目次

略号一覧表 2
2.4 非臨床試験の概括評価 3
2.4.1 非臨床試験計画概略 3
2.4.2 薬理試験 4
2.4.3 薬物動態試験 5
2.4.4 毒性試験 6
2.4.5 総括及び結論 7
2.4.5.1 毒性試験で確立された安全域 8
2.4.6 参考文献一覧 13

表

表 2.4.5.1-1 非臨床毒性試験の NOAEL における AUC より算出した maralixibat の MOS 10
表 2.4.5.1-2 非臨床毒性試験の NOAEL における HED より算出した maralixibat の MOS 11

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
	英語	日本語
ALGS	Alagille syndrome	アラジール症候群
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
Caco-2	human colorectal adenocarcinoma	ヒト大腸腺癌由来（細胞）
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DMSO	dimethyl sulfoxide	－
ECG	electrocardiogram	心電図
FDA	Food and Drug Administration	－
fBA	fecal bile acid	糞便中胆汁酸
FPE	first-pass effect	初回通過効果
FITC	fluorescein isothiocyanate	－
GGT	gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HED	human equivalent dose	ヒト等価用量
HEK-293	human embryonic kidney 293 (cells)	－
hERG	human ether-à-go-go-related gene	human ether-à-go-go 関連遺伝子
IBAT	ileal bile acid transporter	回腸胆汁酸トランスポーター
IC_{50}	half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
km	factor for converting across species	換算係数
MOS	margin of safety	安全域
OATP	organic anion transporting polypeptide	－
Papp	apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
PFIC	progressive familial intrahepatic cholestasis	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
sBA	serum bile acid	血清胆汁酸
Tg	transgenic	－
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス

2.4 非臨床試験の概括評価

マラリキシバット塩化物（TAK-625、SD-5613、SHP625、SC-76663 又は LUM001、以下 maralixibat）は、アラジール症候群（ALGS）及び進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）を含む希少な胆汁うっ滞性肝疾患に対する回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）の経口阻害剤として開発中である。IBAT は、回腸末端部の腸管上皮細胞の管腔表面に局在し、抱合型胆汁酸の取込みを媒介することで胆汁酸の腸肝循環において重要な役割を担う。IBAT は胆汁酸再取込みの重要なトランスポーターであることから、胆汁酸輸送を薬理学的に遮断できる理想的な標的である。Maralixibat は、強力かつ選択的な IBAT 阻害剤であり、胆汁酸の再吸収を阻害することで、糞便中胆汁酸（fBA）の排泄を増加させ、血清胆汁酸（sBA）濃度を低下させる。

2.4.1 非臨床試験計画概略

Maralixibat の開発を裏付けるために実施した非臨床試験には、効力を裏付ける in vitro 及び in vivo 薬理試験、安全性薬理試験、吸収、代謝、分布及び排泄試験、薬物間相互作用試験、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、幼若動物試験、並びにがん原性試験が含まれる。

効力を裏付ける薬理試験として、maralixibat の IBAT に対する生化学的効力及び選択性を細胞ベースの in vitro 試験で評価した。また、maralixibat の IBAT 阻害による薬力学的作用をラット、イヌ及びサルを用いて in vivo 試験で評価した。

安全性薬理試験として、maralixibat の心血管系に対する作用（イヌ）、中枢神経系に対する作用（ラット）及び呼吸系に対する作用（モルモット）を評価した。また、human ether-à-go-go 関連遺伝子（hERG）電流に対する阻害能を in vitro で評価した。

