections 4.4 and 5.1).

### 4.2 Posology and method of administration

Treatment must be initiated and supervised by physicians experienced in the management of ALGS.

Posology

The recommended dose of odevixibat is 120 mcg/kg administered orally once daily in the morning. Odevixibat can be taken with or without food.

Table 1 shows the strength and number of capsules that should be administered daily based on body weight to approximate a 120 mcg/kg/day dose, with a maximum daily dose of 7 200 mcg per day.

**Table 1: Number of odevixibat capsules needed to achieve the nominal dose of 120 mcg/kg/day**

| Body weight (kg) | Total mcg dose | Number of 600 mcg capsules | | Number of 1 200 mcg capsules |
|---|---|---|---|---|
| 4 to < 7.5 | 600 | **1** | or | Not applicable (N/A) |
| 7.5 to < 12.5 | 1 200 | **2** | or | 1 |
| 12.5 to < 17.5 | 1 800 | **3** | or | N/A |
| 17.5 to < 25.5 | 2 400 | **4** | or | 2 |
| 25.5 to < 35.5 | 3 600 | 6 | or | **3** |
| 35.5 to < 45.5 | 4 800 | 8 | or | **4** |
| 45.5 to < 55.5 | 6 000 | 10 | or | **5** |
| ≥ 55.5 | 7 200 | 12 | or | **6** |

Capsule strength/number in **bold** is recommended based on predicted ease of administration. If necessary, any of the four capsule strengths can be combined as needed to achieve the nominal dose.

*Dose reduction*
Dose reduction to 40 mcg/kg/day may be considered if tolerability issues (diarrhoea that lasts ≥ 3 days, is considered severe, or requires IV hydration (see section 4.4)) occur in the absence of other causes. Once tolerability issues stabilise, the dose should be increased to 120 mcg/kg/day.

Table 2 shows the strength and number of capsules that should be administered daily based on body weight to approximate a 40 mcg/kg/day dose.

**Table 2: Number of odevixibat capsules needed to achieve the nominal dose of 40 mcg/kg/day**

| Body weight (kg) | Total mcg dose | Number of 200 mcg capsules | | Number of 400 mcg capsules |
|---|---|---|---|---|
| 4 to < 7.5 | 200 | **1** | or | N/A |
| 7.5 to < 12.5 | 400 | **2** | or | 1 |
| 12.5 to < 17.5 | 600 | **3** | or | N/A |
| 17.5 to < 25.5 | 800 | **4** | or | 2 |
| 25.5 to < 35.5 | 1 200 | 6 | or | **3** |
| 35.5 to < 45.5 | 1 600 | 8 | or | **4** |
| 45.5 to < 55.5 | 2 000 | 10 | or | **5** |
| ≥ 55.5 | 2 400 | 12 | or | **6** |

Capsule strength/number in **bold** is recommended based on predicted ease of administration. If necessary, any of the four capsule strengths can be combined as needed to achieve the nominal dose.

Alternative treatment should be considered in patients for whom no treatment benefit can be established following 6 months of continuous daily treatment with odevixibat.

*Missed doses*
If a dose of odevixibat is missed, the patient should take the forgotten dose as soon as possible without exceeding one dose per day.

*Renal impairment*
No dose adjustment is required for patients with mild renal impairment.

There are no available clinical data for the use of odevixibat in patients with moderate or severe renal impairment or end-stage renal disease (ESRD) requiring haemodialysis. However, due to the minimal plasma concentrations and negligible renal excretion, no dose adjustment is required for these patients (see section 5.2).

*Hepatic impairment*
No dose adjustment is required for patients with mild or moderate hepatic impairment (see sections 5.1 and 5.2).

Odevixibat has not been sufficiently studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C). Due to minimal absorption, no dose adjustment is required. Close monitoring, however, is advised for patients with end-stage liver disease or progression to decompensation (see section 4.4).

*Paediatric population*
The safety and the efficacy of odevixibat in children aged less than 6 months have not been established. No data are available.

Method of administration

KAYFANDA is for oral use. To be taken with or without food in the morning (see section 5.2).

The larger 200 mcg and 600 mcg capsules are intended to be opened and sprinkled on food or in a liquid but may be swallowed whole.

The smaller 400 mcg and 1 200 mcg capsules are intended to be swallowed whole but may be opened and sprinkled on food or in a liquid.

If the capsule is to be swallowed whole, the patient should be instructed to take it with a glass of water in the morning.

*Administration in soft foods*
For capsules to be opened and sprinkled on soft food, the patient/caregiver should be instructed to:
- place a small quantity (30 mL/2 tablespoons) of soft food (yoghurt, apple sauce, oatmeal porridge, banana puree, carrot puree, chocolate-flavoured pudding or rice pudding) in a bowl. The food should be at or below room temperature.
- hold the capsule horizontally at both ends, twist in opposite directions and pull apart to empty the pellets into the bowl of soft food. The capsule should be gently tapped to ensure that all pellets will come out.
- repeat the previous step if the dose requires more than one capsule.
- gently mix the pellets with a spoon into the soft food.
- administer the entire dose immediately after mixing. Do not store the mixture for future use.
- drink a glass of water following the dose.

- dispose of all empty capsule shells.

*Administration in liquids (requires use of an oral syringe)*
For capsules to be opened and sprinkled in a liquid, the patient/caregiver should be instructed to:
- hold the capsule horizontally at both ends, twist in opposite directions and pull apart to empty the pellets into a small mixing cup. The capsule should be gently tapped to ensure that all pellets will come out.
- repeat the previous step if the dose requires more than one capsule.
- add 1 teaspoon (5 mL) of an age-appropriate liquid (for example, breast milk, infant formula, or water). Let the pellets sit in the liquid for approximately 5 minutes to allow complete wetting (pellets will not dissolve).
- after 5 minutes, place the tip of the oral syringe completely into the mixing cup. Pull the plunger of the syringe up slowly to withdraw the liquid/pellet mixture into the syringe. Gently push the plunger down again to expel the liquid/pellet mixture back into the mixing cup. Repeat this 2 to 3 times to ensure complete mixing of the pellets into the liquid (pellets will not dissolve).
- withdraw the entire contents into the syringe by pulling the plunger on the end of the syringe.
- place the tip of the syringe into the front of the child's mouth between the tongue and the side of the mouth, and then gently push the plunger down to squirt the liquid/pellet mixture between the child's tongue and the side of the mouth. Do not squirt liquid/pellet in the back of the child's throat because this could cause gagging or choking.
- if any pellet/liquid mixture remains in the mixing cup, repeat the previous step until the entire dose has been administered. The mixture is not to be stored for future use.
- follow the dose with breast milk, infant formula or other age-appropriate liquid.
- dispose of all empty capsule shells.

## 4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

## 4.4 Special warnings and precautions for use

Enterohepatic circulation

The mechanism of action of odevixibat requires that the enterohepatic circulation of bile acids and bile salt transport into biliary canaliculi is preserved. Conditions, medications, or surgical procedures that impair either gastrointestinal motility, or enterohepatic circulation of bile acids, including bile salt transport to biliary canaliculi have the potential to reduce the efficacy of odevixibat.

Diarrhoea

Diarrhoea has been reported as a common adverse reaction when taking odevixibat. Diarrhoea may lead to dehydration. Patients should be monitored regularly to ensure adequate hydration during episodes of diarrhoea (see section 4.8).

Liver monitoring

An increase in levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and gamma-glutamyl transferase (GGT) has been observed on treatment with odevixibat (see section 4.8). Clinical relevance and long-term impact of these events is currently not known. Monitoring of liver function is recommended prior to initiating odevixibat and 6 weeks after initiation.

Patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) have not been studied (see section 5.2). Periodic liver function tests should be considered for patients with severe hepatic impairment.

Fat-soluble vitamin absorption

Assessment of fat-soluble vitamin (FSV) levels (Vitamins A, D, E) and international normalised ratio (INR) are recommended for all patients prior to initiating odevixibat, with monitoring per standard clinical practice. If FSV deficiency is diagnosed, supplemental therapy should be prescribed.

## 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Fat-soluble vitamins

In clinical trials, decreased levels of fat-soluble vitamins were observed in some patients receiving odevixibat. Levels of fat-soluble vitamins should be monitored (see section 4.4).

Transporter-mediated interactions

Odevixibat is a substrate for the efflux transporter P-glycoprotein (P-gp). In adult healthy subjects, co-administration of the strong P-gp inhibitor itraconazole increased the plasma exposure of a single dose of odevixibat 7 200 mcg by approximately 50-60%. This increase is not considered clinically relevant. No other potentially relevant transporter-mediated interactions were identified *in vitro* (see section 5.2).

Cytochrome (CYP) P450-mediated interactions

*In vitro*, odevixibat did not induce CYP enzymes (see section 5.2).

In *in vitro* studies, odevixibat was shown to be an inhibitor of CYP3A4/5 (see section 5.2).

In adult healthy subjects, concomitant use of odevixibat decreased the area under the curve (AUC) of oral midazolam (a CYP3A4 substrate) by 30% and 1-OH-midazolam exposure by less than 20%, which is not considered clinically relevant.

Ursodeoxycholic acid (UDCA) and rifampicin

No interaction studies have been conducted with UDCA and rifampicin.

Lipophilic medicinal products

In an interaction study with a lipophilic combination oral contraceptive containing ethinyl estradiol (EE) (0.03 mg) and levonorgestrel (LVN) (0.15 mg) conducted in adult healthy females, concomitant use of odevixibat had no impact on the AUC of LVN and decreased the AUC of EE by 17%, which is not considered clinically relevant. Interaction studies with other lipophilic medicinal products have not been performed, therefore, an effect on the absorption of other fat-soluble medicinal products cannot be excluded.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults. No differences are expected between the adult and paediatric populations.

## 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should use an effective method of contraception when treated with odevixibat.

Pregnancy

There are no or limited data from the use of odevixibat in pregnant women. Animal studies have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Odevixibat is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

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 odevixibat therapy, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the mother.

Fertility

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).

## 4.7 Effects on ability to drive and use machines

Odevixibat has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

## 4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reaction in ALGS patients treated with odevixibat in clinical trials was diarrhoea (11.5%).

Tabulated list of adverse reactions

Table 3 lists adverse reactions identified in patients with ALGS.

Adverse reactions are ranked according to system organ class and frequency grouping. Frequencies are defined using the following convention: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100), rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000), very rare (< 1/10 000) and not known (cannot be estimated from the available data).

**Table 3: Frequency of adverse reactions reported in patients with ALGS**

| MedDRA system organ class | Very common | Common |
|---|---|---|
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea[*] | abdominal pain[a*], vomiting[*] |
| Hepatobiliary disorders | | hepatic enzyme increased[b] |

[a] Includes abdominal pain upper
[b] Includes hepatic enzyme increased, alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, gamma-glutamyl transferase increased; see section 4.4.
*See section 'Description of selected adverse reactions'.

Description of selected adverse reactions

*Gastrointestinal adverse reactions*
Adverse reactions of diarrhoea occurred at a frequency of 11.5% in ALGS patients treated with odevixibat. Median time to onset of diarrhoea was 14.5 days and median duration was 4 days.

Clinically significant diarrhoea that persisted for 3 or more days without any other aetiology was reported in 5.8% of patients (see section 4.4). No treatment interruptions or discontinuations were reported for diarrhoea.

Adverse reactions of abdominal pain and vomiting were reported in 7.7% and 3.8% of patients, respectively; none were concurrent with adverse reactions of diarrhoea. Median time to onset of abdominal pain was 1.5 days and median duration was 6 days. For vomiting, median time to onset was 2.5 days and median duration was 13.5 days. With the exception of one treatment interruption for abdominal pain, there were no other treatment interruptions or discontinuations due to abdominal pain or vomiting.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

### 4.9 Overdose

An overdose may result in symptoms resulting from an exaggeration of the known pharmacodynamic effects of the medicinal product, mainly diarrhoea.

The maximum dose administered to healthy adult subjects in clinical trials was odevixibat 10 000 mcg as a single dose, without any adverse consequences.

In the event of an overdose, the patient should be treated symptomatically, and supportive measures instituted as required.

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Bile and liver therapy, other drugs for bile therapy, ATC code: A05AX05

Mechanism of action

Odevixibat is a reversible, potent, selective inhibitor of the ileal bile acid transporter (IBAT).

Odevixibat acts locally in the distal ileum to decrease the reuptake of bile acids and increase the clearance of bile acids through the colon, reducing the concentration of bile acids in the serum. The extent of reduction of serum bile acids does not correlate with systemic pharmacokinetics (PK).

Clinical efficacy

The efficacy of odevixibat in patients with ALGS was evaluated in two phase 3 trials. Study A4250-012 (ASSERT) was a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial conducted in 52 patients with a confirmed diagnosis of ALGS. Patients were randomised 2:1 to 120 mcg/kg/day odevixibat or placebo and stratified by age at randomisation (< 10 years and ≥ 10 to < 18 years). Patients whose ALT was > 10 × upper limit of normal (ULN) or total bilirubin > 15 × ULN at screening were excluded in the ASSERT trial.

The primary endpoint in ASSERT was change in scratching severity score from baseline to month 6 (weeks 21 to 24) based on the worst scratching score using an observer-reported outcome (ObsRO) instrument. Scratching was assessed once in the morning and once in the evening using a 5-point scale (0-4).

Change in serum bile acid levels from baseline to the average of weeks 20 and 24 was the key secondary endpoint. Additional secondary endpoints included change from baseline to end of treatment in sleep parameters (assessed using a 5-point scale (0-4)), total cholesterol concentration and clinician assessment of xanthomas.

Median age (range) of the patients in ASSERT was 5.45 (0.5 to 15.5) years; 51.9% were male and 82.7% were white. 92.3% of patients had the Jagged canonical NOTCH ligand 1 (JAG1) mutation and 7.7% had the NOTCH2 mutation. At baseline, 98.1% of patients were treated with concomitant anti-pruritic medications, including UDCA (88.5%). Overall, 51 (98.1%) of the 52 patients had moderate hepatic impairment and 1 (1.9%) (placebo group) had severe hepatic impairment based on the Child-Pugh C classification. Baseline mean (standard deviation [SD)] estimated glomerular filtration rate (eGFR) was 158.65 (51.437) mL/min/1.73 $m^2$. Baseline mean (SD) ALT, AST, and total bilirubin were 173.7 (84.48) U/L, 167.0 (83.22) U/L, and 55.14 (47.911) µmol/L, respectively. Baseline mean (SD) scratching score (range: 0-4) and serum bile acids levels were similar in odevixibat-treated patients (2.80 [0.520] and 237.4 [114.88] µmol/L, respectively) and placebo-treated patients (3.01 [0.636] and 246.1 [120.53] µmol/L, respectively).

Table 4 presents the results of the change from baseline in average scratching score based on the ObsRO assessments to month 6 (weeks 21 to 24) and results of the change from baseline in serum bile acids to the average of weeks 20 and 24.

**Table 4: Comparison of key efficacy results for odevixibat vs. placebo over the 24-week treatment period (ASSERT)**

| | **Placebo (N=17)** | **Odevixibat 120 mcg/kg/day (N=35)** |
|---|---|---|
| **Change from baseline in average scratching score[a] to month 6 (Weeks 21 to 24) of treatment** | | |
| LS Mean (95% CI)[b] | -0.80 (-1.27, -0.33) | -1.69 (-2.04, -1.34) |
| LS Mean difference vs. placebo (95% CI) [b]<br>Two-sided p-value[b] | | -0.88 (-1.44, -0.33)<br>0.0025 |
| **Change from baseline in serum bile acid concentration (µmol/L) to the average of weeks 20 and 24 of treatment** | | |
| LS Mean (95% CI)[b] | 22.39 (-34.75, 79.52) | -90.35 (-1.33, -47.56) |
| LS Mean difference vs. placebo (95% CI)[b]<br>Two-sided p-value[b] | | -112.74 (-178.78, -46.69)<br>0.0012 |

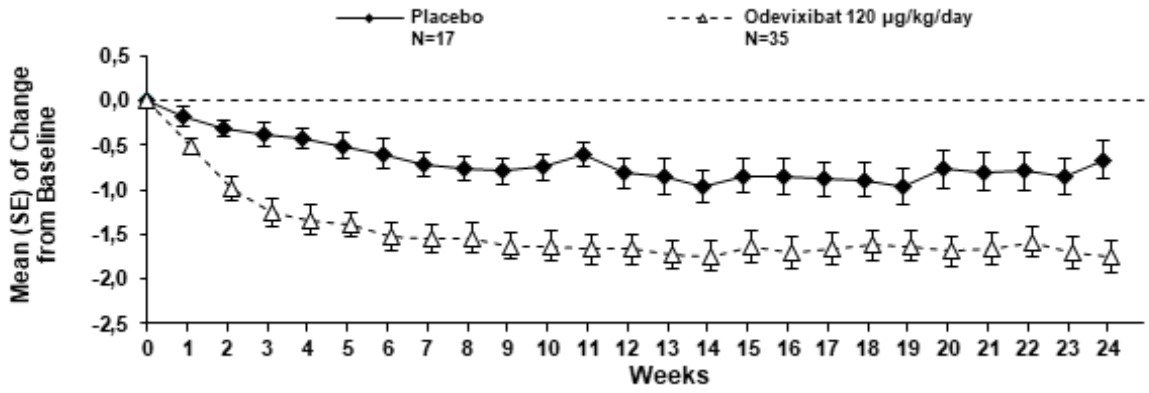
CI: confidence interval; LS Mean = Least Squares Means

[a] Based on the ObsRO instrument which is a validated 0-4 scale completed by caregivers (0=none to 4=very severe), where changes ≥1.0 have been shown to be clinically meaningful.

[b] The analyses are based on mixed-model effect repeated measures (MMRM) with baseline scratching score or baseline serum bile acid concentration (as applicable for the endpoint) as a covariate, and baseline age stratification (< 10, ≥ 10 years), baseline direct bilirubin (scratching score only), treatment group, time (months/visits), and treatment-by-time interaction as fixed effects.

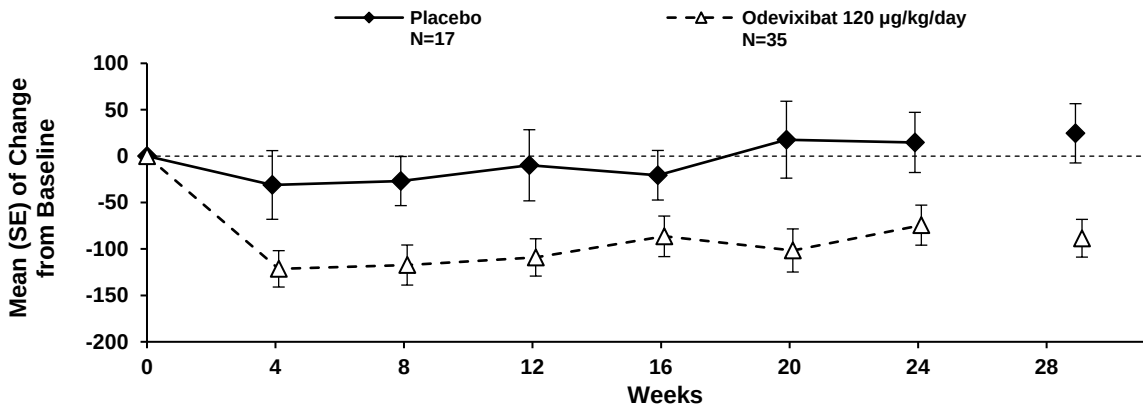
Figures 1 and 2 display graphically the mean changes standard error (SE) from baseline of patients' average scratching scores in each treatment group for each week and patients' serum bile acid levels in each treatment group for each month, respectively.

**Figure 1: Mean (± SE) change from baseline in pruritus (scratching) severity score over time (ASSERT)**




| Number of Patients | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 17 | 17 | 17 | 16 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 16 | 16 | 16 | 15 | 15 | 16 | 15 | 16 | 17 | 17 | 16 | 16 | 17 | 16 |
| 120 µg/kg/day | 35 | 34 | 35 | 34 | 34 | 35 | 35 | 33 | 34 | 34 | 34 | 34 | 34 | 34 | 33 | 33 | 34 | 35 | 35 | 35 | 33 | 34 | 35 | 33 | 31 |

**Figure 2: Mean (± SE) change from baseline in serum bile acid concentration (µmol/L) over time (ASSERT)**

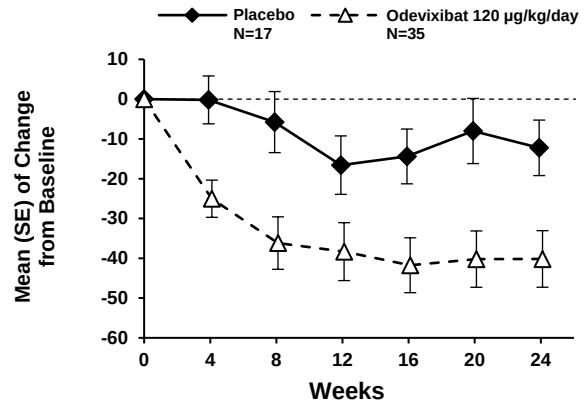



| Number of Patients | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 17 | 16 | 15 | 16 | 17 | 15 | 16 | 17 |
| 120 µg/kg/day | 35 | 34 | 35 | 35 | 35 | 35 | 33 | 35 |

Consistent with the results for improvement in pruritus (scratching) severity, odevixibat led to improvements in multiple sleep parameters. Figure 3 displays graphically the mean changes (SE) from baseline for improvement in two of the sleep parameters by treatment group for each month, including percentage of days with help falling asleep and daytime tiredness score. Similar results were observed over time for percentage of days the child required soothing to go to sleep and the percentage of days the child slept with the caregiver.

