目　次

2.6.4　薬物動態試験の概要文 3
2.6.4.1　まとめ 3
2.6.4.2　分析法 6
2.6.4.3　吸収 7
2.6.4.4　分布 11
2.6.4.5　代謝 18
2.6.4.6　排泄 21
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用 24
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 24
2.6.4.9　考察及び結論 24
2.6.4.10　図表 26

略号一覧

略号	内容
AUC	Area under the concentration-time curve、濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	無限時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-last}	定量可能な最終時間までの濃度-時間曲線下面積
CL	Clearance、クリアランス
C_{max}	Maximum concentration、最高濃度
eq.	当量
HPLC	High performance liquid chromatography、高速液体クロマトグラフィー
LC/MS	Liquid chromatography with mass spectrometry、液体クロマトグラフィー／マススペクトロメトリー
LC/MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry、液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー
LSC	Liquid Scintillation Counter、液体シンチレーションカウンター
MC	Methylcellulose、メチルセルロース
PEG	Polyethylene glycol、ポリエチレングリコール
QWBA	Quantitative whole body autoradiography、定量的全身オートラジオグラフィー
SD	Standard deviation、標準偏差
$t_{1/2}$	Elimination half-life、消失半減期
TK	Toxicokinetics、トキシコキネティクス
t_{max}	Time of maximum concentration、最高濃度到達時間
V_{ss}	定常状態における分布容積

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

Elobixibat の薬物動態はラット（Crl:CD(SD)、Crl:WI(Han)又は Long Evans）及びイヌ（ビーグル）を用いて検討した。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。投与媒体は、経口投与では 0.5%Tween 80 含有の 20%ポリエチレングリコール（PEG）400／生理食塩液、0.5%Tween 80 含有の 0.5%メチルセルロース（MC）溶液、70%PEG／10%エタノール含有の水溶液、0.5%Tween 80 含有の 1%MC 水溶液又は 20%PEG400 水溶液を使用し、静脈内投与では 70%PEG／10%エタノール含有の水溶液、20%PEG400 水溶液又は PEG400 を使用した。

Elobixibat の代謝を評価するために *in vitro* 評価系（肝ミクロソーム）を使用した。*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。

試料中の Elobixibat 濃度は、液体クロマトグラフィー／マススペクトロメトリー（LC/MS）法又は液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー（LC/MS/MS）法で測定した。試料中放射能濃度は液体シンチレーションカウンター（LSC）、組織中の放射能は定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）法、代謝物の検討では放射能連続検出器を備えた高速液体クロマトグラフィー（HPLC）及び高分解能 LC/MS/MS により測定した。

なお、外国人健康成人男性に ^{14}C 標識体（^{14}C-Elobixibat）を経口投与したときの吸収、代謝及び排泄についても検討した。

2.6.4.1.1 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。

2.6.4.1.2　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。

2.6.4.1.3　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。

2.6.4.1.4　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。

2.6.4.1.5　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〕。

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　非標識体

薬物動態試験におけるイヌ血漿中 Elobixibat 濃度は LC/MS により測定した（定量下限：20 nmol/L）。

TK 試験における血漿中 Elobixibat 濃度は、除たん白又は固相抽出による前処理後 LC/MS/MS により測定した。LC/MS/MS 法のバリデーション試験一覧表を薬物動態試験概要表 2.6.5.2.1 項に、バリデーション結果一覧表を 2.6.5.2.2 項に示した。各動物の定量下限はすべて 1 nmol/L であった。血漿中の Elobixibat は凍結保存で、マウス：31 日間、ラット、ウサギ及びイヌ：6 ヵ月間の安定性が確認された。

2.6.4.2.2　標識体

2.6.4.2.2.1　被験物質

薬物動態試験において使用した ^{14}C 標識体（^{14}C-Elobixibat）の構造式を図 2.6.4-1 に示した。

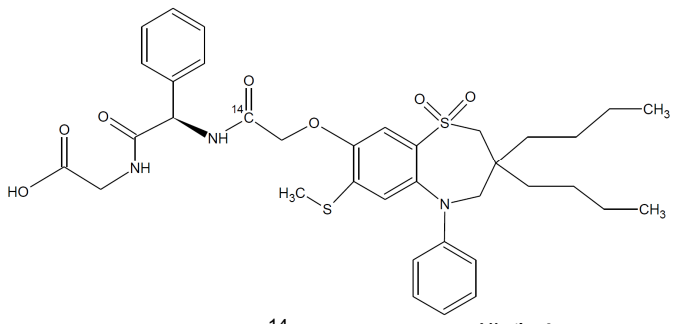


図 2.6.4-1　^{14}C-Elobixibat の構造式

使用した ^{14}C-Elobixibat の比放射能は 0.53～3.0 MBq/mg（0.37～2.1 MBq/μmol）であり、放射化学的純度は 96%以上であった。

2.6.4.2.2.2　定量

血漿、尿、糞、胆汁、消化管内容物、屍体及び乳汁中放射能、並びに血漿たん白結合率の検討における試料中放射能は LSC を用いて測定した。組織中の放射能は、QWBA 法にて測定した。肝ミクロソーム及びヒト（*in vivo*）における ^{14}C-Elobixibat 及び代謝物濃度は、HPLC にて分離後、放射能連続検出器により測定した。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与

2.6.4.3.1.1 ラット

〔概要表番号：2.6.5.3.1、添付資料 4.2.2.2-1（評価）〕

雄 Crl:CD(SD)ラット（各群 3 例）に ^{14}C-Elobixibat を 50 mg/kg（27.15 MBq/kg）の用量で単回経口投与したときの薬物動態を検討した。投与媒体として 0.5%Tween 80 含有の 20%PEG400／生理食塩液及び 0.5%Tween 80 含有の 0.5%MC 溶液の 2 種類を用いた。投与後、経時的に血液を採取し、血漿中放射能濃度を LSC により測定した。

血漿中放射能濃度推移を図 2.6.4-2 に、薬物動態パラメータを表 2.6.4-1 に示した。0.5%Tween 80 含有の 20%PEG400／生理食塩液を投与媒体としたときの血漿中放射能濃度は投与 2 時間後に C_{max}：477 ng eq./mL（685 nmol eq./L）を示した後、7.02 時間の $t_{1/2}$ で消失した。$AUC_{0-\infty}$は 3180 ng eq.·h/mL（4570 nmol eq.·h/L）であった。0.5%Tween 80 含有の 0.5%MC 溶液を投与媒体としたときの血漿中放射能濃度は投与 2 時間後に C_{max} : 260 ng eq./mL（374 nmol eq./L）を示した後、9.62 時間の $t_{1/2}$ で消失した。$AUC_{0-\infty}$は 2890 ng eq.·h/mL（4150 nmol eq.·h/L）であった。0.5%Tween 80 含有の 0.5%MC 溶液よりも、0.5%Tween 80 含有の 20%PEG400／生理食塩液のほうが、より高い C_{max} 及び AUC が得られることが明らかとなった。

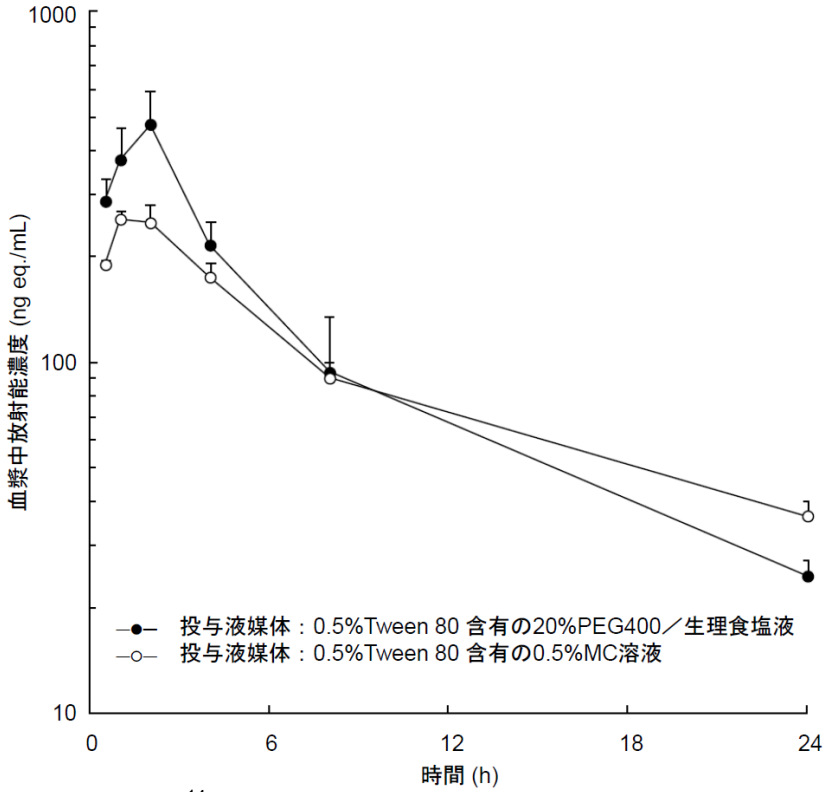


図 2.6.4-2 雄ラットに ^{14}C-Elobixibat を 50 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中放射能濃度推移（平均値＋SD、n＝3）

表 2.6.4-1　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の血漿中放射能濃度の薬物動態パラメータ

群	C_{max}		t_{max}	$AUC_{0\text{-last}}$		$AUC_{0\text{-}\infty}$		$t_{1/2}$
	(ng eq./mL)	(nmol eq./L)	(h)	(ng eq.·h/mL)	(nmol eq.·h/L)	(ng eq.·h/mL)	(nmol eq.·h/L)	(h)
1 [a]	477 ± 120	685 ± 172	2 ± 0	2920 ± 620	4200 ± 890	3180 ± 580	4570 ± 830	7.02 ± 1.03 [c]
2 [b]	260 ± 15	374 ± 22	2 ± 1	2380 ± 90	3420 ± 130	2890 ± 140	4150 ± 200	9.62 ± 1.38 [d]

平均値±SD（n＝3）
a : 投与媒体として 0.5%Tween 80 含有の 20%PEG400／生理食塩液使用
b : 投与媒体として 0.5%Tween 80 含有の 0.5%MC 溶液使用
c : 4 時間から 24 時間までで算出
d : 2 時間又は 4 時間から 24 時間までで算出

2.6.4.3.1.2　吸収率（ラット）

〔概要表番号：2.6.5.3.2、添付資料 4.2.2.5-1（評価）〕

胆管カニュレーション処置した雄 Crl:CD(SD)ラット（3 例）に、^{14}C-Elobixibat を 50 mg/kg（27.15 MBq/kg）の用量で単回経口投与したときの胆汁中排泄を検討した。無拘束下で所定時間における胆汁、尿及び糞を採取し、各試料中の放射能を LSC で測定した。

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 時間後までに投与放射能の 0.6%及び 81.0%が排泄された。投与 48 時間後までに胆汁及び尿中へ排泄された放射能の総和から、^{14}C-Elobixibat を経口投与したときの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（2.6.4.6.2 項参照）。

2.6.4.3.1.3　イヌ（参考資料）

〔概要表番号：2.6.5.3.3、添付資料 4.2.2.2-2（参考）〕

ビーグル犬（雄 1 例、雌 2 例）に Elobixibat を 10 及び 50 μmol/kg（それぞれ 7.0 及び 35 mg/kg に相当）の用量で単回経口投与又は 2.5 μmol/kg（1.7 mg/kg に相当）の用量で単回静脈内投与したときの薬物動態を検討した。投与後、経時的に血液を採取し、Elobixibat の血漿中濃度を LC/MS により測定した。

Elobixibat の血漿中濃度推移を図 2.6.4-3 に、薬物動態パラメータを表 2.6.4-2 及び表 2.6.4-3 に示した。Elobixibat（7.0 mg/kg）の経口投与時の 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、その後 0.5 時間の $t_{1/2}$ で減少した。$AUC_{0\text{-}\infty}$は、314 nmol·h/L であった。Elobixibat（35 mg/kg）の経口投与時の 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、その後 1.5 時間の $t_{1/2}$ で減少した。$AUC_{0\text{-}\infty}$は、943 nmol·h/L であった。

また、Elobixibat（1.7 mg/kg）の静脈内投与時との $AUC_{0\text{-}\infty}$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。

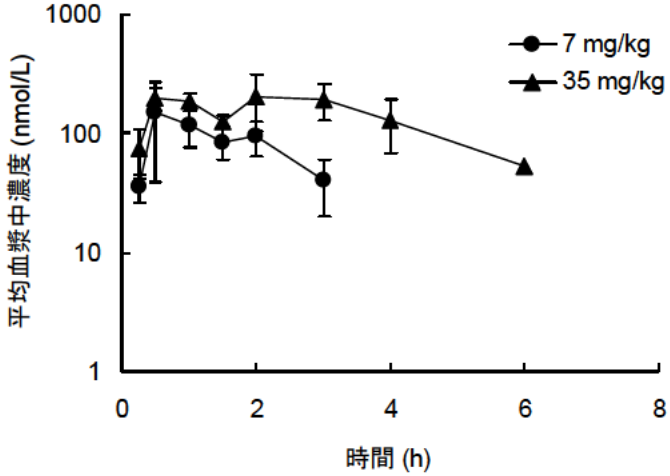


図 2.6.4-3　雌雄イヌに Elobixibat を 7.0 及び 35 mg/kg の用量で単回経口投与したときの Elobixibat の血漿中濃度推移（平均値±SD、n＝3）

