2.6.7.7.7　イヌ 52 週間経口投与毒性試験

報告書の題名：A3309 ([redacted]): 52 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：52 週間
試験番号：[redacted]
試験開始週齢：21～25 週齢
休薬期間：該当なし
CTD における記載箇所：4.2.3.2-10
初回投与年月日：20[redacted] 年 10 月 20 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：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	140（70）[a]
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 4 週	BLQ	BLQ	29.8	48.4	243	158	525	461
	投与 29 週	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	608
	投与 52 週	BLQ	BLQ	44.6[b]	33.5	127	209	350	233
C_{max}（nmol/L）	投与 4 週	BLQ	BLQ	10.1	19.6	84.3	72.4	104	130
	投与 29 週	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	126
	投与 52 週	BLQ	BLQ	13.2	16.1	39.7	77.4	103	72.2
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									
軟便・液状便		—	—	—	—	p[c]	p[c]	p[c]	p[c]
皮膚の発赤		—	—	—	—	—	—	—	p
びらん・外傷		p	—	—	p	p	p	—	p[d]
薄毛		—	—	—	p	—	—	—	p
脱毛		—	—	p	—	—	—	—	p
体重		—	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量		—	—	—	—	—	—	—	—
心電図検査	投与 51 週	—	—	—	—	—	—	—	—
眼科学的検査	投与 51 週	—	—	—	—	—	—	—	—

2.6.7.7.7　イヌ 52 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	140（70）[a]
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
評価動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
血液学的検査									
赤血球数（10^{12}/L）	投与 52 週	—	7.45	—	7.26	—	7.22	—	6.62
ヘマトクリット（%）	投与 52 週	—	47.3	—	45.0	—	45.7	—	41.0
ヘモグロビン（g/dL）	投与 52 週	—	17.0	—	16.4	—	16.7	—	14.7
血液化学的検査									
総たん白（g/L）	投与 52 週	—	59	—	64	—	60	—	70
グロブリン（g/L）	投与 52 週	—	22	—	25	—	23	—	37
A/G 比	投与 52 週	—	1.7	—	1.6	—	1.7	—	1.3
尿検査	投与 51 週	—	—	—	—	—	—	—	—
臓器重量		—	—	—	—	—	—	—	—
解剖検査									
皮膚の発赤、びらん		—	—	—	1	—	1	—	3
病理組織学的検査									
毛包虫寄生による毛嚢炎		—	—	—	—	—	—	—	3

BLQ：定量下限未満、NE：検査せず、－：特記すべき所見なし、p：所見あり
a：投与 29 週目から 140 mg/kg/日を 70 mg/kg/日に減量
b：1 例のみの成績
c：一部の動物を除いて、投与 5 週目までに症状が観察された。
d：投与 14 週目以降に発現

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8.1 細菌を用いる復帰突然変異試験

報告書の題名：[redacted]: Genetic Toxicology Evaluation Using an Ames Salmonella Test
試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験
菌株：ネズミチフス菌
代謝活性化系：Aroclor 誘導したラット肝 S9
媒体：被験物質　DMSO　　陽性対照　DMSO、水
処理：プレート法、プレインキュベーション法
細胞毒性：なし
遺伝毒性：なし

独立して実施した試験数：4（再試験 2 回）
プレート数：3
分析細胞数／培養：　－

被験物質：Elobixibat
試験番号：[redacted]
CTD における記載箇所：4.2.3.3.1-1

GLP 適用：適
処理年月：20[redacted] 年 3 月

試験系	代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	復帰コロニー数				
				TA1535	TA100	TA102	TA98	TA1537
プレート法	代謝活性化なし	DMSO	媒体	18	85	352	27	10
		Elobixibat	48.6	16	104	301	24	9
			162	11	89	310	21	7
			486	14	78	305	21	7
			1620	8	83	327	20	9
			4860 [a]	14	66 / 79 [b]	357 / 320 [b]	20	6
		Sodium azide	0.50	291	426			
		Phenylglyoxal	500.00			763		
		2-Nitrofluorene	0.50				133	
		9-Aminoacridine	70.00					966
	代謝活性化あり	DMSO	媒体	10	92	405	35	8
		Elobixibat	48.6	13	116	436	31	9
			162	13	111	466	37	10
			486	13	91	432	37 / 42 [b]	10
			1620	13	110	366 [a]	23	9
			4860 [a]	17	93	318	29	9
		2-Aminoanthracene	2.00	192	2009		3178	419
			20.00			4544		

2.6.7.8.1　細菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：Elobixibat

試験系	代謝活性化	被験物質	用量段階（μg/plate）	復帰コロニー数				
				TA1535	TA100	TA102	TA98	TA1537
プレインキュベーション法	代謝活性化なし	DMSO	媒体	13	91	322	20	10
		Elobixibat	49.6	16	93	307	23	7
			165.5	19	94	313	22	8
			496	13	95	301	24	7
			1655	10	95	331	25	6
			4960[a]	12	92	361	24	7
		Sodium azide	0.50	311	407			
		Formaldehyde	30.00			708		
		2-Nitrofluorene	0.50				170	
		9-Aminoacridine	70.00					675
	代謝活性化あり	DMSO	媒体	14	102	450[c]	51	14
		Elobixibat	49.6	15	113	488[c]	45	14
			165.5	15	96	539[c]	39	11
			496	13	102	505[c]	42	16
			1655	12	113	610[ac]	30	11
			4960[a]	16	94	608[ac]	26	10
		2-Aminoanthracene	2.00	221	1499		1524	96
			20.00			3894[c]		

DMSO：ジメチルスルホキシド
a：不溶物の析出
b：2プレートの値（1プレートでコンタミネーションが認められたため）
c：陰性対照の値が正常範囲を超えたため、基準を満たした再試験のデータを採用した（Elobixibatの用量段階：50.2、167、502、1670、5020 μg/plate）。

2.6.7.8.2　マウスリンフォーマ TK 試験

報告書の題名：[redacted]: Genetic Toxicity Evaluation using the Mouse Lymphoma Cell Thymidine Kinase Locus Assay
試験の種類：マウスリンフォーマ TK 試験
系統：マウスリンパ腫 L5178Y 細胞
代謝活性化系：Aroclor 誘導したラット肝 S9
処理：マイクロウェル法
媒体：被験物質　DMSO　　**陽性対照**　DMSO
細胞毒性：24 時間処理、代謝活性化なしの条件で 44.3 μg/mL
遺伝毒性：なし

