目次

略語・略号一覧 4
2.6.4 薬物動態試験の概要文 6
2.6.4.1 まとめ 6
2.6.4.1.1 試験の概略 8
2.6.4.2 分析法 9
2.6.4.2.1 Odevixibat の安定同位体及び放射性標識 9
2.6.4.2.2 血漿中 odevixibat 濃度測定法（バリデーション未実施の方法） 9
2.6.4.2.3 血漿中 odevixibat 濃度測定法（バリデーション済の方法） 10
2.6.4.2.4 血漿中 odevixibat の保存安定性 10
2.6.4.2.5 定量的全身オートラジオグラフィーによる組織内放射能測定 11
2.6.4.2.6 ラット排泄試験での放射能測定 11
2.6.4.2.7 生体試料中 odevixibat 濃度測定の特性 11
2.6.4.3 吸収 12
2.6.4.3.1 吸収（吸収量及び吸収速度、in vitro 試験） 12
2.6.4.3.1.1 細胞膜透過性、溶解度及び生物薬剤学分類（BCS） 12
2.6.4.3.2 マウス薬物動態 13
2.6.4.3.2.1 マウス単回投与後の薬物動態試験 13
2.6.4.3.2.2 マウス反復投与後の薬物動態試験 13
2.6.4.3.3 ラット薬物動態 14
2.6.4.3.3.1 ラット単回投与後の薬物動態試験 14
2.6.4.3.3.2 ラット反復投与後の薬物動態試験 15
2.6.4.3.4 イヌ薬物動態 17
2.6.4.3.4.1 イヌ単回投与後の薬物動態試験 17
2.6.4.3.4.2 イヌ反復投与後の薬物動態試験 17
2.6.4.3.5 マーモセット薬物動態 19
2.6.4.3.5.1 マーモセット単回投与後の薬物動態試験 19
2.6.4.3.5.2 マーモセット反復投与後の薬物動態試験 20
2.6.4.3.6 生物学的同等性及びバイオアベイラビリティー 20
2.6.4.4 分布 21
2.6.4.4.1 血漿タンパク結合率 21
2.6.4.4.1.1 AZD8294–AZD8294 のラット、イヌ、マウス、マーモセット、ウサギ及びヒト in vitro 血漿タンパク結合率（[178257]） 21
2.6.4.4.2 血漿タンパク結合率及び血球分配率（[XS-1439]） 21
2.6.4.4.3 組織内分布 22
2.6.4.4.3.1 ラットの定量的全身オートラジオグラフィー 22
2.6.4.5 代謝 24
2.6.4.5.1 In vitro 代謝 24

2.6.4.5.1.1 A4250–ラット、マウス、イヌ及びヒトの新たに単離した肝細胞による in vitro 代謝（[ALB/05]） 24
2.6.4.5.2 In vivo 代謝 25
2.6.4.5.2.1 健康男性被験者における[^{14}C]A4250 の非盲検、単回投与及び単期試験でのマスバランス、代謝プロファイル、代謝物同定に関する試験（[A4250-007]）［代謝プロファイルの検討及び代謝物の同定；([ALB/08])］ 25
2.6.4.6 排泄 26
2.6.4.6.1 ラット排泄 26
2.6.4.6.1.1 ラット（[ALB/06]）及びヒトでの[^{14}C]A4250 の排泄試験 26
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 27
2.6.4.7.1 CYP 阻害 27
2.6.4.7.1.1 ヒト肝ミクロソームの CYP 酵素に対する A4250 の in vitro 阻害作用の評価（[XT165057]） 27
2.6.4.7.2 CYP 誘導 28
2.6.4.7.2.1 培養ヒト肝細胞の CYP 発現系に対する A4250 の誘導作用に関する in vitro 評価（[XT163049]） 28
2.6.4.7.3 トランスポーター 28
2.6.4.7.3.1 A4250 のヒト ABC 及び SLC トランスポーターに対する阻害作用及び基質に関する in vitro 評価試験（[XT168064]） 29
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 31
2.6.4.8.1 安全性薬理学試験における曝露量 31
2.6.4.8.2 生殖発生毒性試験での曝露量 31
2.6.4.9 考察及び結論 32
2.6.4.10 図表 34
2.6.4.11 参考文献 34

表目次

表 2.6.4-1 薬物動態試験、薬物代謝試験及び生体試料中薬物濃度分析法バリデーション試験の一覧表 8
表 2.6.4-2 血漿中 odevixibat 濃度測定に関するバリデーション特性のまとめ 11
表 2.6.4-3 P-gp 基質の評価–MDCKII-P-gp 細胞における odevixibat の双方向膜透過性、並びに odevixibat の回収及び非特異的結合により補正した受動的な見かけの膜透過性 13
表 2.6.4-4 Crl:CD-1 マウスに odevixibat の 10、100 及び 300 mg/kg/日を経口投与後の 1 及び 88 日目の TK パラメーター 14
表 2.6.4-5 雌雄ラットに odevixibat の 10、100 及び 300 mg/kg を経口投与後の 1、89 及び 177 日目の TK パラメーター 17

表 2.6.4-6 ビーグル犬に odevixibat の 3、30 及び 150 mg/kg/日を経口投与後の 1 日目、13 及び 39 週目の TK パラメーター 18
表 2.6.4-7 雌雄マーモセットに静脈内投与及び経口投与後の PK パラメーター（平均血漿中 odevixibat 濃度に基づく） 19
表 2.6.4-8 マーモセットに odevixibat の 350 µmol/kg/日（約 259 mg/kg/日）を経口投与後の 1 及び 7 日目の TK パラメーター（幾何平均値及び範囲） 20
表 2.6.4-9 Odevixibat のマウス、ラット、ウサギ、イヌ、マーモセット及びヒトの in vitro 血漿タンパク結合率（平均値、超遠心法） 22
表 2.6.4-10 Odevixibat のマウス、ラット、ウサギ、イヌ、マーモセット及びヒトの in vitro 血球分配率（平均値） 22
表 2.6.4-11 雄白色ラットに[^{14}C]odevixibat を経口投与後の組織内放射能 23
表 2.6.4-12 新たに単離した肝細胞による odevixibat の in vitro 代謝 25
表 2.6.4-13 雄ラットに[^{14}C]odevixibat の 4 mg/kg を単回経口投与後の 0～120 時間の平均放射能排泄率（投与量に対する割合） 26
表 2.6.4-14 ヒト肝ミクロソームの CYP 酵素に対する odevixibat の in vitro 阻害作用 28
表 2.6.4-15 排出及び取り込みトランスポーターに対する odevixibat の in vitro 阻害作用 30
表 2.6.4-16 P-gp 基質の評価–MDCKII-P-gp 細胞における odevixibat の双方向膜透過性 31
表 2.6.4-17 BCRP 基質の評価–MDCKII-BCRP 細胞における odevixibat の双方向膜透過性 31

図目次

図 2.6.4-1 Odevixibat 及び AZ11639816（内部標準）の化学構造 9
図 2.6.4-2 ヒト糞中 odevixibat の[^{14}C]ラジオクロマトグラム（被験者番号 003、0～48 時間） 26

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）
ABC	ATP binding cassette	ATP 結合カセット
AP-BL	apical to basolateral	頂端膜側から基底膜側
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	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
BL-AP	basolateral to apical	基底膜側から頂端膜側
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BCS	biopharmaceutical classification system	生物薬剤学分類
BLQ	below the limit of quantification	定量限界未満
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	observed maximum concentration	最高濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CP	cellulose propionate	プロピオン酸セルロース
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid	EDTA
F	bioavailability	バイオアベイラビリティー
GD	gestation day	妊娠日齢
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
HEK	human embryonic kidney (cells)	ヒト胎児腎（細胞）
HPLC	high-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
h	hour(s)	時間
IBAT	ileal bile acid transporter (also known as apical sodium-dependent bile acid transporter)	回腸胆汁酸トランスポーター（頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体として知られている）
IC_{50}	concentration for 50% inhibition of the effect	50%阻害濃度
K_2EDTA	potassium salt of ethylenediaminetetraacetic acid	K_2EDTA
K_I	inhibitory constant	最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度
K_i	dissociation constant	阻害定数
k_{inact}	inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
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
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LOD	limit of detection	検出限界
LSC	liquid scintillation counting	液体シンチレーションカウンター
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒性化合物排出タンパク質

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）
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-BCRP	Madin Darby canine kidney II cells overexpressing breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質を過剰発現させた Madin Darby canine kidney II 細胞
MDCKII-P-gp	Madin Darby canine kidney II cells overexpressing human P-glycoprotein	ヒト P 糖タンパク質を過剰発現させた Madin Darby canine kidney II 細胞
min	minute(s)	分
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NA	not applicable	該当せず
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸還元型
ND	not determined	測定せず
NR	no result calculable	結果を算出せず
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
P_{app}	apparent permeability	見かけの膜透過性
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
QWBA	quantitative whole-body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
RPE	retinal pigment epithelium	網膜色素上皮
s	second(s)	秒
SLC	solute carrier	solute carrier
StdDev	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	消失半減期
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
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

Odevixibat は、回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）に対して局所的な阻害作用を有する薬物である。IBAT は、回腸末端で最も高度に発現しており、腸細胞の頂端刷子縁膜で確認されている（Shneider 2001）。非臨床試験において、動物モデルに薬効量の odevixibat を投与した際に曝露は確認されないことから、毒性試験で使用した主要な動物種に高用量の odevixibat を投与後の曝露量を評価した。

Odevixibat の薬物動態（PK）及び薬物代謝については、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 試験で評価した。これらの試験で使用した動物種及び系統は、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 PK 試験では、in vitro 血漿タンパク結合率、動物種及びヒトでの代謝、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についても評価した。

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、ラット（100～1000 mg/kg/日の用量範囲）及びウサギ（10～100 mg/kg/日の用量範囲）の胚・胎児発生に関する試験で評価した。これらの TK 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ピボタルな毒性試験であった。

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。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、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（CL）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（F）は 0.9%と低かった。

Odevixibat の in vitro 血漿タンパク結合率は、濃度非依存的であり、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。

QWBA 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 を単回経口投与後に評価した。単回静脈内投与後の放射能は中枢神経系（CNS）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（GI）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。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、血液中放射能は検出限界（LOD）を下回った。

[^{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 試験で評価した。ヒトでは、3 mg を単回経口投与後の in vivo 代謝試験の結果が得られている。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。

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排泄率は 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。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%、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後約 72 時間までにほぼ終了した。

In vitro 試験により odevixibat の速度論的パラメーター（メカニズムに基づく最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度［K_I］値及び最大不活性化速度定数［k_{inact} 値］）を検討した結果、odevixibat は CYP3A4 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 を一過性に阻害することから、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（9.6 mg の用量での $I_{max\ gut}$ = 38400 ng/mL; $R_{1,\ gut}$ >> 11）。これらのことから、odevixibat が CYP3A4/5 を阻害する薬物（perpetrator）としての可能性を評価するために、腸管での CYP3A4/5 のプローブ基質であるミダゾラム（経口）を使用した薬物相互作用（DDI）に関する臨床試験を実施した（[A4250-013]）。

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 CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 酵素を誘導する可能性は低いと考えられた。

ヒト P 糖タンパク質（P-gp）を過剰発現させた Madin Darby canine kidney II（MDCKII-P-gp）細胞において、odevixibat は基底膜側から頂端膜側（BL-AP）及び頂端膜側から基底膜側（AP-BL）の正味の排出比が 9.15 であったことから、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（[A4250-013]）。

一連の odevixibat の非臨床試験で対照群の動物から採取した血液サンプルを LC-MS/MS 法で測定した結果、薬物濃度が予想されなかったサンプルで低濃度の odevixibat が検出された。この薬物濃度は、サンプルの採取又は処理中に発生した未知の発生源からのコンタミネーションを示すものと考えられ、動物への odevixibat の誤投与ではないことが確認されている。

2.6.4.1.1 試験の概略

PK、薬物代謝及び生体試料中薬物濃度分析法に関する試験の一覧を示す。なお、odevixibat は一部の試験で A4250 又は AZD8294 と記載している。

表 2.6.4-1 薬物動態試験、薬物代謝試験及び生体試料中薬物濃度分析法バリデーション試験の一覧表

Type of Study	Study No.	Study Title	GLP
Absorption	[TEA0013]	A4250: Oral (Gavage) 13 Week Dose Range-Finding Study in the Mouse with Toxicokinetic Sampling	Yes
	[TEA0001]	26 Week Oral (Gavage) Toxicity Study in the Rat	Yes
	[8348308]	A4250: 39 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Dog Followed by a 4 Week Recovery Period	Yes
	[D8294 KPP001]	AZD8294: Pharmacokinetic Study in Marmoset	No
	[0011DT]	AZD8294: Tolerability and 7-Day Oral Toxicity Study in the Marmosets	Yes
Distribution	[178257]	AZD8294: In Vitro Binding of AZD8294 to the Plasma Proteins of Rat, Dog, Mouse, Marmoset, Rabbit, and Man	No
	[XS-1439]	In vitro assessment of plasma protein binding and red blood cell partitioning of A4250	No
	[0667PR]	[^{14}C]AZD8294: Quantitative Whole-Body Autoradiography Study on Distribution of Radioactivity in Rats after Single Intravenous or Oral Administration	No
Metabolism	[ALB/05]	A4250: Metabolism by Freshly Isolated Rat, Mouse, Dog, and Human Hepatocytes	No
	[ALB/08]	An Open Label, Single-Dose, Single Period Study Designed to Assess the Mass Balance Recovery, Metabolite Profile and Metabolite Identification of [^{14}C]A4250 in Healthy Male Subjects (Metabolite Profiling and Identification Phase)	No
Excretion	[ALB/06]	[^{14}C]A4250 Preclinical Enabling Studies for Clinical Metabolism Programme	No
Drug Interaction	[XT165057]	In Vitro Evaluation of A4250 as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes	No
	[XT168064]	In Vitro Evaluation of A4250 as an Inhibitor and a Substrate of Human ABC and SLC Transporters	No
	[XT163049]	In Vitro Evaluation of A4250 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	No
Validation	[BA-404-01]	Analytical Method for Determination of AZD8294 in Animal and Human Plasma by LC-MS/MS	No
	[TEA0011]	Partial Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of A4250 in Mouse Plasma	No
	[TEA0004]	Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of A4250 in Rat Plasma	No
	[511889]	Validation of an LC-MS/MS Procedure for the Quantification of A4250 in EDTA Rat Plasma	No
	[511892]	Validation of an LC-MS/MS Procedure for the Quantification of A4250 in EDTA Rabbit Plasma	No
	[8221317]	Validation of a Method for the Determination of A4250 in Dog Plasma by HPLC with MS/MS Detection	No
	[TEA0005]	Partial Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of A4250 in Dog Plasma	No

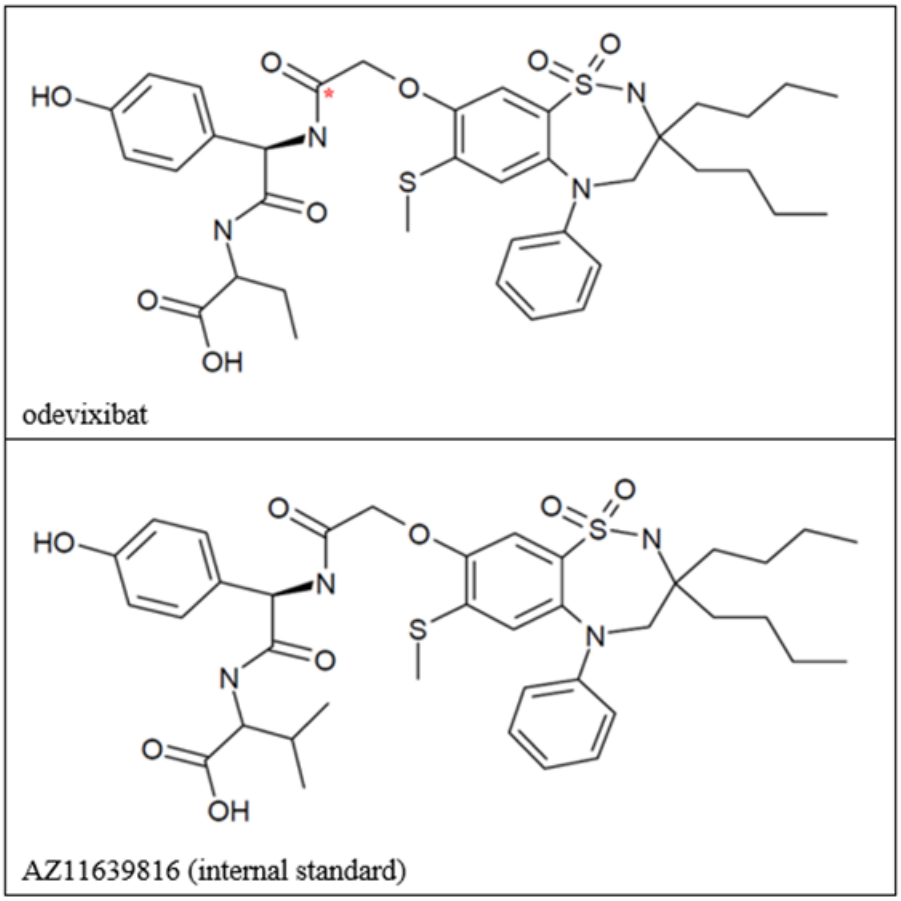
ABC: ATP binding cassette; EDTA: ethylenediaminetetraacetic acid; GLP: Good Laboratory Practices; HPLC: high-performance liquid chromatography; LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry; MS/MS: tandem mass spectrometry; SLC: solute carrier

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　Odevixibat の安定同位体及び放射性標識

吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）試験では、放射性標識体である[^{14}C]odevixibat の遊離酸を標識合成した。なお、標識位置は代謝的に安定であるカルボニル炭素を選択した。[^{14}C]odevixibat の放射化学的純度は 98%超であり、静脈内及び経口投与する odevixibat の化学的純度は HPLC 法で 97%超であった（[0667PR]、[ALB/06]及び[A4250-007]）。

図 2.6.4-1　Odevixibat 及び AZ11639816（内部標準）の化学構造



*Denotes the site of [^{14}C] label

AZ11639816（AR-H073584）は、odevixibat の類似体であり、生体試料中薬物濃度分析法での内部標準として使用することを目的として合成した。AZ11639816 は、odevixibat のブタン酸基が 3-メチルブタン酸基に置換されており、odevixibat の分子量よりも 14 質量単位大きい（[BA-404-01]）。

2.6.4.2.2　血漿中 odevixibat 濃度測定法（バリデーション未実施の方法）

一部の GLP 適用試験及び GLP 非適用試験での血漿中 odevixibat 濃度は、バリデーション未実施の方法で測定した。マウス及びラットの単回経口投与毒性試験（[0153LM]及び[0662LR]）では LC-MS/MS 法で測定した。ラットの 1 箇月間経口投与毒性試験での血漿中 odevixibat 濃度は上

記の試験と同様の方法で測定した（[0664AR]）。3 試験での定量下限（LLOQ）は 4 nmol/L（約 3 ng/mL）、検量線範囲は 4～2400 nmol/L（約 3～1800 ng/mL）であった。マーモセットの単回静脈内及び経口投与後の PK 試験、及び 7 日間経口投与毒性試験（[D8294 KPP001]及び[0011DT]）での血漿中 odevixibat 濃度は LC-MS/MS 法で測定した。これらの PK 試験及び毒性試験での LLOQ は、それぞれ 1 及び 2 nmol/L（0.741 及び 1.48 ng/mL）であった。また、これらの試験での血漿中 odevixibat の安定性については評価しなかった。

2.6.4.2.3 血漿中 odevixibat 濃度測定法（バリデーション済の方法）

マウス、ラット及びイヌ血漿中 odevixibat 濃度は、[redacted] で確立したバリデーション済の方法（[TEA0011]、[TEA0004]及び[TEA0005]）を使用して LC-MS/MS 法で測定した。また、検量線範囲を超えると予想された濃度のサンプルは検量線範囲内の濃度となるように最大 50 倍希釈した。

ラット及びウサギ血漿中 odevixibat 濃度は、[redacted] で確立したバリデーション済の方法（[511889]及び[511892]）を使用して LC-MS/MS 法で測定した。また、検量線範囲を超えると予想された濃度のサンプルは検量線範囲内の濃度となるように最大 10 倍希釈した。

イヌ血漿中 odevixibat 濃度は [redacted] で確立したバリデーション済の LC-MS/MS 法で測定した（[8221317]）。また、検量線範囲を超えると予想された濃度のサンプルは検量線範囲内の濃度となるように最大 10 倍希釈した。

毒性試験での血漿中 odevixibat 濃度は、CD-1 マウスの 13 週間経口毒性試験（[TEA0013]）、ラットの 26 週間経口毒性試験（[TEA0001]）及びイヌ（カプセル剤）の 13 週間経口毒性試験（[TEA0002]）で測定した。血漿中 odevixibat 濃度の LLOQ は 0.5 ng/mL、検量線範囲は 0.5～200 ng/mL であり、アッセイの再現性は採取したマウス、ラット及びイヌのサンプルでは検討しなかった。

ラットの経口投与毒性試験の胚・胎児発生に関する試験（[AB21161]）で血漿中 odevixibat 濃度を測定した。血漿中 odevixibat 濃度の LLOQ は 0.5 ng/mL、検量線範囲は 0.5～2500 ng/mL であり、アッセイの再現性は採取したラットのサンプルで確認した。

ウサギの経口投与毒性試験の胚・胎児発生に関する試験（[AB21159]）で血漿中 odevixibat 濃度を測定した。血漿中 odevixibat 濃度の LLOQ は 0.1 ng/mL、検量線範囲は 0.1～500 ng/mL であり、アッセイの再現性は採取したウサギのサンプルで確認した。

イヌの 7 及び 14 日目、及び 39 週間経口毒性試験（[8220870]、[8220869]及び[8348308]）で血漿中 odevixibat 濃度を測定した。血漿中 odevixibat 濃度の LLOQ は 1 nmol/L（0.741 ng/mL）、検量線範囲は 1～2000 nmol/L（0.741～1480 ng/mL）であり、アッセイの再現性は採取したイヌのサンプルで確認した。

2.6.4.2.4 血漿中 odevixibat の保存安定性

マウス、ラット、ウサギ及びイヌの血漿中 odevixibat の安定性の結果を示す。GLP に準拠して実施した全ての毒性試験及びラット胚・胎児発生に関する試験でのサンプルを保存期間内に分析した。

表 2.6.4-2　血漿中 odevixibat 濃度測定に関するバリデーション特性のまとめ

Validation report[a]	Species	Anti-coagulant	Calibration range[b] (ng/mL)	%CV[c]	Established storage stability
[TEA0011][d]	Mouse	Heparin	0.5～200	ND	37 days (-20°C)
[511889]	Rat	K_2EDTA	0.5～2500	4～10	61 days (-75°C)
[TEA0004]	Rat	Heparin	0.5～200	3.5～7.6	37 days (-20°C)
[511892]	Rabbit	K_2EDTA	0.1～500	5～10	58 days (-75°C)
[8221317]	Dog	Heparin	0.741～1480[e] (1～2000 nmol/L)	2.9～6.4	1219 days (-20°C and -70°C)
[TEA0005][d]	Dog	Heparin	0.5～200	ND	30 days (-20°C)

CV: coefficient of variation; K_2EDTA: potassium salt of ethylenediaminetetraacetic acid; ND: not determined

a Validation reports and bioanalytical method used for samples from non-GLP and GLP toxicology studies are located in [2.6.5].

b Dilution integrity at least 20-fold; except in 3 reports, [511889], [511892] and [8221317], which established a 10-fold dilution.

c Range of between-batch precisions observed for bioanalytical methods listed in validation reports.

d One-day validation (no between-batch %CV available).

e Determined values = original value × 740.93 ÷ 1000 mL/L, where 740.93 = molecular weight of odevixibat.

