目次

略語・略号一覧 2
2.4 非臨床試験の概括評価 5
2.4.1 非臨床試験計画の概要 5
2.4.2 薬理試験 5
2.4.3 薬物動態試験 6
2.4.4 毒性試験 9
2.4.5 毒性所見と投与量との関連 13
2.4.6 総括及び結論 13
2.4.7 参考文献 45

表目次

表 2.4-1 ラット胚・胎児発生に関する試験（AB21161）—NOAEL における安全域— 17
表 2.4-2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験（AB21159）—NOAEL における安全域— 18
表 2.4-3 ラットを用いた幼若動物試験（TEA0010）—NOAEL における安全域— 19
表 2.4-4 主要な反復投与毒性試験における odevixibat 投与量と重要な所見の関係 21

略語・略号一覧

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
ADME	aborption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ApoE	apolipoprotein E	アポリポタンパク質 E
ASBT	apical sodium dependent bile transporter (also known as IBAT)	頂端側ナトリウム依存性胆汁酸トランスポーター（IBAT としても知られる）
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24}$	area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours	投与後 0 時間から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	area under the concentration-time curve from 0 to last quantifiable time point	投与後 0 時間から最終時間までの濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BLQ	below the limit of quantification	定量限界未満
C_{max}	observed maximum concentration	最高濃度
CP	cellulose propionate	プロピオン酸セルロース
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DEREK	Deductive Estimation of Risk from Existing Knowledge	DEREK
ED_{50}	dose required to produce 50% of the response	50%有効量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
F	female	雌
F_0	parental generation	親世代
F_1	first generation offspring	F_1 世代
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GD	gestation day	妊娠日齢
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HDL	high-density lipoprotein	高密度リポタンパク質
HEK	human embryonic kidney (cells)	ヒト胎児腎（細胞）
hERG	human ether-à-go-go-related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
HPLC	high-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IBAT	ileal bile acid transporter (also known as ASBT)	回腸胆汁酸トランスポーター（ASBT としても知られる）
IC_{50}	concentration for 50% inhibition of the effect	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation	ICH
KO	knock out	ノックアウト
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LD	lactation day	授乳日
LDL	low-density lipoprotein	低密度リポタンパク質
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LOD	limit of detection	検出限界
M	male	雄
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒性化合物排出タンパク質
Mdr2	multidrug-resistant 2 protein	多剤耐性タンパク質 2
MEC	molar extinction coefficient	モル吸光係数
MRHD	maximum recommended human dosage	ヒト最大推奨用量
NA	not applicable	該当せず
NC	not calculated	算出せず
NOAEL	no observed adverse-effect level	無毒性量
NOEL	no observed-effect level	無影響量
NZW	New Zealand white (rabbits)	ニュージーランドホワイト種（ウサギ）
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporter polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OECD	Organisation for Economic Co-Operation and Development	経済協力開発機構
PBS	phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PND	postnatal day	出生後日数
PO	oral(ly)	経口
QWBA	quantitative whole-body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
TK	toxicokinetic(s)	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
UVR	ultraviolet radiation	紫外線照射
VLDL	very low-density lipoprotein	超低密度リポタンパク質

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画の概要

Odevixibat（AR-H064974XX、AZD8294 又は A4250 とも表記している）は、回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）又は頂端側ナトリウム依存性胆汁酸トランスポーター（ASBT）として知られる胆汁酸トランスポーター（IBAT/ASBT）の強力かつ選択性の高い阻害剤である。
IBAT/ASBT は、ナトリウムと胆汁酸を共輸送する統合刷子縁内在性膜糖タンパク質であり、ヒト及び動物の胆汁酸プールの主要な制御因子である。IBAT/ASBT は、ヒト（Shneider 2001）、サル（Dawson 2011）、イヌ（Giaretta 2018）、ウサギ（Li 2005）、ラット（Shneider 1995）、マウス（Thomas 2006）などの動物種の主に回腸遠位部に発現している。Odevixibat は胃腸管で局所的に作用し、全身曝露量は僅かである。Odevixibat は、IBAT/ASBT に結合して胆汁酸が回腸で再吸収され肝臓へ戻るのを抑制し、結腸を介した胆汁酸の排泄を増加させ、肝臓内及び血清中の胆汁酸を低下させる。

Odevixibat は、希少疾患である胆汁うっ滞性肝疾患の治療薬として開発している。Odevixibat は、ヒプロメロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）でコーティングした微結晶セルロースペレットを添加剤とし、200、400、600 又は 1200 µg の odevixibat（無水形態）に相当する odevixibat セスキ水和物原薬をそれぞれ含むカプセル製剤である。ヒトで予定されている用法用量は、120 µg/kg/日（最大 7.2 mg/日）の長期間投与である。

Odevixibat の非臨床試験は、げっ歯動物及び非げっ歯動物モデルを用いた odevixibat の薬理学的特性、吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）、並びに毒性試験で構成されている。Odevixibat に関連して特定された原薬製造工程に関連する有機不純物の毒性評価及び安全性の確認を行った。医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）適用下で実施した全ての毒性試験は、経済協力開発機構（OECD）に加盟しているデータ相互受け入れ国で実施された。

2.4.2 薬理試験

非臨床薬理試験は、odevixibat の効力を裏付ける試験（[2.6.2.2]、[2.6.3.2]）、副次的薬理試験（[2.6.2.3]、[2.6.3.3]）評価及び安全性薬理試験（[2.6.2.4]、[2.6.3.4]、[2.6.5.16]）で構成されている。非臨床薬理試験では、IBAT/ASBT に対する odevixibat の活性及び選択性を示し、ナトリウム依存性胆汁酸トランスポーターに対する選択性、アポリポタンパク質 E（ApoE）／低密度リポタンパク質（LDL）受容体ダブルノックアウト（KO）マウスを用いた脂質低下及び腸管胆汁酸塩に対する作用の可能性、多剤耐性タンパク質 2（Mdr2）KO マウスモデルを用いた肝臓に対する作用、並びにイヌを用いたコレスチラミン（胆汁酸吸着剤）投与後の糞便の排出に対する odevixibat の作用を評価した。安全性薬理試験の in vitro 試験では、ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子（hERG）チャネルの導電性に対する作用を評価した（GLP 非適用）。In vivo 安全性薬理試験は GLP に準拠して実施し、行動（自発運動量、ロータロッド試験、Irwin 行動試験）、血圧、呼吸、腸管輸送、腎臓及び心血管パラメーターに対する作用の可能性を評価した。

効力を裏付ける試験結果は、[2.6.2.2]及び[2.6.3.2]に要約した。Odevixibat は、ヒト胎児腎（HEK）293 細胞に遺伝子導入して発現させたヒト IBAT/ASBT に対して、in vitro で選択性の高い阻害作用を示した（50%阻害濃度［IC_{50}］= 0.13 nmol/L）。Odevixibat は、HEK 293 細胞に発現

させた同種トランスポーターであるヒト肝細胞基底膜に存在するナトリウム依存性胆汁酸トランスポーターに対して 700 倍低い親和性を示し（IC_{50} = 93 nmol/L）、システム A 中性アミノ酸トランスポーターに対して約 2000 倍低い親和性を示した（25881 試験）。Odevixibat（0.625 µmol/kg［0.463 mg/kg］）は、ApoE KO マウスに単回経口投与で胆汁酸腸管吸収に対して有意な抑制効果（最大 86%の阻害、50%有効量［ED_{50}］= 0.073 µmol/kg［0.054 mg/kg］）を示した（24546 試験）。別の ApoE KO マウス試験では、odevixibat の単回投与後、最大 3 時間まで胆汁酸の腸管吸収は約 81%抑制され、投与後 10 時間で胆汁酸塩の吸収が 28%抑制された（24872 試験）。ApoE/LDL 受容体ダブル KO マウス試験では、odevixibat（0.463 mg/kg）の投与後、血漿中コレステロールは 40%減少した。このコレステロールの減少は超低密度リポタンパク質（VLDL）及び LDL の減少によるものであり、高密度リポタンパク質（HDL）は変化しなかった（24052-23 試験）。胆汁うっ滞性肝疾患モデルである Mdr2 KO マウスでは、odevixibat（0.03%［w/w］、4 週間摂餌）は、肝重量/体重比、並びに肝機能障害及び胆汁うっ滞性に対する血清マーカー（アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］、アルカリホスファターゼ［ALP］）に改善効果を示した（ARR4250000117 試験）。イヌを用いた odevixibat（30 mg/kg、試験 1 日目及び 4 日目）の経口投与では、コレスチラミン懸濁液の結腸内投与により偽薬投与対照と比較して便の粘稠度及び排便回数は正常化した（74519 試験）。副次的薬理試験で odevixibat（1 µmol/L［740.9 µg/L］）は、in vitro で評価した 17 種類の酵素及び受容体モデルに対して阻害作用を示さず、2 種類の単離組織標本（L 型カルシウムチャネル及びナトリウムチャネルサイト 2）に対しても作用は認められなかった（[2.6.2.3]及び[2.6.3.3]、25882 試験）。

安全性薬理試験は、[2.6.2.4]及び[2.6.3.4]に要約した。ヒト IBAT/ASBT 遺伝子導入細胞を用いた評価での IC_{50} 値（0.13 nmol/L）の 7700 倍高濃度である 1 µmol/L（740.9 µg/L）まで、電位依存性カリウムイオンチャネル hERG の伝導性に対する作用は認められなかった（0062SZ 試験、GLP 非適用）。同様に In vivo 試験（GLP 適用）では、ラットを用いた odevixibat（100 µmol/kg［74.09 mg/kg］以下の投与量）の経口投与で、中枢神経系（20040102PGR、20040103PGR 及び 20040104PGR 試験）、呼吸系（20040106PCR 試験）、腎機能（20040181PGR 試験）、腸管輸送能（AA19205 試験）及び血圧、心拍数などの心血管パラメーター（[2.6.2.4.5]、20040105PCR 試験）に対する作用は認められなかった。イヌを用いた odevixibat（0.1 µmol/kg［74.09 µg/kg］以下の投与量）の静脈内投与では、心血管機能及び心電図の形態に対する血行動態変化は認められなかった（[2.6.2.4]、[2.6.3.4]、20040107PCC 試験）。安全性薬理試験では odevixibat の血漿中濃度を測定した（[2.6.5.16]）。

2.4.3 薬物動態試験

Odevixibat の薬物動態（PK）試験において、動物モデルに薬効量の odevixibat を経口投与後のバイオアベイラビリティーは低く、毒性試験で各種動物に高用量の odevixibat を経口投与後の曝露量は用量増加の割合にほぼ比例又は下回って増加した。Odevixibat の PK 及び代謝については、マウス、ラット、イヌ及びヒトの組織を使用した in vitro 試験、マウス、ラット、イヌ、マーモセット及びヒトの in vivo 試験で評価した。試験に使用した動物種及び系統は、安全性薬

理試験及び毒性試験と同じ動物種及び系統であったが、ラットの定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）試験（[2.6.5.5.1]、0667PR 試験）では有色ラットについても評価した。また、odevixibat の血漿タンパク結合、動物及びヒトでの代謝、チトクローム P450（CYP）酵素及び薬物トランスポーターとの相互作用を検討するために各種動物及びヒトでの in vitro 試験を実施した。

反復投与毒性試験において、マウス（14 日間［TEA0012 試験］）及び 13 週間［TEA0013 試験］）、ラット（5 日間［0804KR 試験］、7 日間［02263 試験］、1 箇月間［0664AR 試験］及び 26 週間［TEA0001 試験］）、イヌ（7 日間［8220870 試験］、14 日間［8220869 試験］、13 週間［TEA0002 試験］及び 39 週間［8348308 試験］）及びマーモセットの 1 試験（7 日間［0011DT 試験］）で odevixibat のトキシコキネティクス（TK）を検討した結果、曝露量は顕著に低かった（[2.6.7.6]）。また、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験において、ラットでは 0、100、300 及び 1000 mg/kg/日（[2.6.7.12.1]、AB21161 試験）、ウサギでは 0、10、30 及び 100 mg/kg（[2.6.7.12.2]、AB21159 試験）の用量で TK を評価した。主要な毒性試験での TK 解析は GLP に準拠して実施した。

