目次

略号一覧表 4
2.6.4 薬物動態試験の概要文 6
2.6.4.1 まとめ 6
2.6.4.2 分析法 7
2.6.4.3 吸収 8
2.6.4.3.1 in vitro 試験 8
2.6.4.3.2 単回投与時の薬物動態 9
2.6.4.3.3 反復投与時の体内動態 15
2.6.4.3.4 吸収の要約 30
2.6.4.4 分布 31
2.6.4.4.1 組織分布 31
2.6.4.4.2 タンパク結合及び血球移行性 32
2.6.4.4.3 分布容積 34
2.6.4.4.4 分布の要約 35
2.6.4.5 代謝（種間比較） 35
2.6.4.5.1 各種動物の肝ミクロソームにおける代謝物の化学構造 35
2.6.4.5.2 Maralixibat の In vitro における代謝経路の推定 36
2.6.4.5.3 In vitro 肝ミクロソーム代謝試験 36
2.6.4.5.4 経口投与後の代謝（消化管及び肝臓における初回通過効果） 38
2.6.4.5.5 静脈内投与後の代謝 39
2.6.4.5.6 代謝の要約 39
2.6.4.6 排泄 39
2.6.4.6.1 単回投与後の尿及び糞便中排泄 39
2.6.4.6.2 反復投与後の尿及び糞便中排泄 41
2.6.4.6.3 その他の排泄：maralixibat を静脈内投与後の CL の種間比較 42
2.6.4.6.4 排泄の要約 42
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 42
2.6.4.7.1 薬物代謝酵素 42
2.6.4.7.2 薬物トランスポーター 43
2.6.4.7.3 In vivo 45
2.6.4.8 考察及び結論 46
2.6.4.9 参考文献一覧 47

表

表 2.6.4.2-1 分析法及びバリデーション試験の一覧 8
表 2.6.4.3-1 Caco-2 細胞における見かけの膜透過の測定結果 9

表 2.6.4.3-2 Maralixibat をマウスに単回経口投与後の maralixibat の PK パラメータ（CD-1 マウス）.....9
表 2.6.4.3-3 Sprague Dawley ラットに maralixibat を経口投与したときの PK パラメータ 平均曝露量の用量比例性及び摂餌の影響 10
表 2.6.4.3-4 Sprague Dawley ラットに maralixibat 5 mg/kg を経口投与したときの maralixibat の末梢及び門脈血漿中濃度より算出した PK パラメータ 11
表 2.6.4.3-5 ラット単回投与毒性試験における maralixibat の TK パラメータ 12
表 2.6.4.3-6 イヌに maralixibat を単回経口投与したときの PK パラメータに及ぼす 摂餌の影響及び用量比例性 13
表 2.6.4.3-7 Maralixibat をイヌに経口投与したときの末梢及び門脈血漿中濃度の PK パラメータの比較 14
表 2.6.4.3-8 イヌに maralixibat を単回経口投与したときの PK パラメータ 15
表 2.6.4.3-9 マウスに maralixibat を 2 週間混餌投与したときの maralixibat の平均曝露量 16
表 2.6.4.3-10 rasH2-Wt マウスに maralixibat を 4 週間反復経口投与したときの maralixibat の TK パラメータ 17
表 2.6.4.3-11 rasH2-Wt マウスに maralixibat を 26 週間経口投与したときの maralixibat の TK パラメータ 19
表 2.6.4.3-12 Sprague Dawley ラットに maralixibat を 3 ヵ月間経口投与したときの maralixibat の TK パラメータ 22
表 2.6.4.3-13 Sprague Dawley ラットに maralixibat を 13 週間反復投与したときの TK パラメータ 23
表 2.6.4.3-14 Sprague Dawley ラットに maralixibat を 26 週間混餌投与したときの TK パラメータ 24
表 2.6.4.3-15 幼若 Sprague Dawley ラットに maralixibat を 2 週間反復経口投与したときの TK パラメータ 24
表 2.6.4.3-16 幼若 Sprague Dawley ラットに maralixibat を強制経口投与したときの TK パラメータ 25
表 2.6.4.3-17 Sprague Dawley 妊娠雌ラットに maralixibat を混餌経口投与したときの TK パラメータ 26
表 2.6.4.3-18 雌雄イヌに maralixibat を 4 週間反復経口投与したときの TK パラメータ 29
表 2.6.4.3-19 雌雄イヌに maralixibat を 1 年間強制経口投与したときの TK パラメータ 30
表 2.6.4.4-1 雌雄ラットに[^{3}H]maralixibat 5mg/kg を経口投与後 168 時間における 消化管組織中放射能濃度 31
表 2.6.4.4-2 ラットに[^{14}C]maralixibat 5mg/kg を経口投与後の消化管組織中放射能濃度及び組織中濃度／血漿中濃度比 32
表 2.6.4.4-3 ヒト及び動物における血漿タンパク結合率（in vitro） 33
表 2.6.4.4-4 ヒト及び動物における maralixibat の血球移行率（in vitro） 33
表 2.6.4.4-5 肝ミクロソーム中における maralixibat の非結合型分率 34
表 2.6.4.4-6 Maralixibat を各種動物に静脈内投与したときの分布容積 34

表 2.6.4.5-1 各種動物の肝ミクロソームにおける maralixibat の代謝 37
表 2.6.4.6-1 Maralixibat を静脈内投与後の CL 及び消失半減期..... 42
表 2.6.4.7-1 Maralixibat の in vitro 薬物相互作用試験の要約 45

図

図 2.6.4.5-1 肝ミクロソーム中で生成した代謝物の構造解析 35
図 2.6.4.5-2 Maralixibat の推定代謝経路（in vitro） 36

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
	英語	日本語
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_t	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time t	投与後 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	－
Caco-2	human colorectal adenocarcinoma	ヒト大腸腺癌由来（細胞）
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクロ―ム P450
eq.	equivalent	－
FAC-PVC	femoral artery cannulated-portal vein cannulated	－
FITC	fluorescein isothiocyanate	－
FPE	first-pass effect	初回通過効果
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
HPLC	high-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィ
HPLRC	high-performance liquid radiochromatography	放射能検出器を接続した高速液体クロマトグラフィ
IBAT	ileal bile acid transporter	回腸胆汁酸トランスポーター
IC_{50}	concentration required for 50% inhibition	50%阻害濃度
K_I	concentration at half maximal inactivation	最大不活化速度の 50%の速度をもたらす濃度
k_{inact}	maximal rate of inacitivity	最大不活化速度定数
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LC-NMR	liquid chromatography/nuclear magnetic resonance	液体クロマトグラフィー核磁気共鳴
LOQ	limit of quantification	定量限界
LSC	liquid scintillation counting（counter）	液体シンチレーションカウンタ
MATE	multidrug and toxin extrusion	－
MDR	multidrug resistance protein	－
MRP	multidrug resistance associated protein	－
MS	mass spectrometry	質量分析計
NADPH	reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
OAT	organic anion transporter	－
OATP	organic anion transporting polypeptide	－
OCT	organic cation transporter	－
OCTN	organic cation transporter, novel	－
P_{app}	apparent permeability coefficient	見かけの透過係数

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明	
	英語	日本語
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
RT-PCR	real-time polymerase chain reaction	リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V_z	volume of distribution during the terminal phase	終末相における分布容積

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

マラリキシバット塩化物（TAK-625、SD-5613、SHP625、SC-76663 又は LUM001、以下 maralixibat）は回腸末端部の腸管上皮細胞の管腔側に局在する回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）の阻害剤である。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、経口投与後の腸管からの吸収が極めてわずかである。本項では、maralixibat を経口投与後の低吸収性の検証及び代謝、分布、排泄を検討し、更に非臨床安全性評価試験を裏付けるための薬物動態（PK）評価を実施した。

Maralixibat は塩化物として投与されたが、本概要ではすべての maralixibat の濃度及び用量をフリー体換算値として示した。それぞれの実験に使用した動物系統は各項に記載した。Maralixibat の非臨床毒性評価に用いた主要な動物種は、Sprague-Dawley ラット及びイヌ（ビーグル犬）であり、非臨床薬物動態試験においてもこれらの動物種を用いて主要な評価を行った。

成熟マウス、ラット、ウサギ及びイヌに maralixibat を単回及び最長 1 年間反復経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは低い（1%未満）ことが示された。経口投与後の全身曝露量〔最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）〕は低かったが、反復投与又は用量の増加に伴って増加した。また、概して、絶対的バイオアベイラビリティは摂餌の影響を受けず、maralixibat の血漿中濃度及び曝露量に顕著な性差は認められなかった。Maralixibat の in vivo における代謝はごくわずかであったことから、経口投与後の maralixibat の絶対的バイオアベイラビリティが低い原因は、maralixibat が消化管からほとんど吸収されないためと考えられた。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。

各種動物における血漿タンパク結合率は、0.25～25 µg/mL の範囲で濃度に依存せず、84%～97%と高かった。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濃度に依存せず、それぞれ 97%及び 96%超であった。ラット、イヌ及びヒトの血液中における血球移行率は 0.025 µg/mL の濃度で、それぞれ 30.4%、37.9%及び 41.4%であった。ラット、モルモット及びサルに maralixibat を静脈内投与したときの定常状態における分布容積（V_{ss}）は、細胞外水分量よりもわずかに大きかった。Maralixibat を経口投与したときの全身曝露量は低いため、臨床において予定される投与経路（経口投与）で投与したとき maralixibat は組織にほとんど移行しないものと考えられる。

Maralixibat の肝ミクロソームにおける代謝を in vitro において検討した結果、ヒト及び雄カニクイザルでは反応開始後 60 分に 69.4%及び 73.6%が代謝されたが、雄イヌ、雌ラット及び雄ラットでは、それぞれ 20.6%、12.6%及び 2.4%が代謝されるのみであった。肝ミクロソーム中における maralixibat の代謝を検討した結果、代謝物 6 種が同定された。マウス、ラット、ウサギ及びイヌを用いた in vivo 試験の結果、雄ラットに静脈内投与したときにより多くの代謝物が認められたが、それ以外の動物では、認められた代謝物はわずかであったことから、投与経路（経口又は静脈内）にかかわらず代謝的に安定であることが示された。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。

各種動物に[^{3}H]maralixibat を経口又は静脈内投与したとき、未変化体及び代謝物の主要な排泄経路は糞便中であり、尿中への排泄はわずかであった。マウス、ラット、モルモット、イヌ及びサルに静脈内投与後の、maralixibat の血漿中からの消失は速やかであった。

非臨床 PK データから、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ている。

Maralixibat は in vitro においてチトクローム P450（CYP）3A4 を阻害し（IC_{50} は 3.00～10.9 μM）、時間依存的な阻害及び不活化が認められた〔最大不活化速度定数（k_{inact}）：0.015 min^{-1}、最大不活化速度の 50%の速度をもたらす濃度（K_I）：5.1 μM）〕ものの、生理学的薬物速度論（PBPK）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。

2.6.4.2 分析法

PK 試験及びトキシコキネティクス（TK）試験では、液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いて血漿中 maralixibat 濃度を測定した。[^{3}H]maralixibat 又は[^{14}C]maralixibat を投与後の血漿中放射能濃度は液体シンチレーションカウンタを用いて測定した。飼料混合製剤及び水溶液中の maralixibat 濃度はバリデートされた高速液体クロマトグラフィ（HPLC）法を用いて測定した。医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠した試験では、精度及び正確性などの重要な性能を評価することにより、マトリックスごとの分析法のバリデーションを実施した。分析方法及びバリデーション試験一覧を表 2.6.4.2-1 に示す。Maralixibat の安定性について、いずれの動物種の血漿においても少なくとも室温で 60 分間、長期安定性試験において、マウス血漿中では-80°C で 231 日間、ラット血漿中では-80°C で少なくとも 180 日間又は-70°C で 28 日間、ウサギ血漿中では-70°C で少なくとも 35 日間、イヌ血漿中では-70°C で 28 日間安定であることを確認した。

いずれの分析法も精度及び正確性は許容範囲内であり、非臨床薬物動態試験での生体試料分析にはフルバリデーションされた分析法を用いた。マウス、ラット、モルモット及びイヌを用いた非 GLP 試験ではバリデーションされていない LC-MS/MS 法を用いた。
各試験に用いた測定方法の詳細は各試験の試験報告書に記載した。

表 2.6.4.2-1　分析法及びバリデーション試験の一覧

System	Matrix	Anti-coagulant	Standard Curve Range	Validation report 添付資料番号（区分）	Studies Supported	添付資料番号
LC-MS/MS	rasH2-Tg mouse plasma	Heparin	1－250 ng/mL	[redacted] 4.2.2.1-1（参考）	[redacted]	4.2.3.2-9（評価） 4.2.3.2-10（評価）
LC-MS/MS	rasH2-Tg and CD-1 mouse plasma	EDTA	0.25–100 ng/mL	[redacted] 4.2.2.1-2（参考）	[redacted]	4.2.3.2-1（評価） 4.2.3.2-2（評価） 4.2.3.2-3（評価） 4.2.3.4.2-1（評価）
LC-MS/MS	Dog and rat plasma	Heparin	4.75–475 ng/mL	[redacted] 4.2.2.1-3（参考） [redacted] 4.2.2.1-4（参考）	[redacted]	4.2.3.1-1（評価） 4.2.3.1-4（評価） 4.2.3.2-13（参考） 4.2.3.2-15（評価） 4.2.3.2-16（評価） 4.2.3.2-19（参考） 4.2.3.2-20（評価） 4.2.3.2-21（評価） 4.2.3.2-23（評価） 4.2.3.2-24（評価） 4.2.3.2-25（評価） 4.2.3.2-26（評価） 4.2.3.5.2-1（参考）
LC-MS/MS	Rat and juvenile rat plasma	EDTA	0.25–100 ng/mL	[redacted] 4.2.2.1-5（参考）	[redacted]	4.2.3.2-17（評価） 4.2.3.2-18（評価） 4.2.3.5.4-2（評価） 4.2.3.5.4-3（評価）
LC-MS/MS	Rabbit plasma	Heparin	1.00–250 ng/mL	[redacted] 4.2.2.1-6（参考）	[redacted]	4.2.3.5.2-3（参考） 4.2.3.5.2-4（評価）

EDTA：エチレンジアミン四酢酸、LC-MS/MS：液体クロマトグラフィータンデム質量分析、MRX：maralixibat、

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 in vitro 試験

2.6.4.3.1.1 Caco-2 細胞における maralixibat の膜透過性

：添付資料番号 4.2.2.2-1（評価）

Maralixibat の吸収方向への膜透過性をヒト大腸腺癌由来細胞（Caco-2）を用いて検討した。4 濃度（5、15、50 又は 150 μM）の maralixibat を頂端膜側に添加し、3 時点で基底膜側への透過を測定し、P_{app} を算出して頂端膜から基底膜方向の輸送を評価した（表 2.6.4.3-1）。対照化合物には FITC－デキストラン（非透過性）、Lucifer Yellow（LY）（低膜透過性）、アテノロール（低膜透過性）及びプロプラノロール（高膜透過性）を用いた。評価系への影響を評価するために、maralixibat 150 μM 共存下での LY 及び FITC－デキストランの透過性を評価した。

Maralixibat の膜透過性は非常に低く、5 及び 15 μM における P_{app} は FITC－デキストランと同程度であった。LY 及び FITC－デキストランの透過性が maralixibat 共存下で顕著に増加したことから、50 及び 150 μM では maralixibat の膜透過性が正しく評価されていない可能性が示唆された。

表 2.6.4.3-1　Caco-2 細胞における見かけの膜透過の測定結果

Marker	Compound	P_{app} A-B ($\times 10^{-6}$ cm/sec)
-	Maralixibat (150 µM)	2.33 (0.14) 1
-	Maralixibat (50 µM)	1.07 (0.09) 1
-	Maralixibat (15 µM)	0.02 (0.01)
-	Maralixibat (5 µM)	0.01 (0.00)
High Permeable Marker	Propranolol (100 µM)	22.38 (2.95)
Low Permeable Marker	Atenolol (100 µM)	2.51 (0.77)
Low Permeable Marker	Lucifer Yellow (40 µM)	1.09 (1.05)
Zero Permeable Marker	FITC-Dextran (40 µM)	0.10 (0.00)
-	Lucifer Yellow〔+Maralixibat (150 µM)〕	15.84 (1.40)
-	FITC-Dextran〔+Maralixibat (150 µM)〕	0.27 (0.01)

出典：4.2.2.2-1　Table 9

A-B：Apical to basolateral direction、Caco-2：human colorectal adenocarcinoma、FITC：fluorescein isothiocyanate、P_{app}：見かけの透過係数

平均値（標準偏差）、n=3。

[1] 細胞形態に影響を与えた可能性があるため、参考値とした。

2.6.4.3.2 単回投与時の薬物動態

2.6.4.3.2.1 CD-1 マウスに単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ

：添付資料番号 4.2.2.2-3（参考）

雌雄 CD-1 マウス（18 例／性／群）に maralixibat を 50 又は 150 mg/kg の用量で絶食下に強制経口投与したときの maralixibat の PK を検討した。PK パラメータの要約を表 2.6.4.3-2 に示した。血漿中 maralixibat の C_{max} 及び投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{24}）は用量の増加に伴って増加した。マウスに maralixibat を 3 mg/kg の用量で静脈内投与したときの AUC_{24}（5810 ng· hr/mL）を用いて算出した絶対的バイオアベイラビリティはいずれの用量でも 0.5%未満であった。

表 2.6.4.3-2　Maralixibat をマウスに単回経口投与後の maralixibat の PK パラメータ（CD-1 マウス）

Dose (mg/kg)	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (ng·hr/mL)	BA [1] (%)
50	1.0	168	413	0.426
150	0.5	357	741	0.326

出典：4.2.2.2-3　Table 3

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、BA：バイオアベイラビリティ、C_{max}：最高血漿中濃度、PK：薬物動態、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

[1]　バイオアベイラビリティは maralixibat 3mg/kg を静脈内投与後の AUC_{24}（5810 ng·hr/mL）を用いて算出した（4.2.2.2-3 Table 3）

2.6.4.3.2.2 ラット

（1）無処置 Sprague Dawley ラットに単回経口投与後の用量比例性及び摂餌の影響

：添付資料番号 4.2.2.2-4（参考）

雌雄 Sprague Dawley ラット（6 例／性／群）に 1、5 又は 30 mg/kg の用量で強制経口投与し、maralixibat の PK を検討した。絶食下における全身曝露量の用量比例性及び摂餌の影響を検討した（4.2.2.2-4）（表 2.6.4.3-3）。Maralixibat 1 mg/kg を投与したときの血漿中濃度はいずれも定量限界〔LOQ（2.38 ng/mL）〕未満であった。Maralixibat を経口投与後、血漿中

濃度が LOQ を上回ったのは 5 又は 30 mg/kg を絶食下に投与したときでは評価検体の 22%（7／32 検体）であり、5 mg/kg を飽食下に投与したときでは 41%（13／32 検体）であった。ラットに 3 mg/kg を静脈内投与したときの AUC_6（2770 ng· hr/mL）より算出した絶対的バイオアベイラビリティは、いずれの用量でも 0.3%未満であった（4.2.2.2-5）。摂餌の有無は全身曝露量に大きな影響を及ぼさないと考えられる。

表 2.6.4.3-3　Sprague Dawley ラットに maralixibat を経口投与したときの PK パラメータ平均曝露量の用量比例性及び摂餌の影響

Dose (mg/kg)	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_8 (ng·hr/mL)	BA [1] (%)
1 [2]	NC	NC	NC	NC
5	1.0	2.33	6.09	0.132
5 (fed)	0.25	3.40	12.0	0.260
30	0.5	5.15	3.95	0.014

出典：4.2.2.2-4　Appendix 3　Table 3.9

AUC_8：投与後 0 時間から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、BA：バイオアベイラビリティ、C_{max}：最高血漿中濃度、NC：算出せず、PK：薬物動態、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

雌雄ラット（6 例／性／群）に投与後、1 時点につき 2 例／性／群のラットより採血した。

[1] バイオアベイラビリティは maralixibat 3mg/kg を静脈内投与後の AUC_6（2770 ng·hr/mL）を用いて算出した（4.2.2.2-5　Table 4）。

[2] 血漿中濃度はいずれの検体も定量限界（2.38 ng/mL）未満であった。

（2）ラットにおける初回通過効果の検討

：添付資料番号 4.2.2.2-5（参考）、-6（参考）

大腿動脈及び門脈にカニューレを挿入した Sprague Dawley ラット（FAC-PVC ラット）を用いた 2 試験を実施した。[redacted] 試験（4.2.2.2-5）では FAC-PVC ラット（6 例／性／群）に maralixibat を 5 mg/kg の用量で強制経口投与し、[redacted] 試験（4.2.2.2-6）ではラット（4 例／性／群）に[^{3}H]maralixibat 5 mg/kg を 0.2% Tween 80 水溶液として十二指腸内に投与した。末梢及び門脈血漿中の maralixibat 濃度又は放射能濃度を測定し、PK パラメータを算出した（表 2.6.4.3-4）。一般に、末梢血漿中濃度の C_{max} 及び AUC は消化管吸収後の初回通過効果（FPE）の分だけ、門脈中血漿中濃度の C_{max} 及び AUC に比べ低くなる。Maralixibat の末梢血漿中の曝露量は低かったものの、門脈血漿及び末梢血漿中の曝露量の差は顕著な FPE とみなせるほど大きなものではなかった。静脈内投与時の AUC より算出した絶対的バイオアベイラビリティは 1%未満であった。加えて [redacted] 試験（4.2.2.2-5）において、maralixibat 125 µg/kg/hr を 6 時間かけて静脈内又は門脈内投与したときの血漿中濃度推移から算出した AUC_6 は、静脈内投与では 711 ng·hr/mL、門脈内投与では 655 ng·hr/mL であり、FPE は 7.88%と算出された。このことから、ラットにおいて maralixibat の低い絶対的バイオアベイラビリティ（1%以下）は FPE によるものではないことが示された。

表 2.6.4.3-4　Sprague Dawley ラットに maralixibat 5 mg/kg を経口投与したときの maralixibat の末梢及び門脈血漿中濃度より算出した PK パラメータ

Report Number	Sample	t_{max}(hr)	C_{max}(ng/mL)	AUC_6 (ng·hr/mL)	BA (%)
[redacted] [2]	Peripheral	2.0	9.25	35.3	0.76 [1]
	Portal	2.0	18.2	61.8	NC
[redacted] [3,4]	Peripheral	1.0	25.2	57.7	NC
	Portal	1.0	36.5	80.0	NC

出典：4.2.2.2-5　Table 4 及び 4.2.2.2-6　Table 4

AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_6：投与後 0 時間から 6 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、BA：バイオアベイラビリティ、C_{max}：最高血漿中濃度、eq.：equivalent、NC：算出せず、PK：薬物動態、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

[1] バイオアベイラビリティは maralixibat 3mg/kg を静脈内投与後の AUC_6（2770 ng·hr/mL）を用いて算出した（4.2.2.2-5　Table 4）。

[2] 雌雄ラット（6 例／性／群）に投与後、1 時点につき 2 例／性／群のラットより採血した。

[3] 雌雄ラット（4 例／性／群）に投与後、1 時点につき 2 例／性／群のラットより採血した。

[4] 分析対象は総放射能である。C_{max} 及び AUC の単位は、それぞれ ng eq./mL 及び ng eq.·hr/mL である。

（3）ラットに単回投与したときの吸収（その他の試験）

：添付資料番号 4.2.2.2-7（評価）、-8（評価）、-9（参考）、-10（参考）

雄 Long Evans ラット（32 例）に[^{14}C]maralixibat を 5 mg/kg の用量で強制経口投与後の組織分布及びマスバランス試験において得られた血漿中総放射能の C_{max} は 4.71 ng eq./mL、AUC_4 は 13.4 ng eq.· hr/mL であった。投与後 4 時間以降、[^{14}C]maralixibat 由来成分は検出されなかった（LOQ 未満：1.43 ng eq./mL）（4.2.2.2-7）。

雌雄 Sprague Dawley ラット（9 例／性／群）に[^{3}H]maralixibat を 5 mg/kg の用量で強制経口投与したときの雌雄における曝露量は、それぞれ C_{max} が 14.1 及び 10.7 ng eq./mL、AUC_8 が 54.0 及び 44.5 ng eq.hr/mL であった。曝露量に明らかな性差は認められなかった（4.2.2.2-8）。

雌雄 Sprague Dawley ラット（3 例／性／群）に[^{14}C]maralixibat を 250 mg/kg の用量で強制経口投与後、1 及び 8 時間に血漿中放射能濃度を測定した。投与後 1 及び 8 時間における血漿中濃度は、雄ラットではそれぞれ 91.5 及び 79.8 ng eq./mL、雌ラットではそれぞれ 136 及び 52.6 ng eq./mL であった（4.2.2.2-9）。採取した検体数が限られているため、これが真の C_{max} であるかどうかを確認するのは困難である。また、AUC は検体数の関係上算出できなかった。

雌雄 Sprague Dawley ラット（6 例／性／群）に 1000 又は 2000 mg/kg の[^{14}C]maralixibat を強制経口投与し、血漿中放射能濃度を測定した。測定した血漿検体の大部分は LOQ 未満（1000 mg/kg では 230 ng eq./g、2000 mg/kg では 440 ng eq./g）であり、1000 又は 2000 mg/kg を投与した雄ラットでは、それぞれ血漿検体の 25%（3/12 検体）及び 0%（0/12 検体）、雌ラットでは 18%（2/12 検体）及び 42%（5/12 検体）のみが LOQ を上回った。雄ラットに 1000 mg/kg を投与したときの C_{max} は 879 ng eq./mL、雌ラットに 1000 又は 2000 mg/kg を投与したときの C_{max} はそれぞれ 237 及び 1180 ng eq./mL であった。LOQ を上回る濃度はほとんど得られなかったため、他の PK パラメータは算出しなかった（4.2.2.2-10）。

（4）ラットを用いた maralixibat の単回経口投与毒性試験における TK

：添付資料番号 4.2.3.1-1（評価）

単回投与毒性試験において雌雄 Sprague Dawley ラット（6 例／性／群）に maralixibat を 1000 又は 2000 mg/kg の用量で強制経口投与した時の maralixibat の TK を検討した。表 2.6.4.3-5 に

TK パラメータの要約を示す。統計学的に異常値と評価された 2 例を除外した結果も合わせて示した。

統計学的に異常値と評価された外れ値を含めたときも、maralixibat の絶対的バイオアベイラビリティは 0.2%以下であった。また、C_{max} は 2 用量間で同程度であり、AUC_{24} の増加は用量比を下回った。

表 2.6.4.3-5　ラット単回投与毒性試験における maralixibat の TK パラメータ

Dose (mg/kg)	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (ng·hr/mL)	BA [1] (%)
1000	3.0/1.0	532/153	1640/837	0.120/0.0612
2000	5.0/2.0	569/143	2530/1170	0.0926/0.0428

出典：4.2.3.1-1　Appendix 7　Table 2

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、BA：バイオアベイラビリティ、C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

統計学的に異常値と評価された外れ値を含めた平均値及び除外した平均値を示した（外れ値を含む平均値/外れ値を除外した平均値）。

[1] バイオアベイラビリティは maralixibat 3mg/kg を静脈内投与後の AUC_{24}（4100 ng·hr/mL）を用いて算出した（4.2.2.2-11 Table 2）。

2.6.4.3.2.3 ウサギ

1）ウサギに経口投与したときの血漿中濃度

：**添付資料番号 4.2.2.2-12（参考）**

絶食下の雌 New Zealand White ウサギ（3 例／群）に maralixibat を 50 又は 150 mg/kg の用量で強制経口投与し、血漿中 maralixibat 濃度を測定した。

150 mg/kg を投与後の血漿中濃度は LOQ（2.38 ng/mL）未満であった。50 mg/kg の投与後では maralixibat が検出され、C_{max} は 19.3 ng/mL、AUC_{24} は 92.2 ng· hr/mL であった。3 mg/kg を急速静脈内投与したときの AUC_{24}（19600 ng· hr/mL）から、ウサギにおける絶対的バイオアベイラビリティは 0.0281%と算出された。

2.6.4.3.2.4 イヌ

（1）イヌにおける用量比例性及び摂餌の影響

：**添付資料番号 4.2.2.2-13（参考）**

絶食下の雌イヌ（3 例／群）に maralixibat を 1 又は 7.5 mg/kg の用量で水溶液として経口投与した。また、飽食下の雌イヌに maralixibat の 7.5 mg/kg を水溶液として投与し摂餌の影響を検討した。さらに、溶解していない状態の maralixibat を投与したときの PK を検討するため、maralixibat の 7.5 mg/kg を充てんしたカプセル（以下、原末カプセル）を投与した。血漿中 maralixibat の PK パラメータを表 2.6.4.3-6 に示す。絶食下のイヌに 1 及び 7.5 mg/kg の用量で強制経口投与したときの血漿中濃度はすべて LOQ（2.38 ng/mL）未満であった。飽食下のイヌに 7.5 mg/kg を強制経口投与したとき、maralixibat が検出されたのは血漿検体の 9%（3/33 検体）のみであったのに対し、同用量を原末カプセルとして投与したときは 45%（15/33 検体）であった。原末カプセルを投与後の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は水溶液を投与したときよりも遅かった。絶対的バイオアベイラビリティはすべての投与群で 0.5%未満であった。

表 2.6.4.3-6　イヌに maralixibat を単回経口投与したときの PK パラメータに及ぼす摂餌の影響及び用量比例性

Dose (mg/kg)	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (ng·hr/mL)	BA [1] (%)
1 [2]	NC	NC	NC	NC
7.5 [2]	NC	NC	NC	NC
7.5 (fed)	0.5	1.22	3.70	0.00771
7.5 (oral capsule)	5.0	4.03	32.0	0.0667

出典：4.2.2.2-13　Table 3.5

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、BA：バイオアベイラビリティ、C_{max}：最高血漿中濃度、NC：算出せず、PK：薬物動態、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

3 例の平均値を示した。

[1] バイオアベイラビリティは maralixibat 3mg/kg を静脈内投与後の AUC_6（19200 ng·hr/mL）を用いて算出した（4.2.2.2-15 Table 4）

[2] 血漿中濃度は定量限界（2.38 ng/mL）未満であった。

（2）イヌにおける FPE の検討

：添付資料番号 4.2.2.2-14（参考）、-15（参考）

門脈カニューレを施した雌雑種犬（3 例／群）に maralixibat を経口投与後の末梢及び門脈血漿中の PK を検討した。[redacted] 試験（4.2.2.2-14）では、[^{3}H]maralixibat を 5 mg/kg の用量で、[redacted] 試験（4.2.2.2-15）では maralixibat を 10 mg/kg の用量で強制経口投与し、末梢又は門脈血漿中の放射能濃度及び maralixibat 濃度をそれぞれ測定し、PK パラメータを算出した（表 2.6.4.3-7）。

[^{3}H]maralixibat を 5 mg/kg の用量で経口投与後の門脈血漿中総放射能の C_{max} 及び AUC_{24} は、末梢血漿中総放射能の C_{max} 及び AUC_{24} よりも高かったが、全身曝露量が低いため、FPE の程度を評価することは困難であった。Maralixibat を 10 mg/kg の用量で投与したときの末梢及び門脈血漿における maralixibat の C_{max} 及び AUC_6 は同程度であった。いずれの場合も maralixibat を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 0.1%未満であった。

[redacted] 試験（4.2.2.2-15）では、maralixibat を静脈内又は門脈内に 31 µg/kg/時の用量で 6 時間かけて投与したときの FPE（%）を検討した。その結果、FPE は 79.2%と算出されたことから、maralixibat はイヌにおいて顕著な FPE 又は胆汁中排泄を受ける可能性があることが示唆された。

表 2.6.4.3-7　Maralixibat をイヌに経口投与したときの末梢及び門脈血漿中濃度の PK パラメータの比較

Report Number	Dose (mg/kg)	Sample	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (ng·hr/mL)	BA (%)
[redacted] [1]	5	Peripheral	0.417	16.8	56.8	NC
		Portal	0.333	30.5	81.7	NC
[redacted]	10	Peripheral	1.0	33.0	AUC_6: 45.1	0.0705 [2]
		Portal	0.833	30.3	AUC_6: 59.6	0.0931 [2]

出典：4.2.2.2-14　Table 2 及び 4.2.2.2-15　Table 4

AUC_6：投与後 0 時間から 6 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、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、BA：バイオアベイラビリティ、C_{max}：最高血漿中濃度、eq.：equivalent、IV：静脈内、PK：薬物動態、NC：算出せず、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

3 例の平均値を示した。

[1] 分析対象は総放射能である。C_{max} 及び AUC の単位は、それぞれ ng eq./mL 及び ng eq.·hr/mL である。

[2] バイオアベイラビリティは maralixibat 3mg/kg を静脈内投与後の AUC_6（19200 ng·hr/mL）を用いて算出した（4.2.2.2-15 Table 4）。

（3）イヌに[^{3}H]maralixibat 又は[^{14}C]maralixibat を経口投与後の血漿中濃度

：添付資料番号 4.2.2.2-16（評価）、-17（参考）

雌イヌ（3 例）に[^{3}H]maralixibat の 7.5 mg/kg を強制経口投与したときの全身曝露量は低く、C_{max} は 33.8 ng eq./mL、AUC_8 は 151 ng eq.·hr/mL、AUC_{24} は 336 ng eq.·hr/mL であった（4.2.2.2-16）。

雌雄イヌ（3 例／性／群）に[^{14}C]maralixibat の 50 mg/kg を強制経口投与したときの C_{max} は雄イヌ（66.3 ng eq./mL）と雌イヌ（70.3 ng eq./mL）で同程度であり、明らかな性差は認められなかった。本試験では経口投与後に嘔吐が高頻度で認められ（5/6 例）、曝露量の評価に影響した可能性がある（4.2.2.2-17）。

（4）イヌを用いた maralixibat の単回経口投与毒性試験における TK

：添付資料番号 4.2.3.1-4（評価）

急性毒性試験では、雌雄イヌ（2 例／性／群）に maralixibat の 50、200、400、600、800 又は 1000 mg/kg の原末を充てんしたカプセルを単回経口投与した（4.2.3.1-4）。イヌに 3 mg/kg を静脈内投与したときの AUC_{24}（9510 ng·hr/mL、4.2.2.3-5）を用いて算出した絶対的バイオアベイラビリティは、いずれの用量でも 0.1%未満であった。PK パラメータを表 2.6.4.3-8 に示す。また、C_{max} 及び AUC は概ね用量の増加に伴って増加したが、600、800 及び 1000 mg/kg 群では増加は認められずほぼ同程度であった。嘔吐が maralixibat の 50 mg/kg 群では 2/4 例で、200～600 mg/kg 群ではそれぞれ 3/4 例、800 及び 1000 mg/kg 群では全例で観察され、高用量群において嘔吐の頻度が高かったことから、maralixibat の見かけ上の吸収の飽和が、吸収の飽和によるものか、嘔吐による被験物質量の低下によるものかは明らかではない。

表 2.6.4.3-8　イヌに maralixibat を単回経口投与したときの PK パラメータ

Dose (mg/kg)	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (ng·hr/mL)	BA [1] (%)
50	2.0	56.8	132	0.0833
200	2.0	130	244	0.0385
400	2.75	170	690	0.0544
600	2.25	237	908	0.0477
800	2.25	206	735	0.0290
1000	1.5	205	637	0.0201

出典：4.2.3.1-4　Appendix 8　Table 2 及び Table 3

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、BA：バイオアベイラビリティ、C_{max}：最高血漿中濃度、PK：薬物動態、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

4 例（雌雄合算）の平均値を示した。

[1] バイオアベイラビリティは maralixibat 3mg/kg を静脈内投与後の AUC_{24}（9510 ng·hr/mL）を用いて算出した（4.2.2.3-5 Table 3）

2.6.4.3.3 反復投与時の体内動態

2.6.4.3.3.1 マウス

以下の試験では、マウスに maralixibat を 3 mg/kg の用量で静脈内投与したときの AUC_{24}（5810 ng· hr/mL）を用いて maralixibat の絶対的バイオアベイラビリティを算出した（4.2.2.2-3）。

（1）マウスを用いた maralixibat の 2 週間投与可能性試験（混餌投与及び強制経口投与）試験における TK

：添付資料番号 4.2.3.2-7（参考）

CD-1 マウスを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験における TK を評価した。雌雄マウスに maralixibat を 3、30 又は 300 mg/kg/日の用量で強制経口投与（12 例／性／群）又は混餌投与（8 例／性／群）し、試験 15 日目（Day 15、以下同様に記載）に血漿中濃度を測定した。血漿中濃度に明らかな性差は認められなかった。3 mg/kg/日を混餌投与したとき、血漿中に maralixibat は検出されなかった（LOQ=2.38 ng/mL）。Maralixibat の絶対的バイオアベイラビリティはすべての用量及び投与経路で 0.5%未満であった。混餌投与群の C_{max} 及び AUC_{24} は強制経口投与群よりも低値を示したが、採血時期の違いにより直接比較することは困難であった。C_{max} 及び AUC_{24} は用量の増加に伴って増加した（表 2.6.4.3-9）。

表 2.6.4.3-9　マウスに maralixibat を 2 週間混餌投与したときの maralixibat の平均曝露量

Dose (mg/kg)	Method of Administration	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (ng·hr/mL)	BA [1] (%)
3	Oral gavage	2.0	2.57	11.2	0.193
	Dietary admix	- [2]	< LOQ [3]	- [3]	-
30	Oral gavage	3.0	29.8	150	0.258
	Dietary admix	24:00 [4]	7.56	105	0.180
300	Oral gavage [5]	2.0/5.0	657/239	2570/1690	0.442/0.0291
	Dietary admix	06:00	36.4	707	0.122

出典：4.2.3.2-7　Appendix 7　Table 3

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、BA：バイオアベイラビリティ、C_{max}：最高血漿中濃度、LOQ：定量限界、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

雌雄マウス〔12 例／性／群（強制経口投与）又は 8 例／性／群（混餌投与）〕に投与後、1 時点につき 2 例のマウスより採血した。

雌雄の平均値を示した。

[1] バイオアベイラビリティは maralixibat 3mg/kg を静脈内投与後の AUC_{24}（5810 ng·hr/mL）を用いて算出した（4.2.2.2-3 Table 3）

[2] すべての時点で、血漿中濃度が定量限界未満であったため、算出できなかった。

[3] 血漿中濃度は定量限界（2.38 ng/mL）未満であった。

[4] 試料採取は 06:00、12:00、18:00 及び 24:00 に行った。

[5] 統計学的に異常値と評価された外れ値を含めた平均値及び除外した平均値を示した（外れ値を含む平均値／外れ値を除外した平均値）。

（2）マウスを用いた maralixibat の 2 週間用量設定試験における TK（混餌投与）

：添付資料番号 4.2.3.2-6（参考）

CD-1 マウスを用いた 2 週間混餌投与毒性試験（用量設定）の一環として TK を評価した。雌雄マウス（8 例／性／群）に maralixibat を 300、600 又は 1000 mg/kg/日の用量で 2 週間混餌投与し、Day 11 に血漿中濃度を測定した。Maralixibat の血漿中濃度に明らかな性差は認められなかった。絶対的バイオアベイラビリティはいずれの用量群でも 0.2%未満であった。C_{max} は、300、600 及び 1000 mg/kg/日群で、それぞれ 37.2、74.2 及び 103 ng/mL であった。AUC_{24} は、300、600 及び 1000 mg/kg/日群でそれぞれ 645、1210 及び 1940 ng· hr/mL であった。C_{max} 及び AUC は概ね用量に比例して増加した。

（3）rasH2-Wt マウスを用いた maralixibat の 28 日間反復強制経口投与毒性試験における TK

：添付資料番号 4.2.3.2-1（評価）、-2（評価）

rasH2-Wt マウスを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験の一環として maralixibat の TK を評価した。雌雄マウス（38 例／性／群）に maralixibat を 25、75、150、250、1000 又は 2000 mg/kg/日の用量で強制経口投与し、Day 1 及び 27 の血漿中 maralixibat 濃度を測定し、TK パラメータを算出した。

TK パラメータには性差が認められ、雌マウスにおける C_{max} 及び AUC_{24} は雄マウスよりも高かった。C_{max} 及び AUC_{24} は雌雄ともに概ね用量に比例して増加したが、雌マウスにおける AUC_{24} は 250 mg/kg 以上の用量範囲で、用量比を上回って増加した。なお、雄 25 mg/kg 群については AUC_8 を用いた。

25、75、150、250、1000 及び 2000 mg/kg/日を投与したときの蓄積係数（雌雄の平均）はそれぞれ 0.566、0.512、0.329、1.21、0.59 及び 2.21 であり、1000 mg/kg までの用量では 1 日 1 回 28 日間の反復投与による蓄積はないと考えられた。

表 2.6.4.3-10　rasH2-Wt マウスに maralixibat を 4 週間反復経口投与したときの maralixibat の TK パラメータ

Report Number	Dose (mg/kg)	Sex	t_{max} (hr)		C_{max} (ng/mL)		AUC_{24} (ng·hr/mL)	
			Day 1	Day 27	Day 1	Day 27	Day 1	Day 27
[redacted]-	25	Male	8.0	2.0	32.2	25.2	144 [1]	182
		Female	4.0	0.5	90.6	70.2	551	356
	75	Male	4.0	4.0	138	51.0	1098	514
		Female	2.0	0.5	514	474	1619	876
	150	Male	0.5	4.0	119	128	861	1196
		Female	4.0	0.5	1210	563	6517	1228
[redacted]-	250	Male	4.0	1.0	74.9	192	626	912
		Female	1.0	2.0	302	530	1480	1642
	1000	Male	4.0	4.0	949	599	6401	5234
		Female	8.0	1.0	814	877	12151	5767
	2000	Male	4.0	4.0	2170	2070	10934	24180
		Female	4.0	2.0	1240	1750	9991	21220

出典：4.2.3.2-1　Appendix J　Table 3.1 並びに Table 3.2 及び 4.2.3.2-2　Appendix I　Table 3.1 並びに Table 3.2
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、C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
雌雄マウス（38 例／性／群）に投与後、1 時点につき 3 例／性／群のマウスより採血した。
各パラメータの平均値を示した。
[1]　雄 25 mg 群については AUC_8 を示した。

（4）rasH2-Tg マウスを用いた maralixibat の 4 週間経口投与用量設定試験における TK

：添付資料番号 4.2.3.2-10（評価）

rasH2-Tg マウスを用いた 4 週間混餌投与毒性試験の一環として maralixibat の TK を評価した。雌雄マウス（12 例／性／群）に maralixibat を 75、500、1000 又は 2000 mg/kg/日の用量で混餌投与し、28 日目に maralixibat の血漿中濃度を測定した。

Maralixibat の血漿中濃度に明らかな性差は認められなかった。絶対的バイオアベイラビリティはいずれの用量においても 0.05%未満であった。Maralixibat を 75、500、1000 及び 2000 mg/kg の用量で 28 日間混餌投与したときの C_{max} はそれぞれ 3.23、14.5、26.0 及び 51.8 ng/mL、AUC_{24} はそれぞれ 71.5、319、545 及び 1090 ng· hr/mL であった。Maralixibat の C_{max} 及び AUC は用量の増加に伴って増加したが、その増加は用量比を下回った。

（5）rasH2-Tg マウスを用いた maralixibat の 4 週間反復混餌投与用量設定毒性試験における TK

：添付資料番号 4.2.3.2-9（評価）

rasH2-Tg マウスを用いた 4 週間混餌投与毒性試験の一環として maralixibat の TK を評価した。雌雄マウス（16 例／性／群）に maralixibat を 2000、5000 又は 10000 mg/kg/日の用量で混餌投与した。それぞれの用量群のマウスは、試験開始後 6 日間（Day 1～6）、各群の目標濃度になるまで maralixibat 濃度を漸増した飼料を与えられた。そこから 4 週間（Day 7～35）、設定濃度を含有した飼料を摂取した。血漿中濃度は Day 35 に測定した。

Maralixibat の血漿中濃度及び TK パラメータに明らかな性差は認められなかった。絶対的バイオアベイラビリティはいずれの用量においても 0.2%未満であった。Maralixibat を 2000、5000 及び 10000 mg/kg/日の用量で 28 日間混餌投与したときの C_{max} はそれぞれ 209、434 及び 1470 ng/mL、AUC_{24} はそれぞれ 3590、8870 及び 28600 ng· hr/mL であった。Maralixibat の C_{max} 及び AUC は、2000 及び 5000 mg/kg/日の間では用量に比例して増加したが、5000 及び 10000 mg/kg 群の間では用量比を上回って増加した。

（6）マウスを用いた maralixibat の 13 週間反復投与試験（強制経口投与、混餌投与）における TK

：添付資料番号 4.2.3.2-5（評価）、-11（評価）

CD-1 マウスを用いた 13 週間反復投与毒性試験の一環として maralixibat の TK の評価を行った。雌雄 CD-1 マウスに maralixibat を 50、250 又は 750 mg/kg/日の用量で 13 週間、強制経口投与（36 例／性／群、4.2.3.2-5）又は混餌投与（24 例／性／群、4.2.3.2-11）し、Day 1 又は Day 2 及び Day 80 の血漿中濃度を測定した。

