目　次

2.6.6　毒性試験の概要文 3
2.6.6.1　まとめ 3
2.6.6.2　単回投与毒性試験 6
2.6.6.3　反復投与毒性試験 8
2.6.6.4　遺伝毒性試験 17
2.6.6.5　がん原性試験 19
2.6.6.6　生殖発生毒性試験 22
2.6.6.7　局所刺激性試験 28
2.6.6.8　その他の毒性試験 28
2.6.6.9　考察及び結論 32
2.6.6.10　図表 37
2.6.6.11　文献 38

略号一覧

略号	内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	0 時間から定量可能な最終時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	0 時間から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
C_{max}	最高血漿中濃度
DMSO	ジメチルスルホキシド
DSUR	治験安全性最新報告
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
PEG	ポリエチレングリコール
PVP	Polyvinyl pyrrolidone
SDS	Sodium dodecylsulphate

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　まとめ

Elobixibat の安全性試験として、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た。トキシコキネティクスは、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。重要な毒性試験は適用可能な日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインに遵守して実施した。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医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）を遵守して実施した。

実施した毒性試験の一覧を表 2.6.6-1 に示した。

表 2.6.6-1　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（ICH 4.1.3）（予備試験）	ラット	経口
受胎能及び胚・胎児発生（ICH 4.1.1＋ICH 4.1.3）	ラット	経口
非妊娠（予備試験）	ウサギ	経口
胚・胎児発生（ICH 4.1.3）（予備試験）	ウサギ	経口
胚・胎児発生（ICH 4.1.3）	ウサギ	経口
出生前・後発生及び母体機能（ICH 4.1.2）	ラット	経口
新生児（予備試験）	ラット	経口

実施した各試験より得られた主な所見を以下に示す。

2.6.6.1.1　単回投与毒性

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。

2.6.6.1.2　反復投与毒性

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。無毒性量は雌雄共に200 mg/kg/日と考えられた。

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。

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/日群の雌雄で、13週間経口投与毒性試験では140 mg/kg/日群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（70） mg/kg/日群の雌で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。

マウス、ラット及びイヌのトキシコキネティクスの評価では、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。

2.6.6.1.3　遺伝毒性

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のいずれも陰性であり、遺伝毒性は認められなかった。

2.6.6.1.4　がん原性

マウス及びラットの104週間経口投与によるがん原性試験の結果、マウスは雄で200（125） mg/kg/日、雌で200 mg/kg/日まで、ラットは雌雄共に285 mg/kg/日まで、がん原性は認められなかった。

2.6.6.1.5　生殖発生毒性

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。

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。

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。

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。トキシコキネティクスの評価（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。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

2.6.6.2.1 マウス単回経口投与毒性試験

〔概要表番号：2.6.7.5、添付資料：4.2.3.1-1（評価）〕

Elobixibat をマウスに単回経口投与し、最大非致死量及び概略の致死量を求めると共に、Elobixibat の急性及び遅延性毒性について評価した。本試験は GLP に遵守して実施した。

雄 5 例のマウス（Alpk:AP$_f$CD-1）に Elobixibat を単回経口投与した。投与用量は、2000 mg/kg とした。対照群は設定しなかった。投与後 15 日目に生存例を安楽死させた。一般症状観察、体重測定及び解剖検査を実施した。

死亡例は観察されなかった。

一般症状では、1 例において肛門／尾及び生殖器周辺の汚れが投与後 2 日目に発現し、投与後 3 日目までに消失した。別の 1 例において軟便が投与後 6～24 時間に発現した後、投与後 2 日目までに消失した。体重では、Elobixibat 投与に関連した変化は認められなかった。解剖検査では、特記すべき所見は認められなかった。

以上の結果から、本試験での Elobixibat の雄マウスにおける最大非致死量は 2000 mg/kg、概略の致死量は 2000 mg/kg より高い投与用量と考えられた。

2.6.6.2.2 ラット単回経口投与毒性試験

〔概要表番号：2.6.7.5、添付資料：4.2.3.1-2（評価）〕

Elobixibat をラットに単回経口投与し、最大非致死量及び概略の致死量を求めると共に、Elobixibat の急性及び遅延性毒性について評価した。本試験は GLP に遵守して実施した。

雌雄各 5 例のラット（Crl:WI（Han））に Elobixibat を単回経口投与した。投与用量は 2000 mg/kg とした。対照群は設定しなかった。投与後 15 日目に生存例を安楽死させた。一般症状観察、体重測定及び解剖検査を実施した。

死亡例は観察されなかった。

一般症状では、雄 5 例及び雌 4 例において肛門／尾及び生殖器周辺の汚れ、並びに雄 5 例において便の硬さの変化（軟便など）が認められた。これらの所見は投与後 6～24 時間で発現し、投与後 2 又は 3 日目までに消失した。体重では、Elobixibat 投与に関連した変化は認められなかった。解剖検査では、特記すべき所見は認められなかった。

以上の結果から、本試験での Elobixibat の雌雄ラットにおける最大非致死量は 2000 mg/kg、概略の致死量は 2000 mg/kg より高い投与用量と考えられた。

2.6.6.2.3 イヌ単回経口投与最大耐量試験

〔概要表番号：2.6.7.5、添付資料：4.2.3.1-3（参考）〕

Elobixibat をイヌに用量漸増法で単回経口投与し、最大耐量を求めると共に、Elobixibat の全身曝露量の情報を得た。本試験は非 GLP 試験として実施した。

雌雄各 2 例のイヌ（ビーグル）に、Elobixibat を、用量漸増法で単回経口投与した。投与用量は 12、25、50、100 及び 200 μmol/kg（それぞれ 8.4、17、35、70 及び 140 mg/kg に相当）とし、各投与後に 48 時間以上の休薬期間を設定した。媒体として 1.0% PVP（Polyvinyl pyrrolidone）、0.2%

SDS（Sodium dodecylsulphate）、5%マンニトール水溶液を用いた。最終投与後 14 日目に生存例を安楽死させた。

一般症状観察、体重、摂餌量、直腸温、心電図、臨床検査（血液学的検査及び血液化学的検査）、トキシコキネティクス、解剖検査及び病理組織学的検査について評価した。

死亡例は観察されなかった。

一般症状観察では、8.4 mg/kg 以上で流涎が認められ、8.4～70 mg/kg で軟便又は下痢が認められた。嘔吐は 35 mg/kg 及び 70 mg/kg で 1/4 例に、140 mg/kg では 2/4 例に認められた。休薬期間中に症状は消失した。血液化学的検査では、投与前と比較して 8.4～140 mg/kg 投与後に、4 例においてトリグリセリドが総じて軽度から中程度の減少を示した。また、3 例においてコレステロールが軽度の減少傾向を示した。

体重、摂餌量、直腸温、心電図、血液学的検査、解剖検査及び病理組織学的検査では Elobixibat 投与に関連した変化は認められなかった。

トキシコキネティクスの評価では、血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は血漿中薬物濃度が低すぎるため、算出できなかった。最高血漿中濃度（C_{max}）に関しては、投与用量に応じた増加は認められなかった。

以上の結果から、最大非致死量は 140 mg/kg、概略の致死量は 140 mg/kg より高い投与用量と考えられた。Elobixibat の低用量域より軟便、下痢、嘔吐などの症状が認められ、症状の程度を考慮すると、最大耐量は 70 mg/kg と考えられた。しかし、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を考慮すると、最大耐量は 140 mg/kg 以上と考えられた。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 マウス 13 週間経口投与毒性試験

〔概要表番号：2.6.7.7.1、添付資料：4.2.3.2-1（評価）〕

Elobixibat をマウスに 13 週間経口投与した際の毒性を検討し、マウスがん原性試験（2.6.6.5.1 項参照）における投与用量選択のための情報を収集した。本試験は GLP に遵守して実施した。

1 群雌雄各 12 例のマウス（Crl:CD1（ICR））に、Elobixibat を 1 日 1 回、13 週間経口投与した。投与用量は、200、500 及び 1500 mg/kg/日とした。なお、高用量群の投与用量については、ICH S1 ガイドラインで設定されているがん原性試験の限界量である 1500 mg/kg/日としたが、投与用量の評価が終了するまでの投与 1 及び 2 日目には 80 mg/kg/日を投与した（以降当該投与群を 1500（80） mg/kg/日群と表記する）。対照群には媒体（Tween 80 を 0.5%添加した 1%メチルセルロース水溶液）を同様に投与した。最終投与の翌日に生存例を安楽死させた。さらに、対照群は雌雄各 3 例、Elobixibat 投与群は雌雄各 18 例のマウスからなるサテライト群を設け、トキシコキネティクス測定（投与 4 及び 13 週目）を実施した。

一般症状観察、体重及び摂餌量測定、血液学的検査、血液化学的検査、解剖検査、臓器重量測定並びに病理組織学的検査を実施した。

毒性試験群において、1500（80） mg/kg/日群の雄 3 例及び雌 1 例並びに 500 mg/kg/日群の雌雄各 1 例について状態悪化のため試験途中で切迫解剖を実施した。これらの動物では立毛、腹部膨満、軟便、泌尿生殖器の汚れ、蒼白、体温低下、活動性低下などの症状が認められた。これらの動物のうち、1500（80） mg/kg/日群の雄 1 例（投与 10 週目）においては、Elobixibat 投与に関連すると考えられる肝臓の病変（重度の肝細胞空胞変性）が認められた。また、1500（80） mg/kg/日群の雄 2 例（投与 4 及び 6 週目）及び 500 mg/kg/日群の雌雄各 1 例（投与 7 週目［雄］及び投与 11 週目［雌］）においては、投与液の逆流によると考えられる気道の病変（鼻炎）が認められた。残りの 1500（80） mg/kg/日群の雌 1 例（投与 4 週目）においては、切迫解剖となった原因は不明であった。

さらに、サテライト群において 1500（80） mg/kg/日群の雄 6 例及び雌 2 例、500 mg/kg/日群の雄 4 例並びに 200 mg/kg/日群の雄 1 例について切迫解剖を実施した。これらの動物のうち、1500（80） mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 1 例、500 mg/kg/日群の雄 2 例については、採血手技と関連した眼球の病変が切迫解剖の原因であった。その他の切迫解剖された動物においては毒性試験群で認められた症状と同様の症状を示した。

生存例においては、一般症状、摂餌量、血液学的検査、臓器重量、解剖検査及び病理組織学的検査で Elobixibat 投与に関連した変化は認められなかった。200 mg/kg/日以上の群において、試験期間を通じ体重増加量が減少した（雄で最大 21%、雌で最大 33%）。血液化学的検査では、200 mg/kg/日以上の群の一部の例において血中のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の上昇がみられた。明らかな変化は 500 mg/kg/日群の雌 2 例においてみられているが、発現頻度と変化の程度に用量依存性はなかった。

トキシコキネティクスの評価では、投与用量に応じた全身曝露量の増加が認められた。200 及び 1500（80） mg/kg/日群の雄に限りわずかな蓄積性が認められたが、その他の群において蓄積性

は認められなかった。明らかな性差は認められなかったが、1500（80） mg/kg/日群においては、わずかに雄のほうが高値であった。なお、対照群について投与後 2 時間に血漿中薬物濃度を測定したところ、すべての血漿試料で定量下限を超える薬物が検出された。コンタミネーションの原因は不明であったが、Elobixibat 投与群と比べて非常に低い血漿中濃度であり、このコンタミネーションは試験結果及びその解釈に悪影響を与えるものではないと考えられた。

以上の結果から、500 及び 1500（80） mg/kg/日では体重増加抑制と一部の動物で血中 AST 及び ALT の上昇が認められ、かつ致死量であると考えられた。死亡及び肝逸脱酵素の増加を考慮すると 500 mg/kg/日以上の投与用量は長期投与には不適切であると考えられた。無毒性量は 200 mg/kg/日と考えられ、この投与用量における投与 13 週目の $AUC_{0\text{-}last}$ は雄で 2170 nmol·h/L、雌で 1770 nmol·h/L であり、C_{max} は雄で 399 nmol/L、雌で 282 nmol/L であった。

2.6.6.3.2 ラット 5 日間経口投与毒性試験

〔概要表番号：2.6.7.6、添付資料：4.2.3.2-2（評価）〕

Elobixibat をラットに 5 日間経口投与した際の腸管に対する影響を検討した。本試験は GLP に遵守して実施した。

1 群 4 例の雌ラット（Alpk:AP$_f$SD）に、Elobixibat を 1 日 1 回、5 日間経口投与した。投与用量は 2.0 及び 200 mg/kg/日とした。対照群には媒体（0.2% SDS、1% PVP 及び 5% マンニトールを添加し水酸化ナトリウムで pH 8 に調整した水）を同様に投与した。また、2.0 mg/kg/日群を 1 群追加して、別の媒体（水酸化ナトリウムを用いて pH 7 に調整した水）で調製した Elobixibat を同様に投与した。最終投与の翌日に生存例を安楽死させた。

一般症状観察、体重測定、解剖検査、病理組織学的検査（回腸、盲腸、結腸及び直腸）及び血漿中濃度測定（投与 5 日目の投与後 1 時間）を実施した。

試験期間中、いずれの投与群においても死亡例は観察されなかった。

一般症状、体重、解剖検査及び病理組織学的検査では Elobixibat 投与に関連した変化はみられず、腸管に対する毒性変化は認められなかった。

血漿中濃度の測定を実施した結果、投与用量に応じた血漿中濃度の増加が認められた。

以上の結果から、最大 200 mg/kg/日の投与用量で 5 日間経口投与したところ、一般症状などの変化はなく、腸管の病理組織学的変化は認められなかった。

2.6.6.3.3 ラット 14 日間経口投与毒性試験

〔概要表番号：2.6.7.6、添付資料：4.2.3.2-3（評価）〕

Elobixibat のラットの 4 週間経口投与毒性試験（2.6.6.3.4 項参照）において対照群の血漿試料にコンタミネーションが認められたため、ラットに同じ投与用量で 14 日間経口投与した際のトキシコキネティクス測定を実施すると共に、対照群の血漿試料のコンタミネーションの有無を確認した。本試験は GLP に遵守して実施した。

1 群雌雄各 6 例のラット（Crl:WI（Han））に、Elobixibat を 1 日 1 回、14 日間経口投与した。投与用量は 3.48、34.8 及び 348 mg/kg/日とした。対照群には媒体（pH 7 に調整した 20%ポリエチレングリコール［PEG］400 水溶液）を同様に投与した。また、対照群に雌雄各 3 例を追加して同一飼育室内の異なる飼育ラックで飼育した。血液試料採取終了後に生存例を安楽死させた。

一般症状観察、体重測定及びトキシコキネティクス測定（投与 1 及び 14 日目）を実施した。

試験期間中、いずれの投与群においても死亡例は観察されなかった。

一般症状では 348 mg/kg/日群の雄 1 例において、投与 8 日目に立毛が観察されたが、翌日には消失した。また、投与 8 日目に体重の減少も認められたが、投与 12 日目には体重の増加がみられた。

トキシコキネティクスの評価では、投与用量に応じた全身曝露量の増加が認められたが、蓄積性及び性差は認められなかった。また、対照群の血漿試料のコンタミネーションはみられなかった。

以上の結果から、本試験では血漿試料のコンタミネーションはなく、ラットの 4 週間経口投与毒性試験をサポートするトキシコキネティクス情報を得ることができた。

2.6.6.3.4　ラット 4 週間経口投与毒性試験及び 5 週間回復性試験

〔概要表番号：2.6.7.7.2、添付資料：4.2.3.2-4（評価）〕

Elobixibat をラットに 4 週間経口投与した際の毒性を検討すると共に、投与終了後 5 週間休薬させた際の回復性についても検討した。本試験は GLP に遵守して実施した。

1 群雌雄各 10 例のラット（Crl:WI（Han））に、Elobixibat を 1 日 1 回、4 週間経口投与した。投与用量は 3.48、34.8 及び 348 mg/kg/日とした。対照群には媒体（pH 7.5 に調整した 20% PEG400 水溶液）を同様に投与した。対照群及び 348 mg/kg/日群については回復群（雌雄各 5 例/群）を設定し、投与終了後 5 週間観察して回復性を評価した。最終投与の翌日又は休薬期間終了後に生存例を安楽死させた。さらに、Elobixibat 投与群には雌雄各 12 例のラットからなるサテライト群を設け、トキシコキネティクス測定（投与 1 及び 28 日目）を実施した。また、Elobixibat 曝露の有無を確認するために、毒性試験群の対照群について投与 2 及び 17 日目の投与後約 1 時間にトキシコキネティクス測定を実施した。

一般症状観察、体重、摂餌量及び摂水量測定、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、解剖検査、臓器重量測定並びに病理組織学的検査を実施した。

試験期間中、いずれの投与群においても死亡例は観察されなかった。

一般症状、体重、摂餌量、摂水量、眼科学的検査、血液化学的検査、臓器重量、解剖検査及び病理組織学的検査では Elobixibat 投与に関連した変化はみられなかった。血液学的検査では、348 mg/kg/日群の雌において活性化部分トロンボプラスチン時間が短縮したが、雄において変化は認められず、また、雌雄のプロトロンビン時間に変化はなかった。この変化の毒性学的意義は乏しく、13 及び 26 週間経口投与毒性試験の 350 mg/kg/日で再現していないことから、偶発的変化と考えられた。また、尿検査では、348 mg/kg/日群の雌雄において投与 21 又は 22 日目に尿量の減少及び尿比重の増加が認められた。これらの変化は、摂水量の低下や血液化学的検査値の変動を伴っておらず、腎重量の変化及び腎臓の病理組織学的変化を伴わないことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。これらの変化は回復期間終了時には消失し、対照群と同等の値を示した。

投与 17 日目に対照群の血漿試料を測定したところ、すべての試料で定量下限を超えて Elobixibat が検出されたため、トキシコキネティクス評価は実施しなかった。なお、コンタミネーションは試料採取後に発生したと考えられた。同じ投与用量で 14 日間経口投与した際のトキシコキネティ