吸収、代謝、分布及び排泄、並びに薬物動態（PK）試験として、マウス、ラット、ウサギ及びイヌを用いたバイオアベイラビリティ試験（静脈内投与又は経口投与）を実施した。また、マウス、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験を含む大部分の毒性試験では maralixibat のトキシコキネティクス（TK）を評価した。妊娠ラット及びウサギ並びに幼若ラットにおいても TK を評価した。マウス、ラット、ウサギ、モルモット及びイヌを用いたマスバランス試験を実施し、代謝及び排泄経路を検討した。さらに、門脈内又は静脈内投与後の血漿中濃度を検討し、maralixibat の初回通過効果（FPE）を評価した。In vitro 試験として、Caco-2 細胞を用いた膜透過性、血漿タンパク結合率、血球移行率及び肝ミクロソーム代謝並びにチトクローム P450（CYP）及びトランスポーターを介した薬物相互作用を評価した。毒性試験としてラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験、並びにマウス、ラット、イヌ及びサルを用いた反復投与毒性試験を実施した。慢性毒性試験としてラットを用いた 6 ヵ月間及びイヌを用いた 1 年間の毒性試験を実施した。Maralixibat の遺伝毒性は、Ames 試験及び染色体異常試験並びにラット小核試験で検討した。原薬に含まれる可能性のある 4 種の不純物については、細菌を用いた復帰突然変異試験で遺伝毒性を検討した。ラット及びウサギを用いた複数の試験で受胎能から出生後の発生及び母体の機能までの生殖発生毒性を検討した。幼若ラットを用いた複数の試験で生後 7 日以降に投与した際の毒性も検討した。RasH2 Tg マウスを用いた 6 ヵ月間がん原性試験及びラットを用いた 2 年間がん原性試験が完了している。さらに、モルモットの皮膚感作性並びにウサギの皮膚及び眼刺激性試験を実施した。

主要な非臨床試験は医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に従って実施した。各試験の GLP 適用状況は 2.6.3、2.6.5 及び 2.6.7 に示した。

Maralixibat 原薬は塩化物塩として製造された。すべての非臨床試験で maralixibat の塩化物塩を使用したが、2.4、2.6.2、2.6.3、2.6.4、2.6.5、2.6.6 及び 2.6.7 では特記する場合を除き、すべての maralixibat の濃度及び用量をフリー体換算値として示した。In vitro 試験及び動物への投与では、試験系及び試験の目的に最も適した種々の maralixibat 製剤を使用した。小動物への経口投与では、maralixibat 水溶液が最も多く用いられたが、メチルセルロース溶液も検討され、一部の反復投与毒性試験では混餌投与製剤が用いられた。イヌを用いた毒性試験では、カプセルに充てんした maralixibat を使用した。一部の in vitro 試験では、dimethyl sulfoxide（DMSO）に溶解した maralixibat を使用した。GLP 適用試験では試験に使用した各製剤の濃度及び安定性を確認した。

非臨床毒性試験は、3.2.S.2.6-2 に記載した方法で製造した maralixibat 原薬を用いて実施した。各毒性試験に使用したロットの一覧表を 2.6.7 に示す。毒性試験で安全性が確認された不純物を含め、原薬中に確認された不純物及び潜在的不純物を 3.2.S.3.2 に、規格の妥当性を 3.2.S.4.5 に示す。

2.4.2 薬理試験

細胞を用いた in vitro 試験において、maralixibat は IBAT に対して非常に強力〔50%阻害濃度（IC_{50}）= 0.28 nM〕かつ競合的な阻害作用を示し、IBAT に対して高い選択性を示した。動物（ラット、イヌ及びサル）を用いた in vivo 試験において、maralixibat の経口投与により用量依存的な fBA 排泄量の増加作用と食後の sBA 上昇抑制作用が示された。ラットの胆管部分結紮誘発性胆汁うっ滞性疾患モデルでは、maralixibat の経口投与により sBA 濃度が減少し（vehicle 群に比して 3.3%～56%まで減少）、肝臓の生化学バイオマーカー（ALT、AST、ALP、GGT 及び総ビリルビン）を指標とした肝障害が有意に改善した。

