目　次

2.4　非臨床試験の概括評価 3
2.4.1　非臨床試験計画概略 3
2.4.1.1　薬理試験概略 3
2.4.1.2　薬物動態試験概略 4
2.4.1.3　毒性試験概略 5
2.4.2　薬理試験 6
2.4.2.1　効力を裏付ける試験 6
2.4.2.2　副次的薬理試験 6
2.4.2.3　安全性薬理試験 7
2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用試験 7
2.4.3　薬物動態試験 8
2.4.3.1　吸収 8
2.4.3.2　分布 8
2.4.3.3　代謝 9
2.4.3.4　排泄 9
2.4.3.5　薬物動態学的薬物相互作用 10
2.4.3.6　その他の薬物動態試験 10
2.4.4　毒性試験 11
2.4.4.1　単回投与毒性試験 11
2.4.4.2　反復投与毒性試験 12
2.4.4.3　遺伝毒性試験 13
2.4.4.4　がん原性試験 13
2.4.4.5　生殖発生毒性試験 13
2.4.5　総括及び結論 15

略号一覧

略号	内容
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	0 時間から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-last}	定量可能な最終時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	乳癌耐性たん白質
Caco-2 細胞	ヒト結腸癌由来細胞株
C_{max}	最高濃度
CPT-P1 細胞	P-gp をノックダウンした Caco-2 細胞株
CYP	シトクロム P450
eq.	当量
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HEK293 細胞	ヒト胎児由来腎細胞株
hERG	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
IBAT	回腸上皮細胞の胆汁酸トランスポーター
IC_{50}	50%阻害濃度
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
K_i	阻害定数
LBAT	肝細胞の胆汁酸トランスポーター
LDL	低比重リポたん白質
MATE	多剤排出輸送体
MC	メチルセルロース
OAT	有機アニオントランスポーター
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	有機カチオントランスポーター
PEG	ポリエチレングリコール
P-gp	P-糖たん白質
^{75}SeHCAT	タウリン抱合型セレン標識ホモコール酸
$t_{1/2}$	消失半減期
TK	トキシコキネティクス

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

2.4.1.1 薬理試験概略

Elobixibat の効力を裏付ける試験として、*in vitro* 試験では回腸上皮細胞の胆汁酸トランスポーター（IBAT）に対する選択性を検討し、*in vivo* 試験では胆汁酸吸収抑制作用及び便秘モデルにおける治療効果を検討した。参考資料として、胆汁酸トランスポーター以外の分子標的に対する作用及び血漿中コレステロール濃度に及ぼす作用を副次的薬理試験において検討した。また、安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸器系、胃腸管系及び腎・泌尿器系に対する作用を検討した。すべての安全性薬理試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に適合した試験として実施した。

2.4.1.2 薬物動態試験概略

Elobixibat の薬物動態試験として、ラットに ^{14}C 標識体（^{14}C-Elobixibat）を投与したときの吸収、分布及び排泄を検討した。また、ラット及びイヌのトキシコキネティクス（TK）試験により反復投与後の吸収を評価した。これらの動物種は主に Elobixibat の薬理試験及び毒性試験で使用された動物種である。投与経路は臨床投与経路と同じ経口投与とし、一部の試験では静脈内投与も実施した。Elobixibat の代謝は *in vitro* 評価系（マウス、ラット、イヌ及びヒトの肝ミクロソーム）を用いて評価した。また、*in vivo* 代謝は外国第 I 相試験（A3309-004）において外国人健康成人男性に ^{14}C-Elobixibat を投与したときの血漿及び糞を用いて評価した。*In vitro* における血漿たん白結合率は、ラット、イヌ及びヒトの血漿を用いて検討した。反復投与後の吸収を評価した TK 試験は、GLP を遵守して実施した。薬物動態試験に関する申請データパッケージの概略を表 2.4-1 に示した。

表 2.4-1　薬物動態試験一覧表

試験項目	動物種等	被験物質	投与経路／投与量等
吸収			
単回投与	ラット	^{14}C-Elobixibat	経口／50 mg/kg
吸収率（胆汁中排泄より）	胆管カニュレーション処置ラット	^{14}C-Elobixibat	経口／50 mg/kg
単回投与	イヌ	Elobixibat	経口／7.0、35 mg/kg、 静脈内／1.7 mg/kg
反復投与（TK）	ラット	Elobixibat	経口／3.5、35、350 mg/kg
反復投与（TK）	イヌ	Elobixibat	経口／3.5、17.5、140 mg/kg
単回投与	ヒト	^{14}C-Elobixibat	経口／5 mg
分布			
組織中濃度（単回投与）	ラット	^{14}C-Elobixibat	経口／2.5 mg/kg、 静脈内／1.3 mg/kg
血漿たん白結合（*in vitro*）	ラット、イヌ、ヒト血漿	^{14}C-Elobixibat	400 nmol/L
胎盤通過性（単回投与）	妊娠ラット	^{14}C-Elobixibat	静脈内／1.3 mg/kg
代謝			
In vitro	マウス、ラット、イヌ、ヒト肝ミクロソーム	^{14}C-Elobixibat	10、100 μmol/L
In vivo	ヒト	^{14}C-Elobixibat	経口／5 mg
排泄			
（組織中濃度より）	ラット	^{14}C-Elobixibat	経口／2.5 mg/kg、 静脈内／1.3 mg/kg
胆汁中排泄（単回投与）	胆管カニュレーション処置ラット	^{14}C-Elobixibat	経口／50 mg/kg 静脈内／3 mg/kg
乳汁移行（単回投与）	哺育中ラット	^{14}C-Elobixibat	経口／50 mg/kg
単回投与	ヒト	^{14}C-Elobixibat	経口／5 mg