マウス（TEA0011 試験）、ラット（TEA0004 試験及び 511889 試験）、ウサギ（511892 試験）及びイヌ（TEA0005 試験）の血漿中 odevixibat 濃度はバリデーション済の液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法で測定した（[2.6.5.2]）。さらに、イヌのサンプルにおける血漿中 odevixibat 濃度は、バリデーション済の LC-MS/MS 法で測定した（[2.6.5.2]、8221317 試験）。

非臨床試験で評価した動物種（マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びマーモセット）において、odevixibat は経口投与後に速やかに吸収され、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）はおおむね 1～4 時間であった（表 2.4-1）。一般毒性試験で使用したマウス、ラット及びイヌでの曝露量（濃度－時間曲線下面積［AUC］及び最高濃度［C_{max}］）は用量増加の割合にほぼ比例又は下回って増加した。反復投与後の曝露量は一定（3 倍以下の蓄積）であり、クリアランスの経時変化はほとんど確認されなかった。マーモセットに odevixibat を単回投与後のクリアランスは肝血流量の 12%と中程度であった。また、絶食下のマーモセットに odevixibat の遊離酸を経口投与後のバイオアベイラビリティーは 0.9%と低かった。

一般に、ラット及びウサギでは妊娠時と非妊娠時で同様の TK を示した。胚・胎児発生に関する試験（[2.6.7.12.1]、AB21161 試験）及び出生前及び出生後の発生に関する試験（[2.6.7.13.1]、AB22204 試験）において、母動物のラットに経口投与後の血漿中 odevixibat 濃度は、ラットの 26 週間経口投与毒性試験（[2.6.7.6.6]、TEA0001 試験）での値と同程度であり、経時的な蓄積は認められなかった。ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験（[2.6.7.13.1]、AB22204 試験）において、親世代（F_0）動物に odevixibat の 0、10、100 及び 1000 mg/kg/日を経口投与後 1 時間の幼若齢（F_1）動物における血漿中 odevixibat 濃度は、母動物よりも変動が大きく（3%～52%）、用量及び時期（生後 4 又は 20 日）との関係は確認されなかった。幼若ラットの毒性試験（[2.6.7.14.1]及び[2.6.7.14.2]、TEA0009 試験及び TEA0010 試験）での odevixibat の曝露量は成熟動物と同程度であった。また、生後 14 日での曝露量は生後 63 日よりも顕著に高かった。このことは、げっ歯類の幼若動物と成熟動物の間の吸収性の違いに起因するものであり、生後 14 日での胃腸管が相対的に未熟であることを反映していると考えられた。ウサギの胚・胎児発生に関す

る試験（[2.6.7.12.2]、AB21159 試験）で odevixibat を経口投与した際の血漿中 odevixibat 濃度は、マウス、ラット及びイヌと同様に AUC は用量増加の割合を下回って増加し、AUC の経時的変化は 2 倍以下であった。

非臨床試験において、動物に odevixibat を経口投与後の吸収が僅かであったこと（[2.6.5.3]［単回］及び[2.6.5.4]［反復］）と一致して、odevixibat は in vitro での受動的膜透過性が低く（[2.6.5.15]、XT168064 試験）、マーモセットに経口投与後のバイオアベイラビリティーは低く（0.9%）（[2.6.5.3.3]、D8294 KPP001 試験）、ラット分布試験（[2.6.5.5]）での吸収も低く、ヒト糞中には未変化体のみが存在した（[2.6.5.9]、A4250-007 試験）。

予備実験でリン酸緩衝生理食塩水（PBS）を用いた際に odevixibat の平衡透析装置に対する非特異的結合率は高かった（50%～60%）（[2.6.5.6.1]、178257 試験）。前回の試験と同様に、PBS 中での odevixibat のポリマーチューブに対する非特異的結合率は非常に高く、ポリマーチューブの材質別の結合率はポリカーボネートで 99.1%、ポリアロマーで 94.4%及びプロピオン酸セルロース（CP）で 80.7%であった。一方、上清に血漿が存在した際の odevixibat の CP チューブに対する非特異的結合率は平均 4.2%と非常に低かった。Odevixibat は化学的に安定であり、本条件下（上清に血漿が存在し、CP チューブを使用した場合）での非特異的結合率は極めて低いことが確認された（[2.6.5.6.2]、XS-1439 試験）。

Odevixibat（1.35 nmol/L、臨床での C_{max} の最大値［1.5 nmol/L］と同程度）の血漿タンパク結合率を超遠心法及び高感度 LC-MS/MS 法で測定した結果、ウサギでは 98.0%、他の動物種（マウス、ラット、イヌ、マーモセット及びヒトの血漿）では 99.2%以上であり、いずれの動物種でも高い結合率を示した。また、odevixibat は血球に分配されなかったことから、血漿は odevixibat の曝露量を評価するのに適したマトリックスであると考えられた（[2.6.5.6.2]、XS-1439 試験）。

[^{14}C]odevixibat を雄 Han Wistar ラット、雄 Long Evans black Hooded ラット及び妊娠 Han Wistar ラットに単回静脈内（1.85 mg/kg）又は経口（3.7 mg/kg）投与したときの QWBA 試験を実施した（[2.6.5.7]、0667PR 試験）。単回静脈内投与後の放射能は中枢神経系を含む全身に速やかに分布した。ほとんどの放射能は主に胆汁を介して投与 24 時間以内に排泄された。単回経口投与後の[^{14}C]odevixibat の吸収は僅かであり、放射能は胃腸管内容物、胃粘膜、小腸壁、胆汁、肝臓、腎皮質、前立腺及び皮膚で検出された。投与後 24 時間の放射能は小腸壁及び小腸内容物でのみ確認された。単回経口投与後の心臓での血液中放射能を QWBA で測定した結果、血液中放射能は検出限界（LOD）を下回った。妊娠 18 日のラットに[^{14}C]odevixibat を静脈内投与後の放射能は胎盤及び羊膜を含む全身組織に速やかに分布した。本試験において、静脈内投与後 4 時間の放射能は胎児肝臓でのみ確認され低濃度であったことから、放射能の胎児移行は僅かであると考えられた（[2.6.5.7]、0667PR 試験）。

[^{14}C]odevixibat の代謝については、マウス、ラット、イヌ及びヒトの肝細胞を用いた in vitro 試験（[2.6.5.10]、ALB/05 試験）で評価した。ヒトでは、3 mg を単回経口投与後の in vivo 試験（[2.6.5.9]、A4250-007/ALB/08 試験）の結果も得られている。本試験でヒトの尿及び血漿中に放射能が検出されなかったことから、糞中代謝物は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）／高分解能質量分析法及び放射能計測を組み合わせて代謝物プロファイルを検討した。In vitro 試験では、LC-MS/MS 法により肝細胞で 3 種類の酸化的代謝物の生成が確認されたが、ヒト糞中には未変化体のみが確認された。非臨床試験で使用した各種動物において、odevixibat はほとんど代

謝されず、代謝速度も緩やかであり、最も多い成分は未変化体であった。ラットに薬効量の odevixibat を経口投与後のバイオアベイラビリティーが低かったことから、odevixibat は消化管から吸収されずに、未変化体のまま主に糞中に排泄されると考えられた。このため、動物での放射性標識体を使用した in vivo 代謝試験は実施しなかった。また、ヒト肝細胞で確認された代謝物は、いずれも 1 種類以上の他の動物種の肝細胞とのインキュベーションで生成が確認された。

ラットに[^{14}C]odevixibat の 4 mg/kg を経口投与後の放射能の平均糞中回収率は 88.6%であり、大部分の放射能は投与後 24 時間までに排泄された（[2.6.5.13]、ALB/06 試験）。ラットでの平均尿中排泄率は投与量の約 0.07%であった。ヒトに[^{14}C]odevixibat の 3 mg を単回投与後の放射能の平均回収率はラットと同様であり、平均尿糞中排泄率はそれぞれ 0.002%及び 82.9%であった（[2.6.5.9]、A4250-007/ALB/08 試験）。ヒトでの放射能の排泄は投与後約 72 時間までにほぼ終了した。

ヒト肝ミクロソームを使用して、odevixibat の CYP 酵素に対する阻害作用を評価した結果、odevixibat は CYP1A2 及び CYP2B6 を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 13 nmol/L 及び 5.6 nmol/L であった。また、odevixibat は CYP3A4/5 を阻害し、IC_{50} 値は 4.0 µmol/L（プローブ基質としてミダゾラム）及び 14 µmol/L（プローブ基質としてテストステロン）であった。さらに、odevixibat は CYP3A4/5 に対して弱い代謝依存的阻害剤（プレインキュベーション後に IC_{50} 値が 8 倍を超えるシフト減少）であった。CYP3A4/5 阻害は再分離又はフェリシアン化カリウム処理でも阻害が完全には戻らなかったことから、ほとんどが不可逆的であると考えられた（[2.6.5.12.1]、XT165057 試験）。培養ヒト肝細胞での CYP 分子種に対する誘導作用を評価した結果、odevixibat は CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 をほとんど又は全く誘導しなかったこと（[2.6.5.12.2]、XT163049 試験）から、odevixibat は臨床で CYP 分子種を誘導する可能性は低いと考えられた。

Odevixibat と各種トランスポーターとの相互作用を評価した試験（[2.6.5.15]、XT168064 試験）では、ヒト排出トランスポーターである P 糖タンパク質（P-gp）及び乳癌耐性タンパク質（BCRP）、肝臓の有機アニオントランスポーターポリペプチド（OATP）である OATP1B1 及び OATP1B3、腎臓の取り込みトランスポーターである有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3 及び有機カチオントランスポーター（OCT）である OCT2、多剤・毒性化合物排出タンパク質（MATE）のトランスポーターである MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用、並びにヒトトランスポーターの P-gp 及び BCRP の基質としての作用を検討した。その結果、odevixibat は P-gp の基質であり、P-gp 阻害薬により排出が阻害されたが、BCRP の基質ではないと考えられた。これらの結果から、odevixibat は臨床有効濃度でこれらのトランスポーター（P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2、MATE1 及び MATE2-K）を阻害する可能性は低いと考えられた。

2.4.4 毒性試験

実施した毒性試験は M2.6.7 に示した。毒性試験プログラムとして、マウス（[2.6.7.5.1]、0153LM 試験）及びラット（[2.6.7.5.2]、0662LR 試験）を用いた単回投与毒性試験、マウス（[2.6.7.6.2]、TEA0013 試験）、ラット（[2.6.7.6.6]、TEA0001 試験）、イヌ（[2.6.7.6.10]、8348308 試験）及びマーモセット（[2.6.7.6.11]、0011DT 試験）を用いたそれぞれ最大 13 週間、26 週間、

39 週間及び 7 日間投与の用量設定試験、並びに主要な反復投与毒性試験（GLP 適用）及び TK 試験を実施した。GLP 適用／非適用下の遺伝毒性試験として、非哺乳類細胞を用いる in vitro 試験（細菌を用いる復帰突然変異試験、[2.6.7.7.1]及び[2.6.7.7.2]、02233 試験及び 0332BV 試験）、哺乳類培養細胞を用いる in vitro 染色体異常試験（マウスリンフォーマチミジンキナーゼ遺伝子座、[2.6.7.7.3]及び[2.6.7.7.4]、02242 試験及び 0331MV 試験）及び哺乳類を用いる in vivo 試験（ラット小核試験、[2.6.7.8.1]、TEA0008 試験）を実施した。GLP 適用のがん原性試験はマウス（[2.6.7.9.1]、TEA0016 試験）及びラット（[2.6.7.9.2]、TEA0015 試験）を用いて実施した。生殖発生毒性については、ラットを用いた用量設定試験及び GLP 適用試験を実施した。その内訳は、受胎能及び初期胚発生に関する試験（[2.6.7.11.1]、AB21162 試験）、胚・胎児発生に関する試験（[2.6.7.10]及び[2.6.7.12.1]、AB21160 試験及び AB21161 試験）、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（[2.6.7.10]及び[2.6.7.13.1]、AB22203 試験及び AB22204 試験）並びに幼若動物試験（[2.6.7.14.1]及び[2.6.7.14.2]、TEA0009 試験及び TEA0010 試験）の総合的な一連の試験（TK 試験を含む）であった。第 2 動物種としてウサギを用いた用量設定試験及び GLP 適用の胚・胎児発生に関する試験（TK 試験を含む）（[2.6.7.10]、[2.6.7.10]及び[2.6.7.12.2]、それぞれ AB21157 試験、AB21158 試験及び AB21159 試験）を実施した。Odevixibat の消化管での局所刺激性は、げっ歯類及び非げっ歯類を用いた探索的及び反復投与毒性試験の中で評価した。有色ラットを用いた眼及び皮膚に対する光毒性試験（[2.6.7.16.1]、20243334 試験）は反復投与で実施した。Odevixibat の原薬製造工程で同定された有機不純物（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）は、各種毒性試験で使用されたバルク原料により安全性確認が行われた（[D&B ChemTox [redacted]20[redacted]]）。