2.6.4.2.5　定量的全身オートラジオグラフィーによる組織内放射能測定

ラットを麻酔下で安楽致死後にアセトン／ドライアイス中に浸漬した。冷凍後に全身切片を作製し、オートラジオグラフィー法で評価した。組織内放射能は、クライオスタット（Leica CM3600）で切片を作製し、全身オートラジオグラムを用いて定量した。蛍光イメージングシステムの校正には 0.06～15.27 kBq/g（0.03～7.64 nmol/g に相当）の標準線源を使用した。LOD はイメージングプレートでのバックグラウンド値の 2 倍とした（[0667PR]）。

2.6.4.2.6　ラット排泄試験での放射能測定

ケージ洗液及び尿サンプルは振盪混和し、重複秤量試料を液体シンチレーションカウンター（LSC）法で放射能測定した。糞試料に水を加えホモジネート後のサンプルを duplicate で秤量し、燃焼法で処理後のサンプル中放射能を LSC 法で計測した。また、各ラットの屠体からサンプルを採取し、水：メタノール：Triton X-405（6:3:1、v:v:v）中の 2M-水酸化ナトリウム水溶液で可溶化し、秤量後のサンプル中放射能を LSC 法で計測した。なお、サンプルの秤量は duplicate で行った（[ALB/06]）。

2.6.4.2.7　生体試料中 odevixibat 濃度測定の特性

Odevixibat を使用した多くの非臨床試験で対照群の動物サンプルをランダムに LC-MS/MS 法で測定した結果、薬物濃度が予想されなかったサンプルで低濃度の odevixibat が検出された。個別の試験結果については、[2.6.6]に記載した。In vitro 試験では、様々な実験器具に odevixibat が非選択的に 50%以上結合した（[XS-1439]及び[XT168064]）が、この結合は odevixibat の化学的な

特性に起因するものと考えられた。実験室で報告されたクロスコンタミネーションは、試験計画書において日常的な実験手法でコンタミネーションを最小限に抑えるように予防措置を講じた in vivo 毒性試験（少なくとも 1 試験）のサンプル中濃度測定の際には最小限に抑えられた（[0804KR]）。コンタミネーションの予防措置としては、試験動物と対照群の投与及びサンプリングなどを別々に行うこと（部屋、場所、保存袋及び手袋の交換）が含まれた。予防措置を講じなかった試験では、対照群のサンプル中に少数ではあるものの、低濃度の odevixibat が検出された。これらの試験施設では、対照群に odevixibat の誤投与は行っていないことを確認している。このため、対照群での薬物濃度はサンプルの採取又は処理中に発生した未知の発生源からのコンタミネーションを示すものと考えられた。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 吸収（吸収量及び吸収速度、in vitro 試験）

2.6.4.3.1.1 細胞膜透過性、溶解度及び生物薬剤学分類（BCS）

Odevixibat の細胞膜透過性（[XT168064]）

Odevixibat の細胞膜透過性は MDCKII-P-gp 細胞を用いた in vitro 試験で評価した。Odevixibat の回収率を阻害薬であるバルスポダール（10 μmol/L）の非存在下及び存在下で評価した結果、AP-BL 及び BL-AP はいずれも低かった（45%未満）。MDCKII-P-gp 細胞のトランスウェルプレート又は細胞タンパク質に P-gp 阻害薬の存在下で odevixibat を添加後の受動的な見かけの膜透過性（P_{app}）を検討した。その結果、未補正値の平均値は 0.136×10^{-6} cm/s、非特異的結合の補正値は 0.417×10^{-6} cm/s であった。これらの値は、odevixibat が低膜透過性の薬物であることと一致した。

表 2.6.4-3 P-gp 基質の評価-MDCKII-P-gp 細胞における odevixibat の双方向膜透過性、並びに odevixibat の回収及び非特異的結合により補正した受動的な見かけの膜透過性

Substrate	Substrate concentration (μmol/L)	MDCKII-P-gp cells		
		P_{app} (1×10^{-6} cm/s)		Efflux ratio
		AP-BL	BL-AP	
Odevixibat	5	0.127 ± 0.016	1.16 ± 0.18	9.15
	Odevixibat recovery	27.5%	44.8%	NA
	5 (+10 μmol/L Valspodar)	0.136 ± 0.013	0.418 ± 0.094	3.07
	Odevixibat recovery	32.6%	42.3%	NA
		Corrected for nonspecific binding		
	5	0.463 ± 0.057	2.60 ± 0.40	5.61
	5 (+10 μmol/L Valspodar)	0.417 ± 0.040	0.989 ± 0.223	2.37

NA: not applicable; P_{app}: apparent permeability

Odevixibat の溶解度

Odevixibat の水性緩衝液（pH 1～8）中での溶解度を測定した結果、odevixibat は pH 1～4 の水性緩衝液に不溶であり、pH 5～8 での溶解度は 0.010 mg/mL 以下であった（[3.2.S.1.3]）。これらのことから、odevixibat は pH 1～8 の水性緩衝液に不溶であると考えられた。

生物薬剤学分類

Odevixibat の臨床最大用量は単回経口投与で 7 mg であり、必要な溶解度は 0.028 mg/mL（7 mg/250 mL 水性溶媒）を超えていた。細胞膜透過性及び溶解度の結果から、正式な分類ではないものの、odevixibat の BCS は Class 4（低膜透過性及び低溶解性）であると考えられた。

2.6.4.3.2 マウス薬物動態

2.6.4.3.2.1 マウス単回投与後の薬物動態試験

マウスに odevixibat を単回投与後の PK パラメーターは正式には評価していない。しかしながら、毒性試験において、雄 CD-1 マウスに odevixibat を単回経口投与後の血漿中 odevixibat 濃度を測定した（[0153LM]）。毒性試験でのマウス血漿中 odevixibat 濃度は[2.6.6]に記載した。

2.6.4.3.2.1.1 AZD8294：雄マウスでの単回経口投与毒性試験（[0153LM]）

雄マウス（各時点 3 匹）に 2699 μmol/kg（約 2000 mg/kg）を経口投与後 1 及び 2 時間に血漿中 odevixibat 濃度を測定した結果、投与後 1 時間では 345～2100 nmol/L（約 256～1560 ng/mL）、投与後 2 時間では 188～490 nmol/L（約 139～363 ng/mL）であった。これらの値は、マウス 13 週間毒性試験での 300 mg/kg/日群（最高用量）の値（[TEA0013]）と同程度であった。

2.6.4.3.2.2 マウス反復投与後の薬物動態試験

CD-1 マウスに odevixibat を反復投与後の TK を 14 日間～13 週間毒性試験で評価した。毒性試験での TK パラメーターは[2.6.6]に記載した。14 日間毒性試験（[TEA0012]）での odevixibat の TK は、100、300、750 及び 1500 mg/kg/日の経口投与後に評価した（GLP 非適用試験）。その結

果、曝露量は用量増加に比例的ではない増加を示し、300 mg/kg/日以上を投与後の曝露量に明らかな増加はみられなかった。マウス 13 週間毒性試験（[TEA0013]）の TK 結果を以下に示す。

2.6.4.3.2.2.1 A4250：マウス 13 週間経口投与用量設定試験での TK（[TEA0013]）

Crl:CD-1 マウスに odevixibat（20% v/v プロピレングリコール懸濁液）の 10、100 及び 300 mg/kg/日（18 匹/性別/群）及び溶媒（6 匹/性別/群）を 13 週間経口投与後の TK を評価した（GLP 適用試験）。TK パラメーターは投与 1 及び 88 日目の投与後約 1、2、4、6、8 及び 24 時間に採取した血液（血漿）サンプルから得られたデータの平均値として示した。血漿中 odevixibat 濃度はバリデーション済みの LC-MS/MS 法で定量した。

結果

マウスに経口投与後の血漿中 odevixibat の投与後 0 時間から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）に性差はみられなかった。血漿中 odevixibat 濃度は 1 及び 88 日目の 100 又は 300 mg/kg/日群の全ての動物で投与後 24 時間まで LLOQ を超える濃度を示した。10 mg/kg/日群では、通常、投与後 8 時間まで曝露が確認され、投与 1 日目の雌雄 1 匹の動物では最長 24 時間の曝露が確認された。曝露量は用量増加の割合を下回って増加し、蓄積率は一般に 2 倍未満と推定された。しかしながら、投与 88 日目の AUC_{0-24} は、300 mg/kg/日群の雌では 1 日目の約 2 倍高く、88 日目の同用量群の雄よりも 3 倍高かった。これはその用量における測定試料数が限定されたことが平均濃度推移全体に影響を及ぼしたと考えられた。

表 2.6.4-4 Crl:CD-1 マウスに odevixibat の 10、100 及び 300 mg/kg/日を経口投与後の 1 及び 88 日目の TK パラメーター

Day	Dose (mg/kg/day)	Male (n=18)				Female (n=18)			
		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	R[a]	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	R[a]
1	10	52.5	1	497	NA	38.4	6	359	NA
	100	254	1	2590	NA	198	1	2450	NA
	300	476	4	4020	NA	527	4	3970	NA
88	10	53.2	1	209	0.4	40.2	1	256	0.7
	100	188	4	1440	0.6	323	1	1350	0.6
	300	683	1	2760	0.7	707	2	8860	2.2

AUC_{0-24}: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; C_{max}: observed maximum concentration; NA: not applicable; t_{max}: time to maximum plasma concentration

a R (accumulation ratio) = $AUC_{0-24\ Day\ 88}/AUC_{0-24\ Day\ 1}$

2.6.4.3.3 ラット薬物動態

2.6.4.3.3.1 ラット単回投与後の薬物動態試験

ラットに odevixibat を単回投与後の PK パラメーターは正式には評価していない。しかしながら、毒性試験で雌雄 Han Wistar ラットに odevixibat を単回経口投与後の血漿中 odevixibat 濃度を測定した（[0662LR]）。ラット毒性試験での血漿中 odevixibat 濃度の結果は[2.6.6]に記載した。

2.6.4.3.3.1.1 AZD8294：ラット単回投与経口毒性試験（[0662LR]）

雌雄ラット（3 匹/時点/性別）に 2699 µmol/kg（約 2000 mg/kg）を経口投与後の投与後 1 及び 2 時間の血漿中 odevixibat 濃度を測定した結果、曝露量に明らかな性差は確認されなかった。血漿中 odevixibat 濃度は、投与後 1 時間では 179～589 nmol/L（約 133～436 ng/mL）であった。同様に、投与後 2 時間では 163～820 nmol/L（約 121～608 ng/mL）であった。これらの値は、ラット 26 週間毒性試験（[TEA0001]）での 300 mg/kg/日群（最高用量）の値と同程度であった。

2.6.4.3.3.2 ラット反復投与後の薬物動態試験

Han Wistar ラットに odevixibat を反復投与後の TK については、5 日間～26 週間毒性試験で評価した。毒性試験での TK の結果は[2.6.6]に記載した。5 日間毒性試験（[0804KR]）では、5 日目の投与後 1 時間の時点のみのサンプルを採取した。7 日間毒性試験（[02263]）（GLP 非適用試験）での TK パラメーターは、後に実施した 26 週間毒性試験（GLP 適用試験）の TK パラメーターと同程度であった。1 箇月間毒性試験（[0664AR]）では、1 日 2 回投与後に GLP 非適用の生体試料測定法を使用して、最大 2700 µmol/kg/日（約 2000 mg/kg/日）を投与後の TK を評価した。その結果、曝露量は、用量増加の割合を下回って増加し、1 日 1 回投与後の TK と同様であった。Han Wistar ラットの 26 週間反復投与毒性試験（[TEA0001]）の TK を以下に示す。

2.6.4.3.3.2.1 ラット 26 週間経口投与毒性試験（[TEA0001]）

雌雄 Han Wistar ラット（9 匹/性別/群）に溶媒群を含む odevixibat（20% v/v プロピレングリコール懸濁液）の 10、100 及び 300 mg/kg/日を最長 6 箇月間経口投与後の TK を評価した（GLP 適用試験）。用量群ごとに雌雄 9 匹から血液を採取し、血漿中 odevixibat 濃度は投与 1、89 及び 177 日目の投与前、投与後 1、2、4、6、8 及び 24 時間の各時点 3 匹で評価した。血漿中 odevixibat 濃度はバリデーション済みの LC-MS/MS 法で定量した。

結果

ラットに反復経口投与後の血漿中 odevixibat の曝露量に性差はみられず、投与 1、89 及び 177 日目の全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max}）は性別に依存せず、概ね用量比例比よりも低い増加を示した。雄の投与 1 及び 177 日目の C_{max} は 100 mg/kg/日から 300 mg/kg/日の範囲で用量増加の割合を上回って増加し、雌の C_{max} は投与 1 日目の 10 mg/kg/日から 100 mg/kg/日の範囲で同様に推移した。投与 89 日目の最終時点の血漿中 odevixibat 濃度は、用量間隔（24 時間）内で最高濃度を示し、増加が確認されたことから、消失半減期（$t_{1/2}$）は算出できなかった。また、用量が 10～300 mg/kg/日の 30 倍の投与量範囲において $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} の変動は 3 倍未満であり、投与 89 日目の $AUC_{0\text{-}24}$ から算出した蓄積率は投与 1 日目と比較して 1.5～50 の範囲であった。投与 1 日目及び 177 日目ではいずれの群においても T_{max} は 1～8 時間の範囲であり 24 時間時点の曝露量の増加は観察されなかった。投与 177 日目の曝露量は 10～300 mg/kg/日群で雌雄いずれも投与 1 日目からほとんど変化がみられず、蓄積率は 0.8～3.0 と推定されたため、投与 1 日目及び 177 日目の TK プロファイルはラット反復投与時の TK を一貫して反映していると考えられた。

Odevixibat は BCS クラス 4 で膜透過性が極めて低いため消化管からの吸収が限定される。そのため、全身曝露量は全般的に非常に低値であるがその性質により高い変動性が見られ、限定的な時点数、スパースサンプリング、少数試料群、潜在的コンタミネーションなどの多くの要因に非常に影響を受けやすく、これらの要因が各投与条件での全体的な曝露量の平均値（C_{max} 及び AUC_{0-24}）に不均衡な影響を及ぼした可能性がある。

表 2.6.4-5 雌雄ラットに odevixibat の 10、100 及び 300 mg/kg を経口投与後の 1、89 及び 177 日目の TK パラメーター

Day	Dose (mg/kg/day)	Male (n=9)				Female (n=9)			
		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	R[a]	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	R[a]
1	10	9.51	2	99.7	NA	13.9	1	105	NA
	100	53.7	1	640	NA	271	1	907	NA
	300	264	1	1390	NA	194	8	2690	NA
89	10	359	24	5000	50.1	335	24	3630	34.7
	100	229	24	2940	4.6	201	24	2620	2.9
	300	409	8	6750	4.9	239	2	4070	1.5
177	10	27.9	1	230	2.3	23.8	1	311	3.0
	100	63.9	1	680	1.1	160	1	992	1.1
	300	464	1	4040	2.9	362	1	2150	0.8

Source: [TEA0001]

AUC_{0-24}: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; C_{max}: observed maximum concentration; NA: not applicable; t_{max}: time to maximum plasma concentration

a R (accumulation ratio) = $AUC_{0-24\ Day\ 89,\ or\ 177}/AUC_{0-24\ Day\ 1}$

2.6.4.3.4 イヌ薬物動態

2.6.4.3.4.1 イヌ単回投与後の薬物動態試験

イヌに odevixibat の単回投与後の PK は正式には評価していない。

2.6.4.3.4.2 イヌ反復投与後の薬物動態試験

ビーグル犬に odevixibat を反復投与後の TK は 7 日間～39 週間毒性試験で評価した。毒性試験での TK パラメーターは[2.6.6]に記載した。7 日間毒性試験（[8220870]）での TK パラメーターは 400 及び 1000 mg/kg/日群で算出した。本試験での曝露量は用量増加の割合にほぼ比例して増加し、AUC_{0-24} 比（$AUC_{0-24\ Day\ 7}/AUC_{0-24\ Day\ 1}$）は 2～3 であり、蓄積が確認された。14 日間毒性試験（[8220869]）での TK パラメーターは、後に実施した 39 週間毒性試験（GLP 適用試験）の結果と同程度であり、AUC は用量増加の割合を下回って増加した。13 週間毒性試験（[TEA0002]）では、odevixibat（固体）をゼラチンカプセル剤で投与した。Odevixibat（固体）のカプセル剤（[TEA0002]）及び odevixibat のプロピレングリコール懸濁液（[8348308]）を経口投与後の血漿中 odevixibat 濃度は低用量群（3 及び 30 mg/kg 群）では、高い割合で定量限界未満（BLQ）であった。30 mg/kg 群では、odevixibat（固体）のカプセル剤投与群の曝露量は懸濁液投与群よりも低かった。イヌでのバイオアベイラビリティー試験は実施していない。また、他に odevixibat（固体）のカプセル剤を使用した非臨床試験は実施していない。イヌに懸濁液及びカプセル剤（[8348308]試験及び[TEA0002]試験）を投与したとき曝露量（AUC_{0-24} 及び C_{max}）に差が見られたが、試験結果は類似しており消化管への作用に限定されているため、剤形の違いは[8348308]試験及び[TEA0002]試験のデータの解釈に影響を及ぼさないと考えられた。イヌ 39 週間反復投与毒性試験（[8348308]）での TK 結果を以下に示す。

2.6.4.3.4.2.1 A4250-イヌ 39 週間経口投与毒性試験及び継続の 4 週間回復期（[8348308]）

雌雄イヌ（4 匹/性別/群）に溶媒群を含む odevixibat（20% v/v プロピレングリコール懸濁液）の 3 及び 30 mg/kg/日（4.05 及び 40.5 µmol/kg/日）を 39 週間経口投与後の TK を評価した（GLP 適用試験）。さらに、雌雄イヌ（6 匹/群）の 150 mg/kg/日（202 µmol/kg/日）群を 1 群加えた。TK パラメーターを評価するために投与 1 日目、13 及び 39 週目の投与後約 1、2、4、6 及び 24 時間の血液（血漿）を採取した。血漿中 odevixibat 濃度は、バリデーション済みの LC-MS/MS 法で定量した（[8221317]）。

結果

イヌに反復経口投与後の血漿中 odevixibat の $AUC_{0\text{-}24}$ に性差はみられなかったことから、データは雌雄の平均値で示した。低用量群（3 mg/kg/日群）では、測定可能な時点が少なかったことから、1 日目及び 13 週目の $AUC_{0\text{-}24}$ は算出できなかった。平均値のデータは測定可能な動物の値のみを使用して算出した。1 日 1 回経口投与後の 1 日目、13 及び 39 週目の C_{max} は用量増加の割合に比例又は下回って増加した。39 週目の用量を 3 mg/kg/日から 30 mg/kg/日に 10 倍の増加した際の C_{max} の増加は約 14 倍であり、唯一用量増加の割合を上回った増加が確認された。このことは、同用量群の 39 週目の AUC の結果とは一致しなかった。同様に、$AUC_{0\text{-}24}$ の増加は投与 1 日目及び 13 週目の中用量群及び高用量群で用量増加の割合に比例して又は下回って増加した。1 日 1 回経口投与後の 39 週目の曝露量は 3 用量群のいずれも用量増加の割合を下回って増加した。これらの結果から、39 週間毒性試験では排泄経路が飽和していないと考えられた。13 及び 39 週目に測定した odevixibat の曝露量は、雌雄いずれも 30 及び 150 mg/kg/日を反復投与後の投与 1 日目からほとんど変化せず、蓄積率は 1.17～3.13 と推定された。

表 2.6.4-6 ビーグル犬に odevixibat の 3、30 及び 150 mg/kg/日を経口投与後の 1 日目、13 及び 39 週目の TK パラメーター

Day/Week	Dose (mg/kg/day)	Male and Female[a]			
		C_{max} (nmol/L) [ng/mL][b]	t_{max}[c] (h)	$AUC_{0\text{-}24}$ (nmol·h/L) [ng·h/mL][b]	R[d]
Day 1	3	1.49[e] [1.10]	2	NR	NA
	30	5.08 [3.76]	1	19.9[e] [14.7]	NA
	150	17.7 [13.1]	1	81.5 [60.4]	NA
Week 13	3	1.80[e] [1.33]	1	NR	NR
	30	14.7 [10.9]	1	24.3 [18.0]	1.22
	150	37.3 [27.6]	1	95.2 [70.5]	1.17
Week 39	3	1.79[e] [1.33]	2	11.5[e] [8.52]	NR
	30	25.9 [19.2]	1	62.3 [46.2]	3.13
	150	61.6 [45.6]	1	144 [107]	1.76

Source: [8348308]

$AUC_{0\text{-}24}$: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; C_{max}: observed maximum concentration; NA: not applicable; NR: no result calculable; t_{max}: time to maximum plasma concentration

a n = 4 males and n = 4 females unless 150 mg/kg/day where n = 6 males and n = 6 females

b Determined values = original value × 740.93 ÷ 1000 mL/L, where 740.93 = molecular weight of odevixibat

c Median, median value only reported if actual collection interval

d R (accumulation ratio) = $AUC_{0\text{-}24\ Week\ 13\ or\ 39}/AUC_{0\text{-}24\ Day\ 1}$

e n < 4 per sex, values represent means of animals with measurable parameters

2.6.4.3.5 マーモセット薬物動態

2.6.4.3.5.1 マーモセット単回投与後の薬物動態試験

2.6.4.3.5.1.1 マーモセットの薬物動態試験（[D8294 KPP001]）

雌雄マーモセット（2 匹/性別/群）に odevixibat を単回静脈内投与（約 0.05 mL/5 s、10 µmol/kg、約 7.4 mg/kg）又は単回経口投与（25 µmol/kg、約 18.5 mg/kg）した。投与液は静脈内投与では 5% w/w マンニトール水溶液を水酸化ナトリウム水溶液で pH 9 に、経口投与では蒸留水を水酸化ナトリウム水溶液で pH 8.6 に調整した。また、雌雄各 1 匹に蒸留水を pH 調整した溶媒のみを経口投与した。それぞれの投与経路で投与後の血漿中濃度推移を確認するために、血液は、投与前、投与後 0.03（静脈内投与のみ）、0.25、0.5、1、2、4、8 及び 24 時間後にヘパリンリチウム採取管に採取し、遠心分離するまで氷冷下で保存した。血漿中 odevixibat 濃度は LC-MS/MS 法で定量した。

結果

雌雄マーモセットに odevixibat を単回静脈内及び経口投与後の PK を評価した結果、蒸留水を pH 調整した溶媒のみを経口投与後の血漿中に odevixibat は検出されなかった（[D8294 KPP001]）。また、静脈内投与後の血漿中 odevixibat 濃度は 2 相性を示して消失した。動物（4 匹）の平均血漿中 odevixibat 濃度より算出した $t_{1/2}$、クリアランス及び定常状態における分布容積（V_{ss}）は、それぞれ 8.6 時間、肝血流量の 12%に相当する 7.5 mL/min/kg 及び 0.9 L/kg であった。

マーモセットに経口投与後の odevixibat の吸収は速やかであった。動物（4 匹）の血漿中 odevixibat の t_{max} は 4 時間であり、その後は、ほぼ 1 相性を示して消失した。マーモセットに odevixibat（遊離酸）の 25 µmol/kg（18.5 mg/kg）を経口投与後の C_{max}、$AUC_{0\text{-}24}$ 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 93.6 nmol/L（69.4 ng/mL）、518 nmol·h/mL（384 ng·h/mL）及び 3.3 時間であった。また、経口バイオアベイラビリティー（$AUC_{0\text{-}24(po)}/AUC_{0\text{-}24(iv)} \times 100$）は 0.9%（平均値）であった。

表 2.6.4-7 雌雄マーモセットに静脈内投与及び経口投与後の PK パラメーター（平均血漿中 odevixibat 濃度に基づく）

PK parameters	Intravenous	Oral
	Male (n = 2) and Female (n = 2)	Male (n = 2) and Female (n = 2)
Dose (µmol/kg) [mg/kg]	10 [ca. 7.4]	25 [ca. 18.5]
C_{max} (nmol/L) [ng/mL][a]	NA	93.6 [69.4]
$AUC_{0\text{-}24}$ (nmol·h/L) [ng·h/mL][a]	22400 [16600]	518 [384]
t_{max} (h)	NA	4
$t_{1/2}$ (h)	8.6	3.3
CL (mL/min/kg)	7.5	ND
V_{ss} (L/kg)	0.9	ND
F (%)	ND	0.9

Source: [D8294 KPP001]