独立して実施した試験数：2
プレート数：2
分析細胞数／培養：1×10^7（3 時間処理）
4×10^6（24 時間処理）

被験物質：Elobixibat
試験番号：[redacted]
CTD における記載箇所：4.2.3.3.1-2

GLP 適用：適
処理年月：20[redacted] 年 4 月

代謝活性化	処理	被験物質	用量段階（μg/mL）	培養数	相対生存率（%）	突然変異頻度（$\times10^{-6}$）	スモールコロニー（%）
代謝活性化なし	3 時間処理	媒体	0	4	100	72.3	30
		Elobixibat	27.8	2	7	68.7	36
			29.2	2	5[a]	73.7[a]	37
		4-nitroquinoline-1-oxide	0.0005 mmol/L	2	66	471	29
代謝活性化なし	3 時間処理	媒体	0	4	100	73.4	56
		Elobixibat	20.9	2	83	80.1	53
			22.6	2	76	76.0	57
			24.4	2	53	52.5	59
			26.0	2	33	44.2	57
			27.9	2	6	60.1	30
		4-nitroquinoline-1-oxide	0.0005 mmol/L	2	65	576	45

2.6.7.8.2　マウスリンフォーマ TK 試験（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：Elobixibat

代謝活性化	処理	被験物質	用量段階（μg/mL）	培養数	相対生存率（%）	突然変異頻度（$\times 10^{-6}$）	スモールコロニー（%）
代謝活性化あり	3 時間処理	媒体	0	4	100	111	55
		Elobixibat	76.0	2	66	82.3	31
			80.5	2	51	87.9	35
			83.2	2	47	76.7	35
			86.9	2	30	97.6	38
			90.5	1	4	128	55
		Cyclophosphamide monohydrate	0.006 mmol/L	2	67	413	42
代謝活性化なし	24 時間処理	媒体	0	4	100	94.8	27
		Elobixibat	31.3	2	55	102	41
			34.8	2	45	78.3	31
			38.3	2	33	76.8	35
			41.8	2	24	49.8	37
			45.2	2	16	75.4	19
		4-nitroquinoline-1-oxide	0.0003 mmol/L	2	51	623	24

DMSO：ジメチルスルホキシド
a：データに不均質性がみられたため、統計学的解析に含めず。

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9.1 ラット経口投与による骨髄小核試験

報告書の題名：Induction of micronuclei in the bone marrow of treated rats
試験の種類：骨髄細胞の小核試験
動物種／系統：HsdHan:WIST ラット
週齢：7～8 週齢
評価した細胞：幼若赤血球
処理計画：2 日間反復投与
計測時間：最終投与 24 時間後
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：4.2.3.3.2-1
GLP 適用：適
投与年月：20[redacted] 年 4 月

特記事項：なし
毒性／細胞毒性：2000 mg/kg/日で認められなかった。
遺伝毒性：なし
曝露証明：2000 mg/kg/日を 2 回投与後 1 及び 2 時間にトキシコキネティクス評価を実施した。投与後 1 時間の個別値は 936、1390 及び＞2000 nmol/L であった。

被験物質	投与量（mg/kg/日）	動物数（雄）	幼若赤血球の平均%[a]	小核を有する幼若赤血球数[b]	小核を有する幼若赤血球の平均%[c]
媒体	0	6	51.47	10	0.08
Elobixibat	2000	6	45.05	10	0.08
Cyclophosphamide[d]	20	6	34.32	150**	1.25**

**：$p < 0.001$（Chi-square test）
a：赤血球 1000 個中の幼若赤血球の割合
b：幼若赤血球 2000 個中の小核を有する幼若赤血球の数
c：幼若赤血球 2000 個中の小核を有する幼若赤血球の割合
d：1 回投与

2.6.7.10 がん原性試験

2.6.7.10.1 マウス経口投与がん原性試験

報告書の題名：A3309: 104 Week Oral (Gavage) Administration Carcinogenicity Study in the Mouse

被験物質：Elobixibat

動物種／系統：Crl:CD1（ICR）マウス

投与期間：雄 104 週間（200（125） mg/kg/日は 89 週間）、雌 92 週間

試験番号：[redacted]

試験開始週齢：6～7 週齢

投与方法：強制経口

CTD における記載箇所：4.2.3.4.1-1

初回投与年月日：20[redacted] 年 1 月 11 日

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

GLP 適用：適

高用量群の設定根拠：マウスにおける 13 週間経口投与毒性試験の無毒性量及び臨床用量を考慮して設定した。

特記事項： サテライト群を設け、投与 1 日目、投与 26 及び 52 週目のトキシコキネティクス測定を行った。
Elobixibat 投与に関連する腫瘍が認められなかった用量は、雄で 200（125）[a] mg/kg/日、雌で 200 mg/kg/日だった。

投与量（mg/kg/日）		0（精製水）		0（媒体）		25		75（50）[a]	75	200（125）[a]	200
性別		雄	雌	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	NA	NA	BLQ	BLQ	159	181	594	799	1060	1350
	投与 26 週	NA	NA	BLQ	BLQ	97.1	114	289	326	490	1230
	投与 52 週	NA	NA	BLQ[b]	BLQ[b]	379	269	841	615	1190	1250
C_{max}（nmol/L）	投与 1 日	NA	NA	BLQ	BLQ	52.9	54.0	258	250	340	285
	投与 26 週	NA	NA	BLQ	BLQ	47.3	36.4	84.5	121	214	194
	投与 52 週	NA	NA	BLQ[b]	BLQ[b]	35.7	35.3	214	370	389	158
評価動物数		51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
開始時		51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
死亡及び切迫殺動物数		23	31	30	29	24	28	31	25	34	27
終末解剖数[c]		28	20	21	22	27	23	20	26	17[d]	24
生存率（%）		54	39	42	43	54	45	39	51	34	47
一般症状		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
体重増加量（g）	投与開始～13 週	8.1	8.6	10.0	10.1	8.8	8.0***	7.2***	8.3**	7.6***	7.9***
	投与 13～24 週	3.2	3.2	3.7	4.3	2.6*	3.6	3.0	3.4	2.4*	2.8*
	投与開始～92 週	15.5	16.5	16.3	17.6	15.9	17.0	13.8	15.2	14.7	16.1
	投与開始～104 週	13.2	NA	18.4	NA	11.8***	NA	12.6**	NA	13.8*	NA
摂餌量		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
眼科学的検査 雄：投与 104 週[e] 雌：投与 78 週[e]	検査例数	20	20	20	20	0	0	0	0	17	20
		—	—	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—

2.6.7.10.1 マウス経口投与がん原性試験（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：Elobixibat