いずれの試験においても血漿中濃度及び TK パラメータに明らかな性差は認められなかった。絶対的バイオアベイラビリティはいずれの用量、評価日においても 0.5%未満であった。強制経口投与試験において、750 mg/kg/日の用量で投与したときの C_{max} 及び AUC_{24} は、Day 1 でそれぞれ 140 ng/mL 及び 1390 ng· hr/mL、Day 80 でそれぞれ 156 ng/mL 及び 1500 ng· hr/mL であった。混餌投与試験における 750 mg/kg/日投与時の C_{max} 及び AUC_{24} は、Day 2 でそれぞれ 26.8 ng/mL 及び 580 ng· hr/mL、Day 80 でそれぞれ 21.9 ng/mL 及び 453 ng· hr/mL であり、同用量の強制経口投与試験における値と比較して低かった。いずれの試験においても、C_{max} 及び AUC_{24} は用量の増加に伴い増加したが、用量比を下回った。

（7）マウスを用いた maralixibat の 13 週間反復強制経口投与試験における TK

：添付資料番号 4.2.3.2-4（評価）

CD-1 マウスを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験の一環として maralixibat の TK を評価した。雌雄マウス（48 例／性／群）に 50、150、500 又は 1000 mg/kg/日を 13 週間経口投与し、Day 1 及び 86 に血漿中の maralixibat 濃度を測定した。Maralixibat の血漿中濃度に明らかな性差は認められなかった。絶対的バイオアベイラビリティはいずれの用量においても 0.5%未満と低かった。Maralixibat を 50、150、500 及び 1000 mg/kg/日の用量で投与したときの C_{max} は、Day 1 ではそれぞれ 35.0、105、395 及び 665 ng/mL、Day 86 ではそれぞれ 22.1、71.8、230 及び 484 ng/mL であった。また、50、150、500 及び 1000 mg/kg/日の用量における AUC_{24} は、Day 1 でそれぞれ 309、941、2420 及び 5080 ng· hr/mL、Day 86 でそれぞれ 142、529、1710 及び 3530 ng· hr/mL であった（いずれも統計学的外れ値を除く）。C_{max} 及び AUC は概ね用量に比例して増加した。

（8）rasH2-Tg マウスを用いた maralixibat の 26 週間強制経口投与がん原性試験における TK

：添付資料番号 4.2.3.4.2-1（評価）

rasH2-Tg マウスを用いた 26 週間がん原性試験の一環として rasH2-Wt マウスを用いて TK の評価を実施した。雌雄マウス（36 例／性／群）に maralixibat を雄マウスでは 2.5、7.5 又は 25 mg/kg/日、雌マウスでは 7.5、25 又は 75 mg/kg/日を強制経口投与し、Day 1 及び Week 26 に血漿中の maralixibat 濃度を測定した。75 mg/kg 群の Day 165～178 の投与検体の実測濃度は設定値より低く、実投与量は 57 mg/kg であった。

Maralixibat の C_{max} 及び AUC_{24} に顕著な性差が認められた。Maralixibat を 7.5 及び 25 mg/kg/日の用量で投与したときの Day 1 における C_{max} 及び AUC_{24} は、雄マウスに比べ雌マウスで 2 倍を超えて高かった。雄マウスの C_{max} 及び AUC_{24} は、Day 1 では 2.5～25 mg/kg/日の範囲で用量に比例して増加し、Week 26 では 7.5～25 mg/kg/日の範囲で用量比を上回って増加した。雌マウスにおける C_{max} 及び AUC_{24} は Day 1 では 7.5～75 mg/kg/日、Week 26 では 7.5～57 mg/kg/日で用量比を下回って増加した（表 2.6.4.3-11）。

本試験で観察された血漿中 maralixibat 濃度は非常に大きいばらつきを示した。したがって、スパースサンプリング法を用いて得られた TK パラメータの許容誤差は大きいと考えられ、その解釈には注意が必要である。

表 2.6.4.3-11　rasH2-Wt マウスに maralixibat を 26 週間経口投与したときの maralixibat の TK パラメータ

Report Number	Dose (mg/kg)	Sex	t_{max}(hr)		C_{max}(ng/mL)		AUC_{24} (ng·hr/mL)	
			Day 1	Week 26	Day 1	Week 26	Day 1	Week 26
[redacted]	2.5	Male	2.0	1.0	1.74	59.7	5.92	231
	7.5	Male	2.0	1.0	3.30	28.2	19.2	75.3
		Female	4.0	2.0	20.9	26.6	109	76.3
	25	Male	2.0	2.0	9.80	429	54.5	1490
		Female	4.0	2.0	35.3	55.3	183	219
	75/57 [1]	Female	2.0	2.0	54.8	31.9	339	400

出典：4.2.3.4.2-1　Appendix 10.4　Table 8.1 及び Table 8.2

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、C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

雌雄マウス（36 例／性／群）に投与後、1 時点につき 3 例／性／群のマウスより採血した。

各パラメータの平均値を示した。

[1]　75 mg/kg 群の Day 165～178 の投与検体の実測濃度は設定値より低く実投与量は 57 mg/kg であった。

2.6.4.3.3.2 ラット

以下の試験では、ラットに maralixibat を 3 mg/kg の用量で静脈内投与後の AUC_{24}（4100 ng· hr/mL）を用いて maralixibat の絶対的バイオアベイラビリティを算出した（4.2.2.2-11）。

（1）ラットを用いた maralixibat の 2 週間反復強制経口投与用量設定試験における TK

：添付資料番号 4.2.3.2-12（参考）

Sprague Dawley ラットを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験の一環として maralixibat の TK を評価した。雌雄ラット（9 例／性／群）に maralixibat を 1、5、30 又は 150 mg/kg/日の用量で強制経口投与し、Day 1 及び 14 に血漿中濃度を測定した。

Maralixibat の血漿中濃度に明らかな性差は認められなかった。絶対的バイオアベイラビリティは、いずれの用量、評価日においても 0.5%未満であった。1 又は 5 mg/kg/日群では血漿中の maralixibat 濃度は極めて低く、Day 1 において LOQ を上回った検体数は 5 mg/kg/日の 1 検体のみであり、Day 14 では 1 及び 5 mg/kg/日群で各 2 検体のみで、その他はいずれも LOQ（2.38 ng/mL）未満であった。

C_{max} 及び AUC_{24} は、30 mg/kg/日群では Day 1 でそれぞれ 8.31 ng/mL 及び 39.4 ng·hr/mL、Day 14 でそれぞれ 4.04 ng/mL 及び 14.3 ng·hr/mL、150 mg/kg 群では Day 1 でそれぞれ 12.2 ng/mL 及び 92.7 ng·hr/mL、Day 14 でそれぞれ 19.3 ng/mL 及び 129 ng·hr/mL であり、経口投与後の曝露が低いことが示唆された。

（2）ラットを用いた maralixibat の 2 週間用量設定試験における TK

：添付資料番号 4.2.3.2-19（参考）

Sprague Dawley ラットを用いた 2 週間用量設定試験の一環として TK を評価した。雌雄ラット（4 例／性／群）に maralixibat を混餌投与により 150、500、1000 又は 2000 mg/kg/日の用量で経口投与し、Day 13 に血漿中濃度を測定した。

Maralixibat の血漿中濃度に明らかな性差は認められなかった。絶対的バイオアベイラビリティはいずれの用量でも 0.04%未満であった。150 mg/kg/日投与群では、血漿検体の 63%（10/16 例）が LOQ（4.75 ng/mL）未満であった。500、1000 及び 2000 mg/kg/日において C_{max} は 9.42、19.4 及び 46.7 ng/mL、AUC_{24} は 120、242 及び 855 ng·hr/mL であった。概して maralixibat の曝露量は用量の増加に伴って増加した。

（3）ラットを用いた maralixibat の 4 週間反復強制経口投与毒性試験における TK

：添付資料番号 4.2.3.2-13（参考）

Sprague Dawley ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験の一環として TK を評価した。雌雄ラット（9 例／性／群）に maralixibat を 5、30 又は 150 mg/kg/日の用量で 4 週間強制経口投与し、Day 1 及び 22 に血漿中濃度を測定した。

Maralixibat の血漿中濃度に顕著な性差は認められなかった。Day 1 及び 22 の絶対的バイオアベイラビリティはいずれの用量群においても 0.1%未満であった。5 及び 30 mg/kg/日群では、Day 1 及び 22 のいずれにおいても血漿検体の 6%（2/36 例）が、150 mg/kg/日では、Day 1 及び 22 の血漿検体の 31%（11/36 例）及び 33%（12/36 例）が LOQ を上回った。

150 mg/kg/日投与群における C_{max} 及び AUC_{24} は、Day 1 ではそれぞれ 50.2 ng/mL 及び 159 ng· hr/mL、Day 22 ではそれぞれ 38.9 ng/mL 及び 144 ng· hr/mL であった。血漿中濃度を測定した大部分の検体で測定値が LOQ を下回ったため、用量比例性の評価はできなかった。

（4）Sprague Dawley ラットに[^{14}C]maralixibat を経口投与したときの血漿中濃度

：添付資料番号 4.2.2.2-9（参考）

Sprague Daley ラットに maralixibat を 150 又は 750 mg/kg/日の用量で 28 日間混餌投与し、Day 29 に[^{14}C]maralixibat を 250 mg/kg の用量で強制経口投与した。[^{14}C]maralixibat を投与後 1 及び 8 時間の血漿中放射能濃度を測定した。

[^{14}C]maralixibat を投与後 1 時間の血漿中放射能濃度は、maralixibat 150 mg/kg/日を 28 日間混餌投与したラットでは、雌で 216 ng eq./mL、雄で 81.0 ng eq./mL、maralixibat 750 mg/kg/日を 28 日間混餌投与したラットでは、雌で 152 ng eq./mL、雄で 94.5 ng eq./mL と雌において高かった。採取した時点が限られているため、これが真の C_{max} であるかどうかを確認するのは困難である。

（5）ラットを用いた maralixibat の 13 週間反復強制経口投与毒性試験における TK

：添付資料番号 4.2.3.2-15（評価）

Sprague Dawley ラットを用いた 13 週間反復強制経口投与毒性試験の一環として TK を評価した。雌雄ラット（9 例／性／群）に maralixibat を雄ラットでは 5、30、75 又は 150 mg/kg/日の用量で、雌ラットでは 5、30、150 又は 500 mg/kg/日の用量で 13 週間強制経口投与し、Day 1 及び 78 に血漿中濃度を測定した。

Maralixibat の血漿中濃度及び TK パラメータに顕著な性差は認められなかった。Day 1 及び 78 の絶対的バイオアベイラビリティはすべての用量群で 0.1%未満であった。5、30 及び 75 mg/kg 群では、血漿中濃度の大部分が LOQ（4.75 ng/mL）未満であったため、C_{max} 及び AUC の用量比例性は評価できなかった。150 mg/kg/日を投与したときの C_{max} 及び AUC_{24} は、Day 1 ではそれぞれ 21.2 ng/mL 及び 101 ng· hr/mL、Day 78 ではそれぞれ 24.1 ng/mL 及び 132 ng hr/mL であった。500 mg/kg/日投与時の C_{max} 及び AUC_{24} は、Day 1 ではそれぞれ 9.99 ng/mL 及び 90.8 ng· hr/mL、Day 78 ではそれぞれ 62.9 ng/mL 及び 470 ng· hr/mL であった。

500 mg/kg/日投与後の Day 1 の C_{max} 及び AUC が低かったのは、血漿検体の約半分が LOQ 未満であったためと考えられる。

（6）ラットを用いた maralixibat の 3 ヵ月間反復強制経口投与毒性試験における TK

：添付資料番号 4.2.3.2-17（評価）

Sprague Dawley ラットを用いた 3 ヵ月強制経口投与毒性試験の一環として TK を評価した。雌雄ラット（9 例／性／群）に maralixibat を、雄ラットでは 5、30、75 又は 150 mg/kg/日の用量で、雌ラットでは 5、30、150 又は 500 mg/kg/日の用量で 13 週間強制経口投与し、Day 1 及び 91 に血漿中濃度を測定した。

Maralixibat の血漿中濃度には性差が認められたものの、その差は用量及び評価日により違いが認められた（表 2.6.4.3-12）。C_{max} 及び AUC は概ね用量の増加に伴って増加したが、用量比を下回った。

表 2.6.4.3-12　Sprague Dawley ラットに maralixibat を 3 ヵ月間経口投与したときの maralixibat の TK パラメータ

Dose (mg/kg)	Sex	t_{max} (hr)		C_{max} (ng/mL)		AUC_{24} (ng·hr/mL)	
		Day 1	Day 91	Day 1	Day 91	Day 1	Day 91
5	Male	1.0	24.0	11.5	1.60	14.8 [1]	13.7
	Female	1.0	3.0	3.74	1.34	6.91 [1]	4.45 [1]
30	Male	1.0	3.0	7.19	2.34	35.3	16.7
	Female	1.0	1.0	2.35	2.21	9.73 [1]	17.9
75	Male	1.0	3.0	3.32	2.07	13.9 [1]	13.7
150	Male	1.0	3.0	4.42	3.03	45.2	21.6
	Female	2.0	1.0	7.53	6.16	45.8	37.4
500	Female	3.0	2.0	6.38	24.0	51.8	210

出典：4.2.3.2-17　Table 3.2 及び Table 3.3,
AUC_8：投与後 0 時間から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、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、C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
雌雄ラット（9 例／性／群）に投与後、1 時点につき 3 例／性／群のラットより採血した。
各パラメータの平均値を示した。
[1]　AUC_8 を示した。

（7）ラットにおける maralixibat の 13 週間反復強制経口投与及び 4 週間回復試験における TK

：添付資料番号 4.2.3.2-18（評価）

Sprague Dawley ラットにおける 13 週間反復強制経口投与毒性試験の一環として TK を評価した。雌雄ラット（6 例／性／群）に maralixibat を 10、300 又は 1000 mg/kg/日の用量で強制経口投与し、Day 1 及び 91 に血漿中濃度を測定した。

Maralixibat の血漿中濃度には明らかな性差は認められなかった。Maralixibat を 10、300 及び 1000 mg/kg/日群の用量で経口投与したときの C_{max} は、Day 1 ではそれぞれ 1.06、9.76 及び 43.1 ng/mL、Day 91 では 1.16、17.4 及び 48.9 ng/mL ng/mL であった。10、300 及び 1000 mg/kg/日の用量で経口投与したときの AUC_{24} は、Day 1 ではそれぞれ 8.70、129 及び 609 ng· hr/mL、Day 91 ではそれぞれ 12.2、178 及び 627 ng· hr/mL であった。C_{max} 及び AUC_{24} の増加は、10～300 mg の用量範囲では用量比を下回ったが、300～1000mg では概ね用量比に従って増加した。

AUC_{24} より算出した蓄積係数は、10、300 及び 1000 mg/kg/日の用量でそれぞれ 1.40、1.38 及び 1.03 であり、反復投与したときの蓄積性は低かった。

（8）ラットを用いた 13 週間反復投与試験（強制経口又は混餌投与）における TK

：添付資料番号 4.2.3.2-16（評価）、-20（評価）

Sprague Dawley ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験の一環として TK を評価した。雌雄ラットに maralixibat を 150、500、750 又は 1500 mg/kg/日の用量で強制経口投与（18 例／性／群）又は混餌投与（12 例／性／群）し、Day 1 又は 2 及び 80 に血漿中濃度を測定した。混餌投与試験の最高用量群（1500 mg/kg/日）の雄ラットは、最大耐量を超えたため Day 73 に安楽殺し、同時点の TK を評価した。この群の曝露量は、Day 80 に採取した同用量の雌ラットの曝露量よりも高かった。概して、両試験における maralixibat の血漿中濃度に明らかな性差は認められなかった。TK パラメータの要約を表 2.6.4.3-13 に示す。両試験における絶対

的バイオアベイラビリティは、いずれの用量群においても 0.4%未満であった。混餌投与試験における maralixibat の C_{max} 及び AUC_{24} は、強制経口投与したときと比べ低かった。Maralixibat を強制経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{24} は用量比を下回って増加した。混餌投与した場合、Day 2 の C_{max} 及び AUC_{24} は用量比を下回って増加したが、Day 80 の C_{max} 及び AUC_{24} は用量にほぼ比例して増加した。

表 2.6.4.3-13 Sprague Dawley ラットに maralixibat を 13 週間反復投与したときの TK パラメータ

Dose (mg/kg)	Method of Administration	t_{max} (hr)		C_{max} (ng/mL)		AUC_{24} (ng·hr/mL)		BA [1] (%)	
		Day 1/2	Day 80	Day 1/2	Day 80	Day 1/2	Day 80	Day 1/2	Day 80
150	Oral gavage	3/24 [2]	1	37.1/ 19.1 [2]	85.0	391/ 318 [2]	744	0.191/ 0.155[2]	0.363
	Dietary admix	24 [3]	18 [3]	2.50	2.73	32.0	37.6	0.0156	0.0183
500	Oral gavage	5/8 [2]	2	180/ 87.0 [2]	138	1490/ 1010 [2]	1030/ 972[2]	0.218/ 0.148[2]	0.151/ 0.142[2]
750	Dietary admix	12 [3]	24 [3]	3.53	7.22	76.7	150	0.00748	0.0146
1500	Oral gavage	8	3/8[2]	149	133/ 97.7[2]	2280/ 2100 [2]	1660/ 1560 [2]	0.111/ 0.102 [2]	0.0810/ 0.0761 [2]
	Dietary admix	24 [3]	12 [3] (M) 6 [3] (F)	9.51	195(M) 25.0 (F)	154	2800 (M) 405 (F)	0.00751	0.137 (M) 0.0198 (F)

出典：4.2.3.2-16 Appendix 34 Table 3 及び Table 4、4.2.3.2-20 Appendix 43 Table 4

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、BA：バイオアベイラビリティ、C_{max}：最高血漿中濃度、F：雌、M：雄、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

雌雄ラット（12 又は 18 例／性／群）に投与後、1 時点につき 3 例／性／群のラットより採血した。

採血は [redacted] 試験では Day 1 に、[redacted] 試験では Day 2 に行った。

[redacted] 試験の雄 1500 mg 群では Day 73 に採血を行った（最大耐量が観察されたため）。

[1] バイオアベイラビリティは maralixibat 3mg/kg を静脈内投与後の AUC_{24}（4100 ng·hr/mL）を用いて算出した（4.2.2.2-11 Table 2）

[2] 統計学的に異常値と評価された外れ値を含めた平均値及び除外した平均値を示した（外れ値を含む平均値/外れ値を除外した平均値）。

[3] 各投与後 6、12、18 及び 24 時間の試料は、それぞれ 12:00、18:00、24:00 及び 06:00 に採取した。

（9）ラットを用いた maralixibat の 26 週間反復混餌投与及び 4 週間回復試験における TK：添付資料番号 4.2.3.2-21（評価）

Sprague Dawley ラットを用いた 26 週間混餌投与毒性試験の一環として TK を評価した。雌雄ラット（12 例／性／群）に maralixibat を、雄では 30、150 又は 750 mg/kg/日の用量で、雌では 30、500 又は 2000 mg/kg/日の用量で混餌投与し、Day 2 及び 168 に血漿中濃度を測定した。瀕死状態及び死亡が認められたことから、maralixibat の用量を 750 mg/kg/日群では Day 88 に 300 mg/kg/日に、2000 mg/kg/day 群では Day 102 に 1500 mg/kg/日に減量した。TK パラメータの要約を表 2.6.4.3-14 に示す。絶対的バイオアベイラビリティはすべての用量群で 0.1%未満であった。30 mg/kg/日群では明らかな性差は認められなかった。C_{max} 及び AUC_{24} は用量の増加に伴って増加したが、その増加は用量比を下回った。Day 2 及び 168 における C_{max} 及び AUC_{24} は同程度であり、蓄積性は認められなかった。ただし、これは高用量群において試験期間中に用量が減量されたことに留意する必要がある。

表 2.6.4.3-14　Sprague Dawley ラットに maralixibat を 26 週間混餌投与したときの TK パラメータ

		t_{max}[1] (hr)		C_{max} (ng/mL)		AUC_{24} (ng·hr/mL)		BA[2] (%)	
Dose (mg/kg)	Sex	Day 2	Day 168	Day 2	Day 168	Day 2	Day 168	Day 2	Day 168
30	Male	24	12	2.15	2.60	31.1	20.8	0.0759	0.0507
	Female	24	12	2.71	1.73	26.2	28.3	0.0639	0.0690
150	Male	24	6	11.2	5.42	114	108	0.0556	0.0527
500	Female	24	12	8.76	13.5	132	241	0.0193	0.0353
750/300[3]	Male	6	6	17.4	14.8	244	279	0.0238	0.0680
2000/1500[4]	Female	6	24	59.1	53.5	727	940	0.0266	0.0459

出典：4.2.3.2-21　Table 7 及び Table 8

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、BA：バイオアベイラビリティ、C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

雌雄ラット（12 例／性／群）に投与後、1 時点につき 3 例／性／群のラットより採血した。

[1] 各投与後 6、12、18 及び 24 時間の試料は、それぞれ 12:00、18:00、24:00 及び 06:00 に採取した。

[2] バイオアベイラビリティは maralixibat 3mg/kg を静脈内投与後の AUC_{24}（4100 ng·hr/mL）を用いて算出した（4.2.2.2-11 Table 2）。

[3] Day 88 に投与量を 750 mg/kg/日から 300 mg/kg/日に減量した。

[4] Day 102 に投与量を 2000 mg/kg/日から 750 mg/kg/日に減量した。

（10）幼若ラットを用いた maralixibat の反復強制経口投与及び回復試験における TK

：添付資料番号 4.2.3.5.4-2（評価）

幼若 Sprague Dawley ラットを用いた反復強制経口投与及び回復試験の一環として TK を評価した。雌雄幼若ラット（18 例／性／群）に maralixibat を 50、100 又は 250 mg/kg/日の用量で生後 7～20 日に強制経口投与し、Day 1（生後 7 日）、8（生後 14 日）及び 14（生後 20 日）に血漿中濃度を測定した

Maralixibat の血漿中濃度に性差は認められなかった。TK パラメータの要約を表 2.6.4.3-15 に示す。C_{max} 及び AUC_{24} は用量にかかわらず、ほぼ同程度であり、投与日数の経過にしたがって減少した。C_{max} 及び AUC_{24} ともに、生後 7 日が最も高値であり、生後 14 及び 20 日では顕著に減少した。生後 7 日における絶対的バイオアベイラビリティは約 17%であり、生後 20 日では 1%未満に低下した。この絶対的バイオアベイラビリティの低下は、新生児期におけるラット消化管の成長に伴う膜透過性の低下によるものと考えられた。

表 2.6.4.3-15　幼若 Sprague Dawley ラットに maralixibat を 2 週間反復経口投与したときの TK パラメータ

Dose	t_{max} (hr)			C_{max} (ng/mL)			AUC_{24} (ng·hr/mL)		
(mg/kg)	Day 1	Day 8	Day 14	Day 1	Day 8	Day 14	Day 1	Day 8	Day 14
50	5	3	1	961	353	39.2	11700	4170	343
100	8	8	1	713	422	30.3	13200	6900	325
250	5	3	1	902	445	41.3	13900	6430	471

出典：4.2.3.5.4-2　Appendix 12　Table 1

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、C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

雌雄幼若ラット（18 例／性／群）に投与後、1 時点につき 3 例／性／群のラットより採血した。

各パラメータの平均値を示した。

（11）幼若ラットを用いた maralixibat の反復強制経口投与用量設定及び 43 日間回復試験における TK

：添付資料番号 4.2.3.5.4-3（評価）

幼若 Sprague Dawley ラットを用いた 43 日間強制経口投与毒性試験の一環として TK を評価した。雌雄幼若ラット（18 例／性／群）に maralixibat を雄ラットでは 25、50、100 又は 200 mg/kg/日の用量で、雌ラットでは 125、250、500 又は 1000 mg/kg/日の用量で、生後 21～63 日に強制経口投与した。生後 21 及び 56 日に血漿中濃度を測定した。

TK パラメータの要約を表 2.6.4.3-16 に示す。雄ラットでは、生後 21 日と比較して生後 56 日の C_{max} 及び AUC_{24} 値は低かったが、雌ラットでは、生後 21 日と比較して生後 56 日の C_{max} 及び AUC_{24} は同程度又は高かった。反復投与後の C_{max} 及び AUC_{24} に雄ラットでは蓄積は認められなかった（蓄積係数 0.22～0.93）が、より高用量を投与した雌ラットでは若干の蓄積（蓄積係数 1.6～1.8）が認められた。

表 2.6.4.3-16　幼若 Sprague Dawley ラットに maralixibat を強制経口投与したときの TK パラメータ

Dose		t_{max} (hr)		C_{max} (ng/mL)		AUC_{24} (ng·hr/mL)	
(mg/kg)	Sex	PND 21	PND 56	PND 21	PND 56	PND 21	PND 56
25	Male	5	-	4.27	-	51.4	-
50	Male	5	3	52.2	6.86	202	43.8
100	Male	1	3	21.1	14.0	151	140
125	Female	3	-	63.6	-	321	-
200	Male	3	5	23.7	13.0	280	133
250	Female	5	3	30.4	176	265	413
500	Female	3	8	50.4	76.1	566	939
1000	Female	1	3	258	370	1400	2570

出典：4.2.3.5.4-3　Appendix R　Table 6 及び Table 7
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、C_{max}：最高血漿中濃度、PND：生後、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
PND：生後の経過日を示す。
雌雄幼若ラット（18 例／性／群）に投与後、1 時点につき 3 例／性／群のマウスより採血した。

（12）ラットを用いた maralixibat の混餌投与による胚・胎児発生毒性試験における TK

：添付資料番号 4.2.3.5.2-1（評価）、-2（評価）

Sprague Dawley ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験の一環として TK を測定した。

妊娠雌ラット（8 例／群）に、[redacted] 試験（4.2.3.5.2-2）では maralixibat を 50、250 又は 1000 mg/kg/日の用量で、[redacted] 試験（4.2.3.5.2-1）では 250、750 又は 2000 mg/kg/日の用量で、妊娠 6～17 日に混餌投与し、妊娠 7 及び 17 日に血漿中濃度を測定した。

TK パラメータの要約を表 2.6.4.3-17 に示す。妊娠ラットにおける絶対的バイオアベイラビリティはすべての用量及び評価日において 0.3%未満と非常に低かった。[redacted] 試験において、妊娠 7 及び 17 日における C_{max} の増加は用量比を下回り、AUC_{24} の増加は妊娠 7 日では用量比を下回り、妊娠 17 日では 50、250 及び 1000 mg/kg/日の用量で、用量に比例して増加した。[redacted] 試験において、GD 7 の C_{max} 及び AUC_{24} は、250 及び 750 mg/kg/日の用量では用量に比例して増加したが、2000 mg/kg/日の用量では用量比を下回った。妊娠 17 日における C_{max} 及び AUC_{24} は用量に比例して増加した。

表 2.6.4.3-17　Sprague Dawley 妊娠雌ラットに maralixibat を混餌経口投与したときの TK パラメータ

Report Number	Dose (mg/kg)	t_{max} (hr)[1]		C_{max} (ng/mL)		AUC_{24} (ng·hr/mL)		BA^2 (%)	
		GD 7	GD 17	GD 7	GD 17	GD 7	GD 17	GD 7	GD 17
[redacted]	50	24	6	6.42	14.0	107	169/ 154 [3]	0.157	0.247/ 0.225 [3]
	250	18	6	8.97	23.8	182	459	0.0533	0.134
	1000	24	12	68.7	169	709	2020	0.0519	0.148
[redacted]	250	18	12	7.34	8.15	138	123	0.0404	0.0360
	750	6	6	35.6	23.9	388	371	0.0379	0.0362
	2000	6/24 [3]	12	852/ 18.0 [3]	59.2	5400/ 371 [3]	1270	0.198/ 0.0136 [3]	0.0465

出典：4.2.3.5.2-1　Table 2 及び 4.2.3.5.2-2　Table 2
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、BA：バイオアベイラビリティ、C_{max}：最高血漿中濃度、GD：妊娠後日数、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
妊娠雌ラット（8 例／群）に投与後、1 時点につき 4 例のラットより採血した。
GD は妊娠後の経過日を示す。
[1] 各投与後 6、12、18 及び 24 時間の試料は、それぞれ 12:00、18:00、24:00 及び 06:00 に採取した。
[2] バイオアベイラビリティは maralixibat 3mg/kg を静脈内投与後の AUC_{24}（4100 ng·hr/mL）を用いて算出した（4.2.2.2-11 Table 2）
[3] 統計学的に異常値と評価された外れ値を含めた平均値及び除外した平均値を示した（外れ値を含む平均値/外れ値を除外した平均値）。

2.6.4.3.3.3 ウサギ

以下の試験では、ウサギに maralixibat を 3 mg/kg の用量で静脈内投与したときの AUC_{24}（19600 ng· hr/mL）を用いて絶対的バイオアベイラビリティを算出した（4.2.2.2-12）。

（1）ウサギを用いた maralixibat の経口投与による胚・胎児発生に関する用量設定試験における TK

：添付資料番号 4.2.3.5.2-3（参考）

妊娠 New Zealand White ウサギを用いた胚･胎児発生毒性試験の一環として TK を評価した。妊娠雌 New Zealand White ウサギ（6 例／群）に maralixibat を 50、125、250 又は 500 mg/kg/日の用量で妊娠 7～18 日に強制経口投与し、妊娠 7 及び 18 日に血漿中濃度を測定した。

500 mg/kg 群のウサギは妊娠 18 日まで生存しなかったため、妊娠 18 日の血漿中濃度は測定していない。妊娠雌ウサギにおける maralixibat の絶対的バイオアベイラビリティは 0.1%未満であった。50～500 mg/kg/日の用量範囲において、妊娠 7 日の血漿中濃度のほぼすべてが LOQ（1 ng/mL）未満であったため、用量比例性を評価することはできなかった。50、125 及び 250 mg/kg/日を投与したときの妊娠 18 日における C_{max} はそれぞれ 78.0、48.6 及び 24.5 ng/mL であった。50、125 及び 250 mg/kg/日を投与したときの GD 18 における AUC_{24} はそれぞれ 212、316 及び 300 ng· hr/mL であり、AUC_{24} の増加は用量比を下回った。

（2）ウサギを用いた maralixibat の経口投与による胚・胎児発生に関する試験における TK
：添付資料番号 4.2.3.5.2-4（評価）

妊娠 New Zealand White ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験の一環として TK を評価した。妊娠雌 New Zealand White ウサギ（6 例／群）に maralixibat を 25、100 又は 250 mg/kg の用量で妊娠 7～18 日に強制経口投与し、妊娠 7 及び 18 日に血漿中濃度を測定した。

Maralixibat の絶対的バイオアベイラビリティはすべての用量範囲及び検体採取日で 0.1%未満であり、極めて低かった。25 及び 100 mg/kg/日の妊娠 7 日の血漿中濃度のほぼすべてが LOQ（1 ng/mL）未満であり、用量比例性を評価することはできなかった。
また、25 mg/kg/日群では、妊娠 18 日においても血漿中濃度の大部分が LOQ 未満となった。妊娠 7 日に maralixibat 250 mg/kg/日を経口投与したときの C_{max} は 4.02 ng/mL、AUC_{24} は 21.1 ng·hr/mL と極めて低かった。妊娠 18 日において 100 及び 250 mg/kg/ 日を投与したときの C_{max} はそれぞれ 6.19 及び 62.7 ng/mL、AUC_{24} は、それぞれ 51.5 及び 766 ng·hr/mL であった。概して、GD 18 の C_{max} 及び AUC_{24} は妊娠 7 日のそれよりも大きかった

2.6.4.3.3.4 イヌ

以下の試験では、イヌに maralixibat を 3 mg/kg の用量で静脈内投与したときの AUC_{24}（9510 ng· hr/mL）を用いて絶対的バイオアベイラビリティを算出した（4.2.2.3-5）。

（1）イヌを用いた maralixibat の 2 週間反復カプセル経口投与毒性試験における TK
：添付資料番号 4.2.3.2-22（参考）

イヌを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験の一環として TK を評価した。雌雄イヌ（4 例／性／群）に maralixibat を 1、4、12 又は 30 mg/kg/日の用量で経口カプセルを用いて 14 日間投与し、Day 1 及び 13 に血漿中濃度を測定した。

Maralixibat を投与後の血漿中濃度に明らかな性差は認められなかった。イヌに maralixibat を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 0.2%未満であった。1 及び 4 mg/kg/日群では、Day 1 及び 13 における血漿中濃度の大部分が LOQ（2.38 ng/mL）未満であった。12 mg/kg/日群では、Day 1 及び 13 の投与後 5 時間以降の血漿検体の大部分は LOQ 未満であった。12 mg/kg/日では、Day 1 及び 13 の C_{max} はそれぞれ 7.56 及び 19.5 ng/mL、AUC_{24} はそれぞれ 20.2 及び 46.8 ng· hr/mL であった。30 mg/kg/日群でも、Day 1 の投与後 5 時間以降の血漿検体の大部分はでは LOQ 未満であった。30 mg/kg/日では、Day 1 及び 13 の C_{max} はそれぞれ 12.1 及び 46.1 ng/mL、AUC_{24} はそれぞれ 37.0 及び 113 ng· hr/mL であった。概して、C_{max} 及び AUC は、12 及び 30 mg/kg/日の用量で用量にほぼ比例して増加した。C_{max} 及び AUC は、12 及び 30 mg/kg/日群のいずれにおいても Day 1 と比較して Day 13 の方が高かった。

（2）イヌを用いた maralixibat の 4 週間反復カプセル経口投与毒性試験における TK
：添付資料番号 4.2.3.2-23（評価）

イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験の一環として TK を評価した。雌雄イヌ（4 例／性／群）に maralixibat を 5、15 又は 50 mg/kg/日の用量で経口カプセルを用いて投与し、Day 1 及び 22 に血漿中濃度を測定した。

Maralixibat の血漿中濃度に明らかな性差は認められなかった。イヌに maralixibat を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、すべての用量範囲及び検体採取日で 0.2%未満であった。5 及び 15 mg/kg/日群では、Day 1 及び 22 の血漿中濃度の大部分が LOQ（4.75 ng/mL）未満であったため、用量比例性は評価できなかった。50 mg/kg/日群では、Day 1 及び 22 の C_{max} はそれぞれ 36.8 及び 62.4 ng/mL、AUC_{24} はそれぞれ 100 及び 265 ng· hr/mL であった。

（3）イヌに maralixibat を反復経口投与したときの[^{14}C]maralixibat の吸収

：添付資料番号 4.2.2.2-17（参考）

雌雄イヌ（3 例／性／群）に、maralixibat を 20 又は 100 mg/kg/日の用量で、Day 1～27 まで強制経口投与し、Day 28 に[^{14}C]maralixibat 50 mg/kg を強制経口投与し、放射能の血漿中濃度推移を測定した。

非標識 maralixibat を 20mg/kg/日の用量で 28 日間経口投与後に、[^{14}C]maralixibat 50 mg/kg を投与したときの血漿中放射能の C_{max} は、雄イヌで 74.9 ng eq./mL、雌イヌで 102 ng eq./mL であった。非標識 maralixibat を 100 mg/kg/日の用量で 28 日間経口投与後に[^{14}C]maralixibat を投与したとき、maralixibat の C_{max} は雄イヌで 123 ng eq./mL、雌イヌで 60.9 ng eq./mL であった。[^{14}C]maralixibat を経口投与後に高い頻度で嘔吐が発現したため、動態評価の正確性は低いと考えられる。

（4）イヌを用いた maralixibat の 4 週間反復カプセル経口投与毒性試験における TK

：添付資料番号 4.2.3.2-24（評価）

イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験の一環として TK を評価した。雌雄イヌ（4 例／性／群）に maralixibat を 100、300 又は 600 mg/kg/日の用量でカプセルを用いて強制経口投与し、Day 1 及び 24 に血漿中濃度を測定した。600 mg/kg/日群では連日の嘔吐がみられたため、Day 11 以降試験から除外した。血漿中濃度に認められた大きなばらつきは、投与後の嘔吐がその一因と考えられた。

Maralixibat の血漿中濃度には概して明らかな性差は認められなかった。TK パラメータの要約を表 2.6.4.3-18 に示す。Maralixibat を経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティは 0.2%未満であった。C_{max} 及び AUC はいずれも用量の増加に伴って増加したが、すべての投与群で嘔吐が認められ、個体間の血漿中濃度に大きなばらつきが認められたこと、及び 600 mg/kg/日群では試験期間の早期に安楽殺したことから、用量比例性は評価できなかった。

表 2.6.4.3-18　雌雄イヌに maralixibat を 4 週間反復経口投与したときの TK パラメータ

Dose	t_{max} (hr)		C_{max} (ng/mL)		AUC_{24} (ng·hr/mL)		BA [1] (%)	
(mg/kg)	Day 1	Day 24	Day 1	Day 24	Day 1	Day 24	Day 1	Day 24
100	1.25	1.75	68.8	192	160	437	0.0505	0.138
300	1.75	1.75	151	400	344	1190	0.0362	0.125
600 [2]	1.38	-	163	-	391	-	0.0206	-

出典：4.2.3.2-24　Appendix 8　Table 2
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、BA：バイオアベイラビリティ、C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
4 例の平均値を示した。
[1] バイオアベイラビリティは maralixibat 3mg/kg を静脈内投与後の AUC_{24}（9510 ng·hr/mL）を用いて算出した（4.2.2.3-5 Table 3）
[2] 600 mg/kg 群は投与後の連日の嘔吐のため、Day 11 以降評価対象から除外した。

（5）イヌを用いた maralixibat の 13 週間反復カプセル経口投与毒性試験における TK

：添付資料番号 4.2.3.2-25（評価）

イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験の一環として TK を評価した。雌雄イヌ（4 例／性／群）に maralixibat を 5、20 又は 100 mg/kg/日の用量でカプセル剤として 13 週間経口投与し、Day 1 及び 91 に血漿中濃度を測定した。

Maralixibat の血漿中濃度に明らかな性差は認められなかった。Maralixibat を経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティは 0.2%未満であった。5 mg/kg/日群では、Day 1 及び 91 における血漿検体の大部分が LOQ 未満（5 ng/mL）であった。20 mg/kg/日群では、Day 1 及び 91 の C_{max} はそれぞれ 25.1 及び 23.8 ng/mL、AUC_{24} はそれぞれ 72.6 及び 50.8 ng· hr/mL であった。Day 1 及び 91 における 5 又は 20 mg/kg/日群の C_{max} 及び AUC_{24} に明らかな差は認められなかった。100 mg/kg/日では、Day 1 及び 91 の C_{max} はそれぞれ 90.7 及び 140 ng/mL、AUC_{24} はそれぞれ 239 及び 503 ng· hr/mL であった。100 mg/kg/日群では、Day 91 の AUC_{24} は Day 1 の約 2 倍であったことから、高用量で多少蓄積した可能性が示唆される。

（6）イヌを用いた maralixibat の 6 ヵ月間／1 年間反復カプセル経口投与及び 4 週間／8 週間回復試験における TK

：添付資料番号 4.2.3.2-26（評価）

イヌを用いた 6 ヵ月間／1 年間反復カプセル経口投与及び 4 週間／8 週間回復試験の一環として TK を評価した。雌雄イヌに maralixibat を 1、5、20 又は 100 mg/kg/日の用量で、1 年間強制経口投与し、Day 1 及び 176（8 例／性／群）並びに Day 358（4 例／性／群）に血漿中濃度を測定した。

Maralixibat の TK パラメータの要約を表 2.6.4.3-19 に示す。イヌに maralixibat を経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティは 0.5%未満であった。概して、C_{max} 及び AUC_{24} は用量に従って増加した。また、C_{max} 及び AUC_{24} は投与期間の経過に伴って上昇したが、Day 176 及び 358 では概ね同程度であった。C_{max} 及び AUC_{24} は、Day 1 では用量比を下回って増加したが、Day 176 及び 358 では用量に比例したあるいは用量比を上回る増加を示した。

表 2.6.4.3-19　雌雄イヌに maralixibat を 1 年間強制経口投与したときの TK パラメータ

Dose	t_{max} (hr)			C_{max} (ng/mL)			AUC_{24} (ng·hr/mL)			BA [1] (%)		
(mg/kg)	Day 1	Day 176	Day 358	Day 1	Day 176	Day 358	Day 1	Day 176	Day 358	Day 1	Day 176	Day 358
1	1.25/ 1.13[2]	1.13	1.88	5.73/ 0.903[2,3]	6.87	1.98 [3]	14.7/ 2.61 [2]	8.04	4.80	0.464/ 0.0823[2]	0.254	0.151
5	2.31/ 2.13[2]	1.75	1.38	13.8/ 2.55[2,3]	3.37[3]	2.97 [3]	35.2/ 6.90 [2]	8.20	13.5/ 13.6[2]	0.222/ 0.0435[2]	0.0517	0.0852/ 0.0858[2]
20	2.06	1.75	1.75	5.84	20.2	18.5	21.5	55.4	57.7	0.0339	0.0874	0.0910
100	1.47	1.69	1.94	10.2	113	87.9	51.5	455	342	0.0162	0.144	0.108

出典：4.2.3.2-26　Appendix 12　Table 2 及び Table 3

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、BA：バイオアベイラビリティ、C_{max}：最高血漿中濃度、LOQ：定量限界、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

雌雄合算平均値を示した〔Day 176 : 8 例／性（100 mg/kg 群 : 16 例／性）、Day 358 : 4 例／性（100 mg/kg 群 : 8 例／性）〕。

[1] バイオアベイラビリティは maralixibat 3mg/kg を静脈内投与後の AUC_{24}（9510 ng·hr/mL）を用いて算出した（4.2.2.3-5　Table 3）

[2] 統計学的に異常値と評価された外れ値を含めた平均値及び除外した平均値を示した（外れ値を含む平均値/外れ値を除外した平均値）。

[3] 検出限界未満（5 ng/mL／試料 100 µL）。

2.6.4.3.4 吸収の要約

Caco-2 を用いた maralixibat の吸収方向への膜透過性は非透過性マーカーである FITC－デキストランと同程度と非常に低かった。

マウス、ラット、ウサギ及びイヌに maralixibat を単回又は反復経口投与したときの C_{max} 及び AUC は極めて低かった。Maralixibat を単回又は反復投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、新生児期のラット（17%）を除き、いずれの動物種においても 1%未満であった。Maralixibat の FPE をラット及びイヌで検討した結果、ラットにおける FPE は 7.88%であったことから、maralixibat の絶対的バイオアベイラビリティが低い要因は FPE ではない可能性が示唆された。一方、イヌにおける FPE は 79.2%であり、代謝や胆汁中排泄が maralixibat の絶対的バイオアベイラビリティの低下に寄与する可能性が考えられた。

全身曝露量の指標である C_{max} 及び AUC はいずれの試験でも低く、一部の試験では血漿中濃度はすべての時点又はほとんどの時点で LOQ 未満であり、特に低用量で顕著であった。単回経口投与後の門脈及び末梢血曝露量を検討した試験では、maralixibat の濃度は末梢血漿中に比べ門脈血漿中が高かったが、全身曝露量が非常に低いため、この差は無視できる程度と考えられる。

反復投与毒性試験では、maralixibat の C_{max} 及び AUC は概ね用量の増加に伴って増加した。用量比例性は曝露量に伴って変動し、C_{max} 及び AUC_{24} はほとんどの場合用量に比例した増加又は用量比を下回る増加を示した。低用量では測定した血漿中濃度の大部分が LOQ 未満であったため、多くの試験で用量比例性を評価することができなかった。Maralixibat を 1 日 1 回反復投与した一部の試験（マウス：[redacted] 試験、[redacted] 試験及び [redacted] 試験、ラット：[redacted] 試験、[redacted] 試験、[redacted] 試験及び [redacted] 試験）において、血漿中の maralixibat の C_{max} 又は AUC_{24} の蓄積係数が算出されたが、総じて蓄積は低いと考えられた〔2.6.4.3.3.1（3）、2.6.4.3.3.1（8）、2.6.4.3.3.2（6）、2.6.4.3.3.2（7）、2.6.4.3.3.2（10）及び 2.6.4.3.3.2（11）〕。ごくわずかに吸収される maralixibat の血漿中濃度は非常に大きなばらつきを示したため、蓄積係数について十分な評価は困難と考えられた。C_{max} 及び AUC は、ラット及びイヌともに絶食下投与及び飽食下投与で同程度

であり、maralixibat の吸収に対する摂餌の影響はないと考えられた。大部分の試験において、いずれの種においても maralixibat を経口投与後の吸収及び全身曝露に明らかな性差は認められなかった。マウスを用いた 3 試験（[redacted]試験、[redacted]試験及び[redacted]試験）では、同用量を投与した雌マウスの C_{max} 及び AUC_{24} は雄マウスよりも高かった〔2.6.4.3.3.1（3）及び 2.6.4.3.3.1（8）〕。ラットを用いた 1 試験では、全身曝露に関して一貫性のない性差が確認された（[redacted]試験、2.6.4.3.3.2（6））。

全体として、maralixibat を経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティ及び全身曝露が極めて低かったことから明らかなように、maralixibat の吸収はごくわずかであることが示された。ラット及びイヌでは摂餌の影響は認められず、maralixibat を経口投与後の全身曝露及び吸収に明らかな性差は認められなかった。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 組織分布

2.6.4.4.1.1 ラット

（1）Sprague Dawley ラットに[^{3}H]maralixibat 5mg/kg を経口投与後の組織中放射能濃度

：添付資料番号 4.2.2.2-8（評価）

Sprague Dawley ラットを用いたマスバランス試験において、[^{3}H]maralixibat を 5 mg/kg を強制経口投与したときの消化管組織（胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸）への分布を検討した（3 例／性／群）。[^{3}H]maralixibat 投与後 168 時間後の組織中の総放射能量を LSC を用いて測定した。放射能濃度を表 2.6.4.4-1 に示した。最も高い放射能は雌雄とも回腸に認められ、いずれの組織でも放射濃度は極めて低かった。組織中の放射能濃度は雌ラットよりも雄ラットの方が高かった。ただし、雌の 1 例は組織への糞便の混入の可能性があったため、平均値の算出から除外した。