$AUC_{0\text{-}24}$: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; CL: clearance; C_{max}: observed maximum concentration; F: bioavailability; NA: not applicable; ND: not determined; $t_{1/2}$: terminal elimination half-life; t_{max}: time to maximum plasma concentration; V_{ss}: volume of distribution at steady state

a Determined values = original value × 740.93 ÷ 1000 mL/L, where 740.93 = molecular weight of odevixibat

2.6.4.3.5.2 マーモセット反復投与後の薬物動態試験

2.6.4.3.5.2.1 AZD8294：マーモセットでの忍容性及び 7 日間経口投与毒性試験（[0011DT]）

雌雄マーモセット（2 匹/性別/群）に odevixibat の 350 µmol/kg（約 259 mg/kg、pH 8～10 に調整した蒸留水）を 7 日間反復経口投与後の TK を評価した。本試験では、反復漸増投与時の忍容性評価（グループ 1 の動物）の際に 67.5、135 及び 350 µmol/kg（50、100 及び 259 mg/kg）の初回投与後 3 時間の血漿中 odevixibat 濃度を測定した（[2.6.6.3.11]）。本試験では、溶媒群（0 µmol/kg）についても投与した。血液（血漿）は 350 µmol/kg（259 mg/kg）を投与 1 及び 7 日目の投与後約 1、3、8 及び 24 時間に採取し、血漿中 odevixibat 濃度は LC-MS/MS 法で定量した。なお、TK パラメーターは平均値で示した。

結果

マーモセットに投与後の血漿中 odevixibat の $AUC_{0\text{-}24}$ に性差はみられなかったことから、データは雌雄の平均値を示した。溶媒群の血漿中に odevixibat は検出されなかった。単回及び反復投与後の C_{max} は、いずれも投与後 1 又は 3 時間に確認された。単回及び 7 日間投与後の AUC は同程度であり、蓄積は確認されなかった。$AUC_{0\text{-}24}$ は 350 µmol/kg 群で 1680 nmol·h/mL（1240 ng·h/mL）、25 µmol/kg 群で 518 nmol·h/mL（384 ng·h/mL）であり（[D8294 KPP001]）、曝露量は用量増加の割合を下回って増加した。

表 2.6.4-8 マーモセットに odevixibat の 350 µmol/kg/日（約 259 mg/kg/日）を経口投与後の 1 及び 7 日目の TK パラメーター（幾何平均値及び範囲）

Dose (µmol/kg/day) [mg/kg/day]	Day	Male (n = 2) and Female (n = 2)			
		C_{max} (nmol/L) [ng/mL][a]	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}24}$ (nmol·h/L) [ng·h/mL][a]	R[b]
350 [259][a]	1	236 (122-437) [175 (90.4-324)]	2 (1-3)	1680 (760-2430) [1240 (563-1800)]	NA
	7	391 (218-569) [290 (162-422)]	1 (1-3)	2020 (821-3250) [1500 (608-2410)]	1.2

Source: [0011DT]

$AUC_{0\text{-}24}$: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; C_{max}: observed maximum concentration; NA: not applicable; t_{max}: time to maximum plasma concentration

a Determined values = original value × 740.93 ÷ 1000 mL/L, where 740.93 = molecular weight of odevixibat

b R (accumulation ratio) = $AUC_{0\text{-}24\ Day\ 7}/AUC_{0\text{-}24\ Day\ 1}$

2.6.4.3.6 生物学的同等性及びバイオアベイラビリティー

マーモセットでの odevixibat のバイオアベイラビリティーの結果は 2.6.4.3.5.1 に記載した。その他にバイオアベイラビリティー試験は実施していない。ヒトでの相対的バイオアベイラビリティーについては、健康被験者を対象とした食事の影響試験（[A4250-004]）で評価した（[2.7.1]）。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 血漿タンパク結合率

血漿タンパク結合率及び血球分配率に関する試験の詳細は、[2.6.5]に記載した。

2.6.4.4.1.1 AZD8294-AZD8294 のラット、イヌ、マウス、マーモセット、ウサギ及びヒト in vitro 血漿タンパク結合率（[178257]）

予備試験として、[^{14}C]odevixibat（放射化学的純度 97.7%）を使用してリン酸緩衝生理食塩水（PBS）中での平衡透析装置に対する放射能の非特異的結合率を評価し、ヒト血漿中での平衡時間を推定した。その結果、PBS 中での非特異的結合率は 50%超（50.4%～59.8%）であり、ヒト血漿中放射能の非特異的結合率は 1 時間から 4 時間まで増加した。本試験でのヒト血漿タンパク結合率は 99.7%超（遊離体 0.3%）と算出された。次に、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、マーモセット及びヒトの血漿タンパク質に非標識体の odevixibat（4 及び 40 µmol/L）を添加し、37°C で 2 時間インキュベート後の odevixibat の結合率を評価した。緩衝液中の odevixibat 濃度を LC-MS/MS 法で定量した結果、いずれの動物種でも LOD（0.012 µmol/L）未満であった。本試験では算出できなかったが、放射能計測及び LC-MS/MS 法の LOD に基づく遊離画分の odevixibat 濃度は低く（0.3%未満）、タンパク結合率は 99.7%超（4 µmol/L で 99.7%超、40 µmol/L で 99.97%超）に相当した。また、odevixibat の血漿タンパク結合率は濃度非依存的であった。

2.6.4.4.2 血漿タンパク結合率及び血球分配率（[XS-1439]）

平衡透析法を使用した最初の試験（予備試験）では、odevixibat の回収率が低く、インキュベーション後の緩衝液中に odevixibat は検出されなかった。このため、超遠心法を使用して、odevixibat の血漿タンパク結合率を再度検討した。本試験では、臨床 C_{max} 付近の血漿中総 odevixibat 濃度（1.35 nmol/L）で遊離画分を測定するように試験をデザインし、血漿上清中 odevixibat 濃度をより高感度の LC-MS/MS 法で測定した。超遠心法では、回収率が向上し、陽性対照薬のワルファリンに関するデータも得られた。また、本法により各種動物及びヒトでの odevixibat の血漿タンパク結合率が測定可能であった（[XS-1439]）。

Odevixibat の化学的な安定性及び非特異的結合率については、血漿タンパク結合率及び血球分配率の試験条件下で確認した。その結果、PBS 中でのポリマーチューブに対する odevixibat の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 CP チューブとの odevixibat の非特異的結合率は平均 4.2%と非常に低かった。また、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非常に低いことが確認された。

結果

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、マーモセット及びヒトの血漿を用いて odevixibat（1.35 nmol/L）の in vitro 血漿タンパク結合率を検討した結果、いずれの動物種でも高い結合率を示した。

表 2.6.4-9 Odevixibat のマウス、ラット、ウサギ、イヌ、マーモセット及びヒトの in vitro 血漿タンパク結合率（平均値、超遠心法）

Species	Odevixibat (1.35 nmol/L)	
	Bound (%)	Unbound (%)
Mouse	>99.6[a]	<0.4[a]
Rat	>99.6[a]	<0.4[a]
Rabbit	98.0	2.0
Dog	99.4	0.6
Marmoset	99.2	0.8
Human	99.4	0.6

Source: [XS-1439]
LLOQ: lower limit of quantification
a Estimated values based on the LLOQ (0.005 nmol/L)

Odevixibat の平均血球/血漿分配係数（$K_{b/p}$）及び臨床 C_{max} 付近の総血漿中濃度（1.35 nmol/L）で算出した平均血液/血漿比を示す。これらのことから、非臨床試験で使用した動物種及びヒトでの odevixibat の血球への移行は僅かであると考えられた。

表 2.6.4-10 Odevixibat のマウス、ラット、ウサギ、イヌ、マーモセット及びヒトの in vitro 血球分配率（平均値）

Species	Odevixibat (1.35 nmol/L)	
	$K_{b/p}$	Blood to Plasma Ratio
Mouse	0.159	0.60
Rat	0.151	0.56
Rabbit	0.076	0.60
Dog	0.091	0.52
Marmoset	0.136	0.56
Human	0.080	0.48

Source: [XS-1439]
$K_{b/p}$: Blood cell/Plasma Partition Coefficient

2.6.4.4.3 組織内分布

2.6.4.4.3.1 ラットの定量的全身オートラジオグラフィー

2.6.4.4.3.1.1 [^{14}C]AZD8294：ラットに単回静脈内又は単回経口投与後の放射能の QWBA 試験（[0667PR]）

ラットに[^{14}C]odevixibat（[^{14}C]AZD8294）を単回投与後の組織内放射能（odevixibat 及びその代謝物）分布に関する経時的な情報を得るために本試験を実施した。本試験では、雄 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 2.5 µmol/kg（1.85 mg/kg、5 MBq/kg）を静脈内投与、雄 Han Wistar ラットに[^{14}C]odevixibat の 5 µmol/kg（3.7 mg/kg、10 MBq/kg）を経口投与し、QWBA で評価した。

結果

ラットに静脈内投与後の放射能は組織に広く分布した。放射能は首部皮膚を除く全ての組織で投与後 5 分に最大となった。放射能は投与後 5 分の胆汁及び肝臓で高く、次いで血液中にも確認され、CNS を含む他の全ての組織内放射能は血液中よりも低かった。定量的全身オートラジオグラム及び組織中放射能濃度の結果から、静脈内投与後 1 時間では首部皮膚を除く全ての組織で放射能は著しく低下し、首部皮膚では放射能濃度が最高に達した。CNS での放射能は、投与後 4 時間の松果体で確認されたが、他の脳内には分布が確認されなかった。放射能は主に胆汁を介して排泄され、投与 24 時間以内には小腸壁、胆汁、肝臓、皮膚及び腸内容物でのみ検出された。投与後 7 日の体内に放射能は確認されなかった。妊娠 18 日齢（GD）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。放射能は、胎盤を通過し、投与後 4 時間の胎児肝臓でのみ低濃度で検出されたが、ほとんど胎盤を通過しないことが確認された。

ラットに経口投与後の放射能はほとんど吸収が確認されなかった。血液中放射能は LOD 未満であり、これらの結果は odevixibat のバイオアベイラビリティーが低いことを示している。また、放射能は CNS に検出されず、大部分が消化管内容物中に検出された。最も高い放射能は胃粘膜及び小腸壁で確認された。経口投与後 1 時間の放射能は、胆汁、皮膚、前立腺、肝臓及び腎皮質で最大となった。投与後 24 時間の放射能は小腸壁及び腸内容物中でのみ確認された。投与後 7 日には体内に放射能は検出されなかった。有色組織での放射能は低かったことから、放射能のメラニンとの親和性は低いことが示された。妊娠ラットに[^{14}C]odevixibat を静脈内投与後の放射能は胎盤及び羊膜にも分布が確認され、胎盤通過が確認されたが、胎児への移行は低かった。

表 2.6.4-11　雄白色ラットに[^{14}C]odevixibat を経口投与後の組織内放射能

Tissue	Radioactivity (nmol eq./g [%CV])				
	1 h	4 h	24 h	2 days	7 days
Adrenal	ND[a]	below LOD	-	-	-
Bile	1.8 (2)	0.88 (6)	below LOD	-	-
Blood (in heart)	below LOD	-	-	-	-
Bone marrow	below LOD	below LOD	-	-	-
Brain	below LOD	-	-	-	-
Cecum content	0.039 (53)	31 (13)	0.72 (15)	0.032 (2)	-
Colon content	below LOD	0.054 (23)	2.9 (14)	0.17 (14)	-
Eye uvea+RPE	below LOD	-	-	-	-
Eye vitreous body	below LOD	-	-	-	-
Fat (brown)	below LOD	-	-	-	-
Gastric mucosa	overexposed	4.1 (16)	below LOD	-	-
Harderian gland	below LOD	-	-	-	-
Kidney cortex	0.040 (60)	below LOD	-	-	-
Kidney medulla	below LOD	below LOD	-	-	-
Liver	0.059 (4)	0.038 (8)	below LOD	-	-
Lung	below LOD	-	-	-	-
Pancreas	below LOD	below LOD	-	-	-
Prostate gland	0.065 (ND[b])	below LOD	-	-	-
Seminal vesicles	below LOD	-	-	-	-
Skin (non-pigmented)	0.069 (27)	below LOD	-	-	-

（続く）

表 2.6.4-11 雄白色ラットに[^{14}C]odevixibat を経口投与後の組織内放射能（続き）

Tissue	Radioactivity (nmol eq./g [%CV])				
	1 h	4 h	24 h	2 days	7 days
Small intestine content	63 (85)	62 (19)	below LOD	below LOD	-
Small intestine wall	ND[a]	ND[a]	0.14 (29)	-	-
Spinal cord	below LOD	-	-	-	-
Spleen	ND[a]	below LOD	-	-	-
Testis	below LOD	-	-	-	-
Thyroid gland	below LOD	-	-	-	-
LOD	0.036	0.035	0.029	0.024	-

CV: coefficient of variation; LOD: limit of detection; ND: not determined; RPE: retinal pigmented epithelium; -: no radioactivity observed

a Not measured due to flare from adjacent tissue

b One measurement, %CV not available

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 In vitro 代謝

[^{14}C]odevixibat の代謝に関して、HPLC、in-line 放射能分析及び高分解能精密質量の MS/MS 検出器を使用して、マウス、ラット、イヌ及びヒトから新たに単離した肝細胞での in vitro 代謝を定性的に分析した。

2.6.4.5.1.1 A4250-ラット、マウス、イヌ及びヒトの新たに単離した肝細胞による in vitro 代謝（[ALB/05]）

マウス、ラット、イヌ及びヒトの新たに単離した肝細胞（1～2 × 10^6 細胞/mL）に[^{14}C]odevixibat（10 µmol/L）及び非標識体の odevixibat（1 µmol/L）を添加し、37°C で 0～4 時間インキュベートした。アセトニトリル沈殿法で分離した上清中代謝物をラジオクロマトグラフィー及び LC-MS/MS 法で評価した。なお、陽性対照のプローブ基質として、[^{14}C]7-エトキシクマリン及び[^{14}C]テストステロンを同様にインキュベートした。

結果

マウス、ラット、イヌ及びヒトから新たに単離した肝細胞で odevixibat は、僅かに代謝されたが、代謝速度は遅かった。全てのサンプル中には未変化体が最も多く検出された。また、サンプル中に 6 種類の放射性成分が 1%以上（カットオフレベル）確認され、これらを M1～M6 と標識した。6 種類の成分のうち、3 種類は MS/MS 法により 1 水酸化体（M+16）の M2、M3 及び M6 と同定された。ヒト肝細胞で確認された代謝物は、いずれも非臨床試験で使用した 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。また、衝突誘起解離による断片化パターンに基づく代謝物の推定構造を[2.6.5]に示した。なお、細胞生存率は 77.2%～88.4%であり、それぞれの肝細胞において陽性対照のプローブ基質の酸化、グルクロン酸抱合及び硫酸抱合に関する代謝活性についても確認した。

表 2.6.4-12 新たに単離した肝細胞による odevixibat の in vitro 代謝

Metabolite number	Retention time (min)[a]	Proposed identification	[^{14}C]odevixibat (10 µmol/L) (4 h incubation)				Odevixibat (1 µmol/L) (4 h incubation)			
			Mouse	Rat	Dog	Human	Mouse	Rat	Dog	Human
M2	17.9	Oxidation	✓	✓	✓	✓	✓	×	×	✓
M3	18.2	Oxidation	✓	✓	✓	✓	✓	×	×	✓
M6	20.4	Oxidation	✓	✓	✓	✓	✓	×	✓	✓
Parent	22.5	Odevixibat	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry
✓: observed by LC-MS/MS; ×: not observed by LC-MS/MS
a Retention time taken from [^{14}C] radiochromatogram or accurate mass extracted ion chromatogram for human 1 hepatocyte incubation sample

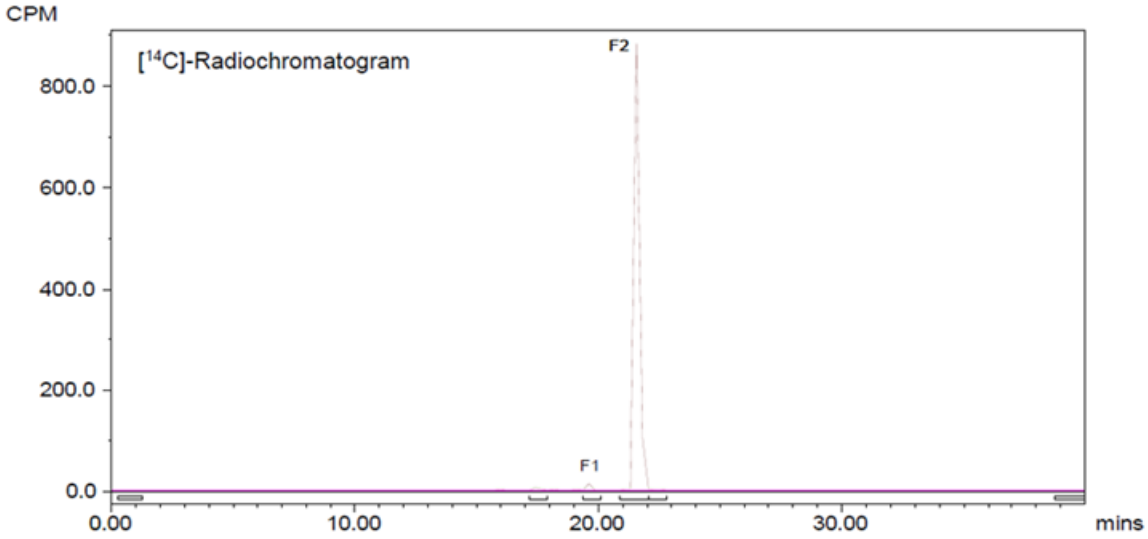
2.6.4.5.2 In vivo 代謝

ラットに臨床用量の 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（[0667PR]及び[ALB/06]）から、odevixibat は大部分が消化管吸収を受けずに未変化体として糞中排泄されると考えられた。このことから、動物での放射性標識体の in vivo 代謝試験は実施しなかった。[^{14}C]odevixibat の in vivo 代謝については、ヒトに 3 mg（≤ 4.3 MBq [116 µCi]）のカプセル剤を経口投与後のマスバランス試験で検討した（[A4250-007]）。結果を以下に示す。本試験の目的はヒトでの血漿及び尿糞中代謝物を同定することであったが、血漿及び尿中に放射能はほとんど検出されなかった。これにより、ヒトでの血漿及び尿中代謝物の同定は実施しなかった。

2.6.4.5.2.1 健康男性被験者における[^{14}C]A4250 の非盲検、単回投与及び単期試験でのマスバランス、代謝プロファイル、代謝物同定に関する試験（[A4250-007]）［代謝プロファイルの検討及び代謝物の同定；（[ALB/08]）］

ヒト（6 名）に[^{14}C]odevixibat を投与後の糞サンプルについて、精密質量 LC-MS/MS 法で放射性成分を分析した。糞サンプルの抽出法による総回収率は 85.2%であり、HPLC カラムからの回収率は 100%であった。ヒト糞中代謝物を分析した結果、放射能の 96%超が未変化体であり、投与量の 10%を超えた唯一の成分であった。

図 2.6.4-2　ヒト糞中 odevixibat の[^{14}C]ラジオクロマトグラム（被験者番号 003、0～48 時間）



%ROI: percent region of interest, chromatographic peaks above baseline within the sample
F1: unidentified radioactive component comprising 1.72% ROI; F2: odevixibat comprising 96.58% ROI

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　ラット排泄

2.6.4.6.1.1　ラット（[ALB/06]）及びヒトでの[^{14}C]A4250 の排泄試験

雄 Sprague Dawley ラットに[^{14}C]odevixibat の 4 mg/kg（約 3.7 MBq/kg、約 100 μCi/kg）を経口投与後の放射能の糞中排泄率は 83.2%～92.7%であった。放射能の尿中排泄率は 0.03%～0.1%と僅かであった。また、投与された放射能の排泄は速やかであり、投与後 24 時間以内に大部分が回収され、回収終了時には 0.09%～0.12%が体内に存在した。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%、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（[A4250-007]）。また、放射能の排泄は投与約 72 時間以内にほぼ終了した。

表 2.6.4-13　雄ラットに[^{14}C]odevixibat の 4 mg/kg を単回経口投与後の 0～120 時間の平均放射能排泄率（投与量に対する割合）

Type of sample	Administered dose recovered (%)	
	Rat (n=3)	Human[a] (n=6)
Urine	0.07 ± 0.04	0.002 ± 0.005
Faeces	88.6 ± 4.9	82.9 ± 6.6
Cage rinse	0.04 ± 0.04	NA
Carcass	0.1 ± 0.02	NA
Total	88.8 ± 4.9	82.9 ± 6.6

Mean ± StdDev
NA: not applicable
a　Human excretion data from [A4250-007] shown for comparison

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 CYP 阻害

Odevixibat が DDI を引き起こす可能性に関して CYP 酵素発現系に対する odevixibat の in vitro 阻害作用を検討した。以下に、ヒト肝ミクロソームにおける odevixibat の薬物代謝に関する阻害作用の検討結果を示す。

2.6.4.7.1.1 ヒト肝ミクロソームの CYP 酵素に対する A4250 の in vitro 阻害作用の評価（[XT165057]）

Odevixibat（0.1～100 nmol/L、CYP3A4/5 阻害を検討する場合は 0.1～100 µmol/L）が CYP 酵素の可逆的及び時間依存的な阻害作用を発現する可能性に関して in vitro 試験で評価した。CYP 分子種に対する odevixibat の 50%阻害濃度（IC_{50} 値）を示す。Odevixibat の阻害が可逆的であると仮定した場合、in vitro 試験でのプローブ基質濃度がミカエリス定数であることから、阻害定数（K_i 値）は IC_{50} 値の半分に等しくなる。

結果

Odevixibat は、CYP2C8 を顕著には阻害せず（最大 23%の阻害が確認された）、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 を阻害しなかった（IC_{50} 値：100 nmol/L 超）。一方、odevixibat は CYP1A2（IC_{50} 値 = 13 nmol/L）、CYP2B6（IC_{50} 値 = 5.6 nmol/L）及び CYP3A4/5（ミダゾラム酸化及びテストステロン酸化の IC_{50} 値 = 4 及び 14 µmol/L）を阻害した。

プールしたヒト肝ミクロソームと odevixibat をニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸還元型（NADPH）存在下で 30 分間プレインキュベートした際の IC_{50} 値は 8 倍を超えるシフト減少が確認された。このことから、odevixibat は CYP3A4/5 を代謝依存的に阻害する可能性を示した。Odevixibat による CYP3A4/5 の代謝依存的阻害作用（ミダゾラム 1'-水酸化を指標に測定）については、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。また、ミダゾラム 1'-水酸化に関する不活性化の指標である k_{inact} 値及び K_I 値は、それぞれ 0.06 min^{-1} 及び 7.6 µmol/L であった。これらのことから、odevixibat は CYP3A4/5 を代謝依存的に弱く阻害し、その阻害作用は不可逆的であると考えられた。また、本試験条件下で odevixibat は、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 をほとんど又は全く代謝依存的及び時間依存的に阻害しなかった。

CYP 阻害データの解釈

Odevixibat は、CYP3A4 に対して強力な直接的阻害作用を示さず、CYP3A4 の全身的な阻害作用により薬物相互作用を発現する（perpetrator となる）可能性は低いと考えられた。FDA ガイダンス[i]に基づく評価では、ヒトに odevixibat の 9.6 mg を単回経口投与後に小腸の CYP3A を一過性に阻害することで同時投与される 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（9.6 mg 投与後の $I_{max\ gut}$ = 38400 ng/mL; $R_{1,\ gut}$ >>11）。これらを踏まえて、腸内の CYP3A4/5 を介する薬物に対して odevixibat が perpetrator となる可能性を評価するために、

[i] Draft Guidance for Industry: In Vitro Metabolism- and Transporter-mediated Drug-Drug Interaction Studies Guidance for Industry. US FDA; October 2017.