〔添付資料：4.2.2.2-2（参考）〕の Figure 1 及び Figure 2 を一部改変

表 2.6.4-2　雌雄イヌに Elobixibat を 7.0 及び 35 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中 Elobixibat 濃度の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C_{max} (nmol/L)	t_{max} [a] (h)	$AUC_{0-\infty}$ (nmol·h/L)	$t_{1/2}$ (h)	バイオアベイラビリティ (%)
7.0	146 (82-233)	1 (0.5-1)	314 (231-445)	0.5 (0.3-0.9)	2.0 (1.5-2.9)
35	256 (199-322)	2 (0.5-3)	943 (797-1190)	1.5 (0.8-2.6)	1.2 (0.9-1.5)

幾何平均値（n＝3）
a：中央値
( )：範囲

表 2.6.4-3　雌雄イヌに Elobixibat を 1.7 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中 Elobixibat 濃度の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	$AUC_{0-\infty}$ (nmol·h/L)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)
1.7	3960 (3300-4900)	10.5 (8.5-12.6)	0.05 (0.03-0.06)	0.3 (0.2-0.4)

幾何平均値（n＝3）
( )：範囲

2.6.4.3.2　反復投与

2.6.4.3.2.1　ラット（TK 試験）

〔概要表番号：2.6.5.4.1、添付資料 4.2.3.2-5（評価）〕

雌雄 Crl:WI(Han)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薬物動態を検討した。試験 1 日及び試験 12 週に血液を採取し（各時点雌雄各 3 例）、Elobixibat の血漿中濃度を LC/MS/MS により測定した。

Elobixibat の薬物動態パラメータを表 2.6.4-4 に示した。いずれの用量においても最高濃度到達時間（t_{max}）は投与 1 又は 2 時間後であった。3.5 及び 35 mg/kg 投与群の範囲では AUC_{0-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。すべての用量において、12 週間の反復投与による C_{max} 及び AUC_{0-last} の顕著な増減は認められなかった。雄の C_{max} 及び AUC_{0-last} は雌よりもわずかに高い値を示した。

表 2.6.4-4　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血漿中 Elobixibat 濃度の薬物動態パラメータ

投与量（mg/kg/日）	投与期間	C_{max}（nmol/L）		t_{max}（h）		$AUC_{0\text{-last}}$（nmol·h/L）	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
3.5	1 日	4.47	3.71	2	1	12.4	8.06
	12 週	4.62	4.01	1	2	5.74	5.10
35	1 日	47.1	37.1	1	1	141	115
	12 週	40.7	27.4	1	1	99.0	66.6
350	1 日	302	451	1	1	3400	3220
	12 週	523	302	2	1	2900	2200

平均血漿中濃度推移（各時点雌雄各 n＝3）より算出

2.6.4.3.2.2　イヌ（TK 試験）

〔概要表番号：2.6.5.4.2、添付資料 4.2.3.2-9（評価）〕

雌雄ビーグル犬（各群 4 例）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薬物動態を検討した。試験 1 日及び試験 13 週に経時的に血液を採取し、Elobixibat の血漿中濃度を LC/MS/MS により測定した。

Elobixibat の薬物動態パラメータを表 2.6.4-5 に示した。いずれの用量においても t_{max} は投与 1～2 時間後であった。3.5 及び 17.5 mg/kg 投与群の範囲では 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。

表 2.6.4-5　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血漿中 Elobixibat 濃度の薬物動態パラメータ

投与量（mg/kg/日）	投与期間	C_{max}（nmol/L）		t_{max}（h）		$AUC_{0\text{-last}}$（nmol·h/L）	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
3.5	1 日	8.45 ± 4.79	12.0 ± 4.25	1-2	1	15.7 ± 12.4	25.6 ± 14.7
	13 週	8.42 ± 3.68	9.94 ± 2.52	1-2	1-2	24.3 ± 8.38	27.6 ± 4.55
17.5	1 日	61.1 ± 30.2	55.7 ± 27.5	1-2	1-2	139 ± 55.4	134 ± 91.6
	13 週	43.9 ± 20.0	34.3 ± 9.27	1	1	106 ± 43.8	118 ± 40.9
140	1 日	114 ± 46.1	130 ± 51.6	1-2	1-2	361 ± 144	436 ± 104
	13 週	113 ± 41.1	101 ± 60.3	1-2	1-2	520 ± 200	385 ± 198

平均値±SD（n＝4）
t_{max} は範囲を表示

2.6.4.3.3　ヒト

〔概要表番号：2.6.5.3.4、添付資料 5.3.3.1-2（参考）〕

外国第 I 相試験（A3309-004）において、外国人健康成人男性 6 例に ^{14}C-Elobixibat を 5 mg（約 2.75 MBq）の用量で単回経口投与したときの薬物動態を検討した。投与後、経時的に血液を採取し、血液及び血漿中の放射能濃度を LSC、Elobixibat の血漿中濃度を LC/MS/MS により測定した。

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ため、C_{max} 及び t_{max} 以外の薬物動態パラメータは算出できなかった。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（表 2.6.4-6）。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。

表 2.6.4-6　ヒトに ^{14}C-Elobixibat を 5 mg の用量で単回経口投与したときの血漿中 Elobixibat 濃度の薬物動態パラメータ

C_{max} (nmol/L)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-last}}$ (nmol·h/L)	$t_{1/2}$ (h)
0.522 ± 0.339	0.75 (0.5-2.0)	0.664 ± 0.504	0.781 ± 0.162 (n=3)

平均値±SD（n＝6）
t_{max} は中央値（範囲）を表示

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　組織中放射能濃度

2.6.4.4.1.1　ラット単回投与

〔概要表番号：2.6.5.5.1、2.6.5.5.2、添付資料 4.2.2.3-1（評価）〕

雄有色ラット（Long Evans）に ^{14}C-Elobixibat を 3.6 μmol/kg（2.5 mg/kg に相当）の用量で単回経口投与又は 1.8 μmol/kg（1.3 mg/kg に相当）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。ラットの組織中放射能濃度は、各時点 1 例のラットを用いた QWBA により定量した。オートラジオグラムの各組織について、数回の画像処理を行うことにより定量し、その平均値を組織中放射能濃度とした。

^{14}C-Elobixibat を 2.5 mg/kg の用量で単回経口投与し、投与 15 分、1、4、24 時間、2 及び 7 日後に全身オートラジオグラムを作成した。経口投与したときの全身オートラジオグラムを図 2.6.4-4 に、画像処理により定量した組織中放射能濃度を表 2.6.4-7 に示した。経口投与後の放射能の分布部位は限定されており、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。

^{14}C-Elobixibat を 1.3 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、投与 5 分、1、4、24 時間、2 及び 7 日後に全身オートラジオグラムを作成した。全身オートラジオグラムを図 2.6.4-5 に、画像処理により定量した組織中放射能濃度を表 2.6.4-8 に示した。静脈内投与により放射能は全身に広く分布したが、組織からの消失は速やかであった。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。また、多くの放射能が胆汁中に認められ、眼球、皮膚、腎臓及び腸壁に低い放射能濃度が認められた。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。

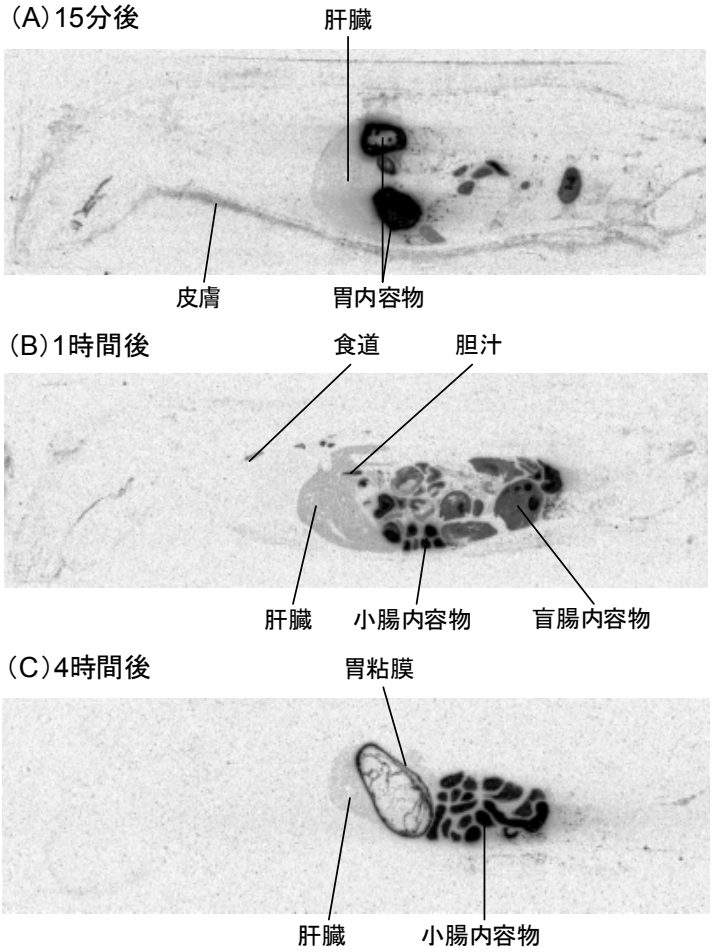


図 2.6.4-4　雄有色ラットに ^{14}C-Elobixibat を 2.5 mg/kg の用量で単回経口投与したときの全身オートラジオグラム　（A）投与 15 分後、（B）投与 1 時間後、（C）投与 4 時間後

表 2.6.4-7　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中放射能濃度

組織	各投与後時間における組織中放射能濃度　(nmol eq./g)					
	15 分	1 時間	4 時間	24 時間	2 日	7 日
脳	bld	bld	－	－	－	－
心臓血液	bld	bld	bld	－	－	－
心筋	ni	bld	－	－	－	－
肺	f	bld	bld	－	－	－
肝臓	0.063	0.15	0.058	－	－	－
胆汁	0.92	7.02	0.76	－	－	－
脾臓	f	f	bld	－	－	－
腎皮質	bld	f	0.041	－	－	－
腎髄質（内側）	f	f	bld	－	－	－
腎髄質（外側）	f	f	bld	－	－	－
副腎	f	f	bld	－	－	－
精巣	bld	bld	ni	－	－	－
精巣上体	ni	bld	－	－	－	－
前立腺	ni	0.054	f	－	－	－
尿	0.099	0.068	f	－	－	－
骨格筋	bld	bld	ni	－	－	－
皮膚	0.20	0.25	bld	－	－	－
胃粘膜	＞	＞	11	－	－	－
腸壁	1.0	0.62	0.75	－	－	－
小腸内容物	10	＞	45	0.89	－	－
盲腸内容物	0.032	11	＞	0.22	－	－
結腸内容物	bld	ni	ni	0.60	－	－
（検出限界）	(0.028)	(0.028)	(0.027)	(0.023)	－	－

bld : 検出限界未満
ni : 測定すべき部位が視覚的に確認できず
＞ : 過剰曝露
－ : 測定せず
f : 近接組織からの放射能により影響を受けたため測定せず

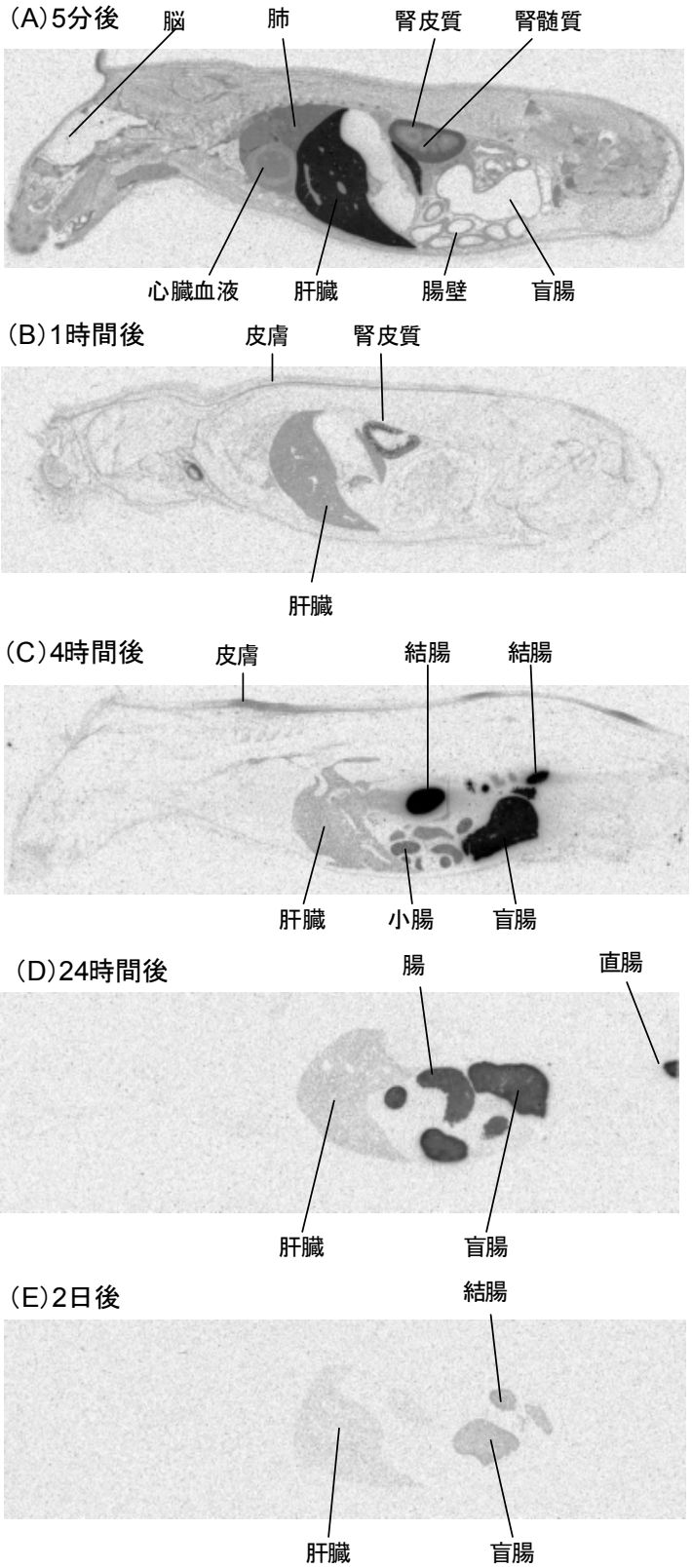


図 2.6.4-5　雄有色ラットに ^{14}C-Elobixibat を 1.3 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの全身オートラジオグラム　（A）投与 5 分後、（B）投与 1 時間後、（C）投与 4 時間後、（D）投与 24 時間後、（E）投与 2 日後

