目次

略語・略号一覧 5
2.6.6 毒性試験の概要文 7
2.6.6.1 まとめ 7
2.6.6.2 単回投与毒性試験 15
2.6.6.2.1 雄マウスにおける単回経口投与毒性試験（[0153LM]） 15
2.6.6.2.2 ラットにおける単回経口投与毒性試験（[0662LR]） 16
2.6.6.3 反復投与毒性試験 17
2.6.6.3.1 マウスにおける 14 日間経口投与用量設定試験（[TEA0012]） 17
2.6.6.3.2 マウスにおける 13 週間経口投与用量設定試験及び TK 試験（[TEA0013]） 18
2.6.6.3.3 ラットに 5 日間経口投与したときの腸への影響を検討する毒性試験（[0804KR]、0804KR Amendment 1） 20
2.6.6.3.4 ラットにおける 7 日間経口投与毒性試験（[02263]） 23
2.6.6.3.5 ラットにおける 1 箇月間経口投与毒性試験（[0664AR]） 25
2.6.6.3.6 ラットにおける 26 週間経口投与毒性試験（[TEA0001]） 26
2.6.6.3.7 イヌの 7 日間経口投与毒性試験（[8220870]） 28
2.6.6.3.8 イヌにおける 14 日間経口投与毒性試験（[8220869]） 30
2.6.6.3.9 イヌにおける 13 週間経口投与（カプセル）毒性試験（[TEA0002]） 31
2.6.6.3.10 イヌにおける 39 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（[8348308]） 35
2.6.6.3.11 マーモセットにおける 7 日間経口毒性試験及び忍容性試験（[0011DT]） 38
2.6.6.4 遺伝毒性試験 41
2.6.6.4.1 細菌を用いる復帰突然変異試験（[0332BV]） 41
2.6.6.4.2 限定的なマウスリンフォーマチミジンキナーゼアッセイによる変異原性評価（[02242]） 42
2.6.6.4.2.1 Odevixibat 42
2.6.6.4.2.2 AR-H064965XX 43
2.6.6.4.3 マウスリンフォーマチミジンキナーゼアッセイ（[0331MV]） 43
2.6.6.4.4 ラット小核試験（[TEA0008]） 44
2.6.6.5 がん原性試験 45
2.6.6.5.1 マウスにおける 104 週間経口投与がん原性試験（[TEA0016]） 46
2.6.6.5.2 ラットにおける 104 週間経口投与がん原性試験（[TEA0015]） 49
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 53
2.6.6.6.1 受胎能及び初期胚発生 53
2.6.6.6.1.1 ラットへの経口投与による受胎能試験（[AB21162]） 53
2.6.6.6.2 胚・胎児発生 54
2.6.6.6.2.1 ラットにおける胚・胎児発生 54
2.6.6.6.2.2 ウサギにおける胚・胎児発生 57
2.6.6.6.2.3 出生前・出生後の発生 64

2.6.6.6.3 幼若動物を用いた毒性試験 70
2.6.6.6.3.1 幼若ラットにおける経口投与用量設定試験（[TEA0009]） 70
2.6.6.6.3.2 幼若ラットにおける経口投与毒性試験（[TEA0010]） 73
2.6.6.7 局所刺激性試験 76
2.6.6.8 その他の毒性試験 77
2.6.6.8.1 モル吸光係数（[N19-12720-20191220]） 77
2.6.6.8.2 光毒性 77
2.6.6.8.3 不純物に関する試験 79
2.6.6.9 考察及び結論 79
2.6.6.10 追加表 87
2.6.6.11 参考文献 96

表目次

表 2.6.6-1 Odevixibat の毒性試験プログラム 9
表 2.6.6-2 マウスに単回経口投与したときの試験デザイン 15
表 2.6.6-3 マウスに単回経口投与したときの血漿中 odevixibat 濃度 15
表 2.6.6-4 ラットに単回経口投与したときの試験デザイン 16
表 2.6.6-5 ラットに単回経口投与したときの血漿中 odevixibat 濃度 16
表 2.6.6-6 マウスに反復経口投与したときの試験デザイン 17
表 2.6.6-7 マウスに 13 週間経口投与したときの試験デザイン 18
表 2.6.6-8 Odevixibat をマウスに 13 週間経口投与したときの TK 結果 20
表 2.6.6-9 ラットに 5 日間経口投与したときの試験デザイン 20
表 2.6.6-10 雌ラットに 5 日間投与したときの血漿中 odevixibat 平均濃度 22
表 2.6.6-11 ラットに 7 日間投与したときの試験デザイン 23
表 2.6.6-12 Odevixibat の C_{max} 及び AUC 24
表 2.6.6-13 ラットにおける 1 箇月間経口投与毒性試験のデザイン 25
表 2.6.6-14 ラットにおける 26 週間経口投与毒性試験のデザイン 27
表 2.6.6-15 雌雄ラットに経口投与したときの C_{max}、t_{max} 及び AUC の概要 28
表 2.6.6-16 イヌに 7 日間反復投与した固定用量フェーズと最大耐量フェーズの試験デザイン 29
表 2.6.6-17 イヌ血漿中平均 TK パラメーターの概要 30
表 2.6.6-18 イヌにおける 14 日間経口投与毒性試験のデザイン 30
表 2.6.6-19 イヌにおける 13 週間経口投与試験のデザイン 32
表 2.6.6-20 イヌに経口投与したときの 1 日目の平均血漿中濃度及び平均 TK パラメーター 33
表 2.6.6-21 イヌに経口投与したときの 91 日目の平均血漿中濃度及び平均 TK パラメーター 34
表 2.6.6-22 イヌにおける 39 週間経口投与毒性試験のデザイン 36
表 2.6.6-23 マーモセットに 3 及び 7 日間経口投与したときの試験デザイン 39

表 2.6.6-24 雌雄マーモセットに経口投与したときの個々の血漿中濃度（忍容性フェーズ） ...40
表 2.6.6-25 雌雄マーモセットに経口投与したときの TK データの概要（反復投与フェーズ） ...41
表 2.6.6-26 In vivo ラット小核試験のデザイン ...44
表 2.6.6-27 小核試験データの平均値 －陰性対照群と投与群データー ...45
表 2.6.6-28 In vivo ラット小核試験 －平均血漿中濃度－ ...45
表 2.6.6-29 マウスにおける 104 週間経口投与がん原性試験のデザイン ...46
表 2.6.6-30 経口投与後 13 及び 26 週目でのマウス平均血漿中濃度 ...47
表 2.6.6-31 マウスがん原性試験における生存率 ...48
表 2.6.6-32 マウスがん原性試験における胆嚢の病変 ...49
表 2.6.6-33 ラットにおける 104 週間経口投与がん原性試験 ...50
表 2.6.6-34 経口投与後 13 及び 26 週目のラット平均血漿中濃度 ...51
表 2.6.6-35 ラットがん原性試験における生存率 ...51
表 2.6.6-36 ラットがん原性試験における非腫瘍性病変 ...52
表 2.6.6-37 ラット受胎能試験のデザイン ...53
表 2.6.6-38 妊娠ラットにおける用量設定試験のデザイン ...54
表 2.6.6-39 ラットにおける経口投与胚・胎児毒性試験のデザイン ...55
表 2.6.6-40 ラット胚・胎児毒性試験における TK ...56
表 2.6.6-41 非妊娠ウサギに経口投与したときの MTD 推定の試験デザイン ...58
表 2.6.6-42 妊娠ウサギにおける経口投与による用量設定試験のデザイン ...59
表 2.6.6-43 対照群ウサギにおける妊娠 19 日の血漿中 odevixibat 濃度 ...60
表 2.6.6-44 ウサギに経口投与したときの血漿中 TK パラメーター ...60
表 2.6.6-45 妊娠ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験のデザイン ...61
表 2.6.6-46 ウサギに経口投与したときの TK パラメーターの概要 ...62
表 2.6.6-47 ラットにおける出生前及び出生後の発生に関する用量設定試験のデザイン ...64
表 2.6.6-48 妊娠ラットに経口投与したときの出生前及び出生後の発生に関する試験における平均血漿中濃度 ...65
表 2.6.6-49 ラットにおける出生前及び出生後の発生に関する GLP 適用試験のデザイン ...66
表 2.6.6-50 ラットにおける出生前及び出生後の発生に関する試験での対照群母動物及び出生児の血漿中 odevixibat 濃度 ...67
表 2.6.6-51 ラットにおける出生前及び出生後の発生に関する試験での母動物及び出生児の血漿中 odevixibat 濃度の比較 ...68
表 2.6.6-52 ラットにおける出生前及び出生後の発生に関する試験での平均 TK パラメーター ...69
表 2.6.6-53 幼若ラットにおける用量設定試験のデザイン ...70
表 2.6.6-54 14 日齢の幼若ラットに強制経口投与したときの平均血漿中濃度及び平均 TK パラメーター ...71
表 2.6.6-55 29 日齢の幼若ラットに強制経口投与したときの平均血漿中濃度及び平均 TK パラメーター ...72

表 2.6.6-56 幼若ラットを用いた経口投与毒性試験のデザイン 73
表 2.6.6-57 幼若動物試験のサブセット・デザイン 73
表 2.6.6-58 幼若ラットに強制経口投与したときの生後 14 日における血漿中平均濃度及び TK パラメーター 75
表 2.6.6-59 幼若ラットに強制経口投与したときの生後 63 日における血漿中平均濃度及び TK パラメーター 76
表 2.6.6-60 Odevixibat のピーク最大値、吸光度及びモル吸光係数 77
表 2.6.6-61 ラットにおける光毒性試験のデザイン 77
表 2.6.6-62 Odevixibat をラットに投与したときの 3 日目の血漿中濃度 78
表 2.6.6-63 ラット胚・胎児発生に関する試験における NOAEL での安全域 82
表 2.6.6-64 ウサギ胚・胎児発生に関する試験における NOAEL での安全域 83
表 2.6.6-65 幼若ラットを用いた毒性試験における NOAEL での安全域 84
表 2.6.6-66 マウスに経口投与したときの 1 日目の平均血漿中濃度（ng/mL）及び TK 87
表 2.6.6-67 マウスに経口投与したときの 14 日目の平均血漿中濃度（ng/mL）及び TK 89
表 2.6.6-68 経口投与後の雌雄ラットにおける C_{max} 及び AUC_{0-24} の概要（[0664AR]） 91
表 2.6.6-69 投与 1 及び 14 日目のイヌ血漿中 TK パラメーターの平均値（[8220869]） 92
表 2.6.6-70 イヌに経口投与したときの血漿中 TK パラメーターの概要（[8348308]） 95

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）
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC_{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
$AUC_{0\text{-}last}$	area under the concentration-time curve from 0 to last quantifiable time point	投与後 0 時間から最終時間までの濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24}$	area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours	投与後 0 時間から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積
BID	twice per day	1 日 2 回
BLQ	below the limit of quantification	定量限界未満
C_{max}	observed maximum concentration	最高濃度
Conc.	concentration	濃度
CPA	Cyclophosphamide	シクロホスファミド
CRL	Charles River laboratories	チャールズ・リバー・ラボラトリーズ
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DART	developmental and reproductive toxicology	生殖発生毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
FDA	US Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
h	hour(s)	時間
HDL	high-density lipoprotein	高密度リポタンパク質
IBAT	ileal bile acid transporter	回腸胆汁酸トランスポーター
ICH	International Conference on Harmonisation	ICH
inf	infinity	無限大
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
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
LDL	low-density lipoprotein	低密度リポタンパク質
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MEC	molar extinction coefficient	モル吸光係数
MN-PCE	micronucleated polychromatic erythrocytes	小核を有する多染性赤血球
MRHD	maximum recommended human dosage	ヒト最大推奨用量
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCE	normochromatic erythrocytes	正染性赤血球
NOAEL	no observed adverse-effect level	無毒性量
NOEL	no observed-effect level	無影響量
NZW	New Zealand white (rabbits)	ニュージーランドホワイト種（ウサギ）

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）
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
PCE	polychromatic erythrocytes	多染性赤血球
PG	propylene glycol	プロピレングリコール
PVP	Polyvidone K30	ポリビドン K30
RTG	relative total growth	相対総増殖率
SD	Sprague-Dawley (rats)	SD
SDS	sodium dodecyl sulphate	ドデシル硫酸ナトリウム
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
tk	thymidine kinase	チミジンキナーゼ
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UVA	ultraviolet A	紫外線 A
UVR	ultraviolet radiation	紫外線照射
UV-Vis	ultraviolet visible spectroscopy	紫外可視分光法

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

Odevixibat の毒性試験は包括的なプログラムにより実施した。Odevixibat はまれな疾患である胆汁うっ滞性肝疾患の治療のために開発された回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害薬である。ICH M3(R2)ガイドラインにより、マウス及びラットを用いた単回投与毒性試験、マウス、ラット、イヌ及びマーモセットを用いた最大 13 週間、26 週間、39 週間反復投与試験及び 7 日間投与用量設定試験で、毒性及びトキシコキネティクス（TK）を評価した。ICH S2(R1)ガイドラインにより、遺伝毒性試験として細菌を用いる復帰突然変異試験、in vitro 染色体異常試験（マウスリンフォーマチミジンキナーゼ試験）及びラット小核試験を実施した。がん原性試験はラット及びマウスを用いて実施しており［ICH S1B(R1)ガイドライン］、プロトコール及び投与量は FDA の発がん性評価委員会で検討され了承された。生殖発生毒性試験［ICH S5(R3)及び S11 ガイドライン］については、ラットを用いた用量設定試験、受胎能及び初期胚発生に関する試験、胚・胎児発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験、並びに幼若動物試験（TK 試験を含む）を包括的に実施した。幼若動物試験（GLP 適用及び GLP 非適用）プロトコールは FDA により確認された。第 2 動物種としてウサギを用いた用量設定試験及び胚・胎児発生に関する試験（TK を含む）を実施した［ICH S5(R3)ガイドライン］。Odevixibat の経口投与が有色ラットの眼及び皮膚に及ぼす影響を明らかにするため（ICH S10 ガイドライン）、反復投与による光毒性試験を実施した。加えて、odevixibat の原薬製造工程で同定された不純物の毒性評価及び安全性確認を行った。

げっ歯類（マウス、ラット）及び非げっ歯類（イヌ、マーモセット）に共通して、odevixibat 投与による忍容性は概して良好であり、一般状態所見として周期性下痢、嘔吐、流涎、体重又は体重増加量若しくは摂餌量の減少が見られ、臨床病理学的変化として高密度リポタンパク質（HDL）、低密度リポタンパク質（LDL）及び総コレステロールの減少が認められた。薬物投与に関連した毒性の標的器官は、消化管（マウス、ラット、イヌで病変／拡張／変色）、胆嚢（マウス）、耳下腺の好塩基性腺房細胞（ラット）、心血管系（ウサギの胚・胎児発生）、肝臓（成熟ラット、幼若ラット）であった。遺伝毒性及びがん原性試験では、それぞれ遺伝毒性及び発がん性とも認められなかった。幼若動物（100 mg/kg/日以下）を含むラット（1000 mg/kg/日以下）の生殖能、受胎能、胚・胎児発生、並びに出生前及び出生後の発生への影響は認められなかった。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、30 mg/kg/日以上の用量で概して摂餌量及び体重又は体重増加量の減少、糞便の外観又は排泄量の変化、流産／早期分娩、及び瀕死状態と関連が認められた。ウサギ胎児における心血管系の奇形は、試験した全ての用量（10、30 及び 100 mg/kg/日）で観察された。Odevixibat を幼若ラット（14～29/30 日齢）に投与した結果、300 mg/kg/日の用量を投与した動物に用量制限毒性（肝細胞壊死／アポトーシス）が特定された。100 mg/kg/日までの用量を 14～63 日齢の動物に経口投与した結果、幼若動物の発達に対する明らかな影響は認められなかった。Odevixibat を 1000 mg/kg/日までの用量で反復経口投与し、投与後約 4 時間に紫外線照射（UVR）／Sham UVR に一回曝露したところ、眼（病理組織学的検査により確認）及び皮膚に光毒性を示唆するエビデンスは認められなかった。

対照血漿サンプル中の薬物の散発的な検出は、全ての動物種を用いた試験及びいくつかの試験施設で確認された。血漿中濃度測定サンプルの再分析により、当初の結果が確認されただけでなく、対照血漿サンプル中の薬物の存在がキャリーオーバー、抽出汚染、サンプル分析／処理、あるいは投与過誤によるものではないことも確認した。これらの観察に至った正確な試験条件は不明であるが、対照群動物へのodevixibatの偶発的投与は示していないことを各試験施設で明確に判断された。さらに、対照群動物の区分け、採血、血漿調製、分注の際の検体の取り扱いをプロトコールに基づいて制限することに関して十分な注意を払った場合、交差汚染のエビデンスは得られなかった。

Odevixibatの毒性試験プログラムの概要を表 2.6.6-1に示す。以下に示すGLP適用下で実施した全ての毒性試験は、経済協力開発機構（OECD）に加盟しているデータ相互受け入れ国で実施された。

表 2.6.6-1 Odevixibat の毒性試験プログラム

Type of Study		Species/Strain	Method of Admin.	Dosing Duration	Odevixibat Daily Doses[a] (mg/kg)	GLP	Testing Facility	Study No.
Single-dose toxicity								
1	Acute oral toxicity in mouse	Mouse/CD-1	Oral (gavage)	Once	2000	Yes*	AstraZeneca R&D (Macclesfield, UK)	[0153LM]
2	Acute oral toxicity in rat	Rat/Han Wistar (Crl:WI(Glx/BRL/Han)IGSBR)	Oral (gavage)	Once	2000	Yes*	AstraZeneca R&D (Macclesfield, UK)	[0662LR]
Repeat-dose toxicity								
3	3- and 14-day oral toxicity in mouse	Mouse/Crl:CD-1 (ICR)	Oral (gavage)	3 days 14 days	500, 1000, 1500 0, 100, 300, 750, 1500	No	[redacted] ([redacted] UK)	[TEA0012]
4	13-week oral toxicity in mouse	Mouse/Crl:CD-1 (ICR)	Oral (gavage)	13 weeks	0,10, 100, 300[b]	Yes	[redacted] ([redacted] UK)	[TEA0013]
5	5-day oral toxicity in rat	Rat/Wistar-derived (Alpk:APfSD)	Oral (gavage)	5 days	0, 2, 200	Yes	AstraZeneca R&D (Macclesfield, UK)	[0804KR]
6	7-day oral toxicity in rat	Rat/Han Wistar BrlHan:WIST@Mol	Oral (gavage)	7 days	0, 10, 100, 1000	No	AstraZeneca R&D (Södertälje, Sweden)	[02263]
7	1-month oral toxicity in rat	Rat/Wistar Hannover (HsdBrlHan:WIST)	Oral (gavage)	28 days	0, 20, 200, 2000	Yes*	AstraZeneca R&D (Macclesfield, UK)	[0664AR]
8	26-week oral toxicity in rat	Rat/Han Wistar (Crl:WI [Han])	Oral (gavage)	26 weeks	0, 10, 100, 300	Yes	[redacted] ([redacted] UK)	[TEA0001]
9	1 to 4 day oral escalation and 7-day oral toxicity in dog	Dog/beagle	Oral (gavage)	1, 3 or 4 days (dose- escalation) or 7 days (fixed-dose)	0, 50, 100, 200, 400, 1000 (dose-escalation); 1000 (fixed-dose)	Yes	[redacted] ([redacted] UK)	[8220870]
10	14-day oral toxicity in dog	Dog/beagle	Oral (gavage)	14 days	0, 30, 300, 1000	Yes	[redacted] ([redacted] UK)	[8220869]

表 2.6.6-1 Odevixibat の毒性試験プログラム（続き）

Type of Study		Species/Strain	Method of Admin.	Dosing Duration	Odevixibat Daily Doses[a] (mg/kg)	GLP	Testing Facility	Study No.
11	13-week oral toxicity in dog	Dog/beagle	Oral (capsule)	13 weeks	0, 3, 30, 300	Yes	[redacted] UK)	[TEA0002]
12	39-week oral toxicity in dog	Dog/beagle	Oral (gavage)	39 weeks	0, 3, 30, 150	Yes	[redacted] UK)	[8348308]
13	7-day oral toxicity in marmoset	Marmoset/Callithrix jacchus	Oral (gavage)	7 days	50, 100, 259 (dose escalation); 0, 259 (fixed dose)	Yes*	AstraZeneca R&D (Macclesfield, UK)	[0011DT]
Genetic toxicity								
14	Ames bacterial reverse mutation assay	*S. typhimurium* and *E. coli*	In vitro	NA	Plate incorporation: 50.6 to 5060 µg/plate (0.0683 to 6.83 µmol/plate)	No	AstraZeneca R&D (Södertälje, Sweden)	[02233]
15	Ames bacterial reverse mutation assay	*S. typhimurium* and *E. coli*	In vitro	NA	Plate incorporation: 50.5 to 5050 µg/plate (0.0682 to 6.82 µmol/plate) Liquid pre-incubation: 45.1 to 4510 µg/plate (0.0609 to 6.09 µmol/plate)	Yes	AstraZeneca R&D (Södertälje, Sweden)	[0332BV]

表 2.6.6-1　Odevixibat の毒性試験プログラム（続き）

Type of Study		Species/Strain	Method of Admin.	Dosing Duration	Odevixibat Daily Doses[a] (mg/kg)	GLP	Testing Facility	Study No.
16	Mouse lymphoma L5178Y $tk^{\pm}$ locus assay	Mouse lymphoma cells (L5178Y $tk^{\pm}$ 3.7.2C)	In vitro	NA	Toxicity study: (± S9, 4-hr exposure) 0.00244 to 0.625 mmol/L (1.81 to 463 µg/mL). Mutagenicity study (+S9, 4-hr exposure): 0.0399 to 0.180 mmol/L (29.6 to 133 µg/mL). (-S9, 4-hr exposure): 0.0299 to 0.0998 mmol/L (22.2 to 74.0 µg/mL).	No	AstraZeneca R&D (Södertälje, Sweden)	[02242]

表 2.6.6-1 Odevixibat の毒性試験プログラム（続き）

Type of Study		Species/Strain	Method of Admin.	Dosing Duration	Odevixibat Daily Doses[a] (mg/kg)	GLP	Testing Facility	Study No.
17	Mouse lymphoma L5178Y $tk^{\pm}$ locus assay	Mouse lymphoma cells (L5178Y $tk^{\pm}$ 3.7.2C)	In vitro	NA	(+S9, 3-hour exposure): 0.120 to 0.219 mmol/L (88.7 to 162 µg/mL) (-S9, 3-hr exposure): 0.0506 to 0.0708 mmol/L (37.5 to 52.4 µg/mL) (-S9, 24-hour exposure): 0.0607 to 0.121 mmol/L (45.0 to 89.9 µg/mL)	Yes	AstraZeneca R&D (Södertälje, Sweden)	[0331MV]
18	Rat micronucleus	Rat/Han Wistar [Crl:WI (Han)]	Oral (gavage)	2 days	0, 2000	Yes	[redacted] UK)	[TEA0008]
Carcinogenicity								
19	Mouse carcinogenicity	Mouse: [Crl:CD-1 (ICR)]	Oral (gavage)	104 weeks	0 (water), 0 (vehicle), 10, 30, 100	Yes	[redacted] UK)	[TEA0016]
20	Rat carcinogenicity	Rat/Han Wistar [Crl:WI (Han)]	Oral (gavage)	104 weeks	0 (water), 0 (vehicle), 10, 30, 100	Yes	[redacted] UK)	[TEA0015]
Reproductive and developmental toxicology								
21	Fertility in rat (Segment I)	Rat/Han Wistar [Crl:WI (Han)]	Oral (gavage)	2 weeks pre-mating; during mating up to day before necropsy (males) or until GD 7 (females)	0, 100, 300, 1000	Yes	[redacted] France)	[AB21162]

表 2.6.6-1 Odevixibat の毒性試験プログラム（続き）

Type of Study		Species/Strain	Method of Admin.	Dosing Duration	Odevixibat Daily Doses[a] (mg/kg)	GLP	Testing Facility	Study No.
22	Oral Dose Range-Finding/MTD in gravid rat	Rat/Han Wistar [Crl:WI (Han)]	Oral (gavage)	GD 6 to GD 17	0, 100, 300, 1000	No	[redacted] France)	[AB21160]
23	Embryo-foetal toxicity in rat (Segment II)	Rat/Han Wistar [Crl:WI (Han)]	Oral (gavage)	GD 6 to GD 17	0, 100, 300, 1000	Yes	[redacted] France)	[AB21161]
24	Oral MTD in non-gravid rabbit	New Zealand white (LAGO: INRA A1077 [NZW] EOPS)	Oral (gavage)	Phase 1: 2 days at each dose (3 doses) with dose levels changing after a 1 or 2 days washout period. Phase 2: 7 days.	Phase 1: 100, 200, 300 Phase 2: 100	No	[redacted] France)	[AB21157]
25	Oral Dose Range-Finding/MTD in gravid rabbit	New Zealand white (LAGO: INRA A1077 [NZW] EOPS)	Oral (gavage)	GD 6 to GD 19	0, 50, 100, 150	No	[redacted] France)	[AB21158]
26	Embryo-foetal development rabbit (Segment II)[d]	New Zealand white (LAGO: INRA A1077 [NZW] EOPS)	Oral (gavage)	GD 6 to GD 19	0, 10[c], 30, 100	Yes	[redacted] France)	[AB21159]
27	Prenatal and postnatal development range finder	Rat/Han Wistar [Crl:WI (Han)]	Oral (gavage)	GD 6 to PND 13/ LD 13	0, 100, 300, 1000	No	[redacted] France)	[AB22203]
28	Prenatal and postnatal development (Segment III)	Rat/Han Wistar [Crl:WI (Han)]	Oral (gavage)	F_0 females: GD 6 to LD 20	0, 10, 100, 1000	Yes	[redacted] France)	[AB22204]

表 2.6.6-1 Odevixibat の毒性試験プログラム（続き）

Type of Study		Species/Strain	Method of Admin.	Dosing Duration	Odevixibat Daily Doses[a] (mg/kg)	GLP	Testing Facility	Study No.
29	Oral dosage range-finding in juvenile rat	Rat/Sprague-Dawley [Crl:CD (SD)]	Oral (gavage)	16 days (Days 14 to 29)	0, 10, 100, 300	No	[redacted] ([redacted] UK)	[TEA0009]
30	Oral toxicity in juvenile rat	Rat/Sprague-Dawley [Crl:CD (SD)]	Oral (gavage)	PND 14 to PND 63 or on PND 14 only	0, 10, 30, 100	Yes	[redacted] ([redacted] UK)	[TEA0010]
Local tolerance			None					
Other toxicity studies								
31	Phototoxicity	Rat/Long-Evans [Crl:LE]	Oral (gavage)	3 days	0, 100, 300, 1000, 1000	Yes	[redacted]	[20243334]

Admin.: administration; Crl: Charles River laboratories; F_0: initial parental generation; GD: gestation day; GLP: Good Laboratory Practice; hr.: hour; LD: lactation day; MTD: maximum tolerated dose; NA: not applicable; No.: number; NOAEL: no observed adverse-effect level; PND: postnatal day; SD: Sprague-Dawley; tk: thymidine kinase

a Unless otherwise specified, for repeat-administration toxicology studies, carcinogenicity studies and reproductive and developmental toxicology studies, the highest NOAEL is underlined.

b The NOAEL was defined as 100 mg/kg/day for males and 300 mg/kg/day for females.

c The NOAEL for maternal toxicity was 10 mg/kg/day.

d No NOAEL for embryo-foetal development established.

*Bioanalytical method not validated.

2.6.6.2 単回投与毒性試験

特に断りのない限り、製剤中の odevixibat 含有量は表示値の 90%～110%の範囲内であった。得られた TK 値は総薬物量を反映している。

2.6.6.2.1 雄マウスにおける単回経口投与毒性試験（[0153LM]）

試験の詳細は[2.6.4.3.2.1]、[2.6.5.3.1]及び[2.6.7.5.1]を参照のこと。

試験デザインは表 2.6.6-2 に示す。

表 2.6.6-2 マウスに単回経口投与したときの試験デザイン

Group	Odevixibat Daily Doses		Animal Nos.
	Dose (mg/kg)	Dose (µmol/kg)	
1 (main)	2000	2699	1-5
2 (toxicokinetic)	2000	2699	6-8

Nos.: numbers
Doses represent active ingredient.
Treatment: Odevixibat

当該試験は、odevixibat の 2699 µmol/kg（2000 mg/kg）を超えない用量で雄マウスに単回経口投与したときに発現する急性毒性及び遅延毒性について検討するために実施した。Odevixibat 投与後の平均血漿中濃度も測定した。本試験は GLP 適用下で実施したが、血中濃度測定はバリデート済の方法（[2.6.4.2.2]）では実施しなかった。

Odevixibat を限界投与量 2000 mg/kg（2699 µmol/kg、投与容量：20 mL/kg）で CD-1 マウスの 2 群（各群 3～5 例）に単回強制経口投与した。溶媒は pH 9～10 に調整した精製水を用いた。観察項目は一般状態観察及び体重測定とした。TK サンプルは投与日に採取した。採血後、TK 用動物を安楽死させ剖検せずに処分した。主試験動物では、投与後 14 日間、体重測定及び一般状態観察を行った。主試験動物は、15 日目の計画剖検時に安楽死させた。病理組織学的検査のための組織は採取しなかった。

全例（5/5）で投与後 2～8 時間に液状便が観察された。全例で投与 1～2 日目に一過性の体重減少（0.1～1.2 g）が見られたが、投与後 3～4 日までに体重減少から回復し、試験期間中に全例で体重増加が認められた。剖検所見は観察されなかった。

雄マウスの単回投与試験における最大耐量（MTD）は 2000 mg/kg 超と推定された。投与 1 日目の平均血漿中濃度（各時点雄 3 例）は 745 ng/mL（1005 nmol/L、投与後 1 時間）及び 237 ng/mL（320 nmol/L、投与後 2 時間）であった（表 2.6.6-3）。

表 2.6.6-3 マウスに単回経口投与したときの血漿中 odevixibat 濃度

Dose (µmol/kg)	Odevixibat Dose (mg/kg)	N	Sex	Time Point (hr)	Plasma Conc. (nmol/L)		Plasma Conc. (ng/mL)	
					Mean	StdDev	Mean	StdDev
2699	2000	3	M	1	1005	955	745	708
2699	2000	3	M	2	320	154	237	114

Conc.: concentration; hr: hour(s); M: male; N: number; StdDev: standard deviation
Treatment: odevixibat
Source: adapted from Study 0153LM, Table 3

2.6.6.2.2 ラットにおける単回経口投与毒性試験（[0662LR]）

試験の詳細は[2.6.4.3.3.1]、[2.6.5.3.2]及び[2.6.7.5.2]を参照のこと。

試験デザインを表 2.6.6-4 に示す。

表 2.6.6-4 ラットに単回経口投与したときの試験デザイン

Group	Odevixibat Daily Doses		Animal Nos.	
	DOSE (mg/kg)	DOSE (µmol/kg)	Male	Female
1 (main)	2000	2699	1-5	6-10
2 (toxicokinetic)	2000	2699	11-13	14-16

Nos.: numbers
Doses represent active ingredient.
Treatment: odevixibat

本試験は、odevixibat の 2000 mg/kg（2699 µmol/kg）を超えない用量でラットに単回経口投与したときに発現する急性毒性及び遅延毒性を検討するために実施した。試験は GLP 適用下で実施したが、血中濃度測定はバリデート済の方法では実施しなかった。

Wistar ラットの 2 群（3～5 例/群）に odevixibat を 2000 mg/kg（2699 µmol/kg、投与容量：20 mL/kg）の限界投与量で単回強制経口投与した。溶媒は pH 8～10 に調整した精製水を用いた。観察項目は一般状態観察及び体重とした。一部の動物は 9 日目及び 12 日目にも追加で体重を測定した。投与日に TK サンプルを採取した。Odevixibat の濃度はバリデート未実施の液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法で測定した（[2.6.4.2.2]、BA-404-01 試験）。採血終了後、TK 用動物を安楽死させ剖検せずに処分した。主試験動物については投与後 14 日間に体重測定及び一般状態観察を行った。主試験動物は 15 日目の計画剖検時に安楽死させた。肉眼的に異常が認められた組織は病理組織学的検査を実施した。

有害な臨床徴候は認められず、全例で体重が増加した。肉眼的及び病理組織学的所見は観察されなかった。雌雄ラットにおける単回投与試験の MTD は 2000 mg/kg 超（2699 µmol/kg 超）と推定された。

雄及び雌の平均血漿中濃度は、それぞれ 266 及び 320 ng/mL（投与後 1 時間で 359 及び 432 nmol/L）、297 及び 436 ng/mL（投与後 2 時間で 401 及び 588 nmol/L）であった（表 2.6.6-5）。明らかな性差は認められなかった。

表 2.6.6-5 ラットに単回経口投与したときの血漿中 odevixibat 濃度

Odevixibat Dose		Sex	Hours Post-Dose	Plasma Conc. (nmol/L)		Plasma Conc. (ng/mL)	
mg/kg	µmol/kg			Mean	StdDev	Mean	StdDev
2000	2699	M	1	359	210	266	156
2000	2699	F	1	432	160	320	119
2000	2699	M	2	401	139	297	103
2000	2699	F	2	588	368	436	273

Conc.: concentration; StdDev: standard deviation
Treatment: odevixibat
Source: adapted from Study 0662LR, Table 3

2.6.6.3 反復投与毒性試験

特に断りのない限り、製剤中の odevixibat 含有量は表示値の 90%～110%の範囲内であった。得られた TK 値は総薬物量を反映している。

2.6.6.3.1 マウスにおける 14 日間経口投与用量設定試験（[TEA0012]）

試験の詳細は[2.6.4.3.2.2]及び[2.6.7.6.1]を参照のこと。

試験デザインを表 2.6.6-6 に示す。

表 2.6.6-6 マウスに反復経口投与したときの試験デザイン

Group	No. of Animals		Animal Nos.		Odevixibat Dosage (mg/kg/day)	Conc. (mg/mL)
	Males	Females	Males	Females		
Phase 1: 3-Day Administration						
10	3	3	201-203	204-206	500	50
11	3	3	207-209	210-212	1000	100
12	3	3	213-215	216-218	1500	150
Phase 2: 14-Day Administration						
Main Study						
1	5	5	1-5	26-30	0 (vehicle)	0
2	5	5	6-10	31-35	100	10
3	5	5	11-15	36-40	300	30
4	5	5	16-20	41-45	750	75
5	5	5	21-25	46-50	1500	150
Toxicokinetics						
6	18	18	51-68	123-140	100	10
7	18	18	69-86	141-158	300	30
8	18	18	87-104	159-176	750	75
9	18	18	105-122	177-194	1500	150

Conc.: concentration; No./Nos.: number(s)
Vehicle was 20% v/v propylene glycol in purified water.
Treatment: odevixibat

試験は、odevixibat をマウスに経口投与した場合、長期毒性試験の投与量を設定するために実施した。

この探索試験（TEA0012 試験、GLP 非適用）では、1 群あたり雌雄各 3 例（フェーズ 1）又は雌雄各 5 例/群（フェーズ 2）の CD-1 マウスの 3 群に、odevixibat を 3 回（フェーズ 1）又は 14 回（フェーズ 2）連続投与した。溶媒には精製水中 20% v/v プロピレングリコール（PG）を用いた。フェーズ 1 での投与量は 500、1000 及び 1500 mg/kg/日であり、用量漸増前に先行する用量の投与は 2 日以上行われた。フェーズ 2 での投与量は、100、300、750 及び 1500 mg/kg/日であった。両フェーズの投与容量は 10 mL/kg とした。TK 用動物については、最初の雄 9 例及び雌 9 例に 1 日 1 回 14 日間投与し、残りの TK 用動物には 1 日目のみ投与した。観察項目として、一般状態観察、体重及び摂餌量測定、TK 測定、並びに剖検を実施した。Odevixibat の濃度は、バリデート済の LC-MS/MS 法で測定した（[2.6.4.2.3]、[TEA0011]試験）。対照動物から採取した被験薬の血漿中濃度は検出されなかった。最終血液サンプルの採取後、TK 用の全動物を安楽死

させて剖検せずに処分した。フェーズ 1 及びフェーズ 2 の主試験動物の剖検を実施し、臓器重量を記録し、全組の組織を採取し、処理せずに組織を固定液中に保存した。

フェーズ 1 では MTD は 1500 mg/kg 超と推定された。フェーズ 2 では、300 mg/kg/日群の雌 3 例が一般状態の悪化のために 8 日目に安楽死させた。しかし、剖検所見よりこれらの死亡は投与過誤によるものであり、被験薬に関連したものではないことが示唆された。投与量 100、300、750 及び 1500 mg/kg/日で、1 日 1 回 14 日間強制経口投与した odevixibat は良好な忍容性を示した。単回及び反復投与したときの最高濃度（C_{max}）の実測値及び全身曝露量（AUC_{0-24}）は、いずれも投与量に比例した増加は認められなかった（表 2.6.6-66、表 2.6.6-67）。300 mg/kg/日を超える用量では C_{max} 又は AUC の明らかな増大が認められなかったことに基づき、13 週間投与試験では 300 mg/kg/日が高用量として選択された。300 mg/kg/日を 14 日間反復投与したときの C_{max}（299 及び 337 ng/mL、404 及び 455 nmol/L）及び AUC_{0-24}（2660 及び 3450 ng·h/mL、3590 及び 4660 nmol·h/L）がそれぞれ雄及び雌で測定された。

2.6.6.3.2 マウスにおける 13 週間経口投与用量設定試験及び TK 試験（[TEA0013]）

試験の詳細は[2.6.4.3.2.2.1]、[2.6.5.4.1]及び[2.6.7.6.2]を参照のこと。

試験デザインを表 2.6.6-7 に示す。

表 2.6.6-7 マウスに 13 週間経口投与したときの試験デザイン

Group	No. of Animals		Animal Nos.		Odevixibat Dose (mg/kg/day)	Conc. mg/mL
	Males	Females	Males	Females		
Main Study						
1	12	12	1-12	49-60	0 (vehicle)[a]	0
2	12	12	13-24	61-72	10	1
3	12	12	25-36	73-84	100	10
4	12	12	37-48	85-96	300	30
Toxicokinetic						
5	6	6	97-102	157-162	0 (vehicle)[a]	0
6	18	18[b]	103-120	163-180 and 219[b]	10	1
7	18	18[b]	121-138	181-198, 217[b] and 218[b]	100	10
8	18	18	139-156	199-216	300	30

Conc.: concentration; No./Nos.: number(s)

a Vehicle was 20% v/v propylene glycol in purified water.

b 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-item related and, therefore, spare animals were allocated and identified as Females 219, 217, and 218. The spare animals were administered a single dose and a blood sample was collected at the specified subsequent time point.