毒性試験では予定された臨床投与経路（経口）及び投与スケジュール（1 日 1 回）を使用し、全ての動物種で軽度な有害症状及び限定的な死亡が観察された。1 日 1 回の投与方法で唯一の例外となる GLP 適用のラット 1 箇月間投与試験（[2.6.7.6.5]、0664AR 試験）は、推奨される最大投与量と投与容量に従い、1 日 2 回投与で実施した（6 時間間隔投与）。単回投与毒性試験におけるマウス（[2.6.7.5.1]、0153LM 試験）及びラット（[2.6.7.5.2]、0662LR 試験）の最大非致死量は 2000 mg/kg 以上であり、病理所見は認められなかった。マウスにおける主な臨床徴候は下痢と一過性の体重減少であり、ラットでは一般状態所見は見られなかった。

反復投与毒性試験では、げっ歯類（マウス[2.6.7.6.2]、TEA0013 試験及びラット[2.6.7.6.6]、TEA0001 試験）並びに非げっ歯類（イヌ[2.6.7.6.10]、8348308 試験）及びマーモセット[2.6.7.6.11]、0011DT 試験）を対象に、odevixibat 投与による忍容性は概して良好であり、一般状態所見として周期性下痢、嘔吐、流涎、体重又は体重増加量、若しくは摂餌量の減少が見られ、僅かな臨床病理学的変化として血漿タンパク質、アルブミン、総コレステロール、若しくはリポタンパク質の減少が認められた。マウス（雌のみ）、ラット、イヌ、又はマーモセットに odevixibat に起因する死亡は見られなかった。雄マウスでは、GLP 適用の 13 週間投与試験（[2.6.7.6.2]、TEA0013 試験）における 300 mg/kg/日の用量で 52 日目から死亡又は瀕死状態が観察された。ウサギの瀕死状態は後段で詳述する。成熟動物では、消化管が毒性の主要な標的器官であった。薬物投与に関連した毒性の標的器官は、消化管（マウス、ラット及びイヌ）、胆嚢（マウス）、腎臓（ラット）、耳下腺腺房細胞（ラット）、心血管系（ウサギ胚・胎児）、及び肝臓

（成熟及び幼若ラット）であった。したがって、単回及び反復投与試験における主な臨床所見は消化管に認められ、体重若しくは摂餌量の減少と関連していた。

Odevixibat の曝露による遺伝毒性（[2.6.7.7]及び[2.6.7.8]、GLP 非適用の 02233 試験及び 02242 試験、GLP 適用の 0332BV 試験、0331MV 試験及び TEA0008 試験）並びにがん原性（[2.6.7.9]、GLP 適用の TEA0016 マウス試験、TEA0015 ラット試験）は認められなかった。

Odevixibat は以下の生殖発生毒性試験において悪影響を及ぼさなかった。ラットを用いた受胎能試験（[2.6.7.11.1]、AB21162 試験）、胚・胎児発生に関する試験（[2.6.7.10]及び[2.6.7.12.1]、AB21160 試験及び AB21161 試験）、出生前及び出生後の発生に関する試験（[2.6.7.10]及び[2.6.7.13.1]、AB22203 試験及び AB22204 試験）、並びに幼若動物試験（[2.6.7.14.1]及び[2.6.7.14.2]、TEA0009 試験及び TEA0010 試験）。雌雄の生殖器への影響は認められなかった。生殖発生毒性試験において、ラットの受胎能及び初期胚発生（[2.6.7.11.1]、AB21162 試験）並びに胚・胎児発生（[2.6.7.12.1]、AB21161 試験）に対する無毒性量（NOAEL）は 1000 mg/kg/日と推定された。ラットの母動物（F_0）及び出生児（F_1）の出生後の発生及び生殖能（[2.6.7.13.1]、AB22204 試験）に対する NOAEL も 1000 mg/kg/日と推定された。授乳中のラット母動物の乳汁中に薬物の存在は推察されたものの評価されていないが、F_1 出生児の発育に影響を及ぼさなかった。Odevixibat を幼若ラットに投与したとき、幼若ラットの発育への影響に対する NOAEL は、試験での最高用量である 100 mg/kg/日と推定された（[2.6.7.14.2]、TEA0010 試験）。したがって、odevixibat は成熟ラットに対して 1000 mg/kg/日以下の用量、幼若ラットに対して 100 mg/kg/日以下の用量で生殖発生への影響を及ぼさなかった。胚・胎児発生に関する試験では（[2.6.7.12.1]、AB21161 試験）、最高用量 1000 mg/kg/日で軽度かつ一過性の骨化遅延及び太い肋骨が観察された。ラットの胎児検査は、通常行われる妊娠 21 日ではなく、妊娠 20 日に実施された。胎児骨格の骨化は妊娠 21 日によりも妊娠 20 日に大きなばらつきが見られる。そのため、今回の骨格の変化は薬物に関連した特異的な反応というよりも妊娠 20 日での反応により大きなばらつきに関連した可能性がある。これらの観察結果は、恒久的な構造的変化を表しているものではなく、正常な発達段階における一過性変化と考えられ、毒性学的意義はないと考えた。

ウサギ胎児（F_1 世代）及び妊娠ウサギ（F_0）は、ラットと比較すると odevixibat に対する感受性が高いと考えられた。GLP 非適用の用量設定試験（[2.6.7.10]、AB21158 試験）では、高用量 150 mg/kg/日で母動物の体重及び摂餌量の顕著な減少が見られ、忍容性は得られなかった。雌 6 例中 3 例は妊娠 24 日での瀕死状態のために安楽死させ、同腹児を全て失った。残りの動物は着床後胚損失によりリッターサイズが減少し、生存同腹児の体重減少が見られた。引き続き実施した GLP 適用試験では、母動物は瀕死状態に至り、胎児については用量依存的でないが（投与との関連は否定できない）心血管系の奇形からなる胚・胎児毒性が認められた（[2.6.7.12.2]、AB21159 試験）。30 及び 100 mg/kg/日投与群の雌各 1 例で妊娠 27 日又は妊娠 29 日に流産／早産が認められた後、これらの雌を安楽死させた。これらの雌には流産／早産の前に重度の体重減少と摂餌量の減少が認められた。全投与群（10、30 及び 100 mg/kg/日）の胎児には心臓及び大血管に様々な奇形（用量とは無関係）が観察された。

試験で観察された右室憩室を除き、他の心血管系の奇形はニュージーランドホワイト種（NZW）ウサギで一般的に報告されている自然発生的な心血管系変化の背景データに組み込まれている。ウサギ胎児 2 例、すなわち 10 mg/kg 群 1 例及び 100 mg/kg 群 1 例に右室憩室が認め

られ、この奇形は、試験報告書では「5 室心」として報告された。CRL-Lyon 施設の背景データでは、同様な嚢状心室と記載のある 2 例の異常が示されており、これらの奇形は自然発生的に起こることが示唆された（Charles River-Lyon 2008）。したがって、ウサギ胚・胎児発生に関する試験では、母動物に対する NOAEL は 10 mg/kg（低用量）と推定されたが、胚・胎児に対する NOAEL は推定されなかった。ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験の評価より、申請者側の生殖発生毒性専門家は、odevixibat のヒトにおける催奇形性のリスクは低いとの見解を示した（[DART Expert Report [redacted]20[redacted]]）。しかしながら、ウサギの胚・胎児に対する NOAEL が推定されていないこと、及び曝露量にばらつきがあることの現状を踏まえると、odevixibat 投与と心血管系異常の出現頻度との関係は排除できないと考える。

Odevixibat の定型的な局所刺激性試験は実施していない。Odevixibat の局所（消化管）刺激性は、げっ歯類及び非げっ歯類を用いた探索的及び主要な毒性試験の中で評価した。Odevixibat を経口投与したとき、毒性に関する主要な標的器官は消化器系であった。

Odevixibat は自然光の波長（290～700 nm）（N19-12720-20191220 試験）で光を吸収し、この範囲内でモル吸光係数（MEC）は 1000 L/mol/cm を超えるが、有色ラットの眼及び皮膚が odevixibat 及び紫外線照射（UVR）に曝露されても光毒性は認められなかった。ICH S10 ガイドラインにより、有色ラットの眼及び皮膚に対する odevixibat の反復投与による影響を推定するために光毒性試験を実施した（[2.6.7.16.1]、20243334 試験）。その結果、odevixibat を最高 1000 mg/kg/日までの用量で有色ラットに経口投与し、約 4 時間後に UVR/Sham UVR に一回曝露したとき、眼（病理組織学的検査で確認）及び皮膚に光毒性を示唆するエビデンスは認められなかった。

Odevixibat 原薬の有機不純物の規格は次の括弧内のとおりであった；[redacted]（[redacted]%）、[redacted]（[redacted]%）、[redacted]（[redacted]%）、[redacted]（[redacted]%）、[redacted]（[redacted]%）、[redacted]（[redacted]%）、[redacted]（[redacted]%）。ICH Q3A(R2)ガイドラインに基づき、in silico 解析による変異原性がないことの確認、並びにラット（成熟及び幼若ラット）及びイヌ（成熟）の反復投与毒性試験で実証された適切な用量範囲（動物とヒトの投与量）において、これらの不純物は規定された規格に適合していると考えられた。これらの有機不純物の規格を設定するために使用された様々な投与期間の主要な毒性試験は、ラットを用いた 26 週間投与試験及び幼若動物試験（[2.6.7.6.6]、TEA0001 試験、及び[2.6.7.14.2]、TEA0010 試験）、イヌを用いた 13 及び 39 週間投与試験（[2.6.7.6.9]、TEA0002 試験、及び[2.6.7.6.10]、8348308 試験）とした。これらの試験で観察された odevixibat の用量に関連する毒性変化は表 2.4-4 に詳細に示した。これら不純物の遺伝毒性について、Deductive Estimation of Risk from Existing Knowledge（DEREK）及び Leadscope（[TKT-2017-021]及び[TKT-2020-030]）の in silico 解析ツールを使用して構造活性を評価した（ICH M7(R1)ガイドライン）。この評価と現在の規格設定（[3.2.S.4.1]）に基づき、odevixibat の原薬製造工程に関連した有機不純物について、一般毒性及び遺伝毒性に関する懸念はないと考えられた（[D&B ChemTox [redacted]20[redacted]]）。

2.4.5 毒性所見と投与量との関連

Odevixibat の主要な反応に関連する非臨床試験での症状と、これらの主要な反応に対する推定治療濃度を表 2.4-4 に示した。主要な反応はヒトのリスクに関連しているか、又は関連している可能性があると考えられる毒性所見を反映している。

2.4.6 総括及び結論

Odevixibat は、in vitro 及び in vivo 試験の両方で、IBAT/ASBT の強力かつ選択性の高い阻害剤であることが示された。Odevixibat（0.625 µmol/kg［0.463 mg/kg］）は、ApoE KO マウスを用いた in vivo 試験の単回経口投与で、胆汁酸の腸管吸収に対して有意な抑制効果（最大 86%、ED_{50} = 0.073 µmol/［0.054 mg/kg］）を示した（[2.6.2.2]、[2.6.3.2]、24546 試験）。Odevixibat（0.463 mg/kg）は、別の ApoE KO マウスを用いた in vivo 試験の単回投与で、胆汁酸の腸吸収を投与後 3 時間まで約 81%抑制し、投与後 10 時間では胆汁酸塩吸収の 28%抑制が認められた（[2.6.2.2]、[2.6.3.2]、24872 試験）。Odevixibat（0.03%［w/w］、4 週間摂餌）は、胆汁うっ滞性肝疾患モデルである Mdr2-/-マウスで、肝重量/体重比、並びに肝機能障害及び胆汁うっ滞性に対する血清マーカー（ALT、AST、ALP）の減少を示し、有益な効果を有することが実証された（[2.6.2.2]、[2.6.3.2]、ARR4250000117 試験）。