CYP3A4/5 のプローブ基質である経口ミダゾラムを使用した臨床 DDI 試験を実施した（[A4250-013]）。また、odevixibat は同時投与する他の CYP 分子種の基質薬物の曝露量を増加させる可能性は低いと考えられた。

表 2.6.4-14　ヒト肝ミクロソームの CYP 酵素に対する odevixibat の in vitro 阻害作用

CYP Enzyme	IC_{50} (nmol/L)		
	No pre-incubation	Pre-incubation - NADPH	Pre-Incubation + NADPH
1A2	13	8.0	8.6
2B6	5.6	4.8	4.2
2C8	>100	>100	>100
2C9	>100	>100	>100
2C19	>100	>100	>100
2D6	>100	>100	>100
3A4/5[a]	4000	4100	480
3A4/5[b]	14000	12000	1100

CYP: cytochrome P450; IC_{50}: concentration for 50% inhibition of the effect; NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form

Average data (i.e. percent of control activity) obtained from duplicate samples for each test-article concentration were used to calculate IC_{50} values.

a Midazolam as substrate

b Testosterone as substrate

2.6.4.7.2　CYP 誘導

Odevixibat が CYP 分子種である CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導する可能性を評価するために培養ヒト肝細胞を使用した in vitro 試験を実施した。

2.6.4.7.2.1　培養ヒト肝細胞の CYP 発現系に対する A4250 の誘導作用に関する in vitro 評価（[XT163049]）

本試験では、3 名の別々のドナーから採取した初代培養ヒト肝細胞における odevixibat の肝 CYP 酵素（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4）に対する誘導作用を評価した。酵素誘導については、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に選択的な逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法で定量的に CYP mRNA 発現の変化を測定した。

結果

本試験条件下で odevixibat は CYP 誘導作用を示さなかった。陽性対照群では、CYP 酵素の発現量増加が確認された。培養ヒト肝細胞を odevixibat（最大 20 µmol/L）で処理した結果、CYP mRNA レベルの変化は、CYP1A2 で 0.557～1.16 倍、CYP2B6 で 0.771～1.61 倍及び CYP3A4 で 0.621～1.56 倍であり、ほとんど又は全く誘導作用が確認されなかった。これらのことから、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。

2.6.4.7.3　トランスポーター

Odevixibat の P-gp（Caco-2 細胞及び MDCKII 細胞における）、乳癌耐性タンパク質（BCRP）、有機アニオントランスポーターポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、有機アニオントランス

ポーター（OAT）1、OAT3、有機カチオントランスポーター（OCT）2、多剤・毒性化合物排出タンパク質（MATE）1 及び MATE2-K トランスポーターに対する阻害作用を評価する試験、並びに P-gp 及び BCRP の基質に関する試験を実施した。

2.6.4.7.3.1 A4250 のヒト ABC 及び SLC トランスポーターに対する阻害作用及び基質に関する in vitro 評価試験（[XT168064]）

2.6.4.7.3.1.1 排出タンパク質である P-gp 及び BCRP に対する阻害作用の検討

Caco-2 細胞及び MDCKII-P-gp 細胞（単層細胞）での odevixibat の P-gp に対する阻害作用について、プローブ基質であるジゴキシンの BL-AP を測定することで評価した。予備試験で Caco-2 細胞に対して odevixibat は 30 µmol/L の濃度で細胞毒性を発現する可能性が示されたことから、Caco-2 細胞への添加濃度は 10 µmol/L に設定した。一方、MDCKII 細胞では、odevixibat は 30 µmol/L の濃度まで細胞毒性を示さなかったことから、この細胞では 30 µmol/L の濃度で評価した。その結果、odevixibat は Caco-2 細胞及び MDCKII 細胞の P-gp に対する阻害作用はないことが示された。また、Odevixibat の回収率は 27.5%～44.8%と低く、プレート又は細胞タンパク質に対する非特異的結合が考えられた。このため、odevixibat の非特異的結合率及び回収率の低下を考慮した代替的な P_{app} を評価した。なお、本条件下で陽性対照薬であるバルスポダールはジゴキシン輸送を阻害することが確認された。

Odevixibat がヒト排出トランスポーターである BCRP に対して阻害作用を示す可能性については、BCRP を過剰発現させた Madin Darby canine kidney II（MDCKII-BCRP）細胞を使用してプラゾシンの BL-AP の透過性を評価した。本試験では、odevixibat（0、3 及び 30 µmol/L）は、BCRP に対して強力な阻害作用を示さず、30 µmol/L の濃度でプラゾシン輸送を 10%阻害した。

2.6.4.7.3.1.2 肝取り込みトランスポーターである OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害作用の検討

ヒト胎児腎（HEK）293 細胞の OATP1B1 及び OATP1B3 を介した輸送に対する odevixibat（0、0.1 及び 1 µmol/L）の阻害作用をプローブ基質である[^{3}H]エストラジオール-17β-グルクロニド（0.05 µmol/L）を用いて評価した。本条件下で odevixibat は OATP1B1 及び OATP1B3 を介する[^{3}H]エストラジオール-17β-グルクロニドの取り込みを阻害し、その後の試験で OATP1B1 及び OATP1B3 に対する取り込み阻害の IC_{50} 値は、それぞれ 0.308 及び 0.697 µmol/L と算出された。

2.6.4.7.3.1.3 腎取り込みトランスポーターである OAT1、OAT3 及び OCT2、排出トランスポーターである MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用の検討

HEK293 細胞の OAT1 及び OAT3 を介した輸送に対する odevixibat（0、0.1 及び 1 µmol/L）の阻害作用を OAT1 のプローブ基質である[^{3}H]p-アミノ馬尿酸（1 µmol/L）、OAT3 のプローブ基質である[^{3}H]エストロン-3-硫酸（50 nmol/L）を用いて評価した。これらの結果、odevixibat は OAT1 及び OAT3 を介する取り込みを阻害した。その際に odevixibat は最高濃度で OAT1 を 59%阻害し、odevixibat の[^{3}H]p-アミノ馬尿酸取り込みの IC_{50} 値は約 1 µmol/L と算出された。その後

の試験で odevixibat の HEK293 細胞の OAT3 を介した輸送に対する阻害の可能性を[^{3}H]エストロン-3-硫酸取り込みで評価した結果、odevixibat の IC_{50} 値は 0.504 μmol/L と算出された。

HEK293 細胞の OCT2 を介した輸送に対する odevixibat（0、0.1 及び 1 μmol/L）の阻害作用に関してプローブ基質薬物の[^{14}C]メトホルミン（10 μmol/L）を使用して評価した。本条件下で odevixibat は OCT2 を介した輸送を最高濃度で 47%阻害し、odevixibat の[^{14}C]メトホルミン取り込みの IC_{50} 値は約 1 μmol/L と算出された。

表 2.6.4-15　排出及び取り込みトランスポーターに対する odevixibat の in vitro 阻害作用

Transporter	Apparent IC_{50} or inhibition (%) at highest concentration	Probe substrate (test concentration)
P-gp (Caco-2)	No inhibition (10 μmol/L)	Digoxin (10 μmol/L)
MDCKII-P-gp	No inhibition (30 μmol/L)	Digoxin (10 μmol/L)
BCRP	10% inhibition (30 μmol/L)	Prazosin (1 μmol/L)
OATP1B1	0.308 μmol/L	Estradiol-17β-glucuronide (50 nmol/L)
OATP1B3	0.697 μmol/L	Estradiol-17β-glucuronide (50 nmol/L)
OAT1	59% inhibition (1 μmol/L)	Para-aminohippurate (1 μmol/L)
OAT3	0.504 μmol/L	Estrone-3-sulfate (50 nmol/L)
OCT2	47% inhibition (1 μmol/L)	Metformin (10 μmol/L)
MATE1	18% inhibition (1 μmol/L)	Metformin (10 μmol/L)
MATE2-K	No inhibition (1 μmol/L)	Metformin (10 μmol/L)

BCRP: breast cancer resistance protein; IC_{50}: concentration for 50% inhibition of the effect; MATE: multidrug and toxin extrusion protein; MDCKII-P-gp: Madin Darby canine kidney II cells overexpressing human P-glycoprotein; OAT: organic anion transporter; OATP: organic anion transporter polypeptide; OCT: organic cation transporter; P-gp: P-glycoprotein

2.6.4.7.3.1.4　P-gp 及び BCRP トランスポーターの基質に関する評価

MDCKII-P-gp 細胞及び MDCKII-BCRP 細胞（単層細胞）を使用して、odevixibat の双方向膜透過性を検討することで P-gp 又は BCRP の基質に関する可能性について評価した。本試験において、被験薬の BL-AP の方が AP-BL よりも高い場合には排出能が高いと定義し、排出能を低下させる特異的阻害薬（バルスポダール）に関しても評価した。

Odevixibat（5 μmol/L）の双方向膜透過性を P-gp（阻害薬：バルスポダール）及び BCRP（阻害薬：Ko143）の選択的阻害薬の非存在下及び存在下で評価した。MDCKII 細胞において、P-gp 阻害薬（バルスポダール）存在下の odevixibat の P_{app}（非特異的結合で補正）は 0.417×10^{-6} cm/s と低かった。

MDCKII-P-gp 細胞での odevixibat の BL-AP 及び AP-BL の排出比は 9.15 であり、odevixibat は P-gp の基質であると考えられた。また、バルスポダール（10 μmol/L）存在下での odevixibat（5 μmol/L）の排出比は 3.07 であった。これらの結果から、odevixibat は P-gp の基質であること、odevixibat の排出は P-gp 阻害薬で阻害されることが示された。

一方、MDCKII-BCRP 細胞での odevixibat（5 μmol/L）の BL-AP 及び AP-BL の排出比は 5.14 であり、Ko143（1 μmol/L）存在下では 5.39 と低下しなかった。これらのことから、odevixibat は BCRP の基質ではないと考えられた。

表 2.6.4-16 P-gp 基質の評価-MDCKII-P-gp 細胞における odevixibat の双方向膜透過性

Substrate	Substrate concentration (μmol/L)	MDCKII-P-gp cells		
		P_{app} (1×10^{-6} cm/s)		Efflux ratio
		AP-BL	BL-AP	
Odevixibat	5	0.127 ± 0.016	1.16 ± 0.18	9.15
	5 (+10 μmol/L Valspodar)	0.136 ± 0.013	0.418 ± 0.094	3.07

MDCKII-P-gp: Madin Darby canine kidney II cells overexpressing human P-glycoprotein; P_{app}: apparent permeability

表 2.6.4-17 BCRP 基質の評価-MDCKII-BCRP 細胞における odevixibat の双方向膜透過性

Substrate	Substrate concentration (μmol/L)	MDCKII-BCRP cells		
		P_{app} (1×10^{-6} cm/s)		Efflux ratio
		AP-BL	BL-AP	
Odevixibat	5	0.117 ± 0.000	0.599 ± 0.095	5.14
	5 (+1 μmol/L Ko143)	0.149 ± 0.000	0.804 ± 0.130	5.39

MDCKII-BCRP: Madin Darby canine kidney II cells overexpressing breast cancer resistance protein; P_{app}: apparent permeability

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1 安全性薬理学試験における曝露量

安全性薬理試験（4 試験）において、Han Wistar ラットの血漿中 odevixibat 濃度を測定した（[20040102PGR]、[20040105PCR]、[20040106PCR]及び[20040181PGR]）。これらの試験では、odevixibat の 1、10 及び 100 μmol/kg（0.74、7.4 及び 74 mg/kg）を重炭酸ナトリウム緩衝液（10 μmol/mL、pH 9.5）に溶解後に経口投与した。血漿中 odevixibat 濃度は投与後 1～6 時間に採取した血液サンプルを用いて測定した。血漿中 odevixibat 濃度は LC-MS/MS 法で測定し、LLOQ は 4 nmol/L（約 3 ng/mL）、検量線範囲は 4～2400 nmol/L（約 3～1800 ng/mL）であった（GLP 非適用試験）。

ラットに odevixibat の 1 μmol/kg（約 0.74 mg/kg）を投与後の血漿中 odevixibat 濃度は投与後 1 時間の少数のサンプルを除き BLQ であった。10 及び 100 μmol/kg（約 7.4 及び 74 mg/kg）群の血漿中 odevixibat 濃度はラット 26 週間経口投与毒性試験（[TEA0001]）での 10 及び 100 mg/kg 群（20% v/v プロピレングリコール懸濁液）と同程度であった。

2.6.4.8.2 生殖発生毒性試験での曝露量

Han Wistar ラット及び New Zealand White ウサギの生殖発生毒性試験（Segment II、GLP 適用試験）（[AB21161]及び[AB21159]）、並びに Han Wistar ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験（Segment III）を実施した（[AB22204]）。TK パラメーターの結果は[2.6.6]に記載した。なお、それぞれの試験で odevixibat は 20% v/v プロピレングリコール懸濁液で経口投与した。Segment II 試験での odevixibat の投与量は、ラット試験では 100、300 及び 1000 mg/kg、ウサギ試験では 10、30 及び 100 mg/kg とした。ラットの Segment III 試験での odevixibat の投与量は 10、100 及び 1000 mg/kg とした。母動物の血漿中 odevixibat 濃度は、投与前、投与後 1、2、4、8 及び 24 時間に採取した血液サンプルを用いて、前述のバリデーション済みの方法で定量した。

胚・胎児発生に関する試験（[AB21161]）において、ラットに 100、300 及び 1000 mg/kg を経口投与後の血漿中 odevixibat 濃度はラット 26 週間経口投与毒性試験（[TEA0001]）で 10、100 及び 300 mg/kg を経口投与後の値と同程度であった。GD 6 に odevixibat の 100 mg/kg から 300 mg/kg を投与後の曝露量は、用量増加の割合に比例して増加したが、300 mg/kg 超の用量群では曝露量の増加は確認されず、ほぼ一定であった（[AB21161]）。C_{max} はおおむね 2～8 時間に確認された。反復投与後の GD 17 でも同様の曝露量であったが、300 mg/kg 群では曝露量の低下が確認された。

ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験（[AB22204]）で 10、100 及び 1000 mg/kg を経口投与後の母動物での血漿中 odevixibat 濃度もラット 26 週間反復投与毒性試験（[TEA0001]）での 10、100 及び 300 mg/kg を経口投与後の値と同程度であった。母動物（F_0）での t_{max} は 1～4 時間であり、生後 4 日又は 20 日の間で血漿中 odevixibat 濃度の明らかな蓄積は確認されなかった。また、10～1000 mg/kg/日群の曝露量は用量増加の割合を下回って増加した。幼若齢動物（F_1）での平均血漿中 odevixibat 濃度は投与量及び投与期間に依存せず、母動物の血漿中 odevixibat 濃度の 3.29%～52.1%であった。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験（[AB21159]）で 10、30 及び 100 mg/kg を経口投与後の血漿中 odevixibat 濃度を測定した結果、マウス、ラット及びイヌと同様の TK 特性を示した。本試験では、少数例のサンプルが BLQ であり、低用量群では正確な TK パラメーターが算出できなかった。また、AUC は用量増加の割合を下回って増加し、時間依存的な AUC の変化は 2 倍未満であった。

2.6.4.9 考察及び結論

Odevixibat は、経口投与後の吸収が僅かであったことと一致して in vitro での受動的膜透過性が低く、経口バイオアベイラビリティーも低かった。経口バイオアベイラビリティーが低いことは、マーモセットの PK 試験、ラットの QWBA 試験及びヒトの試験（糞中成分のほとんどが未変化体）で確認された。Odevixibat は、IBAT に対して局所的な阻害作用を有する薬物であり、経口投与による腸内腔への到達を目的としている。IBAT は、回腸末端で最も高度に発現しており、腸細胞の頂端刷子縁膜で確認されている（Shneider 2001）。

非臨床安全性試験では、odevixibat の TK を評価した。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 odevixibat は速やかに吸収され、t_{max} はおおむね 1～4 時間であった。全般的に、マウス、ラット及びイヌの曝露量（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。このことは、反復投与後でも一貫しており、蓄積率は 3 倍以下であった。Odevixibat のバイオアベイラビリティーが低く、曝露量の変動が大きいことを考慮するとクリアランスの経時的変化を示すエビデンスはほとんど確認できなかった。Odevixibat を単回投与後の 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。

Odevixibat の in vitro 血漿タンパク結合率を雄のマウス、ラット、ウサギ、イヌ、マーモセット及びヒト（男性）の血漿を用いて検討した結果、血漿タンパク結合率は濃度非依存的であった。Odevixibat の血漿タンパク結合率は、ウサギでは 98.0%、他の動物種では 99.2%超と高かっ

た。また、odevixibat の血液/血漿比を検討した結果、odevixibat は血球に分配されず、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。

QWBA 試験で雄 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 を単回静脈内投与後又は約 4 mg/kg を単回経口投与後の組織内放射能分布を検討した。単回静脈内投与後の放射能は CNS を含む体内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後 24 時間までに排泄された。単回経口投与後の放射能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、腎皮質、肝臓、前立腺及び皮膚に分布した。ラットに単回経口投与後の心臓での血液中放射能は LOD 未満であった。

[^{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使用した in vitro 試験、ヒトに 3 mg を単回経口投与後の in vivo 代謝試験で評価した。ヒトの in vivo 試験での尿及び血漿中に放射能が検出されなかったことから、糞中代謝物を HPLC/高分解能質量分析法及び放射能計測により評価した。In vitro 試験では、3 種類の酸化的代謝物が LC-MS/MS 法で検出されたが、ヒト糞中で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、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排泄率は 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。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%、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後約 72 時間までにほぼ終了した。

In vitro 試験において、odevixibat の速度論的パラメーター（メカニズムに基づく K_I 値及び k_{inact} 値）を検討した結果、odevixibat は CYP3A4 を時間依存的に弱く阻害すると考えられた。ヒト肝細胞を用いた CYP 分子種の in vitro 誘導試験で 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。

MDCKII-P-gp 細胞での odevixibat の BL-AP 及び AP-BL の正味の排出比は 9.15 であったことから、odevixibat は P-gp の基質であると考えられた。このことは、odevixibat が in vitro で低溶解度及び低膜透過性の薬物であること（[XT168064]）と一致しており、薬物代謝酵素との in vitro 相互作用がないことを考慮すると、代謝酵素を阻害又は誘導する可能性は低いと考えられる。Odevixibat の臨床投与経路は経口であるため、腸内腔での CYP3A 及び P-gp に関する臨床 DDI 試験が実施されている（[A4250-013]）。

Odevixibat の多くの非臨床試験において、実験器具等への odevixibat の非選択的結合を防ぐ対策を講じていない対照群の動物から採取した血液サンプルを LC-MS/MS 法で測定した結果、血漿中に低濃度の odevixibat が検出された。試験施設では、対照群に odevixibat の誤投与は行っていないことを確認している。このことから、対照群で低濃度の odevixibat が検出された原因は、サンプルの採取又は処理中に発生した未知の発生源からのコンタミネーションであると考えられた。

要約すると、マウス、ラット、イヌ、マーモセット及びヒト（必要に応じて）における odevixibat の ADME に関する包括的な薬物代謝及び PK 評価から得られたデータは、対象となる患者集団での odevixibat の使用を裏付けるものであると考えられた。

2.6.4.10　図表

本文中に記載した。

2.6.4.11　参考文献

Shneider BL. Intestinal bile acid transport: biology, physiology, and pathophysiology. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001;32: 407-17.

目次

略語・略号一覧.....2
2.6.5 薬物動態試験概要表.....5
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表.....5
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験.....8
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与.....9
2.6.5.3.1 薬物動態：単回投与後の吸収—CD-1 マウス（[0153LM]）.....9
2.6.5.3.2 薬物動態：単回投与後の吸収—Han Wistar ラット（[0662LR]）.....10
2.6.5.3.3 薬物動態：単回投与後の吸収—マーモセット（[D8294 KPP001]）.....11
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与.....12
2.6.5.4.1 薬物動態：反復投与後の吸収—マウス（[TEA0013]）.....12
2.6.5.4.2 薬物動態：反復投与後の吸収—ラット（[TEA0001]）.....14
2.6.5.4.3 薬物動態：反復投与後の吸収—イヌ（[8348308]）.....16
2.6.5.4.4 薬物動態：反復投与後の吸収—マーモセット（[0011DT]）.....18
2.6.5.5 薬物動態試験：分布.....20
2.6.5.5.1 薬物動態：組織内分布—ラット静脈内及び経口投与（[0667PR]）.....20
2.6.5.5.2 薬物動態：組織内分布—ラット経口投与（[ALB/06]）.....27
2.6.5.6 薬物動態試験：血漿タンパク結合率.....28
2.6.5.6.1 薬物動態：血漿タンパク結合率—各種動物種（[178257]）.....28
2.6.5.6.2 薬物動態：血漿タンパク結合率—各種動物種（[XS-1439]）.....31
2.6.5.6.3 薬物動態：血球分配率—各種動物種（[XS-1439]）.....32
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験—ラット（[0667PR]）.....33
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験—ラット（[ALB/06]）.....34
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：In Vivo—ヒト（[ALB/08]）.....35
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：In Vitro—推定代謝経路参照（[ALB/05]）.....36
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路—各種動物種（[ALB/05]）.....37
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害.....39
2.6.5.12.1 薬物動態：薬物代謝酵素の誘導／阻害（[XT165057]）.....39
2.6.5.12.2 薬物動態：薬物代謝酵素の誘導／阻害（[XT163049]）.....42
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄—ラット経口投与（[ALB/06]）.....44
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中—ラット（[0667PR]、動物での静脈内投与）.....48
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用（[XT168064]）.....49
2.6.5.16 薬物動態試験：その他：安全性薬理試験における曝露量（[20040102PGR]、[20040105PCR]、[20040106PCR]及び[20040181PGR]）.....60

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）
AP-BL	apical to basolateral	頂端膜側から基底膜側
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	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_{0-24}/dose	area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours, dose normalised to 1 mg/kg	1 mg/kg で用量補正した投与後 0 時間から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from 0 to infinity	投与後 0 時間から無限時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-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
BL-AP	basolateral to apical	基底膜側から頂端膜側
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BLD	below the limit of detection	検出限界未満
BLQ	below the limit of quantification	定量限界未満
Ci	Curie	Ci
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	observed maximum concentration	最高濃度
C_{max}/dose	observed maximum concentration, dose normalised to 1 mg/kg	1 mg/kg で用量補正した最高濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
F	female	雌
F1	unidentified radioactive component	未同定の放射能成分
F2	odevixibat	odevixibat
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
HEK	human embryonic kidney (cells)	ヒト胎児腎（細胞）
HPLC	high-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	concentration for 50% inhibition of the effect	50%阻害濃度
ID	identity of component	同定成分
K_2EDTA	potassium salt of ethylenediaminetetraacetic acid	K_2EDTA

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）
K_I	inhibitory constant	最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度
k_{inact}	inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
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
LOD	limit of detection	検出限界
LOQ	limit of quantification	定量限界
LSC	liquid scintillation counting	液体シンチレーションカウンター
M	male	雄
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒性化合物排出タンパク質
MDCKII	Madin Darby canine kidney cells type II	Madin Darby canine kidney II 細胞
MDCKII-BCRP	Madin Darby canine kidney cells type II overexpressing breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質を過剰発現させた Madin Darby canine kidney II 細胞
MDCKII-P-gp	Madin Darby canine kidney cells type II overexpressing human P-glycoprotein gene	ヒト P 糖タンパク質遺伝子を過剰発現させた Madin Darby canine kidney II 細胞
MW	molecular weight	分子量
NA	not applicable	該当せず
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸還元型
NC	not calculated	算出せず
ND	not determined	測定せず
NR	no result calculable	結果を算出せず
NS	no sample	サンプルなし
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
P_{app}	apparent permeability	見かけの膜透過性
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
qRT-PCR	quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction	定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
QWBA	quantitative whole-body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
R	accumulation ratio	蓄積率
ROI	region of interest	対象領域
RPE	retinal pigment epithelium	網膜色素上皮
StdDev	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

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）
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：odevixibat