表 2.6.4-8　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の組織中放射能濃度

組織	各投与後時間における組織中放射能濃度　(nmol eq./g)					
	5 分	1 時間	4 時間	24 時間	2 日	7 日
脳	bld	bld	－	－	－	－
松果体	0.25	ni	－	－	－	－
脳下垂体	0.36	bld	－	－	－	－
水晶体	bld	bld	－	－	－	－
ブドウ膜+網膜色素上皮	0.14	0.055	0.039	ni	－	－
硝子体	bld	bld	－	－	－	－
眼窩外涙腺	0.076	bld	bld	－	－	－
ハーダー氏腺	0.14	bld	－	－	－	－
舌下唾液腺	0.26	－	ni	－	－	－
顎下唾液腺	0.37	bld	bld	－	－	－
耳下唾液腺	0.29	np	bld	－	－	－
甲状腺	0.33	bld	－	－	－	－
心臓血液	0.81	0.028	bld	－	－	－
心筋	0.42	bld	－	－	－	－
胸腺	0.073	bld	－	－	－	－
肺	1.4	0.043	bld	－	－	－
肝臓	24	0.25	0.12	0.047	bld	－
胆汁	＞	4.5	0.94	np	－	－
脾臓	0.22	bld	－	－	－	－
腎皮質	3.0	1.3	0.085	bld	－	－
腎髄質（内側）	0.49	bld	－	－	－	－
腎髄質（外側）	0.82	0.12	bld	－	－	－
副腎	0.49	bld	－	ni	－	－
精巣	0.043	bld	－	－	－	－
精巣上体	0.074	bld	bld	－	－	－
前立腺	0.073	bld	f	ni	－	－
精嚢	0.099	bld	－	－	－	－
尿	0.12	0.19	f	ni	－	－
骨	bld	bld	－	－	－	－
骨髄	0.16	bld	－	－	－	－
脊髄	bld	bld	－	－	－	－
骨格筋	0.079	bld	－	－	－	－
褐色脂肪	0.30	0.038	bld	－	－	－
皮膚	0.16	0.046	0.031	ni	－	－
色素性皮膚	0.11	0.26	0.18	ni	－	－
胃粘膜	0.19	ni	bld	－	－	－
膵臓	0.41	bld	－	－	－	－
腸壁	0.33	0.83	0.11	ni	－	－
リンパ節	0.14	bld	－	－	－	－
小腸内容物	3.3	11	1.4	bld	bld	－
盲腸内容物	bld	0.028	46	3.3	0.060	－
結腸内容物	bld	bld	＞	6.1	0.15	－
（検出限界）	(0.025)	(0.027)	(0.025)	(0.027)	(0.024)	－

bld : 検出限界未満
ni : 測定すべき部位が視覚的に確認できず
np: 対象試料が存在せず
＞ : 過剰曝露
－ : 測定せず
f : 近接組織からの放射能により影響を受けたため測定せず

2.6.4.4.2　血漿たん白質との結合

〔概要表番号：2.6.5.6.1、添付資料 4.2.2.3-2（評価）〕

400 nmol/L の ^{14}C-Elobixibat を用いて、ラット、イヌ及びヒトの血漿たん白質との結合率を *in vitro* 平衡透析法により測定した（透析時間：6 時間）。試料中の放射能は LSC により測定した。

それぞれ 3 例のプール血漿を用いた 6 回の測定値の平均値を算出したところ、ラット、イヌ及びヒトのいずれにおいても Elobixibat の遊離型分率は 0.47%以下であり、たん白結合率は 99%以上であった（表 2.6.4-9）。

表 2.6.4-9　^{14}C-Elobixibat のラット、イヌ及びヒト血漿における *in vitro* 血漿たん白結合率

動物種	たん白結合率（%）	遊離型分率（%）
ラット	100 ± 0.0	0.0 ± 0.0
イヌ	99.53 ± 0.00	0.47 ± 0.00
ヒト	99.53 ± 0.01	0.47 ± 0.01

平均値±SD（n＝6）

2.6.4.4.3　胎盤通過性

〔概要表番号：2.6.5.7.1、添付資料 4.2.2.3-1（評価）〕

妊娠 18～19 日目の有色ラット（Long Evans）に ^{14}C-Elobixibat を 1.8 μmol/kg（1.3 mg/kg に相当）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。組織中放射能濃度は、各時点 1 例のラットを用いた QWBA により定量した。オートラジオグラムの各組織について、数回の画像処理を行うことにより定量し、その平均値を組織中放射能濃度とした。

妊娠ラットに静脈内投与したときの全身オートラジオグラムを図 2.6.4-6 に、画像処理により定量した組織中放射能濃度を表 2.6.4-10 に示した。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、母体の肝臓及び肺に高い放射能が認められた。雌特有組織への放射能の顕著な分布は認められなかった。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った。投与 1 時間後では、羊膜を除くすべての組織において放射能濃度は低下したが、羊膜においては投与 4 時間後にも放射能が検出された。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ったことから、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。

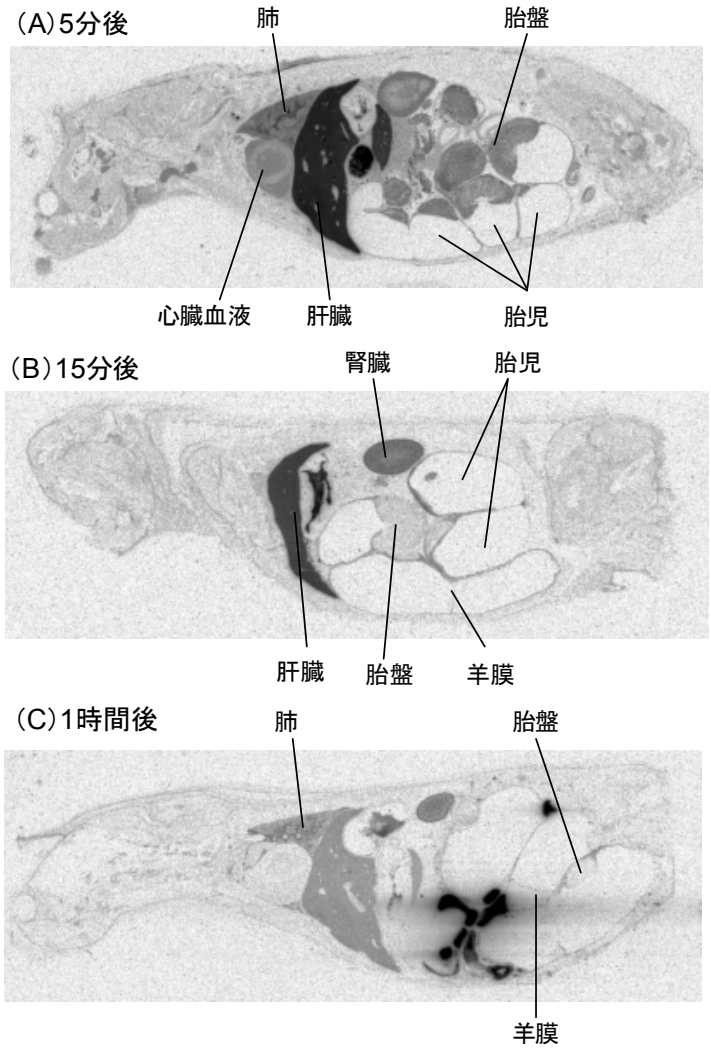


図 2.6.4-6　妊娠有色ラットに ^{14}C-Elobixibat を 1.3 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの全身オートラジオグラム　（A）投与 5 分後、（B）投与 15 分後、（C）投与 1 時間後

表 2.6.4-10　妊娠有色ラットに ^{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中放射能濃度

組織	各投与後時間における組織中放射能濃度　(nmol eq./g)					
	5 分	15 分	1 時間	4 時間	24 時間	2 日
脳	bld	bld	bld	bld	－	－
心臓血液	0.85	0.13	0.032	bld	－	－
肺	2.0	0.84	0.41	－	－	－
肝臓	22	6.9	0.37	0.062	－	－
骨格筋	0.059	0.060	bld	bld	－	－
乳腺	0.074	0.063	0.049	bld	－	－
卵巣	0.34	0.22	bld	bld	－	－
胎盤	0.79	0.068	bld	bld	－	－
羊膜	0.25	0.17	0.20	0.13	－	－
胎児	bld	bld	bld	bld	－	－
胎児肝臓	bld	bld	bld	bld	－	－
(検出限界)	(0.026)	(0.023)	(0.025)	(0.025)	－	－

bld : 検出限界未満
－ : 測定せず

2.6.4.5　代謝

2.6.4.5.1　推定代謝経路

Elobixibat の肝ミクロソームを用いた検討から推定される *in vitro* 代謝経路及び外国第 I 相試験（A3309-004）の結果から推定される *in vivo*（ヒト）代謝経路を図 2.6.4-7 に示した。

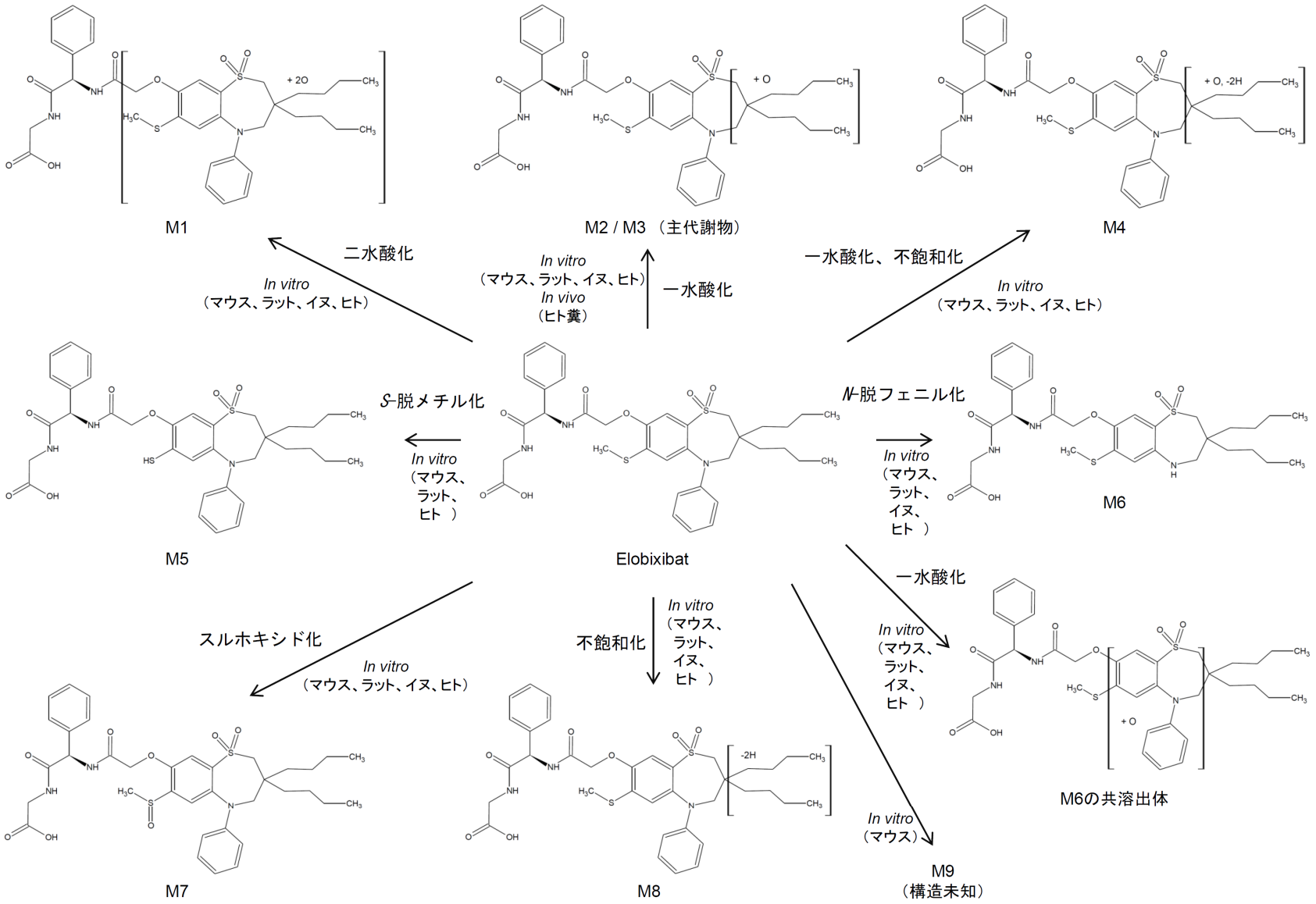


図 2.6.4-7　Elobixibat の推定代謝経路

2.6.4.5.2 *In vitro* における代謝

〔概要表番号：2.6.5.10.1、添付資料 4.2.2.4-1（評価）〕

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* 代謝を評価した。各種肝ミクロソームに ^{14}C-Elobixibat（10 又は 100 µmol/L）を添加して最長 120 分間反応させた試料中の Elobixibat 及び代謝物について HPLC にて分離後、放射能連続検出器により測定した。代謝物が認められた場合には、高分解能 LC/MS/MS により代謝物を推定した。