クスの評価では、投与用量に応じた全身曝露量の増加が認められたが、蓄積性及び性差は認められなかった（2.6.6.3.3 項参照）。

以上の結果から、無毒性量は 348 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.3.5　ラット 13 週間経口投与毒性試験

〔概要表番号：2.6.7.7.3、添付資料：4.2.3.2-5（評価）〕

Elobixibat をラットに 13 週間経口投与した際の毒性を検討した。本試験は GLP に遵守して実施した。

1 群雌雄各 10 例のラット（Crl:WI（Han））に、Elobixibat を 1 日 1 回、13 週間経口投与した。投与用量は 3.5、35 及び 350 mg/kg/日とした。対照群には媒体（Tween 80 を 0.5%添加した 1%メチルセルロース水溶液）を同様に投与した。最終投与の翌日に生存例を安楽死させた。さらに、対照群は雌雄各 3 例、その他の群は雌雄各 9 例のラットからなるサテライト群を設け、トキシコキネティクス測定（投与 1 日及び 12 週目）を実施した。

一般症状観察、体重及び摂餌量測定、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、解剖検査、臓器重量測定並びに病理組織学的検査を実施した。

試験期間中、いずれの投与群においても死亡例は観察されなかった。

眼科学的検査、血液学的検査及び解剖検査では Elobixibat 投与に関連した変化はみられなかった。一般症状では、350 mg/kg/日群において流涎がみられた。流涎は、投与後よりも検査時のハンドリング中に顕著であった。流涎について、投与あるいはハンドリング実施後に散発的にみられていることから、自律神経系への影響によるものではなく、投与手技あるいはハンドリングに関連して発現したものであり、毒性学的意義は乏しいと考えられた。体重では、350 mg/kg/日群の雄において、体重増加量が減少傾向を示し、摂餌量も投与開始後 2 週間まで減少傾向を示した。摂餌量は 350 mg/kg/日群の雌においても減少傾向を示した。しかし、雌雄ともに体重増加量の変化は統計学的に有意な変化ではなく、摂餌量の減少傾向も体重に対する影響はなかったことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。血液化学的検査では、350 mg/kg/日群の雄において、グロブリン量が減少を、A/G 比が増加を示した。同様の変化は、雌で認められておらず、同じ用量で実施したラット 26 週間経口投与毒性試験で回復性がみられたことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。尿検査（一夜尿）では、350 mg/kg/日群の雄において尿比重の増加、尿量の減少及び pH の低下がみられた。これらの動物ではたん白及びケトン体の高値並びにシュウ酸カルシウム結晶の発生頻度の増加がみられるとともに、色調も暗黄色を呈したが、これらは尿量の減少に伴う二次的な変化である可能性も考えられた。雌においても同様の傾向がみられるとともに、リン酸結晶の発生頻度及び潜血の頻度増加が確認された。しかし、pH の低下及びシュウ酸カルシウム結晶の発生頻度の増加はみられなかった。

以上のとおり、尿検査では尿比重の増加、尿量の減少あるいは pH の低下が認められたが、血液濃縮はなく、腎重量及び腎臓の病理組織学的検査において変化は認められず、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

臓器重量では、350 mg/kg/日群の雌において心重量の減少が認められたが、心臓の病理組織学的検査では変化は認められなかった。また、病理組織学的検査では、350 mg/kg/日群の雌において脾臓髄外造血のグレードの軽度の低下が観察されたが、血液学的検査において変化は認められなか

った。雄では同様の変化は認められておらず、同じ用量で実施したラット 26 週間経口投与毒性試験で同様の変化はみられず、再現性がみられていないことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

トキシコキネティクスの評価では、投与用量に応じた全身曝露量の増加が認められたが、蓄積性は認められなかった。すべての投与用量において、雌よりも雄で全身曝露量はわずかに高かった。

以上の結果から、無毒性量は 350 mg/kg/日と考えられた。この投与用量における投与 12 週目の 0 時間から定量可能な最終時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}last}$）は雄で 2900 nmol·h/L、雌で 2200 nmol·h/L であり、C_{max} は雄で 523 nmol/L、雌で 302 nmol/L であった。

2.6.6.3.6　ラット 26 週間経口投与毒性試験

〔概要表番号：2.6.7.7.4、添付資料：4.2.3.2-6（評価）〕

Elobixibat をラットに 26 週間経口投与した際の毒性を検討した。本試験は GLP に遵守して実施した。

1 群雌雄各 15 例のラット（Crl:WI（Han））に、Elobixibat を 1 日 1 回、26 週間経口投与した。投与用量は 3.5、35 及び 350 mg/kg/日とした。対照群には媒体（Tween 80 を 0.5%添加した 1%メチルセルロース水溶液）を同様に投与した。最終投与の翌日に生存例を安楽死させた。さらに、対照群は雌雄各 3 例、その他の群は雌雄各 9 例のラットからなるサテライト群を設け、トキシコキネティクス測定（投与 4 及び 26 週目）を実施した。

一般症状観察、体重及び摂餌量測定、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、解剖検査、臓器重量測定並びに病理組織学的検査を実施した。

試験期間中、35 mg/kg/日群の雌 1 例について投与 18 週目に切迫解剖を実施した。また、3.5 mg/kg/日群の雌 1 例が投与 18 週目に、350 mg/kg/日群の雄 1 例が投与 22 週目に死亡した。いずれの動物も試験操作による死亡であり、Elobixibat 投与との関連はなかった。

眼科学的検査、血液学的検査、臓器重量、解剖検査及び病理組織学的検査では Elobixibat 投与に関連した変化はみられなかった。一般症状では、35 及び 350 mg/kg/日群の雄において、脱毛を呈する動物数が増加傾向を示した。この所見と Elobixibat 投与との関連性は不明であるため、毒性所見ではないと考えられた。体重では、350 mg/kg/日群の雄において、体重増加量が投与期間前半の 13 週間に低値を示したが、投与期間後半には対照群と同様に増加を示し、投与期間を通じてみた場合には対照群よりも 7%低値であった。摂餌量では、350 mg/kg/日群の雄において、およそ投与 8 週目以降に減少傾向を示した。軽微な変化であり、投与期間後半では回復傾向もみられていることから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。血液化学的検査では、3.5 mg/kg/日以上の群の雌において、AST の上昇が投与 13 週目では一部の動物に、投与 26 週目では大半の動物にみられた。ALT についても同様の傾向が主に 350 mg/kg/日群の雌において投与 26 週目にみられた。AST 及び ALT の上昇は Elobixibat 投与と関連していると考えられるが、病理組織学的変化を伴っていないことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。また、350 mg/kg/日群において、血中の無機リンが投与 13 及び 26 週目に増加した。この変化は一貫して認められていることから Elobixibat 投与と関連している可能性は否定できないが、病理組織学的変化又は関連するパラメータの変化を伴っていないことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。尿検査では、350 mg/kg/日群において、

投与 12 週目に投与後 6 時間の尿を検査したところ、尿量の減少、尿比重の増加が認められたが、投与 14 週目に対照群及び 350 mg/kg/日群の雌について一夜尿を検査したところ、尿量及び尿比重に差はなかった。投与 25 週目に一夜尿を検査したところ、350 mg/kg/日群の雄において尿量の減少傾向及び尿比重の増加が認められた。すなわち、尿量は投与直後に採取した尿で明らかに減少したが、一夜尿では明らかな差は認められず、尿排泄の抑制は投与後一過性であることが示唆された。また、腎重量の変化及び腎臓の病理組織学的変化を伴わないことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

トキシコキネティクスの評価では、投与用量に応じた全身曝露量の増加が認められたが、蓄積性及び性差は認められなかった。

以上の結果から、無毒性量は 350 mg/kg/日と考えられ、この投与用量における投与 26 週目の $AUC_{0\text{-}last}$ は雄で 1510 nmol·h/L、雌で 1400 nmol·h/L であり、C_{max} は雄で 171 nmol/L、雌で 218 nmol/L であった。

2.6.6.3.7　イヌ 7 日間経口投与毒性試験

〔概要表番号：2.6.7.6、添付資料：4.2.3.2-7（評価）〕

4 週間経口投与毒性試験の投与用量設定の参考とするために、Elobixibat をイヌに 7 日間経口投与した際の毒性を検討した。本試験は GLP に遵守して実施した。

1 群雌雄各 2 例のビーグル犬に、Elobixibat を 1 日 1 回、7 日間経口投与した。投与用量は 35 及び 70 mg/kg/日とした。対照群には媒体（pH 8.5 に調整した 20% PEG400 水溶液）を同様に投与した。最終投与の翌日に生存例を安楽死させた。

一般症状観察、体重及び摂餌量測定、心電図検査、直腸温測定、血液学的検査、血液化学的検査、解剖検査、病理組織学的検査並びにトキシコキネティクス測定（投与 1 及び 7 日目）を実施した。

試験期間中、いずれの投与群においても死亡例は認められなかった。

体重、摂餌量、心電図検査、直腸温、血液学的検査、解剖検査及び病理組織学的検査では、Elobixibat 投与に関連した変化は認められなかった。一般症状では、35 及び 70 mg/kg/日群において軽度（1～4 回）の嘔吐の他、軟便及び下痢などの消化管症状が認められた。これらの症状の発現頻度は投与用量に依存して増加した。軟便や下痢は Elobixibat の薬理学的作用によるものであり、消化管における局所的な作用であると考えられた。血液化学的検査では、トリグリセリドの軽度の低下が雄では 35 及び 70 mg/kg/日群において、雌では 70 mg/kg/日群において認められ、これは胆汁酸増加による脂質代謝への影響に関連する変化と考えられた。また、70 mg/kg/日群の雌においてコレステロールの軽度の低下が認められ、これは Elobixibat の薬理学的作用である胆汁酸再吸収阻害作用に関連する変化と考えられた。

トキシコキネティクスの評価では、投与用量に応じた全身曝露量の増加はみられなかった。

以上の結果から、最大 70 mg/kg/日の投与用量で 7 日間経口投与したところ、軽度の嘔吐が認められたが、良好な忍容性が認められた。

2.6.6.3.8　イヌ 4 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

〔概要表番号：2.6.7.7.5、添付資料：4.2.3.2-8（評価）〕

Elobixibat をイヌに 4 週間経口投与した際の毒性を検討すると共に、投与終了後 4 週間休薬させた際の回復性についても検討した。本試験は GLP に遵守して実施した。

1 群雌雄各 3 例のビーグル犬に、Elobixibat を 1 日 1 回、4 週間経口投与した。投与用量は 3.48、17.4 及び 139.2 mg/kg/日とした。対照群には媒体（pH 7.0 に調整した 20% PEG400 水溶液）を同様に投与した。さらに、対照群及び 139.2 mg/kg/日群については回復群（雌雄各 3 例/群）を設定し、投与終了後 4 週間観察して回復性を評価した。最終投与の翌日又は休薬期間終了後に生存例を安楽死させた。

一般症状観察、体重及び摂餌量測定、眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、解剖検査、臓器重量測定、病理組織学的検査並びにトキシコキネティクス測定（投与 1 及び 26 日目）を実施した。

試験期間中、いずれの投与群においても死亡例は観察されなかった。

体重、摂餌量、心電図検査、眼科学的検査、血液学的検査、尿検査、臓器重量、解剖検査及び病理組織学的検査では Elobixibat 投与に関連した変化はみられなかった。一般症状では、139.2 mg/kg/日群において嘔吐が多く認められ、17.4 及び 139.2 mg/kg/日群において軟便又は液状便が継続して認められた。なお、これらの症状によって体重及び摂餌量が影響を受けることはなかった。血液化学的検査では、17.4 mg/kg/日群の雄及び 139.2 mg/kg/日群の雌雄において、トリグリセリドの低下が認められたが、胆汁酸増加による脂質代謝への影響に関連する変化と考えられた。休薬期間中には、嘔吐や便の性状に異常は認められなかった。

投与 26 日目の投与前の血漿試料を測定したところ、多数の試料で定量下限を超えて Elobixibat が検出された。また、投与 1 及び 26 日目に対照群の血漿試料を測定したところ、大多数の試料で定量下限を超えて Elobixibat が検出された。このため、トキシコキネティクス評価は実施しなかった。なお、コンタミネーションは試料採取後に発生したと考えられた。ほぼ同じ投与用量で 13 週間経口投与した際のトキシコキネティクスの評価では、投与用量に応じた全身曝露量の増加が認められたが、蓄積性及び性差は認められなかった（2.6.6.3.9 項参照）。

以上の結果から、軟便及び液状便は Elobixibat の薬理学的作用によるものと考えられ、139.2 mg/kg/日で嘔吐が認められたことから、無毒性量は 17.4 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.3.9　イヌ 13 週間経口投与毒性試験

〔概要表番号：2.6.7.7.6、添付資料：4.2.3.2-9（評価）〕

Elobixibat をイヌに 13 週間経口投与した際の毒性を検討した。本試験は GLP に遵守して実施した。

1 群雌雄各 4 例のビーグル犬に、Elobixibat を 1 日 1 回、13 週間経口投与した。投与用量は 3.5、17.5 及び 140 mg/kg/日とした。対照群には媒体（Tween 80 を 0.5%添加した 1%メチルセルロース水溶液）を同様に投与した。最終投与の翌日に生存例を安楽死させた。

一般症状観察、体重及び摂餌量測定、眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、解剖検査、臓器重量測定、病理組織学的検査並びにトキシコキネティクス測定（投与 1 日及び 13 週目）を実施した。

試験期間中、いずれの投与群においても死亡例は観察されなかった。

体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、尿検査、解剖検査及び病理組織学的検査では Elobixibat 投与による影響は認められなかった。一般症状では、3.5 mg/kg/日以上の群において投与期間を通じて液状便が観察され、投与用量が高くなると発生頻度が増加した。なお、液状便の発生頻度は試験の後期で低下した。また、嘔吐が主に 140 mg/kg/日群の雌 2 例において頻回に認められ、試験の初期では投与後複数回認められたが、試験の後期では回数が減少した。140 mg/kg/日群の雌において認められた嘔吐に関しては、摂餌量、体重増加量又は動物の全身的な状態への影響はみられなかったものの、頻回であったため、毒性変化と考えられた。血液学的検査では、140 mg/kg/日群において、赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビンが減少傾向を示したが、統計学的に有意な差ではなく、これらと関連した網赤血球の変動は認められなかったため、毒性学的意義は乏しいと考えられた。血液化学的検査では、140 mg/kg/日群においてコレステロールが低下したが、Elobixibat の薬理学的作用に伴う胆汁酸産生亢進による肝臓でのコレステロール消費増加に関連する変化と考えられた。臓器重量では 140 mg/kg/日群の雌において肝重量（最終体重で調整した重量）の増加が認められたが、雄で同様な変動はみられておらず、また、解剖学的及び病理組織学的変化を伴っていなかったため、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

トキシコキネティクスの評価では、投与用量に応じた全身曝露量の増加が認められたが、蓄積性及び性差は認められなかった。

以上の結果から、3.5、17.5 及び 140 mg/kg/日群において Elobixibat の薬理学的作用によると考えられる液状便が認められ、また、140 mg/kg/日群の雌において嘔吐が認められた。無毒性量は雄では 140 mg/kg/日、雌では 140 mg/kg/日で嘔吐の頻度が増加したことから 17.5 mg/kg/日と考えられた。これらの投与用量における投与 13 週目の $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} は、雄ではそれぞれ 520 nmol·h/L 及び 113 nmol/L、雌では 118 nmol·h/L 及び 34.3 nmol/L であった。

2.6.6.3.10　イヌ 52 週間経口投与毒性試験

〔概要表番号：2.6.7.7.7、添付資料：4.2.3.2-10（評価）〕

Elobixibat をイヌに 52 週間経口投与した際の毒性を検討した。本試験は GLP に遵守して実施した。

1 群雌雄各 4 例のビーグル犬に、Elobixibat を 1 日 1 回、52 週間経口投与した。投与用量は 3.5、17.5 及び 140 mg/kg/日とした。なお、動物の状態が悪化したため、雌の 140 mg/kg/日群については、投与 29 週目から 70 mg/kg/日に減じて投与を継続した（140（70） mg/kg/日群と表記）。対照群には媒体（Tween 80 を 0.5%添加した 1%メチルセルロース水溶液）を同様に投与した。最終投与の翌日に生存例を安楽死させた。

一般症状観察、体重及び摂餌量測定、心電図検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、解剖検査、臓器重量測定、病理組織学的検査並びにトキシコキネティクス測定（投与 4 及び 52 週目、140 mg/kg/日群の雌では投与 29 週目の投与用量変更前に追加）を実施した。

試験期間中、いずれの投与群においても死亡例は観察されなかった。

体重、摂餌量、心電図検査、眼科学的検査、尿検査及び臓器重量では Elobixibat 投与に関連した変化は認められなかった。一般症状では、軟便又は液状便が、140 mg/kg/日群の全例において第 1 週目に観察され、17.5 mg/kg/日群の一部の例において低頻度で認められた。その後、軟便又は液状便の発生頻度は減少し、約 5 週間後には一部の動物に限って認められるだけとなり、その後は

少数例において散発的に認められた。その他、Elobixibat 投与に関連した変化として、140（70） mg/kg/日群の雌において皮膚の発赤、びらん、外傷及び薄毛が認められた。1 例においては投与開始時から皮膚の発赤及び軽度の薄毛が認められていたが、投与を継続すると程度が強くなった。また、投与期間中に 140（70） mg/kg/日群の他の雌 3 例中 2 例において同様の変化が認められた。投与 14 週目以降では 140（70） mg/kg/日群の雌全例においてびらん及び外傷が認められた。血液学的検査では、140（70） mg/kg/日群の雌においてヘモグロビン、赤血球数及びヘマトクリットの減少が認められた。血液化学的検査では、140（70） mg/kg/日群の雌において総たん白及びグロブリンの増加傾向並びに A/G 比の減少傾向が認められた。血液学的検査及び血液化学的検査で認められた変化は、主に毛包虫症に関連した一般症状の変化が最初に認められた 1 例における顕著な変化によるものであり、慢性炎症に関連した変化と考えられた。病理組織学的検査では、140（70） mg/kg/日群の雌において毛包虫寄生による毛嚢炎（毛包虫症）が認められた。