2.4.1.3 毒性試験概略

Elobixibat の非臨床安全性を検討するために毒性試験を実施した。Elobixibat の毒性試験として、マウス、ラット及びイヌの単回投与毒性試験、マウス、ラット及びイヌの反復投与毒性試験（マウス：13 週間投与、ラット：最長 26 週間投与、イヌ：最長 52 週間投与）、標準的な遺伝毒性試験バッテリー、マウス及びラットの 104 週間がん原性試験並びにラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験を実施した。TK はイヌの単回投与毒性試験、マウス、ラット及びイヌの反復投与毒性試験、マウス及びラットのがん原性試験、ラット及びウサギの生殖発生毒性試験で検討した。投与経路は予定臨床投与経路である経口投与とした。イヌの単回投与最大耐量試験及び新生児ラットの予備毒性試験を除き、すべての毒性試験は GLP を遵守して実施した。毒性試験に関する申請データパッケージの概略を表 2.4-2 に示した。

表 2.4-2　毒性試験一覧表

試験項目及び期間	動物種等	投与経路
単回投与毒性試験	マウス	経口
	ラット	経口
	イヌ	経口
反復投与毒性試験		
13 週間	マウス	経口
5 日間	ラット	経口
14 日間	ラット	経口
4 週間	ラット	経口
13 週間	ラット	経口
26 週間	ラット	経口
7 日間	イヌ	経口
4 週間	イヌ	経口
13 週間	イヌ	経口
52 週間	イヌ	経口
遺伝毒性試験		
復帰突然変異	ネズミチフス菌	*In vitro*
マウスリンフォーマ TK	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞	*In vitro*
In vivo 骨髄小核	ラット	経口
がん原性試験		
104 週間	マウス	経口
104 週間	ラット	経口
生殖発生毒性試験		
胚・胎児発生（予備試験）	ラット	経口
受胎能及び胚・胎児発生	ラット	経口
非妊娠（予備試験）	ウサギ	経口
胚・胎児発生（予備試験）	ウサギ	経口
胚・胎児発生	ウサギ	経口
出生前・後発生及び母体機能	ラット	経口
新生児（予備試験）	ラット	経口

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

マウス、イヌ及びヒトの IBAT を強制発現させたヒト胎児由来腎細胞株（HEK293 細胞）を用いて Elobixibat の IBAT 阻害活性を評価したところ、その 50%阻害濃度（IC_{50}）はそれぞれ 0.13、5.8 及び 0.53 nmol/L であった。一方、ヒト肝細胞の胆汁酸トランスポーター（LBAT）を強制発現させた HEK293 細胞を用いて LBAT 阻害活性を評価したところ、IC_{50} は 240 nmol/L であり、ヒト IBAT 阻害活性の方が約 400 倍高活性を示した。また、胆汁酸以外のトランスポーターとして、HEK293 細胞の内因性の中性アミノ酸トランスポーターに対する阻害活性を評価したところ、3.125、12.5 及び 50 μmol/L においてそれぞれ 35、79 及び 93%阻害したが、ヒト IBAT の阻害活性の方が 1000 倍以上高活性を示した。

マウスにおける胆汁酸吸収抑制作用を、タウリン抱合型セレン標識ホモコール酸（^{75}SeHCAT）をトレーサーとして評価した。Elobixibat は用量依存的に ^{75}SeHCAT の吸収を抑制し、50%有効用量は 0.274 mg/kg であった。

さらに、同じマウスモデルにおける胆汁酸吸収抑制作用の持続時間を評価した。Elobixibat による ^{75}SeHCAT の吸収抑制率は、Elobixibat を投与してから ^{75}SeHCAT を投与するまでの時間を 0.5、3 及び 8 時間とした場合、それぞれ 70、71 及び 31%であり、Elobixibat 投与 8 時間後には抑制作用は減弱した。

ラットロペラミド誘発便秘モデルを用いて、Elobixibat の便秘治療効果を検討した。Elobixibat は、ロペラミド投与後 0～8 時間の糞便湿重量を用量依存的に増加させ、30 mg/kg では有意な増加を示した。

2.4.2.2 副次的薬理試験

Elobixibat の選択性を評価するため、胆汁酸トランスポーター以外の分子標的に対する作用を検討した。Elobixibat 30 μmol/L は、ソマトスタチン sst_2 受容体に対して 98.5%のアゴニスト活性を示したが、3 及び 0.3 μmol/L ではアゴニスト活性がそれぞれ 28 及び－1%にまで低下した。Elobixibat 10 μmol/L は、シクロオキシゲナーゼ-1 に対して 112%の活性化作用を示したが、1 及び 0.1 μmol/L では、それぞれ 21 及び 1%の阻害作用を示すにとどまった。Elobixibat 10 μmol/L は、タキキニン NK_2 受容体に対するリガンドの結合を完全に阻害したが、1 及び 0.1 μmol/L では阻害率はそれぞれ 95 及び 10%にまで低下した。

