目次

略語・略号一覧 2
2.6.1 緒言 3
2.6.1.1 参考文献 6

表目次

表 2.6.1-1 Odevixibat セスキ水和物の分子式・分子量及び立体化学的特性 3

図目次

図 2.6.1-1 Odevixibat セスキ水和物の構造式 3

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）
ApoE	apolipoprotein E	アポリポタンパク質 E
AUC	area under the time-concentration curve	濃度－時間曲線下面積
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）
C_{max}	observed maximum concentration	最高濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
F	bioavailability	バイオアベイラビリティー
GI	gastrointestinal	胃腸
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
hERG	human ether-à-go-go-related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
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）
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
KO	knock out	ノックアウト
LDL	low-density lipoprotein	低密度リポタンパク質
LOD	limit of detection	検出限界
MDCK	Madin Darby canine kidney cells	MDCK 細胞 イヌの正常腎臓尿細管上皮細胞に由来する細胞株
MDCKII-P-gp	Madin Darby canine kidney cells with the P-gp gene	P-gp 遺伝子を発現させた MDCKII 細胞
Mdr2	multidrug-resistant 2 protein	多剤耐性タンパク質 2
OECD	Organisation for Economic Co-Operation and Development	経済協力開発機構
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
QWBA	quantitative whole-body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
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

2.6.1 緒言

Odevixibat（AR-H064974XX、AZD8294 又は A4250 とも表記している）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、[3.2.P.1]）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 の構造式を図 2.6.1-1 に示す。分子構造及び立体化学的特性を表 2.6.1-1 に示す。

図 2.6.1-1 Odevixibat セスキ水和物の構造式

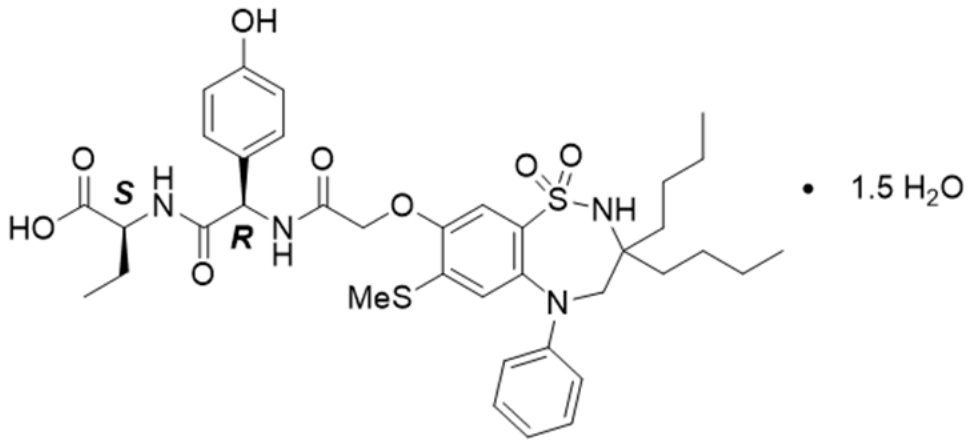


表 2.6.1-1 Odevixibat セスキ水和物の分子式・分子量及び立体化学的特性

Attribute	Description
Molecular formula	$C_{37}H_{48}N_4O_8S_2$ (anhydrous form) $C_{37}H_{48}N_4O_8S_2 \cdot 1.5\ H_2O$ (hydrate form)
Relative molecular mass	740.9 g/mol (anhydrous form) 768.0 g/mol (sesquihydrate form)
Stereochemistry	The drug substance has 2 chiral centres and is manufactured as a single stereoisomer with the S,R-configuration as shown in 図 2.6.1-1

Source: [3.2.S.1.2] (structure)

Odevixibat 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と考えられている。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に発現している。Odevixibat は胃腸（GI）管で局所的に作用し、全身曝露量は僅かである（[2.6.4.3]）。

Odevixibat は IBAT/ASBT に結合して胆汁酸の肝臓への再吸収を抑制して、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 の非臨床薬理試験では、IBAT/ASBT に対する odevixibat の選択性、アポリポタンパク質 E（ApoE）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、多剤耐性タンパク質 2（Mdr2）KO マウスモデルを用いた odevixibat の肝臓に対する作用、並びにイヌを用いたコレスチラミン投与後の糞便の排出に対する odevixibat の作用を評価した。Odevixibat は IBAT/ASBT に高い選択性を示し、ApoE KO マウスで胆汁酸塩の腸管吸収を抑制し、血清中のコレステロールを減少した。また、イヌでコレスチラミン投与により糞便の排出は正常化した（[2.6.2.2]）。

安全性薬理試験のコアバッテリー試験では、ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子（hERG）チャネル伝導性に対して odevixibat に関連した変化は認められず、ラットに odevixibat を経口投与後、心血管（血圧及び心拍数）、中枢神経系、呼吸系、腎機能及び腸管輸送能に対する変化は認められなかった。また、odevixibat をイヌに静脈内投与後、血行動態に対する変化は認められなかった（[2.6.2.4]）。

Odevixibat の薬物動態（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、並びにマウス、ラット、イヌ、マーモセット及びヒトでの in vivo 試験で検討した。これらの試験では、有色ラットでの定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）試験を除き、安全性薬理試験及び毒性試験と同じ動物種及び系統を使用した。非臨床試験での代謝及び排泄データについては、ヒトのデータと比較した。また、odevixibat のトキシコキネティクス（TK）については、マウス（14 日間及び 13 週間試験）、ラット（5 及び 7 日間、1 箇月間及び 26 週間試験）、イヌ（7 及び 14 日間、13 及び 39 週間試験）、マーモセット（7 日間試験）で実施した一般毒性試験、並びに胚・胎児発生に関する試験（ラット及びウサギ）、ラットの出生前及び出生後の発生試験、及び幼若ラットの試験（[2.6.4.3]及び[2.6.6.6.3]）で評価した。

Odevixibat は、経口投与後のバイオアベイラビリティー（F）が低いものの、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、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）はおおむね 1～4 時間であり、速やかに体内に吸収されると考えられた。一般に、マウス、ラット及びイヌの毒性試験における曝露量（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、反復投与後の蓄積は 3 倍以下又はクリアランスの経時変化はほとんど確認されなかった。Odevixibat の単回投与後の PK をマーモセットで評価した結果、クリアランスは肝血流量の 12%と中程度であった。絶食下のマーモセットに odevixibat の遊離酸を経口投与後の F は 0.9%と低かった（[2.6.4.3]）。

Odevixibat の in vitro 血漿タンパク結合率は、濃度非依存性であり、ウサギでは 98.0%、ヒトを含む他の動物種では 99.2%超と高かった。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切なマトリックスであると考えられた（[2.6.4.4]）。

Odevixibat の組織内分布については、Han Wistar ラット、雄 Long Evans black-hooded ラット及び妊娠 Han Wistar ラットに[^{14}C]odevixibat の約 2 mg/kg を単回静脈内投与又は約 4 mg/kg を単回経口投与後、QWBA を使用して評価した。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 GI 管内容物、胃粘膜、小腸壁、胆汁、肝臓、腎臓皮質、前立腺及び皮膚で検出された。ラットに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、検出限界（LOD）を下回った（[2.6.4.4]）。

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、in vivo 代謝については、ヒトに 3 mg を単回経口投与後に評価した（[2.6.4.5.2.1]）。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プロファイルを検討した。In vitro 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）法により肝細胞で 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確認された。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（[2.6.4.5]）。したがって、非臨床試験で使用した動物種での in vitro 代謝プロファイルはヒトと同様であると考えられた。

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排泄率は 88.6%であり、大部分の放射能は投与 24 時間以内に排泄された。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総回収率は 82.9%であり、平均尿糞中排泄率はそれぞれ 0.002%及び 82.9%とラットと同様であった。また、ヒトでの放射能の排泄は投与約 72 時間以内にほぼ終了した（[2.6.4.6]）。

In vitro 試験により odevixibat はチトクローム P450（CYP）3A4 を時間依存的に弱く阻害すると考えられた。また、ヒトに odevixibat の 9.6 mg を単回経口投与した際に odevixibat は腸内の CYP3A 阻害作用により、併用投与される CYP3A 基質薬物の曝露量を増加させる可能性があると考えられた。これらのことから、odevixibat の CYP3A4/5 を阻害する薬（perpetrator）としての可能性を評価するために、腸管での CYP3A4/5 の典型基質であるミダゾラム（経口）を使用した薬物相互作用（DDI）に関する臨床試験[A4250-013]を実施した。

また、ヒト肝細胞を用いて CYP 分子種の in vitro 誘導試験を実施した結果、odevixibat は CYP1A、CYP2B 及び CYP3A 酵素を誘導する可能性は低いと考えられた。P 糖タンパク質（P-gp）遺伝子を発現させた Madin Darby Canine Kidney（MDCK）細胞（MDCKII-P-gp）において、odevixibat は P-gp の基質であると考えられた。この結果に基づき、臨床 DDI 試験[A4250-013]で odevixibat の PK に及ぼすイトラコナゾール（強力な P-gp 阻害薬）の影響を評価した（[2.6.4.1]）。

Odevixibat の毒性試験は包括的なプログラムにより実施した。マウス及びラットを用いた単回投与忍容性試験、マウス、ラット、イヌ及びマーモセット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、主要な反復投与毒性試験及び TK 試験を実施した。遺伝毒性については、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）、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試験）及び哺乳類を用いる in vivo 試験（ラット小核試験）を実施した。がん原性試験はラット及びマウスを用いて実施した。生殖発生毒性については、ラットを用いた用量設定試験、受胎能及び初期胚発生に関する試験、胚・胎児発生に関する試験、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、並びに幼若動物試験（TK 試験を含む）を包括的に実施した。第 2 動物種としてウサギを用いた用量設定試験及び胚・胎児発生に関する試験（TK を

含む）を実施した。Odevixibat の経口投与が有色ラットの眼及び皮膚に及ぼす影響を評価するため、反復投与による光毒性試験を実施した。加えて、odevixibat の原薬製造工程で同定された有機不純物の毒性評価及び安全性確認を行った。