Treatment: odevixibat

当該試験は、後述のがん原性試験の投与量を設定する目的で、マウスに 1 日 1 回 13 週間経口投与したときの odevixibat の毒性及び TK を評価した。

GLP 適用のこの重要な試験では、CD-1 マウス 4 群に雌雄各 12 例/群、TK 試験用の雌雄各 6 例（対照）及び雌雄各 18 例/群に、Odevixibat を 0（溶媒は精製水中 20% v/v PG）、10、100 又は 300 mg/kg/日の用量で 13 週間連続経口投与（10 mL/kg）した。観察及び検査項目は、一般状態

観察、眼科学的検査、体重及び摂餌量測定、血液学的検査、並びに血清化学的検査とした。TK サンプルは 1 日目及び 13 週目の投与後に採取した。最終採血後、全ての TK 用動物は安楽死させ剖検せずに処分した。Odevixibat の血中濃度は、バリデート済の LC-MS/MS 法（[2.6.4.2.3]、[TEA0011]試験）で測定した。主試験動物は投与期間終了時に剖検した。器官重量を測定し、組織の病理組織学的検査を実施した。対照群及び高用量群では投与に関連した所見が認められなかったため、低用量及び中間用量群の特定組織はそれ以上の検査を実施しなかった。

300 mg/kg/日を投与した雄 4 例は 52～88 日目の間に安楽死させ、同用量で TK 用動物の雄 1 例の死亡を 71 日目に発見したが、これらの動物は投与ミスに関連した肉眼的又は病理組織学的所見が観察されなかった。毒性評価用動物では、安楽死の前に概して一般状態の悪化が認められた（活動性低下、体表面の冷え、立毛あるいは呼吸の遅滞／努力呼吸）。腹部膨満は 4 例中 2 例の雄に観察された。剖検では、4 例全ての動物で消化管の拡張が観察されたが、この群の 5 例の死亡のいずれにおいても、死因として特定の組織学的病変は確認されなかった。

対照群の雄 1 例が 88 日目に死亡し、対照群の雌 1 例は 30 日目に安楽死させた。安楽死当日の雌では、四肢蒼白、活動性低下、呼吸促拍、歩行異常などの臨床徴候が観察された。

TK 用動物では試験中に 4 例を安楽死させた（10 mg/kg/日群の雌 1 例、100 mg/kg/日群の雌 2 例、300 mg/kg/日群の雄 1 例）。これらの死亡は、採血又は投与手技のいずれかに関連したものと考えられた。10 mg/kg/日群の雌 1 例及び 100 mg/kg/日群の雌 2 例が投与 1 日目に死亡し、これらの死亡は採血手技に関連したと考えられた。300 mg/kg/日を投与した雄 1 例が 8 日目に死亡し、死亡前に四肢の蒼白が観察され、剖検では異常な赤色物質と赤色液体が腹腔内に認められたことから、この死亡は投与ミスに起因すると考えられた。

300 mg/kg/日群では、雄の体重増加量は投与 4 週目から減少し、概して摂餌量減少と相関しており、対照群と比較して全体的な体重増加量が僅かに低下した。10 又は 100 mg/kg/日を投与した雄及び雌については、いずれの用量でも、体重増加量又は摂餌量に対する odevixibat の影響は認められなかった。

300 mg/kg/日群の雌雄で血漿中塩素濃度が僅かに上昇し、雄では 300 mg/kg/日群のみでアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）活性の僅かな上昇が認められた。投与に関連した肉眼的及び病理組織学的所見は観察されなかった。

1 日目の投与後 24 時間、定量下限（LLOQ は 0.5 ng/mL）の約 1.6～3.6 倍の odevixibat が雌雄各 1 例の対照群動物の血漿サンプルに検出された。88 日目の対照群動物の血漿サンプルでは薬物は検出されなかった。

結論として、10、100 又は 300 mg/kg/日を 13 週間経口投与した odevixibat は、全ての用量の雌マウス及び 10 又は 100 mg/kg/日を投与した雄マウスで忍容性は良好であった。300 mg/kg/日群の雄における死亡率の増加はおそらく被験物質に関連したものであり、投与ミス又は採血による影響のいずれにも起因するものではなかった。

無毒性量（NOAEL）は雄で 100 mg/kg/日、雌で 300 mg/kg/日と推定された。これらの投与量では、投与 13 週の $AUC_{0\text{-}24}$ は雄及び雌でそれぞれ 1440 及び 8860 ng·h/mL（表 2.6.6-8）であった。88 日目（13 週目）の NOAEL における C_{max} は 188 ng/mL（雄）及び 707 ng/mL（雌）であった（[2.6.4.3.2.2.1]）。

表 2.6.6-8 Odevixibat をマウスに 13 週間経口投与したときの TK 結果

Dose Day	Toxicokinetic Parameter	Odevixibat Dose (mg/kg/day)					
		10		100		300	
		M	F	M	F	M	F
1	C_{max} (ng/mL)	52.5	38.4	254	198	476	527
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	497	359	2590	2450	4020	3970
88	C_{max} (ng/mL)	53.2	40.2	188	323	683	707
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	209	256	1440	1350	2760	8860

AUC_{0-24}: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; C_{max}: observed maximum concentration; F: female; M: male

Treatment: odevixibat

Source: Study TEA0013, Section 4.2, toxicokinetics table

2.6.6.3.3 ラットに 5 日間経口投与したときの腸への影響を検討する毒性試験（[0804KR]、0804KR Amendment 1）

試験の詳細は[2.6.4.2.7]、[2.6.4.3.3.2]及び[2.6.7.6.3]を参照のこと。

試験デザインを表 2.6.6-9 に示す。

表 2.6.6-9 ラットに 5 日間経口投与したときの試験デザイン

Group	No. of Animals/ Sex	Animal Nos.	Treatment	Dose	
				µmol/kg	mg/kg
1	4/F	1-4	Vehicle control (A)	0	0.0
2	4/F	5-8	AZD7806 (B)	2.9	2.0
3	4/F	9-12	AZD7806 (A)	2.9	2.0
4	4/F	13-16	AZD7806 (A)	290	200
5	4/F	17-20	AZD8294 (A)	2.7	2.0
6	4/F	21-24	AZD8294 (A)	270	200

F: female; No./Nos.: number(s)

All doses and formulation concentrations referred to in this report are expressed in terms of the neutral form of the test compounds.

Vehicle A: Water containing 0.2% w/w sodium dodecyl sulphate, 1% w/w Polyvidone K30, and 5% w/w mannitol, adjusted to pH 8 with sodium hydroxide

Vehicle B: Water adjusted to pH 7 with sodium hydroxide

Treatments: AZD7806 and odevixibat (AZD8294) are chemically similar and are both inhibitors of the sodium-dependent ileal bile acid transport system (IBAT). The gray area designates odevixibat.

当該試験は、odevixibat と AZD7806 をラットに 5 日間経口投与した後、大腸の忍容性を推定するために実施した。Odevixibat と AZD7806 は化学的に類似構造を有する IBAT（回腸胆汁酸トランスポーター）阻害剤である。

この GLP 適用試験では、Wistar 由来の Sprague-Dawley 雌ラットの 6 群に、0、2 又は 200 mg/kg（2.7 又は 270 µmol/kg の odevixibat、2.9 又は 290 µmol/kg の AZD7806）の用量で 5 日間連続経口投与した（投与容量 10 mL/kg）。溶媒 A は、0.2% w/w のドデシル硫酸ナトリウム（SDS）、1% w/w のポリビドン K30（PVP）及び 5% w/w のマンニトールを含む水で、水酸化ナトリウムで pH 8 に調整した。溶媒 B は水酸化ナトリウムで pH 7 に調整した水であった。観察項目は、一般状態観察、体重測定、TK 及び剖検とし、特定の組織（小腸、回腸、結腸、盲腸、

直腸）を採取し病理組織学的検査に供した。血中濃度測定はバリデート済の LC-MS/MS 法で行った。

1 群当たり雌 4 例からなる 5 群のラットに、AZD7806 を 2 mg/kg/日（溶媒 A［0.2% w/w SDS、1% w/w PVP 及び 5% w/w マンニトールを含む水］又は溶媒 B［pH 7 の水］）、又は 200 mg/kg/日（溶媒 A）、あるいは odevixibat（溶媒 A）を 2 又は 200 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 5 日間投与した。対照群の 4 例の雌には溶媒 A を 5 日間投与した。

対照群動物の血漿サンプル中に薬物は検出されなかった。雌ラットに AZD7806 を最大 290 µmol/kg/日（200 mg/kg/日）又は odevixibat を最大 270 µmol/kg/日（200 mg/kg/日）まで 5 日間投与しても、いずれのパラメーターへの影響は認められず、小腸への毒性を示唆する病理組織学的所見も観察されなかった。最高投与量における平均血漿中 odevixibat 濃度（投与 1 時間後の単回測定時点）は 198 ng/mL（267 nmol/L）であった（表 2.6.6-10）。

表 2.6.6-10　雌ラットに 5 日間投与したときの血漿中 odevixibat 平均濃度

Group	Animals	Treatment (Vehicle)	Dose		Plasma Concentration (nmol/L)				Plasma Concentration (ng/mL)			
			µmol/kg	mg/kg	AZD7806		AZD8294		AZD7806		AZD8294	
					Mean	StdDev	Mean	StdDev	Mean	StDev	Mean	StdDev
1	4F	Vehicle control (A)	0	0.0	BLQ	NA	BLQ	NA	BLQ	BLQ	BLQ	NA
2	4F	AZD7806 (B)	2.9	2.0	7.0	2.6	BLQ	NA	NC	NC	BLQ	NA
3	4F	AZD7806 (A)	2.9	2.0	7.7	1.3	BLQ	NA	NC	NC	BLQ	NA
4	4F	AZD7806 (A)	290	200	157	60	BLQ	NA	116	NC	BLQ	NA
5	4F	AZD8294 (A)	2.7	2.0	BLQ	NA	13.5	6.7	BLQ	NA	10.0	5.0
6	4F	AZD8294 (A)	270	200	BLQ	NA	267	93	BLQ	NA	198	69

BLQ: below the limit of quantification (4 nmol/L); F: female; NA: not applicable; NC: not calculated; SDS: sodium dodecyl sulphate; StdDev: standard deviation; PVP: Polyvidone K30

Treatments: AZD7806 and odevixibat (AZD8294) are chemically similar and are both inhibitors of the sodium-dependent ileal bile acid transporter (IBAT). Gray area designates odevixibat.

Vehicle A is water containing 0.2% w/w SDS, 1% w/w PVP, and 5% w/w mannitol.

Vehicle B is water (pH 7).

Source: adapted from Study 0804KR, Table 4.

2.6.6.3.4 ラットにおける 7 日間経口投与毒性試験（[02263]）

試験の詳細は[2.6.4.3.3.2]及び[2.6.7.6.4]を参照のこと。

試験デザインを表 2.6.6-11 に示す。

表 2.6.6-11 ラットに 7 日間投与したときの試験デザイン

Group	No. of Animals		Animal Nos.		Compound	Dose	
	Male	Female	Male	Female		µmol/kg/day	mg/kg/day
Main Study							
1	4	4	1-4	5-8	Control (Tap Water)	0	0
2	4	4	9-12	13-16	AR-H064974XX	14	10
3	4	4	17-20	21-24	AR-H064974XX	140	100
4	4	4	25-28	29-32	AR-H064974XX	1400	1000
5	4	4	33-36	37-40	AR-H064965XX	13	10
6	4	4	41-44	45-48	AR-H064965XX	110	88
7	4	4	49-52	53-56	AR-H064965XX	420	320
Satellite Study: Toxicokinetics after 7 Days of Dosing							
8	3	3	57-59	60-62	AR-H064974XX	14	10
9	3	3	63-65	66-68	AR-H064974XX	140	100
10	3	3	69-71	72-74	AR-H064974XX	1400	1000
11	3	3	75-77	78-80	AR-H064965XX	13	10
12	3	3	81-83	84-86	AR-H064965XX	110	88
13	3	3	87-89	90-92	AR-H064965XX	420	320
Satellite Study: Toxicokinetics after 1 Day of Dosing							
14	3	3	93-95	96-98	AR-H064974XX	14	10
15	3	3	99-101	102-104	AR-H064974XX	140	100
16	3	3	105-107	108-110	AR-H064974XX	1400	1000
17	3	3	111-113	114-116	AR-H064965XX	13	10
18	3	3	117-119	120-122	AR-H064965XX	110	88
19	3	3	123-125	126-128	AR-H064965XX	420	320

No./Nos: number(s)

Dosing volume was 10 mL/kg.

Treatments: odevixibat (AR-H064974XX) and AR-H064965XX

Both test compounds were pharmacologically characterised as inhibitors of the sodium-dependent ileal bile acid transporter (IBAT). Gray area designates odevixibat.

この探索試験（GLP 非適用）は、odevixibat と AR-H064965XX をラットに 7 日間経口投与したときの毒性を比較するために実施した。両被験化合物は、ナトリウム依存性の IBAT 阻害剤として薬理学的に特徴付けられた。1 群あたり雌雄各 4 例からなる Wistar ラットの 3 群に、odevixibat を投与し（14、140、1400 µmol/kg; 10、100、1000 mg/kg）、他の 3 群には AR-H064965XX（13、110、420 µmol/kg; 10、88、320 mg/kg）を投与した。対照群には水道水を投与したが、毒性評価のためのサンプルは採取しなかった。投与容量は 10 mL/kg とした。被験化合物の血漿中濃度測定にはサテライト群を設けた。投与に関連した影響を評価するためのパラメーターは、一般状態観察、体重及び摂餌量測定、血漿中の被験化合物濃度、血液学的検査、血液生化学的検査、肝酵素誘導、剖検所見及び器官重量測定とした。対照群及び最高用量群（第 1 群、第 4 群、第 7 群）における特定の組織について病理組織学的検査を実施した。血漿中濃度分析には、（特定されていない）逆相クロマトグラフィー質量分析検出法を用いた。

Odevixibat については、投与に関連した有害な臨床徴候及び体重への影響は観察されなかった。血液生化学的検査で認められた変化は、両被験化合物の全投与群の雌及び AR-H064965XX を投与した高用量群（420 µmol/kg/日、320 mg/kg/日）の雄で認められた総タンパク及びアルブミンの平均血漿中濃度の僅かな低下のみであった。投与との関連は不明であった。測定した CYP（1A、2B、3A、4A）アイソザイムのいずれにも意義のある変化は認められなかった。病理組織学的検査では、投与に関連した変化はみられなかった。

表 2.6.6-12　Odevixibat の C_{max} 及び AUC

Odevixibat Dose		Group	No./ Sex	Day	C_{max} (nmol/L)	AUC[a] (nmol·h/L)	C_{max} (ng/mL)	AUC[a] (ng·h/mL)
(µmol/kg/day)	(mg/kg/day)							
14	10	14	3M	1	1.74	128	1.29	94.8
			3F		9.46	134[b]	7.01	99.3[b]
		8	3M	7	17.8	141[b]	13.2	104[b]
			3F		15.8	125	11.7	92.6
140	100	15	3M	1	64.2	506	47.6	375
			3F		53.8	713	39.9	528
		9	3M	7	98.8	839	73.2	622
			3F		60.5	598	44.8	443
1400	1000	16	3M	1	330	4620	245	3420
			3F		202[b]	3360[b,c]	150[b]	2490[b,c]
		10	3M	7	916	5600	679	4150
			3F		632	4100	468	3040

AUC_{0-24}: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; C_{max}: observed maximum concentration; F: female; h: hour; M: male; No.: number

a AUC on Day 1, AUC_{0-24} on Day 7

b n=2

c AUC_{0-24}

Numbers reflect 3 significant figures.

Treatment: odevixibat (AR-H064974XX)

Source: modified from Study 02263, Section 4.1 table (AR-H064974XX)

Odevixibat 及び AR-H064965XX の血漿中 C_{max} は投与後 1～8 時間に認められた。C_{max} 及び AUC の幾何平均値は、雌雄ラットでおおむね同程度であった（表 2.6.6-12 及び AR-H064965XX［データは表示せず］）。AUC で表した odevixibat 及び AR-H064965XX の曝露量は、3 用量間で用量増加に比例して増加しなかった。7 日間反復投与後の odevixibat への曝露量に明らかな変化は認められなかった。AR-H064965XX の血漿中濃度データより、単回投与後の AUC_{inf} を外挿することはできなかった。このように、AR-H064965XX の場合、単回投与時の AUC から、7 日目の反復投与時の曝露量（AUC_{0-24}）を推定することはできなかった。

以上より、odevixibat（14、140 及び 1400 µmol/kg/日; 10、100 及び 1000 mg/kg/日）及び AR-H064965XX（13、110 及び 420 µmol/kg/日; 10、88 及び 320 mg/kg/日）投与時の忍容性は良好であり、毒性の標的器官が特定されなかった。Odevixibat の NOAEL（1000 mg/kg/日）における投与 7 日目の全身曝露量（AUC_{0-24} 及び C_{max}）は、雄でそれぞれ 4150 ng·h/mL 及び 679 ng/mL、雌でそれぞれ 3040 ng·h/mL 及び 468 ng/mL であった。これらのモル濃度では、AUC_{0-24} 及び C_{max} は雄でそれぞれ 5600 nmol·h/L 及び 916 nmol/L、雌でそれぞれ 4100 nmol·h/L 及び 632 nmol/L であった。

2.6.6.3.5 ラットにおける 1 箇月間経口投与毒性試験（[0664AR]）

試験の詳細は[2.6.4.2.2]、[2.6.4.3.3.2]及び[2.6.7.6.5]を参照

試験デザインを表 2.6.6-13 に示す。

表 2.6.6-13 ラットにおける 1 箇月間経口投与毒性試験のデザイン

Group	No. Animals/ Sex	Animal Nos.		Compound	Odevixibat Dose	
		Male	Female		µmol/kg/day	mg/kg/day
Main Study Groups						
1	10/M + 10/F	1-10	11-20	Control (distilled water)	0 (BID)	0
2	10/M + 10/F	21-30	31-40	AZD8294	27 (2 × 13.5)	20
3	10/M + 10/F	41-50	51-60	AZD8294	270 (2 × 135)	200
4	10/M + 10/F	61-70	71-80	AZD8294	2700 (2 × 1350)	2000
Recovery Groups						
5	5/M + 5/F	81-85	86-90	Control (distilled water)	0 (BID)	0
6	5/M + 5/F	91-95	96-100	AZD8294	2700 (2 × 1350)	2000
Toxicokinetic Groups						
7	2/M + 2/F	101-102	103-104	AZD8294	27 (2 × 13.5)	20
8	2/M + 2/F	105-106	107-108	AZD8294	270 (2 × 135)	200

BID: twice per day; F: female; M: male; No./Nos: number(s)

All doses and formulation concentrations referred to in this report are expressed in terms of the neutral form of the test compounds.

Treatment: Odevixibat

この GLP 適用試験における主試験グループでは、1 群あたり雄 10 例及び雌 10 例からなる 4 群の Wistar ラットを用いた。投与終了後に 4 週間の回復性を評価するために対照群及び高用量群に動物を追加し、また、TK 用の採血に必要な動物数を確保するために低用量群及び中用量群に少数例の余剰動物を追加した。観察及び検査項目は、一般状態観察、眼科学的検査、体重測定、摂餌量及び摂水量測定、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、器官重量、剖検所見並びに病理組織学的検査とした。Odevixibat の血漿中濃度は、バリデーション未実施の方法（[2.6.4.2.2]）に従い、LC-MS/MS 法により測定した。投与液分析は実施しなかった。

回復性試験での 2700 µmol/kg/日（2000 mg/kg/日）投与群の雌 1 例（動物番号 100）は 23 日目の早期に剖検した。病理組織学的所見から死因は投与過誤によるものであることが確認された。同群の雄 1 例（動物番号 64）も投与 1 日目に気道内への投与により odevixibat に曝露されたと考えられたが、この動物は回復し、29 日目の計画剖検時に終了させた。両動物とも、大腿骨及び胸骨の骨髄切片において、網状赤血球数及び赤血球系細胞数の減少が認められたため、骨髄が毒性の標的器官であると考えられた。

Odevixibat の経口投与による顕著な一般状態所見として、投与後の流涎及び反射性流涎の増加、並びに軟便の持続（高用量群）及び 1 日目の軟便（中用量群）が認められた。高用量群の雄のみで体重増加抑制が認められ、28 日目には対照群と比較して群平均体重が 6.8%減少した。摂水量は、投与中（15～22 日目）に測定した場合、高用量群の雌雄で顕著に増加した。

血液学的検査及び血液化学的検査では、軽微な変化が認められたのみであり、例えば、中用量及び高用量での赤血球指数、総タンパク及びアルブミンの減少は毒性学的意義が乏しかった。高用量でのこれらの所見は、摂水量の増加に関連した血行動態の変化及び腸管における大量の被験化合物の局所的影響を反映していた可能性がある。23 又は 24 日目の初回投与後 6 時間に採取した尿を分析した結果、270 又は 2700 µmol/kg/日（200 又は 2000 mg/kg/日）を投与した雄ラットで容積の減少とそれに関連した尿組成の変化が認められた。

Odevixibat の経口投与に関連する際立った病理所見として、盲腸及び結腸での軽度な粘膜肥大は、2700 µmol/kg/日（2000 mg/kg/日）を投与した雌雄動物の割合、及び 270 µmol/kg/日（200 mg/kg/日）を投与した少数例に影響が見られたが、毒性学的意義は不明であった。また、耳下腺における軽度びまん性好塩基性腺房細胞は 2700 µmol/kg/日（2000 mg/kg/日）のみを投与した大部分の雌に見られたが、毒性学的意義は不明であった。耳下腺の変化は唾液分泌の増加とは必ずしも相関しなかった。

観察された変化は可逆的であり、その他のパラメーターについては、いずれも投与に関連すると考えられる毒性学的意義がある変化は認められなかった。

C_{max} 及び AUC に性差を示唆するエビデンスは認められなかった。初回投与後の C_{max} は、低用量及び中用量では 1 及び 28 日目で同程度であったが、高用量では 1 日目と比較して 28 日目で高い傾向であった。AUC_{0-12} との比較より、odevixibat の全身曝露量は検討した用量範囲で投与量増加に比例して増加することは少ないと示唆された（表 2.6.6-68）。

Odevixibat を 270 µmol/kg/日（200 mg/kg/日）以上の用量でラットに 1 箇月間経口投与した結果、大腸（盲腸及び結腸）に軽度な粘膜肥厚、雌の耳下腺における軽度びまん性好塩基性腺房細胞が認められたが（2700 µmol/kg/日［2000 mg/kg/日］）、毒性学的意義は不明であった。骨髄中の赤血球系細胞減少は被験物質の曝露が確認された 2 例で観察された（2700 µmol/kg/日［2000 mg/kg/日］）。低用量の 27 µmol/kg/日（20 mg/kg/日）が NOAEL と推定された。28 日目での NOAEL では、2 回目以降の全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は、雄でそれぞれ 31.9 ng/mL 及び 153 ng·h/mL、雌でそれぞれ 20.7 ng/mL 及び 150 ng·h/mL であった。モル濃度で示すと、C_{max} 及び AUC_{0-24} は雄でそれぞれ 43.1 nmol/L 及び 206 nmol·h/L、雌でそれぞれ 28 nmol/L 及び 203 nmol·h/L であった。

2.6.6.3.6　ラットにおける 26 週間経口投与毒性試験（[TEA0001]）

試験の詳細は[2.6.4.2.3]、[2.6.4.3.3.2.1]、[2.6.4.8.1]、[2.6.5.4.2]及び[2.6.7.6.6]を参照のこと。

試験デザインを表 2.6.6-14 に示す。

表 2.6.6-14　ラットにおける 26 週間経口投与毒性試験のデザイン

Group	No. of Animals		Animal Nos.		Odevixibat Dose mg/kg/day	Conc. mg/mL
	Males	Females	Males	Females		
Toxicity Assessment						
1	12	12	1-12	49-60	Control	0
2	12	12	13-24	61-72	10	2
3	12	12	25-36	73-84	100	20
4	12	12	37-48	85-96	300	60
Toxicokinetic Assessment						
5	3	3	97-99	127-129	Control	0
6	9	9	100-108	130-138	10	2
7	9	9	109-117	139-147	100	20
8	9	9	118-126	148-156	300	60

Conc.: concentration; No./Nos.: number(s)
Controls received vehicle: 20% v/v propylene glycol in purified water.
Treatment: odevixibat (A4250)

GLP 適用下で実施した重要な本試験では、1 群あたり雄 12 例及び雌 12 例からなる 4 群の Wistar ラットを主試験に使用した（投与量 0、10、100 及び 300 mg/kg/日）。対照群動物には溶媒（精製水中 20%v/v PG）を投与した。対照群（雌雄各 3 例）及び投与群（雌雄各 9 例/群）の 4 群のラットに投与し、投与 1 日目、13 週目及び 26 週目の TK 測定のために血液サンプルを採取した。Odevixibat を 1 日 1 回 26 週間強制経口投与した（投与容量 5 mL/kg）。評価パラメーターは、体重及び摂餌量測定、眼科学的検査、並びに臨床病理学的検査（血液学的検査、凝固系検査、血液化学的検査及び尿検査）とした。毒性評価動物を剖検して特定の器官重量を測定した。対照群動物及び高用量動物の組織を病理組織学的検査に供した。TK 用動物は最終採血後に安楽死させ剖検せずに処分した。血漿中 odevixibat 濃度は、バリデート済の LC-MS/MS 法により測定した（[2.6.4.2.3]）。

投与に関連した死亡、毒性徴候、体重、摂餌量、眼科学的検査（対照群及び高用量群）、血液学的検査及び尿検査のパラメーターへの影響は認められなかった。投与に関連した血液化学的検査パラメーターの変化として、13 及び 26 週目に、雌雄共に僅かではあるが統計学的に有意な血漿総タンパクの減少、雌では僅かながら血漿アルブミン及びカルシウムの減少が認められた。これらの変化の程度から判断して有害ではないと考えられた。投与に関連した肉眼的及び病理組織学的所見は認められなかった。

表 2.6.6-15 雌雄ラットに経口投与したときの C_{max}、t_{max} 及び AUC の概要

Parameter	Odevixibat					
	10 mg/kg/day		100 mg/kg/day		300 mg/kg/day	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Day 1						
C_{max} (ng/mL)	9.51	13.9	53.7	271	264	194
t_{max} (h)	2	1	1	1	1	8
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	99.7	105	640	907	1390	2690
Week 13 (Day 89)						
C_{max} (ng/mL)	359	335	229	201	409	239
t_{max} (h)	24	24	24	24	8	2
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	5000	3630	2940	2620	6750	4070
Week 26 (Day 177)						
C_{max} (ng/mL)	27.9	23.8	63.9	160	464	362
t_{max} (h)	1	1	1	1	1	1
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	230	311	680	992	4040	2150

AUC_{0-24}: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; C_{max}: observed maximum concentration; h: hour; t_{max}: time to maximum plasma concentration

Treatment: odevixibat

Source: Study TEA0001, Toxicokinetics, (Section 4.9 table)

検討した用量範囲（10～300 mg/kg）では odevixibat の吸収不良が認められ、投与量と曝露期間との関係はなかった。13 週目では、最大曝露量又は総曝露量のいずれにも用量相関性は認められなかった。定常状態（13 及び 26 週目）における AUC は投与量に比例しなかった（表 2.6.6-15）。対照群動物の血漿中 odevixibat は微量が 13 及び 26 週目に検出されたが、1 日目には検出されなかった。対照サンプル中の薬剤の存在は、誤投与や分析上のアーチファクトによるものではないことを確認した。原因は特定されなかった（[2.6.4.2.7]）。

ラットに 10、100 又は 300mg/kg/日の用量で 1 日 1 回強制経口投与した odevixibat は、26 週間にわたり良好な忍容性を示し、毒性は認められなかった。NOAEL は最高用量である 300 mg/kg/日であり、26 週間投与後の雄及び雌の AUC_{0-24}（4040 及び 2150 ng·h/mL）並びに C_{max}（464 及び 362 ng/mL）の全身曝露量と相関していた。

2.6.6.3.7 イヌの 7 日間経口投与毒性試験（[8220870]）

試験の詳細は[2.6.4.2.3]、[2.6.4.3.4.2]及び[2.6.7.6.7]を参照のこと。

試験デザインを表 2.6.6-16 に示す。

表 2.6.6-16　イヌに 7 日間反復投与した固定用量フェーズと最大耐量フェーズの試験デザイン

Group	Treatment	Odevixibat Dose (mg/kg/day)	Day of phase	Animal Nos.	
				Male n=2	Female n=2
MTD Phase					
1	Control	0	1-14, 49-52	1-2	5-6
2	A4250	50	1-4	3-4	7-8
		100	5-7		
		200	8-11		
		400	12-14		
		400[a]	49		
		1000[a]	50-52		
Fixed-Dose Phase					
1	A4250	1000	1-7	1-2	5-6

MTD: maximum tolerated dose; Nos.: numbers
a　Vehicle changed from purified water with pH adjusted to 8 to 10 and 2% ethanol to 20% v/v propylene glycol.
Treatment: odevixibat (A4250)

当該試験は、odevixibat をビーグル犬に強制経口投与したときの MTD を推定するために実施した。固定用量で 7 日間連日反復投与したときの毒性を検討した。被験物質の TK プロファイルも評価した。

この GLP 適用試験では、odevixibat を 5 mL/kg の容量でイヌの 2 群（雌雄各 2 例/回）に投与した。MTD フェーズでは溶媒を精製水（pH 8～10 の間に調整）と 2%エタノールとした。400 mg/kg 以上の用量では、pH を 8～10 に調整した精製水及び 2%エタノールで被験物質の溶解度に問題が出たため、MTD フェーズを 14 日目に投与中止し、代替溶媒を用いて更なる試験を実施した。MTD フェーズは 49 日目に、代替溶媒の 20% v/v PG を用いて 400 mg/kg の単回投与で再開し、その後に 1000 mg/kg/日の用量で 3 日間投与した。第 1 群の動物は、固定用量フェーズで投与を開始する前に 16 日間投与を中止した。

観察及び検査項目は、臨床観察、体重測定、摂餌量測定、TK 測定、臨床病理学的検査として血液学的検査、凝固系検査及び血液化学的検査とした。TK サンプルは、第 2 群の全ての動物から MTD フェーズの 49 日目の投与前、投与後 1、2、4、6、24 時間に採取し、第 1 群の全動物からは固定用量フェーズの 1 日目及び 7 日目の投与前、投与後 1、2、4、6、24 時間後に採取した。第 2 群の動物は MTD フェーズの 53 日目、第 1 群の動物は固定用量フェーズの 8 日目に器官重量測定後、剖検を行った。

血漿中濃度測定には、バリデート済の LC-MS/MS 検出法を用いた（[2.6.4.2.3]、[8221317]試験）。

MTD フェーズ及び固定用量フェーズの全ての用量で、投与後、概して投与後 4 時間に軟らかい便又は軟便が観察された。さらに、固定用量フェーズに 2 例で嘔吐が認められた。MTD フェーズ及び固定用量フェーズの終了時には、投与前値と比較して、軽微な網状赤血球数の減少が認められたが、毒性学的意義はなかった。MTD フェーズの雌で体重減少又は体重増加量の減少が見られたが、相関する摂餌量の変化は認められなかった。

Odevixibat の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は 400 mg/kg（MTD フェーズ）から 1000 mg/kg（固定用量フェーズの 1 日目）までほぼ投与量に比例して増加した（[2.6.4.3.4.2]）。Odevixibat の平

均 C_{max} 及び AUC_{0-24} の性差はいずれも 2 倍未満であった。固定用量フェーズでイヌに odevixibat を 7 日間投与すると、血漿中に薬物の蓄積が認められた。両フェーズの全身曝露量を表 2.6.6-17 に示す。

表 2.6.6-17 イヌ血漿中平均 TK パラメーターの概要

Study Phase[a]	Day	Group	Odevixibat Dose (mg/kg/day)	Sex	C_{max}		t_{max}	AUC_{0-24}	
					(nmol/L)	(ng/mL)	(h)	(nmol·h/mL)	(ng·h/mL)
MTD	48	2	400	M	10.6	7.85	4.00	127	94.1
				F	11.1	8.22	13.0	135	100
Fixed dosage	1	1	1000	M	35.6	26.4	1.50	221	164
				F	19.5	14.4	4.00	308	228
	7	1	1000	M	121	89.7	2.00	521	386
				F	78.3	58.0	2.00	954	707

AUC_{0-24}: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; C_{max}: observed maximum concentration; h: hour; MTD: maximum tolerated dose; t_{max}: time to maximum plasma concentration

a Due to limited number of animals in each phase (n=2 animals/sex), TK results should be interpreted cautiously.

Treatment: odevixibat

Source: adapted from Study 8220870, Principle Investigator Contributor Reports, Toxicokinetic Evaluation (Table A.2)

MTD フェーズでの剖検（53 日目）では、4 例中 3 例で軽度又は中等度の暗色盲腸、4 例中 2 例で軽度な赤色の十二指腸が観察された。さらに、4 例中 3 例で軽度から中等度の胸腺の肥厚が認められた。

固定用量フェーズでの剖検（8 日目）では、軽微な暗色盲腸が 4 例中 2 例、軽度から中等度の胸腺の肥厚が 4 例中 3 例で認められた。

結論として、用量漸増及び固定用量フェーズの両方で、odevixibat は概して試験した最大用量の 1000 mg/kg で良好な忍容性を示した。7 日間投与後、この投与量での平均 AUC_{0-24} は、雄及び雌でそれぞれ 386 及び 707 ng·h/mL（521 及び 954 nmol·h/mL）であった。定常状態（7 日後）における平均 C_{max} 値はそれぞれ 89.7 及び 58.0 ng/mL（121 及び 78.3 nmol/L）であった。

2.6.6.3.8 イヌにおける 14 日間経口投与毒性試験（[8220869]）

試験の詳細は[2.6.4.2.3]、[2.6.4.3.4.2]及び[2.6.7.6.8]を参照のこと。

試験デザインを表 2.6.6-18 に示す。

表 2.6.6-18 イヌにおける 14 日間経口投与毒性試験のデザイン

Group	Treatment	Odevixibat Dose[a] (mg/kg/day)	Number of Animals	
			Male	Female
1	Control	0	3	3
2	Low	30	3	3
3	Intermediate	300	3	3
4[b]	High	1000	3	3

a correction factor of 1.046 was used.

b Some underutilisation of dosing formulation, therefore 1000 mg/kg is considered to be a nominal dosage.