表 2.6.4.4-1　雌雄ラットに[^{3}H]maralixibat 5mg/kg を経口投与後 168 時間における消化管組織中放射能濃度

	Stomach	Duodenum	Jejunum	Ileum	Colon
Sex	Concentration (ng eq./g)				
Male	10.8	3.62	9.44	81.6	15.1
Female	5.86	< LOD	< LOD	9.54	< LOD

出典：4.2.2.2-8　Table 7

eq.：equivalent、LOD：検出限界（<1.36 ng eq./g）。

3 例の平均値を示した。

雌の 1 例は組織への糞便の混入の可能性があったため、平均値の算出から除外した。

（2）Long Evans ラットに[^{14}C]maralixibat 5mg/kg を経口投与後の組織中放射能濃度

：添付資料番号 4.2.2.2-7（評価）

雄 Long Evans ラット（30 例）に[^{14}C]maralixibat を 5 mg/kg の用量で強制経口投与し、組織中放射能濃度を LSC により測定した（表 2.6.4.4-2）。放射能は消化管（小腸、胃、盲腸、結腸）で最も高濃度であった。その他の組織では、投与後 0.5 時間の肝臓及び膵臓にそれぞれ 447 ng eq./g 及び 633 ng eq./g の、顕著な放射能の分布が認められたものの、投与後 1 時間以降顕著に減少した。投与後 0.5～1 時間における組織／血漿中放射能濃度比は、評価したほと

んどの組織で 1 以上であった。組織／血漿比は、胃及び小腸が最も高く、次いで盲腸及び結腸の順であった。以上の結果より、[^{14}C]maralixibat を経口投与後の放射能の分布は主に消化管に限定され、消化管以外の組織への分布は極めてわずかであることが示された。

表 2.6.4.4-2　ラットに[^{14}C]maralixibat 5mg/kg を経口投与後の消化管組織中放射能濃度及び組織中濃度／血漿中濃度比

	Time (hour)									
	0.5	1	4	8	12	24	48	72	96	168
Tissues	Concentration (ng eq./g)									
Small intestine	19600	14500	20400	318	212	110	34.1	13.0	10.3	11.1
Stomach	14500	24400	6250	194	202	66.1	10.0	6.73	5.49	2.55
Cecum	79.2	74.9	2740	13800	852	79.1	10.5	5.56	1.73	2.33
Colon	134	24.9	407	4420	594	79.1	9.60	7.19	7.90	3.89
	Tissue:plasma ratio									
Small intestine	5070	6120	6160	-	-	-	-	-	-	-
Stomach	3910	9990	1510	-	-	-	-	-	-	-
Cecum	22.9	25.5	715	-	-	-	-	-	-	-
Colon	42.2	12.6	102	-	-	-	-	-	-	-

出典：4.2.2.2-7　Table 2～4 及び Table 7
eq：equivalent
組織／血漿中濃度比は[^{14}C]maralixibat 投与後 0.5、1 及び 4 時間について示した。
3 例／時点の平均値を示した。

2.6.4.4.1.2 イヌに[^{3}H]maralixibat を経口投与後の消化管組織中放射能濃度

：添付資料番号 4.2.2.2-16（評価）

雌イヌ（3 例）を用いたマスバランス試験において、消化管組織中濃度を検討した。

[^{3}H]maralixibat を 7.5 mg/kg の用量で雌イヌに経口投与し、投与後 168 時間に胃、十二指腸、空腸、回腸及び結腸組織中の放射能濃度を測定した。

投与後 168 時間において最も組織中放射能濃度が高い組織は胃（21.4 ng eq./g）であり、次いで回腸（3.79 ng eq./g）、空腸（1.38 ng eq./g）の順であった。十二指腸及び結腸の濃度は測定したすべての検体で検出限界（4.20 ng eq./g）未満であった。

2.6.4.4.2 タンパク結合及び血球移行性

2.6.4.4.2.1 タンパク結合

：添付資料番号 4.2.2.3-1（参考）

Maralixibat の血漿タンパク結合率を超遠心法により検討した。各種動物の血漿に[^{14}C]maralixibat を 0.250、2.50 及び 25.0 µg/mL の濃度となるよう添加し、遠心前の放射能量及び遠心後の上清中放射能濃度より結合率を算出した（[redacted] 試験）。血漿タンパク結合率は、検討したすべての動物種（マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、カニクイザル及びヒト）で 84.2%～97.3%であり、濃度依存性は認められなかった（表 2.6.4.4-3）。ヒト血清アルブミン及び α1-酸性糖タンパク質との結合率は、検討した濃度範囲（0.250～25.0 µg/mL）でそれぞれ 97.8%～98.5%及び 96.2%～99.3%であり、濃度依存性は認められなかった。

表 2.6.4.4-3　ヒト及び動物における血漿タンパク結合率（in vitro）

	% Bound		
Species	0.250 µg/mL	2.50 µg/mL	25.0 µg/mL
Mouse [1]	95.9	97.3	96.0
Rat	90.4	89.6	86.8
Guinea pig	88.7	90.8	91.6
Rabbit	84.2	90.6	91.6
Dog	92.4	91.3	91.5
Monkey [1]	90.3	92.3	92.5
Human	90.6	91.2	90.2

出典：4.2.2.3-1　Table 1
0.0250 µg/mL の maralixibat 濃度についても評価したが、非結合型画分の測定値の信頼性が低く、結果を示していない。
2 例の平均値を示した。
[1] 凍結血漿を用いて評価した（試験結果への凍結の影響はないことを確認した）。

2.6.4.4.2.2 血球移行性

（1）In vitro 血球移行

：添付資料番号 4.2.2.3-2（参考）

ラット、イヌ及びヒトにおける[^{14}C]maralixibat の血球移行率を、0.0250、0.250、2.50 又は 25.0 µg/mL の濃度で評価した（表 2.6.4.4-4）。イヌ及びヒトでは 25.0 µg/mL で、ラットでは 2.50 µg/mL 以上の濃度で血球移行率の減少が認められたことから血球移行の飽和が起きていると考えられた。

表 2.6.4.4-4　ヒト及び動物における maralixibat の血球移行率（in vitro）

	% in RBCs			
Species	0.0250 µg/mL	0.250 µg/mL	2.50 µg/mL	25.0 µg/mL
Rat [1]	30.4	42.6	25.8	19.6
Dog [1]	37.9	34.5	36.2	22.4
Human [1]	41.4	42.5	43.7	33.2
Human [2]	44.5	44.5	41.1	36.9

出典：4.2.2.3-2　Table 1 及び Table 2
RBC：赤血球
[^{14}C]maralixibat は 37°C の血液中で、ラット、イヌでは 2 時間まで、ヒトでは 2～4 時間安定であった。
3 例の平均値を示した。
[1] インキュベーション（37°C）直後に測定した。
[2] 2 時間のインキュベーション（37°C）後に測定した。

（2）各種動物に投与後の血液中における血球移行

：添付資料番号 4.2.2.2-14（参考）、4.2.2.3-3（参考）、-4（参考）、-5（参考）、-6（参考）、-7（参考）

[^{14}C]Maralixibat 又は[^{3}H]maralixibat をマウス（4.2.2.3-3）に単回経口投与並びにラット（4.2.2.3-4）及びイヌ（4.2.2.3-5）に単回静脈内投与後の、赤血球及び血漿中放射能濃度から血球移行性を評価した。放射能濃度は、採取した組織をオキシダイザーで処理した後に LSC で測定した。いずれの試験においても放射能の赤血球／血漿中濃度比は 1 未満であった。

赤血球中の放射能濃度を測定した [redacted] 試験（マウス、4.2.2.3-6）、[redacted] 試験（ウサギ、4.2.2.3-7）及び [redacted] 試験（イヌ、4.2.2.2-14）では、ほとんどの検体で赤血球中

濃度が LOQ 未満であった。以上の結果から、maralixibat に由来する成分は赤血球中へはほとんど移行しないことが示された。

（3）ヒト肝ミクロソームにおけるタンパク結合

：添付資料番号 4.2.2.3-8（参考）

ヒト肝ミクロソームにおける maralixibat のタンパク結合率を平衡透析法により評価した。

ヒト肝ミクロソーム懸濁液に、maralixibat を 0.3、3 及び 20 μM となるよう添加し、37°C で 6 時間インキュベートした。Maralixibat の肝ミクロソームタンパクとの結合は 86.9%～99.9%の範囲であった。Maralixibat の結合はタンパク濃度に応じて変化し、高タンパク濃度では非結合型分率は低下した（表 2.6.4.4-5）。Maralixibat の非結合型分率は maralixibat 濃度に対して、ほとんど濃度依存性を示さなかった。

表 2.6.4.4-5　肝ミクロソーム中における maralixibat の非結合型分率

	Concentration of maralixibat（μM）		
	0.3	3	20
Microsome concentration	unbound fraction		
0.025 mg/mL	0.0602 ± 0.0162	0.131 ± 0.019	0.0521 ± 0.0159
0.1 mg/mL	0.0146 ± 0.0016	0.0215 ± 0.0048	0.0220 ± 0.0051
1 mg/mL	0.00120 ± 0.00007	0.00301 ± 0.00015	0.0027 ± 0.0005

出典：4.2.2.3-8　Table 1
3 例の平均値±標準偏差を示した。

2.6.4.4.3 分布容積

添付資料番号：4.2.2.2-3（参考）、-11（参考）、
4.2.2.3-5（参考）、-9（参考）、-10（参考）

マウス、ラット、モルモット、イヌ及びサルに maralixibat を静脈内投与投与後の V_{ss} 及び終末相における分布容積（V_z）を表 2.6.4.4-6 に示す。マウス及びイヌにおける見かけの V_{ss} は総体液量及び総細胞外水分量と同程度であり、maralixibat の組織移行性は高くないことが示唆された。ラット及びサルにおける見かけの V_{ss} 及び V_z は総細胞外水分量よりやや高かった。モルモットにおいても同様の結果が報告されている。

表 2.6.4.4-6　Maralixibat を各種動物に静脈内投与したときの分布容積

Species	Dose (mg/kg)	Method of Administration	Volume of Distribution (L/kg)	Report Number	添付資料番号
Mouse	3	IV bolus	V_{ss}=0.622	[redacted]	4.2.2.2-3
Rat	3	IV bolus	V_{ss}=0.399 (M), 1.06 (F)		4.2.2.2-11
Guinea pig	3	IV bolus	V_{ss}=0.236		4.2.2.3-10
Dog	3	IV bolus	V_{ss}=0.262 (M), 0.251 (F)		4.2.2.3-5
Monkey	0.5	IV bolus	V_{ss}=0.599, V_z=2.95		4.2.2.3-9
Monkey	3	IV bolus	V_{ss}=0.296, V_z=1.80		4.2.2.3-9

出典：Davies and Morris 1993[1]（総体液量及び総細胞外水分量）
F：雌、IV：静脈内、M：雄、V_{ss}：定常状態における分布容積、V_z：終末相における分布容積
マウス：総体液量=0.725 L/kg、ラット：総細胞外水分量= 0.2968 L/kg、イヌ：総細胞外水分量=0.276 L/kg 及びサル：総細胞外水分量=0.208 L/kg。モルモット：総細胞外水分量は Davies and Morris 1993 に記載されていない。

2.6.4.4.4 分布の要約

ラット及びイヌを用いた in vivo 試験の結果から、maralixibat の分布は主に消化管に限定されると考えられた。この結果は、maralixibat の経口投与後の吸収が限定的であることと一致するものであった。各種動物における in vitro 血漿タンパク結合率は 84.2%～97.3%と高かった。In vitro 試験及び in vivo 試験の結果から、maralixibat の赤血球への分布は少ないことが示された（マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト）。Maralixibat を静脈内投与した後の見かけの V_{ss} 及び V_z は、ラット及びサルで総細胞外水分量よりも高かった。Maralixibat を経口投与したときの全身曝露量は低いため、組織移行はごくわずかと考えられる。

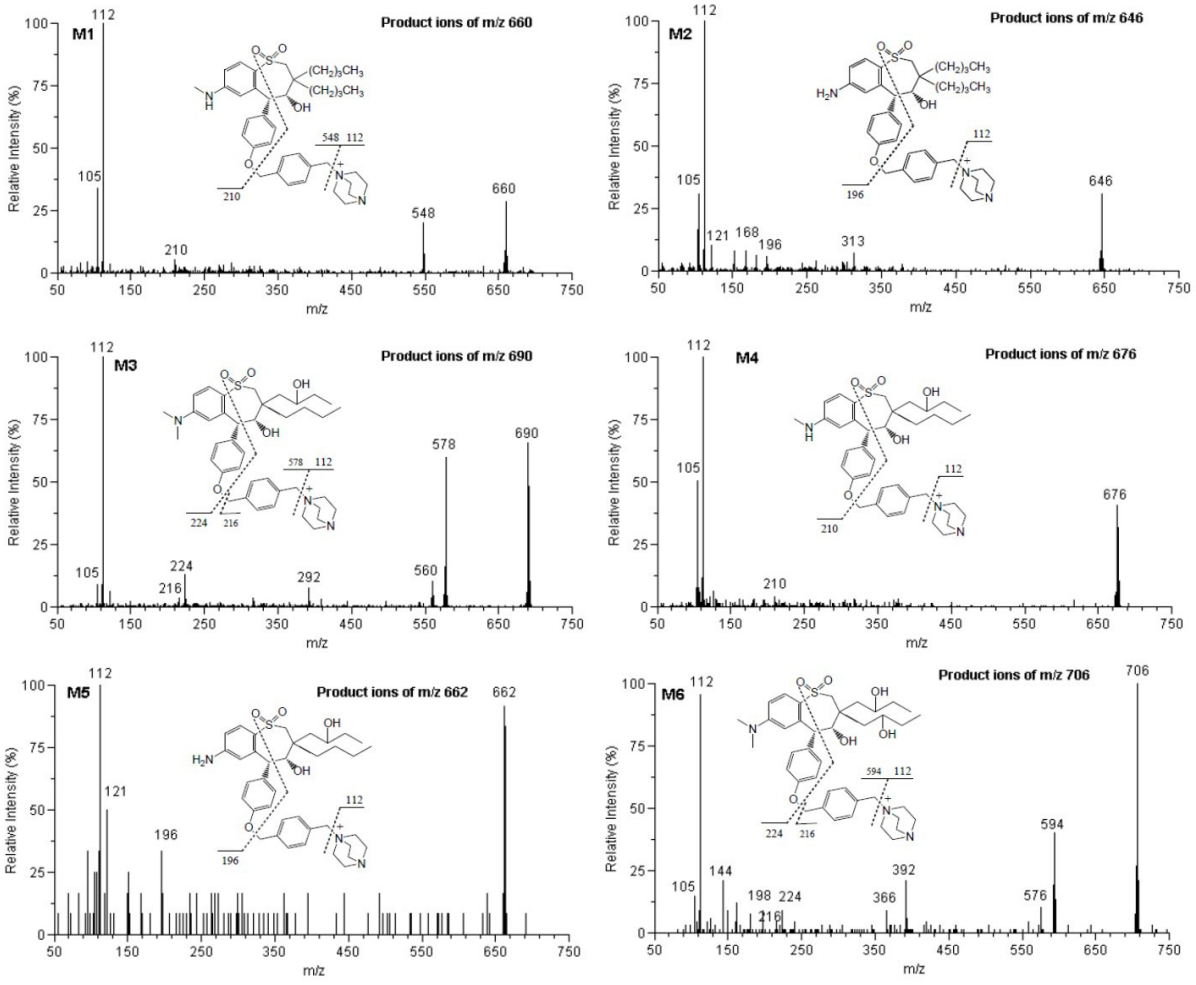
2.6.4.5 代謝（種間比較）

2.6.4.5.1 各種動物の肝ミクロソームにおける代謝物の化学構造

：添付資料番号 4.2.2.4-1（参考）

Maralixibat の肝ミクロソーム系を用いた in vitro 代謝試験の結果に基づき、代謝物の化学構造を質量分析計（MS）及び液体クロマトグラフィー核磁気共鳴（LC-NMR）解析により検討した（図 2.6.4.5-1）。

図 2.6.4.5-1　肝ミクロソーム中で生成した代謝物の構造解析



出典：4.2.2.4-1　Figure 4、5 及び 6

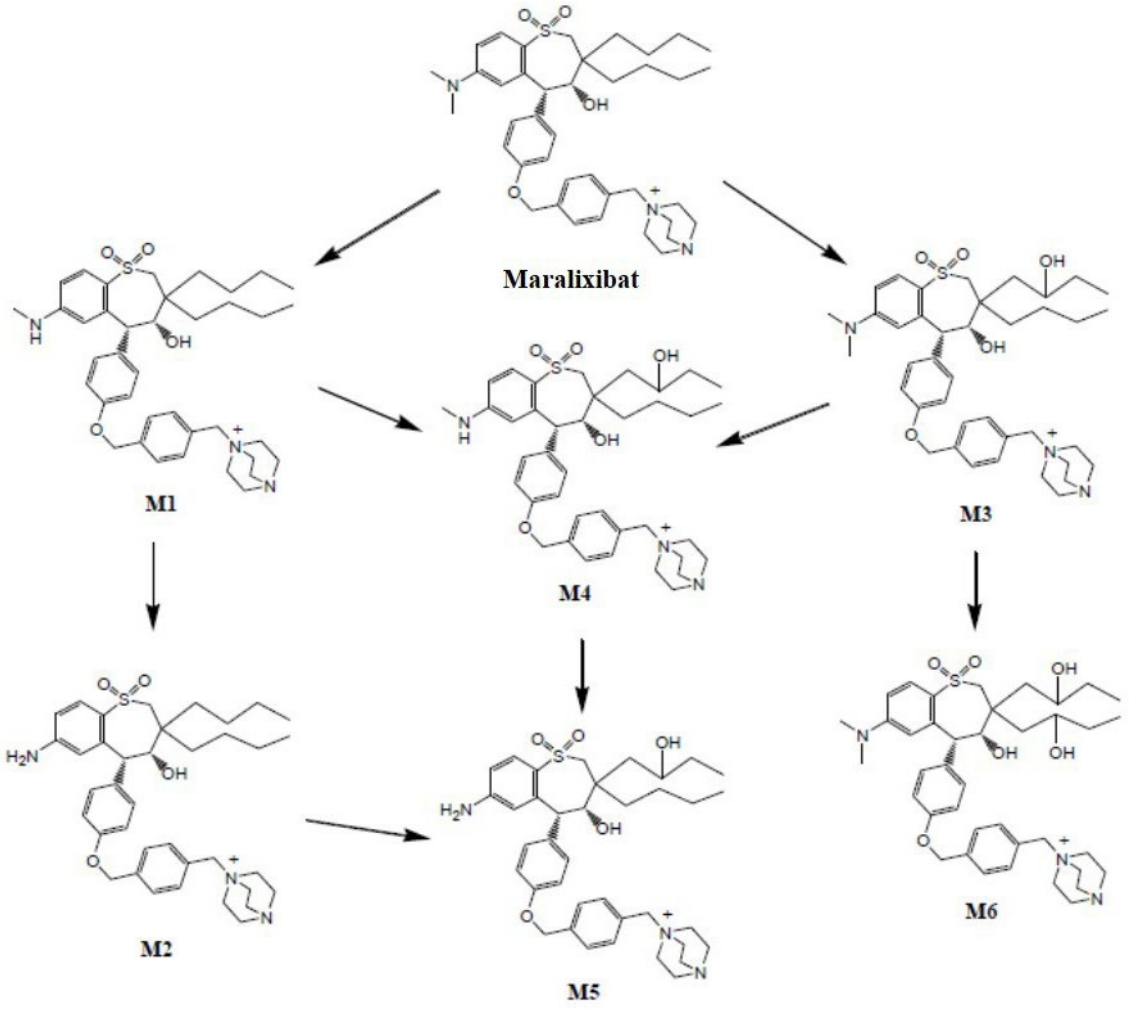
M1：Metabolite 1、M2：Metabolite 2、M3：Metabolite 3、M4：Metabolite 4、M5：Metabolite 5、M6：Metabolite 6

2.6.4.5.2 Maralixibat の In vitro における代謝経路の推定

：添付資料番号 4.2.2.4-1（参考）

肝ミクロソームにおける maralixibat の推定代謝経路を図 2.6.4.5-2 に示す。Maralixibat の in vitro 主代謝経路として、N-脱メチル化による M1 の生成、及び水酸化による M3 の生成の 2 経路が推定された。さらに、M4 は、M1 の水酸化又は M3 の N-脱メチル化により生成すると考えられた。M2 は M1 の N-脱メチル化により、M5 は、M2 の水酸化又は M4 の N-脱メチル化により生成すると考えられた。M6 は M3 の水酸化により生成すると推定された。

図 2.6.4.5-2　Maralixibat の推定代謝経路（in vitro）



出典：4.2.2.4-1　Figure 7

2.6.4.5.3 In vitro 肝ミクロソーム代謝試験

：添付資料番号 4.2.2.4-1（参考）

Maralixibat の代謝プロファイルを検討するため、ラット（雌雄）、イヌ（雄）、カニクイザル（雄）及びヒト（男性及び女性のプール）の肝ミクロソームを用いた in vitro 肝ミクロソーム代謝試験を実施した。[^{14}C]maralixibat（10 µg/mL）を肝ミクロソーム（1.0 mg/mL）に添加し NADPH 生成系とともに好気的条件下、37ºC で 60 分間インキュベートし、除タンパク後、遠心分離して試料を調整した。LSC により測定した放射能の抽出率はいずれも 90%以上

であった。代謝プロファイリング及び代謝物同定には放射能検出器を接続した高速液体クロマトグラフィ（HPLRC）、LC-MS/MS 及び LC-NMR を用いた。ラット、イヌ、カニクイザル及びヒト肝ミクロソームにおける、各代謝物の固有生成クリアランス及び maralixibat の固有代謝クリアランスを表 2.6.4.5-1 に示す。主な所見を以下に要約する（結果は 3 例の平均値±標準偏差で示した）。

- 雄ラット肝ミクロソームでは[^{14}C]maralixibat の 12.6±0.2%が代謝されたのに対し、雌ラットでは 2.4±0.4%が代謝されたのみであったことから、maralixibat の代謝には性差があると考えられた。雄ラットでは 4 種類、雌ラットでは 3 種類の代謝物が同定された。
- イヌ肝ミクロソームでは maralixibat の 20.6±0.4%が代謝された。少なくとも 7 種類の代謝物が同定された。
- カニクイザル肝ミクロソームでは maralixibat の 73.6±0.8%が代謝された。少なくとも 8 種類の代謝物が同定された。
- ヒト肝ミクロソームでは maralixibat の 69.4±1.6%が代謝され、少なくとも 8 種類の代謝物が同定された。
- 肝ミクロソームでの代謝物プロファイルは、ヒト及びカニクイザルは同様であったが、イヌ及びラット（雌雄）はヒト及びサルと異なっていた。
- LC-MS/MS 及び LC-NMR により 6 種類の代謝物が検出され、同定された。これらの代謝物には、maralixibat の N-脱メチル化体（M1 及び M2）及び水酸化体（M3 及び M6）、並びに M3 の N-脱メチル化体及び M2 の水酸化体（M4 及び M5）が含まれた。
- 肝ミクロソームでの代謝物プロファイルにおいて少なくとも 10 種類の代謝物が認められた。ヒト特異的代謝物は認められなかった。

表 2.6.4.5-1　各種動物の肝ミクロソームにおける maralixibat の代謝

Metabolite	R.T.(min)	Human	Rat		Dog	Monkey
			Male	Female	Male	Male
		Intrinsic Clearance (ng eq./min/mg protein)				
Parent	-	116 ± 3	21.1 ± 0.3	3.94 ± 0.69	34.3 ± 0.7	123 ± 1
		Formation rate ± SD (ng eq./min/mg protein)				
M1	24.8	24.0 ± 0.6	3.23 ± 0.33	2.51 ± 0.21	7.23 ± 0.18	30.8 ± 0.5
M2	23.1	11.8 ± 1.1	ND	ND	0.539 ± 0.079	20.9 ± 0.5
M3 [1]	10.7	27.8 ± 0.9	2.99 ± 0.25	ND	7.92 ± 0.44	5.83 ± 0.02
M3 [1]	11.4	ND	5.04 ± 0.08	0.683 ± 0.609	6.25 ± 0.13	8.47 ± 0.29
M3 [1]	12.3	8.62 ± 0.44	4.67 ± 0.11	0.594 ± 0.075	2.98 ± 0.06	7.80 ± 0.34
M4	8.5	10.3 ± 0.3	ND	ND	1.36 ± 0.20	13.0 ± 0.3
M5	6.5	8.25 ± 0.89	ND	ND	0.594 ± 0.515	9.08 ± 0.12
M6	3.8	7.50 ± 0.85	ND	ND	0.261 ± 0.452	7.52 ± 0.46

出典：4.2.2.4-1　Table1, Table 2 及び Table 3

eq.：equivalent、ND：検出されなかった、R.T：高速液体クロマトグラフィの保持時間

[1]　M3 はいずれも異性体である。

3 例の平均値±標準偏差を示した。

2.6.4.5.4 経口投与後の代謝（消化管及び肝臓における初回通過効果）

2.6.4.5.4.1 マウス

：**添付資料番号 4.2.2.3-3（参考）**

雌雄マウス（3 例／性／群）に[^{14}C]maralixibat を単回経口投与後、血漿、尿及び糞便試料を採取し、maralixibat の代謝及びマスバランスを検討した。放射能の主要な排泄経路は糞便への排泄であり、投与後 168 時間までの糞便中排泄率の平均値は 101%、尿中排泄率の平均値は 1.45%であった。

投与後 24 時間までの糞便抽出物を HPLRC 及び LC-MS/MS 解析した結果、糞便中放射能の大部分を未変化体が占め、M1（maralixibat の N-脱メチル体）が少量認められた。投与後 1 及び 5 時間の血漿試料を HPLRC により分析した結果、血漿中に代謝物は検出されなかった。血漿及び糞便中の代謝物組成に顕著な性差は認められなかった。

2.6.4.5.4.2 ラット

：**添付資料番号 4.2.2.4-2（参考）**

雌雄ラット（12 例／性／群）に[^{3}H]maralixibat 5.0 mg/kg（約 127 µCi/kg）を 0.2% Tween 80 水溶液として単回経口投与後の尿、糞便及びケージ洗液中の代謝物組成を検討した。尿、糞便及びケージ洗液では、未変化体のみが検出され、いずれの試料中にも代謝物は検出されなかった。これらのデータから、maralixibat はラットに経口投与したとき代謝的に安定であることが示された。

2.6.4.5.4.3 ウサギ

：**添付資料番号 4.2.2.3-7（参考）**

雌ウサギ（3 例）に[^{14}C]maralixibat 7.5 mg/kg を単回経口投与し、投与後 1、5 及び 24 時間に静脈血を採取した。血漿中及び尿中の総放射能濃度は LSC により測定し、赤血球中及び糞便中の総放射能濃度はオキシダイザーで処理後、LSC により測定した。糞便試料中の代謝物プロファイルは HPLRC 法で評価した。

投与後 168 時間までの糞便中への放射能の回収率は 107%であり、ウサギにおける主な排泄経路は糞便への排泄であることが示された。血漿中及び尿中の放射能濃度は、1 例の 1 時点を除き LOQ 未満であった。糞便中の代謝物を検索した結果、ほとんどが未変化体であり、3 つの分解物もしくは代謝物として、M1（N-脱メチル体）、M2（N-二脱メチル体）及び M3（水酸化体）が、それぞれ投与放射能量の 2.44±0.151%、0.672%及び 1.12±0.355%とわずかに確認された（3 例の平均値±標準誤差又は 2 例の平均値を示した）。

2.6.4.5.4.4 イヌ

：**添付資料番号 4.2.2.4-3（参考）**

雌イヌ（3 例）に、[^{3}H]maralixibat 7.5 mg/kg（約 127 µCi/kg）を 0.2% Tween 80 水溶液として単回経口投与した。[^{3}H]maralixibat を経口投与後の糞便中には、未変化体のみが検出された。尿中の総放射能濃度は低値であったため、代謝物プロファイリングはできなかった。以上の結果より、maralixibat はイヌに経口投与後代謝的に安定なことが示された。

2.6.4.5.5 静脈内投与後の代謝

2.6.4.5.5.1 ラット

：**添付資料番号 4.2.2.3-4（参考）**

雌雄ラット（9 例／性）に[^{3}H]maralixibat 3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与放射能の大部分が糞中に排泄された。尿中への排泄率は投与放射能の 1.19%とわずかであり、糞便中に 105%が排泄され、放射能の総回収率は雌雄で同程度であり、雌雄併せて平均 106%であった。

ラットに静脈内投与したときの代謝物プロファイルは、経口投与したときと異なり、性差が認められた。雄ラットでは投与量の 55.0%が代謝物として糞中に排泄されたのに対し、雌ラットでは 2.07%が代謝物として糞中に排泄されたのみであった。

2.6.4.5.5.2 イヌ

：**添付資料番号 4.2.2.3-5（参考）**

雌雄イヌ（3 例／性）に[^{3}H]maralixibat 3 mg/kg を静脈内投与後の糞便中の代謝物プロファイルを HPLRC 及び LC-MS/MS を用いて検討した。投与量の大部分（65.1%）は未変化体として糞便中に排泄され、糞便中に確認された代謝物は M3（8.57%）及び M1（0.375%）とわずかであった。また、尿中への放射能の排泄率は投与放射能の 1%未満であった。以上の結果から、maralixibat はイヌにおいて広範な代謝を受けないものと考えられた。イヌでの代謝に性差は認められなかった。

2.6.4.5.6 代謝の要約

マウス、ラット、ウサギ及びイヌを用いた in vivo 試験から、maralixibat は、雄ラットに静脈内投与したときを除き、経口及び静脈内投与のいずれにおいても代謝的に安定であることが示された。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は低いため、静脈内投与後の代謝に関する所見の臨床的意味合いは低いと考えられる。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 単回投与後の尿及び糞便中排泄

2.6.4.6.1.1 マウス

：**添付資料番号 4.2.2.3-3（参考）、-6（参考）**

雌雄マウス（3 例／性／群）に[^{14}C]maralixibat を 5 又は 250 mg/kg の用量で強制経口投与したときの尿及び糞便中への放射能の排泄を検討した。投与放射能の大部分が投与後 48 時間（250 mg/kg 群）又は 72 時間（5 mg/kg 群）までに排泄され、168 時間までの総回収率はいずれの用量でも 90%を超えた。主排泄経路は糞便中排泄であり、尿中排泄は極めて少なかった（4%未満）。放射能の排泄に明らかな性差は認められなかった（4.2.2.3-6）。

2.6.4.6.1.2 ラット

（1）経口投与

：**添付資料番号** 4.2.2.2-7（評価）、-8（評価）、-9（参考）、-10（参考）

雌雄ラット（3 例／性／群）に[^{14}C]maralixibat 又は[^{3}H]maralixibat を 5～2000 mg/kg の用量で強制経口投与したときの尿及び糞便中への放射能の排泄を検討した。投与放射能の大部分は投与後 48 時間までに排泄され、5～2000 mg/kg の用量範囲における総回収率（尿及び糞便中）は、雄で 75.2%～95.2%、雌で 74.5%～96.5%であった。主排泄経路は糞便中排泄であり、尿中排泄率は、雄ラットで 0.1%～9.6%、雌ラットで 0.1%～11.3%であった。放射能の排泄に明らかな性差は認められなかった。

（2）静脈内投与

：**添付資料番号** 4.2.2.2-10（参考）、4.2.2.3-4（参考）

雌雄ラット（3 例／性／群）に[^{14}C]maralixibat 又は[^{3}H]maralixibat を 3 mg/kg の用量で静脈内投与したときの尿及び糞便中への放射能の排泄を検討した。投与放射能の大部分は投与後 72 時間までに排泄され、総回収率（尿及び糞便中）は、87%～106%であった。主排泄経路は経口投与時と同様に糞便中排泄であり、尿中排泄率は、1.2%～9.6%であった。放射能の排泄に明らかな性差は認められなかった。

2.6.4.6.1.3 モルモット

：**添付資料番号** 4.2.2.5-1（参考）

雄 Hartley モルモット（2 例）に[^{14}C]maralixibat を 3 mg/kg の用量で静脈内投与したときの尿及び糞便中への放射能の排泄を検討した。投与放射能の大部分は投与後 72 時間までに排泄され、総回収率（尿及び糞便中）は 76.3%であった。主排泄経路は糞便中排泄であり、尿中排泄率は 2.7%であった。

2.6.4.6.1.4 ウサギ

：**添付資料番号** 4.2.2.3-7（参考）

雌 New Zealand White ウサギ（3 例）に[^{14}C]maralixibat を 7.5 mg/kg の用量で単回強制経口投与したときの尿及び糞便中への放射能の排泄を検討した。投与放射能の大部分は投与後 48 時間までに排泄され、総回収率（尿及び糞便中）は 107%であった。主排泄経路は糞便中排泄であり、尿中排泄率は 0.2%であった。

2.6.4.6.1.5 イヌ

（1）経口投与

：**添付資料番号** 4.2.2.2-16（評価）、-17（参考）

[^{3}H]maralixibat を 7.5 mg/kg の用量で雌イヌ（3 例）に、又は[^{14}C]maralixibat を 50 mg/kg の用量で雌雄イヌ（3 例／性／群）に単回強制経口投与後の尿及び糞便中への放射能の排泄を検討した。いずれの投与群でも放射能の大部分は投与後 48 時間までに回収された。放射能の総回収率（尿及び糞便中）は 7.5 mg/kg を投与した雌では 94.4%であったのに対し、50 mg/kg を投与した雄では 52.3%、雌で 22.6%であった。尿中への排泄率は 0.1%～0.8%とわずかであ

った。尿及び糞便中排泄率の低下が認められた原因として、経口投与後の嘔吐が考えられた。イヌにおける尿及び糞便中排泄の性差は評価できなかった。

（2）静脈内投与

：添付資料番号 4.2.2.2-17（参考）、4.2.2.3-5（参考）

雌雄イヌ（3 例／性）に[^{14}C]maralixibat 又は[^{3}H]maralixibat を 3 mg/kg の用量で静脈内投与したときの尿及び糞便中への放射能の排泄を検討した。放射能の大部分は投与後 24 時間までに排泄され、総回収率（尿及び糞便中）は雄で 55.1%～82.3%、雌で 71.3%～84.3%であった。主排泄経路は糞便中排泄であり、尿中排泄率は雄で 0.7%～10.2%、雌で 0.7%～2.0%であった。放射能の排泄に明らかな性差は認められなかった。

2.6.4.6.2 反復投与後の尿及び糞便中排泄

2.6.4.6.2.1 マウス

：添付資料番号 4.2.2.3-6（参考）

RasH2-Tg マウスに maralixibat を 250 mg/kg/日又は 2000 mg/kg/日の用量で 28 日間混餌投与し、Day 29 に[^{14}C]maralixibat を 250 mg/kg の用量で強制経口投与し、放射能の尿及び糞便中排泄を検討した。放射能の大部分は投与後 24 時間までに排泄され、総回収率（尿及び糞便中）は、雄で 89.6%～90.5%、雌で 83.0%～94.8%であった。主排泄経路は糞便中排泄であり、放射能の尿中排泄率は、雄で 0.3%～0.6%、雌で 0.1%～0.2%であった。明らかな性差は認められなかった。

2.6.4.6.2.2 ラット

：添付資料番号 4.2.2.2-9（参考）

雌雄 Sprague Dawley ラット（3 例／性／群）に[^{14}C]maralixibat を 150 又は 750 mg/kg/日の用量で 28 日間混餌投与し、Day 29 に[^{14}C]maralixibat を 250 mg/kg の用量で強制経口投与し、投与後の放射能の尿及び糞便中排泄を検討した。放射能の大部分は投与後 48 時間までに排泄され、総回収率は、雄ラットで 92.1%～95.4%、雌ラットで 95.2%～95.3%で、明らかな性差は認められなかった。主排泄経路は糞便中排泄であり、放射能の尿中排泄率は、雄で 0.14%～0.51%、雌で 0.09%～0.51%であった。

2.6.4.6.2.3 イヌ

：添付資料番号 4.2.2.2-17（参考）

イヌに maralixibat を 20 又は 100 mg/kg/日の用量で 27 日間経口投与し、Day 28 に[^{14}C]maralixibat を 50 mg/kg の用量で強制経口投与し、投与後の放射能の尿及び糞便中への排泄を検討した。放射能の大部分は[^{14}C]maralixibat を投与後 24 時間までに回収され、総回収率は雄で 41.8%～67.7%、雌で 71.3%～77.2%であった。主要排泄経路は糞便中排泄であり、尿中回収率は、雄で 0.48%～0.71%、雌で 0.48%～8.29%であった。本試験で放射能の回収率が低かったのは、[^{14}C]maralixibat を経口投与後に嘔吐が頻発したことによると考えられた。

2.6.4.6.3 その他の排泄：maralixibat を静脈内投与後の CL の種間比較

マウス、ラット、モルモット、イヌ及びサルに maralixibat を急速静脈内投与したときの maralixibat のクリアランス（CL）及び消失半減期（$t_{1/2}$）を表 2.6.4.6-1 に示す。Maralixibat の CL はすべての動物種で、肝血流量以下であったことから、maralixibat の消失は肝血流律速ではないと考えられる。Maralixibat の消失半減期は短く、静脈内投与後は血漿から速やかに消失することが示された。イヌに maralixibat を 1、2.5 又は 5 mg/kg の用量で急速静脈内投与したとき、C_{max} は用量に比例して増加したものの、AUC は用量比を上回る増加を示した（4.2.3.1-5）。これは 1 mg/kg を超える用量において消失が飽和したためと考えられる。

表 2.6.4.6-1　Maralixibat を静脈内投与後の CL 及び消失半減期

Species	Sex	Dose (mg/kg)	Method of Administration	$t_{1/2}$ (hr)	CL (L/hr/kg)	Report Number	添付資料番号
Mouse	Combined	3	IV bolus	3.60	0.515	[redacted]	4.2.2.2-3
Rat	male	3	IV bolus	3.34	0.675	[redacted]	4.2.2.2-11
	female			4.22	0.784		
Guinea pig	Combined	3	IV bolus	3.06	0.255	[redacted]	4.2.2.3-10
Dog	male	3	IV bolus	4.64	0.328	[redacted]	4.2.2.3-5
	female			4.44	0.440		
Monkey	male	0.5	IV bolus	7.15	0.311	[redacted]	4.2.2.3-9
	male	3	IV bolus	5.93	0.199		

出典：Davies and Morris 1993[1]及び Yates et al 1979[2]
CL：クリアランス、IV：静脈内、$t_{1/2}$：消失半減期
肝血流量は、マウス：5.40 L/hr/kg、ラット：3.31 L/hr/kg、イヌ：1.85 L/hr/kg、サル：2.62 L/hr/kg[1]、モルモット：3.1 L/hr/kg とした[2]。

2.6.4.6.4 排泄の要約

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌに ^{14}C 標識又は ^{3}H 標識-maralixibat を静脈内又は経口投与後の放射能の主要な排泄経路は糞便中排泄であった。この原因は、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。いずれの動物種においても投与放射能の大部分が投与後 72 時間以内に回収され、排泄に性差は認められなかった。Maralixibat を静脈内投与後の消失は速やかであり、CL は肝血流律速ではなかった。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 薬物代謝酵素

2.6.4.7.1.1 CYP 誘導

（1）ヒト凍結肝細胞を用いた maralixibat の CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対する誘導

添付資料番号 4.2.2.6-1（参考）

ヒト凍結肝細胞を用いて、mRNA 発現量変化及び酵素活性を評価することにより、CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対する maralixibat の誘導作用の有無を評価した。3 例のドナーより得たヒト凍結肝細胞を用いて、maralixibat（0.01～10 μM）と 48 時間インキュベートしたときの CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 発現量変化をリアルタイムポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）により検討した。また、CYP1A2、2B6 及び 3A4 の活性を、それぞれのプローブ基質（フェナセチン、ブプロピオン及びテストステロン）を用いて評価した。その結果、mRNA の 1.2 倍を超える発現量変化はいずれの濃度でも認められなかった。CYP2B6 及び 3A4 の mRNA 量の濃度

依存的なダウンレギュレーションが 1 例で認められたが、mRNA 量の低下は 50%未満であった。

結論として、maralixibat は in vitro において 10 μM までの濃度で CYP1A2、2B6 及び 3A4 を誘導しなかった。

2.6.4.7.1.2 CYP 阻害

（1）ヒト肝ミクロソームにおける CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 に対する maralixibat の阻害作用

添付資料番号 4.2.2.6-2（参考）

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 に対する maralixibat の可逆的および時間依存的阻害作用を検討した（[redacted]試験）。

Maralixibat は CY3A4（2 種の基質を用いて評価）、CYP2C9 及び CYP2C19 を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 3.00～7.43 μM（基質としてミダゾラム）、3.19～10.9 μM（基質としてテストステロン）、3.46～4.76 μM、6.95～9.16 μM であった。検討した最高濃度（20 μM）において CYP1A2、2B6、2C8、及び 2D6 に対して 60%未満の阻害作用にとどまった。プレインキュベーション又は NADPH の有無により CYP3A4 に対する IC_{50} は 1.60～2.47 倍（基質としてミダゾラム）及び 2.61～3.41 倍（基質としてテストステロン）にシフトし、時間依存的阻害を示した。一方、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2D6、CYP2C9 及び CYP2C19 に対しては時間依存的阻害を示さなかった。

（2）ヒト肝ミクロソームを用いた maralixibat の CYP 不活性化の検討

添付資料番号 4.2.2.6-3（参考）

ミダゾラムをプローブ基質として、ヒト肝ミクロソームを用いて maralixibat（0.082～60 μM）の時間依存的な CYP3A4/5 の酵素活性に対する不活性化を検討した。その結果、maralixibat の存在下で CYP3A4 の時間依存的な不活化が認められ、k_{inact} は 0.015 min^{-1}、K_I は 5.1 μM であった。

2.6.4.7.2 薬物トランスポーター

2.6.4.7.2.1 トランスポーター基質試験

（1）Maralixibat の薬物トランスポーターの基質認識性に関する評価

添付資料番号 4.2.2.6-4（評価）

Maralixibat が breast cancer resistance protein（BCRP）、multidrug resistance protein （MDR）1、OATP1B1、OATP1B3 又は OATP2B1 の基質となる可能性について薬物トランスポーター強制発現ベシクルまたは細胞を用いて取込み評価により検討した（[redacted]試験）。

BCRP 又は MDR1 を強制発現させたベシクルを用いて、maralixibat（3～150 μM）の取込み（10 分間）を評価した結果、ATP 存在下の取込みは AMP 存在下の 2 倍以下であった。OATP1B1、OATP1B3 及び OATP2B1 を強制発現させた細胞を用いて、maralixibat（0.1～10 μM）の取込み（10 分間）を評価した結果、トランスポーター発現細胞における取込み量はトランスポーター非発現細胞の 2 倍以下であった。以上の結果より、Maralixibat は BCRP、MDR1、OATP1B1、OATP1B3 及び OATP2B1 の基質ではなかった。

2.6.4.7.2.2 トランスポーター阻害試験

（1）薬物トランスポーターに対する maralixibat の阻害作用

添付資料番号：4.2.2.6-4（評価）、-5（参考）

BCRP、MDR1、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、PEPT1、organic cation transporter（OCT）1、OCT2、OCT3、organic cation transporter, novel（OCTN）1、OCTN2、multidrug resistance associated protein（MRP）2、multidrug and toxin extrusion（MATE）1、MATE2-K、organic anion transporter（OAT）1、OAT3 に対する maralixibat の阻害作用を薬物トランスポーター発現ベシクル又は細胞を用いて、各トランスポーターに対するプローブ基質の取込み又は細胞輸送に対する阻害作用評価として検討した。

Maralixibat は MDR1 及び PEPT1 を介したプローブ基質の輸送を 10 μM の濃度で阻害しなかった。Maralixibat は BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OCT1、OCT2、OCT3、OCTN1、OCTN2、MRP2、MATE1、MATE2-K、OAT1 及び OAT3 によるプローブ基質の輸送を 10 μM の濃度で、それぞれ 13%、94%～97%、74%、95%、97%、75%、16%、27%、50%、66%、95%、60%、25%及び 22%阻害し、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、MATE1 及び OCT1 に対する IC_{50} 値は、それぞれ、0.02、0.14、1.02、0.01 及び 0.06 μM であった。

2.6.4.7.2.3 in vitro 薬物相互作用のまとめ

Maralixibat のヒトにおける薬物相互作用の可能性に関する in vitro 試験の結果の要約を表 2.6.4.7-1 に示す。

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のは OATP2B1 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、2.6.2.2）よりも約 3600 倍高かった。

CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対する明らかな誘導は認められなかった。

Maralixibat は in vitro において CYP3A4 を阻害し（IC_{50} は 3.00～10.9 μM）、時間依存的な阻害及び不活化が認められた（k_{inact} 0.015 min^{-1}、K_I 5.1 μM）。