投与量（mg/kg/日）			0（精製水）		0（媒体）		25		75（50）[a]	75	200（125）[a]	200
評価動物数			51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
性別			雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液学的検査	雄：投与105週 雌：投与92週	検査例数	26	20	20	21	25	19	19	24	17	23
			—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
骨髄検査	雄：投与105週 雌：投与93週	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		形態異常	1	1	0	1	1	2	0	0	3	2
血液化学的検査	雄：投与105週 雌：投与92週	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
			—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査	雄：投与105週	検査例数	2	0	3	0	2	0	2	0	1	0
			—	NE	—	NE	—	NE	—	NE	—	NE
解剖検査		検査例数[f]	23	31	30	29	24	28	31	25	34	27
胃		膨満	1	1	2	0	4	2	6	5	10	6
十二指腸		膨満	0	1	2	1	1	1	4	3	7	3
空腸		膨満	1	1	2	1	1	2	5	4	9	4
盲腸		膨満	0	0	1	1	1	1	3	2	10	4
結腸		膨満	1	0	0	0	0	1	2	3	6	4
病理組織学的検査（非腫瘍性変化）		検査例数[g]	28	20	21	22	27	23	20	26	17	24
鼻炎[h]		なし	28	20	21	22	27	22	19	19	17	21
		軽微	0	0	0	0	0	1	1	5	0	1
		軽度	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2

2.6.7.10.1 マウス経口投与がん原性試験（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：Elobixibat

投与量（mg/kg/日）	0（精製水）		0（媒体）		25		75（50）[a]	75	200（125）[a]	200
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
評価動物数	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
病理組織学的検査（腫瘍性変化）										
良性腫瘍が認められた動物数	22	18	23	18	26	16	15	15	12	8
悪性腫瘍が認められた動物数	20	21	19	21	12	24	13	15	9	15
皮膚／皮下　検査例数	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
良性毛包性腫瘍（良性）	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
皮脂腺腫（良性）	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
扁平上皮乳頭腫（良性）	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
扁平上皮癌（悪性）	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
線維肉腫（悪性）	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
血管肉腫（悪性）	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
肉腫 NOS（悪性）	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0
悪性基底細胞腫（悪性）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
骨肉腫（悪性）	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
骨格筋　検査例数	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
血管肉腫（悪性）	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨／骨髄　検査例数	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
血管腫（良性）	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳腺　検査例数	4	50	6	50	6	51	2	50	8	50
腺癌（悪性）	0	2	0	2	0	1	0	1	0	0
癌（悪性）	0	0	0	3	0	1	0	0	0	0
癌肉腫（悪性）	0	1	0	1	0	2	0	0	0	0
肝臓　検査例数	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
肝細胞腺腫（良性）	2	0	12	0	5	0	4	1	3	0
血管腫（良性）	0	1	0	0	2	0	0	1	0	0
肝細胞癌（悪性）	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
血管肉腫（悪性）	0	0	0	2	1	1	3	0	1	0
組織球性肉腫（悪性）	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
脾臓　検査例数	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
血管腫（良性）	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
膵臓　検査例数	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
膵島細胞腺腫（良性）	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
腺房膵島細胞混合腺腫（良性）	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

2.6.7.10.1 マウス経口投与がん原性試験（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：Elobixibat

投与量（mg/kg/日）		0（精製水）		0（媒体）		25		75（50）[a]	75	200（125）[a]	200
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
評価動物数		51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
病理組織学的検査（腫瘍性変化）											
腸間膜リンパ節	検査例数	51	51	51	51	50	51	50	51	51	51
血管腫（良性）		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
空腸	検査例数	51	51	51	51	51	51	49	51	48	51
腺腫（良性）		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腺癌（悪性）		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
結腸	検査例数	51	51	51	51	51	51	51	51	51	50
腺癌（悪性）		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
副腎	検査例数	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
皮質腺腫（良性）		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
被膜下細胞腺腫（良性）		4	0	3	0	2	1	5	1	1	0
良性褐色細胞腫（良性）		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
皮質癌（悪性）		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
腎臓	検査例数	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
腎細胞腺腫（良性）		0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
精巣	検査例数	51	NA	51	NA	51	NA	51	NA	51	NA
ライディッヒ細胞腫（良性）		2		2		2		1		1	
良性セルトリ細胞腫（良性）		0		0		1		0		0	
精嚢腺	検査例数	51	NA	51	NA	51	NA	51	NA	51	NA
腺腫（良性）		0		1		1		0		0	
前立腺	検査例数	51	NA	51	NA	51	NA	51	NA	51	NA
腺腫（良性）		0		1		0		0		0	
癌（悪性）		0		0		0		1		0	
卵巣	検査例数	NA	51	NA	51	NA	51	NA	51	NA	51
良性性索間質腫瘍（良性）			0		0		0		1		0
嚢胞腺腫（良性）			1		0		2		1		0
良性黄体腫（良性）			1		2		3		2		2
血管腫（良性）			0		1		0		0		0
悪性顆粒膜細胞腫（悪性）			0		1		0		1		0

2.6.7.10.1 マウス経口投与がん原性試験（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：Elobixibat

投与量（mg/kg/日）	0（精製水）		0（媒体）		25		75（50）[a]	75	200（125）[a]	200
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
評価動物数	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
病理組織学的検査（腫瘍性変化）										
子宮　検査例数	NA	51	NA	51	NA	51	NA	51	NA	51
平滑筋腫（良性）		0		0		1		1		0
内膜間質ポリープ（良性）		5		2		0		5		2
血管腫（良性）		1		1		0		1		3
腺癌（悪性）		1		0		0		0		0
平滑筋肉腫（悪性）		0		0		2		0		0
組織球性肉腫（悪性）		1		2		0		0		1
血管肉腫（悪性）		1		0		0		0		0
内膜間質肉腫（悪性）		0		0		1		0		1
唾液腺　検査例数	51	51	51	51	51	51	51	51	51	50
癌肉腫（悪性）	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
胸腺　検査例数	50	51	51	50	51	51	51	51	51	51
良性胸腺腫（良性）	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
肺　検査例数	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
細気管支･肺胞上皮腺腫（良性）	12	5	9	10	6	8	4	2	5	2
細気管支･肺胞上皮癌（悪性）	10	1	7	2	5	5	3	0	6	1
組織球性肉腫（悪性）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
心臓　検査例数	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
シュワン細胞腫（悪性）	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺　検査例数	51	50	51	51	51	51	51	51	51	51
濾胞細胞腺腫（良性）	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
下垂体　検査例数	51	51	51	51	50	51	51	51	51	50
腺腫（良性）	0	2	0	2	1	2	0	0	0	0
癌（悪性）	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
血液／リンパ／網内系　検査例数	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
悪性リンパ腫（リンパ球性）（悪性）	6	6	4	7	1	4	2	6	1	4
悪性リンパ腫（リンパ芽球性）（悪性）	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0
リンパ性白血病（悪性）	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0
悪性リンパ腫（多形細胞性）（悪性）	1	4	0	3	2	5	0	5	1	4
組織球性肉腫（悪性）	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
顆粒球性白血病（悪性）	0	2	1	0	0	1	0	1	0	0