Treatment: odevixibat

当該試験は、odevixibat をイヌに 14 日間連日強制経口投与したときの毒性及び TK プロファイルを推定するために実施した。

この GLP 適用試験では、odevixibat を投与量 0、30、300 又は 1000 mg/kg/日で 4 群のビーグル犬（3 例/性/用量）に 14 日間連続強制経口投与した。溶媒は 20% v/v PG とした。投与容量は 5 mL/kg とした。観察及び検査項目は、臨床観察、体重及び摂餌量測定、眼科学的検査、心電図検査、TK 測定、血液学的検査、凝固系検査、血液化学的検査、並びに尿検査とした。14 日目に全動物から胆汁酸合成バイオマーカー（C4）の分析のために採血し（実際は分析せず）、臨床病理学的検査を実施した。全ての動物を剖検し（15 日目）、特定の器官重量を測定後、組織の病理組織学的検査を実施した。血漿中濃度は、以前に Covance Study [8221317]（[2.6.4.2.3]）でバリデート済の LC-MS/MS 法を用いて測定した。

投与に関連すると考えられる死亡はみられなかった。投与に関連した一般状態所見は観察されなかった。投与後観察では粘液便／液状便／軟便が 1 日目に全投与群でみられ、30、300 及び 1000 mg/kg/日を投与した全用量で嘔吐が観察されたが、300 mg/kg/日以上の用量では発現率が高かった。これらの臨床徴候は投与期間中を通じて認められたが、嘔吐の発現率は投与 2 週目に低下した。粘液便／液状便／軟便も 2 週目に遅発的に認められた。300 及び 1000 mg/kg/日投与群の動物では、コレステロールが対照群と比較して低下した。体重及び摂餌量測定、血液学的検査、凝固系検査、尿検査、眼科学的検査、心電図検査、器官重量及び病理組織学的検査に投与による持続的な影響は認められなかった。

Odevixibat の曝露量は概して 30～1000 mg/kg/日の用量増加に伴い増加した。平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の増加はおおむね用量増加割合を下回り（[2.6.4.3.4.2]）、性差は極めて僅かであった。イヌへの反復投与により odevixibat の蓄積が認められた（表 2.6.6-69）。

結論として、odevixibat 投与により、全用量で嘔吐及び粘液便／液状便／軟便が認められたが、摂餌量および体重増加には影響を及ぼさなかった。300 及び 1000 mg/kg/日群の動物では、コレステロールが対照群より僅かに低下した。病理組織学的検査を含む他のパラメーターには、投与による影響は認められなかった。以上より、当該試験における NOAEL は 1000 mg/kg/日と考えられ、投与 14 日目における $AUC_{0\text{-}24}$ は雄及び雌でそれぞれ 276 及び 333 ng·h/mL（373 及び 450 nmol·h/mL）と相関した。定常状態（投与 14 日目）における C_{max} はそれぞれ 29.8 及び 51.6 ng/mL（40.2 及び 69.7 nmoL/L）であった。

2.6.6.3.9 イヌにおける 13 週間経口投与（カプセル）毒性試験（[TEA0002]）

試験の詳細は[2.6.4.3.4.2]及び[2.6.7.6.9]を参照のこと。

試験デザインを表 2.6.6-19 に示す。

表 2.6.6-19　イヌにおける 13 週間経口投与試験のデザイン

Group	No. of Animals		Animal Nos.		Odevixibat Dose (mg/kg/day)
	Males	Females	Males	Females	
1	3	3	401, 403, 412	413-415	Control
2	3	3	404-406	416-418	3
3	3	3	407-409	419-421	30
4	3	3	402, 410, 411	422-424	300

Nos.: numbers
Control animals received the same number of empty gelatine capsules as the high-dose animals.
Treatment: odevixibat

本試験は、ゼラチンカプセルに充填した odevixibat の固形物をイヌに 1 日 1 回、少なくとも 13 週間経口投与したときの毒性及び TK を評価するために実施した。

GLP 適用下で実施したこの主要な試験では、odevixibat を 0（空ゼラチンカプセル）、3、30、300 mg/kg/日のビーグル犬 4 群（雌雄各 3 例/用量）に少なくとも 13 週間経口投与（カプセル）した。観察及び検査項目は、一般状態観察、眼科学的検査、体重及び摂餌量測定、心電図検査、臨床病理学的検査（血液学的検査、凝固系検査、血液化学的検査及び尿検査）であった。TK サンプルは投与後 1、2、4、6、8 及び 24 時間に 1 日目及び 91 日目に採取した。Odevixibat はタンパク質沈殿法を用いて血漿から分離され、処理されたサンプルはバリデート済の LC-MS/MS 法（[2.6.4.2.3]、[TEA0005]試験）を用いて分析した。最終投与翌日に全例を剖検し、選択した器官の重量測定し組織の病理組織学的検査に供した。

投与に関連した死亡は認められなかったが、中間用量群の動物 1 例は顎損傷のため、3 週目に動物愛護の観点より安楽死させた。投与に関連した臨床徴候は軽微であり、主として全投与群で便の軟化又は色調変化の発生率が上昇し、300 mg/kg/日群の動物で嘔吐の発生率の僅かな上昇が認められた。

体重及び摂餌量に投与による影響は認められず、眼及び心電図にも変化は認められなかった。投与に関連した唯一の臨床病理学的変化は全投与群で血漿中 LDL の顕著な低下であり、総コレステロールの中等度な低下に至った。

表 2.6.6-20 イヌに経口投与したときの 1 日目の平均血漿中濃度及び平均 TK パラメーター

Odevixibat Dose (mg/kg/day):		3		30		300	
Time Point	**Sex:**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
1		0.397	0.201	0.690	0.562	2.24	1.82
2		0.447	<0.500	1.94	0.963	5.46	5.20
4		<0.500	<0.500	0.466	0.738	3.29	3.71
6		<0.500	<0.500	0.169	<0.500	1.89	2.48
8		<0.500	<0.500	<0.500	<0.500	4.64	1.83
24		<0.500	<0.500	0.329	0.333	0.764	1.23
C_{max} (ng/mL)		0.672	0.201	1.94	1.09	7.48	5.66
C_{max} (nmol/L)		0.907	0.271	2.62	1.47	10.10	7.64
t_{max}[a] (h)		1-2	1-1	2-2	2-24	2-8	2-4
$t_{1/2}$[b] (h)		- [c]	- [c]	1.8	- [c]	7.4	- [c]
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)		0.762	0.302	7.15	5.61	47.2	48.3
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)		1.60	0.603	7.50	6.15	68.7	48.3
$AUC_{0\text{-}24}$ (nmol·h/L)		2.16	0.814	10.1	8.3	92.7	65.2
AUC_{inf} (ng·h/mL)		- [c]	- [c]	7.17	- [c]	69.3	- [c]
Female vs. male (C_{max})		0.3		0.6		0.8	
Female vs. male ($AUC_{0\text{-}24}$)		0.4		0.8		0.7	
Dose-proportionality ratio[d]							
C_{max}		--	--	2.9	5.4	11.1	28.1
$AUC_{0\text{-}24}$		--	--	4.7	10.2	42.9	80.1

$AUC_{0\text{-}24}$: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; AUC_{inf}: area under the concentration-time curve from 0 to infinity; $AUC_{0\text{-last}}$: area under the concentration-time curve from 0 to last quantifiable time point; C_{max}: observed maximum concentration; $t_{1/2}$: terminal elimination half-life; t_{max}: time to maximum plasma concentration

a range for t_{max}

b $t_{1/2}$ calculated as the mean value from the individual $t_{1/2}$ data

c not calculable

d dose proportionality versus lowest dose (10.0:100.0)

< 0.500 ng/mL: below the level of quantification

Treatment: odevixibat

Source: Study TEA0002, Toxicokinetic Report (Appendix 14, Table 1)

表 2.6.6-21 イヌに経口投与したときの 91 日目の平均血漿中濃度及び平均 TK パラメーター

Odevixibat Dose (mg/kg/day):		**3**		**30**		**300**	
Time Point	**Sex:**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
1		1.11	<0.500	2.540	<0.500	2.11	2.62
2		3.42	0.640	3.19	1.75	4.13	6.96
4		0.207	<0.500	0.859	<0.500	4.76	2.23
6		0.285	<0.500	0.744	0.276	1.92	2.87
8		<0.500	<0.500	<0.500	<0.500	1.55	1.71
24		<0.500	<0.500	<0.500	<0.500	0.437	1.28
C_{max} (ng/mL)		3.42	0.640	4.05	1.77	5.80	6.96
C_{max} (nmol/L)		4.62	0.864	5.47	2.39	7.83	9.39
t_{max}[a] (h)		2-2	2-2	1-4	2-6	2-4	2-2
$t_{1/2}$[b] (h)		- [c]	- [c]	1.6	- [c]	1.9	10.0
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)		4.60	0.320	9.43	1.40	31.5	49.5
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)		7.22	0.961	10.5	3.17	39.3	49.5
$AUC_{0\text{-}24}$ (nmol·h/L)		9.75	1.30	14.2	4.28	53.0	66.8
AUC_{inf} (nmol·h/L)		- [c]	- [c]	15.5	- [c]	23.4	42.2
Female vs. male (C_{max})		0.2		0.4		1.2	
Female vs. male ($AUC_{0\text{-}24}$)		0.1		0.3		1.3	
Dose-proportionality ratio[d]							
C_{max}		NA	NA	1.2	2.8	1.7	10.9
$AUC_{0\text{-}24}$		NA	NA	1.5	3.3	5.4	51.5
R(0)[e] ($AUC_{0\text{-}24}$)		4.5	1.6	1.4	0.5	0.6	1.0

$AUC_{0\text{-}24}$: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; AUC_{inf}: area under the concentration-time curve from 0 to infinity; $AUC_{0\text{-}last}$: area under the concentration-time curve from 0 to last quantifiable time point; C_{max}: observed maximum concentration; NA: not applicable; R(0): accumulation ratio; $t_{1/2}$: terminal elimination half-life; t_{max}: time to maximum plasma concentration

a range for t_{max}

b $t_{1/2}$ calculated as the mean value from the individual $t_{1/2}$ data

c not calculable

d dose proportionality versus lowest dose (10.0:100.0)

e R(0) calculated Day 91/Day 1

< 0.500 ng/mL: Below the level of quantification

Treatment: odevixibat (A4250)

Source: Study TEA0002, Toxicokinetic Report (Appendix 14, Table 2).

C_{max} 及び AUC_{0-24} はいずれも低く、全用量範囲において用量比例的以下で増加した。曝露量に蓄積又は性差を示唆するエビデンスは認められなかった（表 2.6.6-20［1 日目］及び表 2.6.6-21［91 日目］）。1 日目での対照群動物の血中に odevixibat は検出されなかったが、91 日目の投与後 1 時間の時点で対照群雄 2 例に検出された（4.82 及び 0.97 ng/mL の濃度）（対照群サンプルは 1 及び 24 時間でのみ分析）。本試験ではゼラチンカプセルに odevixibat を固体として投与したところ、他の試験で用いられた懸濁用製剤よりも曝露量は低かった（[2.6.4.3.4.2]）。

投与に関連した器官重量の変化及び剖検所見は認められず、病理組織学的所見はこの年齢の実験動物に見られる典型的な変化と一致していた。

Odevixibat をカプセルとしてビーグル犬に 1 日 1 回 13 週間投与した結果、最高用量 300 mg/kg/日では忍容性が良好であり、300 mg/kg/日は NOAEL と推定された。この投与量の 91 日目での平均 AUC_{0-24} は、雄及び雌でそれぞれ 39.3 及び 49.5 ng·h/mL（53.0 及び 66.8 nmol·h/mL）であった。定常状態における 91 日目の C_{max} は、雄及び雌でそれぞれ 5.80 及び 6.96 ng/mL（7.83 及び 9.39 nmol/L）であった。

2.6.6.3.10 イヌにおける 39 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（[8348308]）

試験の詳細は[2.6.4.2.3]、[2.6.4.3.4.2.1]及び[2.6.7.6.10]を参照のこと。

試験デザインを表 2.6.6-22 に示す。

表 2.6.6-22　イヌにおける 39 週間経口投与毒性試験のデザイン

Group	Treatment	Odevixibat Dose (mg/kg/day)	Conc. (mg/mL)	Animal Nos.			
				Toxicity		Recovery	
				Male	Female	Male	Female
1	Control	0	0	1-4	101-104	5-6	105-106
2	Low	3	0.6	7-10[a]	107-110	-	-
3	Intermediate	30	6	11-14	111-114	-	-
4	High	150	30	15, 17, 18	115-118	16, 19, 20[b]	119-120

Conc.: concentration; Nos.: numbers

a Animal 9 was sent to necropsy on Day 236 of the dosing phase due to the severity of clinical signs.

b Animal 20 was sent to necropsy on Day 76 of the dosing phase due to the severity of clinical signs. Animal 16 was reallocated from the toxicity to the treatment-free cohort due to the early termination of Animal 20.

Controls were administered a 20% v/v propylene glycol vehicle.

Treatment: odevixibat

本試験は、odevixibat をイヌに 39 週間連日強制経口投与したときの毒性及び TK を評価するために実施した。4 週間回復期間中に毒性の遅発性あるいは可逆性を評価した。

この GLP 適用試験では、ビーグル犬の 4 群（毒性評価群：雌雄各 4 例、回復性評価群：雌雄各 4 例）に、odevixibat を 0、3、30 又は 150 mg/kg/日の用量（投与容量 5 mL/kg）で少なくとも 39 週間強制経口投与した。対照群には溶媒（精製水又は洗浄用水中 20% v/v PG）を投与した。回復性試験の動物には、odevixibat を 39 週間投与終了後、4 週間休薬期間を設け剖検した。一般状態観察として、1 日 2 回のモニタリング、詳細な一般状態観察、及び投与後観察（投与期間中は投与後 2 又は 4 時間まで）を実施した。評価パラメーターとして、眼科学的検査、体重及び摂餌量測定、並びに心電図検査を行い、臨床病理学的検査として、血液学的検査、凝固検査、血液化学的検査及び尿検査を実施した。投与前、1 日目の投与後 1、2、4、6 及び 24 時間、並びに 13 及び 39 週目に TK サンプルを採取した。TK サンプルは、バリデート済の LC-MS/MS 法を用いて分析した（[2.6.4.2.3]、[8221317]試験）。全動物は剖検を実施し、選択した器官の重量測定し組織の病理組織学的検査に供した。剖検は、投与期間中の 274 及び 275 日目（それぞれ雄及び雌）、並びに回復期間中の 31 日目に実施した。

試験中に 2 例の死亡が認められた。いずれも odevixibat によるものではなかった。3 mg/kg/日群の雄 1 例（動物番号 0009）が重度の一般状態所見（可動性障害、無反応、接触に対する冷感、努力呼吸、流涎及び皮膚の黄染）を示し、236 日目に瀕死状態のため安楽死させた。剖検所見及び病理組織学的所見は死戦期変化又は背景所見の範囲であった。したがって、剖検所見又は病理組織学的検査では死因を確定できなかった。150 mg/kg/日を投与した別の雄（動物番号 0020）は一般状態が不良なため 76 日目に安楽死させた。瀕死状態が原因と考えられる多くの重大な病変が観察され、病理組織学的検査に基づく胸部結合組織、脾臓、脊髄（神経根を含む）、及び髄膜の動脈を主とする急性炎症あるいは血栓症から成る全身性血管病変が観察された。多臓器の血管変化はビーグル疼痛症候群と一致し、odevixibat 投与に起因するとは考えられなかった。

Odevixibat を 3、30 又は 150 mg/kg/日の用量で反復強制経口投与した結果、良好な忍容性を示した。主に 150 mg/kg/日群で投与に関連する限定的／稀な臨床徴候（軟便／液状便及び嘔吐）が観察され、これらは odevixibat の薬理作用と一致していた。心電図所見、又は体重、摂餌量、眼科学的検査に毒性学的意義のある影響、あるいは相関する病理学的所見は認められなかった。しかし、150 mg/kg/日群の動物では、高及び低／非 HDL の減少及びそれに伴う総コレステロールの低下が認められた。算出された非 HDL の減少も 3 及び 30 mg/kg/日で見られた。これらの結果は odevixibat の薬理作用と一致していた。

対照群の動物 1 例（第 1 群、動物番号 0001、273 日目の 2 時間及び 4 時間の時点）から採取した 2 つの TK サンプルから LLOQ 以上の被験物質が検出された。データを再検討すると、2 時間時点でこの動物から得られたサンプルで観察された odevixibat の濃度は、アッセイの LLOQ（1.00 nmoL/L）に非常に近似していた。4 時間時点で得られた本動物のサンプル中に認められた odevixibat の濃度は、低用量群（第 2 群）で認められた平均濃度の約 4 倍であった。結果を再分析し、キャリーオーバー、抽出、検体分析／処理のコンタミネーション及び誤投与によるものでないことを確認した。さらに、その分析単位におけるマトリックスを用いたブランクサンプル

にキャリーオーバーは確認されなかった。その他のサンプル（対照群及び投与群）は全て判定基準に適合した。[2.6.4.2.7]の対照群の血漿中薬物についての考察を参照のこと。

1 日目並びに 13 及び 39 週目において、血漿中 odevixibat 濃度は、定量可能な濃度として散発的に認められた低用量群を除き、1 時間（中央値）で最高値に到達した。低用量群では測定可能な測定点が少なかったため、1 日目又は 13 週目の $AUC_{0\text{-last}}$ は算出されなかった。全体の平均データの算出には測定可能な値を示した動物のみを含めた。Odevixibat の排泄は、低用量及び中間用量では投与後 24 時間以内に完了し、高用量では 1 日目の投与後 24 時間以内には完了しなかったが、13 及び 39 週目の投与後 24 時間以内にはほぼ完了した。

Odevixibat の C_{max} は、1 日目及び反復経口投与後の 13 及び 39 週目で投与量増加の割合におおむね比例又は下回って増加した。3～30 mg/kg/日の 10 倍の増量で観察された 39 週目での全 C_{max} 平均値の 14 倍を超える増加は、投与量増加の割合を上回った唯一の例であった。これは、39 週の同一用量における AUC データと一致しなかった。同様に、反復経口投与後の $AUC_{0\text{-}24}$ の増加は、1 日目及び 13 週目では中用量群と高用量群との間で比例又はそれ以下であり、39 週目では全 3 用量群でおおむね比例又はそれ以下であった。全体として、39 週間の試験期間ではクリアランスの飽和は認められなかった。13 及び 39 週目に測定された odevixibat の曝露量は、雌雄共に 30 及び 150 mg/kg を反復投与しても 1 日目からほとんど変化は認められず、蓄積率は 1.17～3.13 であった。また、曝露量に性差は見られなかった。本試験の TK の要約を表 2.6.6-70 に示し、[2.6.4.3.4.2.1]で考察する。

結論として、odevixibat を 3、30 又は 150 mg/kg/日の用量でビーグル犬に 39 週間投与したときの忍容性は良好であり、主として 150 mg/kg/日で一般状態所見（稀な軟便／液状便及び嘔吐）並びに臨床病理学的検査の結果（HDL、LDL 及び総コレステロールの低下）が認められた。これらの変化は、被験物質の薬理作用を反映しており、本試験では有害ではないと考えられた。本試験における NOAEL は試験の最高用量 150 mg/kg/日であり、39 週目における血漿中最高濃度 C_{max} は雄及び雌でそれぞれ 44.6 及び 46.5 ng/mL（60.2 及び 62.8 nmol/L）、$AUC_{0\text{-}24}$ は雄及び雌でそれぞれ 91.1 及び 120 ng·h/mL（123 及び 162 nmol·h/L）であった。

2.6.6.3.11 マーモセットにおける 7 日間経口毒性試験及び忍容性試験（[0011DT]）

試験の詳細は[2.6.4.2.2]、[2.6.4.3.5.2.1]、[2.6.5.4.4]及び[2.6.7.6.11]を参照のこと。
試験デザインを表 2.6.6-23 に示す。

表 2.6.6-23　マーモセットに 3 及び 7 日間経口投与したときの試験デザイン

Group	No./Sex	Animal Nos.	Dosing Days	Treatment	Odevixibat Dose	
					µmol/kg/day	mg/kg/day
Tolerability Phase						
1	1M+1F	1, 2	1 to 3	AZD8294	67.5	50
			4 to 6		135	100
			7 to 13		350	259
			14 to 27	AZD8294 Recovery	-	-
Repeat-Administration Phase						
2	2M + 2F	3, 4, 5, 6	1 to 7	Control	0	0
3	2M + 2F	7, 8, 9, 10	1 to 7	AZD8294	350	259

F: female; M: male; No./Nos: number(s)
Vehicle was water with 2% ethanol (pH 8-10).
For the 7-day phase, the control formulation was distilled water (~pH 9.5).
All dosages and formulation concentrations referred to in this report were expressed in terms of the base of AZD8294.
Treatment: odevixibat (AZD8294)

当該試験は、マーモセットにおける odevixibat の毒性及び TK の予備的な評価を提供し、その後に予定された反復経口投与毒性試験での用量設定のために実施した。この試験は、毒性の標的器官を予め検討し、将来、規制要件を満たす試験の用量設定に必要な情報を提供するために、用量漸増忍容性試験とそれに続く反復投与試験から構成される。

この GLP 適用試験では、用量漸増（忍容性）フェーズの後に反復投与フェーズを設けた。投与容量は 5 mL/kg とした。忍容性フェーズでは、雄 1 例及び雌 1 例のマーモセットに 67.5 µmol/kg（50 mg/kg/日）を 3 日間連続で強制経口投与した。投与による影響が認められない場合、その後 3 日間連続して 135 µmol/kg（100 mg/kg/日）に増量した。この用量は忍容性が見られたため、用量を更に 350 µmol/kg（259 mg/kg/日）に増量し 7 日間連続投与した。投与後、忍容性フェーズの両動物は 14 日間の薬物を投与しない回復性フェーズに当てた。反復投与フェーズでは、雄 2 例及び雌 2 例の未処置マーモセットの 2 群に、0 及び 350 µmol/kg（0 及び 259 mg/kg/日）の用量で 1 日 1 回 7 日間投与した。対照群の動物には蒸留水（約 pH 9.5）を投与した。

両フェーズにおける観察及び検査項目は次のとおりである。一般状態観察、体重及び摂餌量測定、血漿中 odevixibat 濃度、臨床病理学的検査（血液学的検査及び血液化学的検査）、並びに剖検所見とした。忍容性フェーズ（第 1 群）には、1 日目（投与後 3 時間）及びその後の各投与初日（4 及び 7 日目）に TK 評価用の検体を採取した。反復投与フェーズ（第 2 群及び第 3 群）には、TK 評価のための血液サンプルを 1 及び 7 日目に採取した（大腿静脈）。血漿中薬物濃度は、バリデート未実施の LC-MS/MS 法（LLOQ は血漿中 2.0 nmol/L［1.48 ng/mL］）を用いて測定した（[2.6.4.2.2]）。

27 日目（忍容性フェーズ）および 8 日目（反復投与フェーズ）に動物を剖検し、組織の全セットを保存した。忍容性フェーズ（第 1 群）については、病理組織学的検査を実施しなかった。反復投与フェーズ（第 2 群及び第 3 群）については、全ての組織の病理組織学的検査を実施した。

忍容性フェーズの試験期間中、odevixibat を 67.5 又は 135 µmol/kg/日（50 又は 100 mg/kg/日）で 1～6 日目にわたって投与した場合の忍容性は良好であり、毒性徴候及び体重又は定性的摂餌

量に対する顕著な影響もみられなかった。350 µmol/kg を 7 日間投与した結果、両動物で顕著な臨床徴候（雄では嘔吐及び流涎の増加、両動物では液状便／軟便を含む）、並びに軽度の体重減少が認められた。忍容性フェーズにおいて、odevixibat 投与に起因すると考えられる血液学的検査値及び血液化学的検査値の変化は認められなかった。休薬後、さらなる毒性徴候は認められず、両動物とも 14 日間回復性試験期間中、概して元の体重を維持した。剖検では、odevixibat の投与に関連した剖検所見は認められなかった。結論として、忍容性フェーズにおいて、odevixibat を 67.5 又は 135 µmol/kg/日（50 又は 100 mg/kg/日）の用量でマーモセットに 3 日間連続経口投与した結果、かなり良好な忍容性を示し、有害な変化は認められなかった。
350 µmol/kg/日（259 mg/kg/日）を 7 日間連続投与しても忍容性が認められたが、嘔吐、液状便／軟便、軽度の体重減少が観察された。これらの動物では 14 日間の回復性試験期間中に同様の変化は認められず、試験終了時には odevixibat 投与に関連すると考えられる剖検所見は観察されなかった。

当該試験の反復投与フェーズにおいて、350 µmol/kg/日（259 mg/kg/日）の用量で未処置動物に 7 日間投与したところ、雄あるいは雌で液状便／軟便及び体重減少（4%～8%、投与 1～8 日目）が観察されたが、忍容性は認められた。これらの動物では、odevixibat 投与に起因すると考えられる臨床病理学的変化、剖検所見及び病理組織学的所見は認められなかった。反復投与フェーズに見られた体重変化から、350 µmol/kg/日（259 mg/kg/日）の用量はマーモセットでのより長期試験に使用するには高すぎることが示唆された。

当該試験のいずれのフェーズにおいても、odevixibat を投与した全動物で全身曝露が確認された（表 2.6.6-24［忍容性フェーズ］及び表 2.6.6-25［反復投与フェーズ］）。

表 2.6.6-24　雌雄マーモセットに経口投与したときの個々の血漿中濃度（忍容性フェーズ）

Odevixibat Dosage		Day	Time (h)	Plasma Concentration (nmol/L)		Plasma Concentration (ng/mL)	
µmol/kg/day	mg/kg/day			1M	1F	1M	1F
67.5	50	1	3	149	86.2	110	63.9
135	100	1[a]	3	182	101	135	74.8
350	259	1[b]	3	134	156	99.3	116

F: female; h: hour; M: male
a　Day 4 in the study
b　Day 7 in the study
Treatment: odevixibat
Source: Study 0011DT, Toxicokinetics (Appendix F, Table 7).

表 2.6.6-25 雌雄マーモセットに経口投与したときの TK データの概要（反復投与フェーズ）

Odevixibat Dosage		Day	C_{max}		AUC[a]		t_{max}[b] (h)	$t_{1/2}$ (h)
µmol/kg/day	mg/kg/day		nmol/L	ng/mL	nmol·h/L	ng·h/mL		
350 (Group 3)	259	1	236	175	1680	1240	2	7
		7	391	290	2020	1500	1	

$AUC_{0\text{-}last}$: area under the concentration-time curve from 0 to last quantifiable time point; C_{max}: observed maximum concentration; h: hour; t_{max}: time to maximum plasma concentration; $t_{1/2}$: terminal elimination half-life.

a AUC for Day 1, $AUC_{0\text{-}24}$ for Day 7

b Median values are presented for t_{max}

Systemic exposure values are for males and females combined.

Treatment: odevixibat

Source: adapted from Study 0011DT, Toxicokinetics (Appendix F, Table 6).

全ての対照群サンプルで測定された被験物質の濃度は定量限界未満であった。試験の両フェーズにおいて、odevixibat の C_{max} 及び AUC に雌雄間で明らかな差は認められなかった。単回投与（50～259 mg/kg/日）では全身曝露量は用量比よりも低かった。反復投与フェーズにおいて odevixibat の C_{max} は投与後 1 又は 3 時間に認められた。また、単回投与時と 7 日間反復投与時の AUC は同程度と考えられ、蓄積性を示唆する所見は認められなかった。薬物投与後 7 日目の 259 mg/kg/日における全身曝露量は、雌雄併合すると $AUC_{0\text{-}24}$ が 1500 ng·h/mL、C_{max} が 290 ng/mL であった。モル単位では、$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} はそれぞれ 2020 nmol·h/L 及び 391 nmol/L であった。詳細は[2.6.4.3.5.2.1]の考察を参照のこと。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1 細菌を用いる復帰突然変異試験（[0332BV]）

試験の詳細は[2.6.7.7.2]を参照のこと。

この GLP 適用試験は、ネズミチフス菌株及び大腸菌株を用いて odevixibat の変異原性を検討するために実施した。Ames 予備試験（GLP 非適用）では、odevixibat は変異原性を有さないことが示されていた（[02233]試験、データは示さず）。

改変したネズミチフス LT2 菌株 TA1535、TA100、TA98 及び TA1537 並びに大腸菌 WP2 菌株 *uvrA*/pKM101 を試験菌として、odevixibat の変異原性を検討した（Maron 1983; Venitt 1984）。アッセイは、Aroclor 1254 誘発ラット肝から得た S9 分画に基づく in vitro 代謝活性化系（S9 mix）の存在下及び非存在下の両方で実施した。

最初はプレート法を用いて、次に液体プレインキュベーション法を用いて試験した。いずれの場合も使用した溶媒はジメチルスルホキシド（DMSO）とした。

用量範囲は以下のとおりとした。

- プレート法： 1プレート当たり50.5～5050 µg (0.0682～6.82 µmol)
- プレインキュベーション法： 1プレート当たり45.1～4510 µg (0.0609～6.09 µmol)

沈殿物は、代謝活性化系の存在下及び非存在下のいずれにおいても、全ての菌株の寒天重層に観察された。プレート法では 5050 µg/plate（6.82 µmol/plate）以上の用量で沈殿が認められた。

プレインキュベーション法では代謝活性化系非存在下で 4510 µg/plate（6.09 µmol/plate）以上の用量、代謝活性化系存在下で 1500 µg/plate（2.03 µmol/plate）以上の用量で、全ての菌株に沈殿が認められた。

プレート法及びプレインキュベーション法のいずれにおいても、代謝活性化及び代謝非活性化条件下で最高用量では、被験化合物は細菌株に対して毒性を示さなかった。いずれの試験においても、代謝活性化系の有無に関わらず、試験菌株 5 株のいずれを用いても、復帰突然変異体（ヒスチジン－トリプトファン非依存性）コロニーの一貫した増加は認められなかった。

Odevixibat は、これらの試験で用いた条件下で *Salmonella typhimurium* LT2 及び *Escherichia coli* WP2 株に対して変異原性を示さないと結論付けられた。

2.6.6.4.2 限定的なマウスリンフォーマチミジンキナーゼアッセイによる変異原性評価（[02242]）

試験の詳細は[2.6.7.7.3]を参照のこと。

この GLP 非適用試験は、チミジン類似体（トリフルオロチミジン）に対する耐性を検出する技術を用いて、L5178Y マウスリンフォーマ $tk^{\pm}$細胞において、IBAT 阻害剤である odevixibat（AR-H064974XX）及び AR-H064965XX のチミジンキナーゼ（tk）遺伝子座における前進遺伝子突然変異誘発能を 3.7.2C 亜株で検討するために実施した。

試験は毒性検討用の予備試験と引き続き実施した変異原性試験の 2 パートとした。最終濃度を得るために、100 倍濃縮した被験物質溶液（DMSO 溶液）の 50 µL（毒性予備試験）又は 200 µL（変異原性試験）の一定量を培養管に加えた。単細胞培養は、ラット肝 S9 ベースの代謝活性化系の有（+）及び無（-）で各用量を設定した。

毒性予備試験（懸濁液相対増殖率として評価）では、代謝活性化系 S9 の存在下及び非存在下で被験物質に 4 時間曝露した。Odevixibat の濃度は 0.00244～0.625 mmol/L（1.81～463 µg/mL）とした。AR-H064965XX（分子量 803 g/mol）の濃度は 0.00245～0.626 mmol/L（1.97～503 µg/mL）とした。細胞を洗浄し更に 48 時間インキュベートした。細胞増殖は処置後約 24 時間及び 48 時間に測定した。

変異原性評価に用いた被験物質濃度は、毒性予備試験の結果に基づき選択した。変異原性試験に用いた odevixibat の濃度は S9 非存在下で 0.0299～0.0998 mmol/L（22.2～73.9 µg/mL）及び S9 存在下で 0.0399～0.180 mmol/L（29.6～133 µg/mL）とした。変異原性試験に用いた AR-H064965XX の濃度は S9 非存在下で 0.0240～0.0560 mmol/L（19.3～45.0 µg/mL）及び S9 存在下で 0.0448～0.202 mmol/L（36.0～162 µg/mL）とした。

2.6.6.4.2.1 Odevixibat

毒性予備試験では、懸濁液相対増殖率は 0.156 mmol/L（116 µg/mL）の濃度において S9 非存在下及び S9 存在下でそれぞれ対照群の 4%及び 53%であった。

変異原性試験では、相対総増殖率（RTG）は 0.0699 mmol/L（51.8 µg/mL）の濃度において S9 非存在下で対照群の 12%、0.140 mmol/L（104 µg/mL）の濃度において S9 存在下で対照群の 11%であった。

2.6.6.4.2.2 AR-H064965XX

毒性予備試験では、懸濁液相対増殖率は 0.0783 mmol/L（62.9 µg/mL）の濃度において S9 非存在下及び S9 存在下でそれぞれ対照群の 1%及び 88%であった。

変異原性試験では、RTG は 0.0392 mmol/L（31.5 µg/mL）の濃度において S9 非存在下で対照群の 7%、0.134 mmol/L（108 µg/mL）の濃度において S9 存在下で対照群の 21%であった。次に低い濃度 0.0336 mmoL/L（27.0 µg/mL）においては、S9 非存在下で毒性が不十分であった（RTG は 42%）。

各被験物質による毒性レベルは、S9 存在下及び非存在下での変異原性を検出するのに必要な範囲内であった。

代謝活性化系の有無にかかわらず、odevixibat 又は AR–H064965XX で処理した培養では、突然変異体頻度の統計学的に有意な増加は見られなかった。したがって、L5178Y $tk^{\pm}$アッセイではいずれの被験物質でも変異原性を示さないと結論された。

2.6.6.4.3 マウスリンフォーマチミジンキナーゼアッセイ（[0331MV]）

試験の詳細は[2.6.7.7.4]を参照のこと。

GLP 適用下でのこの重要な試験は、チミジン類似体（トリフルオロチミジン）に対する耐性を検出する技術を用いて、L5178Y マウスリンフォーマ $tk^{\pm}$細胞において、odevixibat の tk 遺伝子座での前進遺伝子変異誘発能を 3.7.2C 亜株で検討するために実施した。

本試験は、ラット肝 S9 に基づく代謝活性化系の存在下及び非存在下で被験物質（曝露された培地容量の 1%に相当する 1 培養あたり 200 µL）に 3 時間曝露、並びに代謝活性化系非存在下で被験物質に 24 時間曝露した条件下で実施した。いずれの試験においても、細胞培養に加える前に odevixibat を DMSO に溶解した。いずれの被験物質も、以下に詳細を示す最終濃度より 100 倍高い濃度で調製した。

S9 存在下では、3 時間曝露後に分析した濃度は 0.120～0.219 mmol/L（88.7～162 µg/mL）とした。最高濃度の 0.219 mmol/L（162 µg/mL）では、RTG は対応する溶媒対照の 10%まで減少した。

S9 非存在下では、3 時間曝露後に分析した濃度は 0.0506～0.0708 mmol/L（37.5～52.4 µg/mL）とした。最高濃度の 0.0708 mmol/L（52.4 µg/mL）では、RTG は対応する溶媒対照の 10%まで減少した。

S9 非存在下での 24 時間曝露後に分析した濃度は 0.0607～0.121 mmoL/L（45.0～89.9 µg/mL）とした。最高濃度の 0.121 mmol/L（89.9 µg/mL）では、RTG は対応する溶媒対照の 13%まで減少した。

いずれの試験条件下でも、被験物質の存在下で突然変異体の出現頻度の有意な上昇は見られなかった。

以上より、odevixibat はマウスリンフォーマ L5178Y $tk^{\pm}$アッセイにおいて変異原性を示さないと結論した。

2.6.6.4.4 ラット小核試験（[TEA0008]）

試験の詳細は[2.6.7.8.1]を参照のこと。

試験デザインを表 2.6.6-26 に示す。

表 2.6.6-26 In vivo ラット小核試験のデザイン

Group	No. of Animals		Animal ID		Odevixibat Dose (mg/kg)
	Males	Females	Males	Females	
Part A: Dose range-finding phase					
RF1	3	3	71-73	74-76	2000
Part B: Main-study phase					
1	7		1-7	NA	Negative control
2	7		8-14	NA	2000

ID: identification; NA: not applicable; RF: range-finder

Negative control: 20% v/v propylene glycol in purified water (vehicle)

Positive control animals were administered a single oral (gavage) dosage of cyclophosphamide (15 mg/kg) in a previous study to provide a library of positive control slides for use in every study to demonstrate that the test system is capable of detecting a known clastogen and the scorers are capable of detecting micronuclei.

Treatment: odevixibat

試験は、odevixibat が若齢ラットの骨髄の染色体又は細胞分裂装置に損傷を引き起こすか、あるいは細胞周期に関連して多染性赤血球（PCE）の小核形成を引き起こす可能性を評価するために実施した。

この GLP 適用試験では、被験物質あるいは溶媒（精製水中 20% v/v PG）の投与は、強制経口（投与容量 20 mL/kg）で約 24 時間の間隔をおいて 2 回行った。用量設定試験では、雌雄共に規制上で投与可能な最大用量の忍容性を確認するため、1 群あたり雌雄各 3 例の Wistar ラットに odevixibat を 2000 mg/kg/日の用量で投与した。体重は投与前及び 2 回目投与後 24 時間に測定した。各投与後 24 時間まで定期的に一般状態観察を行った。この用量での忍容性は良好であり、性差も認められなかったことから、主試験は規制上で投与可能な最大用量である 2000 mg/kg/日（限界量）のみ雄ラットを用いて実施した。

主試験では、雄ラット 7 例の群に odevixibat を 2000 mg/kg/日の用量で投与した。雄ラット 7 例の第 1 群（陰性対照）には溶媒のみを同様に投与した。投与前に動物の体重を測定した。2 回目投与後 24 時間にわたり定期的な一般状態観察を行った。2 回目投与から約 24 時間後に動物を安楽死させた。各動物の大腿骨から骨髄を採取し、塗抹標本を作製した。染色したスライドをコード化し、各動物あたり最低 2000 個の PCE を計数し小核の有無についてスコア化し、投与群での小核を有する赤血球の出現頻度について統計学的解析を行った。主試験動物については、骨髄が被験物質に曝露されていることを示す必要があった。したがって、第 1 群（0 mg/kg/日）及び第 2 群（2000 mg/kg/日）の主試験動物から、第 2 回目投与から 1 時間後（ラットにおける odevixibat のおよその t_{max}）に odevixibat の血漿中濃度を測定するための血液サンプルを採取した。その後、分析前に血漿サンプルを凍結（≤ -20°C）で保存した。Odevixibat の血漿中濃度は、バリデート済の LC-MS/MS 法（[2.6.4.2.3]、[TEA0004]試験]）により測定した。

2000 mg/kg/日投与群の雄では、陰性対照群と比較して小核の出現頻度に統計学的有意差は認められなかった。シクロホスファミドを投与した陽性対照群の標本では、陰性対照群よりも小核

の出現頻度が統計学的に有意に上昇した。これは、試験系が既知の染色体異常誘発物質は検出することができ、そのスコア化により小核を検出することができることを示している（表 2.6.6-27）。

表 2.6.6-27 小核試験データの平均値 －陰性対照群と投与群データ－

Parameter	Negative Control	Odevixibat	CPA
	0 mg/kg	2000 mg/kg	15 mg/kg
N	7	7	7
Mean MN-PCE	0.29	0.57	34.3[a]
StdDev	0.49	0.53	18.5
Mean PCE/NCE ratio	1.04	1.02	0.77
StdDev	0.49	0.32	0.21

CPA: cyclophosphamide (positive control); MN-PCE: micronucleated polychroatic erythrocytes; N: number; NCE: normochromatic erythrocytes; PCE: polychromatic erythrocytes; StdDev: standard deviation

a Statistically significant (Wilcoxon's test) p< 0.001

Negative control is vehicle (20% v/v propylene glycol in purified water).