毒性試験では odevixibat の毒性は弱いことが示された。動物種に共通した影響は体重又は体重増加量、及び摂餌量の一過性減少であった。ウサギの探索試験では、odevixibat を 150 mg/kg/日の用量で投与し早期死亡した妊娠ウサギ 3 例の剖検所見で肝臓表面が斑状に淡色化していた。引き続き実施した試験では、妊娠ラット（又はウサギ）に肝毒性は認められなかった。幼若ラットを用いた用量設定試験（[2.6.7.14.1]、TEA0009 試験、回復期間なし）では、odevixibat 300 mg/kg/日の投与により、軽微ないし軽度な限局性の肝毒性（肝細胞壊死／アポトーシス）が観察された。引き続き実施した幼若動物試験では、肝毒性は最高用量 100 mg/kg/日まで認められなかった。ラットがん原性試験（[2.6.7.9.2]、TEA0015 試験）では、100 mg/kg/日の雌雄で胆管過形成及び好塩基性細胞変異巣が観察された。これらの肝臓病変は進行するようなエビデンスを示さず、有害ではないと判断され、腫瘍発生のリスクはないと考えられた。全体的に見ると、odevixibat 投与後に僅かな肝臓への影響が認められたものの、反復投与毒性の観点からは概して有害ではないと考えられた。Odevixibat 投与患者をプラセボ投与患者と比較すると、肝機能検査値の改善が認められた。臨床試験では、ALT、AST、総ビリルビンの変動のほとんどは、小児患者によく見られる基礎疾患及び断続的に併発するウイルス性疾患に関連していると考えられた（[2.5.5.4.2]、肝機能検査を含む臨床検査）。

Odevixibat は経口投与により主に消化器系に作用し、作用はおおむね可逆的であった。実際、イヌを用いた odevixibat（30 mg/kg、試験 1 日目及び 4 日目）の経口投与では、コレスチラミン懸濁液の結腸内投与により偽薬投与対照と比較して便の粘稠度及び排便回数は正常化した（[2.6.2.2]、[2.6.3.2]、74519 試験）。さらに、odevixibat（100 µmol/kg［74.09 mg/kg］以下）の単回投与で、雄ラットの小腸の全長及び輸送距離（炭末輸送能で評価）に対する作用は認められなかった（[2.6.2.4]、[2.6.3.4]、AA19205 試験）。毒性試験では、全動物種に周期性下痢／軟便が認められたが（表 2.4-4）、通常は休薬期間中に回復した。妊娠ウサギでは、全投与群で糞便量の

減少が見られた（[2.6.7.10]、AB21158 試験；[2.6.7.12.2]、AB21159 試験）。要約すると、イヌではコレスチラミンの結腸内投与モデルで、odevixibat 投与の便の粘稠度と排便回数の正常化が示されたが、毒性に用いた全ての動物種では、投与期間中は周期的な下痢／軟便を示した。妊娠ウサギを除いて、便の変化は摂餌量の減少とあまり相関しなかった。同様に、odevixibat の臨床第 1 相試験では、腹痛を伴う下痢が最も一般的な消化器系関連の有害事象であり、重症度は軽度ないし中等度と報告されている（Clinical Study Reports［CSR］、[A4250-001]試験、[A4250-004]試験、[A4250-007]試験、[A4250-013]試験）。

Odevixibat は、試験した全ての動物種で、中枢神経系、呼吸系、心血管系（ウサギ胎児を除く）及び腎臓・泌尿器系に対して明白な毒性を示さなかった。安全性薬理試験（[2.6.2.4]、[2.6.3.4]）では、odevixibat はラットの中枢神経系（20040102PGR 試験、20040103PGR 試験、20040104PGR 試験）、呼吸系（20040106PCR 試験）、腎臓・泌尿器系（20040181PGR 試験）及び腸管輸送（AA19205 試験）に作用しないことが示され、hERG チャネルの伝導性（0062SZ 試験）及びイヌの心血管機能（20040107PCC 試験）に対する作用は認められなかった。イヌ（14 日間 [2.6.7.6.8]: 8220869 試験、13 週間 [2.6.7.6.9]: TEA0002 試験、39 週間 [2.6.7.6.10]: 8348308 試験）反復投与毒性試験では心電図異常は認められず、呼吸及び腎機能も各種の反復投与試験及び主要な毒性試験では正常であると考えられた（表 2.4-4）。臨床で odevixibat 投与後のバイタルサイン及び心血管系の安全性指標（12 誘導心電図評価を含む）に異常は見られなかった（[2.5.5.9]、バイタルサイン及びその他の安全性評価；[2.5.5.10]、心電図を含む心臓の安全性）。

Odevixibat を経口投与後の全身循環への吸収は僅かであり、未変化体として主に糞中に排泄された。単回及び反復経口投与後の吸収が僅かであったこと（[2.6.5.3]及び[2.6.5.4]）と一致して、odevixibat は in vitro での受動的膜透過性が低く（[2.6.5.15]、XT168064 試験）、マーモセットに経口投与後のバイオアベイラビリティーは低く（[2.6.5.3.3]、D8294 KPP001 試験）、ラット分布試験（[2.6.5.5.1]、0667PR 試験）でも吸収は僅かであることが確認された。[^{14}C]odevixibat の代謝については、健康成人を対象としたマスバランス試験でカプセル剤 3 mg（≤4.3 MBq［116 μCi］）を単回経口投与後に評価した（[2.6.5.9]、A4250-007 試験）。これらの結果は、血漿中放射能が定量できなかったこと、尿中に放射能がほとんど検出されなかったこと、糞中に未変化体が多量に検出されたことからも支持された。したがって、ヒトに odevixibat を経口投与した際のバイオアベイラビリティーは低く、未吸収の未変化体が主に糞中に排泄されると考えられる。また、本薬の有効性は全身曝露に依存するものではなく、IBAT/ASBT が主に存在する腸管内腔での薬物濃度に依存すると考えられた。したがって、全身での AUC が低いことが臨床での有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

いずれの動物種でも odevixibat を経口投与した際の吸収速度は速やかであったが、吸収量は僅かであり、成熟動物及び幼若動物で経時的な蓄積はほとんど確認されなかった。Odevixibat は経口投与後、速やかに吸収され、非臨床試験で評価した動物種（マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びマーモセット）での t_{max} はおおむね 1～4 時間であった。マウス、ラット及びイヌの一般毒性試験（表 2.4-4）での曝露量（AUC 及び C_{max}）は用量増加の割合にほぼ比例又は下回って増加した。反復投与後の曝露量は一定（3 倍以下の蓄積）であり、クリアランスの経時変化はほとんど確認されなかった。マーモセットに odevixibat を単回投与後のクリアランスは肝血流量の 12%と中程度であった。一般に、ラット及びウサギでは妊娠時と非妊娠時で同様の TK を示した。

げっ歯類の幼若動物及び成熟動物では薬物の吸収性が違うこと、並びに生後 4 日（新生児）及び生後 20 日（ほぼ離乳開始時期）でのラットの消化管が相対的に未熟であること（ICH S11 ガイドライン、Figure A1 及び Table A2）が知られており、離乳前の児ラットでの odevixibat の曝露量は生後 63 日（ヒト成人期に近い）と比較して顕著に高かった（表 2.4-4）。このため、新生児及び離乳前の動物で薬物濃度が高くなる可能性があることを除き、成熟及び幼若動物で odevixibat は同様に作用すると考えられた。

Odevixibat（1.35 nmol/L、臨床での C_{max} の最大値と同程度）の血漿タンパク結合率を超遠心法及び高感度 LC-MS/MS 法で検討した結果、ウサギでは 98.0%、他の動物種（マウス、ラット、イヌ、マーモセット及びヒト）では 99.2%以上と高いことが確認された。このため、臨床での安全性マージンについては、odevixibat の総濃度及び非結合型濃度の両方で算出した（表 2.4-4）。また、odevixibat は血球に分配されなかったことから、血漿は odevixibat の曝露量を評価するのに適したマトリックスであると考えられた（[2.6.5.6.2]、XS-1439 試験）。

非臨床試験で使用した動物種での代謝プロファイルはヒトと類似していることが確認された。[^{14}C]odevixibat の代謝は、マウス、ラット、イヌ及びヒトの肝細胞を使用した in vitro 試験（[2.6.5.10]、ALB/05 試験）、並びにヒトに 3 mg を単回経口投与後の in vivo 試験で評価した（[2.6.5.9]、ALB/08 試験）。なお、ウサギ肝細胞での代謝は評価しなかった。全ての動物種における odevixibat の代謝回転は最小及び緩やかであり、未変化体が最も多く存在する成分であった。In vitro 試験では、LC-MS/MS 法で 3 種類の酸化的代謝物が確認されたが、ヒト糞中には未変化体のみが検出された。ヒト肝細胞で確認された代謝物は、少なくとも他の 1 種以上の動物種の肝細胞で確認された。[^{14}C]odevixibat をラットに 4 mg/kg 及びヒトに 3 mg を経口投与後の総平均放射能の 83%以上が糞中に回収された。したがって、非臨床及び臨床での代謝プロファイルは一致していると考えられた。

Odevixibat の薬物相互作用（DDI）を評価するために in vitro 試験（3 試験）及び臨床 DDI 試験（1 試験）を実施した。これらの結果については、最大臨床用量（7.2 mg/日、60 kg の成人を想定）を投与後の血漿中総 C_{max} を考慮して評価した。Odevixibat のヒト血漿タンパク結合率は 99.4%（[2.6.4]、表 2.6.4-9［XS-1439 試験］）であったことから、FDA 及び EMA のガイドラインに従い、DDI の予測では非結合率を 1%とした。ヒトに最大臨床用量の 7.2 mg/日を投与した際の総 C_{max} の最大値は 1.5 nmol/L（1.1 ng/mL）、非結合型では 0.015 nmol/L（0.011 ng/mL）と推定された。ヒト肝細胞における CYP 分子種の in vitro 誘導試験（[2.6.5.12.2]、XT163049 試験）に基づき、odevixibat は CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 酵素を誘導する可能性は低いと考えられた。Odevixibat は in vitro で弱い代謝依存性の CYP3A4/5 阻害薬であることが確認された（[2.6.5.12.1]、XT165057 試験）。Odevixibat の 7.2 mg の用量は、腸管の CYP3A4/5 阻害作用により DDI を発現する可能性があるものの、肝臓の CYP3A4/5、CYP1A2 及び CYP2B6 阻害作用により DDI を発現する可能性は低いと考えられた。なお、CYP3A 及び P-gp は主に腸管上皮細胞及び肝細胞に存在し、多くの薬物の初回通過効果に寄与することが知られている（Fakhoury 2005）。

Odevixibat は in vitro で P-gp の基質であることが確認された（[2.6.5.15]、XT168064 試験）。臨床 DDI 試験において、健常成人に odevixibat を経口投与した際に odevixibat は CYP3A4 阻害作用（プローブ基質としてミダゾラムを使用）を示し、P-gp の基質（P-gp 阻害薬としてイトラコナ

ゾールを使用）である可能性が示された（[A4250-013]）。DDI が発現する可能性については、odevixibat を経口投与した際のバイオアベイラビリティーは低く、その結果として曝露量が低かったことから、臨床上問題となる可能性は低いと考えられた。また、臨床試験の結果より、CYP3A4 の基質又は強力な P-gp 阻害薬と odevixibat を併用する際に用量調整は必要ないことが示された。

Odevixibat と薬物トランスポーターの間で臨床 DDI を発現する可能性についても in vitro 試験で評価した。Odevixibat は、臨床有効濃度で BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害する可能性は低いと考えられた（[2.6.5.15]、XT168064 試験）。これらの結果は、odevixibat が in vitro で低溶解性及び低膜透過性の薬物であることと一致しており、in vitro で薬物代謝酵素との相互作用が発現する可能性が低いことから、in vivo で代謝酵素を阻害及び誘導する可能性は低いと考えられる。

