目　次

2.6.1　緒言 2

2.6.1　緒言

胆汁酸は食物脂肪の吸収に必要な物質であり、肝臓でコレステロールから合成され、胆汁の主成分として胆嚢・胆管を経て十二指腸に分泌される。分泌された胆汁酸は腸管循環により小腸で95%が再吸収され、門脈を経由して肝臓に戻り再び胆汁中に分泌される。再吸収されなかった胆汁酸は大腸に到達する。大腸管腔内で生理条件以上に胆汁酸が増加すると、その胆汁酸は大腸管腔内へ水分及び電解質を分泌し、さらに消化管運動を亢進させることで、便秘治療効果を発揮すると考えられている。

Elobixibat は、胆汁酸の再吸収に係わるトランスポーターである IBAT（ileal bile acid transporter）を特異的に阻害する作用を持つ低分子化合物であり、回腸末端部において IBAT を阻害して胆汁酸の再吸収を抑制し、大腸内に流入する胆汁酸の量を増加させることで便秘を改善すると考えられる。

Elobixibat は、既存薬にない作用機序を持つことから、便秘治療の新たな選択肢となると期待される。

一般名：　エロビキシバット水和物（Elobixibat Hydrate）

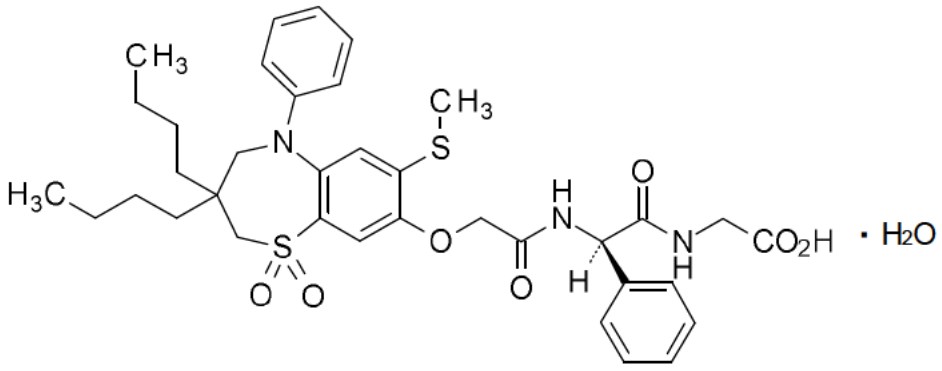
化学名：　[(2*R*)-2-(2-{[3,3-Dibutyl-7-(methylsulfanyl)-1,1-dioxo-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,5-benzothiazepin-8-yl]oxy}acetamido)-2-phenylacetamido]acetic acid monohydrate

分子式：　$C_{36}H_{45}N_3O_7S_2 \cdot H_2O$

分子量：　713.90

薬効分類：　下剤、浣腸剤

構造式：



【効能・効果】

慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

【用法及び用量】

通常、成人にはエロビキシバットとして 10 mg を 1 日 1 回食前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、最高用量は 1 日 15 mg とする。

目　次

2.6.2　薬理試験の概要文 3
2.6.2.1　まとめ 3
2.6.2.2　効力を裏付ける試験 6
2.6.2.3　副次的薬理試験 9
2.6.2.4　安全性薬理試験 12
2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験 15
2.6.2.6　考察及び結論 16
2.6.2.7　図表 18
2.6.2.8　文献 19

略号一覧

略号	内容
C_{max}	最高血漿中薬物濃度
COX-1	シクロオキシゲナーゼ-1
DMSO	ジメチルスルホキシド
ED_{50}	50%有効用量
ERK	細胞外シグナル制御キナーゼ
GABA	γ-アミノ酪酸
HDL	高比重リポたん白質
HEK293 細胞	ヒト胎児由来腎細胞株
HEPES	2-[4-(2-ハイドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]エタンスルホン酸
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
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
PEG	ポリエチレングリコール
PKC	プロテインキナーゼ C
^{75}SeHCAT	タウリン抱合型セレン標識ホモコール酸
TG	トリグリセリド
VLDL	超低比重リポたん白質
アポ E	アポリポたん白質 E

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

Elobixibat の効力を裏付ける試験として、*in vitro* 試験では、回腸末端部の上皮細胞の管腔側（apical）に発現する胆汁酸トランスポーター（IBAT : ileal bile acid transporter）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。

2.6.2.1.1 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}）値はそれぞれ 0.13、5.8 及び 0.53 nmol/L であった。一方、ヒトの肝細胞の基底膜側（basolateral）に発現する胆汁酸トランスポーター（LBAT : liver bile acid transporter）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} 値は 240 nmol/L であり、ヒト IBAT 阻害活性と比較して約 400 倍低かった。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 の阻害活性と比較して 1000 倍以上低かった。

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（ED_{50}）値は 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 1.7 mg/kg 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。

2.6.2.1.2 副次的薬理試験（参考資料）

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（COX-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（アポ 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（VLDL）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。

以上のことから、Elobixibat は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、大腸管腔内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分泌し、さらに消化管運動を亢進させることで、大腸輸送能を促進させ、便秘治療効果を発揮すると考えられた。

2.6.2.1.3　安全性薬理試験

生命維持に重要な役割を果たす器官系（中枢神経系、心血管系及び呼吸器系）に対する Elobixibat の作用を検討した。また、補足的安全性薬理試験として胃腸管系及び腎・泌尿器系に対する作用を検討した。実施した安全性薬理試験の一覧を表 2.6.2-1 に示した。

表 2.6.2-1　安全性薬理試験一覧

試験項目		動物種等	投与経路
中枢神経系 に対する作用	一般症状、行動及び体温	ラット	経口
	自発運動量	ラット	経口
	協調運動	ラット	経口
心血管系 に対する作用	hERG 電流	hERG 発現 HEK293 細胞	*in vitro*
	動脈圧、心拍数、肺動脈圧、大腿動脈血流量、大腿動脈抵抗、腎動脈血流量、腎動脈抵抗、収縮期及び拡張末期の左室圧、左室圧上昇速度の最大値、左室圧下降速度の最大値、心拍出量、全末梢血管抵抗、1 回拍出量、左室仕事量、冠動脈血流量、冠動脈抵抗、心電図並びに血液ガス（pH、pO_2、pCO_2、HCO_3^-）	イヌ （麻酔下）	静脈内持続
	血圧及び心拍数	ラット	経口
呼吸器系 に対する作用	呼吸数、最大吸気流量、最大呼気流量、吸気及び呼気時間、気道抵抗、1 回換気量並びに分時換気量	ラット	経口
胃腸管系 に対する作用	消化管輸送能	ラット	経口
腎・泌尿器系 に対する作用	尿量、尿中パラメータ（Na^+濃度及び排泄量、K^+濃度及び排泄量、尿素濃度、クレアチニン濃度）、血漿中パラメータ（Na^+濃度、K^+濃度、尿素濃度、クレアチニン濃度）及びクレアチニンクリアランス	ラット	経口

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最高血漿中薬物濃度（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。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 強制発現細胞を用いた胆汁酸トランスポーターに対する Elobixibat の作用

〔概要表番号：2.6.3.2、添付資料：4.2.1.1-1（評価）〕

方法：IBAT に対する Elobixibat の作用の特異性を検討するため、その作用強度を LBAT 及び中性アミノ酸トランスポーターに対する作用強度と比較した。また、Elobixibat の作用の動物種差を検討するため、マウス、イヌ及びヒトの IBAT に対する作用強度を比較した。マウス、イヌ又はヒトの IBAT 遺伝子、及びヒト LBAT 遺伝子をそれぞれ導入した HEK293 細胞を使用し、胆汁酸トランスポーターの基質である ^{14}C-glycocholic acid の細胞内取り込みに対する Elobixibat の阻害活性を評価した。また、HEK293 細胞の内因性の中性アミノ酸トランスポーターによる ^{14}C-α-aminoisobutyric acid の細胞内取り込みに対する Elobixibat の阻害活性を評価した。HEK293 細胞は Cytostar-T^{TM} 96 well Scintillation Proximity Assay plates（Amersham）に播種し、Elobixibat 及び ^{14}C-glycocholic acid 30 μmol/L 又は ^{14}C-α-aminoisobutyric acid 0.5 mmol/L を添加して 120 分間インキュベーションした後、Micro-β シンチレーションカウンター（EG&G Wallac）を用いて細胞内に取り込まれた放射活性を測定した。IC_{50} 値は、媒体対照群に対する Elobixibat 処理群の放射活性の細胞内取込み割合（%）を y、Elobixibat の濃度を x、Hill 係数を s として、次の式で近似して算出した。

$$y=100\%/(1+(x/IC_{50})^{s})$$

成績及び結論：成績を表 2.6.2-2 に示した。Elobixibat はヒト IBAT に対し強い阻害活性を示し、その IC_{50} は 0.53 nmol/L であった。一方、ヒト LBAT に対する IC_{50} は 240 nmol/L であり、ヒト IBAT の阻害活性の方が約 400 倍高活性を示した。また、ヒト中性アミノ酸トランスポーターに対し、Elobixibat は、3.125、12.5 及び 50 μmol/L においてそれぞれ 35、79 及び 93%の取込み阻害を示したが、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、イヌ及びヒトの IBAT に対する Elobixibat の IC_{50} 値はそれぞれ 0.13、5.8 及び 0.53 nmol/L であり、阻害強度に大きな動物種差はなかった。以上、検討した範囲で、Elobixibat は IBAT に対して選択的阻害薬であることが示された。