In vivo 安全性薬理試験では、心血管系、中枢神経系又は呼吸系に対する重大な影響は認められなかった。hERG チャネルを発現させた human embryonic kidney 293 細胞株（HEK-293）を用いて、maralixibat の hERG 電流阻害作用を検討した。試験実施可能な最高濃度であった 1 μM まで、maralixibat の hERG 電流に対する統計学的に有意な阻害作用は認められなかった。心電図（ECG）評価を実施した MRX-102 試験において、健康成人に TAK-625 100 mg（市販予定用量を上回る用量）を空腹時単回経口投与したときの maralixibat の C_{max} の平均値及び最大値はそれぞれ 3.389 及び 6.79 ng/mL（非結合型濃度として 0.33 及び 0.67 ng/mL、ヒト血漿タンパク結合率を 90.2%として算出）であり〔2.7.2.2.2.1(4)〕、1 μM（674.96 ng/mL）と比較して 1000 倍以上の安全性が示唆された。Maralixibat 1 μM で hERG 電流に対する阻害が認められなかったこと（IC_{50} 値は 1 μM を超えると推定される）を考慮すると、安全域は 1000 倍よりはるかに高い可能性が高い。

以上、maralixibat は非常に強力かつ選択的な IBAT 阻害剤であり、経口投与後に胆汁酸の腸肝循環を阻害することで、fBA 排泄量を増加させ、sBA 濃度を低下させる。また、安全性薬理試験で安全性上の懸念は特定されなかった。

2.4.3 薬物動態試験

IBAT は回腸の腸管上皮細胞の管腔表面に局在することから、IBAT に作用する化合物は腸管腔側に限局していればよく、全身曝露を必要としない。Maralixibat は分子量が大きく（710.41 g/mol）、正に荷電した第四級窒素原子を有するため腸管からの吸収は極めてわずかである。これにより、薬物の標的への局所曝露が最大限に高まり、不要な全身曝露を最小限に抑えることが可能となっている。

PK 及び TK 試験の結果から、マウス、ラット、ウサギ及びイヌでは、広範囲の用量で絶対的バイオアベイラビリティが極めて低い（1%未満）ことが確認されている。ただし、新生児期のラットに経口投与した場合の吸収率は比較的高く（絶対的バイオアベイラビリティは約 17%）、これはラット新生児期の未成熟な消化管上皮の膜透過性が高いことに起因すると考えられる。経口投与後の maralixibat の曝露量は低かったが、反復投与後の曝露量（C_{max} 及び AUC）は概ね用量の増加に伴って増加した。Maralixibat を経口投与したときの血漿中濃度に性差は認められず、maralixibat の絶対的バイオアベイラビリティは絶食下と飽食下で顕著な差はなく、投与製剤の違い（混餌投与と溶液又はカプセルに充てんされた薬剤との比較）によっても顕著な差は認められなかった。Maralixibat の絶対的バイオアベイラビリティが低い主な原因は、肝における FPE に起因するものではなく、消化管での低い吸収性に基づくものであると考えられた。また、Caco-2 細胞を用いた in vitro 透過性試験の結果から、maralixibat は極めて透過性の低い化合物であることが示され、見かけの透過係数（P_{app}）は膜を透過しないとされる FITC-デキストランと同程度であった。

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びサルに静脈内投与したとき、maralixibat は血漿中から速やかに消失した。各動物種における maralixibat の血漿タンパク結合率は 84%～97%であり、0.25～25 μg/mL の範囲で濃度依存性は認められなかった。ヒト血清アルブミン及び α1-酸性糖タンパク質に対する結合率は、それぞれ 97%及び 96%を超え、濃度依存性は認められなかった。

[^{3}H]maralixibat を経口又は静脈内投与したとき、放射能の主な排泄経路は糞便中への排泄であり、尿中への排泄はごくわずかであった。経口及び静脈内投与のいずれにおいても、maralixibat は概して代謝的に安定であるが、雄ラットに静脈内投与したとき比較的高い代謝が認められた。多くの動物種で検出された代謝物の量はわずかであり、血漿中で主要な代謝物は同定されなかった。Maralixibat を経口投与したときの全身曝露量は極めて低いため、静脈内投与後に認められた代謝物に関する所見が臨床的に重要である可能性は低いと考えられた。

全体として、非臨床 PK 試験のデータから、maralixibat は経口投与後の吸収が極めて少なく、かつ、in vivo で代謝的に安定であり、投与された maralixibat のほとんどが未変化体として糞便中に排泄されることが示された。