げっ歯類（マウス、ラット）及び非げっ歯類（イヌ、マーモセット）に共通して、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、臨床病理学的変化として高密度リポタンパク質（HDL）、低密度リポタンパク質（LDL）及び総コレステロールの減少が認められた。薬物投与に関連した毒性の標的器官は、GI 管（マウス、ラット、イヌで病変／拡張／変色）、胆嚢（マウス）、耳下腺の好塩基性腺房細胞（ラット）、心血管系（ウサギの胚・胎児発生）、肝臓（成熟ラット、幼若ラット）であった。遺伝毒性及びがん原性試験では、それぞれ遺伝毒性及び発がん性は認められなかった。Odevixibat は、ラットの生殖能、受胎能、胚・胎児発生、並びに出生前及び出生後の発生への影響が認められなかった。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、概して 30 mg/kg/日以上の用量で摂餌量及び体重の減少、糞便の外観又は排泄量の変化、流産／早期分娩、及び病的状態と関連が認められた。ウサギ胎児における心血管系の異常は、試験した全ての用量（10、30 及び 100 mg/kg/日）で観察された。Odevixibat を幼若ラット（14～29/30 日齢）に投与した結果、300 mg/kg/日の用量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、回腸／結腸の軽度な炎症）が特定された。100 mg/kg/日までの用量を 14～63 日齢の動物に経口投与した結果、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。Odevixibat を 1000 mg/kg/日までの用量で反復経口投与し、投与後約 4 時間に紫外線照射（UVR）／Sham UVR し一回曝露したところ、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。

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（[2.6.6]）。

2.6.1.1 参考文献

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

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;32:1918-26. doi: 10.1111/jvim.15332.

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

Shneider BL, Dawson PA, Christie DM, et. al. Cloning and molecular characterization of the ontogeny of a rat ileal sodium-dependent bile acid transporter. J Clin Invest. 1995;95(2):745-54. doi: 10.1172/JCI117722.

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

目次

略語・略号一覧 3
2.6.2 薬理試験の概要文 5
2.6.2.1 まとめ 5
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 6
2.6.2.2.1 Odevixibat の in vitro での活性及び選択性の評価（[25881]試験） 6
2.6.2.2.2 ApoE ノックアウトマウスを用いたタウロ-23-[^{75}Se]セレナ-25-ホモコール酸（^{75}SeHCAT）の in vivo での腸管吸収に対する odevixibat の作用の評価（[24546]試験） 7
2.6.2.2.3 ApoE／低密度リポタンパク質（LDL）受容体ダブルノックアウトマウスを用いた in vivo での odevixibat、AR-H073582、AR-H064965 及び AR-H073559 の脂質低下作用の評価（[24052-23]試験） 8
2.6.2.2.4 ApoE ノックアウトマウスを用いた in vivo での胆汁酸塩の腸管吸収に対する odevixibat の抑制作用の持続時間の評価（[24872]試験） 9
2.6.2.2.5 多剤耐性タンパク質2（Mdr2）ノックアウトモデルを用いた odevixibat の IBAT/ASBT 阻害作用の評価（[ARR4250000117]試験） 10
2.6.2.2.6 イヌを用いた odevixibat、コレスチラミン、exploration gel（偽薬）投与後の糞便の評価（[74519]試験） 11
2.6.2.3 副次的薬理試験 11
2.6.2.3.1 Odevixibat の in vitro での選択性の評価（[25882]試験） 11
2.6.2.4 安全性薬理試験 12
2.6.2.4.1 hERG カリウムチャネルに対する odevixibat 及び AR-H064965 の作用（[0062SZ]試験） 12
2.6.2.4.2 ラットを用いた自発運動量に対する odevixibat 単回経口投与の作用（[20040102PGR]試験） 12
2.6.2.4.3 ラットを用いたロータロッド試験の協調運動に対する odevixibat 単回経口投与の作用（[20040103PGR]試験） 13
2.6.2.4.4 ラットを用いた Irwin 行動試験及び体温に対する odevixibat 単回経口投与の作用（[20040104PGR]試験） 14
2.6.2.4.5 覚醒ラットを用いた血圧及び心拍数に対する odevixibat 単回経口投与の作用（[20040105PCR]試験） 15
2.6.2.4.6 無拘束覚醒ラットを用いた呼吸系に対する odevixibat 単回経口投与の作用（[20040106PCR]試験） 16
2.6.2.4.7 麻酔イヌを用いた血行動態に対する odevixibat 静脈投与の作用（[20040107PCC]試験） 17
2.6.2.4.8 生理食塩液過負荷ラットを用いた尿量、電解質バランス、糸球体ろ過量に対する odevixibat 単回経口投与の作用（[20040181PGR]試験） 18

2.6.2.4.9 ラットを用いた odevixibat の単回経口投与後の炭末輸送能の評価（[AA19205]試験）
..... 19
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験..... 20
2.6.2.6 考察及び結論..... 20

表目次

表 2.6.2-1 Odevixibat の効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験..... 5
表 2.6.2-2 Odevixibat の安全性薬理試験..... 6
表 2.6.2-3 AA19205 試験デザイン..... 19

図目次

図 2.6.2-1 ApoE ノックアウトマウスを用いた ^{75}SeHCAT 腸管吸収に対する odevixibat の抑制作用の投与量反応曲線（3 例の平均値）..... 7
図 2.6.2-2 ApoE ノックアウトマウスを用いた odevixibat 単回投与後の ^{75}SeHCAT の吸収に対する抑制効果の持続時間..... 9

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）
^{75}SeHCAT	tauro-23-[^{75}Se]selena-25-homocholic acid	タウロ-23-[^{75}Se]セレナ-25-ホモコール酸 タウリン抱合型セレン標識ホモコール酸
AIB	2-aminoisobutyric acid	2-アミノイソ酪酸
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
ANOVA	analysis of variance	分散分析
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
bpm	beats per minute	心拍数
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
BSFS	Bristol Stool Form Scale	ブリストル便性状スケール
CERB	Centre de Recherches Biologiques	—
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
ED_{50}	dose required to produce 50% of the response	50%有効量
ERK2	extracellular signal-regulated kinase 2	細胞外シグナル制御キナーゼ 2
FGF15	fibroblast growth factor 15	線維芽細胞増殖因子 15
FPLC	fast protein liquid chromatography	高速タンパク質液体クロマトグラフィー
GCA	glycocholic acid	グリココール酸
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
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
KO	knock out	ノックアウト
LDL	low-density lipoprotein	低密度リポタンパク質

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）
LVP	left ventricular pressure	左心室圧
Mdr2	multidrug-resistant 2 protein	多剤耐性タンパク質 2
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
norUDCA	norursodeoxycholic acid	ノルウルソデオキシコール酸
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
SPA	scintillation proximity assay	シンチレーション近接アッセイ
StdDev	standard deviation	標準偏差
TNF-α	tumour necrosis factor-alpha	腫瘍壊死因子-α
VLDL	very low-density lipoprotein	超低密度リポタンパク質

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

Odevixibat（AZD8294、AR-H064974 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。Odevixibat は、in vitro で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 倍以上低い見かけの親和性を示した。Odevixibat の非臨床薬理試験では、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）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、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投与後の糞便の排出に対する odevixibat の作用を評価した。Odevixibat は、IBAT/ASBT に高い選択性を示し、ApoE KO マウスで胆汁酸塩の腸管吸収を抑制し、血清中のコレステロールを減少した。また、イヌでコレスチラミン投与により糞便の排出は正常化した。

ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子（hERG）チャネルの導電性に対して odevixibat に関連した変化は認められず、ラットに odevixibat 経口投与後、中枢神経系、呼吸系、腎機能及び腸管輸送能に対して変化は認められなかった。また、イヌに静脈内投与後、血行動態に対して変化は認められなかった。

Odevixibat で実施した効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験の一覧を表 2.6.2-1 に示す。

Odevixibat の in vivo 安全性薬理試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して実施した。安全性薬理試験の一覧を表 2.6.2-2 に示す。

表 2.6.2-1 Odevixibat の効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験

Study Number	Study Focus
25881	In vitro potency and selectivity
24546	Intestinal bile acid absorption in ApoE knockout mice
24052-23	Lipid lowering in ApoE/LDL-receptor knockout mice
24872	Duration of inhibition of intestinal bile salt absorption in ApoE knockout mice
ARR4250000117	IBAT/ASBT inhibition in a Mdr2 knockout mouse model
74519	Faecal evaluation in dogs
25882	Selectivity in vitro studies

ApoE: apolipoprotein E; ASBT: apical sodium-dependent bile transporter; IBAT: ileal bile acid transporter; LDL: low-density lipoprotein; Mdr2: multidrug-resistant 2 protein

表 2.6.2-2 Odevixibat の安全性薬理試験

Study Number	Study Focus	GLP
0062SZ	hERG channel inhibition	No
20040102PGR	Spontaneous locomotor activity in rat	Yes
20040103PGR	Rota-rod test in rat	Yes
20040104PGR	Irwin test in rat	Yes
20040105PCR	Blood pressure and heart rate in rat	Yes
20040106PCR	Respiration in rats	Yes
20040107PCC	Haemodynamics in dog after intravenous administration	Yes
20010181PGR	Urinalysis and kidney function in rat	Yes
AA19205	Charcoal propulsion in rats	Yes

GLP: Good Laboratory Practice; hERG: human ether-à-go-go-related gene

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 Odevixibat の in vitro での活性及び選択性の評価（[25881]試験）