回腸末端部において胆汁酸吸収が抑制されると、生体内の胆汁酸量を一定に保つため、かつ腸肝循環の恒常性を維持するために、肝臓での胆汁酸生合成量が増加する。その際、胆汁酸の前駆物質であるコレステロールが胆汁酸の生合成に使われるため、血漿中コレステロール濃度が低下することが報告されている。そこで、アポリポたん白質 E／低比重リポたん白質（LDL）受容体ダブルノックアウトマウスを用いて、血漿中脂質濃度に対する Elobixibat の作用を検討したところ、カイロミクロン／超低比重リポたん白質コレステロール濃度及び LDL コレステロール濃度を用量依存的に低下させ、7.0 mg/kg/日での低下率はそれぞれ 66%及び 27%であった。この成績も、Elobixibat の *in vivo* での胆汁酸吸収抑制作用を裏付けるものと考えられた。

2.4.2.3 安全性薬理試験

中枢神経系に及ぼす影響については、ラットへの単回経口投与で、350 mg/kg まで一般症状、行動、体温及び協調運動に影響は認められなかった。自発運動量が 35 mg/kg で増加、350 mg/kg で減少したが、これらの影響は軽微であり、毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。

心血管系に及ぼす影響については、ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子（hERG）を導入した HEK293 細胞において、0.65 μmol/L の濃度でわずかな hERG 電流の阻害（6.0%）が認められたが、国内第 I 相試験（AJG533/CP1）における 15 mg/日、14 日間反復投与後のヒト血漿中薬物の最高濃度（C_{max}）：0.630 nmol/L の約 1000 倍（たん白非結合型濃度比で約 200000 倍、ヒトのたん白結合率：99.5%）高濃度で発現した作用であり、毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。イヌにおける麻酔下の検討で、0.0035～3.5 mg/kg の静脈内持続投与により軽度の冠動脈血流量の減少及び冠動脈抵抗の増加が認められたが、変化の程度から無影響量は 0.035 mg/kg と考えられた。これらの変化は非特異的な作用であり、ヒトに投与した場合に発現する可能性は小さいと判断された。また、3.5 mg/kg で血中 HCO_3^-濃度が低下したが、軽微かつ一過性の変化であり、動脈血 pH 及び pCO_2 の変動を伴わなかったことから、毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。その他の循環動態パラメータ及び心電図に対する明らかな影響は認められなかった。ラットへの単回経口投与において、350 mg/kg まで血圧及び心拍数に影響は認められなかった。

呼吸器系に及ぼす影響については、ラットへの単回経口投与で、350 mg/kg まで呼吸機能に影響は認められなかった。

胃腸管系に及ぼす影響については、ラットへの単回経口投与で、35 mg/kg まで影響はなかったが、350 mg/kg で小腸における炭末輸送率の低下（媒体投与群に対して 30%低下）が認められた。

腎・泌尿器系に及ぼす影響については、ラットへの 350 mg/kg の単回経口投与で、尿中 Na^+排泄量の減少及び尿中尿素濃度の上昇が認められたが、尿中パラメータおよび腎への影響は認められなかったことから、腎機能障害を示唆するものではないと考えられた。

ラットの 350 mg/kg はラット 26 週間投与毒性試験の無毒性量である。当該無毒性量における AUC 及び C_{max} と、国内第 I 相試験（AJG533/CP1）における 15 mg、14 日間反復投与後の AUC 及び C_{max} から算出される安全マージンは、雄で 271～502 倍、雌で 346～465 倍であり、臨床においてこれらの作用が発現する可能性は低いと判断された。

2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 吸収

雄ラットに 2 種類の投与媒体（0.5%Tween 80 含有の 20%PEG400／生理食塩液又は 0.5%Tween 80 含有の 0.5%MC 溶液）で調製した ^{14}C-Elobixibat の投与液を 50 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中放射能濃度は、それぞれ投与 2 時間後に最高濃度（C_{max}）477 ng 当量（eq.）/mL（685 nmol eq./L）及び 260 ng eq./mL（374 nmol eq./L）を示した後、消失半減期（$t_{1/2}$）7.02 時間及び 9.62 時間で消失した。無限時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）はそれぞれ 3180 ng eq.·h/mL（4570 nmol eq.·h/L）及び 2890 ng eq.·h/mL（4150 nmol eq.·h/L）であった。

胆管カニュレーション処置した雄ラットに ^{14}C-Elobixibat を 50 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、投与 48 時間後までに排泄された胆汁中放射能（投与放射能の 7.6%）及び尿中放射能（投与放射能の 0.6%）の総和から、放射能の消化管からの吸収率は投与放射能の 8.2%であることが明らかとなった。

雌雄イヌに Elobixibat を 7.0 mg/kg の用量で単回経口投与したときの Elobixibat の血漿中濃度は、投与 1 時間以内に C_{max}（146 nmol/L）に到達し、0.5 時間の $t_{1/2}$ で減少した。このときの $AUC_{0-\infty}$は 314 nmol·h/L であった。雌雄イヌに Elobixibat を 35 mg/kg の用量で単回経口投与したときの Elobixibat の血漿中濃度は、投与 3 時間以内に C_{max}（256 nmol/L）に到達し、1.5 時間の $t_{1/2}$ で減少した。このときの $AUC_{0-\infty}$は 943 nmol·h/L であった。Elobixibat を 1.7 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときとの $AUC_{0-\infty}$比から算出した Elobixibat の経口投与のバイオアベイラビリティは 1.2～2.0%であった。