Administration: oral gavage

Treatment: odevixibat

Source: Study TEA0008, Section 6.2 (Table 1)

Odevixibat を投与した雄ラットにおいて、多染性赤血球／正染性赤血球（PCE/NCE）比の統計学的に有意な低下は認められず、odevixibat の曝露による骨髄毒性はないことが示された（表 2.6.6-27）。

血漿サンプルのバイオアナリシスでは、2000 mg/kg/日の 2 回目投与後 1 時間に odevixibat（総薬物）の存在が確認され、本試験で標的になる骨髄組織が被験物質に曝露されたことが示された（表 2.6.6-28）。

表 2.6.6-28 In vivo ラット小核試験 －平均血漿中濃度－

Group	Animal No.	Odevixibat Dose (mg/kg)	Time Point Post-dose (h)	Odevixibat Concentration (ng/mL)	Odevixibat Concentration (nmol/L)[a]
1	1	0	1	BLQ	BLQ
	2	0	1	BLQ	BLQ
	3	0	1	BLQ	BLQ
2	8	2000	1	620	837
	9	2000	1	152	205
	10	2000	1	386	521

BLQ: below the limit of quantification of 0.500 ng/mL; h: hour; No.: number

a Based on the molecular weight of A4250 of 740.9

Treatment: odevixibat (A4250)

Source: Study TEA0008 (Section 6.2.1, Table 2)

結論として、odevixibat を雄ラットに強制経口投与したとき、規制上で投与可能な最大用量 2000 mg/kg/日まで染色体異常誘発性あるいは異数性は認められなかった。

2.6.6.5 がん原性試験

全ての TK 値はいずれも総薬物量を反映している。

2.6.6.5.1 マウスにおける 104 週間経口投与がん原性試験（[TEA0016]）

試験の詳細は[2.6.7.9.1]を参照のこと。

試験デザインを表 2.6.6-29 に示す。

表 2.6.6-29 マウスにおける 104 週間経口投与がん原性試験のデザイン

Group	No. of Animals		Animal ID		Odevixibat Dose Level (mg/kg/day)	Odevixibat Concentration (mg/mL)
	Males	Females	Males	Females		
Carcinogenicity assessment animals (main study)						
1	54	54	1-54	271-324	Water control	0
2	54	54	55-108	325-378 & 589[a]	Vehicle control	0
3	54	54	109-162	379-432	10	1
4	54	54	163-216	433-486	30	3
5	54	54	217-270	487-540 & 590[a]	100	10
Proof of exposure animals (satellites)						
6	6	6	541-546	565-570	Vehicle control	0
7	6	6	547-552	571-576	10	1
8	6	6	553-558	577-582	30	3
9	6	6	559-564	583-588	100	10

a Female 342 (Group 2) and Female 526 (Group 5) were removed from the study due to non-test item related deaths and were replaced with Females 589 and 590, which were dosed from Days 12 and 22, respectively.

Note: An additional 5 males and 5 females were also provided by the animal supplier for health screening only. Histopathological review of selected organs from this screen confirmed that the batch of animals supplied for the study was suitable for use.

Treatment: odevixibat

本試験は、odevixibat をマウスに少なくとも 104 週間連日強制経口投与した場合の腫瘍発生に及ぼす影響を評価するために実施した。被験物質の曝露を確認した。試験計画書及び投与量は、FDA 発がん性評価委員会により審査され了承された。

この重要な GLP 適用試験では、1 群あたり雌雄各 54 例の CD-1 マウスに、odevixibat を 0（飲料水対照）、0（溶媒対照、精製水中 20% v/v PG）、10、30 又は 100 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口により（投与容量 10 mL/kg）少なくとも 104 週間、剖検前日まで投与した。サテライト動物（雌雄各 6 例/群）に上記と同じ用量で投与し、13 及び 26 週目に曝露の証明のためにサンプルを採取した。評価項目は、一般状態観察、触診による腫瘤及び腫脹の検査、体重及び摂餌量測定とした。投与開始前並びに 52/53 及び 101 週目に眼の検査を実施した。サテライト動物（雌雄各 3 例/群）から、13 及び 26 週目（投与後 1 及び 24 時間）に曝露証明のための血液サンプルを採取した。最終採血後、全てのサテライト動物を剖検せずに処分した。Odevixibat の血漿中濃度は、バリデート済の LC-MS/MS 法を用いて測定した（[2.6.4.2.3]、[TEA0011]）。主試験動物では、血液学的検査のためにのみ、105/106 週目の剖検時に血液サンプルを採取した。安楽死後、発がん性評価に割り付けられた全動物について剖検を実施し、病理組織学的検査のために包括的に採取した組織を固定液に保存した（全動物）。腫瘍分類は国際基準に従っており、ピアレビューを実施した。

Odevixibat の曝露は、投与後 1 時間には全用量で検出され、30 及び 100 mg/kg/日群では概して投与後 24 時間にも検出された（表 2.6.6-30）。曝露量は概して用量増加に伴い増加した。採血時期や性別による曝露量の明らかな差は認められなかった。

表 2.6.6-30　経口投与後 13 及び 26 週目でのマウス平均血漿中濃度

Odevixibat Dose Level (mg/kg/day)	Mean Plasma Concentrations at 1 Hour After Dosing (ng/mL)				Mean Plasma Concentration at 24 Hours After Dosing (ng/mL)			
	Males		Females		Males		Females	
	Week 13	Week 26	Week 13	Week 26	Week 13	Week 26	Week 13	Week 26
10	34.2	45.2	25.2	30.2	BLQ	BLQ	BLQ	0.667
30	50.8	54.9	75.1	55.3	1.64	0.457	0.485	9.57
100	150	108	99.2	192	1.48	5.40	28.8	2.43

BLQ: below the limit of quantification (0.500 ng/mL)
Individual values of BLQ were taken as zero for the purposes of calculations. For this reason, group mean values may appear lower than the lower limit of quantification.
Values are shown to 3 significant digits.
Analytical range: 0.500 to 200 ng/mL
Treatment: odevixibat
Source: Study TEA0016, Proof of Exposure (Section 4.2).

溶媒対照群のマウス 2 例では、26 週目に採取した血漿サンプルにおいて、投与後 1 時間の雌 565 及び投与後 24 時間の雄 544 の odevixibat 濃度（それぞれ 0.500 ng/mL 及び 0.711 ng/mL）は LLOQ（0.500 ng/mL）を僅かに上回り検出された。1 時間目のサンプル中の odevixibat 濃度は、同一時点での投与群動物で測定された最低濃度（21.9 ng/mL）の 40 倍ほど低く、24 時間目のサンプルでは、同一時点の投与群動物での濃度（0.602～15.8 ng/mL）と同程度であった。Odevixibat は対照群 2 例のみで検出され、非常に低いレベルであったことから、これらの観察は試験結果又はデータから導かれた結論に影響を及ぼさないと考えられた。[2.6.4.2.7]の「生体試料中 odevixibat 濃度測定の特性」の項を参照のこと。

Odevixibat の投与に関連した一般状態所見は認められなかった。30 及び 100 mg/kg/日を投与した雌雄で体重増加率の低下が認められた（同時期の対応する対照群と比較して 13%～25%低下)。概して、雄では摂餌量との相関に一貫性がなく、100 mg/kg/日を投与した雌では摂餌量が僅かに低下したのみであった。被験物質に関連した眼所見及び血液学的パラメーターへの影響は認められなかった。

試験期間中、雌雄いずれの生存率にも odevixibat の影響は認められず（表 2.6.6-31)、被験物質に関連した、動物の死亡に寄与したと考えられる何らかの因子の発現率上昇は見られなかった。

表 2.6.6-31　マウスがん原性試験における生存率

Group/ Sex	Odevixibat Dose Level (mg/kg)	Percentage Survival at Selected Weeks (%)				
		16	28	52	88	104
1M	0 (water)	100	100	96	67	50
2M	0 (vehicle)	96	93	87	69	44
3M	10	98	98	91	74	52
4M	30	100	98	98	78	61
5M	100	94	93	83	65	46
1F	0 (water)	100	100	93	70	46
2F	0 (vehicle)	98	96	87	65	43
3F	10	100	100	93	59	41
4F	30	100	94	85	63	46
5F	100	100	100	98	65	43

F: female; M: male
Treatment: odevixibat (A4250)
Source: Study TEA0016, Survival (Section 4.3)

胆嚢の病理組織学的変化（表 2.6.6-32）以外に、odevixibat 投与に関連すると考えられる剖検所見及び腫瘍性病変（触診可能な腫瘤の発生率、部位、大きさなど）は認められなかった。胆嚢の有害ではない非腫瘍性病変（嚢胞性過形成及び好塩基性不定形内容物）の発生率が、全用量で、また早期死亡例及び最終屠殺例のいずれにおいても、odevixibat に関連して上昇した。嚢胞性過形成が合計 6 例の対照群動物（雌雄合算）でみられ、各 odevixibat 群の 12～26 例で見られた。好塩基性不定形内容物は合計 9 例の対照群動物（雌雄合算）で見られ、各 odevixibat 群の 24～39 例で見られた。両所見の発生率は、雌雄及び全用量群で統計学的に有意であった。発生率は最終屠殺動物で僅かに高く、遅発性であることが示唆された。これらは増殖性の進行を伴わない反応性変化と推察され、有害ではなく腫瘍発生のリスクもないと考えられた。

表 2.6.6-32 マウスがん原性試験における胆嚢の病変

Group:		Males					Females				
		1	**2**	**3**	**4**	**5**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
Odevixibat dose level (mg/kg/day):		0	0	10	30	100	0	0	10	30	100
Number of mice examined (decedents):		29	30	26	22	29	29	32	33	29	32
Gallbladder											
Cystic hyperplasia	Minimal	0	0	0	1	4	1	1	4	8	8
	Slight	0	0	3	4	2	0	0	5	2	3
	Moderate	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	Total	**0**	**0**	**3**	**5**	**6**	**1**	**2**	**9**	**10**	**11**
Basophilic amorphous contents	Minimal	0	0	1	1	7	1	0	2	2	4
	Slight	0	0	8	7	9	3	2	12	12	15
	Moderate	1	0	1	2	3	0	0	4	4	1
	Total	**1**	**0**	**10**	**10**	**19**	**4**	**2**	**18**	**18**	**20**
Number of mice examined (terminal kill)		25	24	28	32	25	25	22	21	25	22
Cystic hyperplasia	Minimal	1	0	4	6	7	1	1	6	11	7
	Slight	0	0	5	9	4	0	0	6	5	5
	Moderate	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0
	Total	**1**	**0**	**9**	**17**	**11**	**1**	**1**	**13**	**16**	**12**
Basophilic amorphous contents	Minimal	0	0	1	4	3	0	0	6	3	1
	Slight	0	0	11	12	10	2	0	8	16	14
	Moderate	0	0	2	5	4	0	0	3	2	1
	Total	**0**	**0**	**14**	**21**	**17**	**2**	**0**	**17**	**21**	**16**

Treatment: odevixibat
Source: Study TEA0016, Non-neoplastic findings (Section 4.11.2, Gallbladder)

結論として、odevixibat を 100 mg/kg/日までの用量でマウスに 1 日 1 回強制経口投与したところ、動物の生存率に影響を及ぼさなかった。被験物質に関連した眼所見は認められず、血液学的パラメーターの変化も見られなかった。Odevixibat の 100 mg/kg/日までの用量で投与した結果、腫瘍性病変の形成を引き起こさなかった。全用量で、雌雄共に胆嚢の非腫瘍性病変（嚢胞性過形成及び好塩基性不定形内容物）の発生率上昇が認められた。これらの明らかに遅発性で有害でない変化は、増殖性病変に進行する徴候を示さないため、腫瘍発生のリスクを示すとは考えられなかった。このことから、本試験における腫瘍発生に対する無影響量（NOEL）は、雌雄共に投与された最高用量 100 mg/kg/日と考えられた。26 週目の投与後 1 時間における NOEL での雄及び雌の血漿中濃度は、それぞれ 108 及び 192 ng/mL であった。

2.6.6.5.2 ラットにおける 104 週間経口投与がん原性試験（[TEA0015]）

試験の詳細は[2.6.7.9.2]を参照のこと。

試験デザインは表 2.6.6-33 に示す。

表 2.6.6-33　ラットにおける 104 週間経口投与がん原性試験

Group	No. of Animals		Animal ID		Odevixibat Dose Level (mg/kg/day)	Odevixibat Concentration (mg/mL)
	Males	Females	Males	Females		
Carcinogenicity assessment animals (main study)						
1	50	50	1-50	251-300	Water control	0
2	50	50	51-100	301-350	0 (vehicle)	0
3	50	50	101-150	351-400	10	2
4	50	50	151-200	401-450	30	6
5	50	50	201-250	451-500	100	20
Proof of exposure animals (satellites)						
6	3	3	501-503	513-515	0 (vehicle)	0
7	3	3	504-506	516-518	10	2
8	3	3	507-509	519-521	30	6
9	3	3	510-512	522-524	100	20

Note: An additional 5 males and 5 females were also provided by the animal supplier for health screening only. Histopathological review of selected organs from this screen confirmed that the batch of animals supplied for the study was suitable for use.

Treatment: odevixibat

試験は、odevixibat を Wistar ラットに少なくとも 104 週間連日強制経口投与したときの腫瘍発生に対する影響を評価するために実施した。被験物質の曝露を確認した。試験計画書及び設定用量は、FDA 発がん性評価委員会により審査され了承された。

この GLP 適用試験では、1 群あたり雌雄各 50 例の Wistar 系ラットに、odevixibat を 0（飲料水対照）、0（溶媒対照、精製水中 20% v/v PG）10、30 又は 100 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、剖検前日まで 104 週間以上強制経口投与した（投与容量 5mL/kg）。評価項目は、一般状態観察、触診による腫瘤及び腫脹の検査、体重及び摂餌量測定、眼科学的検査、並びに臨床病理学的評価（血液学的検査、血液化学的検査及び凝固系検査）とした。発がん性評価に割り付けられた全動物を剖検し、試験施設の包括的リストに示された組織を病理組織学的検査のために固定液に保存した（全動物）。腫瘍分類は国際的に認められた基準に従っており、病理所見のピアレビューを実施した。サテライト動物（雌雄各 3 例/群）には、被験物質曝露の証明のために前記と同じ用量で投与した。13 週目及び 26 週目に、全サテライト動物から曝露証明のための血液サンプルを採取した。Odevixibat 濃度は、バリデート済の LC-MS/MS 法（[2.6.4.2.3]、[TEA0004]試験）を用いて測定した。

Odevixibat の曝露は、投与後 1 及び 24 時間に全ての用量で検出された（表 2.6.6-34）。曝露量は概して用量増加に伴い増加した。採血時期や性別による曝露量の明らかな差は見られなかった。

表 2.6.6-34 経口投与後 13 及び 26 週目のラット平均血漿中濃度

Odevixibat Dose Level (mg/kg/day)	Mean Plasma Concentrations at 1 Hour After Dosing (ng/mL)				Mean Plasma Concentration at 24 Hours After Dosing (ng/mL)			
	Males		Females		Males		Females	
	Week 13	Week 26	Week 13	Week 26	Week 13	Week 26	Week 13	Week 26
10	15.2	28.2	15.5	11.0	23.5	8.89	7.30	10.8
30	32.2	50.9	29.8	23.9	7.90	3.61	5.37	8.53
100	69.2	80.2	28.7	29.3	12.3	12.1	15.2	7.15

Values are shown to 3 significant digits.
Analytical range: 0.500 to 200 ng/mL
Treatment: odevixibat (A4250)
Source: Study TEA0015, Proof of Exposure (Section 4.2)

13 及び 26 週目に得られた溶媒対照群の血漿サンプルの約半数に odevixibat の濃度が LLOQ（0.500 ng/mL）を僅かに上回り検出された。検出された odevixibat は LLOQ の直上の濃度から 8 倍高い値（0.510～3.89 ng/mL）までの範囲であった。原因となる機序は特定できなかったが、odevixibat は非常に低いレベルでのみ検出され、試験結果又はデータから得られた結論に影響を及ぼすものではないと考えられた。この考察の詳細は[2.6.4.2.7]を参照のこと。

Odevixibat の投与に関連した一般状態観察、体重及び摂餌量への影響は認められなかった。被験物質に関連した眼科学的所見は認められず、毒性学的意義があると考えられる血液学的パラメーターへの影響も認められなかった。Odevixibat の全投与群の雄では、飲料水及び溶媒対照群と比較して、コレステロール及びリポタンパク質（HDL 又は LDL）の血漿中濃度の減少が認められたが、これらの変化の毒性学的意義はないと考えられた。

試験期間中、雌雄いずれの生存率にも odevixibat の影響は見られず（表 2.6.6-35）、被験物質に関連した、動物の死亡に寄与したと考えられる何らかの因子の発現率の上昇は認められなかった。

表 2.6.6-35 ラットがん原性試験における生存率

Group/ Sex	Odevixibat Dose Level (mg/kg)	Percentage Survival at Selected Weeks (%)				
		16	28	52	88	104
1M	0 (water)	100	98	96	76	66
2M	0 (vehicle)	100	100	98	84	68
3M	10	100	100	100	74	52
4M	30	100	98	96	80	68
5M	100	100	100	96	78	62
1F	0 (water)	100	96	94	78	56
2F	0 (vehicle)	100	100	100	82	72
3F	10	100	100	98	84	64
4F	30	100	100	96	86	70
5F	100	100	100	98	80	66

F: female; M: male
Treatment: odevixibat
Source: Study TEA0015, Survival (Section 4.3)

Odevixibat の投与に関連すると考えられる剖検所見及び腫瘍性変化（触診による検出可能な腫瘤の発生頻度、部位、大きさなど）は認められなかった。

腎臓（尿路上皮の過形成及びそれに伴う腎盂の鉱質沈着）並びに肝臓（胆管過形成及び好塩基性変異巣）において、被験物質の曝露に関連した非腫瘍性病変の発生率上昇が認められた（表2.6.6-36）。これらの変化は、増殖性病変に進行する徴候を示さず、有害ではなく、腫瘍性リスクを示すものではないと考えられた。

表 2.6.6-36　ラットがん原性試験における非腫瘍性病変

Group:		Males					Females				
		1	**2**	**3**	**4**	**5**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
Odevixibat Dose Level (mg/kg/day):		**0**	**0**	**10**	**30**	**100**	**0**	**0**	**10**	**30**	**100**
Number of Rats Examined:		**50**	**50**	**50**	**50**	**50**	**50**	**50**	**50**	**50**	**50**
Kidney											
Hyperplasia, urothelium	Minimal	4	9	10	12	15	28	31	27	31	21
	Slight	1	2	5	0	3	3	5	9	5	16
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1
	Total	**5**	**11**	**15**	**12**	**18**	**31**	**36**	**38**	**36**	**38**
Mineralisation, pelvis	Minimal	1	1	3	7	10	23	33	24	29	24
	Slight	1	6	4	0	4	6	2	8	3	10
	Moderate	0	2	1	0	0	0	1	0	0	1
	Total	**2**	**9**	**8**	**7**	**14**	**29**	**36**	**32**	**32**	**35**
Liver											
Biliary hyperplasia	Minimal	1	4	6	3	3	5	5	6	6	10
	Slight	2	2	0	3	6	2	3	1	4	6
	Moderate	1	0	0	1	0	1	1	0	0	1
	Total	**4**	**6**	**6**	**7**	**9**	**8**	**9**	**7**	**10**	**17**
Foci of alteration (basophilic)	Minimal	9	5	6	10	9	16	18	14	20	13
	Slight	0	2	0	4	1	6	6	15	14	14
	Moderate	0	1	0	1	0	2	2	6	7	8
	Marked	0	0	0	0	0	0	0	3	2	4
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	Total	**9**	**8**	**6**	**15**	**10**	**24**	**26**	**38**	**43**	**40**

Treatment: odevixibat
Source: Study TEA0015, Non-neoplastic findings (Section 4.12.2)

結論として、odevixibat を 100 mg/kg/日までの用量でラットに 1 日 1 回強制経口投与したところ、生存率に影響はなく、動物の死亡に寄与したと考えられる何らかの因子の発生率に odevixibat に関連した変化は認められなかった。Odevixibat に関連した一般状態、体重及び摂餌量への影響、眼科学的所見、並びに血液学的パラメーターの変化は認められなかった。全投与群の雄に認められたコレステロール及びそれに関連するパラメーター（HDL 又は LDL）の軽度な低下は毒性ではないと判断された。Odevixibat を 100 mg/kg/日までの用量で投与した結果、腫瘍性病変の形成を引き起こさなかった。腎臓（尿路上皮の過形成及びそれに伴う腎盂の鉱質沈着）並びに肝臓（胆管過形成及び好塩基性細胞変異巣）における非腫瘍性病変の発生率上昇が認められた。これらの有害でない変化は、増殖性病変に進行する徴候を示さず、腫瘍性リスクを示すとは考えられなかった。このことから、本試験における腫瘍発生に対する NOEL は、雌雄共に投与された最高用量 100 mg/kg/日と考えられた。26 週目における投与後 1 時間の NOEL での血漿中濃度は雄で 80.2 ng/mL、雌で 29.3 ng/mL であった。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

特に断りのない限り、CTD に示された TK 値はいずれも総薬物量を反映している。

2.6.6.6.1 受胎能及び初期胚発生

2.6.6.6.1.1 ラットへの経口投与による受胎能試験（[AB21162]）

試験の詳細は[2.6.7.11.1]を参照のこと。
試験デザインを表 2.6.6-37 に示す。

表 2.6.6-37 ラット受胎能試験のデザイン

Group	Treatment	Odevixibat Dose (mg/kg/day)	Volume (mL/kg/day)	Conc. (mg/mL)	No. of Animals		Animal Nos.	
					Male	Female	Male	Female
1	Control	0	20	0	20	20	1-20	21-40
2	Low	100	10	10	20	20	41-60	61-80
3	Intermediate	300	10	30	20	20	81-100	101-120
4	High	1000	20	50	20	20	121-140	141-160

Conc.: concentration; No./Nos.: number(s)
Group 1 (control) animals received the vehicle (20% v/v propylene glycol in purified water).
Treatment: odevixibat

試験は、odevixibat を配偶子形成期、交配期間及び妊娠初期に投与したときのラットの生殖腺機能、交尾行動及び生殖能に対する影響を評価するために実施した。

この GLP 適用試験では、1 群あたり雌雄各 20 例の Wistar ラットの 3 群に、odevixibat を 100、300 又は 1000 mg/kg/日の用量で強制経口投与を行った（投与容量 10 又は 20 mL/kg）。雌雄動物には交配前 2 週間、交配期間を通して、剖検前日（雄）又は妊娠 7 日（雌）まで投与した。対照群の動物（雌雄各 20 例）には高用量群と同容量（20 mL/kg）の溶媒（精製水中 20% v/v PG）を投与した。雌雄動物の一般状態観察、体重及び摂餌量測定について試験期間を通じて行った。受精した雌を妊娠 13 日に帝王切開し、リッターパラメーターを測定した。雄は約 6 週間の投与後に剖検し、精巣及び精巣上体の重量を測定し、精子解析を行った。雌は卵巣重量を測定した。選択した生殖器／組織を固定し保管したが、それ以上の検査は実施しなかった。

いずれの群においても、雌雄共に途中死亡及び被験物質に関連した一般状態の変化は認められなかった。試験期間中、いずれの群の雌雄とも、体重及び摂餌量に被験物質に関連した明らかな悪影響は認められなかった。いずれの群においても、交配及び受胎能に被験物質に関連した影響は見られなかった。対照群、100、300 及び 1000 mg/kg/日群の雌を帝王切開し、それぞれ 20、19、19 及び 20 例の妊娠動物において、いずれも生存胚を確認した。いずれの群においても、着床前又は着床後のデータ、精子数、精子運動性、器官重量（精巣、精巣上体、卵巣など）及び肉眼所見に被験物質に関連した影響は認められなかった。

Odevixibat を 100、300 及び 1000 mg/kg/日の用量で Wistar 雌雄ラットに交配前 2 週間、交配期間中、雄については剖検前日まで、雌については妊娠 7 日まで連日経口投与した結果、雌雄の受胎能及び生殖能に明らかな影響は認められなかった。生殖能として、生殖指標、精子数及び精子

運動性、帝王切開データ、生殖器官の肉眼的又は重量変化を評価した。Wistar 雌雄ラットの生殖腺機能、交尾行動、生殖能及び妊娠初期に対する NOAEL は、最高用量の 1000 mg/kg/日と推定された。

2.6.6.6.2 胚・胎児発生

2.6.6.6.2.1 ラットにおける胚・胎児発生

2.6.6.6.2.1.1 妊娠ラットにおける経口投与による用量設定試験（[AB21160]）

試験の詳細は[2.6.7.10]を参照のこと。

試験デザインを表 2.6.6-38 に示す。

表 2.6.6-38 妊娠ラットにおける用量設定試験のデザイン

Group	Treatment	Odevixibat Dose Level (mg/kg/day)	Volume (mL/kg/day)	Concentration (mg/mL)	Female Nos.
1	Control	0	20	0	1-6
2	Low	100	10	10	7-12
3	Intermediate	300	10	30	13-18
4	High	1000	20	50	19-24

Nos.: numbers
Group 1 (control) animals received the vehicle (20% v/v propylene glycol in purified water).
Treatment: odevixibat

試験は、被験物質 odevixibat をラットの器官形成期に投与したとき、胚・胎児発生に関する試験での適切な用量設定に関する情報を得るために実施した。

GLP 非適用下で実施したこの用量設定試験では、1 群あたり雌 6 例の Wistar ラットの 3 群に、odevixibat を 100、300 又は 1000 mg/kg/日の用量で強制経口投与した（10 又は 20 mL/kg の投与容量)。雌動物に妊娠 6～17 日に 1 日 1 回投与した。対照群の雌 6 例には、高用量群と同一容量（20 mL/kg）で溶媒（精製水中 20% v/v PG）を投与した。評価パラメーターは、一般状態観察、体重及び摂餌量測定、妊娠率、着床前（着床数）及び着床後（胚・胎児生存）データ、胎児及び子宮重量、胎児の外表検査、母動物の剖検（妊娠 20 日）とした。

いずれの群にも途中死亡例はなかった。1000 mg/kg/日投与群の雌 2 例では、妊娠 12 日から妊娠 18 日まで淡色便が時折観察され、投与との関連は否定できなかった。投与期間（妊娠 6～18 日）及び投与後（妊娠 18～20 日）に平均体重増加量の僅かな減少が認められたが（妊娠子宮重量の調整)、妊娠末期の平均体重には影響は認められなかった。摂餌量に被験物質に関連した影響は見られず、母動物の最終剖検においても投与に関連した剖検所見は認められなかった。

平均妊娠子宮重量は対照群と比較して全投与群で低かった。このことは、特に 1000 mg/kg/日群では生存胎児数の減少、全投与群では母動物の平均体重増加量の減少と一致していた。妊娠動物は各群 6 例で、いずれも生存胎児を有していた。1000 mg/kg/日群では平均着床根数が僅かに減少した（-16%)。胚・胎児生存率又は平均胎児体重には、被験物質に関連した影響は認められなかった。対照群の胎児 1 例では口吻、無口、眼の欠如又は奇形を伴う頭部奇形が認められたが、胎児の外表奇形は投与に起因するものではなかった。

本試験条件下では、器官形成期の妊娠 Wistar ラットに odevixibat を 100、300 又は 1000 mg/kg/日の用量で強制経口投与したところ、全用量で用量相関性のない体重増加量の僅かな減少が認められたが、妊娠末期の体重には影響を及ぼさなかった。1000 mg/kg/日群でのみ淡色便が観察された。胚・胎児毒性を示すエビデンスは認められなかった。

2.6.6.6.2.1.2 ラットへの経口投与による胚・胎児毒性試験（[AB21161]）

試験の詳細は[2.6.4.2.3]、[2.6.4.8.2]及び[2.6.7.12.1]、並びに[DART Expert Report JUN2021]を参照のこと。

試験デザインを表 2.6.6-39 に示す。

表 2.6.6-39 ラットにおける経口投与胚・胎児毒性試験のデザイン

Group	Treatment	Odevixibat Dose Level (mg/kg/day)	Volume (mL/kg/day)	Conc. (mg/mL)	No. of Females	
					Main	Satellite
1	Control	0	20	0	22	3
2	Low	100	10	10	22	6
3	Intermediate	300	10	30	22	6
4	High	1000	20	50	22	6

Conc.: concentration; No.: number
Controls received the vehicle (20% v/v propylene glycol in purified water).
Treatment: odevixibat

本試験は、odevixibat をラットの器官形成期に強制経口投与したときの胚及び胎児発生への影響及び TK を評価するために実施した。

GLP 適用下で実施したこの重要な試験では、1 群あたり 22 例の Wistar 雌ラットの 3 群に、odevixibat を 100、300 又は 1000 mg/kg/日の用量で妊娠 6～17 日に強制経口投与した（投与容量 10 又は 20 mL/kg）。対照群の雌 22 例には高用量群と同一容量（20 mL/kg）の溶媒（精製水中 20% v/v PG）を投与した。各群には、母動物 22 例と TK 評価のためのサテライト動物（対照群では 3 例、投与群では 6 例）が含まれた。

評価パラメーターは、一般状態観察、体重及び摂餌量測定とした。妊娠 6 日及び妊娠 17 日に全サテライト雌動物から投与前及び投与後に TK サンプルを採取した。対照群は投与後 1 及び 8 時間にのみサンプリングした。血漿中濃度測定は、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）を加えたラット血漿サンプルについて、バリデート済の分析法に基づき実施した（[2.6.4.2.3]、[511889]）。妊娠 20 日目の剖検時には卵巣、子宮、胎盤の重量を測定した。

妊娠状態を判定し、黄体数及び妊娠子宮重量を測定し、子宮内着床数及び状態を見極めた（生存／死亡胎児、早期／後期吸収胚、胎児の体重及び性別）。TK 用雌動物は、最終採血後に安楽死させ、母体の妊娠状態を判定して、剖検せずに処分した。胎児については外表、内臓、骨格の欠損を検討し、残りのカーカスは固定し保存した。

いずれの群においても、予定外の死亡又は被験物質に関連した一般状態の変化は観察されなかった。投与開始後 3 日間（妊娠 6～9 日）の平均体重増加量及び摂餌量は、全投与群で対照群と比較して僅かに減少した。その後、1000 mg/kg/日群で摂餌量が妊娠 18 日まで減少し続けたことを除き、全群で回復が確認された。最終平均体重は全群で同程度であった。いずれの群におい

ても、妊娠子宮重量及び肉眼的剖検所見に被験物質に関連した影響は認められなかった。対照群、100、300 及び 1000 mg/kg/日群の妊娠動物は、帝王切開時の検査でそれぞれ 21、21、21 及び 22 例であった。全ての妊娠雌動物に生存胎児が認められた。いずれの群においても、胚・胎児生存率、胎児体重、性比に被験物質に関連した変化は認められなかった。

対照群、100 及び 1000 mg/kg/日群では、それぞれ 1（1）、2（2）及び 1（1）の胎児（同腹児）の奇形が認められたが、300 mg/kg/日群では見られなかった。いずれの奇形も被験物質に起因するものではなかった。

骨格変異のうち、1000 mg/kg/日群でいくつかの骨の骨化遅延及び太い肋骨が認められた胎児の発生率は、対照群及び背景データと比較して高かった。胎児骨格の骨化は妊娠 20 日ではばらつきが大きいため、骨格検査を妊娠 21 日（胚・胎児発生に関する試験での一般的な検査日）に実施した場合よりもばらつきが大きいと予想された。

胚・胎児発生に関する試験における奇形と変異の解釈には、検査単位として胎児を用いるのではなく、同腹児を用いる必要があるが、本試験では調整した同腹児ベースでの統計学的解析は用いなかった。試験では、奇形又は変異のある胎児の総数を合計し、胎児総数で割った後、各群で 100 を掛けて（パーセンテージ算出のため）出現率を求めた。この解析方法では、同腹児による加重効果（リッター内のばらつき）を考慮していない。同様に、例えば変異のある胎児が 1 例以上認められたリッター総数を、リッター総数で割ることは各リッターにおける影響を受けなかった胎児のことが全く考慮されていない。調整したリッターベースでの統計学的解析を実施しないことは、しばしば胎児データの重要性を過度に強調している。したがって、この統計学的解析に基づく観察結果は生物学的妥当性を欠いている可能性がある。

高用量で妊娠 20 日に認められた骨化遅延は、骨格の骨化が通常より変化しやすい時期の投与に対する全般的な反応を反映している。したがって、これらの所見は恒久的な構造的変化を示すものではなく、正常な発達過程での一過性変化であると考えられるため、毒性学的意義はないと考えた。

妊娠 6 日の投与前値はいずれも LLOQ 未満（<0.5 ng/mL）であった。妊娠 17 日には、対照群では投与後 1 時間に 2 つの測定可能な血漿中濃度（15.8 及び 2.00 ng/mL、再分析で確認済）が認められたが、投与後 8 時間にはこれらの同一動物では検出されなかった。考察の詳細は[2.6.4.2.7]を参照のこと。

Odevixibat を投与した全動物に曝露が認められ、投与による吸収が確認された（表 2.6.6-40）。C_{max} はおおむね投与後 2～8 時間で到達した。妊娠 6 日における全身曝露量（C_{max} 及び AUC）は odevixibat の 100～300 mg/kg では用量相関的に増加し、300～1000 mg/kg ではプラトーに達した。反復投与後に曝露量が低下した 300 mg/kg を除き、被験物質の反復投与後の妊娠 17 日に同様な全身曝露が確認された。詳細は[2.6.4.8.2]の考察を参照のこと。

表 2.6.6-40　ラット胚・胎児毒性試験における TK

Parameters (Units)	Odevixibat Group Nos.		
	Group 2 100 mg/kg	Group 3 300 mg/kg	Group 4 1000 mg/kg
GD 6			
t_{last} (h)	24	24	24
t_{max} (h)	8	8	4

Parameters (Units)	Odevixibat Group Nos.		
	Group 2 100 mg/kg	Group 3 300 mg/kg	Group 4 1000 mg/kg
C_{max} (ng/mL)	22.9	69.0	66.1
C_{max}/D (kg·ng/mL/mg)	0.229	0.230	0.0661
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	285	881	746
$AUC_{0\text{-}last}$/D (h·kg·ng/mL/mg)	2.85	2.94	0.746
$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	NC
GD 17			
t_{last} (h)	24	24	24
t_{max} (h)	2	0 (pre-dose)	4
C_{max} (ng/mL)	27.1	57.3	76.8
C_{max}/D (kg·ng/mL/mg)	0.271	0.191	0.0768
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	303	420	799
$AUC_{0\text{-}last}$/D (h·kg·ng/mL/mg)	3.03	1.40	0.799
$t_{1/2}$ (h)	NR	6.65	NC

$AUC_{0\text{-}last}$: area under the concentration-time curve from 0 to last quantifiable time point; C_{max}: observed maximum concentration; /D: dose normalized to 1 mg/kg; GD: gestation day; h: hour; NC: not calculable; Nos.: numbers; NR: not reported; t_{last}: timepoint of last measurable plasma concentration; $t_{1/2}$: terminal elimination half-life; t_{max}: time to maximum plasma concentration

Treatment: odevixibat

Source: Study AB21161, Toxicokinetics (Section 10.2)

Odevixibat を 100、300 又は 1000 mg/kg/日の用量で妊娠ラットに器官形成期（妊娠 6～17 日）に強制経口投与したところ、主に投与初期の 3 日間に体重増加量及び摂餌量の一過性減少がみられたが、最終的な平均体重に影響を及ぼさなかった。したがって、母動物の毒性に対する NOAEL は 1000 mg/kg/日であった。

いずれの群においても、胚・胎児の生存率、胎児体重、形態学的発生に対する被験物質の悪影響は認められなかった。1000 mg/kg/日投与群では、対照群及び背景データと比較して、いくつかの骨の骨化遅延及び太い肋骨が見られた胎児の出現率は、活発で可変的な骨化の期間である妊娠 20 日に高値を示した。この所見は、正常な発達過程での一過性変化と考えられたため毒性学的意義はないと考えられた。母動物及び胚・胎児発生に対する NOAEL はいずれも 1000 mg/kg/日と推定された。妊娠 6 日及び妊娠 17 日に測定した NOAEL における母動物の総薬物の曝露量は、それぞれ $AUC_{0\text{-}last}$ が 746 及び 799 ng·h/mL、C_{max} が 66.1 及び 76.8 ng/mL であり、これらの値は odevixibat の総曝露量を表している。

2.6.6.6.2.2 ウサギにおける胚・胎児発生

2.6.6.6.2.2.1 非妊娠ウサギに経口投与したときの最大耐量の推定（[AB21157]）

試験の詳細は[2.6.7.10]を参照のこと。

試験デザインを表 2.6.6-41 に示す。

表 2.6.6-41　非妊娠ウサギに経口投与したときの MTD 推定の試験デザイン

Study Days[a]	Dose Volume (mL/kg/day)	Odevixibat Dose (mg/kg/day)	Odevixibat Concentration (mg/mL)	Female Nos.
Phase 1: Escalating dose levels				
1 and 2	10	100	10	1 to 3
3	Washout period			
4 and 5	10	300	30	
6 and 7	Washout period			
8 and 9	10	200	20	
Phase 2: Constant dose level				
1 to 7	10	100	10	4 to 6

Nos.: numbers
a　The first day of treatment was designated as Day 1 for each phase.
Treatment: odevixibat

当該試験は、odevixibat を非妊娠ウサギに強制経口投与したときの MTD を評価し、後述の妊娠ウサギを用いた用量設定試験での投与量を明確にするために実施した。