試験は Astra Zeneca 社で実施し、ヒト、マウス及びイヌの IBAT/ASBT に対する odevixibat の抑制作用を評価した。遺伝子導入したヒト胎児腎（HEK）293 細胞を用いて、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を介した胆汁酸の取込み及びシステム A 中性アミノ酸トランスポーターを介したアミノ酸（2-アミノイソ酪酸［AIB］）の取込みに対する作用と比較して odevixibat の選択性を評価した。さまざまな胆汁酸トランスポーターを発現する HEK293 細胞を Cytostar 96 ウェルシンチレーション近接アッセイ（SPA）プレートで室温 120 分間培養後、放射性標識した天然胆汁酸であるグリココール酸（GCA）（30 µmol/L）の細胞への取込みに対する odevixibat の作用の濃度依存性を評価した。Odevixibat は、ヒト、マウス及びイヌの IBAT/ASBT に対して高い選択性を示し、それぞれ 50%阻害濃度（IC_{50}）= 0.13、0.12 及び 1.4 nmol/L であった。一方、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する IC_{50} 値は 93 nmol/L（約 700 倍高い）であった。天然基質である GCA の見かけの K_m 値は、ヒト、マウス及びイヌ全ての IBAT/ASBT に対して約 10 µmol/L であり、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は僅かに高かった（約 20 µmol/L）。同じ試験条件で、3.125、12.5 及び 50 µmol/L の odevixibat は、ナトリウム刺激による 0.5 mmol/L の ^{14}C-AIB の取込みをそれぞれ 21%、73%及び 84%抑制した。HEK293 細胞でのナトリウム刺激による AIB の取込みに対する見かけの K_m 値は約 280 µmol/L であった。

以上、Odevixibat はヒト IBAT/ASBT の非常に強力な阻害剤であり、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する見かけの親和性は約 700 倍低く、システム A 中性アミノ酸トランスポーターに対する見かけの親和性は 2000 倍以上低かった。

2.6.2.2.2 ApoE ノックアウトマウスを用いたタウロ-23-[^{75}Se]セレナ-25-ホモコール酸（^{75}SeHCAT）の in vivo での腸管吸収に対する odevixibat の作用の評価（[24546]試験）

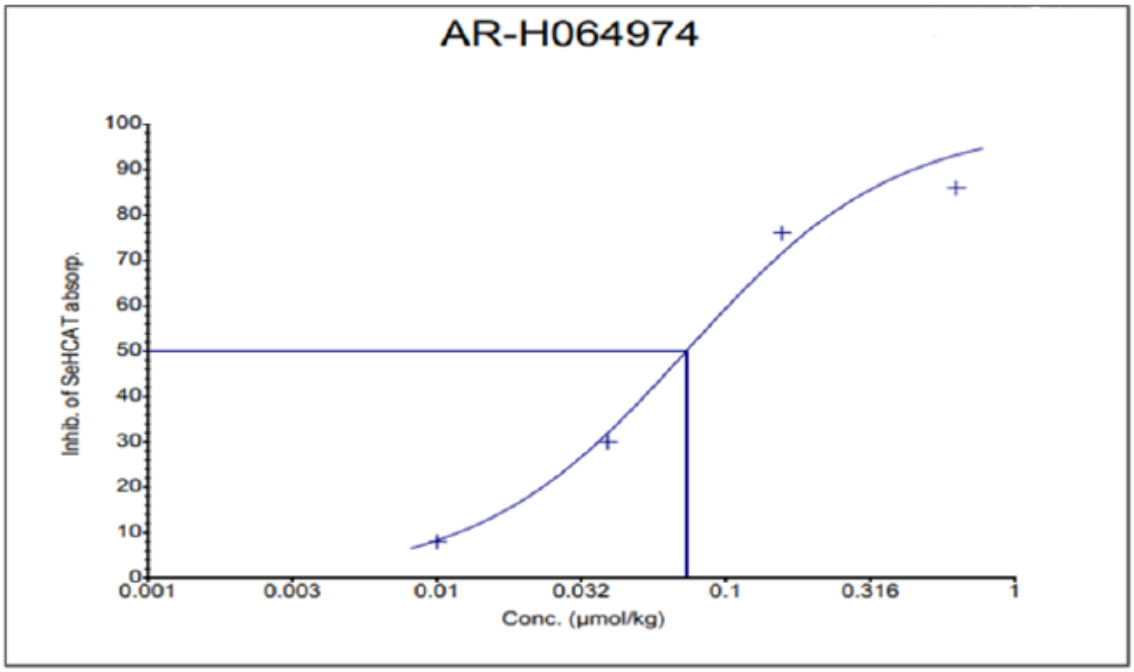
雌性 ApoE KO マウスを用いて ^{75}SeHCAT をトレーサーとして使用して、胆汁酸の腸管吸収に対する odevixibat の効果を評価した。試験は GLP 非適用で、20[redacted] 年に Astra Zeneca 社で実施した。

マウスに溶媒又は odevixibat（0.01、0.039、0.156 又は 0.625 µmol/kg［7.409、28.90、115.58 又は 463.08 µg/kg］）をそれぞれ経口投与し、約 30 分後に、^{75}SeHCAT（0.1 µCi/0.1 mL/マウス）を各マウスに経口投与した。^{75}SeHCAT 投与後 24 時間にマウスの体内及びマウスが排泄した糞中の ^{75}SeHCAT 放射能をそれぞれ測定し、^{75}SeHCAT 腸管吸収に対する odevixibat の抑制作用を評価した。

^{75}SeHCAT 投与後 24 時間の ^{75}SeHCAT 糞中排泄率は、溶媒又は odevixibat（0.01、0.039、0.156 又は 0.625 µmol/kg［7.409、28.90、115.58 又は 463.08 µg/kg］）を投与したマウスでそれぞれ 37%、42%、56%、85%及び 91%であった。同様に、^{75}SeHCAT の腸管吸収に対する上記投与量の odevixibat の抑制効果は、それぞれ 8%、30%、76%及び 86%であった。抑制効果の 50%有効量（EC_{50}）値は 0.073 µmol/kg（54.09 µg/kg、図 2.6.2-1）であった。

以上、odevixibat は、ApoE KO マウスの胆汁酸腸管吸収に対して in vivo で有意な抑制効果を示した。

図 2.6.2-1 ApoE ノックアウトマウスを用いた ^{75}SeHCAT 腸管吸収に対する odevixibat の抑制作用の投与量反応曲線（3 例の平均値）



2.6.2.2.3 ApoE／低密度リポタンパク質（LDL）受容体ダブルノックアウトマウスを用いた in vivo での odevixibat、AR-H073582、AR-H064965 及び AR-H073559 の脂質低下作用の評価（[24052-23]試験）

雌性 ApoE/LDL 受容体ダブル KO マウスを用いて、4 種類の IBAT/ASBT 阻害化合物のコレステロール低下作用を評価した。試験は GLP 非適用で、20[redacted] 年に Astra Zeneca 社で実施した。

試験物質

Compound Code, Generic/Chemical Name, Formula	Structure
AR-H073582: [redacted]	[redacted]
AR-H064965: [redacted]	[redacted]
AR-H073559: [redacted]	[redacted]

マウス（C57Bl/6 バックグラウンドの ApoE/LDL 受容体ダブル KO マウス）に、0.625 µmol/kg の濃度の化合物又は対照溶媒（ポリエチレングリコール［PEG］：エタノール：水 ＝7：1：2）を強制経口投与した。化合物投与後、血漿中のコレステロールの有意な減少が認められた（$p \leq 0.02$）。Odevixibat は最も強力な阻害化合物で、血漿中のコレステロール濃度を 40%減少させた（$p = 0.001$）。高速タンパク質液体クロマトグラフィー（FPLC）による血漿中のリポタンパク質の分離により、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）（45%~61%減少）及び LDL（7%~24%減少）の減少によるものであることが示された。一方、高密度リポタンパク質（HDL）は変化しなかった（odevixibat、AR-H073582）か又は僅かに増加したが有意ではなかった（AR-H064965、AR-H073559）。Odevixibat、AR-H073582 及び AR-H073559 はトリグ

リセリドを減少させたが有意ではなかった。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の血漿中濃度は化合物投与により変化しなかった。胆汁酸分泌は全ての化合物投与群で増加した（2.3 ± 0.8 µmol/L［溶媒対照］、4.0 ± 3.2 µmol/L［odevixibat］、最大 4.1 ± 1.3 µmol/L［AR-H073582］）。

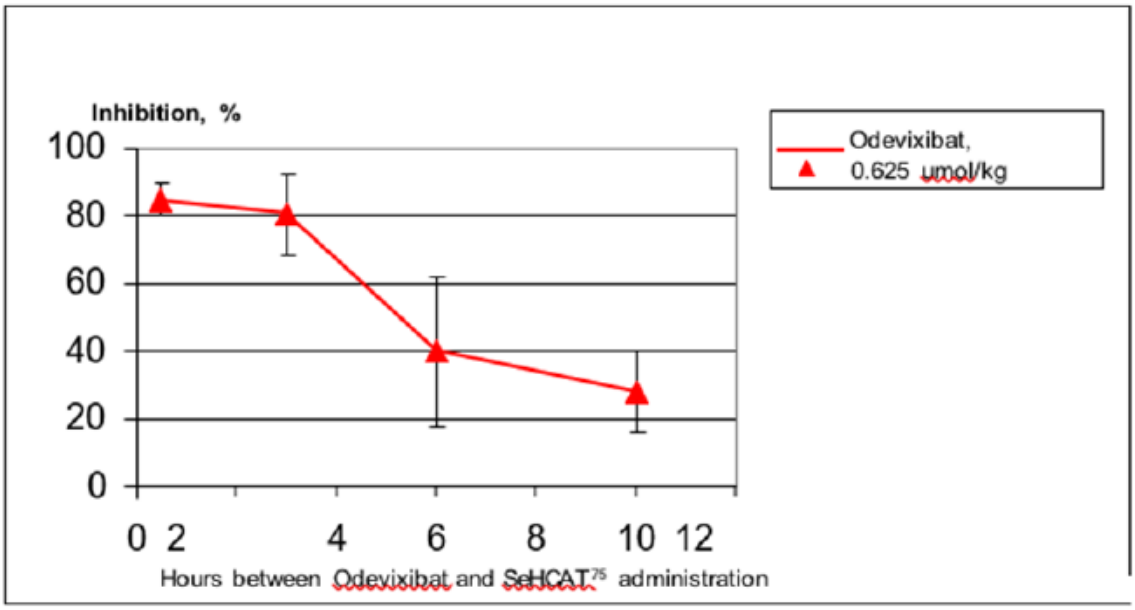
以上、4 種類の IBAT/ASBT 阻害化合物は全て、ApoE/LDL 受容体ダブル KO マウスに 1 週間の投与で血漿中のコレステロールを減少し、最も強力な阻害化合物は odevixibat であった。