表 2.6.2-2 強制発現細胞を用いた胆汁酸トランスポーターに対する Elobixibat の作用

Transporter	IC_{50} (nmol/L)	阻害率（%） 3.125 μmol/L	阻害率（%） 12.5 μmol/L	阻害率（%） 50 μmol/L
Mouse ileal (apical) sodium/bile acid co-transporter	0.13			
Canine ileal (apical) sodium/bile acid co-transporter	5.8			
Human ileal (apical) sodium/bile acid co-transporter	0.53			
Human liver (basolateral) sodium/bile acid co-transporter	240			
Human neutral amino acid transporter(s)		35	79	93

2.6.2.2.2　マウスにおける胆汁酸吸収に対する Elobixibat の作用

〔概要表番号：2.6.3.2、添付資料：4.2.1.1-2（評価）〕

方法：アポ E 遺伝子をノックアウトした雌性 C57BL/6 マウス（n = 3/群）に、Elobixibat 0、0.156、0.625 及び 2.5 μmol/kg（それぞれ 0、0.109、0.435 及び 1.7 mg/kg に相当）を経口投与し、その 30 分後に、胆汁酸吸収のトレーサーとして ^{75}SeHCAT 0.1 μCi/0.1 mL/匹を経口投与した[1),2),3)]。^{75}SeHCAT 投与 24 時間後に解剖して、腸、胆のう及び糞中の放射活性を計測した。胆のう及び腸の ^{75}SeHCAT 量を体内保持量、糞中の ^{75}SeHCAT 量を体外排出量とし、媒体投与群に対する Elobixibat 投与群の ^{75}SeHCAT の吸収抑制率（%）を算出した。

成績及び結論：Elobixibat によって ^{75}SeHCAT の吸収は用量依存的に抑制され、0.109、0.435 及び 1.7 mg/kg 投与群の吸収抑制率は、それぞれ 36%、59%及び 70%であった（図 2.6.2-1）。投与量（対数変換）に対する吸収抑制率の用量反応曲線より算出した ED_{50} 値は、0.274 mg/kg であった。以上の結果から、マウスに Elobixibat を経口投与することにより、回腸における胆汁酸の吸収が抑制されることが示された。

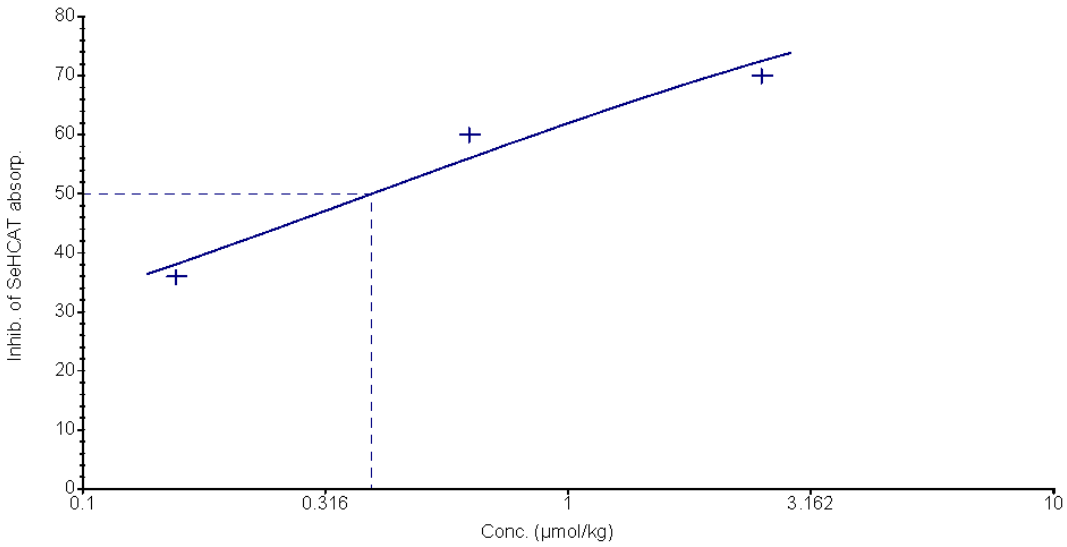


図 2.6.2-1　マウスにおける胆汁酸吸収に対する Elobixibat の作用
縦軸に ^{75}SeHCAT 吸収抑制率（%）、横軸に投与量（μmol/kg）を示した（n = 3/群）。

2.6.2.2.3　マウスにおける Elobixibat の胆汁酸吸収抑制作用の持続時間

〔概要表番号：2.6.3.2、添付資料：4.2.1.1-3（評価）〕

方法：アポ E 遺伝子をノックアウトした雌性 C57BL/6 マウス（n = 3-4/群）に Elobixibat 0 及び 2.5 μmol/kg（0 及び 1.7 mg/kg に相当）を経口投与し、その 0.5、3 及び 8 時間後に ^{75}SeHCAT 0.25 μCi/0.1mL/匹を経口投与した。^{75}SeHCAT 投与 24 時間後に解剖して、肝、胆のう、腸及び糞中の放射活性を計測した。肝、胆のう及び腸の ^{75}SeHCAT 量を体内保持量、糞中の ^{75}SeHCAT 量を体外排出量とし、^{75}SeHCAT の体内保持率（%）、糞中排泄率（%）及び媒体投与群に対する Elobixibat 投与群の ^{75}SeHCAT 吸収抑制率（%）を算出した。

成績及び結論：^{75}SeHCAT 投与の 0.5、3 及び 8 時間前に投与した Elobixibat による吸収抑制率は、それぞれ 70、71 及び 31%であった（表 2.6.2-3）。Elobixibat を経口投与したマウスにおいて、回腸における胆汁酸吸収抑制作用は少なくとも投与後 3 時間は持続するが、8 時間後には減弱することが示された。

表 2.6.2-3　マウスにおける Elobixibat の胆汁酸吸収抑制作用の持続時間

	hours	媒体投与群	Elobixibat 投与群
Body retention (%)	0.5	55 ± 6	17 ± 2
	3	64 ± 6	18 ± 5
	8	66 ± 4	45 ± 20
Fecal excretion (%)	0.5	46 ± 6	84 ± 2
	3	36 ± 6	82 ± 5
	8	35 ± 4	55 ± 20
Inhibition (%) [a]	0.5	-	70 ± 4
	3	-	71 ± 9
	8	-	31 ± 30

（平均値±標準偏差、n = 3-4）
a：吸収抑制率は、体内保持率の数値を用い、媒体投与群を 0%として算出した。

2.6.2.2.4　ラットロペラミド誘発便秘モデルにおける Elobixibat の作用

〔概要表番号：2.6.3.2、添付資料：4.2.1.1-4（評価）〕

方法：8 週齢の雄性 SD ラット（n = 20/群）に、Elobixibat（3、10 及び 30 mg/kg）又は媒体（注射用水、NaOH で pH8.5 に調整）を経口投与し、1 時間後にロペラミド 5 mg/kg を経口投与して便秘を誘発した。また、陽性対照薬として緩下薬のピコスルファートナトリウム 3 mg/kg を経口投与する群、及び無処置群としてロペラミドを投与せず媒体のみを投与する群を設けた。動物は個別飼育し、ロペラミド投与 1 時間前から 8 時間後までは絶食・絶水下に置いた。ロペラミド投与直後から 24 時間後まで、2 時間ごとに糞便を採取し、8 時間ごとに集計した糞便湿重量を指標として便秘治療効果を評価した。

成績及び結論：成績を図 2.6.2-2 に示した。0～8 時間の糞便湿重量は、無処置群の 2.14±1.26 g（平均値±標準偏差、以下同様）に対し、Control 群（媒体投与群）では 0.95±0.57 g と有意な低値を示した。ピコスルファートナトリウム投与群（1.66±1.28 g）では、0～8 時間の糞便湿重量は Control 群と比較して有意な高値を示した。Elobixibat 3、10 及び 30 mg/kg の各用量群における 0～8 時間の糞便湿重量は、それぞれ 0.95±0.65 g、1.13±0.71 g 及び 1.45±0.71 g と用量依存的に増加し、30 mg/kg 投与群において Control 群と比較して有意な高値を示した。以上の結果から、ロペラミドにより誘発されたラット便秘モデルにおいて、Elobixibat の便秘治療効果が確認された。