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	GLP	Study No.	Location in CTD
Absorption single dose						
Single dose toxicity	Mouse (CD-1)	Oral gavage	AstraZeneca R&D, Macclesfield, England	Yes	[0153LM]	4.2.3.1-1
Single dose toxicity	Rat (Han Wistar)	Oral gavage	AstraZeneca R&D, Macclesfield, England	Yes	[0662LR]	4.2.3.1-2
Single dose pharmacokinetics	Marmoset	Intravenous and oral gavage	AstraZeneca R&D, Mölndal, Sweden	No	[D8294 KPP001]	4.2.2.2-1
Absorption repeat dose						
13-week toxicity/toxicokinetics	Mouse (CD-1)	Oral gavage	[redacted], [redacted] UK	Yes	[TEA0013]	4.2.3.2-2
26-week toxicity/toxicokinetics	Rat (Han Wistar)	Oral gavage	[redacted], [redacted] UK	Yes	[TEA0001]	4.2.3.2-6
39-week toxicity/toxicokinetics	Dog	Oral gavage	[redacted], UK	Yes	[8348308]	4.2.3.2-10
7-day toxicity/toxicokinetics	Marmoset	Oral gavage	AstraZeneca R&D, Macclesfield, England	Yes	[0011DT]	4.2.3.2-11
Organ distribution						
Tissue distribution	Rat (Han Wistar, Long Evans)	Intravenous and oral gavage	AstraZeneca R&D, Mölndal, Sweden	No	[0667PR]	4.2.2.3-1
Plasma protein binding						
In vitro protein binding: preliminary	Mouse, rat, dog, rabbit, marmoset, and human	In vitro	[redacted], [redacted], UK	No	[178257]	4.2.2.3-2
In vitro protein binding and blood-to-plasma partitioning: definitive	Mouse, rat, rabbit, dog, marmoset, and human	In vitro	[redacted], Japan	No	[XS-1439]	4.2.2.3-3

(Continued on next page)

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	GLP	Study No.	Location in CTD
Study in pregnant or nursing animals						
(See Organ distribution)	Rat (pregnant Han Wistar)	Intravenous	AstraZeneca R&D Mölndal, Sweden	No	[0667PR]	4.2.2.3-1
Other distribution						
Tissue distribution [^{14}C]odevixibat (See Excretion)	Rat (Lister Hooded)	Oral gavage	[redacted], UK	No	[ALB/06]	4.2.2.5-1
Metabolism in vivo						
In vivo [^{14}C]odevixibat metabolite profiling	Human	Oral	[redacted], UK	No	[ALB/08]	4.2.2.4-1
Metabolism in vitro						
(See Possible metabolic pathways)	Mouse, rat, dog, and human	In vitro	[redacted], UK	No	[ALB/05]	4.2.2.4-2
Possible metabolic pathways						
In vitro [^{14}C]metabolite profiling: freshly isolated hepatocyte incubations	Mouse, rat, dog, and human	In vitro	[redacted], UK	No	[ALB/05]	4.2.2.4-2
Induction/Inhibition of drug metabolizing enzymes						
In vitro metabolism: reversible and time-dependent cytochrome P450 inhibition	Human	In vitro, hepatic microsomes	[redacted], US	No	[XT165057]	4.2.2.6-1
In vitro metabolism: induction of cytochrome P450	Human	In vitro, hepatocytes	[redacted], US	No	[XT163049]	4.2.2.6-2
Excretion						
Excretion/mass balance [^{14}C]odevixibat (See Other distribution)	Rat (Sprague Dawley)	Oral gavage	[redacted], UK	No	[ALB/06]	4.2.2.5-1
Excretion into bile						
(See Organ distribution)	Rat (Han Wistar, Long Evans)	Intravenous and oral gavage	AstraZeneca R&D, Mölndal, Sweden	No	[0667PR]	4.2.2.3-1

(Continued on next page)

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	GLP	Study No.	Location in CTD
Drug drug interactions						
Evaluation of odevixibat as a substrate and an inhibitor of drug transporters	Human	In vitro	[redacted], US	No	[XT168064]	4.2.2.6-3
Other						
Odevixibat exposure in safety pharmacology	Rat (Han Wistar)	Oral gavage	[redacted], France	Yes	[20040102PGR], [20040105PCR], [20040106PCR], and [20040181PGR]	4.2.1.3-2 4.2.1.3-5 4.2.1.3-6 and 4.2.1.3-8

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

Species/sample matrix	Analyte	Validation range	Type of assay	Noteworthy findings (precision and accuracy validation)	Nonclinical study No. (protocol/report[s])	Analytical method validation report No.	Location in CTD
Animal and human plasma with lithium heparin	Odevixibat	2.96–1780 ng/mL (4–2400 nmol/L)	LC-MS/MS	Precision ≤15.0%	[0153LM], [0662LR], [0664AR], [20040102PGR], [20040105PCR], [20040106PCR], [20040181PGR]	[BA-404-01]	4.2.2.1-1
Mouse plasma with lithium heparin	Odevixibat	0.5–200 ng/mL	LC-MS/MS	Precision ≤15.0% Accuracy ±15.0%	[TEA0012], [TEA0013]	[TEA0011]	4.2.2.1-2
Rat plasma with K_2EDTA	Odevixibat	0.5–2500 ng/mL	LC-MS/MS	Precision ≤15.0% Accuracy ±15.0%	[AB21160], [AB21161]	[511889]	4.2.2.1-3
Rat plasma with lithium heparin	Odevixibat	0.5–200 ng/mL	LC-MS/MS	Precision ≤15.0% Accuracy ±15.0%	[TEA0001]	[TEA0004]	4.2.2.1-4
Rabbit plasma with K_2EDTA	Odevixibat	0.1–500 ng/mL	LC-MS/MS	Precision ≤15.0% Accuracy ±15.0%	[AB21158], [AB21159]	[511892]	4.2.2.1-5
Dog plasma with lithium heparin	Odevixibat	0.741–1480 ng/mL (1–2000 nmol/L)	LC-MS/MS	Precision ≤15.0% Accuracy ±15.0%	[8220869], [8220870], [8348308]	[8221317]	4.2.2.1-6
Dog plasma with lithium heparin	Odevixibat	0.5–200 ng/mL	LC-MS/MS	Precision ≤15.0% Accuracy ±15.0%	[TEA0002]	[TEA0005]	4.2.2.1-7

K_2EDTA: potassium salt of ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1 薬物動態：単回投与後の吸収—CD-1 マウス（[0153LM]）

Type of study: absorption of odevixibat following a single oral administration to mice	
Species and strain:	Mouse, CD-1
Number of animals/gender:	3 males
Feeding condition:	Fed
Test compound:	Odevixibat
Route of administration:	Oral (gavage)
Dose:	2699 µmol/kg (2000 mg/kg)
Vehicle/formulation:	Purified water adjusted to pH 9-10
Sample:	Plasma
Analyte:	Odevixibat
Analytical method:	Plasma was analysed by liquid-liquid extraction at pH 3 into methyl tert-butyl ether and detection with LC-MS/MS.

Mean (± StdDev) odevixibat plasma concentrations

Dose (mg/kg); time after dose	**2699 µmol/kg; (2000 mg/kg)**
1 hour (nmol/L ± StdDev [ng/mL])	1005 ± 955 [745 ± 708]
2 hour (nmol/L ± StdDev [ng/mL])	320 ± 154 [237 ± 114]

LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry; StdDev: standard deviation

Study conducted by Safety Assessment UK, AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, SK10 4TG, England

Study in compliance with GLP: in-life, yes; bioanalytical, no

2.6.5.3.2 薬物動態：単回投与後の吸収—Han Wistar ラット（[0662LR]）

Type of study: absorption of odevixibat following a single oral administration to rat	
Species and strain:	Rat, Han Wistar
Number of animals/gender:	3 males; 3 females
Feeding condition:	Fed
Test compound:	Odevixibat
Route of administration:	Oral (gavage)
Dose:	2699 µmol/kg (2000 mg/kg)
Vehicle/formulation:	Purified water adjusted to pH 8 to 10
Sample:	Plasma
Analyte:	Odevixibat
Analytical method:	Plasma was analysed by liquid-liquid extraction at pH 3 into methyl tert-butyl ether and detection with LC-MS/MS.

Mean (± StdDev) odevixibat plasma concentrations

Dose (mg/kg); time after dose	**Sex**	**2699 µmol/kg; (2000 mg/kg)**
1 hour (nmol/L ± StdDev [ng/mL])	Male	359 ± 210 [266 ± 156]
	Female	432 ± 160 [320 ± 119]
2 hour (nmol/L ± StdDev [ng/mL])	Male	401 ± 139 [297 ± 103]
	Female	588 ± 368 [436 ± 273]

LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry; StdDev: standard deviation

Study conducted by: Safety Assessment UK, AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, SK10 4TG, England

Study in compliance with GLP: in-life, yes; bioanalytical, no

2.6.5.3.3 薬物動態：単回投与後の吸収—マーモセット（[D8294 KPP001]）

Type of study: pharmacokinetics of odevixibat following a single intravenous or oral administration to marmoset	
Species and strain:	Marmoset (Callithrix jacchus)
Number of animals/gender:	4 males; 4 females (2 males and 2 females intravenous; 2 males and 2 females oral)
Feeding condition:	Fed
Test compound:	Odevixibat
Route of administration:	Intravenous or oral (gavage)
Dose:	10 µmol/kg (approximately 7.4 mg/kg) intravenous or 25 µmol/kg (approximately 18.5 mg/kg) oral
Vehicle/formulation:	Intravenous: 5% (w/w) mannitol in water solution, pH adjusted to 9 with sodium hydroxide Oral: water solution, pH adjusted to 8.6 with sodium hydroxide
Sample:	Plasma
Analyte:	Odevixibat
Analytical method:	Composite plasma concentration versus time profiles were constructed for each route of administration by collecting blood samples pre-dose and at 0.03 (intravenous only), 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, and 24 hours post-dose into tubes containing lithium heparin and placed on ice until centrifuged. Plasma was analysed by precipitating with acetonitrile and ethanol and detection with LC-MS/MS.

Mean plasma pharmacokinetic parameters

Dose (µmol/kg); parameter (Unit)	**Odevixibat free acid 10 µmol/kg [7.4 mg/kg][a] (intravenous)**	**Odevixibat free acid 25 µmol/kg [18.5 mg/kg][a] (oral)**
t_{max} (h)	NA	4
C_{max} (nmol/L) [ng/mL]	NA	93.6 [69.4][a]
AUC_{0-24} (nmol·h/L) [ng·h/mL]	22400 [16600][a]	518 [384][a]
$t_{1/2}$ (h)	8.6	3.3
CL (mL/min/kg)	7.5	NA
V_{ss} (L/kg)	0.9	NA
Bioavailability (%)	NA	0.9

AUC_{0-24}: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; CL: clearance; C_{max}: observed maximum concentration; LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NA: not applicable; $t_{1/2}$: terminal elimination half-life; t_{max}: time to maximum plasma concentration; V_{ss}: volume of distribution at steady state

Pharmacokinetic parameters presented as composite values. Plasma from 2 to 4 animals/time point obtained in the intravenous arm at: 0, 0.03, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, and 24 hours post dose. Plasma from 2 to 4 animals/time point were obtained in the oral arm at: 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, and 24 hours post dose.

Study conducted by: AstraZeneca R&D, Mölndal, Sweden

Study in compliance with GLP: no

a Determined values = original value × 740.93 ÷ 1000 mL/L, where 740.93 = molecular weight of odevixibat

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.4.1 薬物動態：反復投与後の吸収—マウス（[TEA0013]）

Type of study: toxicokinetics of odevixibat following repeat oral administration to mice for 13 weeks	
Species and strain:	Mouse, Crl:CD-1
Number of animals/gender:	120 (6 males and 6 females in a vehicle control group and 18 males and 18 females per dose level)
Feeding condition:	Fed
Test compound:	Odevixibat
Route of administration:	Oral gavage
Dose:	10, 100, and 300 mg/kg/day
Vehicle/formulation:	Odevixibat in suspension in 20% v/v propylene glycol in purified water
Sample:	Plasma
Analyte:	Odevixibat
Analytical method:	Composite plasma concentration versus time profiles were constructed by collecting blood samples from 3 animals per time point at 1, 2, 4, 6, 8, and 24 hours post-dose into tubes containing lithium heparin and placed on ice until centrifuged. Plasma was analysed by precipitating with acetonitrile and detection with LC-MS/MS ([TEA0011]).

(Continued on next page)

Mean plasma odevixibat toxicokinetic parameters

Dose (mg/kg):	10		100		300	
Animals:	**Males (n=18)**	**Females (n=18)[a]**	**Males (n=18)**	**Females (n=18)[a]**	**Males (n=18)**	**Females (n=18)**
Parameter (Unit)						
Day 1						
C_{max} (ng/mL)	52.5	38.4	254	198	476	527
C_{max}/dose	5.25	3.84	2.54	1.98	1.59	1.76
t_{max} (h)	1.0	6.0	1.0	1.0	4.0	4.0
$t_{1/2}$ (h)	3.5	4.2	2.4	2.5	4.3	3.4
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	497	359	2590	2450	4020	3970
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	497	359	2590	2450	4020	3970
AUC_{inf} (ng·h/mL)	500	368	2600	2450	4110	4010
$AUC_{0\text{-}24}$/dose	49.7	35.9	25.9	24.5	13.4	13.2
Day 88						
C_{max} (ng/mL)	53.2	40.2	188	323	683	707
C_{max}/dose	5.32	4.02	1.88	3.23	2.28	2.36
t_{max} (h)	1.0	1.0	4.0	1.0	1.0	2.0
$t_{1/2}$ (h)	1.9	3.3	3.2	3.4	4.5	NA
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	161	256	1440	1350	2760	8860
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	209	256	1440	1350	2760	8860
AUC_{inf} (ng·h/mL)	178	257	1440	1360	2830	NA
$AUC_{0\text{-}24}$/dose	20.9	25.6	14.4	13.5	9.21	29.5
R[b]	0.4	0.7	0.6	0.6	0.7	2.2

$AUC_{0\text{-}last}$: area under the concentration-time curve from 0 to last quantifiable time point; $AUC_{0\text{-}24}$: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; $AUC_{0\text{-}24}$/dose: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours, dose normalised to 1 mg/kg; AUC_{inf}: area under the concentration-time curve from 0 to infinity; C_{max}: observed maximum concentration; C_{max}/dose: observed maximum concentration, dose normalised to 1 mg/kg; LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NA: not applicable; $t_{1/2}$: terminal elimination half-life; t_{max}: time to maximum plasma concentration

a Female 179 (Group 6) and Females 190 and 191 (Group 7) died following collection of their first blood samples. The deaths were considered not to be test article-related and therefore spare animals were allocated and identified as Females 219, 217, and 218. The animals were dosed on a single occasion and a blood sample was collected at the second time point, when the original animals were intended to be bled.

b R (accumulation ratio) = $AUC_{0\text{-}24\ Day\ 88}/AUC_{0\text{-}24\ Day\ 1}$

Study in compliance with GLP: yes

2.6.5.4.2 薬物動態：反復投与後の吸収—ラット（[TEA0001]）

Type of study: toxicokinetics of odevixibat following repeat oral administration to rats for 26 weeks	
Species and strain:	Rat, Han Wistar
Number of animals/gender:	60 (3 males and 3 females in a vehicle control group and 9 males and 9 females per dose level)
Feeding condition:	Fed
Test compound:	Odevixibat
Route of administration:	Oral gavage
Dose:	10, 100, and 300 mg/kg/day
Vehicle/formulation:	Odevixibat in suspension in 20% v/v propylene glycol in purified water
Sample:	Plasma
Analyte:	Odevixibat
Analytical method:	Composite plasma concentration versus time profiles were constructed by collecting blood samples from 3 animals per time point at 1, 2, 4, 6, 8, and 24 hours post-dose into tubes containing lithium heparin and placed on ice until centrifuged. Plasma was analysed by precipitating with acetonitrile and detection with LC-MS/MS ([TEA0004]).

Mean plasma odevixibat toxicokinetic parameters

Dose (mg/kg):	**10**		**100**		**300**	
Animals:	**Males (n=9)**	**Females (n=9)**	**Males (n=9)**	**Females (n=9)**	**Males (n=9)**	**Females (n=9)**
Parameter (Unit)						
Day 1						
C_{max} (ng/mL)	9.51	13.9	53.7	271	264	194
C_{max}/dose	0.951	1.39	0.537	2.71	0.88	0.647
t_{max} (h)	2	1	1	1	1	8
$t_{1/2}$ (h)	8.7	5.2	7.2	NA	9.2	NA
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	99.7	105	640	907	1390	2690
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	99.7	105	640	907	1390	2690
AUC_{inf} (ng·h/mL)	118	109	695	NA	1640	NA
$AUC_{0\text{-}24}$/dose	9.97	10.5	6.40	9.07	4.63	8.97

(Continued on next page)

Dose (mg/kg):	10		100		300	
Animals:	**Males (n=9)**	**Females (n=9)**	**Males (n=9)**	**Females (n=9)**	**Males (n=9)**	**Females (n=9)**
Parameter (Unit)						
Day 89						
C_{max} (ng/mL)	359	335	229	201	409	239
C_{max}/dose	35.9	33.5	2.29	2.01	1.36	0.797
t_{max} (h)	24	24	24	24	8	2
$t_{1/2}$ (h)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	5000	3630	2940	2620	6750	4070
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	5000	3630	2940	2620	6750	4070
AUC_{inf} (ng·h/mL)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
$AUC_{0\text{-}24}$/dose	500	363	29.4	26.2	22.5	13.6
R[a]	50.1	34.7	4.6	2.9	4.9	1.5
Day 177						
C_{max} (ng/mL)	27.9	23.8	63.9	160	464	362
C_{max}/dose	2.79	2.38	0.639	1.60	1.55	1.21
t_{max} (h)	1	1	1	1	1	1
$t_{1/2}$ (h)	8.4	7.9	10.5	NA	NA	5.4
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	230	311	680	992	4040	2150
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	230	311	680	992	4040	2150
AUC_{inf} (ng·h/mL)	264	360	856	NA	NA	2250
$AUC_{0\text{-}24}$/dose	23.0	31.1	6.80	9.92	13.5	7.17
R[a]	2.3	3.0	1.1	1.1	2.9	0.8

$AUC_{0\text{-}last}$: area under the concentration-time curve from 0 to last quantifiable time point; $AUC_{0\text{-}24}$: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; $AUC_{0\text{-}24}$/dose: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours, dose normalized to 1 mg/kg; AUC_{inf}: area under the concentration-time curve from 0 to infinity; C_{max}: observed maximum concentration; C_{max}/dose: observed maximum concentration, dose normalized to 1 mg/kg; LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NA: not applicable; $t_{1/2}$: terminal elimination half-life; t_{max}: time to maximum plasma concentration

a R (accumulation ratio): $AUC_{0\text{-}24\ Day\ 89\ or\ 177}/AUC_{0\text{-}24\ Day\ 1}$

Study in compliance with GLP: yes

2.6.5.4.3 薬物動態：反復投与後の吸収—イヌ（[8348308]）

Type of study: toxicokinetics of odevixibat following repeat oral administration to dogs for 39 weeks	
Species and strain:	Dog, beagle
Number of animals/gender:	36 (4 males and 4 females in a vehicle control group, at 3 and 30 mg/kg/day; and 6 males and 6 females at 150 mg/kg/day)
Feeding condition:	Fed
Test compound:	Odevixibat
Route of administration:	Oral gavage
Dose:	3, 30, and 150 mg/kg/day
Vehicle/formulation:	Odevixibat in suspension in 20% v/v propylene glycol in purified water
Sample:	Plasma
Analyte:	Odevixibat
Analytical method:	Plasma was analysed by acidifying with citric acid, liquid-liquid extraction into methyl tert-butyl ether, and detection with LC-MS/MS. Pharmacokinetic parameters are presented as means from blood (plasma) collection on Day 1, and Weeks 13 and 39 at approximately 0, 1, 2, 4, 6, and 24 hours post-dose ([8221317]).

Mean plasma odevixibat toxicokinetic parameters

Dose (mg/kg):	**3**		**30**		**150**	
Animals:	**Males (n=4)**	**Females (n=4)**	**Males (n=4)**	**Females (n=4)**	**Males (n=6)**	**Females (n=6)**
Parameter (Unit)						
Day 1						
C_{max}[a] (nmol/L) [ng/mL][b]	1.40 [1.04] n=2	1.55 [1.15] n=3	5.00 [3.70]	5.16 [3.82]	17.7 [13.1]	17.7 [13.1]
C_{max}/dose	0.344	0.383	0.123	0.127	0.0874	0.0876
t_{max} (h)[c]	13 [2-24]	1 [1-6]	1 [1-2]	1 [1-2]	1 [1-2]	1 [1-2]
$t_{1/2}$ (h)	NR	NR	3.03	NR	10.7	7.12
$AUC_{0\text{-}last}$ (nmol·h/L) [ng·h/mL][b]	NR	NR	13.8 [10.2]	14.0 [10.4] n=3	67.3 [49.9]	76.4 [56.6]
$AUC_{0\text{-}24}$ (nmol·h/L) [ng·h/mL][b]	NR	NR	19.2 [14.2]	20.6 [15.3] n=3	77.2 [57.2]	85.9 [63.6]
AUC_{inf} (nmol·h/L) [ng·h/mL][b]	NR	NR	16.0 [11.9] n=1	NR	100 [74.1] n=2	106 [78.5] n=3
$AUC_{0\text{-}last}$/dose	NR	NR	0.340	0.345	0.333	0.378

(Continued on next page)

Dose (mg/kg):	3		30		150	
Animals:	**Males (n=4)**	**Females (n=4)**	**Males (n=4)**	**Females (n=4)**	**Males (n=6)**	**Females (n=6)**
Parameter (Unit)						
Week 13						
C_{max}[a] (nmol/L) [ng/mL][b]	1.28 [0.948] n=1	1.98 [1.47] n=3	10.6 [7.85]	18.8 [13.9]	36.7 [27.2]	37.9 [28.1]
C_{max}/dose	0.316	0.488	0.261	0.465	0.181	0.188
t_{max} (h)[c]	1 [1-1]	1 [1-2]	1 [1-2]	1 [1-1]	1 [1-2]	1 [1-1]
$t_{1/2}$ (h)	NR	NR	NR	1.85	1.18	4.32
$AUC_{0\text{-}last}$ (nmol·h/L) [ng·h/mL][b]	NR	NR	16.9 [12.5]	24.7 [18.3]	72.6 [53.8] n=5	80.9 [59.9]
$AUC_{0\text{-}24}$ (nmol·h/L) [ng·h/mL][b]	NR	NR	20.1 [14.9]	28.4 [21.0]	94.6 [70.1] n=5	95.6 [70.8]
AUC_{inf} (nmol·h/L) [ng·h/mL][b]	NR	NR	NR	30.3 [22.5] n=1	91.9 [68.1] n=3	86.5 [64.1] n=4
$AUC_{0\text{-}last}$/dose	NR	NR	0.417	0.609	0.359	0.401
R[d]	NR	NR	1.22	1.76	1.08	1.06
Week 39						
C_{max}[a] (nmol/L) [ng/mL][b]	1.81 [1.34] n=2	1.78 [1.32] n=3	31.9 [23.6]	19.9 [14.7]	60.2 [44.6]	62.8 [46.5]
C_{max}/dose	0.447	0.440	0.787	0.490	0.298	0.311
t_{max} (h)[c]	4 [2-6]	1 [1-6]	1 [1-2]	1 [1-6]	1 [1-2]	1 [1-2]
$t_{1/2}$ (h)	NA	NA	NA	2.02	1.39	7.32
$AUC_{0\text{-}last}$ (nmol·h/L) [ng·h/mL][b]	5.05 [3.74] n=2	5.85 [4.33] n=1	39.9 [29.6]	31.2 [23.1]	102 [75.6] n=5	150 [111]
$AUC_{0\text{-}24}$ (nmol·h/L) [ng·h/mL][b]	13.7 [10.2] n=2	7.12 [5.28] n=1	43.3 [32.1]	81.3 [60.2]	123 [91.1] n=5	162 [120]
AUC_{inf} (nmol·h/L) [ng·h/mL][b]	NR	NR	NR	33.0 [24.5] n=1	105 [77.8] n=3	202 [150] n=3
$AUC_{0\text{-}last}$/dose	1.25	1.44	0.984	0.771	0.505	0.740
R[d]	NR	NR	2.89	2.23	1.52	1.96

$AUC_{0\text{-}last}$: area under the concentration-time curve from 0 to last quantifiable time point; $AUC_{0\text{-}24}$: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; $AUC_{0\text{-}last}$/dose: area under the concentration-time curve from 0 to last quantifiable time point, dose normalised to 1.35 µmol/kg [1 mg/kg]; AUC_{inf}: area under the concentration-time curve from 0 to infinity; C_{max}: observed maximum concentration; C_{max}/dose: observed maximum concentration, dose normalized to 1.35 µmol/kg [1 mg/kg]; LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NR: no result calculable; $t_{1/2}$: terminal elimination half-life; t_{max}: time to maximum plasma concentration

a C_{max} overall mean data include only those animals with measurable values

b Determined values = original value × 740.93 ÷ 1000 mL/L, where 740.93 = molecular weight of odevixibat

c Median [minimum–maximum]

d R (accumulation ratio): $AUC_{0\text{-}last\ Week\ 13\ or\ 39}/AUC_{0\text{-}last\ Day\ 1}$

Study in compliance with GLP: yes

2.6.5.4.4 薬物動態：反復投与後の吸収—マーモセット（[0011DT]）

Type of study: toxicokinetics of odevixibat following repeat oral administration to marmoset for 7 days	
Species and strain:	Marmoset (Callithrix jacchus)
Number of animals/gender:	10 (2 males and 2 females in a vehicle control group, 1 male and 1 female in a tolerability phase dosed once daily for 13 consecutive days [67.5 µmol/kg/day from Day 1 through Day 3; 135 µmol/kg/day from Day 4 through Day 6; and 350 µmol/kg/day from Day 7 through Day 13], and 2 males and 2 females dosed 350 µmol/kg/day for 7 days)
Feeding condition:	Fed
Test compound:	Odevixibat
Route of administration:	Oral gavage
Dose:	Single dose: 67.5, 135, and 350 µmol/kg/day (50, 100, and 259 mg/kg) Repeat dose toxicokinetics: 350 µmol/kg/day (259 mg/kg)
Vehicle/formulation:	Water with 2% ethanol pH adjusted to 8 to 10 (tolerability phase) Water pH adjusted to 8 to 10 (7 day phase)
Sample:	Plasma
Analyte:	Odevixibat
Analytical method:	Plasma was analysed by precipitating with acetonitrile and ethanol and detection with LC-MS/MS.