10 µmol/L の ^{14}C-Elobixibat を 15 分間反応したときの Elobixibat の代謝初速度は、高い順にマウス、イヌ、ラット及びヒトであった。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、M1～M8（M6 は 2 種類の代謝物の共溶出）はヒトを含むいずれかの動物種において、M9（Elobixibat より保持時間が長い）はマウスのみで認められた。代表的なラジオクロマトグラムを図 2.6.4-8 に示した。ヒトを含むいずれの種においても M2/M3 が主代謝物であり、その構造は Elobixibat のブチル側鎖部分が水酸化された 2 種類の一水酸化体（モノヒドロキシ Elobixibat）であると推定された。なお、ヒトに特有の代謝物は認められなかった。

100 µmol/L の ^{14}C-Elobixibat を用いた反応は 10 µmol/L に比較して全般的に代謝反応は遅かった。

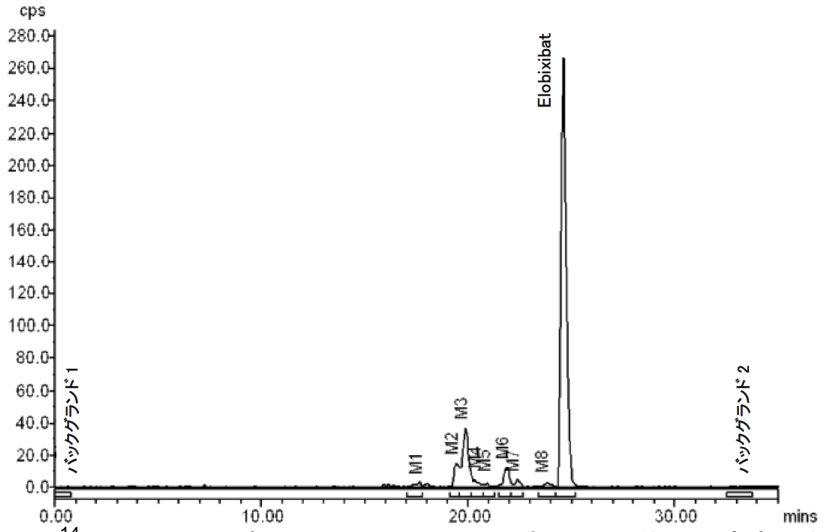


図 2.6.4-8 ^{14}C-Elobixibat をヒト肝ミクロソーム中で 120 分間反応させた試料のラジオクロマトグラム　M: ^{14}C-Elobixibat 由来の代謝物

2.6.4.5.3 ヒトにおける代謝（*in vivo*）

〔概要表番号：2.6.5.9.1、添付資料 5.3.3.1-2（参考）〕

外国第 I 相試験（A3309-004）において、外国人健康成人男性 6 例に ^{14}C-Elobixibat を 5 mg（約 2.75 MBq）の用量で単回経口投与したときの 1～24 時間プール血漿及び 24～48 時間プール糞中の代謝物を HPLC（放射能連続検出器）及び高分解能 LC/MS/MS により評価した。

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抽出物のラジオクロマトグラムを図 2.6.4-9 に示した。ヒト糞中には Elobixibat 及び一水酸化体（4 種の異性体混合物）が認められたが、放射能の割合はそれぞれ 96.06%（領域 2）及び 3.16%（領域 1）であり、ほとんどが Elobixibat であった。4 種類の一水酸化体の異性体のうち主要な異性体は、Elobixibat のブチル側鎖部分が水酸化された構造（M2/M3）であると推定された。そのほかに、試料中放射能の 1%以上を占める代謝物は認められなかった。

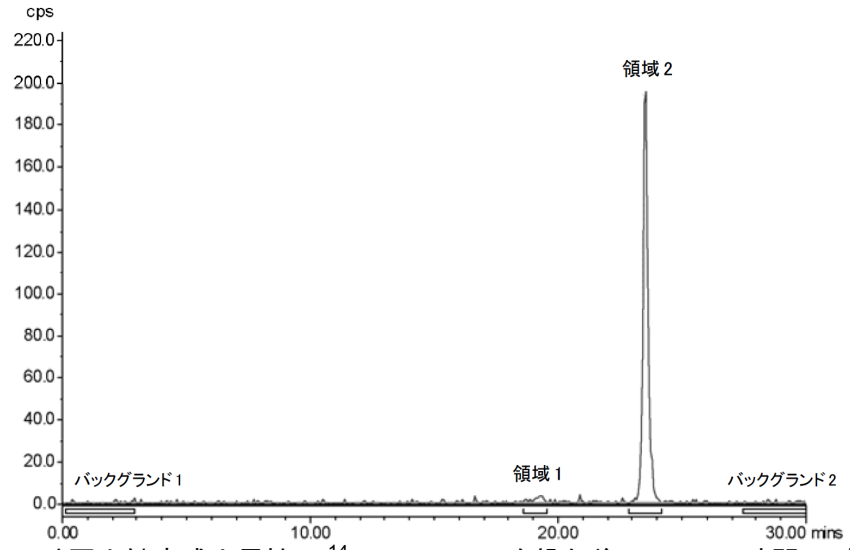


図 2.6.4-9　外国人健康成人男性に ^{14}C-Elobixibat を投与後、24～48 時間のプールした糞抽出物のラジオクロマトグラム

領域1：一水酸化体、領域2：Elobixibat

2.6.4.5.4　薬物代謝酵素誘導及び阻害

2.7.2 に記載した。〔2.7.2 項参照〕

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　ラットにおける排泄

〔概要表番号：2.6.5.5.1、2.6.5.5.2、添付資料 4.2.2.3-1（評価）〕

雄有色ラット（Long Evans）に ^{14}C-Elobixibat を 3.6 μmol/kg（2.5 mg/kg に相当）の用量で単回経口投与又は 1.8 μmol/kg（1.3 mg/kg に相当）の用量で単回静脈内投与したときの QWBA（各時点 1 例）より排泄経路を評価した。

経口投与 15 分後、放射能の大部分は胃粘膜及び小腸内容物中に検出された。組織では肝臓及び皮膚に放射能が検出されたが、それ以外の組織への放射能の分布はわずかであり、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。投与 15 分後から 1 時間後では尿にも低濃度の放射能が検出された。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。投与 24 時間後では消化管内容物においてのみ放射能が認められた。投与 2 日後の体内には放射能は検出されなかった（表 2.6.4-7）。

静脈内投与時には肝臓及び胆汁において高濃度の放射能が検出された後、消化管内容物中にも高濃度の放射能が検出された。投与 2 日後では盲腸及び結腸内容物に放射能が認められたのみであった。さらに、投与 7 日後の体内には放射能は検出されなかった（表 2.6.4-8）。

以上の結果から、経口投与では血液中の放射能濃度は検出されず、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。

2.6.4.6.2　ラット単回投与後の胆汁中排泄

〔概要表番号：2.6.5.14.1、添付資料 4.2.2.5-1（評価）〕

胆管カニュレーション処置した雄 Crl:CD(SD)ラット（各群 3 例）に ^{14}C-Elobixibat を 50 mg/kg（27.15 MBq/kg）の用量で単回経口投与又は 3 mg/kg（1.63 MBq/kg）の用量で単回静脈内投与したときの放射能の胆汁中排泄を検討した。投与媒体として経口投与では 0.5%Tween 80 含有の 20% PEG400／生理食塩液を、静脈内投与では PEG400 を用いた。無拘束下で所定時間における胆汁、尿及び糞を採取し、それぞれの試料中排泄率を求めた。さらに、最終試料採取後、動物を炭酸ガス吸入により安楽死させ、消化管内容物を採取し、消化管内残存率及び体内残存率を測定した。各試料中の放射能は LSC により測定した。

ラットに単回経口及び静脈内投与したときの放射能回収率を表 2.6.4-11 に示した。

経口投与時には、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。投与 48 時間後までに胆汁及び尿中へ排泄された放射能の総和から、放射能の消化管からの経口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。

静脈内投与時には、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。一方、胆汁中へ排泄された放射能は、投与 2 時間後までに投与放射能の 89.1%、48 時間後までに 94.6%であったことから、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明らかとなった。

表 2.6.4-11　雄胆管カニュレーション処置ラットに ^{14}C-Elobixibat を単回投与したときの放射能回収率

投与経路	投与量 (mg/kg)	時間 (h)	累積回収率（投与量に対する%）					
			胆汁	尿	糞	消化管内容物	屍体	合計
経口	50	0～2	1.9 ± 1.2	NS	NS	NS	NS	NC
		0～8	5.7 ± 2.6	0.3 ± 0.1	NS	NS	NS	NC
		0～24	7.4 ± 4.1	0.5 ± 0.0	42.9 ± 11.9	NS	NS	50.8 ± 12.6
		0～48	7.6 ± 4.0	0.6 ± 0.1	81.0 ± 5.1	9.3 ± 7.4	0.8 ± 1.0	99.1 ± 1.2
静脈内	3	0～2	89.1 ± 3.4	NS	NS	NS	NS	NC
		0～8	92.3 ± 2.4	1.1 ± 0.0	NS	NS	NS	NC
		0～24	94.3 ± 1.4	1.2 ± 0.1	0.2 ± 0.2	NS	NS	95.6 ± 1.4
		0～48	94.6 ± 1.3	1.2 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.2	96.3 ± 1.3

平均値±SD（n＝3）
NS：試料採取せず
NC：算出せず

2.6.4.6.3　乳汁への移行

〔概要表番号：2.6.5.7.2、添付資料 4.2.2.5-2（評価）〕

分娩 10 日後の哺育中雌 Crl:CD (SD)ラット（3 例）に ^{14}C-Elobixibat を 50 mg/kg（27.15 MBq/kg）の用量で単回経口投与したときの乳汁移行性を検討した。投与媒体として 0.5%Tween 80 含有の 20%PEG400／生理食塩液を用いた。投与後、経時的に乳汁及び血液を採取し、各試料中放射能濃度を LSC により測定した。

血漿及び乳汁中放射能濃度推移を図 2.6.4-10 に示した。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、8 時間から 24 時間まで 7.60 時間の $t_{1/2}$ で消失し、投与 24 時間後には 30.8 ng eq./mL（44.3 nmol eq./L）まで減少した。$AUC_{0-\infty}$は 2400 ng eq.·h/mL（3450 nmol eq.·h/L）であった。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、8 時間から 24 時間まで 11.3 時間の $t_{1/2}$ で消失し、投与 24 時間には 34.3 ng eq./mL（49.3 nmol eq./L）まで減少した。$AUC_{0-\infty}$は 3600 ng eq.·h/mL（5170 nmol eq.·h/L）であった。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 時間後のみであり、その濃度比は 1.30 倍であった。すなわち、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。

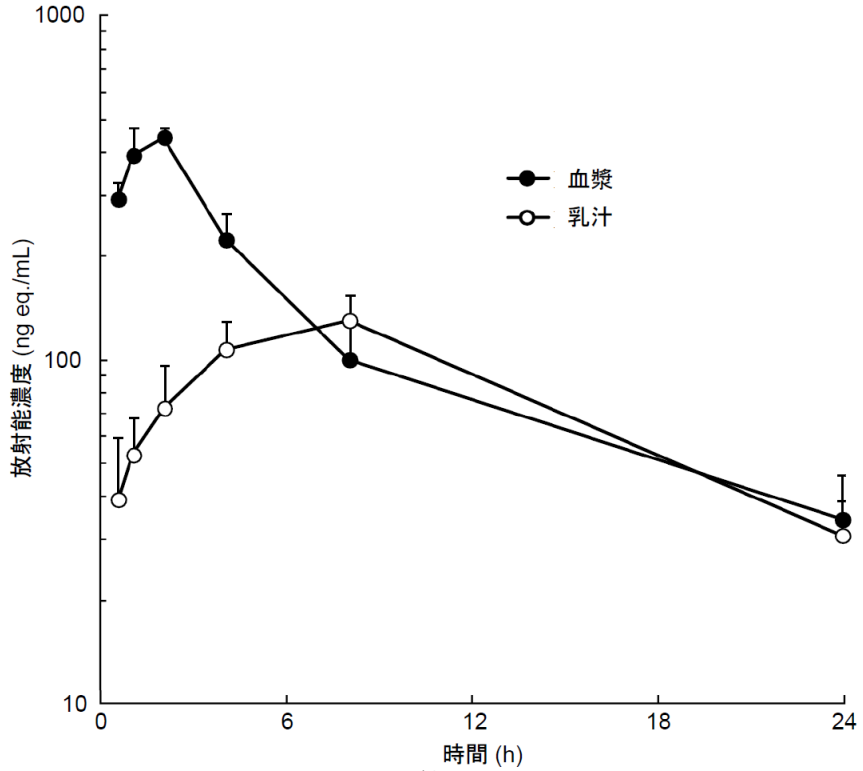


図 2.6.4-10　分娩 10 日後の哺育中雌ラットに ^{14}C-Elobixibat を 50 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿及び乳汁中放射能濃度推移（平均値＋SD、n＝3）