2.6.2.2.4 ApoE ノックアウトマウスを用いた in vivo での胆汁酸塩の腸管吸収に対する odevixibat の抑制作用の持続時間の評価（[24872]試験）

雌性 ApoE KO マウスを用いて odevixibat を単回強制経口投与後、胆汁酸塩の腸管吸収に対する抑制持続時間を測定した。試験は GLP 非適用で、20[redacted] 年に Astra Zeneca 社で実施した。

マウスに、odevixibat（0.625 µmol/kg［463.08 µg/kg］）又は溶媒（PEG：エタノール：水 ＝7：1：2）を単回強制経口投与した。胆汁酸マーカー^{75}SeHCAT（0.25 µCi/マウス）の経口投与の 0.5、3、6 又は 10 時間前に odevixibat をマウスに投与し、^{75}SeHCAT の糞中排泄量を 24 時間にわたって測定した。^{75}SeHCAT の 24 時間の糞中排泄量は、odevixibat 投与マウスで溶媒投与マウスと比較して有意に増加した。^{75}SeHCAT の投与 0.5、3、6 及び 10 時間前の odevixibat の投与は、24 時間の ^{75}SeHCAT の吸収をそれぞれ 85%、81%、40%及び 28%抑制した（図 2.6.2-2）。

図 2.6.2-2 ApoE ノックアウトマウスを用いた odevixibat 単回投与後の ^{75}SeHCAT の吸収に対する抑制効果の持続時間



Data are displayed as mean ± StdDev (n = 3 to 4 per time point)

以上、胆汁酸塩の腸管吸収に対する odevixibat の抑制効果は、odevixibat 投与後 3 時間までは約 81%持続し、odevixibat 投与後 10 時間では 28%に減少した。

2.6.2.2.5 多剤耐性タンパク質 2（Mdr2）ノックアウトモデルを用いた odevixibat の IBAT/ASBT 阻害作用の評価（[ARR4250000117]試験）

胆汁うっ滞性肝疾患マウスモデルを用いて、胆汁酸欠乏の影響を評価した。試験は GLP 非適用で、20[redacted] 年に[redacted]の [redacted]によって実施された。

予備試験では、FVB/N バックグラウンドの野生型雄性マウスにコントロール食（n = 5）又は IBAT/ASBT 阻害剤 odevixibat を含む食餌（0.001%又は 0.03%［w/w］）（n = 6）を 1 週間摂餌させた。

1 週間後、体重増加、臓器の肉眼的検査、血清中の肝酵素、肝重量、脾臓重量、肝臓及び回腸のメッセンジャーリボ核酸（mRNA）解析評価を行い、野生型マウスでの IBAT/ASBT 阻害作用及び肝毒性を 2 投与量で評価した。

1 週間の予備試験では、いずれの投与量でも体重及び生存率に対して化合物投与による変化は認められなかった。血清中の肝酵素及び炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子-α（TNF-α）遺伝子の肝臓での発現に、投与に関連する変化は認められなかった。これは、被験物質の投与で肝毒性が認められなかったことを示している。他方、odevixibat は回腸の線維芽細胞増殖因子 15（FGF15）の発現を抑制し、肝臓のチトクローム P450（CYP）7A1 の発現を 2.5~3 倍誘導した。結腸からの受動的胆汁酸再吸収の増加に起因すると考えられる血清中の総胆汁酸濃度に odevixibat の投与に関連する変化は認められず、胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）の発現にも変化は認められなかった。

雄性 Mdr2-/-マウス（n = 5、8 週齢）を用いた試験では、動物に odevixibat（0.03%［w/w］）を含む食餌を 4 週間摂餌させた。陰性対照として薬剤未摂取の Mdr2-/-マウス及び陽性対照としてノルウルソデオキシコール酸（norUDCA）（0.5%［w/w］）を含む食餌を摂餌させた Mdr2-/-マウスの 2 つの対照群（n = 5/群）を用いた。生存及び血清中の肝酵素濃度を、2 週間及び 4 週間摂餌後に評価した。動物の死亡はいずれの投与群にも認められなかった。4 週間後、norUDCA 群では肝重量/体重比が約 33%増加したが、odevixibat 群では約 33%減少した（両側検定で $p < 0.05$）。4 週間の摂餌後血清中の ALT 濃度は、norUDCA 群及び odevixibat 群の両方で陰性対照群と比較して有意に減少した（$p < 0.05$）。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）濃度は、陰性対照群では 2~4 週間の摂餌で 5 倍に増加したが、norUDCA 群及び odevixibat 群では 2~3 倍であった。アルカリホスファターゼ（ALP）濃度も、odevixibat 群では 4 週間の摂餌後に有意に減少した（$p < 0.05$）。2 週間及び 4 週間摂餌後、血清中の胆汁酸濃度は、陰性対照群と比較して norUDCA 群で約 9 倍増加し、ビリルビン濃度も、陰性対照群と比較して norUDCA 群で約 3 倍増加した。一方、odevixibat 群と陰性対照群では、胆汁酸及びビリルビン濃度は 2 週間及び 4 週間の摂餌期間の両方で同程度であった。病理組織学的検査では、4 週間の摂餌後 norUDCA 群では胆嚢容積の増加が認められたが、odevixibat 群及び陰性対照群では増加は認められなかった。

以上、IBAT/ASBT 阻害剤である odevixibat は、Mdr2-/-マウスの肝重量/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を減少した。Odevixibat は、ALT 及び ALP の血清中濃度を norUDCA と比較してより顕著に減少した。

2.6.2.2.6 イヌを用いた odevixibat、コレスチラミン、exploration gel（偽薬）投与後の糞便の評価（[74519]試験）

4 匹のイヌを用いて、odevixibat（n＝4）の経口投与後コレスチラミン懸濁液（n＝2）又は exploration gel（偽薬）（n＝2）をそれぞれ直腸（結腸内）投与し、糞便を評価した。クロスオーバー試験デザインで単回投与試験を 2 回行った。試験は GLP 非適用で、20[redacted] 年に [redacted] A/S で実施した。

Odevixibat（30 mg/kg）を試験 1 日目及び 4 日目に経口投与し、それぞれ直腸カテーテルを直ちに挿入してコレスチラミン懸濁液（100 mg/mL）又は exploration gel（偽薬）を結腸の近位部に単回投与した（各動物当たり試験 1 日目 12 mL 及び試験 4 日目 22 mL の投与容量で、1 日目と 4 日目で動物への直腸投与薬剤を交換した）。それぞれの投与後、動物は個別に飼育し、6 時間継続して観察した。糞便は排便回数及び各排便の排便量を測定した。便の粘稠度はブリストル便性状スケール（BSFS）を使用して評価した。臨床徴候、体重及び摂餌量も評価した。正常な排便パターン及び便の粘稠度の評価を投与前日に実施した。

Odevixibat の経口投与は、exploration gel を直腸投与した動物に非常に軟らかい便～水様便（BSFS スコア 6~7）を数回（動物当たり 1~6 回）引き起こした。一方、コレスチラミン懸濁液を直腸投与した動物では、スコア 7（下痢）が 2 回あった 1 例の動物（試験 1 日目の動物 No. 4、コレスチラミン懸濁液 12 mL 投与動物）を除いて、便の粘稠度スコアは 5 以下（イヌでは正常な粘稠度）であった。

以上、odevixibat を経口投与した 4 例のイヌの糞便の評価では、コレスチラミン懸濁液の直腸（結腸内）投与により偽薬投与と比較して排便回数及び便の粘稠度の明確な正常化傾向が示された。コレスチラミンの投与効果は、12 mL/動物と比較して 22 mL/動物の方がより顕著な傾向にあった。

2.6.2.3 副次的薬理試験

2.6.2.3.1 Odevixibat の in vitro での選択性の評価（[25882]試験）

Odevixibat は、ヒト IBAT/ASBT の強力な阻害剤である（IC_{50} = 0.1 nmol/L）。Odevixibat の分子標的に対する選択性を評価するために、MDS Pharma Services（台湾）が提供する 2 種類の組織標本に対する作用、並びに 17 種類の酵素及び受容体結合アッセイパネルに対する作用を in vitro で評価した。試験は 20[redacted] 年に Astra Zeneca 社で実施した。

Odevixibat（1 µmol/L）は、第一段階の生化学アッセイで、セリンスレオニンタンパク質キナーゼである細胞外シグナル制御キナーゼ 2（ERK2）に対して 66%の阻害を示した。他の 16 種類の酵素及び受容体結合アッセイでは、顕著な作用（50%超の阻害）は認められなかった。次に 0.1~10 µmol/L（74.09~7409 µg/L）の odevixibat を用いて ERK2 アッセイで再試験したところ、いずれの濃度でも顕著な阻害（50%超の阻害）は検出されなかった。さらに、1 µmol/L の odevixibat では、2 種類の組織標本（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）に対して作用は認められなかった。

2.6.2.4 安全性薬理試験

2.6.2.4.1 hERG カリウムチャネルに対する odevixibat 及び AR-H064965 の作用（[0062SZ]試験）

hERG カリウムチャネルに対する odevixibat 及び AR-H064965（2.6.2.2.3 項参照）の作用を評価した。試験は GLP 非適用で、20[redacted] 年に Astra Zeneca 社で実施した。

hERG を遺伝子導入した HEK 細胞を用い、ホールセルパッチクランプ法により約 20°C で評価した。Odevixibat 及び AR-H064965 は非結合濃度 1 µmol/L で評価し、陽性対照としてシサプリド（3 µmol/L）も評価した。各試験化合物の存在下で得られた細胞の測定結果は、陽性対照の阻害率を 100%として表した。

Odevixibat 及び AR-H064965 はいずれも、非結合濃度 1 µmol/L（740.9 µg/L）では、hERG チャネル活性に対する作用は認められなかった。

2.6.2.4.2 ラットを用いた自発運動量に対する odevixibat 単回経口投与の作用（[20040102PGR]試験）

Odevixibat をラットに単回経口投与し、自発運動量に対する作用の可能性を評価した。試験は GLP 適用で、20[redacted] 年に [redacted] 社で実施した。