GLP 非適用下での探索試験では、odevixibat を 3 例のニュージーランドホワイト種（NZW）雌ウサギに 100、200 又は 300 mg/kg の用量で投与した（投与容量 10 mL/kg）。フェーズ 1 では、ウサギに各用量レベル（100→300→200 mg/kg）で 2 日間投与し、用量漸増の間に 1～2 日間のウォッシュアウト期間を設けた。フェーズ 2 では、ウサギに 100 mg/kg/日の用量で 7 日間投与した。被験物質を精製水中 20% v/v PG に懸濁して投与した（投与容量 10 mL/kg）。対照群は試験デザインに含めなかった。評価パラメーターは、一般状態観察、体重及び摂餌量測定、剖検所見とした。

試験期間中、死亡例は認められなかった。フェーズ 1 では、投与に関連した一般状態所見は観察されなかった。100 又は 300 mg/kg 投与後、体重及び摂餌量が減少した。フェーズ 2 では、100 mg/kg/日群の雌 1 例で糞便量の減少が認められ、同動物の摂餌量減少及び体重減少と一致していた。平均摂餌量は、馴化期間での摂餌量と比較して、フェーズ 2 での 100 mg/kg/日の投与期間中に僅かに低下した。フェーズ 2 における 100 mg/kg/日群の雌 2 例では、流涙の増加も認められた。いずれのフェーズにおいても、投与に関連した剖検所見は観察されなかった。

Odevixibat を NZW ウサギに 2 日間（フェーズ 1：100、200 又は 300 mg/kg/日）、あるいは 7 日間（フェーズ 2：100 mg/kg/日）の強制経口投与は、おそらく少数例（n=3）のため、体重及び摂餌量について個々の動物間で一貫性のない変化と関連していた。しかし、各フェーズで 100 mg/kg/日を投与した 1～3 例の雌で、平均摂餌量の軽度から顕著な減少と体重減少が認められた。同様の体重若しくは摂餌量の変化は、フェーズ 1 での 200 及び 300 mg/kg/日の高用量で投与した少なくとも雌 1 例に認められた。

全投与群で観察された体重及び摂餌量減少のため、非妊娠ウサギに経口投与したときの NOAEL は推定されなかった。妊娠ウサギを用いた用量設定試験において、明確ではあるが忍容性のある母動物への影響を誘発するために、高用量として 150 mg/kg/日が選択された。

2.6.6.6.2.2.2 妊娠ウサギにおける強制経口投与による用量設定試験（[AB21158]）

試験の詳細は[2.6.7.10]を参照のこと。

試験デザインを表 2.6.6-42 に示す。

表 2.6.6-42 妊娠ウサギにおける経口投与による用量設定試験のデザイン

Group	Treatment	Dose Level (mg/kg/day)	Dose Volume (mL/kg/day)	Dose Concentration (mg/mL)	Female Nos.
1	Control	0	10	0	1-6
2	Low	50	10	5	7-12
3	Intermediate	100	10	10	13-18
4	High	150	10	15	19-24

Nos: numbers
Control animals received the vehicle (20% v/v propylene glycol in purified water).
Treatment: odevixibat

当該試験は、odevixibat を妊娠ウサギの器官形成期に投与し、後述のウサギ胚・胎児発生に関する試験における適切な用量設定に関する情報を得るために実施した。

GLP 非適用下でのこの探索試験では、odevixibat を 6 例の NZW 雌ウサギの器官形成期（妊娠 6～19 日）に 50、100 又は 150 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回投与した。投与容量は 10 mL/kg とした。被験物質は溶媒（精製水中 20% v/v PG）中の懸濁液とした。NZW 雌ウサギ 6 例からなる対照群には、器官形成期に溶媒（10 mL/kg/日）を投与した。評価パラメーターは、一般状態観察、体重、摂餌量、TK、並びに剖検時に子宮重量及び肉眼所見とした。血中濃度測定は、EDTA を加えたウサギ血漿サンプルのために開発された分析法（[511892]、スクリーニング試験のための生物分析法の第 1 版）に基づいた。

150 mg/kg/日では、投与期間中に母動物の摂餌量の重度減少、体重減少、糞便量の減少又は無便が見られた。これらの減少は、投与期間終了後も雌 3 例で認められ、妊娠 24 日に瀕死状態のために早期に安楽死させた。これら雌 3 例の血中薬物濃度は、同じ用量を投与した他の雌よりも顕著に高かった。これら雌の同腹内では全て吸収胚又は早期吸収胚の状態であり、剖検での肉眼的変化では肝臓表面が斑状に淡色化していた。また、生存母体では着床後死亡率が僅かに上昇し、その結果、（生存）リッターサイズが減少し、胎児体重は減少した。

100 mg/kg/日では、被験物質に関連した変化として、投与期間中の摂餌量及び体重の減少が見られ、その後はおおむね徐々に回復した。胎児体重の減少も認められた。しかし、注目すべきは、100 mg/kg/日群の雌 1 例での高い全身曝露量は、胎児 3 例の早期吸収と関連していた。

50 mg/kg/日では、母動物の摂餌量及び体重増加量の被験物質に関連した一過性減少が、投与初日にのみ認められた。

帝王切開では、0、50、100 及び 150 mg/kg/日でそれぞれ 5、5、6 及び 3 例の妊娠動物はいずれも生存胎児を保持していた。対照群と投与群の雌の着床前データに差は見られなかったが、150 mg/kg/日群で着床後死亡率の増加が認められた。Odevixibat 投与により、胎児体重（100 及び 150 mg/kg/日）に対して最小限の影響しか見られなかった。前肢の過屈曲を有する胎児の用量相関性のない出現が観察された。この所見を有する胎児は、50、100 及び 150 mg/kg/日では、それぞれ 2（2）、5（3）、2（2）の胎児数（リッター数）であったのに対し、対照群では認められ

なかった。これはこの系統における自然発生的な異常であるが（該当施設の背景データは0.57%）、当該試験では odevixibat との関連は除外できなかった。

引き続き実施した GLP 適用試験（2.6.6.6.2.2.3、[AB21159]試験）では、対照群、低用量群及び中用量群でも前肢の過屈曲は観察されたが、高用量群では認められなかった。これらの屈曲は、GLP 適用試験で観察されたとおり、本来の骨格構造が正常であれば、しばしば自然発生的に生じ、通常は出生後に消失する。したがって、前肢の過屈曲の出現率は odevixibat 投与に関連しないと考えられた。

対照群では、過去の背景データと比較して、投与期間中の母動物の平均摂餌量が僅かに減少した。溶媒（20% PG）の摂餌量への影響が想定された（2.6.6.9）。

妊娠 6 日での対照群動物の血漿中 odevixibat 濃度は検出されなかった。しかし、妊娠 19 日には、対照群 5 例（投与後 1 又は 2 時間）の血漿中薬物濃度を測定し、投与群よりも高い薬物濃度（投与後 2 時間の平均値 65.7 ng/mL）が検出された。対照群動物の薬物濃度はばらつきが大きく（173%までの変動係数）、定量限界未満（BLQ）から 190 ng/mL の範囲であった（表 2.6.6-43）。対照群の血漿中薬物濃度に関する考察の詳細は[2.6.4.2.7]を参照のこと。

表 2.6.6-43 対照群ウサギにおける妊娠 19 日の血漿中 odevixibat 濃度

Time (hours)	Animal Nos. (Controls)	Odevixibat Conc. (ng/mL)	Comparison with Mean Low-Dose Conc. at Same Time Point
1	4	0.513	35%
	5	BLQ	NA
	6	38.5	× 27
2	1	190	× 48[a]
	2	0.898	23%
	3	6.07	× 1.5

BLQ: below the limit of quantification; Conc.: concentration; GD: gestation day; NA: not applicable; Nos.: numbers

a Value is × 4 when compared with the maximum concentration (female no. 18, 1 hour post-dose, 100 mg/kg/day, on GD 19).

Treatment: odevixibat

Source: Study: AB21158, Toxicokinetic Evaluation (Addendum 5, Results)

妊娠 6 日での投与群動物の血漿中 odevixibat 濃度は LLOQ 未満又はそれに近似していた。妊娠 19 日での血漿中濃度は 50 及び 100 mg/kg/日では投与後 8 時間まで、150 mg/kg/日では投与後 24 時間まで定量可能であった（表 2.6.6-44）。Odevixibat の最高血漿中濃度は投与後 1 時間又は 2 時間に認められた。投与群における AUC は投与量増加と共に増加したが、C_{max} は 100 mg/kg/日の用量で認められ、この投与量での平均 C_{max} は投与後 1 時間で 24.6 ng/mL であった。

表 2.6.6-44 ウサギに経口投与したときの血漿中 TK パラメーター

Dose (mg/kg/day)	Odevixibat		
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)
50	3.96	2	11.9
100	24.6	1	34.0
150	7.68	2	158

$AUC_{0\text{-}last}$: area under the concentration-time curve from 0 to last quantifiable time point; C_{max}: observed maximum concentration; h: hour(s); t_{max}: time to maximum plasma concentration

Treatment: odevixibat (A4250).

Source: Study: AB21158, Toxicokinetic Evaluation (Addendum 5, Results)

150 mg/kg/日群で認められた瀕死状態に加え、全投与群での胎児の前肢過屈曲が認められたため、この試験におけるウサギの胚・胎児発生に関する NOAEL は推定されなかった。雌ウサギを用いた後述の胚・胎児発生に関する試験で推奨される高用量は、経口投与による 100 mg/kg/日とされ、この用量での（血漿中）C_{max} は 24.6 ng/mL、$AUC_{0\text{-}last}$ は 34.0 ng·h/mL であった。

2.6.6.6.2.2.3 ウサギにおける経口経路による胚・胎児発生に関する試験（[AB21159]）

試験の詳細は[2.6.4.8.2]、[2.6.7.12.2]及び[DART Expert Report [redacted]20[redacted]]を参照のこと。
試験デザインを表 2.6.6-45 に示す。

表 2.6.6-45 妊娠ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験のデザイン

Group		Odevixibat Dose Level (mg/kg/day)	Volume (mL/kg)	Conc. (mg/mL)	No. of Females	Animal Nos.
1	Control	0	10	0	22	1-22
2	Low	10	10	1	22	23-44
3	Intermediate	30	10	3	22	45-66
4	High	100	10	10	22	67-88

Conc.: concentration; No./Nos.: number(s)
Controls received the vehicle (20% v/v propylene glycol in purified water).
Treatment: odevixibat

本試験は、odevixibat を器官形成期に投与したときのウサギの胚及び胎児の発生に及ぼす影響を評価し、設定された試験条件下での全身曝露量を測定し評価するために実施した。

この GLP 適用試験では、odevixibat を 10、30 又は 100 mg/kg/日の用量で 1 群あたり 22 例の交配した NZW 雌ウサギに妊娠 6～19 日に連日強制経口投与した（投与容量 10 mL/kg）。対照群（交配済の NZW 雌ウサギ 22 例）には溶媒（精製水中 20% v/v PG）を高用量群と同一容量（10 mL/kg）で同様に妊娠 6～19 日に投与した。評価パラメーターは、一般状態観察、体重及び摂餌量測定を試験期間中にモニターした。各群 6 例のウサギから妊娠 6 日及び妊娠 19 日に TK 測定用サンプルを採取した。雌動物を妊娠 29 日に帝王切開し、リッターパラメーターを記録した。剖検では、雌動物を肉眼的観察し、妊娠子宮の重量を測定した。全ての生存胎児は体重を測定した。胎児の外表及び内臓検査で異常を見極め、性別を確認した。胎児の約半数の頭部を連続切片法により内診用に固定した。全ての胎児の内臓摘出後、カーカスを骨格検査のために処理した。血漿中濃度測定は、バリデート済の LC-MS/MS 法（[2.6.4.2.3]、[511892]試験）により測定した。

投与最初の 1～3 日に使用した製剤（動物入荷時に入手したバッチによる）は受入基準外であり、平均濃度は 1、3 及び 10 mg/mL ではなく、それぞれ 0.84、2.46 及び 8.38 mg/mL であった。投与最終日には、製剤は受入基準と一致していた。溶媒群では、投与初日及び最終日のサンプルに被験物質は検出されなかった。以下の項では表示用量を用いた。
対照群では、妊娠 6 日での 2 つの測定値（投与後 1 時間又は 24 時間に各 1 つ）を除き、妊娠 6 日及び妊娠 19 日における全ての血漿中濃度が LLOQ を下回った。これらの動物では、他のいず

れの時点においても odevixibat は検出されず、動物に誤投与していないことが示された。[2.6.4.2.7]の考察を参照のこと。

Odevixibat を投与した全ての動物に曝露が認められ、それにより投与及び吸収が確認された（表 2.6.6-46）。最高（血漿中）濃度 C_{max} に投与後 4 時間でおおむね到達した。妊娠 6 日及び妊娠 19 日における odevixibat の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$）は、検討した用量範囲（10～100 mg/kg）で用量比を下回り増加した。妊娠 6 日及び妊娠 19 日における母動物に対する総薬物量の NOAEL は 10 mg/kg/日であり、NOAEL での $AUC_{0\text{-}last}$ はそれぞれ 4.57 及び 6.28 ng·h/mL、C_{max} はそれぞれ 0.545 及び 0.405 ng/mL であった。これらの値は odevixibat の総曝露量を表わしており、各時点で濃度の変動が大きな個々の動物から得られた AUC の結果であった。また、AUC の経時的変動は 2 倍以下であった。

表 2.6.6-46 ウサギに経口投与したときの TK パラメーターの概要

Parameters (Units)	Group Nos.		
	Group 2	Group 3	Group 4
	Odevixibat		
	10 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg
GD 6			
ED (mg/kg)	8.40	24.6	83.8
t_{last} (h)	24	24	24
t_{max} (h)	1	4	2
C_{max} (ng/mL)	0.545	0.426	0.747
C_{max}/D (kg·ng/mL/mg)	0.0545	0.0142	0.00747
C_{max}/ED (kg·ng/mL/mg)	0.0649	0.0173	0.00891
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	4.57	6.56	13.5
$AUC_{0\text{-}last}$/D (h·kg·ng/mL/mg)	0.457	0.219	0.135
$AUC_{0\text{-}last}$/ED (h·kg·ng/mL/mg)	0.544	0.267	0.161
GD 19			
t_{last} (h)	24	24	24
t_{max} (h)	4	4	8
C_{max} (ng/mL)	0.405	0.727	1.45
C_{max}/D (kg·ng/mL/mg)	0.0405	0.0242	0.0145
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	6.28	13.6	26.2
$AUC_{0\text{-}last}$/D (h·kg·ng/mL/mg)	0.628	0.454	0.262

$AUC_{0\text{-}last}$: area under the concentration-time curve from 0 to last quantifiable time point; C_{max}: observed maximum concentration; /D: dose normalized to 1 mg/kg; /ED: dose normalized to 1 mg/kg by using the exact dose; GD: gestation day; h: hour; Nos.: numbers; t_{last}: timepoint of last measurable plasma concentration; t_{max}: time to maximum plasma concentration

Treatment: odevixibat

Source: Study AB21159, Toxicokinetics (Section 10.2)

30 及び 100 mg/kg/日群の雌各 1 例は、妊娠 27 日又は妊娠 29 日に早期に流産／出産した後に安楽死させた。両群の母動物への影響（以下参照）と一致して、これらの雌は流産／早産に先立ち重度の体重及び摂餌量の減少を示した。

10 mg/kg/日の用量で投与した雌 1 例は投与期間中の妊娠 7 日に死亡した。死亡は強制経口投与（投与手技）の過誤に起因していた。

摂餌量への影響と一致して、対照群と比較して全投与群で糞便量の減少／無便の発現頻度が高かった。さらに、30 又は 100 mg/kg/日群の雌の 1 例以上で、削痩、蒼白、軟便若しくは粘液

便、赤色尿、あるいはケージ／ペン内の赤色痕跡が観察された。
全群で、平均体重増加量及び摂餌量の用量依存的な減少が認められた（10 及び 30 mg/kg/日では一過性）。また、対照群では背景データと比較して摂餌量の低値が認められ、溶媒の影響の可能性が示唆された。

いずれの群においても、被験物質に関連した平均妊娠子宮重量への影響や剖検所見は認められなかった。

対照群、10、30 及び 100 mg/kg/日群の妊娠動物は、それぞれ 21、17、21 及び 16 例であり、100 mg/kg/日を投与した雌 1 例を除き、いずれも生存胎児を保持していることを確認した。

着床前データ（平均黄体数、着床部位、着床前胚損失率）は全群で同程度であった。

胚・胎児の生存率、平均胎児体重及び性比には、いずれの群においても被験物質に関連した影響は認められなかった。しかし、対照群では背景データと比較して胎児体重の低値が認められたが、これは溶媒の影響に起因すると考えられた（2.6.6.9）。

胎児検査では、対照群、10、30 及び 100 mg/kg/日群で、それぞれ合計 11（10）、9（5）、11（8）及び 8（5）例の奇形胎児（リッター数）が認められた。これらの奇形のうち、以下を含む多くの所見が観察された。

- 10、30及び100 mg/kg/日群でそれぞれ2（2）、3（2）及び2（2）例の胎児（リッター数）に心血管系欠損（5室心、心室中隔欠損、小心室及び大動脈弓異常）が観察されたが、対照群では認められなかった。
- 対照群及び10 mg/kg/日群で腹側若しくは神経管欠損胎児1～2例を有するリッターが多く観察された。
- 対照群、10、30及び100 mg/kg/日群で、胸骨分節の奇形を有する胎児数（リッター数）はそれぞれ4（4）、6（3）、4（3）及び3（3）例であった。同程度の奇形は、この系統のウサギで認められた変化の背景データの一部であり、溶媒の影響に起因するものであった。

Odevixibat を 10、30 及び 100 mg/kg/日の用量で妊娠ウサギの器官形成期（妊娠 6 日～妊娠 19 日）に強制経口投与した。その結果、30 及び 100 mg/kg/日群の各 1 例の雌で流産／早期分娩、糞便の外観若しくは排泄量の変化、並びに対照群と比較して全投与群で体重増加量及び摂餌量の減少が認められたが、10 及び 30 mg/kg/日では体重増加量及び摂餌量の減少は一過性であった。したがって、母動物への影響に対する NOAEL は 10 mg/kg/日（妊娠 6 日～妊娠 9 日では実際は 8.4 mg/kg/日）であり、NOAEL における妊娠 6 日及び妊娠 19 日での $AUC_{0\text{-last}}$ はそれぞれ 4.57 及び 6.28 ng·h/mL であった。NOAEL における母動物の C_{max} はそれぞれ 0.545 及び 0.405 ng/mL であった。

胚・胎児生存率、胎児体重及び性比には、いずれの群においても被験物質に関連した影響は認められなかった。しかし、全ての被験物質投与群において、心血管系の奇形を有する胎児が用量非依存的に認められた。したがって、胚・胎児発生に対する NOAEL は推定されなかった。

さらに、対照群では、背景データと比較して、母動物の摂餌量及び胎児体重が減少し、形態学的な胎児変化（すなわち、腹側体壁、神経管、胸骨分節欠損）の発生率が高かった。試験施設で

は、溶媒（20% PG）の影響が所見を混乱させた可能性があることを示唆した（2.6.6.9、PG に関する考察を参照）。

2.6.6.6.2.3 出生前・出生後の発生

2.6.6.6.2.3.1 ラットにおける出生前及び出生後の発生に関する経口投与用量設定試験（[AB22203]）

試験の詳細は[2.6.7.10]を参照のこと。
試験デザインを表 2.6.6-47 に示す。

表 2.6.6-47 ラットにおける出生前及び出生後の発生に関する用量設定試験のデザイン

Group	Treatment	Odevixibat Dose Level (mg/kg)	Volume (mL/kg)	Concentration (mg/mL)	Female Nos.
1	Control	0	20	0	1 to 6
2	Low	100	10	10	7 to 12
3	Intermediate	300	10	30	13 to 18
4	High	1000	20	50	19 to 24

GD: gestation day; LD: lactation day; Nos.: numbers; PND: postnatal day
Control animals received the vehicle (20% v/v propylene glycol in purified water).
Duration of dosing was from GD 6 to PND 13 (same as LD 13).
Treatment: odevixibat

当該試験は、受精した雌ラットの妊娠 6 日から出生後 13 日（授乳 13 日に相当）まで odevixibat を投与したとき、後述の出生前及び出生後の発生に関する試験の適切な用量選択に関する情報を提供するために実施した。

GLP 非適用の用量設定試験では、1 群あたり 6 例の Wistar 雌ラットに odevixibat を 100、300 又は 1000 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から剖検前日（出生後 13 日／授乳 13 日）まで強制経口投与した（投与容量 10 又は 20 mL/kg）。雌 6 例からなる対照群には、高用量群と同じ容量（20 mL/kg）の溶媒（精製水中 20% v/v PG）を投与した。

母動物についての評価パラメーターは、瀕死状態／死亡の確認、一般状態観察、体重及び摂餌量測定、並びに曝露の確認とした。雌動物は出産させた。リッターパラメーターは、出生児数及び性別、児の生存率及び体重を授乳 14 日まで測定した。各リッターサイズは、可能であれば 1 腹あたり雌雄各 4 例として、無作為選択により余分な出生児を除き、授乳 4 日に 8 例の出生児に調整した。余分な出生児は曝露評価のためのサンプリング後に安楽死させた。母動物及び選択した出生児は授乳 14 日に剖検した。血漿中濃度は、EDTA 添加ラット血漿サンプルについてバリデート済の LC-MS/MS 法により測定した（[2.6.4.2.3]、[511889]試験）。

Odevixibat 投与により、妊娠期間中、特に妊娠 6～9 日に、母動物の体重増加量の一時的な減少が認められた。これは摂餌量減少と関連していたが、終末期の平均体重には影響を及ぼさなかった。1000 mg/kg/日までの用量では、出生前及び出生後の毒性徴候は認められなかった。全投与群における出生児の平均体重が僅かに減少したが、背景データの範囲内であり、毒性ではないと考えられた。

対照群の母動物及び出生児の血漿中に被験物質は検出されなかった。Odevixibat の曝露（表

2.6.6-48）は、全投与群の母動物（授乳 4 日）並びに 300 及び 1000 mg/kg/日群の雌の出生児（出生後 4 日）で証明された。母動物の血漿中濃度は投与量間で同程度であり、投与後 2 時間に C_{max} が得られた。100 mg/kg/日群の出生児の血漿中に odevixibat は検出されなかった。300 及び 1000 mg/kg 群の血漿中濃度は投与量増加に伴い増加した。C_{max} は、300 及び 1000 mg/kg/日群の出生児ではそれぞれ投与後 1 及び 5 時間に得られたが、1000 mg/kg/日群の出生児では投与後 1 及び 5 時間で同程度であった。投与後 1 時間の時点における出生児の曝露量は、300 及び 1000 mg/kg/日群の母動物の血漿中濃度のそれぞれ 2%及び 7%に相当した。

表 2.6.6-48 妊娠ラットに経口投与したときの出生前及び出生後の発生に関する試験における平均血漿中濃度

Day	Odevixibat Dose (mg/kg/day)	Time[a] (h)	Dam				Pup			
			Mean Conc. (ng/mL)	StdDev	CV (%)	N	Mean Conc. (ng/mL)	StdDev	CV (%)	N
LD 4/ PND 4	0	1	BLQ	0	NA	3	BLQ	0	NA	3
		2	BLQ	0	NA	3	NS	NS	NS	NS
		5	NS	NS	NS	NS	BLQ	NA	NA	2[b]
	100	1	57.1	24.5	42.9	3	BLQ	0	NA	3
		2	71.2	22.7	31.9	3	NS	NS	NS	NS
		5	NS	NS	NS	NS	BLQ	0.658	NA	3
	300	1	62.3	2.08	3.34	3	1.28	NA	NA	2[b]
		2	90.7	64.9	71.6	3	NS	NS	NS	NS
		5	NS	NS	NS	NS	0.615	NA	NA	2[b]
	1000	1	75.0	26.0	34.7	3	5.44	3.77	69.3	3
		2	94.6	24.2	25.6	3	NS	NS	NS	NS
		5	NS	NS	NS	NS	5.86	4.16	71.0	3

BLQ: below the limit of quantification (<0.5 ng/mL); Conc.: concentration; CV: coefficient of variation; h: hour; LD: lactation day; N: number; NA: not applicable; NS: no sample; PND: postnatal day; StdDev: standard deviation

a Time after dose administration to dam

b One sample was missing (n=2) because dams lacked extra pups to cull on PND 4.

Treatment: odevixibat

Source: Study AB22203, Results (Text Table 1)

これらの所見に基づき、後述のラットにおける出生前及び出生後の発生に関する主要な試験では、1000 mg/kg/日（NOAEL）までの用量が適切であると結論付けられた。NOAEL における平均 C_{max} は母動物で 94.6 ng/mL（投与後 2 時間）、授乳 4 日（出生後 4 日）の出生児で 5.86 ng/mL（投与後 5 時間）であった。

2.6.6.6.2.3.2 ラットにおける出生前及び出生後の発生に関する経口投与試験（[AB22204]）

試験の詳細は[2.6.7.13.1]を参照のこと。

試験デザインを表 2.6.6-49 に示す。

表 2.6.6-49 ラットにおける出生前及び出生後の発生に関する GLP 適用試験のデザイン

Group	Treatment	Odevixibat Dose Level (mg/kg)	Dose Volume (mL/kg)	Concentration (mg/mL)	Female Nos. (F_0 Generation)
1	Control	0	20	0	01 to 22
2	Low	10	10	1	23 to 44
3	Intermediate	100	10	10	45 to 66
4	High	1000	20	50	67 to 88

F_0: initial parental generation; GLP: Good Laboratory Practice; Nos.: numbers
Control animals received the vehicle (20% v/v propylene glycol in purified water).
Only females of the F_0 generation were treated.
Treatment: odevixibat

本試験は、odevixibat を妊娠又は授乳中の雌ラットに妊娠 6 日から離乳まで投与したとき、ラットの胚・胎児及び出生前後の発生並びに次世代の生殖能に及ぼす影響を評価するために実施した。血中濃度測定のためのサンプルを分析した。

GLP 適用の重要な本試験では、odevixibat を 10、100 又は 1000 mg/kg/日の用量で 1 群あたり 22 例の交配した Wistar 雌ラット（F_0 世代）からなる 3 群に、妊娠 6 日から授乳 20 日まで 1 日 1 回、強制経口投与した（投与容量 10 又は 20 mL/kg）。雌 22 例からなる対照群には溶媒（精製水中 20% v/v PG）を 20 mL/kg/日の容量で投与した。

F_0 雌の一般状態観察、体重及び摂餌量測定について試験期間を通じて授乳 20 日まで実施した。F_0 雌を出産させ、離乳前の生存率、発育、F_1 世代の発育状態を評価した。出生後 4 日の淘汰により、同腹児数を雌雄各 4 例に調整した。

F_0 雌及び選択されなかった出生児を剖検し、離乳時（授乳 20 日）に肉眼的検査に供した。

F_1 世代で選択された児（雌雄各 20 例/群）は、離乳後の発達、行動試験及び交配のため、無処置のまま維持された。F_1 雌の体重及び摂餌量を交配前期間及び妊娠期間中に測定した。F_1 雄の体重は動物選択から剖検前週までモニターし、交配前期間のみ摂餌量を測定した。F_1 雌は妊娠 13 日の帝王切開後、F_1 雄は剖検して試験を終了した。全ての F_1 を肉眼的検査に供した。F_1 雌について、妊娠状態、黄体数、及び子宮での着床数とタイプを確認した。

母動物の血漿中濃度を測定し、出生児の血漿中曝露の証拠を得るために、選択した F_0 母動物及びその出生児の授乳 4 日及び授乳 20 日（出生児についてはそれぞれ出生後 4 日及び出生後 20 日と同じ）に採血した。

被験物質の血中濃度は、バリデート済の LC-MS/MS 法により測定した（[2.6.4.2.3]、[511889] 試験）。

Odevixibat を 10、100 又は 1000 mg/kg/日の用量で妊娠又は授乳中のラットに強制経口投与したところ、1000 mg/kg/日で妊娠期間中（主に投与最初の 3 日間）の摂餌量の僅かな減少が認められたが、体重への影響は見られなかった。

F_1 の出生後の発達や F_1 出生児の生殖能にはいずれの群においても悪影響は認められなかった。

対照群の母動物（F_0 雌）と対照群の出生児（F_1）の血漿サンプル中の odevixibat 濃度が LLOQ を上回った（表 2.6.6-50）。調査検討した結果、これらはおそらく ex vivo 操作に固有な事例であることが示唆された。さらに、対照群動物から得られた in vivo データは、既存の背景対照デー

タ（適用される場合）と同様であった。したがって、これらの動物には被験物質を投与していないため、試験の目的及び結果を損なうことなく被験物質の毒性学的評価を比較検討する上で、真の陰性対照動物として許容できると結論された。考察については[2.6.4.2.7]を参照のこと。

表 2.6.6-50　ラットにおける出生前及び出生後の発生に関する試験での対照群母動物及び出生児の血漿中 odevixibat 濃度

Day of Study	Animal Nos.	Odevixibat Plasma Concentration (ng/mL) in Control Animals											
		Dams						Pups					
								Unsexed		Females		Males	
		Time after Dosing (Hours)						Time after Dosing (Hours)					
		Before	1	2	4	8	24	1	4	1	4	1	4
PND/ LD 4	13	-	-	2.09	-	BLQ	-	-	-	-	-	-	-
	14	BLQ	-	0.537	-	BLQ	-	-	-	-	-	-	-
	15	BLQ	-	8.79	-	0.763	-	2.86	-	-	-	-	-
	16	-	0.637	-	BLQ	-	BLQ	BLQ	-	-	-	-	-
	19	-	1.63	-	0.507	-	0.703	-	0.852	-	-	-	-
	20	-	13.5	-	0.517	-	15.7	-	BLQ	-	-	-	-
	22	-	-	-	-	-	-	BLQ	-	-	-	-	-
PND/ LD 20	5	BLQ	-	BLQ	-	BLQ	-	-	-	BLQ	-	BLQ	BLQ
	7	BLQ	-	BLQ	-	BLQ	-	-	-	1.05	-	-	BLQ
	8	BLQ	-	BLQ	-	1.06	-	-	-	BLQ	-	-	0.883
	2	-	39.5	-	BLQ	-	BLQ	-	-	-	BLQ	BLQ	-
	4	-	BLQ	-	BLQ	-	BLQ	-	-	-	BLQ	-	-
	6	-	BLQ	-	BLQ	-	BLQ	-	-	-	BLQ	3.07	-

-: drug not present; BLQ: below the limit of quantification; LD: lactation day; Nos: numbers; PND: postnatal day
Green: 27% were below 5 ng/mL
Pink: 6% were between 5-20 ng/mL
Red: 2% were between 20-40 ng/mL
Treatment: odevixibat
Study: adapted from Study AB22204

対照群動物サンプルの ex vivo でのコンタミネーションと観察された濃度の大きなばらつきを考慮すると、以下の結果は慎重に解釈すべきである。しかし、用量設定試験（[AB22203]）における 100 及び 1000 mg/kg/日の用量で得られた濃度とおおむね同程度であった。そのため、算出された TK パラメーターを評価に用いることができると考えられた。出生児の C_{max} は、概して母動物 F_0 の投与後 1 時間に認められた（表 2.6.6-51）。出生児については、いずれの場合も（出生後 4 日及び出生後 20 日）、血漿中濃度は用量増加の割合を下回って増加した。全体的に、個体間変動が大きいにもかかわらず、血漿中濃度は出生後 4 日及び出生後 20 日との間で比較的類似していた。出生後 20 日には、雌雄の出生児の血漿中濃度に明らかな性差は認められなかった。出生児の平均血漿中濃度は、用量及び時期に関係なく、母動物の濃度の 3.29%～52.1%であった。母動物 F_0 について、投与後 1～4 時間に血漿中 C_{max} が認められた（表 2.6.6-52）。授乳 4 日と授乳 20 日での血漿中濃度では、odevixibat の大きな蓄積性は観察されなかった。いずれの場合も odevixibat の曝露量は 10～1000 mg/kg/日の間で用量増加の割合を下回って増加した。

表 2.6.6-51　ラットにおける出生前及び出生後の発生に関する試験での母動物及び出生児の血漿中 odevixibat 濃度の比較

Generation	Occasion	Dose (mg/kg/day)	Sex	Time (h)	Mean Concentration (ng/mL)	Pups (F_1) vs. Dams (F_0) Odevixibat Plasma Concentration (%)
Dams (F_0)	LD 4	0	Female	1	5.26	NA
				4	BLQ (0.341)[a]	
		10		1	18.9	
				4	16.2	
		100		1	44.7	
				4	35.8	
		1000		1	86.7	
				4	56.8	
	LD 20	0		1	13.2	
				4	BLQ	
		10		1	20.7	
				4	8.86	
		100		1	58.9	
				4	43.9	
		1000		1	106	
				4	114	
Pups (F_1)	PND 4	0	Not specified	1	0.953	NC
				4	BLQ (0.426)[a]	NC
		10	Not specified	1	7.00	37.1
				4	BLQ	NA
		100	Not specified	1	4.61	10.3
				4	1.32	3.67
		1000	Not specified	1	33.7	38.9
				4	10.8	19.0
	PND 20	0	M	1	1.02	NC
				4	BLQ (0.294)[a]	NC
			F	1	BLQ (0.350)[a]	NC
				4	BLQ	NC

表 2.6.6-51 ラットにおける出生前及び出生後の発生に関する試験での母動物及び出生児の血漿中 odevixibat 濃度の比較（続き）

Generation	Occasion	Dose (mg/kg/day)	Sex	Time (h)	Mean Concentration (ng/mL)	Pups (F_1) vs. Dams (F_0) Odevixibat Plasma Concentration (%)
(cont'd) Pups (F_1)	(cont'd) PND 20	10	M	1	1.22	5.89
				4	1.28	14.4
			F	1	2.48	11.9
				4	0.620	7.00
		100	M	1	3.64	6.18
				4	4.40	10.0
			F	1	8.50	14.4
				4	1.45	3.29
		1000	M	1	55.1	52.1
				4	10.6	9.29
			F	1	24.9	23.6
				4	50.9	44.6

BLQ: below the limit of quantification (0.5 ng/mL); F: female; F_0: initial parental generation; F_1: first generation offspring; h: hour; LD: lactation day; LLOQ: lower limit of quantification; M: male; NA: not applicable; NC: not calculated; PND: postnatal day

a Mean values lower than the LLOQ are reported as BLQ with values indicated in brackets, when applicable.

LD 20/PND 20 data are shown in gray.

Source: adapted from AB22204 Addendum 6 Toxicokinetic Evaluation (Table 1, Table 2, and Table 3)

Treatment: Odevixibat

表 2.6.6-52 ラットにおける出生前及び出生後の発生に関する試験での平均 TK パラメーター

Sampling Day	Odevixibat Dose (mg/kg)	Sex	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)
LD 4	10	Female	18.9	1	189
	100	Female	44.7	1	364
	1000	Female	86.7	1	1094
LD 20	10	Female	31.0	2	99.9
	100	Female	58.9	1	610
	1000	Female	114	4	1274

$AUC_{0\text{-last}}$: area under the concentration-time curve from 0 to last quantifiable time point; C_{max}: observed maximum concentration; F_0: initial parental generation; h: hour; LD: lactation day; t_{max}: time to maximum plasma concentration

Only females of the F_0 generation were treated.