2.6.7.10.1 マウス経口投与がん原性試験（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：Elobixibat

投与量（mg/kg/日）		0（精製水）		0（媒体）		25		75（50）[a]	75	200（125）[a]	200
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
評価動物数		51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
病理組織学的検査（腫瘍性変化）											
外陰部	検査例数	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
血管腫（良性）			1		0		0		0		0
ハーダー腺	検査例数	4	0	1	1	7	1	4	2	3	0
腺腫（良性）		2	0	0	0	6	0	3	1	2	0
腺癌（悪性）		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
三叉神経	検査例数	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
悪性シュワン細胞腫（悪性）		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
結合織	検査例数	4	1	6	7	0	1	2	2	2	3
血管腫（良性）		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
良性肥満細胞腫（良性）		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
骨肉腫（悪性）		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管肉腫（悪性）		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
耳	検査例数	3	2	1	0	4	1	1	1	2	0
血管腫（良性）		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
尾	検査例数	15	7	9	12	14	7	12	9	14	14
血管腫（良性）		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
扁平上皮乳頭腫（良性）		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
良性毛包性腫瘍（良性）		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
頭蓋腔	検査例数	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
骨肉腫（悪性）		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨	検査例数	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1
骨腫（良性）		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
骨肉腫（悪性）		0	0	0	0	0	0	0	1	0	1

BLQ：定量下限未満、NA：該当せず、NE：検査せず、－：特記すべき所見なし
*：$p<0.05$、**：$p<0.01$、***：$p<0.001$（媒体対照群 vs. 被験物質投与群、ANOVA 及び Dunnett's test）
a：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
b：被験物質が検出された試料あり（被験物質濃度：1.53～4.79 nmol/L）。
c：精製水対照群の雌において生存例が 20 例となったため、92 週で投与を中止し、雌の全群を 93 週で終末解剖
d：200（125） mg/kg/日群の雄については 89 週で投与を中止して 105 週に終末解剖
e：精製水対照群については投与 80 週で検査
f：死亡及び切迫殺動物
g：終末解剖例
h：鼻部レベル 4

2.6.7.10.2 ラット経口投与がん原性試験

報告書の題名：A3309: 104 Week Oral (Gavage) Administration Carcinogenicity Study in the Rat
被験物質：Elobixibat
動物種／系統：Crl:WI（Han）ラット
投与期間：104 週間
試験番号：[redacted]
試験開始週齢：6 週齢
投与方法：強制経口
CTD における記載箇所：4.2.3.4.1-2
初回投与年月日：20[redacted] 年 12 月 8 日
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
GLP 適用：適
高用量群の設定根拠：ラットにおける 4 週間及び 13 週間経口投与毒性試験の無毒性量及び臨床用量を考慮して設定した。
特記事項： サテライト群を設け、投与 26 及び 52 週目にトキシコキネティクス測定を行った。
Elobixibat 投与に関連する腫瘍が認められなかった用量は、雌雄共に 285 mg/kg/日だった。

投与量（mg/kg/日）		0（精製水）		0（媒体）		35		100		285	
性別		雄	雌	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 26 週	NA	NA	BLQ	BLQ	226	112	579	421	3330	2940
	投与 52 週	NA	NA	BLQ	BLQ	236	247	499	555	2500	1870
C_{max}（nmol/L）	投与 26 週	NA	NA	BLQ	BLQ	64.5	49.2	74.9	101	493	494
	投与 52 週	NA	NA	BLQ	BLQ	54.3	66.4	99.3	119	386	341
評価動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
開始時		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
死亡及び切迫殺動物数		14	19	12	12	12[a]	15[a]	11	13[a]	17[a]	9
終末解剖数		36	31	38	38	38	35	39	37	33	41
生存率（%）		72	62	76	76	76	70	78	74	66	82
一般症状											
流涎		—	—	—	—	—	—	—	—	p	p
体重増加量（g）											
	投与 8～12 週	37.1	15.1	38.1	14.5	33.5**	11.6**	34.5*	14.1	29.0***	9.8***
	投与 12～24 週	63.0	24.9	63.4	22.8	58.0	18.8**	62.8	17.1***	57.3	22.8
	投与開始～104 週	459.0	215.5	473.1	244.7	446.4	214.2*	463.1	213.8*	435.7	187.0***
摂餌量		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
眼科学的検査	投与 104 週 検査例数	0	0	20	20	0	0	0	0	20	20
		NA	NA	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
血液学的検査	投与 105 週[b] 検査例数	32	30	35	37	35	32	34	34	33	39
		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血液化学的検査	投与 105 週[b] 検査例数	10	10	10	10	10	9	10	10	10	10
総ビリルビン（μmol/L）[c]		2.2	2.0	2.4	2.7	2.1	1.6	1.5	1.9	1.4	1.4

2.6.7.10.2 ラット経口投与がん原性試験（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：Elobixibat

投与量（mg/kg/日）		0（精製水）		0（媒体）		35		100		285	
評価動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿検査　投与 102 週	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
尿量（mL）		9.7	5.8	9.9	7.0	8.9	5.8	9.4	6.9	6.0*	4.3**
尿比重		1.022	1.028	1.024	1.024	1.026	1.027	1.024	1.025	1.032**	1.033***
シュウ酸カルシウム結晶	グレード 0	8	9	9	9	9	8	5	5	2	7
	1	2	0	1	1	1	1	1	2	1	2
	2	0	1	0	0	0	0	1	2	4	0
	3	0	0	0	0	0	1	3	1	3	1
リン酸結晶	グレード 0	6	9	7	9	4	7	8	9	8	1
	1	3	0	2	0	4	0	1	0	2	0
	2	1	0	0	1	1	1	0	1	0	8
	3	0	1	1	0	1	2	1	0	0	1
解剖検査	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査（非腫瘍性病変）	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
肝臓、胆管の過形成	なし	38	32	45	29	36	20	35	16	39	18
	軽微	12	11	4	11	8	18	11	18	7	15
	軽度	0	6	1	5	4	11	3	12	3	9
	中等度	0	1	0	5	2	1	1	4	1	7
	やや重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
肝臓、好塩基性細胞巣	なし	36	21	35	19	23	10	25	6	22	1
	軽微	14	16	15	20	17	8	19	12	22	14
	軽度	0	8	0	7	9	16	5	16	5	14
	中等度	0	5	0	4	1	16	1	16	1	21

2.6.7.10.2 ラット経口投与がん原性試験（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：Elobixibat