雌雄ラットに Elobixibat を 3.5、35 及び 350 mg/kg の用量で 1 日 1 回、12 週間反復経口投与したときのトキシコキネティクス（TK）の結果から、3.5 及び 35 mg/kg 投与群の範囲では、定量可能な最終時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-last}}$）は用量にほぼ比例して増加し、350 mg/kg 投与群では用量比以上の増加が認められた。12 週間の反復投与による C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の顕著な増減は認められなかった。雄の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ は雌よりもわずかに高い値を示した。

雌雄イヌに Elobixibat を 3.5、17.5 及び 140 mg/kg の用量で 1 日 1 回、13 週間反復経口投与したときの TK の結果から、3.5 及び 17.5 mg/kg 投与群の範囲では Elobixibat の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ は用量にほぼ比例して増加したが、140 mg/kg 投与群では用量比に応じた増加は認められなかった。13 週間の反復投与による C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の顕著な増減は認められなかった。また、顕著な性差は認められなかった。

外国第 I 相試験（A3309-004）において、外国人健康成人男性に ^{14}C-Elobixibat を 5 mg の用量で単回経口投与したときの血液及び血漿中放射能は、検出限界付近の濃度が数時点で検出されたのみであった。血漿中放射能濃度の C_{max} は 0.642 nmol eq./L であり、Elobixibat の血漿中濃度の C_{max} である 0.522 nmol/L に近い値であった。このことから、血漿中放射能のほとんどが Elobixibat として存在していると考えられた。

2.4.3.2 分布

雄有色ラットに ^{14}C-Elobixibat を 2.5 mg/kg の用量で単回経口投与したときの組織分布を評価した結果、放射能の大部分は胃粘膜及び小腸内容物に認められた。心臓血液中の放射能濃度はいず

れの時点でも検出限界未満であった。放射能は胆汁及び盲腸内容物にも認められ、投与 1 時間後から 4 時間後で最大となった。また投与 4 時間後までに肝臓、腎皮質、前立腺、尿及び皮膚にも放射能が検出されたが、投与 24 時間後では消化管内容物においてのみ放射能が検出された。投与 2 日後の体内には放射能は検出されなかった。

雄有色ラットに ^{14}C-Elobixibat を 1.3 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、投与 5 分後には肝臓において最も高い放射能濃度が、次いで腎皮質及び肺で高い放射能濃度が認められ、その他の組織は血液中放射能濃度以下であった。投与 1 時間後から 4 時間後では、組織中放射能濃度は減少したが、小腸内容物の放射能濃度は投与 1 時間後に増加し、投与 4 時間後では盲腸及び結腸内容物の放射能濃度が増加した。投与 24 時間後までには、肝臓を除く組織の放射能濃度は検出限界未満となり、2 日後には盲腸及び結腸内容物においてのみ放射能が検出された。投与 7 日後の体内には放射能は検出されなかった。色素含有組織中の放射能濃度は低く、消失も速かったことから、メラニンへの親和性は低いと考えられた。いずれの評価時間でも中枢神経系に放射能は認められなかった。

In vitro 試験における ^{14}C-Elobixibat のラット、イヌ及びヒト血漿たん白結合率はいずれも 99%以上であった。

妊娠 18～19 日目の有色ラットに ^{14}C-Elobixibat を 1.3 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの組織分布を評価した結果、母体への放射能の分布は雄ラットとほぼ同様の傾向を示した。胎盤では投与 5 分後から 15 分後の間に放射能が検出されたが、胎児における放射能濃度は、いずれの時点においても検出限界未満であり、Elobixibat 又はその代謝物は血液胎盤関門をほとんど通過しないと考えられた。

2.4.3.3 代謝

マウス、ラット、イヌ及びヒトの肝ミクロソームを用いて ^{14}C-Elobixibat の *in vitro* 代謝を検討したところ、120 分間反応したときの Elobixibat の残存率は、マウス、ラット及びイヌでそれぞれ、63%、65%及び 35%であったが、ヒトにおいては 75%が残存し、ヒトの代謝が最も遅かった。代謝物は 9 種類認められ、主代謝物は Elobixibat の一水酸化体（モノヒドロキシ Elobixibat）と推定された。ヒトに特有な代謝物は認められなかった。

外国第 I 相試験（A3309-004）において、外国人健康成人男性に ^{14}C-Elobixibat を 5 mg の用量で単回経口投与したときの血漿中には Elobixibat 以外の代謝物は認められなかった。投与 24～48 時間後までのプールした糞中には Elobixibat 及び一水酸化体（4 種類の異性体混合物）が認められたが、その放射能の割合はそれぞれ 96.06%及び 3.16%であり、ほとんどが Elobixibat であった。