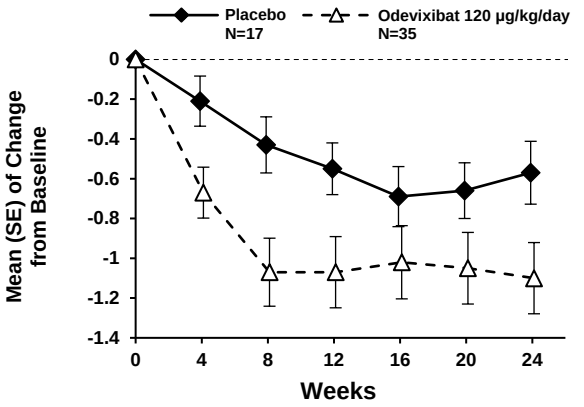
**Figure 3: Mean (±SE) change from baseline in sleep parameters over time (ASSERT)**

**Percentage of days with help falling asleep**




| Number of Patients | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 17 | 17 | 17 | 16 | 15 | 17 | 16 |
| 120 µg/kg/day | 35 | 33 | 34 | 33 | 34 | 34 | 33 |

**Tiredness score**




| Number of Patients | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 17 | 17 | 17 | 16 | 15 | 17 | 16 |
| 120 µg/kg/day | 35 | 34 | 34 | 34 | 33 | 35 | 34 |

Study A4250-015 (ASSERT-EXT) is a 72-week, single-arm, open-label extension trial in patients with ALGS who completed ASSERT. Continued treatment with odevixibat 120 mcg/kg/day in ASSERT-EXT led to further improvements in pruritus score and sleep parameters and reduction in serum bile acids, all of which were sustained through 72 weeks of treatment. Improvements from baseline in these endpoints were observed in patients who received placebo in ASSERT. In ASSERT-EXT, 42 of 50 patients had received odevixibat treatment for more than 72 weeks; 6 patients had discontinued prior to 72 weeks of treatment with odevixibat.

Exceptional circumstances

This medicinal product has been authorised under 'Exceptional Circumstances'. This means that due to the rarity of the disease it has not been possible to obtain complete information on this medicinal product. The European Medicines Agency will review any new information which may become available every year and this SmPC will be updated as necessary.

## 5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Odevixibat is minimally absorbed following oral administration; absolute bioavailability data in humans are not available, and estimated relative bioavailability is < 1%. Peak odevixibat plasma concentration ($C_{max}$) is reached within 1 to 5 hours. Observed exposures in paediatric patients (age between 0.756 and 17.1 years; body weight from 5.6 to 58 kg) are limited to trough values; for the 120 mcg/kg/day dose the trough values were below the limit of detection for 40% of the samples in ALGS patients. The mean $C_{max}$ value in a paediatric ALGS patient population for the 120 mcg/kg/day dose is 1.13 ng/mL and the mean AUC value was 13.2 ng × h/mL. No accumulation of odevixibat was observed following once-daily dosing.

*Effect of food*
Systemic exposure of odevixibat does not predict efficacy. Therefore, no dose adjustment for food effects is considered necessary. Concomitant administration of a high-fat meal (800 - 1 000 calories with approximately 50% of total caloric content of the meal from fat) resulted in decreases of approximately 72% and 62% in $C_{max}$ and $AUC_{0-24}$, respectively, compared to administration under fasted conditions. When odevixibat was sprinkled on apple sauce, decreases of approximately 39% and 36% in $C_{max}$ and $AUC_{0-24}$, respectively, were observed compared to administration under fasted conditions. Taking into account the lack

of PK / pharmacodynamic (PD) relationship and need for sprinkling the odevixibat capsule contents on food for younger children, odevixibat can be administered with food.

Distribution

Odevixibat is more than 99% bound to human plasma proteins. The mean volume of distribution (V/F) in ALGS patients is predicted to be 1160 L. The geometric mean body weight adjusted V/F for ALGS is 57.9 L/kg.

Biotransformation

Odevixibat is minimally metabolised in humans.

Elimination

Following administration of a single oral dose of 3 000 mcg of radiolabeled odevixibat in healthy adults, the average percent recovery of the administered dose was 82.9% in faeces; less than 0.002% was recovered in the urine. More than 97% of faecal radioactivity was determined to be unchanged odevixibat.

The mean apparent clearance (CL/F) in ALGS patients is predicted to be 212 L/h, and the mean half-life is approximately 4.75 hours. The geometric mean body weight adjusted CL/F for ALGS is 10.5 L/h/kg.

Linearity/non-linearity

The $C_{max}$ and $AUC_{0-t}$ increase with increasing doses in a dose-proportional manner; however due to the high interindividual variability of approximately 40%, it is not possible to estimate the dose proportionality accurately.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship(s)

Consistent with the mechanism and site of action of odevixibat in the gastrointestinal tract no relationship between systemic exposure and clinical effects is observed. Also, no dose-response relationship could be established for the investigated dose range 10-200 mcg/kg/day and the PD parameters 7α-hydroxy-4 cholesten-3 one (C4) and fibroblast growth factor 19 (FGF19).

Special populations

No clinically significant differences in the PK of odevixibat were observed based on age, sex, or race.

*Hepatic impairment*
All patients with ALGS presented with some degree of hepatic impairment because of the disease. Based on population PK analysis, patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A) exhibited comparable pharmacokinetics compared to other subjects with normal hepatic function. Patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) presented a 77.0% lower CL/F relative to patients with mild hepatic impairment or no hepatic impairment and exposure of odevixibat was 4- to 9-fold higher in patients with moderate hepatic impairment. The plasma AUC at 120 mcg/kg/day in patients with Child-Pugh A ranged from 1.52 to 10.4 ng × h/mL and in patients with Child-Pugh B was between 5.50 to 74.5 ng × h/mL. Although, CL/F values were lower and V/F values were larger in patients with Child Pugh B compared to other subjects, no accumulation of odevixibat was observed and the safety profile was comparable between the patient groups. No data are available for patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C).

*Renal impairment*
There are no clinical data in patients with renal impairment, but the impact of renal impairment is expected to be small due to low systemic exposure and odevixibat not being excreted in urine.

*In vitro* studies

In *in vitro* studies, odevixibat did not inhibit CYPs 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 or 2D6 at clinically relevant concentrations, but was shown to be an inhibitor of CYP3A4/5.

Odevixibat does not inhibit the transporters P-gp, breast cancer resistance protein (BCRP), organic anion transporters (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), organic cation transporter (OCT2), multidrug and toxin extrusion transporters (MATE1 or MATE2-K).

Odevixibat is a substrate of gastrointestinal efflux transporter P-gp, but not of BCRP.

### 5.3 Preclinical safety data

Adverse reactions not observed in clinical studies, but seen in animals at exposure levels similar to clinical exposure levels and with possible relevance to clinical use were as follows:

Reproductive and developmental toxicity

In pregnant New Zealand White rabbits, early delivery/abortion was observed in two rabbits receiving odevixibat during the period of foetal organogenesis at an exposure multiple of ≥ 1.6 of the anticipated clinical exposure (based on total plasma odevixibat $AUC_{0-24}$). Reductions in maternal body weight and food consumption were noted in all dose groups (transient at the exposure multiple 0.5 of the anticipated dose).

Starting from the exposure multiple of 0.5 of the clinical human exposure (based on total plasma odevixibat $AUC_{0-24}$), 7 foetuses (1.3% of all foetuses from odevixibat exposed does) in all dose groups were found to have cardiovascular defects (i.e. ventricular diverticulum, small ventricle and dilated aortic arch). No such malformations were observed when odevixibat was administered to pregnant rats. Because of the findings in rabbits, an effect of odevixibat on cardiovascular development cannot be excluded.

Odevixibat had no effect on the reproductive performance, fertility, embryo-foetal development, or prenatal/postnatal development studies in rats at the exposure multiple of 133 of the anticipated clinical exposure (based on total plasma odevixibat $AUC_{0-24}$), including juveniles (exposure multiple of 63 of the anticipated human exposure).

There is insufficient information on the excretion of odevixibat in animal milk. The presence of odevixibat in breast milk was not measured in animal studies. Exposure was demonstrated in the pups of lactating dams in the pre- and post-natal developmental toxicity study with rats (3.2-52.1% of the odevixibat plasma concentration of the lactating dams). It is therefore possible that odevixibat is present in breast milk.

## 6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

### 6.1 List of excipients

Capsule content

Microcrystalline cellulose
Hypromellose

Capsule shell

*KAYFANDA 200 mcg and 600 mcg hard capsules*
Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Yellow iron oxide (E172)

*KAYFANDA 400 mcg and 1 200 mcg hard capsules*
Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Yellow iron oxide (E172)
Red iron oxide (E172)

Printing ink

Shellac
Propylene glycol
Black iron oxide (E172)

### 6.2 Incompatibilities

Not applicable.

### 6.3 Shelf life

3 years

### 6.4 Special precautions for storage

Store in the original package in order to protect from light. Do not store above 25 °C.

### 6.5 Nature and contents of container

High-density polyethylene (HDPE) bottle with a tamper evident, child resistant polypropylene closure.
Pack size: 30 hard capsules

### 6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

## 7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
France

## 8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1854/001
EU/1/24/1854/002
EU/1/24/1854/003
EU/1/24/1854/004

## 9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

## 10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

## SmPC の和訳概要

4.1 項～4.9 項までの和訳を以下に示す。

## 4.1　効能又は効果

KAYFANDA は、生後 6 ヵ月以上のアラジール症候群（ALGS）患者における胆汁うっ滞性そう痒症の治療を適応とする（4.4 項及び 5.1 項参照）。

## 4.2　用法及び用量

ALGS の管理に経験のある医師が、投与を開始、監視すること。

用量

通常、odevixibat として 120 μg/kg を 1 日 1 回午前中に経口投与する。なお、本剤は食事と一緒に服用できるが、食事と一緒に服用しなくてもよい。

1 日総投与量 120 μg/kg に相当するカプセル製剤別のカプセル数（体重換算）を表 1 に示す。なお、1 日の最大投与量は 7,200 μg/日である。

**表 1　1 日総投与量 120 μg/kg に必要な本剤のカプセル数**

| 体重（kg） | 総投与量（μg） | 600 μgカプセル数 | | 1,200 μgカプセル数 |
|---|---|---|---|---|
| 4～7.5 未満 | 600 | **1** | 又は | 該当なし（N/A） |
| 7.5～12.5 未満 | 1,200 | **2** | 又は | 1 |
| 12.5～17.5 未満 | 1,800 | **3** | 又は | N/A |
| 17.5～25.5 未満 | 2,400 | **4** | 又は | 2 |
| 25.5～35.5 未満 | 3,600 | 6 | 又は | **3** |
| 35.5～45.5 未満 | 4,800 | 8 | 又は | **4** |
| 45.5～55.5 未満 | 6,000 | 10 | 又は | **5** |
| 55.5 以上 | 7,200 | 12 | 又は | **6** |

表中の**太字**は、服用の容易性（推定）に基づく推奨カプセル製剤／数を示している。必要に応じ、4 規格のカプセル製剤を組み合わせ、規定の投与量に調整可能である。

*用量減量*

忍容性の問題（重度と判断される下痢が 3 日間以上持続し、静脈内補水が必要な場合［4.4 項参照］）が生じ、本剤以外に他の病因が考えられない場合、40 μg/kg/day への用量減量を検討することができる。忍容性の問題が回復した時点で、120 μg/kg/日に増量すること（4.4 項参照）。

1 日総投与量 40 μg/kg に相当するカプセル製剤別のカプセル数（体重換算）を表 2 に示す。

**表 2　1 日総投与量 40 μg/kg に必要な本剤のカプセル数**

| 体重（kg） | 総投与量（μg） | 200 μgカプセル数 | | 400 μgカプセル数 |
|---|---|---|---|---|
| 4～7.5 未満 | 200 | **1** | 又は | N/A |
| 7.5～12.5 未満 | 400 | **2** | 又は | 1 |

| 体重（kg） | 総投与量（μg） | 200 μgカプセル数 | | 400 μgカプセル数 |
|---|---|---|---|---|
| 12.5～17.5 未満 | 600 | **3** | 又は | N/A |
| 17.5～25.5 未満 | 800 | **4** | 又は | 2 |
| 25.5～35.5 未満 | 1,200 | 6 | 又は | **3** |
| 35.5～45.5 未満 | 1,600 | 8 | 又は | **4** |
| 45.5～55.5 未満 | 2,000 | 10 | 又は | **5** |
| 55.5 以上 | 2,400 | 12 | 又は | **6** |

表中の**太字**は、服用の容易性（推定）に基づく推奨カプセル製剤／数を示している。必要に応じ、4 規格のカプセル製剤を組み合わせ、規定の投与量に調整可能である。

本剤を 6 ヵ月間毎日継続投与しても治療効果が認められない患者は代替治療を検討すること。

*飲み忘れた場合*

本剤の服用を忘れた場合は、1 日 1 回を超えないように、忘れた 1 回分をできるだけ早く服用すること。

*腎機能障害*

軽度の腎機能障害患者への用量調整は必要ない。

中等度又は重度の腎機能障害患者又は血液透析を必要とする末期腎不全（ESRD）患者での使用経験はないが、血漿中濃度が極めて低く、腎排泄がほとんど認められないことから、これらの患者での用量調整は必要ない（5.2 項参照）。

*肝機能障害*

軽度又は中等度の肝機能障害患者への用量調整は必要ない（5.1 項及び 5.2 項参照）。

本剤は重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者を対象に十分な試験が行われていない。吸収が非常に低いため用量調整は必要ないが、末期肝疾患患者又は代償不全に進行した患者では、注意深いモニタリングを行うことを推奨する（4.4 項参照）。

*小児患者*

生後 6 ヵ月未満の小児患者に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。利用可能なデータはない。

投与方法

本剤は経口製剤である。午前中に服用すること。本剤は食事と一緒に服用できるが、食事と一緒に服用しなくてもよい（5.2 項参照）。

200 μg 及び 600 μg 製剤はカプセルが大きいため、カプセルを開けて食物や液体に振りかけることを想定しているが、そのまま飲み込んでもよい。

400 μg 及び 1,200 μg 製剤はカプセルが小さいため、そのまま飲み込むことを想定しているが、カプセルを開けて食物や液体に振りかけてもよい。

カプセルをそのまま飲み込む場合は、午前中にコップ 1 杯の水とともに服用するよう患者を指導すること。

*柔らかい食物での投与*

カプセルを開封して柔らかい食物に振りかける場合は、患者／介護者に以下を指導すること。

- ボウル状の容器に柔らかい食物（ヨーグルト、リンゴソース、オートミール粥、バナナピューレ、ニンジンピューレ、チョコレート味のプリン、ライスプディング）を少量（30 mL 又は大さじ 2 杯）入れる。食物は室温以下にする。
- カプセルの両端を水平に保持し、反対方向にねじって外し、柔らかい食物を入れた容器内にカプセル内容物（ペレット）を空ける。カプセルを軽く叩いて、ペレットをすべて出す。
- 1 回の投与で複数のカプセルが必要な場合は、上記の手順を繰り返す。
- スプーンで柔らかい食物と軽く混ぜる。
- 混ぜたらすぐに全量を服用する。混ぜたものを保存して後で使用しないこと。
- 服用後はコップ 1 杯の水を摂取する。
- 空になったカプセルの外殻はすべて廃棄する。

*液体での投与（経口シリンジの使用が必要）*

カプセルを開封して液体に振りかける場合は、患者／介護者に以下を指導すること。

- カプセルの両端を水平に保持し、反対方向にねじって外し、小さな混合カップ内にペレットを空ける。カプセルを軽く叩いて、ペレットをすべて出す。
- 1 回の投与で複数のカプセルが必要な場合は、上記の手順を繰り返す。
- 小さじ 1 杯（5 mL）の年齢に応じた液体（例えば、母乳、乳児用調製粉乳、水）を加える。ペレットを完全に湿らせるために約 5 分間液体の中に放置する（ペレットは溶解しない）。
- 5 分後、経口シリンジの先端を混合カップに完全に入れる。シリンジのプランジャーをゆっくりと引き上げて、液体／ペレット混合物をシリンジに吸い上げる。再びゆっくりとプランジャーを押し下げて、液体／ペレット混合物を混合カップに戻す。これを 2〜3 回繰り返して、ペレットが液体に完全に混合されるようにする（ペレットは溶解しない）。
- シリンジのプランジャーを引いて、シリンジに内容物全体を吸い上げる。
- シリンジの先端を舌と口の側面の間に入れ、プランジャーを静かに押し下げて、液体／ペレット混合物を舌と口の側面の間に噴出させる。喉の奥に液体／ペレットを噴出させないこと。嘔吐や窒息を引き起こす可能性がある。
- 混合物が混合カップに残っている場合は、全量が投与されるまで上記の手順を繰り返す。混ぜたものを保存して後で使用しないこと。
- 投与後、母乳、乳児用調製粉乳又はその他の年齢に応じた液体を摂取する。
- 空になったカプセルの外殻はすべて廃棄する。

## 4.3　禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に示す添加剤のいずれかに対し過敏症のある患者。

## 4.4　特別な警告及び使用上の注意

腸肝循環

本剤の作用機序には、胆汁酸の腸肝循環及び毛細胆管への胆汁酸塩輸送が維持されることが必要である。消化管運動又は毛細胆管への胆汁酸塩輸送を含む胆汁酸の腸肝循環のいずれかを障害する病態、薬剤又は外科的処置は、本剤の有効性を低下させる可能性がある。

下痢

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。下痢は脱水症状を引き起こす可能性がある。下痢の症状が認められる間は、十分な水分補給ができるよう患者を定期的にモニタリングすること（4.8 項参照）。

肝機能モニタリング

本剤の投与により、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）の増加が認められている（4.8 項参照）。これら増加の治療上での重要性及び長期的な影響については現在のところ解明されていない。本剤投与開始前及び投与後 6 週間目に肝機能モニタリングすることが望ましい。

重度肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者については検討していない（5.2 項参照）。重度肝機能障害患者には、定期的な肝機能検査を考慮すること。

脂溶性ビタミンの吸収

本剤の投与開始前に、すべての患者に対して、脂溶性ビタミン値（ビタミン A、D、E）及び国際標準比（INR）を評価し、標準的な臨床診療に従ってモニタリングすることが望ましい。脂溶性ビタミン欠乏症の診断を受けた場合、ビタミン補助剤を処方すること。

## 4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

脂溶性ビタミン

臨床試験では、odevixibat 投与を受けた一部の患者で脂溶性ビタミン濃度の低下が認められた。脂溶性ビタミン濃度をモニタリングすること（4.4 項参照）。

トランスポーターを介した相互作用

Odevixibat は、排出トランスポーターP-糖蛋白（P-gp）の基質である。健康成人被験者を対象に、odevixibat 7,200 μg を単回投与し、強力な P-gp 阻害剤であるイトラコナゾールを併用投与したとき、odevixibat の血漿中曝露量を約 50～60%増加させた。この増加は臨床的に重要ではないと考えられる。

その他重要と考えられるトランスポーターを介した相互作用は in vitro では確認されなかった（5.2 項参照）。

チトクローム（CYP）P450 を介した相互作用

本剤は、in vitro で CYP 酵素を誘導しなかった（5.2 項参照）。

本剤は、in vitro 試験で CYP3A4/5 の阻害剤であることが示された（5.2 項参照）。

健康成人被験者を対象に、odevixibat に経口ミダゾラム（CYP3A4 の基質）を併用投与したとき、ミダゾラムの曲線下面積（AUC）を 30%減少させ、1-OH-ミダゾラムの曝露量を 20%未満減少させた。この変化は臨床的に重要ではないと考えられる。

ウルソデオキシコール酸（UDCA）及びリファンピシン

UDCA（ウルソデオキシコール酸）及びリファンピシンとの薬物相互作用試験は実施されていない。

脂溶性薬剤

健康成人女性を対象に実施した脂溶性経口避妊薬［エチニルエストラジオール（EE；0.03 mg）及びレボノルゲストレル（LVN；0.15 mg）を含有］との併用による薬物相互作用試験で、本剤を併用投与したとき、LVN の AUC に影響は認められず、EE の AUC は 17%減少したが、この変化は臨床的に重要ではないと考えられる。その他の脂溶性製剤との薬物相互作用試験は実施されていないため、他の脂溶性製剤の吸収に及ぼす影響は除外できない。

小児患者

薬物相互作用試験については成人患者でのみ実施しており、成人患者と小児患者の間に差はないと推定される。

## 4.6　受胎能、妊娠及び授乳

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は、本剤の投与中、有効な避妊法を用いて避妊すること。

妊娠

妊婦に対する本剤の使用に関するデータは限られているか、得られていない。動物試験では、本剤の生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。妊娠中及び避妊法を使用していない妊娠可能な女性に、本剤の使用は推奨されない。