(Continued on next page)

Mean plasma odevixibat concentrations and toxicokinetic parameters

Dose (µmol/kg) [mg/kg]	Day	Time (h)	Plasma Concentration of Odevixibat (nmol/L)	
			Male (n=1)	Female (n=1)
67.5 [50]	1	3	149	86.2
135 [100]	1[a]	3	182	101
350 [259]	1[b]	3	134	156

Repeat dose odevixibat concentrations following once daily dosing to marmosets for 7 days				
Dose (µmol/kg) [mg/kg]	**Sex (n)**	**Time (h)**	**Day 1 (Mean ± StdDev)**	**Day 7 (Mean ± StdDev)**
350 [259]	M (2) + F (2)	1	247 ± 163	357 ± 179
		3	215 ± 111	349 ± 138
		8	52.2 ± 30.1	77.9 ± 66.9
		24	18.2 ± 10.1	10.2 ± 9.2

Repeat dose odevixibat toxicokinetic parameters [geometric mean (range)] following once daily dosing to marmosets for 7 days						
Daily dose (µmol/kg) [mg/kg][d]	**Sex (n)**	**Day**	**C_{max} (nmol/L) [ng/mL][d]**	**t_{max}[c] (h)**	**AUC_{0-24} (nmol·h/L) [ng·h/mL][d]**	**$t_{1/2}$ (h)**
350 [259]	M (2) + F (2)	1	236 (122-437) [175 (90.4-324)]	2 (1-3)	1680 (760-2430) [1240 (563-1800)]	7.0 (5.2-10)
	M (2) + F (2)	7	391 (218-569) [290 (162-422)]	1 (1-3)	2020 (821-3250) [1500 (608-2410)]	ND

AUC_{0-24}: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; C_{max}: observed maximum concentration; F: female; LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M: male; n: number; ND: not determined; StdDev: standard deviation; $t_{1/2}$: terminal elimination half-life; t_{max}: time to maximum plasma concentration

a Day 4 in the study

b Day 7 in the study

c Median (range)

d Determined values = original value × 740.93 ÷ 1000 mL/L, where 740.93 = molecular weight of odevixibat

Study in compliance with GLP: in-life, yes; bioanalytical, no

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 薬物動態：組織内分布—ラット静脈内及び経口投与（[0667PR]）

Type of study: tissue distribution of total radioactivity in the rat following intravenous and oral administration Quantitative Whole-Body Autoradiography (QWBA)	
Species:	Han Wistar (albino) and Long Evans (pigmented) rat
Gender (M/F) No. of animals:	Intravenous: 6 albino males; 2 pigmented males; 3 time-mated albino females Oral: 5 albino males
Feeding condition:	Intravenous: fed, Oral: fasted
Vehicle/formulation:	Intravenous and oral: a 0.5 µmol/mL (1 MBq/mL) solution in mannitol (50 mg/mL) and ethanol (5%, w/w)
Method of administration:	Oral gavage; intravenous (tail vein)
Dose (mg/kg):	Intravenous: 2.5 µmol/kg (1.85 mg/kg), Oral: 5 µmol/kg (3.70 mg/kg) (Determined values = original value × 740.93 ÷ 1000 µg/mg, where 740.93 = molecular weight of odevixibat)
Radionuclide:	[^{14}C]odevixibat
Specific activity:	2.0 MBq/µmol
Sampling time:	Intravenous: albino male, 0.083, 1, 4, 24, 48, and 168 hours post-dose Intravenous: pigmented male, 4 and 168 hours post-dose Intravenous: albino female (18 days pregnant on day of dosing), 1, 4, and 24 hours post-dose Oral: albino male, 0.083, 1, 4, 24, 48, and 168 hours post-dose
Analyte/assay:	[^{14}C]odevixibat; autoradiography

(Continued on next page)

Type of study: Male Han Wistar rats, single intravenous dose 2.5 µmol/kg (1.85 mg/kg), tissue concentrations of odevixibat and/or its metabolites (nanomole equivalents [^{14}C]odevixibat/g [%CV])						
Tissue	**Time after intravenous administration**					
	0.083 hour	**1 hour**	**4 hours**	**24 hours**	**48 hours**	**168 hours**
Adrenal	4.1 (25)	Below LOD	-	-	-	-
Bile	1100 (11)	11 (1)	17 (1)	0.16 (5)	Below LOD	-
Blood (in heart)	10 (3)	0.049 (9)	0.064 (9)	-	-	-
Bone	0.10 (16)	Below LOD	-	-	-	-
Bone marrow	2.0 (5)	Below LOD	-	-	-	-
Brain	0.096 (12)	Below LOD	-	-	-	-
Cecum content	Below LOD	Below LOD	30 (0)	0.64 (4)	0.58 (5)	-
Choroid plexus	2.0 (21)	Below LOD	-	-	-	-
Colon content	Below LOD	Below LOD	41 (6)	3.8 (6)	1.7 (42)	-
Epididymis	0.13 (7)	0.061 (6)	Below LOD	-	-	-
Exorbital lacrimal gland	0.41 (14)	0.054 (3)	Below LOD	-	-	-
Eye lens	Below LOD	Below LOD	-	-	-	-
Eye uvea+RPE	0.37 (18)	0.35 (21)	0.072 (14)	Below LOD	-	-
Eye vitreous body	Below LOD	Below LOD	-	-	-	-
Fat (brown)	1.5 (8)	0.17 (8)	0.030 (5)	Below LOD	-	-
Gastric mucosa	0.81 (3)	0.033 (26)	Below LOD	-	-	-
Harderian gland	0.22 (7)	0.057 (4)	Below LOD	-	-	-
Kidney cortex	4.0 (7)	0.65 (5)	0.13 (4)	Below LOD	-	-
Kidney medulla (inner)	2.7 (12)	0.046 (33)	0.034 (12)	-	-	-
Kidney medulla (outer)	2.1 (12)	1.2 (2)	0.20 (12)	Below LOD	-	-
Liver	34 (4)	0.32 (6)	0.46 (3)	0.054 (3)	Below LOD	-
Lung	5.3 (13)	0.089 (7)	0.052 (11)	Below LOD	-	-
Lymph node	0.32 (26)	0.10 (37)	0.086 (22)	-	-	-
Myocardium	2.0 (14)	0.048 (7)	Below LOD	-	-	-
Pancreas	1.0 (1)	0.065 (9)	Below LOD	-	-	-
Parotid salivary gland	0.92 (5)	0.093 (37)	Below LOD	-	-	-
Pineal body	0.78 (0)	0.064 (51)	0.030 (65)	Below LOD	-	-
Pituitary gland	1.6 (9)	Below LOD	-	-	-	-
Prostate gland	0.56 (17)	0.044 (4)	ND[a]	Below LOD	-	-
Seminal vesicles	Below LOD	Below LOD	-	-	-	-
Skeletal muscle	0.097 (9)	0.047 (7)	Below LOD	-	-	-

(Continued on next page)

Type of study: Male Han Wistar rats, single intravenous dose 2.5 µmol/kg (1.85 mg/kg), tissue concentrations of odevixibat and/or its metabolites (nanomole equivalents [^{14}C]odevixibat/g [%CV])						
Tissues	**Time after intravenous administration**					
	0.083 hour	**1 hour**	**4 hours**	**24 hours**	**48 hours**	**168 hours**
Skin	0.35 (21)	0.035 (19)	0.037 (44)	Below LOD	-	-
Skin, high uptake	0.40 (10)	2.4 (14)	0.50 (36)	0.032 (4)	Below LOD	-
Small intestine content	Below LOD	5.4 (8)	14 (17)	0.074 (2)	0.15 (8)	-
Small intestine wall	0.61 (2)	0.59 (38)	0.56 (32)	0.57 (31)	0.31 (7)	-
Spinal cord	0.10 (4)	Below LOD	-	-	-	-
Spleen	1.5 (1)	Below LOD	-	-	-	-
Sublingual salivary gland	0.62 (3)	Below LOD	-	-	-	-
Submandibular salivary gland	0.88 (2)	0.040 (12)	Below LOD	-	-	-
Testis	0.20 (4)	0.075 (21)	Below LOD	-	-	-
Thymus	0.39 (18)	Below LOD	-	-	-	-
Thyroid gland	1.9 (8)	Below LOD	-	-	-	-
Urine	1.1 (7)	0.20 (22)	0.050 (ND[b])	Below LOD	-	-
LOD	0.082	0.027	0.027	0.026	0.031	-

(Continued on next page)

Type of study: Male Long Evans rats, single intravenous dose 2.5 µmol/kg (1.85 mg/kg), tissue concentrations of odevixibat and/or its metabolites (nanomole equivalents [^{14}C]odevixibat/g [%CV])	
Tissue	**Time after intravenous administration**
	4[c] hours
Bile	2.4 (3)
Blood (in heart)	Below LOD
Cecum content	56 (2)
Colon content	23 (137)
Eye uvea+RPE	0.11 (15)
Fat (brown)	0.041 (30)
Gastric mucosa	Below LOD
Kidney cortex	0.072 (26)
Kidney medulla (inner)	Below LOD
Kidney medulla (outer)	0.12 (9)
Liver	0.17 (8)
Lung	0.93 (8)
Lymph node	Below LOD
Pineal body	0.26 (11)
Prostate gland	0.057 (37)
Skin	0.078 (8)
Skin, high uptake	0.44 (22)
Small intestine content	9.9 (41)
Small intestine wall	0.26 (46)
Limit of detection	0.032

(Continued on next page)

Type of study: Pregnant female Han Wistar rats, single intravenous dose 2.5 µmol/kg (1.85 mg/kg), tissue concentrations of odevixibat and/or its metabolites (nanomole equivalents [^{14}C]odevixibat/g [%CV])			
Tissue	**Time after Intravenous Administration**		
	1 hour	**4 hours**	**24 hours**
Amnion membrane	0.81 (25)	0.28 (10)	Below LOD
Brain	Below LOD	-	-
Blood (in heart)	0.079 (8)	Below LOD	-
Eye (lens)	ND[a]	Below LOD	-
Liver	0.76 (9)	0.14 (4)	0.027 (11)
Mammary gland	0.13 (26)	Below LOD	-
Ovary	0.037 (16)	Below LOD	-
Placenta	0.048 (8)	Below LOD	-
Skeletal muscle	0.039 (13)	Below LOD	-
Fetal adrenal	Below LOD	-	-
Fetal blood	Below LOD	-	-
Fetal brain	Below LOD	-	-
Fetal liver	Below LOD	0.035 (16)	Below LOD
Fetal muscle/body	Below LOD	-	-
Limit of detection	0.027	0.029	0.025

Type of study: Male Han Wistar rats, single oral dose 5 µmol/kg (3.70 mg/kg), tissue concentrations of odevixibat and/or its metabolites (nanomole equivalents [^{14}C]odevixibat/g [%CV])					
Tissue	**Time after Oral Administration**				
	1 hour	**4 hours**	**24 hours**	**2 days**	**7 days**
Adrenal	ND[a]	Below LOD	-	-	-
Bile	1.8 (2)	0.88 (6)	Below LOD	-	-
Blood (in heart)	Below LOD	-	-	-	-
Bone	Below LOD	Below LOD	-	-	-
Bone marrow	Below LOD	Below LOD	-	-	-
Brain	Below LOD	-	-	-	-
Cecum content	0.039 (53)	31 (13)	0.72 (15)	0.032 (2)	-
Colon content	Below LOD	0.054 (23)	2.9 (14)	0.17 (14)	-
Epididymis	Below LOD	-	-	-	-
Exorbital lacrimal gland	Below LOD	-	-	-	-
Eye lens	Below LOD	-	-	-	-

(Continued on next page)

Type of study: Male Han Wistar rats, single oral dose 5 µmol/kg (3.70 mg/kg), tissue concentrations of odevixibat and/or its metabolites (nanomole equivalents [^{14}C]odevixibat/g [%CV])					
Tissue	**Time after oral administration**				
	1 hour	**4 hours**	**24 hours**	**2 days**	**7 days**
Eye uvea+RPE	Below LOD	-	-	-	-
Eye vitreous body	Below LOD	-	-	-	-
Fat (brown)	Below LOD	-	-	-	-
Gastric mucosa	Overexposed	4.1 (16)	Below LOD	-	-
Harderian gland	Below LOD	-	-	-	-
Kidney cortex	0.040 (60)	Below LOD	-	-	-
Kidney medulla (inner)	Below LOD	Below LOD	-	-	-
Kidney medulla (outer)	Below LOD	Below LOD	-	-	-
Liver	0.059 (4)	0.038 (8)	Below LOD	-	-
Lung	Below LOD	-	-	-	-
Lymph node	Below LOD	-	-	-	-
Myocardium	Below LOD	-	-	-	-
Pancreas	Below LOD	Below LOD	-	-	-
Parotid salivary gland	Below LOD	-	-	-	-
Pineal body	ND[a]	Below LOD	-	-	-
Pituitary gland	ND[a]	Below LOD	-	-	-
Prostate gland	0.065 (ND[b])	Below LOD	-	-	-
Seminal vesicles	Below LOD	-	-	-	-
Skeletal muscle	Below LOD	-	-	-	-
Skin (non-pigmented)	0.069 (27)	Below LOD	-	-	-
Small intestine content	63 (85)	62 (19)	Below LOD	Below LOD	-
Small intestine wall	ND[a]	ND[a]	0.14 (29)	-	-
Spinal cord	Below LOD	-	-	-	-
Spleen	ND[a]	Below LOD	-	-	-
Sublingual salivary gland	Below LOD	-	-	-	-
Submandibular salivary gland	Below LOD	-	-	-	-
Testis	Below LOD	-	-	-	-
Thymus	Below LOD	-	-	-	-

(Continued on next page)

Type of study: Male Han Wistar rats, single oral dose 5 µmol/kg (3.70 mg/kg), tissue concentrations of odevixibat and/or its metabolites (nanomole equivalents [^{14}C]odevixibat/g [%CV])					
Tissue	**Time after oral administration**				
	1 hour	**4 hours**	**24 hours**	**2 days**	**7 days**
Thyroid gland	Below LOD	-	-	-	-
Urine	ND[a]	ND[a]	Below LOD	-	-
LOD	0.036	0.035	0.029	0.024	-

CV: coefficient of variation; LOD: limit of detection; ND: not determined; RPE: retinal pigmented epithelium; -: no radioactivity observed

a Not measured due to flare from adjacent tissue

b One measurement, %CV not available

c At 168 hours, after intravenous administration of [^{14}C]odevixibat, radioactivity was no longer seen in the body.

2.6.5.5.2 薬物動態：組織内分布—ラット経口投与（[ALB/06]）

組織内分布については、[ALB/06]で評価し、[2.6.5.13]に記載した。

2.6.5.6 薬物動態試験：血漿タンパク結合率

2.6.5.6.1 薬物動態：血漿タンパク結合率—各種動物種（[178257]）

Type of study: in vitro investigation of the protein binding of odevixibat in mouse, rat, rabbit, dog, marmoset, and human plasma	
Assessment:	Plasma protein binding (preliminary)
Matrix:	Plasma
Method:	Equilibrium dialysis
Species (strain, sex, number):	CD-1 mouse (n=25 males); Sprague Dawley rat (n=3 males); New Zealand white rabbit (n=3 females); beagle dog (n=3 males); marmoset (n=6 males); male plasma human donors
Analytes:	[^{14}C]odevixibat[a] or odevixibat
Analytical method:	HPLC with liquid scintillation counting[a] or LC-MS/MS
Replicates:	Determinations in triplicate

(Continued on next page)

Species	Nominal concentration (µmol/L)	Equilibrium concentration plasma compartment (µmol/L)	Equilibrium concentration buffer compartment (µmol/L)	% free fraction	% protein bound
Mouse	5	4.070	BLQ	NC	NC
		3.990	BLQ	NC	NC
		4.010	BLQ	NC	NC
	50	40.800	BLQ	NC	NC
		40.600	BLQ	NC	NC
		38.700	BLQ	NC	NC
Rat	5	4.200	BLQ	NC	NC
		4.460	BLQ	NC	NC
		4.850	BLQ	NC	NC
	50	41.500	BLQ	NC	NC
		39.600	BLQ	NC	NC
		40.400	BLQ	NC	NC
Rabbit	5	3.870	BLQ	NC	NC
		4.020	BLQ	NC	NC
		4.040	BLQ	NC	NC
	50	42.700	BLQ	NC	NC
		40.100	BLQ	NC	NC
		38.500	BLQ	NC	NC
Dog	5	4.140	BLQ	NC	NC
		4.200	BLQ	NC	NC
		4.050	BLQ	NC	NC
	50	42.200	BLQ	NC	NC
		40.700	BLQ	NC	NC
		41.900	BLQ	NC	NC
Marmoset	5	3.600	BLQ	NC	NC
		3.500	BLQ	NC	NC
	50	3.800	BLQ	NC	NC
		3.700	BLQ	NC	NC

(Continued on next page)

Species	Nominal concentration (µmol/L)	Equilibrium concentration plasma compartment (µmol/L)	Equilibrium concentration buffer compartment (µmol/L)	% free fraction	% protein bound
Human	5	4.380	BLQ	NC	NC
		4.330	BLQ	NC	NC
		4.170	BLQ	NC	NC
	50	44.000	BLQ	NC	NC
		45.400	BLQ	NC	NC
		44.300	BLQ	NC	NC

BLQ: below the limit of quantification of 0.012 µmol/L; HPLC: high-performance liquid chromatography; LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NC: not calculated

a Used for nonspecific binding and to determine the time to equilibrium (nonspecific binding ranged from 50.4-59.8%, and equilibrium was not time sensitive; incubation time set at 2 hours)

2.6.5.6.2 薬物動態：血漿タンパク結合率—各種動物種（[XS-1439]）

Type of study: in vitro investigation of the protein binding of odevixibat in mouse, rat, rabbit, dog, marmoset, and human plasma	
Assessment:	Plasma protein binding
Matrix:	Plasma (pooled from multiple individuals)
Method:	Ultracentrifugation
Species (strain, sex, number):	CD-1 mouse (n ≥3 males); Sprague Dawley rat (n ≥3 males); New Zealand white rabbit (n ≥3 males); beagle dog (n ≥3 males); marmoset (n ≥3 males); male plasma human donors (n ≥3)
Analytes:	Odevixibat
Analytical method:	LC-MS/MS
Replicates:	Determinations in triplicate

Species	**Nominal Concentration (nmol/L)**	**Unbound Fraction (% Free)[a]**	**Protein Binding (% Bound)[a]**
Mouse	1.35	<0.4[b] ± NC	>99.6[b] ± NC
Rat		<0.4[b] ± NC	>99.6[b] ± NC
Rabbit		2.0 ± 0.3	98.0 ± 0.3
Dog		0.6 ± 0.2	99.4 ± 0.2
Marmoset		0.8 ± 0.1	99.2 ± 0.1
Human		0.6 ± 0.1	99.4 ± 0.1

LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NC: not calculated

a Mean value ± standard deviation of 3 determinations

b Estimated values based on the lower limit of quantification (0.005 nmol/L)

2.6.5.6.3 薬物動態：血球分配率—各種動物種（[XS-1439]）

Type of study: in vitro investigation of odevixibat blood cell partitioning in mouse, rat, rabbit, dog, marmoset, and human blood	
Assessment:	Blood cell partitioning
Matrix:	Whole blood (pooled from multiple individuals)
Method:	Centrifugation
Species (strain, sex, number):	CD-1 mouse (n ≥3 males); Sprague Dawley rat (n ≥3 males); New Zealand white rabbit (n ≥3 males); beagle dog (n ≥3 males); marmoset (n ≥3 males); male plasma human donors (n ≥3)
Analytes:	Odevixibat
Analytical method:	LC-MS/MS
Replicates:	Determinations in triplicate

Species	**Nominal Concentration (nmol/L)**	**Blood Cell/Plasma Partition Coefficient ($K_{b/p}$)[a]**	**Blood to Plasma Ratio[a]**
Mouse	1.35	0.159 ± 0.070	0.60 ± 0.09
Rat		0.151 ± 0.126	0.56 ± 0.07
Rabbit		0.076 ± 0.071	0.60 ± 0.04
Dog		0.091 ± 0.040	0.52 ± 0.06
Marmoset		0.136 ± 0.097	0.56 ± 0.08
Human		0.080 ± 0.068	0.48 ± 0.04

LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry

a Mean value ± standard deviation of 3 determinations

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験—ラット（[0667PR]）

妊娠ラットにおける分布については、[0667PR]で評価し [2.6.5.5.1]に記載した。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験—ラット（[ALB/06]）

組織内分布については、[ALB/06]で評価し [2.6.5.13]に記載した。

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：In Vivo—ヒト（[ALB/08]）

Type of study: human plasma, urine, faeces metabolite profiling	
Study systems:	Human plasma, urine, and faeces from clinical Study A4250-007
Test compound:	Radiolabelled [^{14}C]odevixibat
Specific activity:	23.85 mCi/mmol (Batch ID 9475SJR001-6)
Dose:	Oral: 3 mg odevixibat (containing not more than 4.3 MBq [116 µCi] [^{14}C]odevixibat)
Analysis:	Plasma, urine, and faeces samples were profiled for [^{14}C]content by Pharmaron (Northamptonshire, UK) using liquid scintillation counting and, if radioactivity detected, the samples were then subjected to component analysis using HPLC, fraction collection, and Packard TopCount NXT microplate scintillation and luminescence counting. Component structures were then confirmed in the same samples by using accurate mass full-scan and product ion LC-MS/MS analysis.

Summary of components observed in human faeces samples[a]													
No.	ID	Nominal retention time (min)	MW	Elemental formula $[M+H]^+$	Theoretical accurate mass $[M+H]^+$	S001 0-72 h %ROI	S002 0-72 h %ROI	S003 0-48 h %ROI	S004 0-72h %ROI	S005 0-72 h %ROI	S006 0-72 h %ROI	S001-006 0-24 h %ROI	S001-006 48-72 h %ROI
F1	NA	19.6	NA	NA	NA	1.03	1.28	1.72	0.69	0.86	1.56	1.02	2.13
F2	odevixibat	21.6	740	$C_{37}H_{49}N_4O_8S_2$	741.2986	98.97	98.72	96.58	99.31	99.14	98.44	98.98	97.87

F1: unidentified radioactive component; F2: odevixibat; HPLC: high-performance liquid chromatography; ID: identity of component; LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry; MW: molecular weight; NA: not applicable; ROI: region of interest

a Radioactivity was not detectable in plasma and insufficient in urine samples from clinical Study [A4250-007] for metabolite profiling.