Maralixibat は in vitro において CYP3A4 を阻害し、時間依存的な阻害及び不活化が認められたものの、生理学的薬物速度論モデル解析から、CYP3A4 基質に対する相互作用が起こる可能性は低いと考えられた〔2.7.2.3.3.2(3)〕。Maralixibat により in vitro において阻害された薬物トランスポーターのうち、消化管に発現することが知られているトランスポーターは organic anion transporting polypeptide（OATP）2B1 のみである。OATP2B1 に対する IC_{50} 値（1.02 μM）は maralixibat の薬理学的標的である IBAT に対する IC_{50} 値（0.28 nM）よりも約

3600 倍高かった。Maralixibat の吸収が極めて低いことを考慮すると、併用される薬剤との全身循環を介した薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。

2.4.4 毒性試験

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、がん原性試験及び幼若動物試験を含む、マウス、ラット、イヌ、ウサギ及びサルを用いた毒性試験を実施した。臨床で使用を予定している疾患に対する maralixibat の長期投与を担保するための慢性毒性試験は、ラットで最長 6 ヵ月間、イヌで最長 1 年間の試験として実施した。主な毒性試験の投与経路は、臨床で予定されている経口投与を選択した。

げっ歯類で認められた主な毒性所見は凝固時間の延長であり、主に雄ラットで認められ、可逆的であった。これまでの毒性試験成績から、凝固時間の延長はげっ歯類特異的な作用であることが示唆されている。臨床試験では脂溶性ビタミン値及び血液凝固機能をモニタリングしており、maralixibat の投与によるビタミン欠乏及び血液凝固時間の延長は認められていない。

イヌの単回経口投与毒性試験では最高 200 mg/kg までの用量で忍容性は良好であったものの、反復投与毒性試験では主な用量制限毒性として 100 mg/kg/日以上の用量で嘔吐が認められた。ラットの 6 ヵ月間試験では 150 mg/kg/日（雄）又は 500 mg/kg/日（雌）まで、サルの 2 週間試験では最高用量である 50 mg/kg/日まで忍容性は良好で、嘔吐、下痢又は体重減少の徴候は認められず、嘔吐はイヌに特異的な毒性所見であった。

ラット及びイヌにおけるこれらの主要な毒性所見（凝固時間の延長及び嘔吐）は、ヒトの治療用量を超える高用量で発現することから、ヒトに対する重大な危険性を示唆する所見ではないと考えられる。臨床試験において嘔吐及び凝固時間の延長に関連する重大な事象は認められていない（2.7.4）。

ラット及びイヌでは血清中肝トランスアミナーゼ（AST 及び ALT）の軽微な増加並びに肝臓重量の軽度から中等度の減少が、いずれも可逆性に認められ、maralixibat の薬理活性に関連すると考えられた。

Maralixibat は in vitro で変異原性を示さず、in vitro 及び in vivo で染色体異常誘発能を示さなかった。細菌を用いる復帰突然変異試験で陽性（変異原性）を示した 3 つの潜在的不純物については原薬規格による管理を行うこととした。

RasH2 Tg マウスを用いた 26 週間のがん原性試験を実施した。25 mg/kg/日群の雄で細気管支肺胞腺腫及び癌の発生率が高かった。細気管支肺胞腺腫の発生率は対比較及び傾向検定共に統計学的に有意であり、細気管支肺胞腺腫と細気管支肺胞上皮癌の複合発生率も同様であった。25 mg/kg/日群の雄における細気管支肺胞腺腫及び癌の発生率（それぞれ 24%及び 4%）は、公表されている対照群の範囲内であったことから、maralixibat 投与と関連がない可能性が考えられた[1]。25 mg/kg/日の雄にみられた細気管支肺胞腺腫及び癌は単一の腫瘍として発現し、細気管支肺胞過形成から腺腫及び癌への一連の進行を示す所見は認められなかった。また、このような肺腫瘍はこの系統の雌でも最も一般的な自然発生腫瘍であるが、雌において細気管支肺胞腺腫及び癌の発生頻度増加は認められなかった。

ラットを用いた 104 週間がん原性試験を実施した。各群雌雄各 70 例の Sprague Dawley ラットを用い、最長 688 日間強制経口投与した際の動物の生死、一般状態（腫瘤観察を含む）、