授乳

本剤又は代謝物のヒト乳汁中への移行は不明である。本剤の動物乳汁中への移行に関する情報は不十分である（5.3 項参照）。

新生児・乳児に対するリスクは除外できない。子供に対する母乳育児の利益及び母親に対する治療の利益を考慮し、授乳を中止するか、又は本剤による治療を中止又は中断するか判断すること。

受胎能

ヒトの受胎能に関するデータは得られていない。動物試験では、受胎能又は生殖能に対する直接又は間接的な影響は認められていない（5.3 項参照）。

## 4.7　運転及び機械操作能力に対する影響

自動車の運転及び機械操作能力に影響を及ぼさないか、又はごくわずかである。

## 4.8　好ましくない作用

安全性プロファイルの概要

臨床試験で本剤投与 ALGS 患者にもっともよく認められる副作用は下痢（11.5%）である。

副作用の一覧表

ALGS 患者で認められた副作用を以下の表 3 に示す。

副作用は、器官別大分類及び頻度別に分類した。頻度については、極めて高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、極めてまれ（1/10,000 未満）、及び不明（利用可能なデータから推定不能）］で分類した。

**表 3　ALGS 患者で報告された副作用発現頻度**

| MedDRA の器官別大分類 | 極めて高頻度の副作用 | 高頻度の副作用 |
|---|---|---|
| 胃腸障害 | 下痢* | 腹痛 a*<br>嘔吐* |
| 肝胆道系障害 | | 肝酵素上昇 b |

a　上腹部痛を含む

b　肝酵素上昇、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γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加を含む。4.4 項参照。

*　「特定の副作用に関する説明」の項を参照

特定の副作用に関する説明

*胃腸障害の副作用*

本剤を投与した ALGS 患者で 11.5%の頻度で副作用が発現した。下痢の発現までの時間の中央値は 14.5 日、持続期間の中央値は 4 日であった。

他の病因を伴わず 3 日間以上持続した臨床的に重要な下痢が投与患者の 5.8%で報告されている（4.4 項参照）。下痢による投与中断又は投与中止はなかった。

腹痛及び嘔吐の副作用が、それぞれ 7.7%及び 3.8%の本剤投与例で報告された。下痢の副作用と併発した症例はなかった。腹痛の発現までの時間の中央値は 1.5 日、持続期間の中央値は 6 日であった。嘔吐の発現までの時間の中央値は 2.5 日、持続期間の中央値は 13.5 日であった。腹痛による投与中断 1 件以外は、腹痛及び嘔吐による投与中断又は中止はなかった。

副作用が疑われる場合の報告

本剤の承認後に副作用が疑われる場合にはその報告が重要である。これにより、本剤のベネフィット・リスクバランスを継続的にモニタリングすることが可能となる。医療従事者は、副作用が疑われる場合、付録 V に記載の国別報告システム経由で、すべて報告すること。

## 4.9　過量投与

過量投与により、本剤の既知の薬力学的効果が過剰に発揮され、主に下痢が発現するおそれがある。

臨床試験で健康成人被験者に投与された本剤の最大用量は 10,000 μg の単回投与で、有害な影響は認められなかった。

過量投与の場合、患者に症状に応じた対症療法を行い、必要に応じて支持療法を行うこと。

# Company Core Data Sheet

# BYLVAY, hard capsules, 200 mcg, 400 mcg, 600 mcg, 1 200 mcg

# Odevixibat

[redacted]

目次

1.7 同種同効品一覧表 ..... 2

表目次

表 1.7-1 同種同効品一覧表 ..... 2

## 1.7　同種同効品一覧表

同種同効品として、マラリキシバット塩化物（販売名：リブマーリ内用液 10mg/mL）の効能又は効果等を、本剤と対比して表 1.7-1 に示す。

**表 1.7-1　同種同効品一覧表**

| | | |
|---|---|---|
| 販売名 | ビルベイ顆粒 200μg<br>ビルベイ顆粒 600μg | リブマーリ内用液 10mg/mL |
| 一般名 | オデビキシバット水和物 | マラリキシバット塩化物 |
| 会社名 | IPSEN 株式会社 | 武田薬品工業株式会社 |
| 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 | 次の疾患における胆汁うっ滞に伴うそう痒<br>○アラジール症候群<br>○進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 |
| 添付文書<br>改訂日 | - | 2025 年 6 月改訂（第 2 版） |

2025年6月改訂（第2版）
2025年3月作成

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 873919 |

回腸胆汁酸トランスポーター阻害剤
**マラリキシバット塩化物内用液**

貯法：室温保存
有効期間：30ヵ月

# リブマーリ® 内用液 10mg/mL
# Livmarli® Oral Solution 10mg/mL

規制区分：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

| 承認番号 | 30700AMX00081 |
|---|---|
| 販売開始 | 2025年6月 |

**2．禁忌（次の患者には投与しないこと）**
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3．組成・性状

### 3.1 組成

| 販売名 | リブマーリ内用液10mg/mL |
|---|---|
| 有効成分 | 1mL中<br>マラリキシバット塩化物10mg<br>（マラリキシバットとして9.5mg） |
| 添加剤 | プロピレングリコール、エデト酸ナトリウム水和物、スクラロース、香料 |

### 3.2 製剤の性状

| 販売名 | リブマーリ内用液10mg/mL |
|---|---|
| 性状・剤形 | 無色～黄色澄明の液剤 |
| pH | 3.8～4.8 |

## 4．効能又は効果

**次の疾患における胆汁うっ滞に伴うそう痒**
**○アラジール症候群**
**○進行性家族性肝内胆汁うっ滞症**

## 5．効能又は効果に関連する注意

**〈進行性家族性肝内胆汁うっ滞症〉**
*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

**〈アラジール症候群〉**
通常、マラリキシバット塩化物として、200μg/kgを1日1回食前に経口投与する。1週間後、400μg/kg 1日1回に増量する。

**〈進行性家族性肝内胆汁うっ滞症〉**
通常、マラリキシバット塩化物として、300μg/kgを1日1回食前に経口投与する。1週間後、1回300μg/kg 1日2回に増量する。さらに、1週間後、1回600μg/kg 1日2回に増量する。

## 7．用法及び用量に関連する注意

**〈効能共通〉**
**7.1** 本剤を3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。

**〈アラジール症候群〉**
**7.2** 本剤投与に際しては、下記の体重別投与量表を参考にすること。

| 体重 | 200μg/kg<br>1回投与量 | 400μg/kg<br>1回投与量 |
|---|---|---|
| 4kg | 0.1mL | 0.15mL |
| 5～6kg | 0.1mL | 0.2mL |
| 7～9kg | 0.15mL | 0.3mL |
| 10～12kg | 0.2mL | 0.45mL |
| 13～15kg | 0.3mL | 0.6mL |
| 16～19kg | 0.35mL | 0.7mL |
| 20～24kg | 0.45mL | 0.9mL |
| 25～29kg | 0.5mL | 1mL |
| 30～34kg | 0.6mL | 1.25mL |
| 35～39kg | 0.7mL | 1.5mL |
| 40～49kg | 0.9mL | 1.75mL |
| 50～59kg | 1mL | 2.25mL |
| 60～69kg | 1.25mL | 2.5mL |
| 70kg以上 | 1.5mL | 3mL |

**〈進行性家族性肝内胆汁うっ滞症〉**
**7.3** 本剤投与に際しては、下記の体重別投与量表を参考にすること。

| 体重 | 300μg/kg<br>1回投与量 | 600μg/kg<br>1回投与量 |
|---|---|---|
| 3kg | 0.1mL | 0.2mL |
| 4kg | 0.1mL | 0.25mL |
| 5kg | 0.15mL | 0.3mL |
| 6～7kg | 0.2mL | 0.4mL |
| 8～9kg | 0.25mL | 0.5mL |
| 10～12kg | 0.35mL | 0.6mL |
| 13～15kg | 0.4mL | 0.8mL |
| 16～19kg | 0.5mL | 1mL |
| 20～24kg | 0.6mL | 1.25mL |
| 25～29kg | 0.8mL | 1.5mL |
| 30～34kg | 0.9mL | 2mL |
| 35～39kg | 1.25mL | 2.25mL |
| 40～49kg | 1.25mL | 2.75mL |
| 50～59kg | 1.5mL | 3mL |
| 60～69kg | 2mL | 3mL |
| 70～79kg | 2.25mL | 3mL |
| 80kg以上 | 2.5mL | 3mL |

## 8．重要な基本的注意

**8.1** 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、減量又は休薬を検討すること。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。
**8.2** 本剤の投与開始前及び投与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。
**8.3** 本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血中脂溶性ビタミン（A、D、E、K）濃度及びプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）を測定して患者の状態について十分に観察を行い、必要に応じて脂溶性ビタミンの補給を考慮すること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

### 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。

### 9.7 小児等

1ヵ月齢未満の新生児を対象とした臨床試験は実施されていない。

## 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

| | 5%以上 |
|---|---|
| 消化器 | 下痢（23.3%）、腹痛（13.3%） |

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

**14.1.1** 患者又は保護者に対し、使用説明書及び投与量に応じた専用の経口投与用ディスペンサーを渡し､服用方法を指導すること。

**14.1.2** 小児の手の届かない所に保管するよう指導すること。

**14.1.3** 開封後は室温（1～30℃）で保管するよう指導すること。

**14.1.4** 開封後は130日以内に使用し、使用されなかった薬液は廃棄するよう指導すること。

### 14.2 薬剤投与時の注意

内服用にのみ使用させること。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

健康成人12例を対象に、マラリキシバット塩化物30mg[注)]を空腹時に単回経口投与したときの$T_{max}$の中央値は0.75時間、$C_{max}$及び$AUC_{last}$の平均値（標準偏差）はそれぞれ1.65（1.10）ng/mL及び3.43（2.13）ng･hr/mLであった。$t_{1/2}$の平均値は1.8時間であった[1)]（外国人データ）。

#### 16.1.2 反復投与

**(1)** 日本人のアラジール症候群患者7例（4ヵ月齢～10歳）及び進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）患者5例（4～11歳）にマラリキシバット塩化物をそれぞれ400μg/kgを1日1回、600μg/kgを1日2回反復経口投与した場合の血漿中濃度の平均値は、400μg/kgを1日1回経口投与での投与4時間後では0.96ng/mL、600μg/kgを1日2回経口投与での投与2.5時間後では0.39ng/mLであり、日本人のアラジール症候群患者2例及びPFIC患者2例で定量下限（0.250ng/mL）未満であった[2)]。

**(2)** 健康成人8例を対象に、マラリキシバット塩化物100mg[注)]を食直前に1日1回反復経口投与したとき、血漿中での蓄積は認められなかった[1)]（外国人データ）。

### 16.2 吸収

#### 16.2.1 食事の影響

健康成人各群12例を対象に、マラリキシバット塩化物30mg又は45mg[注)]を高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの$AUC_{last}$及び$C_{max}$は、空腹時投与と比較して、69.3%～85.8%及び64.8%～73.2%減少した[3)]（外国人データ）。

### 16.3 分布

*In vitro*試験において、マラリキシバットのヒト血漿タンパク結合率は91%であった[4)]。

### 16.4 代謝

健康成人8例を対象に、[$^{14}$C]マラリキシバット塩化物5mg[注)]を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中に代謝物は認められなかった[1)]（外国人データ）。

### 16.5 排泄

健康成人8例を対象に、[$^{14}$C]マラリキシバット塩化物5mg[注)]を空腹時に単回経口投与したとき、投与放射能量の72%が糞中に、0.066%が尿中に排泄され､糞中の放射能の94%が未変化体であった[1)]（外国人データ）。

### 16.7 薬物相互作用

#### 16.7.1 *In vitro*試験

マラリキシバットはOATP2B1に対する阻害作用を示した[5)]。

注）本剤の承認用量（最大投与量）は、アラジール症候群患者に対しては400μg/kg 1日1回、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者に対しては1回600μg/kg 1日2回、経口投与である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈アラジール症候群〉

#### 17.1.1 国内第Ⅲ相試験（非盲検非対照試験）

日本人アラジール症候群患者7例（4ヵ月齢～10歳）を対象に、非盲検下、2週間の用量漸増後、マラリキシバット塩化物400μg/kgを1日1回経口投与した。18週から22週までの空腹時血清総胆汁酸濃度（主要評価項目）及びItch Reported Outcome（Observer）［ItchRO（Obs）］スコアで測定した朝のそう痒の週平均重症度スコアの変化量は下表のとおりであった[6)]。

ITT解析対象集団における18週から22週までの変化量

| | 例数 | 空腹時血清総胆汁酸濃度（μmol/L） | そう痒 ItchRO（Obs）スコア[注)] |
|---|---|---|---|
| MRX | 7 | 17.64±53.29 ［-31.64，66.92］ | -0.28±0.43 ［-0.68，0.12］ |

MRX：マラリキシバット塩化物
平均値±標準偏差、［　］は両側95%信頼区間
注）そう痒の評価尺度で、介護者が0点（無症状）～4点（非常に重度）の5段階で評価する。

ベースラインから18週までの空腹時血清総胆汁酸濃度及びItchRO（Obs）スコアで測定した朝のそう痒の週平均重症度スコアの変化量は下表のとおりであった[6)]。

ITT解析対象集団におけるベースラインから18週までの変化量

| | 例数 | 空腹時血清総胆汁酸濃度（μmol/L） | そう痒 ItchRO（Obs）スコア[注)] |
|---|---|---|---|
| MRX | 7 | 8.30±49.43 ［-37.41，54.01］ | -1.33±0.84 ［-2.11，-0.55］ |

MRX：マラリキシバット塩化物
平均値±標準偏差、［　］は両側95%信頼区間
注）そう痒の評価尺度で、介護者が0点（無症状）～4点（非常に重度）の5段階で評価する。

副作用発現頻度（48週まで）は14.3%（1/7例）であり、認められた副作用は便意切迫であった[6)]。

#### 17.1.2 海外第Ⅱ相試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）

1歳以上のアラジール症候群患者31例を対象に、非盲検下、6週間の用量漸増後、マラリキシバット塩化物400μg/kgを1日1回12週間経口投与し、二重盲検下、プラセボ又はマラリキシバット塩化物400μg/kgを1日1回4週間経口投与した。なお、その後、すべての患者に非盲検下でマラリキシバット塩化物400μg/kgを1日1回投与した。18週から22週までの空腹時血清総胆汁酸濃度（主要評価項目）及びItchRO（Obs）で測定した朝のそう痒の週平均重症度スコアの変化量は、下表のとおりであった[7,8)]。

Modified ITT解析対象集団[注1)]における18週から22週までの変化量

| | | 空腹時血清総胆汁酸濃度（μmol/L） | | そう痒 ItchRO（Obs）スコア[注2)] | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 変化量 | 群間差 | 変化量 | 群間差 |
| PBO | 10 | 95.55± 30.49 ［29.12， 161.97］ | -117.28± 52.83 ［-232.38， -2.18］ | 2.11± 0.20 ［1.69， 2.54］ | -2.05± 0.35 ［-2.80， -1.29］ |
| MRX | 5 | -21.73± 43.13 ［-115.69， 72.23］ | | 0.07± 0.28 ［-0.54， 0.68］ | |

PBO：プラセボ、MRX：マラリキシバット塩化物
最小二乗平均値±標準誤差、［　］は両側95%信頼区間
注1）治験薬を18週間投与され、12週又は18週の時点で空腹時血清総胆汁酸濃度がベースラインから50%以上低下したすべての被験者をModified ITT解析対象集団に含めた。
注2）そう痒の評価尺度で、介護者が0点（無症状）～4点（非常に重度）の5段階で評価する。

ベースラインから18週までの空腹時血清総胆汁酸濃度及びItchRO（Obs）スコアで測定した朝のそう痒の週平均重症度スコアの変化量は下表のとおりであった[7]。

ITT解析対象集団におけるベースラインから18週までの変化量

| | 例数 | 空腹時血清総胆汁酸濃度（μmol/L） | そう痒 ItchRO（Obs）スコア[注] |
|---|---|---|---|
| MRX | 29 | −87.73±119.98 [−133.37，−42.09] | −1.70±0.91 [−2.05，−1.36] |

MRX：マラリキシバット塩化物
平均値±標準偏差、[　] は両側95%信頼区間
注）そう痒の評価尺度で、介護者が0点（無症状）～4点（非常に重度）の5段階で評価する。

副作用発現頻度（48週まで）は、本剤投与において38.7%（12/31例）であり、主な副作用は腹痛29.0%（9/31例）、下痢22.6%（7/31例）であった[9]。

**〈進行性家族性肝内胆汁うっ滞症〉**

**17.1.3 国内第Ⅲ相試験（非盲検非対照試験）**

日本人PFIC患者5例（4～11歳）を対象に、非盲検下、4週間（最長6週間）の用量漸増後、マラリキシバット塩化物600μg/kgを1日2回経口投与した。PFIC2※患者において、ItchRO（Obs）スコアで測定した朝のそう痒の重症度スコアの15週から26週までの平均値を用いたベースラインからの変化量（主要評価項目）及びベースラインから26週までの空腹時血清総胆汁酸濃度の変化量は下表のとおりであった[10]。

PFIC2※患者における変化量

| | 例数 | 空腹時血清総胆汁酸濃度（μmol/L） | そう痒 ItchRO（Obs）スコア[注] |
|---|---|---|---|
| MRX | 3 | −149.90±165.65 [−561.40，261.60] | −1.51±0.86 [−3.65，0.63] |

MRX：マラリキシバット塩化物
平均値±標準偏差、[　] は両側95%信頼区間
※PFIC2：BSEP欠損、ただしBSEP機能の完全喪失を除く
注）そう痒の評価尺度で、介護者が0点（無症状）～4点（非常に重度）の5段階で評価する。

本試験に組み入れられた全PFIC※患者において、ItchRO（Obs）スコアで測定した朝のそう痒の重症度スコアの15週から26週までの平均値を用いたベースラインからの変化量及びベースラインから26週までの空腹時血清総胆汁酸濃度の変化量は下表のとおりであった[10]。

全PFIC※患者における変化量

| | 例数 | 空腹時血清総胆汁酸濃度（μmol/L） | そう痒 ItchRO（Obs）スコア[注] |
|---|---|---|---|
| MRX | 5 | −97.24±137.82 [−268.37，73.89] | −0.99±0.96 [−2.18，0.20] |

MRX：マラリキシバット塩化物
平均値±標準偏差、[　] は両側95%信頼区間
※全PFIC：PFIC1（FIC1欠損）、PFIC2（BSEP欠損、ただしBSEP機能の完全喪失を除く）
注）そう痒の評価尺度で、介護者が0点（無症状）～4点（非常に重度）の5段階で評価する。

副作用発現頻度（48週まで）は20.0%（1/5例）であり、認められた副作用は下痢、皮膚炎であった[10]。

**17.1.4 海外第Ⅲ相試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）**

1歳以上のPFIC患者93例を対象に二重盲検下、4週間（最長6週間）の用量漸増後、プラセボ又はマラリキシバット塩化物600μg/kgを1日2回経口投与した。本試験に組み入れられたPFIC2※患者において、ItchRO（Obs）スコアで測定した朝のそう痒の重症度スコアの15週から26週までの平均値を用いたベースラインからの変化量及び空腹時血清総胆汁酸濃度の18週、22週及び26週の平均値を用いたベースラインからの変化量は下表のとおりであり、主要評価項目であるItchRO（Obs）スコアでプラセボに対するマラリキシバットの優越性が認められた[11]。

PFIC2※患者における変化量

| | | 空腹時血清総胆汁酸濃度（μmol/L） | | そう痒 ItchRO（Obs）スコア[注1)] | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 変化量 | 群間差[注2)] | 変化量 | 群間差[注3)] |
| PBO | 17 | 11.19± 33.74 [−58.07，80.45] | −186.72± 51.95 [−293.45，−79.99] | −0.63± 0.25 [−1.14，−0.12] | −1.09± 0.37 [−1.85，−0.33] p=0.0063 |
| MRX | 14 | −175.54± 39.49 [−256.72，−94.36] | | −1.72± 0.27 [−2.27，−1.16] | |

PBO：プラセボ、MRX：マラリキシバット塩化物
最小二乗平均値±標準誤差、[　] は両側95%信頼区間
※PFIC2：BSEP欠損、ただしBSEP機能の完全喪失を除く
注1）そう痒の評価尺度で、介護者が0点（無症状）～4点（非常に重度）の5段階で評価する。
注2）投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と時点の交互作用を説明変数とし、被験者内誤差の分散共分散構造に無構造を仮定したMixed-effects model for repeated measuresによる推定を行った後、3時点（18週、22週、26週）の各推定値を平均することにより算出
注3）投与群、期間、投与群と期間の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と期間の交互作用を説明変数とし、被験者内誤差の分散共分散構造に無構造を仮定したMixed-effects model for repeated measuresによる推定を行った後、3期間（15～18週、19～22週、23～26週）の各推定値を平均することにより算出、両側有意水準5%

本試験に組み入れられた全PFIC※患者において、ItchRO（Obs）スコアで測定した朝のそう痒の重症度スコアの15週から26週までの平均値を用いたベースラインからの変化量及び空腹時血清総胆汁酸濃度の18週、22週及び26週の平均値を用いたベースラインからの変化量は、下表のとおりであった[11]。

