目次

2.6.1 緒言 2
2.6.1.1 化学構造 2
2.6.1.2 薬剤情報 3
2.6.1.3 薬理学的特徴 3
2.6.1.4 効能・効果及び用法・用量 4
2.6.1.5 非臨床試験の概略 4
2.6.1.6 参考文献 5

表

表 2.6.1.2-1 薬剤情報 3

図

図 2.6.1.1-1 Maralixibat の化学構造 2
図 2.6.1.3-1 Maralixibat の作用機序 4

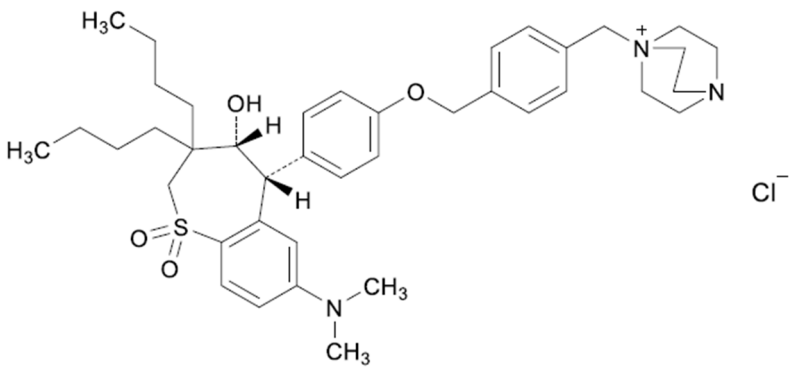
2.6.1 緒言

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（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、胆汁酸の腸肝循環において重要な役割を担う。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。

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。また、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。したがって、IBAT 阻害により胆汁酸の再取込みを阻害することは、胆汁うっ滞性疾患の理想的な治療法となる可能性がある[1]。

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。

2.6.1.1 化学構造



Maralixibat Chloride: 1-{[4-({4-[(4R,5R)-3,3-Dibutyl-7-(dimethylamino)-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1λ⁶-benzothiepin-5-yl]phenoxy}methyl)phenyl]methyl}-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan-1-ium chloride

図 2.6.1.1-1　Maralixibat の化学構造

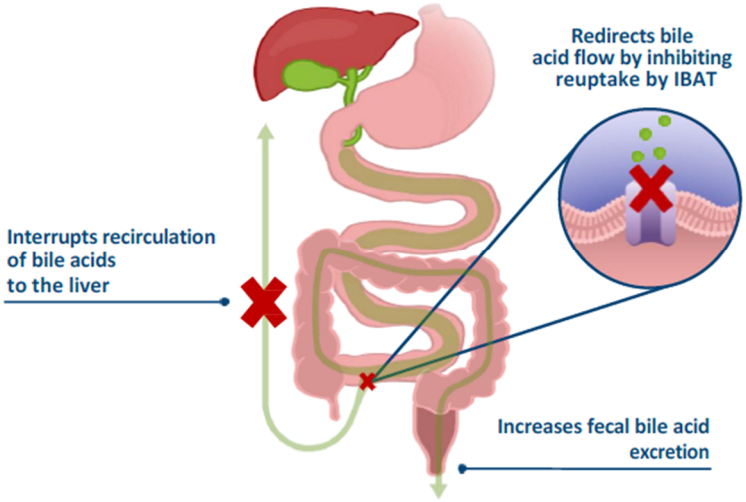
2.6.1.2 薬剤情報

表 2.6.1.2-1　薬剤情報

商品名	リブマーリ内用液 10mg/mL	
一般名（JAN）	マラリキシバット塩化物（Maralixibat Chloride）	
国際一般名（INN）	Maralixibat Chloride (salt form)	
化学名	Maralixibat Chloride: 1-{[4-({4-[(4R,5R)-3,3-Dibutyl-7-(dimethylamino)-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1λ^6-benzothiepin-5-yl]phenoxy}methyl)phenyl]methyl}-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan-1-ium chloride Maralixibat: 1-{[4-({4-[(4R,5R)-3,3-Dibutyl-7-(dimethylamino)-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1λ^6-benzothiepin-5-yl]phenoxy}methyl)phenyl]methyl}-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan-1-ium	
開発コード	TAK-625	
その他の名称	名称	会社名
	MRX MRX drug substance [redacted]	Mirum Pharmaceuticals, Inc.
	[redacted] SHP625 [redacted]	Shire（現武田薬品工業株式会社）
	SD-5613 [redacted]	G.D. Searle, LLC（現 Pfizer 社）
	LUM001 [redacted]	Lumena Pharmaceuticals
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
CAS 登録番号	Maralixibat Chloride: 228113-66-4 Maralixibat: 716313-53-0	
分子式	Maralixibat Chloride (salt form): $C_{40}H_{56}ClN_3O_4S$ Maralixibat (free base): $C_{40}H_{56}N_3O_4S$	
分子量	Maralixibat Chloride (salt form): 710.41 g/mol Maralixibat (free base): 674.96 g/mol	
含量	1 mL 中マラリキシバット塩化物 10 mg（マラリキシバットとして 9.5 mg）。	
製品概要	リブマーリ（マラリキシバット塩化物）内用液は、無色～黄色澄明の液であり、ポリエチレンテレフタレートボトルに充填し供給される。	

2.6.1.3 薬理学的特徴

Maralixibat は IBAT 阻害剤である。IBAT は膜貫通型のトランスポーターであり、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（図 2.6.1.3-1）。Maralixibat は、強力かつ選択的な IBAT 阻害剤であることが、細胞を用いた試験で示されている（IC_{50}=0.28 nM）。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。Maralixibat により、腸管における IBAT を介した胆汁酸再吸収を阻害することで、胆汁酸の腸肝循環が遮断され、fBA 排泄量が増加し、sBA 濃度が低下する（図 2.6.1.3-1）。



IBAT：回腸胆汁酸トランスポーター

図 2.6.1.3-1　Maralixibat の作用機序

2.6.1.4 効能・効果及び用法・用量

国内では、ALGS 及び PFIC の治療薬として申請予定である。用法・用量は、ALGS では最大 400 µg/kg 1 日 1 回、PFIC では最大 600 µg/kg 1 日 2 回を予定している。

市販予定製剤は経口液剤であり、1 mL 中 maralixibat（塩化物として）10 mg/mL を含有する。

2.6.1.5 非臨床試験の概略

Maralixibat の開発を裏付けるため、包括的な非臨床プログラムで以下の評価を行った。

- 効力を裏付ける試験として、in vitro 薬理試験では、ヒト IBAT 阻害剤としての maralixibat の生化学的効力及び選択性を検討し、[^{14}C]タウロコール酸の取込みに対する IC_{50} 値は 0.28 nM であった。In vivo 薬理試験では、maralixibat の薬力学的作用を検討し、ラット、イヌ及びサルにおける fBA 排泄量の増加作用、及びイヌにおける食後の sBA 濃度上昇の抑制作用が示された。また、ラットの胆管部分結紮誘発性胆汁うっ滞性疾患モデルにおいても maralixibat による薬力学的作用が示された。
- 安全性薬理試験では、maralixibat の心血管系、呼吸系及び中枢神経系に対する作用を評価し、maralixibat に関連した明確な作用は認められなかった。
- 薬物動態試験では、複数の動物種を用いて maralixibat を静脈内又は経口投与後の動態特性評価を行った結果、maralixibat は経口投与後の吸収が極めて少なく、かつ、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。In vitro 試験では maralixibat は非常に低い膜透過性を示した。また、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 450 及びトランスポーターを介した薬物相互作用を検討した。
- ラット及びイヌにおける単回投与毒性試験は経口及び静脈内投与で、マウス、ラット、イヌ及びサルの反復投与毒性試験は経口投与で実施した。26 週間（6 ヵ月間）及び 52 週間（1 年間）の慢性経口投与毒性試験をそれぞれラット及びイヌで実施した。主な毒性所見としてラットでは血液凝固時間の延長、イヌでは嘔吐が認められた。いずれもヒ

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。

・RasH2 Tg マウスを用いた 26 週間がん原性試験及びラットを用いた 2 年間がん原性試験でがん原性は認められなかった。

・ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験を実施した結果、催奇形性又は発生毒性を示唆する所見は認められなかった。幼若ラットにおける毒性試験を実施した結果、忍容性は良好であった。Maralixibat は Ames 試験、染色体異常試験及びラット小核試験において変異原性及び染色体異常誘発性を示さず、遺伝毒性は認められなかった。さらに、モルモットの皮膚感作性及びウサギの皮膚及び眼刺激性を評価した。

2.6.1.6 参考文献

[1] Neimark E, Chen F, Li X, Shneider BL. Bile acid-induced negative feedback regulation of the human ileal bile acid transporter. Hepatology. 2004;40(1):149-56.（添付なし）

目次

略号一覧表....3
2.6.2 薬理試験の概要文....4
2.6.2.1 まとめ....4
2.6.2.1.1 序文....4
2.6.2.1.2 薬理試験結果の要約....5
2.6.2.2 効力を裏付ける試験....8
2.6.2.2.1 In vitro 薬理試験....9
2.6.2.2.2 In vivo 薬理試験....13
2.6.2.3 副次的薬理試験....29
2.6.2.3.1 IBAT 以外の標的に対する maralixibat のオフターゲット作用....29
2.6.2.3.2 コレスチラミンに対する maralixibat の結合作用....30
2.6.2.4 安全性薬理試験....30
2.6.2.4.1 In Vitro 安全性薬理試験....31
2.6.2.4.2 In Vivo 安全性薬理試験....31
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用....33
2.6.2.6 考察及び結論....33
2.6.2.7 参考文献一覧....35

表

表 2.6.2.1-1 薬理試験の概要....5
表 2.6.2.2-1 ラットにおける fBA 排泄量に対する maralixibat の作用....14
表 2.6.2.2-2 ラットの pBDL モデルにおける胆管結紮後 10 日目の fBA 排泄量に対する maralixibat の作用....15
表 2.6.2.2-3 ラットの pBDL モデルにおける胆管結紮後 14 日目の sBA 濃度及び 肝障害バイオマーカーに対する maralixibat の作用....16
表 2.6.2.2-4 ラットの pBDL モデルにおける胆管結紮後 10 日目の fBA 排泄量に対する maralixibat 単独又は UDCA 併用による作用....17
表 2.6.2.2-5 ラットの pBDL モデルにおける胆管結紮後 14 日目の sBA 濃度及び肝障害バイオマーカーに対する maralixibat 単独又は UDCA 併用による作用....17
表 2.6.2.2-6 ラットの pBDL モデルにおける胆管結紮後 10 日目の fBA 排泄量に対する maralixibat 又は OCA の作用....18
表 2.6.2.2-7 ラットの pBDL モデルにおける胆管結紮後 14 日目の sBA 濃度及び 肝障害バイオマーカーに対する maralixibat 又は OCA の作用....18
表 2.6.2.2-8 イヌにおける fBA 排泄量に対する maralixibat（1 又は 4 mg/kg/day、溶液製剤又は固形製剤）の作用....20

表 2.6.2.2-9　イヌにおける血清総コレステロール値及び HDL コレステロール値に対する maralixibat（1 又は 4 mg/kg/day、溶液製剤又は固形製剤）の作用.....21
表 2.6.2.2-10　イヌにおける fBA 排出量に対する maralixibat、化合物A* 及び 化合物B* の作用.....22
表 2.6.2.2-11　イヌにおける血清総コレステロール値に対する maralixibat、化合物A* 及び 化合物B* の作用.....22
表 2.6.2.2-12　イヌに maralixibat を摂食開始の 30 分前若しくは 4 時間前、又は 4 時間後に 投与したときの fBA 排泄量に対する作用.....23
表 2.6.2.2-13　イヌに maralixibat を摂食開始の 30 分前若しくは 4 時間前、又は 4 時間後に 投与したときの血清総コレステロール値に対する作用.....23
表 2.6.2.2-14　イヌに maralixibat を 3 週間経口投与したときの fBA 排泄量に対する 投与タイミング及び投与頻度の影響.....24
表 2.6.2.2-15　イヌに maralixibat を 4 週間経口投与したときの血清総コレステロール値に 対する投与タイミング及び投与頻度の影響.....25
表 2.6.2.2-16　イヌにおける maralixibat による食後 sBA 濃度上昇抑制作用の発現までの時間.....26
表 2.6.2.2-17　イヌにおける maralixibat による食後 sBA 濃度上昇抑制作用の作用持続時間 （実験 1）.....27
表 2.6.2.2-18　イヌにおける maralixibat による食後 sBA 濃度上昇抑制作用の作用持続時間 （実験 2）.....28
表 2.6.2.2-19　サルにおける fBA 排泄量に対する maralixibat 又はコレスチラミンの作用.....29
表 2.6.2.4-1　Maralixibat の安全性薬理試験一覧.....30

*新薬承認情報提供時に置き換え

図

図 2.6.2.2-1　[redacted] のタウロコール酸輸送又はアラニン輸送に対する阻害作用.....10
図 2.6.2.2-2　Maralixibat による IBAT 活性（タウロコール酸取込み）阻害の時間依存性.....11
図 2.6.2.2-3　Maralixibat 処理後の IBAT 活性（タウロコール酸取込み）の回復.....12
図 2.6.2.2-4　IBAT 活性（タウロコール酸取込み）に対する maralixibat の阻害作用.....13

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
ASBT	apical sodium-dependent bile acid transporter	頂端側ナトリウム依存性胆汁酸トランスポーター
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BHK	baby hamster kidney	－
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
ECG	electrocardiogram	心電図
ED_{50}	effective dose for 50% of the animals	50%有効量
fBA	fecal bile acid	糞便中胆汁酸
FDA	Food and Drug Aministration	－
FOB	functional observational battery	機能観察総合評価法
GCA	glycocholic acid	グリココール酸
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
HDL	high-density lipoprotein	高比重リポタンパク
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
MDCK	Madin-Darby canine kidney	－
OCA	obeticholic acid	オベチコール酸
pBDL	partial bile duct ligation	胆管部分結紮
PBS	phosphate bufferd saline	リン酸緩衝生理食塩水
PFIC	progressive familial intrahepatic cholestasis	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
sBA	serum bile acid	血清胆汁酸
UDCA	ursodeoxycholic acid	ウルソデオキシコール酸

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

2.6.2.1.1 序文

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 は頂端側ナトリウム依存性胆汁酸トランスポーター（ASBT）、又は solute carrier family 10 member 2 としても知られ、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。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。

正常な生理的条件下では、胆汁酸は肝臓でコレステロールから合成され胆汁中に分泌される。胆汁は一旦胆嚢に貯蔵され、消化を助ける際に胆管を通って十二指腸に分泌される。十二指腸に分泌された胆汁酸は、消化酵素の活性化、及び脂肪や脂溶性ビタミンのミセル化を促進し、これらの腸粘膜からの吸収を可能にする。腸管に分泌される胆汁酸の 95%は、小腸から再吸収され門脈を経て肝臓に戻り再び胆汁中に分泌される「腸肝循環」により再利用される。ヒトでは、この腸肝循環によって 2～3 g の胆汁酸が 1 日 10 回程度循環しており、糞便中に排泄される胆汁酸は 1 日あたり 0.2～0.6 g のみである[1][2]。

胆汁うっ滞は、過剰な毒性レベルの胆汁酸が全身及び肝内に貯留することで引き起こされる臨床症候群であり、肝障害に至る[3][4]。sBA 濃度の上昇は、PFIC、ALGS、原発性胆汁性肝硬変及び原発性硬化性胆管炎を含む多くの胆汁うっ滞性疾患の特徴である[5][6]。sBA 濃度の上昇は肝細胞及び胆管細胞の障害及び壊死を誘発することが示されており、複数の胆汁うっ滞性疾患では罹患率及び死亡率の上昇と関連している[7]。また、胆汁うっ滞性疾患では難治性のそう痒を伴うことがあり、肝不全が認められない場合でもそれ自体が肝移植適応の指標とみなされるほど重篤であることが多い[8]。さらに、胆汁うっ滞性疾患では、疲労、黄疸、発育不全などが認められる[9]。

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。また、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。したがって、IBAT 阻害により胆汁酸の再取込みを阻害することは、胆汁うっ滞性疾患の理想的な治療法となる可能性がある[10]。

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。

Maralixibat により、腸管における IBAT を介した胆汁酸再吸収を阻害することで、胆汁酸の腸肝循環が遮断され、fBA 排泄量が増加し、sBA 濃度が低下する。

2.6.2.1.2 薬理試験結果の要約

Maralixibat の非臨床薬理試験の一覧を表 2.6.2.1-1 に示した。また、試験の概要を以降の項及び薬理試験概要表（2.6.3）に示した。

Maralixibat の in vitro における生化学的プロファイル及び活性について、細胞を用いた IBAT 阻害試験で評価した（2.6.2.2.1）。Maralixibat の in vivo における fBA 排泄量、sBA 濃度、血清コレステロール値又は肝酵素レベルに対する作用について、ラット（2.6.2.2.2.1）、イヌ（2.6.2.2.2.2）及びサル（2.6.2.2.2.3）を用いて評価した。副次的薬理試験では、maralixibat のオフターゲット作用について in vitro で検討した（2.6.2.3）。また、薬力学的相互作用についてはラットの胆管部分結紮（pBDL）誘発性胆汁うっ滞性疾患モデルを用いて maralixibat とウルソデオキシコール酸（UDCA）の併用投与による作用を in vivo で検討した〔2.6.2.2.2.1（3）〕。安全性薬理試験では、maralixibat の心血管系、呼吸系及び中枢神経系に対する作用を評価した（2.6.2.4）。

なお、maralixibat は塩化物として投与されたが、本概要では 4.2.1.1-11 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。