体重、摂餌量、剖検及び病理組織学的検査を評価した。Maralixibat の 10、30 又は 100 mg/kg/日の用量における忍容性は良好であり、投薬に起因する生存期間に対する影響は認められなかった。30 mg/kg/日以上を投与した群の雌及び 100 mg/kg/日群の雄では肺胞マクロファージの増加が認められ、雌では肉眼所見との相関が認められたが、生存及び発がん性に影響は認められなかった。10 mg/kg/日以上を投与した雌雄で、肝臓に好塩基性変異肝細胞巣の発現頻度及び程度の増加が認められたが、生存又は発がん性に影響は認められなかった。これらの結果から、maralixibat の 100 mg/kg/日は、生存又は発がん性に影響を及ぼさない用量と考えられた。

Maralixibat の生殖発生毒性試験を実施した。ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、500 及び 2000 mg/kg/日群で母動物あたりの平均黄体数、着床数及び生存胎児数がわずかに減少した。いずれの用量でも雄の授胎能に投与に関連した影響は認められず、雌雄ともに交尾に対する影響は認められなかった。ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験で、それぞれ 1000 及び 250 mg/kg/日までの用量を投与した結果、胎児の成長又は発生に対する毒性所見は認められなかった。750 mg/kg/日までの用量を投与した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、妊娠中及び授乳中の F_0 世代の雌ラットに maralixibat を混餌投与したとき、母体毒性（F_0）、F_1 世代の発生／新生児毒性、F_1 世代の親動物としての毒性、F_1 世代の生殖毒性及び F_2 世代の新生児毒性を示唆する所見は認められなかった。

乳児及び幼児における maralixibat の使用は、幼若ラットを用いた複数の毒性試験で毒性所見が認められなかったことから裏付けられている。それぞれ生後 7～21 日及び生後 21～63 日の幼若ラットに maralixibat を投与した結果、検討した最高用量まで明らかな毒性所見は認められなかった。生後 7 日のラットにおける幼若ラットの消化管発達はヒトの早産児に相当すると考えられる。したがって、これらの試験から得られたデータは、新生児の臨床試験における maralixibat の安全性を担保するものである。

以上から、maralixibat をラットに最長 6 ヵ月間、イヌに最長 1 年間反復経口投与したとき、臨床病理学的パラメータ、眼科学的検査、ECG 検査（イヌ）、剖検及び病理組織学的検査パラメータ等にヒトへの直接的な毒性所見を示唆する所見は認められなかった。また、maralixibat に遺伝毒性及びがん原性は認められなかった。幼若ラットの新生児期に投与した maralixibat に対する忍容性は良好であった。

これらの非臨床毒性試験の結果より、小児患者を含め maralixibat の臨床使用が担保されている。

2.4.5 総括及び結論

薬理試験の結果から、maralixibat は非常に強力かつ選択的な IBAT 阻害剤であり、経口投与後に胆汁酸の腸肝循環を阻害することで、fBA 排泄量を増加させ、sBA 濃度を低下させることが示された。また、安全性薬理試験の結果、安全性上の懸念は特定されなかった。これらの非臨床所見と一致して、臨床試験でも fBA 排泄の増加、sBA 濃度の低下及び許容可能な安全性プロファイルが示されている。

非臨床 PK 試験のデータから、maralixibat は非常に低い膜透過性を有し、経口投与後の吸収が極めて少なく、かつ、in vivo で代謝的に安定であり、投与された maralixibat のほとんど

が未変化体として糞便中に排泄されることが示された。これらのデータは、maralixibat をヒトに経口投与後の血漿中濃度及び吸収・排泄試験でも確認されており、maralixibat がヒトにおいても経口投与後の吸収が極めて少なく、代謝的に安定で、投与された maralixibat のほとんどが糞便中に排泄されることと一致している。