全体として、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相互作用の可能性は低いと考えられた。

表 2.6.4.7-1　Maralixibat の in vitro 薬物相互作用試験の要約

DDI Target	Summary of Findings	Study No	添付資料番号（区分）
CYP1A2	No induction up to 10 µM < 60% inhibition up to 20 µM	[redacted], [redacted]	4.2.2.6-1（参考） 4.2.2.6-2（参考）
CYP2B6	No induction up to 10 µM <60% inhibition up to 20 µM		
CYP2C8	< 60% inhibition up to 20 µM	[redacted]	4.2.2.6-2（参考）
CYP2C9	IC_{50}=3.46 – 4.76 µM		
CYP2C19	IC_{50}=6.95 – 9.16 µM		
CYP2D6	< 60% inhibition up to 20 µM		
CY3A4	No induction up to 10 µM IC_{50}=3.00 – 10.9 µM, slight time dependence k_{inact} = 0.015 min^{-1}, K_I = 5.1 µM	[redacted], [redacted], [redacted]	4.2.2.6-1（参考） 4.2.2.6-2（参考） 4.2.2.6-3（参考）
BCRP	Maralixibat is not a substrate 13% inhibition at 10 µM	[redacted], [redacted]	4.2.2.6-4（評価） 4.2.2.6-5（参考）
MDR1 (P-gp)	Maralixibat is not a substrate No inhibition up to 10 µM		
OATP1B1	Maralixibat is not a substrate 94%, 97% inhibition at 10 µM, IC_{50}=0.02 µM		
OATP1B3	Maralixibat is not a substrate 74% inhibition at 10 µM, IC_{50}=0.14 µM	[redacted]	4.2.2.6-4（評価）
OATP2B1	Maralixibat is not a substrate 95% inhibition at 10 µM, IC_{50}=1.02 µM	[redacted], [redacted]	4.2.2.6-4（評価） 4.2.2.6-5（参考）
PEPT1	No inhibition up to 10 µM	[redacted]	4.2.2.6-5（参考）
OCT3	16% inhibition at 10 µM		
OCTN1	27% inhibition at 10 µM		
OCTN2	50% inhibition at 10 µM		
MRP2	66% inhibition at 10 µM		
MATE1	95% inhibition at 10 µM, IC_{50}=0.01 µM	[redacted]	4.2.2.6-4（評価）
MATE2-K	60% inhibition at 10 µM		
OAT1	25% inhibition at 10 µM		
OAT3	22% inhibition at 10 µM		
OCT1	97% inhibition at 10 µM, IC_{50}=0.06 µM		
OCT2	75% inhibition at 10 µM		

BCRP：breast cancer resistance protein; CYP：チトクローム P450、DDI：薬物相互作用、IC_{50}：50%阻害濃度、K_I：最大不活化速度の 50%の速度をもたらす濃度、k_{inact}：最大不活化速度定数、MATE：multidrug and toxin extrusion、MDR：multidrug resistance protein; MRP：multidrug resistance associated protein、OAT：organic anion transporter; OATP：organic anion transporting polypeptide; OCT：organic cation transporter、OCTN：organic cation transporter, novel、P-GP：P-glycoprotein。

2.6.4.7.3 In vivo

：**添付資料番号 4.2.2.6-6（参考）**

Maralixibat とプラバスタチンとの薬物相互作用の可能性を評価するため、イヌを用いた in vivo 薬物相互作用試験を実施した。すべてのイヌにプラバスタチンを 4 週間投与した後、1）maralixibat 4 mg/kg/日の午前投与後、午後に空カプセルを投与する群、2）maralixibat 4 mg/kg/日の午前投与後、午後にプラバスタチン 10 mg/kg/日を投与する群、又は 3）空カプセルの午前投与後、午後にプラバスタチン 10 mg/kg/日を投与する群に割り付けた。Maralixibat

単独群及び maralixibat／プラバスタチン群ともに、大半の時点で maralixibat 濃度は LOQ 下限（2.38 ng/mL）以下であった。Maralixibat とプラバスタチンを併用投与したときの maralixibat 及びプラバスタチンのいずれの PK パラメータも、各化合物を単独投与したときと比較して顕著に変化しなかった。

2.6.4.8 考察及び結論

本モジュールに記載した非臨床薬物動態試験において、maralixibat を単回及び反復経口投与（最長 1 年間）したときの絶対的バイオアベイラビリティは、新生児期の幼若ラットを除き、いずれの動物種でも 1%未満と非常に低かった。新生児期のラット（生後 7 日）では絶対的バイオアベイラビリティは約 17%であったが、数日以内に成熟動物と同程度まで低下し生後 20 日では絶対的バイオアベイラビリティは 1%未満であった。これはおそらく新生児期の早期の消化管の成熟に伴い膜透過性が低下したためと考えられる。ヒト新生児の消化管は出生時にすでにラットに比してより成熟していることから、新生児期のラットで観察された maralixibat の高い絶対的バイオアベイラビリティの臨床的意義は明らかではない。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、P_{app} 値は非透過性マーカーである FITC－デキストランと同程度であった。

各種動物に maralixibat を経口投与したときの全身曝露量は極めて低く、反復投与したとき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なかった。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、イヌに maralixibat を溶液として投与したときとカプセルに充填した原末を投与したときの曝露量は同程度であった。

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。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。見かけの V_{ss} は細胞外水分量と同程度もしくはわずかに大きかった。

各動物種の[^{14}C]maralixibat の血漿タンパク結合率の平均値は 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。ラット、イヌ及びヒトの全血における血球移行率は 0.025 µg/mL の濃度で、それぞれ 30.4%、37.9%及び 41.4%であった。

In vitro で maralixibat の肝ミクロソーム中における代謝を検討した結果、反応開始後 60 分において、ヒト及びカニクイザル（雄）では、それぞれ 69.4%及び 73.6%と著しい代謝が認められたのに対し、イヌ（雄）、ラット（雄）及びラット（雌）では、それぞれ 20.6%、12.6%及び 2.4%が代謝されるのみであった。肝ミクロソーム中において 6 種類の代謝物が見出された。ヒト特異的な代謝物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。

全体として、非臨床 PK データから、maralixibat は経口投与後の吸収が極めて少なく、生体内では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 CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対する明らかな誘導を示さなかった。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のは OATP2B1 と CYP3A4 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 は in vitro において CYP3A4 を阻害し（IC_{50} は 3.00～10.9 μM）、時間依存的な阻害及び不活化が認められた（k_{inact}: 0.015 min^{-1}、K_I: 5.1 μM）ものの、PBPK 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 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。

2.6.4.9 参考文献一覧

[1] Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res 1993;10:1093–5.（添付なし）

[2] Yates MS, Hiley CR, Challiner MR, Park BK. Phenobarbitone effects on hepatic microsomal enzymes and liver blood flow in the guinea pig. Biochem Pharmacol. 1979 Sep 15;28(18):2856-7.（添付なし）

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 7
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 8
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 22
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 55
2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合 60
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 62
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 63
2.6.5.9 薬物動態試験：In vivo における代謝 68
2.6.5.10 薬物動態試験：In vitro における代謝 69
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路（In vitro） 70
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 71
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 74
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄 86
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 87
2.6.5.16 その他の薬物動態試験 98

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：Maralixibat

Type of Study/Description	GLP [a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study No.	添付資料番号	区分
Absorption							
Caco-2-cell permeability	No	In vitro	NA	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-1	評価
Single dose	No	Mouse/CD-1	IV and oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-2	参考
Single dose	No	Mouse/CD-1	IV and oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-3	参考
Single dose	No	Rat/Sprague Dawley	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-4	参考
Single dose	No	Rat/Sprague Dawley	Oral, IV, IV infusion, IP infusion	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-5	参考
Single dose	No	Rat/Sprague Dawley	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-6	参考
Single dose	Yes	Rat/Long Evans	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-7	評価
Single dose	Yes	Rat/Sprague Dawley	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-8	評価
Single dose	No	Rat/Sprague Dawley	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-9	参考
Single dose	No	Rat/Sprague Dawley	IV and oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-10	参考
Single dose	Yes	Rat/Sprague Dawley	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.1-1	評価
Single dose	No	Rabbit/New Zealand White	IV or oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-12	参考
Single dose	No	Dog/Beagle	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-13	参考
Single dose	No	Dog/Mongrel	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-14	参考
Single dose	No	Dog/Mongrel	Oral, IV, IV infusion, IP infusion	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-15	参考
Single dose	Yes	Dog/Beagle	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-16	評価
Single dose	No	Dog/Beagle	IV or oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-17	参考
Single dose	Yes	Dog/Beagle	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.1-4	評価
Repeated dose, 2 weeks	No	Mouse/CD-1	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-7	参考
Repeated dose, 2 weeks	No	Mouse/CD-1	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-6	参考
Repeated dose, 4 weeks	Yes	Mouse/ragH2-Wt	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-2	評価
Repeated dose, 4 weeks	Yes	Mouse/rasH2-Wt	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-3	評価
Repeated dose, 4 weeks	Yes	Mouse/rasH2-Wt	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-1	評価
Repeated dose, 4 weeks	Yes	Mouse/rasH2-Tg	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-10	評価
Repeated dose, 4 weeks	Yes	Mouse/rasH2-Tg	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-9	評価

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：Maralixibat

Type of Study/Description	GLP [a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study No.	添付資料番号	区分
Repeated dose, 13 weeks	Yes	Mouse/CD-1	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-5	評価
Repeated dose, 13 weeks	Yes	Mouse/CD-1	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-11	評価
Repeated dose, 13 weeks	Yes	Mouse/CD-1	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-4	評価
Repeated dose, 26 weeks	Yes	Mouse/rasH2-Wt /rasH2-Tg	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.4.2-1	評価
Repeated dose, 2 weeks	No	Rat/Sprague Dawley	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-12	参考
Repeated dose, 2 weeks	No	Rat/Sprague Dawley	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-19	参考
Repeated dose, 4 weeks	Yes	Rat/Sprague Dawley	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-13	参考
Repeated dose, 4 weeks	No	Rat/Sprague Dawley	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-9	参考
Repeated dose, 13 weeks	Yes	Rat/Sprague Dawley	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-15	評価
Repeated dose, 13 weeks	Yes	Rat/Sprague Dawley	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-17	評価
Repeated dose, 13 weeks	Yes	Rat/Sprague Dawley	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-18	評価
Repeated dose, 13 weeks	Yes	Rat/Sprague Dawley	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-16	評価
Repeated dose, 13 weeks	Yes	Rat/Sprague Daley	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-20	評価
Repeated dose, 26 weeks	Yes	Rat/Sprague Dawley	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-21	評価
Repeated dose, 14 days, postnatal Day 7 to 21	Yes	Juvenile rat/Sprague Dawley	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.4-2	評価
Repeated dose, 43 days, postnatal Day 21 to 64	Yes	Juvenile rat/Sprague Dawley	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.4-3	評価
Repeated dose, gestation Day 6 to 17	Yes	Pregnant rat/Sprague Dawley	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2-2	評価
Repeated dose, gestation Day 6 to 17	Yes	Pregnant rat/Sprague Dawley	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2-1	参考
Repeated dose, gestation Day 7 to 18	No	Pregnant rabbit/New Zealand White	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2-3	参考
Repeated dose, gestation Day 7 to 18	Yes	Pregnant rabbit/New Zealand White	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2-4	評価
Repeated dose, 2 weeks	No	Dog/Beagle	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-22	参考
Repeated dose, 4 weeks	Yes	Dog/Beagle	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-23	評価

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：Maralixibat

Type of Study/Description	GLP [a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study No.	添付資料番号	区分
Repeated dose, 4 weeks	No	Dog/Beagle	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-17	参考
Repeated dose, 4 weeks	Yes	Dog/Beagle	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-24	評価
Repeated dose, 13 weeks	Yes	Dog/Beagle	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-25	評価
Repeated dose, 6 month / 1 year	Yes	Dog/Beagle	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-26	評価
Distribution							
Mass balance after oral administration	Yes	Rat/Sprague Dawley	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-8	評価
Tissue distribution and mass balance after a single oral dose	Yes	Rat/Long Evans	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-7	評価
Mass balance after oral administration	Yes	Dog/Beagle	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-16	評価
Plasma protein binding	No	In vitro	NA	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-1	参考
Liver microsome protein binding	No	In vitro	NA	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-8	参考
Erythrocyte partitioning	No	In vitro	NA	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-2	参考
Red blood cell distribution	No	Mouse/rasH2-Tg	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-6	参考
Red blood cell distribution	No	Mouse/strain unknown	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-3	参考
Red blood cell distribution	No	Rat/Sprague Dawley	IV	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-4	参考
Red blood cell distribution	No	Rabbit/New Zealand White	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-7	参考
Metabolism							
Mass balance and metabolism after single oral dose	No	Mouse/strain unknown	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-3	参考
Mass balance after single IV bolus dose and excretion	No	Rat/Sprague Dawley	IV	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-4	参考
Metabolic profile in urine and feces after single oral dose	No	Rat/Sprague Dawley	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-2	参考
Mass balance and metabolism after single oral dose	No	Rabbit/New Zealand White	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-7	参考
Metabolism, excretion, and PK after single IV bolus dose	No	Dog/Beagle	IV	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-5	参考
Metabolic profile in urine and feces after single oral dose	No	Dog/Beagle	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-3	参考
In vitro metabolism by rat, dog, monkey, and human liver microsomes	No	In vitro	NA	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-1	参考

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：Maralixibat

Type of Study/Description	GLP [a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study No.	添付資料番号	区分
Induction of CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 mRNA by maralixibat	No	In vitro	NA	[redacted]	[redacted]	4.2.2.6-1	参考
Time-dependent inhibition of CYP450 enzyme activity by maralixibat chloride	No	In vitro	NA	[redacted]	[redacted]	4.2.2.6-2	参考
The potential for maralixibat chloride to inactivate cytochrome P450 CYP3A4/5	No	In vitro	NA	[redacted]	[redacted]	4.2.2.6-3	参考
Excretion							
Single dose	No	Mouse/strain unknown	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-3	参考
Single dose	No	Mouse/RasH2-Tg	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-6	参考
Single dose	Yes	Rat/Sprague Dawley	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-8	評価
Single dose	Yes	Rat/Long Evans	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-7	評価
Single dose	No	Rat/Sprague Dawley	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-9	参考
Single dose	No	Rat/Sprague Dawley	IV and oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-10	参考
Single dose	No	Rat/Sprague Dawley	IV	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-4	参考
Single dose	No	Guinea pig/Hartley	IV	[redacted]	[redacted]	4.2.2.5-1	参考
Single dose	No	Rabbit/New Zealand White	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-7	参考
Single dose	Yes	Dog/Beagle	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-16	評価
Single dose	No	Dog/Beagle	IV	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-5	参考
Single dose	No	Dog/Beagle	IV and oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-17	参考
Repeated dose	No	Mouse/rasH2-Tg	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-6	参考
Repeated dose	No	Rat/Sprague Dawley	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-9	参考
Repeated dose	No	Dog/Beagle	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-17	参考
Drug-Drug Interaction							
Substrate properties on transporters	No	In vitro	NA	[redacted]	[redacted]	4.2.2.6-4	評価
Inhibition on transporters using MDCK-II or HEK293 cells	No	In vitro	NA	[redacted]	[redacted]	4.2.2.6-4	評価
Inhibition on transporters using MDCK-II or CHO cells	No	In vitro	NA	[redacted]	[redacted]	4.2.2.6-5	参考
Interaction study in dogs	No	Dog/Beagle	Oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.6-6	参考

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：Maralixibat

Type of Study/Description	GLP [a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study No.	添付資料番号	区分
Other PK Studies (PK Following IV Dose)							
Single dose	Yes	Rat/Sprague Dawley	IV	[redacted]	[redacted]	4.2.3.1-2	評価
Single dose	No	Rat/Sprague Dawley	IV and oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-10	参考
Single dose	No	Rat/Sprague Dawley	IV	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-11	参考
Single dose	No	Rat/Sprague Dawley	Oral, IV, IV infusion, IP infusion	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-5	参考
Single dose	No	Guinea pig/Hartley	IV	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-10	参考
Single dose	No	Guinea pig/Hartley	IV	[redacted]	[redacted]	4.2.2.5-1	参考
Single dose	No	Rabbit/New Zealand White	IV and oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-12	参考
Single dose	Yes	Dog/Beagle	IV	[redacted]	[redacted]	4.2.3.1-5	評価
Single dose	No	Dog/Beagle	IV and oral	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-17	参考
Single dose	No	Dog/Beagle	IV	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-5	参考
Single dose	No	Dog/Mongrel	Oral, IV, IV infusion, IP infusion	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-15	参考
Single dose	No	Monkey/Cynomolgus	IV	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-9	参考

Caco-2: human colorectal adenocarcinoma; CHO: Chinese hamster ovary; CYP: cytochrome P450; GLP: Good Laboratory Practice; HEK293: human embryonic kidney 293 cells; IP: intraportal, IV: intravenous; MDCK: Madin Darby canine kidney; mRNA: messenger ribose nucleic acid; NA: not applicable; PK: pharmacokinetics.

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

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

Analytical methods and validations are discussed in the Pharmacokinetics Written Summary Section 2.6.4.2

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

2.6.5.3.A 膜透過性（Caco-2 Cell Permeability）

被験物質：Maralixibat

Study No.	[redacted]	添付資料番号：4.2.2.2-1	区分：評価
Study System	In vitro		
Sample	Donor chamber and receiver chamber of cell-culture plates with cell monolayer inserts		
Assay	LC-MS-MS method fit for purpose		

Unidirectional permeability values for TAK-625 and permeability controls and bidirectional permeability and efflux ratio values for controls across Caco-2 cell monolayers

Caco-2 cells				
Compound	Concentration	$P_{app\ A\text{-}B}$ ($\times 10^{-6}$ cm/s)	$P_{app\ B\text{-}A}$ ($\times 10^{-6}$ cm/s)	ER_T
Maralixibat	150 µM	2.33 ± 0.14	NA	ND
	50 µM	1.07 ± 0.09	NA	ND
	15 µM	0.02 ± 0.01	NA	ND
	5 µM	0.01 ± 0.00	NA	ND
FITC-dextran [a]	40 µg/mL	0.10 ± 0.00	NA	ND
FITC-dextran + Maralixibat	40 µg/mL + 150 µM	0.27 ± 0.01	NA	ND
LY [b]	40 µg/mL	1.09 ± 1.05	NA	ND
LY+ Maralixibat	40 µg/mL + 150 µM	15.84 ± 1.40	NA	ND
Atenolol	100 µM	2.51 ± 0.77	NA	ND
Propranolol	100 µM	22.38 ± 2.95	NA	ND
E3S [c]	0.2 µM	2.54 ± 0.39	32.72 ± 2.50	12.86 ± 2.19
E3S + Ko143 [c]	0.2 µM + 10 µM	4.23 ± 0.39	14.56 ± 0.87	3.44 ± 0.38
Digoxin [d]	5 µM	2.84 ± 0.39	22.70 ± 0.81	8.00 ± 1.14
Digoxin + Valspodar [d]	5 µM + 10 µM	6.25 ± 0.17	6.87 ± 0.54	1.10 ± 0.09

A-B: apical to basolateral direction; B-A: basolateral to apical direction; BCRP: breast cancer resistance protein; BSA: bovine serum albumin; Caco-2: human colorectal adenocarcinoma; E3S: estrone-3-sulfate; ER: efflux ratio; FITC: fluorescein isothiocyanate; LC-MS-MS; liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ: lower limit of quantification; LY: Lucifer yellow; MDR: multidrug resistance protein; NA: not applicable; ND: not determined; P_{app}: apparent permeability coefficient; SD: standard deviation.
LLOQ: 68.587 nM without BSA, 0.847 nM with BSA
Data are expressed as mean (n=3) ± SD.

[a] Monolayer integrity markers included the measurement of FITC-dextran as zero permeability compound. FITC-dextran values were accepted below 0.1×10^{-6} cm/s.

[b] Monolayer integrity markers included the measurement of LY as low permeability compound. LY values were accepted below 2×10^{-6} cm/s.

[c] The efflux ratio of E3S (positive control for BCRP-mediated active efflux) was accepted when ≥ 5 for the E3S control. The efflux ratio of E3S in the presence of the reference inhibitor Ko143 (10 µM) was reduced by ≥ 80%.

[d] The efflux ratio of digoxin (positive control for MDR1-mediated active efflux) was accepted when ≥ 5 for the digoxin control. The efflux ratio of digoxin in the presence of the reference inhibitor Valspodar (10 µM) was reduced by ≥ 80%.

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3B マウス

被験物質：Maralixibat

Species	Mouse/CD-1 [a]		Mouse/CD-1
Sex: No. of Animals(M / F) [b]	M:18 / F:18	M:18 / F:18	M:20 / F:20 [b]
Feeding Condition	Fasted		Fasted
Vehicle / Formulation	0.2% Tween 80/Milli-Q water Suspension		DMSO Solution
Method of Administration	Oral gavage		IV bolus
Dose (mg free form/kg)	50	150	3
Analyte	Maralixibat (plasma)		Maralixibat (plasma)
Assay	LC/MS/MS		LC/MS/MS
PK Parameters			
t_{max} (hr)	1	0.5	-
C_{max} (ng/mL)	168	357	-
AUC (ng·hr/mL)	413	741	5810
Time for calculation (hr)	0–24	0–24	0–24
$t_{1/2}$ (hr)	-	-	3.60
time for calculation – (hr)	-	-	-
CL (L/hr/kg)	-	-	0.515
V_{ss} (L/kg)	-	-	0.622
BA (%)	0.426 [c]	0.326 [c]	-
Study No.	[redacted]		[redacted] [a]
添付資料番号	4.2.2.2-3		4.2.2.2-3
区分	参考		参考

AUC: area under the concentration-time curve; AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 24; BA: bioavailability; CL: clearance; C_{max}: maximum concentration; DMSO: dimethyl sulfoxide, F: female; IV: intravenous; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LOQ: limit of quantification; M: male; PK: pharmacokinetics; $t_{1/2}$: elimination half-life: t_{max}: time at maximum concentration; V_{ss}: volume of distribution at steady state.

PK parameters are reported as mean; all doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] Plasma concentrations for this report have been corrected and PK parameters have been recalculated due to an inadvertent error in the preparation of the standards used in the bioanalytical assay. Recalculated PK parameters are reported in this table.

[b] 2 animals/sex/time point/group.

[c] AUC following 3 mg free form/kg IV dose obtained from same study was used to calculate BA (AUC_{24} = 5810 ng·hr/mL).

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3C ラット

被験物質：Maralixibat

Species	Rat/Sprague Dawley			
Sex: No. of Animals(M / F) [a]	M:6 / F:6	M:6 / F:6	M:6 / F:6	M:6 / F:6
Feeding Condition	Fasted	Fasted	Fed	Fasted
Vehicle / Formulation	0.2% Tween 80/Milli-Q water Solution			
Method of Administration	Oral gavage			
Dose (mg free form/kg)	1	5	5	30
Analyte	Maralixibat (plasma)			
Assay	LC/MS/MS			
PK Parameters				
t_{max} (hr)	-	1	0.25	0.5
C_{max} (ng/mL)	<LOQ [b]	2.33 [b]	3.40	5.15
AUC (ng·hr/mL)	<LOQ [b]	6.09	12.0	3.95
Time for calculation (hr)	-	0–8	0–8	0–8
$t_{1/2}$ (hr)	-	-	-	-
time for calculation – (hr)	-	-	-	-
CL (L/hr/kg)	-	-	-	-
V_{ss} (L/kg)	-	-	-	-
BA (%)	-	0.132 [c]	0.260 [c]	0.014 [c]
Study No.	[redacted]			
添付資料番号	4.2.2.2-4			
区分	参考			

AUC: area under the concentration-time curve; BA: bioavailability; CL: clearance; C_{max}: maximum concentration; F: female; IV: intravenous; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LOQ: limit of quantification; M: male; PK: pharmacokinetics; $t_{1/2}$: elimination half-life; t_{max}: time at maximum concentration; V_{ss}: volume of distribution at steady state.

PK parameters are reported as mean; all doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] 2 animals/sex/time point/group.

[b] LOQ = 2.38 ng free form/mL.

[c] AUC following 3 mg free form/kg IV dose obtained from [redacted] was used to calculate BA (AUC = 2770 ng·hr/mL).

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3C ラット（続き）

被験物質：Maralixibat

Species	Rat /Sprague Dawley				Rat /Sprague Dawley	Rat /Sprague Dawley [c]	Rat /Long Evans	Rat /Sprague Dawley	Rat /Sprague Dawley
Sex: No. of Animals(M / F)	M:6 / F:6F [a]	M:8 / F:8	M:6 / F:6	M:6 / F:6	M:4 / F:4 [a]	M:18 / F:18	M:32 [b]	M:9/ F:9 [c]	M:3 / F:3
Feeding Condition	Fasted				Fasted	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted
Vehicle / Formulation	0.2% Tween 80/Milli-Q water Solution	DMSO Solution	Saline Solution	Saline Solution	0.2% Tween 80/Milli-Q water Solution	DMSO Solution	0.2% Tween 80/purified water Solution	0.2% Tween 80/purified water Solution	5% ethanol in sterile water Suspension
Method of Administration	Oral gavage	IV bolus [h]	IV infusion [h]	IP infusion [h]	Oral solution delivered directly into duodenum	IV bolus	Oral gavage	Oral gavage	Oral gavage
Dose (mg free form/kg)	5	3	125 µg/kg/hr over 6 hours	125 µg/hr/kg over 6 hours	5	3	5	5	250
Analyte	Maralixibat (plasma) [d]	Maralixibat (plasma)	Maralixibat (plasma)	Maralixibat (plasma)	total radioactivity (plasma)	Maralixibat (plasma)	total radioactivity (plasma)	total radioactivity (plasma)	total radioactivity (plasma)
Assay	LC/MS/MS				LSC	LC/MS/MS	LSC	LSC	LSC
PK Parameters									
t_{max} (hr)	2 (peripheral) 2 (portal)	-	-	-	1 (peripheral) 1 (portal)	-	4	0.25 (M), 0.5 (F), 1.0 (total)	1[e]
C_{max} (ng/mL)	9.25 (peripheral) 18.2 (portal)	-	-	-	25.2 (peripheral) 36.5 (portal)	-	4.71	14.1 (M), 10.7 (F), 8.46 (total)	91.5 (M), 136 (F)
AUC (ng·hr/mL)	35.3 (peripheral) 61.8 (portal)	2770 (peripheral)	711	655	57.7 (peripheral) 80.9 (portal)	4440/4450(M), 3750/3800 (F)	13.4/22.8	54.0 (M), 44.5 (F), 49.2 (total)	-
Time for calculation (hr)	0–6	0–6	0–6	0–6	0–6	0-24/0-∞	0-4/0-∞	0–8	-
$t_{1/2}$ (hr)	-	-	-	-	-	3.34 (M), 4.22 (F)	-	-	-
Time for calculation (hr)	-	-	-	-	-	2-10 (M), 2-8 (F)	-	-	-
BA (%)	0.76[f]	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3C ラット（続き）

被験物質：Maralixibat

CL (L/hr/kg)	-	-	-	-	-	0.675 (M), 0.784 (F)	-	-	-
V_{ss} (L/kg)	-	-	-	-	-	0.399 (M), 1.06 (F)	-	-	-
C_{ss} (ng/mL)	-	-	129	136	-	-	-	-	-
Study No.	[redacted]				[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
添付資料番号	4.2.2.2-5				4.2.2.2-6	4.2.2.2-11	4.2.2.2-7	4.2.2.2-8	4.2.2.2-9
区分	参考				参考	参考	評価	評価	参考

AUC: area under the concentration-time curve; AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 24; BA: bioavailability; $AUC_{IP\ infusion}$: area under the concentration-time curve after intraperitoneal infusion; $AUC_{IV\ infusion}$: area under the concentration-time curve after intravenous infusion: CL: clearance; C_{max}: maximum concentration; C_{ss}: steady state plasma concentration; DMSO: dimethyl sulfoxide; eq.: equivalent; F: female; IP: intraportal; IV: intravenous; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LSC: liquid scintillation counting; M: male, PK: pharmacokinetics; $t_{1/2}$: elimination half-life; t_{max}: time at maximum concentration; V_{ss}: volume of distribution at steady state..

PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. For radiolabeled maralixibat, unit for C_{max} is ng eq./mL, and unit for AUC is ng eq.·hr/mL. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] 2 animals/sex/time point.

[b] 3 animals/time point (2 animals for pre-dose).

[c] 3 animals/sex/time point.

[d] Peripheral sampling obtained from femoral artery.

[e] Blood samples were only collected at 1 and 8 hours. PK parameters were not calculated due to limited sampling.

[f] AUC following 3 mg free form/kg IV dose obtained from same study was used to calculate BA (AUC_{24}=2770 ng·hr/mL).

[g] Extent of first pass effect calculated to be 7.88% (formula: [$AUC_{IV\ infusion} - AUC_{IP\ infusion}$] / $AUC_{IV\ infusion}$×100).

[h] IV bolus administered to tail vein, IV infusion administered via femoral vein, and IP infusion administered via portal vein.

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3C ラット（続き）

被験物質：Maralixibat

Species	Rat/Sprague Dawley		Rat/Sprague Dawley		Rat/Sprague Dawley	Rat/Sprague Dawley
Sex: No. of Animals(M / F)	M:6 / F6 [a]	M:6 / F6 [a]	M:6 / F6 [b]	M:6 / F6 [b]	M:6 / F6 [a]	M:6 / F6 [a]
Feeding Condition	Fasted		Fasted		Fasted	Non-fasted
Vehicle / Formulation	5% ethanol in sterile water Suspension		Distilled water Solution		5% ethanol in saline Solution	5 % mannitol solution
Method of Administration	Oral gavage		Oral gavage		IV bolus	IV bolus
Dose (mg free form/kg)	1000	2000	1000	2000	3	0.06, 0.6, 6
Analyte	total radioactivity (plasma)		Maralixibat (plasma)		total radioactivity (plasma)	Maralixibat (plasma)
Assay	LSC		LC/MS/MS		LSC	LC/MS/MS
PK Parameters						
t_{max} (hr)	1 (M), 2 (F)	1 (F)	3/1 [c]	5/2 [c]	-	-
C_{max} (ng/mL)	879 (M), 237 (F)	<LOQ [d] (M), 1180 (F)	532/153 [c]	569/143 [c]	-	-
AUC (ng·hr/mL)	-	-	1640/837 [c]	2530/1170 [c]	-	-
Time for calculation (hr)	-	-	0–24			-
BA (%)	-	-	0.120/0.0612 [c,e]	0.0926/0.0428 [c,e]	-	-
Study No.	[redacted] [f]		[redacted]		[redacted] [f]	[redacted]
添付資料番号	4.2.2.2-10		4.2.3.1-1		4.2.2.2-10	4.2.3.1-2
区分	参考		評価		参考	評価

AUC: area under the concentration-time curve; AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 24; BA: bioavailability; C_{max}: maximum concentration; DMSO: dimethyl sulfoxide; eq.: equivalent; F: female; IV: intravenous; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry, LOQ: limit of quantification, LSC: liquid scintillation counting, M: male, PK: pharmacokinetics, t_{max}: time at maximum concentration.

PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. For radiolabeled maralixibat, unit for C_{max} is ng eq./mL, and unit for AUC is ng eq.·hr/mL. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] 3 animals/sex/time point.

[b] 2 animals/sex/group/time point.

[c] Totals are reported as include outliers/exclude outliers.

[d] LOQ = 0.44 µg eq./g.

[e] AUC following 3 mg free form/kg IV dose obtained from [redacted] was used to calculate BA (AUC_{24} = 4100 ng·hr/mL).

[f] PK parameters were not reported due to the limited number of blood collection time points.

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3D ウサギ

被験物質：Maralixibat

Species	Rabbit/New Zealand White	Rabbit/New Zealand White	
Sex: No. of Animals(M / F)	F:3	F:3	F:3
Feeding Condition	Fasted	Fasted	
Vehicle / Formulation	DMSO Solution	0.2% Tween 80/Milli-Q water Suspension	
Method of Administration	IV bolus	Oral gavage	
Dose (mg free form/kg)	3	50	150
Analyte	Maralixibat (plasma)	Maralixibat (plasma)	
Assay	LC/MS/MS	LC/MS/MS	
PK Parameters			
t_{max} (hr)	-	0.5	<LOQ [a]
C_{max} (ng/mL)	-	19.3	<LOQ [a]
AUC (ng·hr/mL)	19600	92.2	<LOQ [a]
Time for calculation (hr)	0–24	0–24	
BA (%)	-	0.0281 [b]	
Study No.	[redacted]	[redacted]	
添付資料番号	4.2.2.2-12	4.2.2.2-12	
区分	参考	参考	

AUC: area under the concentration-time curve; AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 24; BA: bioavailability; C_{max}: maximum concentration; DMSO: dimethyl sulfoxide; eq.: equivalent; F: female; IV: intravenous; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry, LOQ: limit of quantification, LSC: liquid scintillation counting, M: male, PK: pharmacokinetics, t_{max}: time at maximum concentration

PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. For radiolabeled maralixibat, unit for C_{max} is ng eq./mL, and unit for AUC is ng eq.·hr/mL. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] LOQ = 2.38 ng/mL.

[b] AUC following 3 mg free form/kg IV dose obtained from [redacted] was used to calculate BA (AUC_{24} = 19600 ng·hr/mL).

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3E イヌ

被験物質：Maralixibat

Species	Dog/Beagle				Dog/Beagle	Dog/Beagle		
Sex: No. of Animals(M / F)	F:3	F:3	F:3	F:3	M:3 [c]/ F:3	M:2 / F:2	M:2 / F:2	M:2 / F:2
Feeding Condition	Fasted	Fasted	Fed	Fasted	Fasted	Fasted		
Vehicle / Formulation	0.2% Tween 80/Milli-Q water Solution			Neat compound in gelatin capsule	DMSO Solution	50 mg/mL mannitol, 0.82 mg/mL sodium acetate trihydrate in water for injection solution		
Method of Administration	Oral gavage				IV Bolus	IV Bolus		
Dose (mg free form/kg)	1	7.5	7.5	7.5	3	1	2.5	5
Analyte	Maralixibat (plasma)				Maralixibat (plasma)	Maralixibat (plasma)		
Assay	LC/MS/MS				LC/MS/MS	LC/MS/MS		
PK Parameters								
t_{max} (hr)	-	-	0.5	5	-	-	-	-
C_{max} (ng/mL)	<LOQ [b]	<LOQ [b]	1.22 [b]	4.03	-	16600 (M), 16900 (F), 16700 (434, total)	45400 (M), 42600 (F), 44000 (1910, total)	72400 (M), 93400 (F), 82900 (6430, total)
C_{max}/Dose (kg/mL)	-	-	-	-	-	0.0166 (M), 0.0169 (F) 0.0167 (0.000434, total)	0.0182 (M), 0.0170 (F), 0.0176 (0.000765, total)	0.0145 (M), 0.0187 (F), 0.0166 (0.001290, total)
AUC (ng·hr/mL) [a]	<LOQ [b]	<LOQ [b]	3.70	32.0	12500/12500 (M), 7540/7590 (F)	7940 (M), 8730 (F), 8330 (1330, total)	26000 (M), 36200 (F), 31100 (6040, total)	87300 (M), 118000 (F), 103000 (31100, total)
Time for calculation (hr)	-	-	0–24	0–24	0–24/0–∞	0–24	0–24	0–24
AUC/Dose (hr·kg/mL)	-	-	-	-	-	0.00794 (M), 0.00873 (F), 0.00833 (0.00133,total)	0.0104 (M), 0.0145 (F), 0.0125 (0.00242, total)	0.0175 (M), 0.0236 (F), 0.0205 (0.00621, total)

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3E イヌ（続き）

被験物質：Maralixibat

PK Parameters								
BA (%)	-	-	0.00682	0.0590	-	-	-	-
$t_{1/2}$ (hr)	-	-	-	-	4.64 (M), 4.44 (F)	-	-	-
(time for calculation – hr)	-	-	-	-	Not Reported	-	-	-
CL (L/hr/kg)	-	-	-	-	0.328 (M), 0.440 (F)	-	-	-
V_{ss} (L/kg)	-	-	-	-	0.262 (M), 0.251 (F)	-	-	-
Study No.	[redacted]				[redacted]	[redacted]		
添付資料番号	4.2.2.2-13				4.2.2.3-5	4.2.3.1-5		
区分	参考				参考	評価		

AUC: area under the concentration-time curve; BA: bioavailability; CL: clearance; C_{max}: maximum concentration; DMSO: dimethyl sulfoxide; F: female; IV: intravenous; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LOQ: limit of quantification; LSC: liquid scintillation counting; M: male; NR: not reported; PK: pharmacokinetics; $t_{1/2}$: elimination half-life; t_{max}: time at maximum concentration; V_{ss}: volume of distribution at steady state; V_z: volume of distribution.

PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. For radiolabeled maralixibat, unit for C_{max} is ng eq./mL, and unit for AUC is ng eq.·hr/mL. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] Totals are reported as include outliers/exclude outliers.

[b] LOQ = 2.38 ng/mL.

[c] Mean of 2 male and 3 female dogs data. Values for 1 male dog were excluded from mean calculation

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3E イヌ（続き）

被験物質：Maralixibat

Species	Dog/Mongrel	Dog/Mongrel				Dog/Beagle	Dog/Beagle
Sex: No. of Animals(M / F)	F: 3	F: 3	F: 3	F: 3	F: 3	F: 3	M:3 / F:3
Feeding Condition	Fasted	Fasted				Fasted	Fasted
Vehicle / Formulation	0.2% Tween 80/Milli-Q water Solution	0.2% Tween 80/Milli-Q water Solution	DMSO Solution	Saline Solution	Saline Solution	0.2% Tween 80/purified water Solution	5% ethanol in sterile water Solution
Method of Administration	Oral gavage	Oral gavage	IV bolus	IV infusion	IP infusion	Oral gavage	Oral gavage
Dose (mg/kg)	5	10	3	31 µg/kg/hr over 6 hours	31 µg/kg/hr over 6 hours	7.5	50
Analyte	total radioactivity (plasma)	Maralixibat (plasma)				total radioactivity (plasma)	total radioactivity (plasma)
Assay	LSC	LC/MS/MS				LSC	LSC
PK Parameters							
t_{max} (hr)	0.417 (peripheral) 0.333 (portal)	1 (peripheral) 0.833 (portal)	-	-	-	0.920 (0.546) [a]	1 (M), 1 (F)
C_{max} (ng/mL)	16.8 (peripheral) 30.5 (portal)	33.0 (peripheral) 30.3 (portal)	-	-	-	33.8 (9.01) [a]	66.3 (M), 70.3 (F)
AUC (ng·hr/mL)	56.8 (peripheral) 81.7 (portal)	45.1 (peripheral) 59.6 (portal)	19200 (peripheral)	691	135	151 (12.4) [a, b] /336 (26.3) [a, c]	-
Time for calculation (hr)	0–24	0–6	0–6	0–6	0–6	0–8/0–24	-
BA (%)	-	0.0705 (peripheral) 0.0931 (portal)	-	-	-	-	-
$t_{1/2}$ (hr)	-	-	-	-	-	-	-
Time for calculation (hr)	-	-	-	-	-	-	-
CL (L/hr/kg)	-	-	-	-	-	-	-
V_{ss} (L/kg)	-	-	-	-	-	-	-

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3E イヌ（続き）

被験物質：Maralixibat

PK Parameters							
V_z (L/kg)	-	-	-	-	-	-	-
AUC/Dose	-	-	-	-	-	-	-
C_{ss} (ng/mL)	-	-	-	123	22.0		
Study No.	[redacted]	[redacted]				[redacted]	[redacted]
添付資料番号	4.2.2.2-14	4.2.2.2-15				4.2.2.2-16	4.2.2.2-17
区分	参考	参考				評価	参考

AUC: area under the concentration-time curve; AUC_8: area under the concentration-time curve from time 0 to 8; AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 24; BA: bioavailability; CL: clearance; C_{max}: maximum concentration; C_{ss}: steady state plasma concentration; DMSO: dimethyl sulfoxide; F: female; IP: intraportal; IV: intravenous; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LOQ: limit of quantification; LSC: liquid scintillation counting; M: male; PK: pharmacokinetics; $t_{1/2}$: elimination half-life; t_{max}: time at maximum concentration; V_{ss}: volume of distribution at steady state; V_z: volume of distribution.

PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. For radiolabeled maralixibat, unit for C_{max} is ng eq./mL, and unit for AUC is ng eq.·hr/mL. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] Mean (standard error) of 3 animals.

[b] AUC_8

[c] AUC_{24}

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3E イヌ（続き）

被験物質：Maralixibat

Species	Dog/Beagle					
Sex (M/F) / N of Animals	M:2 / F:2	M:2 / F:2	M:2 / F:2	M:2 / F:2	M:2 / F:2	M:2 / F:2
Feeding Condition	Fasted					
Vehicle / Formulation	Neat compound in gelatin capsule					
Method of Administration	Oral capsule					
Dose (mg/kg)	50	200	400	600	800	1000
Analyte	Maralixibat (plasma)					
Assay	LC/MS/MS					
PK Parameters						
t_{max} (hr)	2	2	2.75	2.25	2.25	1.5
C_{max} (ng/mL)	56.8	130	170	237	206	205
AUC (ng·hr/mL)	132	244	690	908	735	637
Time for calculation (hr)	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24
BA (%) [a]	0.0833	0.0385	0.0544	0.0477	0.0290	0.0201
C_{max}/Dose (kg/mL)	$1.14x10^{-6}$	$6.48x10^{-7}$	$4.26x10^{-7}$	$3.95x10^{-7}$	$2.58x10^{-7}$	$2.05x10^{-7}$
AUC/Dose (hr·kg/mL)	$2.63x10^{-6}$	$1.22x10^{-6}$	$1.72x10^{-6}$	$1.51x10^{-6}$	$9.19x10^{-7}$	$6.37x10^{-7}$
$t_{1/2}$ (hr)	-					
Time for calculation (hr)	-					
CL (L/hr/kg)	-					
V_{ss} (L/kg)	-					
V_z (L/kg)	-					
Study No.	[redacted]					
添付資料番号	4.2.3.1-4					
区分	評価					

AUC: area under the concentration-time curve; AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 24; BA: bioavailability; CL: clearance; C_{max}: maximum concentration; DMSO: dimethyl sulfoxide; F: female; IV: intravenous; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M: male; PK: pharmacokinetics; $t_{1/2}$: elimination half-life; t_{max}: time at maximum concentration; V_{ss}: volume of distribution at steady state; V_z: volume of distribution.

PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

Emesis observed in all dogs at 800 and 1000 mg/kg dose. Emesis observed in 2 dogs (50 mg/kg dose) and 3 dogs (200, 400, and 600 mg/kg doses each). There was no marked correlation between C_{max} of AUC and emesis.

[a] AUC following 3 mg free form/kg IV dose obtained from [redacted] was used to calculate BA (AUC_{24}=9510 ng·hr/mL).

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3F モルモット

被験物質：Maralixibat

Species	Guinea Pig/Hartley [a]	Guinea Pig/Hartley [b]
Sex (M/F) / N of Animals	M: 9	M: 6
Feeding Condition	Fasted	Fasted
Vehicle / Formulation	DMSO Solution	Ethanol:water:saline (6.4:66.7:26.9, v:v:v) Solution
Method of Administration	IV bolus	IV
Dose (mg/kg)	3	3
Analyte	Maralixibat (plasma)	total radioactivity (plasma)
Assay	LC/MS/MS	LSC
PK Parameters		
t_{max} (hr)	-	-
C_{max} (ng/mL)	-	-
AUC (ng·hr/mL)	11700/11800 [c]	-
Time for calculation (hr)	0-16/0-∞	-
BA (%)	-	-
C_{max}/Dose (kg/mL)	-	-
AUC/Dose (hr·kg/mL)	-	-
$t_{1/2}$ (hr)	3.06	-
Time for calculation (hr)	NR	-
CL (L/hr/kg)	0.255	-
V_{ss} (L/kg)	0.236	-
V_z (L/kg)	-	-
Study No.	[redacted]	[redacted]
添付資料番号	4.2.2.3-10	4.2.2.5-1
区分	参考	参考

AUC: area under the concentration-time curve; AUC_{16}: area under the concentration-time curve from time 0 to 16; AUC_{∞}: area under the concentration-time curve from time 0 to infiniy; BA: bioavailability; CL: clearance; C_{max}: maximum concentration; DMSO: dimethyl sulfoxide; F: female; IV: intravenous; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M: male; PK: pharmacokinetics; $t_{1/2}$: elimination half-life; t_{max}: time at maximum concentration; V_{ss}: volume of distribution at steady state; V_z: volume of distribution.

PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] 3 animals/sex/time point.

[b] 2 animals/sex/group/time point.

[c] AUC_{16} / AUC_{∞}

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3G サル

被験物質：Maralixibat

Species	Monkey/Cynomolgus [a]	
Sex: No. of Animals(M / F)	M:3	M:3
Feeding Condition	Fasted	
Vehicle / Formulation	DMSO Solution	
Method of Administration	IV bolus	
Dose (mg/kg)	0.5	3
Analyte	Maralixibat (plasma)	
Assay	LC/MS/MS	
PK Parameters		
t_{max} (hr)	-	-
C_{max} (ng/mL)	-	-
AUC (ng·hr/mL)	1760 (331)	16400 (3600)
Time for calculation (hr)	0-∞	0-∞
BA (%)	-	-
C_{max}/Dose (kg/mL)	-	-
AUC/Dose (hr·kg/mL)	0.00351 (0.000663)	0.00547 (0.00122)
$t_{1/2}$ (hr)	7.15 (1.44)	5.93 (2.09)
Time for calculation (hr)	NR	NR
CL (L/hr/kg)	0.311 (0.0699)	0.199 (0.0362)
V_{ss} (L/kg)	0.599 (0.0815)	0.296 (0.110)
V_z (L/kg)	2.95 (0.203)	1.80 (0.835)
Study No.	[redacted]	
添付資料番号	4.2.2.3-9	
区分	参考	

AUC: area under the concentration-time curve; BA: bioavailability; CL: clearance; C_{max}: maximum concentration; DMSO: dimethyl sulfoxide; F: female; IV: intravenous; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M: male; PK: pharmacokinetics; $t_{1/2}$: elimination half-life; t_{max}: time at maximum concentration; V_{ss}: volume of distribution at steady state; V_z: volume of distribution.
PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] 3 animals/sex/time point.