主試験は、雄性 Wistar ラット（Wistar-Rj: WI［IOPS Han］）（CERJ SA、France）（n = 8/群）を用い、以下に示す 5 投与群で構成された。

第 1 群：溶媒対照（10 µmol/mL 炭酸水素ナトリウム緩衝液 pH 9.5）
第 2 群：試験法の妥当性を示す陽性対照物質（クロルプロマジン［20 mg/kg］）
第 3 群：1 µmol/kg（0.74 mg/kg）の odevixibat
第 4 群：10 µmol/kg（7.41 mg/kg）の odevixibat
第 5 群：100 µmol/kg（74.09 mg/kg）の odevixibat

さらに、雄性 Wistar ラット（179~198 g）（n = 6/群）を用い、採血用に以下に示す 3 投与群（サテライト群）を設けた。

第 6 群：1 µmol/kg（0.74 mg/kg）の odevixibat
第 7 群：10 µmol/kg（7.41 mg/kg）の odevixibat
第 8 群：100 µmol/kg（74.09 mg/kg）の odevixibat

主試験は摂餌動物で実施した。試験当日、動物に odevixibat、溶媒又はクロルプロマジンを 5 mL/kg の容量で経口投与した。投与後 1、2、6 及び 30 時間にオープンフィールドに動物を個別に置いた。周辺及び中央区域での運動活性及び立ち上がり回数、毛づくろい回数、並びに不動時間を動物設置直後から 10 分間測定して自発運動、探索行動及び常同行動の指標とした。観察はビデオモニターを使用して行った。最終測定後、odevixibat の血漿中濃度測定のために odevixibat 投与動物及び溶媒投与動物から採血した。

サテライト動物（第 6、7 及び 8 群）は、以下のように、各投与量群の動物をそれぞれ 3 匹の動物からなる 2 つのサブグループに分けた。

・サブグループ A：投与後 1 時間及び 4 時間で採血
・サブグループ B：投与後 2 時間及び 6 時間で採血

試験当日、odevixibat を 5 mL/kg の容量で動物に経口投与した。最初の採血の数秒前すなわち投与後 1 時間又は 2 時間に、動物をイソフルランの吸入によって麻酔し眼窩後洞から血液試料を採取した。2 回目の採血の約 5 分前すなわち投与後 4 時間又は 6 時間には、動物をペントバルビタールナトリウムで麻酔し腹部大動脈から血液試料を採取した。

主試験及びサテライト動物から採取した試料は、odevixibat の血漿中濃度測定に用いた。

結果及び結論

Odevixibat 投与動物は、全ての投与量で、投与後 30 時間に中央区域での立ち上がり回数の統計学的に有意な減少を示した。この減少作用は、最高投与量 100 µmol/kg では周辺区域の自発運動量の減少傾向との関連性が統計学的に有意ではないが認められ、中間投与量 10 µmol/kg 以上では不動時間の増加傾向との関連性が統計学的に有意ではないが認められた。これらの結果は、10 µmol/kg 以上の投与量では、遅発性で軽微な自発運動量の減少が誘発されることを示唆した。しかし、この作用は有害とはみなされず、無毒性量は、最高投与量の 100 µmol/kg と判断された。同じ試験条件で、試験法の妥当性を示す陽性対照物質（クロルプロマジン［20 mg/kg、経口投与］）は、投与後 1 時間に予想された自発運動量及び探索行動の減少を誘発し、実施した試験法の妥当性が示された。

溶媒投与動物の血漿試料には odevixibat は検出されないことが確認された。Odevixibat は投与量範囲で、投与量に依存した血漿中 odevixibat 濃度の上昇を示した。

以上、1、10 及び 100 µmol/kg（0.74、7.41、及び 74.09 mg/kg）の odevixibat の単回経口投与では、投与後 1、2、6 及び 30 時間の動物の自発運動量に対して有害な作用は認められなかった。

2.6.2.4.3 ラットを用いたロータロッド試験の協調運動に対する odevixibat 単回経口投与の作用（[20040103PGR]試験）

ラットを用いて、ロータロッド試験の協調運動に対する odevixibat の作用の可能性を評価した。試験は GLP 適用で、20[redacted] 年に [redacted] 社で実施した。

試験は、雄性 Wistar ラット（Wistar-Rj: WI［IOPS Han］）（CERJ SA、France）（n = 10/群）（151~201 g）を用い、以下に示す 5 投与群で構成された。

第 1 群：溶媒対照（10 µmol/mL 炭酸水素ナトリウム緩衝液、pH 9.5）
第 2 群：試験法の妥当性を示す陽性対照物質（クロルプロマジン［10 mg/kg］）
第 3 群：1 µmol/kg（0.74 mg/kg）の odevixibat
第 4 群：10 µmol/kg（7.41 mg/kg）の odevixibat
第 5 群：100 µmol/kg（74.09 mg/kg）の odevixibat

試験の 2 日前に、動物を 5 min^{-1} で回転する回転棒に乗せ、訓練した。試験当日、動物を 20 min^{-1} で回転する回転棒に乗せた。5 回の試行で、少なくとも 1 分間棒に留まることができなかった動物は全て試験に含めなかった。選択した動物に、5 mL/kg の容量の odevixibat、溶媒又

はクロルプロマジンを経口投与した。Odevixibat 又は溶媒投与動物では投与後 1、2、4、6 及び 24 時間に測定を繰り返し、クロルプロマジン投与動物では投与後 1 時間に実施した。動物は 20 min^{-1} で回転する回転棒に連続して 3 回乗せた。各試験で、動物が回転棒に乗っていた時間を 2 分のカットオフ時間で記録した。最終測定後、odevixibat 又は溶媒投与動物から血液試料を採取し、odevixibat の血漿中濃度を測定した。

溶媒投与動物の血漿試料に odevixibat は検出されないことが確認された。Odevixibat の血漿中濃度測定用の血漿試料は投与後 24 時間に採取されたため、最高投与量の 1 例の動物が定量限界（LOQ）を超える濃度値で検出された以外 10 又は 100 µmol/kg（7.41 又は 74.09 mg/kg）の odevixibat 投与動物の血漿試料に odevixibat は検出されなかった。ロータロッド試験での評価では、odevixibat はいずれの投与量でも協調運動に対して統計学的に有意な作用は示さなかった。同じ試験条件で、試験法の妥当性を示す陽性対照物質（クロルプロマジン［10 mg/kg、経口投与］）は、予想された顕著な協調運動失調を誘発し、実施した試験法の妥当性が示された。以上の試験結果に基づき、この試験での無影響量は、最高投与量である 100 µmol/kg（74.09 mg/kg）以上と判断された。

2.6.2.4.4　ラットを用いた Irwin 行動試験及び体温に対する odevixibat 単回経口投与の作用（[20040104PGR]試験）

ラットを用いて、神経行動及び体温に対する odevixibat 単回経口投与の作用の可能性を評価した。試験は GLP 適用で、20[redacted] 年に [redacted] 社で実施した。

試験は、雄性 Wistar ラット（Wistar-Rj: WI［IOPS Han］）（CERJ SA、France）（n = 8/群）（171~207 g）を用い、以下に示す 5 投与群で構成された。

第 1 群：溶媒対照（10 µmol/mL 炭酸水素ナトリウム緩衝液、pH 9.5）
第 2 群：試験法の妥当性を示す陽性対照物質（クロルプロマジン［20 mg/kg］）
第 3 群：1 µmol/kg（0.74 mg/kg）の odevixibat
第 4 群：10 µmol/kg（7.41 mg/kg）の odevixibat
第 5 群：100 µmol/kg（74.09 mg/kg）の odevixibat

試験は摂餌動物で実施した。試験当日、動物は最初に Irwin の標準観察法で採点し、体温を測定した。その後、動物に odevixibat、溶媒又はクロルプロマジンを 5 mL/kg の容量で単回強制経口投与した。投与後 1、2、4、6 及び 24 時間に再び Irwin スコア及び体温の測定を繰り返した。測定者は各動物がどの投与を受けているか知らされなかった。最終測定後、odevixibat 又は溶媒投与動物から血液試料を採取し、odevixibat の血漿中濃度を測定した。

溶媒投与動物の血漿試料に odevixibat は検出されないことが確認された。Odevixibat の濃度測定のために採取されたこれらの血漿試料は投与後 24 時間に採取されたため、10 µmol/kg（7.41 mg/kg）及び 100 µmol/kg（74.09 mg/kg）投与動物で検出された odevixibat は低濃度であった。Odevixibat の投与では、いずれの投与量でも神経行動に対して有害な作用は認められなかった。一部の神経行動パラメーターでは、統計学的に有意な投与群間差が認められた。しかし、投与量に依存した反応性及び一貫性が認められなかったため、これらの差異については odevixibat

の投与に起因する可能性はないと判断された。いずれの投与量でも、odevixibat の投与による体温の変化は認められなかった。同じ試験条件で、試験法の妥当性を示す陽性対照物質（クロルプロマジン［20 mg/kg、経口投与］）は、予想された典型的な鎮静、筋弛緩、自律神経系及び体温低下作用を誘発し、実施した試験法の妥当性が示された。以上の試験結果に基づいて、この試験の経口投与の無毒性量は 100 µmol/kg（74.09 mg/kg）以上と判断された。

2.6.2.4.5 覚醒ラットを用いた血圧及び心拍数に対する odevixibat 単回経口投与の作用（[20040105PCR]試験）

覚醒正常血圧ラットを用いて、血圧及び心拍数に対する odevixibat 単回経口投与の作用の可能性をテレメトリー法で評価した。試験は GLP 適用で、20[redacted] 年に [redacted] 社で実施した。