Odevixibat の経口投与後の軽微な臨床徴候および臨床病理学的変化は、主に IBAT/ASBT 阻害剤としての薬理作用により引き起こされた。Odevixibat の投与は、ウサギを除く全ての動物種（マウス、ラット、イヌ、マーモセット）で忍容性が良好であった（表 2.4-4）。生存中の所見（周期的な下痢／軟便、嘔吐、流涎、体重／体重増加量若しくは摂餌量の減少）及び軽微な臨床病理学的変化（血漿タンパク質、アルブミン、総コレステロール、若しくはリポタンパク質の減少）が認められた。IBAT/ASBT 阻害剤の作用機序から予測されるように、LDL の減少とそれに伴う総コレステロールの減少が odevixibat の薬理活性と一致して認められ、毒性試験の動物種全般に認められた下痢／軟便所見とも一致した。同様に odevixibat（0.463 mg/kg）を ApoE/LDL 受容体ダブル KO マウスに投与すると、血漿中コレステロール濃度が 40%減少した。このコレステロールの減少は、VLDL 及び LDL の減少によるものであり、HDL に変化は認められなかった（[2.6.2.2]、[2.6.3.2]、24052-23 試験）。臨床徴候（例：下痢、軟便、嘔吐）及び臨床病理パラメーターの変化（コレステロール、LDL、VLDL 及び肝酵素の減少、しかし HDL は未変化）は、odevixibat 及び他の IBAT/ASBT 阻害剤に対して臨床で認められた症状をほぼ反映していた（Al-Dury 2018）。

Odevixibat は、ラットでは 1000 mg/kg/日以下の用量、幼若ラットでは 100 mg/kg/日以下の用量で生殖能、受胎能、胚・胎児発生、並びに出生前及び出生後発生に対して影響を及ぼさなかった（表 2.4-4）。これらの所見はラットの QWBA での結果と一致しており、妊娠 18 日の妊娠動物に単回静脈内投与したとき、胎児への[^{14}C]odevixibat（1.85 mg/kg）の移行は最小限であることが示された（[2.6.5.5.1]、0667PR 試験）。ラットの胚・胎児発生に関する試験（[2.6.7.12.1]、AB21161 試験）では、妊娠 20 日に最高用量 1000 mg/kg/日で一過性の骨化遅延が認められた。ラット母動物及び胎児に対する NOAEL は 1000 mg/kg であり、妊娠 6 日及び妊娠 17 日に測定した NOAEL における総薬物の母動物の曝露量は、それぞれ $AUC_{0\text{-last}}$ が 746 及び 799 ng·h/mL、C_{max} が 66.1 及び 76.8 ng/mL であった。これらの AUC を、ヒト最大推奨用量（MRHD）の 0.12 mg/kg/日における小児患者を含む母集団 PK 解析（ALBI-PMX-ODEVIXIBAT-3423_PPK、第 8.2 項、表 8）での AUC（13.2 ng·h/mL）と比較し、妊娠 17 日では総量で 61 倍（遊離体で 41 倍）の安全域が得られた（表 2.4-1）。

表 2.4-1 ラット胚・胎児発生に関する試験（AB21161）—NOAEL における安全域—

Species	Dose	AUC[a] Total and Free (ng·h/mL)	AUC Therapeutic margin[b]	C_{max}[a] Total and Free (ng/mL)	C_{max} Therapeutic margin[b]
Human	0.12 mg/kg/day[c] MRHD	13.2 [total] 0.079 [free]	NA	1.13 [total] 0.007 [free]	NA
Rat GD 17	1000 mg/kg NOAEL	799 [total] 3.2 [free]	61 [total] 41 [free]	77 [total] 0.31 [free]	68 [total] 44 [free]

AUC: area under the concentration-time curve; C_{max}: observed maximum concentration; GD: gestation day; NOAEL: no observed adverse-effect level; MRHD: maximum recommended human dosage; NA: not applicable; PO: oral

a Female only. Males not available.

b Based on simulated systemic exposures including the paediatric patient population following an administration of 0.12 mg/kg/day (MRHD) (ALBI-PMX-ODEVIXIBAT-3423_PPK, Section 8.2 Table 8), the maximum estimated AUC is 13.2 ng·h/mL (total) and 0.079 ng·h/mL (unbound). The maximum estimated C_{max} is 1.13 ng/mL (total) and 0.007 ng/mL (unbound). The AUC- and C_{max}-based therapeutic margins are animal AUC/human AUC and animal C_{max}/human C_{max}, respectively.

c MRHD: Highest recommended clinical dosage for an adult and child, respectively, are 7.2 mg/day PO (equivalent to 0.12 mg/kg/day assuming a 60 kg adult) and 2.4 mg/day PO (equivalent to 0.12 mg/kg/day assuming a 20 kg child).

Foetal blood was not sampled.

Source: DART Expert Report [redacted] (Table 3)

ウサギ（母動物及び胎児）は、odevixibat の経口投与による影響に関する感受性がラットと比較して高いと考えられた。ウサギでは、胚・胎児毒性（心血管系、骨格）及び母動物の瀕死状態が認められた（[2.6.7.12.2]、AB21159 試験）。30 及び 100 mg/kg 群のそれぞれ母動物 1 例で摂餌量及び体重減少が認められ、妊娠 27 日又は 29 日に流産／早期分娩後に早期の安楽死に至った。心血管系の投与に関連のない異常の発生率上昇が認められた。心血管系の異常の大部分は、ウサギに典型的に認められるものであり、10 及び 100 mg/kg 群の胎児各 1 例で心室憩室が観察され、この異常は試験施設により「5 室心」と特定された。したがって、当該試験における母動物に対する NOAEL は低用量の 10 mg/kg であり、胚・胎児に対する NOAEL は推定されなかった。妊娠 6 日及び 19 日での母動物の NOAEL における $AUC_{0\text{-last}}$ は総量でそれぞれ 4.57 及び 6.28 ng·h/mL、C_{max} は総量でそれぞれ 0.545 及び 0.405 ng/mL であった。これらの値は、各採血ポイントでばらつきの大きい濃度を有する個々動物から推定された血漿中濃度と時間の複合曲線から得られた結果である。妊娠 19 日での母動物の NOAEL における MRHD に対する安全域は、C_{max} が総量で 0.36 倍（遊離体で 1.1 倍）、AUC が総量で 0.48 倍（遊離体で 1.6 倍）であった（表 2.4-2）。

ラット及びウサギの胚・胎児毒性試験の専門家評価に基づき、ヒトにおける odevixibat の催奇形性リスクは低いというのが、生殖発生毒性試験の報告書作成者の見解である（[DART Expert Report [redacted]]）。しかし、ウサギにおける胚・胎児の NOAEL が推定されていないこと、及び曝露量にばらつきがある現状を踏まえると、odevixibat 投与と心血管系異常の発生率との関連を排除することはできない。

表 2.4-2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験（AB21159）—NOAEL における安全域—

Species	Dose	AUC Total and Free (ng·h/mL)	AUC Therapeutic margin[a]	C_{max} Total and Free (ng/mL)	C_{max} Therapeutic margin[a]
Human	0.12 mg/kg/day[b] MRHD	13.2 [total] 0.079 [free]	NA	1.13 [total] 0.007 [free]	NA
Rabbit GD 19	10 mg/kg maternal NOAEL	6.28 [total] 0.126 [free]	0.476 [total] 1.59 [free]	0.405 [total] 0.008 [free]	0.358 [total] 1.14 [free]

AUC: area under the concentration-time curve; C_{max}: observed maximum concentration; GD: gestation day; MRHD: maximum recommended human dosage; NA: not applicable; NOAEL: no observed adverse-effect level; PO: oral

a Based on simulated systemic exposures including the paediatric patient population following administration of 0.12 mg/kg/day (MRHD)(ALBI-PMX-ODEVIXIBAT-3423_PPK, Section 8.2 Table 8), the maximum estimated AUC is 13.2 ng·h/mL (total) and 0.079 ng·h/mL (unbound). The maximum estimated C_{max} is 1.13 ng/mL (total) and 0.007 ng/mL (unbound). The AUC- and C_{max}-based therapeutic margins are animal AUC/human AUC and animal C_{max}/human C_{max}, respectively.

b MRHD: Highest recommended clinical dosage for an adult and child, respectively, are 7.2 mg/day PO (equivalent to 0.12 mg/kg/day assuming a 60 kg adult) and 2.4 mg/day PO (equivalent to 0.12 mg/kg/day assuming a 20 kg child

Foetal blood was not sampled.

Source: DART Expert Report [redacted]20[redacted] (Table 4)

幼若ラットにおける odevixibat の毒性と曝露量について検討した。最初の探索的試験では、生後 14 日から生後 29/30 日まで、odevixibat を 0、10、100 又は 300 mg/kg/日の用量で幼若ラットに連日経口投与した（[2.6.7.14.1]、TEA0009 試験）。その後に実施した重要な試験（[2.6.7.14.2]、TEA0010 試験）では、odevixibat を 0、10、30 又は 100 mg/kg/日の用量で生後 14 日（離乳前）から生後 63 日（成熟期）まで投与し、その後 1 箇月間の回復期間を設定した。Odevixibat を幼若ラットに生後 14 日から生後 29/30 日まで投与した結果、300 mg/kg/日を投与した動物に用量制限毒性（肝細胞壊死／アポトーシス）が確認された。幼若ラットの探索的試験では回復期間を設定しなかったため、この病変が可逆的か否かは不明であった。しかし、その後に実施した重要な試験では、100 mg/kg/日以下の用量（生後 14～63 日）では幼若動物の発達に対する明らかな影響は認められなかった。したがって、両試験における NOAEL は 100 mg/kg/日と推定された。しかし、おそらく生後 14 日での消化管が比較的未成熟であったため、曝露量（C_{max} 及び AUC）は生後 63 日と比較してかなり高かった（表 2.4-3）。ラットの消化管は出生時から生後 2 週間は機能的に未熟であり、離乳は生後 21 日頃に起きる。ラットの生後 63 日（投与最終日）はヒトの成人期と同様である。ラットの消化管におけるこれらの形態学的及び生理学的変化は、固形食に移行する約 1 歳のヒト乳児における同様の事象と一致している。離乳は食事構成の大幅な変化を伴い、その結果、消化機能の調整が必要となる。したがって、成熟ラットの消化は生後 4 週末までに完全に機能するようになり、これは一般に 2 歳から 11 歳の子供の消化能力に匹敵する（ICH S11 ガイドライン）。生後 63 日（投与最終日）における NOAEL での安全域は、MRHD と比較して、C_{max} が総量で 23 倍以上（遊離体で 14 倍）、AUC が総量で 26 倍以上（遊離体で 18 倍）であった（表 2.4-3）。

表 2.4-3　ラットを用いた幼若動物試験（TEA0010）—NOAEL における安全域—

Species	Dose	AUC Total and Free (ng·h/mL)		AUC Therapeutic margin[a]		C_{max} Total and Free (ng/mL)		C_{max} Therapeutic margin[a]	
Human	0.12 mg/kg/day[b] MRHD	13.2 [total] 0.079 [free]		NA		1.13 [total] 0.007 [free]		NA	
Rat (Juvenile)		Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
PND 14	100 mg/kg NOAEL	30000 [total] 120 [free]	57000 [total] 228 [free]	2270 [total] 1520 [free]	4320 [total] 2890 [free]	4210 [total] 16.8 [free]	5960 [total] 23.8 [free]	3730 [total] 2400 [free]	5270 [total] 3400 [free]
PND 63		345 [total] 1.38 [free]	376 [total] 1.50 [free]	26.1 [total] 17.5 [free]	28.5 [total] 19.0 [free]	62 [total] 0.25 [free]	26 [total] 0.10 [free]	54.9 [total] 35.7 [free]	23 [total] 14 [free]

AUC: area under the concentration-time curve; C_{max}: observed maximum concentration; MRHD: maximum recommended human dosage; NA: not applicable; NOAEL: no observed adverse-effect level; PND: postnatal day; PO: oral

a Based on simulated systemic exposures including the paediatric patient population following an administration of 0.12 mg/kg/day (MRHD), the maximum estimated AUC is 13.2 ng·h/mL (total) and 0.079 ng·h/mL (unbound). The maximum estimated C_{max} is 1.13 ng/mL (total) and 0.007 ng/mL (unbound) (ALBI-PMX-ODEVIXIBAT-3423_PPK, Section 8.2 Table 8). The AUC- and C_{max}-based therapeutic margins are animal AUC/human AUC and animal C_{max}/human C_{max}, respectively.

b MRHD: Highest recommended clinical dosage for an adult and child, respectively, are 7.2 mg/day PO (equivalent to 0.12 mg/kg/day assuming a 60 kg adult) and 2.4 mg/day PO (equivalent to 0.12 mg/kg/day assuming a 20 kg child).