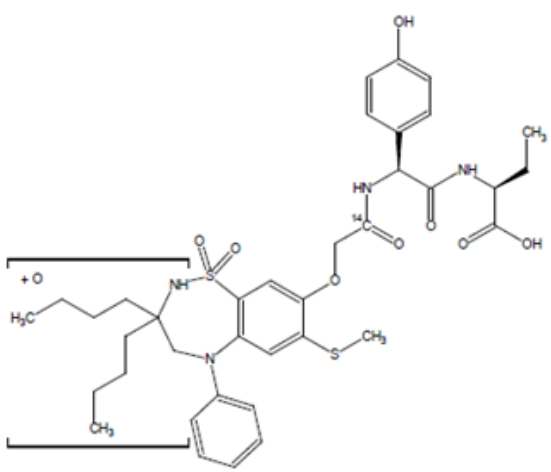
2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：In Vitro—推定代謝経路参照（[ALB/05]）

Odevixibat の in vitro 代謝については、[ALB/05]で評価し、[2.6.5.11]に記載した。

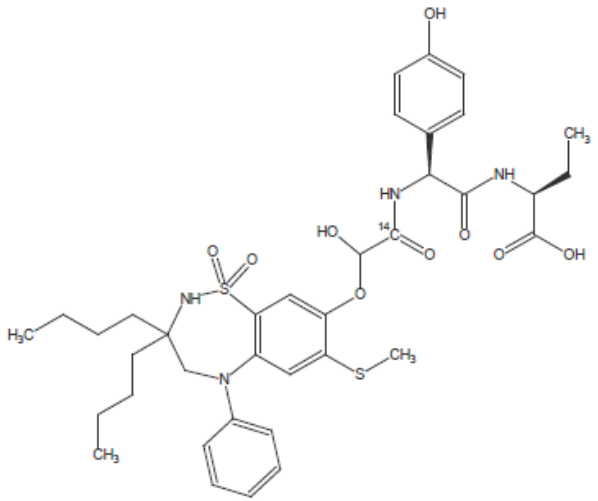
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路—各種動物種（[ALB/05]）

Type of study: metabolic profiling for odevixibat in mouse, rat, dog, and human hepatocytes	
Study systems:	Incubation with freshly isolated hepatocytes from mouse, rat, beagle dog, and human
Species, strain, number of individuals:	CD-1 mouse (n=2 males, pooled), Sprague Dawley rat (n=1 male), beagle dog (n=1 male), and human (n=3 males, 2 freshly isolated and 1 cryopreserved [Celsis In Vitro Technologies, Baltimore, MD])
Test compound:	[^{14}C]odevixibat, odevixibat
Incubation:	Hepatocyte incubations (1 million cells/mL, 2 million cells/mL for rat) were conducted at approximately 37°C for 0, 0.5, 1, 2, 3, and 4 hours
Analysis:	HPLC with on-line radioanalysis and high-resolution, accurate-mass LC-MS/MS

Summary of key metabolites present in the hepatocyte incubation samples

Metabolite number	Retention time (min)[a]	Proposed Structure	10 µmol/L [^{14}C]odevixibat(4 hour)				1 µmol/L odevixibat (4 hour)			
			Mouse	Rat	Dog	Human	Mouse	Rat	Dog	Human
M2[b]	17.9		✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓
M3[b]	18.2		✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓

(Continued on next page)

Metabolite number	Retention time (min)[a]	Proposed structure	10 µmol/L [^{14}C]odevixibat(4 hour)				1 µmol/L Odevixibat (4 hour)			
			Mouse	Rat	Dog	Human	Mouse	Rat	Dog	Human
M6	20.4		✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓
Parent	22.5	Odevixibat	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

✓: observed by LC-MS/MS; X: not observed by LC-MS/MS

HPLC: high-performance liquid chromatography; LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry

a Retention time taken from [^{14}C] radiochromatogram or accurate mass extracted ion chromatogram for human 1 hepatocyte incubation sample

b M2 and M3 are isomeric monohydroxylated metabolites.

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.12.1 薬物動態：薬物代謝酵素の誘導／阻害（[XT165057]）

Type of study: inhibition of cytochrome P450 enzymes in vitro									
Species:	Human								
Method:	Odevixibat was evaluated as a reversible inhibitor of the 7 major human CYP isoforms in human liver microsomal incubations. Odevixibat was incubated at 8 concentration levels (0, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, and 100 nmol/L in the final incubation[a]) with pooled human liver microsomes. The probe substrates and metabolic reactions for individual CYP isoforms are listed below. The enzyme activity was expressed as the concentration of the probe metabolite measured by LC-MS-MS. Known reversible chemical inhibitors were used as positive controls for IC_{50} determinations: alpha-Naphthoflavone (0.5 µmol/L; CYP1A2), orphenadrine (750 µmol/L; CYP2B6), montelukast (0.05 µmol/L; CYP2C8), sulfaphenazole (2 µmol/L; CYP2C9), modafinil (400 µmol/L; CYP2C19), quinidine (5 µmol/L; CYP2D6), ketoconazole (0.075 µmol/L; CYP3A4).								
CYP enzyme	Specific Reaction nmol/L[c]	% Enzyme Activity of Control[b]							IC_{50} (nmol/L)[c]
		0	0.1	0.3	1	3	10	30	100	
1A2	Phenacetin O-dealkylation	100	99.5	101	102	90.7	73.0	4.84	0	13
2B6	Efavirenz 8-hydroxylation	100	96.0	97.1	92.8	74.0	29.3	0	0	5.6
2C8	Amodiaquine N-dealkylation	100	97.6	94.2	91.3	79.5	87.7	83.9	77.2	>100
2C9	Diclofenac 4'-hydroxylation	100	98.7	102	101	98.0	95.2	94.5	96.8	>100
2C19	S-mephenytoin 4'-hydroxylation	100	101	101	103	95.5	92.4	98.0	97.4	>100
2D6	Dextramethorphan O-demethylation	100	98.7	100	103	91.0	87.5	90.6	95.2	>100
3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylation	100	93.8	92.6	93.5	89.9	77.0	6.10	0	14000
3A4/5	Midazolam 1'-hydroxylation	100	90.1	90.5	81.9	65.0	22.1	0	0	4000

(Continued on next page)

CYP Enzyme	Specific substrate reaction	IC_{50} (nmol/L) No pre-incubation	IC_{50} (nmol/L) Pre-incubation minus NADPH	IC_{50} (nmol/L) Pre-incubation plus NADPH
1A2	Phenacetin O-dealkylation	13	8.0	8.6
2B6	Efavirenz 8-hydroxylation	5.6	4.8	4.2
2C8	Amodiaquine N-dealkylation	>100	>100	>100
2C9	Diclofenac 4'-hydroxylation	>100	>100	>100
2C19	S-mephenytoin 4'-hydroxylation	>100	>100	>100
2D6	Dextramethorphan O-demethylation	>100	>100	>100
3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylation	14[a]	12[a]	1.1[a]
3A4/5	Midazolam 1'-hydroxylation	4.0[a]	4.1[a]	0.48[a]

CYP: cytochrome P450; IC_{50}: concentration for 50% inhibition of the effect; LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form

Odevixibat was not a strong direct inhibitor of CYPs 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, and CYP3A4.

There was little or no evidence of direct inhibition of CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, or CYP2D6 by odevixibat with IC_{50} values >100 nmol/L. Odevixibat was a weak metabolism-dependent inhibitor of CYP3A4/5. For CYP3A4/5, a shift in IC_{50} values from 4.1 µmol/L to 0.48 µmol/L (midazolam as substrate) or 12 µmol/L to 1.1 µmol/L (testosterone as substrate) upon preincubation of odevixibat. No shift in IC_{50} values was observed for CYP1A2 or CYP2B6.

a CYP3A4/5 concentration units are µmol/L.

b Percent enzyme activity of control: 100 × (enzyme activity in the presence of test compound/enzyme activity in the absence of test compound). Enzyme activity was calculated based on the peak area ratio of the CYP probe metabolite to the internal standard by LC-MS/MS.

c When the % enzyme activity of control was >50% at the maximum concentration, the IC_{50} was expressed as > the highest incubation concentration.

(Continued on next page)

Time dependent inhibition of CYP3A4 in human liver microsomes (XT165057)		
Method: The time-dependent inhibition sub-study tabulated below was designed to evaluate the ability of odevixibat (3 µmol/L) to irreversibly inhibit CYP3A4/5 in human liver microsomes. Experiments were performed to determine if metabolism-dependent inhibition of CYP3A4/5 is reversible by microsomal re-isolation (ultracentrifugation) or treatment with potassium ferricyanide (2 mmol/L) prior to re-isolation. Known mechanism-based inhibitors, troleandomycin and mibefradil, were used as positive controls. Metabolism-dependent inhibition was further evaluated to determine the rate (k_{inact}) and the extent (K_I) of inactivation of CYP3A4/5 by odevixibat.		
Experimental conditions	Midazolam 1'-hydroxylation	
	Activity (pmol/mg protein/min)	% of solvent control
Solvent control (no re-isolation)	442	100
Solvent control + re-isolation	737	100
Solvent control + $K_3Fe(CN)_6$ + re-isolation	648	100
3 µmol/L odevixibat[a] (no re-isolation)	80.0	18.1
3 µmol/L odevixibat[a] + re-isolation	132	17.9
3 µmol/L odevixibat[a] + $K_3Fe(CN)_6$ + re-isolation	160	24.7

a Odevixibat was dissolved in methanol (1% v/v final concentration)

Evaluation of odevixibat as a metabolism dependent inhibitor of CYP3A4/5: determination of k_{inact} and K_I values	
CYP Inhibition parameter	Value (midazolam as substrate)
K_I (µmol/L)	7.6
k_{inact} (min^{-1})	0.060
k_{inact}/K_I (min^{-1} $mmol/L^{-1}$)	7.9

CYP: cytochrome P450; K_I: inhibitory constant; k_{inact}: inactivation rate constant

Odevixibat appears to be an irreversible metabolism-dependent inhibitor of CYP3A4/5 (against midazolam 1'-hydroxylation); the inhibition observed upon preincubation was not reversible by either microsome re-isolation, or treatment with potassium ferricyanide prior to re-isolation. Odevixibat inactivated CYP3A4/5 (midazolam 1'-hydroxylation) with a K_I of 7.6 µmol/L and a k_{inact} of 0.060 min^{-1}. The efficiency of CYP3A4/5 inactivation by odevixibat was 7.9 min^{-1} $mmol/L^{-1}$.

2.6.5.12.2 薬物動態：薬物代謝酵素の誘導／阻害（[XT163049]）

Type of study: induction of cytochrome P450 enzymes in vitro	
Species:	Human
Method:	Hepatocytes from 3 human donors were incubated with odevixibat (0.002, 0.02, 0.2, 2, 6, or 20 µmol/L) once daily for 3 days, or one of 3 known human CYP enzyme inducers (namely, omeprazole (50 µmol/L), phenobarbital (750 µmol/L) and rifampin (20 µmol/L) as positive controls or flumazenil (25 µmol/L), negative control. Following which mRNA for the respective isoforms was quantified by qRT-PCR.

Treatment	**H1252**	**HC10-3**	**HC7-12**
CYP1A2 mRNA fold increase			
0.1% DMSO	1	1	1
0.002 µmol/L odevixibat	0.714	1.09	0.723
0.02 µmol/L odevixibat	0.738	1.16	0.793
0.2 µmol/L odevixibat	0.691	0.846	0.661
2 µmol/L odevixibat	0.918	0.851	0.683
6 µmol/L odevixibat	0.705	0.857	0.598
20 µmol/L odevixibat	0.686	0.947	0.557
25 µmol/L flumazenil	1.09	1.01	0.655
50 µmol/L omeprazole	13.0	21.6	23.9
CYP2B6 mRNA fold increase			
0.1% DMSO	1	1	1
0.002 µmol/L odevixibat	0.860	0.793	0.927
0.02 µmol/L odevixibat	0.826	0.771	0.990
0.2 µmol/L odevixibat	0.883	0.849	0.973
2 µmol/L odevixibat	0.813	0.877	1.27
6 µmol/L odevixibat	0.941	0.844	1.61
20 µmol/L odevixibat	0.861	1.11	1.53
25 µmol/L flumazenil	0.798	1.07	1.32
750 µmol/L phenobarbital	9.32	6.65	13.5

(Continued on next page)

Treatment	H1252	HC10-3	HC7-12
CYP3A4 mRNA fold increase			
0.1% DMSO	1	1	1
0.002 µmol/L odevixibat	0.774	1.08	0.770
0.02 µmol/L odevixibat	0.819	1.14	0.784
0.2 µmol/L odevixibat	0.782	0.954	0.621
2 µmol/L odevixibat	0.896	0.990	0.731
6 µmol/L odevixibat	1.00	0.950	0.719
20 µmol/L odevixibat	0.940	1.56	0.628
25 µmol/L flumazenil	1.35	0.957	0.638
20 µmol/L rifampin	11.1	26.2	6.10

CYP: cytochrome P450; DMSO: dimethyl sulfoxide; qRT-PCR: quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄—ラット経口投与（[ALB/06]）

Type of study: excretion and tissue distribution of total radioactivity in the rat following oral administration by liquid scintillation counting (LSC) and QWBA (Quantitative Whole-Body Autoradiography)	
Species:	Sprague Dawley (albino) and Lister Hooded (pigmented) rat
Gender (M/F)/No. of animals:	Albino: 3 males, Pigmented: 4 males
Feeding condition:	Fed
Vehicle/formulation:	0.4 mg/g odevixibat solution in mannitol (50 mg/mL Millipore water) and ethanol (5%, v/v)
Method of administration:	Oral gavage
Dose (mg/kg):	4 mg/kg (approximately 3 MBq/kg)
Radionuclide:	[^{14}C]odevixibat
Specific activity:	Excretion: 45609429 dpm/mg, Distribution: 48918376 dpm/mg
Sampling time:	Excretion: urine: pre-dose, 0-6, 6-12, 12-24, 24-48, 48-72, 72-96, and 96-120 hours Faeces: pre-dose, 0-24, 24-48, 48-72, 72-96, and 96-120 hours Expired air: pre-dose, 0-24, 24-48, 48-72, and 72-96 hours Distribution: 24, 120, 240, and 360 hours post-dose
Analyte/assay:	[^{14}C]odevixibat; liquid scintillation counting and autoradiography

(Continued on next page)

Excretion					
Type of Sample	**Time of Collection (h)**	**Rat 1M**	**Rat 2M**	**Rat 3M**	**Mean ± StdDev, (n=3)**
		(% Administered Dose per Sample)			
Urine	Predose	BLD	BLD	<0.01	<0.01
	6	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
	12	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
	24	<0.01	<0.01	0.07	0.02 ± 0.04
	48	<0.01	0.04	<0.01	0.01 ± 0.02
	72	BLD	BLD	0.02	0.01 ± 0.01
	96	0.03	0.01	0.01	0.02 ± 0.01
	120	BLD	BLD	<0.01	<0.01
	Sub-total	0.03	0.07	0.10	0.07 ± 0.04
Faeces	Predose	BLD	BLD	BLD	BLD
	24	80.34	61.88	81.02	74.41 ± 10.86
	48	2.62	26.82	10.77	13.40 ± 12.31
	72	0.26	1.28	0.71	0.75 ± 0.51
	96	0.02	0.03	0.15	0.07 ± 0.07
	120	BLD	BLD	BLD	BLD
	Sub-total	83.24	90.01	92.65	88.63 ± 4.85
Expired air	0-96	BLD	BLD	BLD	BLD
Cage wash	120	BLD	0.04	0.08	0.04 ± 0.04
Carcass	120	0.09	0.12	0.10	0.10 ± 0.02
Total recovery		83.36	90.24	92.93	88.84 ± 4.94

BLD: below the limit of detection (<2 × background dpm), equivalent to zero in calculation of mean values; dpm: dissociations per minute; StdDev: standard deviation
< 0.01 is also equivalent to zero in calculation of mean values.

(Continued on next page)

Tissue distribution					
Tissue Type	Radioactivity (nCi/g)				
	Animal no: Tissue Sample time:	4M 24 hours	5M 120 hours	6M 240 hours	7M 360 hours
Alimentary canal	Caecum contents	167.000	2.590	BLQ	BLQ
	Caecum mucosa	1.500	BLQ	BLQ	BLQ
	Large intestine contents	84.000	2.040	BLQ	BLQ
	Large intestine mucosa	0.448	BLQ	BLQ	BLQ
	Small intestine contents	33.300	BLQ	BLQ	BLQ
	Small intestine mucosa	0.540	3.390	0.662	BLQ
	Stomach contents	1.980	BLQ	BLQ	BLQ
	Gastric mucosa	0.544	BLQ	BLQ	BLQ
Central nervous system	Brain	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Choroid plexus	NS	NS	NS	NS
	Spinal cord	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Connective	Bone	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Dermal	Skin: non-pigmented	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Skin: pigmented	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Endocrine	Adrenal gland	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Pineal body	NS	NS	NS	BLQ
	Pituitary gland	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Thyroid gland	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Excretory/metabolic	Liver	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Kidney: cortex	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Kidney: medulla	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Kidney: whole	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Urinary bladder contents	NS	NS	BLQ	BLQ
	Urinary bladder wall	NS	NS	BLQ	BLQ
Fatty	Fat: brown	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Fat: white	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Ocular	Eye: lens	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Eye: uveal tract	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Eye: whole	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

(Continued on next page)

Tissue distribution					
Tissue Type	Radioactivity (nCi/g)				
	Animal no: Tissue Sample time:	4M 24 hours	5M 120 hours	6M 240 hours	7M 360 hours
Reproductive	Epididymis	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Prostate gland	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Testis	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Respiratory tract	Lung	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Secretory	Ex-orbital lachrymal gland	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Harderian gland	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Pancreas	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Salivary gland	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Skeletal/muscular	Muscle (skeletal)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Myocardium	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Vascular/lymphatic	Blood (cardiac)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Bone marrow	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Lymph node	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Spleen	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Thymus	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

BLQ: below the limit of quantification (<0.414 nCi/g); Ci: Curie; NS: no sample

2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中―ラット（[0667PR]、動物での静脈内投与）

胆汁中排泄については、[0667PR]で評価し、[2.6.5.5.1]に記載した。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用（[XT168064]）

Type of study: Evaluation of odevixibat as an inhibitor of P-glycoprotein (P-gp, MDR1) in Caco-2 cells

Method: Caco-2 cells were used in the P-glycoprotein inhibition analysis. The bidirectional permeability of digoxin (10 µmol/L) across Caco-2 cell monolayers in the presence of odevixibat (0, 1, and 10 µmol/L) was measured to determine if odevixibat was an inhibitor of P-gp. Valspodar (1 µmol/L) was used as positive control.

Substrate	Inhibitor	[Inhibitor] (µmol/L)	Digoxin P_{app} (× 10^{-6} cm/s) (Average ± StdDev)		Efflux ratio	Percent of control
			AP-BL	BL-AP		
Digoxin (10 µmol/L)	Solvent control	0	0.421 ± 0.008	31.6 ± 1.9	75.2	100
	Odevixibat	1	0.117 (n = 2)	30.4 ± 4.3	260	349
		10	0.323 ± 0.092	28.6 ± 6.9	88.6	118
	Valspodar	1	8.26 ± 0.88	11.8 ± 0.3	1.43	0.6

Recovery data for substrate:

Substrate	Inhibitor	[Inhibitor] (µmol/L)	Digoxin Recovery (%)	
			AP-BL	BL-AP
Digoxin (10 µmol/L)	Odevixibat	0	99.4	98.6
		10	97.5	93.8

Note: Preliminary assessments established the potential for odevixibat to be cytotoxic to Caco-2 cells at 30 µmol/L and subsequently the odevixibat concentration was limited to 10 µmol/L in Caco-2 cells.

AP-BL: apical to basolateral; BL-AP: basolateral to apical; MDR1: multidrug-resistant 1 protein; P_{app}: apparent permeability; P-gp: P-glycoprotein; StdDev: standard deviation

(Continued on next page)

Type of study: Evaluation of odevixibat as an inhibitor of P-glycoprotein (P-gp, MDR1) in MDCKII-P-gp cells

Method: MDCKII-P-gp cells were used in the P-glycoprotein inhibition analysis. The bidirectional permeability of digoxin (10 µmol/L) across MDCKII-P-gp cell monolayers in the presence of odevixibat (0, 3, and 30 µmol/L) was measured to determine if odevixibat was an inhibitor of P-gp. Valspodar (10 µmol/L) was used as positive control.

Substrate	Inhibitor	[Inhibitor] (µmol/L)	Control cells			P-gp cells			Percent of control[a]
			Digoxin P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/s) (Average ± StdDev)		Efflux ratio	Digoxin P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/s) (Average ± StdDev)		Efflux ratio	
			AP-BL	BL-AP		AP-BL	BL-AP		
Digoxin (10 µmol/L)	Solvent control	0	2.16 ± 0.22	6.56 ± 1.14	3.04	0.587 ± 0.138	16.6 ± 2.6	28.3	100
	Odevixibat	3	1.95 ± 0.34	6.85 ± 0.83	3.51	0.566 ± 0.166	15.9 ± 3.3	28.1	99.6
		30	3.81 (n = 2)	7.22 ± 0.58	1.89	0.680 ± 0.261	21.6 ± 3.6	31.7	113
	Valspodar	10	4.42 ± 0.28	4.04 ± 0.67	0.915	3.09 ± 0.13	4.58 ± 0.42	1.48	1.8

Recovery data for substrate:

Substrate	Inhibitor	[Inhibitor] (µmol/L)	Digoxin Control cells recovery (%)		Digoxin P-gp cells recovery (%)	
			AP-BL	BL-AP	AP-BL	BL-AP
Digoxin (10 µmol/L)	Odevixibat	0	64.2	79.7	69.6	84.9
		30	63.3	74.1	68.9	77.5

Note: There was no cytotoxicity observed at odevixibat concentrations up to 30 µmol/L in MDCKII cell lines and thus inhibition of P-gp was assessed at 30 µmol/L in this cell line.

AP-BL: apical to basolateral; BL-AP: basolateral to apical; MDCKII-P-gp: Madin Darby canine kidney cells type II overexpressing human P-glycoprotein gene; MDR1: multidrug-resistant 1 protein; P_{app}: apparent permeability; P-gp: P-glycoprotein; StdDev: standard deviation

a Percent of control calculated by P-gp efflux ratio rather than corrected efflux ratio

(Continued on next page)

Type of study: Evaluation of odevixibat as an inhibitor of BCRP in MDCKII-BCRP cells

Method: MDCKII-BCRP cells were used in the P-glycoprotein inhibition analysis. The bidirectional permeability of prazosin (1 µmol/L) across MDCKII-BCRP cell monolayers in the presence of odevixibat (0, 3, and 30 µmol/L) was measured to determine if odevixibat was an inhibitor of BCRP. Ko143 (1 µmol/L) was used as positive control.