投与量（mg/kg/日）		0（精製水）		0（媒体）		35		100		285	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
評価動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
病理組織学的検査（腫瘍性病変）											
良性腫瘍が認められた動物数		34	41	31	41	30	39	36	33	35	42
悪性腫瘍が認められた動物数		18	6	11	8	6	10	8	6	7	4
眼球	検査例数	48	50	49	50	48	49	50	50	48	50
黒色腫（悪性）		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚／皮下	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
皮脂腺腫（良性）		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
皮膚線維腫（良性）		1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
線維腫（良性）		2	1	0	0	1	1	3	0	1	0
脂肪腫（良性）		1	0	3	0	0	0	0	0	0	0
角化棘細胞腫（良性）		0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
扁平上皮乳頭腫（良性）		0	0	1	0	0	0	2	0	0	0
良性毛包性腫瘍（良性）		0	0	0	0	0	0	1	1	0	1
血管腫（良性）		0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
良性シュワン細胞腫（良性）		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
扁平上皮癌（悪性）		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
悪性基底細胞腫（悪性）		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
線維肉腫（悪性）		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
肉腫 NOS（悪性）		1	0	0	0	1	0	0	0	1	0
乳腺	検査例数	24	49	17	49	25	50	23	49	20	49
線維腺腫（良性）		1	6	0	6	0	8	1	10	0	9
腺腫（良性）		0	0	0	1	0	2	0	1	0	1
腺癌（悪性）		0	0	2	1	0	1	0	1	0	1
骨格筋	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
血管肉腫（悪性）		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肉腫 NOS（悪性）		1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
肝臓	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
肝細胞腺腫（良性）		0	1	0	0	1	0	1	0	0	1
肝細胞癌（悪性）		0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
組織球性肉腫（悪性）		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

2.6.7.10.2 ラット経口投与がん原性試験（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：Elobixibat

投与量（mg/kg/日）		0（精製水）		0（媒体）		35		100		285	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
評価動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
病理組織学的検査（腫瘍性病変）											
脾臓	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
血管腫（良性）		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
膵臓	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
膵島細胞腺腫（良性）		3	0	3	1	3	0	3	0	2	0
膵島細胞癌（悪性）		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腸間膜リンパ節	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
血管腫（良性）		8	1	7	2	3	3	8	0	7	3
血管肉腫（悪性）		7	0	8	1	3	0	2	0	1	0
胃	検査例数	48	50	49	50	50	50	50	50	48	50
扁平上皮乳頭腫（良性）		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
腺癌（悪性）		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
副腎	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
皮質腺腫（良性）		0	0	2	0	0	0	1	0	1	0
褐色細胞腫（良性）		1	1	1	1	1	2	2	0	0	0
神経節細胞腫（良性）		0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
悪性褐色細胞腫（悪性）		0	0	0	1	0	1	0	2	2	0
腎臓	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
腎細胞腺腫（良性）		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
腎細胞癌（悪性）		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
精巣	検査例数	50	NA	50	NA	50	NA	50	NA	50	NA
ライディッヒ細胞腫（良性）		1		2		2		2		0	
良性中皮腫（良性）		0		0		1		1		0	
卵巣	検査例数	NA	50	NA	50	NA	50	NA	50	NA	50
良性性索間質腫瘍（良性）			1		1		0		0		3
膀胱	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	49	49
移行上皮癌（悪性）		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前立腺	検査例数	50	NA	50	NA	50	NA	50	NA	50	NA
腺腫（良性）		0		0		0		0		1	
腺癌（悪性）		0		0		0		1		0	

2.6.7.10.2 ラット経口投与がん原性試験（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：Elobixibat

投与量（mg/kg/日）		0（精製水）		0（媒体）		35		100		285	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
評価動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
病理組織学的検査（腫瘍性病変）											
子宮	検査例数	NA	50	NA	50	NA	50	NA	50	NA	50
腺腫（良性）			0		1		0		0		1
線維腫（良性）			0		0		0		0		1
内膜間質ポリープ（良性）			2		8		6		5		8
良性顆粒細胞腫（良性）			0		0		0		0		1
腺癌（悪性）			5		1		1		0		0
悪性シュワン細胞腫（悪性）			0		3		1		1		0
耳下腺	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
腺腫（良性）		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
胸腺	検査例数	50	49	50	50	50	50	49	50	48	50
良性胸腺腫（良性）		1	9	1	8	4	5	2	4	3	6
悪性胸腺腫（悪性）		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
肺	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
細気管支･肺胞上皮腺腫（良性）		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
心臓	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
良性心内膜シュワン細胞腫（良性）		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
悪性心内膜シュワン細胞腫（悪性）		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
甲状腺	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
C-細胞腺腫（良性）		4	3	5	3	4	2	5	3	5	1
濾胞細胞腺腫（良性）		6	3	4	2	1	1	4	0	4	3
C-細胞癌（悪性）		0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
濾胞細胞癌（悪性）		1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
上皮小体	検査例数	47	50	49	50	48	47	42	49	47	46
腺腫（良性）		4	0	1	0	0	0	1	0	0	0
下垂体	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
腺腫（良性）		20	29	17	26	13	30	18	27	23	34
癌（悪性）		0	0	0	0	1	2	0	0	0	0

2.6.7.10.2 ラット経口投与がん原性試験（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：Elobixibat

投与量（mg/kg/日）	0（精製水）		0（媒体）		35		100		285	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
評価動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
病理組織学的検査（腫瘍性病変）										
脳　検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
良性顆粒細胞型髄膜腫（良性）	0	3	0	3	1	2	1	0	1	1
悪性星状膠細胞腫（悪性）	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
悪性稀（乏）突起膠細胞腫（悪性）	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
悪性神経膠細胞腫 NOS（悪性）	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脈絡膜癌（悪性）	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
血液／リンパ／網内系　検査例数	50	50	50	50	45	50	50	50	50	50
悪性リンパ腫（リンパ球性）（悪性）	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ性白血病（悪性）	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
リンパ節　検査例数	14	7	13	11	16	13	21	11	10	5
血管腫（良性）	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腹腔　検査例数	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0
悪性シュワン細胞腫（悪性）	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
肉腫 NOS（悪性）	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
口腔　検査例数	0	0	1	0	3	0	2	0	0	0
良性歯原性腫瘍（良性）	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
結合織　検査例数	3	3	4	5	2	4	3	0	3	2
脂肪腫（良性）	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
線維肉腫（悪性）	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
肉腫 NOS（悪性）	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0
外耳道皮脂腺（ジンバル腺）　検査例数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮脂腺癌（悪性）	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