2.4.3.4 排泄

雄有色ラットに ^{14}C-Elobixibat を 2.5 mg/kg の用量で単回経口投与したときの放射能は、大部分が胃粘膜及び小腸内容物に認められ、放射能の組織分布部位は限定されていた。また、1.3 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、肝臓及び胆汁において高濃度の放射能が検出された後、消化管内容物にも高い放射能が検出された。経口投与では心臓血液中の放射能は検出されず、静脈内投与では消化管内容物に高濃度の放射能が検出されたことから、ラットに経口投与した

^{14}C-Elobixibat のうち、わずかに吸収された放射能は胆汁から排泄されるが、大部分の放射能は経口吸収されず、糞中に排泄されるものと考えられた。

胆管カニュレーション処置した雄ラットに ^{14}C-Elobixibat を 50 mg/kg の用量で経口投与したとき、胆汁中には投与 48 時間後までに投与放射能の 7.6%が排泄された。尿及び糞中には投与 48 時間後までにそれぞれ投与放射能の 0.6%及び 81.0%が排泄された。また、胆管カニュレーション処置した雄ラットに ^{14}C-Elobixibat を 3 mg/kg の用量で静脈内投与したとき、胆汁中には投与 48 時間後までに投与放射能の 94.6%が排泄された。尿及び糞中には投与 48 時間後までにそれぞれ投与放射能の 1.2%及び 0.4%が排泄された。^{14}C-Elobixibat を静脈内投与したとき、体内の放射能は主として胆汁中に速やかに排泄されることが確認された。投与 48 時間後までに消化管内容物及び糞中に排泄された放射能の総和は、静脈内投与においては投与放射能の 0.4%、経口投与においては 90.3%であったことから、経口投与では投与放射能の 90%は消化管から吸収されずに体外へ排泄されることが明らかとなった。

分娩 10 日後の哺育中雌ラットに ^{14}C-Elobixibat を 50 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度は投与 2 時間後に C_{max}：443 ng eq./mL（637 nmol eq./L）を示した後、11.3 時間の $t_{1/2}$ で消失した。一方、乳汁中放射能濃度は投与 8 時間後に C_{max}：130 ng eq./mL（187 nmol eq./L）を示した後、7.60 時間の $t_{1/2}$ で消失し、乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度と比較して緩やかに増加する傾向が認められた。乳汁中放射能濃度が血漿中放射能濃度を上回った時点は投与 8 時間後（血漿中濃度の 1.30 倍）のみであった。乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度を大きく上回ることはなく、血漿中放射能濃度と同様の推移で消失したことから、投与された放射能が長期にわたって乳汁中に残留する可能性は低いと考えられた。

外国第 I 相試験（A3309-004）において、外国人健康成人男性に ^{14}C-Elobixibat を 5 mg の用量で単回経口投与したとき、投与 144 時間後までの糞中には投与量の 103.13%の放射能が排泄され、尿中には投与量の 0.00～0.02%の放射能が排泄された。この結果から、ヒトにおける Elobixibat の主排泄経路は、糞中であると考えられた。

2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用

2.7.2 に記載した。〔2.7.2 項参照〕

2.4.3.6 その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施しなかった。

2.4.4 毒性試験

Elobixibat の非臨床安全性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験を実施し、毒性を評価した。TK はイヌの単回投与毒性試験、マウス、ラット及びイヌの反復投与毒性試験、マウス及びラットのがん原性試験、ラット及びウサギの生殖発生毒性試験で検討した。投与経路は予定臨床投与経路である経口投与とし、予定臨床投与期間を考慮し、反復投与毒性試験の投与期間はマウスで最長 13 週間、ラットで最長 26 週間及びイヌで最長 52 週間とした。毒性試験にマウス、ラット、ウサギ及びイヌを用いたが、いずれの動物種でも全身曝露が確認されている。

予定臨床投与経路は経口投与のため、局所刺激性試験は実施しなかった。Elobixibat の反復投与毒性試験において、免疫系への影響を示唆する所見は認められなかったため、免疫毒性試験は実施しなかった。薬力学プロファイル、組織分布、*in vivo* 非臨床試験における行動及び一般症状から、Elobixibat が依存性を示す可能性は示唆されなかったため、依存性試験は実施しなかった。Elobixibat は、波長 290～700 nm におけるモル吸光係数が 1000 L mol^{-1} cm^{-1} を上回るものの、ラットにおける全身オートラジオグラフィーでは、経口投与後の放射能は大部分が胃粘膜及び小腸内容物に認められ、放射能の組織分布部位は限定されていた。放射能は皮膚でも検出されたが、投与 4 時間後までであった。また、静脈内投与後の色素含有組織中における放射能濃度は低く、消失も速かったことから、メラニンへの親和性は低いと考えられた。国内第 I 相試験（AJG533/CP1）における 15 mg 投与時のヒトでの C_{max}（0.630 nmol/L）は低いことから、ヒトの皮膚や眼球にもほとんど分布しないと考えられる。これらのことから、Elobixibat の光安全性について懸念はないと考え、更なる光安全性評価は実施しなかった。代謝物に関して、ヒトの血漿中に Elobixibat 以外の代謝物は認められなかったことから、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」（平成 22 年 2 月 19 日、薬食審査発 0219 第 4 号）を参照し、代謝物を用いた毒性試験は実施しなかった。原薬の不純物に関するガイドライン（平成 14 年 12 月 16 日、医薬審発第 1216001 号：新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について及び平成 18 年 12 月 4 日、薬食審査発第 1204001 号：「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」の一部改定について）から、安全性の確認が必要とされる閾値（0.15%）以上の規格値が設定されている不純物は 9 つ認められた。ラット及びイヌの反復投与毒性試験で使用した原薬中に含まれる不純物含量から算出される各不純物の無毒性量と、各不純物が規格値の上限まで原薬に含まれると仮定した場合の各不純物のヒトの推定最大投与量とを比較した結果、各不純物の無毒性量はヒトの推定最大投与量を上回った。各不純物の安全性については確認されたと考え、個々の不純物の毒性試験は実施しなかった。