2.6.4.6.4　ヒトにおける排泄

〔概要表番号：2.6.5.13.2、添付資料 5.3.3.1-2（参考）〕

外国第 I 相試験（A3309-004）において、外国人健康成人男性 6 例に ^{14}C-Elobixibat を 5 mg（約 2.75 MBq）の用量で単回経口投与したときの排泄について検討した。投与 144 時間後までの所定時間の尿及び糞を採取し、各試料中の放射能を LSC により測定した。

放射能回収率を表 2.6.4-12 に示した。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。

表 2.6.4-12　外国人健康成人男性に ^{14}C-Elobixibat を単回経口投与したときの放射能の累積回収率

投与量（mg）	時間（h）	累積回収率（投与量に対する%）		
		尿	糞	合計
5	0～4	0.01 ± 0.01	NS	NC
	0～24	0.01 ± 0.01	18.01 ± 18.33	NC
	0～48	0.01 ± 0.01	69.89 ± 26.56	NC
	0～72	0.01 ± 0.01	99.21 ± 5.12	NC
	0～96	0.01 ± 0.01	102.36 ± 2.68	NC
	0～120	0.01 ± 0.01	102.97 ± 2.20	NC
	0～144	0.01 ± 0.01	103.13 ± 2.04	103.14 ± 2.04

平均値±SD（n＝6）
NS：検体採取せず
NC：算出せず

2.6.4.7　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〕

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施していない。

2.6.4.9　考察及び結論

雄有色ラットに ^{14}C-Elobixibat を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、胆管カニュレーション処置した雄ラットに ^{14}C-Elobixibat を経口投与したとき、胆汁（7.6%）及び尿（0.6%）中への放射能排泄率から求めた消化管からの吸収率は投与放射能の 8.2%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%が排泄されたことから（尿及び糞にはそれぞれ投与放射能の 1.2%及び 0.4%）、吸収された放射能は主として胆汁中に速やかに排泄されると考えられた。経口及び静脈内投与 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、投与放射能の 90.3%及び 0.4%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。

これらのことから、ラットに ^{14}C-Elobixibat を経口投与したとき、一部吸収された放射能は主に胆汁を介して排泄されるが、大部分の放射能は消化管から吸収されず糞中に排泄されることが示唆された。

雌雄イヌに Elobixibat を経口投与したときの Elobixibat のバイオアベイラビリティは 1.2～2.0%と低値であった。

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 を単回経口投与したときの血漿中放射能濃度の C_{max}（0.642 nmol eq./L）は、Elobixibat の血漿中濃度の C_{max}（0.522 nmol/L）に近い値であったことから、血漿中放射能はそのほとんどが Elobixibat として存在していると考えられた。また、尿中にはほとんど放射能が排泄されず（0.00～0.02%）、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たことから、ラットと同様、ヒトにおいても経口投与時の Elobixibat の主排泄経路は糞中であると考えられた。

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、3.5 及び 35 mg/kg 投与群の範囲では $AUC_{0\text{-last}}$ 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蓄積性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、3.5 及び 17.5 mg/kg 投与群の範囲では 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蓄積性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。

雄有色ラットに ^{14}C-Elobixibat を単回静脈内投与したとき、放射能は全身に広く分布したが、組織からの消失は速やかであった。高い放射能が認められた組織は肝臓、腎皮質、肺、消化管内容物、胆汁であった。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、放射能の顕著な残留性は認められなかった。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。

^{14}C-Elobixibat のラット、イヌ及びヒトの血漿たん白結合率（*in vitro*）は 99%以上であった。

妊娠 18～19 日目の有色ラットに ^{14}C-Elobixibat を単回静脈内投与したとき、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ったことから、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。分娩 10 日後の哺育中雌ラットに ^{14}C-Elobixibat を単回経口投与したとき、乳汁中の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。

マウス、ラット、イヌ及びヒト肝ミクロソームを用いて ^{14}C-Elobixibat の *in vitro* の代謝を評価した結果、Elobixibat の代謝速度はいずれも比較的緩やかであり、ヒトで最も遅い代謝速度を示した。9 種類の代謝物が認められ、そのうちの 1 種類はマウスのみで認められたが、その他の 8 種類はヒトを含むいずれかの動物種において認められた。ヒトに特有の代謝物は認められなかった。いずれの動物種においても主代謝物は一水酸化体であると推定された。

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（96.06%）及び一水酸化体（4 種類の異性体混合物：3.16%）が認め

られたが、ほとんどが Elobixibat であり、Elobixibat はヒト（*in vivo*）においてもほとんど代謝されないと考えられた。

2.6.4.10　図表

図表は、本文中の適切な場所に記載した。

目　次

2.6.5　薬物動態試験概要表 3
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験 4
2.6.5.3　薬物動態試験：　吸収：単回投与 6
2.6.5.4　薬物動態試験：　吸収：反復投与 10
2.6.5.5　薬物動態試験：　分布 12
2.6.5.6　薬物動態試験：　たん白結合 16
2.6.5.7　薬物動態試験：　妊娠又は授乳動物における試験 17
2.6.5.8　薬物動態試験：　その他の分布試験 19
2.6.5.9　薬物動態試験：　代謝：*In Vivo* 20
2.6.5.10　薬物動態試験：　代謝：*In Vitro* 21
2.6.5.11　薬物動態試験：　推定代謝経路 23
2.6.5.12　薬物動態試験：　薬物代謝酵素の誘導／阻害 24
2.6.5.13　薬物動態試験：　排泄 25
2.6.5.14　薬物動態試験：　排泄：胆汁中 27
2.6.5.15　薬物動態試験：　薬物相互作用 28
2.6.5.16　薬物動態試験：　その他 29

略号一覧

略号	内容
AUC	Area under the concentration-time curve、濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	無限時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-last}	定量可能な最終時間までの濃度-時間曲線下面積
C_{max}	Maximum concentration、最高濃度
eq.	当量
HPLC	High performance liquid chromatography、高速液体クロマトグラフィー
LC/MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry、液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー
LSC	Liquid Scintillation Counter、液体シンチレーションカウンター
MC	Methylcellulose、メチルセルロース
PEG	Polyethylene glycol、ポリエチレングリコール
QWBA	Quantitative whole body autoradiography、定量的全身オートラジオグラフィー
SD	Standard deviation、標準偏差
$t_{1/2}$	Elimination half-life、消失半減期
TK	Toxicokinetics、トキシコキネティクス
t_{max}	Time of maximum concentration、最高濃度到達時間

2.6.5　薬物動態試験概要表

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

被験物質：Elobixibat

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	添付資料
吸収					
ラット単回投与後の吸収	Crl:CD(SD)ラット、雄	経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-1
ラット単回投与後の吸収率	Crl:CD(SD)ラット、雄	経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.5-1
イヌ単回投与後の吸収	ビーグル犬、雌雄	経口、静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-2
ヒト単回投与後の吸収	外国人健康成人、男性	経口	[redacted]	A3309-004 ([redacted])	5.3.3.1-2
ラット反復投与後の吸収	Crl:WI(Han)ラット、雌雄	経口	[redacted]	[redacted] [a]	4.2.3.2-5
イヌ反復投与後の吸収	ビーグル犬、雌雄	経口	[redacted]	[redacted] [a]	4.2.3.2-9
分布					
ラット単回投与後の分布	Long Evans ラット、雄	経口、静脈内	[redacted]	[redacted] [a]	4.2.2.3-1
血漿たん白質との結合	ラット、イヌ及びヒト血漿	*In vitro*	[redacted]	[redacted] [a]	4.2.2.3-2
胎盤通過性	Long Evans ラット、妊娠	静脈内	[redacted]	[redacted] [a]	4.2.2.3-1
ラット乳汁への移行	Crl:CD(SD)ラット、雌	経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.5-2
代謝					
In vitro における代謝	マウス、ラット、イヌ及びヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	[redacted]	[redacted] [a]	4.2.2.4-1
ヒトにおける代謝	外国人健康成人、男性	経口	[redacted]	A3309-004 ([redacted])	5.3.3.1-2
排泄					
ラットにおける排泄	Long Evans ラット、雄	経口、静脈内	[redacted]	[redacted] [a]	4.2.2.3-1
ラット単回投与後の胆汁中排泄	Crl:CD(SD)ラット、雄	経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.5-1
ヒトにおける排泄	外国人健康成人、男性	経口	[redacted]	A3309-004 ([redacted])	5.3.3.1-2

追記：
a - GLP（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準）適用試験

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

2.6.5.2.1 分析方法及びバリデーション試験：一覧表

被験物質：Elobixibat

試験系	バリデーション試験番号	実施施設	添付資料	該当する毒性試験番号
マウス血漿	[redacted][a]	[redacted]	4.2.2.1-1	—
	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-2	[redacted]、[redacted]
ラット血漿	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-3	[redacted]、[redacted]、[redacted]
	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-4	[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]
	[redacted][b]		4.2.2.1-5	
ウサギ血漿	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-6	[redacted]
イヌ血漿	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-3	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-7	[redacted]、[redacted]

追記：
a - [redacted] 試験にて保存安定性試験結果を引用
b - [redacted] 試験の長期保存安定性試験
－：該当なし

2.6.5.2.2　分析方法及びバリデーション試験：結果一覧

被験物質：Elobixibat

動物種		マウス		ラット		ウサギ	イヌ	
定量対象物質		Elobixibat	Elobixibat	Elobixibat	Elobixibat	Elobixibat	Elobixibat	Elobixibat
試料		血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
前処理方法		除たん白	固相抽出	除たん白	除たん白	除たん白	除たん白	除たん白
分析法		LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
内部標準物質		AR001	AR001	[D_7]-[redacted]	AR001	AR001	[D_7]-[redacted]	AR001
定量範囲（nmol/L）		1～1000	1～1000	1～2700	1～2000	1～2000	1～2700	1～2000
定量下限（nmol/L）		1	1	1	1	1	1	1
分析単位内	真度[a]（%）	定量下限：86.7 その他：93.2～106.3	定量下限：99.6 その他：85.3～93.2	–	定量下限：118.0 その他：101.8～103.1	定量下限：102.0 その他：94.5～103.1	–	定量下限：105.0 その他：96.3～102.0
	精度[b]（%）	定量下限：7.1 その他：3.5～14.2	定量下限：9.9 その他：1.5～7.4	1.9 （210 nmol/L）	定量下限：10.8 その他：2.9～6.6	定量下限：10.4 その他：2.8～8.2	2.7 （210 nmol/L）	定量下限：15.1 その他：7.9～8.4
分析単位間	真度[a]（%）	定量下限：91.5 その他：96.7～104.7	定量下限：100.0 その他：91.0～100.8	–	定量下限：111.0 その他：97.0～100.7	–	–	–
	精度[b]（%）	定量下限：14.3 その他：4.9～11.3	定量下限：11.8 その他：7.5～9.8	–	定量下限：11.5 その他：7.5～10.1	–	–	–
安定性	室温	24 時間	試験番号[redacted]の結果を代用	4 時間	26 時間	29 時間	2 時間：2.06 nmol/L 4 時間：1987 nmol/L	26 時間
	-20℃	31 日間		6 カ月間（-18℃）	6 カ月間	6 カ月間	6 カ月間（-18℃）	120 日間
	凍結融解	3 回		3 回	3 回	3 回	3 回：2.24 nmol/L 1 回：2174 nmol/L	3 回
分析方法番号		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
試験番号		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
添付資料		4.2.2.1-1	4.2.2.1-2	4.2.2.1-3	4.2.2.1-4　4.2.2.1-5	4.2.2.1-6	4.2.2.1-3	4.2.2.1-7