表 2.6.2.1-1　薬理試験の概要

Type of Study	GLP [a]	Test System/ Species Strain	Method of Administration	添付資料番号（Study Number）
Primary Pharmacodynamics / In Vitro Studies				
IBAT inhibition: cell line characterization	No	H-14 cell line (BHK cells expressing human IBAT)	In vitro	4.2.1.1-1 ([redacted])
IBAT inhibition: potency and selectivity	No	H-14 cell line (BHK cells expressing human IBAT)	In vitro	4.2.1.1-2 ([redacted])
IBAT inhibition: kinetics	No	H-14 cell line (BHK cells expressing human IBAT)	In vitro	4.2.1.1-3 ([redacted])
IBAT inhibition: dose response	No	MDCK-II cells transfected to express human IBAT	In vitro	4.2.1.1-4 ([redacted]-[redacted])
Primary Pharmacodynamics / In Vivo Studies				
Fecal bile acid excretion	No	Rat/Wistar	Oral gavage	4.2.1.1-5 ([redacted])
Fecal bile acid excretion and serum cholesterol	No	Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	4.2.3.2-12 ([redacted])
Fecal bile acid excretion and serum cholesterol	Yes	Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	4.2.3.2-13 ([redacted])
Efficacy evaluation in the rat pBDL model of cholestasis	No	Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	4.2.1.1-6 ([redacted])
Efficacy evaluation in the rat pBDL model of cholestasis: comparison to and combination with UDCA	No	Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	4.2.1.1-7 ([redacted]-[redacted])
Efficacy evaluation in the rat pBDL model of cholestasis: comparison to OCA	No	Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	4.2.1.1-8 ([redacted]-[redacted])
Fecal bile acid excretion and serum cholesterol	No	Dog/Beagle	Oral gavage (IG), oral capsule	4.2.1.1-9 ([redacted])
Fecal bile acid excretion and serum cholesterol	No	Dog/Beagle	Oral capsule	4.2.1.1-10 ([redacted])
Fecal bile acid excretion and serum cholesterol	No	Dog/Beagle	Oral capsule	4.2.1.1-11 ([redacted])

表 2.6.2.1-1　薬理試験の概要（続き）

Type of Study	GLP [a]	Test System/ Species Strain	Method of Administration	添付資料番号 (Study Number)
Fecal bile acid excretion and serum cholesterol: time to onset of activity and duration of action	No	Dog/Beagle	Oral capsule	4.2.1.1-12 ([redacted])
Fecal bile acid excretion and serum cholesterol; timing of dose relative to feeding	No	Dog/Beagle	Oral capsule	4.2.1.1-13 ([redacted])
Postprandial rise in serum bile acids inhibition	No	Dog/Beagle	Oral capsule	4.2.1.1-14 ([redacted])
Postprandial rise in serum bile acids inhibition: time to onset of activity and duration of action	No	Dog/Beagle	Oral capsule	4.2.1.1-15 ([redacted])
Fecal bile acid excretion	No	Monkey/Cynomolgus	Oral gavage (IG)	4.2.1.1-16 ([redacted])
Secondary Pharmacodynamics / In Vitro Studies				
[redacted] on maralixibat	No	Various, [redacted]	In vitro	4.2.1.2-1 ([redacted])
[redacted] on maralixibat	No	Various, [redacted]	In vitro	4.2.1.2-2 ([redacted])
[redacted] on maralixibat	No	Various, [redacted]	In vitro	4.2.1.2-3 ([redacted])
Binding of maralixibat to cholestyramine resin	No	Cholestyramine in simulated intestinal fluid	In vitro	4.2.1.2-4 ([redacted])
Safety Pharmacology				
hERG Assay (HEK 293 cells)	Yes	Whole-cell patch-clamp assay	In vitro	4.2.1.3-1 ([redacted])
Cardiovascular	No	Dog/Beagle	Oral capsule	4.2.1.3-2 ([redacted])
Cardiovascular	No	Dog/Beagle	IV bolus and IV infusion	4.2.1.3-3 ([redacted])
Central nervous system	No	Rat/Sprague-Dawley	Oral gavage or IV	4.2.1.3-4 ([redacted])
Pulmonary function	No	Guinea pig/Hartley	IV bolus and IV infusion	4.2.1.3-5 ([redacted])
Pharmacodynamic Drug Interacitions				
Efficacy evaluation in the rat pBDL model of cholestasis: comparison to and combination with UDCA	No	Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	4.2.1.1-7 ([redacted])

BHK：baby hamster kidney、GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、HEK 293：human embryonic kidney 293、hERG：human ether-à-go-go 関連遺伝子、IBAT：回腸胆汁酸トランスポーター、IG：強制経口、IV：静脈内、MDCK: Madin-Darby canine kidney、OCA：オベチコール酸、pBDL：胆管部分結紮、UDCA：ウルソデオキシコール酸

[a] “Yes”は GLP 適用試験を示す。

2.6.2.1.2.1 In vitro 薬理試験

Maralixibat の生化学的効力及び選択性を検討するため、組換えヒト IBAT を強制発現させた baby hamster kidney（BHK）細胞株である「H-14 細胞株」の特性解析、及び本細胞株を用いた細胞ベースの評価系を構築した。H-14 細胞株はナトリウム依存性の[^{14}C]タウロコール酸細胞内取込み活性を示し、基質特異性及び胆汁酸選択性を示した。H-14 細胞株において、maralixibat はヒト IBAT 活性を強力かつ選択的に阻害し、[^{14}C]タウロコール酸取込みに

対する IC_{50} 値は 0.28 nM であり、胆汁酸輸送に対する選択性はアラニン輸送と比較して 127500：1 であった。Maralixibat による IBAT 阻害は、時間依存的、競合的かつ可逆的であった。ヒト IBAT を強制発現させた Madin-Darby canine kidney（MDCK）-II 細胞において、maralixibat は IBAT を介した[^{3}H]タウロコール酸の輸送を 100 nM で最大 99.5%阻害し、IC_{50} 値は 7.04 nM であった。本試験で IC_{50} 値が比較的高かったのは、他の試験と比較して測定時間が短かったためと考えられる。

2.6.2.1.2.2 In vivo 薬理試験

正常の Wistar ラットに maralixibat（最大 2 mg/kg/日）を 1 日 1 回 4 日間経口投与した結果、fBA 排泄量が用量依存的に増加（溶媒群に比して 1.3～3.7 倍）し、maralixibat による胆汁酸排泄増加に対する ED_{50} 値は約 0.027 mg/kg/日と推定された。また、正常の Sprague-Dawley ラットに maralixibat（最大 150 mg/kg/日）を 1 日 1 回反復経口投与した結果、投与 2 週間で fBA 排泄量が用量依存的に増加した〔溶媒群に比して 2.9～11.1 倍（150 mg/kg/日における雌雄合算）〕。

ラットの pBDL 誘発性胆汁うっ滞性疾患モデルを用いて、fBA 排泄量の増加、sBA 濃度の低下及び肝障害の予防に対する maralixibat の作用を評価した。Maralixibat（0.3 又は 10 mg/kg/日）を 1 日 1 回 14 日間経口投与した結果、結紮後 10 日目（初回投与は胆管部分結紮処置の 6 時間後）で fBA 排泄量はいずれの用量でも溶媒群に比して 6 倍に増加した（$p<0.001$）。さらに、結紮後 14 日目において、sBA 濃度が低下し、肝障害に関連する重要なバイオマーカー（AST、ALT、ALP、GGT 及び総ビリルビン）が改善した（$p<0.05$）。同一モデルで maralixibat（1 mg/kg/日）を UDCA（1 mg/kg/日）と併用した結果、結紮後 14 日目において、sBA 濃度、AST、ALT、ALP、GGT 及び総ビリルビン値が大幅に改善し、そのほとんどが maralixibat 単独群又は UDCA 単独群と比較し統計学的に有意に低下した（$p<0.05$）。同一モデルを用いた別の試験では、maralixibat（1 又は 10 mg/kg/日）の投与により、投与 10 日目において fBA 排泄量が溶媒群と比較してそれぞれ 3.7 倍及び 4.0 倍に統計学的に有意に増加したが、オベチコール酸（OCA）（1、10 又は 30 mg/kg/日）の投与は fBA 排泄量に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。また、maralixibat（1 mg/kg/日）では、投与 14 日目において、sBA 濃度、AST、ALP、GGT 及び総ビリルビンが溶媒群と比較して統計学的に有意に低下した（$p<0.05$）。

ビーグル犬において、maralixibat（1.0～4.0 mg/kg/日）を 1 日 1 回 7 日間、14 日間又は 4 週間経口投与し、胆汁酸再吸収に及ぼす影響を評価した。その結果、maralixibat の投与により、統計学的に有意な fBA 排泄量の増加及び血清総コレステロール値の減少が認められた。また、maralixibat の fBA 排泄量に対する作用は、化合物A*（[redacted]から報告された IBAT 阻害剤）と比較し 3 倍以上強力であることが示された。fBA 排泄量に対する作用は、maralixibat を摂食の 30 分前又は摂食の 4 時間後に投与した場合で同程度であり、投与タイミング及び投与頻度との関連は認められなかった。また、maralixibat を異なる剤形（溶液製剤又は固形製剤）として経口投与したときの作用に差は認められなかった。*新薬承認情報提供時に置き換え

さらに、ビーグル犬において、maralixibat の胆汁酸再吸収に対する即時性作用を食後の sBA 濃度の変化を指標として評価した。絶食下のイヌに maralixibat を摂食の 30 分前に単回投与したところ、摂食後の sBA 濃度上昇が用量依存的に抑制され、ED_{50} 値は 0.2 mg/kg で

あった。また、本モデルにおいて maralixibat による食後の sBA 濃度上昇の抑制作用は胆汁酸吸着剤であるコレスチラミンに比べ 1000 倍以上強力であった。Maralixibat を閾値用量である 0.05 mg/kg で投与したとき、sBA 濃度は投与後 1～2 時間以内は統計学的に有意な低下を示したが、投与後 3 時間を超えた時点では作用の持続が認められなかった。また、ED_{50}（0.2 mg/kg）を超える 1 mg/kg まで用量を増加しても、ED_{50}（0.2 mg/kg）投与時と比較して、作用発現までの時間は短縮しなかった。Maralixibat を摂食の 2 時間前に投与した場合、統計学的に有意な sBA 濃度の低下（$p<0.05$）を摂食後 2～3 時間以上持続させるには 0.2 mg/kg の用量が必要であった。

カニクイザルに maralixibat（最大 20.0 mg/kg/日）を 1 日 1 回 7 日間経口投与した結果、fBA 排泄量は投与前期間に比して 5.0 mg/kg/日で約 2 倍、20.0 mg/kg/日で約 5 倍に増加した。fBA 排泄量の増加は用量依存的であり、最終投与の 2～3 日後以内に投与前のベースライン値に戻った。1.0 及び 2.5 mg/kg/日では fBA 排泄量に対する影響は認められなかった。

2.6.2.1.2.3 安全性薬理

Maralixibat の安全性薬理を in vitro 及び in vivo において評価した。Human ether-à-go-go 関連遺伝子（hERG）試験では、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ず（阻害率約 1%以下）、IC_{50} 値は 1 μM を超えると推定された。イヌに maralixibat を経口又は静脈内投与したとき、臨床用量におけるヒト血漿中濃度の 1000 倍以上までの血漿中曝露が得られたが、血行動態及び心電図（ECG）パラメータに影響は認められなかった。ラットに maralixibat を 150 mg/kg までの用量で 1 日 1 回 4 日間経口投与、又は 0.3 mg/kg までの用量で 1 日 1 回 4 日間静脈内投与したとき、神経行動学的機能〔機能観察総合評価法（FOB）又は自発運動量〕に maralixibat に関連した影響は認められなかった。モルモットに maralixibat を 0.39 mg/kg で急速静脈内投与後に 1.9 mg/kg で静脈内持続投与したとき、溶媒群又は投与前値と比較して、気道抵抗及び動肺コンプライアンスに影響は認められなかった。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

Maralixibat の作用機序及び有効性を in vitro 及び in vivo 薬理試験で評価した。Maralixibat は、ヒト IBAT を阻害することにより胆汁酸の腸肝循環を抑制するように設計された化合物である。In vitro 試験の結果、maralixibat は 化合物B*（maralixibat の S,S エナンチオマー。ベンゾチエピン環の 4 位及び 5 位の 2 つの置換基の立体配位が異なる）及び 化合物A*（[redacted]から報告された構造に基づいて合成された別の IBAT 阻害剤）と比較して、より強力かつ選択的な IBAT 阻害剤であることが示された。In vivo 試験の結果、ラット、イヌ及びサルにおいて、maralixibat による fBA 排泄量の増加作用又は sBA 濃度の低下作用が示された。また、ラットの pBDL 誘発性胆汁うっ滞性疾患モデルにおいて、maralixibat 投与により sBA 濃度が低下し、肝障害に関連する複数の重要なバイオマーカーが改善された。

*新薬承認情報提供時に置き換え

なお、本申請に用いた効力を裏付ける試験は参考資料として提出しているが、ラットの pBDL 誘発性胆汁うっ滞性疾患モデルを含む複数の動物種及び試験において、薬理学的に IBAT を遮断することで期待される、fBA 排泄量の増加作用、sBA 濃度の低下作用及び肝障

害改善作用が認められ、かつ試験間において齟齬のない試験成績が得られていることから、本薬理試験のデータパッケージにより TAK-625 の IBAT 阻害剤としての効力が裏付けられると考える。

2.6.2.2.1 In vitro 薬理試験

2.6.2.2.1.1 ヒト IBAT 強制発現 BHK 細胞である「H-14」細胞株の特性解析及び評価系の構築

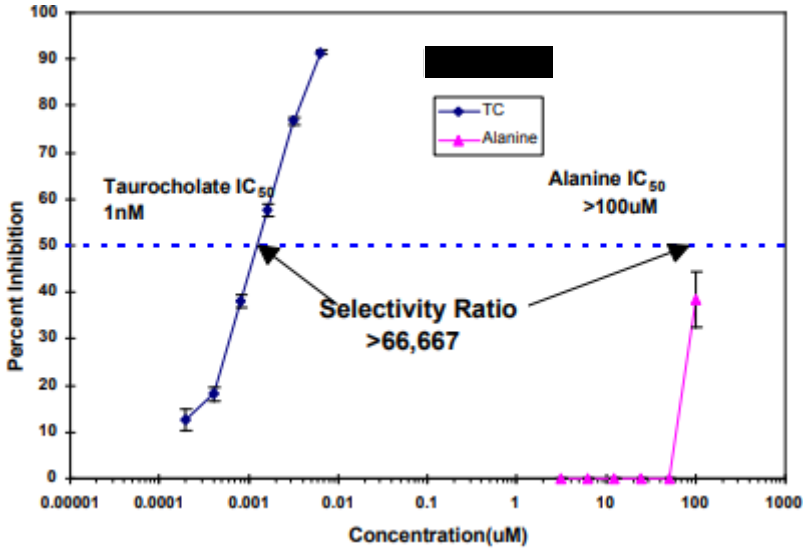
：**添付資料番号 4.2.1.1-1（参考）**

Maralixibat の効力及び選択性を評価するため、BHK/VP16 細胞株に組換えヒト IBAT を恒常的に発現するように遺伝子操作した「H-14」細胞株を用いて、細胞ベースの評価系を構築した（4.2.1.1-1）。

H-14 細胞株の胆汁酸取込み活性に関して、温度依存性、細胞数依存性、ナトリウム依存性、基質特異性について特性解析した。H-14 細胞によるタウロコール酸の取込みは、37°C まで温度依存的に増加し、細胞数の増加に伴い増加した。また、取込み活性は時間依存的に増加し、90 分でプラトーになると考えられた。さらに、H-14 細胞をナトリウム含有緩衝液中で培養した場合、カリウム含有緩衝液で培養した場合に比してタウロコール酸の取込みが 14 倍に増加した。H-14 細胞株の IBAT 活性は、ナトリウム依存性、基質特異性を示し、これらの結果は予想される天然のヒト IBAT 活性と一致するものであった。

H-14 細胞株を用いて、タウロコール酸及びアラニン取込みを測定する 96-well ハイスループットスクリーニングを構築し、胆汁酸選択性を解析した。選択性の指標として、同じ細胞内に存在する別のナトリウム依存性共輸送システムであるアミノ酸輸送に対する阻害を評価するために、アラニンの取込みを測定した。被験化合物及び[^{14}C]タウロコール酸（5 μM）又は[^{14}C]アラニン（5 μM）を各ウェルに添加し、各濃度について n=3 で検討した。96-well プレートを加湿された CO_2 インキュベーター（37 °C、CO_2 濃度=7.5%）で 2 時間培養した後、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）で洗浄した。各ウェル中の放射能を TopCount シンチレーションカウンター（[redacted]）で測定し、阻害率及び IC_{50} 値を算出した。タウロコール酸の取込みは時間依存的であり、2 時間でプラトーに達した。本評価系において、[redacted]（0.0002～100 μM、maralixibat の構造類似体であり、初期に実施した生物学的特性を評価する試験で maralixibat の代替として使用した化合物）は、タウロコール酸及びアラニンの取込みを阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 0.001 μM 及び 100 μM 以上であった（図 2.6.2.2-1）。

図 2.6.2.2-1 [redacted] のタウロコール酸輸送又はアラニン輸送に対する阻害作用



出典：4.2.1.1-1
IC_{50}：50%阻害濃度、[redacted]：maraixibat の構造類似体、TC：タウロコール酸

2.6.2.2.1.2 ヒト IBAT 強制発現 BHK 細胞株（H-14 細胞）を用いた細胞ベース評価系における maralixibat の効力、選択性及び反応速度

：添付資料番号 4.2.1.1-2（参考）、-3（参考）

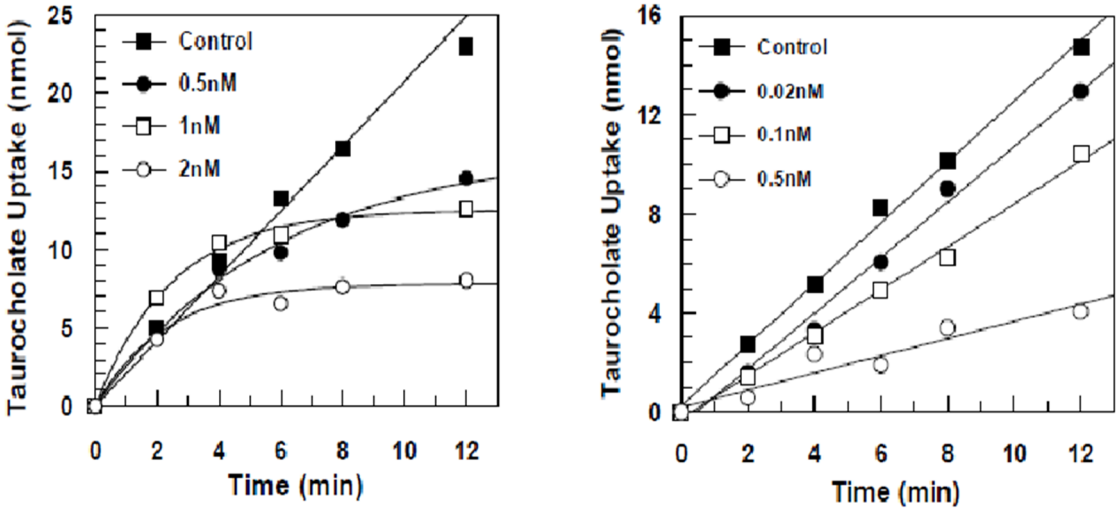
ヒト IBAT を強制発現させた H-14 細胞株を用いて、maralixibat の IBAT 阻害剤としての効力及び選択性を評価した（4.2.1.1-2）。2 時間インキュベーション中の[^{14}C]タウロコール酸のナトリウム依存性細胞内取込みに対する maralixibat の効力を測定するため 96-well プレート評価系を構築した。Maralixibat（0.08～3.1 nM）の存在下で[^{14}C]タウロコール酸（5 µM）の取込みを放射能量にて測定し、阻害率及び IC_{50} 値を算出した。