BLQ：定量下限未満、NA：該当せず、－：特記すべき所見なし、p：所見あり

*：$p<0.05$、**：$p<0.01$、***：$p<0.001$（媒体対照群 vs. 被験物質投与群、ANOVA 及び Dunnett's test）

a．事故死例を含む（35 mg/kg/日群の雌においては 2 例、他は各 1 例）。

b：雌においては投与 106 週

c：検出下限未満の例が認められたため統計学的処理せず。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：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）	一群の動物数	特記すべき所見	試験番号
HsdHan:WIST ラット	強制経口 （Tween 80 を 0.5%添加した 1%メチルセルロース水溶液／懸濁液）	妊娠 6～17 日	0 175 350 1000	妊娠雌 7 例	一般症状、体重及び摂餌量、解剖検査、卵巣及び子宮内の検査並びに胎児への影響なし。 トキシコキネティクス 投与量（mg/kg/日） 175 350 1000 $AUC_{0\text{-last}}$（nmol·h/L） 妊娠 6 日 505 840 1530 妊娠 17 日 631 732 1950 C_{max}（nmol/L） 妊娠 6 日 99.6 140 195 妊娠 17 日 181 198 344 対照群の試料ではいずれも検出下限未満	[redacted]
New Zealand White ウサギ	強制経口 （Tween 80 を 0.5%添加した 1%メチルセルロース水溶液／懸濁液）	14 日間	0 200 300 350	非妊娠雌 3 例	200：軟便、体重減少、摂餌量減少。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。 300：全身状態悪化のため切迫解剖 2 例（ガス状／液状内容物による盲腸の拡張、1 例で削痩） ≧300：軟便、活動性低下、削痩、体重減少、摂餌量減少。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、胃の嵌頓。	[redacted]
New Zealand White ウサギ	強制経口 （Tween 80 を 0.5%添加した 1%メチルセルロース水溶液／懸濁液）	妊娠 7～19 日	0 20 100 200	妊娠雌 5 又は 7 例	20：流産 1 例。 100：流産 1 例（ガス状内容物により盲腸拡張、胃の中に泡状内容物）。 200：食欲不振、体重減少、摂餌量減少、削痩、軟便又は液状便（1 例で空腸の変化［白色化、筋状、漿膜様表面］）、全身状態悪化のため切迫解剖 2 例（1 例で液状／泡状の内容物による盲腸、結腸及び空腸の変化）。 黄体数、着床数及び着床前死亡率に影響なし。胚・胎児発生に対する影響なし（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など）。	[redacted]

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

被験物質：Elobixibat

<table>
<tr><th>動物種／系統</th><th>投与方法
（媒体／投与形態）</th><th>投与期間</th><th>投与量
（mg/kg/日）</th><th>一群の
動物数</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号</th></tr>
<tr><td>Crl:CD（SD）
ラット</td><td>強制経口
（Tween 80 を 0.5%添加した 1%メチルセルロース水溶液／懸濁液）</td><td>2 日間
（トキシコキネティクス群：単回）</td><td>10 日齢：0.2～25
14 日齢：1～50
21 日齢：5～200</td><td>雌雄
各 2～5 例
（トキシコキネティクス群：3 例／採血時点）</td><td>一般症状及び体重に投与の影響なし。

トキシコキネティクス
10 日齢
<table>
<tr><th>性</th><th>投与量（mg/kg/日）</th><th>0.2</th><th>1</th><th>5</th><th>25</th></tr>
<tr><td rowspan="2">雄</td><td>$AUC_{0\text{-}24h}$（nmol·h/L）</td><td>46.9</td><td>280</td><td>2184</td><td>7084</td></tr>
<tr><td>C_{max}（nmol/L）</td><td>6.17</td><td>38.92</td><td>140</td><td>961.8</td></tr>
<tr><td rowspan="2">雌</td><td>$AUC_{0\text{-}24h}$（nmol·h/L）</td><td>44.66</td><td>277.2</td><td>2114</td><td>6664</td></tr>
<tr><td>C_{max}（nmol/L）</td><td>7.18</td><td>39.76</td><td>149.8</td><td>1806</td></tr>
</table>
14 日齢
<table>
<tr><th>性</th><th>投与量（mg/kg/日）</th><th>1</th><th>5</th><th>25</th><th>50</th></tr>
<tr><td rowspan="2">雄</td><td>$AUC_{0\text{-}24h}$（nmol·h/L）</td><td>-</td><td>1317.4</td><td>8316</td><td>8890</td></tr>
<tr><td>C_{max}（nmol/L）</td><td>25.48</td><td>151.2</td><td>852.6</td><td>1554</td></tr>
<tr><td rowspan="2">雌</td><td>$AUC_{0\text{-}24h}$（nmol·h/L）</td><td>329</td><td>813.4</td><td>4396</td><td>5488</td></tr>
<tr><td>C_{max}（nmol/L）</td><td>25.9</td><td>197.4</td><td>904.4</td><td>1456</td></tr>
</table>
21 日齢
<table>
<tr><th>性</th><th>投与量（mg/kg/日）</th><th>5</th><th>50</th><th>100</th><th>200</th></tr>
<tr><td rowspan="2">雄</td><td>$AUC_{0\text{-}24h}$（nmol·h/L）</td><td>238</td><td>1820</td><td>5782</td><td>6552</td></tr>
<tr><td>C_{max}（nmol/L）</td><td>44.38</td><td>645.4</td><td>635.6</td><td>954.8</td></tr>
<tr><td rowspan="2">雌</td><td>$AUC_{0\text{-}24h}$（nmol·h/L）</td><td>208.6</td><td>2072</td><td>4620</td><td>6622</td></tr>
<tr><td>C_{max}（nmol/L）</td><td>42</td><td>1311.8</td><td>574</td><td>1330</td></tr>
</table></td><td>[redacted]</td></tr>
</table>

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

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（2.6.7.13.1 項参照）。

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚･胎児発生に関する試験

2.6.7.13.1 ラット受胎能及び胚･胎児発生に関する経口投与試験

報告書の題名：A3309: Oral (Gavage) Study of Fertility and Embryo-Foetal Development in the Rat
試験計画 **ICH 4.1.1+ICH 4.1.3** に準拠：適
動物種／系統：Crl:WI（Han）ラット
試験開始週齢：10～12 週齢

初回投与年月日：20[redacted] 年 7 月 8 日

投与期間：雄　:交配前 2 週間～解剖検査前日
　　雌　:交配前 2 週間～妊娠 17 日
交尾成立日：妊娠 0 日
帝王切開日：妊娠 20 日
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：4.2.3.5.2-2

GLP 適用：適

特記事項：なし
無毒性量：
F0 雄：1000 mg/kg/日
F0 雌：1000 mg/kg/日
F1 胎児：1000 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	175	350	1000
雄					
評価動物数		22	22	22	22
死亡及び切迫殺動物数		0	0	0	0
一般症状		—	—	—	—
体重増加量（g）	投与 8～15 日	10.7	9.9	10.4	6.1
	投与 15～29 日 [a]	11.0	13.2	12.7	6.0
	投与 1～50 日	69.8	68.0	69.0	54.5*
摂餌量		—	—	—	—
解剖検査		—	—	—	—
精子検査		—	—	—	—
繁殖率（%）		100	100	100	90.9
授精率（%）		95.5	100	100	90.9
病理組織学的検査 [b]		—	NE	NE	—