Maralixibat の吸収が極めて低いことを考慮すると、併用される薬剤との全身循環を介した薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。また、maralixibat により in vitro において阻害された CYP 及び薬物トランスポーターのうち、消化管に発現することが知られている OATP2B1 と CYP3A4 についても相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験における主な毒性所見は、凝固時間の延長（ラット）及び嘔吐（イヌ）であった。これらの毒性所見は、ヒトの治療用量を超えると予想される高用量で発現することから、ヒトに対する重大な危険性を示唆する所見ではないと考えられる。臨床試験において嘔吐及び凝固時間の延長に関連する重大な事象は認められていない。凝固時間の延長は、ラットを用いた一部の試験のみで認められ、げっ歯類に特異的な作用である可能性が示唆された。また、イヌは特に嘔吐を起こしやすいことが知られており、嘔吐のヒトへの外挿性は低いと考えられる。

2.4.5.1 毒性試験で確立された安全域

反復投与毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及び幼若動物試験の結果から、全身曝露及び体表面積換算に基づくヒト等価用量（HED）を基に算出した安全域（MOS）を表 2.4.5.1-1 及び表 2.4.5.1-2 に示す。

各動物種の maralixibat の血漿中曝露量は、主要な毒性試験で確認されており、成人及び小児患者を対象とした一部の臨床試験でも検討されている。PK データの得られた一部の臨床試験のうち、MRX-102 試験における健康成人への 45 mg の単回投与（70 kg の成人患者を想定した場合、643 µg/kg に相当）が、臨床での最高用量である 600 µg/kg BID の 1 回あたりの投与と最も近い条件であると考え、同条件における AUC_{∞}の 2 倍値データをもとに安全域を算出した。しかし、各動物種の maralixibat の吸収が極めて低く、ヒトの治療用量における血漿中 maralixibat 濃度の多くは検出限界未満であったことを考慮すると、各動物種の AUC の比較では安全域を適切に評価できない可能性がある。したがって、体表面積又は体重を考慮した HED を用いた MOS も評価した。Maralixibat は被験者の体重に基づく用量が投与されることを考慮すると、ヒト小児の体重範囲で MOS は同様であると予想される。表 2.4.5.1-2 の HED 及び MOS は、FDA ガイダンス「Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers」に従い、動物種間並びに小児（20 kg）及び成人の標準的な換算係数（km）を用いて算出したほか、各毒性試験における試験開始時の動物体重及び予定される患者の予想体重よりも軽いヒト出生児（2 kg）を用いて算出した。算出方法にかかわらず十分な MOS が確保されている。

新生児期のラット（生後 7 日）を用いた毒性試験では、比較的高いバイオアベイラビリティ（約 17%）が認められた（2.6.6.6.4.2）。しかしながら、新生児期のげっ歯類の消化管が非常に未熟であることを考慮すると、この高い吸収率は出生時の消化管が相対的に成熟しているヒト乳児におけるバイオアベイラビリティを予測するものではないと考えられる。加えて、保守的なアプローチとして、ヒト乳児のバイオアベイラビリティが 100%と仮定をした場合

でも、幼若ラットを用いた毒性試験（生後 7 日）の最小 MOS は 7 と推定される〔幼若ラットを用いた毒性試験（生後 7 日）における出生児期のラットの推定バイオアベイラビリティ 17%を基に算出される安全係数（17/100）を同試験の最小 MOS：39 に乗じた場合〕。