トキシコキネティクスの評価では、投与用量に応じた全身曝露量の増加が認められたが、蓄積性及び性差は認められなかった。

以上の結果から、Elobixibat をビーグル犬に 0、3.5、17.5 及び 140 mg/kg/日の投与用量で経口投与したところ、主に高用量群において Elobixibat の薬理学的作用によると考えられる軟便と液状便がみられたが、全般的には良好な忍容性が認められた。140 mg/kg/日群の雌においては毛包虫を抑えることができず、毛包虫寄生、皮膚の発赤、脱毛、びらん、外傷及び薄毛が認められ、臨床病理項目の変化につながったと考えられたが、投与用量を 70 mg/kg/日に減じてからはこれらの所見は安定したと考えられた。140（70） mg/kg/日群の雌で免疫抑制を示唆する変化（胸腺、リンパ組織への影響）は認められず、毛包虫症の顕在化の機序は不明であるが、認められた皮膚の変化（発赤、びらん、外傷及び薄毛）は、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である可能性が考えられた。140 mg/kg/日の雄では毛包虫症は認められなかった。これらのことから、無毒性量は雄では 140 mg/kg/日、雌では 17.5 mg/kg/日と考えられた。無毒性量における投与 52 週目の $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} は、雄ではそれぞれ 350 nmol·h/L 及び 103 nmol/L、雌では 209 nmol·h/L 及び 77.4 nmol/L であった。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1 *In vitro* 試験

2.6.6.4.1.1 細菌を用いる復帰突然変異試験

〔概要表番号：2.6.7.8.1、添付資料：4.2.3.3.1-1（評価）〕

Elobixibat の細菌を用いる復帰突然変異試験を実施した。本試験は GLP に遵守して実施した。

ネズミチフス菌（TA1535、TA100、TA102、TA98 及び TA1537）を用いて、プレート法及びプレインキュベーション法により遺伝子突然変異試験を実施した。プレート法及びプレインキュベーション法共に、代謝活性化系の非存在下（－S9 mix 法）及び代謝活性化系の存在下（＋S9 mix 法）で評価した。用量は、プレート法では 48.6～4860 μg/プレート、プレインキュベーション法では 49.6～5020 μg/プレートとした。陰性対照及び媒体にはジメチルスルホキシド（DMSO）を用いた。

すべての菌株において、生育阻害は認められなかった。また、陰性対照と比較し、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上の結果から、Elobixibat は代謝活性化系の有無にかかわらず、ネズミチフス菌に対する遺伝子突然変異誘発性がないものと考えられた。

2.6.6.4.1.2 マウスリンフォーマ TK 試験

〔概要表番号：2.6.7.8.2、添付資料：4.2.3.3.1-2（評価）〕

Elobixibat のマウスリンフォーマ TK 試験を実施した。本試験は GLP に遵守して実施した。

マウスリンパ腫 L5178Y 細胞を用いて、マイクロウェル法により遺伝子突然変異試験を実施した。Elobixibat を 3 時間曝露させる短時間処理法では－S9 mix 法及び＋S9 mix 法の両方について、Elobixibat を 24 時間曝露させる連続処理法では－S9 mix 法で評価した。用量は、短時間処理法では 27.8～29.2 μg/mL（－S9 mix 法）及び 76.0～90.5 μg/mL（＋S9 mix 法）、連続処理法では 31.3～45.2 μg/mL（－S9 mix 法）とした。なお、短時間処理法（－S9 mix 法）では毒性が強く認められたため、20.9～27.9 μg/mL で再試験した。陰性対照及び媒体には DMSO を用いた。

短時間処理法及び連続処理法において、突然変異頻度の上昇は認められなかった。

以上の結果から、Elobixibat は代謝活性化系の有無及び処理時間の長短にかかわらず、マウスリンパ腫 L5178Y 細胞に対する遺伝子突然変異誘発性がないものと考えられた。

2.6.6.4.2 *In vivo* 試験

2.6.6.4.2.1 ラット経口投与による骨髄小核試験

〔概要表番号：2.6.7.9.1、添付資料：4.2.3.3.2-1（評価）〕

Elobixibat のラットにおける骨髄小核試験を実施した。本試験は GLP に遵守して実施した。

1 群 6 例の雄ラット（HsdHan:WIST）に Elobixibat を 1 日 1 回、2 日間経口投与した。投与用量は 2000 mg/kg/日とした。陰性対照群には媒体（Tween 80 を 0.5%添加した 1%メチルセルロース水溶液）を同様に投与した。最終投与後約 24 時間に骨髄細胞を採取し、小核を有する幼若赤血球の出現数及び出現頻度を評価した。また、骨髄細胞の増殖抑制の指標として、全赤血球に対する幼若赤血球の出現頻度を評価した。さらに、陰性対照群及び 2000 mg/kg/日群共に雄 3 例のラット

からなるサテライト群を設け、トキシコキネティクス測定（最終投与後約 1 及び 2 時間）を実施した。

2000 mg/kg/日群における小核を有する幼若赤血球の出現数及び出現頻度は、陰性対照群の値と同等であり、統計学的有意差は認められなかった。また、2000 mg/kg/日群における全赤血球に対する幼若赤血球の出現頻度は、陰性対照群の値と類似しており、骨髄毒性は認められなかった。

トキシコキネティクスの評価では、2000 mg/kg/日群の 3 例共に投与後 1 時間でより高い血漿中薬物濃度（個別値で 936 nmol/L 以上）が認められ、全身曝露が確認された。陰性対照群ではすべての試料で定量下限未満であった。

以上の結果から、Elobixibat は雄ラット骨髄細胞に対する小核誘発性がないものと考えられた。

2.6.6.5 がん原性試験

2.6.6.5.1 マウス経口投与がん原性試験

〔概要表番号：2.6.7.10.1、添付資料：4.2.3.4.1-1（評価）〕

Elobixibat をマウスに 104 週間経口投与した際のがん原性を検討した。本試験は GLP に遵守して実施した。

1 群雌雄各 51 例のマウス（Crl:CD1（ICR））に、Elobixibat を 1 日 1 回、104 週間経口投与した。投与用量は 25、75 及び 200 mg/kg/日とした。対照群を 2 群設定し、1 群には精製水を、他の 1 群には媒体（Tween 80 を 0.5%添加した 1%メチルセルロース水溶液）を同様に投与した。雄では投与 105 週目、雌では投与 93 週目に生存例を安楽死させた。さらに、媒体対照群は雌雄各 6 例、Elobixibat 投与群は雌雄各 21 例のマウスからなるサテライト群を設け、トキシコキネティクス測定（投与 1 日、26 週及び 52 週目）を実施した。

一般症状観察、体重及び摂餌量測定、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、解剖検査並びに病理組織学的検査を実施した。

投与期間中に 282 例が死亡又は切迫解剖された。75 及び 200 mg/kg/日群の雄においては、それぞれ投与 11 週及び 8 週目以降に死亡例が認められ、特に 200 mg/kg/日群においては、鼻腔の変化及び腸管の膨満が認められた。鼻腔の変化は組織学的には鼻炎として認められ、鼻炎が気道閉塞、さらには腸管膨満を引き起こしたものと推測された。これらの所見は投与液の粘度及び投与手法に関連した変化であり、Elobixibat の毒性に直接関連しないものと考えられた。75 及び 200 mg/kg/日群の雄においては、死亡例が多数認められたため、投与 25 週目以降、投与用量をそれぞれ 50 及び 125 mg/kg/日に減量した（75（50）及び 200（125）mg/kg/日群と表記）。また、200（125）mg/kg/日群の雄においては生存例が 20 例となったため、投与 89 週目で投与を中止して投与 105 週目に終末解剖した。精製水対照群の雌においては生存例が 20 例となったため、投与 92 週目で投与を中止し、雌の全群を投与 93 週目に終末解剖した。

死亡又は切迫解剖動物は対照群を含めた全群で偏りなく認められ、死亡又は切迫解剖の原因として Elobixibat 投与の関連が示唆される所見は認められなかった。

一般症状、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査及び尿検査では Elobixibat 投与に関連した変化はみられなかった。

体重では、75 及び 200 mg/kg/日群の雄、25、75 及び 200 mg/kg/日群の雌において、主に最初の 13 週間の体重増加量が媒体対照群と比較して減少を示した。しかし、概して精製水対照群と同様の体重増加量を示しており、投与 92 週目までの体重増加量はいずれの群でも同様であった。なお、雄においては、投与 92～104 週目までの間に、一貫性のない体重変動がみられ、対照群を含む全群において軽微な群平均体重の減少が認められたが、動物が老齢期となったことに関連した可能性が高いと考えられた。骨髄検査で形態学的異常がみられたが、発生頻度は非常に低く、特徴的な所見はみられなかったことから、偶発的変化と考えられた。

解剖検査では、200（125） mg/kg/日群の雄の少数例の途中死亡例において、胃、十二指腸、空腸、盲腸及び結腸の膨満が認められた。病理組織学的検査では、Elobixibat 投与群の動物において、腫瘍の形態又は発生頻度からがん原性を示唆するような腫瘍性病変は認められなかった。非腫瘍

性病変として、75 及び 200 mg/kg/日群の雌で鼻炎を示した動物がわずかに多かったが、用量依存的ではなかった。この他に、Elobixibat 投与に関連した非腫瘍性病変は認められなかった。

トキシコキネティクスの評価では、投与用量に応じた全身曝露量の増加が認められたが、明らかな蓄積性は認められなかった。投与 1 日目では 25 mg/kg/日以上の群の雌において AUC が雄よりも高値を示したが、C_{max} は低値か同等であった。投与 26 及び 52 週目では、25 mg/kg/日群において明らかな性差は認められなかった。

以上の結果から、雄では 200（125）mg/kg/日、雌では 200 mg/kg/日までがん原性は認められず、これらの投与用量における投与 52 週目の $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} は、雄ではそれぞれ 1190 nmol·h/L 及び 389 nmol/L、雌では 1250 nmol·h/L 及び 158 nmol/L であった。

2.6.6.5.2　ラット経口投与がん原性試験

〔概要表番号：2.6.7.10.2、添付資料：4.2.3.4.1-2（評価）〕

Elobixibat をラットに 104 週間経口投与した際のがん原性を検討した。本試験は GLP に遵守して実施した。

1 群雌雄各 50 例のラット（Crl:WI（Han））に、Elobixibat を 1 日 1 回、104 週間経口投与した。投与用量は 35、100 及び 285 mg/kg/日とした。対照群を 2 群設定し、1 群には精製水を、他の 1 群には媒体（Tween 80 を 0.5%添加した 1%メチルセルロース水溶液）を同様に投与した。雄では投与 105 週目、雌では投与 106 週目に生存例を安楽死させた。さらに、媒体対照群は雌雄各 3 例、Elobixibat 投与群は雌雄各 9 例のラットからなるサテライト群を設け、トキシコキネティクス測定（投与 26 及び 52 週目）を実施した。

一般症状観察、体重及び摂餌量測定、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、解剖検査並びに病理組織学的検査を実施した。

死亡又は切迫解剖例数、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査及び解剖検査では Elobixibat 投与に関連した変化はみられなかった。

試験期間中に 134 例が死亡又は切迫解剖されたが、Elobixibat 投与に関連した死亡又は切迫解剖例数の増加は認められず、Elobixibat 投与に起因した死亡は認められなかった。

一般症状では、285 mg/kg/日群の雌雄において流涎が認められたが、発生頻度は低かったため、毒性変化とは考えられなかった。体重では、285 mg/kg/日群の雄、35、100 及び 285 mg/kg/日群の雌において投与終了時に体重増加量が減少した（それぞれ、媒体対照群に比べて、−7.9%、−12.5%、−12.6%及び−23.6%）。血液化学的検査では、35 mg/kg/日以上の群の雌雄において、血清総ビリルビンの中等度の減少が認められたが、Elobixibat の薬理学的作用に関連した変化と考えられた。尿検査では、285 mg/kg/日群の雌雄において尿量の軽度の減少及び尿比重の軽度の増加が認められた。また、285 mg/kg/日群において尿中のシュウ酸カルシウム結晶（雄）及びリン酸結晶（雌）の発生頻度とグレードの上昇が認められた。

病理組織学的検査では、Elobixibat 投与群の動物において、腫瘍の形態又は発生頻度からがん原性を示唆するような腫瘍性病変はみられなかった。なお、285 mg/kg/日群の雄において、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当該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。以下に下垂体腫瘍の発生動物数を示す（表 2.6.6-2）。

表 2.6.6-2　下垂体腫瘍の発生動物数

投与用量（mg/kg/日）	雄					雌				
	0	0	35	100	285	0	0	35	100	285
評価動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
下垂体腫瘍が認められ、死因と考えられた動物数	4	7	4	4	11	10	4	5	5	3
下垂体腫瘍が認められたが、死因と考えられなかった動物数	16	10	10	13	12	19	22	27	22	31
下垂体腫瘍が認められたが、死因か否か不明であった動物数	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
下垂体腫瘍が認められた動物数	20	17	14	18	23	29	26	32	27	34

下垂体腫瘍が死因か否か不明な例を、死因と考えた場合と死因と考えなかった場合の trend test の結果はそれぞれ p=0.0304 及び p=0.0289 であった。下垂体腫瘍は自然発生性に認められる（common tumour type）ため、0.005 水準で判断すると（FDA ガイドライン）、用量依存性は認められなかった。

非腫瘍性病変として、35 mg/kg/日以上の群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。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。

トキシコキネティクスの評価では、概して、35 及び 100 mg/kg/日の間では投与用量に応じた全身曝露量の増加が認められ、100 及び 285 mg/kg/日の間では投与用量比以上の割合で全身曝露量の増加が認められた。35 mg/kg/日群の雌において AUC が増加したことを除いて、蓄積性及び性差は認められなかった。

以上の結果から、285 mg/kg/日までがん原性は認められず、この投与用量における投与 52 週目の $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} は、雄ではそれぞれ 2500 nmol·h/L 及び 386 nmol/L、雌では 1870 nmol·h/L 及び 341 nmol/L であった。

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラット受胎能及び胚･胎児発生に関する経口投与試験で記載した（2.6.6.6.2.2 項参照）。

2.6.6.6.2　胚・胎児発生に関する試験

2.6.6.6.2.1　ラット胚･胎児発生に関する経口投与予備試験（用量設定試験）

〔概要表番号：2.6.7.11、添付資料：4.2.3.5.2-1（評価）〕

Elobixibat を妊娠雌ラットに経口投与した際の胚・胎児発生に対する影響を予備的に検討し、ラットの受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（2.6.6.6.2.2 項参照）における投与用量選択のための情報を収集した。本試験は GLP に遵守して実施した。

1 群 7 例の雌ラット（HsdHan:WIST）に、Elobixibat を妊娠 6～17 日まで、1 日 1 回経口投与した。投与用量は 175、350 及び 1000 mg/kg/日とした。対照群には媒体（Tween 80 を 0.5%添加した 1%メチルセルロース水溶液）を同様に投与した。動物は妊娠 20 日に安楽死させた。

一般症状観察、体重及び摂餌量測定、トキシコキネティクス測定（妊娠 6 及び 17 日）、解剖検査、卵巣及び子宮内の検査並びに胎児の検査を実施した。

母動物に対する影響では、いずれの群においても死亡例は観察されず、一般症状、体重増加量、摂餌量、妊娠子宮重量及び解剖検査に Elobixibat 投与と関連した変化は認められなかった。また、黄体数、着床数及び着床前死亡率にも Elobixibat 投与と関連した変化は認められなかった。トキシコキネティクスの評価では、投与用量に応じた全身曝露量の増加が認められた。

胚・胎児発生に対する影響では、母動物当たりの平均生存胎児数、着床後死亡率、性比、胎盤重量及び胎児体重に Elobixibat 投与と関連した変化は認められなかった。また、Elobixibat 投与による胎児外表異常は認められなかった。

以上の結果から、妊娠ラットに Elobixibat を投与しても、1000 mg/kg/日まで母動物及び胎児に影響は認められなかった。この投与用量における妊娠 17 日の母動物の $AUC_{0\text{-}last}$ は 1950 nmol·h/L、C_{max} は 344 nmol/L であった。

2.6.6.6.2.2　ラット受胎能及び胚･胎児発生に関する経口投与試験

〔概要表番号：2.6.7.13.1、添付資料：4.2.3.5.2-2（評価）〕

Elobixibat を雌雄ラットに経口投与した際の受胎能及び胚・胎児発生に対する影響を検討した。本試験は GLP に遵守して実施した。

1 群雌雄各 22 例のラット（Crl:WI（Han））に、Elobixibat を交配前 2 週間及び交配期間を経て、雄には解剖検査前日まで、雌には妊娠 17 日まで、1 日 1 回経口投与した。投与用量は 175、350 及び 1000 mg/kg/日とした。対照群には媒体（Tween 80 を 0.5%添加した 1%メチルセルロース水溶液）を同様に投与した。雄動物は投与 8 週目に、雌動物は妊娠 20 日に安楽死させた。

一般症状観察、体重及び摂餌量測定、性周期検査（雌）、交配、解剖検査、卵巣及び子宮内の検査（雌）、精子検査（雄）、病理組織学的検査並びに胎児の検査を実施した。

雄の親動物に対する影響では、いずれの群においても死亡例は観察されず、一般症状、摂餌量、解剖検査及び病理組織学的検査に Elobixibat 投与と関連した変化は認められなかった。体重では、

1000 mg/kg/日群における体重増加量は投与期間を通じて対照群と比較してわずかに低かったが、軽度の変化であり、全身曝露による毒性を示唆するものではないと考えられた。また、交尾までに要した日数、授精率、繁殖率、精子検査及び精巣の病理組織学的検査に Elobixibat 投与と関連した変化は認められなかった。