全PFIC※患者における変化量

| | | 空腹時血清総胆汁酸濃度（μmol/L） | | そう痒 ItchRO（Obs）スコア[注1)] | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 変化量 | 群間差[注2)] | 変化量 | 群間差[注3)] |
| PBO | 31 | 2.91± 22.63 [−42.32，48.15] | −160.40± 30.18 [−220.84，−99.97] | −0.61± 0.19 [−1.00，−0.22] | −1.20± 0.26 [−1.73，−0.67] |
| MRX | 33 | −157.49± 21.36 [−200.28，−114.70] | | −1.81± 0.18 [−2.18，−1.44] | |

PBO：プラセボ、MRX：マラリキシバット塩化物
最小二乗平均値±標準誤差、[　] は両側95%信頼区間
※全PFIC：PFIC1（FIC1欠損）、PFIC2（BSEP欠損、ただしBSEP機能の完全喪失を除く）、PFIC3（MDR3欠損）、PFIC4（ZO-2欠損）、PFIC10（MyosinVB欠損）
注1）そう痒の評価尺度で、介護者が0点（無症状）～4点（非常に重度）の5段階で評価する。
注2）投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と時点の交互作用、PFICタイプを説明変数とし、被験者内誤差の分散共分散構造に無構造を仮定したMixed-effects model for repeated measuresによる推定を行った後、3時点（18週、22週、26週）の各推定値を平均することにより算出
注3）投与群、期間、投与群と期間の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と期間の交互作用、PFICタイプを説明変数とし、被験者内誤差の分散共分散構造に無構造を仮定したMixed-effects model for repeated measuresによる推定を行った後、3期間（15～18週、19～22週、23～26週）の各推定値を平均することにより算出

副作用発現頻度は本剤群では38.3%（18/47例）であり、主な副作用は下痢27.7%（13/47例）、腹痛6.4%（3/47例）及び血中ビリルビン増加6.4%（3/47例）であった[12]。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

マラリキシバットは、可逆的かつ選択的な回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）の阻害剤である。マラリキシバットは回腸末端部の管腔内で作用し、IBATを介した胆汁酸の再吸収を阻害することで胆汁酸の腸肝循環を阻害する[13]。

### 18.2 薬理作用

**18.2.1 タウロコール酸の取込みに対する阻害作用**

マラリキシバットは［$^{14}$C］タウロコール酸の取込みを阻害した（$IC_{50}$=0.28nM）（*in vitro*）[13]。

### 18.2.2 胆汁うっ滞モデルラットにおける薬力学的作用

胆管を部分結紮することで胆汁うっ滞を誘発する胆汁うっ滞モデルラットにおいて、マラリキシバットは反復経口投与により糞便中への胆汁酸排泄を増加させ、血清中の総胆汁酸濃度を低下させた。また、血清中のAST、ALT、ALP、GGT及び総ビリルビン値を低下させた[13]。

## 19．有効成分に関する理化学的知見

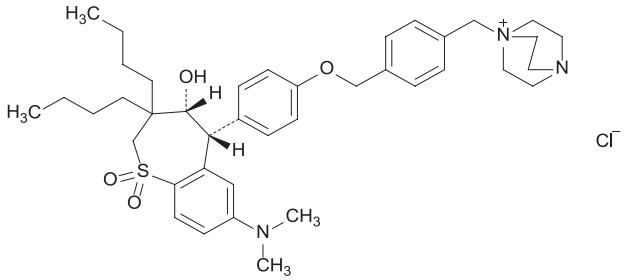
一般名：マラリキシバット塩化物（Maralixibat Chloride）〔JAN〕

化学名：1-{[4-({4-[(4*R*,5*R*)-3,3-Dibutyl-7-(dimethylamino)-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1$\lambda^6$-benzothiepin-5-yl]phenoxy}methyl)phenyl]methyl}-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan-1-ium chloride

分子式：$C_{40}H_{56}ClN_3O_4S$

分子量：710.41

化学構造式：




性状：白色～淡黄色の固体

融点：285℃

## 21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22．包装

30mL［1瓶］

## 23．主要文献


1）マラリキシバットの薬物動態試験成績①（2025年3月27日承認、CTD 2.7.2.2.2.1）
2）マラリキシバットの薬物動態試験成績②（2025年3月27日承認、CTD 2.7.2.2.2.2）
3）マラリキシバットの薬物動態試験成績③（2025年3月27日承認、CTD 2.7.1.2.1.1）
4）マラリキシバットの薬物動態試験成績④（2025年3月27日承認、CTD 2.7.2.3.1.2）
5）マラリキシバットの薬物動態試験成績⑤（2025年3月27日承認、CTD 2.6.4.7.2.2）
6）マラリキシバットの国内第Ⅲ相臨床試験成績（ALGS）（2025年3月27日承認、CTD 2.7.6.17）
7）マラリキシバットの海外第Ⅱ相臨床試験成績（ALGS）①（2025年3月27日承認、CTD 2.7.3.2.2）
8）マラリキシバットの海外第Ⅱ相臨床試験成績（ALGS）②（社内資料）
9）マラリキシバットの海外第Ⅱ相臨床試験成績（ALGS）③（2025年3月27日承認、CTD 2.7.4.2.1.3）
10）マラリキシバットの国内第Ⅲ相臨床試験成績（PFIC）（2025年3月27日承認、CTD 2.7.6.21）
11）マラリキシバットの海外第Ⅲ相臨床試験成績（PFIC）①（2025年3月27日承認、CTD 2.7.3.2.2）
12）マラリキシバットの海外第Ⅲ相臨床試験成績（PFIC）②（2025年3月27日承認、CTD 2.7.4.2.1.3）
13）マラリキシバットの薬理試験成績（2025年3月27日承認、CTD 2.6.2.2）


## 24．文献請求先及び問い合わせ先


武田薬品工業株式会社　くすり相談室
〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間　9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く）


## 26．製造販売業者等

### 26.1 製造販売元


武田薬品工業株式会社
〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目1番1号


### 26.2 提携

mirum

目次

略語・略号一覧 2
1.8 添付文書（案） 3
1.8.1 添付文書（案） 3
1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠 9
1.8.2.1 効能又は効果（案） 9
1.8.2.2 効能又は効果に関連する注意（案） 13
1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠 15
1.8.3.1 用法及び用量（案） 15
1.8.3.2 用法及び用量に関連する注意（案） 17
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 18

最新の添付文書を参照すること

**略語・略号一覧**

| 略語・略号 | 省略していない表現（英語） | 省略していない表現（日本語） |
|---|---|---|
| AE | Adverse event | 有害事象 |
| 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 |
| AUC | Area under the concentration-time curve | 血中濃度対時間曲線下面積 |
| BLQ | Below the limit of quantification | 定量下限未満 |
| BSEP | Bile salt export pump | 胆汁酸塩排出ポンプ |
| CI | Confidence interval | 信頼区間 |
| $C_{max}$ | Observed maximum concentration | （観察された）最高血漿中濃度 |
| DSMB | Data Safety Monitoring Board | データ安全性モニタリング委員会 |
| EAIR | Exposure-adjusted incidence rates | 曝露量で調整した発現割合 |
| ECG | Electrocardiogram | 心電図 |
| ESRD | End stage renal disease | 末期腎不全 |
| FGF19 | Fibroblast growth factor 19 | 線維芽細胞増殖因子 19 |
| ICH | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use | 医薬品規制調和国際会議 |
| ISS | Integrated Summary of Safety | － |
| LOQ | limit of quantification | 定量下限 |
| LS | Least squares | 最小二乗 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| ObsRO | Observer reported outcome (Instrument) | 観察者報告アウトカム |
| p-C4 | Plasma 7α hydroxy 4-cholesten-3-one | 血漿中 7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン |
| PD | Pharmacodynamics | 薬力学 |
| PFIC | Progressive familial intrahepatic cholestasis | 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 |
| QD | Once daily | 1 日 1 回投与 |
| SAE | Serious adverse event | 重篤な有害事象 |
| SAF | Safety analysis set | 安全性解析対象集団 |
| SE | Standard error | 標準誤差 |
| SOC | System organ class | 器官別大分類 |
| TEAE | Treatment-emergent adverse event | 治験薬投与後に発現した有害事象 |
| $T_{max}$ | Time to maximum concentration | 最高濃度到達時間 |

# 1.8 添付文書（案）

## 1.8.1 添付文書（案）

ビルベイ顆粒 200 μg 及びビルベイ顆粒 600 μg（以下、本剤）の添付文書案を以下に示す。

2025年●月作成（第1版）

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 873919 |

**貯法：**室温保存
**有効期間**：3年

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

# 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200 μg
# ビルベイ顆粒600 μg

# Bylvay Granules

| | ビルベイ顆粒200 μg | ビルベイ顆粒600 μg |
|---|---|---|
| 承認番号 | | |
| 販売開始 | | |

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

**2.1** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**2.2** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

| 販売名 | ビルベイ顆粒200 μg | ビルベイ顆粒600 μg |
|---|---|---|
| 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 | |

### 3.2 製剤の性状

| 販売名 | ビルベイ顆粒200 μg | ビルベイ顆粒600 μg |
|---|---|---|
| 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。

## 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］

## 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。

## 11. 副作用

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

### 11.2 その他の副作用

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

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

以下の使用方法を十分指導すること。

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

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

外国人健康成人にオデビキシバット0.1、0.3、1、3及び10 mgを単回経口投与したとき、3 mgを投与した6例中2例、10 mgを投与した6例中5例で定量可能な血漿中薬物濃度［定量下限=0.05 ng/mL］が認められた。10 mgを投与したときの$C_{max}$及び$AUC_{0\text{-}t}$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[2]。
日本人健康成人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） h·ng/mLであり、$T_{max}$の中央値は6.000時間であった[3]。

#### 16.1.2 反復投与

外国人健康成人にオデビキシバット1若しくは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1.5mgを1日2回の投与において定量可能な血漿中濃度が認められた。血漿中濃度が0.1 ng/mLを超えた被験者は認められなかった[2]。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。$C_{max}$及び$AUC_{0\text{-}last}$の平均値（標準偏差）はそれぞれ0.07080（0.01465） ng/mL、0.23（0.19） h·ng/mLであり、$T_{max}$の中央値は3.500時間であった[3]。

### 16.2 吸収

#### 16.2.1 投与方法の影響

高脂肪食（800～1,000キロカロリーで食事の総カロリー量の約50%が脂肪）とカプセル剤の同時投与は、カプセル剤の空腹時の投与と比較して$C_{max}$が約72%、$AUC_{0\text{-}24}$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[4]（外国人データ）。

#### 16.2.2 バイオアベイラビリティ

オデビキシバットは経口投与後ほとんど吸収されな

い。ヒトにおける絶対的バイオアベイラビリティのデータはない。最高血漿濃度（$C_{max}$）は1～5時間以内に達する。小児患者（年齢0.8～16.0歳、体重5.6～55.2 kg）のトラフ値は、40 μg/kg/日及び120 μg/kg/日の患者の83%及び80%の検体で検出限界以下であった。

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

### 16.3 分布

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

### 16.4 代謝

ヒト肝細胞における代謝割合は、8.2～22.6%であった[6]。

### 16.5 排泄

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

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

### 16.7 薬物相互作用

#### 16.7.1 エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル

健康女性被験者（25例）にオデビキシバット3 mg 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[8]（外国人データ）。

#### 16.7.2 ミダゾラム

健康被験者（20例）を対象にオデビキシバット7.2 mg 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[9]（外国人データ）。

#### 16.7.3 イトラコナゾール

健康被験者（21例）にイトラコナゾール200 mg 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[9]（外国人データ）。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内第 III 相試験

非盲検第 III 相試験において、日本人進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者（体重5 kg 超）にオデビキシバット40 μg/kg を1日1回12週間、12週以降は安全性に問題がない場合120 μg/kg を1日1回、24週以降は40 μg/kg 又は120 μg/kg（最大7200 μg）を1日1回経口投与した。

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

主要評価項目は、ベースラインから24週時までに空腹時血清中胆汁酸濃度が70%以上低下又は24週時に70 μmol/L 以下に到達した患者の割合、及び24週間における患者レベルでの痒み評価が改善した割合とした。

ベースラインから24週時までに空腹時血清中胆汁酸濃度が70%以上低下又は24週時に70 μmol/L 以下に到達した患者の割合は、コホート1では50.0%（1/2例）、コホート2では0.0%（0/1例）であり、24週間における患者レベルでの痒み評価が改善した割合は、コホート1の2例は77.7%及び0.3%、コホート2の1例は77.4%であった。

コホート1及びコホート2で副作用は認められなかった（48週）[10]。

#### 17.1.2 海外第 III 相試験

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

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

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

## 1.8 添付文書（案）

欠測は未達成として補完

a）PFIC の病型（1型、2型）を層別因子とした要約スコア統計量による点推定値及び Miettinen-Nurminen 法による CI

b）有意水準片側 2.5%、 PFIC の病型（1型、2型）を層別因子とした CMH 検定、閉手順（本薬群併合で帰無仮説が棄却された場合に40 μg/kg 群及び 120 μg/kg 群で仮説検定を実施）による多重性調整

c）起床時及び就寝時のベースラインのスコアを共変量とし、群、PFIC の病型（1型、2型）、年齢カテゴリー（生後6ヵ月以上5歳以下、6歳以上12歳以下、13歳以上18歳以下）を固定効果とした共分散分析

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

### 17.1.3　海外第 III 相継続投与試験

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

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

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

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

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

## 18. 薬効薬理

### 18.1　作用機序

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

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

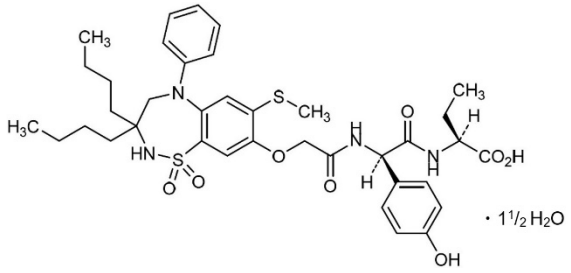
一般名：オデビキシバット水和物
（Odevixibat Hydrate）（JAN）

化学名：(2S)-2-[(2R)-2-(2-{[3,3-Dibutyl-7-(methylsulfanyl)-1,1-dioxo-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1λ⁶,2,5-benzothiadiazepin-8-yl]oxy}acetamido)-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]butanoic acid sesquihydrate

分子式：$C_{37}H_{48}N_4O_8S_2 \cdot 1^1/_2\,H_2O$

分子量：767.95

構造式：




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

## 20. 取扱い上の注意

光を避けるため、ボトル 開封後も元のボトルのまま保管すること。

## 21. 承認条件

*（申請時ブランク）*

## 22. 包装

〈ビルベイ顆粒200 μg〉

30カプセル型容器［ボトル］

〈ビルベイ顆粒600 μg〉

30カプセル型容器［ボトル］

## 23. 主要文献


1) 社内資料：生殖発生毒性試験（△年△月△日承認、CTD2.6.6.6）

2) 社内資料：単回及び反復漸増試験（A4250-001試験）（△年△月△日承認、CTD2.7.2.2.2.1）

3) 社内資料：日本人健康成人被験者での反復投与試験（A4250-J001試験）（△年△月△日承認、CTD2.7.2.2.2.2）

4) 社内資料：食事の影響及び振りかけ試験（A4250-004試験）（△年△月△日承認、CTD2.7.2.2.2.4）

5) 社内資料：母集団 PK 解析（△年△月△日承認、CTD2.7.2.3.1）

6) 社内資料：ヒト肝細胞による代謝試験（△年△月△日

承認 CTD2.7.2.2.1.4）

7) 社内資料：$^{14}$C-ADME／マスバランス試験（A4250-007試験）（△年△月△日承認、CTD2.7.2.2.2.7）

8) 社内資料：薬物間相互作用試験（A4250-022試験）（△年△月△日承認、CTD2.7.2.2.2.9）

9) 社内資料：薬物間相互作用試験（A4250-013試験）（△年△月△日承認、CTD2.7.2.2.2.8）

10) 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）（△年△月△日承認、CTD2.7.6.9）

11) 社内資料：進行性家族性肝内胆汁うっ滞症1型及び2型（PFIC-1及び PFIC-2）の小児患者を対象とする第 III 相試験（A4250-005試験）（△年△月△日承認、CTD2.7.6.8）

12) 社内資料：進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）の小児患者を対象とした第 III 相継続投与試験（A4250-008試験）（△年△月△日承認、CTD2.7.6.10）

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

IPSEN 株式会社 製品情報担当

〒100-6162

東京都千代田区永田町二丁目11番1号
山王パークタワー3階

TEL 03-6205-3483

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

IPSEN 株式会社

東京都千代田区永田町二丁目11番1号
山王パークタワー3階

### 1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

#### 1.8.2.1 効能又は効果（案）

効能又は効果（案）は、以下のとおり設定した。

| 4. 効能又は効果<br>進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に伴うそう痒 |
|---|

**（設定根拠）**

本剤の効能又は効果（案）は、主に国内第 III 相試験成績及び海外第 III 相試験成績に基づき設定した。以下に国内第 III 相試験及び海外第 III 相試験の成績を示し、第 III 相試験成績等を踏まえた PFIC 病型別の有効性及び安全性についても説明する。

**（1）国内第 III 相試験（A4250-J005 試験）**

国内第 III 相試験（A4250-J005 試験）において、主要な解析対象であるコホート 1 には、PFIC-1、2 それぞれ 1 例ずつが登録され、24 週間の治療を完了した。また、サブコホートであるコホート 2 には、PFIC-1（遺伝子変異がヘテロ）の 1 例が登録され、24 週間の治療を完了した。コホート 1 の 1 例（PFIC-2）はそう痒の改善、血清中胆汁酸の著明な減少が認められた。血清中胆汁酸は臨床的に意義のあるとされる低下レベル*であった。コホート 1 の他の 1 例（PFIC-1）はいずれの評価項目に対しても改善が認められなかった。またコホート 2 の 1 例は、そう痒スコアに改善が認められたが、血清中胆汁酸では改善が認められなかった（表 1.8-1）（[2.7.3.2.1.3]）。

* 空腹時血清中胆汁酸濃度がベースラインから 70%以上低下又は空腹時血清中胆汁酸濃度が 70 μmol/L 以下に到達

**表 1.8-1 日本人被験者での有効性（A4250-J005 試験）**

| | 被験者番号<br>（PFIC subtype） | 中間解析結果（24 週時点） |
|---|---|---|
| Cohort 1 | J005-0201<br>（PFIC-1） | 1）24週時及び24週時（平均）の血清中胆汁酸濃度はそれぞれ298.7及び302.7 μmol/Lであり、24週間の投与期間を通して著変は認められなかった。なお、当初の予定通り測定できないことが途中で判明したため、当該被験者のベースラインは欠測となった。<br>2）24週間（用量調整期）の痒み評価改善の割合（観察者報告アウトカム（ObsRO）、午前＋午後）は0.3%であった。投与開始時から24週時まで改善は認められなかった。 |
| | J005-0401<br>（PFIC-2） | 1）ベースライン、24週時及び24週時（平均）の血清中胆汁酸濃度はそれぞれ290.0（非空腹時）、18.5及び38.6 μmol/Lであった。<br>2）24週間（用量調整期）の痒み評価改善の割合（ObsRO、午前＋午後）は77.7%であった。12週時以降の改善の割合は60%以上であり、改善が認めら |

| | 被験者番号<br>（PFIC subtype） | 中間解析結果（24 週時点） |
|---|---|---|
| | | れた。 |
| Cohort 2 | J005-0101<br>（PFIC-1：hetero） | 1）ベースライン、24週時及び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、血清中胆汁酸濃度低下の有効性の基準であるベースラインから24週時までに空腹時血清中胆汁酸濃度が70%以上低下、又は24週間の投与後に空腹時血清中胆汁酸濃度が70 µmol/L以下への低下を示すには至らなかった。<br>2）24週間（用量調整期）の痒み評価改善の割合（ObsRO、午前＋午後）は77.4%であった。投与開始時から22週時まで改善の割合は80%以上で推移し、改善が認められた。 |

安全性については、海外 A4250-005 試験において最も高頻度に報告された下痢、軟便は、A4250-J005 試験では認められなかった。その他、odevixibat の投与と関連ありと判断された有害事象は認められなかった。死亡及び SAE は認められなかった。試験を中止又は脱落した被験者はいなかった（[2.7.4.2.1.1.2] 表 2.7.4-17、[2.7.4.2.1.2.3] 表 2.7.4-19）。

臨床検査及び理学的所見を含め、安全性の評価に特に問題となる傾向は認められなかった。

［日本人被験者の経過と有効性の詳細については[2.7.6.9]（A4250-J005 試験）及び[5.3.5.1-2]（A4250-J005 試験）を参照。］

**（2）海外第 III 相試験（A4250-005 試験）**

PFIC-1 及び PFIC-2 の被験者において、血清中胆汁酸濃度の変化は、odevixibat 40 µg/kg/日、120 µg/kg/日、及び両用量による治療にて、プラセボを投与された被験者と比較して統計的に有意な改善を認めた。24 週間の治療後、ベースラインから血清中胆汁酸濃度が少なくとも 70%以上低下、又は 70 µmol/L 以下に到達した被験者の割合は、odevixibat を投与されたすべての被験者で 33.3%（14/42 例）であり、odevixibat 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群でそれぞれ、43.5%（10/23 例）、21.1%（4/19 例）であった（表 1.8-2）（[2.7.3.2.2.3]）。

**表 1.8-2　血清中胆汁酸濃度がベースラインから投与終了時までに 70%以上低下、又は 24 週間の投与後に 70 µmol/L 以下に到達した被験者の割合（%）（FAS、A4250-005 試験）**

| STATISTIC | PLACEBO N=20 | Odevixibat, ONCE DAILY DOSING | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 40 µg/kg N=23 | 120 µg/kg N=19 | ALL DOSES N=42 |
| Responders, n (%) | 0 | 10 (43.5) | 4 (21.1) | 14 (33.3) |
| 95% CI[a] | (0.00, 16.84) | (23.19, 65.51) | (6.05, 45.57) | (19.57, 49.55) |
| Proportion Difference without Adjusting for Stratification Factors (Odevixibat - Placebo) | | 0.435 | 0.211 | 0.333 |
| 95% CI[a] | | (0.2195, 0.6551) | (0.0210, 0.4557) | (0.0861, 0.4955) |
| Proportion Difference Adjusting for Stratification Factors | | 0.441 | 0.216 | 0.307 |

| STATISTIC | PLACEBO N=20 | Odevixibat, ONCE DAILY DOSING | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 40 µg/kg N=23 | 120 µg/kg N=19 | ALL DOSES N=42 |
| (Odevixibat - Placebo) | | | | |
| 95% CI[b] | | (0.2361 0.6464) | (-0.0050, 0.4380) | (0.1260, 0.4879) |
| Odds Ratio (Odevixibat/Placebo) | | NC | NC | NC |
| 95% CI[c] | | (4.228, -) | (1.002, -) | (2.767, -) |
| 1-sided unadjusted p-value[d] | | 0.0003 | 0.0174 | 0.0015 |
| 1-sided adjusted p-value[e] | | 0.0015 | 0.0174 | — |

CI: confidence interval; NC: not calculable; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis
a. Clopper-Pearson exact CI is reported for the percentage of responders, and the exact unconditional CI is reported for the proportion difference without adjusting for stratification factors.
b. Miettinen-Nurminen (score) CI is reported adjusting for stratification factors.
c. The exact CI is reported based on Vollset, Hirji, and Elashoff adjusting for stratification factors.
d. Based on the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for stratification factor (PFIC type).
e. For an individual dose, the adjusted p-value was calculated as the maximum value of the unadjusted p-value for odevixibat all doses and the unadjusted p-value for the individual dose.
Source: [5.3.5.1-1] A4250-005 CSR, Table 14.2.1.1.1.