2.4.4.1 単回投与毒性試験

マウス、ラット及びイヌに単回経口投与した際の忍容性は良好であり、マウス及びラットにおいては 2000 mg/kg、イヌにおいては 140 mg/kg を投与しても死亡が認められなかった。また、イヌでは 35 mg/kg 以上で嘔吐が認められ、140 mg/kg では 2/4 例において嘔吐が認められたことから、

本試験では 70 mg/kg を最大耐量としたが、イヌ反復投与毒性試験において 140 mg/kg の反復投与が可能であったことから、最大耐量は 140 mg/kg 以上と判断した。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験はマウス、ラット及びイヌを用いて実施し、マウスには最大 1500 mg/kg/日の用量で 13 週間、ラットには最大 350 mg/kg/日の用量で最長 26 週間、イヌには最大 140 mg/kg/日の用量で最長 52 週間、それぞれ経口投与した。

マウスの 13 週間経口投与毒性試験では、500 mg/kg/日以上の群で切迫解剖した動物が認められ、500 mg/kg/日以上は致死量と考えられた。また、500 mg/kg/日以上の群で肝臓に関連する所見（血中 AST 及び ALT の上昇、肝細胞の空胞変性）がみられた。500 mg/kg/日における $AUC_{0\text{-last}}$（雄 2830 nmol·h/L、雌 3740 nmol·h/L）及び C_{max}（雄 399 nmol/L、雌 541 nmol/L）と、国内第 I 相試験（AJG533/CP1）の 15 mg 投与時の 14 日間反復投与後における 0 時間から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-t}}$：3.01 nmol·h/L）及び C_{max}（0.630 nmol/L）とを比較すると、曝露量は雄でそれぞれ約 940 倍及び約 633 倍、雌でそれぞれ約 1243 倍及び約 859 倍であった。非常に高い曝露条件下で認められた変化であり、臨床における安全性上の懸念はないと考えられた。マウスの 13 週間経口投与毒性試験の無毒性量は雌雄共に 200 mg/kg/日と考えられた。マウスの無毒性量である 200 mg/kg/日における $AUC_{0\text{-last}}$（雄：2170 nmol·h/L、雌：1770 nmol·h/L）及び C_{max}（雄：399 nmol/L、雌：282 nmol/L）と、国内第 I 相試験（AJG533/CP1）の曝露量とを比較すると、安全マージンは雄でそれぞれ約 721 倍及び約 633 倍、雌でそれぞれ約 588 倍及び約 448 倍であった。

ラットの 4、13 及び 26 週間経口投与毒性試験では Elobixibat 投与に関連する死亡例は観察されず、Elobixibat 投与に関連して認められた変化はいずれも毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。これらの試験における無毒性量は雌雄共に最高用量の 350 又は 348 mg/kg/日であった。ラットの無毒性量である 350 mg/kg/日における $AUC_{0\text{-last}}$（雄：1510 nmol·h/L、雌：1400 nmol·h/L）及び C_{max}（雄：171 nmol/L、雌：218 nmol/L）と、国内第 I 相試験（AJG533/CP1）の曝露量とを比較すると、安全マージンは雄でそれぞれ約 502 倍及び約 271 倍、雌でそれぞれ約 465 倍及び約 346 倍であった。

イヌの試験において死亡例は観察されなかった。イヌの 4 週間経口投与毒性試験では 139.2 mg/kg/日の雌雄で、13 週間経口投与毒性試験では 140 mg/kg/日の雌で頻回の嘔吐が認められた。イヌの 52 週間経口投与毒性試験では 140 mg/kg/日の雌（投与 29 週目より 70 mg/kg/日に減量）で Elobixibat 投与に関連した毛包虫症の顕在化による二次的な影響と考えられる皮膚病変が認められた。以上のことから、イヌの 4 週間経口投与毒性試験の無毒性量は雌雄共に 17.4 mg/kg/日、13 及び 52 週間経口投与毒性試験の無毒性量は雄で 140 mg/kg/日、雌で 17.5 mg/kg/日と考えられた。なお、イヌの Elobixibat 投与群では、Elobixibat の薬理学的作用に関連する変化と考えられる軟便又は液状便が認められた。イヌの 52 週間経口投与毒性試験の無毒性量は、雄で 140 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-last}}$：350 nmol·h/L、C_{max}：103 nmol/L）、雌で 17.5 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-last}}$：209 nmol·h/L、C_{max}：77.4 nmol/L）であり、国内第 I 相試験（AJG533/CP1）の曝露量と比較すると、安全マージンは雄でそれぞれ約 116 倍及び約 163 倍、雌でそれぞれ約 69 倍及び約 123 倍であった。