雌の親動物に対する影響では、いずれの群においても死亡例は観察されず、一般症状、解剖検査及び病理組織学的検査に Elobixibat 投与と関連した変化は認められなかった。体重では、1000 mg/kg/日群における体重増加量は、交配前期間の第 2 週目と妊娠 6～10 日にわずかな減少を示した。摂餌量では、交配前ではいずれの群においても変化は認められなかった。妊娠期間では、350 及び 1000 mg/kg/日群においてわずかな減少を示した。これらの変化は軽度であり、全身曝露による毒性を示唆するものではないと考えられた。また、交尾までに要した日数、受胎率、繁殖率、黄体数、着床数及び着床前死亡率に Elobixibat 投与と関連した変化は認められなかった。

胚・胎児発生に対する影響では、母動物当たりの平均生存胎児数、着床後死亡率、性比、胎盤重量及び胎児体重に Elobixibat 投与と関連した変化は認められなかった。また、胎児の外表検査、内臓検査及び骨格検査のいずれにも Elobixibat 投与と関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、親動物の一般毒性及び生殖機能並びに胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 1000 mg/kg/日と考えられた。本試験でトキシコキネティクス評価を実施しなかったことから、同じ用量を投与したラット胚・胎児発生に関する経口投与予備試験（用量設定試験）で得られたトキシコキネティクスデータを参照した。無毒性量 1000 mg/kg/日を投与したときの妊娠 17 日における母動物の $AUC_{0\text{-}last}$ は 1950 nmol·h/L、C_{max} は 344 nmol/L であった。

2.6.6.6.2.3　非妊娠ウサギを用いた経口投与予備試験

〔概要表番号：2.6.7.11、添付資料：4.2.3.5.2-3（評価）〕

Elobixibat を非妊娠雌ウサギに経口投与した際の毒性を検討し、ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験（2.6.6.6.2.4 項参照）における投与用量選択のための情報を収集した。本試験は GLP に遵守して実施した。

1 群 3 例の未交尾雌ウサギ（New Zealand White）に、Elobixibat を 1 日 1 回、14 日間経口投与した。投与用量は 200、300 及び 350 mg/kg/日とした（350、200、300 mg/kg/日群の順に投与を開始）。対照群には試験期間を通して媒体（Tween 80 を 0.5%添加した 1%メチルセルロース水溶液）を投与した。投与期間終了後に生存例を安楽死させた。

一般症状観察、体重及び摂餌量測定並びに解剖検査を実施した。

300 mg/kg/日群の 2 例において、食欲不振、体重減少及び全身状態の悪化が認められたため、投与 7 及び 10 日目にそれぞれ解剖検査を実施した。解剖検査では、液状／ガス状内容物による盲腸の拡張がみられ、1 例は削痩していた。

一般症状では、300 mg/kg/日以上の群において活動性低下及び削痩が、200 及び 300 mg/kg/日群において軟便がみられた。また、350 mg/kg 群の 1 例において異常呼吸音が 1 回のみ認められた。200 mg/kg/日以上の群において投与用量の増加に伴って摂餌量が減少し、結果として体重も減少した。300 mg/kg/日以上の群においては、一部の例で著しい食欲不振を示した。解剖検査では、200 mg/kg/日群において、1 例で盲腸及び膀胱の拡張、他の 1 例で結腸及び空腸表面の発赤が認め

られた。300 mg/kg/日以上の群においては、削痩、ガス状／液状内容物による盲腸の拡張、結腸、胆嚢、回腸及び胃の拡張又は胃の嵌頓が認められた。

以上の結果から、300 mg/kg/日以上の群において著しい食欲不振及び体重減少が認められたため、Elobixibat の雌ウサギに対する最大耐量は 200 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.6.2.4　ウサギ胚･胎児発生に関する経口投与予備試験（用量設定試験）

〔概要表番号：2.6.7.11、添付資料：4.2.3.5.2-4（評価）〕

Elobixibat を妊娠雌ウサギに経口投与した際の胚・胎児発生に対する影響を予備的に検討し、ウサギの胚・胎児発生に関する試験（2.6.6.6.2.5 項参照）における投与用量選択のための情報を収集した。本試験は GLP に遵守して実施した。

1 群 5 又は 7 例の雌ウサギ（New Zealand White）に、Elobixibat を妊娠 7～19 日まで、1 日 1 回経口投与した。投与用量は 20、100 及び 200 mg/kg/日とした。対照群には媒体（Tween 80 を 0.5%添加した 1%メチルセルロース水溶液）を同様に投与した。動物は妊娠 29 日に安楽死させた。

一般症状観察、体重及び摂餌量測定、解剖検査、卵巣及び子宮内の検査並びに胎児の検査を実施した。

母動物に対する影響として、200 mg/kg/日群の 2 例に食欲不振、削痩、軟便又は液状便及び体重減少が認められたため、妊娠 19 及び 20 日にそれぞれ切迫解剖した。このうちの 1 例において、解剖検査で削痩、液状／泡状の内容物を含有する盲腸、結腸及び空腸の変化が認められた。別の 200 mg/kg/日群の 1 例が妊娠 8 日に死亡したが、一般症状として口及び鼻の赤色分泌物、眼球突出が認められ、解剖検査では肺の暗色化が認められた。この動物の死亡については、投与過誤の可能性が考えられ、Elobixibat 投与に起因した死亡ではないと考えられた。また、20 及び 100 mg/kg/日群の各 1 例が、それぞれ妊娠 28 及び 21 日に流産し、解剖検査では、100 mg/kg/日群の流産例ではガス状内容物による盲腸の拡張、胃の中の泡状内容物が認められた。これらの流産については、New Zealand White ウサギで偶発的に発生する事象であり、発生に用量相関性がみられなかったことから、Elobixibat 投与による影響ではないと考えられた。一般症状では、200 mg/kg/日群の 4 例（安楽死させた 2 例も含む）において削痩が認められ、妊娠 10～22 日の様々な期間に軟便又は液状便の排泄が確認された。また、200 mg/kg/日群において、投与期間中の摂餌量が減少し、その結果として体重増加量が対照群と比較して減少を示したが、投与終了後の摂餌量及び体重増加量は対照群より増加し、回復性が認められた。妊娠子宮重量は、投与用量の増加に伴い、軽微な減少を示した。生存母動物の解剖検査において、200 mg/kg/日群の 1 例で削痩、別の 1 例で削痩及び空腸の変化（白色化、筋状、漿膜様表面）が認められた。黄体数、着床数及び着床前死亡率に Elobixibat 投与と関連した変化は認められなかった。

胚・胎児発生に対する影響では、母動物当たりの平均生存胎児数、着床後死亡率、性比、胎盤重量、胎児体重、外表／内臓異常の発生頻度及び分布並びに外表／内臓変異の発生頻度に Elobixibat 投与と関連した変化は認められなかった。

以上をまとめると、200 mg/kg/日で母動物に死亡がみられたことから、200 mg/kg/日は最大耐量を超えていると考えられた。200 mg/kg/日まで、胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。

2.6.6.6.2.5　ウサギ胚･胎児発生に関する経口投与試験

〔概要表番号：2.6.7.13.2、添付資料：4.2.3.5.2-5（評価）〕

Elobixibat を妊娠雌ウサギに経口投与した際の胚・胎児発生に対する影響を検討した。本試験は GLP に遵守して実施した。

1 群 24 例の雌ウサギ（New Zealand White）に、Elobixibat を妊娠 7～19 日まで、1 日 1 回経口投与した。投与用量は 20、55 及び 150 mg/kg/日とした。対照群には媒体（Tween 80 を 0.5%添加した 1%メチルセルロース水溶液）を同様に投与した。動物は妊娠 29 日に安楽死させた。

一般症状観察、体重及び摂餌量測定、トキシコキネティクス測定（妊娠 7 及び 19 日）、解剖検査、卵巣及び子宮内の検査並びに胎児の検査を実施した。

母動物に対する影響では、55 mg/kg/日群の 1 例を妊娠 17 日に切迫解剖したが、本個体は投与前より摂餌量が著しく低かったことから、Elobixibat 投与に関連した影響ではないと考えられた。また、150 mg/kg/日群の 2 例が、妊娠 19 及び 27 日にそれぞれ流産したが、New Zealand White ウサギの流産は偶発的に発生する事象であり、また、これらの動物の子宮内検査において胚・胎児への影響がみられなかったことから、Elobixibat 投与に関連した影響ではないと考えられた。生存妊娠ウサギについては、一般症状、体重増加量、摂餌量、妊娠子宮重量及び解剖検査に Elobixibat 投与と関連した変化は認められなかった。また、黄体数、着床数及び着床前死亡率にも Elobixibat 投与と関連した変化は認められなかった。トキシコキネティクスの評価では、投与用量に応じた全身曝露量の増加傾向が認められた。

胚・胎児発生に対する影響では、母動物当たりの平均生存胎児数、着床後死亡率、性比、胎盤重量及び胎児体重に Elobixibat 投与と関連した変化は認められなかった。骨格検査において 150 mg/kg/日群において骨格異常を示す個体の割合が増加したが、明らかな用量相関性はみられず、発生の頻度は試験施設の背景データの範囲と同等であったことから、Elobixibat 投与に関連した変化ではないと考えられた。その他、胎児の外表検査及び内臓検査のいずれにも Elobixibat 投与と関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、母動物の一般毒性及び生殖機能並びに胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 150 mg/kg/日と考えられた。この投与用量における妊娠 19 日の母動物の $AUC_{0\text{-}last}$ は 245 nmol·h/L、C_{max} は 34.8 nmol/L であった。

2.6.6.6.3　ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する経口投与試験

〔概要表番号：2.6.7.14.1、添付資料：4.2.3.5.3-1（評価）〕

Elobixibat を妊娠雌ラット（Crl:WI（Han））に経口投与した際の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に対する影響を検討した。本試験は GLP に遵守して実施した。

1 群 22 例の雌ラットに、Elobixibat を妊娠 6 日～授乳 20 日まで、1 日 1 回経口投与した。投与用量は 100、350 及び 1000 mg/kg/日とした。対照群には媒体（Tween 80 を 0.5%添加した 1%メチルセルロース水溶液）を同様に投与した。F0 母動物は授乳 21 日に、F1 出生児は妊娠 13 日（雌）及び交配期間終了の約 2 週間後（雄）に安楽死させた。なお、離乳後検査に選択されなかった F1 出生児は離乳後に安楽死させた。

F0 母動物について、一般症状観察、体重及び摂餌量測定、分娩、哺育、トキシコキネティクス測定（授乳 20 日）、解剖検査並びに卵巣及び子宮内の検査を実施した。F1 出生児について、生存率、一般症状観察、体重、トキシコキネティクス測定（生後 4 及び 20 日）、身体的発達、感覚機能及び反射、行動、生殖能、解剖検査並びに卵巣及び子宮内の検査を実施した。

F0 母動物については、1000 mg/kg/日群の 11 例を授乳 0～5 日に安楽死させた。これら 11 例中 10 例は全同腹児死亡の結果として安楽死させたが、大部分の動物で円背位、糞便異常及び立毛の一般症状の変化が観察され、哺育行動の低下も認められた。これらの動物では分娩前の最後の数日で体重増加量の減少又は体重減少もみられた。残りの 1 例は一般症状の悪化（他の安楽死例において観察された症状に加え、自発運動の低下及び部分閉眼）のため安楽死させた。これらの動物の剖検所見では、消化管の異常（膨満及び異常変色内容物）が認められた。また、100 mg/kg/日群の 1 例が死亡したが投与過誤であった。安楽死させた母動物以外の母動物でみられた一般症状として、350 及び 1000 mg/kg/日群において投与後の流涎が妊娠後期から授乳期間中に認められたが、投与後に観察される流涎は投与液又は投与操作に関連した所見と考えられ、毒性変化ではないと考えられた。体重では、1000 mg/kg/日群の全同腹児死亡がみられた母動物の体重変動を反映し、1000 mg/kg/日群の妊娠期間中の体重増加量に減少が認められた。授乳期間中の体重増加量は 100 mg/kg/日以上の群において対照群より増加が認められたが、軽度な増加であったため、毒性学的意義は乏しいと考えられた。摂餌量は、1000 mg/kg/日群において妊娠 6 日～授乳 4 日まで減少したが、授乳 5 日以降には対照群と同様に推移した。妊娠期間及び分娩状態に Elobixibat 投与と関連した変化は認められなかった。トキシコキネティクスの評価では、投与用量に応じた全身曝露量の増加が認められた。

F1 出生児に対する影響では、1000 mg/kg/日群の F1 出生児の一般症状として接触冷感、緩徐呼吸、乳汁未摂取がみられ、生後 5 日までに多数の出生児が死亡した（10 腹で全同腹児死亡）。生後 7 日までの生存率及び哺育率が対照群に比べ有意に低下した。これらの影響は、1000 mg/kg/日群の母動物でみられた哺育行動の低下に関連していると考えられた。100 及び 350 mg/kg/日群の F1 出生児の生存性に Elobixibat 投与に関連した影響はみられなかった。350 及び 1000 mg/kg/日群において、授乳期間中の体重増加量の減少が認められた。授乳期間終了時の平均体重は 350 mg/kg/日群で対照群の 91%、1000 mg/kg/日群で 86%であった。その結果として、1000 mg/kg/日群で発育分化（耳介の開展及び眼瞼開裂）完了までの日数の遅延、また、静的正向反射成功率の低下が認められた。離乳後の体重も 1000 mg/kg/日群の雄及び 100 mg/kg/日以上の群の雌において低値を示したが、離乳時の体重低値によるものであり、体重増加量に影響はなかったため、毒性学的意義は乏しいと考えられた。F1 世代の行動、性的発達及び生殖機能についても Elobixibat 投与に関連した影響はみられなかった。F1 出生児のトキシコキネティクス評価では、生後 4 及び 20 日共に Elobixibat 曝露が確認された。このことから、350 mg/kg/日以上の群でみられた F1 出生児の体重増加量への影響は、Elobixibat 投与の影響である可能性が示唆された。

以上の結果から、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。F0 母動物に対する無毒性量 350 mg/kg/日における授乳 20 日の母動物の $AUC_{0\text{-last}}$ は 1250 nmol·h/L、C_{max} は 375 nmol/L であり、F1 出生児に対す

る無毒性量 100 mg/kg/日における授乳 20 日の母動物の $AUC_{0\text{-}last}$ は 624 nmol·h/L、C_{max} は 204 nmol/L であった。

2.6.6.6.4　新生児を用いた予備毒性試験

〔概要表番号：2.6.7.11、添付資料：4.2.3.5.4-1（参考）〕

Elobixibat を新生児ラット（Crl:CD（SD））に 2 日間経口投与し、忍容性を検討した。また、Elobixibat の単回経口投与後の全身曝露量の情報を得た。本試験は非 GLP 試験として実施した。

新生児ラット（各群雌雄各 2～5 例、トキシコキネティクス群については雌雄各 18 例）の投与日齢は 10、14 及び 21 日齢とし、10 日齢の投与用量は 0.2、1、5 及び 25 mg/kg/日、14 日齢の投与用量は 1、5、25 及び 50 mg/kg/日、21 日齢の投与用量は 5、50、100 及び 200 mg/kg/日とした。媒体として Tween 80 を 0.5%添加した 1%メチルセルロース水溶液を用いた。

一般症状観察、体重及びトキシコキネティクス（単回投与後）について評価した。

死亡例は観察されなかった。一般症状及び体重に Elobixibat 投与に関連した変化は認められず、良好な忍容性が認められた。トキシコキネティクスの評価では、投与用量に応じた全身曝露量の増加が認められ、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。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。

2.6.6.7 局所刺激性試験

Elobixibat の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ていない。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 抗原性試験

抗原性試験は実施していない。

2.6.6.8.2 免疫毒性試験

免疫毒性試験は実施していない。

反復投与毒性試験で免疫毒性を示唆する変化はなかった。

2.6.6.8.3 毒性発現の機序に関する試験

毒性発現の機序に関する試験は実施していないが、二次胆汁酸による大腸癌の発現リスクに関する公表論文が報告されている[1),2)]ことから、Elobixibat の長期使用時の安全性について検討した。

Elobixibat の長期投与時の安全性については、非臨床の長期反復投与毒性試験及びがん原性試験、治験安全性最新報告（Development Safety Update Report［DSUR］）、胆汁酸製剤及び胆汁酸吸着剤の安全性情報並びに部分回腸バイパス手術の公表論文において、現時点で大腸癌を含む副作用が懸念されるエビデンスは得られていない。以下にその概略を示す。

- Elobixibat の長期反復投与毒性試験（ラット 26 週、イヌ 52 週）及びがん原性試験（マウス、ラット）において、大腸に炎症や癌の発現リスクを懸念させるような所見は認められていない。
- EA ファーマが 2017 年 3 月に作成した DSUR によると、これまでの国内外の臨床試験において計 1510 名が Elobixibat に曝露され、癌関連の重篤な有害事象については、海外のみで以下の事象が集積されている。それぞれの個別症例報告書によると、いずれの事象も治験責任医師により因果関係が否定されている。また、現時点で大腸癌の有害事象報告はない[3)]。
  癌関連の有害事象は以下のとおりである（器官別大分類：良性、悪性及び詳細不明の新生物［嚢胞及びポリープを含む］）。
  基底細胞癌（1 件）、乳癌（2 件）、肺腺癌及び小腸転移（1 件）、リンパ管腫（1 件）
- コレステロール系胆石の治療に一次胆汁酸製剤であるケノデオキシコール酸が 10～15 mg/kg/日の用量で投与されているが、海外の公表論文において、大腸癌の報告はない[4)]。また、添付文書において、大腸癌の副作用に関する注意喚起はなされていない[5)]。
- 原発性胆汁性肝硬変などの治療に二次胆汁酸であるウルソデオキシコール酸が 1 日最大 900 mg の用量で投与されているが、添付文書において、大腸癌の副作用に対する注意喚起はなされていない[6)]。
- 高コレステロール血症などの治療に、コレスチラミンなどの胆汁酸吸着剤が投与されているが、添付文書において、大腸癌の副作用に対する注意喚起はされていない[7),8)]。なお、コレスチラミンの健常人を対象とした第 I 相臨床試験において、糞中の総胆汁酸排泄量が約 5