表 2.4.5.1-1　非臨床毒性試験の NOAEL における AUC より算出した maralixibat の MOS

Study Type	Species	Sex	Route of Adm.	Duration of Dose	NOAEL mg/kg/day	AUC_{24} ng·hr/mL	MOS [a]	添付資料番号
Repeated Dose	Mouse	M	Oral Gavage	13-Week	150	566	47	4.2.3.2-4
		F			150	478	40	
	Rat	M	Diet Admix	26-Week	150	108	9	4.2.3.2-21
		F			500	241	20	
	Dog	M	Oral Capsule	1 Year	20	56.5	5	4.2.3.2-26
		F			20	58.9	5	
Carcinogenicity	RasH2 Mouse	M	Oral Gavage	26-Weeek	25 [b]	1490	124	4.2.3.4.2-1
		F			75 [b,g]	400	33	
	Rat	M	Oral Gavage	2-Year	100 [b]	51 [h]	4	4.2.3.4.1-2
		F			100 [b]	67 [h]	6	
FEED	Rat	M	Diet Admix	-	750 [c]	180 [i]	15	4.2.3.5.1-1
		F		-	30 [c]	28.3 [j]	2	
		M		-	150 [d]	25.3 [h]	2	
		F		-	500 [e]	241 [j]	20	
EFD	Rat	F	Diet Admix	-	1000 [c]	2020	169	4.2.3.5.2-2
				-	1000 [f]	2020	169	
	Rabbit	F	Oral Gavage	-	250 [c]	766	64	4.2.3.5.2-4
				-	25 [f]	3.49	0.3	
PPND	Rat	F	Diet Admix	-	750 [c]	119 [i]	10	4.2.3.5.3-2
				-	750 [f]	119 [i]	10	
Juvenile	Rat	M	Oral Gavage	2-Week	250 [k]	480	40	4.2.3.5.4-2
		F			250 [k]	463	39	
		M	Oral Gavage	6-Week	200	133	11	4.2.3.5.4-3
		F			1000	2570	215	

Adm.：投与、AUC_{24}：投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、EFD：胚・胎児発生、F：雌、FEED：受胎能及び初期胚発生、M: 雄、MOS：安全域、NOAEL：無毒性量、PPND：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能、-：該当なし。

[a] MOS は MRX-502 試験の空腹時における 45 mg 単回投与後の AUC_{∞}（5.987 ng·hr/mL）の 2 倍量（11.974 ng·hr/mL）との比較により算出した。

[b] 非発がん用量（mg/kg/day）

[c] 生殖発生毒性の NOAEL

[d] 親動物（雄）一般毒性の NOAEL

[e] 親動物（雌）一般毒性の NOAEL

[f] 母動物一般毒性の NOAEL

[g] Day 165～178 の期間、投与量は 57 mg/kg/day に減量した。

[h] 同試験内で TK 測定がされていなかったためラット 13 週間強制経口投与毒性試験（4.2.3.2-18）の 300 mg/kg 投与時の AUC の 1/3 値を記載。

[i] 同試験内で TK 測定がされていなかったためラット 13 週間混餌投与毒性試験（4.2.3.2-20）の同用量投与時の AUC を記載。

[j] 同試験内で TK 測定がされていなかったためラット 26 週間混餌投与毒性試験（4.2.3.2-21）の同用量投与時の AUC を記載。

[k] 試験報告書には NOAEL は記載されていないが、250 mg/kg/日までの用量で忍容性は良好であり、明らかな毒性所見は認められなかった。

表 2.4.5.1-2　非臨床毒性試験の NOAEL における HED より算出した maralixibat の MOS

Study Type	Species	Sex	Route of Adm.	Duration of Dose	NOAEL	HED1 [a]	HED2 [b]	HED3 [c]	MOS1 [d]	MOS2 [d]	MOS3 [d]	添付資料番号
					mg/kg/day		µg/kg/day			to 1200 µg/kg/day		
Repeated Dose	Mouse	M	Oral Gavage	13-Week	150	12000	18000	37000	10	15	31	4.2.3.2-4
		F			150	12000	18000	34000	10	15	28	
	Rat	M	Diet Admix	26-Week	150	24000	36000	63000	20	30	53	4.2.3.2-21
		F			500	81000	120000	210000	68	100	175	
	Dog	M/F	Oral Capsule	1 Year	20	11000	16000	32000	9	13	27	4.2.3.2-26
		M			20	11000	16000	33000	9	13	28	
		F			20	11000	16000	31000	9	13	26	
	Monkey	M	Oral Capsule	2-Week	50	16000	24000	62000	13	20	52	4.2.3.2-27
Carcinogenicity	RasH2 Mouse	M	Oral Gavage	26-Weeek	25 [e]	2000	3000	6000	2	2.5	5	4.2.3.4.2-1
		F			75 [e,j]	6000	9000	16000	5	7.5	13	
	Rat	M	Oral Gavage	2-Year	100 [e]	16000	24000	53000	13	20	44	4.2.3.4.1-2
		F			100 [e]	16000	24000	49000	13	20	41	
FEED Study	Rat	M	Diet Admix	-	750 [f]	120000	NA	NA	100	NA	NA	4.2.3.5.1-1
		F		-	30 [f]	5000	NA	NA	4	NA	NA	
		M		-	150 [g]	24000	NA	NA	20	NA	NA	
		F		-	500 [h]	81000	NA	NA	68	NA	NA	
EFD Study	Rat	F	Diet Admix	-	1000 [f]	160000	NA	NA	133	NA	NA	4.2.3.5.2-2
				-	1000 [i]	160000	NA	NA	133	NA	NA	
	Rabbit	F	Oral Gavage	-	250 [f]	81000	NA	NA	68	NA	NA	4.2.3.5.2-4
				-	25 [i]	8100	NA	NA	7	NA	NA	
PPND Study	Rat	F	Diet Admix	-	750 [f]	120000	NA	NA	100	NA	NA	4.2.3.5.3-2
				-	750 [i]	120000	NA	NA	100	NA	NA	