マウス、ラット及びイヌの TK の評価では、投与用量に応じた全身曝露量の増加が認められ、明らかな蓄積性及び性差は認められなかった。

反復投与毒性をまとめると、マウス 13 週間経口投与毒性試験でみられた肝臓に関連する所見は、臨床曝露量と比較し、非常に高い曝露条件下で認められた変化であり、臨床における安全性上の懸念はないと考えられた。また、イヌの 4 及び 13 週間経口投与毒性試験で認められた頻回の嘔吐は毒性変化と考えられたが、52 週間経口投与毒性試験では回数の減少がみられ、全身状態の悪化を示唆する変化も認められなかったことから、重篤な毒性ではないと考えられた。無毒性量から広い安全マージンが担保されており、臨床における安全性上の懸念はないと考えられた。その他に認められた変化はいずれも Elobixibat の薬理学的作用に関連する変化、毒性学的意義の乏しい変化又は Elobixibat 投与に関連する二次的な影響と考えられた。

2.4.4.3　　遺伝毒性試験

標準的な遺伝毒性試験バッテリーである、細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験及び *in vivo* ラット骨髄小核試験を実施した結果、いずれの試験系においても陰性であり、Elobixibat に遺伝毒性は認められなかった。

2.4.4.4　　がん原性試験

104 週間経口投与によるがん原性試験を、マウス及びラットを用いて実施した。

マウスを用いた試験では、雄に 200 mg/kg/日（投与 25 週目より 125 mg/kg/日に減量）、雌に 200 mg/kg/日まで投与しても、Elobixibat に関連したがん原性はみられなかった。

ラットを用いた試験では、雌雄に Elobixibat の 35、100 及び 285 mg/kg/日を投与した。285 mg/kg/日の雄において、下垂体腫瘍が死因となった動物数が対照群と比較してやや多かったが、trend test で用量依存性は認められておらず、終末解剖例及び全例で評価すると下垂体腫瘍の発生頻度の増加は認められなかった。また、前腫瘍性病変及び過形成の増加も認められておらず、雌で同様の変化がみられていないことから、偶発的な変化と考えられた。非腫瘍性病変として、35 mg/kg/日以上の雌雄において肝臓の胆管過形成及び好塩基性細胞巣の発生頻度又は程度が増加したが、同様の変化は対照群でも認められ、ラット 26 週間経口投与毒性試験において本所見の増加はないことから、適応性変化と考えられた。

マウスがん原性試験で腫瘍が認められなかった用量は、雄で 200（125） mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}last}$：1190 nmol·h/L、C_{max}：389 nmol/L）、雌で 200 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}last}$：1250 nmol·h/L、C_{max}：158 nmol/L）であり、国内第 I 相試験（AJG533/CP1）の曝露量と比較すると、安全マージンは雄でそれぞれ約 395 倍及び約 617 倍、雌でそれぞれ約 415 倍及び約 251 倍であった。ラットがん原性試験で腫瘍が認められなかった用量は雌雄共に 285 mg/kg/日であり、当該用量おける $AUC_{0\text{-}last}$（雄：2500 nmol·h/L、雌：1870 nmol·h/L）及び C_{max}（雄：386 nmol/L、雌：341 nmol/L）と、国内第 I 相試験（AJG533/CP1）の曝露量とを比較すると、安全マージンは雄でそれぞれ約 831 倍及び約 613 倍、雌でそれぞれ約 621 倍及び約 541 倍であった。

がん原性試験をまとめると、マウス及びラットに Elobixibat 投与によるがん原性は認められなかった。

2.4.4.5　　生殖発生毒性試験

ラットの受胎能及び胚・胎児発生に関する試験、ラットの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及びウサギの胚・胎児発生に関する試験を実施した。

ラットの受胎能及び胚・胎児発生に関する試験では、最高用量の 1000 mg/kg/日まで毒性変化は認められず、一般毒性、生殖機能及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 1000 mg/kg/日と考えられた。無毒性量である 1000 mg/kg/日における母動物の $AUC_{0\text{-last}}$（1950 nmol·h/L）及び C_{max}（344 nmol/L）と、国内第 I 相試験（AJG533/CP1）の曝露量とを比較すると、安全マージンはそれぞれ約 648 倍及び約 546 倍であった。

ラットの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では、1000 mg/kg/日群の F0 母動物において、妊娠末期から授乳初期にかけて体重増加抑制又は体重減少、摂餌量の減少、一般症状の変化（円背位、糞便異常、立毛など）、哺育行動の低下が認められ、授乳 0～5 日に全同腹児死亡又は状態悪化のため半数の母動物を安楽死させた。F1 出生児においては、1000 mg/kg/日群で授乳初期の一般症状の変化（接触冷感、緩徐呼吸、乳汁未摂取）、多数の出生児死亡（生後 0～5 日に 10 腹の全同腹児死亡）、生存率及び哺育率の低下、発育分化完了までの日数の遅延及び静的正向反射成功率の低下が認められた。350 mg/kg/日以上の群で授乳期間中の体重増加量の低下が認められた。これらのことから、F0 母動物の一般毒性及び生殖機能に対する無毒性量は 350 mg/kg/日、F1 出生児に対する無毒性量は 100 mg/kg/日と考えられた。無毒性量である 100 mg/kg/日における母動物の曝露量（$AUC_{0\text{-last}}$：624 nmol·h/L、C_{max}：204 nmol/L）と、国内第 I 相試験（AJG533/CP1）の曝露量とを比較すると、安全マージンはそれぞれ約 207 倍及び約 324 倍であった。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験では最高用量の 150 mg/kg/日まで催奇形性はなかった。母動物の一般毒性、生殖機能及び胚・胎児発生にも毒性変化は認められず、無毒性量は 150 mg/kg/日と考えられた。無毒性量である 150 mg/kg/日における母動物の曝露量（$AUC_{0\text{-last}}$: 245 nmol·h/L、C_{max}：34.8 nmol/L）と、国内第 I 相試験（AJG533/CP1）の曝露量とを比較すると、安全マージンはそれぞれ約 81 倍及び約 55 倍であった。