Maralixibat は[^{14}C]タウロコール酸の取込みを濃度依存的に阻害し、IC_{50} 値は 0.28 nM であった。一方、化合物B*（maralixibat の S,S エナンチオマー）及び 化合物A*（[redacted]の IBAT 阻害剤）は[^{14}C]タウロコール酸の取込みをそれぞれ IC_{50} 値 50.6 nM 及び IC_{50} 値 47.7 nM で阻害した。ナトリウム依存性共輸送システムであるアミノ酸（アラニン）輸送に対する阻害作用を評価するため、maralixibat 又は 化合物A* 存在下で[^{14}C]アラニンの細胞内取込みを測定した。その結果、H-14 細胞においてアラニン輸送と比較した胆汁酸輸送に対する選択性（選択性比=アラニン輸送に対する IC_{50}／タウロコール酸輸送に対する IC_{50}）は、maralixibat では 127500 であったのに対し、化合物A* では>4196 であった。以上より、maralixibat がヒト IBAT を強力かつ選択的に阻害する薬剤であることが示された（4.2.1.1-2）。

*新薬承認情報提供時に置き換え

H-14 細胞株を用いて、maralixibat の IBAT に対する阻害反応速度を評価した（4.2.1.1-3）。Maralixibat による IBAT の阻害は、maralixibat と[^{14}C]タウロコール酸を同時に添加した場合、[^{14}C]タウロコール酸の取込みの曲線で示されるように時間依存性を示した（図 2.6.2.2-2 左）。様々な濃度の maralixibat と 30 分間プレインキュベーションした後に[^{14}C]タウロコール酸を添加した場合、[^{14}C]タウロコール酸の取込みは線形性の増加を示した（図 2.6.2.2-2 右）。

図 2.6.2.2-2　Maralixibat による IBAT 活性（タウロコール酸取込み）阻害の時間依存性



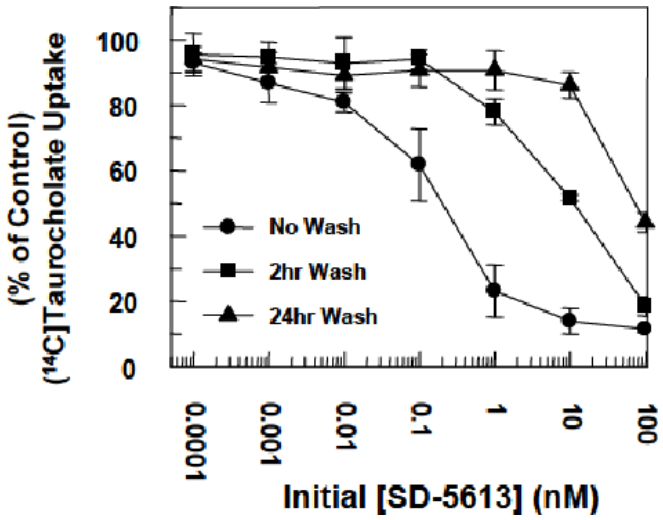
出典：4.2.1.1-3
IBAT：回腸胆汁酸トランスポーター
左図：阻害剤（maralixibat）及び基質（[^{14}C]タウロコール酸）を同時に添加した条件。H-14 細胞を[^{14}C]タウロコール酸（20 μM）及び maralixibat（0.5 nM、1 nM 及び 2 nM）を同時添加した緩衝液中で 37 °C でインキュベートし、各時点で取込みを測定した。
右図：阻害剤（maralixibat）でプレインキュベーションした条件。H-14 細胞を maralixibat（0.02 nM、0.1 nM 及び 0.5 nM）を含む緩衝液中で 30 分間、37 °C でプレインキュベート後、[^{14}C]タウロコール酸を添加し、各時点で取込みを測定した。

細胞を maralixibat でプレインキュベーションした条件で、様々な濃度のタウロコール酸を用いて Lineweaver-Burk プロット解析した結果、maralixibat はタウロコール酸と競合阻害と解釈できる同一の y 切片上で交差する直線を示し、競合阻害の見かけの阻害定数は 0.13 nM と算出された（4.2.1.1-3、Figure 3）。

様々な濃度の maralixibat（0.0001～100 nM）存在下における[^{14}C]タウロコール酸の取込みを測定した結果、IC_{50} 値は 0.2 nM であった（図 2.6.2.2-3）。次に、maralixibat とのインキュベーション後に細胞を PBS で洗浄した条件で、IBAT 取込み活性の回復を評価した。30 分ごとに 2 時間洗浄した条件又はさらに追加で 22 時間後に 1 回の洗浄を行った条件において取込み活性を測定した結果、IC_{50} 値はそれぞれ 8 nM 又は 75 nM に減弱した。

これらの結果から、maralixibat は時間依存性を示しながら、IBAT を競合的かつ可逆的に阻害することが示された。

図 2.6.2.2-3　Maralixibat 処理後の IBAT 活性（タウロコール酸取込み）の回復



出典：4.2.1.1-3
IBAT：回腸胆汁酸トランスポーター、SD-5613：maralixibat
Maralixibat を単層細胞とともに 15 分間プレインキュベートした。未結合の maralixibat を PBS 洗浄にて除去後、そのまま[^{14}C]タウロコール酸の取込みを測定（No Wash）、30 分ごとに 2 時間洗浄する条件（2 hr Wash）、又はさらに追加で 22 時間後に 1 回の洗浄を行う条件（24 hr Wash）でインキュベーションした後、[^{14}C]タウロコール酸の取込みを測定した。洗浄しない条件における IC_{50} 値は 0.2 nM であった。30 分ごとに 2 時間洗浄した条件、又はさらに 22 時間後に追加で 1 回洗浄した条件における IC_{50} 値はそれぞれ 8 nM 又は 75 nM であった。

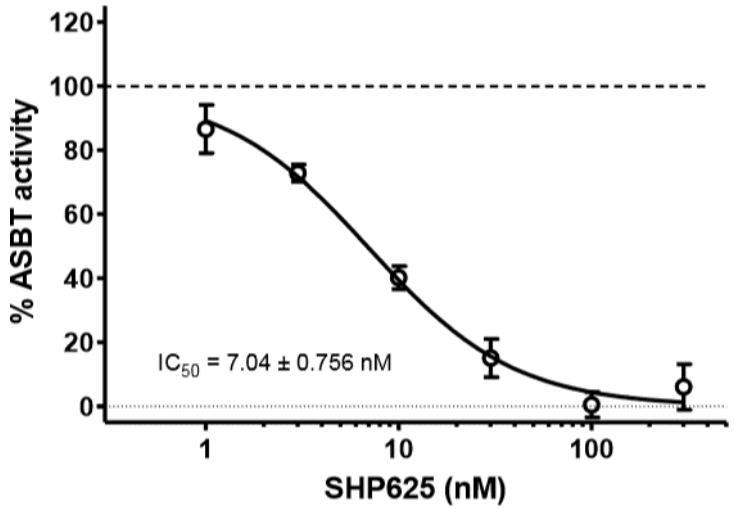
2.6.2.2.1.3 ヒト IBAT 強制発現 MDCK-II 細胞株における maralixibat の効力

：添付資料番号 4.2.1.1-4（参考）

ヒト IBAT を強制発現させた MDCK-II 細胞を用いて、maralixibat の効力を評価した（4.2.1.1-4）。単層の MDCK-II 細胞を 96 ウェルプレート上の透過性支持体上で培養し、5 分間の短時間インキュベーション中の[^{3}H]タウロコール酸のナトリウム依存性細胞内取込みに対する maralixibat の効力を測定した。Maralixibat（1～300 nM）の存在下で[^{3}H]タウロコール酸（1 μM）の取込みを放射能量にて測定し、阻害率及び IC_{50} 値を算出した。

その結果、IBAT による[^{3}H]タウロコール酸輸送に対する maralixibat の最大阻害率は 100 nM で 99.5%であり、IC_{50} 値は 7.04 nM であった（図 2.6.2.2-4）。

図 2.6.2.2-4　IBAT 活性（タウロコール酸取込み）に対する maralixibat の阻害作用



出典：4.2.1.1-4
ASBT：頂端側ナトリウム依存性胆汁酸トランスポーター、HBSS：Hank's balanced salt solution、IBAT：回腸胆汁酸トランスポーター、IC_{50}：50%阻害濃度、SHP625：maralixibat
頂端膜側を HBSS 緩衝液で 15 分間プレインキュベーション後、maralixibat を含む HBSS 緩衝液と交換し、5 分間インキュベートした後洗浄した。頂端膜側の細胞抽出溶液を用いて、maralixibat による IBAT 活性（[^{3}H]タウロコール酸取込み）阻害を定量した。データは n=3 の平均値及び標準偏差で示した。
ASBT は IBAT の別称である。

2.6.2.2.2 In vivo 薬理試験

2.6.2.2.2.1 ラットにおける maralixibat の効力

（1）正常ラットにおける fBA 排泄量に対する maralixibat の効力

：添付資料番号 4.2.1.1-5（参考）、4.2.3.2-12（参考）、-13（参考）

Maralixibat の in vivo での有効性を評価するために、最初のスクリーニングとして、正常ラットの強制経口投与モデルを用いた（4.2.1.1-5）。ラットには胆嚢がないため、胆汁酸の大部分（約 95%）が終日腸管内に存在する[11]。故に、ラットは競合的 IBAT 阻害剤に対する感受性が特に高いモデルである。

雄 Wistar ラット（溶媒群：46 例／群、maralixibat 群：4～20 例／群）に maralixibat（0.0006、0.002、0.003、0.008、0.016、0.04、0.08、0.2、0.4 又は 2 mg/kg/日）を 1 日 1 回 4 日間強制経口投与した。fBA 濃度は 96 ウェル酵素アッセイ系を用いて測定した。Maralixibat を 4 日間投与した結果、fBA 排泄量は溶媒群に比べ用量依存的に 1.3～3.7 倍に増加した（表 2.6.2.2-1）。このモデルにおける maralixibat の胆汁酸排泄増加に対する ED_{50} 値は約 0.027 mg/kg/日と推定された。Maralixibat 投与により fBA 排泄量は増加したが、いずれの用量群でも糞便重量に顕著な変化は認められなかった。これらの結果から、maralixibat は in vivo においてラットの IBAT を強力に阻害することが示された。

表 2.6.2.2-1　ラットにおける fBA 排泄量に対する maralixibat の作用

Dose (mg/kg/day)	0	0.0006	0.002	0.003	0.008	0.016	0.04	0.08	0.2	0.4	2
fBA (μmol/day)	19.5	34.0 [1]	26.6 [1]	31.3 [1]	25.8	41.6 [2]	44.0 [2]	55.6 [2]	62.7 [2]	62.3 [2]	71.6 [2]
n	46	4	4	8	4	20	4	20	4	20	16

出典：4.2.1.1-5
BA：胆汁酸、fBA：糞便中胆汁酸.
データは平均値で示した。抽出物中の BA 濃度及び糞便ホモジネート重量より、各動物の fBA 排泄量（μmol/day）を算出した。
[1] p<0.05 対 溶媒群
[2] p<0.01 対 溶媒群

また、正常ラットを用いた maralixibat の 2 週間反復経口投与用量設定試験（4.2.3.2-12）及び 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-13）において fBA 排泄量及び血清コレステロール値を測定した。

2 週間反復経口投与用量設定試験〔医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）非適用試験〕において、Sprague Dawley ラット（雌雄各 10 例／群）に maralixibat（1、5、30 又は 150 mg/kg/日）を 1 日 1 回 2 週間強制経口投与し、投与 8～10 日目に 48 時間分の糞便を各群雌雄 5 例から採取した。Maralixibat（1、5、30 又は 150 mg/kg/日）を反復投与した結果、投与 8～10 日目の fBA 排泄量（体重 1 kg 当たり）は溶媒群と比較してそれぞれ 2.1、2.2、2.8 及び 2.9 倍に増加した（4.2.3.2-12、Appendix 7）。イヌを用いた試験（2.6.2.2.2.2）とは対照的に、雌の 30 及び 150 mg/kg/日群では血清コレステロール値の上昇が認められた（それぞれ、溶媒群の 140%及び 137%）（4.2.3.2-12、Appendix 2）。

4 週間反復経口投与毒性試験（GLP 試験）では、Sprague Dawley ラット（雌雄各 15 例／群）に maralixibat（5、30 又は 150 mg/kg/日）を 1 日 1 回 4 週間強制経口投与し、投与 13～15 日目及び投与 20～22 日目に 48 時間分の糞便を各群雌雄 5 例から採取した。投与 13～15 日目の fBA 排泄量（体重 1 kg 当たり）は、雌雄ともにすべての用量群で溶媒群と比較して増加（雄 10.3～10.5 倍及び雌 8.1～11.7 倍）した。一方、投与 20～22 日目の fBA 排泄量（体重 1 kg 当たり）は、雄ではすべての用量群で、雌では 30 及び 150 mg/kg/日群で、投与 13～15 日目の fBA 排泄量（体重 1 kg 当たり）と比較して減少したことから、総胆汁酸プールが減少したと考えられた（4.2.3.2-13、Appendix 2）。イヌを用いた試験（2.6.2.2.2.2）とは対照的に、maralixibat を投与したラットの雌雄のいずれにおいても、血清コレステロール値の増加が認められた（4.2.3.2-13、Appendix 2）。

（2）ラットの pBDL 誘発性胆汁うっ滞性疾患モデルにおける fBA 排泄量、sBA 濃度及び肝障害に対する maralixibat の効力

：添付資料番号 4.2.1.1-6（参考）

pBDL モデルは胆汁うっ滞による肝臓及び全身症状を再現する確立された胆汁うっ滞性疾患モデルである。このモデルでは、総胆管を部分結紮することにより胆汁の流れを機械的に遮断し、胆汁うっ滞性疾患と類似した機械的な胆汁うっ滞を引き起こすことができる。すなわち、肝臓に蓄積する胆汁酸と循環血中に含まれる胆汁酸が大幅に増加し、正常な肝細胞に影響を与え進行性の肝障害を引き起こす。さらに、pBDL モデルで評価する薬力学マーカー（sBA 濃度、肝トランスアミナーゼ及びその他の肝障害マーカー）は、非臨床試験及び臨床

試験のいずれにおいても ALGS 及び PFIC の疾患経過及び maralixibat による治療介入に直接関連するものである。

ラットの pBDL 誘発性胆汁うっ滞性疾患モデルを用いて、fBA 排泄量、sBA 濃度及び肝障害に対する maralixibat の作用を評価した（4.2.1.1-6）。本モデルは、胆管部分結紮後 3～4 日以内に sBA 濃度及び肝障害マーカーが著しく上昇するなど、胆汁うっ滞性肝疾患の主要な特徴を示す。雄 Sprague-Dawley ラット（3～8 例／群）に溶媒（滅菌水）又は maralixibat（0.3 又は 10 mg/kg/日）を 1 日 1 回 14 日間強制経口投与（初回投与は胆管部分結紮処置の 6 時間後）し、結紮後 3、7 及び 14 日目に血液を採取した。また、結紮後 10 日目に各ラットから 24 時間にわたり糞便を採取した。各試料中の sBA 濃度及び fBA 濃度は、[redacted] 比色分析キットを用いて測定した。

Maralixibat（0.3 又は 10 mg/kg/日）を反復経口投与した結果、結紮後 10 日目において両用量群で fBA 排泄量が溶媒群に比して 6 倍に増加した（表 2.6.2.2-2）。また、結紮後 3 日目までに両用量群で溶媒群に比して sBA 濃度及び ALT の統計学的に有意な低下（$p<0.05$）が認められ、結紮後 7 及び 14 日目において両用量群で sBA 濃度は溶媒群に比して 61%以上低下した（$p<0.05$）（表 2.6.2.2-3）。sBA 濃度の低下に伴い、AST、ALT、ALP、GGT 及び総ビリルビン値が低下し、結紮後 14 日目において、10 mg/kg/日群では測定したすべての肝障害バイオマーカーが、0.3 mg/kg/日群では AST 及び ALP が溶媒群に比して統計学的に有意な低下を示した（$p<0.05$）（表 2.6.2.2-3）。

表 2.6.2.2-2　ラットの pBDL モデルにおける胆管結紮後 10 日目の fBA 排泄量に対する maralixibat の作用

Treatment	fBA (µmol/day)	Fold Change
Sham	41.1 ± 7.6	-
Vehicle	11.8 ± 1.7	Decreased 3.5-fold vs Sham
Maralixibat (0.3 mg/kg/day)	72.4 ± 4.7 [1]	Increased 6.1-fold vs Vehicle
Maralixibat (10 mg/kg/day)	72.8 ± 8.6 [1]	Increased 6.2-fold vs Vehicle

出典：4.2.1.1-6

fBA：糞便中胆汁酸、pBDL：胆管部分結紮、SEM：標準誤差

測定パラメータに対する開腹手術の影響を評価するために、Sham 群を設定した。Sham 群では胆管結紮は行っていない。

データは平均値±SEM で示した。

[1] $p<0.001$ 対 溶媒群

表 2.6.2.2-3 ラットの pBDL モデルにおける胆管結紮後 14 日目の sBA 濃度及び肝障害バイオマーカーに対する maralixibat の作用

Treatment	sBA (μmol/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	GGT (IU/L)	Total Bilirubin (mg/dL)
Sham	26.0 ± 7.0	63.4 ± 4.7	57.4 ± 2.9	10.6 ± 0.6	1.0 ± 0.0	0.1 ± 0.0
Vehicle	384.3 ± 97.8	251.5 ± 51.5	82.8 ± 6.9	51.3 ± 20.8	12.3 ± 3.6	6.3 ± 2.1
Maralixibat (0.3 mg/kg/day)	114.4 ± 91.9 [1]	163.7 ± 97.2 [1]	68.7 ± 10.7	16.0 ± 6.0 [1]	4.7 ± 3.7	0.3 ± 0.2
Maralixibat (10 mg/kg/day)	12.5 ± 3.7 [2]	76.7 ± 3.7 [1]	59.0 ± 3.8 [1]	10.0 ± 0.0 [1]	1.0 ± 0.0 [1]	0.1± 0.0 [1]