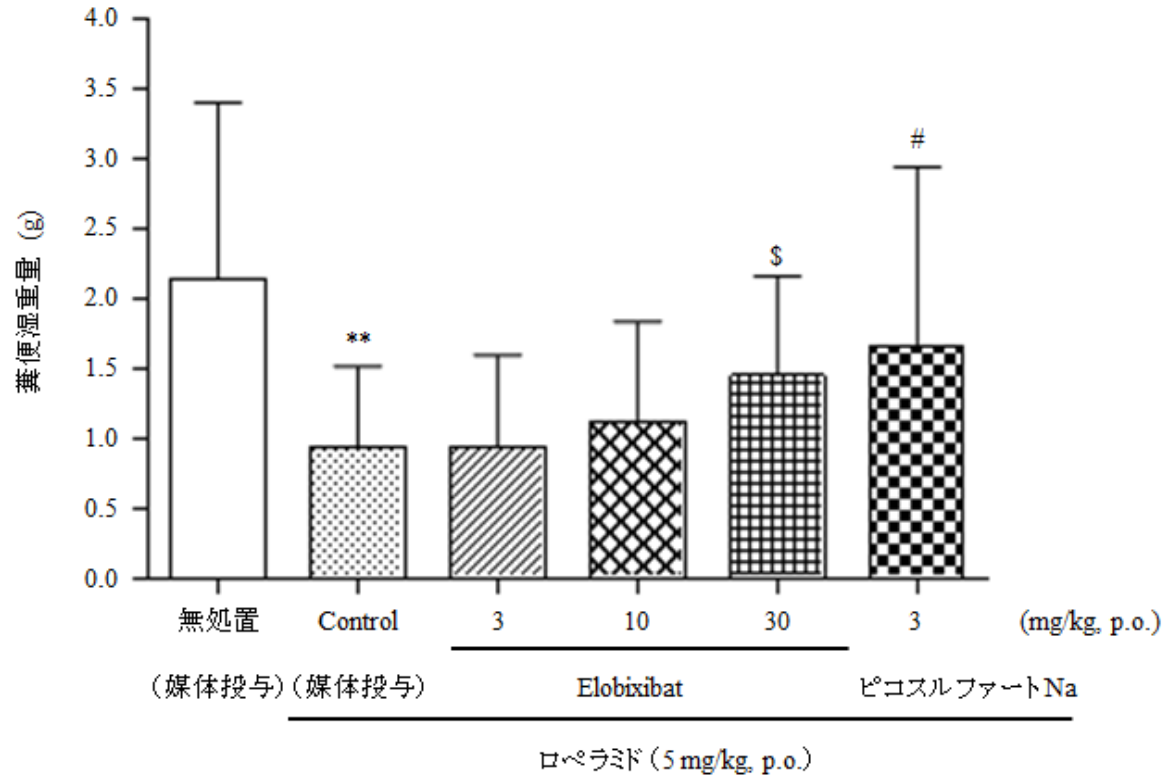


図 2.6.2-2　ラットロペラミド誘発便秘モデルにおける Elobixibat の作用（0-8 時間の糞便湿重量）
データは平均値+標準偏差（n = 20）を示す。
** : $p < 0.01$、無処置群（媒体投与）に対して有意差あり（Aspin-Welch の両側 t 検定）
#: $p < 0.05$、Control 群（媒体投与）に対して有意差あり（Aspin-Welch の両側 t 検定）
$: $p < 0.05$、Control 群（媒体投与）に対して有意差あり（Dunnett's 検定）

2.6.2.3　副次的薬理試験

2.6.2.3.1　胆汁酸トランスポーター以外の分子標的に対する Elobixibat の作用

〔概要表番号：2.6.3.3、添付資料：4.2.1.2-1（参考）〕

方法：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として、消化管を中心とした 11 種類の組織標本に対する作用、並びに 23 種類の酵素、受容体及びトランスポーターに対する作用を *in vitro* で検討した。作用が認められた分子標的に関しては、更に Elobixibat の濃度依存性を検討した。

成績及び結論：Elobixibat の組織標本に対する作用を表 2.6.2-4 及び表 2.6.2-5 に、酵素、受容体及びトランスポーターに対する作用を表 2.6.2-6 及び表 2.6.2-7 に、それぞれ示した。

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（表 2.6.2-4）。しかし、3 及び 0.3 μmol/L ではアゴニスト活性はそれぞれ 28%及び−1%にまで低下した（表 2.6.2-5）。Elobixibat 10 μmol/L は COX-1 に対して 112%の活性化作用を示した（表 2.6.2-6）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（表 2.6.2-7）。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（表 2.6.2-6）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（表 2.6.2-7）。

ノルエピネフリントランスポーター及びアデノシントランスポーターに対する阻害率は、Elobixibat 10 μmol/L において、それぞれ、73%及び 31%にとどまった（表 2.6.2-6）。

モルモット回腸標本において、Elobixibat は 30 μmol/L の濃度で、カリウムによる回腸収縮に影響を与えず、また、回腸のムスカリン（M_3）、セロトニン（5-HT_3）及びコレシストキニン（CCK-A）受容体に対するアゴニスト活性又はアンタゴニスト活性も弱かった（表 2.6.2-4）。ウサギ十二指腸標本のモチリン受容体に対してアゴニスト活性又はアンタゴニスト活性を示さなかった（表 2.6.2-4）。

以上の結果から、Elobixibat の作用が比較的強かった分子標的においても、0.3 又は 0.1 μmol/L 以下では、その作用はほとんど認められないことが示された。

表 2.6.2-4　Elobixibat の選択性評価（各種組織標本を用いた検討）

評価系	動物種	組織	Elobixibat 評価濃度 (μmol/L)	アゴニスト/アンタゴニスト活性（%）
Ca^{2+} channel Type L－Atrial Inotropy －Agonist/Antagonist	Guinea pig	Left Atria	30	39.5/7.5
Cholecystokinin CCK-A－Agonist/Antagonist	Guinea pig	Ileum	30	0/32.5
Contractility, Ileum, Potassium (60 mmol/L) －Agonist/Antagonist	Guinea pig	Ileum	30	0/0
Ileum, Electrical Stimulation Decrease	Guinea pig	Ileum	30	41
Ileum, Electrical Stimulation Spasm	Guinea pig	Ileum	30	-43.5
Motilin－Agonist/Antagonist	Rabbit	Duodenum	30	0/10
Muscarinic M_3－Agonist/Antagonist	Guinea pig	Ileum	30	0/37.5
Neurotensin－Agonist/Antagonist	Rat	Stomach fundus	30	0/17
Serotonin 5-HT_3－Agonist/Antagonist	Guinea pig	Ileum	30	0/33.5
Na^+ channel Site 2－Agonist/Antagonist	Guinea pig	Left atria	30	0/0
Somatostatin sst_2－Agonist	Guinea pig	Ileum	30	98.5

表 2.6.2-5　Elobixibat の選択性評価（ソマトスタチン sst_2 受容体に対する作用）

評価系	動物種	組織	Elobixibat 評価濃度 (μmol/L)	アゴニスト/アンタゴニスト活性（%）
Somatostatin sst_2－Agonist/Antagonist	Guinea pig	Ileum	3	28/0
Somatostatin sst_2－Agonist/Antagonist	Guinea pig	Ileum	0.3	-1/0

表 2.6.2-6　Elobixibat の選択性評価（各種酵素及びトランスポーター阻害並びに受容体結合実験）

評価系	基質・リガンド	動物種	由来	Elobixibat 評価濃度 (μmol/L)	阻害率 (%)
Acetylcholinesterase	Acetylthiocholine	Human	Recombinant	10	-13
Choline Acetyltransferase	Acetyl-[^{3}H]coenzyme A	Human	Placenta	100	62
Cyclooxygenase COX-1	Endogenous Arachidonic Acid	Human	Platelets	10	-112
Monoamine Oxidase MAO-A	[^{3}H]Serotonin	Rat	Brain	10	-4
Protein Serine/Threonine Kinase, ERK2	Myelin Basic Protein (MBP)	Mouse	Recombinant	10	4
Protein Serine/ Threonine Kinase PKCα	Histone	Human	Recombinant	100	-21
Adenosine A_{2B}	[^{3}H]DPCPX	Human	Recombinant	10	4
Adenosine Transporter	[^{3}H]Nitrobenzylthioinosine	Guinea pig	Cerebral cortex	10	31