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

2.6.5.4A マウス

被験物質：Maralixibat

Species	Mouse/CD-1					
Sex: No. of Animals(M / F) [a]	M:12 / F12	M:12 / F12	M:12 / F12	M:8 / F8	M:8 / F8	M:8 / F8
Feeding Condition	Non-fasted			Fed		
Vehicle / Formulation	0.5% methylcellulose (w/v) and 0.1% polysorbate 80 (v/v) in water Suspension			Neat compound in PMI Feeds, Inc. Certified Rodent Diet No. 5002		
Method of Administration	Oral gavage			Dietary admix		
Dose (mg free form/kg/day) [b]	3	30	300	3	30	300
Analyte	Maralixibat (plasma)					
Assay	LC/MS/MS					
PK Parameters						
t_{max} (hr)	2	3	2/5 [c]	-	24:00 [d]	06:00 [d]
C_{max} (ng/mL)	2.57	29.8	657/239 [c]	<LOQ [e]	7.56	36.4
AUC (ng·hr/mL)	11.2	150	2570/1690 [c]	-	105	707
Time for calculation (hr)	0–24	0–24	0–24	-	0–24	0–24
BA (%)[f]	0.193	0.258	0.442/0.291 [c]	-	0.180	0.122
Study No.	[redacted]					
添付資料番号	4.2.3.2-7					
区分	参考					

AUC: area under the concentration-time curve; BA: bioavailability; C_{max}: maximum concentration; F: female; IV: intravenous; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LOQ: limit of quantification; M: male; PK: pharmacokinetics; t_{max}: time at maximum concentration.

PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat. All samples were collected on Day 15.

[a] 2 animals/sex/group/time point.

[b] For a duration of 2 weeks.

[c] Totals are reported as include outliers/exclude outliers.

[d] Samples collected at 06:00, 12:00, 18:00, and 24:00.

[e] LOQ = 2.38 ng free form/mL.

[f] AUC following 3 mg free form/kg IV dose obtained from [redacted] was used to calculate BA (AUC = 5810 ng·hr/mL).

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4A マウス（続き）

被験物質：Maralixibat

Species	Mouse/CD-1		
Sex: No. of Animals(M / F) [a]	M:8 / F:8	M:8 / F:8	M:8 / F:8
Feeding Condition	Fed		
Vehicle / Formulation	Neat compound in PMI Feeds, Inc. Certified Rodent Diet No. 5002		
Method of Administration	Dietary admix		
Dose (mg free form/kg/day) [b]	300	600	1000
Analyte	Maralixibat (plasma)		
Assay	LC/MS/MS		
PK Parameters			
t_{max} (hr) [c]	18	18	18
C_{max} (ng/mL) [d]	37.2 (1.57)	74.2 (16.5)	103 (6.29)
AUC (ng·hr/mL)	645	1210	1940
Time for calculation (hr)	0–24	0–24	0–24
BA (%) [e]	0.111	0.104	0.100
Study No.	[redacted]		
添付資料番号	4.2.3.2-6		
区分	参考		

AUC: area under the concentration-time curve; BA: bioavailability; C_{max}: maximum concentration; F: female; IV: intravenous; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M: male; PK: pharmacokinetics; SEM: standard error of the mean; t_{max}: time at maximum concentration.

PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat. Samples were collected on Day 11 (samples collected at 06:00 were collected on Day 12).

[a] 2 animals/sex/group/time point.

[b] For a duration of 2 weeks.

[c] Samples collected at 12:00 were assigned a nominal time of 6 hours, samples collected at 18:00 were assigned a nominal time of 12 hours, samples collected at 24:00 were assigned a nominal time of 18 hours, and samples collected at 06:00 were assigned a nominal time of 24 hours.

[d] Reported as mean (SEM).

[e] AUC following 3 mg free form/kg IV dose obtained from [redacted] was used to calculate BA (AUC = 5810 ng·hr/mL).

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4A マウス（続き）

被験物質：Maralixibat

Species	Mouse/rasH2-Wt					
Sex: No. of Animals(M / F) [a]	M:38 / F:38		M:38 / F:38		M:38 / F:38	
Feeding Condition	Unknown					
Vehicle / Formulation	Deionized water Solution					
Method of Administration	Oral gavage					
Dose (mg free form/kg/day) [b]	25		75		150	
Analyte	Maralixibat (plasma)					
Assay	LC/MS/MS					
PK Parameters	Day 1	Day 27	Day 1	Day 27	Day 1	Day 27
t_{max} (hr)	8 (M), 4 (F), 4 (total)	2 (M), 0.5 (F), 2 (total)	4 (M), 2 (F), 2 (total)	4 (M), 0.5 (F), 0.5 (total)	0.5 (M), 4 (F), 4 (total)	4 (M), 0.5 (F), 0.5 (total)
C_{max} (ng/mL)	32.2 (M), 90.6 (F), 50.6 (total)	25.2 (M), 70.2 (F), 39.9 (total)	138 (M), 514 (F), 267 (total)	51.0 (M), 474 (F), 251 (total)	119 (M), 1210 (F), 617 (total)	128 (M), 563 (F), 308 (total)
AUC (ng·hr/mL)	144 (M), 551 (F), 476 (total)	182 (M), 356 (F), 269 (total)	1098 (M), 1619 (F), 1358 (total)	514 (M), 876 (F), 695 (total)	861 (M), 6517 (F), 3689 (total)	1196 (M), 1228 (F), 1212 (total)
Time for calculation (hr)	0–24 [c]	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24
$t_{1/2}$ (hr)	NC (M), NC (F), 5.32 (total)	3.62 (M), 8.31 (F), 6.29 (total)	2.99 (M), 2.84 (F), 2.91 (total)	6.00 (M), 7.80 (F), 6.69 (total)	5.76 (M), 2.38 (F), 2.75 (total)	NC (M), NC (F), NC (total)
C_{max}/Dose (kg/mL)	1.29×10^{-6} (M), 3.62×10^{-6} (F), 2.02×10^{-6} (total)	1.01×10^{-6} (M), 2.81×10^{-6} (F), 1.59×10^{-6} (total)	1.84×10^{-6} (M), 6.85×10^{-6} (F), 3.55×10^{-6} (total)	6.80×10^{-7} (M), 6.32×10^{-6} (F), 3.35×10^{-6} (total)	7.96×10^{-7} (M), 8.08×10^{-6} (F), 4.11×10^{-6} (total)	8.56×10^{-7} (M), 3.75×10^{-6} (F), 2.05×10^{-6} (total)
AUC/Dose (hr·kg/mL)	5.74×10^{-6} (M), 2.20×10^{-5} (F), 1.90×10^{-5} (total)	7.28×10^{-6} (M), 1.42×10^{-5} (F), 1.08×10^{-5} (total)	1.46×10^{-5} (M), 2.16×10^{-5} (F), 1.81×10^{-5} (total)	6.86×10^{-6} (M), 1.17×10^{-5} (F), 9.27×10^{-6} (total)	5.74×10^{-6} (M), 4.34×10^{-5} (F), 2.46×10^{-5} (total)	7.97×10^{-6} (M), 8.19×10^{-6} (F), 8.08×10^{-6} (total)
Accumulation Ratio	-	1.27 (M), 0.647 (F), 0.566 (total)	-	0.468 (M), 0.541 (F), 0.512 (total)	-	1.39 (M), 0.188 (F), 0.329 (total)
Study No.	[redacted]					
添付資料番号	4.2.3.2-2					
区分	評価					

AUC: area under the concentration-time curve; C_{max}: maximum concentration; F: female; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M: male; NC: not calculated: PK: pharmacokinetics; $t_{1/2}$: elimination half-life; t_{max}: time at maximum concentration.

PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] 3 animals/sex/group/time point.

[b] For a duration of 4 weeks.

[c] Time for calculation for male rats 25 mg/kg was 0 to 8 hr.

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4A マウス（続き）

被験物質：Maralixibat

Species	Mouse/rasH2-Wt					
Sex: No. of Animals(M / F) [a]	M:18 / F:18		M:18 / F:18		M:18 / F:18	
Feeding Condition	non-fasted					
Vehicle / Formulation	Deionized water Suspension					
Method of Administration	Oral gavage		Oral gavage		Oral gavage	
Dose (mg free form/kg/day) [b]	25		75		250	
Analyte	Maralixibat (plasma)					
Assay	LC/MS/MS					
PK Parameters	Day 1	Day 28	Day 1 [c]	Day 28	Day 1 [d]	Day 28
t_{max} (hr)	3 (M), 3 (F), 3 (total)	5 (M), 5 (F), 5 (total)	2 (M), 8 (F), 2 (total)	1 (M), 2 (F), 1 (total)	8 (M), 5(F), 5 (total)	3 (M), 24 (F), 3 (total)
C_{max} (ng/mL)	17.6 (M), 52.5 (F), 35.0 (total)	11.2 (M), 16.7 (F), 14 (total)	69.2 (M), 85.0 (F), 57.5 (total)	287 (M), 38.7 (F), 156 (total)	153 (M), 259 (F), 159 (total)	64.5 (M), 83.9 (F), 57.3 (total)
AUC (ng·hr/mL)	- (M) [e], 338 (F), 224(total)	129 (M), 128 (F), 131 (total)	195 (M), 716 (F), 468 (total)	462 (M), 248 (F), 364 (total)	1050 (M), 1090 (F), 1120 (total)	436 (M), 1510 (F), 979 (total)
Time for calculation (hr)	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24
C_{max}/Dose (kg/mL)	7.02×10^{-7} (M), 2.10×10^{-6} (F), 1.40×10^{-6} (total)	4.48×10^{-7} (M), 6.69×10^{-7} (F), 5.59×10^{-7}(total)	9.23×10^{-7} (M), 1.13×10^{-6} (F), 7.66×10^{-7} (total)	3.83×10^{-6} (M), 5.16×10^{-7} (F), 2.08×10^{-6} (total)	6.12×10^{-7} (M), 1.04×10^{-6} (F), 6.35×10^{-7} (total)	2.58×10^{-7} (M), 3.36×10^{-7} (F), 2.29×10^{-7} (total)
AUC/Dose (hr·kg/mL)	- (M), 1.35×10^{-5} (F), 8.95×10^{-6} (total)	5.18×10^{-6} (M), 5.10×10^{-6} (F), 5.23×10^{-6} (total)	2.59×10^{-6} (M), 9.54×10^{-6} (F), 6.23×10^{-6} (total)	6.15×10^{-6} (M), 3.31×10^{-6} (F), 4.85×10^{-6} (total)	4.18×10^{-6} (M), 4.34×10^{-6} (F), 4.48×10^{-6} (total)	1.74×10^{-6} (M), 6.04×10^{-6} (F), 3.91×10^{-6} (total)
Accumulation Ratio	-	C_{max}: 0.638 (M), 0.319 (F), 0.399(total) AUC: - (M), 0.377 (F), 0.585 (total)	-	C_{max}: 4.15 (M), 0.455(F), 2.72 (total) AUC: 2.37 (M), 0.347 (F), 0.778 (total)	-	C_{max}: 0.422 (M), 0.324 (F), 0.361(total) AUC: 0.417 (M), 1.39 (F), 0.874 (total)

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4A マウス（続き）

被験物質：Maralixibat

Study No.	[redacted]-[redacted]
添付資料番号	4.2.3.2-3
区分	評価

AUC: area under the concentration-time curve; AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 24; C_{max}: maximum concentration; F: female; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LOQ: limit of quantification; M: male; PK: pharmacokinetics; t_{max}: time at maximum concentration.

PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] 3 animals/sex/group/time point.

[b] For a duration of 4 weeks.

[c] One dose volume could not be confirmed on Day 1 for 1 male mouse. The concentration at this animal's scheduled sample collection was similar to the other animals at the same time point; therefore, there was no impact on the toxicokinetic analysis or interpretation.

[d] Blood samples were unable to be obtained for 1 male mouse on Day 1 at the 2-hour sampling time. This missing sample had no impact on the toxicokinetic analysis.

[e] AUC_{24} was not calculated for male mice on Day 1 as mean concentrations were <LOQ (0.250 ng/mL) at the 24-hour sampling time point.

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4A マウス（続き）

被験物質：Maralixibat

Species	Mouse/rasH2-Wt					
Sex: No. of Animals(M / F) [a]	M:38 / F:38M		M:38 / F:38M		M:38 / F:38M	
Feeding Condition	Unknown					
Vehicle / Formulation	Deionized water Solution					
Method of Administration	Oral gavage		Oral gavage		Oral gavage	
Dose (mg free form/kg/day) [b]	250		1000		2000	
Analyte	Maralixibat (plasma)					
Assay	LC/MS/MS					
PK Parameters	Day 1	Day 27	Day 1	Day 27	Day 1	Day 27
t_{max} (hr)	4 (M), 1 (F), 1 (total)	1 (M), 2 (F), 2 (total)	4 (M), 8 (F), 4 (total)	4 (M), 1 (F), 1 (total)	4 (M), 4 (F), 4 (total)	4 (M), 2 (F), 4 (total)
C_{max} (ng/mL)	74.9 (M), 302 (F), 175 (total)	192 (M), 530 (F), 289 (total)	949 (M), 814 (F), 560 (total)	599 (M), 877 (F), 615 (total)	2170 (M), 1240 (F), 1700 (total)	2070 (M), 1750 (F), 1720 (total)
AUC (ng·hr/mL)	626 (M), 1480 (F), 1053 (total)	912 (M), 1642 (F), 1277 (total)	6401 (M), 12151 (F), 9276 (total)	5234 (M), 5767 (F), 5501 (total)	10934 (M), 9991(F), 10462 (total)	24180 (M), 21220(F), 23141 (total)
Time for calculation (hr)	0–t	0–t	0–t	0–t	0–t	0–t
$t_{1/2}$ (hr)	-	4.74 (M), 5.78 (F), 5.23 (total)	-	NC (M), 7.42 (F), NC (total)	-	2.78 (M), 9.91 (F), 6.79 (total)
Accumulation Ratio	-	1.46 (M), 1.11 (F), 1.21 (total)	-	0.82 (M), 0.47 (F), 0.59 (total)	-	2.21 (M), 2.12 (F), 2.21 (total)
Study No.	[redacted]					
添付資料番号	4.2.3.2-1					
区分	評価					

AUC: area under the concentration-time curve; C_{max}: maximum concentration; F: female; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M: male; NC: not calculated; PK: pharmacokinetics; $t_{1/2}$: elimination half-life; t_{max}: time at maximum concentration.

PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] 3 animals/sex/group/time point.

[b] For a duration of 4 weeks.

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4A マウス（続き）

被験物質：Maralixibat

Species	Mouse/rasH2-Tg			
Sex: No. of Animals(M / F) [a]	M:12 / F:12	M:12 / F:12	M:12 / F:12	M:12 / F:12
Feeding Condition	non-fasted			
Vehicle / Formulation	Neat compound in PMI Feeds, Inc. Certified Rodent Diet No. 5002			
Method of Administration	Dietary admix			
Dose (mg free form/kg/day) [b]	75	500	1000	2000
Analyte	Maralixibat (plasma)			
Assay	LC/MS/MS			
PK Parameters				
t_{max} (hr) [c]	12	24	24	18
C_{max} (ng/mL) [d]	3.23 (0.267)	14.5 (0.535)	26.0 (1.61)	51.8 (4.91)
AUC (ng·hr/mL)	71.5	319	545	1090
Time for calculation (hr)	0–24	0–24	0–24	0–24
BA (%) [e]	0.0492	0.0329	0.0281	0.0281
C_{max}/Dose (kg/mL)	4.31×10^{-8}	2.90×10^{-8}	2.60×10^{-8}	2.59×10^{-8}
AUC/Dose (hr·kg/mL)	9.53×10^{-7}	6.37×10^{-7}	5.45×10^{-7}	5.47×10^{-7}
Study No.	[redacted]			
添付資料番号	4.2.3.2-10			
区分	評価			

AUC: area under the concentration-time curve; BA: bioavailability; C_{max}: maximum concentration; F: female; IV: intravenous; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M: male; PK: pharmacokinetics; SEM: standard error of the mean; t_{max}: time at maximum concentration.

PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat. Samples were collected on Day 28 (samples collected at 06:00 were collected on Day 29).

[a] 3 animals/sex/group/time point.

[b] For a duration of 4 weeks.

[c] Samples collected at 12:00 were assigned a nominal time of 6 hours, samples collected at 18:00 were assigned a nominal time of 12 hours, samples collected at 24:00 were assigned a nominal time of 18 hours, and samples collected at 06:00 were assigned a nominal time of 24 hours.

[d] Reported as mean (SEM).

[e] AUC following 3 mg free form/kg IV dose obtained from [redacted] was used to calculate BA (AUC = 5810 ng·hr/mL).

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4A マウス（続き）

被験物質：Maralixibat

Species	Mouse/rasH2-Tg		
Sex: No. of Animals(M / F) [a]	M:16 / F:16	M:16 / F:16	M:16 / F:16
Feeding Condition	Fed		
Vehicle / Formulation	Neat compound in PMI Feeds, Inc. Certified Rodent Diet No. 5002		
Method of Administration	Dietary admix		
Dose (mg free form/kg/day) [b]	2000	5000	10000
Analyte	Maralixibat (plasma)		
Assay	LC/MS/MS		
PK Parameters			
t_{max} (hr) [c]	24	12	24
C_{max} (ng/mL) [d]	227 (16.7, M), 191 (17.3, F), 209 (13.1, total)	448 (121, M), 541 (F), 434 (90.1, total)	1480 (557, M), 1440 (213, F), 1470(308, total)
AUC (ng·hr/mL)	3510 (M), 3670 (F), 3590 (total)	7250 (M), 10900 (F), 8870 (total)	26000 (M), 31500 (F), 28600 (total)
Time for calculation (hr)	0–24	0–24	0–24
BA (%) [e]	0.0906 (M), 0.0948 (F), 0.0927 (total)	0.0749 (M), 0.113 (F), 0.0937 (total)	0.134 (M), 0.163 (F), 0.148 (total)
C_{max}/Dose (kg/mL)	1.14×10^{-7} (M), 9.54×10^{-8} (F), 1.04×10^{-7}(total)	8.97×10^{-8} (M), 1.08×10^{-7} (F), 8.67×10^{-8}(total)	1.48×10^{-7} (M), 1.44×10^{-7} (F), 1.47×10^{-7}(total)
AUC/Dose (hr·kg/mL)	1.76×10^{-6} (M), 1.84×10^{-6} (F), 1.79×10^{-6}(total)	1.45×10^{-6} (M), 2.18×10^{-6} (F), 1.77×10^{-6}(total)	2.60×10^{-6} (M), 3.15×10^{-6} (F), 2.86×10^{-6}(total)
Study No.	[redacted]		
添付資料番号	4.2.3.2-9		
区分	評価		

AUC: area under the concentration-time curve; BA: bioavailability; C_{max}: maximum concentration; F: female; IV: intravenous; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M: male; PK: pharmacokinetics; SEM: standard error of the mean; t_{max}: time at maximum concentration.

PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat. Samples were collected on Day 35 (samples collected at 06:00 were collected on Day 36) for SA5062. Dietary levels increased progressively to target levels over a 6-day period and then maintained for 4 consecutive weeks in [redacted].

[a] 4 animals/sex/group/time point.

[b] For a duration of 4 weeks.

[c] Samples collected at 12:00 were assigned a nominal time of 6 hours, samples collected at 18:00 were assigned a nominal time of 12 hours, samples collected at 24:00 were assigned a nominal time of 18 hours, and samples collected at 06:00 were assigned a nominal time of 24 hours.

[d] Reported as mean (SEM).

[e] AUC following 3 mg free form/kg IV dose obtained from [redacted] was used to calculate BA (AUC = 5810 ng·hr/mL).

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4A マウス（続き）

被験物質：Maralixibat

Species	Mouse/CD-1					
Sex: No. of Animals(M / F) [a]	M:36 / F:636F		M:36 / F:636F		M:36 / F:636F	
Feeding Condition	non-fasted					
Vehicle / Formulation	1.5% methylcellulose (w/v) and 0.1% polysorbate 80 (v/v) in deionized, distilled water Suspension					
Method of Administration	Oral gavage					
Dose (mg free form/kg/day) [b]	50		250		750	
Analyte	Maralixibat (plasma)					
Assay	LC/MS/MS					
PK Parameters	Day 1	Day 80	Day 1	Day 80	Day 1	Day 80
t_{max} (hr)	2	2	1/2 [c]	1	5	2
C_{max} (ng/mL) [d]	36.1 (4.92)	26.2 (8.95)	1220 (1180) / 60.1(7.27) [c]	122 (38.9)	140 (25.3)	156 (51.2)
AUC (ng·hr/mL)	192	126	1850 / 665 [c]	666/694 [c]	1390	1500
Time for calculation (hr)	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24
BA (%) [e]	0.198	0.130	0.382 / 0.137 [c]	0.138/0.143[c]	0.0955	0.103
C_{max}/Dose (kg/mL)	7.21×10^{-7}	5.25×10^{-7}	4.89×10^{-6}/ 2.41×10^{-7} [c]	4.90×10^{-7}	1.86×10^{-7}	2.08×10^{-7}
AUC/Dose (hr·kg/mL)	3.84×10^{-6}	2.51×10^{-6}	7.40×10^{-6}/ 2.66×10^{-6}[c]	2.67×10^{-6}/ 2.77×10^{-6} [c]	1.85×10^{-6}	2.00×10^{-6}
Study No.	[redacted]					
添付資料番号	4.2.3.2-5					
区分	評価					

AUC: area under the concentration-time curve; BA: bioavailability; C_{max}: maximum concentration; F: female; IV: intravenous; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M: male; PK: pharmacokinetics; SEM: standard error of the mean; t_{max}: time at maximum concentration.

PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] 3 animals/sex/group/time point.

[b] For a duration of 13 weeks.

[c] Totals are reported as include outliers/exclude outliers.

[d] Reported as mean (SEM).

[e] AUC following 3 mg free form/kg IV dose obtained from [redacted] was used to calculate BA (AUC = 5810 ng·hr/mL).

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4A マウス（続き）

被験物質：Maralixibat

Species	Mouse/CD-1					
Sex: No. of Animals(M / F) [a]	M:24 / F:24		M:24 / F:24		M:24 / F:24	
Feeding Condition	Fed					
Vehicle / Formulation	Neat compound in PMI Feeds, Inc. Certified Rodent Diet No. 5002					
Method of Administration	Dietary admix					
Dose (mg free form/kg/day) [b]	50		250		750	
Analyte	Maralixibat (plasma)					
Assay	LC/MS/MS					
PK Parameters	Day 2	Day 80	Day 2	Day 80	Day 2	Day 80
t_{max} (hr)	6 [d]	12 [d]	18 [d]	24 [d]	6 [d]	12/6 [c,d]
C_{max} (ng/mL) [e]	2.95 (1.13)	3.41(0.915)	10.5 (1.12)	10.2 (2.13)	26.8 (2.98)	22.6 (6.77) / 21.9(1.62) [c]
AUC (ng·hr/mL)	55.1	60.8	236	203	580	493 / 453 [c]
Time for calculation (hr)	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24
BA (%) [f]	0.0569	0.0628	0.0487	0.0419	0.0399	0.0339 / 0.0312 [c]
C_{max}/Dose (kg/mL)	5.90×10^{-8}	6.81×10^{-8}	4.21×10^{-8}	4.07×10^{-8}	3.57×10^{-8}	3.02×10^{-8} / 2.91×10^{-8} [c]
AUC/Dose (hr·kg/mL)	1.10×10^{-6}	1.22×10^{-6}	9.46×10^{-7}	8.13×10^{-7}	7.73×10^{-7}	6.57×10^{-7} / 6.04×10^{-7} [c]
Study No.	[redacted]					
添付資料番号	4.2.3.2-11					
区分	評価					

AUC: area under the concentration-time curve; BA: bioavailability; C_{max}: maximum concentration; F: female; IV: intravenous; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M: male; PK: pharmacokinetics; SEM: standard error of the mean; t_{max}: time at maximum concentration.

PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] 3 animals/sex/group/time point.

[b] For a duration of 13 weeks.

[c] Totals are reported as include outliers/exclude outliers.

[d] Samples collected at 12:00 were assigned a nominal time of 6 hours, samples collected at 18:00 were assigned a nominal time of 12 hours, samples collected at 24:00 were assigned a nominal time of 18 hours, and samples collected at 06:00 were assigned a nominal time of 24 hours.

[e] Reported as mean (SEM).

[f] AUC following 3 mg free form/kg IV dose obtained from [redacted] was used to calculate BA (AUC = 5810 ng·hr/mL).

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4A マウス（続き）

被験物質：Maralixibat

Species	Mouse/CD-1							
Sex: No. of Animals(M / F) [a]	M:48 / F:48		M:48 / F:48		M:48 / F:48		M:48 / F:48	
Feeding Condition	non-fasted							
Vehicle / Formulation	Distilled water Solution							
Method of Administration	Oral gavage							
Dose (mg free form/kg/day) [b]	50		150		500		1000	
Analyte	Maralixibat (plasma)							
Assay	LC/MS/MS							
PK Parameters	Day 1	Day 86	Day 1	Day 86	Day 1	Day 86	Day 1	Day 86
t_{max} (hr)	1/3[c]	2	1	2	1	1	5	2
C_{max} (ng/mL) [d]	93.7 (59.8)/ 35.0 (5.07) [c]	22.1 (3.66)	105 (24.2)	71.8 (20.8)	395 (168)	325 (95.7)/ 230 (19.9) [c]	665 (270)	484 (118)
AUC (ng·hr/mL)	368/309 [c]	142	941	529	2240/2420 [c]	1810/1710 [c]	4970/5080 [c]	3530
Time for calculation (hr)	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24
BA (%) [e]	0.380/0.319 [c]	0.147	0.324	0.182	0.231/0.250 [c]	0.187/0.177 [c]	0.257/0.262 [c]	0.182
Study No.	[redacted]							
添付資料番号	4.2.3.2-4							
区分	評価							

AUC: area under the concentration-time curve; BA: bioavailability; C_{max}: maximum concentration; F: female; IV: intravenous; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M: male; PK: pharmacokinetics; SEM: standard error of the mean; t_{max}: time at maximum concentration.

PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] 4 animals/sex/group/time point.

[b] For a duration of 13 weeks.

[c] Totals are reported as include outliers/exclude outliers.

[d] Reported as mean (SEM).

[e] AUC following 3 mg free form/kg IV dose obtained from [redacted] was used to calculate BA (AUC = 5810 ng·hr/mL).

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4A マウス（続き）

被験物質：Maralixibat

Species	Mouse/rasH2-Wt							
Sex: No. of Animals(M / F) [a]	M: 36		M:36 / F:36		M:36 / F:36		F:36	
Feeding Condition	non-fasted							
Vehicle / Formulation	Deionized Water							
Method of Administration	Oral gavage							
Dose (mg free form/kg/day) [b]	2.5		7.5		25		75/57 [c]	
Analyte	Maralixibat (plasma)							
Assay	LC-MS/MS							
PK Parameters	Day 1	Week 26	Day 1	Week 26	Day 1	Week 26	Day 1	Week 26
t_{max} (hr)	2	1	2 (M), 4 (F)	1 (M), 2 (F)	2 (M), 4 (F)	2 (M), 2 (F)	2	2
C_{max} (ng/mL)	1.74	59.7	3.30 (M), 20.9 (F)	28.2 (M), 26.6 (F)	9.80 (M), 35.3 (F)	429 (M), 55.3 (F)	54.8	31.9
AUC (ng·hr/mL)	4.62/5.92	171/231	16.2/19.2 (M) 86.3/109 (F)	75.3/75.3 (M) 76.3/76.3 (F)	40.8/54.5 (M) 183/183 (F)	1490/1490 (M) 219/219 (F)	399/399	400/400
Time for calculation (hr)	0–t/0–24	0–t/0–24	0–t/0–24	0–t/0–24	0–t/0–24	0–t/0–24	0–t/0–24	0–t/0–24
$t_{1/2}$ (hr)	-	3.79	-	9.02 (M)	-	6.68 (M), 4.64 (F)	3.69	4.16
BA (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
C_{max}/Dose (kg/mL)	6.97×10^{-7}	2.39×10^{-5}	4.40×10^{-7} (M) 2.79×10^{-6} (F)	3.76×10^{-6} (M) 3.54×10^{-6} (F)	3.92×10^{-7} (M) 1.41×10^{-6} (F)	1.72×10^{-5} (M) 2.21×10^{-6} (F)	7.31×10^{-7}	4.26×10^{-7}
AUC/Dose (hr·kg/mL)	2.37×10^{-6}	9.22×10^{-5}	2.56×10^{-6} (M) 1.46×10^{-5} (F)	1.00×10^{-5} (M) 1.02×10^{-5} (F)	2.18×10^{-6} (M) 7.32×10^{-6} (F)	5.96×10^{-5} (M) 8.74×10^{-6} (F)	5.32×10^{-6}	5.34×10^{-6}
Accumulation Ratio	-	C_{max}: 34.3 AUC_{24}: 39.0	-	C_{max}: 8.56 (M), 1.27 (F) AUC_{24}: 3.93 (M), 0.699 (F)	-	C_{max}: 43.8 (M), 1.57 (F) AUC_{24}: 27.3 (M), 1.19 (F)	-	- [c]
Sex Ratio (Male/Female) – C_{max}	-	-	0.158	1.06	0.278	7.76	-	-
Sex Ratio (Male/Female) – AUC_{24}	-	-	0.176	0.987	0.298	6.82	-	-
Study No.	[redacted]							
添付資料番号	4.2.3.4.2-1							
区分	評価							

AUC: area under the concentration-time curve; AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 24; BA: bioavailability; C_{max}: maximum concentration; F: female; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M: male; PK: pharmacokinetics; $t_{1/2}$: elimination half-life; t_{max}: time at maximum concentration.

PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] 3 animals/sex/group/time point.

[b] For a duration of 26 weeks.

[c] Due to out-of-specification results, the actual dose level of 57 mg/kg/day was used for toxicokinetic analysis during Week 26. Accumulation ratio was not calculated.

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4B ラット

被験物質：Maralixibat

Species	Rat/Sprague Dawley							
Sex: No. of Animals(M / F) [a]	M:9 / F:9		M:9 / F:9		M:9 / F:9		M:9 / F:9	
Feeding Condition	Non-fasted							
Vehicle / Formulation	0.5% methyl cellulose (w/v) and 0.1% polysorbate 80 (v/v) in distilled water Suspension							
Method of Administration	Oral gavage							
Dose (mg free form/kg/day) [b]	1		5		30		150	
Analyte	Maralixibat (plasma)							
Assay	LC/MS/MS							
PK Parameters	Day 1	Day 14	Day 1	Day 14	Day 1	Day 14	Day 1	Day 14
t_{max} (hr)	-	24	2	3	1	2	2	1
C_{max} (ng/mL) [c]	<LOQ [d]	0.737, (0.737) [e]	0.842 (0.842) [e]	0.750 (0.750) [e]	8.31 (5.48)	4.04 (1.52)	12.2 (7.73)	19.3 (12.8)
AUC (ng·hr/mL)	-	6.09	1.68	4.39	39.4	14.3	92.7	129
Time for calculation (hr)	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24
BA (%) [f]	-	0.446	0.0246	0.0642	0.0961	0.0349	0.0452	0.0629
C_{max}/Dose (kg/mL)	-	$7.37x10^{-7}$	$1.68x10^{-7}$	$1.50x10^{-7}$	$2.77x10^{-7}$	$1.35x10^{-7}$	$8.12x10^{-8}$	$1.29x10^{-7}$
AUC/Dose (hr·kg/mL)	-	$6.0910x^{-6}$	$3.37x10^{-7}$	$8.78x10^{-7}$	$1.31x10^{-6}$	$4.78x10^{-7}$	$6.18x10^{-7}$	$8.62x10^{-7}$
Study No.	[redacted]							
添付資料番号	4.2.3.2-12							
区分	参考							

AUC: area under the concentration-time curve; BA: bioavailability; C_{max}: maximum concentration; F: female; IV: intravenous; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LOQ: limit of quantification; M: male; PK: pharmacokinetics; SEM: standard error of the mean; t_{max}: time at maximum concentration.

PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat. Day 1 - the bleed schedule was incorrect and all 3-hour PK animals were inadvertently bled at 2 hours after dosing resulting in 12 samples collected at 2 hours post-dose and no samples collected at 3 hours. Day 14 samples were collected according to the protocol.

[a] 3 animals/sex/group/time point.

[b] For a duration of 2 weeks.

[c] Reported as mean (SEM).

[d] LOQ = 2.38 ng free form/mL.

[e] <LOQ.

[f] AUC following 3 mg free form/kg IV dose obtained from [redacted] was used to calculate BA (AUC = 4100 ng·hr/mL).

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4B ラット（続き）

被験物質：Maralixibat

Species	Rat/Sprague Dawley			
Sex: No. of Animals(M / F) [a]	M:4 / F:4	M:4 / F:4	M:4 / F:4	M:4 / F:4
Feeding Condition	Fed			
Vehicle / Formulation	Neat compound in PMI Feeds, Inc. Certified Rodent Diet No. 5002			
Method of Administration	Dietary admix			
Dose (mg free form/kg/day) [b]	150	500	1000	2000
Analyte	Maralixibat (plasma)			
Assay	LC/MS/MS			
PK Parameters				
t_{max} (hr) [c]	12 (M), 24 (F), 12 (total)	6 (M), 24 (F), 24 (total)	6 (M), 24 (F), 24 (total)	6 (M), 6 (F), 6 (total)
C_{max} (ng/mL) [d]	2.87 [e] (M), 8.38 (F), 4.56 (1.53, total) [e]	7.26 (M), 12.8 (F), 9.42 (3.38, total)	12.7 (M), 28.1 (F), 19.4(7.37, total)	52.1 (M), 41.3 (F), 46.7 (4.38, total)
AUC (ng·hr/mL)	33.7 (M), 62.7 (F), 48.2 (total)	115 (M), 125 (F), 120 (total)	206 (M), 277 (F), 242(total)	987 (M), 723 (F), 855 (total)
Time for calculation (hr)	0–24	0–24	0–24	0–24
BA (%) [f]	0.0164 (M), 0.0306 (F), 0.0235 (total)	0.0168 (M), 0.0183 (F), 0.0176 (total)	0.0151 (M), 0.0203 (F), 0.0177 (total)	0.0361 (M), 0.0265 (F), 0.0313 (total)
Study No.	[redacted]			
添付資料番号	4.2.3.2-19			
区分	参考			

AUC: area under the concentration-time curve; BA: bioavailability; C_{max}: maximum concentration; F: female; IV: intravenous; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LOQ: limit of quantification; M: male; PK: pharmacokinetics; SEM: standard error of the mean; t_{max}: time at maximum concentration.

PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat. Samples were collected on Day 13 (samples collected at 06:00 were collected on Day 14).

[a] 2 animals/sex/group/time point.

[b] For a duration of 2 weeks.

[c] Samples collected at 12:00 were assigned a nominal time of 6 hours, samples collected at 18:00 were assigned a nominal time of 12 hours, samples collected at 24:00 were assigned a nominal time of 18 hours, and samples collected at 06:00 were assigned a nominal time of 24 hours.

[d] Reported as mean (SEM).

[e] <LOQ (LOQ = 4.75 ng free form/mL).

[f] AUC following 3 mg free form/kg IV dose obtained from [redacted] was used to calculate BA (AUC = 4100 ng·hr/mL).

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4B ラット（続き）

被験物質：Maralixibat

Species	Rat/Sprague Dawley					
Sex: No. of Animals(M / F) [a]	M:9 / F:9		M:9 / F:9		M:9 / F:9	
Feeding Condition	Unknown					
Vehicle / Formulation	Distilled water Solution					
Method of Administration	Oral gavage					
Dose (mg free form/kg/day) [b]	5		30		150	
Analyte	Maralixibat (plasma)					
Assay	LC/MS/MS					
PK Parameters	Day 1	Day 22	Day 1	Day 22	Day 1	Day 22
t_{max} (hr)	- (M), 2 (F), 2 (total)	1 (M), 3 (F), 3 (total)	- (M), 2 (F), 2 (total)	- (M), 3 (F), 3 (total)	2 (M), 1 (F), 2 (total)	1 (M), 2 (F), 2 (total)
C_{max} (ng/mL) [c]	<LOQ (M), 4.57 (4.57, F), 2.28 (2.28, total) [d]	1.78 (1.78, M), 1.88 (1.88, F), 0.940 (0.940 total) [d]	<LOQ (M), 12.0 (12.0, F), 6.00 (6.00, total)	<LOQ (M), 10.5(10.5, F), 5.23 (5.23, total)	100 (90.0, M), 47.1 (39.2, F), 50.2 (46.1, total)	32.0 (19.2, M), 97.3 (F), 38.9 (36.1, total)
AUC (ng·hr/mL)	- (M), 7.67 (F), 3.84 (total)	1.78 (M), 2.82 (F), 2.30 (total)	- (M), 30.9 (F), 15.5 (total)	- (M), 19.4 (F), 9.68 (total)	256 (M), 61.9 (F), 159 (total)	50.1 (M), 289 (F), 144 (total)
Time for calculation (hr)	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24
BA (%) [e]	0.0562	0.0337	0.0378	0.0236	0.0776	0.0702
C_{max}/Dose (kg/mL)	0 (M), 9.13×10^{-7} (F), 4.57×10^{-7} (total)	3.56×10^{-7} (M), 3.76×10^{-7} (F), 1.88×10^{-7} (total)	0 (M), 4.00×10^{-7} (F), 2.00×10^{-7} (total)	0 (M), 3.49×10^{-7} (F), 1.74×10^{-7} (total)	6.69×10^{-7} (M), 3.14×10^{-7} (F), 3.34×10^{-7} (total)	2.13×10^{-7} (M), 6.49×10^{-7} (F), 2.59×10^{-7} (total)
AUC/Dose (hr·kg/mL)	0 (M), 1.53×10^{-6} (F), 7.67×10^{-7} (total)	3.56×10^{-7} (M), 5.64×10^{-7} (F). 4.60×10^{-7} (total)	0 (M), 1.03×10^{-6} (F), 5.16×10^{-7} (total)	0 (M), 6.46×10^{-7} (F), 3.23×10^{-7} (total)	1.70×10^{-6} (M), 4.13×10^{-7} (F), 1.06×10^{-6} (total)	3.34×10^{-7} (M), 1.93×10^{-6} (F), 9.60×10^{-7} (total)
Study No.	[redacted]					
添付資料番号	4.2.3.2-13					
区分	参考					

AUC: area under the concentration-time curve; BA: bioavailability; C_{max}: maximum concentration; F: female; IV: intravenous; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LOQ: limit of quantification; M: male; PK: pharmacokinetics; SEM: standard error of the mean; t_{max}: time at maximum concentration.
PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] 3 animals/sex/group/time point.
[b] For a duration of 4 weeks.
[c] Reported as mean (SEM).
[d] <LOQ (LOQ = 4.75 ng free form/mL for a 100 µL sample).
[e] AUC following 3 mg free form/kg IV dose obtained from [redacted] was used to calculate BA (AUC = 4100 ng·hr/mL).

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4B ラット（続き）

被験物質：Maralixibat

Species	Rat/Sprague Dawley	
Sex: No. of Animals(M / F) [a]	M:3 / F:3	M:3 / F:3
Feeding Condition	Fasted prior to administration of radiolabeled dose	
Vehicle / Formulation	5% ethanol in sterile water Suspension	
Method of Administration	Day 1–28: Mixed in rodent diet Day 29: Oral gavage	
Dose (mg free form/kg/day)	Day 1–28: 150 (maralixibat) Day 29: 250 ([^{14}C]maralixibat)	Day 1–28: 750 (maralixibat) Day 29: 250 ([^{14}C]maralixibat)
Analyte	total radioactivity (plasma)	
Assay	LSC	
PK Parameters		
t_{max} (hr)	1	1
C_{max} (ng eq./mL)	81.0 (M), 216 (F)	94.5 (M), 152 (F)
AUC (ng eq.·hr/mL)	-	-
Time for calculation (hr)	-	-
BA (%)	-	-
Study No.	[redacted]	
添付資料番号	4.2.2.2-9	
区分	参考	

AUC: area under the concentration-time curve; BA: bioavailability; C_{max}: maximum concentration; F: female; LSC: liquid scintillation counting; M: male; PK: pharmacokinetics; t_{max}: time at maximum concentration.

PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat. Blood samples only collected at 1 and 8 hours.

[a] 3 animals/sex/time point/group.

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4B ラット（続き）

被験物質：Maralixibat

Species	Rat/Sprague Dawley									
Sex: No. of Animals(M / F) [a]	M:9 / F:9		M:9 / F:9		M:9 / F:9		M:9 / F:9		M:9 / F:9	
Feeding Condition	Unknown									
Vehicle / Formulation	Distilled water Solution									
Method of Administration	Oral gavage									
Dose (mg free form/kg/day) [b]	5		30		75		150		500	
Analyte	Maralixibat (plasma)									
Assay	LC/MS/MS									
PK Parameters	Day 1	Day 78	Day 1	Day 78	Day 1	Day 78	Day 1	Day 78	Day 1	Day 78
t_{max} (hr)	-	1	2	3	5	8	2	1	3	3
C_{max} (ng/mL) [c]	<LOQ [d]	5.80 (M), <LOQ [d] (F), 3.20 (3.20,total)[e]	8.59 (8.59,M), <LOQ [d] (F), 4.30(4.30, total)[e]	4.75 (4.75,M), 3.95(2.08, F), 4.35 (2.32,total) [e]	2.55 (2.55)[e]	5.71 (3.47)	32.1 (32.1,M), 42.4(38.5, F), 21.2 (19.6,total)	28.3 (M), 22.2 (3.97,F), 24.1(9.27, total)	9.99 (7.61)	62.9
AUC (ng·hr/mL)	-	11.1 (M), - (F), 5.52(total)	15.1 (M), - (F), 7.54(total)	11.4 (M), 12.4 (F), 11.7 (total)	6.37	61.4	96.3 (M), 106 (F), 101(total)	141 (M), 124 (F), 132(total)	90.8	470
Time for calculation (hr)	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24
BA (%) [f]	-	0.0808	0.0184	0.0285	0.00621	0.0599	0.0493	0.0644	0.0133	0.0688
Study No.	[redacted]									
添付資料番号	4.2.3.2-15									
区分	評価									

AUC: area under the concentration-time curve; BA: bioavailability; C_{max}: maximum concentration; F: female; IV: intravenous; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LOQ: limit of quantification; M: male; PK: pharmacokinetics; SEM: standard error of the mean; t_{max}: time at maximum concentration.

PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] 3 animals/sex/group/time point.

[b] For a duration of 13 weeks.

[c] Reported as mean (SEM).

[d] LOQ = 4.75 ng free form/mL for a 100 µL sample.

[e] <LOQ.

[f] AUC following 3 mg free form/kg IV dose obtained from [redacted] was used to calculate BA (AUC = 4100 ng·hr/mL).

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4B ラット（続き）

被験物質：Maralixibat

Species	Rat/Sprague Dawley									
Sex: No. of Animals(M /F) [a]	M:9 / F:9		M:9 / F:9		M: 9		M:9 / F:9		F: 9	
Feeding Condition	Unknown									
Vehicle / Formulation	Deionized water Suspension									
Method of Administration	Oral gavage									
Dose (mg free form/kg/day) [b]	5		30		75		150		500	
Analyte	Maralixibat (plasma)									
Assay	LC/MS/MS									
PK Parameters	Day 0	Day 90	Day 0	Day 90	Day 0	Day 90	Day 0	Day 90	Day 0	Day 90
t_{max} (hr)	1 (M), 1 (F)	24 (M), 3 (F)	1 (M), 1 (F)	3 (M), 1 (F)	1	3	1 (M), 2 (F)	3 (M), 1 (F)	3	2
C_{max} (ng/mL)	11.5 (M), 3.74 (F)	1.60 (M), 1.34 (F)	7.19 (M), 2.35 (F)	2.34 (M), 2.21 (F)	3.32	2.07	4.42 (M), 7.53 (F)	3.03 (M), 6.16 (F)	6.38	24.0
AUC (ng·hr/mL)	14.8 (M), 6.91 (F)	13.7 (M), 4.45 (F)	35.3 (M), 9.73 (F)	16.7 (M), 17.9 (F)	13.9	13.7	45.2 (M), 45.8 (F)	21.6 (M), 37.4 (F)	51.8	210
Time for calculation (hr)	0–t	0–t	0–t	0–t	0–t	0–t	0–t	0–t	0–t	0–t
BA (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C_{max}/Dose (kg/mL)	2.30×10^{-6} (M), 7.47×10^{-7} (F)	3.20×10^{-7} (M), 2.68×10^{-7} (F)	2.40×10^{-7} (M) 7.83×10^{-8} (F)	7.81×10^{-8} (M), 7.36×10^{-8} (F)	4.43×10^{-8}	2.76×10^{-8}	2.94×10^{-8} (M), 5.02×10^{-8} (F)	2.02×10^{-8} (M), 4.11×10^{-8} (F)	1.28×10^{-8}	4.79×10^{-8}
AUC/Dose (hr·kg/mL)	2.96×10^{-6} (M), 1.38×10^{-6} (F)	2.74×10^{-6} (M), 8.90×10^{-7} (F)	1.18×10^{-6} (M), 3.24×10^{-7} (F)	5.57×10^{-7} (M), 5.98×10^{-7} (F)	1.86×10^{-7}	1.83×10^{-7}	3.01×10^{-7} (M), 3.05×10^{-7} (F)	1.44×10^{-7} (M), 2.50×10^{-7} (F)	1.04×10^{-7}	4.20×10^{-7}
Accumulation Ratio [c]	-	0.925 (M), 0.643 (F)	-	0.473 (M), 1.84 (F)	-	0.985	-	0.477 (M), 0.818 (F)	-	4.06
Study No.	[redacted]									
添付資料番号	4.2.3.2-17									
区分	評価									

AUC: area under the concentration-time curve; BA: bioavailability; C_{max}: maximum concentration; F: female; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M: male; PK: pharmacokinetics; t_{max}: time at maximum concentration.

PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] 3 animals/sex/group/time point.

[b] For a duration of 13 weeks.

[c] Accumulation ratio at Day 90.

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4B ラット（続き）

被験物質：Maralixibat

Species	Rat/Sprague Dawley					
Sex: No. of Animals(M / F) [a]	M:6 / F:6		M:6 / F:6		M:6 / F:6	
Feeding Condition	Nonfasted					
Vehicle / Formulation	Deionized water Suspension					
Method of Administration	Oral gavage					
Dose (mg free form/kg/day) [b]	10		300		1000	
Analyte	Maralixibat (plasma)					
Assay	LC/MS/MS					
PK Parameters	Day 1	Day 91 [c]	Day 1	Day 91	Day 1	Day 91
t_{max} (hr)	4 (M), 0.5 (F), 4 (total)	2 (M), 4 (F), 2 (total)	4 (M), 6 (F), 4 (total)	4 (M), 0.5 (F), 0.5 (total)	2 (M), 6 (F), 6 (total)	4 (M), 4 (F), 4 (total)
C_{max} (ng/mL)	1.03 (M), 1.34 (F), 1.06 (total)	1.07 (M), 1.27 (F), 1.16 (total)	12.3 (M), 13.1 (F), 9.76 (total)	10.1 (M), 26.2 (F), 17.4 (total)	45.7 (M), 43.4 (F), 43.1 (total)	29.5 (M), 68.2 (F), 48.9 (total)
AUC (ng·hr/mL)	8.08 (M), 9.32 (F), 8.70 (total)	11.4 (M), 13.0 (F), 12.2 (total)	81.9 (M), 176 (F), 129 (total)	154 (M), 202 (F), 178 (total)	614 (M), 603 (F), 609 (total)	484 (M), 771 (F), 627 (total)
Time for calculation (hr)	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24
BA (%)	-	-	-	-	-	-
C_{max}/Dose (kg/mL)	1.03×10^{-7} (M), 1.34×10^{-7} (F), 1.06×10^{-7} (total)	1.07×10^{-7} (M), 1.27×10^{-7} (F), 1.16×10^{-7} (total)	4.10×10^{-8} (M), 4.37×10^{-8} (F), 3.25×10^{-8} (total)	3.37×10^{-8} (M), 8.74×10^{-8} (F), 5.81×10^{-8} (total)	4.57×10^{-8} (M), 4.34×10^{-8} (F), 4.31×10^{-8} (total)	2.95×10^{-8} (M), 6.82×10^{-8} (F), 4.89×10^{-8} (total)
AUC/Dose (hr·kg/mL)	8.08×10^{-7} (M), 9.32×10^{-7} (F), 8.70×10^{-7} (total)	1.14×10^{-6} (M), 1.30×10^{-6} (F), 1.22×10^{-6} (total)	2.73×10^{-7} (M), 5.87×10^{-7} (F), 4.30×10^{-7} (total)	5.12×10^{-7} (M), 6.75×10^{-7} (F), 5.93×10^{-7} (total)	6.14×10^{-7} (M), 6.03×10^{-7} (F), 6.09×10^{-7} (total)	4.84×10^{-7} (M), 7.71×10^{-7} (F), 6.27×10^{-7} (total)
Accumulation Ratio	-	1.41 (M), 1.40 (F), 1.40 (total)	-	1.87 (M), 1.15 (F), 1.38 (total)	-	0.788 (M), 1.28 (F), 1.03 (total)
Study No.	[redacted]					
添付資料番号	4.2.3.2-18					
区分	評価					

AUC: area under the concentration-time curve; BA: bioavailability; C_{max}: maximum concentration; F: female; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M: male; PK: pharmacokinetics; t_{max}: time at maximum concentration.

PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] 3 animals/sex/group/time point.

[b] For a duration of 13 weeks.

[c] One male rat died prior to the 2-hour post-dose time point on Day 91 and was not replaced. There is no impact to the toxicokinetic evaluation as 2 other samples were collected from males at the affected time points.

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4B ラット（続き）

被験物質：Maralixibat

Species	Rat/Sprague Dawley					
Sex: No. of Animals(M / F) [a]	M:18 / F:18		M:18 / F:18		M:18 / F:18	
Feeding Condition	Non-fasted					
Vehicle / Formulation	1.5% methylcellulose (w/v) and 0.1% Tween 80 in distilled water Suspension					
Method of Administration	Oral gavage					
Dose (mg free form/kg/day)[b]	150		500		1500	
Analyte	Maralixibat (plasma)					
Assay	LC/MS/MS					
PK Parameters	Day 1	Day 80	Day 1	Day 80	Day 1	Day 80
t_{max} (hr)	3/8 [c] (M), 24 (F), 3/24[c] (total)	1 (M), 1 (F), 1 (total)	5/8 [c] (M), 8 (F), 5/8[c] (total)	2 (M), 2 (F), 2 (total)	8 (M), 8 (F), 8 (total)	1 (M), 3/8 [c] (F), 3/8[c] (total)
C_{max} (ng/mL) [d]	70.4 (63.4)/15.0 [c](6.61, M), 24.1 (7.29, F), 37.1(32.0)/19.1 [c](4.36, total)	99.3 (21.8, M), 70.7 (31.8, F), 85.0 (18.4, total)	296 (293)/89.0 (56.7, M) [c], 85.1 (80.1, F), 180 (176)/87.0 (43.9, total) [c]	141 (31.1, M), 135(56.4, F), 138(28.8, total)	259 (115, M), 39.6(11.9, F), 149 (71.3, total)	85.8 (26.8, M), 195 (114)/134 (32.0, F) [c], 133(58.3)/97.7 (22.5, total) [c]
AUC (ng·hr/mL)	440/294 [c] (M), 343 (F), 391/318 [c] (total)	705 (M), 784 (F), 744 (total)	1820/1010 [c](M), 1000 (F), 1490/1010 [c] (total)	946 (M), 1100/995 [c] (F), 1030/972 [c] (total)	3710/3360 [c] (M), 845 (F), 2280/2100 [c] (total)	1150 (M), 2180/1990 [c] (F), 1660/1560 [c] (total)
time for calculation (hr)	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24
BA (%) [e]	0.215/0.143 [c] (M), 0.167 (F), 0.191/0.155 [c] (total)	0.344 (M), 0.382(F), 0.363 (total)	0.266/0.148[c] (M), 0.146 (F), 0.218/0.148 [c] (total)	0.138 (M), 0.162/0.146[c] (F), 0.151/0.142 [c] (total)	0.181/0.164[c] (M), 0.0412 (F), 0.111/0.102 [c] (total)	0.0561 (M), 0.106/0.0971 [c] (F), 0.0810/0.0761 [c] (total)
C_{max}/Dose (kg/mL)	$4.70x10^{-7}$/$9.98x10^{-8}$ [c] (M), $1.61x10^{-7}$ (F), $2.48x10^{-7}$/$1.27x10^{-7}$ [c] (total)	$6.62x10^{-7}$ (M), $4.71x10^{-7}$ (F), $5.67x10^{-7}$ (total)	$5.93x10^{-7}$/$1.78x10^{-7}$ [c] (M), $1.70x10^{-7}$ (F), $3.60x10^{-7}$/$1.74x10^{-7}$ [c] (total)	$2.82x10^{-7}$ (M), $2.71x10^{-7}$ (F), $2.77x10^{-7}$ (total)	$1.73x10^{-7}$ (M), $2.64x10^{-8}$ (F), $9.95x10^{-8}$ (total)	$5.72x10^{-8}$ (M), $1.30x10^{-7}$/$8.91x10^{-8}$ [c] (F), $8.89x10^{-8}$/$6.52x10^{-8}$ [c] (total)
AUC/Dose (hr·kg/mL)	$2.93x10^{-6}$/$1.96x10^{-6}$ [c] (M), $2.28x10^{-6}$ (F), $2.61x10^{-6}$/$2.12x10^{-6}$ [c](total)	$4.70x10^{-6}$ (M), $5.23x10^{-6}$ (F), $4.96x10^{-6}$ (total)	$3.64x10^{-6}$/$2.02x10^{-6}$ [c] (M), $2.01x10^{-6}$ (F), $2.97x10^{-6}$/$2.02x10^{-6}$ [c] (total)	$1.89x10^{-6}$ (M), $2.22x10^{-6}$/$1.99x10^{-6}$ [c] (F), $2.06x10^{-6}$/$1.94x10^{-6}$ [c] (total)	$2.47x10^{-6}$/ $2.24x10^{-6}$ [c](M), $5.63x10^{-7}$(F), $1.52x10^{-6}$/$1.40x10^{-6}$ [c] (total)	$7.67x10^{-7}$ (M), $1.46x10^{-6}$/$1.32x10^{-6}$ [c] (F), $1.11x10^{-6}$/$1.04x10^{-6}$ [c] (total)
Study No.	[redacted]					
添付資料番号	4.2.3.2-16					
区分	評価					

AUC: area under the concentration-time curve; BA: bioavailability; C_{max}: maximum concentration; F: female; IV: intravenous; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M: male; PK: pharmacokinetics; SEM: standard error of the mean; t_{max}: time at maximum concentration.

PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] 3 animals/sex/group/time point.

[b] For a duration of 13 weeks.

[c] Totals are reported as include outliers/exclude outliers (10 plasma concentrations were outliers).

[d] Reported as mean (SEM).

[e] AUC following 3 mg free form/kg IV dose obtained from [redacted] was used to calculate BA (AUC = 4100 ng·hr/mL).

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4B ラット（続き）

被験物質：Maralixibat

Species	Rat/Sprague Dawley					
Sex: No. of Animals(M / F) [a]	M:12 / F:12		M:12 / F:12		M:12 / F:12	
Feeding Condition	Fed					
Vehicle / Formulation	Neat compound in PMI Feeds, Inc. Certified Rodent Diet No. 5002					
Method of Administration	Dietary admix					
Dose (mg free form/kg/day) [b]	150		750		1500	
Analyte	Maralixibat (plasma)					
Assay	LC/MS/MS					
PK Parameters	Day 2	Day 80	Day 2	Day 80	Day 2	Day 73/80 [c]
t_{max} (hr) [d]	24 (M), 24 (F), 24 (total)	18 (M), 24 (F), 18 (total)	12 (M), 18 (F), 12 (total)	24 (M), 18 (F), 24 (total)	24 (M), 18 (F), 24 (total)	12 (M), 6 (F)
C_{max} (ng/mL) [e]	1.24 (0.691, M), 3.77 (1.72, F), 2.50 (1.00, total)	3.10 (2.18, M), 2.72 (0.648, F), 2.73 (0.997, total)	4.28 (0.179, M), 4.23 (2.64, F), 3.53 (0.466, total)	9.66 (1.69, M), 5.35 (1.43, F), 7.22 (1.33, total)	14.8 (3.24, M), 6.98 (2.84, F), 9.51 (2.81, total)	195 (93.3, M), 25.0 (16.1, F)
AUC (ng·hr/mL)	20.5 (M), 43.6(F), 32.0 (total)	25.3 (M), 50.0 (F), 37.6 (total)	88.3 (M), 65.1 (F), 76.7 (total)	180 (M), 119 (F), 150 (total)	211 (M), 95.9 (F), 154 (total)	2800 (M), 405 (F)
Time for calculation (hr)	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24
BA (%) [f]	0.0100 (M), 0.0213 (F), 0.0156 (total)	0.0123 (M), 0.0244 (F), 0.0183 (total)	0.00861 (M), 0.00635 (F), 0.00748 (total)	0.0176 (M), 0.0116 (F), 0.0146 (total)	0.0103 (M), 0.004678 (F), 0.00751 (total)	0.137 (M), 0.0198 (F),
Study No.	[redacted]					
添付資料番号	4.2.3.2-20					
区分	評価					

AUC: area under the concentration-time curve; BA: bioavailability; C_{max}: maximum concentration; F: female; IV: intravenous; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M: male; PK: pharmacokinetics; SEM: standard error of the mean; t_{max}: time at maximum concentration.

PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] 3 animals/sex/group/time point.

[b] For a duration of 13 weeks.

[c] The males in the 1500 mg/kg group were sacrificed on Day 73 because the maximum tolerated dose (MTD) had been exceeded. These male rats on Day 73 were bled at the same time points as the other groups, and their mean C_{max} and AUC values were higher than the females that were bled at Day 80.

[d] Samples collected at 12:00 were assigned a nominal time of 6 hours, samples collected at 18:00 were assigned a nominal time of 12 hours, samples collected at 24:00 were assigned a nominal time of 18 hours, and samples collected at 06:00 were assigned a nominal time of 24 hours.

[e] Reported as mean (SEM).

[f] AUC following 3 mg free form/kg IV dose obtained from [redacted] was used to calculate BA (AUC = 4100 ng·hr/mL).

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4B ラット（続き）

被験物質：Maralixibat

Species	Rat/Sprague Dawley									
Sex: No. of Animals(M / F) [a]	M:12 / F:12		M: 12		F: 12		M: 12		F: 12	
Feeding Condition	Fed									
Vehicle / Formulation	Neat compound in PMI Feeds, Inc. Certified Rodent Diet No. 5002									
Method of Administration	Dietary admix									
Dose (mg free form/kg/day) [b]	30		150		500		750/300 [c]		2000/1500 [d]	
Analyte	Maralixibat (plasma)									
Assay	LC/MS/MS									
PK Parameters	Day 2	Day 168	Day 2	Day 168	Day 2	Day 168	Day 2	Day 168	Day 2	Day 168
t_{max} (hr) [e]	24 (M), 24 (F)	12 (M), 12 (F)	24	6	24	12	6	6	6	24
C_{max} (ng/mL) [f]	2.15 (1.24, M), 2.71 (1.25 F)	2.60 (0.880, M), 1.73 (0.305, F)	11.2 (6.32)	5.42 (1.62)	8.76 (3.06)	13.5 (5.29)	17.4 (11.0)	14.8 (8.82)	59.1 (22.2)	53.5 (8.58)
AUC (ng·hr/mL)	31.1 (M), 26.2 (F)	20.8 (M), 28.3 (F)	114	108	132	241	244	279	727	940
Time for calculation (hr)	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24
BA (%) [g]	0.0759 (M), 0.0639 (F)	0.0507 (M), 0.0690 (F)	0.0556	0.0527	0.0193	0.0353	0.0238	0.0680	0.0266	0.0459
C_{max}/Dose (kg/mL)	7.15×10^{-8} (M), 9.40×10^{-8} (F)	8.68×10^{-8} (M), 5.76×10^{-8} (F)	7.45×10^{-8}	3.62×10^{-8}	1.75×10^{-8}	2.69×10^{-8}	2.33×10^{-8}	4.93×10^{-8}	2.96×10^{-8}	3.57×10^{-8}
AUC/Dose (hr·kg/mL)	1.04×10^{-6} (M), 8.75×10^{-7} (F)	6.92×10^{-7} (M), 9.44×10^{-7} (F)	7.61×10^{-7}	7.23×10^{-7}	2.63×10^{-7}	4.81×10^{-7}	3.26×10^{-7}	9.30×10^{-7}	3.64×10^{-7}	6.26×10^{-7}
Study No.	[redacted]									
添付資料番号	4.2.3.2-21									
区分	評価									

AUC: area under the concentration-time curve; BA: bioavailability; C_{max}: maximum concentration; F: female; IV: intravenous; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M: male; PK: pharmacokinetics; SEM: standard error of the mean; t_{max}: time at maximum concentration.

PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] 3 animals/sex/group/time point.

[b] For a duration of 26 weeks.

[c] Dose reduced from 750 to 300 mg free form/kg/day from Day 88.

[d] Dose reduced from 2000 to 1500 mg free form/kg/day from Day 102.

[e] Samples collected at 12:00 were assigned a nominal time of 6 hours, samples collected at 18:00 were assigned a nominal time of 12 hours, samples collected at 24:00 were assigned a nominal time of 18 hours, and samples collected at 06:00 were assigned a nominal time of 24 hours.

[f] Reported as mean (SEM).

[g] AUC following 3 mg free form/kg IV dose obtained from [redacted] was used to calculate BA (AUC = 4100 ng·hr/mL).

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4B ラット（続き）

被験物質：Maralixibat

Species	Juvenile Rat/Sprague Dawley								
Sex: No. of Animals(M / F) [a]	M:18 / F:18			M:18 / F:18			M:18 / F:18		
Feeding Condition	Unknown								
Vehicle / Formulation	Deionized water Suspension								
Method of Administration	Oral gavage								
Dose (mg free form/kg/day) [b]	50			100			250		
Analyte	Maralixibat (plasma)								
Assay	LC/MS/MS								
PK Parameters [c]	Day 1	Day 8	Day 14	Day 1	Day 8	Day 14	Day 1	Day 8	Day 14
t_{max} (hr)	5 (M), 8 (F), 5 (total)	3 (M), 1(F), 3 (total)	1 (M), 3 (F), 1 (total)	8(M), 8 (F), 8 (total)	5 (M), 8 (F), 8 (total)	1(M), 3 (F), 1 (total)	5 (M), 1(F), 5 (total)	1(M), 3(F), 3 (total)	1 (M), 5 (F), 1 (total)
C_{max} (ng/mL)	1500 (M), 437 (F), 961 (total)	408 (M), 363 (F), 353 (total)	62.9 (M), 18.5 (F), 39.2 (total)	846 (M), 581(F), 713 (total)	398 (M), 473 (F), 422 (total)	31.4 (M), 29.6 (F), 30.3 (total)	959 (M), 1390 (F), 902 (total)	333 (M), 658 (F), 445 (total)	51.8 (M), 48.9 (F), 41.3 (total)
AUC (ng·hr/mL)	15300 (M), 8100 (F), 11700(total)	4140 (M), 4190 (F). 4170 (total)	367 (M), 320 (F), 343 (total)	15100 (M), 11200 (F), 13200 (total)	6220 (M), 7590 (F), 6900 (total)	304 (M), 345 (F), 325 (total)	13800 (M), 14000 (F), 13900(total)	5750 (M), 7100 (F), 6430(total)	480 (M), 463 (F), 471 (total)
Time for calculation (hr)	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24
BA (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C_{max}/Dose (kg/mL)	$3.01x10^{-5}$ (M), $8.75x10^{-6}$ (F), $1.92x10^{-5}$ (total)	$8.17x10^{-6}$ (M), $7.25x10^{-6}$ (F), $7.07x10^{-6}$ (total)	$1.26x10^{-6}$ (M), $3.71x10^{-7}$ (F), $7.85x10^{-7}$ (total)	$8.46x10^{-6}$ (M), $5.81x10^{-6}$ (F), $7.13 x10^{-6}$ (total)	$3.98x10^{-6}$ (M), $4.73x10^{-6}$ (F), $4.22x10^{-6}$ (total)	$3.14x10^{-7}$ (M), $2.96x10^{-7}$ (F), $3.03x10^{-7}$ (total)	$3.84x10^{-6}$ (M), $5.56x10^{-6}$ (F), $3.61x10^{-6}$ (total)	$1.33x10^{-6}$ (M), $2.63x10^{-6}$ (F), $1.78x10^{-6}$(total)	$2.07x10^{-7}$ (M), $1.95x10^{-7}$ (F), $1.65x10^{-7}$ (total)
AUC/Dose (hr·kg/mL)	$3.06x10^{-4}$ (M), $1.62x10^{-4}$ (F), $2.34x10^{-4}$ (total)	$8.29x10^{-5}$ (M), $8.39x10^{-5}$ (F), $8.34x10^{-5}$ (total)	$7.33x10^{-6}$ (M), $6.40x10^{-6}$ (F), $6.87x10^{-6}$ (total)	$1.51x10^{-4}$ (M), $1.12 x10^{-4}$ (F), $1.32 x10^{-4}$ (total)	$6.22x10^{-5}$ (M), $7.59x10^{-5}$ (F), $6.90x10^{-5}$ (total)	$3.04x10^{-6}$ (M), $3.45x10^{-6}$ (F), $3.25x10^{-6}$ (total)	$5.50x10^{-5}$ (M), $5.60x10^{-5}$ (F), $5.55x10^{-5}$ (total)	$2.30x10^{-5}$ (M), $2.84x10^{-5}$ (F), $2.57x10^{-5}$ (total)	$1.92x10^{-6}$ (M), $1.85x10^{-6}$ (F), $1.89x10^{-6}$ (total)
Accumulation ratio	-	0.271 (M), 0.518 (F) 0.356 (total)	0.0239 (M), 0.0395 (F), 0.0293(total)	-	0.412 (M), 0.675 (F), 0.524 (total)	0.0201 (M), 0.0307 (F), 0.0246 (total)	-	0.418 (M), 0.507 (F), 0.463 (total)	0.0349 (M), 0.0330 (F), 0.0340 (total)
Study No.	[redacted]								
添付資料番号	4.2.3.5.4-2								
区分	評価								

AUC: area under the concentration-time curve; BA: bioavailability; C_{max}: maximum concentration; F: female; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M: male; PK: pharmacokinetics; t_{max}: time at maximum concentration.

PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] 3 animals/sex/group/time point.

[b] For a duration of 14 days.

[c] Day 1 equates to postnatal Day 7, Day 8 equates to postnatal Day 14, and Day 14 equates to postnatal Day 20.

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4B ラット（続き）

被験物質：Maralixibat

Species	Juvenile Rat/Sprague Dawley													
Sex (M/F) / No. of Animals [a]	M: 18	M: 18		M: 18		F: 18	M: 18		F: 18		F: 18		F: 18	
Feeding Condition	Non-fasted													
Vehicle / Formulation	Distilled water Suspension [b]													
Method of Administration	Oral gavage													
Dose (mg free form/kg/day) [c]	25	50		100		125	200		250		500		1000	
Analyte	Maralixibat (plasma)													
Assay	LC/MS/MS													
PK Parameters	PN Day 21	PN Day 21	PN Day 56	PN Day 21	PN Day 56	PN Day 21	PN Day 21	PN Day 56	PN Day 21	PN Day 56	PN Day 21	PN Day 56	PN Day 21	PN Day 56
t_{max} (hr)	5	5	3	1	3	3	3	5	5	3	3	8	1	3
C_{max} (ng/mL)	4.27	52.2	6.86	21.1	14.0	63.6	23.7	13.0	30.4	176	50.4	76.1	258	370
AUC (ng·hr/mL)	51.4	202	43.8	151	140	321	280	133	265	413	566	939	1400	2570
Time for calculation (hr)	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24
BA (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C_{max}/Dose (kg/mL)	1.71×10^{-7}	1.04×10^{-6}	1.37×10^{-7}	2.11×10^{-7}	1.40×10^{-7}	5.09×10^{-7}	1.19×10^{-7}	6.50×10^{-8}	1.22×10^{-7}	7.04×10^{-7}	1.01×10^{-7}	1.52×10^{-7}	2.58×10^{-7}	3.70×10^{-7}
AUC/Dose (hr·kg/mL)	2.06×10^{-6}	4.04×10^{-6}	8.76×10^{-7}	1.51×10^{-6}	1.40×10^{-6}	2.57×10^{-6}	1.40×10^{-6}	6.65×10^{-7}	1.06×10^{-6}	1.65×10^{-6}	1.13×10^{-6}	1.88×10^{-6}	1.40×10^{-6}	2.57×10^{-6}
Accumulation Ratio	-	-	0.22	-	0.93	-	-	0.48	-	1.6	-	1.7	-	1.8
Study No.	[redacted]													
添付資料番号	4.2.3.5.4-3													
区分	評価													

AUC: area under the concentration-time curve; BA: bioavailability; C_{max}: maximum concentration; F: female; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M: male; PK: pharmacokinetics; PN: postnatal; t_{max}: time at maximum concentration.

Day refers to postnatal day and not day of study. PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] 3 animals/sex/group/time point.

[b] Formulation was a solution for the 50, 100, 200, 250, and 500 mg free form/kg dose groups from Day 28 to 63.

[c] From postnatal Day 21 to 28 for the 50 and 125 mg free form/kg dose groups and from postnatal Day 21 to 63 for the rest of the dose groups.

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4B ラット（続き）

被験物質：Maralixibat

Species	Pregnant Rat/Sprague Dawley						Pregnant Rat/Sprague Dawley					
Sex: No. of Animals(M / F) [a]	F: 8		F: 8		F: 8		F: 8		F: 8		F: 8	
Feeding Condition	Fed						Fed					
Vehicle / Formulation	Neat compound in PMI Feeds, Inc. Certified Rodent Diet No. 5002						Neat compound in PMI Feeds, Inc. Certified Rodent Diet No. 5002					
Method of Administration	Dietary admix						Dietary admix					
Dose (mg free form/kg/day) [b]	50		250		1000		250		750		2000	
Analyte	Maralixibat (plasma)						Maralixibat (plasma)					
Assay	LC/MS/MS						LC/MS/MS					
PK Parameters	Gest Day 7	Gest Day 17	Gest Day 7	Gest Day 17	Gest Day 7	Gest Day 17	Gest Day 7	Gest Day 17	Gest Day 7	Gest Day 17	Gest Day 7	Gest Day 17
t_{max} (hr) [c]	24	6	18	6	24	12	18	12	6	6	6/24[d]	12
C_{max} (ng/mL) [e]	6.42 (2.21)	14.0 (9.12)	8.97 (1.85)	23.8 (2.84)	68.7 (27.1)	169 (114)	7.34 (1.76)	8.15 (2.69)	35.6 (23.9)	23.9 (7.82)	852 (839)/ 18.0(7.09) [d]	59.2 (10.7)
AUC (ng·hr/mL)	107	169/ 154 [d]	182	459	709	2020	138	123	388	371	5400/ 371 [d]	1270
Time for calculation (hr)	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24
BA (%) [f]	0.157	0.247/ 0.225 [d]	0.0533	0.134	0.0519	0.148	0.0404	0.0360	0.0379	0.0362	0.198/ 0.0136 [d]	0.0465
Study No.	[redacted]						[redacted]					
添付資料番号	4.2.3.5.2-2						4.2.3.5.2-1					
区分	評価						参考					

AUC: area under the concentration-time curve; BA: bioavailability; C_{max}: maximum concentration; F: female; Gest: gestational; IV: intravenous; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M: male; PK: pharmacokinetics; SEM: standard error of the mean; t_{max}: time at maximum concentration.

Day refers to gestational day and not day of study. PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] 4 animals/group/time point.

[b] From Day 6 to 17 of gestation.

[c] Samples collected at 06:00 were assigned a nominal time of 6 hours, samples collected at 12:00 were assigned a nominal time of 12 hours, samples collected at 18:00 were assigned a nominal time of 18 hours, and samples collected at 24:00 were assigned a nominal time of 24 hours.

[d] Totals reported as include outliers/exclude outliers.

[e] Reported as mean (SEM).

[f] AUC following 3 mg free form/kg IV dose obtained from [redacted] was used to calculate BA (AUC = 4100 ng·hr/mL).

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4C ウサギ

被験物質：Maralixibat

Species	Pregnant Rabbit/New Zealand White							
Sex: No. of Animals(M / F) [a]	F: 6		F: 6		F: 6		F: 6	
Feeding Condition	Unknown							
Vehicle / Formulation	0.5% methylcellulose (w/v) and 0.1% polysorbate 80 (w/v) in deionized water Suspension							
Method of Administration	Oral gavage							
Dose (mg free form/kg/day) [b]	50		125		250		500	
Analyte	Maralixibat (plasma)							
Assay	LC/MS/MS							
PK Parameters	Gest Day 7	Gest Day 18	Gest Day 7	Gest Day 18	Gest Day 7	Gest Day 18	Gest Day 7	Gest Day 18 [c]
t_{max} (hr)	-	1	3	3	-	5	3	-
C_{max} (ng/mL)	<LOQ [d]	78.0	20.5	48.6	<LOQ [d]	24.5	0.664	-
AUC (ng·hr/mL)	-	212	131	316	-	300	4.98	-
Time for calculation (hr)	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	-
BA (%) [e]	-	0.0649	0.0160	0.0387	-	0.0184	0.000152	-
Study No.	[redacted]							
添付資料番号	4.2.3.5.2-3							
区分	参考							

AUC: area under the concentration-time curve; BA: bioavailability; C_{max}: maximum concentration; F: female; Gest: gestational; IV: intravenous; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LOQ: limit of quantification; M: male; PK: pharmacokinetics; t_{max}: time at maximum concentration.

Day refers to gestational day and not day of study. PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] 3 animals/group/time point.

[b] From Day 7 to 18 of gestation.

[c] Animals in the 500 mg free form/kg/day group did not survive until Day 18 of gestation.

[d] LOQ = 1 ng/mL for a 100 µL sample.

[e] AUC following 3 mg free form/kg IV dose obtained from [redacted] was used to calculate BA (AUC = 19600 ng·hr/mL).

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4C ウサギ（続き）

被験物質：Maralixibat

Species	Pregnant Rabbit/New Zealand White					
Sex: No. of Animals(M / F) [a]	F: 6		F: 6		F: 6	
Feeding Condition	Unknown					
Vehicle / Formulation	0.5% methylcellulose (w/v) and 0.1% polysorbate 80 (w/v) in deionized water Suspension					
Method of Administration	Oral gavage					
Dose (mg free form/kg/day) [b]	25		100		250	
Analyte	Maralixibat (plasma)					
Assay	LC/MS/MS					
PK Parameters	Gest Day 7	Gest Day 18	Gest Day 7	Gest Day 18	Gest Day 7	Gest Day 18
t_{max} (hr)	2	1	-	1	2	2
C_{max} (ng/mL)	1.89	2.32	<LOQ [c]	6.19	4.02	62.7
AUC (ng·hr/mL)	1.89	3.49	NA [d]	51.5	21.1	766
Time for calculation (hr)	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24
BA (%) [e]	0.00116	0.00214	-	0.00788	0.00129	0.0469
Study No.	[redacted]					
添付資料番号	4.2.3.5.2-4					
区分	評価					

AUC: area under the concentration-time curve; BA: bioavailability; C_{max}: maximum concentration; F: female, Gest = gestational; IV: intravenous; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LOQ: limit of quantification; M: male; NA: not applicable; PK: pharmacokinetics; t_{max}: time at maximum concentration.

Day refers to gestational day and not day of study. PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] 3 animals/group/time point.

[b] From Day 7 to Day 18 of gestation.

[c] LOQ = 1 ng/mL.

[d] Not applicable since all sample values were below LOQ.

[e] AUC following 3 mg free form/kg IV dose obtained from [redacted] was used to calculate BA (AUC = 19600 ng·hr/mL).

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4D イヌ

被験物質：Maralixibat

Species	Dog/Beagle							
Sex: No. of Animals(M / F)	M:4 / F:4		M:4 / F:4		M:4 / F:4		M:4 / F:4	
Feeding Condition	Fasted							
Vehicle / Formulation	Neat compound in gelatin capsule							
Method of Administration	Oral capsule							
Dose (mg free form/kg/day) [a]	1		4		12		30	
Analyte	Maralixibat (plasma)							
Assay	LC/MS/MS							
PK Parameters	Day 1	Day 13	Day 1	Day 13	Day 1	Day 13	Day 1	Day 13
t_{max} (hr)	0.875 (0.441)	0.250 (0.164)	1.63 (0.532)	1.25 (0.412)	1.13 (0.125)	1.75 (0.250)	1.88 (0.479)	1.75 (0.164)
C_{max} (ng/mL)	3.61 (2.50)	0.806 (0.532) [b]	9.60 (6.52)	2.26 (0.748) [b]	7.56 (1.48)	19.5 (3.61)	12.1 (2.56)	46.1 (17.1)
AUC (ng·hr/mL)	4.87 (3.72)	0.806 (0.532)	14.0 (6.88)	4.09 (1.40)	20.2 (3.29)	46.8 (11.6)	37.0 (6.96)	113 (42.8)
Time for calculation (hr)	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24
BA (%) [c]	0.154	0.0254	0.110	0.0323	0.0531	0.123	0.0389	0.119
C_{max}/Dose (kg/mL)	3.61×10^{-6} (2.50×10^{-6})	8.06×10^{-7} (5.32×10^{-7})	2.40×10^{-6} (1.63×10^{-6})	5.64×10^{-7} (1.87×10^{-7})	6.30×10^{-7} (1.23×10^{-7})	1.63×10^{-6} (3.00×10^{-7})	4.04×10^{-7} (8.54×10^{-8})	1.54×10^{-6} (5.72×10^{-7})
AUC/Dose (hr·kg/mL)	4.87×10^{-6} (3.72×10^{-6})	8.06×10^{-7} (5.32×10^{-7})	3.51×10^{-6} (1.72×10^{-6})	1.02×10^{-6} (3.51×10^{-7})	1.69×10^{-6} (2.74×10^{-7})	3.90×10^{-6} (9.70×10^{-7})	1.23×10^{-6} (2.32×10^{-7})	3.76×10^{-6} (1.43×10^{-6})
Study No.	[redacted]							
添付資料番号	4.2.3.2-22							
区分	参考							

AUC: area under the concentration-time curve; BA: bioavailability; C_{max}: maximum concentration; F: female; IV: intravenous; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LOQ: limit of quantification; M: male; PK: pharmacokinetics; SEM: standard error of the mean; t_{max}: time at maximum concentration.

PK parameters are reported as mean (SEM), unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] For a duration of 2 weeks.

[b] <LOQ (2.38 ng free form/mL for a 100 µL sample).

[c] AUC following 3 mg free form/kg IV dose obtained from [redacted] was used to calculate BA (AUC = 9510 ng·hr/mL).

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4D イヌ（続き）

被験物質：Maralixibat

Species	Dog/Beagle					
Sex: No. of Animals(M / F)	M:4 / F:4		M:4 / F:4		M:8 / F:8	
Feeding Condition	Unknown					
Vehicle / Formulation	Neat compound in gelatin capsule					
Method of Administration	Oral capsule					
Dose (mg free form/kg/day) [a]	5		15		50	
Analyte	Maralixibat (plasma)					
Assay	LC/MS/MS					
PK Parameters	Day 1	Day 22	Day 1	Day 22	Day 1	Day 22
t_{max} (hr)	0.875 (0.441)	0.125 (0.125)	1.75 (0.620)	1.25 (0.620)	1.31 (0.176)	2.50 (0.242)
C_{max} (ng/mL)	2.29 (1.12) [b]	0.599 (0.599) [b]	5.73 (2.13)	11.0 (6.12)	36.8 (10.0)	62.4 (9.09)
AUC (ng eq.·hr/mL)	3.46 (1.81)	0.599 (0.599)	16.7 (8.99)	41.9 (30.0)	100 (25.5)	265 (47.5)
Time for calculation (hr)	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24
BA (%) [c]	0.0218	0.00378	0.0351	0.0881	0.0631	0.167
C_{max}/Dose (kg/mL)	$4.59x10^{-7}$ ($2.24x10^{-7}$)	$1.20x10^{-7}$ ($1.20x10^{-7}$)	$3.82x10^{-7}$ ($1.42x10^{-7}$)	$7.33x10^{-7}$ ($4.08x10^{-7}$)	$7.37x10^{-7}$ ($2.00x10^{-7}$)	$1.25x10^{-6}$ ($1.82x10^{-7}$)
AUC/Dose (hr·kg/mL)	$6.92x10^{-7}$ ($3.63x10^{-7}$)	$1.20x10^{-7}$ ($1.20x10^{-7}$)	$1.11x10^{-6}$ ($5.99x10^{-7}$)	$2.79x10^{-6}$ ($2.00x10^{-6}$)	$2.00x10^{-6}$ ($5.10x10^{-7}$)	$5.30x10^{-6}$ ($9.50x10^{-7}$)
Study No.	[redacted]					
添付資料番号	4.2.3.2-23					
区分	評価					

AUC: area under the concentration-time curve; BA: bioavailability; C_{max}: maximum concentration; F: female; IV: intravenous; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LOQ: limit of quantification; M: male; PK: pharmacokinetics; SEM: standard error of the mean; t_{max}: time at maximum concentration.

PK parameters are reported as mean (SEM), unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] For a duration of 4 weeks.

[b] <LOQ (4.75 ng free form/mL for a 100 µL sample).

[c] AUC following 3 mg free form/kg IV dose obtained from [redacted] was used to calculate BA (AUC = 9510 ng·hr/mL).

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4D イヌ（続き）

被験物質：Maralixibat, [^{14}C]Maralixibat

Species	Dog/Beagle	
Sex (M/F) / No. of Animals	M: 3 / F: 3	M: 3 / F: 3
Feeding Condition	Fasted prior to administration of radiolabeled dose	
Vehicle / Formulation	5% ethanol in sterile water Solution	
Method of Administration	Day 1–27: Oral capsule Day 28: Oral gavage	
Dose (mg free form/kg/day)	Day 1–27: 20 (maralixibat) Day 28: 50 ([^{14}C]maralixibat)	Day 1–27: 100 (maralixibat) Day 28: 50 ([^{14}C]maralixibat)
Analyte	total radioactivity (plasma)	
Assay	LSC	
PK Parameters		
t_{max} (hr)	1 (M), 1 (F)	1 (M), 2 (F)
C_{max} (ng eq./mL)	74.9 (M), 102 (F)	123 (M), 60.9 (F)
AUC (ng eq.·hr/mL)	-	-
Time for calculation (hr)	-	-
BA (%)	-	-
Study No.	[redacted]	
添付資料番号	4.2.2.2-17	
区分	参考	

Additional information:

AUC: area under the concentration-time curve; BA: bioavailability; C_{max}: maximum concentration; eq.: equivalent; F: female; LSC: liquid scintillation counting; M: male; PK: pharmacokinetics; t_{max}: time at maximum concentration; NR: Not Reported.

PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat. There was high incidence of emesis after oral dose administration. Therefore, the effect of dose size or dose duration on plasma concentrations of [^{14}C] maralixibat could not be determined.

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4D イヌ（続き）

被験物質：Maralixibat

Species	Dog/Beagle					
Sex (M/F) / No. of Animals	M: 4 / F 4		M: 4 / F 4		M: 4 / F 4	
Feeding Condition	Fasted					
Vehicle / Formulation	Neat compound in gelatin capsule					
Method of Administration	Oral capsule					
Dose (mg free form/kg/day) [a]	100		300		600	
Analyte	Maralixibat (Plasma)					
Assay	LC/MS/MS					
PK Parameters	Day 1	Day 24	Day 1	Day 24	Day 1	Day 24 [b]
t_{max} (hr)	1.25 (0.164)	1.75 (0.164)	1.75 (0.164)	1.75 (0.164)	1.38 (0.183)	-
C_{max} (ng/mL)	68.8 (17.4)	192 (40.8)	151 (56.3)	400 (119)	163 (66.8)	-
AUC (ng·hr/mL)	160 (35.1)	437 (80.6)	344 (87.4)	1190 (377)	391 (118)	-
Time for calculation (hr)	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	-
BA (%) [c]	0.0505	0.138	0.0362	0.125	0.0206	-
Study No.	[redacted]					
添付資料番号	4.2.3.2-24					
区分	評価					

AUC: area under the concentration-time curve; BA: bioavailability; C_{max}: maximum concentration; F: female; IV: intravenous; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M: male; PK: pharmacokinetics; SEM: standard error of the mean; t_{max}: time at maximum concentration.

PK parameters are reported as mean (SEM), unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] For a duration of 4 weeks.

[b] Due to daily emesis after dosing 600 mg/kg/day, animals were removed from the study after Day 11 of the study.

[c] AUC following 3 mg free form/kg IV dose obtained from [redacted] was used to calculate BA (AUC = 9510 ng·hr/mL).

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4D イヌ（続き）

被験物質：Maralixibat

Species	Dog/Beagle					
Sex (M/F) / No. of Animals	M: 4 / F 4		M: 4 / F 4		M: 4 / F 4	
Feeding Condition	Fasted					
Vehicle / Formulation	Neat compound in gelatin capsule					
Method of Administration	Oral capsule					
Dose (mg free form/kg/day) [a]	5		20		100	
Analyte	Maralixibat (Plasma)					
Assay	LC/MS/MS					
PK Parameters	Day 1	Day 91	Day 1	Day 91	Day 1	Day 91
t_{max} (hr)	1.5 (0.267)	0.375 (0.263)	2.13 (0.125)	1.88 (0.125)	1.38 (0.183)	2.00 (0.189)
C_{max} (ng/mL)	9.07 (1.81)	1.75 (1.17) [b]	25.1 (4.59)	23.8 (4.63)	90.7 (21.5)	140 (18.7)
AUC (ng·hr/mL)	17.7 (4.97)	1.75 (1.17)	72.6 (26.5)	50.8 (9.83)	239 (71.5)	503 (65.7)
Time for calculation (hr)	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24
BA (%) [c]	0.112	0.0110	0.115	0.0801	0.0754	0.159
C_{max}/Dose (kg/mL)	1.81×10^{-6} (3.63×10^{-7})	3.50×10^{-7} (2.34×10^{-7})	1.25×10^{-6} (2.30×10^{-7})	1.19×10^{-6} (2.32×10^{-7})	9.07×10^{-7} (2.15×10^{-7})	1.40×10^{-6} (1.87×10^{-7})
AUC/Dose (hr·kg/mL)	3.55×10^{-6} (9.94×10^{-7})	3.50×10^{-7} (2.34×10^{-7})	3.63×10^{-6} (1.33×10^{-6})	2.54×10^{-6} (4.92×10^{-7})	2.39×10^{-6} (7.15×10^{-7})	5.03×10^{-6} (6.57×10^{-7})
Study No.	[redacted]					
添付資料番号	4.2.3.2-25					
区分	評価					

AUC: area under the concentration-time curve; BA: bioavailability; C_{max}: maximum concentration; F: female; IV: intravenous; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LOQ: limit of quantification; M: male; PK: pharmacokinetics; SEM: standard error of the mean; t_{max}: time at maximum concentration.

PK parameters are reported as mean (SEM), unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] For a duration of either 6 months or 1 year.

[b] <LOQ (5 ng free form/mL for a 100 µL sample).

[c] AUC following 3 mg free form/kg IV dose obtained from [redacted] was used to calculate BA (AUC = 9510 ng·hr/mL).

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4D イヌ（続き）

被験物質：Maralixibat

Species	Dog/Beagle											
Sex (M/F) / No. of Animals	M: 8 / F: 8 (M: 4 and F:4 on Day 358)			M: 8 / F: 8 (M: 4 and F: 4 on Day 358)			M: 8 / F: 8 (M: 4 and F: 4 on Day 358)			M: 16 / F: 16 (M: 8 and F:8 on Day 358)		
Feeding Condition	Fasted											
Vehicle / Formulation	Neat compound in gelatin capsule											
Method of Administration	Oral capsule											
Dose (mg free form/kg/day) [a]	1			5			20			100		
Analyte	Maralixibat (plasma)											
Assay	LC/MS/MS											
PK Parameters	Day 1	Day 176	Day 358	Day 1	Day 176	Day 358	Day 1	Day 176	Day 358	Day 1	Day 176	Day 358
t_{max} (hr)	1.25 (0.452)/ 1.13 (0.397) [b]	1.13 (0.256)	1.88 (0.441)	2.31 (0.299)/ 2.13 (0.239) [b]	1.75 (0.194)	1.38 (0.263)	2.06 (0.193)	1.75 (0.171)	1.75 (0.164)	1.47 (0.100)	1.69 (0.138)	1.94 (0.143)
C_{max} (ng/mL)	5.73 (4.85)/ 0.903 (0.365) [b]	6.87 (4.14)	1.98 (0.428) [c]	13.8 (11.2)/ 2.55 (0.356) [b]	3.37 (0.713) [c]	2.97 (0.678) [c]	5.84 (0.879)	20.2(5.36)	18.5 (6.07)	10.2 (1.31)	113 (27.7)	87.9 (10.4)
AUC (ng·hr/mL)	14.7 (12.2)/ 2.61 (0.905) [b]	8.04 (4.36)	4.80 (1.21)	35.2 (28.3)/ 6.90 (1.03) [b]	8.20 (1.56)	13.5 (3.71)/ 13.6 [b]	21.5 (4.50)	55.4 (14.4)	57.7 (17.7)	51.5 (6.86)	455 (162)	342 (43.8)
Time for calculation (hr)	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24	0–24
BA (%) [d]	0.464/ 0.0823 [b]	0.254	0.151	0.222/ 0.0435 [b]	0.0517	0.0852/ 0.0858 [b]	0.0339	0.0874	0.0910	0.0162	0.144	0.108
C_{max}/Dose (kg/mL)	$5.73x10^{-6}$ ($4.85x10^{-6}$)/ $9.03x10^{-7}$ ($3.65x10^{-7}$) [b]	$6.87 x10^{-6}$ ($4.14x10^{-6}$)	$1.98 x10^{-6}$ ($4.28x10^{-7}$)	$2.76x10^{-6}$ ($2.24x10^{-6}$)/ $5.09x10^{-7}$ ($7.11x10^{-8}$) [b]	$6.74x10^{-7}$ ($1.43x10^{-7}$)	$5.93x10^{-7}$ ($1.36x10^{-7}$)	$2.92x10^{-7}$ ($4.39x10^{-8}$)	$1.01 x10^{-6}$ ($2.68x10^{-7}$)	$9.24 x10^{-7}$ ($3.03x10^{-7}$)	$1.02 x10^{-7}$ ($1.31x10^{-8}$)	$1.13 x10^{-6}$ ($2.77x10^{-7}$)	$8.79 x10^{-7}$ ($1.04x10^{-7}$)
AUC/Dose (hr·kg/mL)	$1.47x10^{-5}$ ($1.22x10^{-5}$)/ $2.61x10^{-6}$ ($9.05x10^{-7}$) [b]	$8.4x10^{-6}$ ($4.36x10^{-6}$)	$4.80x10^{-6}$ ($1.21x10^{-6}$)	$7.04x10^{-6}$ ($5.67x10^{-6}$)/ $1.38x10^{-6}$ ($2.06x10^{-7}$) [b]	$1.64x10^{-6}$ ($3.12x10^{-7}$)	$2.69x10^{-6}$ ($7.43 x10^{-7}$)/ $2.71x10^{-6}$ ($7.42x10^{-7}$) [b]	$1.08x10^{-6}$ ($2.25x10^{-7}$)	$2.77x 10^{-6}$ ($7.19 x10^{-7}$)	$2.88 x10^{-6}$ ($8.83x10^{-7}$)	$5.15 x10^{-7}$ ($6.86x10^{-8}$)	$4.55 x10^{-6}$ ($1.62x10^{-6}$)	$3.42 x10^{-6}$ ($4.38x10^{-7}$)
Study No.	[redacted]											
添付資料番号	4.2.3.2-26											
区分	評価											

AUC: area under the concentration-time curve; BA: bioavailability; C_{max}: maximum concentration; F: female; IV: intravenous; LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LOQ: limit of quantification; M: male; PK: pharmacokinetics; SEM: standard error of the mean; t_{max}: time at maximum concentration.