また、そう痒に関して、odevixibat 40 µg/kg/日、120 µg/kg/日、及び両用量による治療は、プラセボを投与された被験者と比較して統計的に有意な改善を認めた。ObsRO に基づく 24 週間の治療期間の結果も同様であった。痒み評価が改善した被験者の割合の平均値は、odevixibat で治療されたすべての被験者で 53.51%、odevixibat 40 µg/kg/日群及び 120 µg/kg/日群でそれぞれ 58.31%及び 47.69%であった（表 1.8-3）([2.7.3.2.2.3])。

表 1.8-3 24 週間の投与後に ObsRO による痒み評価（午前及び午後の併合）が改善した被験者の割合（FAS、A4250-005 試験）

| STATISTIC | PLACEBO N=20 | Odevixibat, ONCE DAILY DOSING | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 40 µg/kg N=23 | 120 µg/kg N=19 | ALL DOSES N=42 |
| n | 20 | 23 | 19 | 42 |
| Mean (SE) | 28.74 (5.209) | 58.31 (6.205) | 47.69 (8.110) | 53.51 (5.006) |
| Median | 23.35 | 60.12 | 45.51 | 58.04 |
| Min, Max | 0.9, 79.2 | 1.8, 97 | 0, 91.3 | 0, 97 |
| LS Mean (SE)[a] | 30.10 (9.119) | 58.34 (8.580) | 51.81 (9.459) | 55.08 (7.639) |
| LS Mean Difference (SE) (Odevixibat - Placebo)[a] | | 28.23 (9.182) | 21.71 (9.892) | 24.97 (8.240) |
| 95% CI[a] | | (9.83, 46.64) | (1.87, 41.54) | (8.45, 41.49) |
| One-Sided Unadjusted p- value[a] | | 0.0016 | 0.0163 | 0.0019 |
| One-Sided Adjusted p-value[b] | | 0.0019 | 0.0163 | |
| p-value for normality test[c] | | | | 0.0070 |
| p-value for homogeneity test of variances[d] | | | | 0.3164 |

ANCOVA: analysis of covariance; CI: confidence interval; LS: least squares; ObsRO: observer-reported outcome; PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis; SE: standard error
a. The analysis was based on an ANCOVA model with rounded AM baseline score, PM baseline score as covariates, and treatment group and stratification factors (PFIC type and age category) as fixed effects.
b. For an individual dose, the adjusted p-value is calculated as the maximum value of the unadjusted p-value for odevixibat all doses and the unadjusted p-value for the individual dose.
c. Shapiro-Wilk test is performed for each treatment arm to derive the p-value. Then 3 p-values are combined to obtain the overall p-value based on Fisher's combined probability test.
d. Based on Levene's test.
Note: A closed test procedure was used to compare odevixibat all doses combined (average effect) and placebo first, and then odevixibat 40 µg/kg vs placebo and odevixibat 120 µg/kg vs placebo.

Source: [5.3.5.1-1] A4250-005 CSR, Table 14.2.1.2.1.

安全性については、TEAE の発現割合は odevixibat 40 及び 120 µg/kg/日群（それぞれ 83%及び 84%）とプラセボ群（85%）で同様であった（[2.7.4.2.1.2] 表 2.7.4-18）。Odevixibat 群全体で高頻度（10%以上）に報告された TEAE（MedDRA 基本語）は、下痢（odevixibat 群 31%、プラセボ群 5%、以下同様）、発熱（29%、25%）、上気道感染（19%、15%）、嘔吐（17%、0%）、ALT 増加（14%、5%）及び血中ビリルビン増加（12%、10%）であった。概して、比較的高頻度に報告された TEAE の発現割合は odevixibat 40 µg/kg/日群と odevixibat 120 µg/kg/日群で同様であった（[2.7.6.8.4.2.2]）。

TEAE の大部分は、軽度～中等度であり、治験薬と関連なしと判定された。重度の事象は、odevixibat を投与された 3 例（7%）及びプラセボを投与された 2 例（10%）で報告された。治験薬と関連ありと判断された TEAE は、odevixibat 群の 14 例（33%）及びプラセボ群の 3 例（15%）に報告され、主に下痢（それぞれ 10%及び 0%）、ALT 増加（それぞれ 10%及び 5%）及び血中ビリルビン増加（それぞれ 10%及び 5%）であった。

治験薬投与下で発現した SAE は、odevixibat 群で 42 例中 3 例（7%）及びプラセボ群で 20 例中 5 例（25%）に報告されたが（[2.7.4.2.1.7] 表 2.7.4-33）、いずれも治験薬と関連なしと判定された。120 µg/kg/日群の 1 例が軽度～中等度の下痢の発現により投与中止となった（[2.7.4.2.1.7]）。

さらに本剤の薬物血中濃度は国内試験、海外試験とも同様に低値であり、国内外の薬物動態は同様であり（[2.7.2.2.2.2.5]）、PFIC の遺伝的要因、疫学的要因、及び疾病の診断に違いはなかった。

上記のように日本人 PFIC 患者における血清中胆汁酸濃度の変化及びそう痒の改善データは、症例数は限られているものの海外 PFIC 患者におけるデータと概ね類似しており、本剤の PFIC に対する有効性はこれら国内外の試験の成績により確認されている。

**（3）第 III 相試験成績等を踏まえた PFIC 病型別の有効性及び安全性**

海外第 III 相試験に登録された被験者の大半は PFIC-1 及び PFIC-2 であった。A4250-008 試験のコホート 2 には、PFIC-3 が 7 例、突発性の PFIC 型が 4 例、PFIC-4 及び PFIC-6 が各 2 例登録された。概して、これら PFIC-1 及び PFIC-2 以外の病型の 15 例での TEAE の種類及び発現割合は、PFIC-1 及び PFIC-2 の被験者で報告されたものと類似していた。（[2.7.4.5.1.5]）

第 III 相試験（A4250-005 及び A4250-008 試験）の併合データに含まれる odevixibat 投与を受けたすべての被験者を対象に、人口統計学的特性及びベースライン特性に基づく部分集団解析を行った。その結果、PFIC の病型における比較は以下のとおりであった。

- 72 週時の血清中胆汁酸濃度に基づく改善基準を達成した被験者の割合は、PFIC-1 患者（7/28 例、25%）と比較して、PFIC-2 患者（22/45 例、49%）及びその他の PFIC 型の患者

（8/12 例、67%）で高かったものの、血清中胆汁酸濃度の低下はすべての PFIC 型の患者で認められた（[2.5.4.4.3.3]）。

- ObsRO による痒み評価が改善した被験者の割合は、その他の PFIC 型（PFIC-3、PFIC-4、PFIC-6、突発性の PFIC 型）の患者（91%、9 例）で最も高く、PFIC-1 患者（69%、24 例）及び PFIC-2 患者（70%、43 例）では同様であった（[2.5.4.4.3.3]）。

- 全体で、PFIC のよりまれなサブタイプ（突発性の PFIC 型、PFIC-3、PFIC-4、及び PFIC-6）の患者 15 例のデータが含まれており、これらの患者における odevixibat の有効性及び安全性プロファイルは PFIC-1 又は PFIC-2 患者で観察されたものと同様であった。
  Odevixibat の作用機序が血清中胆汁酸の上昇及びそう痒という最終的な共通経路（すなわち、基礎となる特定の遺伝子変異ではなく、遠位回腸における IBAT の阻害）を標的とすることを考慮すると、odevixibat により、BSEP タンパク質の完全な欠損／機能欠損を伴うものを除いて、すべての PFIC サブタイプで臨床的ベネフィットを得ることができると考えられる（[2.5.6.4]）。

また、国内第 III 相試験で登録された症例と海外 A4250-005 試験との比較では、症例数は少ないものの、有効性及び安全性に大きな差は無いと考えられた。

以上、PFIC-1、2 以外の有効性、安全性は極めて限定的であるが、本剤は PFIC-1、2 以外の病型においても PFIC-1、2 と同様の有効性、安全性を示すと考えられる。

以上のとおり本剤の PFIC 患者に対する有効性及び安全性が国内外の試験の成績により確認されたことから本剤の効能又は効果（案）を「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症」と設定した。

さらに、審査中の独立行政法人医薬品医療機器総合機構との協議内容を踏まえ、本剤の投与対象をより明確にするため、効能又は効果（案）を「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に伴うそう痒」に変更した。

### 1.8.2.2 効能又は効果に関連する注意（案）

**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。

**（設定根拠）**

Odevixibat 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、odevixibat 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、odevixibat に反応し

ない可能性がある（[2.5.1.3.2]）。また、odevixibat 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上記の効能又は効果に関連する注意（案）を設定した。

### 1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

#### 1.8.3.1 用法及び用量（案）

用法及び用量（案）は、以下のとおり設定した。

| 6. 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。 |

**（設定根拠）**

現在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（55.5 kg 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（[2.5.4.5]）。

A4250-005 試験では、odevixibat 40 又は 120 μg/kg を 1 日 1 回毎朝（食物又は液体とともに）経口投与した。Odevixibat のいずれの用量でも、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。Odevixibat の 2 用量間では、これらの評価項目で統計学的有意差は認められず A4250-005 試験の結果からは、PFIC 患者に投与したときの odevixibat の有効性に関して、2 つの用法・用量を明確に区別することは不可能であった（[2.7.3.4.3.1]）。また、2 用量間の安全性プロファイルは類似していた。治験期間中に治験薬と因果関係のある重篤な有害事象及び肝代償不全を発現した被験者は、いずれの投与群でもいなかった。下痢の発現割合は、40 μg/kg/日群で 39%、120 μg/kg/日群で 21%であった。他の比較的よくみられた TEAE の発現割合は、2 用量群で同程度又はプラセボ群と同程度であった。

投与中断に至った TEAE の発現割合は、40 μg/kg/日群（13%）及びプラセボ群（5%）と比較して、120 μg/kg/日群（32%）で高かった（[2.7.3.4.3.1]）。

A4250-005 試験で認められたこの発現割合の群間差は、器官別大分類（SOC）「臨床検査」で報告された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総ビリルビン増加の有害事象発現によって投与が中断されたことに起因する。SOC「臨床検査」による投与中断の全体的な発現割合は、odevixibat 40 μg/kg/日群（2 例、9%）又はプラセボ群（1 例、5%）と比較し、odevixibat 120 μg/kg/日群（4 例、21%）で高かった（[2.7.4.2.1.8.2.1]）。第III相併合群では、治験薬投与を中断した 6 例で投与再開時に odevixibat の用量を 40 μg/kg/日に減量した（[2.7.4.2.1.8.1]）。

A4250-005 試験を完了した被験者は A4250-008 試験に直接移行することが可能であり、A4250-008 試験ではすべての被験者が odevixibat 120 μg/kg/日を投与された。これにより、A4250-005 試験での 40 μg/kg/日投与から A4250-008 試験で 120 μg/kg/日投与に切り替えた被験者を対象にそう痒及び血清中胆汁酸濃度の変化を評価した。

A4250-008 試験に移行して投与を継続した被験者では、全体的に、A4250-005 試験で認められた血清中胆汁酸濃度の低下及びそう痒の重症度の改善が持続し、更なる改善も認められた（[2.7.3.4.3.2]）。

A4250-005 試験で odevixibat 40 µg/kg/日投与を開始し A4250-008 試験で 120 µg/kg/日投与に切り替えた被験者 20 例のデータを評価した。

A4250-005 試験での odevixibat 40 µg/kg/日投与期間にそう痒に関する評価項目がレスポンダーの定義に該当しなかった被験者は 9 例であった。この 9 例のうち、A4250-008 試験での 120 µg/kg/日投与期間中のいずれかの評価時点で ObsRO の引っ掻きスコアに 1 ポイント以上の低下が認められた被験者は 6 例（67%）であった。そう痒に関する評価項目で、A4250-005 試験でのノンレスポンダーから A4250-008 試験でレスポンダーになった 6 例のうち 5 例が PFIC-2 患者で 1 例が PFIC-1 患者であった。これらの被験者の A4250-005 試験での引っ掻きスコアのベースライン値は 3～4 ポイントであったが、A4250-008 試験での最終評価時のスコアは 1～2 ポイントであった。個々の被験者の臨床反応を解析した結果、odevixibat の用量を 40 µg/kg/日から 120 µg/kg/日に切り替え後、そう痒が更に改善した被験者が認められた（[2.7.3.4.3.2.1]）。

血清中胆汁酸濃度に関する評価項目のレスポンダーについて、同様の解析を実施した。

A4250-005 試験での odevixibat 40 µg/kg/日投与期間に血清中胆汁酸濃度に関する評価項目がレスポンダーの定義に該当しなかった被験者は 10 例であった。この 10 例のうち、A4250-008 試験での 120 µg/kg/日投与期間中のいくつかの評価時点で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 以下に到達した被験者は 2 例（20%）であった。血清中胆汁酸濃度に関する評価項目で、A4250-005 試験でのノンレスポンダーから A4250-008 試験でレスポンダーになった個々の被験者のデータは、PFIC 患者でみられる血清中胆汁酸濃度の経時的な変動が認められたものの、両被験者とも、A4250-008 試験での投与期間中のほとんどの評価時点で血清中胆汁酸濃度がベースライン値を下回った（[2.7.3.4.3.2.1]）。

この結果から、40 µg/kg/日で十分な効果が得られない場合には、増量が有効である可能性が示された。

A4250-005 試験で 2 用量間での有効性及び安全性を区別するデータは得られていないものの、以下の点から PFIC 患者での odevixibat の用法・用量を選択可能と考えた。

- 解析対象集団での評価項目の平均値を比較すると、odevixibat 40 µg/kg/日投与時と 120 µg/kg/日投与時で有効性は同様であることが示された。40 µg/kg/日投与時と 120 µg/kg/日投与時で安全性プロファイルは同様であった。これら 2 つの用法・用量で安全性及び有効性が類似していることを考慮すると、開始用量として低い用量を用いることは妥当である（[2.7.3.4.4]）。
- A4250-005 試験で 40 µg/kg/日投与を開始し A4250-008 試験で 120 µg/kg/日投与に切り替えた被験者 20 例のデータを評価した。その結果、A4250-005 試験で odevixibat 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被験者が認められた（[2.7.3.4.3.2.1]）。

上記の理由から 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。

国内 A4250-J005 試験における用法用量は以下のとおりであり、海外で承認されている用量で odevixibat を投与した結果、被験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。

用量調整期（0 週～24 週：Visit 3～9）：

Odevixibat 40 μg/kg を 1 日 1 回、12 週間飲食物と共に毎朝投与した。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 に増量し、12 週間投与した（治験薬は計 24 週間投与した）。

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）を完了した被験者は、72 週間の継続投与期に移行し、odevixibat の服用を継続した。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 又は 120 μg/kg のいずれかの用量に増減可能とした。

以上のとおり国内外の第 III 相試験の結果に基づき、用法及び用量（案）を設定した。

### 1.8.3.2 用法及び用量に関連する注意（案）

**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 日用量（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 日用量（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 |

7. 用法及び用量に関連する注意

| | |
|---|---|
| 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。

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。

**（設定根拠）**

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（odevixibat 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。

### 1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

| 使用上の注意 | 設定根拠 |
|---|---|
| 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）<br>2.1　本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 | 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　妊婦又は妊娠している可能性のある女性 | 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。 |
| 8. 重要な基本的注意<br>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 | 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 |

| 使用上の注意 | 設定根拠 |
|---|---|
| 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。 | 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 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。 | 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 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。 | 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。 |
| **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）**<br>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。 | 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。 |
| **9.4 生殖能を有する者**<br>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。 | 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 |

<table>
<tr><th>使用上の注意</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>9.5 妊婦<br>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。<br>9.6 授乳婦<br>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。<br>9.7 小児等<br>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。</td><td>女性には推奨されないことから設定した。<br>9.5 及び 9.6<br>本剤の臨床試験では妊婦及び授乳婦は除外されており、ヒトでの妊娠中及び授乳中の女性に対する本剤投与のデータはないこと、また動物実験で生殖毒性や乳児への曝露が認められたことから設定した。<br>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。</td></tr>
<tr><td>11. 副作用<br>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。<br>11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th>副作用分類</th><th>10%以上</th><th>1%以上 10%未満</th></tr>
<tr><td>肝胆道系障害</td><td>血中ビリルビン増加、ALT 増加</td><td>肝腫大、AST 増加</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>下痢、嘔吐、腹痛</td><td></td></tr>
<tr><td>代謝および栄養障害</td><td>ビタミン D 欠乏</td><td>ビタミン E 欠乏</td></tr>
</table></td><td>国内外の臨床試験の結果に基づき設定した。詳細は「副作用特定の要件」の項を参照。<br>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。</td></tr>
<tr><td>14. 適用上の注意<br>14.1 薬剤交付時の注意<br>以下の使用方法を十分指導すること。<br>・ 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。<br>・カプセル型容器ごと服用しないこと。</td><td>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。</td></tr>
</table>

＜添付文書案に関するその他の追加説明＞

副作用特定の要件

副作用は、有害事象の発生と医薬品の使用との間に因果関係が認められる事象であり、以下の要件に基づいて特定した。

- 本剤による当該 TEAE の発現割合［EAIR（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.2a）に基づく］がプラセボを上回るか
- 当該 TEAE の発現割合（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.2）
- 当該 TEAE が本剤の薬理作用とどの程度一致しているか（作用機序を考慮した可能性/生物学的妥当性）
- 本剤群における重篤な副作用の発現割合（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.7）
- 再投与後又は投与中止後の経過
- 治験責任（分担）医師による因果関係の評価（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.1.5）
- 本剤投与と有害事象発現の時間的関連性
- 当該 TEAE が本剤の既知のリスクと関連しているか否か
- 当該 TEAE が類薬で生じることが知られているか否か

副作用の決定は、以下に概説する段階的アプローチに基づいて行った。

1）二重盲検試験である A4250-005 試験の本剤群及びプラセボ群における当該 TEAE の EAIR の差を検討した。本剤群（40 又は 120 μg/kg/日）のいずれかにおいて、発現割合の 95%CI の下限がプラセボ群の 95%CI と重なっていなければ、他に明らかな原因がない限り、その TEAE は副作用とみなされた。

2）1）を満たさない TEAE については、以下の基準を適用し、さらなる評価を行った。

以下の 3 つの条件を満たす場合、当該 TEAE は副作用としての要件を満たす。

a）A4250-005 試験のいずれかの本剤投与群、又は A4250-005 及び A4250-008 試験で本剤を投与された被験者の併合データにおいて、当該 TEAE の EAIR のプラセボ群との差が 3%を超える場合、かつ

b）A4250-005 及び A4250-008 試験で本剤を投与された被験者に、少なくとも 3 件の当該 TEAE（発現割合が 2.5%以上）が認められる、又は

c）b）の基準に関係なく、死亡に至った TEAE である（[5.3.5.3-5] PFIC ISS Table 14.3.2.5）。

3）定性評価は個々の症例のレビューに基づいており、再投与後又は投与中止後の経過、重篤な有害事象の発現割合、薬理、生物学的な妥当性、治験責任（分担）医師による因果関係の評価、既知のリスクとの関連性、疫学、病歴、併用薬などを考慮して行う。定性評価で本剤との因果関係があると判断された TEAE は、副作用とみなす。

上述の方法による TEAE の評価に基づき、副作用を特定した。

目次

1.9 一般的名称に係る文書.....2
1.9.1 JAN.....2
1.9.2 INN.....2

## 1.9 一般的名称に係る文書

### 1.9.1 JAN

本剤の医薬品一般的名称は、医薬品名称専門協議で以下のように決定され、2025 年 3 月 27 日付医薬薬審発 0327 第 6 号により通知された。

| | |
|---|---|
| 医薬品一般的名称 | 日本名：オデビキシバット水和物 |
| | 英　名：Odevixibat Hydrate |
| 化学名又は本質記載 | ［日本名］<br>(2*S*)-2- [(2*R*)-2-(2-{[3,3-ジブチル-7-(メチルスルファニル)-1,1-ジオキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1λ$^6$,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル]オキシ}アセトアミド)-2-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]ブタン酸 セスキ水和物<br>［英　名］<br>(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 |

### 1.9.2 INN

本剤の Recommended-INN（r-INN）は、WHO Drug Information, Vol. 33, No. 1, 2019, Recommended INN: List 81 に掲載されている。

| | |
|---|---|
| r-INN | odevixibat |

# International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

## RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 81

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–117) and Recommended (1–78) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 17, 2017* (available in CD-ROM only).

## Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

### Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 81

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–117) et recommandées (1–78) dans la *Liste récapitulative No. 17, 2017* (disponible sur CD-ROM seulement).

## Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

### Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 81

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–117) y Recomendadas (1–78) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 17, 2017* (disponible sólo en CD-ROM).

| **Latin**, English, French, Spanish: *Recommended INN* | *Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula* |
|---|---|
| *DCI Recommandée* | *Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée* |
| *DCI Recomendada* | *Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada* |

| | |
|---|---|
| **abelacimabum #** | |
| abelacimab | immunoglobulin G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* F11 (coagulation factor XI, FXI, plasma thromboplastin antecedent, PTA)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-452) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (93.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.15] (1-122) -*Homo sapiens* IGHG1*03, G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (219) (123-220), hinge (221-235), CH2 D27>A (270), P114>A (334) (236-345), CH3 E12 (361), M14 (363) (346-450), CHS (451-452)) (123-452)], (225-215')-disulfide with lambda light chain (1'-216') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-44*01 (93.5%) -IGLJ2*01 (100%)) [8.3.11] (1'-110') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (111'-216')]; dimer (231-231'':234-234'')-bisdisulfide |
| abélacimab | immunoglobuline G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* F11 (facteur de coagulation XI, FXI, antécédent de la thromboplastine plasmatique, PTA)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-452) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (93.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.15] (1-122) -*Homo sapiens* IGHG1*03, G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (219) (123-220), charnière (221-235), CH2 D27>A (270), P114>A (334) (236-345), CH3 E12 (361), M14 (363) (346-450), CHS (451-452)) (123-452)], (225-215')-disulfure avec la chaîne légère lambda (1'-216') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-44*01 (93.5%) -IGLJ2*01 (100%)) [8.3.11] (1'-110') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (111'-216')]; dimère (231-231'':234-234'')-bisdisulfure |
| abelacimab | inmunoglobulina G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* F11 (factor de coagulación XI, FXI, antecedente de la tromboplastina plasmática, PTA)], *Homo sapiens* anticuerpo monoclonal; cadena pesada gamma1 (1-452) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (93.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.15] (1-122) -*Homo sapiens* IGHG1*03, G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (219) (123-220), bisagra (221-235), CH2 D27>A (270), P114>A (334) (236-345), CH3 E12 (361), M14 (363) (346-450), CHS (451-452)) (123-452)], (225-215')-disulfuro con la cadena ligera lambda (1'-216') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-44*01 (93.5%) -IGLJ2*01 (100%)) [8.3.11] (1'-110') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (111'-216')]; dímero (231-231'':234-234'')-bisdisulfuro |

cadena pesada gamma1 (1-451) [VH (*Mus musculus* IGHV1-14*01 (77.6%)/*Homo sapiens* IGHV1-3*01 (73.5%) -(IGHD)-*Homo sapiens* IGHJ4*01 (100%)) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (218) (122-219), bisagra (220-234), CH2 S29>E (271), L113>F (332) (235-344), CH3 E12 (360), M14 (362) (345-449), CHS (450-451)) (122-451)], (224-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV2-137*01 (75.0%)/*Homo sapiens* IGKV3D-11*03 (73.7%) -*Homo sapiens* IGKJ2*01 (90.9%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dímero (230-230":233-233")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVKPGGSLKL SCAASGYTFT SYVMHWVRQA PGKGLEWIGY  50
INPYNDGTKY NEKFQGRVTI SSDKSISTAY MELSSLRSED TAMYYCARGT 100
YYYGTRVFDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV 150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ 200
TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK 250
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV EHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY 300
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK AFPAPIEKTI SKAKGQPREP 350
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP 400
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG 450
K                                                       451
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIVMTQSPAT LSLSPGERAT LSCRSSKSLQ NVNGNTYLYW FQQKPGQSPQ  50
LLIYRMSNLN SGVPDRFSGS GSGTEFTLTI SSLEPEDFAV YYCMQHLEYP 100
ITFGAGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK 150
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC                                   219
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 148-204 265-325 371-429
22"-96" 148"-204" 265"-325" 371"-429"
Intra-L (C23-C104) 23'-93' 139'-199'
23'"-93'" 139'"-199'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 224-219' 224"-219'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 230-230" 233-233"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
301, 301"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados.

**odevixibatum**

odevixibat

(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

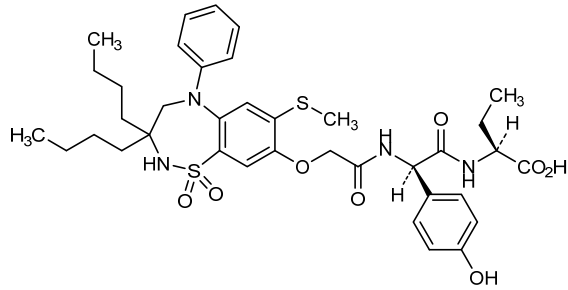
odévixibat

acide (2*S*)-2-[(2*R*)-2-(2-{[3,3-dibutyl-7-(méthylsulfanyl)-1,1-dioxo-5-phényl-2,3,4,5-tétrahyd-ro-1*H*-1λ⁶,2,5-benzothiadiazépin-8-yl]oxy}acétamido)-2-(4-hydroxyphényl)acétamido]butanoïque

odevixibat

ácido (2*S*)-2-[(2*R*)-2-(2-{[3,3-dibutil-7-(metilsulfanil)-1,1-dioxo-5-fenil-2,3,4,5-tetrahid-ro-1*H*-1λ⁶,2,5-benzotiadiazepin-8-il]oxi}acetamido)-2-(4-hidroxifenil)acetamido]butanoico

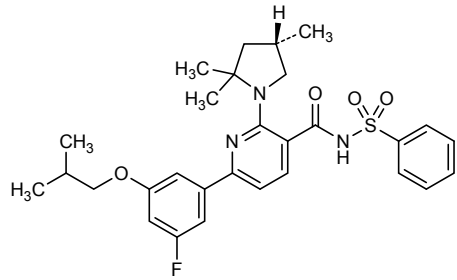
$C_{37}H_{48}N_4O_8S_2$



**olacaftorum**

| | |
|---|---|
| olacaftor | *N*-(benzenesulfonyl)-6-[3-fluoro-5-(2-methylpropoxy)phenyl]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimethylpyrrolidin-1-yl]pyridine-3-carboxamide |
| olacaftor | *N*-(benzènesulfonyl)-6-[3-fluoro-5-(2-méthylpropoxy)phényl]-2-[(4*S*)-2,2,4-triméthylpyrrolidin-1-yl]pyridine-3-carboxamide |
| olacaftor | *N*-(bencenosulfonil)-6-[3-fluoro-5-(2-metilpropoxi)fenil]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridina-3-carboxamida |

$C_{29}H_{34}FN_3O_4S$



**olenasufligenum relduparvovecum #**

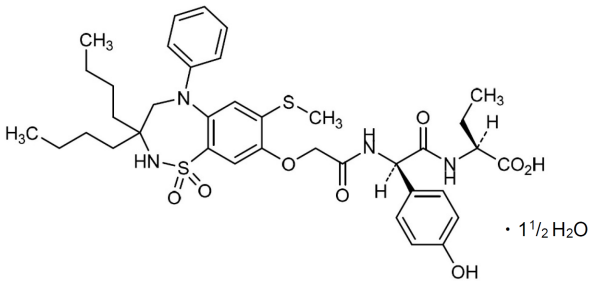
| | |
|---|---|
| olenasufligene relduparvovec | A recombinant non-replicating adeno-associated virus serotype rh.10 (AAVrh.10) vector, comprised of a recombinant genome with the AAV2 Inverted Terminal Repeats (ITR) packaged into an AAVrh.10 capsid, expressing the human N-sulfoglucosamine sulfohydrolase (hSGSH) cDNA, under the control of the CMV immediate early enhancer/chicken β actin (CAG) promoter and a bovine hGH polyA transcription termination site. |
| olénasufligène relduparvovec | vecteur viraladéno-associé de sérotype rh.10 recombinant non-répliquant (AAVrh.10), comprenant un génome fait de séquences inverses terminales répétées (ITR) de AAV2 empaquetées dans une capside de AAVrh.10, exprimant l'ADNc de la N-sulfoglucosamine sulfohydrolase humaine (hSGSH), sous le contrôle du promoteur du CMV (cytomégalovirus) immédiat précoce / du promoteur de l'actine β du poulet et une séquence poly A de la hGH bovine comme terminaison de la transcription. |

目次

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....2

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

**毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ**

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>(2S)-2-[(2R)-2-(2-{[3,3-Dibutyl-7-(methylsulfanyl)-1,1-dioxo-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1λ<sup>6</sup>,2,5-benzothiadiazepin-8-yl]oxy}acetamido)-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]butanoic acid（別名：オデビキシバット）、<br>その水和物及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に伴うそう痒</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：オデビキシバット水和物<br>製剤：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（オデビキシバット無水物として 200 μg）］<br>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（オデビキシバット無水物として 600 μg）］</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><td>動物種・性別</td><td>投与経路</td><td>最大耐量（MTD）</td></tr>
<tr><td>CD-1 マウス・雄</td><td>経口(gavage)</td><td>2000 mg/kg 超</td></tr>
<tr><td>Wistar ラット・雄、雌</td><td>経口(gavage)</td><td>2000 mg/kg 超</td></tr>
</table>
反復投与毒性
<table>
<tr><td>動物種・性別</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量 mg/kg/日</td><td>無毒性量 mg/kg/日</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>CD-1 マウス・雄、雌</td><td>13 週間</td><td>経口 (gavage)</td><td>0、10、100、300</td><td>雄：100<br>雌：300</td><td>300 mg/kg/日：死亡（雄）、体重増加量（雄）↓、血漿中塩素濃度↑、ALT 活性（雄）↑</td></tr>
<tr><td>Wistar ラット・雄、雌</td><td>28日間</td><td>経口 (gavage)</td><td>0、20、200、2000</td><td>20</td><td>≥200 mg/kg/日：軟便、大腸（盲腸・結腸）粘膜肥厚<br>2000 mg/kg/日：耳下腺びまん性好塩基球（雌）↑、体重増加抑制（雄）</td></tr>
<tr><td>Wistar ラット・雄、雌</td><td>26 週間</td><td>経口 (gavage)</td><td>0、10、100、300</td><td>300</td><td>≥10 mg/kg/日：血漿総タンパク↓、血漿アルブミン・カルシウム（雌）↓</td></tr>
<tr><td>ビーグル犬・</td><td>14 日間</td><td>経口 (gavage)</td><td>0、30、300、1000</td><td>1000</td><td>≥30 mg/kg/日：嘔吐、粘液便／液状便／軟便</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>雄、雌</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>≥300 mg/kg/日：コレステロール↓</td></tr>
<tr><td>ビーグル犬・<br>雄、雌</td><td>13 週間</td><td>経口<br>(capsule)</td><td>0、3、30、300</td><td>300</td><td>≥3 mg/kg/日：便の軟化・色調変化、血漿中 LDL・総コレステロール↓<br>300 mg/kg/日：嘔吐</td></tr>
<tr><td>ビーグル犬・<br>雄、雌</td><td>39 週間</td><td>経口<br>(gavage)</td><td>0、3、30、150</td><td>150</td><td>150 mg/kg/日：軟便／液状便、嘔吐、HDL・LDL・総コレステロール↓</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>国内において実施された第 III 相臨床試験（A4250-J005 試験）の安全性解析対象集団 3 例に副作用は認められなかった。副作用発現率 0/3=0%（申請時）。<br>海外において実施された第 III 相臨床試験（A4250-005 試験及び A4250-008 試験）の安全性併合解析の結果、本剤投与による副作用発現率は、44.6%（54/121 例）であった。主な副作用は以下の通りであった。
<table>
<tr><th>副作用の種類（臨床検査値異常を含む）</th><th>発現例数（%）n=121</th></tr>
<tr><td>下痢</td><td>18 (14.9)</td></tr>
<tr><td>血中ビリルビン増加</td><td>15 (12.4)</td></tr>
<tr><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>11 (9.1)</td></tr>
<tr><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>7 (5.8)</td></tr>
<tr><td>そう痒症</td><td>4 (3.3)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>IPSEN 株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