雄性 Wistar ラット（Wistar-Rj: WI［IOPS Han］）（CERJ SA、France）（n = 6/群）（335~346 g）にテレメトリー送信器を埋め込んだ。ラットは回復後、溶媒（10 µmol/mL 炭酸水素ナトリウム緩衝液、pH 9.5）、odevixibat（1 µmol/kg［0.74 mg/kg］、10 µmol/kg［7.41 mg/kg］又は 100 µmol/kg［74.09 mg/kg］）又はミノキシジル（試験法の妥当性を示す陽性対照物質、10 mg/kg）を強制経口投与された。各投与間に丸 3 日間以上の休薬期間を設けた。試験前日動物には水のみ与え絶食とし、投与後 6.5 時間に再び摂餌させた。

さらに、サテライト群のラット（n = 9/群）にも採血のみを目的とし 1 µmol/kg（0.741 mg/kg）、10 µmol/kg（7.41 mg/kg）又は 100 µmol/kg（74.09 mg/kg）の odevixibat を投与した。ペントバルビタールナトリウム（45 mg/kg、腹腔内投与）麻酔下、サテライト群の各投与動物の腹部大静脈から終末血液試料を採取した。

血圧及び心拍数を測定するための TL11M2-C50-PXT テレメトリー送信器、測定開始の 3 週間以上前にペントバルビタールナトリウム（45 mg/kg、腹腔内投与）麻酔下で動物に装着した。測定は動物が自然な状態で、ストレスや不安を感じないような環境で行われた。

測定日には、動物に 5 mL/kg の容量で odevixibat、溶媒又はミノキシジルを単回強制経口投与した。血圧及び心拍数の遠隔測定は、投与 24 時間以上前から開始し、投与後 24 時間以上継続した。動脈圧、心拍数及び心電図 II 誘導波形は、ART™収集システムを使用して記録した。

溶媒投与動物の血漿試料に odevixibat は検出されないことが確認された。Odevixibat は投与量範囲で、投与量に依存した血漿中 odevixibat 濃度の上昇を示した。

1、10 又は 100 µmol/kg の odevixibat を単回経口投与した覚醒正常血圧ラットに、投与後 24 時間の測定期間中、動脈圧及び心拍数（血圧及び心電図信号から収集）の絶対値、並びに投与前値に対して算出した変動の割合のいずれに対しても統計学的に有意な変化は認められなかった。

以上、1、10 及び 100 µmol/kg（0.74、7.41 及び 74.09 mg/kg）の odevixibat の経口投与では、覚醒正常血圧ラットの動脈圧及び心拍数に対して作用は認められなかった。同じ試験条件で、試験法の妥当性を示す陽性対照物質（ミノキシジル［10 mg/kg、経口投与］）は、予想された顕著な頻脈を伴う長期間持続性の低血圧を誘発し、実施した試験法の妥当性が確認された。したがって、覚醒正常血圧ラットを用いた odevixibat の経口投与では、動脈圧及び心拍数に対する無影響量は 100 µmol/kg（74.09 mg/kg）以上と判断された。

2.6.2.4.6 無拘束覚醒ラットを用いた呼吸系に対する odevixibat 単回経口投与の作用（[20040106PCR]試験）

覚醒ラットを用いて、ホールボディプレチスモグラフ法で odevixibat の単回経口投与による呼吸パラメーター（呼吸数、最大吸気流量、最大呼気流量、吸気時間、呼気時間、気道抵抗、1 回換気量及び分時換気量）に対する作用の可能性を評価した。試験は GLP 適用で、20[redacted] 年に [redacted] 社で実施した。

試験は、雄性 Wistar ラット（Wistar-Rj: WI［IOPS Han］）（CERJ SA、France）（n = 8/群）（303.6~375.6 g、試験当日）を用い、以下に示す 5 投与群で構成された。

第 1 群：溶媒対照（10 µmol/mL 炭酸水素ナトリウム緩衝液、pH 9.5）
第 2 群：試験法の妥当性を示す陽性対照物質（塩化カルバミルコリン［30 mg/kg］）
第 3 群：1 µmol/kg（0.74 mg/kg）の odevixibat
第 4 群：10 µmol/kg（7.41 mg/kg）の odevixibat
第 5 群：100 µmol/kg（74.09 mg/kg）の odevixibat

試験前日動物には、水のみ与え絶食とした。

試験当日、動物をプレチズモグラフチャンバーに入れ、その直後に測定を開始した。測定開始から 15 分以上後に、動物をチャンバーから取り出し、odevixibat、溶媒又は塩化カルバミルコリンの 5 投与群にランダムに割り当て、各 5 mL/kg の容量で単回強制経口投与し、その後再びチャンバーに戻した。呼吸パラメーターは、ART™収集システムを使用して投与後合計 4 時間にわたって評価した。呼吸サイクルの解析から、呼吸数、最大吸気流量、最大呼気流量、吸気時間、呼気時間、気道抵抗、1 回換気量及び分時換気量を求めた。試験終了時（投与後約 4 時間）麻酔下、odevixibat 又は溶媒投与動物の腹部大動脈から血液試料を採取した。

溶媒投与動物の血漿試料に odevixibat は検出されないことが確認された。Odevixibat は投与量範囲で、投与量に依存した血漿中 odevixibat 濃度の上昇を示した。覚醒ラットを用いた 1、10 及び 100 µmol/kg（0.74、7.41 及び 74.09 mg/kg）の odevixibat の単回経口投与では、投与後 4 時間の測定期間中、呼吸パラメーター（呼吸数、最大吸気流量、最大呼気流量、吸気時間、呼気時間、気道抵抗、1 回換気量及び分時換気量）に薬理作用に関連する変化は認められなかった。1 µmol/kg の投与後 4 時間に統計学的に有意な吸気時間の遅延性の減少が認められたが、この変化は投与量依存性でなく、単一の時点でのみ認められたため、呼吸機能に対する odevixibat の薬理作用に関連する変化ではないと判断された。試験法の妥当性を示す陽性対照物質（塩化カルバミルコリン［30 mg/kg］、経口投与）は、予想された典型的な気道収縮作用（主に、呼吸数、最大吸気流量、最大呼気流量、1 回換気量及び分時換気量の増加、並びに吸気時間及び呼気時間の減少を伴う気道抵抗の著しい増加）を誘発し、実施した試験法の妥当性が示された。

以上、最大 100 µmol/kg（74.09 mg/kg）の odevixibat の単回経口投与では、覚醒ラットの呼吸機能に作用は認められなかった。覚醒ラットの呼吸パラメーターに対する odevixibat の経口投与の無影響量は、100 µmol/kg（74.09 mg/kg）以上と判断された。

2.6.2.4.7 麻酔イヌを用いた血行動態に対する odevixibat 静脈投与の作用（[20040107PCC]試験）

ハロタン麻酔イヌを用いて、血行動態に対する odevixibat の静脈内投与の作用の可能性を評価した。試験は GLP 適用で、20[redacted] 年に [redacted] 社で実施した。

試験は、ビーグル犬（n = 6/群、雌雄各 3 匹）（10.0~13.1 kg、試験当日）を用い、以下に示す 2 種の投与群で構成された。

第 1 群：溶媒対照（50 mg/mL のマンニトール注射液）

第 2 群：0.001、0.01 及び 0.1 µmol/kg（0.74、7.41 及び 74.09 µg/kg）の odevixibat（漸増 3 投与）

シリンジ及びカテーテルは使用する前に最低濃度で洗浄した。各動物に 30 分間静脈内注入を 3 回行った。Odevixibat 及び溶媒は、P22 注入ポンプを使用して 30 分間、0.033 mL/kg/min の速度で静脈内投与した。

試験前日に動物には、水のみ与え絶食とした。試験当日、チオペンタール（Nesdonal™、20 mg/kg、静脈内投与）及びハロタン（4%）によって麻酔を導入し、その後 1.4%~2.5%のハロタンで麻酔を維持した。動物をサーモスタット制御付き手術台に仰向けに寝かせた。動物の気管にバルーン気管チューブを挿管し、18~22 サイクル/min の呼吸サイクルで人工換気した。1 回換気量は 8.8~17.4 mL/kg、空気流量は 2~4 L/min に設定し、総肺圧は 12~15 mmHg に保った。O_2 流量は、0.016 mL/min/kg になるよう設定した。ハロタン及び空気流量は、それぞれ 0.4~0.5 L/min 及び 0.8 L/min に固定した。測定中、動物の体温は 38°C ± 1.5°C で一定に保った。

右心房に縫合した電極を用いて、30 秒間にわたって 150~200 bpm で心臓ペーシングを行った。Gould Universal Amplifier に接続した 2 つの電極を取り付けて、BIOCAL™収集システムを使用して II 誘導心電図波形を測定した。さらに、PC-ECG™収集システムに接続した 4 つの電極を取り付け、6 誘導心電図を測定した。

ポリエチレンカテーテル（Biotrol Diagnostic 社）を Statham P23XL トランスデューサに接続し、生理食塩液を充填し、右伏在動脈に挿入して腹部大動脈に配置し動脈血圧を測定した。動脈カテーテルに取り付けられたサイドフィッティングを使用して、血液ガスパラメーターの測定のために動脈試料を採取した。左頸動脈から 5F の圧力トランスデューサ付きカテーテル（Millar 社）を挿入し、上行大動脈を経て左心室に導入し、左心室圧（LVP）及びその導出パラメーター（収縮期及び拡張末期の LVP、dLVP/dt [+]、dLVP/dt [-]）を測定した。

ポリエチレンカテーテルに生理食塩液を充填し、odevixibat の血漿中濃度測定に用いる血液試料を採取するため、右伏在静脈を経て腸骨静脈の分岐点まで挿入した。Odevixibat 及び溶媒の静脈内投与のためのカテーテルを橈側皮静脈に挿入した。次いで、右側を下にして動物を固定し、第 4 肋間腔より左胸部を切開した。さらに 5F の圧力トランスデューサ付きカテーテルを右心室に直接挿入し、その後肺動脈圧測定のため肺動脈まで進めた。心膜を傷つけずに上行大動脈を切開し、心拍出量を測定するための PAX トランジットタイム方式超音波流量測定用プローブを取り付けた。その後閉胸した。気胸のドレナージは、Minerve 人工呼吸器を使用して肺を膨らませて行い、胸腔内から残留空気を完全に除去した。