出典：4.2.1.1-6
ALP：アルカリフォスファターゼ、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、GGT：γ-グルタミルトランスペプチダーゼ、pBDL：胆管部分結紮、sBA：血清胆汁酸、SEM：標準誤差
測定パラメータに対する開腹手術の影響を評価するために、Sham 群を設定した。Sham 群では胆管結紮は行っていない。
データは平均値±SEM で示した。
[1] p<0.05 対 溶媒群
[2] p<0.01 対 溶媒群

以上の結果より、ラットの pBDL 誘発性胆汁うっ滞性疾患モデルにおいて、maralixibat（0.3 又は 10 mg/kg/日）を 1 日 1 回 14 日間投与することにより、sBA 濃度の減少及び肝障害に関連する重要なバイオマーカー（AST、ALT、ALP、GGT 及び総ビリルビン）の改善作用が認められた。

（3）ラットの pBDL 誘発性胆汁うっ滞性疾患モデルにおける fBA 排泄量、sBA 濃度及び肝障害に対する maralixibat 単独又は UDCA 併用による効力比較

：添付資料番号 4.2.1.1-7（参考）

ラットの pBDL 誘発性胆汁うっ滞性疾患モデルを用いて、maralixibat と UDCA の併用による fBA 排泄量、sBA 濃度及び肝障害に対する作用を評価した（4.2.1.1-7）。雄 Sprague-Dawley ラット（8～9 例／群）に溶媒（0.8%カルボキシメチルセルロース、5%プロピレングリコール）、maralixibat 単独（1 mg/kg/日）、UDCA 単独（1 mg/kg/日）又は maralixibat と UDCA の併用（各 1 mg/kg/日）を 1 日 1 回 14 日間強制経口投与した。Maralixibat 及び UDCA の用量（1 mg/kg/日）は、各薬剤単独での治療効果が最大となることを避け併用効果が評価できるように、また UDCA 自身が胆汁酸であることから UDCA が胆汁酸測定に干渉することを避けるため、各薬剤の用量反応曲線の下端に設定した。

1 日 1 回 14 日間経口投与（初回投与は胆管部分結紮処置の 6 時間後）し、結紮後 3、7 及び 14 日目に血液を採取した。また、結紮後 10 日目に各ラットから 24 時間にわたり糞便を採取した。各試料中の sBA 濃度及び fBA 濃度は、[redacted] 比色分析キットを用いて測定した。

併用群における fBA 排泄量は、溶媒群に比して 3.7 倍（p<0.001）に増加し、UDCA 単独群と比較して統計学的に有意に高かった（p<0.005）（表 2.6.2.2-4）。Maralixibat と UDCA の併用により sBA 濃度、AST、ALT、ALP、GGT 及び総ビリルビン値が大幅に低下し、sBA 濃度は UDCA 単独群と比較して、また AST、ALT 及び ALP は maralixibat 単独群及び UDCA 単独群と比較して統計学的に有意に低下した（p<0.05）。Maralixibat 単独又は

UDCA と併用投与したときの sBA 濃度及び肝障害バイオマーカーの比較結果を表 2.6.2.2-5 に示す。

表 2.6.2.2-4　ラットの pBDL モデルにおける胆管結紮後 10 日目の fBA 排泄量に対する maralixibat 単独又は UDCA 併用による作用

Treatment	fBA (μmol/day)	Fold Increase from Vehicle
Vehicle	28.6 ± 6.3	NA
Maralixibat (1 mg/kg/day)	89.3 ± 12.9 [1,2]	3.1
UDCA (1 mg/kg/day)	33.1 ± 4.5	1.2
Maralixibat (1 mg/kg/day) + UDCA (1 mg/kg/day)	106.5 ± 9.4 [1,2]	3.7

出典：4.2.1.1-7
fBA：糞便中胆汁酸、NA：該当せず、pBDL：胆管部分結紮、SEM：標準誤差、UDCA：ウルソデオキシコール酸
データは平均値±SEM で示した。
[1] p<0.001 対 溶媒群
[2] p<0.005 対 UDCA 群

表 2.6.2.2-5　ラットの pBDL モデルにおける胆管結紮後 14 日目の sBA 濃度及び肝障害バイオマーカーに対する maralixibat 単独又は UDCA 併用による作用

Treatment	sBA (μmol/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	GGT (IU/L)	Total Bilirubin (mg/dL)
Vehicle	263.0 ± 70.0 [1]	321.6 ± 50.6 [1]	128.1 ± 11.7 [2]	492.0 ± 53.0 [2]	14.4 ± 3.8 [1]	3.0 ± 0.9 [2]
Maralixibat (1 mg/kg/day)	34.7 ± 9.8 [3]	122.4 ± 11.5 [2,4]	92.9 ± 4.4 [2,4]	365.0 ± 28.3 [2,4]	1.4 ± 0.9 [3]	0.3 ± 0.0 [4]
UDCA (1 mg/kg/day)	48.2 ± 9.8 [2,3]	147.8 ± 19.9 [2,4]	97.1 ± 7.0 [2,4]	426.4 ± 40.8 [2]	2.9 ± 1.3 [4]	0.5 ± 0.1
Maralixibat (1 mg/kg/day) + UDCA (1 mg/kg/day)	24.0 ± 3.2 [3]	96.3 ± 5.3 [3]	81.8 ± 2.5 [3]	305.6 ± 10.7 [3]	0.7 ± 0.3 [3]	0.3 ± 0.0 [3]

出典：4.2.1.1-7
ALP：アルカリフォスファターゼ、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、fBA：糞便中胆汁酸、GGT：γ-グルタミルトランスペプチダーゼ、pBDL：胆管部分結紮、sBA：血清胆汁酸、SEM：標準誤差、UDCA：ウルソデオキシコール酸
データは平均値±SEM で示した。
[1] p<0.0001 対 maralixibat + UDCA 群
[2] p<0.05 対 maralixibat + UDCA 群
[3] p<0.005 対 溶媒群
[4] p<0.05 対 溶媒群

（4）ラットの pBDL 誘発性胆汁うっ滞性疾患モデルにおける fBA 排泄量、sBA 濃度及び肝障害に対する maralixibat 又は OCA の効力比較

：添付資料番号 4.2.1.1-8（参考）

ラットの pBDL 誘発性胆汁うっ滞性疾患モデルを用いて、fBA 排泄量、sBA 濃度及び肝障害に対する maralixibat と OCA（ファルネソイド X 受容体アゴニスト）の作用を比較した（4.2.1.1-8）。雄 Sprague-Dawley ラット（4～6 例／群）を用い、溶媒（滅菌水）、maralixibat（1 若しくは 10 mg/kg/日）又は OCA（1、10 若しくは 30 mg/kg/日）を 1 日 1 回 14 日間強制経口投与（初回投与は胆管部分結紮処置の 6 時間後）した。結紮後 3、7 及び 14 日目に血液を採取し、結紮後 10 日目に各ラットから 24 時間にわたり糞便を採取した。各試料中の sBA 濃度及び fBA 濃度は、[redacted] 比色分析キットを用いて測定した。

Maralixibat（1 又は 10 mg/kg/日）を反復経口投与した結果、結紮後 10 日目において、fBA 排泄量は溶媒群に比してそれぞれ 3.7 倍及び 4.0 倍に統計学的に有意に増加した

（p<0.05）。一方、OCA では fBA 排泄量に統計学的に有意な変化は認められなかった（表 2.6.2.2-6）。結紮後 14 日目において、maralixibat（1 mg/kg/日）群では、sBA 濃度、AST、ALP、GGT 及び総ビリルビンが溶媒群に比して統計学的に有意に低下（p<0.05）したのに対し、OCA（30 mg/kg/日）群では、AST 及び ALP のみ溶媒群に比して有意な低下（p<0.05）が認められた（表 2.6.2.2-7）。

表 2.6.2.2-6　ラットの pBDL モデルにおける胆管結紮後 10 日目の fBA 排泄量に対する maralixibat 又は OCA の作用

Treatment	fBA (μmol/day)	Fold Increase from Vehicle
Vehicle	18.5 ± 8.6	NA
Maralixibat (1 mg/kg/day)	69.0 ± 11.2 [1]	3.7
Maralixibat (10 mg/kg/day)	73.6 ± 4.7 [1]	4.0
OCA (1 mg/kg/day)	32.6 ± 8.3	1.8
OCA (10 mg/kg/day)	22.3 ± 5.3	1.2
OCA (30 mg/kg/day)	37.5 ± 5.3	2.0

出典：4.2.1.1-8
fBA：糞便中胆汁酸、NA：該当せず、OCA：オベチコール酸、pBDL：胆管部分結紮、SEM：標準誤差
データは平均値±SEM で示した。
[1] p<0.05 対 溶媒群

表 2.6.2.2-7　ラットの pBDL モデルにおける胆管結紮後 14 日目の sBA 濃度及び肝障害バイオマーカーに対する maralixibat 又は OCA の作用

Treatment	sBA (μmol/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	GGT (IU/L)	Total Bilirubin (mg/dL)
Vehicle	322.0 ± 133.9	301.0 ± 11.6	123.7 ± 22.5	662.3 ± 106.4	12.7 ± 7.8	0.8 ± 0.4
Maralixibat (1 mg/kg/day)	50.8 ± 22.0 [1]	139.2 ± 32.9 [1]	99.2 ± 11.3	395.2 ± 21.4 [1]	0.6 ± 0.6 [1]	0.2 ± 0.2 [1]
Maralixibat (10 mg/kg/day)	79.8 ± 54.9	147 ± 28.0 [1]	105.6 ± 11.5	536.8 ± 65.8	3.4 ± 1.9	0.3 ± 0.2
OCA (1 mg/kg/day)	339.2 ± 188.4	322.2 ± 125.8	133.0 ± 41.3	459.0 ± 92.5	23.8 ± 16.5	1.3 ± 0.6 [2]
OCA (10 mg/kg/day)	173.0 ± 81.9	228.7 ± 75.3	119.2 ± 22.5	569.8 ± 72.9	8.7 ± 3.9 [2]	1.2 ± 0.7
OCA (30 mg/kg/day)	178.7 ± 144.9	125.3 ± 40.4 [1]	79.3 ± 12.4	383.7 ± 51.6 [1]	3.0 ± 3.0	0.4 ± 0.2

出典：4.2.1.1-8
ALP：アルカリフォスファターゼ、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、GGT：γ-グルタミルトランスペプチダーゼ、OCA：オベチコール酸、pBDL：胆管部分結紮、sBA：血清胆汁酸、SEM：標準誤差
データは平均値±SEM で示した。
[1] p<0.05 対 溶媒群
[2] p<0.05 対 maralixibat（1 mg/kg/day）群

本試験（4.2.1.1-8）において、maralixibat の 1 mg/kg/日群と 10 mg/kg/日群の作用を比較した結果、その作用は非常に類似しており、いずれの用量でも有効性が認められた。Maralixibat の作用機序に基づいた薬力学マーカーである fBA 排泄量はいずれの用量においても顕著に増加しており、10 mg/kg/日群でより高い fBA 排泄量が認められた。また、sBA 濃度については、試験終了時では 1 及び 10 mg/kg/日群で同程度の低下作用が認められたが、投与初期の時点では 10 mg/kg/日群における低下作用がより顕著であった（4.2.1.1-8、Table

2）ことから、胆汁うっ滞の重要なバイオマーカーである sBA 濃度は maralixibat の高用量においてより速やかに改善することが示唆された。

また、本試験において、maralixibat によるほぼ最大の IBAT 阻害作用は低用量の 1 mg/kg/日で得られた可能性が考えられる。摂食時におけるラットの消化管内液量を推定 7.8 mL とすると[12]、ラット（体重 200 g）に maralixibat（1 mg/kg）を投与した時の消化管内における薬物濃度は 37 μM（26 μg/mL）と推定される〔0.2 mg（薬物投与量）／7.8 mL（消化管内液量）=26 μg/mL〕。また、空腹時又は小腸のみの容積を考慮すると消化管内液量は 7.8 mL よりも少ないため、実際の薬物濃度は 37 μM（26 μg/mL）よりも高い可能性がある。それでも摂食時の推定薬物濃度（37 μM）は in vitro の細胞ベース評価系における maralixibat の IBAT に対する IC_{50} 値（0.28 nM、4.2.1.1-2）の 100000 倍以上である。Maralixibat の各動物種におけるタンパク結合率（84.2%～97.3%）から消化管内での非結合型薬物濃度は約 2 桁低くなる可能性があることを考慮しても、投与後の非結合型薬物の最高濃度は in vitro での IBAT に対する IC_{50} 値（0.28 nM）よりも 3 桁（約 1000 倍）高いと考えられる。小腸内の薬物濃度が IBAT を十分に阻害する濃度を超えて維持される時間は、動物の摂食に応じて変化する消化管内内容物の輸送時間及び量に依存すると考えられるが、上記推定値から、投与された maralixibat（1 mg/kg）が消化管を通過するまでの間、薬物濃度は最大抑制作用を示すと考えられる。

2.6.2.2.2.2 イヌにおける maralixibat の効力

（1）イヌにおける fBA 排泄量及び血清コレステロール値に対する maralixibat の効力

1）イヌにおける 1 日 1 回 7 又は 14 日間経口投与による fBA 排泄量及び血清コレステロール値に対する maralixibat の効力

：**添付資料番号 4.2.1.1-9（参考）、-10（参考）**

ビーグル犬を用いて、胆汁酸再吸収に対する maralixibat の作用を評価した（4.2.1.1-9）。雄ビーグル犬（6 例／群）に maralixibat を溶液（以下、溶液製剤）（1、2 又は 4 mg/kg/日）として胃内に強制経口投与、又は maralixibat 原末を充てんしたカプセル剤（以下、固形製剤）（2 mg/kg/日）として強制経口投与を 1 日 1 回 7 日間実施した。投与は朝の摂食前に行い、投与後 2 時間摂食させた。

Maralixibat を溶液製剤（1、2 又は 4 mg/kg/日）として 7 日間経口投与した結果、fBA 排泄量は溶媒群に比してそれぞれ 26%、69%及び 131%増加し、2 及び 4 mg/kg/日群では統計学的に有意であった（$p<0.05$）。Maralixibat を固形製剤（2 mg/kg/日）として投与した結果、fBA 排泄量は溶媒群に比して有意に増加したが、maralixibat の溶液製剤群（2 又は 4 mg/kg/日）とは統計学的な有意差には至らなかった（$p=0.06$）。以上の結果から、イヌにおいて maralixibat を 1 日 1 回朝の摂食前に 7 日間経口投与した場合、maralixibat は 2 又は 4 mg/kg/日の用量で腸管内での胆汁酸再吸収を阻害する効力を示し、その作用は溶液製剤でも固形製剤でも同等に有効であることが示された（4.2.1.1-9、Table 2）。

胆汁酸再吸収に対する maralixibat の作用を更に評価するため、イヌに異なる剤形の maralixibat（溶液製剤又はカプセルに原末を充てんした固形製剤）を 1 日 1 回、投与期間を 7 日間から 14 日間に延長して強制経口投与した（4.2.1.1-10）。雄ビーグル犬（4～5 例／群）に maralixibat（1 又は 4 mg/kg/日、溶液製剤又は固形製剤）を 1 日 1 回朝の摂食前に経口投

与した後、2 時間摂食させた。投与前、投与 7 及び 14 日目に、48 時間にわたって糞便を採取し、fBA 排泄量を測定した。糞便の採取と同時点で血液を採取し、血清総コレステロール、高比重リポタンパク（HDL）コレステロール及びトリグリセリドを測定した。

Maralixibat の投与により、すべての投与群で fBA 排泄量が投与前に比して用量依存的かつ統計学的に有意に増加した（$p<0.05$）（表 2.6.2.2-8）。Maralixibat（1 mg/kg/日）を投与した結果、投与 14 日目の fBA 排泄量は投与前に比べ固形製剤群で 418%、溶液製剤群で 273%増加した。Maralixibat（4 mg/kg/日）を投与した結果、投与 14 日目の fBA 排泄量は投与前に比べ固形製剤群では 612%、溶液製剤群では 533%増加した。また、投与 14 日目において、すべての投与群で投与前と比較して、血清総コレステロール（16%～26%）及び HDL コレステロール（10%～20%）が統計学的に有意に減少した（$p<0.05$）（表 2.6.2.2-9）。トリグリセリドは、溶液製剤（4 mg/kg/日）群でのみ投与前に比べ統計学的に有意に増加した（$p<0.05$）。以上の結果から、maralixibat（1 又は 4 mg/kg/日）を溶液製剤又は固形製剤として 14 日間経口投与したとき、fBA 排泄量の増加作用及び血清コレステロール値の低下作用が認められ、その作用はいずれの剤形においても同程度であることが示された。

表 2.6.2.2-8　イヌにおける fBA 排泄量に対する maralixibat（1 又は 4 mg/kg/day、溶液製剤又は固形製剤）の作用

Day	Solid Dose (1 mg/kg/day)	Solution Dose (1 mg/kg/day)	Solid Dose (4 mg/kg/day)	Solution Dose (4 mg/kg/day)
	fBA (µmol/day/kg)			
n	4	5	4	5
Pretreatment	22 ± 2	41 ± 10	32 ± 5	33 ± 3
Day 7	114 ± 17 [1] (+418%)	127 ± 9 [1] (+210%)	142 ± 36 [1] (+344%)	166 ± 14 [1] (+403%)
Day 14	114 ± 29 [1] (+418%)	153 ± 26 [1] (+273%)	228 ± 13 [1] (+612%)	209 ± 24 [1] (+533%)

出典：4.2.1.1-10

fBA：糞便中胆汁酸、SEM：標準誤差

投与前値と比較した fBA 排泄量の変化率（%）を括弧内に示した。データは平均値±SEM で示した（n=4～5）。

[1] $p<0.05$ 対 投与前の fBA 排泄量

表 2.6.2.2-9　イヌにおける血清総コレステロール値及び HDL コレステロール値に対する maralixibat（1 又は 4 mg/kg/day、溶液製剤又は固形製剤）の作用