表 2.4.5.1-2　非臨床毒性試験の NOAEL における HED より算出した maralixibat の MOS（続き）

Study Type	Species	Sex	Route of Adm.	Duration of Dose	NOAEL	HED1 [a]	HED2 [b]	HED3 [c]	MOS1 [d]	MOS2 [d]	MOS3 [d]	添付資料番号
					mg/kg/day	μg/kg/day			to 1200 μg/kg/day			
Juvenile	Rat	M/F	Oral Gavage	2-Week	250 [k]	NA	60000	54000	NA	50	45	4.2.3.5.4-2
		M			250 [k]	NA	60000	55000	NA	50	46	
		F			250 [k]	NA	60000	54000	NA	50	45	
		M	Oral Gavage	6-Week	200	NA	48000	60000	NA	40	50	4.2.3.5.4-3
		F			1000	NA	240000	300000	NA	200	250	

Adm.：投与、EFD：胚・胎児発生、F：雌、FEED：受胎能及び初期胚発生、HED：ヒト等価用量、M：雄、MOS：安全域、NA：該当なし、NOAEL：無毒性量、PPND：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能、-：該当なし。

a　HED1=NOAEL×km÷37。換算係数（km）は、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルでそれぞれ 3、6、12、20 及び 12 である。体重 60 kg の成人を想定。

b　HED2=NOAEL×km÷25。換算係数 km は、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルでそれぞれ 3、6、12、20 及び 12 である。体重 20 kg の小児を想定

c　HED3=動物投与量（mg/kg）×〔試験開始時の動物体重（kg）÷ヒト体重（kg）〕$^{0.33}$。体重 2 kg の新生児を想定。

d　MOS=各方法で算出した HED÷最大臨床用量。NOAEL は mg/kg/日で表示するが、HED は臨床用量の単位に合わせて μg/kg/day で表示する。

e　非発がん用量（mg/kg/day）

f　生殖発生毒性の NOAEL

g　親動物（雄）一般毒性の NOAEL

h　親動物（雌）一般毒性の NOAEL

i　母動物一般毒性の NOAEL

j　Day 165～178 の期間、投与量は 57 mg/kg/day に減量した。

k　試験報告書には NOAEL は記載されていないが、250 mg/kg/日までの用量で忍容性は良好であり、明らかな毒性所見は認められなかった。

結論として、maralixibat の ALGS 及び PFIC に対する市販予定用量は、それぞれ 400 µg/kg 1 日 1 回及び 600 µg/kg 1 日 2 回（1200 µg/kg/日）が最大用量であり、十分な安全域が確認された非臨床開発プログラムの結果によって裏付けられている。

2.4.6 参考文献一覧

[1] Paranjpe MG, Belich JL, Mann PC, McKeon ME, Elbekai RH, Brown CM et al. A comparison of spontaneous tumors in Tg.rasH2 mice in 26-week carcinogenicity studies conducted at a single test facility during 2004 to 2012 and 2013 to 2018. Toxicol Pathol. 2019 Jan;47(1):18-25.（添付なし）