表 2.6.2-6　Elobixibat の選択性評価（各種酵素及びトランスポーター阻害並びに受容体結合実験）（続き）

評価系	基質・リガンド	動物種	由来	Elobixibat 評価濃度 (μmol/L)	阻害率 (%)
Adrenergic α_1, Non-Selective	[^{3}H]Prazosin	Rat	Brain	10	1
Adrenergic α_{2A}	[^{3}H]MK-912	Human	Recombinant	10	96
Adrenergic β_1	[^{125}I]Cyanopindolol	Human	Recombinant	10	78
Norepinephrine Transporter	[^{125}I]RTI-55	Human	Recombinant	10	73
Cholecystokinin CCK-A	[^{3}H]Methyl-N-(±)L-364718	Human	Recombinant	10	-16
Dopamine D_{2L}	[^{3}H]Spiperone	Human	Recombinant	10	87
Estrogen ERα	[^{3}H]Estradiol	Human	Recombinant	10	10
$GABA_A$ agonist Site	[^{3}H]Muscimol	Rat	Brain (minus cerebellum)	10	-3
Histamine H_1, Central	[^{3}H]Pyrilamine	Guinea pig	Cerebellum	10	3
Muscarinic M_2	[^{3}H]N-Methylscopolamine (NMS)	Human	Recombinant	10	86
Tachykinin NK_2	[^{3}H]SR-48968	Human	Recombinant	10	134
Nicotinic Acetylcholine, Central	[^{3}H]Cytisine	Rat	Brain	10	11
Opiate μ	[^{3}H]Diprenorphine	Human	Recombinant	10	90
Serotonin 5-HT_{2A}	[^{3}H]Ketanserin	Human	Recombinant	10	84
Vasoactive Intestinal Peptide VIP_1	[^{125}I]VIP	Human	HT29 colon carcinoma cells	10	8

表 2.6.2-7　Elobixibat の選択性評価（COX-1、NK_2 受容体に対する作用）

評価系	基質・リガンド	動物種	由来	Elobixibat 評価濃度 (μmol/L)	阻害率 (%)
Cyclooxygenase COX-1	Endogenous Arachidonic Acid	Human	Platelets	1	21
Cyclooxygenase COX-1	Endogenous Arachidonic Acid	Human	Platelets	0.1	1
Tachykinin NK_2	[^{3}H]SR-48968	Human	Recombinant	1	95
Tachykinin NK_2	[^{3}H]SR-48968	Human	Recombinant	0.1	10

2.6.2.3.2　アポ E/LDL 受容体ダブルノックアウトマウスにおける血漿中脂質濃度に対する Elobixibat の作用

〔概要表番号：2.6.3.3、添付資料：4.2.1.2-2（参考）〕

方法：アポ E 及び LDL 受容体遺伝子を共にノックアウトした雌性 C57BL マウス（n = 7/群）に、0、0.00087 及び 0.0035 w/w%の Elobixibat を含有した餌を摂餌させた。7 日間の摂餌後、3 時間絶食させてから採血し、血漿中の総コレステロール、トリグリセリド（TG）及びリポたん白質中コレステロール濃度を測定した。総コレステロール及び TG は、市販のキット（Roche Diagnostics）を用いて測定した。リポたん白質（カイロミクロン/VLDL、LDL 及び高比重リポたん白質［HDL］）をサイズ排除高速液体クロマトグラフィーシステム（カラム：Superose 6 PC 3.2/30；Amersham Pharmacia Biotec）によって分離し、酵素法による発色後の 500 nm の吸光度を測定することにより、各リポたん白質中のコレステロールを定量した。

成績及び結論：投与期間中のマウスの体重変化量及び摂餌量は群間で同程度であった。摂餌量の平均値は 1 匹あたり 5.5 g/日であったことから、Elobixibat の投与量は 2.50 及び 10 μmol/kg/日（それぞれ 1.74 及び 7.0 mg/kg/日に相当）と算出された。Elobixibat 投与後の血漿中の TG、総コレステロール及び各リポたん白質中コレステロールの濃度を表 2.6.2-8 に示した。Elobixibat は用量依

存的に血漿中総コレステロールを低下させ、7.0 mg/kg/日投与群では、Control 群に対し 38%低下させた。コレステロールの内訳では、Elobixibat は 7.0 mg/kg/日投与群でカイロミクロン/VLDL コレステロール及び LDL コレステロールをそれぞれ 66%及び 27%低下させたが、HDL コレステロールは増加させた。また、血漿中 TG も増加させる傾向を示した。

表 2.6.2-8　アポ E/LDL 受容体ダブルノックアウトマウスにおける血漿中脂質濃度に対する Elobixibat の作用

Dose of Elobixibat	Plasma-TG (mmol/L)	Plasma-total cholesterol (mmol/L)	Chylomicrons/VLDL-cholesterol (mmol/L)	LDL-cholesterol (mmol/L)	HDL-cholesterol (mmol/L)
Control （0 mg/kg/日）	1.6 ± 0.3	14.4 ± 1.3	5.3 ± 0.6	8.4 ± 0.9	0.8 ± 0.1
1.74 mg/kg/日	2.4 ± 0.8	10.2 ± 2.6	2.6 ± 0.9	6.7 ± 1.7	0.9 ± 0.1
7.0 mg/kg/日	2.9 ± 1.6	8.9 ± 3.1	1.8 ± 1.1	6.2 ± 2.1	1.0 ± 0.2

（平均値±標準偏差、n = 7）

2.6.2.4　安全性薬理試験

2.6.2.4.1　中枢神経系に対する作用

(1)　ラットにおける一般症状、行動及び体温に及ぼす影響

〔概要表番号：2.6.3.4.1、添付資料：4.2.1.3-1（評価）〕

雄性 Wistar ラット（n = 8/群）に Elobixibat を 0（20%　ポリエチレングリコール［PEG］400 水溶液）、5.0、50 及び 500 μmol/kg（それぞれ 0、3.5、35 及び 350 mg/kg に相当）の投与用量、5 mL/kg の投与容量で単回経口投与した。投与前、投与 1、2、4、6 及び 24 時間後に、一般症状、行動及び体温に及ぼす影響を Irwin の多次元観察法を用いて観察した。

その結果、3.5 mg/kg 投与群で、投与 6 時間後に糞量が有意に減少したが、これ以外の時間及び他の用量群では糞量に有意な影響は認められなかったことから、Elobixibat の毒性作用を示すものではないと判断された。その他の評価項目に対する影響は認められなかったことから、Elobixibat は 350 mg/kg まで、一般症状、行動及び体温に対して影響を及ぼさないと判断された。

(2)　ラットにおける自発運動量に及ぼす影響

〔概要表番号：2.6.3.4.1、添付資料：4.2.1.3-2（評価）〕

雄性 Wistar ラット（n = 8/群）に Elobixibat を 0（20%　PEG400 水溶液）、5.0、50 及び 500 μmol/kg（それぞれ 0、3.5、35 及び 350 mg/kg に相当）の投与用量、5 mL/kg の投与容量で単回経口投与した。投与 0.5、1、2、6 及び 30 時間後に円形のオープンフィールドに置き、周辺及び中央区域での運動量、周辺及び中央区域での立ち上がり回数、並びに毛づくろい回数を動物設置直後から 5 分間測定し、それぞれ自発運動量、探索行動並びに常同行動の指標とした。

その結果、35 mg/kg 投与群では、周辺区域における自発運動量が投与 0.5 時間後に有意に増加し、投与 1 時間後に増加傾向を示した。350 mg/kg 投与群では、中央区域における自発運動量が投与 2 時間後に有意に減少した。また、有意差はないが、投与 1 時間後から 30 時間後まで継続して

周辺区域における自発運動量の低下傾向がみられた。立ち上がり回数及び毛づくろい回数に対する影響は認められなかった。

(3) ラットにおける協調運動に及ぼす影響

〔概要表番号：2.6.3.4.1、添付資料：4.2.1.3-3（評価）〕

雄性 Wistar ラットを毎分 20 回転する回転棒に乗せ、1 分間以上落下しない動物をあらかじめ選択して、試験を実施した（n＝10/群）。Elobixibat を 0（20% PEG400 水溶液）、5.0、50 及び 500 μmol/kg（それぞれ 0、3.5、35 及び 350 mg/kg に相当）の投与用量、5 mL/kg の投与容量で単回経口投与した。投与 1、2、4、6 及び 24 時間後に、毎分 20 回転する回転棒上の滞在時間（最大 2 分間）を測定した。

その結果、350 mg/kg まで、各群の回転棒上の滞在時間に有意差はなく、協調運動に影響はないと判断された。

2.6.2.4.2 心血管系に対する作用

(1) hERG 電流に及ぼす影響

〔概要表番号：2.6.3.4.2、添付資料：4.2.1.3-4（評価）〕

hERG を導入した HEK293 細胞を使用して、ホールセルパッチクランプ法により、hERG 電流に及ぼす Elobixibat の影響を検討した。細胞の保持電位を－80 mV に設定し、＋20 mV の conditioning プレパルスを 1 秒間印加後、－0.5 V/秒の割合で 0.2 秒かけて－80 mV まで再分極パルスを印加したときに発生するテール電流を測定した。細胞を媒体（0.3% DMSO 含有 HEPES 緩衝生理食塩液）、Elobixibat 溶液又は陽性対照物質（テルフェナジン 60 nmol/L）溶液で灌流し、それぞれ灌流前後のテール電流の大きさを比較して、hERG 電流の阻害率を算出した。Elobixibat の適用濃度は、媒体中での溶解限界に近い 0.65 μmol/L（実測値）とした。