2.6.7.13.1 ラット受胎能及び胚･胎児発生に関する経口投与試験（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：Elobixibat

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	175	350	1000
雌（交配前）					
評価動物数		22	22	22	22
死亡及び切迫殺動物数		0	0	0	0
一般症状		—	—	—	—
体重増加量（g）	投与 8～15 日	7.8	7.5	5.9	3.3*
摂餌量		—	—	—	—
交尾までに要した日数（日）[c]		2	2	3	3
繁殖率（%）		100	100	95.5	90.9
受胎率（%）		100	100	95.5	90.9
雌（妊娠期間）					
妊娠動物数		22	22	21	20
体重増加量（g）	妊娠 6～10 日	10.8	12.6	10.4	8.1
摂餌量（g）	妊娠 6～9 日	23.7	23.6	21.8*	21.1**
	妊娠 10～11 日	24.8	25.0	23.9	24.8
	妊娠 12～14 日	23.8	25.1	23.1	23.7
	妊娠 15～16 日	26.0	26.5	23.7	23.8
	妊娠 17 日	28.0	27.8	25.6	25.4
	妊娠 18～19 日	25.0	26.4	25.9	25.8
	妊娠 0～16 日	23.3	23.7	21.7	22.1
帝王切開時体重（g）		333.5	343.7	329.6	329.0
解剖検査		—	—	—	—
病理組織学的検査[b]		—	NE	NE	—
平均黄体数		13.1	12.9	12.8	12.0
平均着床数		11.5	12.6	11.8	11.2
平均着床前死亡率（%）		13.0	2.3	7.6	6.5

2.6.7.13.1 ラット受胎能及び胚･胎児発生に関する経口投与試験（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：Elobixibat

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	175	350	1000
胎児					
平均生存胎児数		10.9	11.8	11.3	10.3
平均死亡胎児数		0	0	0	0
平均後期死亡胚数		0	0.1	0	0
平均早期死亡胚数		0.6	0.7	0.5	0.9
平均着床後死亡率（%）		5.0	5.9	4.1	7.9
性比（%、雄）		54.7	53.4	51.1	47.7
平均胎盤重量（g）		0.52	0.48	0.47	0.49
平均胎児体重（g）		3.75	3.78	3.74	3.88
外表／内臓検査	検査胎児数	240	260	237	206
	異常（%）	0.5	2.1	0.6	2.8
	変異（%）	30.3	36.8	38.3	39.9
骨格検査	検査胎児数	122	131	116	103
	異常（%）	1.8	5.8	0.7	3.5
	変異（%）	82.1	86.1	91.8	89.9

NE：検査せず、－：特記すべき所見なし
*：$p<0.05$、**：$p<0.01$（ANOVA 及び Dunnett's test）
繁殖率（%）＝妊娠させた雄動物数又は妊娠動物数／交尾動物数×100
授精率（%）＝妊娠させた雄動物数／交配動物数×100
受胎率（%）＝妊娠動物数／交配動物数×100
a：交配期間
b：生殖組織に関して検査
c：中央値

2.6.7.13.2 ウサギ胚･胎児発生に関する経口投与試験

報告書の題名：A3309: Oral (Gavage) Study of Embryo-Foetal Development in the Rabbit
試験計画 **ICH 4.1.3** に準拠：適
動物種／系統：New Zealand White ウサギ
試験開始週齢：不明

初回投与年月日：20[redacted] 年 9 月 15 日

投与期間：妊娠 7～19 日
交尾成立日：妊娠 0 日
帝王切開日：妊娠 29 日
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：4.2.3.5.2-5

GLP 適用：適

特記事項：なし
無毒性量：
F0 雌：150 mg/kg/日
F1 胎児：150 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	20	55	150
母動物					
トキシコキネティクス					
$AUC_{0\text{-last}}$（nmol·h/L）	妊娠 7 日	BLQ	NC	19.7	201
	妊娠 19 日	BLQ	15.1	68.3	245
C_{max}（nmol/L）	妊娠 7 日	BLQ	1.31	3.11	70.2
	妊娠 19 日	BLQ	2.43	14.2	34.8
評価動物数		24	24	24	24
妊娠動物数		20	20	21	19
死亡及び切迫殺動物数		0	0	1[a]	0
流産数		0	0	0	2[a]
一般症状		—	—	—	—
体重増加率		—	—	—	—
摂餌量		—	—	—	—
妊娠子宮重量		—	—	—	—
解剖検査		—	—	—	—
生存胎児を有する母動物数		19	19	20	17
平均黄体数		12.8	13.1	13.5	13.1
平均着床数		10.4	11.4	11.0	10.8
平均着床前死亡率（%）		18.2	12.9	20.0	16.0

2.6.7.13.2 ウサギ胚･胎児発生に関する経口投与試験（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：Elobixibat

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	20	55	150
胎児					
評価母体数		19	19	20	17
平均生存胎児数		9.3	10.1	9.9	9.9
平均死亡胎児数		0.1	0	0	0
平均後期死亡胚数		0.5	0.1	0.3	0.3
平均早期死亡胚数		0.6	1.2	0.8	0.6
平均着床後死亡率（%）		10.0	10.9	8.5	9.0
性比（%、雄）		56.1	50.3	54.0	58.0
平均胎盤重量（g）		5.53	5.21	5.48	5.55
平均胎児体重（g）		41.8	40.2	41.1	40.8
検査胎児数		176	191	198	168
外表／内臓検査	異常（%）	1.5	1.0	1.5	3.8
	変異（%）	58.8	56.1	62.5	65.5
骨格検査	異常（%）	2.7	5.7	3.6	9.0*
	変異（%）	63.0	73.1	68.3	73.2

BLQ：定量下限未満、NC：算出せず、－：特記すべき所見なし

*：$p<0.05$（Cochran-Armitage test 及び Fisher's Exact test）

a：Elobixibat による影響ではないと考えられた。

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

2.6.7.14.1 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

報告書の題名：Elobixibat: Oral (Gavage) Pre- and Post-Natal Development Study in the Rat
試験計画 **ICH 4.1.2** に準拠：適
動物種／系統：Crl:WI（Han）ラット
試験開始週齢：9～10 週齢

初回投与年月日： 20[redacted] 年 2 月 25 日
特記事項：なし
無毒性量：
F0 雌：350 mg/kg/日
F1 雄：100 mg/kg/日、F1 雌：100 mg/kg/日

投与期間：妊娠 6 日～授乳 20 日
交尾成立日：妊娠 0 日
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
同腹児の調整／非調整：4 例／性／腹