PK parameters are reported as mean (SEM), unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] For a duration of either 6 months or 1 year.

[b] Totals reported as include outliers/exclude outliers.

[c] <LOQ (5 ng free form/mL for a 100 µL sample).

[d] AUC following 3 mg free form/kg IV dose obtained from [redacted] was used to calculate BA (AUC = 9510 ng·hr/mL).

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5A ラット組織分布

被験物質：[^{3}H]Maralixibat

Study No.	[redacted]	添付資料番号：4.2.2.2-8	区分：評価
Species:	Rat/Sprague Dawley		
Sex: No. of Animals（M / F）	M: 3 / F: 3 [a]		
Feeding Condition	Fasted		
Vehicle / Formulation	0.2% Tween 80/purified water, solution		
Method of Administration	Oral gavage		
Dose (mg free form/kg)	5		
Radionuclide	[^{3}H]maralixibat		
Specific Activity	25.48 µCi/mg		
Sampling Time (hr)	168		
Analyte / Assay	total radioactivity / LSC		
	Concentration (ng eq./g)		
	168 hr-		
Tissues/Organs	Male	Female	
Stomach	10.8	5.86	
Duodenum	3.62	<LOD [b]	
Jejunum	9.44	<LOD [b]	
Ileum	81.6	9.54-	
Colon	15.1	<LOD [b]	

eq.: equivalent; F: female; LSC: liquid scintillation counting; LOD: limit of detection; M: male.

[a] Values for 1 female rat were excluded from all mean calculations due to possible fecal contamination of tissues, resulting in high values.

[b] LOD = 1.36 ng eq./g.

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

2.6.5.5A ラット組織分布（続き）

被験物質：[^{14}C]Maralixibat

Study No.	[redacted]	添付資料番号：4.2.2.2-7	区分：評価
Species:	Rat/Long Evans		
Sex (M/F) / No. of Animals	M: 30 (3 animals/time point)		
Feeding Condition	Fasted		
Vehicle / Formulation	0.2% Tween 80/purified water, solution		
Method of Administration	Oral gavage		
Dose (mg free form /kg)	5		
Radionuclide	[^{14}C]maralixibat		
Specific Activity	92.15 µCi/mg		
Sampling Time (hr)	0.5, 1, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 168		
Analyte / Assay	total radioactivity / LSC		

Tissues/Organs	Concentration (ng eq./g)										
	0.5 hr	1 hr	4 hr	8 hr	12 hr	24 hr	48 hr	72 hr	96 hr	168 hr	LLOQ
Blood	0.88 (0.88)	<LLOQ	1.75 (1.75)	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	2.21
Adrenals	260 (230)	<LLOQ	5.58 (3.19)	2.13 (1.06)	2.34 (1.19)	1.48 (1.48)	3.20 (3.20)	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	2.29
Bladder (urinary)	1.95 (0.50)	1.88 (1.44)	5.93 (2.82)	2.02 (0.60)	0.91 (0.56)	4.91 (2.77)	0.85 (0.43)	<LLOQ	<LLOQ	1.35 (1.35)	0.93
Bone (femur, no marrow)	34.6 (31.2)	<LLOQ	16.7 (16.7)	10.2 (10.2)	<LLOQ	6.43 (6.43)	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	3.37
Bone marrow (femur)	32.5 (20.9)	<LLOQ	2.10 (2.10)	11.9 (7.43)	<LLOQ	6.67 (6.67)	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	1.83 (1.83)	6.03
Brain	0.85 (0.44)	<LLOQ	0.43 (0.43)	<LLOQ	0.43 (0.43)	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	0.78/ 0.73 [a]
Cecum	79.2 (11.5)	74.9 (43.9)	2740 (2090)	13800 (12600)	852 (221)	79.1 (41.9)	10.5 (2.32)	5.56 (0.18)	1.73 (0.87)	2.33 (0.28)	1.56
Colon	134 (49.3)	24.9 (8.71)	407 (279)	4420 (3460)	594 (190)	79.1 (28.7)	9.60 (4.11)	7.19 (1.86)	7.90 (1.52)	3.89 (2.12)	1.05

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

2.6.5.5A ラット組織分布（続き）

被験物質：[^{14}C]Maralixibat

Tissues/Organs	Concentration (ng eq./g)										
	0.5 hr	1 hr	4 hr	8 hr	12 hr	24 hr	48 hr	72 hr	96 hr	168 hr	LLOQ
Eyes (lens)	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	5.67 (5.67)	<LLOQ	2.48 (2.48)	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	4.68 (4.68)	1.82
Eyes (remainder)	31.3 (23.5)	<LLOQ	6.12 (6.12)	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	9.84
Fat (brown)	15.5 (14.6)	0.99 (0.53)	2.32 (0.44)	1.50 (0.48)	1.60 (0.73)	1.18 (0.26)	0.47 (0.47)	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	0.37
Fat (reproductive)	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	3.52 (2.02)	0.90 (0.90)	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	1.78
Harderian glands	<LLOQ	2.21 (2.21)	4.28 (4.28)	2.97 (1.53)	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	3.16
Heart	8.29 (5.64)	0.51 (0.51)	2.33 (0.45)	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	1.26
Kidneys	53.8 (28.0)	16.5 (0.58)	22.7 (6.45)	6.96 (1.57)	4.49 (0.17)	2.49 (0.15)	4.74 (4.19)	1.14 (0.08)	0.89 (0.09)	0.64 (0.34)	0.750
Liver	447 (400)	25.9 (5.47)	48.6 (19.6)	25.0 (0.72)	14.4 (1.71)	4.88 (0.17)	5.12 (3.16)	2.16 (0.11)	1.86 (0.24)	1.63 (0.29)	0.70/ 0.69 [b]
Lungs	5.51 (2.56)	<LLOQ	55.7 (49.3)	3.61 (2.25)	0.57 (0.57)	0.67 (0.67)	0.63 (0.63)	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	1.23
Lymph nodes (mesenteric)	83.1 (65.1)	6.70 (1.11)	27.5 (4.56)	12.3 (3.14)	6.60 (0.93)	7.47 (1.10)	6.27 (2.03)	4.92 (0.90)	6.61 (0.62)	7.09 (1.23)	1.01
Muscle (thigh)	24.3 (21.2)	<LLOQ	5.31 (5.31)	28.3 (21.7)	1.24 (0.62)	2.61 (1.59)	0.56 (0.56)	<LLOQ	<LLOQ	0.85 (0.85)	1.12
Pancreas	633 (584)	5.58 (3.33)	11.7 (10.3)	14.6 (5.04)	2.75 (0.31)	1.29 (1.29)	0.59 (0.59)	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	1.46
Pituitary	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	14.2
Prostate	12.6 (12.6)	<LLOQ	1.12 (1.12)	1.82 (1.82)	<LLOQ	1.58 (1.58)	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	5.77
Salivary glands	1.66 (1.66)	<LLOQ	7.42 (7.42)	0.89 (0.89)	<LLOQ	<LLOQ	1.35 (1.35)	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	1.95

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

2.6.5.5A ラット組織分布（続き）

被験物質：[^{14}C]Maralixibat

Tissues/Organs	Concentration (ng eq./g)										
	0.5 hr	1 hr	4 hr	8 hr	12 hr	24 hr	48 hr	72 hr	96 hr	168 hr	LLOQ
Skin (nonpigmented, dorsal, shaved)	<LLOQ	<LLOQ	2.56 (2.56)	<LLOQ	0.47 (0.47)	0.70 (0.70)	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	1.48/ 1.57 [c]
Skin (pigmented, dorsal, shaved)	<LLOQ	<LLOQ	7.38 (7.38)	<LLOQ	1.02 (1.02)	<LLOQ	0.96 (0.96)	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	2.43
Small intestine	19600 (7100)	14500 (2570)	20400 (7020)	318 (23.5)	212 (24.9)	110 (28.4)	34.1 (10.9)	13.0 (3.07)	10.3 (3.78)	11.1 (3.63)	2.39
Spinal cord	15.4 (15.4)	<LLOQ	<LLOQ	3.45 (3.45)	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	1.85
Spleen	<LLOQ	<LLOQ	1.28 (1.28)	0.70 (0.70)	<LLOQ	<LLOQ	1.12 (1.12)	<LLOQ	<LLOQ	0.88 (0.88)	1.29
Stomach	14500 (3200)	24400 (4400)	6250 (1920)	194 (16.4)	202 (94.7)	66.1 (31.0)	10.0 (3.42)	6.73 (0.98)	5.49 (1.46)	2.55 (0.63)	1.27
Testes	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	0.70 (0.70)	<LLOQ	0.41 (0.41)	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	0.78
Thymus	1.94 (0.98)	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	1.85
Thyroid	7.43 (7.43)	<LLOQ	26.7 (26.7)	4.17 (4.17)	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	10.2

eq.: equivalent; F: female; LSC: liquid scintillation counting; LLOQ: lower limit of quantification; M: male, PK = pharmacokinetics; SEM: standard error of the mean.

PK parameters are reported as mean (SEM), unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat.

[a] LLOQ = 0.776 ng/g at 0.5 and 1 hour and 0.733 ng/g from 4 to 168 hours.

[b] LLOQ = 0.696 ng/g at all times except for 1 animal at 24 hours and 1 animal at 168 hours.

[c] LLOQ = 1.48 ng/g from 0.5 to 24 hours and for 1 animal at 48 hours; 1.57 ng/g from 72 to 168 hours, and for 2 animals at 48 hours.

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

2.6.5.5B イヌ組織分布

被験物質：[^{3}H]Maralixibat

Study No.	[redacted]	添付資料番号：4.2.2.2-16	区分：評価
Species	Dog/Beagle		
Sex (M/F) / No. of Animals	F: 3		
Feeding Condition	Fasted		
Vehicle / Formulation	0.2% Tween 80 in purified water, solution		
Method of Administration	Oral gavage		
Dose (mg free form/kg)	7.5		
Radionuclide	[^{3}H]maralixibat		
Specific Activity	17.15 µCi/mg		
Sampling Time (hr)	168		
Analyte / Assay	total radioactivity / LSC		
Tissues/Organs	Concentration (ng eq./g)		
	168 hr		
Stomach	21.4 (11.4)		
Duodenum	<LOD [a]		
Jejunum	1.38 (1.38)		
Ileum	3.79 (2.00)		
Colon	<LOD [a]		

eq.: equivalent; F: female, LOD = limit of detection; LSC: liquid scintillation counting; M: male; PK: pharmacokinetics; SEM: standard error of the mean.

PK parameters are reported as mean (SEM), unless specified otherwise.

[a] LOD = 4.20 ng eq./g.

2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合

2.6.5.6A 血漿タンパク結合

被験物質：Maralixibat

Study No.	[redacted]	添付資料番号：4.2.2.3-1	区分：参考
Study System	In vitro		
Target Entry, Test System, and Method	Maralixibat, plasma, ultracentrifugation		
	% Bound		
Species	0.250 µg/mL	2.50 µg/mL	25.0 µg/mL
Mouse [a]	95.9	97.3	96.0
Rat	90.4	89.6	86.8
Guinea pig	88.7	90.8	91.6
Rabbit	84.2	90.6	91.6
Dog	92.4	91.3	91.5
Monkey/cynomolgus [a]	90.3	92.3	92.5
Human	90.6	91.2	90.2

Protein binding in human serum albumin ranged from 97.8% to 98.5% (concentration range of 0.250 to 25.0 µg/mL) and alpha 1-acid glycoprotein ranged from 96.2% to 99.3% (concentration range of 0.250 to 25.0 µg/mL). The report also mentions that 0.0250 µg/mL was tested but due to the low signal-to-noise level for the free fractions of maralixibat, which resulted in lower than expected protein binding levels, the protein binding values were not reported.

[a] Due to limited animal availability, fresh mouse and cynomolgus monkey plasma were substituted with frozen plasma. This did not affect the quality of the data.

2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合（続き）

2.6.5.6B 肝ミクロソームにおけるタンパク結合率

被験物質：Maralixibat

Study No.	[redacted]	添付資料番号:4.2.2.3-8	区分：参考
Study System	In vitro		
Target Entry, Test System, and Method	Maralixibat, human liver microsome, ultracentrifugation		
	concentration of maralixibat (μM)		
	0.3	3	20
microsomal concentration (mg/mL)	% bound		
0.025	94.0 ± 1.6	86.9 ± 1.9	94.8 ± 1.6
0.1	98.5 ± 0.2	97.8 ± 0.5	97.8 ± 0.5
1	99.9 ± 0.0	99.7 ± 0.0	99.7 ± 0.0

Mean ± standard deviation (n =3)

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

Studies conducted in pregnant rats and rabbits after repeated doses are included in 2.6.5.4.

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.8A 血漿／血球分配率

被験物質：[^{14}C]Maralixibat

Study No.	[redacted]	添付資料番号：4.2.2.3-2	区分：参考
Study System	In vitro		
Radionuclide	[^{14}C]maralixibat		
Sample	Plasma		
Analyte	total radioactivity		
Assay	LSC		

	% in RBCs				% in Plasma			
Species	0.0250 µg/mL	0.250 µg/mL	2.50 µg/mL	25.0 µg/mL	0.0250 µg/mL	0.250 µg/mL	2.50 µg/mL	25.0 µg/mL
Rat [a]	30.4	42.6	25.8	19.6	69.6	57.4	74.2	80.5
Dog [a]	37.9	34.5	36.2	22.4	62.1	65.5	63.8	77.6
Human [a]	41.4	42.5	43.7	33.2	58.6	57.5	56.3	66.8
Human [b]	44.5	44.5	41.1	36.9	55.5	55.5	58.9	63.1

LSC: liquid scintillation counting, RBCs: red blood cells.

[^{14}C]maralixibat was stable in whole rat and dog blood for <2 hours and between 2 and 4 hours for human blood at 37°C. All concentrations are expressed as the free form, and results are reported as the mean.

[a] At time = 0 hr post-incubation at 37°C.

[b] At time = 2 hr post-incubation at 37°C.

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験（続き）

2.6.5.8B 赤血球中濃度

被験物質：[^{14}C]Maralixibat、[^{3}H]Maralixibat

Species	Mouse/rasH2-Tg			Mouse/strain unknown	Rat/Sprague Dawley	Rabbit/New Zealand White
Sex (M/F) / No. of Animals	M:3 / F:3 per group			M:12 /F: 12	M: 9 / F: 9	F: 3
Feeding Condition	Unknown			Fasted	Fasted	Fasted
Vehicle / Formulation	Day 1–28: Dietary admix for maralixibat Day 29: Ethanol (10% total dose volume), distilled deionized water (90% total dose volume)			5% ethanol/water solution	DMSO	5% ethanol/water solution
Method of Administration	Day 1–28: Mixed with food Day 29: Oral gavage			Oral gavage	IV	Oral gavage
Dose (mg free form/kg)	Day 1–28: 250 Day 29: 250	Day 1–28: 2000 Day 29: 250	Day 29: 250	5	3	7.5
Radionuclide	[^{14}C]maralixibat			[^{14}C]maralixibat	[^{3}H]maralixibat	[^{14}C]maralixibat
Sampling Time (hr)	1 hour after dose on Day 29			1, 5, and 24	0.05, 1, 2, 4, 6, 24, 48, and 72	1, 5, and 24
Assay	LSC			LSC	LSC	LSC
Study No.	[redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]
添付資料番号	4.2.2.3-6			4.2.2.3-3	4.2.2.3-4	4.2.2.3-7
区分	参考			参考	参考	参考

Species	Time (hr)									LOQ	Study No.
	0.05	1	2	4	5	6	24	48	72		
	Concentration in RBCs (ng eq./g)										
Mouse [a]	-	78.0/21.6 [b]	-	-	-	-	-	-	-	383.1	[redacted]
Mouse [c]	-	102/47.1 [b]	-	-	-	-	-	-	-		
Mouse [d]	-	288/84.6 [b]	-	-	-	-	-	-	-		
Mouse	-	115 (113)	-	-	119 (117)	-	0.00	-	-	7.17	[redacted]
Rat	6210(518)	143 (21.8)	109 (17.4)	61.9 (8.78)	-	40.4 (4.97)	11.3 (1.30)	2.28 (0.866)	0.349(0.271)	13.7	[redacted]
Rabbit	-	15.4 (15.4)	-	-	0.00	-	0.00	-	-	25.8	[redacted]

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験（続き）

2.6.5.8B 赤血球中濃度（続き）

被験物質：[^{14}C]Maralixibat、[^{3}H]Maralixibat

Mouse [a]	-	349/173 [b]	-	-	-	-	-	-	-	383.1	[redacted]
Mouse [c]	-	672/237 [b]	-	-	-	-	-	-	-		
Mouse [d]	-	2270/1250 [b]	-	-	-	-	-	-	-		
Mouse	-	664 (652)	-	-	609 (594)	-	0.00	-	-	12.7	[redacted]
Rat	24800 (1060)	320 (28.7)	148 (12.0)	62.0 (6.40)	-	45.8 (5.87)	15.2 (2.64)	10.6 (1.69)	6.36 (0.744)	18.2	[redacted]
Rabbit	-	49.5 (49.5)	-	-	0.00	-	0.00	-	-	34.8	[redacted]

DMSO: dimethyl sulfoxide; eq.: equivalent; F: female; IV = intravenous; LOQ: lower limit of quantification; LSC: liquid scintillation counting; M: male; RBCs: red blood cells; SEM: standard error of the mean.

Results reported as mean (SEM), unless specified otherwise.

[a] Dose of 250 mg free form/kg/day from Day 1 to 28 and 250 mg free form/kg radioactive dose on Day 29.

[b] Reported as male/female.

[c] Dose of 2000 mg free form/kg/day from Day 1 to 28 and 250 mg free form/kg radioactive dose on Day 29.

[d] 250 mg free form/kg radioactive dose on Day 29.

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験（続き）

2.6.5.8C ラット組織分布

被験物質：[^{14}C]Maralixibat

Study No	[redacted]	添付資料番号：4.2.2.2-7	区分：評価
Species	Rat/Long Evans		
Sex (M/F) / No. of Animals	M: 9 (3 per time point)		
Feeding Condition	Fasted		
Vehicle / Formulation	0.2% Tween 80/purified water, solution		
Method of Administration	Oral gavage		
Dose (mg free form/kg)	5		
Radionuclide	[^{14}C]maralixibat		
Specific Activity	92.15 µCi/mg		
Sampling Time (hr)	0.5, 1, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 168		
Analyte / Assay	total radioactivity / LSC		

	Tissue : Plasma Concentration Ratio			PK Parameters				
Tissues/Organs	0.5 hr	1 hr	4 hr	LLOQ (ng eq./g)	C_{max} (ng eq./g)	t_{max} (hr)	AUC_t (ng eq.·hr/g)	AUC_∞ (ng eq.·hr/g) [a]
Blood	0.19	NC	0.20	2.21	1.75	4	4.82	8.32[b]
Adrenals	93.0	NC	0.20	2.29	260	0.5	396	1150
Bladder (urinary)	0.60	0.73	1.17	0.93	5.93	4	247	527
Bone (femur, no marrow)	12.2	NC	1.91	3.37	34.6	0.5	278	382
Bone marrow (femur)	10.5	NC	0.24	6.03	32.5	0.5	753	925
Brain	0.23	NC	0.05	0.78	0.85	0.5	5.78	14.6
Cecum	22.9	25.5	715	1.56	13800	8	61100	61300
Colon	42.2	12.6	102	1.05	4420	8	22600	23200
Eyes (lens)	NC	NC	NC	1.82	5.67	8	583	4490 [c]
Eyes (remainder)	9.52	NC	0.70	9.84	31.3	0.5	61.8	74.9
Fat (brown)	4.46	0.51	0.61	0.37	15.5	0.5	60.0	74.4
Fat (reproductive)	NC	NC	NC	1.78	3.52	8	21.8	24.4
Harderian glands	NC	1.50	0.49	3.16	4.28	4	25.2	57.7
Heart	2.54	0.14	0.62	1.26	8.29	0.5	7.07	46.1
Kidneys	17.6	7.29	5.79	0.75	53.8	0.5	428	542
Liver	158	10.4	11.2	0.70	447	0.5	994	1600
Lungs	1.81	NC	7.13	1.23	55.7	4	214	239
Lymph nodes (mesenteric)	28.6	2.96	7.48	1.01	83.1	0.5	1210	5470

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験（続き）

2.6.5.8C ラット組織分布（続き）

被験物質：[^{14}C]Maralixibat

Tissues/Organs	0.5 hr	1 hr	4 hr	LLOQ (ng eq./g)	C_{max} (ng eq./g)	t_{max} (hr)	AUC_t (ng eq.·hr/g)	AUC_∞ (ng eq.·hr/g) [a]
Muscle (thigh)	8.48	NC	0.61	1.12	28.3	8	297	503
Pancreas	225	1.88	1.50	1.46	633	0.5	375	389
Pituitary	NC	NC	NC	14.2	NA	NA	NA	NA
Prostate	3.67	NC	0.13	5.77	12.6	0.5	52.7	84.0
Salivary glands	0.60	NC	0.84	1.95	7.42	4	72.8	145
Skin (non-pigmented, dorsal, shaved)	NC	NC	0.29	1.48	2.56	4	21.9	34.0
Skin (pigmented, dorsal, shaved)	NC	NC	0.84	2.43	7.38	4	76.1	105
Small intestine	5070	6120	6160	2.39	20400	4	91100	91600
Spinal cord	5.57	NC	NC	1.85	15.4	0.5	63.8	81.1
Spleen	NC	NC	0.15	1.29	1.28	4	162	1590
Stomach	3910	9990	1510	1.27	24400	1	63900	64100
Testes	NC	NC	NC	0.78	0.70	8	11.4	23.6
Thymus	0.63	NC	NC	1.85	1.94	0.5	1.12 [a]	0.970 [b]
Thyroid	2.69	NC	3.05	10.2	26.7	4	110	159

AUC_t: area under the concentration-time curve from time 0 to time t; AUC_∞: area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; C_{max}: maximum concentration; eq.: equivalent; LLOQ: lower limit of quantification; LSC: liquid scintillation counting; M: male; NC: not calculated; PK: pharmacokinetics; t_{max}: time at maximum concentration.

PK parameters are reported as mean, unless specified otherwise. All doses and PK parameters are reported as free form maralixibat. Tissue : plasma ratio only reported for sampling times of 0.5, 1, and 4 hours.

NC: not calculated because of below the lower limit of quantitation in the tissue.

[a] The AUC values were calculated using mean concentration values, including those below the LLOQ, unless otherwise noted.

[b] The AUC value was calculated using zero at the collection time point following the last time point with a quantifiable concentration.

[c] The 24-hour time point was excluded from the calculation of AUC_∞ in order to allow for the maximum extrapolation of AUC.

2.6.5.9 薬物動態試験：In vivo における代謝

被験物質：[^{14}C]Maralixibat、[^{3}H]Maralixibat

Species:	Mouse /strain unknown	Rat /Sprague Dawley	Rat /Sprague Dawley	Rabbit /New Zealand White	Dog /Beagle	Dog /Beagle
Sex :No. of Animals (M / F)	M:12 / F12	M:9 / F:9	M:12 / F12	F: 3	M: 3/ F: 3	F: 3
Feeding Condition	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted
Vehicle / Formulation	5% ethanol /water solution	DMSO Solution	Water containing 0.2% Tween 80	5% ethanol / water solution	DMSO Solution	Water containing 0.2% Tween 80
Method of Administration	Oral gavage	IV	Oral gavage	Oral gavage	IV	Oral gavage
Dose (mg/kg)	5	3	5	7.5	3	7.5
Radionuclide	[^{14}C]maralixibat	[^{3}H]maralixibat	[^{3}H]maralixibat	[^{14}C]maralixibat	[^{3}H]maralixibat	[^{3}H]maralixibat
Specific Activity	66.4 µCi/mg	25 µCi/mg	25.5 µCi/mg	66.4 µCi/mg	10 µCi/mg	17.15 µCi/mg
Study No.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
添付資料番号	4.2.2.3-3	4.2.2.3-4	4.2.2.4-2	4.2.2.3-7	4.2.2.3-5	4.2.2.4-3
区分	参考	参考	参考	参考	参考	参考

Species	Sample	Sampling Period (hr)	% of Dose in Sample	% of Compound in Sample								Study No.
				Parent	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	
Mouse [a]	Feces	0 – 168	101 ± 3.50	97.9 ± 4.28	1.98 ± 0.112	-	-	-	-	-	-	[redacted]
Rat [b]	Feces	0 – 168	105 ± 5.69	44.7 ± 3.65 (M) 90.6 (F)	7.43 ± 1.79 (M) 1.45 (F)	2.28 ± 0.64 (M) 0.620 (F)	34.3 ± 1.15 (M) ND (F)	4.88 ± 0.10 (M) ND (F)	2.92 ± 0.46 (M) ND (F)	3.20 ± 0.42 (M) ND (F)	-	[redacted]
Rat	Urine	0 – 24	NR	95	-	-	-	-	-	-	-	[redacted]
	Feces	0 – 24	NR	94	-	-	-	-	-	-	-	
Rabbit [c]	Feces	0 – 168	107 ± 3.56	98.6 ± 8.06	2.44 ± 0.151	0.672	1.12 ± 0.355	1.81	0.533	0.677	1.45	[redacted]
Dog	Feces	0 – 24	73.5 (M) 76.9 (F) 75.5 (total)	59.3 (M) 68.9 (F) 65.1 (total)	0.50 (M) 0.334 (F) 0.375 (total)	-	10.1 (M) 7.54 (F) 8.57 (total)	-	-	-	-	[redacted]
Dog [d]	Feces	0 – 24	80.6	94.5	-	-	-	-	-	-	-	[redacted]

DMSO: dimethyl sulfoxide; F: female; IV: intravenous; M: male; ND: not detected; NR: not reported; PK: pharmacokinetics; SEM: standard error of the mean.
PK parameters are reported as mean ± SEM, unless specified otherwise.
[a] Urinary excretion accounted for 1.45 ± 0.375%.
[b] Urinary excretion accounted for 1.19 ± 0.235%.
[c] Urinary excretion accounted for 0.188 ± 0.0431%.
[d] Approximately 3% were unknown metabolites in the sample.

2.6.5.10 薬物動態試験：In vitro における代謝

被験物質：[^{14}C]Maralixibat

Study No.	[redacted]	添付資料番号：4.2.2.4-1	区分：参考			
Study System	Male beagle dog, male cynomolgus monkey, human (pool of microsomes from male and female donors) and both male and female Sprague Dawley rat liver microsomes at 37°C for 0 and 60 minutes					
Time = 60-min incubation	Retention Time (min)	Concentration (ng eq./min/mg protein)				
		Human	Male Rat	Female Rat	Male Dog	Male Monkey
total radioactivity	-	116.0 ± 3.0	21.1 ± 0.3	3.94 ± 0.69	34.3 ± 0.7	123.0 ± 1.0
M1	24.8	24.0 ± 0.6	3.23 ± 0.33	2.51 ± 0.21	7.23 ± 0.18	30.8 ± 0.5
M2	23.1	11.8 ± 1.1	ND	ND	0.539 ± 0.079	20.9 ± 0.5
M3	10.7	27.8 ± 0.9	2.99 ± 0.25	ND	7.92 ± 0.44	5.83 ± 0.02
M3	11.4	ND	5.04 ± 0.08	0.683 ± 0.609	6.25 ± 0.13	8.47 ± 0.29
M3	12.3	8.62 ± 0.44	4.67 ± 0.11	0.594 ± 0.075	2.98 ± 0.06	7.80 ± 0.34
M4	8.5	10.3 ± 0.3	ND	ND	1.36 ± 0.20	13.0 ± 0.3
M5	6.5	8.25 ± 0.89	ND	ND	0.594 ± 0.515	9.08 ± 0.12
M6	3.8	7.50 ± 0.85	ND	ND	0.261 ± 0.452	7.52 ± 0.46

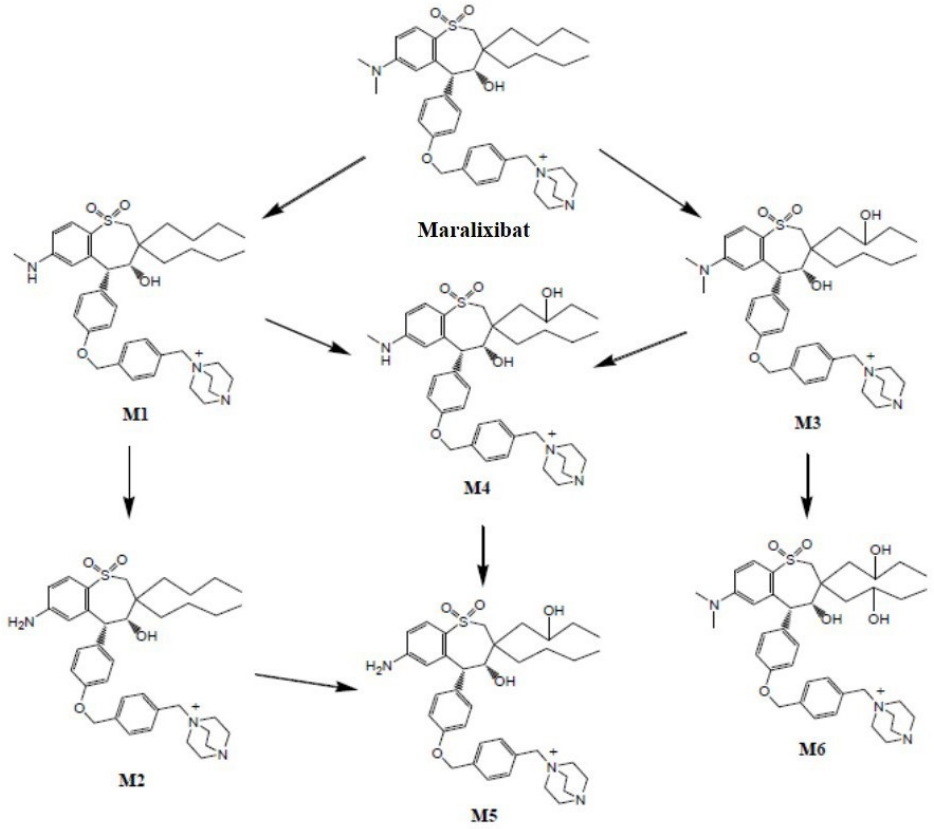
eq.: equivalent; M: metabolite; ND: not detected (high performance liquid radio chromatography peak % <0.2%).

Results reported as mean ± standard deviation (n = 3), unless specified otherwise.

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路（In vitro）

被験物質：[^{14}C]Maralixibat

Study No.	[redacted]	添付資料番号：4.2.2.4-1	区分：参考



2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.12A Maralixibat の CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対する誘導（ヒト凍結肝細胞）

被験物質：Maralixibat

Study No	[redacted]	添付資料番号：4.2.2.6-1	区分：参考
Type of Study	Induction of CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 mRNA by maralixibat, in vitro. Induction was determined by real-time PCR in cryopreserved human hepatocytes of 3 individual donors after 48 hours of treatment and changes in enzyme activity were assessed by the formation of specific metabolites.		
Concentration in Test System	0.01, 0.1, 1 and 10 µM maralixibat		
Substrates	Phenacetin (CYP1A2), bupropion (CYP2B6), testosterone (CYP3A4)		
Analytical Method	UPLC-MS/MS of metabolites of CYP enzyme substrate		

		CYP Enzyme Activity (Fold of Vehicle Control)			CYP Gene Expression (Fold of Vehicle Control)		
Donor Number	maralixibat (µM)	CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4	CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4
1	0.01	1.10	0.985	0.913	1.06	0.935	1.12
	0.1	1.07	1.06	1.09	1.00	0.946	1.14
	1	1.14	1.27	0.927	0.944	0.839	1.06
	10	0.862	1.13	0.443	1.11	0.672	0.686
2	0.01	0.896	0.823	0.906	0.782	0.784	0.726
	0.1	0.933	1.15	1.01	0.802	0.764	0.722
	1	1.05	1.08	0.899	0.640	0.481	0.598
	10	0.646	0.590	0.506	0.719	0.555	0.616
3	0.01	1.18	1.19	1.01	0.970	1.22	0.933
	0.1	1.16	1.43	1.25	0.915	0.967	0.863
	1	1.24	1.15	0.816	0.862	0.910	0.845
	10	0.748	0.667	0.378	0.897	0.701	1.04

CYP: cytochrome P450; UPLC-MS/MS: ultra performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry; PCR: polymerase chain reaction.
Mean (n=3).

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（続き）

2.6.5.12B Maralixibat の CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4 に対する阻害（ヒト肝ミクロソーム）

被験物質：Maralixibat

Study No.	[redacted]	添付資料番号：4.2.2.6-2	区分：参考
Type of study	Determination of time-dependent inhibition of CYP450 enzyme activity by maralixibat chloride		
Test system	Human liver microsomes		
Concentration in Test System	For maralixibat chloride, final assay concentrations were 0.0, 0.00220, 0.0088, 0.0350, 0.140, 0.56, 2.23, 8.9, 13.3, and 20.0 µM. For the positive control inhibitors, final concentrations were 0.0, 0.00545, 0.0218, 0.0870, 0.348, 1.39, 5.55, 22.2, 33.3 and 50.0 µM.		
Analytical Method	UPLC-MS/MS		

Compound	CYP Isozyme	Substrate	Highest Conc.(µM)	IC_{50} (µM) or Mean % Inhibition at highest concentration				IC_{50} Shift (Fold Difference)		
				No Preincubation		Preincubation		Preincub -NADPH versus Preincub + NADPH	No Preincub -NADPH versus Preincub + NADPH	No Preincub + NADPH versus Preincub + NADPH
				+NADPH	-NADPH	+NADPH	-NADPH			
Maralixibat Chloride	1A2	Phenacetin	20 µM	-26.5%	-12.6%	-24.5%	-29.4%	ND	ND	ND
	2B6	Bupropion	20 µM	58.3%	50.1%	56.5%	59.1%	ND	ND	ND
	2C8	Amodiaquine	20 µM	41.3%	44.9%	44.5%	54.1%	ND	ND	ND
	2C9	Diclofenac	20 µM	3.61 µM	3.60 µM	4.76 µM	3.46 µM	0.727	0.757	0.759
	2C19	Mephenytoin	20 µM	7.81 µM	9.16 µM	8.16 µM	6.95 µM	0.852	1.12	0.957
	2D6	Dextromethorphan	20 µM	49.1%	44.1%	51.5%	52.1%	ND	ND	ND
	3A4	Midazolam	20 µM	6.56 µM	7.43 µM	3.00 µM	4.81 µM	1.60	2.47	2.18
	3A4	Testosterone	20 µM	8.34 µM	10.9 µM	3.19 µM	8.74 µM	2.74	3.41	2.61
Fluvoxamine	1A2	Phenacetin	50 µM	0.301 µM	0.280 µM	0.0316 µM	0.0692 µM	2.19	8.85	9.52
Ticlopidine	2B6	Bupropion	50 µM	0.289 µM	0.127 µM	0.172 µM	0.221 µM	1.28	0.739	1.68
Quercetin	2C8	Amodiaquine	50 µM	2.04 µM	2.18 µM	3.60 µM	2.91 µM	0.809	0.606	0.566
Sulfaphenazole	2C9	Diclofenac	50 µM	0.530 µM	0.437 µM	0.614 µM	0.487 µM	0.792	0.712	0.862
Omeprazole	2C19	Mephenytoin	50 µM	7.84 µM	6.97 µM	3.15 µM	7.05 µM	2.24	2.21	2.49
Paroxetine	2D6	Dextromethorphan	50 µM	0.381 µM	0.330 µM	0.0546 µM	0.323 µM	5.91	6.03	6.98
Mifepristone	3A4	Midazolam	50 µM	2.58 µM	2.43 µM	0.685 µM	2.33 µM	3.40	3.54	3.76
Mifepristone	3A4	Testosterone	50 µM	4.21 µM	4.57 µM	0.541 µM	5.34 µM	9.86	8.45	7.79

Conc.: concentration; CYP: cytochrome P450; IC_{50}: half-maximal inhibitory concentration; NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced form: Preincub: preincubation; ND: not determined; UPLC-MS/MS: ultra-performance liquid-chromatography with tandem mass spectrometry

Curves are regression fit only for compounds for which the Preincubation + NADPH condition reached at least 70% inhibition.

If a full dose-response curve was not achieved (for curve fitting purposes; at least >70%, but ideally >90% inhibition), the % inhibition is reported at the highest concentration tested.

Time-dependent inhibition is generally indicated with an IC_{50} shift >1.5.

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（続き）

2.6.5.12C Maralixibat の CYP3A4/5 に対する時間依存的不活化（ヒト肝ミクロソーム）

被験物質：Maralixibat

Study No.	[redacted]	添付資料番号：4.2.2.6-3	区分：参考
Test System	The potential for maralixibat chloride to inactivate cytochrome P450 CYP3A4/5 using in vitro microsome incubation systems was investigated.		
Concentration in Test System	0, 0.082, 0.24, 0.74, 2.22, 6.6, 20, 60 µM maralixibat		
Preincubation Time	2, 5, 10, 15, 20 and 30 minutes		
Study Design	The K_I and k_{inact} assay was performed with test compound. Test item was pre-incubated with 0.5 mg/mL pooled human liver microsomes in 0.1 M phosphate buffer containing 3.3 mM $MgCl_2$ (assay buffer), pH 7.4, at 37 °C in the presence of NADPH (1 mM). A parallel series of incubations were prepared with no pre-incubation. After the specified time period, an aliquot of each sample was diluted 1 in 20 with assay buffer containing the probe substrate midazolam at 15 µM and additional NADPH at 1 mM. Samples were then further incubated for 10 minutes in 0.025 mg/mL microsomes before reactions were terminated with acetonitrile containing analytical internal standard.		
Analytical Method	MS/MS		
Compound	K_I (µM)	k_{inact} (min^{-1})	
Maralixibat	5.1	0.015	

Mean In % activity remaining and k_{obs} values

Compound	Concentration (µM)	Mean Pre-incubation time (min)							
		0	2	5	10	15	20	30	
		In % activity remaining							k_{obs} (-slope)
Maralixibat chloride	60	3.78	3.78	3.76	3.65	3.57	3.62	3.44	0.0114
	20	4.28	4.27	4.23	4.09	4.03	4.01	3.86	0.0144
	6.6	4.49	4.49	4.45	4.39	4.35	4.32	4.23	0.0089
	2.22	4.59	4.57	4.56	4.49	4.49	4.52	4.46	0.0039
	0.74	4.58	4.60	4.59	4.59	4.57	4. 61	4.59	-0.0002
	0.24	4.59	4.58	4.62	4.57	4.58	4.60	4.63	-0.0010
	0.082	4.61	4.60	4.62	4.61	4.61	4.63	4.65	-0.0013
	0	4.61	4.61	4.61	4.61	4.61	4.61	4.61	0

K_I: concentration of inhibitor that causes inactivation at half of the maximal rate of inactivation; k_{inact}: maximal rate of inactivation; k_{obs}: rate of inactivation at each inhibitor concentration; MgCl2: magnesium chloride; MS/MS: tandem mass spectrometry; NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced form

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

2.6.5.13A マウス（単回投与）

被験物質：[^{14}C]Maralixibat

Study No.	[redacted]			[redacted]					
添付資料番号	4.2.2.3-3			4.2.2.3-6					
区分	参考			参考					
Species	Mouse/strain unknown			Mouse/rasH2-Tg					
Sex: No. of Animals (M / F)	M:3 / F:3			M:3 / F:3					
Feeding Condition	Fasted			Unknown					
Vehicle/Formulation	5% ethanol/water Solution			Ethanol (10% of total dose solution volume) and distilled deionized water (90% of total dose solution volume) Solution					
Method of Administration	Oral gavage			Oral gavage					
Dose (mg/kg)	5			250					
Analyte	total radioactivity			total radioactivity					
Assay	LSC			LSC					
Excretion Route	Total			Males			Females [a]		
	Urine	Feces	Total	Urine [b]	Feces [b]	Total	Urine [b]	Feces [b]	Total
Time (hr)	% of dose								
0–24	0.149	46.0	46.2	0.38 (0.11)	74.5 (2.40)	74.9	0.81 (0.37)/0.44 (0.04)	29.9 (16.0)/43.2 (15.5)	30.7/43.6
24–48	0.038	14.9	14.9	0.22 (0.10)	16.0 (2.22)	16.2	0.88 (0.07)/0.88 (0.12)	18.8 (3.75)/21.4 (4.76)	19.7/22.3
48–72	0.607	33.3	33.9	0.12 (0.05)	1.06 (0.76)	1.18	1.03 (0.84)/0.19 (0.03)	11.0 (5.16)/8.53 (7.85)	12.0/8.72
72–96	0.226	4.10	4.33	0.11 (0.07)	0.38 (0.10)	0.49	0.19 (0.06)/0.16 (0.09)	3.09 (1.35)/3.40 (2.29)	3.28/3.56
96–120	0.15	1.70	1.85	0.07 (0.03)	0.29 (0.22)	0.36	0.18 (0.07)/0.20 (0.12)	4.70 (2.78)/5.18 (4.74)	4.88/5.38
120–144	0.17	1.00	1.17	0.03 (0.01)	0.08 (0.04)	0.11	0.27 (0.08)/0.34 (0.05)	5.21 (4.63)/7.36 (7.11)	5.48/7.70
144–168	0.11	0.00	0.11	0.01 (0.01)	0.04 (0.02)	0.05	0.11 (0.02)/0.12 (0.01)	0.33 (0.18)/0.15 (0.04)	0.44/0.28
Total (urine + feces)	102			93.3			76.5/91.5		
Total recovery	-			95.3 [c]			81.0/94.8 [c]		

F: female; LSC: liquid scintillation counting; M: male; SEM: standard error of the mean.

Excretion reported as mean percent of total radioactivity administered, unless specified otherwise.

[a] Results from all female animals/results after excluding 1 animal due to poor recovery.

[b] Results reported as mean (SEM).

[c] Total recovery includes urine, feces, and cage wash.

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄（続き）

2.6.5.13B ラット（単回投与）

被験物質：[^{14}C]Maralixibat、[^{3}H]Maralixibat

Study No.	[redacted]						[redacted]					
添付資料番号	4.2.2.2-8						4.2.2.2-7					
区分	評価						評価					
Species	Rat/Sprague Dawley						Rat/Long Evans					
Sex / No. of Animals (M / F)	M:3 / F:3						M: 3					
Feeding Condition	Fasted						Fasted					
Vehicle / Formulation	0.2% Tween 80/purified water, solution						0.2% Tween 80/purified water, solution					
Method of Administration	Oral gavage						Oral gavage					
Dose (mg/kg)	5						5					
Analyte	total radioactivity						total radioactivity					
Assay	LSC						LSC					
	Male			Female			Male			Female		
Excretion Route	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total
Time (hr)	% of dose											
0–24	4.96	50.4	55.4	4.11	48.5	52.6	1.64	70.5	72.1	-	-	-
24–48	1.68	9.00	10.68	2.00	11.6	13.6	0.80	10.6	11.4	-	-	-
48–72	0.92	2.71	3.63	1.84	0.97	2.81	0.77	0.84	1.61	-	-	-
72–96	0.45	1.62	2.07	1.33	0.50	1.83	0.48	0.39	0.87	-	-	-
96–120	0.58	0.74	1.32	0.77	0.89	1.66	0.83	0.85	1.68	-	-	-
120–144	0.55	0.78	1.33	0.74	0.60	1.34	0.70	4.92	5.62	-	-	-
144–168	0.42	0.38	0.80	0.46	0.14	0.60	0.66	0.21	0.87	-	-	-
Total (urine + feces)	75.2			74.5			94.2			-		
Total recovery	90.2 [a]			94.7 [a]			96.3 [b]			-		

F: female; LSC: liquid scintillation counting; M: male.