Treatment: Odevixibat

Source: Study AB22204, Proof of Exposure and Toxicokinetics (Section 10.3)

以上より、母動物に対する NOAEL、出生後の発生及び出生児 F_1 の生殖能に対する NOAEL は 1000 mg/kg/日と考えられた。NOAEL における授乳 4 日及び授乳 20 日での母動物 $AUC_{0\text{-last}}$ はそれぞれ 1094 及び 1274 ng·h/mL であり、C_{max} はそれぞれ 86.7 及び 114 ng/mL であった。出生後 4 日及び出生後 20 日の F_1 はこの投与量で曝露されたことを確認した。

2.6.6.6.3 幼若動物を用いた毒性試験

2.6.6.6.3.1 幼若ラットにおける経口投与用量設定試験（[TEA0009]）

試験の詳細は[2.6.7.14.1]を参照のこと。

試験デザインを表 2.6.6-53 に示す。

表 2.6.6-53 幼若ラットにおける用量設定試験のデザイン

Group	No. of Animals		Odevixibat Dose (mg/kg)	Concentration (mg/mL)
	Male	Female		
Main Study				
1	6	6	Control	0
2	12	12	10	2
3	12	12	100	20
4	12	12	300	60
Satellites				
5	12	12	10	2
6	12	12	100	20
7	12	12	300	60

Group 1 (control) animals received the vehicle (20% v/v propylene glycol in purified water).
Dose volume was constant (5 mL/kg).
Animals were dosed from Day 14 to at least Day 29 of age.
Treatment: odevixibat

当該試験（GLP 非適用）は、odevixibat を幼若ラットに生後 14 日から生後 29/30 日まで 1 日 1 回強制経口投与したときの幼若ラットに対する影響を検討するために実施した。被験物質の TK 評価も実施した。試験は、後述の幼若ラットを用いた主要な毒性試験における用量設定として実施された。GLP 非適用の幼若動物試験の試験計画書は、FDA（FDA Advice/Information Request PIND [redacted] 20[redacted]; [redacted] 20[redacted]）により審査された。

この探索試験には交差哺育した同腹児を用いており、幼若動物の割付け及び投与に関してはこのような同腹児で十分と考えられた。1 群あたり雌雄各 12 例の Sprague-Dawley 幼若ラットの 3 群に、odevixibat を 10、100、300 mg/kg/日の用量で生後 14 日から生後 29/30 日まで強制経口投与した（投与容量 5 mL/kg)。サテライト群の動物には生後 14 日にのみ投与した。対照群の動物（雌雄各 6 例）に溶媒（精製水中 20% v/v PG）を強制経口投与した（投与容量 5 mL/kg)。生死／瀕死状態及び一般状態観察並びに体重測定を行った。生後 14 日のサテライト動物及び生後 29 日の主試験動物から TK 測定用の血液サンプルを採取した。最終的に安楽死させた TK 試験動物は剖検しなかったが、その他の動物は全て生後 29/30 日に剖検した。TK サンプルは、バリデート済の LC-MS/MS 法（[2.6.4.2.3]、[TEA0004]試験）を用いて解析した。母動物は生後 21 日に離乳するまで、また選択したサテライト動物の母動物については同腹の最後の動物が採血されるまで、児と共に飼育した。営巣及び育児行動の異常を記録した。固定した組織は包括的なリストに載せた。さらに、肉眼的に異常な組織は器官重量を測定後固定液に保存し、病理組織学的検査を実施した。十二指腸、空腸、回腸（パイエル板を含む）、盲腸及び結腸を、消化管の組織標本作製工程の「スイスロール」法を用いてスライドを作成した。

早期死亡は見られなかった。Odevixibat の既知の作用機序と一致して、生後 15 日から、

300 mg/kg/日の用量で投与した動物の大部分に軟便が観察され、概してこの所見は離乳の頃まで継続し、最長持続期間は 6 日間であった。軟便は 100 mg/kg/日を投与した雌雄でも見られたが、その程度は低かった。生後 21 日の離乳後、更なる臨床徴候は明らかではなかった。300 mg/kg/日を投与した雌雄とも、生後 14 日の投与開始から生後 17 日まで群平均体重増加量は対照群よりも低かった。しかし、生後 18 日以降、体重増加量は全群で同程度であり、生後 29 日までに、絶対体重は対照群と同程度となった。100 mg/kg/日の初回投与後の平均体重増加量が雌雄とも僅かに低かったことを除き、この用量レベル以下では他の体重への影響は認められなかった。

表 2.6.6-54　14 日齢の幼若ラットに強制経口投与したときの平均血漿中濃度及び平均 TK パラメーター

Odevixibat Dose (mg/kg):		**10**	**10**	**100**	**100**	**300**	**300**
Time Point (h)	**Sex:**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
1		235	242	2730	2330	1380	2060
3		850	564	3290	3950	3100	2320
8		152	178	2430	3630	2280	1590
24		6.87	10.8	137	58.5	222	366
C_{max} (ng/mL)		850	564	3290	3950	3100	2320
C_{max} (nmol/L)		1150	761	4440	5330	4180	3130
t_{max} (h)		3	3	3	3	3	3
$t_{1/2}$[a] (h)		3.1	3.7	4.4	3.2	5.3	7.8
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)		4990	4300	42300	55900	38700	31000
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)		4990	4300	42300	55900	38700	31000
$AUC_{0\text{-}24}$ (nmol·h/L)		6740	5800	57100	75400	52200	41800
AUC_{inf} (ng·h/mL)		5020	4360	43200	56200	40400	35100
Female versus male							
C_{max}		0.7		1.2		0.7	
$AUC_{0\text{-}24}$		0.9		1.3		0.8	
Dose-proportionality ratio[b]							
C_{max}		NA	NA	3.9	7.0	3.6	4.1
$AUC_{0\text{-}24}$		NA	NA	8.5	13.0	7.8	7.2

$AUC_{0\text{-}24}$: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; AUC_{inf}: area under the concentration-time curve from 0 to infinity; $AUC_{0\text{-}last}$: area under the concentration-time curve from 0 to last quantifiable time point; C_{max} observed maximum concentration; h: hour; NA: not applicable; PND: postnatal day; $t_{1/2}$: terminal elimination half-life; t_{max}: time to maximum plasma concentration

a $t_{1/2}$ was calculated with the selected plasma concentrations and their corresponding time points (shown in gray).

b Dose proportionality versus lowest dose (10.0:30.0)

Treatment: odevixibat

PND 14 was the first day of odevixibat administration.

Source: Study TEA0009, Toxicokinetic Report (Appendix 7, Table 1)

単回投与（生後 14 日、表 2.6.6-54）及び反復投与（生後 29 日、表 2.6.6-55）のいずれにおいても C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は投与量増加に伴い又はおおむね下回って増加した。しかし、幼若動物では、成熟動物と比較して曝露量が顕著に高かった。単回投与後の t_{max} は全群で 3 時間であったが、反復投与後では t_{max} は 1～8 時間であった。投与後 24 時間にわたり、投与した全ての動物で継続的な曝露が確認されたが、蓄積及び性差を示すエビデンスは認められなかった。生後 29 日の投与後 24 時間に、全ての対照群動物の血漿サンプルから odevixibat が検出されたが、生後 29 日の 3 時間後のサンプルには検出されなかった。さらに、投与群における最低レベルの

odevixibat が投与後 24 時間に検出された。したがって、対照群において唯一の時点で odevixibat が検出されたことは、in vivo で 24 時間曝露したことと矛盾している。対照群の血漿中に odevixibat が存在した原因は ex vivo であると判断された（詳細な考察は[2.6.4.2.7]を参照）。

投与に関連した剖検所見や器官重量の変化は認められなかった。投与に関連した変化が 300 mg/kg/日を投与した動物の肝臓に観察された。軽微ないし軽度の限局性肝細胞壊死が両性で明らかであり、雄 2 例では最小のアポトーシスが認められた。この用量での少数の雌では、投与に関連した炎症が回腸若しくは結腸の粘膜下層／筋層壁に観察された。

結論として、odevixibat を 10、100 又は 300 mg/kg/日の用量でラットに生後 14 日から生後 29/30 日まで 1 日 1 回強制経口投与したところ、良好な忍容性を示し、中用量及び高用量の動物は、離乳前期間の初期の毒性から回復した。300 mg/kg/日を投与した雌雄で、用量制限的な病理組織学的変化（雄で最小限のアポトーシスを伴う雌雄で軽微な限局性肝細胞壊死、雌で回腸若しくは結腸の粘膜下／壁における軽微な炎症）が確認された。これらの所見に基づき、後述の幼若ラットを用いた主要な毒性試験では、100 mg/kg/日（NOAEL）を超えない用量設定が推奨された。幼若動物における NOAEL では、C_{max}（80.7 及び 84.3 ng/mL、109 及び 114 nmol/L）及び $AUC_{0\text{-}24}$（1270 及び 1140 ng·h/mL、1710 及び 1540 nmol·h/L）が雄及び雌でそれぞれ 29 日目に測定された。

表 2.6.6-55　29 日齢の幼若ラットに強制経口投与したときの平均血漿中濃度及び平均 TK パラメーター

Odevixibat Dose (mg/kg):		10	10	100	100	300	300
Time point (h)	**Sex:**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
1		17.3	11.4	74.6	84.3	938	213
3		14.6	15.6	73.5	71.7	210	225
8		6.54	12.2	80.7	65.4	207	288
24		2.59	2.46	6.07	8.94	13.1	12.7
C_{max} (ng/mL)		17.3	15.6	80.7	84.3	938	288
C_{max} (nmol/L)		23.3	21.1	109	114	1270	389
t_{max} (h)		1	3	8	1	1	8
$t_{1/2}$[a] (h)		9.1	7.6	NC	6.6	4.9	NC
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)		168	221	1270	1140	4430	4240
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)		168	221	1270	1140	4430	4240
$AUC_{0\text{-}24}$ (nmol·h/L)		227	298	1710	1540	5980	5720
AUC_{inf} (ng·h/mL)		202	248	NC	1230	4520	NC
Female versus male							
C_{max}		0.9		1.0		0.3	
$AUC_{0\text{-}24}$		1.3		0.9		1.0	
Dose-proportionality ratio[b]							
C_{max}		NA	NA	4.7	5.4	54.1	18.5
$AUC_{0\text{-}24}$		NA	NA	7.6	5.2	26.4	19.2
R(0)[c] $AUC_{0\text{-}24}$		0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1

$AUC_{0\text{-}24}$: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; AUC_{inf}: area under the concentration-time curve from 0 to infinity; $AUC_{0\text{-}last}$: area under the concentration-time curve from 0 to last quantifiable time point; C_{max}: observed maximum concentration; h: hour; NA: not applicable; NC: not calculable; PND: postnatal day; R(0): accumulation ratio; $t_{1/2}$: terminal elimination half-life; t_{max}: time to maximum plasma concentration

a $t_{1/2}$ was calculated with the selected plasma concentrations and their corresponding time points (shown in gray)

b Dose proportionality versus lowest dose (10.0:30.0)

c R(0) calculated PND 29/PND 14

Treatment: odevixibat
Source: Study TEA0009, Toxicokinetic Report (Appendix 7, Table 2)

2.6.6.6.3.2 幼若ラットにおける経口投与毒性試験（[TEA0010]）

試験の詳細は[2.6.7.14.2]を参照のこと。

試験デザインを表 2.6.6-56 に示す。

表 2.6.6-56 幼若ラットを用いた経口投与毒性試験のデザイン

Group	Animal Nos.		Odevixibat Dose (mg/kg)	Concentration (mg/mL)
	Males	Females		
1	1-44	201-244	0	0
2	45-94	245-294	10	2
3	95-144	295-344	30	6
4	145-200	345-400	100	20

Nos.: numbers
Treatment: odevixibat

この GLP 適用試験は、odevixibat を生後 14 日から少なくとも生後 63 日まで 1 日 1 回強制経口投与し、28 日間の休薬期間後、Sprague-Dawley 幼若ラットにおける odevixibat の毒性及び TK を評価するために実施した。幼若動物を用いた毒性試験の試験計画書は、FDA（FDA Advice/Information Request PIND 118079 14Nov2013; Reference ID 3439581 21JAN2014）により審査された。

第 1 群及び第 4 群の動物は 4 つのサブセットに分け、第 2 群及び第 3 群の動物は 3 つのサブセットに分けた（表 2.6.6-57）。サブセット I の動物を用いて毒性を評価し、サブセット II の動物は 28 日間の休薬期間に割り付けて観察された影響の可逆性を評価し、サブセット III の動物を用いて交配及び受胎能を含む行動及び生殖能を評価した。サブセット IV の動物を用いて、生後 14 日に単回投与後の TK 評価（サブセット III の動物を用いて生後 63 日に反復投与後の TK 評価）を実施した。

表 2.6.6-57 幼若動物試験のサブセット・デザイン

Group	Subset	Animal Nos.	
		Males	Females
1	I	1-12	201-212
	II	13-18	213-218
	III	19-38	219-238
	IV	39-44	239-244
2	I	45-56	245-256
	II	NA	NA
	III	57-76	257-276
	IV	77-94	277-294
3	I	95-106	295-306
	II	NA	NA
	III	107-126	307-326
	IV	127-144	327-344
4	I	145-156	345-356
	II	157-162	357-362

Group	Subset	Animal Nos.	
		Males	Females
	III	163-182	363-382
	IV	183-200	383-400

NA: not applicable; Nos.: numbers.
Treatment: odevixibat

交差哺育した同腹児を 4 群に割り付け、各同腹児には同用量を投与した。幼若動物に 0（溶媒）、10、30 又は 100 mg/kg/日の odevixibat を 1 日 1 回強制経口投与した。対照群の動物には溶媒（精製水中 20% v/v PG）を投与した。投与容量は 5 mL/kg とした。被験物質は生後 14 日から少なくとも生後 63 日まで投与し、TK 評価動物については、生後 14 日に odevixibat を投与した。

各群内で、TK 測定（単回及び反復投与）、臨床観察、体重、摂餌量、長骨成長、性的発達、学習及び記憶、運動能、聴覚機能、交配及び生殖能評価、眼科学的検査、血液学的検査、凝固系検査、血液化学的検査、器官重量、骨密度、並びに肉眼的及び病理組織学的検査のために、サブセット動物を用いた。[TEA0004]試験（[2.6.4.2.3]）でバリデート済の LC-MS/MS 法を用いて血漿中濃度を測定した。

Odevixibat 投与に関連した死亡は見られなかった。生後 15 日からおよそ離乳時（生後 21 日）まで、100 mg/kg/日を投与したほとんどの動物で軟便が観察された。児の離乳後、それ以上の一般状態所見は認められなかった。その他のいずれの用量群でも影響は見られなかった。

成長（体重及び長骨長により評価）及び餌の摂取は odevixibat 投与によりほとんど影響を受けなかった。100 mg/kg/日の投与後最初の 4 日間にみられた体重増加抑制は消化器系に対する odevixibat の既知の影響に起因すると考えられた。生後 18 日から残りの試験期間を通じて、体重増加量は対照群と同程度であったことから、初期の影響は毒性学的に重要ではないと考えられた。その他の全ての用量で体重、体重増加量及び長骨長は odevixibat の影響を受けなかった。

行動発達に対する odevixibat の影響はなく、聴覚機能、自発運動、学習、記憶パラメーターは全て対照群と同程度であった。また、被験物質投与後にも眼への影響に対照群との差異は認められなかった。繁殖行動も odevixibat 投与群で影響を受けず、交配までに要した時間、受胎能、妊娠、精子パラメーターは全群で類似していた。血液学的及び血液生化学パラメーターは odevixibat 投与により影響を受けなかった。器官の絶対重量、相対重量、骨密度には投与に関連した変化は認められず、odevixibat に関連した肉眼的及び病理組織学的所見も認められなかった。

単回（生後 14 日、表 2.6.6-58）及び反復投与（生後 63 日、表 2.6.6-59）のいずれも C_{max} 及び AUC_{0-24} は投与量増加の割合に伴い増加したが、30 mg/kg/日では比例的増加が認められず、100 mg/kg/日では投与量増加の割合を下回って増加した。曝露量に性差は認められなかった。t_{max} は単回投与では 2～4 時間、反復投与では 1～6 時間であった。C_{max} 及び AUC_{0-24} は反復投与後よりも生後 14 日の単回投与後の方が顕著に高かった。これは、げっ歯類の幼若動物と成熟動物との間で薬物の作用に既知の差異があるためと考えられ、生後 14 日の消化器系の未成熟を反映していた。また、対照群の血漿サンプルからは odevixibat は検出されなかった。

表 2.6.6-58 幼若ラットに強制経口投与したときの生後 14 日における血漿中平均濃度及び TK パラメーター

Odevixibat Dose (mg/kg):		**10**	**10**	**30**	**30**	**100**	**100**
Time Point (h)	**Sex:**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
1		353	310	1150	1250	1120	1670
2		543	698	2610	1270	4210	5960
4		1040	628	1960	1100	2170	4150
6		728	354	1340	864	2000	2440
8		253	264	591	776	1480	3590
24		17.8	11.5	20.2	17.2	108	113
C_{max} (ng/mL)		1040	698	2610	1270	4210	5960
C_{max} (nmol/L)		1400	942	3520	1710	5680	8040
t_{max} (h)		4	2	2	2	2	2
$t_{1/2}$[a] (h)		3.6	3.6	3.0	3.1	4.3	3.8
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)		7120	5790	17100	14200	30000	57000
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)		7120	5790	17100	14200	30000	57000
$AUC_{0\text{-}24}$ (nmol·h/L)		9610	7810	23100	19200	40500	76900
AUC_{inf} (ng·h/mL)		7220	5850	17200	14300	30600	57600
Female vs. Male							
C_{max}		0.7		0.5		1.4	
$AUC_{0\text{-}24}$		0.8		0.8		1.9	
Dose-Proportionality Ratio[b]							
C_{max}		NA	NA	2.5	1.8	4.0	8.5
$AUC_{0\text{-}24}$		NA	NA	2.4	2.5	4.2	9.8

$AUC_{0\text{-}24}$: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; AUC_{inf}: area under the concentration-time curve from 0 to infinity; $AUC_{0\text{-last}}$: area under the concentration-time curve from 0 to last quantifiable time point; C_{max}: observed maximum concentration; h: hour; NA: not applicable; PND: postnatal day; $t_{1/2}$: terminal elimination half-life; t_{max}: time to maximum plasma concentration

a $t_{1/2}$ was calculated with the selected plasma concentrations and their corresponding time points (shown in gray).

b dose proportionality versus lowest dose (3.0:10.0)

Treatment: odevixibat (A4250)

PND 14 was the first day of odevixibat administration.

Source: adapted from study TEA0010, Toxicokinetic Report (Appendix 15, Table 1).

表 2.6.6-59 幼若ラットに強制経口投与したときの生後 63 日における血漿中平均濃度及び TK パラメーター

Odevixibat Dose (mg/kg):		10	10	30	30	100	100
Time Point (h)	**Sex:**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
1		10.5	8.30	19.0	20.9	62.2	21.7
2		10.8	4.26	21.1	36.9	51.4	25.1
4		3.34	10.8	21.0	13.0	21.6	18.8
6		7.62	4.59	15.9	15.4	24.0	26.0
8		2.48	4.76	9.25	9.81	10.8	20.7
24		0.215	1.68	2.41	2.02	2.12	4.72
C_{max} (ng/mL)		10.8	10.8	21.1	36.9	62.2	26.0
C_{max} (nmol/L)		14.6	14.6	28.5	49.8	84.0	35.1
t_{max} (h)		2	4	2	2	1	6
$t_{1/2}$[a] (h)		3.8	NR	6.7	6.5	5.8	7.4
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)		72.7	103	228	238	345	376
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)		72.7	103	228	238	345	376
$AUC_{0\text{-}24}$ (nmol·h/L)		98.1	139	308	321	466	507
AUC_{inf} (ng·h/mL)		73.9	NR	252	257	363	426
Female versus male							
C_{max}		1.0		1.7		0.4	
$AUC_{0\text{-}24}$		1.4		1.0		1.1	
Dose-proportionality ratio[b]							
C_{max}		NA	NA	2.0	3.4	5.8	2.4
$AUC_{0\text{-}24}$		NA	NA	3.1	2.3	4.8	3.7
R(0)[c] $AUC_{0\text{-}24}$		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

$AUC_{0\text{-}24}$: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; AUC_{inf}: area under the concentration-time curve from 0 to infinity; $AUC_{0\text{-last}}$: area under the concentration-time curve from 0 to last quantifiable time point; C_{max}: observed maximum concentration; h: hour; NA: not applicable; NR: data unreliable so not reported; R(0): accumulation ratio; $t_{1/2}$: terminal elimination half-life; t_{max}: time to maximum plasma concentration

a $t_{1/2}$ was calculated with the selected plasma concentrations and their corresponding time points (shown in gray).

b Dose proportionality versus lowest dose (3.0:10.0)

c R(0) calculated Day 63/Day 14

Treatment: odevixibat

Source: adapted from study TEA0010, Toxicokinetic Report (Appendix 15, Table 2)

Sprague-Dawley 幼若ラットに、odevixibat を 10、30 又は 100 mg/kg/日の用量で、生後 14 日から少なくとも生後 63 日まで 1 日 1 回強制経口投与した結果、忍容性は良好であり、毒性学的意義のある影響は認められず、幼若動物の発育にも悪影響はみられなかった。Odevixibat を投与した雌雄の幼若ラットにおける NOAEL はいずれも 100 mg/kg/日と考えられた。この投与量で、生後 63 日における $AUC_{0\text{-}24}$ の平均値は、雄及び雌でそれぞれ 345 及び 376 ng·h/mL（466 及び 507 nmol·h/L）、C_{max} はそれぞれ 62.2 及び 26.0 ng/mL（84.0 及び 35.1 nmol/L）であった。

2.6.6.7 局所刺激性試験

Odevixibat による単独の局所刺激性試験は実施していない。Odevixibat の局所（消化管）刺激性は、げっ歯類及び非げっ歯類における探索的及び主要な毒性試験で評価した。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 モル吸光係数（[N19-12720-20191220]）

Odevixibat の紫外可視分光法（UV-Vis）のスペクトルを記録した。ピーク最大値、吸光度及びモル吸光係数（MEC）は 204.5 及び 226.6 nm と算出され、肩の部分は 248.6、281.3 及び 337.8 nm で観測された（表 2.6.6-60）。したがって、odevixibat は自然光の範囲（290～700 nm、ICH S10 ガイドライン）で光を吸収し、この範囲内で MEC は 1000 L/mol/cm を超える。UV 可視光の吸収後に odevixibat が反応性種を生成するか否かは不明である。

表 2.6.6-60 Odevixibat のピーク最大値、吸光度及びモル吸光係数

Wavelength (nm)	Absorbance (AU)	MEC (L/mol/cm)
204.5	2.0351	3.741 E+04
226.6	1.2434	2.286 E+04
248.6	0.7674	1.411 E+04
281.3	1.0572	1.943 E+04
337.8	0.2745	5.046 E+03

AU: absorbance unit; E: exponent; MEC: molar extinction coefficient
Source: Adapted from Solvias Report N19-12720-20191220 (Table 3.1)
Treatment: odevixibat

2.6.6.8.2 光毒性

詳細は[2.6.7.16.1]、[20243334]試験を参照のこと。

本試験は、odevixibat を有色ラットに 1 日 1 回、3 日間連続強制経口投与し（雌 5 例/用量）、引き続き紫外線 B、紫外線 A 及びキセノンランプからの可視光を照射したときの有色ラットの眼及び皮膚への影響を評価した（表 2.6.6-61）。対照群動物（雌 5 例）には溶媒（逆浸透水中 20% PG）を投与した。投与容量は 10 mL/kg とした。

表 2.6.6-61 ラットにおける光毒性試験のデザイン

Group	Number of Female Rats	Descriptor	Dose Level (mg/kg)	Concentration (mg/mL)	Dose Volume (mL/kg)	UVA Dose, (J/cm^2)	Interval Between Dose and UVR Exposure[a] (hours ± minutes)
1	5	Control Article	0	0	10	10 ± 1	4 ± 10
2	5	Odevixibat	100	10	10	10 ± 1	4 ± 10
3	5		300	30	10	10 ± 1	4 ± 10
4	5		1000	100	10	10 ± 1	4 ± 10
5	5		1000	100	10	0	NA[b]

NA: not applicable; t_{max}: time to maximum plasma concentration; UVA: ultraviolet A; UVR: ultraviolet radiation
a Interval based on the t_{max} of the test article. The actual exposure time of the group was based on the average dosing time of the group.
b Sham exposure; rats were sedated and restrained but not exposed to UVR.
Treatment: odevixibat
Control: 20% propylene glycol in reverse osmosis water
Source: Study 20243334 (Text Table 1)

この GLP 適用試験における評価パラメーターは、生存率、一般状態観察、皮膚所見、体重、体重増加量、眼科学的検査及び眼の病理組織学的検査とした。対照群投与液に odevixibat は検出されなかった。Odevixibat の投与液はいずれも表示（目標）濃度の 7.8%以内であり、試験に使用するのに適切であった。[511889]試験（[2.6.4.2.3]）でバリデート済の LC-MS/MS 法により血漿中濃度を測定した。

Charles River Laboratories（CRL）の Long-Evans 雌ラットに、odevixibat を最大 1000 mg/kg/日の用量で反復経口投与し、その約 4 時間後に UVR/Sham UVR を単回照射した結果、非色素沈着及び色素沈着した皮膚に光毒性を示すエビデンスは認められなかった。眼の病理組織学的検査により、光毒性を示す所見は確認されなかった。したがって、有色ラットの皮膚及び眼に光毒性を示唆するエビデンスも認められなかった。

試験期間中、odevixibat に関連する死亡は認められなかった。対照群のラット 1 例は、3 日目の UVR 照射直後に死亡した。死亡の原因は、UVR/Sham UVR 照射に使用された麻酔と物理的拘束であった。

Odevixibat に関連した有害な一般状態所見は、いずれの用量でも認められなかった。3 日目に認められた動物の鎮静は UVR/Sham UVR 照射中の拘束に用いた麻酔に起因していた。

平均体重及び体重増加量は試験期間を通じて群間で同程度であった。UVR 照射の翌日（3～4 日目）に全群で認められた体重減少は試験デザイン上では問題なく、UVR 照射に必要な麻酔と拘束が関連している。

3 日目の UVR/sham UVR 照射の約 2 時間前、すなわち odevixibat の 3 回目投与（最終経口投与）の約 2 時間後に血漿サンプルを採取した。第 1 群の対照群の動物では、測定可能なレベルの odevixibat は認められなかった。投与動物の血漿中濃度から、UVR 照射時の odevixibat の存在が示された（表 2.6.6-62）。

表 2.6.6-62　Odevixibat をラットに投与したときの 3 日目の血漿中濃度

Odevixibat Dose Level (mg/kg/day)	**Plasma Concentration per Animal on Study Day 3 (2 hours postdose) in Rats (ng/mL)**				
0[a]	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
100	26.0	15.8	20.3	14.8	15.6
300	81.9	21.8	127	27.3	51.2
1000	40.7	131	52.2	48.7	101
1000[b]	46.3	51.9	27.4	24.5	42.2

LLOQ: lower limit of quantification (0.500 ng/mL); R.O.: reverse osmosis; UVR: ultraviolet radiation
a　20 % (v/v) Propylene glycol in R.O. deionized water/Suspension; administered at a dose volume of 10 mL/kg.
b　Sham exposure; rats were sedated and restrained but not exposed to UVR.
Values are shown to 3 significant digits.
Analytical range: 0.500 to 2500 ng/mL
Treatment: odevixibat
Source: adapted from Study 20243334, Bioanalytical Report (Tables 6 to10)

結論として、odevixibat を 1000 mg/kg/日までの用量で有色ラットに 3 日間経口投与し、その約 4 時間後に UVR を単回照射した結果、眼（病理組織学的検査で確認）及び皮膚に光毒性を示唆するエビデンスは認められなかった。

2.6.6.8.3 不純物に関する試験

詳細は[D&B ChemTox 30SEPT2020]を参照のこと。

Odevixibat の原薬製造プロセスに関連する不純物（AS0032、AS0038、AS0054、AS0055、AS0058、AS0077、AS0119 及び AS0130）の安全性確認は、ラットを用いた 26 週間及び幼若動物を用いた種々の期間の主要な毒性試験（それぞれ[TEA0001]試験及び[TEA0010]試験）、並びにイヌを用いた 13 週間及び 39 週間の毒性試験（それぞれ[TEA0002]試験及び[8348308]試験）を実施するために用いた原薬に関連する不純物の存在下で行われた。これらの試験では、odevixibat の不純物プロファイルに関連すると考えられる予期しない所見は認められなかった。さらに、構造に基づく変異原性評価を、確認された全ての odevixibat 原薬の不純物について実施した。これらの構造は、in silico tools Deductive Estimate of Risk from Existing Knowledge (DEREK)及び Leadscope を用いて評価した。確認された原薬の化学物質には構造上の警告はない（[TKT-2017-021, 2017]及び[TKT-2020-030, 2020]）。Odevixibat 原薬での不純物の規格は、[redacted]（[redacted]%）、[redacted]（[redacted]%）、[redacted]（[redacted]%）、[redacted]（[redacted]%）、[redacted]（[redacted]%）、[redacted]（[redacted]%）及び[redacted]（[redacted]%）である。

この評価及び現行の規格（[3.2.S.4.1]）を踏まえると、原薬の製造工程由来の odevixibat 不純物について、一般毒性及び遺伝毒性の懸念はないと考えられる。

2.6.6.9 考察及び結論

Odevixibat の毒性試験は、臨床での投与経路（経口）及び投与スケジュール（1 日 1 回）を採用した。1 日 1 回の投与方法で唯一の例外となる GLP 適用のラット 1 箇月間投与試験（[0664AR]）は、推奨される最大投与量と投与容量に従い、1 日 2 回投与で実施した（6 時間間隔投与）。マウス（[0153LM]）及びラット（[0662LR]）における単回投与試験では、odevixibat の最大耐量は、最高用量である 2000 mg/kg 超であり、病理学的所見は認められなかった。マウスにおける主な臨床徴候は下痢及び一過性の体重減少であった。ラットでは臨床徴候は見られなかった。

Odevixibat は反復投与試験において僅かな死亡と瀕死状態が見られた。死亡と瀕死状態は、52 日間投与後（[TEA0013]試験における 300 mg/kg/日）に雄マウスでのみ認められたが、13 週間（雌マウス）、26 週間（ラット）、39 週間（イヌ）及び 7 日間（マーモセット）までは認められなかった。身体状態の低下はしばしば死亡に先行し、活動性低下、体表面の冷え、立毛、若しくは呼吸の遅滞又は努力呼吸が観察された。腹部膨満に関連する組織学的変化は認められなかった。死亡の原因は特定されなかった。早期に死亡した対照群の雌 1 例は、同様の症状（四肢蒼白、活動性低下、呼吸促拍、歩行異常）を示した。Odevixibat に起因する死亡は、マウス（雌のみ）、ラット、イヌ及びマーモセットでは認められなかった。

げっ歯類（マウス及びラット）及び非げっ歯類（イヌ及びマーモセット）を用いた反復投与試験において、odevixibat 投与は概して忍容性が良好であり、生涯にわたる所見（周期的な下痢、嘔吐、流涎、体重又は体重増加量若しくは摂餌量の減少）及び軽微な臨床病理学的変化（血漿タンパク質、アルブミン、総コレステロール若しくはリポタンパク質の減少、網状赤血球数若しくは赤血球量の減少）が認められた。主に LDL 及び総コレステロールの低下は、odevixibat の薬理

活性と一致していた。

種々の毒性試験において、試験施設では対照群の動物に背景データ以外の影響が認められた。これらの変化は、溶媒、精製水中 20% v/v PG の影響に起因することが多かった。多種の毒性試験において、経口投与した PG 製剤は同一濃度以上で、全般的に良好な忍容性を示した（Gad 2019）。さらに、複数の動物種を対象とした一般毒性試験（マウス［100 mg/mL］、ラット［200 mg/mL］、イヌ［200 mg/mL］、カニクイザル［200 mg/mL］に、約 90 日間の PG 強制経口投与）の忍容性から、1000 mg/kg までの PG を含む経口投与製剤は、評価した標準的な非臨床安全性パラメーターに影響を及ぼさないことが確認された（Thackaberry 2010）。軽微な血液学的変化以外では、観察された毒性に対する PG（溶媒）の寄与は僅かであると考えられた。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験における PG の影響は後述する。

Odevixibat を用いた非臨床試験における薬物に関連する毒性の標的器官は、消化管（マウス、ラット及びイヌ）、胆嚢（マウス）、耳下腺腺房細胞（ラットのみ）、腎臓（ラット）、心血管系（ウサギの胚・胎児発生）及び肝臓（成熟及び幼若ラット）であった。Odevixibat を 7 日間投与したときのマーモセットに病理所見は認められなかった（[0011DT]）。Odevixibat 投与後の IBAT 発現様式（回腸末端、腎尿細管細胞、胆管細胞、胆嚢）と毒性の標的器官にオーバーラップが見られ、消化管が主要な標的であった（Shneider 2001; Dawson 2011）。マウスにおける 13 週間投与試験（[TEA0013]）では、消化管の拡張に組織学的な相関は認められなかった。Odevixibat 投与に起因する病理組織学的所見として、ラットに 1 箇月間投与したときの盲腸及び結腸の可逆的な粘膜肥厚（200 及び 2000 mg/kg/日）が認められた（[0664AR]）。イヌにおける用量設定/7 日間忍容性試験（[8220870]）（1000 mg/kg/日までの用量）では、8 及び 53 日目（回復性試験）の剖検において、胸腺の肥厚に加えて盲腸若しくは十二指腸の変色が観察された。幼若ラットを用いた用量設定試験（[TEA0009]）において、odevixibat を 300 mg/kg/日の用量で投与したとき（生後 14 日～生後 29 日/30 日）、軽微ないし軽度な限局性肝毒性（肝細胞壊死／アポトーシス）が認められた。Odevixibat を妊娠 6～19 日に投与した妊娠ウサギ 3 例での肉眼所見は、肝臓の斑状／淡色化のみであり、妊娠 24 日に瀕死状態が観察された（[AB21158]）。Odevixibat はヒト IBAT の非常に強力な阻害剤であり、腎 HEK293 細胞に存在する同種のヒト肝細胞基底膜上のナトリウム依存性胆汁酸トランスポーターに対する見かけ上の親和性は約 700 倍低く、システム A 中性アミノ酸トランスポーターに対する見かけ上の親和性は 2000 倍を超えて低かった（[2.6.2.2.1]、[25881]）。Odevixibat 投与後の幼若ラットにおける肝毒性が増加した原因は知られていない。腎臓又は肝臓の IBAT ではなく、消化管の IBAT に対する odevixibat の選択性に基づき、非臨床試験での動物種を通じた肝臓又は腎臓毒性の相対的欠如と相まって、odevixibat の臨床での曝露後の肝臓又は腎臓毒性の可能性は低いと考えられた。

1 箇月間投与試験（[0664AR]）において 2000 mg/kg/日の用量で投与した雌ラットの大部分で、耳下腺における軽度びまん性好塩基性腺房細胞が観察された。耳下腺の変化は唾液分泌の増加とは必ずしも相関しなかった。生殖発生毒性試験では、全ての用量（10、30、100 mg/kg/日）で、胎児ウサギに心血管系への影響が報告された（[AB21159]、詳細は後述）。IBAT 又は odevixibat と耳下腺又は心血管系への影響との関係は不明である。

ラットでは、網状赤血球及び赤血球系細胞の軽微な減少、大腿骨及び胸骨骨髄の減少（1 箇月間投与試験[0664AR]、2000 mg/kg）、イヌでは、網状赤血球の減少（7 日間投与試験[8220870]、

最高用量 1000 mg/kg/日）が認められたことから、標的器官として骨髄が観察された。ラットにおける in vivo 小核試験では、限界用量である 2000 mg/kg/日で骨髄毒性は認められなかった。しかし、骨髄の変化と赤血球系細胞若しくは血漿網状赤血球の相関的な減少は、全動物種を対象としたより長期の試験では観察されなかった。主要な odevixibat 投与試験では PG が媒体であった。マウスの母動物への高用量の PG 投与により続発する摂水量の増加が報告されており（Driscoll 1993）、PG 投与が生理学的反応の一部に寄与している可能性がある。ラットの 1 箇月間投与試験（[0664AR]）における 2000 mg/kg/日の用量で摂水量の増加が認められ、同時に赤血球パラメーター、総タンパク質及びアルブミンの有意な減少が認められたが、毒性学的意義は乏しかった。しかし、動物種を通じて PG の溶血性は確立されており、造血系はラット及びイヌにおける PG 毒性の標的器官として認識されている（Committee for Human Medicinal Products (CHMP) 2017）。このため、網状赤血球、赤血球量及び骨髄に認められた軽微な変化は、PG 溶媒に起因する可能性が高く、odevixibat に起因するものではないと考えられた。

非臨床試験では、odevixibat 投与に関連する遺伝毒性及び発がんリスクは示されなかった。GLP 適用下の in vitro 細菌を用いた復帰突然変異試験（[0332BV]）、in vitro 哺乳類細胞系のマウスリンフォーマ細胞 tk 試験（[0331MV]）及び in vivo 哺乳動物系のラット小核試験（[TEA0008]）の結果から、遺伝毒性リスクはないことが示された。同様に、マウスのがん原性試験（[TEA0016]及びラットのがん原性試験（[TEA0015]）においても、発がん性は認められなかった。

Odevixibat 製造工程の規格に関して、品質に関するスクリーニングが実施されており、要求される許容基準（2.6.6.8.3）を満たしている。ICH Q3A(R2)ガイドラインに基づき、in silico により不純物の変異原性がないことを確認し、ラット（成熟及び幼若）及びイヌ（成熟）における反復投与毒性試験で示された適切な適用範囲（動物とヒトの用量）に基づき、0.15%の安全性確認に必要な閾値に抵触する odevixibat 原薬の不純物は、[redacted]（[redacted]%）、[redacted]（[redacted]%）、[redacted]（[redacted]%）、[redacted]（[redacted]%）、[redacted]（[redacted]%）、[redacted]（[redacted]%）、[redacted]（[redacted]%）及び[redacted]（[redacted]%）であった。

Odevixibat は、ラット（成熟及び幼若動物）では概して生殖・発生毒性を示さなかったが、胎児ウサギでは心血管系の奇形が認められた。生殖発生毒性について、推定された NOAEL はラットでは 1000 mg/kg/日（受胎能及び初期胚発生に関連[AB21162]、並びに胚・胎児発生に関連[AB21161])、ウサギでは慎重に 10 mg/kg/日（母動物に関連[AB21159]）であった。全ての投与群（10～100 mg/kg/日）で、心血管系への影響が用量依存性を示さなかったため、ウサギの胚・胎児発生に対する NOAEL は推定されなかった。母動物(F_0)毒性及び出生後の発生並びにその後の F_1 出生児の生殖能に対する NOAEL は 1000 mg/kg であることがラットで示された（[AB22204]）。Odevixibat を幼若ラットに経口投与したときの発生毒性に対する NOAEL は、検討した最高用量である 100 mg/kg/日と推定された（[TEA0010]）。したがって、odevixibat は 1000 mg/kg/日以下の用量でラットの発生及び生殖への影響を及ぼさず、100 mg/kg/日以下の用量で幼若ラットに影響は見られなかった。この NOAEL における AUC は 799.0 ng·h/mL であり、ヒト最大推奨用量（MRHD）である 0.12 mg/kg/日における小児患者を含む母集団 PK 解析（ALBI-PMX-ODEVIXIBAT-3423_PPK、第 8.2 項、表 8）での AUC（13.2 ng·h/mL）と比較し、総量で 61 倍（遊離体で 41 倍）の安全域が得られた（表 2.6.6-63)。この用量では、妊娠 20 日に胎児検査

で骨化遅延の僅かな増加が認められた。記載されているような骨化遅延は、発達の継続と共に消失し、毒性学的な影響は見られなかった。

表 2.6.6-63 ラット胚・胎児発生に関する試験における NOAEL での安全域

Species	Dose	AUC[a]	AUC	C_{max}	C_{max}
		Total and Free (ng·h/mL)	Therapeutic margin[b]	Total and Free (ng/ml)	Therapeutic margin[b]
Human	0.12 mg/kg/day[c] MRHD	13.2 [total]	NA	1.13 [total]	NA
		0.079 [free]		0.007 [free]	
Rat GD 17	1000 mg/kg NOAEL	799.0 [total]	61 [total]	77.00 [total]	68 [total]
		3.2 [free]	41 [free]	0.31 [free]	44 [free]

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

a Female only. Males not available.