| 添付資料番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 |
|---|---|---|---|---|
| **第3部（モジュール3）：品質に関する文書** | | | | |
| **3.2 データ又は報告書** | | | | |
| **3.2.S 原薬** | | | | |
| **3.2.S.1 一般情報** | | | | |
| 3.2.S.1.1 | Nomenclature | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.S.1.2 | Structure | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.S.1.3 | General Properties | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| **3.2.S.2 製造** | | | | |
| 3.2.S.2.1 | Manufacturer(s) | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.2 | Description of Manufacturing Process and Process Controls | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.3 | Control of Materials | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.4 | Controls of Critical Steps and Intermediates | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.5 | Process Validation and/or Evaluation | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 |
|---|---|---|---|---|
| 3.2.S.2.6 | Manufacturing Process Development | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| **3.2.S.3 特性** | | | | |
| 3.2.S.3.1 | Elucidation of Structure and Other Characteristics | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.S.3.2 | Impurities | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| **3.2.S.4 原薬の管理** | | | | |
| 3.2.S.4.1 | Specifications | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.2 | Analytical Procedures | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.3 | Validation of Analytical Procedures | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.4 | Batch Analyses | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.5 | Justification of Specifications | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| **3.2.S.5 標準品又は標準物質** | | | | |
| 3.2.S.5 | Reference Standards or Materials | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 |
|---|---|---|---|---|
| **3.2.S.6 容器及び施栓系** | | | | |
| 3.2.S.6 | Container Closure System | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| **3.2.S.7 安定性** | | | | |
| 3.2.S.7.1 | Stability Summary and Conclusions | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.S.7.2 | Post-Approval Stability Protocol and Commitment | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.S.7.3 | Stability Data | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| **3.2.P 製剤** | | | | |
| **3.2.P.1 製剤及び処方** | | | | |
| 3.2.P.1 | Description and Composition of the Drug Product | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| **3.2.P.2 製剤開発の経緯** | | | | |
| 3.2.P.2.1 | Components of the Drug Product | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.P.2.2 | Drug Product | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.P.2.3 | Manufacturing Process Development | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 |
|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.2.4 | Container Closure System | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.P.2.5 | Microbiological Attributes | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.P.2.6 | Compatibility | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| **3.2.P.3 製造** | | | | |
| 3.2.P.3.1 | Manufacturers | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.P.3.2 | Batch Formula | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.P.3.3 | Description of the Manufacturing Process | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.P.3.4 | Controls of Critical Steps and Intermediates | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.P.3.5 | Process Validation and/or Evaluation | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| **3.2.P.4 添加剤の管理** | | | | |
| 3.2.P.4.1 | Specifications | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 |
|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.4.2 | Analytical Procedures | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.P.4.3 | Validation of Analytical Procedures | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.P.4.4 | Justification of Specifications | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.P.4.5 | Excipients of Human or Animal Origin | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.P.4.6 | Novel Excipients | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| **3.2.P.5 製剤の管理** | | | | |
| 3.2.P.5.1 | Specifications | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.2 | Analytical Procedures | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.3 | Validation of Analytical Procedures | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.4 | Batch Analyses | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.5 | Characterisation of Impurities | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 |
|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.5.6 | Justification of Specifications | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| **3.2.P.6 標準品又は標準物質** | | | | |
| 3.2.P.6 | Reference Standards or Materials | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| **3.2.P.7 容器及び施栓系** | | | | |
| 3.2.P.7 | Container Closure System | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| **3.2.P.8 安定性** | | | | |
| 3.2.P.8.1 | Stability Summary and Conclusions | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.P.8.2 | Post-Approval Stability Protocol and Commitment | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.P.8.3 | Stability Data | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| **3.2.A その他** | | | | |
| 3.2.A.1 | Facilities and Equipment | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.A.2 | Adventitious Agents Safety Evaluation | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 |
|---|---|---|---|---|
| 3.2.A.3 | Novel Excipients | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| **3.2.R 各極の要求資料：該当なし** | | | | |
| **3.3 参考文献：該当なし** | | | | |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 |
|---|---|---|---|---|---|
| **第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書** | | | | | |
| **4.2 試験報告書** | | | | | |
| **4.2.1 薬理試験** | | | | | |
| **4.2.1.1 効力を裏付ける試験** | | | | | |
| 4.2.1.1-1 | 25881 | AZD8294 In vitro Potency and Selectivity Studies performed within AstraZeneca | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 4.2.1.1-2 | 24546 | AZD8294: The $ED_{50}$ of AZD8294 on $^{75}$SeHCAT (Taura-23-selena-25-homocholic acid) intestinal absorption in ApoE knockout mice *In Vivo* | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 4.2.1.1-3 | 24052-23 | AR-H064974 (AZD8294), AR-H073582, AR-H064965 and AR-H073559: Lipid Lowering Effect in ApoE/LDL-receptor Knockout Mice *In Vivo* | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 4.2.1.1-4 | 24872 | AZD8294, Duration of the Inhibitory Effect on the Intestinal Bile Salts in ApoE Knockout Mice *In Vivo* | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 4.2.1.1-5 | ARR4250000117 | IBAT/ASBT inhibition with A4250 in the Mdr2 KO model | 海外 | 社内資料 | 参考資料 |
| 4.2.1.1-6 | 74519 | A4250, substance B, substance C Faecal Evaluation Study in Dogs | 海外 | 社内資料 | 参考資料 |
| **4.2.1.2 副次的薬理試験** | | | | | |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 |
|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.1.2-1 | 25882 | AZD8294, Selectivity Studies performed at an External Contract Research Laboratory *In Vitro* | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| **4.2.1.3 安全性薬理試験** | | | | | |
| 4.2.1.3-1 | 0062SZ | STUDY REPORT FOR AR-H064974 and AR-H064965: The effect on hERG POTASSIUM CHANNEL | 海外 | 社内資料 | 参考資料 |
| 4.2.1.3-2 | 20040102PGR | Effect on spontaneous locomotor activity in the rat following single oral administration | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 4.2.1.3-3 | 20040103PGR | Evaluation of any possible effect on motor coordination in the rota-rod test in the rat following single oral administration | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 4.2.1.3-4 | 20040104PGR | Behavioural Irwin test and effect on body temperature following single oral administration in the rat | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 4.2.1.3-5 | 20040105PCR | Evaluation of effects on blood pressure and heart rate after single oral administration to conscious rats | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 4.2.1.3-6 | 20040106PCR | Evaluation of effect on respiration in the unrestrained conscious rat following single oral administration | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 |
|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.1.3-7 | 20040107PCC | Evaluation of the haemodynamic effects following intravenous dosing in the anaesthetised dog | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 4.2.1.3-8 | 20040181PGR | Evaluation of effect on urine output, electrolyte balance, glomerular filtration rate in the rat with saline overload following single oral administration | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 4.2.1.3-9 | AA19205 | AZD8294: Charcoal Propulsion test in the Rat after Single Oral administration. | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| **4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験：該当なし** | | | | | |
| **4.2.2 薬物動態試験** | | | | | |
| **4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書** | | | | | |
| 4.2.2.1-1 | BA-404-01 | Analytical Method for Determination of AZD8294 in Animal and Human Plasma by LC-MS/MS | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 4.2.2.1-2 | TEA0011 | Partial Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of A4250 in Mouse Plasma. | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 4.2.2.1-3 | 511889 | Validation of an LC-MS/MS Procedure for the Quantification of A4250 in EDTA rat plasma | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 |
|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.2.1-4 | TEA0004 | Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of A4250 in Rat Plasma | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 4.2.2.1-5 | 511892 | Validation of an LC-MS/MS Procedure for the Quantification of A4250 in EDTA rabbit plasma | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 4.2.2.1-6 | 8221317 | Validation of a Method for the Determination of A4250 in Dog Plasma by HPLC with MS/MS Detection | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 4.2.2.1-7 | TEA0005 | Partial Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of A4250 in Dog Plasma | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| **4.2.2.2 吸収** | | | | | |
| 4.2.2.2-1 | D8294 KPP001 | AZD8294: Pharmacokinetic Study in the Marmoset | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| **4.2.2.3 分布** | | | | | |
| 4.2.2.3-1 | 0667PR | [$^{14}$C]AZD8294: Quantitative Whole-Body Autoradiography Study on Distribution of Radioactivity in Rats after Single Intravenous or Oral Administration | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 |
|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.2.3-2 | 178257 | AZD8294: *In Vitro* Binding of AZD8294 to the Plasma Proteins of Rat, Dog, Mouse, Marmoset, Rabbit and Man | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 4.2.2.3-3 | XS-1439 | *In vitro* assessment of plasma protein binding and red blood cell partitioning of A4250 | 国内 | 社内資料 | 評価資料 |
| **4.2.2.4 代謝** | | | | | |
| 4.2.2.4-1 | ALB/08 | An Open Label, Single-Dose, Single Period Study Designed to Assess the Mass Balance Recovery, Metabolite Profile and Metabolite Identification of [$^{14}$C] A4250 in Healthy Male Subjects (Metabolite Profiling and Identification Phase) | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 4.2.2.4-2 | ALB/05 | A4250: Metabolism by freshly isolated rat, mouse, dog and human hepatocytes | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| **4.2.2.5 排泄** | | | | | |
| 4.2.2.5-1 | ALB/06 | [$^{14}$C]-A4250 Preclinical enabling studies for clinical metabolism programme | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| **4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）** | | | | | |
| 4.2.2.6-1 | XT165057 | In Vitro Evaluation of A4250 as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 |
|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.2.6-2 | XT163049 | In Vitro Evaluation of A4250 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 4.2.2.6-3 | XT168064 | In Vitro Evaluation of A4250 as an Inhibitor and a Substrate of Human ABC and SLC Transporters | 国内/海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 4.2.2.6-4 | 25582 | AZD8294: Effects of AZD8294 on Human Cytochrome P450 Enzyme Activities | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| **4.2.2.7 その他の薬物動態試験：該当なし** | | | | | |
| **4.2.3 毒性試験** | | | | | |
| **4.2.3.1 単回投与毒性試験** | | | | | |
| 4.2.3.1-1 | 0153LM | AZD8294: Single Dose Oral Toxicity Study in the Male Mouse | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 4.2.3.1-2 | 0662LR | AZD8294: Single Dose Oral Toxicity Study in the Rat | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| **4.2.3.2 反復投与毒性試験** | | | | | |
| 4.2.3.2-1 | TEA0012 | A4250: Preliminary and 14 Day Oral (Gavage) Dose Range Finding Study in the Mouse | 海外 | 社内資料 | 参考資料 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 |
|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.2-2 | TEA0013 | A4250: Oral (Gavage) 13 Week Dose Range-Finding Study in the Mouse with Toxicokinetic Sampling | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 4.2.3.2-3 | 0804KR | AZD7806 and AZD8294: 5 Day Oral Toxicity Study in the Rat Comparing Effects on the Intestine | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 4.2.3.2-4 | 02263 | AR-H064974XX and AR-H064965XX: 7 Day Oral Toxicity Study in the Rat | 海外 | 社内資料 | 参考資料 |
| 4.2.3.2-5 | 0664AR | AZD8294: One Month Oral Toxicity Study, with Assessment of Recovery, in the Rat | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 4.2.3.2-6 | TEA0001 | 26 Week Oral (Gavage) Toxicity Study in the Rat | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 4.2.3.2-7 | 8220870 | A4250: Maximum Tolerated Dose (MTD) followed by a 7 Day Fixed Dose Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Dog | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 4.2.3.2-8 | 8220869 | A4250: 14 Day Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Dog | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 |
|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.2-9 | TEA0002 | 13 Week Oral (Capsule) Toxicity Study in the Dog | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 4.2.3.2-10 | 8348308 | A4250: 39 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Dog Followed by a 4 Week Recovery Period | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 4.2.3.2-11 | 0011DT | AZD8294: Tolerability and 7 Day Oral Toxicity Study in the Marmoset | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| **4.2.3.3 遺伝毒性試験** | | | | | |
| **4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験** | | | | | |
| 4.2.3.3.1-1 | 02233 | AR-H064974XX: Genetic Toxicity Evaluation using a Limited 5 Strain Ames Salmonella/E.coli Test | 海外 | 社内資料 | 参考資料 |
| 4.2.3.3.1-2 | 0332BV | AZD8294: Genetic Toxicity Evaluation Using a Bacterial Reverse Mutation Test | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 4.2.3.3.1-3 | 02242 | AR-H064974XX and AR-H064965XX: Mutagenicity evaluation using a limited Mouse lymphoma cell thymidine kinase locus assay | 海外 | 社内資料 | 参考資料 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 |
|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.3.1-4 | 0331MV | AZD8294: Genetic Toxicity Evaluation using the Mouse Lymphoma Cell Thymidine Kinase Locus Assay | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| **4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験** | | | | | |
| 4.2.3.3.2-1 | TEA0008 | A4250: Oral (Gavage) Rat Micronucleus Test | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| **4.2.3.4 がん原性試験** | | | | | |
| **4.2.3.4.1 長期がん原性試験** | | | | | |
| 4.2.3.4.1-1 | TEA0016 | A4250: 104 Week Oral (Gavage) Carcinogenicity Study in the Mouse | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 4.2.3.4.1-2 | TEA0015 | A4250: 104 Week Oral (Gavage) Carcinogenicity Study in the Rat | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| **4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験：該当なし** | | | | | |
| **4.2.3.4.3 その他の試験：該当なし** | | | | | |
| **4.2.3.5 生殖発生毒性試験** | | | | | |
| **4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験** | | | | | |
| 4.2.3.5.1-1 | AB21162 | A4250 - Fertility toxicity study by the oral route (gavage) in the rat (Segment I) | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| **4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験** | | | | | |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 |
|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.5.2-1 | AB21160 | A4250 – Dose range-finding study by the oral route (gavage) in the pregnant rat. | 海外 | 社内資料 | 参考資料 |
| 4.2.3.5.2-2 | AB21161 | A4250 - Embryo-foetal toxicity study by the oral route (gavage) in the rat (Segment II) | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 4.2.3.5.2-3 | AB21157 | A4250 – Determination of the maximum tolerated dose by the oral route (gavage) in the non-pregnant rabbit. | 海外 | 社内資料 | 参考資料 |
| 4.2.3.5.2-4 | AB21158 | A4250 – Dose range-finding study by the oral route (gavage) in the pregnant rabbit. | 海外 | 社内資料 | 参考資料 |
| 4.2.3.5.2-5 | AB21159 | A4250- Embryo-foetal toxicity study by the oral route (gavage) in the rabbit (Segment II) | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| **4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験** | | | | | |
| 4.2.3.5.3-1 | AB22203 | A4250 - Dose range-finding pre- and post-natal development study by the oral route (gavage) in the rat | 海外 | 社内資料 | 参考資料 |
| 4.2.3.5.3-2 | AB22204 | A4250 - Pre- and post-natal development study by the oral route (gavage) in the rat (Segment III) | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 |
|---|---|---|---|---|---|
| **4.2.3.5.4 新生児を用いた試験** | | | | | |
| 4.2.3.5.4-1 | TEA0009 | A4250: Oral (Gavage) Dose Range Finding Toxicity Study in the Juvenile Rat | 海外 | 社内資料 | 参考資料 |
| 4.2.3.5.4-2 | TEA0010 | A4250: Oral (Gavage) Toxicity Study in the Juvenile Rat | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| **4.2.3.6 局所刺激性試験：該当なし** | | | | | |
| **4.2.3.7 その他の毒性試験** | | | | | |
| **4.2.3.7.1 抗原性試験：該当なし** | | | | | |
| **4.2.3.7.2 免疫毒性試験：該当なし** | | | | | |
| **4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験：該当なし** | | | | | |
| **4.2.3.7.4 依存性試験：該当なし** | | | | | |
| **4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験：該当なし** | | | | | |
| **4.2.3.7.6 不純物の毒性試験** | | | | | |
| 4.2.3.7.6-1 | D&B ChemTox [redacted]20[redacted] | TOXICOLOGICAL REVIEW & SAFETY QUALIFICATION OF IDENTIFIED DRUG SUBSTANCE PROCESS-RELATED ORGANIC IMPURITIES ASSOCIATED WITH ODEVIXIBAT (A4250) REPORT AMENDMENT 1 | 海外 | 社内資料 | 参考資料 |
| 4.2.3.7.6-2 | TKT-2017-021 | Potential Genotoxic Impurities Risk Assessment Report | 海外 | 社内資料 | 参考資料 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 |
|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.7.6-3 | TKT-2020-030 | Potential Genotoxic Impurities Risk Assessment Report | 海外 | 社内資料 | 参考資料 |
| **4.2.3.7.7 その他の試験** | | | | | |
| 4.2.3.7.7-1 | 20243334 | A Repeat Dosage Phototoxicity Study to Determine the Effects of Oral Administration of A4250 on Eyes and Skin in Pigmented Rats | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 4.2.3.7.7-2 | N19-12720-20191220 | A4250: UV-Vis Spectrum and Extinction Coefficient | 海外 | 社内資料 | 参考資料 |
| 4.2.3.7.7-3 | DART Expert Report [redacted]20[redacted] | Independent Expert Review of Nonclinical Embryofoetal Development Studies Conducted for Albireo AB in Support of Odevixibat Version 2 | 海外 | 社内資料 | 参考資料 |
| **4.3 参考文献** | | | | | |
| 4.3-1 | Al-Dury S, Marschall H-U. Ileal bile acid transporter inhibition for the treatment of chronic constipation, cholestatic pruritus, and NASH. Frontiers Pharmacol. 2018;9:1-8. Article 931. doi: 10.3389/fphar.2018.00931. | | | | |
| 4.3-2 | Charles River-Lyon. Historical Control Data. NZW Rabbit 2008 - 2016. | | | | |
| 4.3-3 | Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Propylene Glycol Used as an Excipient: Report published in support of the "Questions and answers on propylene glycol used as an excipient in medicinal products for human use (EMA/CHMP/704195/2013)." European Medicines Agency; 9OCT2017. Report No.: EMA/CHMP/334655/2013. Pages 12, 19, 32-3. | | | | |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 |
|---|---|---|---|---|---|
| 4.3-4 | Crary DD, Fox RR. Frequency of congenital abnormalities and of anatomical variations among JAX rabbits. Teratology 1980;21(1):113-21. doi: 10.1002/tera.1420210116 | | | | |
| 4.3-5 | Dawson PA. Role of the intestinal bile acid transporters in bile acid and drug disposition. Handb Exp Pharmacol. 2011;201:169-203. doi: 10.1007/978-3-642-14541-4_4. | | | | |
| 4.3-6 | Enright BP, McIntyre BS, Thackaberry EA, et al. Assessment of hydroxypropyl methylcellulose, propylene glycol, polysorbate 80, and hydroxypropyl-b-cyclodextrin for use in developmental and reproductive toxicology studies. Birth Defects Res (Part B) 2010;89:504-16. doi: 10.1002/bdrb.20273 | | | | |
| 4.3-7 | Fakhoury M, Litalien C, Medard Y, et al. Localization and mRNA expression of CYP3A and P-glycoprotein in human duodenum as a function of age. Drug Metab Dispos. 2005;33(11):1603-7. doi: 10.1124/dmd.105.005611. | | | | |
| 4.3-8 | Giaretta PR, Rech RR, Guard BC, et al. Comparison of intestinal expression of the apical sodium-dependent bile acid transporter between dogs with and without chronic inflammatory enteropathy. J Vet Intern Med. 2018;32(6):1918-26. doi: 10.1111/jvim.15332. | | | | |
| 4.3-9 | Kamath BM, Stein P, Houwen RHJ, Verkade HJ. Potential of ileal bile acid transporter inhibition as a therapeutic target in Alagille syndrome and progressive familial intrahepatic cholestasis. Liver Inter. 2020;40(8):1812-22. doi: 10.1111/liv.14553. | | | | |
| 4.3-10 | Li H, Chen F, Shang Q, et al. FXR-activating ligands inhibit rabbit ASBT expression via FXR-SHP-FTF cascade. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2005;288:G60-66. doi: 10.1152/ajpgi.00170.2004. | | | | |
| 4.3-11 | Maron DM, Ames BN. Revised methods for the salmonella mutagenicity test. Mutation Res. 1983;113(3-4):173-215. doi: 10.1016/0165-1161(83)90010-9 | | | | |
| 4.3-12 | Morita H, Ariyuki F, Inomata N, et al. Spontaneous malformations in laboratory animals: frequency of external, internal and skeletal malformations in rats, rabbits and mice. Congenit Anom 1987;27:147-206. [Online] Accessed: 29AUG2020. Available from: http://bit.ly/Morita1987 | | | | |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 |
|---|---|---|---|---|---|
| 4.3-13 | Palmer, AK. Incidence of sporadic malformations, anomalies and variations in random bred laboratory animals. In: Neubert D, Merker HJ, Kwasigroch TE, editors. Methods in prenatal toxicology: evaluation of embryotoxic effects in experimental animals. Teratology Workshop: April 1977, Berlin. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Publishers, 1977: p. 52-71. | | | | |
| 4.3-14 | Shneider BL, Dawson PA, Christie DM, et al. Cloning and molecular characterization of the ontogeny of a rat ileal sodium-dependent bile acid transporter. J Clin Invest. 1995;95(2):745-54. doi: 10.1172/JCI117722. | | | | |
| 4.3-15 | Shneider BL. Intestinal bile acid transport: biology, physiology, and pathophysiology. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001;32(4):407-17. doi: 10.1097/00005176-200104000-00002. | | | | |
| 4.3-16 | Thackaberry EA, Kopytek S, Sherratt P, Trouba K, and McIntyre B. Comprehensive investigation of hydroxypropyl methylcellulose, propylene glycol, polysorbate 80, and hydroxypropyl-beta-cyclodextrin for use in general toxicology studies. Toxicolog Sci. 2010;117:485-92. doi:10.1093/toxsci/kfq207 | | | | |
| 4.3-17 | Thomas C, Landrier J-F, Gaillard D, et al. Cholesterol dependent downregulation of mouse and human apical sodium dependent bile acid transporter (ASBT) gene expression: molecular mechanism and physiological consequences. Gut. 2006;55(9):1321-31. doi: 10.1136/gut.2005.085555. | | | | |
| 4.3-18 | Venitt S, Parry JM. Mutagenicity testing a practical approach, IRL Press Oxford, England, 1984, ISBN No.0-904147-72-X. Pages: 45-98. | | | | |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 | 申請電子データの有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **第5部（モジュール5）：臨床試験報告書** | | | | | | |
| **5.2 臨床試験一覧表** | | | | | | |
| 5.2 | 臨床試験一覧表 | | | | | |
| **5.3 試験報告書及び関連情報** | | | | | | |
| **5.3.1 生物薬剤学試験報告書** | | | | | | |
| **5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書：該当なし** | | | | | | |
| **5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書：該当なし** | | | | | | |
| **5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書：該当なし** | | | | | | |
| **5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書** | | | | | | |
| 5.3.1.4-1 | QBR116156QB04 | Qualification of an ELISA method for the measurement of FGF-19 in human plasma | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |
| 5.3.1.4-2 | ABR-W7-257 | VALIDATION FOR THE DETERMINATION OF ODEVIXIBAT IN FEMALE HUMAN PLASMA USING UHPLC WITH MS/MS DETECTION | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |
| 5.3.1.4-3 | [redacted] Total Bile Acids Validation Summary | Instrument/Assay Re-Validation Worksheet | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 | 申請電子データの有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.1.4-4 | [redacted] Validation Report Total Billary Acids | Validation of Total billary acids | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |
| 5.3.1.4-5 | EHO-V8-572 | VALIDATION OF AN HPLC METHOD USING MS/MS DETECTION FOR THE DETERMINATION OF ETHINYL ESTRADIOL IN HUMAN PLASMA | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |
| 5.3.1.4-6 | [redacted]-method-val-reports | ALTARCH DUBLIN VSF VERSION 4 [redacted]20[redacted], ASTARCH DUBLIN VSF VERSION 3 [redacted]20[redacted], GGTARCH DUBLIN VSF [redacted] 20[redacted], ALPARCH DUBLIN VSF VERSION 2 [redacted]20[redacted], DBILIARCH DUBLIN VSF [redacted] 20[redacted], TBILIARCH NY VSF VERSION 4 [redacted]20[redacted] | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |
| 5.3.1.4-7 | [redacted]278335QB02 | Qualification of an ELISA assay to determine Autotaxin/LPA in human plasma using an R&D systems Quantikine Kit | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |
| 5.3.1.4-8 | [redacted]278335QB01 | Determination of A4250 in human plasma samples by LC-MS/MS from clinical study A4250-003 | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |
| 5.3.1.4-9 | [redacted]284144QB20 | Determination of A4250 in human plasma samples from Clinical Study A4250-004 (CA19356) | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 | 申請電子データの有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.1.4-10 | [redacted]301045QB10 | Validation of an LC-MS/MS Method for the Measurement of C4 in Human Plasma | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |
| 5.3.1.4-11 | [redacted]372203QB20 | Assay Performance (C4) for A4250-J005_20[redacted] | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |
| 5.3.1.4-12 | [redacted]317931QB20 | Determination of C4 in Human Plasma by LC-MS/MS from Clinical Study A4250-004 (CA19356) | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |
| 5.3.1.4-13 | [redacted]320795QB10 | Qualification for the measurement of total bile acids in human plasma | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |
| 5.3.1.4-14 | [redacted]320795QB11 | Qualification of an Envision Method for the Measurement of FGF-19 in Human Plasma | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |
| 5.3.1.4-15 | [redacted]320795QB40 | Qualification for the long-term stability of total bile acids in human plasma | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 | 申請電子データの有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.1.4-16 | [redacted]322296QB10 | [redacted] Method Validation: C4 in Human Plasma | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |
| 5.3.1.4-17 | [redacted]326188QB20 | Determination of A4250 in Human Plasma Samples from a Drug-Drug Interaction Study A4250-013 by LC-MS/MS | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |
| 5.3.1.4-18 | [redacted]333347QB40 | Determination of Long Term Stability of A4250 in Human Plasma | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |
| 5.3.1.4-19 | [redacted]358370QB20 | Determination of C4 in Human Plasma by LC-MS/MS from Clinical Study A4250-J001 | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |
| 5.3.1.4-20 | [redacted]358370QB21 | Determination of A4250 in Human Plasma by LC-MS/MS from Clinical Study A4250-J001 | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |
| 5.3.1.4-21 | [redacted]358373QB20 | Determination of FGF-19 in human plasma samples from clinical study A4250-J001, using an ELISA | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 | 申請電子データの有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.1.4-22 | [redacted]358379QB20 | Determination of bile acids in human plasma samples from clinical study A4250-J001, using a clinical analyser | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |
| 5.3.1.4-23 | LVE-V9-603 | VALIDATION OF AN HPLC METHOD USING MS/MS DETECTION FOR THE DETERMINATION OF LEVONORGESTREL IN FEMALE HUMAN PLASMA | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |
| 5.3.1.4-24 | QBR116156QB02 | Qualification of an LC-MS/MS method for the measurement of bile acids (C4, CA, GCA, TCA, CDCA, GCDCA, TCDCA, DCA, GDCA, TDCA, LCA, GLCA, TLCA, UDCA, GUDCA, TUDCA) in human plasma and faeces | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |
| 5.3.1.4-25 | QBR111522QB02 | Validation of an LC-MS/MS method for the measurement of A4250 in human plasma | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |
| 5.3.1.4-26 | ALB/07 | An Open Label, Single-Dose, Single Period Study Designed to Assess the Mass Balance Recovery, Metabolite Profile and Metabolite Identification of [14C]-A4250 in Healthy Male Subjects (Mass Balance Phase) | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |
| 5.3.1.4-27 | REPT-AS | DISSOLUTION OF ODEVIXIBAT CAPSULES IN BIORELEVANT MEDIA | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 | 申請電子データの有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.1.4-28 | [redacted]372203QB21 | Assay Performance (odevixibat) for A4250-J005_20[redacted] | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |
| 5.3.1.4-29 | RPT24207-SA1 | DETERMINATION OF CHOLIC ACID (CA), CHENODEOXYCHOLIC ACID (CDCA), DEOXYCHOLIC ACID (DCA), GLYCOCHOLIC ACID (GCA), GLYCOCHENODEOXYCHOLIC ACID (GCDCA), GLYCODEOXYCHOLIC ACID (GDCA), GLYCOLITHOCHOLIC ACID (GLCA), GLYCOURSODEOXYCHOLIC ACID (GUDCA), LITHOCHOLIC ACID (LCA), TAUROCHOLIC ACID (TCA), TAUROCHENODEOXYCHOLIC ACID (TCDCA), TAURODEOXYCHOLIC ACID (TDCA), TAUROLITHOCHOLIC ACID (TLCA), TAUROURSODEOXYCHOLIC ACID (TUDCA) AND URSODEOXYCHOLIC ACID (UDCA) CONCENTRATIONS IN HUMAN SERUM SAMPLES BY LC-MS/MS FROM ALBIREO AB CLINICAL STUDY A4250-J005 | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 | 申請電子データの有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.1.4-30 | RPT23904-MV1 | PARTIAL VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF CHOLIC ACID (CA), CHENODEOXYCHOLIC ACID (CDCA), DEOXYCHOLIC ACID (DCA), GLYCOCHOLIC ACID (GCA), GLYCOCHENODEOXYCHOLIC ACID (GCDCA), GLYCODEOXYCHOLIC ACID (GDCA), GLYCOLITHOCHOLIC ACID (GLCA), GLYCOURSODEOXYCHOLIC ACID (GUDCA), LITHOCHOLIC ACID (LCA), TAUROCHOLIC ACID (TCA), TAUROCHENODEOXYCHOLIC ACID (TCDCA), TAURODEOXYCHOLIC ACID (TDCA), TAUROLITHOCHOLIC ACID (TLCA), TAUROURSODEOXYCHOLIC ACID (TUDCA) AND URSODEOXYCHOLIC ACID (UDCA) IN HUMAN SERUM AT HIGHER CALIBRATION RANGES | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |
| **5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書** | | | | | | |
| **5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書：該当なし** | | | | | | |
| **5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書** | | | | | | |
| 5.3.2.2-1 | A4250-013 | A Phase I, Open-Label, 2-Part Study to Evaluate the Interaction of A4250 (Odevixibat) with Midazolam, a sensitive CYP3A4 Substrate, and with Itraconazole, a P-gp Inhibitor, in Healthy Adult Subjects | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 有 |
| 5.3.2.2-2 | A4250-022 | A Phase 1, Open Label, Fixed-Sequence, Crossover Study to Evaluate the Interaction of Multiple Dose Odevixibat on the Pharmacokinetics of Single Dose Combined Oral Contraceptive Steroids in Healthy Female Subjects | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 有 |
| **5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書：該当なし** | | | | | | |
| **5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書** | | | | | | |
| **5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書** | | | | | | |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 | 申請電子データの有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.3.1-1 | A4250-007 | An Open Label, Single-Dose, Single Period Study Designed to Assess the Mass Balance Recovery, Metabolite Profile and Metabolite Identification of [14C]-A4250 in Healthy Male Subjects | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 有 |
| **5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書：該当なし** | | | | | | |
| **5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書：該当なし** | | | | | | |
| **5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書** | | | | | | |
| 5.3.3.4-1 | A4250-004 | A Phase I, Open-Label, Randomized, 3-Way Crossover Relative Bioavailability of A4250 in Healthy Adult Subjects under Fasting and Fed Conditions and When Sprinkled on Applesauce | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 有 |
| **5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書** | | | | | | |
| 5.3.3.5-1 | Population PK Report (ALBI-PMX-A4250-1167_PPK) | Population PK Modelling and Simulations to Support Dosing of Odevixibat in Children with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 有 |
| 5.3.3.5-2 | Population PK Report (ALBI-PMX-ODEVIXIBAT-3423_PPK) | Population PK Analysis to Support Dosing of Odevixibat in Patients with Alagille Syndrome | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |
| **5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書** | | | | | | |
| **5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書** | | | | | | |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 | 申請電子データの有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.4.1-1 | A4250-001 | A Phase I, Double-Blind Single and Multiple Ascending Dose Study to Assess Safety and Pharmacokinetics of A4250 as Monotherapy, and in Combination with Colonic Release Cholestyramine (A3384) or Commercially Available Cholestyramine (Questran™) in Healthy Subjects | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 有 |
| 5.3.4.1-2 | A4250-J001 | 日本人健康成人被験者を対象として、A4250 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 | 国内 | 社内資料 | 評価資料 | 有 |
| **5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書** | | | | | | |
| 5.3.4.2-1 | Dose Response Analysis Report (ALBI-PMX-A4250-1167) | Dose Response Analysis of Odevixibat (A4250) in Healthy Subjects and Children with Cholestatic Pruritus | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |
| **5.3.5 有効性及び安全性試験報告書** | | | | | | |
| **5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書** | | | | | | |
| 5.3.5.1-1 | A4250-005 | A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Demonstrate Efficacy and Safety of A4250 in Children with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Types 1 and 2 (PEDFIC 1) | 海外 | 社内資料 | 評価資料 | 有 |
| 5.3.5.1-2 | A4250-J005 | オデビキシバット（A4250）の進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者における安全性及び有効性を評価する非盲検第 III 相試験 | 国内 | 社内資料 | 評価資料 | 有 |
| **5.3.5.2 非対照試験報告書** | | | | | | |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 | 申請電子データの有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.5.2-1 | A4250-008 | An Open-label Extension Study to Evaluate Long-term Efficacy and Safety of A4250 in Children with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Types 1 and 2 (PEDFIC 2) | 海外 | 社内資料 | 評価資料 | 有 |
| 5.3.5.2-2 | A4250-003 | An Exploratory Phase II Study to Demonstrate the Safety and Efficacy of A4250 in Children with Cholestatic Pruritus | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 有 |
| **5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書** | | | | | | |
| 5.3.5.3-1 | Pruritus COA Dossier | Patient- and Observer-Reported Outcome Pruritus Measures: Summary of Measurement Characteristics | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |
| 5.3.5.3-2 | coa-sleep | Patient- and Observer-Reported Outcome Sleep Disturbance Measures: Summary of Measurement Characteristics | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |
| 5.3.5.3-3 | dsmb | Data Safety Monitoring Board | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |
| 5.3.5.3-4 | PFIC ISE | Integrated Summary of Effectiveness | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 有 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 | 申請電子データの有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.5.3-5 | PFIC ISS | Integrated Summary of Safety | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 有 |
| 5.3.5.3-6 | PFIC SME | Summary of Main Efficacy Results | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |
| 5.3.5.3-7 | A4250-005試験 Post-Hoc | Ad hoc tables (A4250-005) 2.7.3.1 - 2.7.3.4 | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | 無 |
| **5.3.5.4　その他の臨床試験報告書：該当なし** | | | | | | |
| **5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書** | | | | | | |
| 5.3.6-1 | － | PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR)<br>From [redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted] | 海外 | 社内資料 | 参考資料 | － |
| **5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録** | | | | | | |
| 5.3.7-2 | － | 副作用発現症例一覧表 | 国内／海外 | 社内資料 | 参考資料 | － |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 | 申請電子データの有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.7-3 | － | 重篤な有害事象発現症例一覧表 | 国内／海外 | 社内資料 | 参考資料 | － |
| 5.3.7-4 | － | 臨床検査値異常変動 症例一覧表 | 国内／海外 | 社内資料 | 参考資料 | － |
| **5.4 参考文献** | | | | | | |
| 5.4-1 | Alissa FT, Jaffe R, Shneider BL. Update on progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008;46(3):241-52. | | | | | |
| 5.4-2 | Alonso EM, Snover DC, Montag A, et al. Histologic pathology of the liver in progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1994;18(2):128-33. | | | | | |
| 5.4-3 | Arnell H, Papadogiannakis N, Zemack H, et al. Follow-up in children with progressive familial intrahepatic cholestasis after partial external biliary diversion. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010;51(4):494-9. | | | | | |
| 5.4-4 | Anderson BJ, Holford NHG. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2008;48:303-32. | | | | | |
| 5.4-5 | Baker A, Kerkar N, Todorova L, et al. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2019;43(1):20-36. | | | | | |
| 5.4-6 | Barshes NR, Lee TC, Udell IW, et al. The pediatric end-stage liver disease (PELD) model as a predictor of survival benefit and posttransplant survival in pediatric liver transplant recipients. Liver Transpl. 2006;12(3):475-80. | | | | | |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 | 申請電子データの有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.4-7 | Bergasa NV, Mehlman JK, Jones EA. Pruritus and fatigue in primary biliary cirrhosis. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000;14(4):643-55. | | | | | |
| 5.4-8 | Bull LN, Pawlikowska L, Strautnieks S, et al. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. Hepatol Commun. 2018a;2(5):515-28. | | | | | |
| 5.4-9 | Bull LN, Thompson RJ. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. Clin Liver Dis. 2018b;22(4):657-69. | | | | | |
| 5.4-10 | Camilleri M, Nadeau A, Tremaine WJ, et al. Measurement of serum 7alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one (or 7alphaC4), a surrogate test for bile acid malabsorption in health, ileal disease and irritable bowel syndrome using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Neurogastroenterol Motil. 2009;21(7):734-e43. | | | | | |
| 5.4-11 | Cies JJ, Giamalis JN. Treatment of cholestatic pruritus in children. Am J Health Syst Pharm. 2007;64(11):1157-62. | | | | | |
| 5.4-12 | Davit-Spraul A, Fabre M, Branchereau S, et al. ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history. Hepatology. 2010;51(5):1645-55. | | | | | |
| 5.4-13 | Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Orphanet J Rare Dis. 2009;4:1. | | | | | |
| 5.4-14 | Dawson PA, Haywood J, Craddock AL, et al. Targeted deletion of the ileal bile acid transporter eliminates enterohepatic cycling of bile acids in mice. J Biol Chem. 2003;278(36):33920-7. | | | | | |
| 5.4-15 | European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol. 2009;51(2):237-67. | | | | | |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 | 申請電子データの有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.4-16 | Freudenberg F, Gothe F, Beigel F, et al. Serum 7-alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one as a marker for bile acid loss in children. J Pediatr. 2013;163(5):1367-71.e1. | | | | | |
| 5.4-17 | Galeazzi R, Lorenzini I, Orlandi F. Rifampicin-induced elevation of serum bile acids in man. Dig Dis Sci. 1980;25(2):108-12. | | | | | |
| 5.4-18 | Gälman C, Angelin B, Rudling M. Pronounced variation in bile acid synthesis in humans is related to gender, hypertriglyceridaemia and circulating levels of fibroblast growth factor 19. J Intern Med. 2011;270(6):580-8. | | | | | |
| 5.4-19 | Ghent CN, Carruthers SG. Treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis with rifampin. Results of a double-blind, crossover, randomized trial. Gastroenterology. 1988;94(2):488-93. | | | | | |
| 5.4-20 | Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. Lancet. 2021;398(10311):1581-92. | | | | | |
| 5.4-21 | Gunaydin M, Bozkurter Cil AT. Progressive familial intrahepatic cholestasis: diagnosis, management, and treatment. Hepat Med. 2018;10:95-104. | | | | | |
| 5.4-22 | Hellerstein S. Fluids and electrolytes: physiology. Pediatr Rev. 1993;14(2):70-9. | | | | | |
| 5.4-23 | Henriksen NT, Drabløs PA, Aagenaes O. Cholestatic jaundice in infancy. The importance of familial and genetic factors in aetiology and prognosis. Arch Dis Child. 1981;56(8):622-7. | | | | | |
| 5.4-24 | Hofmann AF, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Chronic diarrhea due to excessive bile acid synthesis and not defective ileal transport: a new syndrome of defective fibroblast growth factor 19 release. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(11):1151-4. | | | | | |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 | 申請電子データの有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.4-25 | Hofmann AF. The enterohepatic circulation of bile acids in mammals: form and functions. Front Biosci (Landmark Ed). 2009;14(7):2584-98. | | | | | |
| 5.4-26 | Holt JA, Luo G, Billin AN, et al. Definition of a novel growth factor-dependent signal cascade for the suppression of bile acid biosynthesis. Genes Dev. 2003;17(13):1581-91. | | | | | |
| 5.4-27 | Hori T, Egawa H, Takada Y, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: a single-center experience of living-donor liver transplantation during two decades in Japan. Clin Transplant. 2011;25(5):776-85. | | | | | |
| 5.4-28 | Hori T, Nguyen JH, Uemoto S. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2010;9(6):570-8. | | | | | |
| 5.4-29 | Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Genetic basis and treatment. Clin Liver Dis. 2000;4(4):753-63. | | | | | |
| 5.4-30 | Kamath BM, Abetz-Webb L, Kennedy C, et al. Development of a Novel Tool to Assess the Impact of Itching in Pediatric Cholestasis. Patient. 2018;11(1):69-82. | | | | | |
| 5.4-31 | Kamath BM, Stein P, Houwen RHJ, et al. Potential of ileal bile acid transporter inhibition as a therapeutic target in Alagille syndrome and progressive familial intrahepatic cholestasis. Liver Int. 2020;40(8):1812-22. | | | | | |
| 5.4-32 | Kremer AE, Gonzales E, Schaap FG, et al. Serum Autotaxin Activity Correlates With Pruritus in Pediatric Cholestatic Disorders. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;62(4):530-5. | | | | | |
| 5.4-33 | Kremer AE, Martens JJWW, Kulik W, et al. Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. Gastroenterology. 2010;139(3):1008-18, 1018.e1. | | | | | |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 | 申請電子データの有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.4-34 | Kriegermeier A, Green R. Pediatric Cholestatic Liver Disease: Review of Bile Acid Metabolism and Discussion of Current and Emerging Therapies. Front Med (Lausanne). 2020;7:149. | | | | | |
| 5.4-35 | Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, et al. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2019;69(1):394-419. | | | | | |
| 5.4-36 | Lundåsen T, Gälman C, Angelin B, et al. Circulating intestinal fibroblast growth factor 19 has a pronounced diurnal variation and modulates hepatic bile acid synthesis in man [published correction appears in J Intern Med 2008;263(4):459]. J Intern Med. 2006;260(6):530-6. | | | | | |
| 5.4-37 | Mehl A, Bohorquez H, Serrano MS, et al. Liver transplantation and the management of progressive familial intrahepatic cholestasis in children. World J Transplant. 2016;6(2):278-90. | | | | | |
| 5.4-38 | Melter M, Rodeck B, Kardorff R, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. Am J Gastroenterol. 2000;95(12):3522-8. | | | | | |
| 5.4-39 | Merz M, Lee KR, Kullak-Ublick GA, et al. Methodology to assess clinical liver safety data. Drug Saf. 2014;37 Suppl 1:S33-45. | | | | | |
| 5.4-40 | Miethke AG, Zhang W, Simmons J, et al. Pharmacological inhibition of apical sodium-dependent bile acid transporter changes bile composition and blocks progression of sclerosing cholangitis in multidrug resistance 2 knockout mice. Hepatology. 2016;63(2):512-23. | | | | | |
| 5.4-41 | Morotti RA, Suchy FJ, Magid MS. Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) type 1, 2, and 3: a review of the liver pathology findings. Semin Liver Dis. 2011;31(1):3-10. | | | | | |
| 5.4-42 | Muhari-Stark E, Burckart GJ. Glomerular Filtration Rate Estimation Formulas for Pediatric and Neonatal Use. J Pediatr Pharmacol Ther. 2018;23(6):424-31. | | | | | |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 | 申請電子データの有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.4-43 | Nielsen IM, Eiberg H. Cholestasis Familiaris Groenlandica: an epidemiological, clinical and genetic study. Int J Circumpolar Health. 2004;63 Suppl 2:192-4. | | | | | |
| 5.4-44 | Parks D, Lin X, Painter JL, et al. A proposed modification to Hy's law and Edish criteria in oncology clinical trials using aggregated historical data. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013;22(6):571-8. | | | | | |
| 5.4-45 | Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, et al. Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies. J Hepatol. 2010;53(1):170-8. | | | | | |
| 5.4-46 | Pedersen MR, Mayo MJ. Managing the Symptoms and Complications of Cholestasis. Clin Liver Dis (Hoboken). 2020;15(3):120-4. | | | | | |
| 5.4-47 | Prince MI, Burt AD, Jones DE. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. Gut. 2002;50(3):436-9. | | | | | |
| 5.4-48 | Rifadin™ Prescribing Information. Bridgewater, NJ: Sanofi-Aventis U.S. LLC . 2020. | | | | | |
| 5.4-49 | Rifampicin Summary of Product Characteristics. Mumbai, India: Macleods Pharmaceuticals Ltd . 2017. | | | | | |
| 5.4-50 | Sambrotta M, Strautnieks S, Papouli E, et al. Mutations in TJP2 cause progressive cholestatic liver disease. Nat Genet. 2014;46(4):326-8. | | | | | |
| 5.4-51 | Sambrotta M, Thompson RJ. Mutations in TJP2, encoding zona occludens 2, and liver disease. Tissue Barriers. 2015;3(3):e1026537. | | | | | |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 | 申請電子データの有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.4-52 | Schneider KM, Candels LS, Hov JR, et al. Gut microbiota depletion exacerbates cholestatic liver injury via loss of FXR signalling. Nat Metab. 2021;3(9):1228-41. | | | | | |
| 5.4-53 | Schukfeh N, Metzelder ML, Petersen C, et al. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg. 2012;47(3):501-5. | | | | | |
| 5.4-54 | Serrano D, Gauthier M, Harrington M, Acevedo L. Psychometric validation of the Itch Reported Outcome (ItchRO™) Observer assessment in pediatric patients with Alagille syndrome or progressive familial intrahepatic cholestasis [Abstract # 571]. Hepatology. 2016;64(S1):284-5. | | | | | |
| 5.4-55 | Shagrani M, Burkholder J, Broering D, et al. Genetic profiling of children with advanced cholestatic liver disease. Clin Genet. 2017;92(1):52-61. | | | | | |
| 5.4-56 | Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. J Clin Exp Hepatol. 2014;4(1):25-36. | | | | | |
| 5.4-57 | Thompson RJ, Arnell H, Artan R, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022;7(9):830-42. | | | | | |
| 5.4-58 | van der Woerd WL, van Mil SWC, Stapelbroek JM, et al. Familial cholestasis: progressive familial intrahepatic cholestasis, benign recurrent intrahepatic cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010;24(5):541-53. | | | | | |
| 5.4-59 | van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, et al. Factors associated with the natural course of disease in FIC1-deficiency: Results from the global NAPPED consortium. Oral presentation presented at ESPGHAN - European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 52nd Annual Meeting; 5-8 Jun, 2019a; Glasgow, United Kingdom. | | | | | |
| 5.4-60 | van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, et al. Impact of Genotype, Serum Bile Acids, and Surgical Biliary Diversion on Native Liver Survival in FIC1 Deficiency. Hepatology. 2021;74(2):892-906. | | | | | |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 | 申請電子データの有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.4-61 | van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. J Hepatol. 2020;73(1):84-93. | | | | | |
| 5.4-62 | van Wessel DBE, Thompson RJ, Grammatikopoulos T, et al. Predicting long-term outcome after surgical biliary diversion in BSEP-deficiency patients: Results from the NAPPED consortium [Abstract # PS-195]. J Hepatol. 2019b;70:e121. | | | | | |
| 5.4-63 | van Wessel DBE, Thompson RJ, Grammatikopoulos T, et al. The Natural Course of Bsep Deficiency. Hepatology. 2018;68:117-8A. | | | | | |
| 5.4-64 | Verkade HJ, Thompson RJ, Arnell H, et al. Systematic Review and Meta-analysis: Partial External Biliary Diversion in Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020;71(2):176-83. | | | | | |
| 5.4-65 | Vollset SE, Hirji KF, Elashoff RM. Fast Computation of Exact Confidence Limits for the Common Odds Ratio in a Series of 2 × 2 Tables. J Am Stat Assoc. 1991;86(414):404-9. | | | | | |
| 5.4-66 | Walsh J, Ranmal SR, Ernest TB, et al. Patient acceptability, safety and access: A balancing act for selecting age-appropriate oral dosage forms for paediatric and geriatric populations. Int J Pharm. 2018;536(2):547-62. | | | | | |
| 5.4-67 | Whitington PF, Freese DK, Alonso EM, et al. Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1994;18(2):134-41. | | | | | |
| 5.4-68 | Wunsch E, Krawczyk M, Milkiewicz M, et al. Serum Autotaxin is a Marker of the Severity of Liver Injury and Overall Survival in Patients with Cholestatic Liver Diseases. Sci Rep. 2016;6:30847. | | | | | |
| 5.4-69 | Yang H, Porte RJ, Verkade HJ, et al. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;49(2):216-21. | | | | | |

| 添付資料番号 | 試験番号 | タイトル | 国内/海外 | 社内資料/公表論文 | 評価資料/参考資料 | 申請電子データの有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.4-70 | Zhao X, Zhang W, Vig P, et al. Serum Bile Acid Profiling and Mixed Model Analysis Reveal Biomarkers Associated with Pruritus Reduction in Maralixibat-Treated Patients with BSEP Deficiency. Metabolites. 2022;12(10):952. | | | | | |
| 5.4-71 | [redacted]検査項目サマリー 総胆汁酸（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） | | | | | |
| 5.4-72 | 株式会社カイノス. アクアオート カイノス TBA試薬 添付文書（2020年9月、第7版） | | | | | |
| 5.4-73 | [redacted]検査項目サマリー オートタキシン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） | | | | | |
| 5.4-74 | 東ソー株式会社. Eテスト「TOSOH」II（オートタキシン） 添付文書（2024年3月、第3版） | | | | | |