Source: adapted from Study TEA0010, Appendix 15, Table 1 and Table 2

要約すると、腸管で発現した IBAT/ASBT に対する odevixibat の特異性が他の器官に比べて強化されていることは、動物種における毒性の標的器官のパターンと一致していた。Odevixibat を用いた非臨床試験における薬物に関連する毒性の標的器官は、消化管（マウス、ラット及びイヌ）、胆嚢（マウス）、腎臓（ラット）、耳下腺腺房細胞（ラット）、心血管系（ウサギの胚・胎児発生）及び肝臓（成熟及び幼若ラット）であった（表 2.4-4）。IBAT/ASBT は、腸管内に最も多く発現し、HEK293 細胞に発現した同種トランスポーターであるヒト肝細胞基底膜に存在するナトリウム依存性胆汁酸トランスポーターに対して約 700 倍低い見かけの親和性を示し、システム A 中性アミノ酸トランスポーターに対して 2000 倍低い見かけの親和性を示した（[2.6.2.2]、[2.6.3.2]、25881 試験）。QWBA 試験（[2.6.5.5.1]、0667PR 試験）において、ラットに [^{14}C]odevixibat を単回投与後の組織内放射能分布は主に消化管、胆汁、腎臓、肝臓に限定されていた。この分布プロファイルは、IBAT/ASBT が発現している組織（Dawson 2011）及び odevixibat の毒性に関する標的器官であることとほぼ一致していた（表 2.4-4）。

注目すべきことに、胆嚢及び胆管過形成（それぞれマウス及びラットのがん原性試験）は発症が遅く、有害ではなく、腫瘍発生のリスクもなかった。Odevixibat の薬理学的活性濃度は腸管腔

内に向けられたため、高濃度の odevixibat を使用した場合、消化器毒性を発現する可能性が予想される。Odevixibat は、肝臓や腎臓ではなく腸で発現する IBAT/ASBT に対する特異性が高く、非臨床試験で使用した動物種で認められた肝毒性及び腎毒性が最小限であるため、odevixibat 投与によりヒトで肝毒性又は腎毒性を発現する可能性は低いと考えられる。腸管の IBAT/ASBT に対する高い特異性と消化管以外での副作用が限定的というプロファイルは、アラジール症候群及び進行性家族性肝内胆汁うっ滞症などの胆汁うっ滞性肝疾患の臨床試験が現在行われている IBAT/ASBT 阻害薬に共通している（Kamath 2020）。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、マーモセット及び必要に応じてヒトでの odevixibat の吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）並びに毒性に関する包括的な評価と組み合わせた薬理試験から得られたデータは、意図された対象患者集団での odevixibat の使用を担保するものと考えられる。

表 2.4-4　主要な反復投与毒性試験における odevixibat 投与量と重要な所見の関係

Type of Study	Study No.	Species/ Strain	Dosing Days	Results	Total and Unbound Plasma C_{max} (ng/mL)		Total and Unbound Plasma AUC_{0-24} (ng·h/mL)		Dosage-Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[a]	C_{max}- and AUC- Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[b]
					M	F	M	F		
13 week	[TEA0013]	Mouse/ CD-1	13 weeks	0 mg/kg/day Mortality: 1M (Day 88), 1F (Day 30); unknown cause	BLQ	BLQ	NC	NC	833 (M) 2500 (F)	C_{max}: 166 total (M) 107 unbound (M) 626 total (F) 404 unbound (F) AUC: 109 total (M) 72.7 unbound (M) 671 total (F) 447 unbound (F)
				10 mg/kg/day	53 total (0.21 unbound)	40 total (0.16 unbound)	209 total (0.836 unbound)	256 total (1.02 unbound)		
				100 mg/kg/day NOAEL (M)	188 total (0.752 unbound)	323 total (1.29 unbound)	1440 total 5.76 unbound	1350 total (5.40 unbound)		
				300 mg/kg/day Mortality: 5M (Days 52-87); unknown cause. ↓BWG/FC (≥Week 4) M. ↑ plasma Cl, ALT (M). NOAEL (F)	683 total (2.73 unbound)	707 total (2.83 unbound)	2760 total (11.0 unbound)	8860 total (35.4 unbound)		

(Continued on next page)

Type of Study	Study No.	Species/ Strain	Dosing Days	Results	Total and Unbound Plasma C_{max} (ng/mL)		Total and Unbound Plasma AUC_{0-24} (ng·h/mL)		Dosage-Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[a]	C_{max}- and AUC- Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[b]
					M	F	M	F		
1 month	[0664AR]	Rat/Han Wistar	1 month	0 mg/kg/day (BID) NR	BLQ	[c]	NC	NC	167	C_{max}: 28.3 total (M) 18.6 unbound (M) 18.6 total (F) 11.5 unbound (F) AUC: 11.6 total (M) 7.73 unbound (M) 11.4 total (F) 7.59 unbound (F)
				20 mg/kg/day (2×10) NOAEL	32 total (0.13 unbound)	21 total (0.084 unbound)	153 total[d] (0.612 unbound)	150 total[e] (0.600 unbound)		
				200 mg/kg/day (2×100) Soft faeces (Day 1); ↓ plasma total protein and albumin, urine volume (M). GI pathology (mild mucosal hypertrophy of cecum/colon). Recovery: NR	48 total (0.19 unbound)	66 total (0.26 unbound)	611 total (2.44 unbound)	601 total (2.40 unbound)		

(Continued on next page)

Type of Study	Study No.	Species/ Strain	Dosing Days	Results	Total and Unbound Plasma C_{max} (ng/mL)		Total and Unbound Plasma AUC_{0-24} (ng·h/mL)		Dosage-Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[a]	C_{max}- and AUC- Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[b]
					M	F	M	F		
(cont'd) 1 month	[0664AR]	Rat/Han Wistar	1 month	2000 mg/kg/day (2×1000) ↑ salivation, soft faeces, water consumption. ↓BWG (M), plasma total protein and albumin, erythroid cells (bone marrow), urine volume (M), GI pathology (mild mucosal hypertrophy of cecum/colon), mild diffuse basophilia of parotid salivary gland acinar cells (F). Recovery: NR	2040 total (8.16 unbound)	422 total (1.69 unbound)	10600 total (42.4 unbound)	7850 total (31.4 unbound)	167	C_{max}: 28.3 total (M) 18.6 unbound (M) 18.6 total (F) 11.5 unbound (M) AUC: 11.6 total (M) 7.73 unbound (M) 11.4 total (F) 7.59 unbound (F)

(Continued on next page)

Type of Study	Study No.	Species/ Strain	Dosing Days	Results	Total and Unbound Plasma C_{max} (ng/mL)		Total and Unbound Plasma AUC_{0-24} (ng·h/mL)		Dosage-Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[a]	C_{max}- and AUC- Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[b]
					M	F	M	F		
26 weeks	[TEA0001]	Rat/Han Wistar	26 weeks	0 mg/kg/day NR	[c]	[c]	NC	NC	2500	C_{max}: 411 total (M) 266 unbound (M) 321 total (F) 207 unbound (F) AUC: 306 total (M) 205 unbound (M) 163 total (F) 109 unbound (F)
				10 mg/kg/day Non-adverse ↓plasma total protein (F), albumin (F), calcium (F)	28 total (0.11 unbound)	24 total (0.096 unbound)	230 total (0.920 unbound)	311 total (1.24 unbound)		
				100 mg/kg/day Non-adverse ↓plasma total protein (M+F), albumin (F), calcium (F)	64 total (0.26 unbound)	160 total (0.640 unbound)	680 total (2.72 unbound)	992 total (3.97 unbound)		
				300 mg/kg/day Non-adverse ↓plasma total protein (M+F), albumin (F), calcium (F). NOAEL	464 total (1.86 unbound)	362 total (1.45 unbound)	4040 total (16.2 unbound)	2150 total (8.6 unbound)		

(Continued on next page)

Type of Study	Study No.	Species/ Strain	Dosing Days	Results	Total and Unbound Plasma C_{max} (ng/mL)		Total and Unbound Plasma AUC_{0-24} (ng·h/mL)		Dosage-Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[a]	C_{max}- and AUC- Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[b]
					M	F	M	F		
13 weeks [f]	[TEA0002]	Dog/ beagle	13 weeks	0 mg/kg/day	BLQ	BLQ	NC	NC	2500	C_{max}: 5.32 total (M) 5.71 unbound (M) 6.19 total (F) 5.71 unbound (F) AUC: 2.96 total (M) 2.95 unbound (M) 3.80 total (F) 3.79 unbound (F)
				3 mg/kg/day Diarrhoea/ discoloration of faeces; ↓ LDL and cholesterol	3 total (0.02 unbound)	1 total (0.006 unbound)	7 total (0.042 unbound)	1 total (0.006 unbound)		
				30 mg/kg/day Diarrhoea/ discoloration of faeces; ↓ LDL and cholesterol	4 total (0.02 unbound)	2 total (0.01 unbound)	11 total (0.066 unbound)	3 total (0.0180 unbound)		
				300 mg/kg/day Diarrhoea/ discoloration of faeces; ↓ LDL and cholesterol. NOAEL	6 total (0.04 unbound)	7 total (0.04 unbound)	39 total (0.234 unbound)	50 total (0.300 unbound)		

(Continued on next page)

Type of Study	Study No.	Species/ Strain	Dosing Days	Results	Total and Unbound Plasma C_{max} (ng/mL)		Total and Unbound Plasma AUC_{0-24} (ng·h/mL)		Dosage-Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[a]	C_{max}- and AUC- Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[b]
					M	F	M	F		
39 weeks + 1-month recovery	[8348308]	Dog/ beagle	39 weeks	0 mg/kg/day NR	[c]	BLQ	[c]	BLQ	1250	C_{max}: 39.8 total (M) 38.6 unbound (M) 41.6 total (F) 40.0 unbound (F) AUC: 6.89 total (M) 6.91 unbound (M) 9.09 total (F) 9.11 unbound (F)
				3 mg/kg/day Diarrhoea, emesis; ↓ non high-density lipid cholesterol. Recovery: NR	1 total (0.006 unbound)	1 total (0.006 unbound)	10 total (0.060 unbound)	5 total (0.030 unbound)		
				30 mg/kg/day Diarrhoea, emesis; ↓ non high-density lipid cholesterol. Recovery: NR	24 total (0.14 unbound)	15 total (0.09 unbound)	32 total 0.192 unbound)	60 total (0.360 unbound)		
				150 mg/kg/day Diarrhoea, emesis; ↓ total, high-, and low-density lipid cholesterol. Recovery: NR. NOAEL	45 total (0.27 unbound)	47 total (0.28 unbound)	91total (0.546 unbound)	120 total (0.720 unbound)		

(Continued on next page)

Type of Study	Study No.	Species/ Strain	Dosing Days	Results	Total and Unbound Plasma C_{max} (ng/mL)		Total and Unbound Plasma AUC_{0-24} (ng·h/mL)		Dosage-Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[a]	C_{max}- and AUC- Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[b]
					M	F	M	F		
3 or 7 days + 14-day recovery	[0011DT]	Monkey/ marmoset	7 days	0 mg/kg/day (7-day dosing) NR	BLQ	BLQ	NC	NC	833	C_{max}: 120 total (M) 154 unbound (M) 66.4 total (F) 133 unbound (F)
			3 to 7 days	50 mg/kg/day (3-day dosing) NR	110[g] total (0.88 unbound)	64[g] total (0.51 unbound)	NC	NC		
				100 mg/kg/day (3-day dosing) NR. NOAEL	135[g] total (1.08 unbound)	75[g] total (0.60 unbound)	NC	NC		
				259 mg/kg/day (7-day dosing + 14-day recovery) Emesis (M), salivation (M), diarrhoea, ↓ body weight. Recovery: NR. Clinical and macroscopic pathology: NR	99[g] total (0.79 unbound)	116[g] total (0.928 unbound)	NC	NC		