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

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

Foetal blood was not sampled.

Source: DART Expert Report JUN2021 (Table 3)

心血管系の奇形は、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（[AB21159]）の全投与群で認められた。全投与群にわたり、6 リッターの胎児 7 例（各用量群で 2 リッター）が認められ、心臓及び大血管の様々な奇形（用量とは無関係）が認められた。NZW ウサギでは、心室中隔欠損や大動脈弓の異常などの自然発生的な奇形は稀ではない（Palmer 1977; Crary 1980; Morita 1987）。心臓の「5 室心」として認められた奇形を除き、観察された他の心血管系の奇形は、NZW ウサギで観察された一般的に報告されている自然発生的な心血管系変化の背景データに組み込まれている。2011～2019 年には、CRL-Horsham（Charles River Reproductive Toxicology Historical Control Data in Rabbits 2019）で 7843 例の Crl:KBL (NZW) BR ウサギ胎児において、0.4%の心室中隔欠損、0.2%の肺動脈狭窄、及び 0.2%の大動脈／大動脈弓の拡張の発生率が報告された。ウサギ胎児 2 例、10 mg/kg 群 1 例及び 100 mg/kg 群 1 例に右室憩室が認められた。この奇形は、報告書では「5 室心」として報告されている。「5 室心」（コルトリアトリウムとも呼ばれる）は、臨床的に用いられる用語であり、発生中の分断異常による付加的な心房室の存在を記述するのに用いられる。本試験での個々の奇形の記載を再検討した結果、観察された所見は心房の分断異常ではなく、心室欠損であることが確認された。Charles River-Lyon 2008 を検索したところ、同様な嚢状心室と記載のある 2 例の異常が明らかになったことから、これらの奇形はウサギで自然発生的に起き得ることが示唆された（[DART Expert Report [redacted]20[redacted]]）。

Odevixibat 投与と心血管系への影響の発現率との関連は否定できないが、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験のいくつかの側面から決定的な結論を下すことは困難である（[DART Expert Report [redacted]20[redacted]]）。全体として、ウサギの試験での奇形は odevixibat 投与との関連を示さず、心血管奇形の発生に用量反応性が認められなかった。さらに、10 mg/kg/日群の胎児 1 例で

認められた「5 室心」の奇形は単独の事象ではなく、1 例の胎児に認められた多くの重度の奇形の 1 つであった。Charles River-Lyon 2008 では、この一般的な種類の奇形の自然発生が記録されている。母動物の摂餌量、体重増加量及び胎児体重の対照群のパラメーターは、CRL-Lyon の背景対照データから除かれていた。さらに、本試験の対照群では奇形を有する同腹児が 10/21 リッターも認められた。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、odevixibat の全身曝露量は低く、使用されたまばらなサンプリング法に基づくと、個々の曝露量に大きなばらつきが認められた。したがって、母動物に対する NOAEL は慎重に判断して 10 mg/kg/日の低用量であったが、胚・胎児毒性の NOAEL は推定されなかった（10 mg/kg/日未満）。妊娠 19 日における母動物の NOAEL における安全域は、MRHD に対して C_{max} が総量で 0.36 倍（遊離体で 1.1 倍）、AUC が総量で 0.48 倍（遊離体で 1.6 倍）であった（表 2.6.6-64）。ラット及びウサギの胚・胎児試験（[DART Expert Report [redacted]20[redacted]]）の評価に基づき、ヒトにおける odevixibat の催奇形性リスクは低いというのが、生殖発生毒性（DART）の報告書作成者の意見である。しかし、ウサギにおける胚・胎児の NOAEL が推定されていないこと、及び曝露量にばらつきがあることの現状を踏まえると、odevixibat 投与と心血管系異常の発生率との関連性を排除することはできない。

表 2.6.6-64　ウサギ胚・胎児発生に関する試験における NOAEL での安全域

Species	Dose	AUC		C_{max}	
		Total and Free (ng·h/mL)	Therapeutic margin[a]	Total and Free (ng/ml)	Therapeutic margin[a]
Human	0.12 mg/kg/day[b] MRHD	13.2 [total]	NA	1.13 [total]	NA
		0.079 [free]		0.007 [free]	
Rabbit GD 19	10 mg/kg maternal NOAEL	6.280 [total]	0.476 [total]	0.405 [total]	0.358 [total]
		0.126 [free]	1.59 [free]	0.008 [free]	1.14 [free]

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

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

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

Foetal blood was not sampled.

Source: DART Expert Report JUN2021 (Table 4)

幼若動物を用いた毒性試験がラットで実施された。幼若ラットにおける odevixibat の毒性について、初期探索試験（[TEA0009]）で検討した。生後 14 日から生後 29/30 日まで odevixibat を 0、10、100 及び 300 mg/kg/日の用量で毎日強制経口投与した。その後に実施した主要な試験（[TEA0010]）では、odevixibat を生後 14 日（離乳前）から生後 63 日（成熟）まで 0、10、30 及び 100 mg/kg/日の用量で投与し、その後 1 箇月間の回復期間を設けた。いずれの試験においても、odevixibat の単回投与後（生後 14 日目）の血漿中曝露量は離乳後よりも高かった。これは、げっ歯類の幼若動物と成熟動物との間で薬物動態に既知の差があることに起因しており、生後 14 日の消化器系の未熟性を反映している可能性が高い。幼若ラット（生後 14～29/30 日）に投与した場合、300 mg/kg/日を投与した動物で用量制限毒性（肝細胞壊死／アポトーシス）が確認

された。幼若動物の探索的試験では回復期間がなかったため、この病変が可逆的であったかどうかは不明である。しかし、その後に実施した主要な試験では、100 mg/kg/日以下の用量（生後 14 日～生後 63 日）で幼若動物の発生に対する明らかな影響は認められなかった。両試験の NOAEL は 100 mg/kg/日であった。主要な試験において 100 mg/kg/日の用量で生後 14 日（投与初日）に単回投与したとき、NOAEL での安全域は、MRHD に対して C_{max} が総量で最低 3730 倍（遊離体で 2400 倍)、AUC が総量で最低 2270 倍（遊離体で 1520 倍）であった。63 日目（投与最終日）の NOAEL における安全域は、MRHD に対して C_{max} が総量で最低 23 倍（遊離体で 14 倍）であり、AUC が総量で最低 26 倍（遊離体で 18 倍）であった（表 2.6.6-65)。

表 2.6.6-65 幼若ラットを用いた毒性試験における NOAEL での安全域

Species	Dose	AUC (ng·h/mL)				C_{max} (ng/mL)			
		Total and Free		Therapeutic Margin[a]		Total and Free		Therapeutic Margin[a]	
Human	0.12 mg/kg/day[b] MRHD	13.2 [total] 0.079 [free]		NA		1.13 [total] 0.007 [free]		NA	
Rat (Juvenile)	100 mg/kg NOAEL	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
PND 14		30000 [total]	57000 [total]	2270 [total]	4320 [total]	4210 [total]	5960 [total]	3730 [total]	5270 [total]
		120 [free]	228 [free]	1520 [free]	2890 [free]	16.8 [free]	23.8 [free]	2400 [free]	3400 [free]
PND 63		345.00 [total]	376.00 [total]	26.1 [total]	28.5 [total]	62.0 [total]	26.0 [total]	54.9 [total]	23.0 [total]
		1.38 [free]	1.50 [free]	17.5 [free]	19.0 [free]	0.25 [free]	0.10 [free]	35.7 [free]	14.3 [free]

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

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

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

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

Odevixibat の TK は、非臨床安全性試験の中で評価した。経口投与後、odevixibat は、評価した全ての動物種（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、マーモセット）において、速やかに吸収された（t_{max} は一般的には 1～4 時間、妊娠及び幼若ラットでは 1～8 時間)。一般に、毒性試験におけるマウス、ラット及びイヌの曝露量（AUC 及び C_{max}）は投与量増加の割合にほぼ比例又は下回って増加し、反復投与（蓄積量が 3 倍以下）と一致して推移したことから、クリアランスの経時的な変化はほとんどないことが示された。一般に、妊娠ラット及びウサギは、非妊娠動物と同様の TK プロファイルを示した。出生前及び出生後の発生に関する試験（GLP 非適用試験[AB22203]及び GLP 適用試験[AB22204]）において、授乳 4 日のラット母動物に odevixibat を経口投与した 1 時間後において、出生児の生後 4 日での薬物曝露量は母動物の血漿中濃度と比較して大きく変動し（3%～52%)、おおむね投与量に比例しなかった。

数例の対照群動物の血漿中に odevixibat が散発的に検出されたことから、これらの動物への偶発的な薬物投与が懸念された。これらの血漿中 odevixibat 濃度の測定結果は、散発的ではあるが、いくつかの試験、全ての動物種及び大部分の試験施設で認められている。いずれの場合も対照群の血漿中 odevixibat の存在は誤投与又は分析上のアーチファクトによるものではないことが確認された。イヌ 39 週間試験（[8348308]）では、血漿中 odevixibat 濃度が再分析され、キャリーオーバー、抽出、試料分析／処理の際のコンタミネーション及び投与過誤によるものでないことが確認された。さらに、分析単位内のマトリックスを用いたブランクサンプルにキャリーオーバーは確認されなかった。その他のサンプル（対照群及び投与群）はすべて判定基準に適合した。処理動物の血漿中薬物の予測可能な動態とは異なり、対照血漿サンプル中における薬物の検出は試験間で散発的であった。さらに、一部の対照血漿中の薬物の検出は、同試験の薬物投与動物の血漿中で測定されたものを上回った。新生児の対照サンプルにおける odevixibat の存在（[AB22204]試験）と対照の母動物の薬物濃度との間に関連性は認められなかった。対照サンプル中に薬物が存在する原因は特定されなかったが、誤投与が複数の試験、大部分の試験施設、及び全ての動物種で起こる可能性は無視できる。このため、実施された毒性試験の妥当性は問題ないと判断された。全試験施設での血漿中 odevixibat 濃度測定は同一の LC-MS/MS 法を用いた。Odevixibat の高分子量（740.9 g/mol）及び非特異的結合の特性（[2.6.4.4.2]、[XS-1439]試験）を考慮すると、対照動物での血漿サンプル中のコンタミネーションは採血後であると推定され、対照群への odevixibat の偶発的な投与を示すものではないと考えられた（[2.6.4.2.7]）。血漿中の薬物濃度は非臨床における odevixibat の安全性及び有効性の特徴づけに重要ではないと考えられた。さらに、対照群動物の区分け及び採血、血漿調製、分注時の検体の取扱いに関するプロトコールに基づいて制限することに関して十分な注意を払ったところ、クロスコンタミネーションは確認されなかった（ラット 5 日間投与試験[0804KR]及び光毒性試験[20243334]）。

PG は、毒性試験によく用いられる媒体であり、生殖発生毒性試験における影響の可能性について特に研究されている。ウサギの胚・胎児発生に関する試験（[AB21159]）において、同時対照群の所見（摂餌量、体重増加量及び胎児体重）は背景データの範囲を外れていた。試験報告書では、これらの影響は溶媒、すなわち 20% PG と関連していることが示唆された。Enright 2010 は、PG をラットの生殖能又はラット／ウサギの発生毒性試験で使用した場合、生殖／発生毒性を引き起こさないことを報告している。同様に、Gad 2019 は、PG（w/w 60/40：精製水/PG）をラット（5 ml/kg/日）への経口投与による胚・胎児毒性試験で用いた場合、母体／発生毒性は認められないと報告している。Committee for Human Medicinal Products (CHMP) 2017 では、マウス、ラット及びウサギを用いた複数の経口投与による生殖発生毒性試験（出生前、周産期及び多世代など）の総括解析が公表され、PG に起因する生殖発生毒性は認められなかった。同様に、生殖発生毒性試験では、試験した最高用量（10 g/kg/日）まで、投与に関連した有害な影響は認められなかった（Committee for Human Medicinal Products (CHMP) 2017）。PG を溶媒とした広範な使用経験から、今回の胚・胎児毒性試験で用いたウサギの PG 溶媒が、対照群の摂餌量、体重及び胎児体重にみられた変化の原因であった可能性は低いと考えられる。背景データとの対照群の相違の理由は不明である。

Odevixibat の薬理学的作用部位及び作用機序から予測されるように、消化管が主要な標的器官であることが確認され、odevixibat の経口投与後に HDL、LDL 及び総コレステロールの低下が認

められた。13 週間投与試験では 300 mg/kg/日を投与した雄マウスで 52 日目から死亡が認められ、150 mg/kg/日を投与した妊娠ウサギでも死亡が見られた。したがって、odevixibat は成熟ラットでは 1000 mg/kg/日以下で、幼若ラットでは 100 mg/kg/日以下で、生殖及び発生への影響は認められなかった。妊娠ウサギにおける母動物に対する NOAEL は慎重に推定して 10 mg/kg/日であった。しかし、胎児ウサギにおける心血管奇形の用量依存的でない発生率は、胚・胎児に対する NOAEL の推定を妨げた。結論として、odevixibat の経口投与は、ウサギを除く全ての非臨床動物種（マウス、ラット、イヌ、マーモセット）で忍容性が良好であった。

2.6.6.10　追加表

表 2.6.6-66　マウスに経口投与したときの 1 日目の平均血漿中濃度（ng/mL）及び TK

Time Point (h)	Odevixibat Dose (mg/kg):	100		300		750		1500	
	Sex:	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
All	N	3	3	3	3	3	3	3	3
1	Mean	134	170	319	341	172	114	195	200
	StDev	80.3	20.4	200	49.9	121	19.4	40.2	52.5
2	Mean	169	175	323	413	150	224	208	206
	StDev	58.6	79.2	54.5	207	32.1	80.0	35.9	4.73
4	Mean	164	234	291	427	259	200	260	658
	StDev	51.2	55.8	77.2	87.3	107	32.7	85.0	427
6	Mean	91.1	213	181	225	133	155	166	337
	StDev	7.22	109	31.3	26.9	61.4	31.4	48.6	89.7
8	Mean	67.9	99.1	174	262	135	111	141	131
	StDev	15.9	27.2	55.6	50.8	28.4	42.9	101	51.4
24	Mean	14.8	4.68	6.78	27.2	44.5	17.1	21.6	33.1
	StDev	5.82	3.05	2.14	20.3	61.4	21.9	15.2	27.4

(Continued on next page)

Time Point (h)	Odevixibat Dose (mg/kg):	100		300		750		1500	
	Sex:	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Parameter (Units)									
C_{max} (ng/mL)	Mean	169	234	323	427	259	224	260	658
	StDev	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
C_{max} (nmol/L)	Mean	228	316	436	576	350	302	351	888
t_{max} (h)	Range	2.0-2.0	4.0-4.0	2.0-2.0	4.0-4.0	4.0-4.0	2.0-2.0	4.0-4.0	4.0-4.0
$t_{1/2}$ (h)[a]	Mean	7.0	3.4	3.7	5.5	UD	5.7	6.0	6.2
	StDev	NC	NC	NC	NC	UD	NC	NC	NC
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	Mean	1630	2260	3370	4840	2750	2290	2800	3940
	StDev	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	Mean	1630	2260	3370	4840	2750	2290	2800	3940
	StDev	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
$AUC_{0\text{-}24}$ (nmol·h/L)	Mean	2200	3050	4550	6530	3710	3090	3780	5320
AUC_{inf} (ng·h/mL)	Mean	1780	2280	3410	5050	UD	2430	2990	4240
	StDev	NC	NC	NC	NC	UD	NC	NC	NC
Calculated Parameters: Female vs. Male									
C_{max}		1.4		1.3		0.9		2.5	
$AUC_{0\text{-}24}$		1.4		1.4		0.8		1.4	
Dose Proportionality Ratio[b]									
C_{max}		NA	NA	1.9	1.8	1.5	1.0	1.5	2.8
$AUC_{0\text{-}24}$		NA	NA	2.1	2.1	1.7	1.0	1.7	1.7

$AUC_{0\text{-}24}$: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; AUC_{inf}: area under the concentration-time curve from 0 to infinity; $AUC_{0\text{-}last}$: area under the concentration-time curve from 0 to last quantifiable time point; C_{max}: observed maximum concentration; h: hour; NA: not applicable; NC: no result calculable; $t_{1/2}$: terminal elimination half-life; t_{max}: time to maximum plasma concentration; UD: data unreliable so not reported;

a $t_{1/2}$ is calculated from the concentrations shown in gray.

b Dose proportionality versus lowest dose (3.0:7.5:15.0)

Treatment: odevixibat

Source: Study TEA0012, see Appendix 7 toxicokinetic report (Table 1)

表 2.6.6-67　マウスに経口投与したときの 14 日目の平均血漿中濃度（ng/mL）及び TK

Time Point (h)	Odevixibat Dose (mg/kg):	100		300		750		1500	
	Sex:	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
All	N	3	3	3	3	3	3	3	3
1	Mean	160	122	299	320	156	177	998	127
	StdDev	70.2	60.5	172	NC	77.4	82.8	1410	46.3
2	Mean	133	87.9	270	261	129	556	116	172
	StdDev	83.5	27.8	133	60.0	46.3	758	40.4	30.5
4	Mean	143	91.6	268	337	96.9	489	118	187
	StdDev	10.0	7.31	68.6	NC	18.5	702	22.0	61.8
6	Mean	47.1	61.3	169	153	137	502	80.1	168
	StdDev	18.9	8.22	77.3	NC	68.4	761	27.7	60.3
8	Mean	42.6	76.4	117	164	82.4	487	61.7	166
	StdDev	31.7	14.2	88.6	47.6	22.6	713	16.4	16.8
24	Mean	0.539	1.95	3.42	33.4	36.7	99.6	671	18.3
	StdDev	0.482	0.585	0.945	NC	47.1	162	1150	6.28
Parameter (Units)									
C_{max} (ng/mL)	Mean	160	122	299	337	156	556	998	187
	StdDev	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
C_{max} (nmol/L)	Mean	216	165	404	455	211	750	1350	252
t_{max} (h)	Range	1.0-1.0	1.0-1.0	1.0-1.0	4.0-4.0	1.0-1.0	2.0-2.0	1.0-1.0	4.0-4.0
$t_{1/2}$ (h)[a]	Mean	2.7	3.5	3.2	7.7	UD	7.4	NC	5.4
	StdDev	NC	NC	NC	NC	UD	NC	NC	NC
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	Mean	1130	1260	2660	3450	1870	8220	7520	2750
	StdDev	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	Mean	1130	1260	2660	3450	1870	8220	7520	2750
	StdDev	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
$AUC_{0\text{-}24}$ (nmol·h/L)	Mean	1520	1700	3590	4660	2520	11100	10200	3710
AUC_{inf} (ng·h/mL)	Mean	1130	1270	2680	3820	UD	9290	NC	2890
	StdDev	NC	NC	NC	NC	UD	NC	NC	NC

(Continued on next page)

Odevixibat Dose (mg/kg):	100		300		750		1500	
Sex:	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Calculated Parameters: Female vs. Male								
C_{max}	0.8		1.1		3.6		0.2	
AUC_{0-24}	1.1		1.3		4.4		0.4	
Dose Proportionality Ratio[b]								
C_{max}			1.9	2.8	1.0	4.6	6.3	1.5
AUC_{0-24}			2.4	2.7	1.7	6.5	6.7	2.2
R(0)[c] AUC_{0-24}	0.7	0.6	0.8	0.7	0.7	3.6	2.7	0.7

AUC_{0-24}: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; AUC_{inf}: area under the concentration-time curve from 0 to infinity; AUC_{0-last}: area under the concentration-time curve from 0 to last quantifiable time point; C_{max}: observed maximum concentration; h: hour; N: number; NC: result not calculable; $t_{1/2}$: terminal elimination half-life; t_{max}: time to maximum plasma concentration; UD: data unreliable so not reported

a $t_{1/2}$ is calculated from the concentrations shown in gray.

b Dose proportionality versus lowest dose (3.0:7.5:15.0)

c R(0) calculated Day 14/Day 1

Treatment: odevixibat

Source: Study TEA0012, see Appendix 7 toxicokinetic report (Table 2)

表 2.6.6-68　経口投与後の雌雄ラットにおける C_{max} 及び AUC_{0-24} の概要（[0664AR]）

Parameter	Sex/ Dose Frac-tion	Odevixibat											
		27 (2 × 13.5) µmol/kg/day				270 (2 × 135) µmol/kg/day				2700 (2 × 1350) µmol/kg/day			
		20 mg/kg/day				200 mg/kg/day				2000 mg/kg/day			
		(Groups 2 and 7)				(Groups 3 and 8)				(Groups 4 and 6)			
		Day 1		Day 28		Day 1		Day 28		Day 1		Day 28	
t_{max} (Hours after first dose fraction)	Male (F1)	1		1		1		1		3		1	
	(F2)	7		12		9		9		9		7	
	Female (F1)	1		1		3		1		1		1	
	(F2)	7		9		7		7		9		9	
C_{max}	Unit	**nmol/L**	**ng/mL**	**nmol/L**	**ng/mL**	**nmol/L**	**ng/mL**	**nmol/L**	**ng/mL**	**nmol/L**	**ng/mL**	**nmol/L**	**ng/mL**
	Male (F1)	22.2	16.4	20.1	14.9	144	107	111	82.2	537	398	1210	896
	(F2)	91.6	67.9	43.1	31.9	124	91.9	64.2	47.6	1220	904	2750	2040
	Female (F1)	19.6	14.5	22.5	16.7	76.0	56.3	58.1	43.0	284	210	983	728
	(F2)	25.3	18.7	28.0	20.7	120	88.9	89.7	66.5	805	596	569	422
AUC_{0-24}	Unit	**nmol·h/L**	**ng·h/mL**	**nmol·h/L**	**ng·h/mL**	**nmol·h/L**	**ng·h/mL**	**nmol·h/L**	**ng·h/mL**	**nmol·h/L**	**ng·h/mL**	**nmol·h/L**	**ng·h/mL**
	Male	311[a]	230[a]	206[b]	153[b]	1140[a]	845[a]	825	611	7950	5890	14300	10600
	Female	215[a]	159[a]	203[a]	150[a]	1090	808	811	601	8830	6540	10600	7850

AUC_{0-24}: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; C_{max}: observed maximum concentration; F1: first dose fraction; F2: second dose fraction; h: hour; t_{max}: time to maximum plasma concentration

a　AUC_{0-18}: area under concentration-time curve from time 0 to 18 hours (AUC_{0-24} values could not be calculated).

b　AUC_{0-12}: area under concentration-time curve from time 0 to 12 hours (AUC_{0-24} values could not be calculated).

Treatment: odevixibat

Source: adapted from Study 0664AR, Toxicokinetics Report (Appendix E, Table 5)

表 2.6.6-69　投与 1 及び 14 日目のイヌ血漿中 TK パラメーターの平均値（[8220869]）

Day	Group	Odev-ixibat Dose (mg/kg/day)	Sex	Para-meters	C_{max}		DN C_{max}		t_{max}	AUC_{0-4}		AUC_{0-24}		DN AUC_{0-24}	
					(nmol/L)	(ng/mL)	(nmol)/(mg/kg/day)	(ng/mL)/(mg/kg/day)	(h)	(nmol·h)	(ng·h/mL)	(nmol·h)	(ng·h/mL)	(nmol·h)/(mg/kg/day)	(ng·h/mL)/(mg/kg/day)
1	2	30	M	Mean	4.38	3.25	0.146	0.108	1.67	13.0	9.63	14.3	10.6	0.477	0.353
				StdDev	1.01	0.748	0.034	0.025	0.58	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				N	3	3	3	3	3	1	1	1	1	1	1
			F	Mean	4.40	3.26	0.147	0.109	1.50	26.7	19.8	27.6	20.4	0.919	0.681
				StdDev	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	3	300	M	Mean	20.3	15.0	0.0677	0.0502	1.67	146	108	146	108	0.486	0.360
				StdDev	13.3	9.85	0.0443	0.0328	0.58	36.0	26.7	36.0	26.7	0.121	0.090
				N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
			F	Mean	32.5	24.1	0.108	0.0800	1.00	130	96.3	130	96.3	0.432	0.320
				StdDev	11.2	8.30	0.037	0.027	0	9.00	6.67	9.00	6.67	0.028	0.021
				N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

(Continued on next page)

Day	Group	Odev-ixibat Dose (mg/kg/day)	Sex	Para-meters	C_{max}		DN C_{max}		t_{max}	AUC_{0-4}		AUC_{0-24}		DN AUC_{0-24}	
					(nmol/L)	(ng/mL)	(nmol)/(mg/kg/day)	(ng/mL)/(mg/kg/day)	(h)	(nmol·h)	(ng·h/mL)	(nmol·h)	(ng·h/mL)	(nmol·h)/(mg/kg/day)	(ng·h/mL)/(mg/kg/day)
1	4	1000	M	Mean	33.2	24.6	0.0332	0.0246	2.00	268	199	268	199	0.268	0.199
				StdDev	18.0	13.3	0.018	0.013	0	85.0	63.0	85.0	63.0	0.085	0.063
				N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
			F	Mean	26.5	19.6	0.0265	0.0196	1.00	241	179	241	179	0.241	0.179
				StdDev	8.3	6.15	0.0083	0.0061	0	131	97.1	131	97.1	0.131	0.097
				N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
14	2	30	M	Mean	14.5	10.7	0.483	0.358	1.00	31.2	23.1	38.1	28.2	1.27	0.941
				StdDev	10.2	7.56	0.339	0.251	0	11.9	8.82	18.6	13.8	0.62	0.46
				N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
			F	Mean	10.2	7.56	0.341	0.253	1.50	22.1	16.4	25.8	19.1	0.86	0.64
				StdDev	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

(Continued on next page)

Day	Group	Odev-ixibat Dose (mg/kg/day)	Sex	Para-meters	C_{max}		DN C_{max}		t_{max}	AUC_{0-4}		AUC_{0-24}		DN AUC_{0-24}	
					(nmol/L)	(ng/mL)	(nmol)/(mg/kg/day)	(ng/mL)/(mg/kg/day)	(h)	(nmol·h)	(ng·h/mL)	(nmol·h)	(ng·h/mL)	(nmol·h)/(mg/kg/day)	(ng·h/mL)/(mg/kg/day)
14	3	300	M	Mean	62.6	46.4	0.209	0.155	9.00	577	428	577	428	1.92	1.42
				StdDev	18.6	13.8	0.062	0.046	13.0	216	160	216	160	0.72	0.53
				N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
			F	Mean	40.0	29.6	0.133	0.0985	5.00	225	167	287	213	0.958	0.710
				StdDev	24.7	18.3	0.082	0.0608	3.61	109	80.8	NA	NA	NA	NA
				N	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2
	4	1000	M	Mean	40.2	29.8	0.0402	0.0298	2.00	373	276	373	276	0.373	0.276
				StdDev	8.3	6.1	0.0083	0.0061	1.73	54	40	54	40	0.054	0.040
				N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
			F	Mean	69.7	51.6	0.0697	0.0516	1.33	450	333	450	333	0.45	0.333
				StdDev	36.8	27.3	0.0368	0.0273	0.58	178	132	178	132	0.178	0.132
				N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

AUC_{0-24}: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; AUC_{0-4}: area under the concentration-time curve from 0 to 4 hours; C_{max}: observed maximum concentration; DN; dose normalized; F: female; h: hour; M: male; MTD: maximum tolerated dose; NA: not applicable; StdDev: standard deviation; t_{max}: time to maximum plasma concentration

Treatment: odevixibat (A4250).

Source: Study 8220869, see Toxicokinetics (Section 6.2).

表 2.6.6-70 イヌに経口投与したときの血漿中 TK パラメーターの概要（[8348308]）

Day/Parameter		Odevixibat					
		Group 2 (3 mg/kg/day)		Group 3 (30 mg/kg/day)		Group 4 (150 mg/kg/day)	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
Day 1							
C_{max}	(nmol/L)	0.698	1.16	5.00	5.16	17.7	17.7
	(ng/mL)	0.517	0.86	3.70	3.82	13.1	13.1
t_{max}	(h)[a]	13	1	1	1	1	1
$t_{1/2}$	(h)	NC	NC	3.03	NC	10.7	7.12
$AUC_{0\text{-last}}$	(nmol·h/L)	NC	NC	13.8	14.0	67.3	76.4
$AUC_{0\text{-}24}$	(nmol·h/L)	NC	NC	19.2	20.6	77.2	85.9
	(ng·h/mL)	NC	NC	14.2	15.3	57.2	63.6
AUC_{inf}	(nmol·h/L)	NC	NC	16.0	NC	100	106
C_{max}/D		0.344	0.383	0.123	0.127	0.0874	0.0876
$AUC_{0\text{-last}}$/D		NC	NC	0.34	0.345	0.333	0.378
Week 13							
C_{max}	(nmol/L)	0.32	1.48	10.6	18.8	36.7	37.9
	(ng/mL)	0.24	1.1	7.85	13.9	27.2	28.1
t_{max}	(h)[a]	1	1	1	1	1	1
$t_{1/2}$	(h)	NC	NC	NC	1.85	1.18	4.32
$AUC_{0\text{-last}}$	(nmol·h/L)	NC	NC	16.9	24.7	72.6	80.9
$AUC_{0\text{-}24}$	(nmol·h/L)	NC	NC	20.1	28.4	94.6	95.6
	(ng·h/mL)	NC	NC	14.9	21.0	70.1	70.8
AUC_{inf}	(nmol·h/L)	NC	NC	NC	30.3	91.9	86.5
C_{max}/D		0.316	0.488	0.261	0.465	0.181	0.188
$AUC_{0\text{-last}}$/D		NC	NC	0.417	0.609	0.359	0.401
RA C_{max}		NC	1.37	2.12	3.96	2.58	2.96
RA $AUC_{0\text{-last}}$		NC	NC	1.29	1.73	1.42	1.23
Week 39							
C_{max}	(nmol/L)	1.81	1.34	31.9	19.9	60.2	62.8
	(ng/mL)	1.34	0.99	23.6	14.7	44.6	46.5
t_{max}	(h)[a]	4	1	1	1	1	1
$t_{1/2}$	(h)	NC	NC	NC	2.02	1.39	7.32
$AUC_{0\text{-last}}$	(nmol·h/L)	5.05	5.85	39.9	31.2	102	150
$AUC_{0\text{-}24}$	(nmol·h/L)	13.7	7.12	43.3	81.3	123	162
	(ng·h/mL)	10.2	5.28	32.1	60.2	91.1	120
AUC_{inf}	(nmol·h/L)	NC	NC	NC	33.0	105	202
C_{max}/D		0.447	0.44	0.787	0.49	0.298	0.311
$AUC_{0\text{-last}}$/D		1.25	1.44	0.984	0.771	0.505	0.74
RA C_{max}		1.71	1.53	6.98	3.93	4.77	4.37
RA $AUC_{0\text{-last}}$		NC	NC	3.35	1.79	2.30	2.17

$AUC_{0\text{-}24}$: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; AUC_{inf}: area under the concentration-time curve from 0 to infinity; $AUC_{0\text{-last}}$: area under the concentration-time curve from 0 to last quantifiable time point; C_{max}: observed maximum concentration; D: dose normalized to 1 mg/kg; MTD: maximum tolerated dose; NC: no result calculable; RA: accumulation ratio; $t_{1/2}$: terminal elimination half-life; t_{max}: time to maximum plasma concentration

a Median instead of mean for t_{max}.

Treatment: odevixibat

Source: Study 8348308, Toxicokinetic Report Appendix, Table 8.1

2.6.6.11 参考文献

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

Charles River Reproductive Toxicology Historical Control Data in Rabbits. Updated 16 February 2019. www.criver.com/sites/default/files/noindex/historical-control-data/hcd-pa-rabbits.pdf Accessed on 10April2020.

Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Propylene Glycol Used as an Excipient: Report published in support of the "Questions and answers on propylene glycol used as an excipient in medicinal products for human use (EMA/CHMP/704195/2013)." European Medicines Agency; 9OCT2017. Report No.: EMA/CHMP/334655/2013. Pages 12, 19, 32-3.

Crary DD, Fox RR. Frequency of congenital abnormalities and of anatomical variations among JAX rabbits. Teratology 1980;21(1):113-21. doi: 10.1002/tera.1420210116

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

Driscoll CD, Kubena MF, Neeper-Bradley TL. (1993). Propylene glycol: Developmental toxicity gavage study III in CD-1 mice. Danbury (CT): Industrial Chemicals Division, Union Carbide Chemicals and Plastics Company Inc. [cited in EMA/CHMP/334655/2013 9OCT2017]

Enright, BP, McIntyre, BS, Thackaberry, EA, et al. Assessment of hydroxypropyl methylcellulose, propylene glycol, polysorbate 80, and hydroxypropyl-β-cyclodextrin for use in developmental and reproductive toxicology studies. Birth Defects Res (Part B) 2010;89:504–16. doi: 10.1002/bdrb.20273

Gad Consulting Services. Vehicles Raw Database [Online]. Accessed: 14NOV2019. Available from: https://www.gadconsulting.com/services/vehicles-for-animal-studies/

Maron DM, Ames BN. Revised methods for the salmonella mutagenicity test. Mutation Res. 1983;113(3-4):173-215. doi: 10.1016/0165-1161(83)90010-9

Morita H, Ariyuki F, Inomata N, et al. Spontaneous malformations in laboratory animals: frequency of external, internal and skeletal malformations in rats, rabbits and mice. Congenit Anom 1987;27:147–206. [Online] Accessed: 29AUG2020. Available from: http://bit.ly/Morita1987

Palmer, AK. Incidence of sporadic malformations, anomalies and variations in random bred laboratory animals. In: Neubert D, Merker HJ, Kwasigroch TE, editors. Methods in prenatal toxicology: evaluation of embryotoxic effects in experimental animals. Teratology Workshop: April 1977, Berlin. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Publishers, 1977: p. 52 – 71.

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

Thackaberry EA, Kopytek S, Sherratt P, Trouba K, and McIntyre B. Comprehensive investigation of hydroxypropyl methylcellulose, propylene glycol, polysorbate 80, and hydroxypropyl-beta-cyclodextrin for use in general toxicology studies. Toxicolog Sci. 2010;117:485–92. doi:10.1093/toxsci/kfq207

Venitt S, Parry JM. Mutagenicity testing a practical approach, IRL Press Oxford, England, 1984, ISBN No.0-904147-72-X. Pages: 45-98.