Excretion reported as mean percent of total radioactivity of 3 animals administered, unless specified otherwise.

[a] Total recovery includes urine, feces, cage wash, and cage wipe.

[b] Total recovery includes urine, feces, cage wash, cage wipe, and backup expired air.

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄（続き）

2.6.5.13B ラット（単回投与）（続き）

被験物質：[^{14}C]Maralixibat

Study No.	[redacted]					
添付資料番号	4.2.2.2-9					
区分	参考					
Species	Rat/Sprague Dawley					
Sex: No. of Animals (M / F)	M:3 / F:3					
Feeding Condition	Fasted					
Vehicle/Formulation	5% ethanol in sterile water Suspension					
Method of Administration	Oral gavage					
Dose (mg/kg)	250					
Analyte	total radioactivity					
Assay	LSC					
	Males			Females		
Excretion Route	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total
Time (hr)	% of dose					
0–24	0.09	34.0	34.1	0.09	65.6	65.7
24–48	0.01	56.6	56.6	0.01	29.6	29.6
48–72	0.00	4.35	4.35	0.01	1.11	1.12
72–96	0.00	0.18	0.18	0.00	0.06	0.06
96–120	0.00	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00
120–144	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
144–168	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Total (urine + feces)	95.2			96.5		
Total recovery [a]	95.2			96.6		

F: female; LSC: liquid scintillation counting; M: male.

Excretion reported as mean percent of total radioactivity administered, unless specified otherwise.

[a] Total recovery includes urine, feces, cage rinse, acetonitrile/urine, cage wash, cage wipe, final rinse, and carcass.

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄（続き）

2.6.5.13B ラット（単回投与）（続き）

被験物質：[^{14}C]Maralixibat

Study No	[redacted]											
添付資料番号	4.2.2.2-10											
区分	参考											
Species	Rat/Sprague Dawley											
Sex :No. of Animals (M / F)	M:3 / F:3						M:3 / F:3					
Feeding Condition	Fasted											
Vehicle/ Formulation	5% ethanol in sterile water Suspension											
Method of Administration	Oral gavage											
Dose (mg/kg)	1000						2000					
Analyte	total radioactivity											
Assay	LSC											
	Males			Female			Males			Female		
Excretion Route	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total
Time (hr)	% of dose											
0–24	0.22	30.2	30.42	0.06	37.4	37.46	0.08	35.7	35.8	0.07	43.3	43.37
24–48	0.19	46.4	46.59	0.11	40.0	40.11	0.11	41.9	42.0	0.03	38.2	38.23
48–72	0.26	7.20	7.46	0.18	6.03	6.21	0.07	7.25	7.32	0.05	7.70	7.75
72–96	0.09	0.66	0.75	0.09	0.88	0.97	0.04	0.89	0.93	0.02	1.30	1.32
96–120	0.04	1.80	1.84	0.10	0.14	0.24	0.03	2.07	2.10	0.01	0.08	0.09
120–144	0.11	1.06	1.17	0.18	0.18	0.36	0.05	0.23	0.28	0.02	0.03	0.05
144–168	0.13	0.22	0.35	0.17	0.14	0.31	0.04	0.10	0.14	0.01	0.04	0.05
Total (urine + feces)		88.6			85.7			88.6			90.9	
Total recovery [a]		93.2			92.0			91.5			92.2	

F: female; LSC: liquid scintillation counting; M: male.

Excretion reported as mean percent of total radioactivity administered, unless specified otherwise.

[a] Total recovery includes urine, feces, cage rinse, acetonitrile/urine, cage wash, cage wipe, final rinse, and carcass.

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄（続き）

2.6.5.13B ラット（単回投与）（続き）

被験物質：[^{14}C]Maralixibat、[^{3}H]Maralixibat

Study No.	[redacted]						[redacted]		
添付資料番号	4.2.2.2-10						4.2.2.3-4		
区分	参考						参考		
Species	Rat/Sprague Dawley						Rat/Sprague Dawley		
Sex: No. of Animals (M / F)	M:3 / F:3						M:3 / F:3		
Feeding Condition	Fasted						Fasted		
Vehicle / Formulation	5% ethanol in saline Solution						DMSO Solution		
Method of Administration	IV						IV		
Dose (mg/kg)	3						3		
Analyte	total radioactivity						total radioactivity		
Assay	LSC						LSC		
	Males			Females			Total		
Excretion Route	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total
Time (hr)	% of dose								
0–24	8.20	57.1	65.3	1.54	49.6	51.14	0.62	58.9	59.5
24–48	0.51	14.9	15.41	0.87	28.8	29.67	0.13	18.2	18.3
48–72	0.47	2.70	3.17	0.42	2.19	2.61	0.16	9.90	10.1
72–96	0.17	0.97	1.14	0.22	0.85	1.07	0.07	2.50	2.57
96–120	0.09	0.93	1.02	0.09	0.89	0.98	0.08	1.00	1.08
120–144	0.12	0.57	0.69	0.12	0.45	0.57	0.05	2.70	2.75
144–168	0.07	0.41	0.48	0.08	0.33	0.41	0.09	11.8	11.9
Total (urine + feces)	87.2			86.5			106		
Total recovery	94.0 [a]			93.5 [a]			-		

DMSO: dimethyl sulfoxide; F: female; IV: intravenous; LSC: liquid scintillation counting; M: male.

Excretion reported as mean percent of total radioactivity administered, unless specified otherwise.

[a] Total recovery includes urine, feces, cage rinse, acetonitrile/urine, cage wash, cage wipe, final rinse, and carcass.

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄（続き）

2.6.5.13C モルモット・ウサギ（単回投与）

被験物質：[^{14}C]Maralixibat

Study No.	[redacted]						[redacted]					
添付資料番号	4.2.2.5-1						4.2.2.3-7					
区分	参考						参考					
Species	Guinea Pig/Hartley						Rabbit/New Zealand White					
Sex: No. of Animals	M: 2						F: 3					
Feeding Condition	Fasted						Fasted					
Vehicle / Formulation	Ethanol/water/saline (6.4:66.7:26.9 v:v:v) Solution						5% ethanol/water Solution					
Method of Administration	IV						Oral gavage					
Dose (mg/kg)	3						7.5					
Analyte	total radioactivity						total radioactivity					
Assay	LSC						LSC					
	Male			Female			Male			Female		
Excretion Route	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total
Time (hr)	% of dose											
0-24	2.30	52.5	54.8	-	-	-	-	-	-	0.0731	46.2	46.3
24–48	0.28	14.2	14.5	-	-	-	-	-	-	0.0579	47.0	47.1
48–72	0.12	6.91	7.03	-	-	-	-	-	-	0.027	8.80	8.83
72–96	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.016	5.00	5.02
96–120	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.007	0.00	0.007
120–144	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.004	0.00	0.004
144–168	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.003	0.00	0.003
Total (urine + feces)	76.3 (0–72 hours)			-			-			107		
Total recovery	78.4 [a] (0–72 hours)			-			-			-		

F: female; IV: intravenous; LSC: liquid scintillation counting; M: male.

Excretion reported as mean percent of total radioactivity administered, unless specified otherwise.

[a] Total recovery includes urine, feces, cage rinse, cage wash, cage wipe, urine/acetonitrile, and final rinse.

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄（続き）

2.6.5.13D イヌ（単回投与）

被験物質：[^{3}H]Maralixibat

Study No.	[redacted]			[redacted]					
添付資料番号	4.2.2.2-16			4.2.2.3-5					
区分	評価			参考					
Species	Dog/Beagle			Dog/Beagle					
Sex: No. of Animals (M / F)	F:3			M: 3 / F: 3 [a]					
Feeding Condition	Fasted			Fasted					
Vehicle / Formulation	0.2% Tween 80 in purified water, solution			DMSO Solution					
Method of Administration	Oral gavage			IV					
Dose (mg/kg)	7.5			3					
Analyte	total radioactivity			total radioactivity					
Assay	LSC			LSC					
	Females			Males			Females		
Excretion Route	Urine [b]	Feces [b]	Total	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total
Time (hr)	% of Dose								
0–24	0.03 (0.00)	80.6 (13.5)	80.6	0.191	73.5	73.7	0.332	76.9	77.2
24–48	0.02 (0.00)	12.4 (11.4)	12.4	0.288	5.4	5.69	0.222	4.0	4.22
48–72	0.02 (0.00)	1.06 (0.84)	1.08	0.048	0.9	0.948	0.049	0.8	0.849
72–96	0.01 (0.00)	0.13 (0.05)	0.14	0.043	0.6	0.643	0.023	0.6	0.623
96-120	0.01 (0.00)	0.04 (0.02)	0.05	0.031	0.3	0.331	0.042	0.3	0.342
120–144	0.01 (0.00)	0.02 (0.00)	0.03	0.029	0.5	0.529	0.021	0.6	0.621
144–168	0.01 (0.00)	0.02 (0.00)	0.03	0.023	0.4	0.423	0.015	0.4	0.415
Total (urine + feces)	94.4			82.3			84.3		
Total recovery	95.3 [c]			-			-		

DMSO: dimethyl sulfoxide; F: female; IV: intravenous; LSC: liquid scintillation counting; M: male; SEM: standard error of the mean.

Excretion reported as mean percent of total radioactivity administered, unless specified otherwise.

[a] One male dog appeared to be aberrant and was excluded from mean calculations. Only 2 male dogs included in calculations.

[b] Results reported as mean (SEM).

[c] Total recovery includes urine, feces, cage wash, and cage wipe.

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄（続き）

2.6.5.13D イヌ（単回投与）（続き）

被験物質：[^{14}C]Maralixibat

Study No.	[redacted]											
添付資料番号	4.2.2.2-17											
区分	参考											
Species	Dog/Beagle											
Sex (M/F) / No. of Animals	M: 3 / F: 3						M: 3 / F: 3					
Feeding Condition	Fasted											
Vehicle / Formulation	5% ethanol in sterile water Solution						ethanol : water : saline (4.9:81.3:13.8; v:v:v) Solution					
Method of Administration	Oral gavage						IV					
Dose (mg/kg)	50						3					
Analyte	total radioactivity											
Assay	LSC											
	Males			Females			Males			Females		
Excretion Route	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total
Time (hr)	% of dose											
0–24	0.67	41.9	42.57	0.17	20.9	21.07	6.94	36.2	43.14	0.93	59.4	60.33
24–48	0.04	1.33	1.37	0.05	0.74	0.79	0.77	2.20	2.97	0.21	0.87	1.08
48–72	0.03	0.11	0.14	0.07	0.20	0.27	0.84	2.91	3.75	0.30	6.68	6.98
72–96	0.01	0.12	0.13	0.02	0.09	0.11	0.89	1.67	2.56	0.42	1.34	1.76
96–120	0.01	0.05	0.06	0.02	0.08	0.1	0.29	0.82	1.11	0.04	0.41	0.45
120–144	0.02	0.05	0.07	0.01	0.06	0.07	0.23	0.66	0.89	0.07	0.37	0.44
144–168	0.02	7.88	7.90	0.00	0.06	0.06	0.20	0.47	0.67	0.05	0.19	0.24
Total (urine + feces)	52.3			22.5			55.1			71.3		
Total recovery [a]	72.5			54.0			83.0			84.3		

CTD: common technical document; F: female; IV: intravenous; LSC: liquid scintillation counting; M: male.

Excretion reported as mean percent of total radioactivity administered, unless specified otherwise.

[a] Total recovery includes urine, feces, cage rinse, acetonitrile/urine, cage wash, cage wipe, final rinse, carcass, emesis wipe, and acetonitrile/emesis wipe

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄（続き）

2.6.5.13E マウス（反復投与）

被験物質：[^{14}C]Maralixibat

Study No.	[redacted]	
添付資料番号	4.2.2.3-6	
区分	参考	
Species	Mouse/rasH2-Tg	
Sex (M/F)/ No. of Animals	M: 3 / F: 3	M: 3 / F: 3
Feeding Condition	Unknown	
Vehicle / Formulation	Ethanol (10% of total dose solution volume) and distilled deionized water (90% of total dose solution volume) Solution	
Method of Administration	Day 1–28: Mixed with diet Day 29: Oral gavage	
Dose (mg/kg)	Days 1–28: 250 mg/kg/day (maralixibat) Day 29: 250 mg/kg ([^{14}C]maralixibat)	Days 1–28: 2000 mg/kg/day (maralixibat) Day 29: 250 mg/kg ([^{14}C]maralixibat)
Analyte	total radioactivity	
Assay	LSC	

	Males			Females			Males			Females		
Excretion Route	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total
Time (hr)	% of Dose											
0–24	0.33 (0.12)	83.1 (4.53)	83.4	0.10 (0.01)	81.6 (3.36)	81.7	0.25 (0.10)	75.4 (3.85)	75.7	0.13 (0.04)	93.3 (4.71)	93.4
24–48	0.18 (0.09)	5.89 (0.14)	6.07	0.01 (0.00)	1.23 (0.67)	1.24	0.08 (0.02)	12.6 (1.48)	12.7	0.05 (0.02)	1.35 (0.27)	1.40
48–72	0.02 (0.01)	0.55 (0.52)	0.57	0.00 (0.00)	0.03 (0.01)	0.03	0.02 (0.00)	1.20 (0.06)	1.22	0.00 (0.00)	0.03 (0.00)	0.03
72–96	0.02 (0.01)	0.04 (0.03)	0.06	LOQ [a]	0.00 (0.00)	0.00	0.00 (0.00)	0.10 (0.07)	0.10	LOQ [a]	0.00 (0.00)	0.00
96–120	0.01 (0.01)	0.29 (0.27)	0.30	LOQ [a]	LOQ [a]	0.00	LOQ [a]	0.01 (0.01)	0.01	LOQ [a]	LOQ [a]	0.00
120–144	0.00 (0.00)	0.02 (0.01)	0.02	LOQ [a]	0.02 (0.02)	0.02	0.00 (0.00)	0.02 (0.01)	0.02	LOQ [a]	0.01 (0.00)	0.01

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄（続き）

2.6.5.13E マウス（反復投与）（続き）

被験物質：Maralixibat

	Males			Females			Males			Females		
Excretion Route	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total
Time (hr)	% of dose											
144–168	0.00 (0.00)	LOQ [a]	0.00	LOQ [a]	LOQ [a]	0.00	LOQ [a]	LOQ [a]	0.00	LOQ [a]	0.01 (0.01)	0.01
Total (urine + feces)	90.5			83.0			89.7			94.9		
Total recovery [b]	91.5			83.1			89.9			95.0		

F: female; LSC: liquid scintillation counting; LOQ: limit of quantification; M: male; SEM: standard error of the mean.

Excretion reported as mean percent of total radioactivity administered, unless specified otherwise.

Results reported as mean (SEM).

[a] LOQ = 383.1 ng eq./g.

[b] Total recovery includes urine, feces, and cage wash.

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄（続き）

2.6.5.13F ラット（反復投与）

被験物質：Maralixibat、[^{14}C]Maralixibat

Study No.	[redacted]						添付資料番号：4.2.2.2-9			区分：参考		
Species	Rat/Sprague Dawley											
Sex (M/F) / No. of Animals	M: 3 / F: 3						M: 3 / F: 3					
Feeding Condition	Fasted											
Vehicle / Formulation	5% ethanol in sterile water Suspension											
Method of Administration	Day 1–28: Mixed in rodent diet Day 29: Oral gavage											
Dose (mg/kg)	Day 1–28: 150 (maralixibat) Day 29: 250 ([^{14}C]maralixibat)						Day 1–28: 750 (maralixibat) Day 29: 250 ([^{14}C]maralixibat)					
Analyte	total radioactivity											
Assay	LSC											
	Males			Females			Males			Females		
Excretion Route	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total
Time (hr)	% of dose											
0–24	0.10	23.5	23.6	0.22	47.9	48.12	0.46	48.6	49.06	0.08	49.0	49.08
24–48	0.04	67.4	67.44	0.07	44.7	44.77	0.02	38.5	38.52	0.01	44.5	44.51
48–72	0.00	4.22	4.22	0.03	1.99	2.02	0.01	4.07	4.08	0.00	1.50	1.50
72–96	0.00	0.20	0.20	0.04	0.15	0.19	0.00	0.36	0.36	0.00	0.09	0.09
96–120	0.00	0.04	0.04	0.06	0.04	0.10	0.00	0.03	0.03	0.00	0.01	0.01
120–144	0.00	0.00	0.00	0.07	0.02	0.09	0.00	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00
144–168	0.00	0.00	0.00	0.02	0.01	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Total (urine + feces)	95.5			95.3			92.1			95.2		
Total recovery [a]	95.5			95.7			92.2			95.2		

F: female; LSC: liquid scintillation counting; M: male.

Excretion reported as mean percent of total radioactivity administered, unless specified otherwise.

[a] Total recovery includes urine, feces, cage rinse, acetonitrile/urine, cage wash, cage wipe, final rinse, and carcass.

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄（続き）

2.6.5.13G イヌ（反復投与）

被験物質：[^{14}C]Maralixibat、Maralixibat

Study No.	[redacted]						添付資料番号：4.2.2.2-17			区分：参考		
Species	Dog/Beagle											
Sex: No. of Animals(M / F)	M:3 / F:3						M:3 / F:3					
Feeding Condition	Fasted prior to administration of radiolabeled dose											
Vehicle / Formulation	5% ethanol in sterile water Solution											
Method of Administration	Day 1–27: Oral capsule Day 28: Oral gavage											
Dose (mg/kg)	Day 1–27: 20 (maralixibat) Day 28: 50 ([^{14}C]maralixibat)						Day 1–27: 100 (maralixibat) Day 28: 50 ([^{14}C]maralixibat)					
Analyte	total radioactivity											
Assay	LSC											
	Males			Females			Males			Females		
Excretion Route	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total
Time (hr)	% of dose											
0–24	0.54	38.4	38.94	8.21	64.3	72.51	0.22	64.5	64.72	0.43	68.6	69.03
24–48	0.06	1.92	1.98	0.03	4.31	4.34	0.07	1.82	1.89	0.02	1.95	1.97
48–72	0.04	0.22	0.26	0.02	0.09	0.11	0.04	0.27	0.31	0.01	0.08	0.09
72–96	0.02	0.25	0.27	0.00	0.04	0.04	0.04	0.36	0.4	0.01	0.05	0.06
96–120	0.01	0.13	0.14	0.00	0.03	0.03	0.03	0.17	0.2	0.00	0.03	0.03
120–144	0.02	0.10	0.12	0.00	0.03	0.03	0.04	0.07	0.11	0.00	0.07	0.07
144–168	0.01	0.06	0.07	0.00	0.03	0.03	0.03	0.05	0.08	0.01	0.02	0.03
Total (urine + feces)	41.8			77.1			67.7			71.3		
Total recovery [a]	69.8			91.1			84.3			80.0		

F: female; LSC: liquid scintillation counting; M: male.

Excretion reported as mean percent of total radioactivity administered, unless specified otherwise.

[a] Total recovery includes urine, feces, cage rinse, acetonitrile/urine, cage wash, cage wipe, final rinse, carcass, emesis wipe, and acetonitrile/emesis wipe.

2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄

Not applicable. Bile excretion studies were not conducted for maralixibat.

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.15A 薬物トランスポーターによる基質認識性の検討（MDR1）

被験物質：Maralixibat

Study No.	[redacted]	添付資料番号：4.2.2.6-4	区分：評価
Type of Study	The in vitro substrate properties of maralixibat chloride on the human MDR1 transporters were tested at 10 min.		
Test System	HEK293 (human MDR1)		
Concentration in test system	3, 15, 30 and 150 µM		
Probe substrate	NMQ		
Reference inhibitor	Valspodar		

Compound	Conditions		Accumulation (pmol/mg protein)			ATP-dependent fold accumulation
	µM	min	ATP	AMP	ATP dependent	
Transporter containing vesicles						
Maralixibat	150	10	63793.13 ± 1834.60	64045.52 ± 708.61	-252.39 ± 1966.69	1.00
	30	10	28516.97 ± 2582.70	30193.86 ± 1732.25	-1676.89 ± 3109.83	0.94
	15	10	16682.61 ± 1447.77	17708.91 ± 2892.08	-1026.30 ± 3234.22	0.94
	3	10	3249.75 ± 105.79	3337.73 ± 250.22	-87.98 ± 271.67	0.97
Control vesicles						
Maralixibat	150	10	62232.73 ±1493.97	62697.60 ± 2334.00	-464.87 ± 2771.20	0.99
	30	10	29697.83 ± 2051.48	33821.21 ± 2111.94	-4123.38 ± 2944.29	0.88
	15	10	17359.23 ± 1437.36	17465.47 ± 1965.65	-106.24 ± 2435.12	0.99
	3	10	3267.86 ± 172.37	3394.63 ± 316.88	-126.77 ± 360.73	0.96
Positive control (accumulation in CPM)						
NMQ	1	10	7114.00 ± 451.39	461.00 ± 24.27	6653.00 ± 452.04	15.43
+Valspodar	10	10	507.33 ± 29.37	448.33 ± 14.36	59.00 ± 32.69	1.13

AMP: adenosine monophosphate; ATP: adenosine triphosphate; CPM: count per minutes; HEK293: human embryonic kidney 293 cells; MDR: multidrug resistance protein; NMQ: N-methyl quinidine; SD: standard deviation.

Data are expressed as mean (n=3) ± SD

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15B 薬物トランスポーターによる基質認識性の検討（BCRP）

被験物質：Maralixibat

Study No.	[redacted]	添付資料番号：4.2.2.6-4	区分：評価
Type of Study	The in vitro substrate properties of maralixibat chloride on the human BCRP transporters were tested at 10 min.		
Test System	HEK293 (human MDR1)		
Concentration in test system	3, 15, 30 and 150 µM		
Probe substrate	E3S		
Reference inhibitor	E3S		

Compound	Conditions		Accumulation (pmol/mg protein)			ATP-dependent fold accumulation
	µM	min	ATP	AMP	ATP dependent	
Transporter containing vesicles						
Maralixibat	150	10	64972.92 ± 1631.24	64962.52 ± 828.94	10.40 ± 1829.77	1.00
	30	10	32272.27 ± 3003.35	30693.32 ± 2642.43	1578.95 ± 4000.32	1.05
	15	10	17039.73 ± 1339.26	15522.42 ± 793.06	1517.31 ±1556.46	1.10
	3	10	3372.87 ± 74.85	3151.36 ± 212.09	221.50 ± 224.91	1.07
Control vesicles						
Maralixibat	150	10	64320.89 ± 411.19	63892.95 ± 988.18	427.94 ± 1070.32	1.01
	30	10	31399.85 ± 1079.29	30298.79 ± 2952.30	1101.06 ± 3143.39	1.04
	15	10	16809.35 ±743.71	17722.92 ± 1131.63	-913.57 ± 1354.14	0.95
	3	10	3098.49 ± 169.41	3085.82 ± 101.73	12.66 ± 197.60	1.00
Positive control (accumulation in CPM)						
E3S	1	1	15195.67 ± 1403.56	980.67 ± 54.63	14215.00 ± 1404.62	15.50
+Ko143	1	1	1176.33 ± 23.07	1066.67 ± 187.40	109.67 ± 188.82	1.10

AMP: adenosine monophosphate; ATP: adenosine triphosphate; BCRP: breast cancer resistance protein ; CPM: count per minutes; E3S: estrone 3-sulfate; HEK293: human embryonic kidney 293 cells; MDR: multidrug resistance protein; SD: standard deviation.

Data are expressed as mean (n=3) ± SD

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15C Maralixibat による薬物トランスポーターの阻害（MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OATP2B1）

被験物質：Maralixibat

Study No.	[redacted]	添付資料番号：4.2.2.6-4	区分：評価
Type of study	Uptake experiments were performed using MDCK-II or HEK293 cells stably expressing the respective uptake transporters.		
Test System	MDCK-II (MATE1, MATE2-K) or HEK293 (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OATP2B1) cells stably expressing the respective uptake transporters.		
Analytical method	LC-MS/MS		

Calculated statistical parameters of uptake transporter inhibition assays

Transporter	IC_{50} (μM)	95% CI of IC_{50}	Top	Bottom	R^2
MATE1	0.2559	0.1108 to 0.5912	102.0	9.746	0.9870
OCT1	0.9272	0.7361 to 1.168	99.42	4.478	0.9984
OATP1B1	1.912	1.524 to 2.399	97.29	-5.821	0.9994
OATP1B3	3.364	2.697 to 4.196	105.8	=0.00 [a]	0.9953

Transporter	Incubation time (min)	Probe substrate (μM)	Compound	Nominal Concentration (μM)	Transporter specific accumulation (CPM)	Relative Transporter specific accumulation (CPM)	Relative inhibition (%)
MATE1	15	Metformin (10 μM)	Maralixibat	10.00	28.00 ± 6.16	5.49 ± 1.25	95
				3.33	98.33 ± 10.02	19.27 ± 2.24	81
				1.11	139.00 ± 12.79	27.24 ± 2.94	73
				0.37	214.33 ± 13.87	42.00 ± 3.60	58
				0.12	385.00 ± 19.41	75.44 ± 5.70	25
				0.04	492.00 ± 26.19	96.41 ± 7.47	4
				0.01	494.00 ± 29.35	96.80 ± 7.93	3
			DMSO	<1.5 (% v/v)	510.33 ± 28.75	100.00 ± 7.97	0
			Pyrimethamine	1.00	16.33 ± 11.08	3.30 ± 2.24	97
			DMSO	<1.5 (% v/v)	495.00 ± 24.33	100.00 ± 6.95	0
MATE2-K	5	Metformin (10 μM)	Maralixibat	10.00	108.00 ± 10.00	40.50 ± 4.57	60
				1.00	231.00 ± 10.71	86.63 ± 6.89	13
			DMSO	<1.5 (% v/v)	266.67 ± 17.22	100.00 ± 9.13	0
			Pyrimethamine	10	23.00 ± 2.16	8.79 ± 0.85	91
			DMSO	<1.5 (% v/v)	261.67 ± 6.35	100.00 ± 3.43	0

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15C Maralixibat による薬物トランスポーターの阻害（MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OATP2B1）（続き）

被験物質：Maralixibat

Transporter	Incubation time (min)	Probe substrate (μM)	Compound	Nominal Concentration (μM)	Transporter specific accumulation (CPM)	Relative Transporter specific accumulation (CPM)	Relative inhibition (%)
OAT1	2	Tenofovir (5 μM)	Maralixibat	10.00	2772.00 ± 250.95	75.48 ± 7.71	25
				1.00	3770.00 ± 103.25	102.66 ± 5.62	-3
			DMSO	<1.5 (% v/v)	3672.33 ± 174.03	100.00 ± 6.70	0
			Probenecid	300	37.67 ± 9.66	1.04 ± 0.27	99
			DMSO	<1.5 (% v/v)	3610.33 ± 37	100.00 ± 1.47	0
OAT3	1	E3S (1 μM)	Maralixibat	10.00	2482.67 ± 96.06	78.14 ± 6.19	22
				1.00	2872.33 ± 124.89	90.40 ± 7.39	10
			DMSO	<1.5 (% v/v)	3177.33 ± 219.87	100.00 ± 9.79	0
			Probenecid	500.00	74.67 ± 15.70	2.38 ± 0.50	98
			DMSO	<1.5 (% v/v)	3133.67 ± 17.01	100.00 ± 0.77	0
OATP1B1	3	$E_2$17βG (1 μM)	Maralixibat	10.00	238.67 ± 25.39	5.73 ± 0.62	94
				3.33	1183.67 ± 18.02	28.41 ± 0.61	72
				1.11	2618.33 ± 112.58	62.85 ± 2.86	37
				0.37	3548.00 ± 156.97	85.16 ± 3.98	15
				0.12	3968.33 ± 58.07	95.25 ± 1.99	5
				0.04	3954.33 ± 102.22	94.91 ± 2.83	5
				0.01	4082.33 ± 128.94	97.98 ± 3.42	2
			DMSO	<1.5 (% v/v)	4166.33 ± 62.06	100.00 ± 2.11	0
			Rifampicin	50.00	40.00 ± 11.47	0.99 ± 0.29	99
			DMSO	<1.5 (% v/v)	4021.00 ± 142.63	100.00 ± 5.02	0
OATP1B3	2	CCK-8 (1 μM)	Maralixibat	10.00	334.33 ± 35.82	25.51 ± 3.09	74
				3.33	734.67 ± 65.25	56.05 ± 5.90	44
				1.11	998.00 ± 65.27	76.14 ± 6.57	24
				0.37	1260.67 ± 62.84	96.19 ± 7.24	4
				0.12	1336.67 ± 32.93	101.98 ± 6.27	-2
				0.04	1389.67 ± 15.42	106.03 ± 6.09	-6
				0.01	1362.00 ± 59.92	103.92 ± 7.43	-4
			DMSO	<1.5 (% v/v)	1310.67 ± 73.88	100.00 ± 7.97	0
			Rifampicin	50.00	32.33 ± 5.42	2.79 ± 0.48	97
			DMSO	<1.5 (% v/v)	1158.00 ± 52.06	100.00 ± 6.36	0

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15C Maralixibat による薬物トランスポーターの阻害（MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OATP2B1）（続き）

被験物質：Maralixibat

Transporter	Incubation time (min)	Probe substrate (μM)	Compound	Nominal Concentration (μM)	Transporter specific accumulation (CPM)	Relative Transporter specific accumulation (CPM)	Relative inhibition (%)
OCT1	5	Metformin (10 μM)	Maralixibat	10.00	22.00 ± 7.39	5.54 ± 1.93	94
				3.33	69.00 ± 17.94	17.37 ± 4.81	83
				1.11	173.67 ± 20.96	43.71 ± 6.71	56
				0.37	330.67 ± 27.56	83.22 ± 10.50	17
				0.12	373.00 ± 20.49	93.88 ± 10.28	6
				0.04	397.33 ± 19.50	100.00 ± 10.67	0
				0.01	393.67 ± 31.83	99.08 ± 12.34	1
			DMSO	0.00	397.33 ± 37.65	100.00 ± 13.40	0
			Verapamil	100.00	8.33 ± 5.03	2.26 ± 1.38	98
			DMSO	<1.5 (% v/v)	368.33 ± 29.07	100.00 ± 11.16	0
OCT2	1	Metformin (10 μM)	Maralixibat	10.00	124.33 ± 22.06	24.95 ± 4.63	75
				1.00	425.33 ± 14.06	85.35 ± 5.48	15
			DMSO	<1.5 (% v/v)	498.33 ± 27.43	100.00 ± 7.78	0
			Verapamil	300.00	13.00 ± 6.98	2.94 ± 1.59	97
			DMSO	<1.5 (% v/v)	441.67 ± 26.91	100.00±8.62	0

CPM: count per minutes; DMSO: dimethyl sulfoxide; HEK293: human embryonic kidney 293 cells; IC_{50}: half-maximal inhibitory concentration; LC-MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; MATE: multidrug and toxin extrusion transporter; MDCK: Madin Darby Canine Kidney; MDR: multidrug resistance protein; OAT: organic anion transporter; OATP: organic anion-transporting polypeptide; OCT: organic cation transporter; R^2: coefficient of determination; SD: standard deviation, v/v: volume per volume.

Data are expressed as mean (n=3) ± SD

a - bottom constraint to 0 was applied

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15D 薬物トランスポーターによる基質認識性の検討（OATP）

被験物質：Maralixibat

Study No.	[redacted]	添付資料番号：4.2.2.6-4	区分：評価
Type of Study	The uptake of maralixibat or positive control was determined using cells overexpressing the respective uptake transporter and control cells, at one incubation time point (10 min).		
Test System	HEK293 cells stably expressing the respective uptake transporters.		
Concentration in test system	0.1, 1.5, 3 and 10 µM		
Positive controls	$E_2$17βG (OATP1B1), CCK-8 (OATP1B3), E3S (OATP2B1)		
Reference inhibitors	Rifampicin (OATP1B1, OATP1B3), Rifamycin SV (OATP2B1)		

Transporter	Compound	Condition		Accumulation (pmol/mg protein)			
		µM	min	In transporter expressing cells	In control cells	Active transport	Fold accumulation
OATP1B1	Maralixibat	10	10	778.77 ± 31.12	703.38 ± 35.86	75.39 ± 47.48	1.11
		3	10	222.35 ± 25.57	208.97 ± 20.77	13.38 ± 32.94	1.06
		1.5	10	91.48 ± 2.72	89.98 ± 2.46	1.50 ± 3.67	1.02
		0.1	10	13.04 ± 1.58	15.72 ± 1.93	-2.69 ± 2.49	0.83
	Positive control (accumulation in CPM)						
	$E_2$17βG	1	3	4311.67 ± 152.73	48.67 ± 3.79	4263.00 ± 152.78	88.60
	+Rifampicin	50	3	132.33 ± 18.15	53.00 ± 19.97	79.33 ± 26.99	2.50
OATP1B3	Maralixibat	10	10	883.42 ± 49.66	654.89 ± 24.51	228.53 ± 55.38	1.35
		3	10	336.56 ± 13.92	205.84 ± 14.87	130.73 ±20.37	1.64
		1.5	10	128.91 ± 4.21	85.20 ± 3.40	43.71 ± 5.41	1.51
		0.1	10	16.96 ± 0.76	12.49 ± 0.80	4.48 ± 1.10	1.36
	Positive control (accumulation in CPM)						
	CCK-8	1	2	811.67 ± 34.03	12.00 ± 4.36	799.67 ± 34.31	67.64
	+Rifampicin	50	2	39.33 ± 4.04	32.00 ± 2.65	7.33 ± 4.83	1.23
OATP2B1	Maralixibat	10	10	669.80 ± 42.69	675.77 ± 37.46	-5.97 ± 56.80	0.99
		3	10	198.37 ± 14.62	188.95 ± 12.19	9.42 ± 19.04	1.05
		1.5	10	76.25 ± 2.69	78.43 ± 4.74	-2.18 ± 5.45	0.97
		0.1	10	8.46 ± 0.41	9.79 ± 1.19	-1.32 ± 1.26	0.86
	Positive control (accumulation in CPM)						
	E3S	1	2	2332.33 ± 102.50	45.67 ± 2.08	2286.67 ± 102.52	51.07
	+Rifamycin SV	100	2	282.00 ± 36.59	62.33 ± 2.08	219.67 ± 36.65	4.52

CCK-8: Cholecystokinin octapeptide; CPM: count per minutes; $E_2$17βG : Estradiol-17-β-glucuronide ; E3S: estrone 3-sulfate; HEK293: human embryonic kidney 293 cells; OATP: organic anion transporting polypeptide; SD: standard deviation.

Data are expressed as mean (n=3) ± SD

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15E Maralixibat による薬物トランスポーターの阻害（OCT3、OATP1B1、OATP2B1、OCTN1、OCTN2 及び PEPT1）

被験物質：Maralixibat

Study No.	[redacted]	添付資料番号：4.2.2.6-5	区分：参考
Type of Study	Inhibition of OCT3, OATP1B1, OATP2B1, OCTN1, OCTN2 and PEPT1 mediated probe substrate transport by 10 µM of maralixibat was investigated.		
Test System	MDCK-II cells expressing human solute carrier transporter OCT3, OATP1B1, OCTN1, OCTN2 or PEPT1. CHO cells expressing OATP2B1.		
Probe substrate	10 µM [^{3}H]-MPP+ (OCT3), 2 µM [^{3}H]-estradiol-17β-D-glucuronide (OATP1B1), 0.1 µM [^{3}H]-estrone-3-sulafte (OATP2B1), 2 µM [^{3}H]-Ergothioneine (OCTN1), 1 µM L [^{3}H]-Carnitine (OCTN2), 50 µM [^{3}H]-Gly-Sar (PEPT1).		

Transporter	Test compound	Concentration (µM)	Cellular Accumulation		Net Transporter Mediated Cellular Accumulation	Inhibition (%)
			transporter	control		
			pmol/min/cm^2			
OCT3	Vehicle	-	35.3 ± 2.71	1.77 ± 0.179	33.6 ±2.71	-
	Lansoprazole	100	19.3 ± 1.05	1.68 ± 0.092	17.6 ± 1.05	47.5 ± 3.14
	Maralixibat	10	29.8 ± 0.819	1.71 ± 0.177	28.1 ± 0.819	16.3 ± 2.44
OATP1B1	Vehicle	-	1.33 ± 0.219	0.115 ± 0.0495	1.21 ± 0.219	-
	Rifampicin	100	0.127 ± 0.00751	0.0935 ± 0.00207	0.0338 ± 0.00751	97.2 ± 0.620
	Maralixibat	10	0.123 ± 0.0194	0.0815 ± 0.0156	0.0413 ± 0.0194	96.6 ± 1.61
OATP2B1	Vehicle	-	0.108 ± 0.00850	0.00337 ± 0.00183	0.104 ± 0.00850	-
	Bromosulfophthalein	100	0.0175 ± 0.00260	0.00282 ± 0.000926	0.0147 ± 0.00260	86.0 ± 2.49
	Maralixibat	10	0.00935 ± 0.00139	0.00443 ± 0.0000923	0.00492 ± 0.00139	95.3 ± 1.33
OCTN1	Vehicle	-	0.527 ± 0.0337	0.0320 ± 0.00764	0.495 ± 0.0337	-
	Quinidine	1000	0.0522 ± 0.00566	0.0188 ± 0.00764	0.0334 ± 0.00566	93.3 ± 1.14
	Maralixibat	10	0.381 ± 0.0524	0.0213 ± 0.0105	0.360 ± 0.0524	27.3 ± 10.6
OCTN2	Vehicle	-	0.982 ± 0.0425	0.0638 ± 0.00761	0.918 ± 0.0425	-
	Verapamil	100	0.462 ± 0.0243	0.0331 ± 0.00761	0.429 ± 0.0243	53.3 ± 2.64
	Maralixibat	10	0.522 ± 0.0260	0.0638 ± 0.00761	0.458 ± 0.0260	50.2.± 2.83
PEPT1	Vehicle	-	18.9 ± 3.76	1.63 ± 0.217	17.3 ± 3.76	-
	Losartan	200	9.87 ± 1.11	2.38 ± 0.392	7.49 ± 1.11	56.7 ± 6.45
	Maralixibat	10	17.3 ± 2.74	1.38 ± 0.326	16.0 ± 2.74	7.59 ± 15.8

CHO: Chinese hamster ovarium; Gly-Sar: glycylsarcosine; MDCK: Madin Darby Canine Kidney; MPP+: 1-methyl-4-phenylpyridinium; OATP: organic anion transporting polypeptide; OCTN: organic cation transporter novel type; PEPT: peptide transporter; SD: standard deviation.

Data are expressed as mean (n=3) ± SD.

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15F Maralixibat による薬物トランスポーターの阻害（BCRP 及び MDR1）

被験物質：Maralixibat

Study No.	[redacted]	添付資料番号：4.2.2.6-5	区分：参考
Type of Study	Inhibition of BCRP and MDR1 (P-gp) mediated probe substrate transport by 10 µM of maralixibat was investigated.		
Test System	Caco-2 cells expressing ATP-binding cassette transporter BCRP MDCK-II cells expressing ATP binding cassette transporter MDR1		
Probe substrate	25 nM [^{3}H]-Genistein (BCRP) and 100 nM [^{3}H]-Digoxin MDR1 (P-gp).		

Transporter	Test compound	Concentration (µM)	$P_{app\ B\text{-}A}$ ($\times 10^{-6}$ cm/s)	$P_{app\ A\text{-}B}$ ($\times 10^{-6}$ cm/s)	Mean Net B-A flux pmol/min/cm^2	Efflux ratio (B .> A)/(A > B)	Inhibition (%)
BCRP	Vehicle	-	25.7 ± 1.07	6.01 ± 0.325	1.78 ± 0.0959	4.28 ± 0.177	-
	Chrysin	100	17.6 ± 0.873	15.8 ± 0.884	0.155 ± 0.0786	1.11 ± 0.0551	91.3 ± 4.42
	Maralixibat	10	24.7 ± 0.819	7.60 ± 0.249	1.54 ± 0.0737	3.26 ± 0.108	13.1 ± 4.15
P-gp (MDR1)	Vehicle	-	3.68 ± 0.117	0.0599 ± 0.0116	1.30 ± 0.0420	61.4 ± 1.94	-
	Verapamil	100	1.15 ± 0.0583	0.848 ± 0.0337	0.110 ± 0.0210	1.36 ± 0.0687	91.6 ± 1.61
	Maralixibat	10	4.33 ± 0.230	0.0707 ± 0.0131	1.53 .± 0.0829	61.2 ± 3.26	ND

A-B: apical to basolateral direction; B-A: basolateral to apical direction; BCRP: breast cancer resistance protein; Caco-2: human colorectal adenocarcinoma; MDCK: Madin Darby Canine Kidney; MDR: multidrug resistance protein; Papp: apparent permeability coefficient; P-gp: P-glycoprotein.

ND: not determined since there was no transporter mediated efflux.

Data are expressed as mean (n=3) ± standard deviation.

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15G Maralixibat による薬物トランスポーターの阻害（MRP2）

被験物質：Maralixibat

Study No.	[redacted]	添付資料番号：4.2.2.6-5	区分：参考
Type of Study	The in vitro substrate properties of maralixibat chloride on the MRP2 was tested at 10 min.		
Test System	Sf9 insect cell vesicles expressing ATP-binding cassette bile salt export pump		
Concentration in test system	10 µM		
Probe substrate	50 µM [^{3}H]-estradiol-17β-D-glucuronide		
Reference inhibitor	Benzbromarone		

Transporter	Compound	Concentration (µM)	Net Accumulation (pmol/mg protein)		Net transporter Mediated Cellular Accumulation	Inhibition (%)
			ATP	AMP		
MRP2	Vehicle	-	2570 ± 104	156 ± 5.42	2410 ± 104	-
	Benzbromarone	300	122 ± 4.09	133 ± 6.32	-10.6 ± 4.09	100 ± 0.170
	Maralixibat	10	955 ± 37.8	129 ± 1.88	826 ± 37.8	65.8 ± 1.57

AMP: adenosine monophosphate; ATP: adenosine triphosphate; HEK293: human embryonic kidney 293 cells; MDR: multidrug resistance protein; MRP2: multi-drug resistance-associated protein 2.
Data are expressed as mean (n=3) ± standard deviation.

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15H プラバスタチンとの相互作用

被験物質：Maralixibat

Study No	[redacted]	添付資料番号：4.2.2.6-6	区分：参考
Type of Study	Evaluation of pravastatin plasma concentrations in a pravastatin/maralixibat interaction study in the beagle dog		
Method	To compare pravastatin and maralixibat free form plasma concentrations when pravastatin (10 mg/kg/day) or maralixibat (4 mg free form/kg/day) were administered either alone or in combination to the beagle dog. Plasma samples from dogs dosed with maralixibat were analyzed for maralixibat free form using LC/MS/MS method.		
Time (hr)	Maralixibat Concentration (ng free form/mL)		
	Maralixibat and Pravastatin	Maralixibat Alone	
0	3.19 (2.32)	<LOQ [a]	
0.25	<LOQ [a]	<LOQ [a]	
0.5	<LOQ [a]	<LOQ [a]	
1	<LOQ [a]	3.47 (3.47)	
2	0.437 (0.437)	<LOQ [a]	
3	5.17 (3.44)	<LOQ [a]	
5	2.05 (2.05)	<LOQ [a]	

LC/MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LOQ: limit of quantification; SEM: standard error of the mean.

Results reported as mean (SEM) of 6 animals.

All dogs were dosed for 4 weeks with pravastatin.

[a] LOQ (2.38 ng/mL).

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.15I Maralixibat による薬物トランスポーターの阻害（OATP2B1）

被験物質：Maralixibat

Study No.	[redacted]	添付資料番号：4.2.2.6-5	区分：参考
Type of Study	Inhibition of OATP2B1 mediated probe substrate transport by 0.03 to 10 µM of maralixibat was investigated.		
Test System	CHO cells expressing OATP2B1.		
Probe substrate	0.1 µM [^{3}H]-estrone-3-sulafte.		
IC_{50}	1.02 µM		

Transporter	Test compound	Concentration (µM)	Cellular Accumulation		Net Transporter Mediated Cellular Accumulation	Inhibition (%)
			transporter	control		
			pmol/min/cm^2			
OATP2B1	Vehicle	-	0.0342 ± 0.000433	0.00137 ± 0.000137	0.0328 ± 0.000433	-
	Bromosulfophthalein	100	0.00416 ± 0.000281	0.000892 ± 0.0000517	0.00327 ± 0.000281	90.0 ± 0.855
	Maralixibat	0.03	0.0291 ± 0.00188	0.00143 ± 0.0000517	0.0277 ± 0.00188	15.7 ± 5.73
		0.1	0.0292 ± 0.000460	0.00149 ± 0.000538	0.0277 ± 0.000460	15.5 ± 1.40
		0.3	0.0309 ± 0.00143	0.00155 ± 0.000137	0.0293 ± 0.00143	10.7 ± 4.34
		1	0.0144 ± 0.000389	0.00155 ± 0.000137	0.0129 ± 0.000389	60.8 ± 1.18
		3	0.00850 ± 0.000821	0.00146 ± 0.0000517	0.00704 ± 0.000821	78.6 ± 2.50
		10	0.00437 ± 0.0000308	0.00128 ± 0.000103	0.00309 ± 0.0000308	90.6 ± 0.0940

CHO: Chinese hamster ovarium: OATP: organic anion transporting polypeptide; IC_{50}: half-maximal inhibitory concentration.
Data are expressed as mean (n=3) ± standard deviation.

2.6.5.16 その他の薬物動態試験

No other PK studies were conducted.