Day	Solid Dose (1 mg/kg/day)	Solution Dose (1 mg/kg/day)	Solid Dose (4 mg/kg/day)	Solution Dose (4 mg/kg/day)
n	4	5	4	5
		Total Cholesterol (mg/dL)		
Pretreatment	149 ± 7	149 ± 7	147 ± 19	146 ± 17
Day 7	130 ± 8 (-13%)	127 ± 5 [1] (-15%)	111 ± 12 [1] (-24%)	124 ± 13 [1] (-15%)
Day 14	123 ± 7[1] (-17%)	125 ± 3 [1] (-16%)	109 ± 14 [1] (-26%)	121 ± 13 [1] (-17%)
		HDL Cholesterol (mg/dL)		
Pretreatment	129 ± 5	129 ± 7	127 ± 11	125 ± 11
Day 7	115 ± 8 (-11%)	116 ± 5 [1] (-10%)	102 ± 8 [1] (-20%)	111 ± 11 (-11%)
Day 14	109 ± 5 [1] (-15%)	111 ± 4 [1] (-14%)	102 ± 11 [1] (-20%)	113 ± 10 [1] (-10%)

出典：4.2.1.1-10
HDL：高比重リポタンパク、SEM：標準誤差
投与前値と比較した血清総コレステロール値又は HDL コレステロール値の変化率（%）を括弧内に示した。データは平均値±SEM で示した（n=4～5）。
[1]　p<0.05 対 投与前の血清総コレステロール値又は HDL コレステロール値

2）イヌにおける 1 日 1 回 7 日間経口投与による fBA 排泄量及び血清総コレステロール値に対する maralixibat、化合物B* 及び 化合物A* の効力比較

：添付資料番号 4.2.1.1-11（参考）

ビーグル犬を用いて fBA 排泄量及び血清総コレステロール値に対する maralixibat、化合物B*（maralixibat の S,S エナンチオマー）及び 化合物A*（[redacted]の IBAT 阻害剤）の作用を比較した（4.2.1.1-11）。

雄ビーグル犬（5 例／群）に被験物質を朝の摂食前に 1 日 1 回 7 日間経口投与した。投与量はそれぞれ、maralixibat は 1 又は 4 mg/kg/日（いずれも固形製剤）、化合物B* は 4 mg/kg/日（固形製剤）、化合物A* は 2.35 mg/kg/日（固形製剤又は溶液製剤）とした。投与開始前の 48 時間及び 7 日間の投与期間の最後 72 時間にわたり糞便を採取し、投与 7 日目に血液を採取した。

Maralixibat（1 又は 4 mg/kg/日）を投与した結果、fBA 排泄量は、投与前と比べそれぞれ 200%及び 303%増加し、用量依存的かつ統計学的に有意であった（p<0.05）（表 2.6.2.2-10）。Maralixibat のエナンチオマーである 化合物B*（4 mg/kg/日）を投与した結果、fBA 排泄量に統計学的に有意な増加はみられなかった（投与前と比して 3%増加）。一方、化合物A*（2.35 mg/kg/日）を固形製剤として投与したとき fBA 排泄量の増加は投与前に比して 61%であったが、同一用量を溶液製剤として投与したとき fBA 排泄量の増加は 96%であった（表 2.6.2.2-10）。血清総コレステロール値の低下傾向は 化合物B* 群を除くすべての群で認められ、maralixibat（1 又は 4 mg/kg/日）群で最も低下が認められた（それぞれ 8%又は 11%低下）（表 2.6.2.2-11）。以上の結果から、maralixibat は 化合物B* に比べより活性の高いエナンチオマーであり、イヌにおける胆汁酸排泄促進に対して非常に有効であることが示された。また、同モル用量で比較した結果、maralixibat（4 mg/kg/日）は、化合物A*

*新薬承認情報提供時に置き換え

（2.35 mg/kg/日）の投与剤形（固形又は溶液製剤）にかかわらず、fBA 排泄増加作用に対して化合物A* の 3 倍以上強力であった。　　*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.2.2-10　イヌにおける fBA 排泄量に対する maralixibat、化合物A* 及び化合物B* の作用

Day	Maralixibat (1 mg/kg/day)	Maralixibat (4 mg/kg/day)	化合物A* Solid (2.35 mg/kg/day)	化合物A* Solution (2.35 mg/kg/day)	化合物B* (4 mg/kg/day)
			fBA (µmol/day/kg)		
Pretreatment	34 ± 8	34 ± 4	31 ± 5	27 ± 5	37 ± 5
Day 7	102 ± 9 [1] (+200%)	137 ± 9 [1] (+303%)	50 ± 11 [1] (+61%)	53 ± 9 [1] (+96%)	38 ± 8 (+3%)

出典：4.2.1.1-11
fBA：糞便中胆汁酸、SEM：標準誤差
投与前値と比較した fBA 排泄量の変化率（%）を括弧内に示した。データは平均値±SEM で示した（n=5）。
[1]　p<0.05 対 投与前の fBA 排泄量

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.2.2-11　イヌにおける血清総コレステロール値に対する maralixibat、化合物A* 及び化合物B* の作用

Day	Maralixibat (1 mg/kg/day)	Maralixibat (4 mg/kg/day)	化合物A* Solid (2.35 mg/kg/day)	化合物A* Solution (2.35 mg/kg/day)	化合物B* (4 mg/kg/day)
			Total Cholesterol (mg/dL)		
Pretreatment	144 ± 9	151 ± 8	154 ± 11	149 ± 9	146 ± 12
Day 7	132 ± 7 [1] (-8.3%)	134 ± 8 [1] (-10.6%)	147 ± 8 (-4.5%)	144 ± 9 (-3.3%)	146 ± 14 (0.0%)

出典：4.2.1.1-11
SEM：標準誤差
投与前値と比較した血清総コレステロール値の変化率（%）を括弧内に示す。データは平均値±SEM で示した（n=5）。
[1]　p<0.05 対 投与前の血清総コレステロール値

*新薬承認情報提供時に置き換え

3）イヌにおける maralixibat による薬力学的作用（fBA 排泄量増加作用及び血清総コレステロール値低下作用）の発現までの時間及び作用持続時間

：添付資料番号 4.2.1.1-12（参考）

雄ビーグル犬（7～8 例／群）に maralixibat（2 mg/kg/日、カプセル製剤）を 1 日 1 回 7 日間経口投与し、maralixibat による薬力学的作用（fBA 排泄量増加作用及び血清総コレステロール値低下作用）の発現までの時間及び作用持続時間を評価した（4.2.1.1-12）。摂食開始の 30 分前若しくは 4 時間前、又は摂食開始の 4 時間後に maralixibat を投与し、fBA 排泄量及び血清総コレステロール値を測定した。糞便検体は投与開始前の 48 時間及び 7 日間の投与期間の最後 72 時間にわたって採取し、血液検体は投与開始前及び試験終了時の摂食前に採取した。

Maralixibat を摂食開始の 30 分前又は 4 時間後に投与した結果、投与前と比較して、fBA 排泄量は約 230%増加し（p<0.01）、血清総コレステロール値は 9%減少した（p<0.01）。Maralixibat を摂食開始の 4 時間前に投与した結果、投与前と比較して、fBA 排泄量は 67%増加（p<0.01）したが、血清総コレステロール値には統計学的に有意な変化は認められなかった（投与前と比較して 5%減少）（表 2.6.2.2-12 及び表 2.6.2.2-13）。これらの結果から、イヌに maralixibat（2 mg/kg/日）を 1 日 1 回 7 日間投与したとき、摂食開始の 30 分前又は 4 時間後に投与する条件では fBA 排泄量増加作用及び血清総コレステロール値低下作用は同

程度の有効性を示すが、摂食開始の 4 時間前に投与する条件ではこれら薬力学的作用が低いことが示された。

表 2.6.2.2-12　イヌに maralixibat を摂食開始の 30 分前若しくは 4 時間前、又は 4 時間後に投与したときの fBA 排泄量に対する作用

Day	Vehicle (0 mg/kg/day) 11:30 am	Maralixibat (2 mg/kg/day) 11:30 am	Maralixibat (2 mg/kg/day) 8:00 am	Maralixibat (2 mg/kg/day) 4:00 pm
	fBA (μmol/day/kg)			
Pretreatment	28 ± 5	26 ± 4	27 ± 8	28 ± 4
Day 7	29 ± 6 (+4%)	86 ± 7 [1] (+231%)	45 ± 8 [1] (+67%)	92 ± 11 [1] (+229%)

出典：4.2.1.1-12
fBA：糞便中胆汁酸、SEM：標準誤差
投与時刻を表中に記載した。すべてのイヌに、1 日 1 回、昼の 12:00 に 1 日量の飼料を与えた。
投与前値と比較した fBA 排泄量の変化率（%）を括弧内に示した。データは平均値±SEM で示した（n=7～8）。
[1] p<0.01 対 投与前 fBA 排泄量

表 2.6.2.2-13　イヌに maralixibat を摂食開始の 30 分前若しくは 4 時間前、又は 4 時間後に投与したときの血清総コレステロール値に対する作用

Day	Vehicle (0 mg/kg/day) 11:30 am	Maralixibat (2 mg/kg/day) 11:30 am	Maralixibat (2 mg/kg/day) 8:00 am	Maralixibat (2 mg/kg/day) 4:00 pm
	Total Cholesterol (mg/dL)			
Pretreatment	155 ± 7	147 ± 18	152 ± 9	148 ± 13
Day 7	154 ± 6 (-1%)	133 ± 16[1] (-9%)	143 ± 6 (-5%)	134 ± 13[1] (-9%)

出典：4.2.1.1-12
SEM：標準誤差
投与時刻を表中に記載した。すべてのイヌに、1 日 1 回、昼の 12:00 に 1 日量の飼料を与えた。
投与前値と比較した血清総コレステロール値の変化率（%）を括弧内に示した。データは平均値±SEM で示した（n=7～8）。
[1] p<0.01 対 投与前血清総コレステロール値

4）イヌにおける摂食に対する maralixibat の投与タイミング及び投与頻度の薬力学的作用（fBA 排泄量増加作用及び血清総コレステロール値低下作用）への影響
：添付資料番号 4.2.1.1-13（参考）

雄ビーグル犬（6 例／群）に maralixibat（1 mg/kg を 1 日 1 回又は 0.5 mg/kg を 1 日 2 回）を 4 週間経口投与し、摂食に対する maralixibat の投与タイミング及び投与頻度の薬力学的作用（fBA 排泄量増加作用及び血清総コレステロール値低下作用）への影響を評価した（4.2.1.1-13）。雄ビーグル犬を以下の 5 つの投与群（A～E 群）に割り付けた。

- A 群：Maralixibat（1 mg/kg）を午前 7～8 時に投与し、投与直後に 1 日量の飼料を給餌した。
- B 群：Maralixibat（1 mg/kg）を午前 7～8 時に投与し、投与直後に 1 日量の 1/2 の飼料を給餌し、残りの飼料（1 日量の 1/2）は午後 4 時に給餌した。
- C 群：1 日量の 1/2 の飼料を午前 8 時に給餌し、maralixibat（1 mg/kg）を午後 3～4 時に投与し、投与直後に残りの飼料（1 日量の 1/2）を給餌した。

・D 群：Maralixibat（0.5 mg/kg）を午前 7～8 時及び午後 3～4 時に投与し、それぞれの投与直後に 1 日量の 1/2 の飼料を給餌した。
・E 群：溶媒（vehicle）を充てんしたゼラチンカプセルを午前 7～8 時及び午後 3～4 時に投与し、それぞれの投与直後に 1 日量の 1/2 の飼料を給餌した。

投与 3 週間後において、A、B、C 及び D 群の fBA 排泄量は、溶媒群（E 群）と比較して、それぞれ 440%、405%、510%及び 540%増加し、いずれも統計学的に有意であった（$p<0.01$、表 2.6.2.2-14）。投与 4 週間後において、A、B、C 及び D 群の血清総コレステロール値は、投与前と比較して、それぞれ 25%、13%、24%及び 20%減少し、いずれも統計学的に有意であった（$p<0.05$、表 2.6.2.2-15、E 群では投与前に比較して 2%減少）。これらの結果から、maralixibat は摂食に対する投与タイミング及び投与頻度に依存せず、fBA 排泄量の増加及び血清総コレステロール値の低下に有効であることが示された。

表 2.6.2.2-14　イヌに maralixibat を 3 週間経口投与したときの fBA 排泄量に対する投与タイミング及び投与頻度の影響

Group	fBA (μmol/day/kg)
Group A [2]	108 ± 15 [1] (+440%)
Group B [3]	101 ± 12 [1] (+405%)
Group C [4]	122 ± 16 [1] (+510%)
Group D [5]	128 ± 14 [1] (+540%)
Group E [6]	20 ± 4

出典：4.2.1.1-13
fBA：糞便中胆汁酸、SEM：標準誤差
溶媒群（E 群）と比較した fBA 排泄量の変化率（%）を括弧内に示した。データは平均値±SEM で示した（n=6）。
[1] $p<0.01$ 対 溶媒群の fBA 排泄量
[2] A 群：Maralixibat（1 mg/kg）を午前 7～8 時に投与し、投与直後に 1 日量の飼料を給餌した。
[3] B 群：Maralixibat（1 mg/kg）を午前 7～8 時に投与し、投与直後に 1 日量の 1/2 の飼料を給餌し、残りの 1/2 の飼料は午後 4 時に給餌した。
[4] C 群：1 日量の 1/2 の飼料を午前 8 時に給餌し、maralixibat（1 mg/kg）を午後 3～4 時に投与し、投与直後に残りの 1/2 の飼料を給餌した。
[5] D 群：Maralixibat（0.5 mg/kg）を午前 7～8 時及び午後 3～4 時に投与し、それぞれの投与直後に 1 日量の 1/2 の飼料を給餌した。
[6] E 群：溶媒（vehicle）を充てんしたゼラチンカプセルを午前 7～8 時及び午後 3～4 時に投与し、それぞれの投与直後に 1 日量の 1/2 の飼料を給餌した。

表 2.6.2.2-15　イヌに maralixibat を 4 週間経口投与したときの血清総コレステロール値に対する投与タイミング及び投与頻度の影響

Group	Pretreatment	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4
			Total Cholesterol (mg/dL)		
Group A [2]	162 ± 7	147 ± 8 [1] (-9%)	135 ± 7 [1] (-17%)	126 ± 6 [1] (-23%)	121 ± 6 [1] (-25%)
Group B [3]	161 ± 14	138 ± 16 [1] (-15%)	143 ± 17 [1] (-12%)	143 ± 17 [1] (-12%)	141 ± 15 [1] (-13%)
Group C [4]	161 ± 14	131 ± 14 [1] (-19%)	134 ± 14 [1] (-18%)	135 ± 15 [1] (-17%)	124 ± 14 [1] (-24%)
Group D [5]	161 ± 7	142 ± 6 [1] (-11%)	142 ± 5 [1] (-11%)	137 ± 5 [1] (-15%)	128 ± 5 [1] (-20%)
Group E [6]	159 ± 7	165 ± 10 (-4%)	164 ± 10 (-3%)	158 ± 9 (-1%)	157 ± 8 (-2%)

出典：4.2.1.1-13
SEM：標準誤差
投与前値と比較した血清総コレステロール値の変化率（%）を括弧内に示した。データは平均値±SEM で示した（n=6）。
[1] p<0.05 対 各群の投与前の血清総コレステロール値
[2] A 群：Maralixibat（1 mg/kg）を午前 7～8 時に投与し、投与直後に 1 日量の飼料を給餌した。
[3] B 群：Maralixibat（1 mg/kg）を午前 7～8 時に投与し、投与直後に 1 日量の 1/2 の飼料を給餌し、残りの 1/2 の飼料は午後 4 時に給餌した。
[4] C 群：1 日量の 1/2 の飼料を午前 8 時に給餌し、maralixibat（1 mg/kg）を午後 3～4 時に投与し、投与直後に残りの 1/2 の飼料を給餌した。
[5] D 群：Maralixibat（0.5 mg/kg）を午前 7～8 時及び午後 3～4 時に投与し、それぞれの投与直後に 1 日量の 1/2 の飼料を給餌した。
[6] E 群：溶媒（vehicle）を充てんしたゼラチンカプセルを午前 7～8 時及び午後 3～4 時に投与し、それぞれの投与直後に 1 日量の 1/2 の飼料を給餌した。

（2）イヌにおける食後の sBA 濃度上昇に対する maralixibat の効力

1）イヌにおける食後の sBA 濃度上昇に対する maralixibat（単回経口投与）の効力

：添付資料番号 4.2.1.1-14（参考）

Maralixibat の主要な薬力学的作用である胆汁酸の再吸収阻害作用は、食後の sBA 濃度上昇抑制作用として検出できることが胆汁酸吸着薬において臨床的に実証されている[13]。Maralixibat の本作用をイヌにおいて検討するため、雄ビーグル犬（3～9 例／群）に maralixibat を、カプセルに薬液を充てんした溶液製剤（0.02、0.05、0.2、0.6、2、5 又は 15 mg/kg）又はカプセルに乾燥粉末を充てんした固形製剤（0.05、0.2 又は 0.6 mg/kg）として、摂食の 30 分前に単回経口投与して評価した（4.2.1.1-14）。比較対照としてコレスチラミン（200 又は 500 mg/kg）、[redacted]（[redacted]の IBAT 阻害剤、0.3、1、4.3 又は 17 mg/kg）又は化合物B*（maralixibat の S,S エナンチオマー、0.8 又は 5 mg/kg）をカプセルに充てんして経口投与した。また、溶媒群には、0.2% Tween 80 水溶液又は PEG400 をカプセルに充てんして経口投与した。事前にそれぞれのイヌについて、水を充てんしたカプセル剤を摂食の 30 分前に投与し、摂食開始後 0～240 分までの sBA 濃度－時間曲線下面積を 3～4 回測定し食後の sBA 濃度上昇値（ベースライン値）を推定しておき、その値と薬物投与後の食後 sBA 濃度上昇値を用いて、薬物による食後の sBA 濃度上昇抑制率を計算した。

Maralixibat を摂食の 30 分前に単回経口投与した結果、食後の sBA 濃度上昇が用量依存的に抑制された。溶液製剤として投与したときの ED_{50} は 0.2 mg/kg であり、maralixibat の最大阻害用量は約 2 mg/kg 及び閾値用量は 0.05～0.2 mg/kg であった。Maralixibat は 0.2 mg/kg 以