パラメーターの安定化後、全ての血行動態パラメーターはBIOCAL™収集システムを使用して計測し、データ処理した。血行動態パラメーター及び心電図は、各注入開始後30分間測定し、両群の3回目の注入期間終了後、注入なしで更に30分間測定した。

試験結果の解釈は、動脈血液ガスパラメーター及びSarmaの方法を使用した心拍数補正QT間隔の投与前値に対する割合若しくは変動、又は絶対値で示した試験結果に対して実施した統計解析（odevixibat投与群と対照群の比較）結果に基づいて行った。心拍出量/心拍数の比から算出される1回拍出量の投与前値は、一元配置分散分析（ANOVA）を使用して投与群間比較を行うと、均一ではなかった。しかし、1回拍出量の算出に使用した各測定パラメーター（心拍数及び心拍出量）の投与前値は均一であり、いずれの投与量でも投与開始後の1回拍出量計算値に対する影響は認められなかったため、この状況は結果の解釈にバイアスをもたらさないと考えられた。

溶媒（50 mg/mLのマンニトール注射液）並びに0.001、0.01及び0.1 µmol/kg（0.74、7.41及び74.09 µg/kg）のodevixibatの連続投与により、心血管パラメーター（血行動態パラメーター、PR、QRS、QT間隔、Fridericiaの式又はSarmaの方法を使用した心拍数補正QT間隔及び150~200 bpmでペーシング時のQT間隔）及び動脈血液ガスパラメーターに対して、統計学的に有意な変化は認められなかった。

0.001 µmol/kgのodevixibat投与では、Bazettの式を使用した心拍数補正QT間隔に僅かではあるが統計学的に有意な増加が認められた。また、0.01 µmol/kgのodevixibat投与では、注入開始後12.5~27.5分にPQ間隔の僅かではあるが統計学的に有意な減少が継続して認められた。PQ間隔で認められた変化及びBazettの式を使用した心拍数補正QT間隔で認められた変化に明確な投与量依存性が認められなかったことから、これらはodevixibatの関連する薬理作用に起因しないと判断された。

いずれの投与量でも、odevixibatの投与に起因するT波の形態変化及び不整脈（6誘導心電図及びII誘導心電図）は認められなかった。

以上、麻酔イヌを用いた0.001、0.01及び0.1 µmol/kg（0.74、7.41及び74.09 µg/kg）のodevixibatの静脈内投与では、心血管機能に対する作用は認められなかった。したがって、麻酔イヌを用いた静脈内投与では、心血管パラメーターに対するodevixibatの無影響量は、0.1 µmol/kg（74.09 µg/kg）以上と判断された。

2.6.2.4.8 生理食塩液過負荷ラットを用いた尿量、電解質バランス、糸球体ろ過量に対するodevixibat単回経口投与の作用（[20040181PGR]試験）

生理食塩液過負荷ラットを用いて、尿量、尿電解質バランス、糸球体ろ過量（クレアチニンクリアランス）に対するodevixibatの単回経口投与の作用の可能性を評価した。試験はGLP適用で、20[redacted]年に[redacted]社で実施した。

試験は、雄性Wistarラット（Wistar-Rj: WI［IOPS Han］）（CERJ SA、France）（n = 8/群）（263~308 g）を用い、以下に示す5投与群で構成された。

第1群：溶媒対照（10 µmol/mL炭酸水素ナトリウム緩衝液、pH 9.5）

第2群：試験法の妥当性を示す陽性対照物質（ラベタロール［10 mg/kg］）

第 3 群：1 µmol/kg（0.74 mg/kg）の odevixibat
第 4 群：10 µmol/kg（7.41 mg/kg）の odevixibat
第 5 群：100 µmol/kg（74.09 mg/kg）の odevixibat

試験前日動物には、水のみ与え絶食とし、採尿ケージに個別に収容した。約 16 時間後、尿量を測定し、尿量が平均量の 30%未満の動物は試験から除外した。試験当日、動物に 40 mL/kg の生理食塩液を強制経口投与し、生理食塩液過負荷の 10 分後に、5 mL/kg の容量の odevixibat、溶媒又はラベタロールを単回強制経口投与した。尿量は投与後 2.5 及び 5 時間に測定した。5 時間後、動物は麻酔され、腹部大動脈から血液試料を採取した。尿 pH、尿中及び血漿中のナトリウム、カリウム、塩化物、クレアチニン濃度、並びに尿及び血漿の浸透圧は、生理食塩液過負荷の 5 時間後に採取した試料で測定した。Odevixibat 投与動物及び溶媒投与動物から odevixibat の血漿中濃度測定のために 2 回目の血液試料を採取した。

溶媒投与動物の血漿試料には odevixibat は検出されないことが確認された。Odevixibat は投与量範囲で、投与量に依存した血漿中 odevixibat 濃度の上昇を示した。生理食塩液過負荷ラットの尿量、尿 pH、電解質バランス及び糸球体ろ過量に対して、いずれの投与量でも、odevixibat の経口投与による統計学的に有意な変化は認められなかった。同じ試験条件で、試験法の妥当性を示す陽性対照物質（ラベタロール［10 mg/kg、経口投与］）は、予想された典型的な抗利尿作用、抗ナトリウム利尿作用、抗カリウム利尿作用及び塩化物排泄量の減少を示し、実施した試験法の妥当性が示された。この試験の経口投与での無影響量は、100 µmol/kg（74.09 mg/kg）以上と判断された。

2.6.2.4.9 ラットを用いた odevixibat の単回経口投与後の炭末輸送能の評価（[AA19205]試験）

雄性 Wister ラット（Wistar-Rj: WI［IOPS Han］）の炭末輸送能に対する odevixibat の単回強制経口投与の作用を評価した。試験は GLP 適用で、20[redacted] 年に [redacted]（[redacted]、France）で実施した。

表 2.6.2-3 に試験デザインを示す。

表 2.6.2-3 AA19205 試験デザイン

Group/ Treatment	Designation	Dose Level	Dose Volume (mL/kg)	Concentration	Animal Numbers
A	Vehicle[a]	0 µmol/kg	5	0 µmol/mL	A1 to A10
B	Test item, low dose	1 µmol/kg	5	0.2 µmol/mL	B1 to B10
C	Test item, intermediate dose	10 µmol/kg	5	2 µmol/mL	C1 to C10
D	Test item, high dose	100 µmol/kg	5	20 µmol/mL	D1 to D10
E	Reference item	20 mg/kg	2	10 mg/mL	E1 to E10

a Sodium bicarbonate buffer, oral solution,10 µmol/mL received ready to use

A、B、C 及び D 群のラットには、odevixibat 又は溶媒を経口投与した。

E 群のラットには、参照薬剤（モルヒネ）を皮下投与した。

Odevixibat 若しくは溶媒投与の約 70 分後、又は参照薬剤投与の約 45 分後に、動物に炭末（10%の活性炭を懸濁した 5%アラビアゴム滅菌水）（1 mL/体重 100 g）を経口投与した。

Odevixibat 投与の約 90 分後に採血した。

採血後、動物を安楽死させ、剖検検査を行った。幽門括約筋から回盲接合部までの小腸を摘出した。投与から 20 分間の炭末の輸送距離を測定し小腸の全長に対する炭末の輸送率を算出し、腸管輸送能とした。

Odevixibat 又は溶媒のいずれの投与後にも急性死亡は認められなかった。Odevixibat はいずれの投与量（1、10 又は 100 µmol/kg［0.74、7.41 又は 74.09 mg/kg］）でも、ラットの小腸の全長及び腸管輸送能に対して溶媒投与動物と比較して有意な作用は認められなかった。

モルヒネ（20 mg/kg）の皮下投与では、炭末投与後 20 分間の雄性ラットの腸管輸送に対して溶媒投与動物と比較して顕著な遅延を示した。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

Odevixibat の薬力学的薬物相互作用に関する非臨床試験は実施していない。Odevixibat 及び胆汁酸吸着剤に関する臨床試験は、[A4250-001]の治験総括報告書（CSR）に記載した。

2.6.2.6 考察及び結論

Odevixibat は、IBAT/ASBT の強力かつ選択性の高い阻害剤である。Odevixibat は、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 倍以上低い見かけの親和性を示した。Odevixibat の非臨床薬理試験では、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、ApoE 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、Mdr2 KO マウスモデルを用いた odevixibat の肝臓に対する作用、並びにイヌを用いたコレスチラミン投与後の糞便の排出に対する odevixibat の作用を評価した。

ApoE KO マウスに溶媒又は odevixibat（0.01、0.039、0.156 及び 0.625 µmol/kg［7.409、28.90、115.58 及び 463.08 µg/kg］）をそれぞれ経口投与すると、投与後 24 時間の ^{75}SeHCAT 糞中排泄量によって測定された胆汁酸塩の腸管吸収は、それぞれ 37%、42%、56%、85%及び 91%抑制された。同様に、^{75}SeHCAT の腸管吸収に対する上記の投与量の odevixibat の抑制効果は、それぞれ 8%、30%、76%及び 86%であった。この動物モデルでの抑制効果の ED_{50} 値は 0.073 µmol/kg（54.09 µg/kg）と算出された。^{75}SeHCAT の投与前 0.5、3、6 又は 10 時間に odevixibat（0.625 µmol/kg［463.08 µg/kg］）を投与すると、投与後 24 時間の ^{75}SeHCAT の吸収は、それぞれ 85%、81%、40%又は 28%抑制された。

Odevixibat は、ApoE KO マウスの血漿中のコレステロール濃度を 40%減少した（$p = 0.001$）。この減少は、VLDL（45%~61%減少）及び LDL（7%~24%減少）の減少によるものであった。一方、HDL コレステロール濃度は変化しないか、僅かに増加が認められたが有意ではなかった。Odevixibat の投与により、トリグリセリドの有意な減少は認められず、ALT の血漿中濃度は変化

しなかったが、胆汁酸分泌は増加した（2.3 ± 0.8 μmol/L［溶媒対照］、4.0 ± 3.2 μmol/L［odevixibat］）。

Odevixibat は、Mdr2-/-マウスの肝臓/体重比、並びに肝機能障害及び胆汁うっ滞性の血清マーカーを減少させた。Odevixibat は、ALT 及び ALP の血清中濃度を norUDCA と比較してより顕著に減少した。