(Continued on next page)

Type of Study	Study No.	Species/ Strain	Dosing Days	Results	Total and Unbound Plasma C_{max} (ng/mL)		Total and Unbound Plasma AUC_{0-24} (ng·h/mL)		Dosage-Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[a]	C_{max}- and AUC- Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[b]
					M	F	M	F		
(cont'd) 3 or 7 days + 14-day recovery	[0011DT]	Monkey/ marmoset	7 days	259 mg/kg/day (7-day dosing, naïve animals) Diarrhoea, ↓ body weight. clinical, macroscopic, or microscopic pathology: NR	290 total (2.32 unbound)		1500 total (12.0 unbound)		833	C_{max} (only): 120 total (M) 154 unbound (M) 66.4 total (F) 133 unbound (F)
In vivo micro-nucleus	[TEA0008]	Rat/Han Wistar	2 days	0 mg/kg/day NR	BLQ	NA	NC	NC	16700	C_{max}: 549, 134, 342 total (per animal) 354, 86.9, 220 unbound (per animal)
				2000 mg/kg/day NR. No toxicity to bone marrow. No evidence of clastogenicity or aneugenicity	620 total (2.48 unbound) 152 total (0.608 unbound) 386 total (1.54 unbound)	NA	NC	NC		

(Continued on next page)

Type of Study	Study No.	Species/ Strain	Dosing Days	Results	Total and Unbound Plasma C_{max} (ng/mL)		Total and Unbound Plasma AUC_{0-24} (ng·h/mL)		Dosage-Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[a]	C_{max}- and AUC- Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[b]
					M	F	M	F		
Carcino-genicity	[TEA0016]	Mouse/ CD-1	104 weeks	0 mg/kg/day (water): NR	NA	NA	NA	NA	833	C_{max} (only): 95.6 total (M) 61.7 unbound (M) 170 total (F) 110 unbound (F)
				0 mg/kg/day (vehicle): NR	[c,h]	[c,h]	NC	NC		
				10 mg/kg/day Gallbladder (cystic hyperplasia and basophilic amorphous contents) ≥ controls (late onset; non-adverse and without neoplastic risk)	45[h] total (0.18 unbound)	30[h] total (0.12 unbound)	NC	NC		

(Continued on next page)

Type of Study	Study No.	Species/ Strain	Dosing Days	Results	Total and Unbound Plasma C_{max} (ng/mL)		Total and Unbound Plasma AUC_{0-24} (ng·h/mL)		Dosage-Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[a]	C_{max}- and AUC- Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[b]
					M	F	M	F		
(cont'd) Carcino-genicity	[TEA0016]	Mouse/ CD-1	104 weeks	30 mg/kg/day ↓ BWG. gallbladder (cystic hyperplasia and basophilic amorphous contents) ≥ controls (late onset; non-adverse and without neoplastic risk)	55[h] total (0.22 unbound)	55[h] total (0.22 unbound)	NC	NC	833	C_{max} (only): 95.6 total (M) 61.7 unbound (M) 170 total (F) 110 unbound (F)
				100 mg/kg/day: ↓ BWG, slight ↓ FC (female). No neoplastic findings related to drug. Gall bladder (cystic hyperplasia and basophilic amorphous contents) ≥ controls (late onset; non-adverse and without neoplastic risk). NOEL (tumour formation)	108[h] total (0.432 unbound)	192[h] total (0.768 unbound)	NC	NC	833	C_{max} (only): 95.6 total (M) 61.7 unbound (M) 170 total (F) 110 unbound (F)

(Continued on next page)

Type of Study	Study No.	Species/ Strain	Dosing Days	Results	Total and Unbound Plasma C_{max} (ng/mL)		Total and Unbound Plasma AUC_{0-24} (ng·h/mL)		Dosage-Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[a]	C_{max}- and AUC- Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[b]
					M	F	M	F		
Carcino-genicity	[TEA0015]	Rat/Han Wistar	104 weeks	0 mg/kg/day (water) NR	BLQ[h]	BLQ[h]	NC	NC	833	70.9 total (M) 45.7 unbound (M) 25.7 total (F) 17.1 unbound (F)
				0 mg/kg/day (vehicle) NR	[c, h]	[c, h]	NC	NC		
				10 mg/kg/day Slight ↓ plasma cholesterol, HDL, LDL (M); kidney (hyperplasia of the urothelium and associated mineralisation in the pelvis) and liver (biliary hyperplasia and basophilic foci of alteration) dose-related, non-adverse	28[h] total (0.11 unbound)	11[h] total (0.044 unbound)	NC	NC		

(Continued on next page)

Type of Study	Study No.	Species/ Strain	Dosing Days	Results	Total and Unbound Plasma C_{max} (ng/mL)		Total and Unbound Plasma AUC_{0-24} (ng·h/mL)		Dosage-Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[a]	C_{max}- and AUC- Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[b]
					M	F	M	F		
(cont'd) Carcino-genicity	[TEA0015]	Rat/Han Wistar	104 weeks	30 mg/kg/day Slight ↓ plasma cholesterol, HDL, LDL (M); kidney (hyperplasia of the urothelium and associated mineralisation in the pelvis) and liver (biliary hyperplasia and basophilic foci of alteration) dose-related, non-adverse	51[h] total (0.20 unbound)	24[h] total (0.10 unbound)	NC	NC	833	70.9 total (M) 45.7 unbound (M) 25.7 total (F) 17.1 unbound (F)

(Continued on next page)

Type of Study	Study No.	Species/ Strain	Dosing Days	Results	Total and Unbound Plasma C_{max} (ng/mL)		Total and Unbound Plasma AUC_{0-24} (ng·h/mL)		Dosage-Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[a]	C_{max}- and AUC- Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[b]
					M	F	M	F		
(cont'd) Carcino-genicity	[TEA0015]	Rat/Han Wistar	104 weeks	100 mg/kg/day Slight ↓ plasma cholesterol, HDL, LDL (M); kidney (hyperplasia of the urothelium and associated mineralisation in the pelvis) and liver (biliary hyperplasia and basophilic foci of alteration) dose-related, non-adverse. NOEL (tumour formation)	80[h] total (0.32 unbound)	29[h] total (0.12 unbound)	NC	NC	833	70.9 total (M) 45.7 unbound (M) 25.7 total (F) 17.1 unbound (F)

(Continued on next page)

Type of Study	Study No.	Species/ Strain	Dosing Days	Results	Total and Unbound Plasma C_{max} (ng/mL)		Total and Unbound Plasma AUC_{0-24} (ng·h/mL)		Dosage-Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[a]	C_{max}- and AUC- Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[b]
					M	F	M	F		
Segment I	[AB21162]	Rat/Han Wistar	2 weeks before pairing through day before necropsy (~6 weeks; [M] and GD 7 [F])	0 mg/kg/day NR	NA	NA	NA	NA	8333	NA
				100 mg/kg/day NR	NA	NA	NA	NA		
				300 mg/kg/day NR	NA	NA	NA	NA		
				1000 mg/kg/day NR. NOAEL for gonadal function, mating behaviour, reproductive performance, and early gestation for M and F	NA	NA	NA	NA		

(Continued on next page)

Type of Study	Study No.	Species/ Strain	Dosing Days	Results	Total and Unbound Plasma C_{max} (ng/mL)		Total and Unbound Plasma AUC_{0-24} (ng·h/mL)		Dosage-Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[a]	C_{max}- and AUC- Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[b]
					M	F	M	F		
Segment II	[AB21161]	Rat/Han Wistar	GD 6 to GD 17 dosing	0 mg/kg/day NR	NA	[c, i]	NA	NC	8333	C_{max}: 68.1 total (maternal/EFD) C_{max}: 44.3 unbound (maternal/EFD) AUC: 60.5 total (maternal/EFD) AUC: 40.5 unbound (maternal/EFD)
				100 mg/kg/day ↓BWG/FC (GD 6 to GD 9)	NA	27[i] total (0.11 unbound)	NA	303[i] total (1.21 unbound)		
				300 mg/kg/day ↓BWG/FC (GD 6 to GD 9)	NA	57[i] total (0.23 unbound)	NA	420[i] total (1.68 unbound)		
				1000 mg/kg/day Maternal: ↓BWG (GD 6 to GD 9); ↓FC (GD 6 to GD 18). Foetal: delayed ossification (transient, non-adverse) NOAEL (maternal toxicity). NOAEL (embryo-foetal development)	NA	77[i] total (0.31 unbound)	NA	799[i] total (3.2 unbound)		

(Continued on next page)

Type of Study	Study No.	Species/ Strain	Dosing Days	Results	Total and Unbound Plasma C_{max} (ng/mL)		Total and Unbound Plasma AUC_{0-24} (ng·h/mL)		Dosage-Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[a]	C_{max}- and AUC- Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[b]
					M	F	M	F		
Segment II	[AB21159]	Rabbit/ NZW	GD 6 to GD 19 dosing. C-section/ necropsy on GD 29	0 mg/kg/day Maternal: ↓FC Foetal: slight ↓ foetal weight; ↑morphological foetal changes (i.e. ventral, neural tube, and sternebrae defects)	NA	[c, j]	NA	NC	83 (maternal)	C_{max}: 0.358 total (maternal) C_{max}: 1.14 unbound (maternal) C_{max}: NC (foetal) AUC: 0.48 total (maternal) AUC: 1.59 unbound (maternal) AUC: NC (foetal)
				10 mg/kg/day Maternal: ↓ faeces; transient ↓BW/FC. Foetal: ventral, neural tube defects, CV defects; malformed sternebrae. NOAEL (maternal toxicity)	NA	0.405 total (0.008 unbound)	NA	6.28 total (0.126 unbound)		

(Continued on next page)

Type of Study	Study No.	Species/ Strain	Dosing Days	Results	Total and Unbound Plasma C_{max} (ng/mL)		Total and Unbound Plasma AUC_{0-24} (ng·h/mL)		Dosage-Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[a]	C_{max}- and AUC- Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[b]
					M	F	M	F		
(cont'd) Segment II	[AB21159]	Rabbit/ NZW	GD 6 to GD 19 dosing. C-section/ necropsy on GD 29	30 mg/kg/day Maternal: 1 abortion/early delivery with transient ↓BW/FC; ↓ faeces; diarrhoea Foetal: CV defects; malformed sternebrae	NA	0.727 total (0.0145 unbound)	NA	13.6 (0.272 unbound)	83 (maternal)	C_{max}: 0.358 total (maternal) C_{max}: 1.14 unbound (maternal) C_{max}: NC (foetal) AUC: 0.48 total (maternal) AUC: 1.59 unbound (maternal) AUC: NC (foetal)
				100 mg/kg/day Maternal: 1 abortion/early delivery with sustained ↓BW/FC; ↓ faeces; diarrhoea Foetal: CV defects; malformed sternebrae	NA	1.45 total (0.029 unbound)	NA	26.2 (0.524 unbound)		

(Continued on next page)

Type of Study	Study No.	Species/ Strain	Dosing Days	Results	Total and Unbound Plasma C_{max} (ng/mL)		Total and Unbound Plasma AUC_{0-24} (ng·h/mL)		Dosage-Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[a]	C_{max}- and AUC- Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[b]
					M	F	M	F		
Segment III	[AB22204]	Rat/Han Wistar (F_0)	F_0 dosing: GD 6 to LD 20	0 mg/kg/day NR	NA	[k]	NA	NC	8333	C_{max}: 101 total (F_0) C_{max}: 65.1 unbound (F_0) AUC: 96.5 total (F_0) AUC: 64.5 unbound (F_0)
				10 mg/kg/day NR	NA	31[l] total (0.124 unbound)	NA	100[l] (0.4 unbound)		
				100 mg/kg/day NR	NA	59[l] total (0.236 unbound)	NA	610[l] (2.44 unbound)		
				1000 mg/kg/day ↓FC (first 3 dosing days). NOAEL (maternal toxicity, postnatal development, and for reproductive performance of F_1 offspring)	NA	114[l] total (0.456 unbound)	NA	1274[l] (5.1 unbound)		

(Continued on next page)