その結果、媒体曝露群（測定細胞数 n＝3）及びテルフェナジン曝露群（同 n＝2）における hERG 電流阻害率は、それぞれ 1.2%及び 84.5%であった。これに対し、Elobixibat 曝露群（同 n＝6）の hERG 電流阻害率は媒体曝露群と比較して有意に高かったが、その程度は軽微（6.0%）であり、IC_{50} は 0.65 μmol/L を上回ると考えられた。

(2) 麻酔ビーグル犬における循環動態に及ぼす影響

〔概要表番号：2.6.3.4.2、添付資料：4.2.1.3-5（評価）〕

ハロセン麻酔した 2 群のビーグル犬（n＝6/群、雌雄各 3 匹）の一方の群に媒体（20% PEG400 水溶液）を 4 回連続して、他の群に Elobixibat を低用量から順に 0.0050、0.050、0.50 及び 5.0 μmol/kg（それぞれ 0.0035、0.035、0.35 及び 3.5 mg/kg に相当）の投与用量、0.033 mL/kg/分（1～3 回目の投与時）又は 0.066 mL/kg/分（4 回目の投与時）の投与容量で、それぞれ 30 分間かけて橈側皮静脈内に持続投与した。カテーテル又はドプラプローブを以下の血管部位に挿入又は装着して循環動態パラメータを測定した。腹大動脈：動脈圧、左心室：左室圧及び関連パラメータ（収縮期及び拡張終期の左室圧、左室圧上昇速度の最大値、左室圧下降速度の最大値、左室仕事量）、肺動脈：肺動脈圧、左大腿動脈：大腿動脈血流量及び大腿動脈抵抗、左腎動脈：腎動脈血流量及び腎動脈抵抗、上行大動脈：心拍出量及び関連パラメータ（全末梢血管抵抗、1 回拍出量）、冠動脈回旋枝：冠動脈血流量及び冠動脈抵抗。腹大動脈から動脈血を採取して血液ガスなど（pH、pO_2、

pCO_2、HCO_3^-）を測定した。また、第 II 誘導及び 6 誘導心電図を記録し、PR、PQ、QRS、QT 及び QTc 間隔を評価した。循環動態パラメータ及び心電図は、各投与の投与開始後 30 分間（1～3 回目の投与時）又は 60 分間（4 回目の投与時）評価した。

その結果、媒体投与群と比較して、冠動脈血流量の軽度な減少及び冠動脈抵抗の軽度な増加がすべての Elobixibat 投与群で認められた。3.5 mg/kg 投与群では、冠動脈血流量の有意な減少がおおむね投与開始 12.5～57.5 分後に、冠動脈抵抗の有意な増加がおおむね投与開始 22.5～57.5 分後に認められた。0.35 mg/kg 投与群では、冠動脈血流量の有意な減少が投与開始 12.5～27.5 分後に認められたが、冠動脈抵抗の増加に有意差はなかった。0.35 及び 3.5 mg/kg 群の投与開始 12.5 分後～27.5 分後における冠動脈血流量の減少は一貫して有意であったことから、無影響量を 0.035 mg/kg と判断した。また、3.5 mg/kg 投与群において、投与開始 29.5 分後に媒体投与群と比較して、動脈血 HCO_3^-濃度の軽度ではあるが有意な低下がみられた。その他の循環動態パラメータに対して、Elobixibat は明らかな作用を示さなかった。なお、心臓ペーシングなしの条件下の QT 間隔（補正なし、Fridericia 式、Bazett 式又は Sarma 式で補正）及び 150 beats/ 分の心臓ペーシング条件下の QT 間隔に関して、投与前の 2 群間に有意な差が認められたが、試験計画書の規定に従って投与前値からの QT 間隔の変化率を比較した結果、心臓ペーシングの有無及び補正の有無にかかわらず、投与後、2 群間に有意な差は認められなかった。また、200 beats/ 分の心臓ペーシング条件下では、投与前の QT 間隔及び投与後の QT 間隔の変化率は共に 2 群間で有意な差を示さなかった。以上により、Elobixibat は QT 間隔に影響を及ぼさないと判断した。その他の心電図パラメータにも影響は認められなかった。

（3） ラットにおける血圧及び心拍数に及ぼす影響

〔概要表番号：2.6.3.4.2、添付資料：4.2.1.3-6（評価）〕

テレメトリー送信器を埋め込んだ雄性 Wistar ラット（n = 8/群）に Elobixibat を 0（20% PEG400 水溶液）、5.0、50 及び 500 μmol/kg（それぞれ 0、3.5、35 及び 350 mg/kg に相当）の投与用量、5 mL/kg の投与容量で、各投与の間に 5 日以上の休薬期間をおいて低用量から順に単回経口投与した。心拍数、収縮期圧、拡張期圧及び平均血圧を、投与前並びに投与 0.5、1、2、3、4、8、12、16、20、24 及び 48 時間後に測定した。

その結果、350 mg/kg まで、血圧及び心拍数に明らかな影響は認められなかった。

2.6.2.4.3 呼吸器系に対する作用

（1） ラット呼吸器系に及ぼす影響

〔概要表番号：2.6.3.4.3、添付資料：4.2.1.3-7（評価）〕

雄性 Wistar ラット（n = 8/群）に Elobixibat を 0（20% PEG400 水溶液）、5.0、50 及び 500 μmol/kg（それぞれ 0、3.5、35 及び 350 mg/kg に相当）の投与用量、5 mL/kg の投与容量で単回経口投与した。投与 4 時間後まで、ホールボディプレチスモグラフ法を用いて呼吸系パラメータ（呼吸数、最大吸気流量、最大呼気流量、吸気時間、呼気時間、気道抵抗、1 回換気量及び分時換気量）を測定した。

その結果、350 mg/kg まで、呼吸系パラメータに対する影響は認められなかった。

2.6.2.4.4　胃腸管系に対する作用

(1)　ラット消化管輸送能に及ぼす影響

〔概要表番号：2.6.3.4.4、添付資料：4.2.1.3-8（評価）〕

19 時間絶食した雄性 Wistar ラット（n = 8/群）に Elobixibat を 0（20% PEG400 水溶液）、5.0、50 及び 500 μmol/kg（それぞれ 0、3.5、35 及び 350 mg/kg に相当）の投与用量、5 mL/kg の投与容量で単回経口投与し、Elobixibat の投与 70 分後に炭末（10%活性炭懸濁液、溶媒：10%アラビアゴム）を 10 mL/kg の容量で経口投与した。その 20 分後に幽門括約筋から盲腸までの小腸を摘出して炭末の輸送距離を測定し、小腸の全長に対する炭末の輸送率を算出した。

その結果、35 mg/kg までは小腸における炭末輸送率に影響はなかったが、350 mg/kg では炭末輸送率の有意な低下（媒体投与群に対して 30%低下）が認められた。

2.6.2.4.5　腎・泌尿器系に対する作用

(1)　ラット水及び電解質代謝に及ぼす影響

〔概要表番号：2.6.3.4.5、添付資料：4.2.1.3-9（評価）〕

雄性 Wistar ラット（n = 8/群）に 20 mL/kg の生理食塩液を経口負荷し、その 10 分後に Elobixibat を 0（20% PEG400 水溶液）、5.0、50 及び 500 μmol/kg（それぞれ 0、3.5、35 及び 350 mg/kg に相当）の投与用量、5 mL/kg の投与容量で単回経口投与した。投与直後から投与 6 時間後まで（絶食絶水下）及び投与 6 時間後から 24 時間後まで（絶食下）の 2 回採尿し、尿量、尿中パラメータ（Na^+濃度及び排泄量、K^+濃度及び排泄量、尿素濃度、クレアチニン濃度）、血漿中パラメータ（Na^+濃度、K^+濃度、尿素濃度、クレアチニン濃度）及びクレアチニンクリアランスを測定・算出し、腎機能に及ぼす影響を評価した。

その結果、350 mg/kg では、投与後 0～24 時間の全期間での尿中 Na^+排泄量の有意な減少（媒体投与群に対して 26%減少）が認められた。また、投与後 6～24 時間に、投与用量に依存して尿中尿素濃度が上昇したが、有意な上昇は 350 mg/kg のみで認められた（媒体投与群に対して 82%上昇）。尿量、他の尿中パラメータ、血漿中パラメータ及びクレアチニンクリアランスには有意な影響は認められなかった。

2.6.2.5　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。

2.6.2.6 考察及び結論

2.6.2.6.1 作用機序

胆石の治療のために胆汁酸の成分の一つであるケノデオキシコール酸を投与すると下痢になることが報告されている[4)]。また、回腸の疾病では、回腸末端部での胆汁酸の吸収不良及び腸肝循環の破綻により、過剰な胆汁が大腸に到達して下痢を引き起こすことが報告されている[5)]。さらに、健康者の結腸に胆汁酸を投与すると腸管内への水分及び電解質の分泌が増加することが報告されている[6)]。よって大腸内の胆汁酸存在量を増加させることができれば、便秘を治療できることが推測された。胆汁酸による便性状の変化には水分や電解質分泌の変化が関与していると考えられ、細胞内アデニル酸シクラーゼの活性化[7)]や膜透過性の亢進[8),9)]、管腔側の Cl^-/OH^- 交換系の抑制などの関与[10)]が示唆されている。また、胆汁酸は消化管運動を亢進させることも報告されている[11),12)]。