なお、新生児を用いた予備毒性試験では、10、14 又は 21 日齢の新生児ラットに最大 200 mg/kg/日の Elobixibat を 2 日間経口投与した結果、良好な忍容性が認められた。TK の評価（単回投与後）では、投与用量に応じた全身曝露量の増加が認められ、性差はなかった。10 及び 14 日齢の曝露量は 21 日齢よりも高かったが、この曝露量の違いは臓器の成熟度の違いによるものと考えられた。

生殖発生毒性試験の結果をまとめると、受胎能及び胚・胎児発生に対する Elobixibat の影響は認められなかった。ラットの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では、非常に高い曝露条件下で母体毒性並びに F1 出生児の生存性、成長及び発達に影響がみられたが、無毒性量から広い安全マージンが担保されており、臨床における安全性上の懸念はないと考えられた。

2.4.5 総括及び結論

非臨床試験の結論は以下のとおりである。

- 効力を裏付ける試験の結果から、Elobixibat を経口投与した場合、回腸末端部において管腔側から IBAT を阻害することにより胆汁酸吸収を抑制し、大腸に流入する胆汁酸の量を増加させる。その結果、大腸管腔内で増加した胆汁酸が水分及び電解質を大腸管腔側へ分泌すること、さらに消化管運動亢進作用を発現することで大腸輸送能を亢進させ、便秘治療効果を発揮すると考えられた。本薬は既存の便秘治療薬のいずれとも異なる作用機序を有することから、慢性便秘症に対する新たな治療選択肢の一つになることが期待される。
- 安全性薬理試験の結果から、臨床用量を投与した場合のヒト血漿中薬物濃度域では、臨床において標的組織以外の中枢神経系、心血管系、呼吸器系、胃腸管系及び腎・泌尿器系に対する作用が発現する可能性は低いと判断された。
- 薬物動態試験において、ラットに ^{14}C-Elobixibat を経口投与したとき放射能の大部分は消化管内に認められ、放射能の組織分布は限定的であった。放射能の消化管からの吸収率は 8.2%であり、静脈内投与した放射能の 94.6%が胆汁中に排泄されたことから、経口投与により一部吸収された Elobixibat は主に胆汁を介して排泄されるが、大部分は消化管から吸収されず糞中に排泄されると考えられた。
- 外国人健康成人男性に ^{14}C-Elobixibat を単回経口投与したとき、血漿中には代謝物は認められず微量の未変化体のみが存在し、糞中では微量の代謝物（一水酸化体の 4 種類の異性体混合物として 3.16%）以外は未変化体（96.06%）が大部分を占めていた。また、投与 144 時間後までの尿中にはほとんど放射能が排泄されず（投与量の 0.00～0.02%）、糞中に投与量の 103.13%が排泄されたことから、ヒトにおいても経口投与された Elobixibat は、ほとんど代謝を受けず未変化体のまま糞中に排泄されると考えられた。
- マウス、ラット及びイヌの単回投与毒性試験では、良好な忍容性が認められ、概略の致死量はマウス及びラットでは 2000 mg/kg より高い用量、イヌでは 140 mg/kg より高い用量であった。
- 反復投与毒性試験では、マウス 13 週間経口投与毒性試験において非常に高い用量の投与条件下で肝臓に関連する所見が認められた。臨床曝露量との比較において、非常に高い曝露条件下での変化であり、臨床における安全性上の懸念はないと考えられた。また、イヌの 4 及び 13 週間経口投与毒性試験で認められた頻回の嘔吐は毒性変化と考えられたが、52 週間経口投与毒性試験では回数の減少がみられ、全身状態の悪化を示唆する変化も認められなかったことから、重篤な毒性ではないと考えられた。無毒性量から広い安全マージンが担保されており、臨床における安全性上の懸念はないと考えられた。その他に認められた変化はいずれも Elobixibat の薬理学的作用に関連する変化、毒性学的意義の乏しい変化又は Elobixibat 投与に関連する二次的な影響と考えられた。
- 遺伝毒性及びがん原性は認められなかった。
- 生殖発生毒性の評価において、受胎能及び胚・胎児発生に対する Elobixibat の影響は認められなかった。ラットの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では、非常に高い曝露条件下で母体毒性並びに F1 出生児の生存性、成長及び発達に影響がみられたが、

無毒性量から広い安全マージンが担保されており、臨床における安全性上の懸念はないと考えられた。

・ 実施した毒性試験において、重篤と考えられる毒性又は目的とする適応症へのElobixibatの使用を制限するような毒性は認められなかった。