被験物質：Elobixibat

試験番号：[redacted]
CTD における記載箇所：4.2.3.5.3-1

GLP 適用：適

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	100	350	1000
F0 雌					
トキシコキネティクス					
$AUC_{0\text{-last}}$（nmol·h/L）	授乳 20 日	BLQ	624	1250	3590
C_{max}（nmol/L）	授乳 20 日	BLQ	204	375	925
妊娠動物数		22	21	21	22
死亡及び切迫殺動物数		0	1[a]	0	11[b]
一般症状					
流涎		—	—	p	p
円背位		—	—	—	p
糞便異常		—	—	—	p
立毛		—	—	—	p
体重（g）	妊娠 20 日	304.5	310.1	302.4	293.5
	授乳 1 日	239.8	237.7	237.4	220.4[www]
	授乳 21 日	271.0	282.2[w]	277.5[w]	285.3[w]
体重増加量（g）	妊娠 6～20 日	86.5	90.7	86.3	77.8[w]
	授乳 1～21 日	31.2	45.4[www]	40.1[www]	53.4[www]
摂餌量（g）	妊娠 6～20 日	22.58	22.73	22.81	20.78[ww]
	授乳 1～4 日	35.7	35.8	33.4	28.7[s]
平均妊娠期間（日）		22.50	22.50	22.45	22.64
異常分娩		—	—	—	—
解剖検査					
消化管の膨満及び異常変色内容物		—	—	—	p

2.6.7.14.1 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（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：Elobixibat

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	100	350	1000
F1 出生児（離乳前）					
トキシコキネティクス					
C_{6h}（nmol/L）[c]	4 日齢	BLQ	1.72	8.33	36.6
$AUC_{0\text{-last}}$（nmol·h/L）	20 日齢	BLQ	雄：NC　雌：NC	雄：82.3　雌：24.9	雄：595　雌：59.9
C_{max}（nmol/L）	20 日齢	BLQ	雄：26.0　雌：14.5	雄：38.7　雌：4.67	雄：272　雌：11.1
F1 出生児（離乳前）					
評価母体数		22	21	21	22
平均出生児数／腹		10.5	11.5	10.3	10.7
平均生存出生児数／腹		10.5	11.5	10.3	9.7
出生率（%）		99.43	100.00	100.00	85.61
4 日生存率（%）		99.09	100.00	96.30	62.56[sss]
7 日生存率（%）		100.00	100.00	100.00	89.58[ss]
哺育率（%）		100.00	95.24	100.00	89.58[s]
体重（g）	授乳 21 日	53.48	50.49	48.42[ss]	45.93[sss]
体重増加量（%）	授乳 1～21 日	46.42	43.73	41.45[ss]	39.62[sss]
出生児性比（%雄）		45.72	52.39	53.94	54.19
一般症状					
接触冷感		—	—	—	p
緩徐呼吸		—	—	—	p
乳汁未摂取		—	—	—	p
発育分化：	耳介の開展までの日数	4.0	4.5[w]	4.5[w]	5.1[www]
	眼瞼開裂までの日数	14.9	15.1	15.0	15.4
聴覚機能：驚愕反射有り		100.0	100.0	100.0	100.0
視覚機能：瞳孔反射有り		100.0	99.4	98.5	100.0
行動発達：静的正向反射有り		96.6	94.6	92.3	82.6
解剖検査					
乳汁未摂取		—	—	—	p[d]

2.6.7.14.1 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（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：Elobixibat

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	100	350	1000
F1 雄出生児（離乳後）					
離乳後評価動物数		20	20	20	20
死亡数		0	0	0	0
一般症状		—	—	—	—
体重（g）	離乳後 28 日	241.9	246.7	248.2	230.2
	離乳後 77 日	387.8	384.7	393.5	364.8[w]
包皮の分離までの日数		42.2	43.0	42.9	42.9
聴覚機能		—	NE	NE	—
運動機能		—	NE	NE	—
学習及び記憶：E 型水迷路		—	NE	NE	—
解剖検査		—	—	—	—
交配動物数		20	20	20	19
繁殖率（%）		95.0	100.0	100.0	100.0
授精率（%）		100.0	100.0	95.0	100.0
F1 雌出生児（離乳後）					
離乳後評価動物数		20	20	20	20
死亡数		0	0	0	1
一般症状					
痙攣		—	—	—	p[e]
体重（g）	離乳後 42 日	201.0	193.3[w]	191.7[w]	186.7[ww]
腟開口までの日数		31.4	31.3	32.5	32.0
聴覚機能		—	NE	NE	—
運動機能		—	NE	NE	—
学習及び記憶：E 型水迷路		—	NE	NE	—
解剖検査		—	—	—	—

2.6.7.14.1 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（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：Elobixibat

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	100	350	1000
F1 雌出生児（離乳後）				
交配動物数	20	20	20	19
交尾までに要した日数（日）	3.9	2.4	2.3	3.2
繁殖率（%）	100.0	100.0	100.0	100.0
受胎率（%）	100.0	100.0	95.0	100.0
妊娠動物数	20	20	19	19
平均黄体数	13.1	12.8	12.1	13.3
平均着床数	11.5	11.9	11.2	12.3
平均着床前死亡率（%）	12.8	6.6	7.2	7.6
体重（g）　妊娠 13 日	257.4	244.4[w]	245.8[w]	245.1[w]
F2 胎児				
平均生存胎児数	10.6	11.4	10.8	11.7
平均死亡胎児数	0	0	0	0
平均早期死亡胚数	0.9	0.6	0.4	0.5
平均着床後死亡率（%）	7.6	4.7	3.7	4.5

BLQ：定量下限未満、NC：算出せず、NE：検査せず、－：特記すべき所見なし、p：所見あり
w：$p<0.05$、ww：$p<0.01$、www：$p<0.001$（ANOVA 及び Williams test）、s：$p<0.05$、ss：$p<0.01$、sss：$p<0.001$（Kruskal-Wallis test 及び Shirley's test）
出生率（%）＝生存出生児数／出生児数×100
哺育率（%）＝授乳 19 日の生存児数／授乳 4 日の淘汰後の生存児数×100
繁殖率（%）＝妊娠させた雄動物数又は妊娠動物数／交尾動物数×100
授精率（%）＝妊娠させた雄動物数／交配動物数×100
受胎率（%）＝妊娠動物数／交配動物数×100
a：投与過誤による死亡
b：1 例は一般状態の悪化、10 例は全同腹児死亡による切迫解剖。剖検所見で消化管の異常（膨満及び異常変色内容物）がみられた。
c：雌雄合算
d：授乳初期例に発現
e：切迫殺例 1 例に発現

2.6.7.15　新生児を用いた試験

重要な試験以外の生殖発生毒性試験で記載した（2.6.7.11 項参照）。

2.6.7.16　局所刺激性試験

実施していない。

2.6.7.17　その他の毒性試験

実施していない。