胆汁酸は肝臓で生合成され、十二指腸で管腔内に分泌された後、回腸末端部の上皮細胞の管腔側に存在する IBAT により再吸収されることが知られている[13)]。トランスポーターに対する作用を検討した結果、Elobixibat はヒト IBAT を強く阻害し、その IC_{50} は 0.53 nmol/L であった。一方、ヒト LBAT 及びヒト中性アミノ酸トランスポーターに対する阻害活性は、ヒト IBAT に対する阻害活性の、それぞれ約 1/400 及び 1/1000 以下であった。また、ヒト・ノルエピネフリントランスポーター及びモルモット・アデノシントランスポーターに対する阻害活性もヒト IBAT に対する阻害活性よりはるかに弱いことが示唆された。さらに、トランスポーター以外の分子標的に対する作用について、Elobixibat の作用が比較的強くみられた酵素又は受容体においても、IBAT 阻害の IC_{50} の約 200 倍（0.1 μmol/L）以下の濃度では作用がほとんど認められなかった。以上、*in vitro* での検討において Elobixibat の IBAT に対する高い選択性が確認された。また、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 C_{max} が 0.630 nmol/L であったことを考慮すると、Elobixibat が臨床において IBAT 以外の分子標的に作用する可能性は低いことが示唆された。

既存の消化管運動改善薬の作用点となっているムスカリン受容体（M_3）、オピオイド受容体（μ）、セロトニン受容体（$5\text{-}HT_3$）、アセチルコリンエステラーゼなどに対する Elobixibat の作用を検討した結果、30 又は 10 μmol/L で、一部の分子標的に対する作用が認められた。しかし、ヒト C_{max}（0.630 nmol/L）付近の濃度域ではこれらの分子標的に対する作用は発現しないと考えられるため、臨床において経口投与した Elobixibat が血中に吸収された後、これらの消化管運動調節因子を介して直接、大腸の運動に影響を与える可能性は低いことが示唆された。

経口投与した Elobixibat が *in vivo* において胆汁酸吸収を抑制することをマウスで検討した。臨床において慢性下痢やクローン病などの患者の胆汁酸吸収不全を診断するマーカー[2),3)]として使用されている、タウロコール酸アナログである ^{75}SeHCAT をマウスに経口投与し、体内吸収量を測定した。その結果、Elobixibat は胆汁酸吸収を用量依存的に抑制し、大腸に到達する胆汁酸量を用量依存的に増加させることが示唆された。Elobixibat 1.7 mg/kg 投与時の胆汁酸の大腸への到達量は、媒体投与時の約 3 倍であった。

回腸を切除された患者では、胆汁酸吸収が抑制される結果、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、肝臓での胆汁酸生合成量が増加することが知られている[14)]。コレステロールは胆汁酸の前駆物質であるため、胆汁酸の生合成量が増加する結果、血漿中のコレステロール濃度が低下することが報告されている[15)]。そこで、マウスの血漿中コレステロール濃度に及ぼす Elobixibat の効果を経口投与で検討したところ、血漿中のカイロミクロン/VLDL コレステロール及び LDL コレステロール濃度を低下させることが確認された。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。なお、機能性便秘患者において Elobixibat の投与により胆汁酸生合成のマーカーとして知られている血中 7α-ハイドロキシ-4-コレステン-3-オン（C4）濃度の上昇が確認されている[16)]。

以上の成績が得られたことから、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。その結果、経口投与した Elobixibat は、用量依存的に糞便湿重量を増加させ、30 mg/kg 投与で有意な便秘治療効果を示すことが確認された。

大腸輸送能に対する作用については、外国後期第 I 相試験（A3309-001）にて検討がされている。30 人の慢性特発性便秘患者を用い、全大腸及び大腸セグメント通過時間測定のため、Elobixibat 投与開始前及び投与終了時の 6 日間、患者に X 線不透過性リングを投与し、6 日目のリング投与翌日に、蛍光 X 線透視法にて、大腸内に残留しているリングの数と位置を調べた。プラセボ、Elobixibat 0.1、0.3、1.0、3.0 及び 10 mg を 1 日 1 回 14 日間服用したところ、3.0 及び 10 mg 群で全大腸通過時間が短縮した[17)]。また、機能性便秘患者において、放射性ラベル体を用いて大腸輸送能を検討したところ、Elobixibat は大腸輸送を亢進させたと報告されている[16)]。さらに、外国における慢性特発性便秘患者での臨床試験（A3309-002）において、Elobixibat は排便回数を増加させることが報告されている[18)]。このように、Elobixibat は、回腸末端部に分布している IBAT を阻害することで、大腸管腔側の胆汁酸量を増加させる。その胆汁酸は、大腸管腔内へ水分及び電解質の分泌を促し、さらに消化管運動を亢進させることにより、慢性特発性便秘患者の排便行動に関し有用である可能性を示唆している[19)]。

2.6.2.6.2　安全性薬理試験

コアバッテリー試験において、ラット自発運動量が Elobixibat 35 mg/kg 投与 0.5 時間後に増加し、また 350 mg/kg 投与 2 時間後に減少した。しかし、観察されたいずれの変化も軽微であり、毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。

Elobixibat は 0.65 μmol/L の濃度において hERG 電流を阻害したが、その程度は軽微であり、この阻害が発現した濃度は Elobixibat のヒト C_{max}（0.630 nmol/L）の約 1000 倍高値であったことから、Elobixibat による hERG 電流阻害は生理学的意義に乏しい影響と考えられた。さらに、麻酔犬に Elobixibat を静脈内持続投与したとき、3.5 mg/kg の投与量（イヌ血漿中薬物濃度：10.3～11.1 μmol/L）まで QT 間隔に影響を及ぼさなかったことから、Elobixibat がヒトの QT 間隔を延長させる可能性は低いと推察された。

麻酔犬に Elobixibat を静脈内持続投与して循環動態パラメータへの影響を検討した結果、0.0035～3.5 mg/kg において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。変化の程度から無影響量は 0.035 mg/kg と判断され、影響が認められた最も低い用量（0.35 mg/kg）投与時のイヌ血漿中薬物濃度は 959～999 nmol/L の範囲であった。この濃度はヒト C_{max}（0.630 nmol/L）の約 1500

倍高値であったことから、イヌで認められたこの作用は臨床で発現する可能性が低い非特異的な作用であると判断された。また、本試験の 3.5 mg/kg 投与群で認められた動脈血 HCO_3^-濃度の低下は、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。

補足的安全性薬理試験において、Elobixibat は 350 mg/kg の経口投与でラット小腸輸送能を低下させた。Elobixibat 投与により胆汁酸が増量する消化管部位は回腸末端部から下部の主として大腸であること、また胆汁酸は消化管運動を亢進する作用を有することから、この小腸輸送能の低下は小腸管腔内の胆汁酸を介した作用ではないと判断され、血中に吸収された Elobixibat の作用又は小腸管腔内に存在する Elobixibat の局所作用と考えられた。

ラット水及び電解質代謝に対する作用検討において、Elobixibat は 350 mg/kg 経口投与後 0～24 時間の尿中 Na^+排泄量を減少させ、投与後 6～24 時間の尿中尿素濃度を上昇させた。本試験では尿量、他の尿中パラメータ、血漿中パラメータ及びクレアチニンクリアランスには影響が認められなかったこと、並びに、Elobixibat を用いたラット及びイヌ反復投与毒性試験において、ラット 350 mg/kg/日投与群での尿量の低値及び尿比重の高値を除き、尿中パラメータ及び腎臓に対する特記すべき影響及び所見が認められなかった〔2.6.6.3 項参照〕ことから、本試験でみられた尿中 Na^+排泄量及び尿素濃度の変化は腎機能障害を示唆するものではないと考えられた。

また、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り、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 倍である〔2.6.6.9.6 項参照〕。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。

以上、Elobixibat の安全性薬理試験の成績から、臨床において懸念される安全性上の問題はないと考えられた。

2.6.2.7　図表

図表は本文中に示した。

2.6.2.8 文献

1) Merrick MV, Eastwood MA, Anderson JR, Ross HM. Enterohepatic circulation in man of a gamma-emitting bile-acid conjugate, 23-selena-25-homotaurocholic acid (SeHCAT). J Nucl Med. 1982; 23: 126-30.

2) Delhez H, van den Berg JWO, van Blankenstein M, Meerwaldt JH. New method for the determination of bile acid turnover using ^{75}Se-homocholic acid taurine. Eur J Nucl Med. 1982; 7: 269-71.

3) Rudberg U, Nylander B. Radiological bile acid absorption test ^{75}SeHCAT in patients with diarrhoea of unknown cause. Acta Radiol. 1996; 37: 672-5.