倍まで増加し、二次胆汁酸であるデオキシコール酸やリトコール酸も糞中に増えることが報告されている[9]。

・ 高脂血症患者を、ほぼ完全に胆汁酸の再吸収が抑制される部分回腸バイパス手術療法と食事療法に無作為に割りつけ25年間追跡調査した論文では、バイパス手術を行った患者（421名）において、食事療法の患者（417名）と比較して癌の発生頻度の増加は認められていない[10]。なお、Elobixibatの胆汁酸吸収抑制は一過性であり〔2.6.2.2.3項参照〕、Elobixibatの投与により増加する大腸内の胆汁酸量は、バイパス手術を行った患者よりも明らかに少ないと考えられる。

以上のことから、Elobixibatの長期投与時の安全性については、現時点において、大腸癌の発現リスクを含めて大きな懸念はないと考えられた。

2.6.6.8.4 依存性試験

薬物乱用に関する非臨床試験は実施していない。

安全性薬理試験並びに単回及び反復投与毒性試験で、中枢神経系に対する影響は示されていない。

2.6.6.8.5 代謝物の毒性試験

代謝物の毒性試験は実施していない。

非臨床薬物動態試験及び臨床試験の成績から、ヒトの血漿中にElobixibat以外の代謝物は認められなかった〔2.6.4.5.3項参照〕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。

2.6.6.8.6 不純物の毒性試験

不純物の毒性試験は実施していない。

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（類縁物質 a、b、c、d、e、f、g、h※ 及び鏡像異性体）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各不純物含量を基に各不純物の無毒性量を算出した。さらに、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を算出した。両者の比較を表2.6.6-3に示した。

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ていた。

ラット及びイヌの4週間経口投与毒性試験で使用した原薬（ロット番号：[redacted]）は、細菌を用いる復帰突然変異試験（結果：陰性）及びマウスリンフォーマTK試験（結果：陰性）でも使用されている。ラット及びイヌの13週間経口投与毒性試験で使用した原薬（ロット番号：[redacted]）は、ラット経口投与による骨髄小核試験（結果：陰性）でも使用されている。ラットの26週間及

※新医薬品の承認審査情報公表時に類縁物質a、b、c、d、e、f、g、hに置き換えた。

びイヌの 52 週間経口投与毒性試験で使用した原薬（ロット番号：[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）は、マウス及びラットのがん原性試験（結果：陰性）でも使用されている。

以上のことから、各不純物の安全性については確認されたと考え、新たな試験は実施しなかった。

表 2.6.6-3　ラット及びイヌの反復投与毒性試験における各不純物の無毒性量とヒト推定最大投与量との比較

不純物	不純物含量 (%)	ラット 無毒性量[d] (mg/kg/日)	イヌ 無毒性量[e] (mg/kg/日)	規格値	ヒト 推定最大投与量[f] (mg/kg/日)
類縁物質 a※	0.10[a]	0.348	0.0174	≦ [redacted]%	[redacted]
類縁物質 b※	0.015～0.024[c]	0.0525	0.00263	≦ [redacted]%	[redacted]
類縁物質 c※	0.06～0.11[c]	0.210	0.0105	≦ [redacted]%	[redacted]
類縁物質 d※	1.02[a]	3.55	0.177	≦ [redacted]%	[redacted]
類縁物質 e※	0.51[b]	1.79	0.0893	≦ [redacted]%	[redacted]
類縁物質 f※	0.22～0.40[c]	0.770	0.0385	≦ [redacted]%	[redacted]
類縁物質 g※	0.12[a]	0.42	0.0209	≦ [redacted]%	[redacted]
類縁物質 h※	0.49[a]	1.71	0.0853	≦ [redacted]%	[redacted]
鏡像異性体	0.26[a]	0.9048	0.04524	≦ [redacted]%	[redacted]

a：ラット及びイヌの 4 週間経口投与毒性試験で使用した原薬（ロット番号：[redacted]）中に含まれる不純物含量
b：ラット及びイヌの 13 週間経口投与毒性試験で使用した原薬（ロット番号：[redacted]）中に含まれる不純物含量
c：ラット 26 週間及びイヌ 52 週間経口投与毒性試験で使用した原薬（ロット番号：[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）中に含まれる不純物含量
d：Elobixibat のラット無毒性量（4 週間：348 mg/kg/日、13 及び 26 週間：350 mg/kg/日）より算出
e：Elobixibat のイヌ無毒性量（4 週間：17.4 mg/kg/日、13 及び 52 週間：17.5 mg/kg/日）より算出
f：予定臨床用量である 15 mg/日より、ヒトの体重を 60 kg として算出

2.6.6.8.7　その他の試験

2.6.6.8.7.1　光毒性試験

光毒性試験は実施していない。

Elobixibat は、波長 290～700 nm においてモル吸光係数が 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〔2.6.4.4.1.1 項参照〕。国内第 I 相試験（AJG533/CP1）における 15 mg 投与時の 14 日間反復投与後におけるヒトでの 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。

以上のことから、Elobixibat の光安全性について懸念はなく、更なる光安全性評価は必要ではないと考えられた。

※新医薬品の承認審査情報公表時に類縁物質a、b、c、d、e、f、g、hに置き換えた。

2.6.6.8.7.2　製剤中の添加物

申請する製剤中の添加物はいずれも日本薬局方で試験されている。いずれも日本における医薬品（経口投与）での使用前例の範囲内である。

2.6.6.9 考察及び結論

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。観察された主要な所見をまとめ、それらについて考察する。

2.6.6.9.1 単回投与毒性

マウス、ラット及びイヌを用いた経口投与により検討した。マウス及びラットに単回経口投与した際の概略の致死量は、いずれも 2000 mg/kg より高い投与用量であり、忍容性は良好であった。マウス及びラットで認められた一般症状の変化は肛門／尾及び生殖器周辺の汚れ並びに便の状態の変化であった。イヌでは、検討した最高投与用量である 140 mg/kg で死亡は認められなかった。なお、イヌでは低い投与用量から軟便、下痢、嘔吐などが認められ、症状の程度から最大耐量は 70 mg/kg と考えられた。

2.6.6.9.2 反復投与毒性

マウス、ラット、イヌを用いて実施し、マウスには最大 1500 mg/kg/日の用量を 13 週間、ラットには最大 350 mg/kg/日の用量を最長 26 週間、イヌには最大 140 mg/kg/日の用量を最長 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/日以上で状態悪化のため切迫解剖した動物が 6 例（500 mg/kg/日の 2 例、1500（80） mg/kg/日の 4 例）観察され、これらの動物では一般症状として立毛、腹部膨満、軟便、泌尿生殖器の汚れ、蒼白、体温低下、活動性低下などが認められた。切迫解剖例の病理組織学的検査において、肝細胞の空胞変性（1500（80） mg/kg/日の 1 例）及び投与液の逆流によると考えられる鼻炎（500 mg/kg/日の 2 例及び 1500（80） mg/kg/日の 2 例）が認められた。200 mg/kg/日以上で体重増加抑制、200 mg/kg/日以上の一部の動物で肝逸脱酵素（血中 AST 及び ALT）の上昇が認められた。ラットの試験では Elobixibat 投与に関連した死亡例は観察されず、Elobixibat 投与に関連した主な変化として、流涎、体重増加抑制、摂餌量の減少、肝逸脱酵素（血中 AST 及び ALT）の上昇、尿パラメータの変化が認められた。イヌの試験でも死亡例は観察されず、Elobixibat 投与に関連した主な変化として、便の性状の変化（下痢、軟便、液状便）、嘔吐、コレステロールの低下、トリグリセリドの低下及び毛包虫症に関連した変化が認められた。

ラット試験で認められた流涎は、投与あるいはハンドリング実施後に散発的にみられていることから、自律神経系への影響によるものではなく、投与手技あるいはハンドリングに関連して発現したものであり、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

消化管に対する影響に関連した症状として、イヌで便の性状の変化（下痢、軟便、液状便）が低い投与用量（3.5 mg/kg/日）から認められたが、この変化は Elobixibat の消化管に対する薬理学的作用に起因したものであると考えられた。イヌの試験で認められた嘔吐についても Elobixibat の消化管に対する局所的な作用に関連した変化である可能性が考えられた。イヌの 4 週間経口投与毒性試験の 139.2 mg/kg/日の雌雄及び 13 週間経口投与毒性試験の 140 mg/kg/日の雌で認められた嘔吐は、摂餌量、体重増加量又は動物の全身的な状態に影響を及ぼさなかったものの、頻回に認められたため、毒性変化と考えられた。一方、52 週間経口投与毒性試験では最高用量 140 mg/kg/日でも雌雄の嘔吐の発現頻度に増加は認められておらず、イヌの毒性試験における嘔吐の発現に

一貫性はみられていない。4 及び 13 週間経口投与毒性試験でみられた嘔吐は毒性変化であるものの、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。イヌにおける便の性状の変化や嘔吐は休薬期間中には認められず、回復性がみられている。

ラット試験の 350 mg/kg/日で認められた体重増加抑制及び摂餌量の減少は、毒性と考えるほど変化の程度が強くなかった又は投与期間後半で回復傾向がみられることから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。イヌの試験では体重及び摂餌量への影響は認められなかった。

マウス 13 週間経口投与毒性試験では、肝逸脱酵素（血中 AST 及び ALT）の上昇が 200 mg/kg/日以上の一部の動物において認められ、明らかな上昇は 500 mg/kg/日においてみられた。明らかな肝逸脱酵素の上昇がみられた 500 mg/kg/日は致死量と考えられた。肝逸脱酵素の上昇と投与用量に関連性はなく、肝臓の組織変化も 500 mg/kg/日までみられなかったが、1500（80） mg/kg/日の用量で状態悪化のため切迫解剖された雄 1 例に肝細胞の空胞変性が認められた。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）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。一方、マウスのがん原性試験では、最高用量の 200（125） mg/kg/日（雄）及び 200 mg/kg/日（雌）でも肝逸脱酵素の上昇は認められなかった。マウスがん原性試験並びにラット及びイヌの毒性試験において Elobixibat 投与に関連すると考えられる同様の肝臓の病理組織学的変化は認められなかった。また、ラットの 26 週間経口投与毒性試験において AST の上昇（3.5 mg/kg/日以上）及び ALT の上昇（350 mg/kg/日）が認められたが、病理組織学的変化を伴っていないことから、毒性学的意義は乏しいと考えられる。また、明らかな変化が認められた雌の 35mg/kg/日以上では、臨床用量と十分な曝露量の乖離が認められた。以上をまとめると、マウス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。

コレステロールの低下（70 mg/kg/日以上）及びトリグリセリドの低下（17.4 mg/kg/日以上）がイヌの試験で認められた。コレステロールの低下は Elobixibat の薬理学的作用に伴う胆汁酸産生亢進による肝臓でのコレステロール消費増加に関連した変化であると考えられ、トリグリセリドの低下は胆汁酸増加による脂質代謝への影響に関連した変化[11),12)]と考えられた。したがって、イヌ試験で認められたコレステロール及びトリグリセリドの低下は Elobixibat の薬理学的作用に関連した変化であると考えられた。

尿パラメータの変化（尿量の減少、尿比重の増加など）がラットの 4、13 及び 26 週間経口投与毒性試験の 348 mg/kg/日以上で認められたが、血液化学的検査値の変動、腎重量の変化及び腎臓の病理組織学的変化を伴わないことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。なお、安全性薬理試験において、最大 350 mg/kg を投与し、腎及び泌尿器系に対する影響を確認したが、尿量の変化は認められていない〔2.6.2.4.5 項参照〕。

マウス 13 週間経口投与毒性試験で切迫解剖された 500 mg/kg/日の 2 例及び 1500（80） mg/kg/日の 2 例に気道の病変（鼻炎）が認められた。マウスがん原性試験においても 75（50）及び 200

（125） mg/kg/日で鼻炎の動物のわずかな増加が認められている。しかしながら、これらの鼻炎は投与液の粘度及び投与手法に関連した変化であり、Elobixibat の毒性変化ではないと考えられた。

イヌ 52 週間経口投与毒性試験において、140（70） mg/kg/日の雌で毛包虫症に関連した変化として、皮膚の変化（発赤、びらん、外傷及び薄毛）、血液学的検査値の変化（ヘモグロビン、赤血球数及びヘマトクリットの減少）、血液化学的検査値の変化（総たん白及びグロブリンの増加傾向、A/G 比の減少傾向）及び病理組織学的変化（毛包虫寄生による毛嚢炎）が認められた。140（70） mg/kg/日の雌で免疫抑制を示唆する所見（胸腺、リンパ組織への影響）は認めらず、毛包虫症の顕在化の機序は不明であるが、認められた皮膚の変化（発赤、びらん、外傷及び薄毛）は、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である可能性が考えられた。なお、血液学的検査値の変化（ヘモグロビン、赤血球数及びヘマトクリットの減少）はイヌ 13 週間経口投与毒性試験の 140 mg/kg/日群でも認められたが、イヌ 52 週間経口投与毒性試験の 140 mg/kg/日の雄では認められていない。

マウス、ラット及びイヌのトキシコキネティクスの評価では、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。また、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。

2.6.6.9.3 遺伝毒性

標準的な遺伝毒性試験バッテリーを実施した結果、遺伝毒性は認められなかった。

2.6.6.9.4 がん原性

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（125）mg/kg/日、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ていない。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。

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。

2.6.6.9.5 生殖発生毒性

ラット受胎能及び胚・胎児発生に関する試験では、雌雄動物において死亡例は観察されなかった。1000 mg/kg/日で軽度の体重増加抑制が認められたが、軽度な変化であり、全身曝露による毒性を示唆するものではなく、毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。雌雄動物の生殖機能に対する Elobixibat 投与の影響は認められなかった。胚・胎児発生に対する Elobixibat 投与の影響は認められず、催奇形性はなかった。以上のことから、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/日であると考えられた。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）における 15 mg 投与時の 14 日間反復投与後における $AUC_{0\text{-t}}$（3.01 nmol·h/L）及び C_{max}（0.630 nmol/L）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 日に全同腹児死亡のため 10 例の母動物を、授乳 3 日に状態悪化のため 1 例の母動物を安楽死させた。これらの安楽死させた母動物では消化管の異常（膨満及び異常変色内容物）が認められた。安楽死させた母動物以外の母動物の一般症状として、350 mg/kg/日以上で妊娠後期から授乳期間中に投与後の流涎が認められた。F1 出生児では、1000 mg/kg/日で授乳初期に一般症状の変化（接触冷感、緩徐呼吸、乳汁未摂取）がみられ、生後 0～5 日に多数の出生児が死亡し（10 腹で全同腹児死亡）、生存率及び哺育率の低下がみられた。これらの F1 出生児でみられた影響は、母体毒性による哺育機能の低下に関連するものと考えられた。350 mg/kg/日以上で授乳期間中の体重増加量抑制が認められ、それに関連して 1000 mg/kg/日で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。F1 世代の行動、性的発達及び生殖機能に Elobixibat 投与の影響は認められなかった。Elobixibat の乳汁移行性を授乳中のラットで調べた結果、乳汁中へ移行することが示され〔2.6.4.6.3 項参照〕、F1 出生児のトキシコキネティクス評価でも、生後 4 及び 20 日共に Elobixibat の曝露が確認された（2.6.6.6.3 項参照）。これらのことから、350 mg/kg/日以上でみられた F1 出生児の体重増加量への影響は、Elobixibat 投与の影響である可能性が考えられた。ラット受胎能及び胚・胎児発生試験で 1000 mg/kg/日を妊娠 17 日まで投与したときの母動物の忍容性が良好であった結果と一致することであるが、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においても 1000 mg/kg/日の母動物における分娩の数日前までの忍容性は良好であり、妊娠末期から母体毒性がみられ始めた。妊娠末期及び授乳初期の雌ラットにおいて、非妊娠ラット又は雄ラットと比べて胆汁産生が増加することが報告されている[13),14)]。このことから、妊娠末期及び授乳初期に起こる生理的な胆汁産生増加に、更なる Elobixibat による胆汁酸増加作用が加わり、消化管障害が誘発され、母動物の哺育行動及び乳汁産生に影響が及ぼされた可能性が考えられた。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 15 mg 投与

時の 14 日間反復投与後における $AUC_{0\text{-}t}$（3.01 nmol·h/L）及び C_{max}（0.630 nmol/L）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。

妊娠ウサギを用いた胚・胎児発生に関する予備試験では、200 mg/kg/日で死亡などの F0 母動物に対する毒性がみられた。用量設定試験で明らかな母動物毒性がみられた用量を参考に、ウサギ胚・胎児発生に関する試験で用いる最高用量を最大耐量と考えられた 150 mg/kg/日に設定した。ウサギ胚・胎児発生に関する試験では、F0 母動物に 150 mg/kg/日までを投与した結果、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 F0 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 15 mg 投与時の 14 日間反復投与後における $AUC_{0\text{-}t}$（3.01 nmol·h/L）及び C_{max}（0.630 nmol/L）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、新生児ラットに最大 200 mg/kg/日を 2 日間経口投与した結果、一般症状及び体重に Elobixibat 投与の影響は認められず、良好な忍容性が認められた。トキシコキネティクスの評価（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。

2.6.6.9.6　曝露量の比較

マウスの 13 週間投与毒性試験、ラットの 26 週間投与毒性試験及びイヌの 52 週間投与毒性試験の無毒性量における 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、安全マージンを算出した。その結果、マウスの無毒性量における安全マージンは、雄で 633～721 倍、雌で 448～588 倍、ラットの無毒性量における安全マージンは、雄で 271～502 倍、雌で 346～465 倍、イヌの無毒性量における安全マージンは、雄で 116～163 倍、雌で 69～123 倍と高かった（表 2.6.6-4）。

表 2.6.6-4　無毒性量における全身曝露量に基づく安全マージン

試験種類	性	無毒性量（mg/kg/日）	$AUC_{0\text{-}last}$（nmol·h/L）	安全マージン	C_{max}（nmol/L）	安全マージン
マウス 13 週間経口投与毒性試験（投与 13 週目）	雄	200	2170	721	399	633
	雌	200	1770	588	282	448
ラット 26 週間経口投与毒性試験（投与 26 週目）	雄	350	1510	502	171	271
	雌	350	1400	465	218	346
イヌ 52 週間経口投与毒性試験（投与 52 週目）	雄	140	350	116	103	163
	雌	17.5	209	69	77.4	123

安全マージンは国内第 I 相試験（AJG533/CP1）の反復 15 mg 投与時の $AUC_{0\text{-}t}$（3.01 nmol·h/L）及び C_{max}（0.630 nmol/L）と比較した。

また、マウス及びラットがん原性試験で Elobixibat 投与に関連する腫瘍が認められなかった用量における 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、安全マージンを算出した。その結果、マウスで Elobixibat 投与に関連する腫瘍が認められなかった用量における安全マージンは、雄で 395～617 倍、雌で 251～415 倍、ラットで Elobixibat 投与に関連する腫瘍が認められなかった用量における安全マージンは、雄で 613～831 倍、雌で 541～621 倍であった（表 2.6.6-5）。

表 2.6.6-5　Elobixibat 投与に関連する腫瘍が認められなかった用量における全身曝露量に基づく安全マージン

試験種類	性	無毒性量（mg/kg/日）	$AUC_{0\text{-last}}$（nmol·h/L）	安全マージン	C_{max}（nmol/L）	安全マージン
マウスがん原性試験（投与 52 週目）	雄	200（125）[a]	1190	395	389	617
	雌	200	1250	415	158	251
ラットがん原性試験（投与 52 週目）	雄	285	2500	831	386	613
	雌	285	1870	621	341	541

安全マージンは国内第 I 相試験（AJG533/CP1）の反復 15 mg 投与時の $AUC_{0\text{-t}}$（3.01 nmol·h/L）及び C_{max}（0.630 nmol/L）より算出した。
a：投与 25 週目以降、200 mg/kg/日群の雄の投与用量を 125 mg/kg/日に減量

2.6.6.9.7　結論

本資料で示した非臨床安全性に関する成績は、適切に実施されており、認められた変化は質的にも、安全域の点でも問題ないことから、臨床において Elobixibat を用いるときの安全性を担保するものと考える。

2.6.6.10　図表

図表は本文中の適切な場所に示した。

2.6.6.11 文献

1） Mosinska P, Fichna J, Storr M. Inhibition of ileal bile acid transporter: An emerging therapeutic strategy for chronic idiopathic constipation. World J Gastroenterol. 2015; 21: 7436-42.