Type of Study	Study No.	Species/ Strain	Dosing Days	Results	Total and Unbound Plasma C_{max} (ng/mL)		Total and Unbound Plasma AUC_{0-24} (ng·h/mL)		Dosage-Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[a]	C_{max}- and AUC- Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[b]
					M	F	M	F		
(cont'd) Segment III	[AB22204]	Rat/Han Wistar (F_1)	F_0 dosing: GD 6 to LD 20	0 mg/kg/day NR	PND 4: 0.953[m] total (0.00381 unbound)		NC	NC	8333	C_{max} only: PND 4: 29.9 total (M+F pups); 19.3 unbound (M+F pups) PND 20: 48.8 total (M pups); 31.4 unbound (M pups) 45.1 total (F pups) 29.1 unbound (F pups)
					PND 20: 1.02[m] total (0.00408 unbound)	BLQ[m]	NC	NC		
				10 mg/kg/day NR	PND 4: 7.00[m] total (0.0280 unbound)		NC	NC		
					PND 20: 1.28[m] total (0.00512 unbound)	PND 20: 2.48[m] total (0.00992 unbound)	NC	NC		
				100 mg/kg/day NR	PND 4: 4.61[m] total (0.0184 unbound)		NC	NC		
					PND 20: 4.40[m] total (0.0176 unbound)	PND 20: 8.5[m] total (0.034 unbound)	NC	NC		

(Continued on next page)

Type of Study	Study No.	Species/ Strain	Dosing Days	Results	Total and Unbound Plasma C_{max} (ng/mL)		Total and Unbound Plasma AUC_{0-24} (ng·h/mL)		Dosage-Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[a]	C_{max}- and AUC- Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[b]
					M	F	M	F		
(cont'd) Segment III	[AB22204]	Rat/Han Wistar (F_1)	F_0 dosing: GD 6 to LD 20	1000 mg/kg/day NR. NOAEL	PND 4: 33.7[m] total (0.135 unbound)		NC	NC	8333	C_{max} only: PND 4: 29.9 total (M+F pups); 19.3 unbound (M+F pups) PND 20: 48.8 total (M pups); 31.4 unbound (M pups) 45.1 total (F pups) 29.1 unbound (F pups)
					PND 20: 55.1[m] total (0.220 unbound)	PND 20: 50.9[m] total (0.204 unbound)	NC	NC		

(Continued on next page)

Type of Study	Study No.	Species/ Strain	Dosing Days	Results	Total and Unbound Plasma C_{max} (ng/mL)		Total and Unbound Plasma AUC_{0-24} (ng·h/mL)		Dosage-Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[a]	C_{max}- Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[b]		AUC-Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[b]	
					M	F	M	F		M	F	M	F
Juvenile	[TEA0010]	Rat/ Sprague Dawley	Dosing: PND 14 to PND 63	0 mg/kg/day NR	PND 14 and 63: BLQ	PND 14 and 63: BLQ	PND 14 and 63: BLQ	PND 14 and 63: BLQ	833	PND 14: 3730 total (2300 unbound)	PND 14: 5280 total (3270 unbound)	PND 14: 2280 total (1520 unbound)	PND 14: 4330 total (2880 unbound)
				10 mg/kg/ day NR	PND 14: 1040 total (4.16 unbound) PND 63: 11 total (0.044 unbound)	PND 14: 698 total (2.79 unbound) PND 63: 11 total (0.044 unbound)	PND 14: 7120 total 28.5 (unbound) PND 63: 73 total (0.292 unbound)	PND 14: 5790 total (23.2 unbound) PND 63: 103 total (0.412 unbound)		PND 63: 54.9 total (34.6 unbound)	PND 63: 23.1 total (13.7 unbound)	PND 63: 26.2 total (17.4 unbound)	PND 63: 28.5 total (19.0 unbound)
				30 mg/kg/ day NR	PND 14: 2610 total (10.4 unbound) PND 63: 21 total (0.084 unbound)	PND 14: 1270 total (5.08 unbound) PND 63: 37 total (0.15 unbound)	PND 14: 17100 total (68.4 unbound) PND 63: 228 total (0.912 unbound)	PND 14: 14200 total (56.8 unbound) PND 63: 238 total (0.952 unbound)		PND 14: 3730 total (2300 unbound)	PND 14: 5280 total (3270 unbound)	PND 14: 2280 total (1520 unbound)	PND 14: 4330 total (2880 unbound)

(Continued on next page)

Type of Study	Study No.	Species/ Strain	Dosing Days	Results	Total and Unbound Plasma C_{max} (ng/mL)		Total and Unbound Plasma AUC_{0-24} (ng·h/mL)		Dosage-Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[a]	C_{max}- Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[b]		AUC-Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[b]	
					M	F	M	F		M	F	M	F
(cont'd) Juvenile	[TEA0010]	Rat/ Sprague Dawley	Dosing: PND 14 to PND 63	100 mg/kg/ day ↓BWG (initial dosing days); diarrhoea (preweaning only). NOAEL	PND 14: 4210 total (16.8 unbound) PND 63: 62 total (0.25 unbound)	PND 14: 5960 total (23.8 unbound) PND 63: 26 total (0.10 unbound)	PND 14: 30000 total (120 unbound) PND 63: 345 total (1.38 unbound)	PND 14: 57000 total (228 unbound) PND 63: 376 (total) 1.50 (unbound)	833	PND 63: 54.9 total (34.6 unbound)	PND 63: 23.1 total (13.7 unbound)	PND 63: 26.2 total (17.4 unbound)	PND 63: 28.5 total (19.0 unbound)

(Continued on next page)

Type of Study	Study No.	Species/ Strain	Dosing Days	Results	Total and Unbound Plasma C_{max} (ng/mL)		Total Plasma AUC_{0-24} (ng·h/mL)		Dosage-Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[a]	C_{max}-Based Consolidated Safety Margin at NOAEL[b]
					M	F	M	F		
Photo-toxicity	[20243334]	Rat/Long-Evans (pigmented)	Days 1 to 3	0 mg/kg/day: NR	NA	<LLOQ	NA	NA	8330	C_{max} (only): 36.0 to 116 total 23.3 to 74.9 unbound
				100 mg/kg/day: NR	NA	14.8 to 26.0[n] [0.0592 to 0.104 unbound]	NA	NA		
				300 mg/kg/day: NR	NA	21.8 to 127[n] [0.0872 to 0.508 unbound]	NA	NA		
				1000 mg/kg/day: NR (NOAEL)	NA	40.7 to 131[n] [0.163 to 0.524 unbound]	NA	NA		
				1000 mg/kg/day (sham UVR): NR	NA	24.5 to 51.9[n] [0.0980 to 0.208 unbound]	NA	NA		

ALT: alanine aminotransferase; AUC_{0-24}: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; BLQ: below the limit of quantification; BW: body weight; BWG: body weight gain; FC: food consumption; C-Section: Caesarean delivery; Cl: chloride; C_{max}: observed maximum concentration; CV: cardiovascular; EFD: embryo-foetal development; F: female; F_0: parental generation; F_1: first generation offspring; GD: gestation day; GI: gastrointestinal; h: hour; HDL: high-density lipoprotein; LD: lactation day; LDL: low-density lipoprotein; LLOQ: lower limit of quantification; M: male; MRHD: maximum recommended human dosage; NA: not applicable; NC: not calculated; NOAEL: no observed adverse-effect level; NOEL: no observed-effect level; NR: not remarkable; NZW: New Zealand white (rabbits); PND: postnatal day; PO: oral; TK: toxicokinetic; UVR: ultraviolet radiation

a Dosage-based consolidated safety margin: Animal dosage (mg/kg/day)/0.12 mg/kg/day (MRHD)

b Based on simulated systemic exposures in the paediatric patient population following an administration of 0.12 mg/kg/day (MRHD) (ALBI-PMX-ODEVIXIBAT-3423_PPK, Section 8.2 Table 8), the maximum estimated AUC is 13.2 ng·h/mL (total) and 0.079 ng·h/mL (unbound). The maximum estimated C_{max} is 1.13 ng/mL (total) and 0.007 ng/mL (unbound). The AUC- and C_{max}-based therapeutic margins are animal AUC/human AUC and animal C_{max}/human C_{max}, respectively.

c Low concentrations of odevixibat were detected in some Control plasma samples. See discussion in M.2.6.4, Section 2.7.

d AUC_{0-12}: AUC from time 0 to 12 hours post dose (AUC_{0-24} values could not be calculated).

e AUC_{0-18}: AUC from time 0 to 18 hours post dose (AUC_{0-24} values could not be calculated).

f Odevixibat was administered as a solid in gelatine capsules.

g Mean plasma concentration on Day 1 (3 hours post dose).

h Mean plasma concentrations in Week 26 (1 or 24 hour[s] post dose).

i Toxicokinetic samples taken on GD 17.

j Toxicokinetic samples taken on GD 19. Measurable values of drug in 2 control samples were found on GD 6: one each at 1 or 24 hours after dosing.

k Odevixibat found in some F_0 control females and control pups (F_1).

l Toxicokinetic samples taken on LD 20.

m Toxicokinetic samples taken at 1 and 4 hours post drug administration to dams (F_0). Values represent the highest mean plasma concentration.

n　Range of plasma concentrations taken on Day 3 (2 hours post dose).

o　Sham exposure; rats were sedated and restrained but not exposed to UVR.

Maximum recommended clinical dosage for an adult and child, respectively, are 7.2 mg/day PO (equivalent to 0.12 mg/kg/day assuming a 60 kg adult) and 2.4 mg/day PO (equivalent to 0.12 mg/kg/day assuming a 20 kg child).

C_{max} and AUC values were taken at the end of the dosing phase in each study, unless otherwise noted.

Plasma free fraction values are 0.004, 0.004, 0.02, 0.006, 0.008, and 0.004 for mouse, rat, rabbit, dog, marmoset, and human, respectively, with mouse and rat values based on the lower limit of quantification of the assay used to determine unbound concentration (Sources: Study [XS-1439] [animal]; Study ALBI-PMX-A4250-1167_PPK, Section 8.2.1, Table 9 [human]).

Vehicle: 20% v/v propylene glycol in purified water (for all studies)

Treatment: odevixibat

2.4.7 参考文献

Al-Dury S, Marschall H-U. Ileal bile acid transporter inhibition for the treatment of chronic constipation, cholestatic pruritus, and NASH. Frontiers Pharmacol. 2018;9:1-8. Article 931. doi: 10.3389/fphar.2018.00931.

Charles River-Lyon. Historical Control Data. NZW Rabbit 2008 – 2016.

Dawson PA. Role of intestinal bile acid transporters in bile acid and drug disposition. Handbook Exp Pharmacol. 2011;201:169-203. doi: 10.1007/978-3-642-14541-4_4.

Fakhoury M, Litalien C, Medard Y, et al. Localization and mRNA expression of CYP3A and P-glycoprotein in human duodenum as a function of age. Drug Metab Dispos. 2005;33(11):1603-7. doi: 10.1124/dmd.105.005611.

Giaretta PR, Rech RR, Guard BC, et al. Comparison of intestinal expression of the apical sodium-dependent bile acid transporter between dogs with and without chronic inflammatory enteropathy. J Vet Intern Med. 2018;32(6):1918-26. doi: 10.1111/jvim.15332.

Kamath BM, Stein P, Houwen RHJ, Verkade HJ. Potential of ileal bile acid transporter inhibition as a therapeutic target in Alagille syndrome and progressive familial intrahepatic cholestasis. Liver Inter. 2020;40(8):1812-22. doi: 10.1111/liv.14553.

Li H, Chen F, Shang Q, et al. FXR-activating ligands inhibit rabbit ASBT expression via FXR-SHP-FTF cascade. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2005;288:G60-66. doi: 10.1152/ajpgi.00170.2004.

Shneider BL, Dawson PA, Christie D-M, et al. Cloning and molecular characterization of the ontogeny of a rat ileal sodium-dependent bile acid transporter. J Clin Invest. 1995;95:745-54. doi: 10.1172/JCI117722.

Shneider BL. Intestinal bile acid transport: biology, physiology, and pathophysiology. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001;32(4):407-17. doi: 10.1097/00005176-200104000-00002.

Thomas C, Landrier J-F, Gaillard D, et al. Cholesterol dependent downregulation of mouse and human apical sodium dependent bile acid transporter (ASBT) gene expression: molecular mechanism and physiological consequences. Gut. 2006;55(9):1321-31. doi: 10.1136/gut.2005.085555.