Odevixibat（30 mg/kg）はイヌに経口投与後コレスチラミン懸濁液を結腸内投与すると、odevixibat の経口投与後偽薬を結腸内投与と比較して排便回数及び便の粘稠度の明確な正常化傾向を示した。

安全性薬理試験では、odevixibat の投与によるラットの中枢神経系、呼吸系、泌尿器系、腸管輸送に対する作用は認められず、hERG チャネル伝導性やイヌの心血管機能に作用しないことが示された。

目次

略語・略号一覧 2
2.6.3 薬理試験概要表 3
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 3
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 4
2.6.3.3 副次的薬理試験 6
2.6.3.4 安全性薬理試験 7
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 9

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）
^{75}SeHCAT	tauro-23-[^{75}Se]selena-25- homocholic acid	タウロ-23-[^{75}Se]セレナ-25-ホモコール酸
AIB	2-aminoisobutyric acid	2-アミノイソ酪酸
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
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CERB	Centre de Recherches Biologiques	
CNS	central nervous sytem	中枢神経系
ED_{50}	dose required to produce 50% of the response	50%有効量
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-a-go-go-related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
IC_{50}	concentration for 50% inhibition of the effect	50%阻害濃度
LDL	low-density lipoprotein	低密度リポタンパク質
Mdr2	multidrug-resistant 2 protein	多剤耐性タンパク質 2
NA	not applicable	該当せず
norUDCA	norursodeoxycholic acid	ノルウルソデオキシコール酸
VLDL	very low-density lipoprotein	超低密度リポタンパク質

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

OVERVIEW					
TYPE OF STUDY	TEST SYSTEM	METHOD OF ADMINISTRATION	TESTING FACILITY	STUDY NUMBER	LOCATION IN CTD
Primary pharmacodynamics	HEK 293 cells	In vitro	AstraZeneca	25881	4.2.1.1-1
	ApoE knockout mice	Oral	AstraZeneca	24546	4.2.1.1-2
	ApoE/LDL receptor knockout mice	Oral	AstraZeneca	24052-23	4.2.1.1-3
	ApoE knockout mice	Oral	AstraZeneca	24872	4.2.1.1-4
	Mdr2 knockout mice	Feed	[redacted]	ARR4250000117	4.2.1.1-5
	Beagle dog	Oral	[redacted]	74519	4.2.1.1-6
Secondary pharmacodynamics	Seventeen pharmacological receptors/enzyme assays, protein serine/threonine kinase	In vitro	AstraZeneca	25882	4.2.1.2-1
Safety pharmacology	HEK cells	In vitro	AstraZeneca	0062SZ	4.2.1.3-1
	Rat	Oral	[redacted]	20040102PGR[a]	4.2.1.3-2
	Rat	Oral	[redacted]	20040103PGR[a]	4.2.1.3-3
	Rat	Oral	[redacted]	20040104PGR[a]	4.2.1.3-4
	Rat	Oral	[redacted]	20040105PCR[a]	4.2.1.3-5
	Rat	Oral	[redacted]	20040106PCR[a]	4.2.1.3-6
	Beagle dog	Intravenous	[redacted]	20040107PCC[a]	4.2.1.3-7
	Rat	Oral	[redacted]	20040181PGR[a]	4.2.1.3-8
	Rat	Oral	[redacted]	AA19205[a]	4.2.1.3-9
Pharmacodynamic drug interactions	NA	NA	NA	NA	

ApoE: apolipoprotein E; CERB: Centre de Recherches Biologiques; HEK: human embryonic kidney; Mdr2: multidrug-resistant 2 protein; NA: not applicable; GLP: Good Laboratory Practice

a GLP-compliant study

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

Overview				**Test Article: Odevixibat**		
Type of Study	**Species/Strain**	**Method of Admin.**	**Doses**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study No.**
In vitro potency and selectivity	HEK 293 cells	In vitro		NA	Highly specific for the ileal (apical) bile acid transporters with IC_{50} = 0.13, 0.12, and 1.4 nmol/L for the human, mouse, and canine transporters, respectively, whereas the corresponding value for the human liver (basolateral) sodium/bile acid co-transporter was found to be 93 nmol/L (~700-fold higher). Apparent K_m-value for the natural substrate, glycocholate, is around 10 µmol/L for all the apical sodium/bile acid transporters while it is slightly higher for the human basolateral transporter (~20 µmol/L). Apparent K_m-value for sodium stimulated AIB-uptake in the HEK 293 cells is ~280 µmol/L.	25881
^{75}SeHCAT (Tauro-23-[^{75}Se]selena-25-homocholic acid) intestinal absorption	ApoE knockout mice	Oral	7.409, 28.90, 115.58, 463.08 µg/kg	Female, 3/group	^{75}SeHCAT faecal excretion during the 24-hour period was 37%, 91%, 85%, 56%, and 42% in mice given vehicle or odevixibat at doses of 463.08, 115.58, 28.90, or 7.409 µg/kg, respectively. Inhibition of odevixibat by the doses mentioned above on intestinal ^{75}SeHCAT absorption was 86%, 76%, 30%, and 8%, respectively. The ED_{50} of the inhibitory effect was estimated to be 54.09 µg/kg.	24546
Effects on lipids	ApoE/LDL receptor knockout mice	Oral	0, 463.08 µg/kg	Female, 7/group	Plasma cholesterol reduced by 40% due to VLDL (45%-61% reduction) and LDL (7%-24% reduction) decreases while HDL cholesterol levels were unaffected. No changes in ALT; bile acid secretion increased in all treated groups (2.3 ± 0.8 [vehicle], 4.0 ± 3.2 [odevixibat], a maximum of 4.1 ± 1.3 µmol/L [AR-H073582]).	24052-23

Overview				**Test Article: Odevixibat**		
Duration of inhibition of bile salt absorption	ApoE knockout mice	Oral	0, 463.08 µg/kg	Female, 3-4/group	Inhibition of absorption of intestinal bile salts was approximately 81% up to 3 hours and 28% at 10 hours after odevixibat administration.	24872
Impact of bile acid depletion on the liver in a mouse model of cholestasis	Mdr2 knockout mice	Feed	0, 0.03% (w/w) for 4 weeks	Male, 5/group	No mortality was seen. Moderate decreased liver/body weight ratios were seen when compared to vehicle or norUDCA positive controls. Decreased ALT and AST compared to controls; no effects on serum bile acids or bilirubin.	ARR4250000117
Faecal evaluation after cholestyramine administration	Beagle dog	Oral	30 mg/kg	Male, n = 4	Trend toward normalisation of odevixibat induced increase instances/number of defecations and faecal consistency following rectal cholestyramine administration.	74519

^{75}SeHCAT: tauro-23-[^{75}Se]selena-25- homocholic acid; AIB: 2-aminoisobutyric acid; ALT: alanine aminotransferase; ApoE: apolipoprotein E; AST: aspartate aminotransferase; ED_{50}: dose required to produce 50% of the response; HDL: high-density lipoprotein; HEK: human embryonic kidney; IC_{50}: concentration for 50% inhibition of the effect; LDL: low-density lipoprotein; Mdr2: multidrug-resistant 2 protein; NA: not applicable; norUDCA: norursodeoxycholic acid; VLDL: very low-density lipoprotein

2.6.3.3　副次的薬理試験

Overview				**Test Article: Odevixibat**		
Type of Study	**Species/Strain**	**Method of Admin.**	**Doses/concentration**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Screen against 17 pharmacological receptors and protein serine/enzyme assays/threonine kinase	In vitro	In vitro	74.09 to 7409 μg/L	NA	No significant effects (> 50% inhibition) against any enzyme or receptor screened	25882

NA: not applicable

2.6.3.4 安全性薬理試験

Overview				**Test Article: Odevixibat**			
Organ Systems Evaluated	**Species/ Strain**	**Method of Admin.**	**Doses/ Concentrations**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**GLP Compliance**	**Study Number**
hERG channel inhibition	HEK cells	In vitro	10^{-6} mol/L	NA	No relevant effects on hERG channel activity	No	0062SZ
CNS: spontaneous locomotor function	Wistar rat	Oral	0, 0.741, 7.41, 74.09 mg/kg	Male, 8/group	No effects on locomotor function through 30 hours post-dosing at any dose	Yes	20040102PGR
CNS: rota-rod test	Wistar rat	Oral	0, 0.741, 7.41, 74.09 mg/kg	Male, 10/group	No effects at any dose	Yes	20040103PGR
CNS: Irwin test Effect on body temperature	Wistar rat	Oral	0, 0.741, 7.41, 74.09 mg/kg	Male, 8/group	No effects at any dose	Yes	20040104PGR
Cardiovascular: heart rate and blood pressure	Wistar rat	Oral	0, 0.741, 7.41, 74.09 mg/kg	Male, 6/group	No effects at any dose	Yes	20040105PCR
Respiration	Wistar rat	Oral	0, 0.741, 7.41, 74.09 mg/kg	Male, 8/group	No effects at any dose	Yes	20040106PCR
Cardiovascular: haemodynamic effects	Beagle dog	Intravenous	0, 0.741, 7.41, or 74.09 µg/kg	Male and female; 3/sex in ascending-dose design	No effects on any cardiovascular parameter at any dose tested	Yes	20040107PCC
Renal	Wistar rat	Oral	0, 0.741, 7.41, 74.09 mg/kg	Male; 8/group	No effects on urine output, urinary pH, electrolyte balance, and glomerular filtration rate at any dose tested	Yes	20040181PGR
Gastrointestinal: total intestinal	Wistar rat	Oral	0, 0.741, 7.41,	Male, 10/group	No effects on	Yes	AA19205

Overview				**Test Article: Odevixibat**			
transit			74.09 mg/kg		intestinal tract length or charcoal transit time at any dose		

CNS: central nervous system; GLP: Good Laboratory Practice; HEK: human embryonic kidney; hERG: human ether-a-go-go-related gene; NA: not applicable

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

Odevixibat の薬力学的薬物相互作用に関する非臨床試験は実施していない。