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

3） DEVELOPMENT SAFETY UPDATE REPORT (Elobixibat). No. 4, 22 January 2016–21 January 2017

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

5） 「チノカプセル１２５」（ケノデオキシコール酸）添付文書 2010 年 1 月改訂（第 4 版）

6） 「ウルソ錠５０ｍｇ／ウルソ錠１００ｍｇ」（ウルソデオキシコール酸）添付文書 2015 年 4 月改訂（第 18 版）D14

7） 「クエストラン粉末４４．４％」（コレスチラミン）添付文書 2012 年 10 月改訂（第 13 版）

8） 「コレバイン錠５００ｍｇ」（コレスチミド）添付文書 2015 年 4 月改訂（第 19 版）D14

9） 藤井道也、浦田怜. Cholestyramine の臨床第 I 相試験. 基礎と臨床 1982; 16: 7699-714.

10） Buchwald H, Rudser KD, Williams SE, Michalek VN, Vagasky J, Connett JE. Overall mortality, incremental life expectancy, and cause of death at 25 years in the program on the surgical control of the hyperlipidemias. Ann Surg. 2010; 251: 1034-40.

11） 古屋徳彦、佐藤隆一郎. 胆汁酸の新たな生理機能と脂質代謝調節. 化学と生物 2006; 44: 767-73.

12） Watanabe M, Houten SM, Wang L, Moschetta A, Mangelsdorf DJ, Heyman RA, et al. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c. J Clin Invest. 2004; 113: 1408-18.

13） Klaassen CD, Strom SC. Comparison of biliary excretory function and bile composition in male, female, and lactating female rats. Drug Metab Dispos. 1978; 6: 120-4.

14） Muraca M, Leyten R, Fevery J. Conjugation and maximal biliary excretion of bilirubin in the rat during pregnancy and lactation and during estroprogestogen treatment. Hepatology. 1984; 4: 633-8.

目　次

2.6.7　毒性試験概要表 3
2.6.7.1　毒性試験一覧表 3
2.6.7.2　トキシコキネティクス試験一覧表 5
2.6.7.3　トキシコキネティクス試験成績一覧表 6
2.6.7.4　毒性試験に用いた原薬／不純物一覧表 12
2.6.7.5　単回投与毒性試験 16
2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 17
2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験 18
2.6.7.8　*In Vitro* 遺伝毒性試験 31
2.6.7.9　*In Vivo* 遺伝毒性試験 35
2.6.7.10　がん原性試験 36
2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 48
2.6.7.12　生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 50
2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚･胎児発生に関する試験 51
2.6.7.14　生殖発生毒性試験：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 56
2.6.7.15　新生児を用いた試験 60
2.6.7.16　局所刺激性試験 60
2.6.7.17　その他の毒性試験 60

略号一覧

略号	内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	0 時間から定量可能な最終時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
C_{max}	最高血漿中濃度
DMSO	ジメチルスルホキシド
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
PEG	ポリエチレングリコール
PVP	Polyvinyl pyrrolidone
SDS	Sodium dodecylsulphate

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験一覧表

被験物質：Elobixibat

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）[a]	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所
単回投与毒性試験	Alpk:AP$_f$CD-1 マウス	強制経口	単回	2000	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.1-1
	Crl:WI（Glx/BRL/Han）IGSBR ラット	強制経口	単回	2000	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.1-2
	ビーグル犬	強制経口	単回（漸増）	8.4、17、35、70、140	不適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.1-3
反復投与毒性試験	Crl:CD1（ICR）マウス	強制経口	13 週間	200、500、1500（80）[b]	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-1
	Alpk:AP$_f$SD ラット	強制経口	5 日間	2.0、200	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-2
	Crl:WI（Glx/BRL/Han）IGSBR ラット	強制経口	14 日間	3.48、34.8、348	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-3
	Crl:WI（Glx/BRL/Han）BR ラット	強制経口	4 週間	3.48、34.8、348	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-4
	Crl:WI（Han）ラット	強制経口	13 週間	3.5、35、350	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-5
	Crl:WI（Han）ラット	強制経口	26 週間	3.5、35、350	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-6
	ビーグル犬	強制経口	7 日間	35、70	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-7
	ビーグル犬	強制経口	4 週間	3.48、17.4、139.2	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-8
	ビーグル犬	強制経口	13 週間	3.5、17.5[c]、140[d]	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-9
	ビーグル犬	強制経口	52 週間	3.5、17.5[e]、140（70）[fg]	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-10

2.6.7.1 毒性試験一覧表（続き）

被験物質：Elobixibat

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）[a]	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所
遺伝毒性試験	ネズミチフス菌 TA1535、TA100、TA102、TA98、TA1537	*In vitro*	NA	プレート法： 48.6～4860 μg/プレート プレインキュベーション法： 49.6～4960 μg/プレート又は 50.2～5020 μg/プレート	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.1-1
	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞	*In vitro*	NA	短時間処理法： 20.9～27.9 μg/mL（－S9mix 法） 76.0～90.5 μg/mL（＋S9mix 法） 連続処理法： 31.3～45.2 μg/mL（－S9mix 法）	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.1-2
	HsdHan:WIST ラット	強制経口	2 日間	2000	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.2-1
がん原性試験	Crl:CD1（ICR）マウス	強制経口	104 週間	25、75（50）[h]、200（125）[h]	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.4.1-1
	Crl:WI（Han）ラット	強制経口	104 週間	35、100、285	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.4.1-2
生殖発生毒性試験	HsdHan:WIST ラット	強制経口	妊娠 6～17 日	175、350、1000	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2-1
	Crl:WI（Han）ラット	強制経口	i	175、350、1000	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2-2
	New Zealand White ウサギ	強制経口	14 日間	200、300、350	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2-3
	New Zealand White ウサギ	強制経口	妊娠 7～19 日	20、100、200	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2-4
	New Zealand White ウサギ	強制経口	妊娠 7～19 日	20、55、150	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2-5
	Crl:WI（Han）ラット	強制経口	j	100、350、1000	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.3-1
	Crl:CD（SD）ラット	強制経口	2 日間（トキシコキネティクス群：単回）	0.2～25 [k]、1～50 [l]、5～200 [m]	不適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.4-1

NA：該当せず

a：特に記載のない場合、反復投与毒性試験の下線を施した投与用量は無毒性量を示す。　b：投与 3 日目に 80 mg/kg/日から 1500 mg/kg/日に増量　c：雌の無毒性量　d：雄の無毒性量
e：雌の無毒性量　f：雌について、投与 29 週目から 140 mg/kg/日を 70 mg/kg/日に減量　g：雄の無毒性量（140 mg/kg/日）　h：投与 25 週目以降、75 及び 200 mg/kg/日群の雄の投与用量をそれぞれ 50 及び 125 mg/kg/日に減量　i：雄－交配前 2 週間～解剖検査前日、雌－交配前 2 週間～妊娠 17 日　j：妊娠 6 日～授乳 20 日
k：10 日齢　l：14 日齢　m：21 日齢

2.6.7.2 トキシコキネティクス試験一覧表

被験物質：Elobixibat

試験の種類	試験系	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	GLP 適用	試験番号	記載箇所
単回投与毒性試験	イヌ	強制経口	単回（漸増）	8.4、17、35、70、140	不適	[redacted]	4.2.3.1-3
反復投与毒性試験	マウス	強制経口	13 週間	200、500、1500（80）[a]	適	[redacted]	4.2.3.2-1
	ラット	強制経口	14 日間	3.48、34.8、348	適	[redacted]	4.2.3.2-3
	ラット	強制経口	13 週間	3.5、35、350	適	[redacted]	4.2.3.2-5
	ラット	強制経口	26 週間	3.5、35、350	適	[redacted]	4.2.3.2-6
	イヌ	強制経口	7 日間	35、70	適	[redacted]	4.2.3.2-7
	イヌ	強制経口	13 週間	3.5、17.5、140	適	[redacted]	4.2.3.2-9
	イヌ	強制経口	52 週間	3.5、17.5、140（70）[b]	適	[redacted]	4.2.3.2-10
がん原性試験	マウス	強制経口	104 週間	25、75（50）[c]、200（125）[c]	適	[redacted]	4.2.3.4.1-1
	ラット	強制経口	104 週間	35、100、285	適	[redacted]	4.2.3.4.1-2
生殖発生毒性試験	ラット	強制経口	妊娠 6～17 日	175、350、1000	適	[redacted]	4.2.3.5.2-1
	ウサギ	強制経口	妊娠 7～19 日	20、55、150	適	[redacted]	4.2.3.5.2-5
	ラット	強制経口	d	100、350、1000	適	[redacted]	4.2.3.5,3-1
	ラット（新生児）	強制経口	単回	0.2～25[e]、1～50[f]、5～200[g]	不適	[redacted]	4.2.3.5.4-1

a：投与 3 日目に 80 mg/kg/日から 1500 mg/kg/日に増量　　b：雌について、投与 29 週目から 140 mg/kg/日を 70 mg/kg/日に減量
c：投与 25 週目以降、75 及び 200 mg/kg/日群の雄の投与用量をそれぞれ 50 及び 125 mg/kg/日に減量　　d：妊娠 6 日～授乳 20 日
e：10 日齢　f：14 日齢　g：21 日齢

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表

被験物質：Elobixibat

投与量（mg/kg/日）	投与期間	AUC（nmol·h/L）							
		マウス		ラット		ウサギ	イヌ		ヒト（AJG533/CP1）
		雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	男女合算
0.25[#]（15 mg/日）	14 日								3.01
3.48	1 日			13.4[a]	28.3[a]				
	14 日			NC[a]	14.6[a]				
3.5	1 日			12.4[b]	8.06[b]		15.7[d]	25.6[d]	
	4 週			16.6[c]	10.8[c]		29.8[e]	48.4[e]	
	12 週			5.74[b]	5.10[b]				
	13 週						24.3[d]	27.6[d]	
	26 週			6.35[c]	13.2[c]				
	52 週						44.6[e]	33.5[e]	
17.5	1 日						139[d]	134[d]	
	4 週						243[e]	158[e]	
	13 週						106[d]	118[d]	
	52 週						127[e]	209[e]	
20	1 日（妊娠 7 日）					NC[f]			
	13 日（妊娠 19 日）					15.1[f]			
25	1 日	159[g]	181[g]						
	26 週	97.1[g]	114[g]						
	52 週	379[g]	269[g]						
34.8	1 日			202[a]	235[a]				
	14 日			203[a]	227[a]				
35	1 日			141[b]	115[b]		774[i]		
	7 日						517[i]		
	4 週			128[c]	103[c]				
	12 週			99.0[b]	66.6[b]				
	26 週			113[c]、226[h]	83.9[c]、112[h]				
	52 週			236[h]	247[h]				

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表（続き）

被験物質：Elobixibat

投与量 （mg/kg/日）	投与期間	AUC（nmol·h/L）							
		マウス		ラット		ウサギ	イヌ		ヒト （AJG533/CP1）
		雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	男女合算
0.25[#]（15 mg/日）	14 日								3.01
50	26 週	289[g]							
	52 週	841[g]							
55	1 日（妊娠 7 日）					19.7[f]			
	13 日（妊娠 19 日）					68.3[f]			
70	1 日						617[i]		
	7 日						240[i]		
	29 週							608[e]	
	52 週							233[e]	
75	1 日	594[g]	799[g]						
	26 週		326[g]						
	52 週		615[g]						
100	36 日（授乳 20 日）				624[j]				
	26 週			579[h]	421[h]				
	52 週			499[h]	555[h]				
125	26 週	490[g]							
	52 週	1190[g]							
140	1 日						361[d]	436[d]	
	4 週						525[e]	461[e]	
	13 週						520[d]	385[d]	
	52 週						350[e]		
150	1 日（妊娠 7 日）					201[f]			
	13 日（妊娠 19 日）					245[f]			
175	1 日（妊娠 6 日）				505[k]				
	12 日（妊娠 17 日）				631[k]				

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表（続き）

被験物質：Elobixibat

投与量（mg/kg/日）	投与期間	AUC（nmol·h/L）							
		マウス		ラット		ウサギ	イヌ		ヒト（AJG533/CP1）
		雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	男女合算
0.25[#]（15 mg/日）	14 日								3.01
200	1 日	1060[g]	1350[g]						
	4 週	1270[l]	1910[l]						
	13 週	2170[l]	1770[l]						
	26 週		1230[g]						
	52 週		1250[g]						
285	26 週			3330[h]	2940[h]				
	52 週			2500[h]	1870[h]				
348	1 日			1640[a]	3450[a]				
	14 日			1650[a]	775[a]				
350	1 日			3400[b]	3220[b]				
	1 日（妊娠 6 日）				840[k]				
	12 日（妊娠 17 日）				732[k]				
	36 日（授乳 20 日）				1250[j]				
	4 週			2020[c]	1340[c]				
	12 週			2900[b]	2200[b]				
	26 週			1510[c]	1400[c]				
500	4 週	5150[l]	4480[l]						
	13 週	2830[l]	3740[l]						
1000	1 日（妊娠 6 日）				1530[k]				
	12 日（妊娠 17 日）				1950[k]				
	36 日（授乳 20 日）				3590[j]				
1500	4 週	15300[l]	9780[l]						
	13 週	26300[l]	9940[l]						

新生児を用いた予備毒性試験（試験番号[redacted]）のトキシコキネティクスデータは 2.6.7.11 項に記載。

#：ヒトの体重を 60 kg として算出、NC：算出せず

a：ラット 14 日間経口投与毒性試験（試験番号[redacted]）　b：ラット 13 週間経口投与毒性試験（試験番号[redacted]）　c：ラット 26 週間経口投与毒性試験（試験番号[redacted]）

d：イヌ 13 週間経口投与毒性試験（試験番号[redacted]）　e：イヌ 52 週間経口投与毒性試験（試験番号[redacted]）　f：ウサギ胚・胎児発生に関する経口投与試験（試験番号[redacted]）

g：マウスがん原性試験（試験番号[redacted]）（雄：投与 25 週目以降、75 及び 200 mg/kg/日をそれぞれ 50 及び 125 mg/kg/日に減量）　h：ラットがん原性試験（試験番号[redacted]）

i：イヌ 7 日間経口投与毒性試験（試験番号[redacted]）（雌雄合算）　j：ラット出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する経口投与試験（試験番号[redacted]）　k：ラット胚・胎児発生に関する経口投与予備試験（用量設定試験）（試験番号[redacted]）　l：マウス 13 週間経口投与毒性試験（試験番号[redacted]）（投与 3 日目に 80 mg/kg/日から 1500 mg/kg/日に増量）

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表（続き）

被験物質：Elobixibat

投与量（mg/kg/日）	投与期間	C_{max}（nmol/L）							
		マウス		ラット		ウサギ	イヌ		ヒト（AJG533/CP1）
		雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	男女合算
0.25[#]（15 mg/日）	14 日								0.630
3.48	1 日			6.7[a]	12.4[a]				
	14 日			5.4[a]	5.3[a]				
3.5	1 日			4.47[b]	3.71[b]		8.45[d]	12.0[d]	
	4 週			7.90[c]	3.40[c]		10.1[e]	19.6[e]	
	12 週			4.62[b]	4.01[b]				
	13 週						8.42[d]	9.94[d]	
	26 週			4.72[c]	4.17[c]				
	52 週						13.2[e]	16.1[e]	
17.5	1 日						61.1[d]	55.7[d]	
	4 週						84.3[e]	72.4[e]	
	13 週						43.9[d]	34.3[d]	
	52 週						39.7[e]	77.4[e]	
20	1 日（妊娠 7 日）					1.31[f]			
	13 日（妊娠 19 日）					2.43[f]			
25	1 日	52.9[g]	54.0[g]						
	26 週	47.3[g]	36.4[g]						
	52 週	35.7[g]	35.3[g]						
34.8	1 日			63.2[a]	63.3[a]				
	14 日			34.4[a]	31.5[a]				
35	1 日			47.1[b]	37.1[b]		128[i]		
	7 日						80.7[i]		
	4 週			52.4[c]	38.4[c]				
	12 週			40.7[b]	27.4[b]				
	26 週			45.0[c]、64.5[h]	33.7[c]、49.2[h]				
	52 週			54.3[h]	66.4[h]				