4) Iser JH, Sali A. Chenodeoxycholic acid: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. Drugs. 1981; 21: 90-119.

5) Mitchell WD, Findlay JM, Prescott RJ, Eastwood MA, Horn DB. Bile acids in the diarrhoea of ileal resection. Gut. 1973; 14: 348-53.

6) Mekhjian HS, Phillips SF, Hofmann AF. Colonic secretion of water and electrolytes induced by bile acids: perfusion studies in man. J Clin Invest. 1971; 50: 1569-77.

7) Conley DR, Coyne MJ, Bonorris GG, Chung A, Schoenfield LJ. Bile acid stimulation of colonic adenylate cyclase and secretion in the rabbit. Dig Dis. 1976; 21: 453-8.

8) Chadwick VS, Gaginella TS, Carlson GL, Debongnie JC, Phillips SF, Hofmann AF. Effect of molecular structure on bile acid-induced alterations in absorptive function, permeability, and morphology in the perfused rabbit colon. J Lab Clin Med. 1979; 94: 661-74.

9) Raimondi F, Santoro P, Barone MV, Pappacoda S, Barretta ML, Nanayakkara M, et al. Bile acids modulate tight junction structure and barrier function of Caco-2 monolayers via EGFR activation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008; 294: G906-13.

10) Alrefai WA, Saksena S, Tyagi S, Gill RK, Ramaswamy K, Dudeja PK. Taurodeoxycholate modulates apical Cl^-/OH^- exchange activity in Caco2 cells. Dig Dis Sci. 2007; 52: 1270-8.

11) Bampton PA, Dinning PG, Kennedy ML, Lubowski DZ, Cook IJ. The proximal colonic motor response to rectal mechanical and chemical stimulation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2002; 282: G443-9.

12) Kirwan WO, Smith AN, Mitchell WD, Falconer JD, Eastwood MA. Bile acids and colonic motility in the rabbit and the human. Gut. 1975; 16: 894-902.

13) Bajor A, Gillberg PG, Abrahamsson H. Bile acids: short and long term effects in the intestine. Scand J Gastroenterol. 2010; 45: 645-64.

14) Axelson M, Aly A, Sjövall J. Levels of 7α-hydroxy-4-cholesten-3-one in plasma reflect rates of bile acid synthesis in man. FEBS Lett. 1988; 239: 324-8.

15） Färkkilä MA. Biliary cholesterol and lithogeneity of bile in patients after ileal resection. Surgery. 1988; 104: 18-25.

16） Wong BS, Camilleri M, McKinzie S, Burton D, Graffner H, Zinsmeister AR. Effects of A3309, an ileal bile acid transporter inhibitor, on colonic transit and symptoms in females with functional constipation. Am J Gastroenterol. 2011; 106: 2154-64.

17） Simrén M, Bajor A, Gillberg PG, Rudling M, Abrahamsson H. Randomised clinical trial: the ileal bile acid transporter inhibitor A3309 vs. placebo in patients with chronic idiopathic constipation - a double-blind study. Aliment Pharmacol Ther. 2011; 34: 41-50.

18） Chey WD, Camilleri M, Chang L, Rikner L, Graffner H. A randomized placebo-controlled phase IIb trial of A3309, a bile acid transporter inhibitor, for chronic idiopathic constipation. Am J Gastroenterol. 2011; 106: 1803-12.

19） Acosta A, Camilleri M. Elobixibat and its potential role in chronic idiopathic constipation. Ther Adv Gastroenterol. 2014; 7: 167-75.

目　次

2.6.3　薬理試験概要表 3
2.6.3.1　薬理試験一覧表 3
2.6.3.2　効力を裏付ける試験 5
2.6.3.3　副次的薬理試験（参考資料） 6
2.6.3.4　安全性薬理試験 7

略号一覧

略号	内容
COX-1	シクロオキシゲナーゼ-1
DMSO	ジメチルスルホキシド
ED_{50}	50%有効用量
ERK	細胞外シグナル制御キナーゼ
GABA	γ-アミノ酪酸
HEK293 細胞	ヒト胎児由来腎細胞株
HEPES	2-[4-(2-ハイドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]エタンスルホン酸
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
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
MAO	モノアミンオキシダーゼ
PEG	ポリエチレングリコール
PKC	プロテインキナーゼ C
^{75}SeHCAT	タウリン抱合型セレン標識ホモコール酸
VIP	血管作動性腸管ポリペプチド
VLDL	超低比重リポたん白質
アポ E	アポリポたん白質 E

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験一覧表

2.6.3.1.1 効力を裏付ける試験

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
強制発現細胞を用いた胆汁酸トランスポーターに対する作用	胆汁酸トランスポーターを発現したヒト胎児由来腎細胞株（HEK293）	*in vitro*	[redacted] Sweden	[redacted]	4.2.1.1-1
マウスにおける胆汁酸吸収に対する作用	C57BL/6 マウス（アポ E ノックアウト）	経口	[redacted] Sweden	[redacted]	4.2.1.1-2
マウスにおける胆汁酸吸収抑制作用の持続時間	C57BL/6 マウス（アポ E ノックアウト）	経口	[redacted] Sweden	[redacted]	4.2.1.1-3
ラットロペラミド誘発便秘モデルにおける糞便湿重量に対する作用	SD ラット	経口	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-4

2.6.3.1.2 副次的薬理試験（参考資料）

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
胆汁酸トランスポーター以外の分子標的に対する作用	各種の組織標本、酵素、受容体及びトランスポーター	*in vitro*	[redacted] Sweden [redacted] Taiwan	[redacted]	4.2.1.2-1
アポ E/LDL 受容体ダブルノックアウトマウスにおける血漿中脂質濃度に対する作用	C57BL マウス（アポ E/LDL 受容体ダブルノックアウト）	混餌	[redacted] Sweden	[redacted]	4.2.1.2-2

2.6.3.1.3　安全性薬理試験

試験の種類		試験系（動物種）	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
中枢神経系に対する作用	ラットにおける一般症状、行動及び体温	Wistar ラット	経口	[redacted] France	[redacted]	4.2.1.3-1
	ラットにおける自発運動量	Wistar ラット	経口	[redacted] France	[redacted]	4.2.1.3-2
	ラットにおける協調運動	Wistar ラット	経口	[redacted] France	[redacted]	4.2.1.3-3
心血管系に対する作用	hERG 電流	hERG 導入 HEK293 細胞	*in vitro*	[redacted] USA	[redacted]	4.2.1.3-4
	麻酔ビーグル犬における循環動態	ビーグル犬	静脈内持続	[redacted] France	[redacted]	4.2.1.3-5
	ラットにおける血圧及び心拍数	Wistar ラット	経口	[redacted] France	[redacted]	4.2.1.3-6
呼吸器系に対する作用	ラットにおける呼吸系パラメータ	Wistar ラット	経口	[redacted] France	[redacted]	4.2.1.3-7
胃腸管系に対する作用	ラットにおける消化管輸送能	Wistar ラット	経口	[redacted] France	[redacted]	4.2.1.3-8
腎・泌尿器系に対する作用	ラットにおける水及び電解質代謝	Wistar ラット	経口	[redacted] France	[redacted]	4.2.1.3-9

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

評価対象	動物種/系統	投与方法 (媒体/投与形態)	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	試験番号
胆汁酸トランスポーターに対する作用	HEK293 細胞で強制発現させた胆汁酸トランスポーター又は HEK293 細胞の内因性の中性アミノ酸トランスポーター	*in vitro*	—	—	胆汁酸トランスポーターに対する IC_{50}（nmol/L） ヒト IBAT : 0.53 マウス IBAT : 0.13 イヌ IBAT : 5.8 ヒト LBAT : 240 ヒト・中性アミノ酸トランスポーターに対する阻害率 Elobixibat 3.125 μmol/L 35% 12.5 μmol/L 79% 50 μmol/L 93%	[redacted]
マウスにおける胆汁酸吸収に対する作用	C57BL/6 マウス（アポ E ノックアウト）	単回経口投与	0、0.109、0.435、1.7	雌 3 匹／群	胆汁酸吸収のトレーサーとした ^{75}SeHCAT の体内吸収量は用量に依存して減少し、ED_{50} 値は 0.274 mg/kg であった。	[redacted]
マウスにおける胆汁酸吸収抑制作用の持続時間	C57BL/6 マウス（アポ E ノックアウト）	単回経口投与	0、1.7	雌 3-4 匹／群	^{75}SeHCAT の吸収抑制率は、投与 0.5、3 及び 8 時間後にそれぞれ 70、71 及び 31%であった。	[redacted]
ラットロペラミド誘発便秘モデルにおける糞便湿重量に対する作用	SD ラット	単回経口投与	0、3、10、30	雄 20 匹／群	糞便湿重量が用量依存的に増加し、30 mg/kg 投与群において Control 群と比較して有意な高値を示した。	[redacted]