追記：真度及び精度の確認濃度は、マウスでは 3、150 及び 750 nmol/L、ラット、ウサギ及びイヌでは 3、40 及び 1600 nmol/L

a - 理論値に対する比（%）

b - 相対標準偏差

－：報告なし

2.6.5.3 薬物動態試験： 吸収：単回投与

2.6.5.3.1 単回投与後の吸収：ラット

被験物質：^{14}C-Elobixibat

試験番号：[redacted]、添付資料：4.2.2.2-1

動物種		Crl:CD(SD)ラット	Crl:CD(SD)ラット
性別（雄／雌）／動物数		雄／3	雄／3
給餌状態		絶食	絶食
溶媒／投与形態		0.5%Tween 80 含有の 20%PEG400／生理食塩液／懸濁液	0.5%Tween 80 含有の 0.5%MC 溶液／懸濁液
投与方法		経口	経口
投与量（mg/kg）		50	50
放射性核種		^{14}C	^{14}C
比放射能（MBq/mg）		0.543	0.543
試料		血漿	血漿
採取時間		投与 30 分、1、2、4、8 及び 24 時間後	投与 30 分、1、2、4、8 及び 24 時間後
定量対象物質		放射能	放射能
定量法		LSC	LSC
薬物動態パラメータ [a]			
C_{max}	（nmol eq./L）	685 ± 172	374 ± 22
	（ng eq./mL）	477 ± 120	260 ± 15
t_{max}（h）		2 ± 0	2 ± 1
$AUC_{0\text{-last}}$	（nmol eq.·h/L）	4200 ± 890	3420 ± 130
	（ng eq.·h/mL）	2920 ± 620	2380 ± 90
$AUC_{0\text{-}\infty}$	（nmol eq.·h/L）	4570 ± 830	4150 ± 200
	（ng eq.·h/mL）	3180 ± 580	2890 ± 140
$t_{1/2}$（h）［算出時間］		7.02 ± 1.03［4～24 時間］	9.62 ± 1.38［2～24 時間又は 4～24 時間］

追記：値は平均値±SD（n＝3）を表示

a - Elobixibat の分子量 695.89 により単位換算

2.6.5.3.2　単回投与後の吸収：吸収率（ラット）

被験物質：^{14}C-Elobixibat

試験番号：[redacted]、添付資料：4.2.2.5-1

動物種	Crl:CD(SD)ラット[a]			
性別（雄／雌）／動物数	雄／3			
給餌状態	絶食			
溶媒／投与形態	0.5%Tween 80 含有の 20%PEG400／生理食塩液／懸濁液			
投与方法	経口			
投与量（mg/kg）	50			
放射性核種	^{14}C			
比放射能（MBq/mg）	0.543			
試料	胆汁、尿及び糞			
採取時間	投与 48 時間後まで			
定量対象物質	放射能			
定量法	LSC			
吸収率				
時間	排泄された放射能（投与放射能に対する%）			消化管から吸収された放射能（投与放射能に対する%）
	胆汁	尿	糞	
0～48 時間累積	7.6 ± 4.0	0.6 ± 0.1	81.0 ± 5.1	8.2[b]

追記：値は平均値±SD（n＝3）を表示

a - 胆管カニュレーション処置した動物を使用

b - 胆汁及び尿中へ排泄された放射能の総和（2.6.5.14.1 項参照）

2.6.5.3.3　単回投与後の吸収：イヌ（参考資料）

被験物質：Elobixibat

試験番号：[redacted]、添付資料：4.2.2.2-2

動物種	ビーグル犬	ビーグル犬	ビーグル犬
性別（雄／雌）／動物数	雄／1、雌／2	雄／1、雌／2	雄／1、雌／2
給餌状態	絶食	絶食	絶食
溶媒／投与形態	70%（w/w）PEG/10%（w/w）EtOH 含有の水溶液／溶液	70%（w/w）PEG/10%（w/w）EtOH 含有の水溶液／溶液	70%（w/w）PEG/10%（w/w）EtOH 含有の水溶液／溶液
投与方法	経口	経口	静脈内
投与量（mg/kg）	7.0 [a]	35 [a]	1.7 [a]
試料	血漿	血漿	血漿
採取時間	投与前、投与 5、15、30 分、1、1.5、2、3、4、6、7 及び 24 時間後	投与前、投与 5、15、30 分、1、1.5、2、3、4、6、7 及び 24 時間後	投与前、投与 2、5、15、30、45 分、1、1.5、2、3、4、5 及び 24 時間後
定量対象物質	Elobixibat	Elobixibat	Elobixibat
定量法	LC/MS	LC/MS	LC/MS
薬物動態パラメータ			
C_{max}（nmol/L）	146（82-233）	256（199-322）	NC
t_{max}（h） [b]	1（0.5-1）	2（0.5-3）	NC
$AUC_{0-\infty}$（nmol·h/L）	314（231-445）	943（797-1190）	3960（3300-4900）
$t_{1/2}$（h）	0.5（0.3-0.9）	1.5（0.8-2.6）	0.3（0.2-0.4）
F（%） [c]	2.0（1.5-2.9）	1.2（0.9-1.5）	NC
CL（mL/min/kg）	NC	NC	10.5（8.5-12.6）
V_{ss}（L/kg）	NC	NC	0.05（0.03-0.06）

追記：値は幾何平均値（n=3）を表示。括弧内の値は範囲を表す。

a - Elobixibat の分子量 695.89 により単位換算

b - 中央値を表示

c - F（バイオアベイラビリティ）＝（$AUC_{経口}$×投与量$_{静脈内}$）/（$AUC_{静脈内}$×投与量$_{経口}$）×100（%）

CL：全身クリアランス、EtOH：エタノール、LC/MS：液体クロマトグラフィー／マススペクトロメトリー、V_{ss}：定常状態における分布容積、w/w：質量/質量、NC：算出せず

2.6.5.3.4　単回投与後の吸収：ヒトにおける吸収

被験物質：^{14}C-Elobixibat

試験番号：A3309-004 ([redacted])、添付資料：5.3.3.1-2

性別（男性／女性）／被験者数		男性／6 [a]	
食事		絶食	
溶媒／投与形態		－／溶液	
投与方法		経口	
投与量		5 mg／被験者	
放射性核種		^{14}C	
比放射能（MBq/mg）		0.543	
試料		血液及び血漿	
採取時間		投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120 及び 144 時間後	
定量対象物質		放射能、Elobixibat	
定量法		LSC、LC/MS/MS	
薬物動態パラメータ			
放射能濃度	血液	C_{max}（nmol eq./kg）	5.935 ± 4.650
		t_{max}（h）	1.6 ± 0.3 [b]
	血漿	C_{max}（nmol eq./L）	0.642 ± 0.583
		t_{max}（h）	0.8 ± 0.3 [b]
Elobixibat 濃度	血漿	C_{max}（nmol/L）	0.522 ± 0.339
		t_{max}（h）	0.75（0.5-2.0） [c]
		$AUC_{0\text{-last}}$（nmol·h/L）	0.664 ± 0.504
		$AUC_{0\text{-}\infty}$（nmol·h/L）	1.21 ± 0.383 [d]
		$t_{1/2}$（h）	0.781 ± 0.162 [d]
		λ_Z（1/hr）	0.9166 ± 0.2112 [d]
		CL/F（L/h）	5230 ± 1467 [d]
		Vd/F（L）	5753 ± 1412 [d]

追記：値は平均値±SD（n＝6）を表示。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ため、C_{max} 及び t_{max} 以外の薬物動態パラメータは算出できなかった。

a - 外国第 I 相試験（A3309-004）での外国人健康成人男性 6 例の年齢、身長、体重及び体格指数の平均値±SD は、それぞれ 42.7±6.7 歳、172.8±4.5 cm、82.70±5.98 kg 及び 27.65±0.98 kg/m^2

b - 平均値±SD（n＝4）

c - 中央値を表示。括弧内の値は範囲を示す。

d - 平均値±SD（n＝3）

CL/F：見かけのクリアランス、Vd/F：見かけの分布容積、λ_Z：消失速度定数、－：報告なし

2.6.5.4 薬物動態試験： 吸収：反復投与

2.6.5.4.1 反復投与後の吸収：ラット（TK 試験）

被験物質：Elobixibat

試験番号：[redacted]、添付資料：4.2.3.2-5

動物種		Crl:WI(Han)ラット		Crl:WI(Han)ラット		Crl:WI(Han)ラット	
性別（雄／雌）／動物数		雄／9、雌／9		雄／9、雌／9		雄／9、雌／9	
給餌状態		非絶食		非絶食		非絶食	
溶媒／投与形態		0.5%（v/v）Tween 80 含有の 1%（w/v）MC 水溶液／懸濁液		0.5%（v/v）Tween 80 含有の 1%（w/v）MC 水溶液／懸濁液		0.5%（v/v）Tween 80 含有の 1%（w/v）MC 水溶液／懸濁液	
投与方法		経口（1 日 1 回、12 週間）		経口（1 日 1 回、12 週間）		経口（1 日 1 回、12 週間）	
投与量（mg/kg/日）		3.5		35		350	
試料		血漿		血漿		血漿	
採取時間		投与前、投与 1、2、4、6 及び 24 時間後 [a]		投与前、投与 1、2、4、6 及び 24 時間後 [a]		投与前、投与 1、2、4、6 及び 24 時間後 [a]	
定量対象物質		Elobixibat		Elobixibat		Elobixibat	
定量法		LC/MS/MS		LC/MS/MS		LC/MS/MS	
薬物動態パラメータ		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1 日	C_{max}（nmol/L）	4.47	3.71	47.1	37.1	302	451
	t_{max}（h）	2	1	1	1	1	1
	$AUC_{0\text{-last}}$（nmol·h/L）	12.4	8.06	141	115	3400	3220
12 週	C_{max}（nmol/L）	4.62	4.01	40.7	27.4	523	302
	t_{max}（h）	1	2	1	1	2	1
	$AUC_{0\text{-last}}$（nmol·h/L）	5.74	5.10	99.0	66.6	2900	2200

追記：値は平均血漿中濃度推移（各時点雌雄各 n＝3）より算出

a - 各時点雌雄各 3 例から血液を採取

v/v：体積/体積、w/v：質量/体積

2.6.5.4.2　反復投与後の吸収：イヌ（TK 試験）

被験物質：Elobixibat

試験番号：[redacted]、添付資料：4.2.3.2-9

動物種		ビーグル犬		ビーグル犬		ビーグル犬	
性別（雄／雌）／動物数		雄／4、雌／4		雄／4、雌／4		雄／4、雌／4	
給餌状態		非絶食		非絶食		非絶食	
溶媒／投与形態		0.5%（v/v）Tween 80 含有の 1%（w/v）MC 水溶液／溶液		0.5%（v/v）Tween 80 含有の 1%（w/v）MC 水溶液／溶液		0.5%（v/v）Tween 80 含有の 1%（w/v）MC 水溶液／溶液	
投与方法		経口（1 日 1 回、13 週間）		経口（1 日 1 回、13 週間）		経口（1 日 1 回、13 週間）	
投与量（mg/kg/日）		3.5		17.5		140	
試料		血漿		血漿		血漿	
採取時間		投与前、投与 1、2、4、6 及び 24 時間後		投与前、投与 1、2、4、6 及び 24 時間後		投与前、投与 1、2、4、6 及び 24 時間後	
定量対象物質		Elobixibat		Elobixibat		Elobixibat	
定量法		LC/MS/MS		LC/MS/MS		LC/MS/MS	
薬物動態パラメータ		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1 日	C_{max}（nmol/L）	8.45 ± 4.79	12.0 ± 4.25	61.1 ± 30.2	55.7 ± 27.5	114 ± 46.1	130 ± 51.6
	t_{max}（h）[a]	1-2	1	1-2	1-2	1-2	1-2
	$AUC_{0\text{-}last}$（nmol·h/L）	15.7 ± 12.4	25.6 ± 14.7	139 ± 55.4	134 ± 91.6	361 ± 144	436 ± 104
13 週	C_{max}（nmol/L）	8.42 ± 3.68	9.94 ± 2.52	43.9 ± 20.0	34.3 ± 9.27	113 ± 41.1	101 ± 60.3
	t_{max}（h）[a]	1-2	1-2	1	1	1-2	1-2
	$AUC_{0\text{-}last}$（nmol·h/L）	24.3 ± 8.38	27.6 ± 4.55	106 ± 43.8	118 ± 40.9	520 ± 200	385 ± 198

追記：値は平均値±SD（n＝4）を表示

a - t_{max}は範囲を表示

v/v：体積/体積、w/v：質量/体積

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布

2.6.5.5.1 組織中放射能濃度：ラット単回経口投与

被験物質：^{14}C-Elobixibat

試験番号：[redacted]、添付資料：4.2.2.3-1

動物種	Long Evans ラット					
性別（雄／雌）／動物数	雄／6					
給餌状態	絶食					
溶媒／投与形態	20%PEG400 水溶液／溶液					
投与方法	経口					
投与量（mg/kg）	2.5 [a]					
放射性核種	^{14}C					
比放射能（MBq/mg）	3.0（2.1 MBq/μmol）[a]					
採取時間	投与 15 分、1、4、24 時間、2 及び 7 日後					
定量対象物質	放射能					
定量法	QWBA					
組織	各投与後時間における組織中放射能濃度（nmol eq./g）					
	15 分	1 時間	4 時間	24 時間	2 日	7 日
脳	bld	bld	—	—	—	—
心臓血液	bld	bld	bld	—	—	—
心筋	ni	bld	—	—	—	—
肺	f	bld	bld	—	—	—
肝臓	0.063（10）	0.15（8）	0.058（6）	—	—	—
胆汁	0.92（74）	7.02（22）	0.76（-）	—	—	—
脾臓	f	f	bld	—	—	—
腎皮質	bld	f	0.041（15）	—	—	—
腎髄質（内側）	f	f	bld	—	—	—
腎髄質（外側）	f	f	bld	—	—	—
副腎	f	f	bld	—	—	—
精巣	bld	bld	ni	—	—	—
精巣上体	ni	bld	—	—	—	—
前立腺	ni	0.054（-）	f	—	—	—
尿	0.099（16）	0.068（12）	f	—	—	—
骨格筋	bld	bld	ni	—	—	—