Substrate	Inhibitor	[Inhibitor] (µmol/L)	Control cells			BCRP cells			Percent of control[a]
			Prazosin P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/s) (Average ± StdDev)		Net flux	Prazosin P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/s) (Average ± StdDev)		Net flux	
			AP-BL	BL-AP		AP-BL	BL-AP		
Prazosin (1 µmol/L)	Solvent control	0	8.25 ± 1.69	33.0 (n = 2)	24.8	5.89 ± 3.98	42.5 ± 2.5	36.7	100
	Odevixibat	3	12.1 ± 1.6	48.4 ± 2.3	36.3	9.50 ± 1.98	50.1 ± 0.8	40.6	111
		30	8.91 ± 2.99	38.6 ± 9.3	29.7	4.75 (n = 2)	37.6 ± 2.6	32.8	89.5
	Ko143	1	9.63 ± 0.60	46.9 ± 2.3	37.3	23.6 ± 7.1	27.5 ± 1.4	3.89	10.6

Recovery data for substrate:

Substrate	Inhibitor	[Inhibitor] (µmol/L)	Prazosin Control cells recovery (%)		Prazosin BCRP cells recovery (%)	
			AP-BL	BL-AP	AP-BL	BL-AP
Prazosin (1 µmol/L)	Odevixibat	0	76.6	78.0	88.8	80.3
		30	88.3	85.8	91.4	94.8

AP-BL: apical to basolateral; BCPR: breast cancer resistance protein; BL-AP: basolateral to apical; MDCKII-BCRP: Madin Darby canine kidney cells type II overexpressing breast cancer resistance protein; P_{app}: apparent permeability; StdDev: standard deviation

a Percent of control calculated by BCRP net flux rather than corrected net flux

(Continued on next page)

Type of study: Evaluation of odevixibat as an inhibitor of hepatic and kidney uptake and toxin extrusion proteins in HEK293 Cells
Method: HEK293 cells expressing transporters (HEK293 cells transfected with vectors containing human transporter cDNA for OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, and MATE2-K) and control cells (HEK293 cells transfected with only vectors) were used to assess inhibition of these transporters by odevixibat (0, 0.1, and 1 µmol/L). The following substrates were used: estradiol glucuronide (50 nmol/L, OATP1B1 and OATP1B3), p-aminohippurate (1 µmol/L, OAT1), estrone sulfate (50 nmol/L, OAT3) and metformin (10 µmol/L, OCT2, MATE1, and MATE2-K). The following positive control inhibitors were used: rifampin (10 µmol/L, OATP1B1 and OATP1B3), probenecid (100 µmol/L, OAT1 and OAT3), quinidine (300 µmol/L, OCT2), and cimetidine (10 µmol/L, MATE1; and 100 µmol/L, MATE2-K).

HEK: human embryonic kidney cells; MATE: multidrug and toxin extrusion protein; MDCKII: Madin Darby canine kidney cells type II; OAT: organic anion transporter; OATP: organic anion transporter polypeptide; OCT: organic cation transporter

OATP1B1 probe substrate	Inhibitor	[Inhibitor] (µmol/L)	Uptake (pmol/mg) (Average ± StdDev)		Background corrected uptake rate (pmol/mg/min)	Percent of control
			Control	OATP1B1		
[^{3}H]-estradiol-17β-glucuronide (50 nmol/L)	Solvent control	0	0.0178 ± 0.0016	5.59 ± 0.17	2.79	100
	Odevixibat	0.1	0.0195 ± 0.0025	0.378 ± 0.025	0.179	6.4
		1	0.0237 ± 0.0088	0.0708 ± 0.0071	0.0236	0.80
	Rifampin	10	0.0251 ± 0.0027	0.398 ± 0.072	0.187	6.7

Odevixibat OATP1B1 inhibition in HEK293 cells (IC_{50} determination)

OATP1B1 probe substrate	Inhibitor	[Inhibitor] (µmol/L)	Uptake (pmol/mg) (Average ± StdDev)		Background corrected uptake rate (pmol/mg/min)	Percent of control	IC_{50} parameters
			Control	OATP1B1			
[^{3}H]-estradiol-17β-glucuronide (50 nmol/L)	Solvent control	0	0.0240 ± 0.0059	3.63 ± 0.05	1.80	100	IC_{50}: 0.308 µmol/L Slope: 1.84 Min: 0% Max: 96.0%
	Odevixibat	0.001	0.0204 ± 0.0040	3.56 ± 0.18	1.77	98.2	
		0.003	0.0228 ± 0.0024	3.45 ± 0.14	1.71	94.9	
		0.01	0.0201 ± 0.0038	3.51 ± 0.09	1.75	96.8	
		0.03	0.0151 ± 0.0042	3.38 ± 0.20	1.68	93.2	
		0.1	0.0181 ± 0.0039	3.03 ± 0.31	1.50	83.4	
		0.3	0.0187 ± 0.0031	1.85 ± 0.12	0.915	50.7	
		1	0.0216 ± 0.0063	0.299 ± 0.029	0.139	7.7	
	Rifampin	10	0.0282 ± 0.0015	0.261 ± 0.022	0.116	6.4	NA

HEK: human embryonic kidney cells; IC_{50}: concentration for 50% inhibition of the effect; NA: not applicable; OATP: organic anion transporter polypeptide; StdDev: standard deviation

(Continued on next page)

OATP1B3 probe substrate	Inhibitor	[Inhibitor] (µmol/L)	Uptake (pmol/mg) (Average ± StdDev)		Background corrected uptake rate (pmol/mg/min)	Percent of control
			Control	OATP1B3		
[^{3}H]-estradiol-17β-glucuronide (50 nmol/L)	Solvent control	0	0.0178 ± 0.0016	0.484 ± 0.027	0.233	100
	Odevixibat	0.1	0.0195 ± 0.0025	0.131 ± 0.040	0.0556	23.9
		1	0.0237 ± 0.0088	0.0221 ± 0.0093	0	0
	Rifampin	10	0.0251 ± 0.0027	0.0448 (n = 2)	0.00988	4.2

Odevixibat OATP1B3 inhibition in HEK293 cells (IC_{50} determination)

OATP1B3 probe substrate	Inhibitor	[Inhibitor] (µmol/L)	Uptake (pmol/mg) (Average ± StdDev)		Background corrected uptake rate (pmol/mg/min)	Percent of control	IC_{50} parameters
			Control	OATP1B3			
[^{3}H]-estradiol-17β-glucuronide (50 nmol/L)	Solvent control	0	0.0240 ± 0.0059	0.553 ± 0.058	0.264	100	IC_{50}: 0.697 µmol/L Slope: 1.52 Min: 0% Max: 113%
	Odevixibat	0.001	0.0204 ± 0.0040	0.626 ± 0.003	0.303	114	
		0.003	0.0228 ± 0.0024	0.613 ± 0.030	0.295	112	
		0.01	0.0201 ± 0.0038	0.638 ± 0.031	0.309	117	
		0.03	0.0151 ± 0.0042	0.579 ± 0.009	0.282	107	
		0.1	0.0181 ± 0.0039	0.600 ± 0.042	0.291	110	
		0.3	0.0187 ± 0.0031	0.484 ± 0.014	0.233	88.0	
		1	0.0216 ± 0.0063	0.241 ± 0.008	0.110	41.5	
	Rifampin	10	0.0282 ± 0.0015	0.0524 ± 0.0037	0.0121	4.6	NA

HEK: human embryonic kidney cells; IC_{50}: concentration for 50% inhibition of the effect; NA: not applicable; OATP: organic anion transporter polypeptide; StdDev: standard deviation

OAT1 probe substrate	Inhibitor	[Inhibitor] (µmol/L)	Uptake (pmol/mg) (Average ± StdDev)		Background corrected uptake rate (pmol/mg/min)	Percent of control
			Control	OAT1		
[^{3}H]-*p*-aminohippurate (1 µmol/L)	Solvent control	0	0.625 ± 0.248	24.6 ± 0.6	24.0	100
	Odevixibat	0.1	0.570 ± 0.179	20.6 ± 1.7	20.1	83.7
		1	0.446 ± 0.183	10.3 ± 0.5	9.82	40.9
	Probenecid	100	1.37 ± 0.28	2.57 ± 0.41	1.20	5.0

OAT: organic anion transporter; StdDev: standard deviation

(Continued on next page)

OAT3 probe substrate	Inhibitor	[Inhibitor] (µmol/L)	Uptake (pmol/mg) (Average ± StdDev)		Background corrected uptake rate (pmol/mg/min)	Percent of control
			Control	OAT3		
[^{3}H]-estrone-3-sulfate (50 nmol/L)	Solvent control	0	0.0471 (n = 2)	2.01 ± 0.12	0.983	100
	Odevixibat	0.1	0.0452 ± 0.0104	0.470 ± 0.023	0.212	21.6
		1	0.0392 ± 0.0066	0.261 ± 0.005	0.111	11.3
	Probenecid	100	0.0730 ± 0.0157	0.273 ± 0.030	0.100	10.2

Odevixibat OAT3 inhibition in HEK293 cells (IC_{50} Determination)

OAT3 probe substrate	Inhibitor	[Inhibitor] (µmol/L)	Uptake (pmol/mg) (Average ± StdDev)		Background corrected uptake rate (pmol/mg/min)	Percent of control	IC_{50} parameters
			Control	OAT3			
[^{3}H]-estrone-3-sulfate (50 nmol/L)	Solvent control	0	0.0182 ± 0.0088	2.30 ± 0.23	1.14	100	IC_{50}: 0.504 µmol/L Slope: 1.14 Min: 0% Max: 82.0%
	Odevixibat	0.001	0.0220 ± 0.0176	2.03 ± 0.07	1.00	88.2	
		0.003	0.0150 ± 0.0018	1.81 ± 0.02	0.896	78.6	
		0.01	0.0196 ± 0.0025	1.62 ± 0.09	0.802	70.3	
		0.03	0.0218 ± 0.0041	1.99 ± 0.26	0.984	86.3	
		0.1	0.0181 ± 0.0030	1.65 ± 0.28	0.814	71.4	
		0.3	0.0167 ± 0.0029	1.16 ± 0.09	0.573	50.3	
		1	0.0137 ± 0.0046	0.630 ± 0.066	0.308	27.0	
	Probenecid	100	0.0162 ± 0.0032	0.197 ± 0.029	0.0904	7.9	NA

HEK: human embryonic kidney cells; IC_{50}: concentration for 50% inhibition of the effect; NA: not applicable; OAT: organic anion transporter; StdDev: standard deviation

OCT2 probe substrate	Inhibitor	[Inhibitor] (µmol/L)	Uptake (pmol/mg) (Average ± StdDev)		Background corrected uptake rate (pmol/mg/min)	Percent of control
			Control	OCT2		
[^{14}C]-metformin (10 µmol/L)	Solvent control	0	5.15 ± 0.92	258 ± 6	127	100
	Odevixibat	0.1	5.08 (n = 2)	251 ± 8	123	97.1
		1	5.76 ± 1.18	140 ± 20	67.1	53.1
	Quinidine	300	3.70 ± 0.21	15.9 ± 1.5	6.08	4.8

OCT: organic cation transporter; StdDev: standard deviation

(Continued on next page)

MATE1 probe substrate	Inhibitor	[Inhibitor] (µmol/L)	Cleared volume (µL/mg protein) (Average ± StdDev)		Percent of control
			Control	MATE1	
[^{14}C]-metformin (10 µmol/L)	Solvent control	0	0.847 ± 0.084	30.0 ± 4.1	100
	Odevixibat	0.1	1.03 ± 0.29	30.2 ± 2.8	100.1
		1	0.626 ± 0.055	24.6 ± 1.9	82.2
	Cimetidine	10	0.457 ± 0.061	3.10 ± 0.42	9.1

MATE: multidrug and toxic extrusion protein; StdDev: standard deviation

MATE2-K probe substrate	Inhibitor	[Inhibitor] (µmol/L)	Cleared volume (µL/mg protein) (Average ± StdDev)		Percent of control
			Control	MATE2-K	
[^{14}C]-metformin (10 µmol/L)	Solvent control	0	0.715 ± 0.017	16.8 ± 1.7	100
	Odevixibat	0.1	0.632 ± 0.053	17.5 ± 3.0	104.9
		1	0.586 ± 0.081	17.6 ± 2.3	105.8
	Cimetidine	100	0.741 ± 0.475	4.05 ± 0.75	20.6

MATE: multidrug and toxic extrusion protein; StdDev: standard deviation

(Continued on next page)

Type of study: Odevixibat P-gp substrate determination in MDCKII-P-gp cells

Method: MDCKII-P-gp cells were used in experiments to determine if odevixibat (5 µmol/L) was a substrate of human P-gp. Substrate determination was evaluated for P-gp in MDCKII cells by measuring the bidirectional permeability (P_{app}) of odevixibat relative to its initial concentration in the donor chamber in pmol/cm^3 without correction for nonspecific binding.

Test substrate	Time (h)	Odevixibat transported (pmol) detected in receiver wells (Average ± StdDev)		Odevixibat P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/s) (Average ± StdDev)		Efflux ratio	Odevixibat recovery (%)	
		AP-BL	BL-AP	AP-BL	BL-AP		AP-BL	BL-AP
Odevixibat (5 µmol/L)	0.25	0.408 ± 0.042	0.136 ± 0.034	0.127 ± 0.016	1.16 ± 0.18	9.15	27.5	44.8
	0.5	0.404 ± 0.097	0.769 ± 0.267					
	2	1.33 ± 0.49	12.2 ± 2.6					
Odevixibat (5 µmol/L) + Valspodar (10 µmol/L)	0.25	NC	NC	0.136 ± 0.013	0.418 ± 0.094	3.07	32.6	42.3
	0.5	0.387 (n = 1)	0.0860 ± 0.0075					
	2	1.09 (n = 2)	3.68 ± 0.81					

Control substrate data

P-gp substrate	[Valspodar] (µmol/L)	P-gp cells					
		P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/s) (Average ± StdDev)		Efflux ratio	Percent of control	Digoxin recovery (%)	
		AL-BL	BL-AP			AP-BL	BL-AP
Digoxin (10 µmol/L)	0	0.532 ± 0.126	27.7 ± 3.2	52.1	100	94.5	85.2
	10	5.15 ± 0.24	4.70 ± 0.39	0.913	0		

AP-BL: apical to basolateral; BL-AP: basolateral to apical; MDCKII-P-gp: Madin Darby canine kidney cells type II overexpressing human P-glycoprotein gene; NC: not calculated
P_{app}: apparent permeability; P-gp: P-glycoprotein; StdDev: standard deviation

(Continued on next page)

Type of study: Odevixibat P-gp substrate determination in MDCKII-P-gp cells (corrected for nonspecific binding)

Method: MDCKII-P-gp cells were used in experiments to determine if odevixibat (5 µmol/L) was a substrate of human P-gp. Substrate determination was evaluated for P-gp in MDCKII cells by measuring the bidirectional permeability (P_{app}) of odevixibat relative to its initial concentration in the donor chamber in pmol/cm^3 corrected for nonspecific binding.

Test substrate	Time (h)	Odevixibat transported (pmol) detected in receiver wells (Average ± StdDev)		Odevixibat P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/s) (Average ± StdDev)		Efflux ratio	Odevixibat recovery (%)	
		AP-BL	BL-AP	AP-BL	BL-AP		AP-BL	BL-AP
Odevixibat (5 µmol/L)	0.25	0.408 ± 0.042	0.136 ± 0.034	0.463 ± 0.057	2.60 ± 0.40	5.61	27.5	44.8
	0.5	0.404 ± 0.097	0.769 ± 0.267					
	2	1.33 ± 0.49	12.2 ± 2.6					
Odevixibat (5 µmol/L) + Valspodar (10 µmol/L)	0.25	NC	NC	0.417 ± 0.040	0.989 ± 0.223	2.37	32.6	42.3
	0.5	0.387 (n = 1)	0.0860 ± 0.0075					
	2	1.09 (n = 2)	3.68 ± 0.81					

Control substrate data

P-gp substrate	[Valspodar] (µmol/L)	P-gp cells					
		Digoxin P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/s) (Average ± StdDev)		Efflux ratio	Percent of control	Digoxin recovery (%)	
		AP-BL	BL-AP			AP-BL	BL-AP
Digoxin (10 µmol/L)	0	0.532 ± 0.126	27.7 ± 3.2	52.1	100	94.5	85.2
	10	5.15 ± 0.24	4.70 ± 0.39	0.913	0		

AP-BL: apical to basolateral; BL-AP: basolateral to apical; MDCKII-P-gp: Madin Darby canine kidney cells type II overexpressing human P-glycoprotein gene; NC: not calculated; P_{app}: apparent permeability; P-gp: P-glycoprotein; StdDev: standard deviation

(Continued on next page)

Type of study: Odevixibat BCRP substrate determination in MDCKII-BCRP cells

Method: MDCKII-BCRP cells were used in experiments to determine if odevixibat (5 µmol/L) was a substrate of human BCRP. Substrate determination was evaluated for BCRP in MDCKII cells by measuring the bidirectional permeability (P_{app}) of odevixibat relative to its initial concentration in the donor chamber in pmol/cm^3 without correction for nonspecific binding.

Test substrate	Time (h)	Odevixibat transported (pmol) detected in receiver wells (Average ± StdDev)		Odevixibat P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/s) (Average ± StdDev)		Efflux ratio	Odevixibat recovery (%)	
		AP-BL	BL-AP	AP-BL	BL-AP		AP-BL	BL-AP
Odevixibat (5 µmol/L)	0.25	NC	NC	0.117 ± 0.000	0.599 ± 0.095	5.14	15.8	47.6
	0.5	NC	0.431 ± 0.186					
	2	0.840 (n = 2)	4.91 ± 1.01					
Odevixibat (5 µmol/L) + Ko143 (1 µmol/L)	0.25	NC	NC	0.149 ± 0.000	0.804 ± 0.130	5.39	15.8	33.1
	0.5	NC	0.498 ± 0.079					
	2	1.20 (n = 1)	5.86 ± 0.88					

Control substrate data

BCRP Substrate	[Ko143] (µmol/L)	Control Cells			BCRP Cells			Corrected efflux ratio	Percent of control	Prazosin recovery (%)			
		P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/s) Average (StdDev)		Efflux ratio	P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/s) Average (StdDev)		Efflux ratio			Control Cells		BCRP Cells	
		AP-BL	BL-AP		AP-BL	BL-AP				AP-BL	BL-AP	AP-BL	BL-AP
Prazosin (1 µmol/L)	0	34.7 (3.6)	36.3 (3.7)	1.04	12.2 (0.5)	78.9 (10.0)	6.46	6.18	100	81.7	83.1	91.5	89.5
	1	32.8 (2.0)	34.1 (4.9)	1.04	39.2 (3.7)	40.2 (1.2)	1.03	0.989	0				

AP-BL: apical to basolateral; BCRP: breast cancer resistance protein; BL-AP: basolateral to apical; MDCKII-BCRP: Madin Darby canine kidney cells type II overexpressing breast cancer resistance protein; NC: not calculated; P_{app}: apparent permeability; StdDev: standard deviation

(Continued on next page)

Type of study: Odevixibat BCRP substrate determination in MDCKII-BCRP cells (corrected for nonspecific binding)

Method: MDCKII-BCRP cells were used in experiments to determine if odevixibat (5 µmol/L) was a substrate of human BCRP. Substrate determination was evaluated for BCRP in MDCKII cells by measuring the bidirectional permeability (P_{app}) of odevixibat relative to its initial concentration in the donor chamber in pmol/cm^3 corrected for nonspecific binding.

Test substrate	Time (h)	Odevixibat transported (pmol) detected in receiver wells (Average ± StdDev)		Odevixibat P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/s) (Average ± StdDev)		Efflux ratio	Odevixibat recovery (%)	
		AP-BL	BL-AP	AP-BL	BL-AP		AP-BL	BL-AP
Odevixibat (5 µmol/L)	0.25	NC	NC	0.737 ± 0.000	1.26 ± 0.20	1.71	15.8	47.6
	0.5	NC	0.431 ± 0.186					
	2	0.840 (n = 2)	4.91 ± 1.01					
Odevixibat (5 µmol/L) + Ko143 (1 µmol/L)	0.25	NC	NC	0.945 ± 0.000	2.43 ± 0.39	2.57	15.8	33.1
	0.5	NC	0.498 ± 0.079					
	2	1.20 (n = 1)	5.86 ± 0.88					

Control substrate data

BCRP substrate	[Ko143] (µmol/L)	Control cells			BCRP cells			Corrected efflux ratio	Percent of control	Prazosin recovery (%)			
		P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/s) Average (StdDev)		Efflux ratio	P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/s) Average (StdDev)		Efflux ratio			Control cells		BCRP cells	
		AP-BL	BL-AP		AP-BL	BL-AP				AP-BL	BL-AP	AP-BL	BL-AP
Prazosin (1 µmol/L)	0	34.7 (3.6)	36.3 (3.7)	1.04	12.2 (0.5)	78.9 (10.0)	6.46	6.18	100	81.7	83.1	91.5	89.5
	1	32.8 (2.0)	34.1 (4.9)	1.04	39.2 (3.7)	40.2 (1.2)	1.03	0.989	0.2				

AP-BL: apical to basolateral; BCRP: breast cancer resistance protein; BL-AP: basolateral to apical; MDCKII-BCRP: Madin Darby canine kidney cells type II overexpressing breast cancer resistance protein; NC: not calculated; P_{app}: apparent permeability; StdDev: standard deviation

2.6.5.16 薬物動態試験：その他：安全性薬理試験における曝露量（[20[redacted]0102PGR]、[20[redacted]0105PCR]、[20[redacted]0106PCR]及び[20[redacted]0181PGR]）

Type of study: plasma concentrations of odevixibat observed in safety pharmacology studies following a single oral dose to rats	
Species and strain:	Han Wistar rat
Number of animals/gender:	n=3, 6, 8 or 9/dose group, males
Feeding condition:	Fed
Test compound:	Odevixibat
Route of administration:	Oral gavage
Dose:	0, 1, 10, and 100 µmol/kg odevixibat (0.74, 7.4, and 74 mg/kg)
Vehicle/formulation:	Sodium bicarbonate buffer solution (10 µmol/mL, pH 9.5)
Sample:	Plasma
Analyte:	Odevixibat
Analytical method:	Plasma was analysed by detection with a qualified LC-MS/MS assay (BA-404-01)

Study (20[redacted]0102PGR)

Dose (µmol/kg) [mg/kg][b]	n	Time after dose (h)	Plasma concentration[a] (Mean ± StdDev) (nmol/L) [ng/mL][b]
1 [0.74]	8	30	NA
10 [7.4]	8	30	NC
100 [74]	8	30	NC
1 [0.74]	3	1	4.4 ± 2.2 [3.3 ± 1.6]
		2	6.7 ± 3.5 [5.0 ± 2.6]
		4	NC
		6	NC
10 [7.4]	3	1	27.7 ± 16.7 [20.5 ± 12.4]
		2	51.9 ± 4.9 [38.5 ± 3.6]
		4	34.5 ± 14.0 [25.6 ± 10.4]
		6	7.6 ± 6.6 [5.6 ± 4.9]
100 [74]	3	1	332 ± 40 [246 ± 30]
		2	294 ± 40 [218 ± 30]
		4	141 ± 77 [104 ± 57]
		6	78.7 ± 37 [58.3 ± 27]

(Continued on next page)

Study (20[redacted]0105PCR)			
Dose (µmol/kg) [mg/kg][b]	n	Time after dose (h)	Plasma concentration[a] (Mean ± StdDev) (nmol/L) [ng/mL][b]
1 [0.74]	3	1	5.1 ± 3.0 [3.8 ± 2.2]
	3	2	NC
	3	6	NC
10 [7.4]	3	1	26.1 ± 17.0 [19.3 ± 12.6]
	3	2	25.2 ± 6.1 [18.7 ± 4.5]
	3	6	10.5 ± 1.7 [7.8 ± 1.3]
100 [74]	3	1	120 ± 36 [89 ± 27]
	3	2	163 ± 128 [121 ± 95]
	3	6	67.1 ± 23.0 [49.7 ± 17.0]
Study (20[redacted]0106PCR)			
Dose (µmol/kg) [mg/kg][b]	n	Time after dose (h)	Plasma concentration[a] (Mean ± StdDev) (nmol/L) [ng/mL][b]
1 [0.74]	8	4	NC
10 [7.4]	8	4	29.2 ± 13.8 [21.6 ± 10.2]
100 [74]	8	4	155 ± 44 [115 ± 33]
Study (20[redacted]0181PGR)			
Dose (µmol/kg) [mg/kg][b]	n	Time after dose (h)	Plasma concentration[a] (Mean ± StdDev) (nmol/L) [ng/mL][b]
1 [0.74]	8	5	5.6 ± 3.5 [4.1 ± 2.6]
10 [7.4]	8	5	35.6 ± 7.8 [26.4 ± 5.8]
100 [74]	8	5	226 ± 65 [167 ± 48]

LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NA: not applicable; NC: not calculated; StdDev: standard deviation

a Plasma concentrations below the limit of quantification (LOQ) were set at half the LOQ in calculation of the mean and StdDev. No mean was calculated if more than 40% of the concentrations were below LOQ.

b Determined values = original value × 740.93 ÷ 1000 mL/L, where 740.93 = molecular weight of odevixibat