2.6.3.3 副次的薬理試験（参考資料）

<table>
<tr><th>評価対象</th><th>動物種/系統</th><th>投与方法
（媒体/投与形態）</th><th>投与量
(mg/kg)</th><th>性別及び
動物数/群</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号</th></tr>
<tr><td>組織標本を用いた選択性の検討（アゴニスト／アンタゴニスト活性）
［チャネル］L型 Ca^{2+}チャネル、Na^{+}チャネル（site 2）
［受容体］コレシストキニン（CCK-A）、モチリン、ムスカリン（M_3）、ニューロテンシン、セロトニン（5-HT_3）、ソマトスタチン（sst_2）
［組織］カリウム誘発回腸収縮、電気刺激による回腸収縮・痙攣</td><td>モルモット、ウサギ又はラット組織標本</td><td rowspan="2">in vitro</td><td rowspan="2">—</td><td rowspan="2">—</td><td rowspan="2">検討した分子標的のうち、30～10 μmol/L で比較的強い作用がみられたソマトスタチン sst_2 受容体、タキキニン NK_2 受容体及び COX-1 に対して、0.3 又は 0.1 μmol/L では作用はほとんど認められなかった。
<table><tr><th></th><th>0.3 μmol/L</th><th>0.1 μmol/L</th></tr><tr><td>sst_2（agonist/antagonist 活性%）</td><td>-1/0</td><td>—</td></tr><tr><td>NK_2（阻害率%）</td><td>—</td><td>10</td></tr><tr><td>COX-1（阻害率%）</td><td>—</td><td>1</td></tr></table></td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>酵素、受容体又はトランスポーターを用いた選択性の検討
［酵素］アセチルコリンエステラーゼ、コリンアセチルトランスフェラーゼ、MAO-A、ERK2、PKCα、COX-1
［受容体］アデノシン（A_{2B}）、アドレナリン（α_1、α_{2A}、β_1）、コレシストキニン（CCK-A）、ドパミン（D_{2L}）、エストロゲン（ERα）、γ-アミノ酪酸（$GABA_A$ agonist site）、ヒスタミン（H_1）、ムスカリン（M_2）、タキキニン（NK_2）、ニコチン性アセチルコリン、オピオイド（μ）、セロトニン（5-HT_{2A}）、血管作動性腸管ポリペプチド（VIP_1）
［トランスポーター］アデノシントランスポーター、ノルエピネフリントランスポーター</td><td>遺伝子組換えにより発現させたヒト又はマウス分子

ヒト、ラット又はモルモット組織・細胞</td></tr>
<tr><td>アポ E/LDL 受容体ダブルノックアウトマウスにおける血漿中脂質濃度に対する作用</td><td>C57BL マウス（アポ E/LDL 受容体ダブルノックアウト）</td><td>7 日間混餌投与</td><td>0、
1.74、
7.0 mg/kg/日</td><td>雌 7 匹／群</td><td>用量依存的に血漿中総コレステロール、カイロミクロン/VLDL コレステロール及び LDL コレステロール濃度を低下させ、7.0 mg/kg/日投与群における低下率はそれぞれ 38%、66%及び 27%であった。</td><td>[redacted]</td></tr>
</table>

2.6.3.4 安全性薬理試験

2.6.3.4.1 中枢神経系に対する作用

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法 （媒体/投与形態）	投与量 （mg/kg）	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号
一般症状、行動及び体温に及ぼす影響（Irwin の多次元観察法）	Wistar ラット	強制経口 （20% PEG400 水溶液）	0、 3.5、 35、 350	雄 8 匹／群	3.5 mg/kg 投与 6 時間後に糞量が有意に減少したが、これ以外の時間及び他の用量では糞量に影響なし。その他の評価項目に対して、いずれの用量でも影響なし。	適	[redacted]
自発運動量に及ぼす影響	Wistar ラット	強制経口 （20% PEG400 水溶液）	0、 3.5、 35、 350	雄 8 匹／群	自発運動量が 35 mg/kg 投与 0.5 時間後に有意に増加し、350 mg/kg 投与 2 時間後に有意に減少したが、程度はいずれも軽微。いずれの用量でも、立ち上がり回数及び毛づくろい回数に影響なし。	適	[redacted]
協調運動に及ぼす影響 （回転棒法）	Wistar ラット	強制経口 （20% PEG400 水溶液）	0、 3.5、 35、 350	雄 10 匹／群	影響なし	適	[redacted]

2.6.3.4.2　心血管系に対する作用

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法 （媒体/投与形態）	投与量 （mg/kg）	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号
hERG 電流に及ぼす影響 （ホールセルパッチクランプ法）	hERG 導入 HEK293 細胞	*in vitro* （0.3%DMSO /HEPES 緩衝生理食塩液）	0、 0.65 μmol/L	2～6 細胞／群	0.65 μmol/L で hERG 電流を軽度ではあるが有意に阻害（阻害率：6.0%）した。（対照群では阻害率：1.2%）	適 [a]	[redacted]
動脈圧、心拍数、肺動脈圧、大腿動脈血流量、大腿動脈抵抗、腎動脈血流量、腎動脈抵抗、収縮期及び拡張末期の左室圧、左室圧上昇速度の最大値、左室圧下降速度の最大値、心拍出量、全末梢血管抵抗、1 回拍出量、左室仕事量、冠動脈血流量、冠動脈抵抗、心電図（第Ⅱ誘導及び 6 誘導）、並びに血液ガスなど（pH、pO_2、pCO_2、HCO_3^-）に及ぼす影響	ビーグル犬 （麻酔下）	静脈内持続 （20%　PEG400 水溶液）	0、 0.0035、 0.035、 0.35、 3.5	雌雄 各 3 匹／群	いずれも軽度ではあるが、冠動脈血流量の減少及び冠動脈抵抗の増加がすべての Elobixibat 投与群で認められた。 3.5 mg/kg 投与群では、冠動脈血流量の有意な減少がおおむね投与開始 12.5～57.5 分後に、冠動脈抵抗の有意な増加がおおむね投与開始 22.5～57.5 分後に認められた。 0.35 mg/kg 投与群では、冠動脈血流量の有意な減少が投与開始 12.5～27.5 分後に認められたが、冠動脈抵抗の増加に有意差はなかった。 0.35 及び 3.5 mg/kg 群の投与開始 12.5 分後～27.5 分後における冠動脈血流量の減少は一貫して有意であったことから、無影響量を 0.035 mg/kg と判断した。 3.5 mg/kg 投与開始 29.5 分後に動脈血 HCO_3^-濃度が軽度ではあるが有意に低下した。 その他の循環動態パラメータ及び心電図には影響なし。	適	[redacted]
血圧及び心拍数に及ぼす影響 （テレメトリー法）	Wistar ラット	強制経口 （20%　PEG400 水溶液）	0、 3.5、 35、 350	雄 8 匹／群	影響なし	適	[redacted]

a：陽性対照物質の安定性、均一性及び濃度測定が実施されなかったこと（陽性対照物質の活性は当該実施施設の過去のデータと比較して確認）、並びに被験物質の分析が GMP 基準に従って実施されたことを除き、本試験は GLP 基準に準拠して実施された。

2.6.3.4.3　呼吸器系に対する作用

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法 （媒体/投与形態）	投与量 （mg/kg）	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号
呼吸数、最大吸気流量、最大呼気流量、吸気及び呼気時間、気道抵抗、1 回換気量、並びに分時換気量に及ぼす影響（ホールボディプレチスモグラフ法）	Wistar ラット	強制経口 （20%　PEG400 水溶液）	0、 3.5、 35、 350	雄 8 匹／群	影響なし	適	[redacted]

2.6.3.4.4　胃腸管系に対する作用

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法 （媒体/投与形態）	投与量 （mg/kg）	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号
消化管輸送能に及ぼす影響（炭末法）	Wistar ラット	強制経口 （20%　PEG400 水溶液）	0、 3.5、 35、 350	雄 8 匹／群	35 mg/kg まで小腸における炭末輸送能に影響はなかったが、350 mg/kg 投与群で有意に低下した（対照群に対して 30%低下）。	適	[redacted]

2.6.3.4.5　腎・泌尿器系に対する作用

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法 （媒体/投与形態）	投与量 （mg/kg）	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号
尿量、尿中パラメータ（Na^+濃度及び排泄量、K^+濃度及び排泄量、尿素濃度、クレアチニン濃度）、血漿中パラメータ（Na^+濃度、K^+濃度、尿素濃度、クレアチニン濃度）及びクレアチニンクリアランスに及ぼす影響	Wistar ラット	強制経口 （20%　PEG400 水溶液）	0、 3.5、 35、 350	雄 8 匹／群	350 mg/kg 投与後 0～24 時間に尿中 Na^+ 排泄量が有意に減少（26%）し、投与後 6～24 時間に尿中尿素濃度が有意に上昇（82%）した。他の尿中パラメータ、血漿中パラメータ及びクレアチニンクリアランスに対しては、いずれの用量でも影響なし。	適	[redacted]