2.6.5.5.1　組織中放射能濃度：ラット単回経口投与（続き）

被験物質：^{14}C-Elobixibat

試験番号：[redacted]、添付資料：4.2.2.3-1

組織	各投与後時間における組織中放射能濃度（nmol eq./g）					
	15 分	1 時間	4 時間	24 時間	2 日	7 日
皮膚	0.20（5）	0.25（41）	bld	－	－	－
胃粘膜	＞	＞	11（173）	－	－	－
腸壁	1.0（68）	0.62（55）	0.75（93）	－	－	－
小腸内容物	10（79）	＞	45（12）	0.89（67）	－	－
盲腸内容物	0.032（52）	11（11）	＞	0.22（4）	－	－
結腸内容物	bld	ni	ni	0.60（4）	－	－
［検出限界］	［0.028］	［0.028］	［0.027］	［0.023］	－	－

追記：値は各時点 1 例のラットを用い、オートラジオグラムの各組織について数回の画像処理を行うことにより定量した組織中放射能濃度の平均値を表示。括弧内の値は変動係数（%）を表す。経口投与後の放射能の大部分は胃粘膜及び小腸内容物に認められ、肝臓、胆汁、腎皮質、前立腺、尿、皮膚及び盲腸内容物にも認められた。心臓血液放射能濃度はいずれの時点でも検出限界未満であった。投与 2 日後の体内には放射能は検出されなかった。

a - Elobixibat の分子量 695.89 により単位換算

bld：検出限界未満、f：近接組織からの放射能により影響を受けたため測定せず、ni：測定すべき部位が視覚的に確認できず、＞：過剰曝露、－：測定せず、（-）：測定回数 1 回

2.6.5.5.2　組織中放射能濃度：ラット単回静脈内投与

被験物質：^{14}C-Elobixibat

試験番号：[redacted]、添付資料：4.2.2.3-1

動物種	Long Evans ラット					
性別（雄／雌）／動物数	雄／6					
給餌状態	非絶食					
溶媒／投与形態	20%PEG400 水溶液／溶液					
投与方法	静脈内					
投与量（mg/kg）	1.3 [a]					
放射性核種	^{14}C					
比放射能（MBq/mg）	3.0（2.1 MBq/μmol）[a]					
採取時間	投与 5 分、1、4、24 時間、2 及び 7 日後					
定量対象物質	放射能					
定量法	QWBA					
組織	各投与後時間における組織中放射能濃度（nmol eq./g）					
	5 分	1 時間	4 時間	24 時間	2 日	7 日
脳	bld	bld	－	－	－	－
松果体	0.25（8）	ni	－	－	－	－
脳下垂体	0.36（12）	bld	－	－	－	－
水晶体	bld	bld	－	－	－	－
ブドウ膜＋網膜色素上皮	0.14（13）	0.055（23）	0.039（12）	ni	－	－
硝子体	bld	bld	－	－	－	－
眼窩外涙腺	0.076（37）	bld	bld	－	－	－
ハーダー氏腺	0.14（5）	bld	－	－	－	－
舌下唾液腺	0.26（10）	－	ni	－	－	－
顎下唾液腺	0.37（7）	bld	bld	－	－	－
耳下唾液腺	0.29（25）	np	bld	－	－	－
甲状腺	0.33（15）	bld	－	－	－	－
心臓血液	0.81（14）	0.028（8）	bld			
心筋	0.42（9）	bld	－	－	－	－
胸腺	0.073（20）	bld	－	－	－	－
肺	1.4（6）	0.043（9）	bld	－	－	－
肝臓	24（3）	0.25（5）	0.12（3）	0.047（10）	bld	－
胆汁	＞	4.5（42）	0.94（24）	np	－	－

2.6.5.5.2　組織中放射能濃度：ラット単回静脈内投与（続き）

被験物質：^{14}C-Elobixibat

試験番号：[redacted]、添付資料：4.2.2.3-1

組織	各投与後時間における組織中放射能濃度（nmol eq./g）					
	5 分	1 時間	4 時間	24 時間	2 日	7 日
脾臓	0.22（19）	bld	－	－	－	－
腎皮質	3.0（9）	1.3（4）	0.085（8）	bld	－	－
腎髄質（内側）	0.49（12）	bld	－	－	－	－
腎髄質（外側）	0.82（10）	0.12（4）	bld	－	－	－
副腎	0.49（10）	bld	－	ni	－	－
精巣	0.043（10）	bld	－	－	－	－
精巣上体	0.074（14）	bld	bld	－	－	－
前立腺	0.073（10）	bld	f	ni	－	－
精嚢	0.099（3）	bld	－	－	－	－
尿	0.12（15）	0.19（25）	f	ni	－	－
骨	bld	bld	－	－	－	－
骨髄	0.16（22）	bld	－	－	－	－
脊髄	bld	bld	－	－	－	－
骨格筋	0.079（14）	bld	－	－	－	－
褐色脂肪	0.30（8）	0.038（12）	bld	－	－	－
皮膚	0.16（16）	0.046（23）	0.031（15）	ni	－	－
色素性皮膚	0.11（8）	0.26（23）	0.18（16）	ni	－	－
胃粘膜	0.19（20）	ni	bld	－	－	－
膵臓	0.41（2）	bld	－	－	－	－
腸壁	0.33（36）	0.83（98）	0.11（120）	ni	－	－
リンパ節	0.14（36）	bld	－	－	－	－
小腸内容物	3.3（115）	11（51）	1.4（10）	bld	bld	－
盲腸内容物	bld	0.028（15）	46（3）	3.3（-）	0.060（8）	－
結腸内容物	bld	bld	＞	6.1（12）	0.15（13）	－
［検出限界］	［0.025］	［0.027］	［0.025］	［0.027］	［0.024］	－

追記：値は各時点 1 例のラットを用い、オートラジオグラムの各組織について数回の画像処理を行うことにより定量した組織中放射能濃度の平均値を表示。括弧内の値は変動係数（%）を表す。静脈内投与後に放射能は全身に広く分布したが、組織からの消失は速やかであった。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。

a - Elobixibat の分子量 695.89 により単位換算

bld：検出限界未満、f：近接組織からの放射能により影響を受けたため測定せず、ni：測定すべき部位が視覚的に確認できず、np：対象試料が存在せず、＞：過剰曝露、－：測定せず、（-）：測定回数 1 回

2.6.5.6 薬物動態試験： たん白結合

2.6.5.6.1 血漿たん白質との結合

被験物質：^{14}C-Elobixibat

試験番号：[redacted]、添付資料：4.2.2.3-2

試験系	ラット、イヌ及びヒトプール血漿[a]（*in vitro*）			
被験物質濃度（nmol/L）	400			
放射性核種	^{14}C			
比放射能（MBq/mg）	3.0（2.1 MBq/μmol）[b]			
試験方法	平衡透析法（37℃、6 時間）			
定量対象物質	放射能			
定量法	LSC			
Elobixibat 濃度（nmol/L）	動物種	たん白結合率（%）	遊離型分率（%）	回収率（%）
400	ラット（Han Wistar）	100 ± 0.0	0.0 ± 0.0	78.4 ± 0.4
	イヌ（ビーグル）	99.53 ± 0.00	0.47 ± 0.00	92.0 ± 0.5
	ヒト	99.53 ± 0.01	0.47 ± 0.01	91.6 ± 1.0

追記：値は平均値±SD（n＝6）を表示

a - 各 3 例のプール血漿を使用

b - Elobixibat の分子量 695.89 により単位換算

2.6.5.7 薬物動態試験： 妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7.1 胎盤通過性

被験物質：^{14}C-Elobixibat

試験番号：[redacted]、添付資料：4.2.2.3-1

動物種	Long Evans ラット					
性別（雄／雌）／動物数	妊娠 18～19 日、雌／6					
給餌状態	非絶食					
溶媒／投与形態	20%PEG400 水溶液／溶液					
投与方法	静脈内					
投与量（mg/kg）	1.3 [a]					
放射性核種	^{14}C					
比放射能（MBq/mg）	3.0（2.1 MBq/μmol）[a]					
採取時間	投与 5、15 分、1、4、24 時間及び 2 日後					
定量対象物質	放射能					
定量法	QWBA					
組織	各投与後時間における組織中放射能濃度（nmol eq./g）					
	5 分	15 分	1 時間	4 時間	24 時間	2 日
脳	bld	bld	bld	bld	－	－
心臓血液	0.85（4）	0.13（2）	0.032（10）	bld	－	－
肺	2.0（28）	0.84（21）	0.41（25）	－	－	－
肝臓	22（5）	6.9（3）	0.37（1）	0.062（6）	－	－
骨格筋	0.059（8）	0.060（42）	bld	bld	－	－
乳腺	0.074（10）	0.063（21）	0.049（48）	bld	－	－
卵巣	0.34（5）	0.22（25）	bld	bld	－	－
胎盤	0.79（22）	0.068（20）	bld	bld	－	－
羊膜	0.25（48）	0.17（10）	0.20（-）	0.13（26）	－	－
胎児	bld	bld	bld	bld	－	－
胎児肝臓	bld	bld	bld	bld	－	－
［検出限界］	［0.026］	［0.023］	［0.025］	［0.025］	－	－

追記：値は各時点 1 例のラットを用い、オートラジオグラムの各組織について数回の画像処理を行うことにより定量した組織中放射能濃度の平均値を表示。括弧内の値は変動係数（%）を表す。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（2.6.5.5.2 項参照）、母体の肝臓及び肺で高い放射能が認められた。雌特有組織への放射能の顕著な分布は認められなかった。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ったことから、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。

a - Elobixibat の分子量 695.89 により単位換算

bld：検出限界未満、－：測定せず、（-）：測定回数 1 回

2.6.5.7.2　乳汁への移行

被験物質：^{14}C-Elobixibat

試験番号：[redacted]、添付資料：4.2.2.5-2

動物種		Crl:CD(SD)ラット					
性別（雄／雌）／動物数		雌／3					
給餌状態		非絶食					
溶媒／投与形態		0.5%Tween 80 含有の 20%PEG400／生理食塩液／懸濁液					
投与方法		経口					
投与量（mg/kg）		50 [a]					
投与時の分娩後日数		分娩 10 日後					
放射性核種		^{14}C					
比放射能（MBq/mg）		0.543					
試料		乳汁及び血漿					
採取時間		投与 30 分、1、2、4、8 及び 24 時間後					
定量対象物質		放射能					
定量法		LSC					
放射能濃度 [b]							
時間		30 分	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間	24 時間
乳汁	（nmol eq./L）	56.3 ± 29.0	75.9 ± 21.7	104 ± 33.5	154 ± 32	187 ± 33	44.3 ± 22.0
	（ng eq./mL）	39.2 ± 20.2	52.8 ± 15.1	72.3 ± 23.3	107 ± 22	130 ± 23	30.8 ± 15.3
血漿	（nmol eq./L）	421 ± 47	563 ± 120	635 ± 43	320 ± 62	144 ± 47	49.3 ± 6.3
	（ng eq./mL）	293 ± 33	392 ± 82	442 ± 30	223 ± 43	100 ± 33	34.3 ± 4.4
濃度比（乳汁／血漿）		0.13	0.13	0.16	0.48	1.30	0.90

薬物動態パラメータ [b]

試料	C_{max}		t_{max}	$AUC_{0\text{-last}}$		$AUC_{0\text{-}\infty}$		$t_{1/2}$
	（nmol eq./L）	（ng eq./mL）	（h）	（nmol eq.·h/L）	（ng eq.·h/mL）	（nmol eq.·h/L）	（ng eq.·h/mL）	（h）
乳汁	187 ± 33	130 ± 23	8 ± 0	2920 ± 650	2030 ± 450	3450 ± 1040	2400 ± 720	7.60 ± 1.69 ［8～24 時間］
血漿	637 ± 46	443 ± 32	2 ± 1	4380 ± 790	3050 ± 550	5170 ± 680	3600 ± 470	11.3 ± 3.1 ［8～24 時間］

追記：値は平均値±SD（n=3）を表示。$t_{1/2}$ の括弧内の値は算出時間を表す。

分娩 10 日後の哺育中雌ラットに ^{14}C-Elobixibat を単回経口投与したとき、乳汁中への放射能の移行性は血漿中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。

a - 試験番号[redacted] の結果を考慮して設定（2.6.5.3.1 項参照）

b - Elobixibat の分子量 695.89 により単位換算

2.6.5.8　薬物動態試験：　その他の分布試験

その他の分布試験は実施していない。

2.6.5.9 薬物動態試験： 代謝：*In Vivo*

2.6.5.9.1 ヒトにおける代謝（*in vivo*）

被験物質：^{14}C-Elobixibat

試験番号：A3309-004（[redacted]）、添付資料：5.3.3.1-2

性別（男性／女性）／被験者数	男性／6 [a]		
食事	絶食		
溶媒／投与形態	－／溶液		
投与方法	経口		
投与量	5 mg／被験者		
放射性核種	^{14}C		
比放射能（MBq/mg）	0.543		
試料	血漿及び糞		
採取時間	投与前、投与 1、2、4、8、24、48、72 及び 96 時間後／血漿 [b]、 投与前、投与 0～24、24～48、48～72、72～96、96～120 及び 120～144 時間後／糞 [c]		
定量対象物質	放射能、Elobixibat 及び代謝物		
定量法	HPLC（放射能連続検出器）、高分解能 LC/MS/MS		
代謝物／化合物	測定範囲	投与 24～48 時間後までのプールした糞	
		試料中放射能に対する％	投与放射能に対する％
一水酸化体（モノヒドロキシ Elobixibat）[d]	領域 1 （代表的なピークの保持時間 18.5～18.6 分）	3.16	1.64
Elobixibat	領域 2 （代表的なピークの保持時間 22.8～22.9 分）	96.06	49.84