*新薬承認情報提供時に置き換え

上のすべての用量で、溶媒群（ベースライン値から 5%低下）に比して食後の sBA 濃度の上昇を統計学的に有意に抑制し（$p<0.05$）、その効力は剤形（溶液又は固形製剤）にかかわらず同程度であった。また、maralixibat の効力はコレスチラミンの 1000 倍以上強力であり、[redacted] の 20 倍以上強力であった。[redacted] は、5 mg/kg までの用量で作用を示さなかった（4.2.1.1-14、Table 1 及び Table 2）。

2）イヌにおける maralixibat による薬力学的作用（食後 sBA 濃度上昇抑制作用）の発現までの時間及び作用持続時間

：**添付資料番号 4.2.1.1-15（参考）**

雄ビーグル犬に maralixibat を経口投与したときの食後の sBA 濃度上昇抑制作用を指標として、maralixibat による薬力学的作用の発現までの時間及び作用持続時間を評価した（4.2.1.1-15）。

作用発現までの時間を検討するため、雄ビーグル犬（6 例／群）に溶媒（水）又は maralixibat（0.01、0.05、0.2 又は 1 mg/kg）をカプセルに充てんした溶液製剤として摂食の 60 分後に経口投与した。摂食開始の 30 分前、摂食開始時点（0 分）、摂食開始の 30、60、65、70、80、90、120 及び 180 分後に血液を採取した。各個体は自身をコントロールとし、各時点の sBA 濃度を摂食開始 60 分後（溶媒又は maralixibat 投与時点）の sBA 濃度（ベースライン値）と比較した。

その結果、maralixibat の投与により、食後の sBA 濃度上昇が用量依存的に抑制された。Maralixibat を 0.05、0.2 及び 1 mg/kg の用量で投与したとき、sBA 濃度は、摂食開始 60 分後（ベースライン値）と比較してそれぞれ摂食開始の 120 分、90 分及び 90 分後以降において統計学的に有意に低かった（$p<0.05$、表 2.6.2.2-16）。以上の結果より、maralixibat を摂食開始 60 分後に投与した場合、0.2 mg/kg 以上の用量では、投与 30 分以内に食後 sBA 濃度上昇抑制作用が発現することが示された。

表 2.6.2.2-16　イヌにおける maralixibat による食後 sBA 濃度上昇抑制作用の発現までの時間

Time from the Time of Feeding (min)	sBA Concentration (μg/mL)				
	Water (Vehicle)	Maralixibat (0.01 mg/kg)	Maralixibat (0.05 mg/kg)	Maralixibat (0.2 mg/kg)	Maralixibat (1 mg/kg)
-30	2.2 ± 0.3	1.5 ± 0.1	1.4 ± 0.1	2.4 ± 0.5	2.1 ± 0.2
0 (feeding)	2.0 ± 0.3	1.4 ± 0.1	2.1 ± 0.6	1.9 ± 0.2	2.8 ± 0.4
30	6.9 ± 2.1	5.8 ± 2.5	6.8 ± 2.3	9.1 ± 2.1	7.6 ± 1.8
60 (admin., baseline)	17.8 ± 3.2	14.6 ± 2.8	10.4 ± 1.2	19.1 ± 2.7	13.8 ± 1.4
65	16.6 ± 3.6	13.9 ± 2.4	12.2 ± 1.7	14.9 ± 1.7	13.5 ± 1.4
70	16.2 ± 1.9	14.1 ± 2.2	12.0 ± 1.6	16.7 ± 2.3	15.4 ± 1.8
80	16.1 ± 2.3	12.8 ± 1.8	10.0 ± 1.3	14.3 ± 2.2	12.1 ± 1.4
90	15.2 ± 2.8	11.0 ± 2.0	8.8 ± 1.6	9.8 ± 0.6 [1]	7.4 ± 1.2 [1]
120	15.5 ± 3.6	10.8 ± 1.7	6.5 ± 1.2 [1]	4.8 ± 0.3 [1]	3.0 ± 0.1 [1]
180	14.7 ± 3.1	11.0 ± 1.6	6.5 ± 1.2 [1]	4.0 ± 0.6 [1]	2.6 ± 0.2 [1]

出典：4.2.1.1-15
sBA：血清胆汁酸、SEM：標準誤差、admin.：溶媒又は maralixibat 投与
データは平均値±SEM で示した（n=6）。
溶媒又は maralixibat は摂食開始の 60 分後（Time=60 min）に投与した。
[1] $p<0.05$ 対 各群の摂食開始の 60 分後（Time=60 min）の sBA 値（ベースライン値）

次に、作用持続時間を検討するために、2 種類の実験（実験 1 及び実験 2）を実施した。

実験 1 では、最初の摂食の後に追加の飼料を摂食することにより sBA 濃度上昇を持続させる条件を用いた。イヌに 1 日量の飼料を給餌（0 時間）し、摂食の 1 時間後（sBA 濃度が最高値となる時点）に maralixibat（0.05 又は 0.2 mg/kg）を経口投与し、最初の摂食の 4 時間後に追加で 1 日量の 1/2 の餌を給餌した。最初の摂食時点（0 時間）、最初の摂食の 1、1.5、2、3、4、4.5、5、6、7 及び 8 時間後に血液を採取し、各時点の sBA 濃度を各個体の摂食の 1 時間後（maralixibat 投与時点）の sBA 濃度（ベースライン値、食後 sBA ピーク時点）と比較した。

実験 1 において、maralixibat（0.05 mg/kg）群では、sBA 濃度は摂食開始の 4 時間後（投与後 3 時間時点）に摂食開始の 1 時間後（食後 sBA ピーク時点）に比して統計学的に有意に低下し（$p<0.05$）、それ以後は有意な低下作用は認められなかった。これに対し、maralixibat（0.2 mg/kg）群では、sBA 濃度は摂食開始の 2 時間後（投与後 1 時間時点）において摂食開始の 1 時間後（食後 sBA ピーク時点）に比して統計学的に有意に低下し、本作用は試験を終了した摂食開始の 8 時間後（投与後 7 時間時点）まで持続した（$p<0.05$）（表 2.6.2.2-17）。

表 2.6.2.2-17　イヌにおける maralixibat による食後 sBA 濃度上昇抑制作用の作用持続時間（実験 1）

Time after First Meal (h)	sBA Concentration (μg/mL)		
	Water (Vehicle)	Maralixibat (0.05 mg/kg)	Maralixibat (0.2 mg/kg)
0 (feeding)	2.5 ± 0.5	1.4 ± 0.1	1.3 ± 0.1
1 (admin., baseline)	13.1 ± 1.3	9.2 ± 1.8	11.1 ± 1.5
1.5	NA [1]	9.6 ± 2.0	9.1 ± 0.6
2	14.6 ± 1.2	6.7 ± 0.6	3.8 ± 0.4 [2]
3	14.4 ± 1.7	NA [1]	NA [1]
4 (add feeding)	14.8 ± 1.2	5.1 ± 0.7 [2]	2.5 ± 0.4 [2]
4.5	16.6 ± 1.5	6.4 ± 0.7	3.3 ± 0.6 [2]
5	15.8 ± 2.0	7.0 ± 0.7	3.1 ± 0.4 [2]
6	15.5 ± 2.1	7.0 ± 0.9	3.6 ± 0.7 [2]
7	14.4 ± 2.5	7.4 ± 0.8	3.9 ± 0.5 [2]
8	13.3 ± 1.5	6.5 ± 1.1	5.8 ± 0.8 [2]

出典：4.2.1.1-15
NA：該当せず、sBA：血清胆汁酸、SEM；標準誤差、admin.：溶媒又は maralixibat 投与
データは平均値±SEM で示した（n=6）。
0 時間（Time=0 h）に 1 日量の餌を、4 時間（Time=4 h）に 1 日量の 1/2 の餌を給餌した。
溶媒又は maralixibat は最初の摂食開始の 1 時間後（Time=1 h）に投与した。
[1] 測定せず。
[2] $p<0.05$ 対各群の摂食開始の 1 時間後（Time=1 h）の sBA 値（ベースライン値）

実験 2 では、maralixibat を摂食前に投与することで事前に空の消化器官内で活性を持続させておく条件を用いた。イヌに、摂食開始の 1.5 時間前（0.5 時間時点）に溶媒（水）若しくは maralixibat（0.05 mg/kg）、又は摂食開始の 2 時間前（0 時間時点）に maralixibat（0.05 又は 0.2 mg/kg）を経口投与した。投与前（0 又は 0.5 時間時点）、摂食開始時点（2 時間時点）及び摂食開始の 0.5、1、2 及び 3 時間後（2.5、3、4、5 時間時点）に採血を行い、sBA 濃度を溶媒群と比較した。

実験 2 において、maralixibat（0.05 mg/kg）群では、摂食開始の 2 時間前に投与した条件で摂食開始の 1 時間後（投与後 3 時間時点）にのみ sBA 濃度が溶媒群に比して統計学的に有意に低下した（$p<0.05$）。一方、maralixibat（0.2 mg/kg）群では、摂食開始の 1、2 及び 3 時間後（投与後 3、4 及び 5 時間時点）の sBA 濃度が溶媒群に比して統計学的に有意に低下（$p<0.05$）したことから、実験 2 の条件での高用量（0.2 mg/kg）群の作用持続時間は、実験 1 の条件での 0.05 mg/kg 群で得られた作用持続時間よりも長いことが示された（表 2.6.2.2-18）。

以上の結果より、maralixibat による食後 sBA 濃度上昇抑制作用の作用持続時間は摂食に対する投与量及び投与タイミングに依存することが示された。

表 2.6.2.2-18　イヌにおける maralixibat による食後 sBA 濃度上昇抑制作用の作用持続時間（実験 2）

Time of Blood Collection(h)	sBA Concentration (μg/mL)			
Dosing Time (h)	0.5	0	0
	Water (Vehicle)	Maralixibat (0.05 mg/kg)	Maralixibat (0.05 mg/kg)	Maralixibat (0.2 mg/kg)
0	NA [1]	NA [1]	1.7 ± 0.1	1.3 ± 0.1
0.5	NA [1]	1.8 ± 0.3	NA [1]	NA[1]
2 (feeding)	2.0 ± 0.3	1.7 ± 0.1	2.0 ± 0.5	1.7 ± 0.3
2.5	6.9 ± 2.1	2.5 ± 0.6	NA [1]	NA[1]
3	17.8 ± 3.2	9.7 ± 2.6	9.0 ± 1.4 [2]	4.1 ± 0.6[2]
4	15.5 ± 3.6	12.4 ± 2.0	10.8 ± 1.2	6.5 ± 0.8[2]
5	14.7 ± 3.1	11.6 ± 2.4	10.6 ± 0.9	7.9 ± 1.1[2]

Source: 4.2.1.1-15

NA：該当せず、sBA：血清胆汁酸、SEM：標準誤差

溶媒又は maralixibat は 0 又は 0.5 時間時点（Time=0 or 0.5 h）で投与した。給餌は 2 時間時点（Time=2 h）に行った。

データは平均値±SEM で示した（n=6）。

[1] 測定せず。

[2] $p<0.05$ 対溶媒群の sBA 値

2.6.2.2.2.3 サルにおける maralixibat の効力

（1）サルにおける fBA 排泄量に対する maralixibat の効力

：添付資料番号 4.2.1.1-16（参考）

サルを用いて、fBA 排泄量に対する maralixibat の作用を評価した（4.2.1.1-16）。雌雄カニクイザル（3～5 例／群）に maralixibat（1.0、2.5、5.0 又は 20.0 mg/kg/日）を 1 日 1 回 7 日間、胃内に強制経口投与した。比較対照としてコレスチラミン（200 又は 800 mg/kg/日、6 例／群）を 1 日 2 回 4 日間、胃内に強制経口投与した。Maralixibat 群では、初回投与の 4 日前から初回投与前まで（Pretreatment：5 日間）、初回投与の 24 時間後から最終投与の 24 時間後まで（Treated：6 日間）及び最終投与の 48 時間後から 3 日後まで（Recovery：3 日間）に区別して毎日朝に糞便検体を採取した。コレスチラミン群では、溶媒（水）の初回投与の前まで（Pretreatment：4 日間）、溶媒の初回投与の 24 時間後からコレスチラミンの初回投与前まで（Vehicle：3 日間）及びコレスチラミンの初回投与の 24 時間後から最終投与の 24 時間後まで（Cholestyramine：3 日間）に区別して毎日朝に糞便検体を採取した。採取した糞便中の 3α-ヒドロキシ胆汁酸量を酵素アッセイ法で測定し fBA 濃度とした。

Maralixibat（5.0 及び 20.0 mg/kg/日）を 1 日 1 回 7 日間投与した結果、Treated 期間中の fBA 排泄量（体重 1 kg 当たり）は Pretreatment 期間に比してそれぞれ約 2 及び約 5 倍に増加した。fBA 排泄量は 5.0 及び 20.0 mg/kg/日群で、それぞれ 7 及び 7 µmol/kg/日（Pretreatment 期間、5 日間の平均値）から、17 及び 38 µmol/kg/日（Treated 期間、6 日間の平均値）に用量依存的に増加し、最終投与の 2～3 日後以内に Pretreatment 値に戻った（表 2.6.2.2-19）。Maralixibat（1.0 及び 2.5 mg/kg/日）群では fBA 排泄量に変化は認められなかった。

同モデルにおいて、溶媒群の fBA 排泄量は Pretreatment 期間と同程度であったことから、溶媒投与及びハンドリングは fBA 排泄量に影響を及ぼさないことが示された。一方、コレスチラミン（200 及び 800 mg/kg/日）群では、fBA 排泄量（体重 1 kg 当たり）が 15 及び 10 µmol/kg/日（Vehicle 期間、3 日間の平均値）から、47 及び 82 µmol/kg/日（Cholestyramine 期間、3 日間の平均値）に用量依存的な増加が認められた（表 2.6.2.2-19）。

以上の結果から、maralixibat は in vivo においてサルの IBAT を阻害することが示された。

表 2.6.2.2-19　サルにおける fBA 排泄量に対する maralixibat 又はコレスチラミンの作用

Compound		fBA (µmol/day/kg)		
	Dose (mg/kg/day)	Pretreatment (5-Day Average)	Treated (6-Day Average)	Recovery (3-Day Average)
Maralixibat	1.0	9 ± 0.8	10 ± 1.2	7 ± 1.0
	2.5	8 ± 1.0	9 ± 2.5	8 ± 1.4
	5.0	7 ± 0.7	17 ± 2.0 [1]	8 ± 1.8
	20.0	7 ± 1.4	38 ± 3.9 [1]	8 ± 2.9
	Dose (mg/kg/day)	Pretreatment (4-Day Average)	Vehicle (3-Day Average)	Cholestyramine (3-Day Average)
Cholestyramine	200	18 ± 1.8	15 ± 1.4	47 ± 5.2 [2]
	800	14 ± 0.5	10 ± 1.4	82 ± 12.5 [2]

出典：4.2.1.1-16
fBA：糞便中胆汁酸、SEM：標準誤差
データは平均値±SEM で示した（n=3～6）。
[1] p<0.005 対 各群投与前の fBA 濃度
[2] p<0.005 対 溶媒群の fBA 濃度

2.6.2.3 副次的薬理試験

2.6.2.3.1 IBAT 以外の標的に対する maralixibat のオフターゲット作用

：添付資料番号 4.2.1.2-1（参考）、-2（参考）、-3（参考）

Maralixibat のオフターゲット作用の可能性を検討するため、副作用に関与する 87 種の標的に対する maralixibat の作用を in vitro で検討した（[redacted]を使用）。評価初期に実施した高濃度の maralixibat［10 µM（6749.6 ng/mL）：臨床治療用量における血漿中非結合型薬物の最高血漿中濃度（C_{max}）［0.162 ng/mL、MRX-102 試験における 45 mg 投与後の C_{max}（1.658 ng/mL、2.7.2.2.2.1(4)）及び非結合型分率（0.098、2.7.2.3.1.2）より算出］の 41500 倍］を用いた検討では、評価施設により異なる結果が得られた（4.2.1.2-1 及び 4.2.1.2-2）。10 µM での結果にばらつきが大きい理由として、本 in vitro アッセイ系において本剤のマイクロモル濃度が非特異的な影響を与えているためと考えられる。

次に、より臨床的に意義のある濃度として 1、10 及び 100 nM を設定し [redacted] を実施した。その結果、いずれの濃度でも評価した標的に対する相互作用は認められなかった（4.2.1.2-3）。Maralixibat の 100 nM（67.5 ng/mL）は、臨床治療用量での血漿中非結合型薬物の C_{max} に対して約 415 倍を超える安全域を示した。また、生理学的薬物速度論モデル解析において推定された小腸上皮細胞における総薬物濃度 0.02 μM（13.48 ng/mL、5.3.5.3-8）に対しては約 5 倍、小腸上皮細胞での予測非結型分率（fu,gut）=0.096（2.7.2.3.3.2(3)）を用いて算出される非結合型薬物濃度（1.29 ng/mL）に対しては約 50 倍高い濃度であった。

2.6.2.3.2 コレスチラミンに対する maralixibat の結合作用

：添付資料番号 4.2.1.2-4（参考）

胆汁うっ滞性肝疾患の患者では、胆汁酸排泄のために陰イオン交換樹脂であるコレスチラミンが使用されることがある。そこで、maralixibat のコレスチラミンに対する結合能について、人工腸液中で maralixibat を種々濃度で調整し、濾過アッセイ法を用いて検討した（4.2.1.2-4）。測定条件は FDA が推奨している胆汁酸に対するコレスチラミン結合能測定試験に合わせ、陽性対照として胆汁酸であるグリココール酸（GCA）を用いた。Maralixibat（0.3～30 mM）及び GCA（0.3～30 mM）のコレスチラミンへの結合率は、それぞれ 0.2%～10.3%及び 5.0%～42.7%であった。GCA 結合データを用いた Langmuir 型解析では線形性が認められ、コレスチラミンによる GCA の結合親和性及び結合能に妥当な推定値が示された。一方、maralixibat は線形モデルに適合せず、maralixibat とコレスチラミンの結合は非特異的かつ低親和性であることが示唆された。

2.6.2.4 安全性薬理試験

いずれの試験においても、maralixibat に関連した毒性学的に意義のある安全性薬理作用は認められなかった。安全性薬理試験の一覧を表 2.6.2.4-1 に示す。In vitro 心血管系試験（2.6.2.4.1.1）を除き、maralixibat の安全性薬理試験は 2000 年以前（医薬品規制調和国際会議ガイドライン S7 の制定以前）に、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠せずに実施した。

表 2.6.2.4-1　Maralixibat の安全性薬理試験一覧

Type of Study and Test System	Study Period	GLP Compliance	Study Number	添付資料番号
CV (hERG)/HEK 293 cells	NA	Yes	[redacted]	4.2.1.3-1
CV/Beagle dog	Single dose	No		4.2.1.3-2
CV/Beagle dog	Single dose	No		4.2.1.3-3
CNS/Sprague-Dawley rat	4 days	No		4.2.1.3-4
Pulmonary function/Hartley guinea pig	1 hour	No		4.2.1.3-5

CNS：中枢神経系、CV：心血管系、GLP 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、HEK 293：human embryonic kidney 293、hERG：human ether-à-go-go 関連遺伝子、NA：該当せず。

2.6.2.4.1 In Vitro 安全性薬理試験

2.6.2.4.1.1 心血管系

（1）hERG チャネル発現 HEK 293 細胞に対する作用

：添付資料番号 4.2.1.3-1（評価）

Maralixibat の hERG 電流阻害作用を、hERG チャネルを発現させた human embryonic kidney 293 細胞株（HEK 293）を用いてパッチクランプ法により生理的温度にて評価した（GLP 試験）。

本試験は被験物質濃度 0.3～1 μM で評価を行った。被験物質の調製液の安定性は 3～10 μM の範囲で担保され、また、追加分析バリデーションにより、1 μM の濃度は正確に調製できていると考えられた。陽性対照としてテルフェナジンを用い、60 nM で hERG カリウム電流を 85.4%阻害することを確認した。Maralixibat は 0.3 及び 1 μM（202 及び 675 ng/mL）の濃度で hERG 電流を-0.7%及び-1.2%阻害したが、溶媒対照の値（-0.2%）と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。hERG 電流に対する maralixibat の阻害作用の IC_{50} 値は 1 μM を超えると推定された。

2.6.2.4.2 In Vivo 安全性薬理試験

2.6.2.4.2.1 心血管系

（1）イヌの無麻酔下における心血管系への作用

：添付資料番号 4.2.1.3-2（参考）

イヌを用いて maralixibat の血行動態及び ECG に対する影響を無麻酔下で評価した（非 GLP 試験）。雄ビーグル犬 4 例に 3～4 日間隔の randomized block design で溶媒（0 mg/kg）及び maralixibat（2、6 及び 20 mg/kg）を単回経口投与し、動脈圧（4 例）及び ECG（2 例）を測定した。PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、収縮期動脈圧、拡張期動脈圧、平均動脈圧、心拍数、QA 間隔を評価した。

Maralixibat を投与された 4 例のうち、1 例では 2、6 及び 20 mg/kg 投与後、別の 1 例で 6 mg/kg を投与後の血漿中に maralixibat が検出されたが、最大でも 5.72 ng/mL であった。

本試験では、心血管系の血行動態又は ECG パラメータに maralixibat に関連した変化は認められなかった。

イヌにヒト治療用量の 20 倍の maralixibat を経口投与したが、血行動態又は ECG パラメータに影響は認められなかった。

（2）イヌの麻酔下における心血管系への作用

：添付資料番号 4.2.1.3-3（参考）

イヌに麻酔下で maralixibat を静脈内投与し、血行動態及び ECG に対する影響を評価した（非 GLP 試験）。左心室及び大動脈圧測定並びに心拍出量を測定するため、麻酔下でカテーテルを留置した。30 分以上かけて安定させた後、イヌ（4 例）に溶媒を投与し、続いて maralixibat の 0.28 mg/kg を急速静脈内投与し、目標血漿中濃度 1 μg/mL を維持するために 0.50 mg/kg/45 分の持続静脈内投与を行った。対照群（2 例）には、maralixibat 群と同じ投与スケジュールで溶媒を投与した。持続静脈内投与中に、左心室及び大動脈圧波形、10 誘導 ECG 及び心拍出量を測定した。心拍数、PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔を評価した。

Marallixibat の 0.28 mg/kg を急速静脈内投与直後の maralixibat の平均血漿中濃度は 5.18 µg/mL であった。45 分間の持続静脈内投与後の平均血漿中濃度は 6.27 µg/mL であった。これらの血漿中濃度は、臨床用量を投与したときのヒト血漿中濃度の 1000 倍以上である。

本試験では、被験物質に関連した ECG の変化又は異常は認められなかった。左室収縮性の指標である dp/dt 及び平均大動脈圧のごく軽度から軽度の低下が、maralixibat を投与した 4 例中 2 例に認められた。このうち 1 例では、ごく軽度の左室収縮期圧の低下も認められた。これらの変化は maralixibat に関連する可能性を否定できないが、臨床的に意義のある変化ではないと考えられた。

麻酔下のイヌに maralixibat を静脈内投与した結果、ヒトの治療用量で予想される血漿中薬物濃度の 1000 倍以上の曝露域でも、血行動態又は ECG パラメータに影響は認められなかった。

2.6.2.4.2.2 中枢神経系

：添付資料番号 4.2.1.3-4（参考）

ラットを用いて maralixibat の神経行動学的作用を評価する非 GLP 試験を実施した。雌雄 Sprague-Dawley ラットに maralixibat を 2 期に分けて投与した。第 1 期の試験では、2 群のラット（6 例／性／群）に溶媒（蒸留水）又は maralixibat の 150 mg/kg を 1 日 1 回 4 日間強制経口投与した。第 2 期試験では、3 群のラット（6 例／性／群）に溶媒（5%マンニトール及び 0.082%酢酸ナトリウム含有注射用水、pH 4.75）、maralixibat の 0.15 又は 0.30 mg/kg を 1 日 1 回 4 日間急速静脈内投与した。第 1 期試験の動物を用いて、神経行動学的機能（FOB 及び自発運動量の自動測定による評価）への影響を、投与前、Day 1 及び 4 の経口投与後約 30～60 分及び最終投与後 22～24 時間に評価した。第 2 期試験の動物では、投与前、Day 8（第 2 期試験の投与初日）、Day 9（自発運動量のみ）及び Day 11 の急速静脈内投与直後及び最終投与 22～24 時間後に評価した。

ラットに 150 mg/kg を経口投与した際に流涎が認められたが、FOB（ケージ内及びオープンフィールド観察並びに反射、生理学的及び神経筋機能の検査）及び自発運動量に maralixibat に関連した影響は認められなかった。

2.6.2.4.2.3 呼吸系

:添付資料番号 4.2.1.3-5（参考）

モルモットを用いて気道抵抗及び動肺コンプライアンスに対する maralixibat の作用を評価する非 GLP 試験を実施した。雄性 Hartley モルモットを麻酔下でシングルチャンバープレチスモグラフ内に配置した。モルモットを 2 群（5 例／群）に分け、maralixibat の 0.39 mg/kg を急速静脈内投与後、1.9 mg/kg/45 分の持続静脈内投与を行い評価した。対照群には同じスケジュールで溶媒を投与した。Maralixibat の急速及び持続静脈内投与中、又は溶媒投与中の計 45 分間、動肺コンプライアンス及び気道抵抗の変化を評価した。

Maralixibat を静脈内投与したモルモットでは、溶媒群投与又はベースライン値と比較して、気道抵抗又は動肺コンプライアンスに影響は認められなかった。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用

ラットの pBDL 誘発性胆汁うっ滞性疾患モデルを用いて、maralixibat と UDCA の併用投与時の薬力学的作用への影響を検討した〔4.2.1.1-7、2.6.2.2.2.1（3）〕。

2.6.2.6 考察及び結論

Maralixibat の作用機序、有効性及び安全性を評価するため、in vitro 及び in vivo 試験を実施した。

ヒト IBAT を強制発現させた BHK 細胞において、maralixibat はヒト IBAT 活性を強力かつ選択的に阻害し、[^{14}C]タウロコール酸の取込みに対する IC_{50} 値は 0.28 nM であり、アラニン輸送と比較した胆汁酸輸送に対する選択性は 127500：1 であった。また、maralixibat による IBAT 阻害作用は、時間依存的であり、競合的かつ可逆的であった。ヒト IBAT を強制発現させた MDCK-II 細胞において、maralixibat は IBAT による[^{3}H]タウロコール酸の取込みを阻害し、IC_{50} 値は 7.04 nM であった。本試験において IC_{50} 値が比較的高かったのは、他の試験と比較して測定時間が短かったためと考えられる。

IBAT の非ヒト相同分子種に対する maralixibat の結合について直接は定量化されていない。しかしながら、IBAT タンパク質は動物種間で高度に保存されており、ヒトとマウスのタンパク質はアミノ酸レベルで 81%の同一性及び 89%の類似性を示し、ヒトと比べてラット（89%類似）、イヌ（93%類似）及びサル（99%類似）のタンパク質はさらに高度に保存されている。また、ラット、イヌ及びサルを含む動物種全体で maralixibat の in vivo 作用が確認されており、非臨床動物種全体での効力及び作用機序が示されている。特に、maralixibat を投与した動物の fBA 排泄量が大幅に増加したことは、maralixibat がいずれの動物種においても IBAT 阻害活性を有することを示している。

正常の Wistar ラットに maralixibat（最大 2 mg/kg/日）を 1 日 1 回 4 日間経口投与したとき、maralixibat 群における fBA 排泄量は溶媒群に比して最大 3.7 倍に増加し、このモデルにおける maralixibat の胆汁酸排泄増加に対する ED_{50} 値は約 0.027 mg/kg/日と推定された。これらの結果から、ラット腸内における IBAT を介した胆汁酸輸送を阻害するためには、maralixibat の 1 日 1 回投与が有効であることが示された。正常の Sprague-Dawley ラットに maralixibat（最大 150 mg/kg/日）を 1 日 1 回最長 4 週間経口投与したとき、投与 2 週時点の fBA 排泄量（体重 1 kg 当たり）は用量依存的に増加した〔溶媒群に比して 2.9～11.1 倍（150 mg/kg/日における雌雄合算）〕。

ラットの pBDL 誘発性胆汁うっ滞性疾患モデルを用いて、sBA 濃度の低下及び肝障害の予防に対する maralixibat の作用を評価した。Maralixibat（最大 10 mg/kg/日、初回投与は胆管部分結紮処置の 6 時間後）を経口投与したところ、結紮後 3 日目までに sBA 濃度及び ALT が統計学的に有意に低下し、結紮後 7 及び 14 日目にはその他の肝障害バイオマーカーも低下した。これらの結果から、maralixibat は IBAT を阻害することにより毒性レベルの胆汁酸の蓄積を減少させ、胆汁うっ滞性肝障害の重症度を低下させることから、胆汁うっ滞性肝疾患の有望な治療選択肢となることが示唆された。

同モデルにおいて maralixibat を UDCA と併用投与すると、maralixibat 単独又は UDCA 単独で投与したときと比較して、sBA 濃度及び肝障害バイオマーカーが大幅に改善した。また、同モデルにおいて maralixibat と OCA の薬力学的作用を比較すると、maralixibat は fBA 排泄

量を増加させ、sBA 濃度及び多くの肝障害バイオマーカーを低下させたが、OCA は fBA 排泄量には影響を与えず、一部の肝障害バイオマーカーのみを低下させたことから、maralixibat は OCA に比べ有効性が高いことが示唆された。これらの結果より、maralixibat による治療は、様々な胆汁うっ滞性肝疾患患者の肝疾患進行に対する非外科的介入として、現在の標準治療（UDCA）と置き換わることが可能であり、OCA など現在胆汁うっ滞性肝疾患治療薬として開発中の他の薬剤よりも有効な治療選択肢となる可能性がある。

ビーグル犬に maralixibat を 1 日 1 回最大 4 週間経口投与した結果、fBA 排泄量の増加及び血清総コレステロール値の低下が認められた。Maralixibat による fBA 排泄量の増加は、摂食開始の 30 分前に投与した場合と摂食開始の 4 時間後に投与した場合で同程度であった。さらに、maralixibat は異なる剤形（溶液製剤又は固形製剤）で経口投与したときも同等に有効であった。絶食下のイヌに maralixibat を摂食の 30 分前に単回投与したとき、食後の sBA 濃度上昇が用量依存的に抑制され、ED_{50} は 0.2 mg/kg であった。食後の sBA 濃度上昇抑制作用の作用発現までの時間及び作用持続時間を評価した結果、閾値用量（0.05 mg/kg）では、投与後 1～2 時間以内に sBA 濃度を統計学的に有意に低下させたが、投与後 3 時間を超えた時点では作用の持続が認められなかった。また、投与用量を 1 mg/kg まで増加させても、ED_{50}（0.2 mg/kg）を投与したときと比べ、作用発現までの時間は短縮しなかった。摂食開始の 2 時間前に maralixibat を投与した場合、統計学的に有意な作用が摂食後 2～3 時間以上持続するには 0.2 mg/kg の用量が必要であった。これらの結果から、maralixibat による食後の sBA 濃度上昇抑制作用は投与後速やかに発現し、作用持続時間は摂食に対する投与量及び投与タイミングに依存すると考えられた。

カニクイザルに maralixibat（5.0 及び 20.0 mg/kg/日）を 1 日 1 回 7 日間経口投与したとき、fBA 排泄量（体重 1 kg 当たり）がそれぞれ約 2 倍及び約 5 倍に増加した。1.0 及び 2.5 mg/kg/日では fBA 排泄量に対する影響は認められなかった。

消化管からの吸収率が極めて低い薬物について薬物動態／薬力学の関係及び用量／薬力学の関係を確立することは困難であるが、maralixibat の薬力学的作用は概して動物種間で類似していると考えられる。イヌでは、サルと比較して低い用量で fBA 排泄量（IBAT 阻害の直接的な薬力学的マーカー）の増加が認められたことから、イヌは maralixibat の作用に対する感受性が高い動物種と考えられる。

イヌを用いた in vivo 薬理試験において、IBAT 阻害による血清コレステロール値の低下作用が認められた。通常 ALGS 患者では血清コレステロール値が非常に高いことから、患者にとって IBAT 阻害の特異的な目標ではないが、血清コレステロール値の低下は ALGS 患者にとって有益であると考えられる。

薬理学的範囲を上回る用量（in vivo 試験では静脈内及び経口投与）で実施した maralixibat の in vitro 及び in vivo の安全性薬理試験では、hERG 活性、ECG 及び血行動態パラメータ、FOB 又は自発運動量、呼吸パラメータ（気道抵抗又は動肺コンプライアンス）などの評価パラメータに maralixibat に関連した影響は認められなかった。これらの安全性薬理試験結果と一致して、maralixibat のこれまでの臨床使用経験において心血管系、中枢神経系又は呼吸系機能に対する有害作用は確認されていない。

IBAT 以外の標的に対するオフターゲット作用を検討したところ、副作用に関与する 87 種の標的（[redacted]を使用）に対して、maralixibat は 100 nM ま

での濃度で作用を示さず、臨床治療用量での血漿中非結合型薬物の C_{max} 及び小腸上皮細胞での予測非結合型薬物濃度と比較してそれぞれ約 415 倍及び約 50 倍の安全域があることが示された。これらの結果は、ラット及びイヌを用いた慢性毒性試験で確立された広い安全域及び in vivo 安全性薬理試験で確立された広い安全域と一致している。

Langmuir 型解析を用いた人工腸液中のコレスチラミンへの maralixibat の結合性について検討した結果、陽性対照である GCA ではコレスチラミンへの明確な結合が認められたのに対し、maralixibat とコレスチラミンの結合は非特異的かつ低親和性であることが示唆された。

要約すると、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。

2.6.2.7 参考文献一覧

[1] Chiang JY. Bile acids: regulation of synthesis. J Lipid Res 2009;50(10):1955‐66.（添付なし）

[2] Xiao L, Pan G. An important intestinal transporter that regulates the enterohepatic circulation of bile acids and cholesterol homeostasis: the apical sodium-dependent bile acid transporter (SLC10A2/ASBT). Clin Res Hepatol Gastroenterol 2017;41(5):509‐15.（添付なし）

[3] Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. N Engl J Med 1998;339(17):1217‐27.（添付なし）

[4] Perez MJ, Briz O. Bile-acid-induced cell injury and protection. World J Gastroenterol 2009;15(14):1677‐89.（添付なし）

[5] Azer SA, Coverdale SA, Byth K, Farrell GC, Stacey NH. Sequential changes in serum levels of individual bile acids in patients with chronic cholestatic liver disease. J Gastroenterol Hepatol 1996;11(3):208‐15（添付なし）.