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表（続き）

被験物質：Elobixibat

投与量 （mg/kg/日）	投与期間	C_{max}（nmol/L）							
		マウス		ラット		ウサギ	イヌ		ヒト （AJG533/CP1）
		雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	男女合算
0.25[#]（15 mg/日）	14 日								0.630
50	26 週	84.5[g]							
	52 週	214[g]							
55	1 日（妊娠 7 日）					3.11[f]			
	13 日（妊娠 19 日）					14.2[f]			
70	1 日						116[i]		
	7 日						71.5[i]		
	29 週							126[e]	
	52 週							72.2[e]	
75	1 日	258[g]	250[g]						
	26 週		121[g]						
	52 週		370[g]						
100	36 日（授乳 20 日）				204[j]				
	26 週			74.9[h]	101[h]				
	52 週			99.3[h]	119[h]				
125	26 週	214[g]							
	52 週	389[g]							
140	1 日						114[d]	130[d]	
	4 週						104[e]	130[e]	
	13 週						113[d]	101[d]	
	52 週						103[e]		
150	1 日（妊娠 7 日）					70.2[f]			
	13 日（妊娠 19 日）					34.8[f]			
175	1 日（妊娠 6 日）				99.6[k]				
	12 日（妊娠 17 日）				181[k]				

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表（続き）

被験物質：Elobixibat

投与量（mg/kg/日）	投与期間	C_{max}（nmol/L）							
		マウス		ラット		ウサギ	イヌ		ヒト（AJG533/CP1）
		雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	男女合算
0.25[#]（15 mg/日）	14 日								0.630
200	1 日	340[g]	285[g]						
	4 週	252[l]	381[l]						
	13 週	399[l]	282[l]						
	26 週		194[g]						
	52 週		158[g]						
285	26 週			493[h]	494[h]				
	52 週			386[h]	341[h]				
348	1 日			189[a]	332[a]				
	14 日			149[a]	75.3[a]				
350	1 日			302[b]	451[b]				
	1 日（妊娠 6 日）				140[k]				
	12 日（妊娠 17 日）				198[k]				
	36 日（授乳 20 日）				375[j]				
	4 週			179[c]	154[c]				
	12 週			523[b]	302[b]				
	26 週			171[c]	218[c]				
500	4 週	1550[l]	778[l]						
	13 週	399[l]	541[l]						
1000	1 日（妊娠 6 日）				195[k]				
	12 日（妊娠 17 日）				344[k]				
	36 日（授乳 20 日）				925[j]				
1500	4 週	1830[l]	1690[l]						
	13 週	1580[l]	1560[l]						

新生児を用いた予備毒性試験（試験番号[redacted]）のトキシコキネティクスデータは 2.6.7.11 項に記載。

#：ヒトの体重を 60 kg として算出

a：ラット 14 日間経口投与毒性試験（試験番号[redacted]） b：ラット 13 週間経口投与毒性試験（試験番号[redacted]） c：ラット 26 週間経口投与毒性試験（試験番号[redacted]） d：イヌ 13 週間経口投与毒性試験（試験番号[redacted]） e：イヌ 52 週間経口投与毒性試験（試験番号[redacted]） f：ウサギ胚・胎児発生に関する経口投与試験（試験番号[redacted]） g：マウスがん原性試験（試験番号[redacted]）（雄：投与 25 週目以降、75 及び 200 mg/kg/日をそれぞれ 50 及び 125 mg/kg/日に減量） h：ラットがん原性試験（試験番号[redacted]） i：イヌ 7 日間経口投与毒性試験（試験番号[redacted]）（雌雄合算） j：ラット出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する経口投与試験（試験番号[redacted]） k：ラット胚・胎児発生に関する経口投与予備試験（用量設定試験）（試験番号[redacted]） l：マウス 13 週間経口投与毒性試験（試験番号[redacted]）（投与 3 日目に 80 mg/kg/日から 1500 mg/kg/日に増量）

2.6.7.4 毒性試験に用いた原薬／不純物一覧表

規格／ロット番号	不純物の量（%）											試験番号	試験の種類
	類縁物質 a※	類縁物質 b※	類縁物質 c※	類縁物質 d※	類縁物質 e※	類縁物質 f※	類縁物質 g※	類縁物質 h※	その他	総量	鏡像異性体		
	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]		
[redacted]	0.10	－	－	1.02	－	－	0.12	0.49	RRT[redacted]：<0.08 RRT[redacted]：0.16 RRT[redacted]：0.26 RRT[redacted]：0.23 RRT[redacted]：0.28	2.7	0.26	[redacted]	マウス単回
												[redacted]	ラット単回
												[redacted]	ラット5 日間反復
												[redacted]	ラット14 日間反復
												[redacted]	ラット4 週間反復
												[redacted]	イヌ4 週間反復
												[redacted]	細菌を用いる復帰突然変異
												[redacted]	*In vitro* マウスリンフォーマ TK
												[redacted]	ラット胚・胎児発生（用量設定試験）
												[redacted]	非妊娠ウサギを用いた予備試験

※新医薬品の承認審査情報公表時に類縁物質a、b、c、d、e、f、g、hに置き換えた。

2.6.7.4 毒性試験に用いた原薬／不純物一覧表（続き）

規格／ロット番号	不純物の量（%）											試験番号	試験の種類
	類縁物質 a※	類縁物質 b※	類縁物質 c※	類縁物質 d※	類縁物質 e※	類縁物質 f※	類縁物質 g※	類縁物質 h※	その他	総量	鏡像異性体		
	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]		
[redacted]	0.12	—	—	1.10	—	—	—	0.28	RRT [redacted] : <0.08 RRT [redacted] : 0.06 RRT [redacted] : 0.33 RRT [redacted] : 0.08 RRT [redacted] : 0.10 RRT [redacted] : 0.15 RRT [redacted] : 0.06	2.3	0.13	[redacted]	ラット 5 日間反復
												[redacted]	ラット受胎能及び胚・胎児発生
												[redacted]	非妊娠ウサギを用いた予備試験
[redacted]	—	—	—	—	—	—	—	—	RRT [redacted] : 0.06 RRT [redacted] : 0.20 RRT [redacted] : 0.28 RRT [redacted] : 3.89 RRT [redacted] : 1.37 RRT [redacted] : 0.14 RRT [redacted] : 0.09 RRT [redacted] : 0.21	6.2	1.17	[redacted]	イヌ 7 日間反復
[redacted]	—	—	—	—	0.51	0.21	0.31	—	RRT [redacted] : 0.06 RRT [redacted] : 0.09 RRT [redacted] : 0.07 RRT [redacted] : 0.21 RRT [redacted] : 0.06 RRT [redacted] : 0.09	1.6	0.2	[redacted]	ラット 13 週間反復
												[redacted]	イヌ 13 週間反復
												[redacted]	*In vivo* ラット骨髄小核

※新医薬品の承認審査情報公表時に類縁物質a、b、c、d、e、f、g、hに置き換えた。

2.6.7.4 毒性試験に用いた原薬／不純物一覧表（続き）

規格 / ロット番号	不純物の量（%）											試験番号	試験の種類
	類縁物質 a※	類縁物質 b※	類縁物質 c※	類縁物質 d※	類縁物質 e※	類縁物質 f※	類縁物質 g※	類縁物質 h※	その他	総量	鏡像異性体		
	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]		
[redacted]	0.21	—	—	0.03	—	—	0.05	0.51	RRT[redacted]：0.06 RRT[redacted]：0.33	1.2	0.07	[redacted]	ラット受胎能及び胚・胎児発生
												[redacted]	ウサギ胚・胎児発生（用量設定試験）
												[redacted]	ウサギ胚・胎児発生
[redacted]	<0.05 （0.003）	<0.05 （0.015）	0.06	<0.05 （0.010）	0.29	0.22	0.14	0.19	<0.05	0.9	0.07	[redacted]	ラット26 週間反復
												[redacted]	イヌ52 週間反復
												[redacted]	マウスがん原性
[redacted]	<0.05 （0.003）	<0.05 （0.016）	0.06	<0.05 （0.006）	0.27	0.31	0.17	0.23	<0.05	1.0	0.08	[redacted]	マウス13 週間反復
												[redacted]	ラット26 週間反復
												[redacted]	イヌ52 週間反復
												[redacted]	ラットがん原性
												[redacted]	マウスがん原性

※新医薬品の承認審査情報公表時に類縁物質a、b、c、d、e、f、g、hに置き換えた。

2.6.7.4 毒性試験に用いた原薬／不純物一覧表（続き）

規格／ロット番号	不純物の量（%）											試験番号	試験の種類
	類縁物質 a※	類縁物質 b※	類縁物質 c※	類縁物質 d※	類縁物質 e※	類縁物質 f※	類縁物質 g※	類縁物質 h※	その他	総量	鏡像異性体		
	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]	≦[redacted]		
[redacted]	<0.05（ND）	<0.05（0.024）	0.11	0.11	0.26	0.40	0.10	0.29	RRT[redacted]：0.05 RRT[redacted]：0.08 RRT[redacted]：0.07 RRT[redacted]：0.06	1.5	0.27	[redacted]	マウス13 週間反復
												[redacted]	ラット26 週間反復
												[redacted]	イヌ52 週間反復
												[redacted]	ラットがん原性
												[redacted]	マウスがん原性
[redacted]	<0.05（ND）	<0.05（0.005）	0.10	0.09	0.26	0.32	0.09	0.28	RRT[redacted]：0.10	1.2	0.15	[redacted]	ラットがん原性
												[redacted]	マウスがん原性
[redacted]	0.07	<0.05（ND）	0.15	0.07	<0.05（0.015）	0.10	<0.05（0.048）	0.21	<0.05	0.6	0.08	[redacted]	ラットがん原性
												[redacted]	マウスがん原性
												[redacted]	ラット出生前・後発生及び母体機能
[redacted]	0.06	<0.05（ND）	0.13	0.13	<0.05（0.019）	0.21	0.11	0.26	RRT[redacted]：0.07 RRT[redacted]：0.08	1.1	<0.05	[redacted]	ラットがん原性
												[redacted]	マウスがん原性

ND：Not detected、RRT：Relative retention time

※新医薬品の承認審査情報公表時に類縁物質a、b、c、d、e、f、g、hに置き換えた。

2.6.7.5 単回投与毒性試験

被験物質：Elobixibat

動物種／系統	投与方法（媒体）	投与量（mg/kg）	性別及び動物数／群	最大非致死量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号
Alpk:AP$_f$CD-1 マウス	強制経口（20% PEG400 水溶液）	2000	雄 5 例	2000	＞2000	肛門／尾及び生殖器周辺の汚れ、軟便	[redacted]
Crl:WI（Glx/BRL/Han）IGSBR ラット	強制経口（20% PEG400 水溶液）	2000	雌雄各 5 例	2000	＞2000	肛門／尾及び生殖器周辺の汚れ、便の硬さの変化（軟便など）	[redacted]
ビーグル犬	強制経口（1.0% PVP、0.2% SDS、5%マンニトール水溶液）	8.4 17 35 70 140	雌雄各 2 例（漸増投与）	140	＞140	≧8.4 mg/kg：流涎、トリグリセリドの軽度から中程度の減少、コレステロールの軽度減少 8.4～70 mg/kg：軟便又は下痢 ≧35 mg/kg：嘔吐（35 及び 70 mg/kg で 1/4 例に、140 mg/kg では 2/4 例に認められた）	[redacted]

PEG：ポリエチレングリコール、PVP：polyvinyl pyrrolidone、SDS：sodium dodecylsulphate

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：Elobixibat

動物種／系統	投与方法（媒体／投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg/日）	性別及び動物数／群	無毒性量（mg/kg/日）	特記すべき所見	試験番号
Alpk:AP$_f$SD ラット	強制経口（媒体 A：1.0% PVP、0.2% SDS、5%マンニトールを添加し、水酸化ナトリウムで pH 8 に調整した水、媒体 B：水酸化ナトリウムを用いて pH 7 に調整した水／水溶液）	5 日間	0 2.0 200	雌各 4 例	評価せず	死亡例なし。 一般症状、体重、解剖検査及び腸管の病理組織学的検査では Elobixibat 投与に関連した変化なし。	[redacted]
Crl:WI（Glx/BRL/Han）IGSBR ラット	強制経口（pH 7 に調整した 20% PEG400 水溶液／水溶液）	14 日間	0 3.48 34.8 348	雌雄各 6 例	評価せず	死亡例なし。 348 mg/kg/日：投与 8 日目に体重の減少及び立毛（雄 1 例）	[redacted]
ビーグル犬	強制経口（pH 8.5 に調整した 20% PEG400 水溶液／水溶液）	7 日間	0 35 70	雌雄各 2 例	評価せず	死亡例なし。 35 及び 70 mg/kg/日：軟便、下痢、軽度（1～4 回）の嘔吐、トリグリセリドの軽度低下 70 mg/kg/日：コレステロールの軽度低下	[redacted]

PEG：ポリエチレングリコール、PVP：polyvinyl pyrrolidone、SDS：sodium dodecylsulphate

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.1 マウス 13 週間経口投与毒性試験

報告書の題名：A3309: 13 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Mouse
被験物質：Elobixibat
動物種／系統：Crl:CD1（ICR）マウス
投与期間：13 週間
試験番号：[redacted]
試験開始週齢：7 週齢
休薬期間：該当なし
CTD における記載箇所：4.2.3.2-1
初回投与年月日：20[redacted] 年 3 月 23 日
投与方法：強制経口
GLP 適用：適
媒体／投与形態：Tween 80 を 0.5%添加した 1%メチルセルロース水溶液／懸濁液

特記事項：なし
無毒性量：200 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		200		500		1500（80）[a]	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
トキシコキネティクス（3 例／採血時点）									
$AUC_{0\text{-last}}$（nmol·h/L）	投与 4 週	NC [b]	NC [b]	1270	1910	5150	4480	15300	9780
	投与 13 週	NC [b]	NC [b]	2170	1770	2830	3740	26300	9940
C_{max}（nmol/L）	投与 4 週	NC [b]	NC [b]	252	381	1550	778	1830	1690
	投与 13 週	NC [b]	NC [b]	399	282	399	541	1580	1560
評価動物数		12	12	12	12	12	12	12	12
特記すべき所見									
死亡及び切迫殺動物数（毒性試験群）		0	0	0	0	1 [c]	1 [c]	3 [cd]	1 [c]
死亡及び切迫殺動物数（サテライト群）[e]		0/3	0/3	1/18	0/18	4 [f]/18	0/18	6 [f]/18	2 [f]/18
一般症状 [g]									
立毛		—	—	—	—	p	—	p	—
腹部膨満		—	—	—	—	—	—	p	—
軟便		—	—	—	—	p	—	p	—
泌尿生殖器の汚れ		—	—	—	—	p	—	p	—
蒼白		—	—	—	—	—	—	p	—
体温低下		—	—	—	—	—	—	p	—
活動性低下		—	—	—	—	—	—	p	—
体重増加量（g）	投与開始～13 週	7.5	7.2	5.9	6.8	6.5	6.2	6.2	4.8
摂餌量		—	—	—	—	—	—	—	—

2.6.7.7.1　マウス 13 週間経口投与毒性試験（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：Elobixibat

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		200		500		1500（80）[a]	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液学的検査	検査例数	6	6	4	6	6	5	4	5
		—	—	—	—	—	—	—	—
血液化学的検査	検査例数	5	6	6	5	4	5	4	5
AST（IU/L）[h]	投与 13 週	71 (50～92)	62 (48～88)	84 (48～137)	82 (64～92)	77 (62～89)	262** (64～668)	99 (65～155)	72 (55～110)
ALT（IU/L）[h]	投与 13 週	60 (45～70)	41 (29～58)	73 (45～126)	46 (28～69)	59 (40～93)	115 (21～247)	144 (42～245)	36 (14～53)
評価動物数		12	12	12	12	11	11	9	11
臓器重量		—	—	—	—	—	—	—	—
解剖検査		—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査[i]		—	—	—	—	—	—	—	—

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、NC：算出せず、－：特記すべき所見なし、p：所見あり

**：$p<0.01$（two-way ANOVA 及び Dunnett's test）

a：投与 1 及び 2 日目に 80 mg/kg/日の投与用量で投与し、投与 3 日目以降 1500 mg/kg/日の投与用量で投与した。

b：対照群について投与後 2 時間に血漿中薬物濃度を測定したところ、すべての試料から Elobixibat が定量下限を超えて検出されたが、Elobixibat 投与群と比べて非常に低い血漿中濃度であり、このコンタミネーションは試験結果又はその解釈に悪影響を与えるものではないと考えられた。

c：1500（80）mg/kg/日群の雄 2 例及び 500 mg/kg/日群の雌雄各 1 例で投与液の逆流によると考えられる気道の病変（鼻炎）が認められ、切迫解剖となった原因と考えられた。1500（80）mg/kg/日群の雌 1 例においては、切迫解剖となった原因は不明であった。

d：1500（80）mg/kg/日群の雄 1 例では肝臓に重度の空胞変性が認められ、切迫解剖となった原因と考えられた。

e：死亡及び切迫動物数／評価動物数を示す。

f：1500（80）mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 1 例、500 mg/kg/日群の雄 2 例が切迫解剖となった原因は採血手技と関連した眼球の病変であった。

g：死亡例及び切迫解剖例では、立毛、腹部膨満、軟便、泌尿生殖器の汚れ、蒼白、体温低下、活動性低下などの症状が認められた。

h：括弧は範囲を示す。

i：200 mg/kg/日群及び 500 mg/kg/日群については、解剖検査で変化の認められた臓器組織のみを検査

2.6.7.7.2　ラット 4 週間経口投与毒性試験及び 5 週間回復性試験

報告書の題名： [redacted]: One Month Oral Toxicity Study in the Rat
動物種／系統： Crl:WI（Glx/BRL/Han）BR ラット
試験開始日齢： 51～53 日齢
初回投与年月日： 20[redacted] 年 2 月 25 日
投与期間： 4 週間
休薬期間： 5 週間
投与方法： 強制経口
媒体／投与形態： pH 7.5 に調整した 20% PEG400 水溶液／水溶液
被験物質： Elobixibat
試験番号： [redacted]
CTD における記載箇所： 4.2.3.2-4
GLP 適用： 適