追記：投与 1、2、4、8 及び 24 時間後までのプールした血漿中には微量の Elobixibat 以外に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、そのほかに試料中放射能の 1%以上を占める代謝物は認められなかった。

a - 外国第 I 相試験（A3309-004）での外国人健康成人男性 6 例の年齢、身長、体重及び体格指数の平均値±SD は、それぞれ 42.7±6.7 歳、172.8±4.5 cm、82.70±5.98 kg 及び 27.65±0.98 kg/m^2

b - 投与 1～24 時間後までのプールした血漿抽出物をクロマトグラム分析に使用

c - 投与 24～48 時間後までのプールした糞抽出物をクロマトグラム分析に使用

d - 4 種類の一水酸化体の異性体のうち主要な異性体は Elobixibat のブチル側鎖部分が水酸化された構造（M2/M3）であると推定された。代謝物の推定構造式は 2.6.5.11 項参照。

－：報告なし

2.6.5.10 薬物動態試験： 代謝：*In Vitro*

2.6.5.10.1 *In vitro* における代謝

被験物質：^{14}C-Elobixibat

試験番号：[redacted]、添付資料：4.2.2.4-1

試験系		肝ミクロソーム（CD-1 マウス、Wistar Han ラット、ビーグル犬及びヒト）											
被験物質濃度（μmol/L）		10 及び 100 [a]											
放射性核種		^{14}C											
比放射能（MBq/mg）		0.529（0.369 MBq/μmol） [b]											
試験方法		マウス、ラット、イヌ及びヒトの肝ミクロソームと Elobixibat を 5 分間プレインキュベーションした。β-NADPH を添加し、0、15、30、60、90 及び 120 分間インキュベーションさせた試料中の Elobixibat 及び代謝物について HPLC にて分離後、放射能連続検出器により測定し、高分解能 LC/MS/MS により代謝物を推定した。											
定量対象物質		放射能、Elobixibat 及び代謝物											
定量法		HPLC（放射能連続検出器）、高分解能 LC/MS/MS											
代謝物／化合物	保持時間（分）	各反応時間における Elobixibat 及び Elobixibat 由来の代謝物の割合（%） [c]											
		マウス（Elobixibat 10 μmol/L）						ラット（Elobixibat 10 μmol/L）					
		0 分	15 分	30 分	60 分	90 分	120 分	0 分	15 分	30 分	60 分	90 分	120 分
M1	17.6	ND	ND	ND	2.3	3.5	2.7	ND	ND	ND	ND	1.3	1.9
M2 [d]	19.3	ND	5.8	7.1	12.5	19.4	16.6	ND	9.5	10.6	20.3	20.6	23.0
M3 [d]	19.8	ND						ND					
M2/M3 [e]	19.3～19.8	0.0	5.8	7.1	12.5	19.4	16.6	ND	9.5	10.6	20.3	20.6	23.0
M4	20.2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.2	1.5	1.4
M5	20.8	ND	5.0	3.7	4.8	9.9	5.8	ND	ND	ND	1.1	1.6	1.5
M6 [f]	21.8	ND	2.0	1.5	2.2	3.1	1.9	ND	1.8	1.4	1.6	1.6	1.4
M7	22.3	ND	2.7	3.6	3.5	7.8	6.1	ND	1.9	2.2	2.9	2.8	3.4
M8	23.7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.4	1.4	1.2
Elobixibat	24.5	100.0	82.3	80.8	70.0	50.3	63.0	100.0	86.4	85.8	70.8	68.5	65.4
M9	26.5	ND	2.3	3.3	4.8	6.1	3.9	ND	ND	ND	ND	ND	ND
代謝された割合 [g]		0.0	17.7 (236)	19.2	30.0	49.7	37.0	0.0	13.6 (181)	14.2	29.2	31.5	34.6

2.6.5.10.1 *In vitro* における代謝（続き）

被験物質：^{14}C-Elobixibat

試験番号：[redacted]、添付資料：4.2.2.4-1

代謝物／化合物	保持時間（分）	各反応時間における Elobixibat 又は Elobixibat 由来の代謝物の割合（%）[c]											
		イヌ（Elobixibat 10 µmol/L）						ヒト（Elobixibat 10 µmol/L）					
		0 分	15 分	30 分	60 分	90 分	120 分	0 分	15 分	30 分	60 分	90 分	120 分
M1	17.6	ND	ND	ND	ND	ND	1.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M2 [d]	19.3	ND	12.1	19.7	23.5	36.9	40.3	ND	1.7	3.3	4.4	4.6	4.3
M3 [d]	19.8	ND						ND	4.6	6.7	12.0	12.9	11.6
M2/M3 [e]	19.3～19.8	ND	12.1	19.7	23.5	36.9	40.3	0.0	6.3	10.0	16.4	17.5	15.9
M4	20.2	ND	1.2	2.6	4.1	7.9	13.7	ND	ND	1.2	ND	ND	1.3
M5	20.8	ND	ND	ND	ND	1.5	2.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M6 [f]	21.8	ND	1.2	2.1	1.4	2.5	3.3	ND	1.8	2.7	3.0	3.5	3.8
M7	22.3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.1	1.1	1.2	1.5	1.3
M8	23.7	ND	ND	1.3	1.3	1.5	1.7	ND	ND	ND	1.4	ND	ND
Elobixibat	24.5	100.0	85.6	74.3	69.8	46.8	35.0	100.0	90.9	84.9	78.1	77.5	75.2
M9	26.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
代謝された割合 [g]		0.0	14.4 (192)	25.7	30.2	53.2	65.0	0.0	9.1 (121)	15.1	21.9	22.5	24.8

追記：15 分間反応したときの Elobixibat の代謝初速度は、高い順にマウス、イヌ、ラット及びヒトであった。120 分間反応したときの Elobixibat の残存率は、イヌ、マウス及びラットでそれぞれ 35%、63%及び 65%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、M1～M8 はヒトを含むいずれかの動物種において認められ、M9 はマウスのみで認められた。ヒトを含むいずれの種においても M2/M3 が主代謝物であり、その構造は Elobixibat のブチル側鎖部分が水酸化された 2 種類の一水酸化体（モノヒドロキシ Elobixibat）と推定された。なお、ヒト特有の代謝物は認められなかった。代謝物の推定構造式は 2.6.5.11 項参照。

a - 100 µmol/L の ^{14}C-Elobixibat を用いた反応は 10 µmol/L に比較して全般的に代謝反応は遅かった。

b - 試験番号[redacted]内に記載されている比放射能 14.3 µCi/mg 及び 9.98 mCi/mmol を、それぞれ 1 µCi＝0.037 MBq として 0.529 MBq/mg 及び 0.369 MBq/µmol に換算した。

c - 値は全溶出量に対する代謝物又は Elobixibat の割合（%）として表示

d - マウス、ラット及びイヌの肝ミクロソームと Elobixibat とのインキュベーションでは、M2 と M3 はほぼ同一の保持時間を示し、共溶出した。ヒトの肝ミクロソームとのインキュベーションでは M2 と M3 は分離した。

e - M2 と M3 の総和

f - *N*-脱フェニル体と一水酸化体の共溶出ピーク

g – 代謝された割合（%）＝100（%）－全溶出量に対する Elobixibat の割合（%）。括弧内の値は 15 分間反応したときの Elobixibat の代謝初速度（pmol/min/mg protein）を表す。

M1：二水酸化体、M2：一水酸化体、M3：一水酸化体、M4：一水酸化及び不飽和体、M5：*S*-脱メチル体、M6：*N*-脱フェニル体（共溶出する一水酸化体含む）、M7：スルホキシド（暫定的）、M8：不飽和体、M9：マウスの肝ミクロソームとインキュベーションしたときにのみ検出された代謝物（構造未知）、ND：検出せず又は定量下限未満（全溶出量に対する割合が約 1%未満）

2.6.5.11 薬物動態試験： 推定代謝経路

推定代謝経路は薬物動態試験の概要文に記載した。〔2.6.4.5.1 参照〕

2.6.5.12　薬物動態試験：　薬物代謝酵素の誘導／阻害

薬物代謝酵素の誘導及び阻害は臨床薬理試験に記載した。〔2.7.2 参照〕

2.6.5.13 薬物動態試験： 排泄

2.6.5.13.1 ラットにおける排泄

ラットにおける排泄は 2.6.5.5.1 及び 2.6.5.5.2 を参照。

2.6.5.13.2 ヒトにおける排泄

被験物質：^{14}C-Elobixibat

試験番号：A3309-004 ([redacted])、添付資料：5.3.3.1-2

性別（男性／女性）／被験者数	男性／6 [a]	
食事	絶食	
溶媒／投与形態	－／溶液	
投与方法	経口	
投与量	5 mg／被験者	
放射性核種	^{14}C	
比放射能（MBq/mg）	0.543	
試料	尿及び糞	
採取時間	投与前、投与 0～4、4～8、8～12、12～24、24～48、48～72、72～96、96～120 及び 120～144 時間後／尿、 投与前、投与 0～24、24～48、48～72、72～96、96～120 及び 120～144 時間後／糞	
定量対象物質	放射能	
定量法	LSC	
時間 （h）	累積回収率（投与放射能に対する%）	
	尿	糞
0～4	0.01 ± 0.01	NS
0～8	0.01 ± 0.01	NS
0～12	0.01 ± 0.01	NS
0～24	0.01 ± 0.01	18.01 ± 18.33
0～48	0.01 ± 0.01	69.89 ± 26.56
0～72	0.01 ± 0.01	99.21 ± 5.12
0～96	0.01 ± 0.01	102.36 ± 2.68
0～120	0.01 ± 0.01	102.97 ± 2.20
0～144	0.01 ± 0.01	103.13 ± 2.04
回収率（合計）	103.14 ± 2.04	

追記：値は平均値±SD（n＝6）を表示

a - 外国第 I 相試験（A3309-004）での外国人健康成人男性 6 例の年齢、身長、体重及び体格指数の平均値±SD は、それぞれ 42.7±6.7 歳、172.8±4.5 cm、82.70±5.98 kg 及び 27.65±0.98 kg/m^2

NS：検体採取せず、－：報告なし

2.6.5.14 薬物動態試験： 排泄：胆汁中

2.6.5.14.1 ラット単回投与後の胆汁中排泄

被験物質：^{14}C-Elobixibat

試験番号：[redacted]、添付資料：4.2.2.5-1

動物種	Crl:CD(SD)ラット[a]						Crl:CD(SD)ラット[a]					
性別（雄／雌）／動物数	雄／3						雄／3					
給餌状態	絶食						非絶食					
溶媒／投与形態	0.5%Tween 80 含有の 20%PEG400／生理食塩液／懸濁液						PEG400／溶液					
投与方法	経口						静脈内					
投与量（mg/kg）	50[b]						3[b]					
放射性核種	^{14}C						^{14}C					
比放射能（MBq/mg）	0.543						0.543					
試料	胆汁、尿、糞、消化管内容物及び屍体（消化管内容物を除く）						胆汁、尿、糞、消化管内容物及び屍体（消化管内容物を除く）					
定量対象物質	放射能						放射能					
定量法	LSC						LSC					
	累積回収率（投与放射能に対する%）						累積回収率（投与放射能に対する%）					
時間（h）	胆汁	尿	糞	消化管内容物	屍体	合計	胆汁	尿	糞	消化管内容物	屍体	合計
0～2	1.9 ± 1.2	NS	NS	NS	NS	NC	89.1 ± 3.4	NS	NS	NS	NS	NC
0～8	5.7 ± 2.6	0.3 ± 0.1	NS	NS	NS	NC	92.3 ± 2.4	1.1 ± 0.0	NS	NS	NS	NC
0～24	7.4 ± 4.1	0.5 ± 0.0	42.9 ± 11.9	NS	NS	50.8 ± 12.6	94.3 ± 1.4	1.2 ± 0.1	0.2 ± 0.2	NS	NS	95.6 ± 1.4
0～48	7.6 ± 4.0	0.6 ± 0.1	81.0 ± 5.1	9.3 ± 7.4	0.8 ± 1.0	99.1 ± 1.2	94.6 ± 1.3	1.2 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.2	96.3 ± 1.3

追記：値は平均値±SD（n=3）を表示。採取時間は胆汁：投与 0～2、～8、～24 及び～48 時間後、尿：投与 0～8、～24 及び～48 時間後、糞：投与 0～24 及び～48 時間後、消化管内容物及び屍体：投与 48 時間後。

経口投与 0～48 時間後の胆汁、尿及び糞中の累積回収率の合計は 89.1±9.3%、静脈内投与 0～48 時間後の胆汁、尿及び糞中の累積回収率の合計は 96.2±1.4%

a - 胆管カニュレーション処置した動物を使用

b - 試験番号[redacted]の結果を考慮して設定（2.6.5.3.1 項参照）

NS：試料採取せず

NC：算出せず

2.6.5.15　薬物動態試験：　薬物相互作用

薬物相互作用は臨床薬理試験に記載した。〔2.7.2 参照〕

2.6.5.16 薬物動態試験： その他

その他の薬物動態試験は実施していない。