[6] Mushtaq I, Logan S, Morris M, Johnson AW, Wade AM, Kelly D, et al. Screening of newborn infants for cholestatic hepatobiliary disease with tandem mass spectrometry. BMJ 1999;319(7208):471‐7.（添付なし）

[7] Monte MJ, Marin JJ, Antelo A, Vazquez-Tato J. Bile acids: chemistry, physiology, and pathophysiology. World J Gastroenterol. 2009;15(7):804-16.（添付なし）

[8] Bergasa N. Pruritus of cholestasis. In: Carstens E, Akiyama T, editors. Itch: Mechanisms and treatment. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2014. Chapter 6. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK200923/（添付なし）

[9] Mehl A, Bohorquez H, Serrano MS, Galliano G, Reichman TW. Liver transplantation and the management of progressive familial intrahepatic cholestasis in children. World J Transplant 2016;6(2):278‐90.（添付なし）

[10] Neimark E, Chen F, Li X, Shneider BL. Bile acid-induced negative feedback regulation of the human ileal bile acid transporter. Hepatology (Baltimore, Md) 2004;40(1):149‐56.（添付なし）

[11] Vonk RJ, van Doorn AB, Strubbe JH. Bile secretion and bile composition in the freely moving, unanaesthetized rat with a permanent biliary drainage: influence of food intake on bile flow. Clin Sci Mol Med 1978;55(3):253‐9.（添付なし）

[12] McConnell EL, Basit AW, Murdan S. Measurements of rat and mouse gastrointestinal pH, fluid and lymphoid tissue, and implications for in-vivo experiments. J Pharm Pharmacol 2008;60(1):63‐70.（添付なし）

[13] Fleishaker JC, Rossi SS, Smith RB, Welshman IR, Daei F, Angellotti MA, et al. The effect of colestipol dose on postprandial serum bile acid concentration: assessment by and enzymic bioluminescence procedure. Aliment Pharmacol Ther 1990;4(6):623‐33.（添付なし）

目次

2.6.3 薬理試験概要表 2
2.6.3.1 薬理試験：一覧表....2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験....5
2.6.3.2.1 in vitro 薬理試験 5
2.6.3.2.2 in vivo 薬理試験....6
2.6.3.3 副次的薬理試験 10
2.6.3.4 安全性薬理試験 11
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験.... 12

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

被験物質：Maralixibat

Type of Study/Description	GLP [a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	添付資料番号	区分
Primary Pharmacodynamics							
In Vitro Studies							
IBAT inhibition: cell line characterization	No	H-14 cell line (BHK cells expressing human IBAT)	In vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-1	参考
IBAT inhibition: potency and selectivity	No	H-14 cell line (BHK cells expressing human IBAT)	In vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-2	参考
IBAT inhibition: kinetics	No	H-14 cell line (BHK cells expressing human IBAT)	In vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-3	参考
IBAT inhibition: dose response	No	MDCK-II cells transfected to express human IBAT	In vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-4	参考
In Vivo Studies							
Fecal bile acid excretion	No	Rat/Wistar	Oral gavage	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-5	参考
Fecal bile acid excretion and serum cholesterol	No	Rat/Sprague-Dawley	Oral gavage	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-12	参考
Fecal bile acid excretion and serum cholesterol	Yes	Rat/Sprague-Dawley	Oral gavage	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-13	参考
Efficacy evaluation in the rat pBDL model of cholestasis	No	Rat/Sprague-Dawley	Oral gavage	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-6	参考
Efficacy evaluation in the rat pBDL model of cholestasis: comparison to and combination with UDCA	No	Rat/Sprague-Dawley	Oral gavage	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-7	参考
Efficacy evaluation in the rat pBDL model of cholestasis: comparison to OCA	No	Rat/Sprague-Dawley	Oral gavage	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-8	参考
Fecal bile acid excretion and serum cholesterol	No	Dog/Beagle	Oral gavage (IG), oral capsule	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-9	参考

2.6.3 薬理試験概要表（続き）

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

被験物質：Maralixibat

Type of Study/Description	GLP [a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	付資料番号	区分
Fecal bile acid excretion and serum cholesterol	No	Dog/Beagle	Oral capsule	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-10	参考
Fecal bile acid excretion and serum cholesterol	No	Dog/Beagle	Oral capsule	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-11	参考
Fecal bile acid excretion and serum cholesterol: time to onset of activity and duration of action	No	Dog/Beagle	Oral capsule	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-12	参考
Fecal bile acid excretion and serum cholesterol; timing of dose relative to feeding	No	Dog/Beagle	Oral capsule	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-13	参考
Postprandial rise in serum bile acids inhibition	No	Dog/Beagle	Oral capsule	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-14	参考
Postprandial rise in serum bile acids inhibition: time to onset of activity and duration of action	No	Dog/Beagle	Oral capsule	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-15	参考
Fecal bile acid excretion	No	Monkey/Cynomolgus	Oral gavage (IG)	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-16	参考
Secondary Pharmacodynamics							
In Vitro Studies							
[redacted] on maralixibat	No	Binding, enzyme and reuptake assays	In vitro	[redacted] France	[redacted]	4.2.1.2-1	参考
[redacted] on maralixibat	No	Binding, enzyme and reuptake assays	In vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.1.2-2	参考
[redacted] on maralixibat	No	Binding, enzyme and reuptake assays	In vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.1.2-3	参考
Binding of maralixibat to cholestyramine resin	No	Cholestyramine in simulated intestinal fluid	In vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.1.2-4	参考

2.6.3 薬理試験概要表（続き）

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

被験物質：Maralixibat

Type of Study/Description	GLP [a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	添付資料番号	区分
Safety Pharmacology							
hERG Assay (HEK 293 cells)	Yes	Whole-cell patch-clamp assay	In vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-1	評価
Cardiovascular	No	Dog/Beagle	Oral capsule	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-2	参考
Cardiovascular	No	Dog/Beagle	IV bolus and IV infusion	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-3	参考
Central nervous system	No	Rat/Sprague Dawley	Oral gavage or IV	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-4	参考
Pulmonary function	No	Guinea pig/Hartley	IV bolus and IV infusion	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-5	参考
Pharmacodynamic Drug Interactions							
Pharmacodynamic drug interactions [b]	No	Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-7	参考

BHK: baby hamster kidney; GLP: Good Laboratory Practice; HEK: human embryonic kidney; hERG: human ether- à-go-go; IBAT: ileal bile acid transporter; IG: intragastric; IV: intravenous; MDCK: Madin-Darby canine kidney; OCA: obeticholic acid; pBDL: partial bile duct ligation; UDCA: ursodeoxycholic acid.

[a] An entry of "Yes" indicates that the study includes a GLP compliance statement.

[b] Pharmacodynamic drug interactions were investigated using the combination of maralixibat and UDCA in the rat pBDL model of cholestasis.

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

2.6.3.2.1 in vitro 薬理試験

被験物質：Maralixibat

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Doses/Concentrations	Sex and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number	添付資料番号
IBAT inhibition: cell line characterization	BHK cells expressing human IBAT	In vitro	0.0002-100 µM ([redacted], maralixibat close structural analogue)	NA	Stable cell line, H-14 was established and subsequently used to develop a high throughput 96-well screening assay to identify IBAT inhibitors. The H-14 cell line exhibited sodium-dependent activity, BA specificity, and BA selectivity.	[redacted]	4.2.1.1-1
IBAT inhibition: potency and selectivity	BHK cells expressing human IBAT	In vitro	0.08 to 3.1 nM	NA	Maralixibat inhibited the cellular uptake of taurocholate with an IC_{50} value of 0.28 nM (IC_{50}=35.7 µM for alanine uptake). Maralixibat selectivity for BA transport compared to alanine transport in the H-14 cells was 127500:1.	[redacted]	4.2.1.1-2
IBAT inhibition: kinetics	BHK cells expressing human IBAT	In vitro	0.0001 to 100 nM	NA	Maralixibat is a potent, competitive, and slowly reversible IBAT inhibitor while exhibiting a rapid, time-dependent inhibition.	[redacted]	4.2.1.1-3
IBAT inhibition: dose response	MDCK-II cells expressing human IBAT	In vitro	1 to 300 nM	NA	Maralixibat inhibited the cellular uptake of taurocholate with an IC_{50} value of 7.04 nM. Maximal inhibition of 99.5% against taurocholate was observed at 100 nM maralixibat.	[redacted]	4.2.1.1-4

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（続き）

2.6.3.2.2 in vivo 薬理試験

被験物質：Maralixibat

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Doses/ Concentrations	Sex and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number	添付資料番号
Fecal bile acid excretion	Rat/Wistar	Oral gavage	0.0006, 0.002, 0.003, 0.008, 0.016, 0.04, 0.08, 0.2, 0.4, and 2 mg/kg/day QD × 4 days	M/4 to 20 (maralixibat) M/46 (control)	Maralixibat showed to be effective in blocking IBAT-mediated bile acid transport in the rat intestine with estimated ED_{50} of approximately 0.027 mg/kg/day. Maralixibat caused a dose-dependent increase in fBA excretion (1.3 to 3.7-fold increase over control).	[redacted]	4.2.1.1-5
Fecal bile acid excretion and serum cholesterol	Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	0, 1, 5, 30, and 150 mg/kg/day QD × 2 weeks	M/10, F/10	Maralixibat caused a dose-dependent increase in fBA excretion (2.1 to 2.9-fold [sex- combined] increase over control) and serum cholesterol increase in females at 30 and 150 mg/kg/day.	[redacted]	4.2.3.2-12
Fecal bile acid excretion and serum cholesterol	Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	0, 5, 30, and 150 mg/kg/day QD × 4 weeks	M/15, F/15	Maralixibat caused a statistically significant increase in fBA excretion at all doses. A dose-dependent increase in serum cholesterol at all doses was observed.	[redacted]	4.2.3.2-13
Efficacy evaluation in the rat pBDL model of cholestasis	Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	0, 0.3, and 10 mg/kg/day QD × 14 days	M/3 to 8	In the rat pBDL model, maralixibat treatment demonstrated adequate efficacy for reducing sBA and improving multiple key parameters associated with liver injury (ALP, AST, ALT, GGT, and total bilirubin) throughout the 14 days.	[redacted]	4.2.1.1-6
Efficacy evaluation in the rat pBDL model of cholestasis: comparison to and in combination with UDCA	Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	0, 1 mg/kg/day UDCA: 1 mg/kg/day QD × 14 days	M/8 to 9	Maralixibat in combination with UDCA resulted in substantial improvements in the levels of sBAs, ALP, AST, ALT, GGT, and total bilirubin. There was a statistically significant decrease in sBA compared with UDCA alone, and AST, ALT, and ALP compared with maralixibat alone or UDCA alone ($p<0.05$).	[redacted]	4.2.1.1-7

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（続き）

2.6.3.2.2 in vivo 薬理試験（続き）

被験物質：Maralixibat

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Doses/ Concentrations	Sex and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number	添付資料番号
Efficacy evaluation in the rat pBDL model of cholestasis: comparison to OCA	Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	0, 1 and 10 mg/kg/day OCA: 1, 10 and 30 mg/kg/day QD × 14 days	M/4 to 6	On Day 14, maralixibat at 1 mg/kg/day statistically significantly reduced both sBA ($p<0.05$) and most liver enzyme levels ($p<0.05$) except for ALT, while OCA treatment (30 mg/kg/day) statistically significantly reduced ($p<0.05$) AST and ALP levels only when compared to vehicle.	[redacted]	4.2.1.1-8
Fecal bile acid excretion and serum cholesterol	Dog/Beagle	Oral gavage (IG) or oral capsule	0, 1, 2, and 4 mg/kg/day (oral gavage [IG]) 2 mg/kg/day (oral capsule) QD × 7 days	M/6	Maralixibat administered by oral gavage doses of 1, 2 and 4 mg/kg /day caused a dose-dependent increase in fBA excretion of 26%, 69% and 131%, respectively, when compared to the vehicle group. A similar increase was observed with the 2 mg/kg/day oral capsule.	[redacted]	4.2.1.1-9
Fecal bile acid excretion and serum cholesterol	Dog/Beagle	Oral capsule	1 and 4 mg/kg/day (powder in capsule) 1 and 4 mg/kg/day (solution in capsule) QD × 14 days	M/4 to 5	Maralixibat was equally effective in reducing serum total cholesterol and increasing fBA excretion when given either as a solution or solid dose. After 14 days of dosing, maralixibat increased the fBA excretion in a dose-dependent manner by approximately 3.7- to 7.1-fold compared to pretreatment values. Serum total cholesterol and HDL cholesterol reductions by 16%-26% and 10%-20%, respectively, were observed following maralixibat treatment.	[redacted]	4.2.1.1-10

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（続き）

2.6.3.2.2 in vivo 薬理試験（続き）

被験物質：Maralixibat

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Doses/ Concentrations	Sex and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number	添付資料番号
Fecal bile acid excretion and serum cholesterol	Dog/Beagle	Oral capsule	1 and 4 mg/kg/day QD × 7 days	M/5	After 7 days of dosing at 1 and 4 mg/kg/day, maralixibat dose-dependently increased the fBA excretion by 200% and 303%, respectively ($p<0.05$) and statistically significantly ($p<0.05$) decreased serum total cholesterol. Maralixibat was at least 3-fold more potent than its competitor, 化合物A*.	[redacted]	4.2.1.1-11
Fecal bile acid excretion and serum cholesterol: time to onset of activity and duration of action	Dog/Beagle	Oral capsule	0, 2 mg/kg/day QD × 7 days	M/7 to 8	Maralixibat was equally effective at blocking BA reabsorption and reducing serum cholesterol levels in dogs when dosed 30 minutes before or 4 hours after a meal (fBA excretion of approximately 230% for both levels), but was less efficacious when administered 4 hours before a meal (fecal bile excretion of 67%).	[redacted]	4.2.1.1-12
Fecal bile acid excretion and serum cholesterol; timing of dose relative to feeding	Dog/Beagle	Oral capsule	1 mg/kg (full meal fed after dosing), 1 mg/kg (half meal fed after dosing and half meal fed ~ 8 hours later), 1 mg/kg (half meal fed before dosing and other half meal fed after dosing) QD × 4 weeks, 0.5 mg/kg (half meal fed following each dose) BID × 4 weeks.	M/6	Maralixibat was equally efficacious in increasing fBA excretion and reducing serum total cholesterol independently of the meal time and dosing frequency.	[redacted]	4.2.1.1-13

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（続き）

2.6.3.2.2 in vivo 薬理試験（続き）

被験物質：Maralixibat

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Doses/ Concentrations	Sex and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number	添付資料番号
Postprandial rise in serum bile acids inhibition	Dog/Beagle	Oral capsule	0, 0.02, 0.05, 0.2, 0.6, 2, 5, and 15 mg/kg (solution in capsule) 0.05, 0.2, and 0.6 mg/kg (powder in capsule) Single dose	M/3 to 9	Both dosage forms of maralixibat were equally potent, and maralixibat at 0.05, 0.2, and 0.6 mg/kg inhibited the postprandial rise in sBA in the range of 25.4% to 65.0% inhibition for solution in capsule dosage form and 30.0% to 79.2% inhibition for powder in capsule dosage form. The ED_{50} for solution in capsule dosage form was 0.2 mg/kg.	[redacted]	4.2.1.1-14
Postprandial rise in serum bile acids inhibition: time to onset of activity and duration of action	Dog/Beagle	Oral capsule	Time to onset of activity: 0, 0.01, 0.05, 0.2, and 1 mg/kg (1 hour post feeding) Duration of action: 0.05 and 0.2 mg/kg (1 hour after full meal and half meal 4 hours post first meal); 0.05 mg/kg (dosed 1.5 hours prior to feeding); 0.05 and 0.2 mg/kg (dosed 2 hours prior to feeding) Single dose	M/6	The ED_{50} dose (0.2 mg/kg) of maralixibat administered orally 1 hour after feeding statistically significantly lowered sBA levels within 30 minutes of dosing and these levels remained significantly lowered for at least 6 hours. The PD activity of maralixibat on sBAs appeared to have a quick onset of action, and the duration of action was proportional to the size and timing of the dose administered with respect to the feeding time.	[redacted]	4.2.1.1-15
Fecal bile acid excretion	Monkey/ Cynomolgus	Oral gavage (IG)	1.0, 2.5, 5, and 20 mg/kg/day, QD × 7 days	M/3 to 5	Maralixibat treatment dose-dependently increased fBA excretion at 5 and 20 mg/kg/day, but not at 1.0 and 2.5 mg/kg/day compared to untreated controls.	[redacted]	4.2.1.1-16

ALP: alkaline phosphatase; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; BA: bile acid; BHK: baby hamster kidney; BID: twice daily; ED_{50}: effective dose for 50% of the animals; F: female; fBA: fecal bile acid; GGT: gamma-glutamyl transpeptidase; HDL: high-density lipoprotein; IBAT: ileal bile acid transporter; IC_{50}: half-maximal inhibitory concentration; IG: intragastric; M: male; MDCK: Madin-Darby canine kidney; NA: not applicable; OCA: obeticholic acid; pBDL: partial bile duct ligation; PD: pharmacodynamic(s); sBA: serum bile acid; UDCA: ursodeoxycholic acid; QD: once daily.

2.6.3.3 副次的薬理試験

被験物質：Maralixibat

Type of Study	Species / Strain	Method of Administration	Doses/ Concentrations	Sex and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number	添付資料番号
In Vitro Pharmacology: Study of maralixibat	NA	In vitro	10 µM	NA	Assay signals on several targets.	[redacted]	4.2.1.2-1
In Vitro Pharmacology: Study of maralixibat	NA	In vitro	10 µM	NA	Assay signals on several targets.	[redacted]	4.2.1.2-2
In Vitro Pharmacology: Study of maralixibat	NA	In vitro	0.1, 0.01, 0.001 µM (100, 10, 1 nM)	NA	No significant assay signals on any targets tested.	[redacted]	4.2.1.2-3
Binding of maralixibat to cholestyramine resin	NA	In vitro	0.1 to 30 mM	NA	Only non-specific and low-affinity binding between maralixibat and cholestyramine	[redacted]	4.2.1.2-4

NA: not applicable.

2.6.3.4 安全性薬理試験

被験物質：Maralixibat

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Doses/ Concentrations	Sex and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number	添付試料番号
hERG assay	Human (HEK293 cells)	In vitro	0.3 to 1 µM	NA	No statistically significant inhibition (percent inhibition approximately 1% or less) of hERG by maralixibat at concentrations up to 1 µM was observed, and the IC_{50} was estimated to be > 1 µM.	[redacted]	4.2.1.3-1
CV	Dog/Beagle	Oral capsule	0, 2, 6, and 20 mg/kg Randomized block design at 3-4 day interval	M/4	Oral administration of maralixibat at doses as high as 20-fold above human therapeutic dose levels had no effect on the CV function in conscious beagle dogs.	[redacted]	4.2.1.3-2
CV	Dog/Beagle	IV bolus plus IV infusion	0.28 mg/kg (IV bolus, loading dose) plus 0.50 mg/kg (IV infusion, maintenance dose)	M/2 to 4	The IV administration of maralixibat, resulting in plasma drug levels that were three orders of magnitude above those in humans at therapeutic doses, had no clinically relevant effects on hemodynamic or electrocardiographic parameters in anesthetized beagle dogs.	[redacted]	4.2.1.3-3
CNS	Rat/Sprague Dawley	Oral gavage or IV	150 mg/kg (oral gavage) 0.15 and 0.30 mg/kg (IV bolus) QD × 4 days	M/6, F/6	Maralixibat administered to rats by daily oral gavage doses of 150 mg/kg or daily IV injections at up to 0.30 mg/kg/day did not affect neurobehavioral function (FOB [home cage and open field activity and tests of reflexive, physiologic, and neuromuscular function], locomotor activity, and neurobehavioral testing sequence).	[redacted]	4.2.1.3-4
Pulmonary function	Guinea pig/ Hartley	IV bolus plus IV infusion	0.39 mg/kg (IV bolus, loading dose) plus 1.9 mg/kg (IV infusion, maintenance dose)	M/5	The IV administration of maralixibat had no effect on airway resistance or dynamic lung compliance in guinea pigs.	[redacted]	4.2.1.3-5

CNS: central nervous system; CV: cardiovascular; F: female; FOB: functional observational battery; HEK: human embryonic kidney; hERG: human ether-à-go-go-related gene; IC_{50}: half-maximal inhibitory concentration; IV: intravenous; M: male; NA: not applicable; QD: once daily.

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

4.2.1.1-7, described in Table 2.6.3.2, investigated the combination of maralixibat and ursodeoxycholic acid in the rat pBDL model of cholestasis.