特記事項： サテライト群を設け、トキシコキネティクス測定（投与 1 及び 28 日目）を実施したが、すべての対照群血漿試料にコンタミネーションが認められたことより、トキシコキネティクスの評価は行わなかった。
無毒性量： 348 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		3.48		34.8		348	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
トキシコキネティクス（3 例／採血時点）[a]									
AUC[b]（nmol·h/L）	投与 1 日	BLQ	BLQ	13.4[cd]	28.3	202	235	1640	3450
	投与 14 日	BLQ	BLQ	NC	14.6[c]	203[c]	227[d]	1650	775
C_{max}（nmol/L）	投与 1 日	BLQ	BLQ	6.7	12.4	63.2	63.3	189	332
	投与 14 日	BLQ	BLQ	5.4	5.3	34.4	31.5	149	75.3
評価動物数		15	15	10	10	10	10	15	15
特記すべき所見									
死亡及び切迫殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
一般症状		—	—	—	—	—	—	—	—
体重		—	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量		—	—	—	—	—	—	—	—
摂水量		—	—	—	—	—	—	—	—
眼科学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査	検査例数	9	10（8[e]）	10（8[e]）	9（7[e]）	10（9[e]）	10（7[e]）	10	9（5[e]）
APTT（sec）	投与 29 日	19.0	18.3	18.7	17.0	19.0	17.2	19.2	13.9[*]
PT（sec）	投与 29 日	16.7	17.4	16.8	16.8	16.1	17.4	16.5	17.0
血液化学的検査	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10
		—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査	検査例数	15	15	10	10	10	10	15	15
尿量（mL）	投与 21 日[f]	5.0	4.0	6.0	3.0	4.0	3.5	2.0[***]	0.5[***]
尿比重	投与 21 日[f]	1.033	1.028	1.030	1.030	1.034	1.028	1.062[***]	1.074[***]

2.6.7.7.2　ラット 4 週間経口投与毒性試験及び 5 週間回復性試験（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：Elobixibat

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		3.48		34.8		348	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
評価動物数	15	15	10	10	10	10	15	15
臓器重量	—	—	—	—	—	—	—	—
解剖検査	—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	NE	NE	NE	NE	—	—
回復性の評価								
評価動物数	5	5	NA	NA	NA	NA	5	5
特記すべき所見	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—

APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間、BLQ：定量下限未満、NA：該当なし、NC：算出せず、NE：検査せず、PEG：ポリエチレングリコール、PT：プロトロンビン時間、－：特記すべき所見なし

*：$p<0.05$、***：$p<0.001$（Jonckheere-Terpstra non-parametric trend test 及び Wilcoxon's sign rank test）

a：14 日間経口投与毒性試験（試験番号：[redacted]）で 4 週間経口投与毒性試験と同じ用量群を設定し、トキシコキネティクスを測定した成績を示す。

b：投与 1 日は AUC、投与 14 日は $AUC_{0\text{-}24h}$

c：n=2

d：$AUC_{0\text{-}4h}$

e：APTT 及び PT の検査例数

f：雌においては投与 22 日

2.6.7.7.3　ラット 13 週間経口投与毒性試験

報告書の題名：A3309 ([redacted]):13 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat
動物種／系統：Crl:WI（Han）ラット
試験開始週齢：6～7 週齢
初回投与年月日：20[redacted] 年 12 月 23 日
投与期間：13 週間
休薬期間：該当なし
投与方法：強制経口
媒体／投与形態：Tween 80 を 0.5%添加した 1%メチルセルロース水溶液／懸濁液
被験物質：Elobixibat
試験番号：[redacted]
CTD における記載箇所：4.2.3.2-5
GLP 適用：適

特記事項：なし
無毒性量：350 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		3.5		35		350	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
トキシコキネティクス（3 例／採血時点）									
$AUC_{0\text{-last}}$（nmol·h/L）	投与 1 日	BLQ	BLQ	12.4	8.06	141	115	3400	3220
	投与 12 週	BLQ	BLQ	5.74	5.10	99.0	66.6	2900	2200
C_{max}（nmol/L）	投与 1 日	BLQ	BLQ	4.47	3.71	47.1	37.1	302	451
	投与 12 週	BLQ	BLQ	4.62	4.01	40.7	27.4	523	302
評価動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
特記すべき所見									
死亡及び切迫殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
一般症状									
流涎		—	—	—	—	—	—	p	p
体重増加量（g）	投与開始～13 週	231.1	95.5	217.7	105.8	223.3	98.9	212.0	98.1
摂餌量（g）	投与 1 週	145.5	99.5	144.3	107.4	137.3	98.8	128.6	93.1
	投与 2 週	156.8	107.7	158.7	113.7	152.2	108.2	141.4	98.8
	投与 3 週	156.2	108.7	167.1	120.9	132.2	112.8	161.0	99.7
眼科学的検査	投与 12 週	—	—	NE	NE	NE	NE	—	—
血液学的検査	投与 13 週	—	—	—	—	—	—	—	—
血液化学的検査	投与 13 週　検査例数	9	10	10	10	10	9	10	8
グロブリン（g/L）		26	24	25	23	25	25	23**	23
A/G 比		1.7	2.1	1.8	2.0	1.8	1.9	2.0**	2.2

2.6.7.7.3　ラット 13 週間経口投与毒性試験（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：Elobixibat

投与量（mg/kg/日）			0（対照）		3.5		35		350	
性別			雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
評価動物数			10	10	10	10	10	10	10	10
尿検査（一夜尿）	投与 12 週	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	8
尿色調			—	—	—	—	—	—	暗黄色	暗黄色
尿量（mL）			4.3	2.5	2.7*	2.2	3.4	1.9	0.9***	0.6***
尿比重			1.018 a	1.021	1.023 a	1.023	1.020 a	1.027	1.072 a	1.053*
pH			—	—	—	—	—	—	↓	—
尿潜血			—	—	—	—	—	—	—	b
たん白			—	—	—	—	—	—	↑	↑
ケトン体			—	—	—	—	—	—	↑	↑
尿沈渣	シュウ酸カルシウム結晶		—	—	—	—	—	—	p	b
尿検査（一夜尿）	投与 14 週（再採取）	検査例数	2	6	0	0	0	0	1	6
尿量（mL）			—	15.2	NA	NA	NA	NA	—	8.9
尿比重			—	1.012	NA	NA	NA	NA	—	1.018$
pH			—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
尿潜血			—	—	NA	NA	NA	NA	—	↑
尿沈渣	リン酸結晶		—	—	NA	NA	NA	NA	—	p
評価動物数			10	10	10	10	10	10	10	10
臓器重量	心臓	実重量（g）	1.024	0.729	0.973	0.730	1.002	0.705	0.901*	0.627
		体重比（%）	0.275	NC	0.277	NC	0.281	NC	0.266	NC
		調整重量（g） c	NC	0.742	NC	0.703	NC	0.701	NC	0.645##
解剖検査			—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査										
脾臓	髄外造血		—	—	NE	NE	NE	NE	—	グレード↓

BLQ：定量下限未満、NA：該当なし、NC：算出せず、NE：検査せず、－：特記すべき所見なし、p：所見あり、↓：減少（又は低値）、↑：増加（又は高値）

*：$p<0.05$、**：$p<0.01$、***：$p<0.001$（ANOVA 及び Dunnett's test）、##：$p<0.01$（ANCOVA 及び Dunnett's test）、$：$p<0.05$（two-sample t-test）

a：統計処理実施せず。

b：採取サンプル量が少なかったため評価できず。

c：最終体重値を共変量として調整した値

2.6.7.7.4　ラット 26 週間経口投与毒性試験

報告書の題名：A3309 ([redacted]): 26 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat
被験物質：Elobixibat
動物種／系統：Crl:WI（Han）ラット
投与期間：26 週間
試験番号：[redacted]
試験開始週齢：6 週齢
休薬期間：該当なし
CTD における記載箇所：4.2.3.2-6
初回投与年月日：20[redacted] 年 11 月 25 日
投与方法：強制経口
GLP 適用：適
媒体／投与形態：Tween 80 を 0.5%添加した 1%メチルセルロース水溶液／懸濁液

特記事項：なし
無毒性量：350 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		3.5		35		350	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
トキシコキネティクス（3 例／採血時点）									
$AUC_{0\text{-last}}$（nmol·h/L）	投与 4 週	BLQ	BLQ	16.6	10.8	128	103	2020	1340
	投与 26 週	BLQ	BLQ	6.35	13.2	113	83.9	1510	1400
C_{max}（nmol/L）	投与 4 週	BLQ	BLQ	7.90	3.40	52.4	38.4	179	154
	投与 26 週	BLQ	BLQ	4.72	4.17	45.0	33.7	171	218
評価動物数		15	15	15	15	15	15	15	15
特記すべき所見									
死亡及び切迫殺動物数		0	0	0	1[a]	0	1[a]	1[a]	0
一般症状									
脱毛		—	—	—	—	p	—	p	—
体重増加量（g）	投与開始～4 週	112.1	58.3	113.5	56.4	113.0	59.1	116.8	63.6
	投与 4～8 週	56.0	23.8	58.0	23.7	62.4	21.5	46.0	22.6
	投与 8～13 週	33.5	4.4	32.4	11.7*	38.4	16.0***	23.4*	4.7
	投与 13～26 週	67.5	34.6	60.1	25.4*	70.0	24.4**	64.2	32.9
	投与開始～26 週	269.0	121.2	264.0	117.0	283.8	120.6	250.1	123.9
摂餌量（g）	投与 1～4 週	157.3	117.8	154.9	111.8	152.1	113.2	155.1	115.9
	投与 5～8 週	153.6	115.0	153.1	112.7	153.2	114.1	150.4	116.9
	投与 9～13 週	151.6	113.6	149.1	109.3	147.2	108.0	141.9	111.1
	投与 14～26 週	155.2	118.8	156.3	113.3	154.0	111.5	148.1	113.1
	投与 1～26 週	154.6	117.1	154.2	112.2	152.3	111.5	148.3	113.8

2.6.7.7.4　ラット 26 週間経口投与毒性試験（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：Elobixibat

投与量（mg/kg/日）			0（対照）		3.5		35		350	
性別			雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
評価動物数			15	15	15	15	15	15	15	15
眼科学的検査	投与 25 週	検査例数	15	15	15	15	15	15	14	15
			—	—	NE	NE	NE	NE	—	—
血液学的検査	投与 13 週	検査例数	9	8	7	8	9	8	9	6
			—	—	—	—	—	—	—	—
	投与 26 週	検査例数	9	10	9	10	10	10	9	9
			—	—	—	—	—	—	—	—
血液化学的検査	投与 13 週	検査例数	8	10	9	9	10	9	9	10
AST（IU/L）			66	59	68	96**	67	69	73	70
無機リン（mmol/L）			2.1	1.4	2.1	1.7*	2.3	1.5	2.6**	2.0***
	投与 26 週	検査例数	9	10	7	10	9	8	9	10
AST（IU/L）			63	60	64	91	73	167*	68	156*
ALT（IU/L）			38	34	41	54	43	71	43	125**
無機リン（mmol/L）			1.4	1.1	1.6	1.3*	1.7*	1.3	2.0***	1.5***
尿検査	投与 12 週（0~6 時間尿）	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10
尿量（mL）#			3.3	2.0	2.5	2.3	4.2	2.7	1.0	0.5
尿比重#			1.025	1.029	1.032	1.025	1.022	1.024	1.046	1.050
	投与 14 週（一夜尿）	検査例数	0	10	0	0	0	0	0	10
尿量（mL）			NA	4.4	NA	NA	NA	NA	NA	4.9
尿比重			NA	1.033	NA	NA	NA	NA	NA	1.030
	投与 25 週（一夜尿）	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10
尿量（mL）			7.5	3.6	8.3	4.3	7.4	4.6	5.3	3.1
尿比重			1.030	1.038	1.027	1.034	1.031	1.031	1.037*	1.037
		検査例数	15	15	15	14	15	14	14	15
臓器重量			—	—	—	—	—	—	—	—
解剖検査			—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査 b			—	—	—	—	—	—	—	—

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、BLQ：定量下限未満、NA：該当なし、NE：検査せず、—：特記すべき所見なし、p：所見あり、
#：統計処理実施せず
*：$p<0.05$、**：$p<0.01$、***：$p<0.001$（ANOVA 及び Dunnett's test）
a：試験操作による死亡
b：3.5 mg/kg/日群及び 35 mg/kg/日群については、解剖検査で変化の認められた臓器組織のみ検査を実施した。

2.6.7.7.5　イヌ 4 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

報告書の題名：[redacted]: One Month Oral Toxicity Study in the Dog
被験物質：Elobixibat
動物種／系統：イヌ／ビーグル
投与期間：4 週間
試験番号：[redacted]
試験開始週齢：53～66 週齢
休薬期間：4 週間
CTD における記載箇所：4.2.3.2-8
初回投与年月日：20[redacted] 年 3 月 10 日
投与方法：強制経口
GLP 適用：適
媒体／投与形態：pH 7.0 に調整した 20%　PEG400 水溶液／水溶液

特記事項：トキシコキネティクス測定（投与 1 及び 26 日目）を実施したが、投与 26 日目の投与前の血漿試料及び対照群血漿試料にコンタミネーションが認められたことより、トキシコキネティクスの評価は行わなかった。

無毒性量：17.4 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		3.48		17.4		139.2	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
評価動物数	6	6	3	3	3	3	6	6
特記すべき所見								
死亡及び切迫殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般症状								
嘔吐	—	—	—	—	—	—	p[a]	p[b]
軟便・液状便	—	—	—	p	p	p	p	p
体重	—	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量	—	—	—	—	—	—	—	—
心電図検査	—	—	—	—	—	—	—	—
眼科学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
血液化学的検査								
トリグリセリド（mmol/L）　投与 4 週	0.38	0.40	0.38	0.47	0.26*	0.38	0.32*	0.28*
尿検査	—	—	—	—	—	—	—	—
臓器重量	—	—	—	—	—	—	—	—
解剖検査	—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
回復性の評価								
評価動物数	3	3	NA	NA	NA	NA	3	3
特記すべき所見	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—

NA：該当なし、PEG：ポリエチレングリコール、－：特記すべき所見なし、p：所見あり
*：$p < 0.05$（Jonckheere-Terpstra non-parametric trend test 及び Shirley's test）
a：1～7 日間発現
b：4～9 日間発現

2.6.7.7.6　イヌ 13 週間経口投与毒性試験

報告書の題名：A3309 ([redacted]): 13 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Dog
被験物質：Elobixibat
動物種／系統：イヌ／ビーグル
投与期間：13 週間
試験番号：[redacted]
試験開始週齢：35～37 週齢
休薬期間：該当なし
CTD における記載箇所：4.2.3.2-9
初回投与年月日：20[redacted] 年 12 月 16 日
投与方法：強制経口
GLP 適用：適
媒体／投与形態：Tween 80 を 0.5%添加した 1%メチルセルロース水溶液／水溶液

特記事項：なし
無毒性量：雄 140 mg/kg/日、雌 17.5 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		3.5		17.5		140	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
トキシコキネティクス（4 例／採血時点）									
$AUC_{0\text{-last}}$（nmol·h/L）	投与 1 日	BLQ	BLQ	15.7	25.6	139	134	361	436
	投与 13 週	BLQ	BLQ	24.3	27.6	106	118	520	385
C_{max}（nmol/L）	投与 1 日	BLQ	BLQ	8.45	12.0	61.1	55.7	114	130
	投与 13 週	BLQ	BLQ	8.42	9.94	43.9	34.3	113	101
評価動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
特記すべき所見									
死亡及び切迫殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
一般症状									
液状便		—	—	p[a]	p[b]	p[c]	p[d]	p[e]	p[f]
嘔吐		—	—	—	—	—	—	—	p[g]
体重		—	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量		—	—	—	—	—	—	—	—
心電図検査	投与 12 週	—	—	—	—	—	—	—	—
眼科学的検査	投与 12 週	—	—	—	—	—	—	—	—

2.6.7.7.6　イヌ 13 週間経口投与毒性試験（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：Elobixibat

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		3.5		17.5		140	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液学的検査　投与 13 週								
赤血球数（10^{12}/L）	6.82	7.18	6.44	6.79	6.64	7.12	6.30	6.62
ヘマトクリット（%）	45.0	49.0	43.8	45.5	43.7	47.6	42.5	45.6
ヘモグロビン（g/dL）	15.7	16.8	15.1	16.0	15.5	16.5	14.8	15.8
血液化学的検査　投与 13 週								
コレステロール（mmol/L）	3.3	3.4	3.1	4.4	3.9	3.4	2.4*	2.7
尿検査　投与 12 週	－	－	－	－	－	－	－	－
臓器重量								
肝臓（g）[h]	408.6	317.6	403.7	323.5	414.0	322.0	406.6	370.2##
解剖検査	－	－	－	－	－	－	－	－
病理組織学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－

BLQ：定量下限未満、－：特記すべき所見なし、p：所見あり
*：$p<0.05$（Kruskal-Wallis test、Terpstra-Jonckheere test 及び Wilcoxon test）、##：$p<0.01$（ANCOVA 及び Dunnett's test）
a：累積発現回数 11 回
b：累積発現回数 7 回
c：累積発現回数 26 回
d：累積発現回数 34 回
e：累積発現回数 77 回（投与後観察で複数回発現した場合は 1 回とした。）
f：累積発現回数 54 回（投与前観察でみられた発現を含む。）
g：ほぼ連日に発現
h：最終体重値を共変量として調整した値