目次

2.6.7 毒性試験概要表 4
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 4
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 9
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクスデータ 10
2.6.7.3.1 反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクスデータ 10
2.6.7.3.2 幼若ラットにおけるトキシコキネティクスデータ 14
2.6.7.3.3 ラット及びウサギの生殖発生毒性試験におけるトキシコキネティクスデータ 15
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧 16
2.6.7.5 単回投与毒性試験 17
2.6.7.5.1 雄マウスにおける単回経口投与毒性試験（[0153LM]、GLP 適用） 17
2.6.7.5.2 ラットにおける単回経口投与毒性試験（[0662LR]、GLP 適用） 18
2.6.7.6 反復投与毒性試験 19
2.6.7.6.1 マウスにおける 14 日間経口投与用量設定試験（[TEA0012]） 19
2.6.7.6.2 マウスにおける 13 週間経口投与用量設定試験及び TK サンプリング（[TEA0013]） 20
2.6.7.6.3 ラットに 5 日間経口投与したときの腸への影響を検討する毒性試験（[0804KR]） 22
2.6.7.6.4 ラットにおける 7 日間経口投与毒性試験（[02263]） 23
2.6.7.6.5 ラットにおける 1 箇月間経口投与毒性試験及び回復性試験（[0664AR]） 24
2.6.7.6.6 ラットにおける 26 週間経口投与毒性試験（[TEA0001]) 30
2.6.7.6.7 イヌにおける 7 日間経口投与毒性試験（[8220870]) 32
2.6.7.6.8 イヌにおける 14 日間経口投与毒性試験（[8220869]） 38
2.6.7.6.9 イヌにおける 13 週間経口投与（カプセル）毒性試験（[TEA0002]） 40
2.6.7.6.10 イヌにおける 39 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（[8348308]） 42
2.6.7.6.11 マーモセットにおける 7 日間経口投与毒性及び忍容性試験（[0011DT]） 45
2.6.7.7 In Vitro 遺伝毒性試験 46
2.6.7.7.1 限定的なネズミチフス菌／大腸菌の 5 菌株を用いた Ames 予備試験（[02233]） 46
2.6.7.7.2 細菌を用いる復帰突然変異試験（[0332BV]） 48
2.6.7.7.3 限定的なマウスリンフォーマチミジンキナーゼアッセイによる変異原性評価（[02242]） 51
2.6.7.7.4 マウスリンフォーマチミジンキナーゼアッセイによる遺伝毒性評価（[0331MV]） 53
2.6.7.8 In Vivo 遺伝毒性試験 55
2.6.7.8.1 ラットにおける小核試験（[TEA0008]） 55
2.6.7.9 がん原性試験 56
2.6.7.9.1 マウスにおける 104 週間経口投与がん原性試験（[TEA0016]） 56
2.6.7.9.2 ラットにおける 104 週間経口投与がん原性試験（[TEA0015]） 58
2.6.7.10 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 60
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 63

2.6.7.11.1 ラットへの経口投与による受胎能試験（[AB21162]） 63
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 65
2.6.7.12.1 ラットへの経口投与による胚・胎児毒性試験（[AB21161]） 65
2.6.7.12.2 ウサギへの経口投与による胚・胎児毒性試験（[AB21159]） 68
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 72
2.6.7.13.1 ラットへの経口投与による出生前及び出生後の発生に関する試験（[AB22204]） 72
2.6.7.14 幼若動物を用いた毒性試験 76
2.6.7.14.1 幼若ラットへの経口投与による用量設定試験（[TEA0009]） 76
2.6.7.14.2 幼若ラットへの経口投与による毒性試験（[TEA0010]） 78
2.6.7.15 局所刺激性試験 80
2.6.7.16 その他の毒性試験 81
2.6.7.16.1 有色ラットに A4250 を反復経口投与したときの眼及び皮膚に対する影響を評価する光毒性試験（[20243334]） 81

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）
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-last}}$	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
$AUC_{0\text{-}24}$	area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours	投与後 0 時間から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積
BLQ	below the limit of quantification	定量限界未満
C_{max}	observed maximum concentration	最高濃度
CRL	Charles River laboratories	チャールズ・リバー・ラボラトリーズ
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DART	developmental and reproductive toxicology	生殖発生毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
FDA	US Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GD	gestation day	妊娠日齢
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
h	hour(s)	時間
ICH	International Conference on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
LD	lactation day	授乳日
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MN-PCE	micronucleated polychromatic erythrocytes	小核を有する多染性赤血球
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCE	normochromatic erythrocytes	正染性赤血球
NOAEL	no observed adverse-effect level	無毒性量
NOEL	no observed-effect level	無影響量
NZW	New Zealand white (rabbits)	ニュージーランドホワイト種（ウサギ)
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
PCE	polychromatic erythrocytes	多染性赤血球
RTG	relative total growth	相対総増殖率
SD	Sprague-Dawley (rats)	SD
StdDev	standard deviation	標準偏差
TK	toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
tk	thymidine kinase	チミジンキナーゼ
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UV	ultraviolet	紫外線
UVR	ultraviolet radiation	紫外線照射

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

Type of Study		Species/Strain	Method of Admin.	Dosing Duration	Odevixibat Daily Doses (mg/kg)[a]	GLP	Testing Facility	Study No.	Location Volume/ Section
Single-dose toxicity									
1	Acute oral toxicity in mouse	Mouse/CD-1	Oral (gavage)	Once	2000	Yes*	AstraZeneca R&D (Macclesfield,UK)	[0153LM]	4.2.3.1-1
2	Acute oral toxicity in rat	Rat/Han Wistar (Crl:WI[Glx/BRL/Han] IGSBR)	Oral (gavage)	Once	2000	Yes*	AstraZeneca R&D (Macclesfield,UK)	[0662LR]	4.2.3.1-2
Repeat-dose toxicity									
3	3- and 14-day oral toxicity in mouse	Mouse/Crl:CD-1 (ICR)	Oral (gavage)	3 days 14 days	500, 1000, 1500 0, 100, 300, 750, 1500	No	[redacted] UK)	[TEA0012]	4.2.3.2-1
4	13-week oral toxicity in mouse	Mouse/Crl:CD-1 (ICR)	Oral (gavage)	13 weeks	0, 10, 100, 300[b]	Yes	[redacted] UK)	[TEA0013]	4.2.3.2-2
5	5-day oral toxicity in rat	Rat/Wistar-derived (Alpk:APfSD)	Oral (gavage)	5 days	0, 2, 200	Yes	AstraZeneca R&D (Macclesfield,UK)	[0804KR]	4.2.3.2-3
6	7-day oral toxicity in rat	Rat/Han Wistar BrlHan:WIST@ Mol	Oral (gavage)	7 days	0, 10, 100, 1000	No	AstraZeneca R&D (Södertälje, Sweden)	[02263]	4.2.3.2-4
7	1-month oral toxicity in rat	Rat/Wistar Hannover (HsdBrlHan:WIST)	Oral (gavage)	28 days	0, 20, 200, 2000	Yes*	AstraZeneca R&D (Macclesfield,UK)	[0664AR]	4.2.3.2-5
8	26-week oral toxicity in rat	Rat/Han Wistar (Crl:WI [Han])	Oral (gavage)	26 weeks	0, 10, 100, 300	Yes	[redacted] UK)	[TEA0001]	4.2.3.2-6
9	1 to 4 day oral escalation and 7-day oral toxicity in dog	Dog/beagle	Oral (gavage)	1, 3 or 4 days (dose-escalation) or 7 days (fixed-dose)	0, 50, 100, 200, 400, 1000 (dose-escalation); 1000 (fixed-dose)	Yes	[redacted] UK)	[8220870]	4.2.3.2-7
10	14-day oral toxicity in dog	Dog/beagle	Oral (gavage)	14 days	0, 30, 300, 1000	Yes	[redacted] UK)	[8220869]	4.2.3.2-8
11	13-week oral toxicity in dog	Dog/beagle	Oral (capsule)	13 weeks	0, 3, 30, 300	Yes	[redacted] UK)	[TEA0002]	4.2.3.2-9

(Continued on next page)

Type of Study		Species/Strain	Method of Admin.	Dosing Duration	Odevixibat Daily Doses (mg/kg)[a]	GLP	Testing Facility	Study No.	Location Volume/ Section
12	39-week oral toxicity in dog	Dog/beagle	Oral (gavage)	39 weeks	0, 3, 30, 150	Yes	[redacted] ([redacted] UK)	[8348308]	4.2.3.2-10
13	7-day oral toxicity in marmoset	Marmoset/ *Callithrix jacchus*	Oral (gavage)	7 days	50, 100, 259 (dose-escalation); 0, 259 (fixed dose)	Yes*	AstraZeneca R&D (Macclesfield,UK)	[0011DT]	4.2.3.2-11
Genotoxicity studies									
14	Ames bacterial reverse mutation assay	*S. typhimurium* and *E. coli*	In vitro	NA	Plate incorporation: 50.6-5060 µg/plate (0.0683-6.83 µmol/plate)	No	AstraZeneca R&D (Södertälje, Sweden)	[02233]	4.2.3.3.1-1
15	Ames bacterial reverse mutation assay	*S. typhimurium* and *E. coli*	In vitro	NA	Plate incorporation: 50.5-5050 µg/plate (0.0682-6.82 µmol/plate) Liquid preincubation: 45.1-4510 µg/plate (0.0609-6.09 µmol/plate)	Yes	AstraZeneca R&D (Södertälje, Sweden)	[0332BV]	4.2.3.3.1-2
16	Mouse lymphoma L5178Y tk locus assay	Mouse lymphoma cells (L5178Y tk$^{\pm}$ 3.7.2C)	In vitro	NA	Toxicity study: (± S9, 4-h exposure) 0.00244-0.625 mmol/L (1.81-463 mg/L). Mutagenicity study: (+S9, 4-h exposure): 0.0399-0.180 mmol/L (29.6-133 mg/L). (-S9, 4-h exposure): 0.0299-0.0998 mmol/L (22.2-74.0 mg/L).	No	AstraZeneca R&D (Södertälje, Sweden)	[02242]	4.2.3.3.1-3

(Continued on next page)

Type of Study		Species/Strain	Method of Admin.	Dosing Duration	Odevixibat Daily Doses (mg/kg)[a]	GLP	Testing Facility	Study No.	Location Volume/ Section
17	Mouse lymphoma L5178Y tk locus assay	Mouse lymphoma cells (L5178Y tk$^{+/-}$ 3.7.2C)	In vitro	NA	(+S9, 3-h exposure): 0.120-0.219 mmol/L (88.7-162 µg/mL). (-S9, 3-h exposure): 0.0506-0.0708 mmol/L (37.5-52.4 µg/mL). (-S9, 24-h exposure): 0.0607-0.121 mmol/L (45.0-89.9 µg/mL)	Yes	AstraZeneca R&D (Södertälje, Sweden)	[0331MV]	4.2.3.3.1-4
18	Rat micronucleus	Rat/Han Wistar (Crl:WI [Han])	In vivo	2 days	0, 2000	Yes	[redacted] ([redacted] UK)	[TEA0008]	4.2.3.3.2-1
Carcinogenicity studies									
19	Mouse carcinogenicity	Mouse/Crl:CD-1 (ICR)	Oral (gavage)	104 weeks	0 (water), 0 (vehicle), 10, 30, 100	Yes	[redacted] ([redacted] UK)	[TEA0016]	4.2.3.4.1-1
20	Rat carcinogenicity	Rat/Han Wistar (Crl:WI [Han])	Oral (gavage)	104 weeks	0 (water), 0 (vehicle), 10, 30, 100	Yes	[redacted] ([redacted] UK)	[TEA0015]	4.2.3.4.1-2
Reproductive and developmental toxicology studies									
21	Fertility in rat (Segment I)	Rat/Han Wistar (Crl:WI [Han])	Oral (gavage)	2 weeks premating; during mating up to day before necropsy (males) or until GD 7 (females)	0, 100, 300, 1000	Yes	[redacted] France)	[AB21162]	4.2.3.5.1-1
22	Oral DRF/MTD in gravid rat	Rat/Han Wistar (Crl:WI [Han])	Oral (gavage)	GD 6 to GD 17	0, 100, 300, 1000	No	[redacted] France)	[AB21160]	4.2.3.5.2-1

(Continued on next page)

Type of Study		Species/Strain	Method of Admin.	Dosing Duration	Odevixibat Daily Doses (mg/kg)[a]	GLP	Testing Facility	Study No.	Location Volume/ Section
23	Embryo-foetal toxicity in rat (Segment II)	Rat/Han Wistar (Crl:WI [Han])	Oral (gavage)	GD 6 to GD 17	0, 100, 300, 1000	Yes	[redacted] France)	[AB21161]	4.2.3.5.2-2
24	Oral MTD in non-gravid rabbit	New Zealand white (LAGO: INRA A1077 [NZW] EOPS)	Oral (gavage)	Phase 1: 2 days at each dose (3 doses) with dose levels changing after a 1 or 2 days washout period. Phase 2: 7 days.	Phase 1: 100, 200, or 300 Phase 2: 100	No	[redacted] France)	[AB21157]	4.2.3.5.2-3
25	Oral MTD in gravid rabbit	New Zealand white (LAGO: INRA A1077 [NZW] EOPS)	Oral (gavage)	GD 6 to GD 19	0, 50, 100, 150	No	[redacted] France)	[AB21158]	4.2.3.5.2-4
26	Embryo-foetal development rabbit (Segment II)[d]	New Zealand white (LAGO: INRA A1077 [NZW] EOPS)	Oral (gavage)	GD 6 to GD 19	0, 10[c], 30, 100	Yes	[redacted] France)	[AB21159]	4.2.3.5.2-5
27	Prenatal and postnatal development range finder	Rat/Han Wistar (Crl:WI [Han])	Oral (gavage)	GD 6 to PND 13/LD 13	0, 100, 300, 1000	No	[redacted] France)	[AB22203]	4.2.3.5.3-1

(Continued on next page)

Type of Study		Species/Strain	Method of Admin.	Dosing Duration	Odevixibat Daily Doses (mg/kg)[a]	GLP	Testing Facility	Study No.	Location Volume/ Section
28	Prenatal and postnatal development (Segment III)	Rat/Han Wistar (Crl:WI [Han])	Oral (gavage)	F_0 females:GD 6 to LD 20	0, 10, 100, <u>1000</u>	Yes	[redacted] France)	[AB22204]	4.2.3.5.3-2
29	Oral dosage range-finding in juvenile rat	Rat/ Sprague-Dawley [Crl:CD (SD)]	Oral (gavage)	16 days (Days 14 to 29)	0, 10, 100, 300	No	[redacted] UK)	[TEA0009]	4.2.3.5.4-1
30	Oral toxicity in juvenile rat	Rat/ Sprague-Dawley [Crl:CD (SD)]	Oral (gavage)	PND 14 to PND 63 or on PND 14 only	0, 10, 30, <u>100</u>	Yes	[redacted] UK)	[TEA0010]	4.2.3.5.4-2
Local tolerance			None						
Other toxicity studies									
Phototoxicity		Rat/Long Evans [Crl:LE]	Oral (gavage)	3 days	0, 100, 300, 1000, 1000	Yes	[redacted]	[20243334]	4.2.3.7.7-1
UV-Vis Spectrum and Extinction Coefficient		Extinction coefficients were determined for the observed peak maxima and the shoulder at 248.6 nm.				No	[redacted] AG	[N19-12720-20191220]	4.2.3.7.7.2

Admin.: administration; CRL: Charles River Laboratories; F_0: initial parental generation; GD: gestation day; GLP: Good Laboratory Practice; h: hour; LD: lactation day; MTD: maximum tolerated dose; NA: not applicable; NOAEL: no observed adverse-effect level; NZW: New Zealand white; PND: postnatal day; SD: Sprague-Dawley; tk: thymidine kinase

a Unless otherwise specified, for single-administration and repeat-administration toxicology studies, the highest NOAEL is underlined.

b The NOAEL was defined as 100 mg/kg/day for males and 300 mg/kg/day for females.

c The NOAEL for maternal toxicity was 10 mg/kg/day.

d No NOAEL for embryo-foetal development established.

* Bioanalytical method not validated

2.6.7.2　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

Type of Study	Test Systems (Species / Strain)	GLP compliance	Study Name/ Study No.
Repeat-dose (Mouse 13-week)	Mouse / CD-1	Yes	13-week oral toxicity in mouse / [TEA0013]
Repeat-dose (Rat 1-month)	Rat / Han Wistar	Yes	1-month oral toxicity in rat / [0664AR]
Repeat-dose (Rat 26-week)	Rat / Han Wistar	Yes	26-week oral toxicity in rat / [TEA0001]
Repeat-dose (Dog 13-week)	Dog / beagle	Yes	13-week oral toxicity in dog / [TEA0002]
Repeat-dose (Dog 39-week)	Dog / beagle	Yes	39-week oral toxicity in dog / [8348308]
Rat Embryo-fetal	Rat / Han Wistar	Yes	Embryo-fetal toxicity in rat / [AB21161]
Rabbit Embryo-fetal	Rabbit / New Zealand white	Yes	Embryo-fetal toxicity in rabbit / [AB21159]
Rat Prenatal and Postnatal	Rat / Han Wistar	Yes	Prenatal and postnatal development in rat / [AB22204]
Juvenile Rat Toxicity	Rat / Sprague-Dawley	Yes	Toxicity in juvenile rat / [TEA0010]

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクスデータ

2.6.7.3.1 反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクスデータ

Species:	**Mouse**		**Rat**				**Dog**			
Study:	**TEA0013**		**0664AR**		**TEA0001**		**TEA0002**		**8348308**	
Gender:	**Male (n = 3)**	**Female (n = 3)**	**Male (n = 3)**	**Female (n = 3)**	**Male (n = 3)**	**Female (n = 3)**	**Males (n = 3)**	**Female (n = 3)**	**Male (n = 4)**	**Female (n = 4)**
Parameter:	**C_{max} (ng/mL) [nmol/L]**									
Day of Dosing	**Day 1**		**Day 1**		**Day 1**		**Day 1**		**Day 1**	
3 mg/kg	-	-	-	-	-	-	0.672 [0.907]	0.201 [0.271]	0.517 [0.698]	0.859 [1.16]
10 mg/kg	52.5	38.4	-	-	9.51	13.9	-	-	-	-
20 mg/kg (2 × 10)	-	-	f1: 16.4 [22.2] f2: 67.9 [91.6]	f1: 14.5 [19.6] f2: 18.7 [25.3]	-	-	-	-	-	-
30 mg/kg	-	-	-	-	-	-	1.94 [2.62]	1.09 [1.47]	3.70 [5.00]	3.82 [5.16]
100 mg/kg	254	198	-	-	53.7	271	-	-	-	-
150 mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	13.1 [17.7][e]	13.1 [17.7][e]
200 mg/kg (2 × 100)	-	-	f1: 107 [144] f2: 91.9 [124]	f1: 56.3 [76.0] f2: 88.9 [120]	-	-	-	-	-	-
300 mg/kg	476	527	-	-	264	194	7.48 [10.10]	5.66 [7.64]	-	-
2000 mg/kg (2 × 1000)	-	-	f1: 398 [537] f2: 904 [1220]	f1: 210 [284] f2: 596 [805]	-	-	-	-	-	-

(Continued on next page)

Species:	**Mouse**		**Rat**				**Dog**			
Study:	**TEA0013**		**0664AR**		**TEA0001**		**TEA0002**		**8348308**	
Gender:	**Male (n = 3)**	**Female (n = 3)**	**Male (n = 3)**	**Female (n = 3)**	**Male (n = 3)**	**Female (n = 3)**	**Males (n = 3)**	**Female (n = 3)**	**Male (n = 4)**	**Female (n = 4)**
Parameter:	**C_{max} (ng/mL) [nmol/L]**									
Day of Dosing	**Day 88**		**Day 28**		**Week 13, Week 26**		**Day 91**		**Week 13, Week 39**	
3 mg/kg	-	-	-	-	-	-	3.42 [4.62]	0.640 [0.864]	0.237 [0.320], 1.34 [1.81][b]	1.10 [1.48], 0.993 [1.34]
10 mg/kg	53.2	40.2	-	-	359, 27.9	335, 23.8	-	-	-	-
20 mg/kg (2 × 10)	-	-	f1: 14.9 [20.1] f2: 31.9 [43.1]	f1: 16.7 [22.5] f2: 20.7 [28.0]	-	-	-	-	-	-
30 mg/kg	-	-	-	-	-	-	4.05 [5.47]	1.77 [2.39]	7.85 [10.6], 23.6 [31.9]	13.9 [18.8], 14.7 [19.9]
100 mg/kg	188	323	-	-	229, 63.9	201, 160	-	-	-	-
150 mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	27.2 [36.7][d], 44.6 [60.2][d]	28.1 [37.9][e], 46.5 [62.8][e]
200 mg/kg (2 × 100)	-	-	f1: 82.2 [111] f2: 47.6 [64.2]	f1: 43.0 [58.1] f2: 66.5 [89.7]	-	-	-	-	-	-
300 mg/kg	683	707	-	-	409, 464	239, 362	5.80 [7.83]	6.96 [9.39]	-	-
2000 mg/kg (2 × 1000)	-	-	f1: 897 [1210] f2: 2040 [2750]	f1: 728 [983] f2: 422 [569]	-	-	-	-	-	-

(Continued on next page)

Species:	**Mouse**		**Rat**				**Dog**			
Study:	**TEA0013**		**0664AR**		**TEA0001**		**TEA0002**		**8348308**	
Gender:	**Male (n = 3)**	**Female (n = 3)**	**Male (n = 3)**	**Female (n = 3)**	**Male (n = 3)**	**Female (n = 3)**	**Males (n = 3)**	**Female (n = 3)**	**Male (n = 4)**	**Female (n = 4)**
Parameter:	**$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL) [nmol·h/L]**									
Day of Dosing	**Day 1**		**Day 1**		**Day 1**		**Day 1**		**Day 1**	
3 mg/kg	-	-	-	-	-	-	1.60 [2.16]	0.603 [0.814]	NR	NR
10 mg/kg	497	359	-	-	99.7	105	-	-	-	-
20 mg/kg	-	-	230 [311][f]	159 [215][f]	-	-	-	-	-	-
30 mg/kg	-	-	-	-	-	-	7.50 [10.1]	6.15 [8.30]	14.2 [19.2]	15.3 [20.6][c]
100 mg/kg	2590	2450	-	-	640	907	-	-	-	-
150 mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	57.2 [77.2][e]	63.6 [85.9][e]
200 mg/kg	-	-	845 [1140][f]	808 [1090]	-	-	-	-	-	-
300 mg/kg	4020	3970	-	-	1390	2690	68.7 [92.7]	48.3 [65.2]	-	-
2000 mg/kg	-	-	5890 [7950]	6542 [8830]	-	-	-	-	-	-

(Continued on next page)

Species:	**Mouse**		**Rat**				**Dog**			
Study:	**TEA0013**		**0664AR**		**TEA0001**		**TEA0002**		**8348308**	
Gender:	**Male (n = 3)**	**Female (n = 3)**	**Male (n = 3)**	**Female (n = 3)**	**Male (n = 3)**	**Female (n = 3)**	**Males (n = 3)**	**Female (n = 3)**	**Male (n = 4)**	**Female (n = 4)**
Parameter:	**$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL) [nmol·h/L]**									
Day of Dosing	**Day 88**		**Day 28**		**Week 13, Week 26**		**Day 91**		**Week 13, Week 39**	
3 mg/kg	-	-	-	-	-	-	7.22 [9.75]	0.961 [1.30]	NR 10.2 [13.7][b]	NR 5.28 [7.12][a]
10 mg/kg	209	256	-	-	5000, 230	3630, 311	-	-	-	-
20 mg/kg	-	-	153 [206][g]	150 [203][f]	-	-	-	-	-	-
30 mg/kg	-	-	-	-	-	-	10.5 [14.2]	3.17 [4.28]	14.9 [20.1], 32.1 [43.3]	21.0 [28.4], 60.2 [81.3]
100 mg/kg	1440	1350	-	-	2940, 680	2620, 992	-	-	-	-
150 mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	70.1 [94.6][d], 91.1 [123][d]	70.8 [95.6][e], 120 [162][e]
200 mg/kg	-	-	611 [825]	601 [811]	-	-	-	-	-	-
300 mg/kg	2760	8860	-	-	6750, 4040	4070, 2150	39.3 [53.0]	49.5 [66.8]	-	-
2000 mg/kg	-	-	10600 [14300]	7850 [10600]	-	-	-	-	-	-

$AUC_{0\text{-}24}$: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; C_{max}: observed maximum concentration; f1: first dose; f2: second dose; NR: no result calculable; -: not applicable

a n = 1; b n = 2; c n = 3; d n = 5; e n = 6

f $AUC_{0\text{-}18}$ presented

g $AUC_{0\text{-}12}$ presented ($AUC_{0\text{-}24}$ values could not be calculated)

Determined values (ng/mL or ng·h/mL) = original value (nmol/L or nmol·h/L) × 740.93 ÷ 1000 mL/L, where 740.93 = molecular weight of odevixibat

2.6.7.3.2　幼若ラットにおけるトキシコキネティクスデータ

Species:	**Rat (Juvenile)**	
Study:	**TEA0010**	
Gender:	**Male (n = 3)**	**Female (n = 3)**
Parameter:	**C_{max} (ng/mL) [nmol/L]**	
Day of Dosing	**Day 14**	
10 mg/kg	1040 [1400]	698 [942]
30 mg/kg	2610 [3520]	1270 [1710]
100 mg/kg	4210 [5680]	5960 [8040]
Day of Dosing	**Day 63**	
10 mg/kg	10.8 [14.6]	10.8 [14.6]
30 mg/kg	21.1 [28.5]	36.9 [49.8]
100 mg/kg	62.2 [84.0]	26.0 [35.1]
Parameter:	**$AUC_{0\text{-}24}$ (ng･h/mL) [nmol･h/L]**	
Day of Dosing	**Day 14**	
10 mg/kg	7120 [9610]	5790 [7810]
30 mg/kg	17100 [23100]	14200 [19200]
100 mg/kg	30000 [40500]	57000 [76900]
Day of Dosing	**Day 63**	
10 mg/kg	72.7 [98.1]	103 [139]
30 mg/kg	228 [308]	238 [321]
100 mg/kg	345 [466]	376 [507]

$AUC_{0\text{-}24}$: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; C_{max}: observed maximum concentration

2.6.7.3.3　ラット及びウサギの生殖発生毒性試験におけるトキシコキネティクスデータ

Species:	**Rat**		**Rabbit**		**Rat**	
Study:	**AB21161**		**AB21159**		**AB22204**	
Animal no.	**n = 3**		**n = 3**		**n = 2 or 3**	
Time point:	**GD 6**	**GD 17**	**GD 6**	**GD 19**	**LD 4**	**LD 20**
Parameter:	**C_{max} (ng/mL)**					
10 mg/kg	-	-	0.545	0.405	18.9	31.0
30 mg/kg	-	-	0.426	0.727	-	-
100 mg/kg	22.9	27.1	0.747	1.45	44.7	58.9
300 mg/kg	69.0	57.3	-	-	-	-
1000 mg/kg	66.1	76.8	-	-	86.7	114
Parameter:	**$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)**					
10 mg/kg	-	-	4.57	6.28	189	99.9
30 mg/kg	-	-	6.56	13.6	-	-
100 mg/kg	285	303	13.5	26.2	364	610
300 mg/kg	881	420	-	-	-	-
1000 mg/kg	746	799	-	-	1094	1274

-: not applicable; $AUC_{0\text{-}last}$: area under the concentration-time curve from 0 to last quantifiable time point; C_{max}: observed maximum concentration; GD: gestation day; LD: lactation day; n: number

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

Test Article: Odevixibat

Batch No.	Purity (%)	Specified Impurities (%)						Study Number	Type of Study
PROPOSED	Assay	AS0032	AS0038	AS0054	AS0055	AS0077	AS0119		
SPECIFICATION	97.0-102.0	0.25	0.30	0.25	0.30	1.0	0.30		
101/03	98.3	—	0.28	0.28	0.23	0.26	0.28	0153LM	Single dose toxicity in mouse
								0662LR	Single dose toxicity in rat
								0664AR	1-month oral toxicity in rat
								0332BV	Ames test
								0331MV	Mouse lymphoma tk assay
S0413083	98.2	0.08	0.18	0.05	0.34	0.32	0.09	TEA0013	13-week oral toxicity in mouse
								TEA0001	26-week oral toxicity in rat
								TEA0010	Toxicity in juvenile rat
								TEA0002	13-week oral toxicity in dog
								TEA0008	Rat micronucleus test
GF15000211	98.5	—	0.06	0.04	0.08	0.44	—	TEA0016	Mouse carcinogenicity
								TEA0015	Rat carcinogenicity
GF15000233	98.4	—	0.09	0.10	0.19	0.28	—	8348308	39-week oral toxicity in dog
S0413260	99.2	—	0.09	0.26	0.28	0.28	—	AB21162	Fertility in rat
								AB21161	Embryo-fetal toxicity in rat
								AB21159	Embryo-fetal toxicity in rabbit
GF16000059	99.4	—	0.06	0.15	0.12	0.35	—	AB22204	Pre- and post-natal development in rat
								TEA0016	Mouse carcinogenicity
								TEA0015	Rat carcinogenicity
								20243334	Phototoxicity in pigmented rat

tk: thymidine kinase; —: not detected

2.6.7.5 単回投与毒性試験

2.6.7.5.1 雄マウスにおける単回経口投与毒性試験（[0153LM]、GLP 適用）

Study No./Title	Study Design			Noteworthy Findings	Odevixibat[a]	
	Species/Strain Method of Admin./Vehicle	Dose/Regimen (mg/kg/day)	No. per Group/Sex		C_{pl} ± StdDev ng/mL (nmol/L)[b]	$AUC_{0\text{-}last}$ ± StdDev ng·h/mL (nmol·h/L)[b]
0153LM/ AZD8294: Single dose oral toxicity study in the male mouse	Mouse/CD-1 Oral gavage Purified water, adjusted to pH 9 to 10	2000 Single dose, followed by a 14-day off-dose period	Main groups: 5M TK groups: 3M	Mortality: None Clinical observations: Soft/liquid or fluid faeces (2-8 hr post-dose) in all animals (non-adverse). No clinical signs observed during the 14-day off-dose period. Initial slight body weight loss (Days 1-2) in all animals, which was regained by Days 3 or 4; all animals gained weight over the 15-day study period. Pathology: No treatment-related macroscopic findings MTD: >2000 mg/kg Approximate lethal dose: >2000 mg/kg	745 ± 708 (1005 ± 955)	NA

Admin.: administration; $AUC_{0\text{-}last}$: area under the concentration-time curve from 0 to last quantifiable time point; M: male(s); MTD: maximum tolerated dose; NA: not applicable; StdDev: standard deviation; TK: toxicokinetics

a Plasma concentrations (C_{pl}) at 1 and 2 hours after dose were determined. Mean C_{pl} at 1 hour after dose (i.e. the highest mean concentration) is presented.

b Conversion factor applied: 1 µmol = 0.74093 mg

Treatment: Odevixibat (A4250) was formerly known as AZD8294 and AR-H064974XX

2.6.7.5.2　ラットにおける単回経口投与毒性試験（[0662LR]、GLP 適用）

Study No./ Study Title	Study Design			Noteworthy Findings	Odevixibat	
	Species/Strain Method of Admin./Vehicle	Dose/Regimen (mg/kg/day)	No. per Group/Sex		C_{pl} ± StdDev[a] (nmol/L)	$AUC_{0\text{-}last}$ ± StdDev (nmol·h/L)
0662LR/ AZD8294: Single dose oral toxicity study in the rat	Rat/Han Wistar Oral gavage Purified water, adjusted to pH 8 to 10	2000 Single dose, followed by a 14-day off-dose period	Main groups: 5M/5F TK groups: 3M/3F	Mortality: None Clinical observations: No treatment-related clinical signs Body weight: no treatment-related changes Pathology: No treatment-related macroscopic findings MTD: >2000 mg/kg Approximate lethal dose: >2000 mg/kg	M: 401 ± 139 F: 588 ± 368	NA

Admin.: administration; $AUC_{0\text{-}last}$: area under the concentration-time curve from 0 to last quantifiable time point; F: females; M: males; MTD: maximum tolerated dose; NA: not applicable; StdDev: standard deviation; TK: toxicokinetics

a　Plasma concentrations (C_{pl}) at 1 and 2 hours after dose were determined. Mean C_{pl} at 2 hours after dose (i.e. the highest mean concentration) is presented.

Treatment: Odevixibat (A4250) was formerly known as AZD8294 and AR-H064974XX

2.6.7.6 反復投与毒性試験

2.6.7.6.1 マウスにおける 14 日間経口投与用量設定試験（[TEA0012]）

Study No./Title	Species/Strain Method of Administration/Vehicle	Duration of Dosing	Dose Levels (mg/kg/day)	Gender & No. per Group	NOAEL (mg/kg/day)	Noteworthy Findings
TEA0012/A4250: Preliminary and 14 day oral (gavage) dose range finding study in the mouse	Mouse Crl: CD-1 (ICR)/oral gavage/20% v/v propylene glycol in purified water	MTD: Phase 1: 3 days per dose level	500, 1000, and 1500	3M/3F	NA	Phase 1: no noteworthy findings Body weight/clinical observations/macroscopic pathology: no noteworthy findings
		14-day fixed dosage: Phase 2: up to 14 days	0, 100, 300, 750, and 1500	5M/5F		Phase 2: 3F given 300 mg/kg/day were killed on Day 8 due to dosing trauma and not an effect of A4250, as supported by macroscopic findings. Body weight/food consumption/observations/organ weights/macroscopic pathology: no noteworthy findings
						Phase 2: TK (AUC_{0-24}) (ng·h/mL) on Day 1 of dosing: 100 mg/kg/day: M: 1630; F: 2260 300 mg/kg/day: M: 3370; F: 4840 750 mg/kg/day: M: 2750; F: 2290 1500 mg/kg/day: M: 2800; F: 3940
						Phase 2: TK (AUC_{0-24}) (ng·h/mL) on Day 14 of dosing: 100 mg/kg/day: M: 1130; F: 1260 300 mg/kg/day: M: 2660; F: 3450 750 mg/kg/day: M: 1870; F: 8220 1500 mg/kg/day: M: 7520; F: 2750

AUC_{0-24}: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; F: female(s); M: male(s); MTD: maximum tolerated dose; NA: not applicable; TK: toxicokinetics

No odevixibat was detected in blood plasma samples from Controls.

Treatment: odevixibat

2.6.7.6.2 マウスにおける 13 週間経口投与用量設定試験及び TK サンプリング（[TEA0013]）

Report Title: A4250: Oral (Gavage) 13 Week Dose Range-Finding Study in the Mouse with Toxicokinetic Sampling					**Test Item:** A4250			
Species/Strain: Mouse/Crl:CD-1 (ICR)	**Duration of Dosing:** 13 weeks				**Study No.:** TEA0013			
Initial Age: 4 to 5 weeks	**Method of Administration:** Oral (gavage)				**GLP Compliance:** Yes			
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Vehicle/Formulation:** 20% v/v propylene glycol in purified water							
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**10**		**100**		**300**	
Gender	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of animals								
Main study	12	12	12	12	12	12	12	12
Satellites for toxicokinetic blood sampling	6	6	18	18[a]	18	18[a]	18	18
Toxicokinetics (C_{max}) (ng/mL)								
Day 1	BLQ	BLQ	52.5	38.4	254	198	476	527
Day 88	BLQ	BLQ	53.2	40.2	188	323	683	707
Toxicokinetics (AUC_{0-24}) (ng·h/mL)								
Day 1	BLQ	BLQ	497	359	2590	2450	4020	3970
Day 88	BLQ	BLQ	209	256	1440	1350	2760	8860
Noteworthy findings								
Died/sacrificed moribund (incidences)								
Main study	1	1	0	0	0	0	4	0
Satellite	0	0	0	1	0	2	2	0

(Continued on next page)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		100		300	
Gender	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Clinical observations								
Decreased activity	-	1	-	-	-	-	2	-
Cold body surface	-	0	-	-	-	-	2	-
Piloerection	-	0	-	-	-	-	1	-
Slow/laboured breathing	-	0	-	-	-	-	3	-
Mean body weight gain (g) (Weeks 1-14 [%])[b]	9.7	11.9	-	-	-	-14	-20	-15
Overall mean food consumption (g) (Weeks 1-14 [%])[b]	7.0	11.2	-	-40**	12	-23**	-10	-37**
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Haematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical chemistry at end of dosing (Week 13)								
Chloride (mmol/L)	105.0	106.3	106.7	108.7	106.0	107.5	108.0**	107.7
Alanine aminotransferase (U/L)	34.7	25.2	51.5	28.5	42.0	28.2	63.3	23.7
Organ weights (body weight related %)	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-

-: no noteworthy findings; AUC_{0-24}: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; BLQ: below the limit of quantification; C_{max}: observed maximum concentration; F: female(s); M: male(s)

a Three females died following first collection of blood samples. These deaths were considered not to be test item-related and therefore spare animals were allocated to replace them.

b For controls, group mean values are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

Statistical significance is based on the actual data (not on percentage differences).

Treatment: odevixibat (A4250)

Williams'/Shirley test: ** = $p<0.01$

2.6.7.6.3　ラットに 5 日間経口投与したときの腸への影響を検討する毒性試験（[0804KR]）

Study No./Study Title	Study Design			Noteworthy Findings	Odevixibat[a]	
	Species/Strain/ Method of Administration/Vehicle	Dose/Regimen (mg/kg/day)	No. per Group/Sex		C_{pl} ± StdDev ng/mL (nmol/L)[b]	$AUC_{0\text{-last}}$ ± StdDev ng·h/mL (nmol·h/L)[b]
0804KR: AZD7806 and AZD8294: 5-day oral toxicity study in the rat comparing effects on the intestine	Rat/APfSD/oral gavage Water containing 0.2% w/w sodium dodecyl sulphate, 1% w/w Polyvidone K30 and 5% w/w mannitol, adjusted to pH 8 with NaOH	0, 2.0, and 200 Once daily for 5 days	Main groups: 4F TK groups: 4F	Mortality: None Clinical observations: No treatment-related clinical signs or changes in body weight. Pathology (intestine): No salient macroscopic or microscopic findings.	2.0 mg/kg/day 10.0 ± 5.0 (13.5 ± 6.7) 200 mg/kg/day 198 ± 69 (267 ± 93)	NA

$AUC_{0\text{-last}}$: area under the concentration-time curve from 0 to last quantifiable time point; F: female(s); NA: not applicable; StdDev: standard deviation; TK: toxicokinetics

a　Mean plasma concentrations (C_{pl}) at 1 hour after dose on Day 5

b　Conversion factor applied: 1 µmol = 0.74093 mg

Treatment: Odevixibat (A4250) was formerly known as AZD8294 and AR-H064974XX

Only data for odevixibat (AZD8294) are presented in the table.

2.6.7.6.4　ラットにおける 7 日間経口投与毒性試験（[02263]）

Study No./ Study Title	Study Design			Noteworthy Findings	Odevixibat[a]	
	Species/Strain/ Method of Admin./ Vehicle	Dose/Regimen(mg/kg/day)	No. per Group/Sex		C_{max} ng/mL (nmol/L)[b]	AUC_{0-24} ng·h/mL (nmol·h/L)[b]
02263: AR-H064974XX and AR-H064965XX: 7-day oral toxicity study in the rat	Rat/Wistar BrlHan/oral gavage/water	0, 10, 100, and 1000 Once daily for 7 days	Main groups: 4M + 4F TK groups: 3M + 3F	Mortality: None Clinical observations / Body weight gain / Food consumption: No treatment-related adverse clinical signs or changes Clinical pathology: No changes of toxicological importance Slight decrease total protein and albumin in F at all dose levels and decreased A/G ratio in F at 1000 mg/kg/day (both of unclear relation to treatment), slight decrease in calcium at 10 and 100 mg/kg/day and slight decrease in potassium in M at 1000 mg/kg/day. Organ weights: No treatment-related changes Pathology: No treatment-related macroscopic or microscopic findings Liver enzyme induction: No significant changes in CYP450 (1A, 2B, 3A, 4A) isoenzymes	10 mg/kg/day: M: 13.2 (17.8) F: 11.7 (15.8) 100 mg/kg/day: M: 73.2 (98.8) F: 44.8 (60.5) 1000 mg/kg/day: M: 679 (916) F: 468 (632)	10 mg/kg/day: M: 104 (141) (n=2) F: 92.6 (125) 100 mg/kg/day: M: 622 (839) F: 443 (598) 1000 mg/kg/day: M: 4150 (5600) F: 3040 (4100)

Admin.: administration; AUC_{0-24}: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; C_{max}: observed maximum concentration; F: female(s); M: male(s); TK: toxicokinetics

a　C_{max} and AUC_{0-24} (geometric mean) on Day 7

b　Conversion factor applied: 1 µmol = 0.74093 mg

Treatment: Odevixibat (A4250) was formerly known as AZD8294 and AR-H064974XX

Only data for odevixibat (AR-H064974XX) are presented in the table.

2.6.7.6.5 ラットにおける 1 箇月間経口投与毒性試験及び回復性試験（[0664AR]）

Species/Strain: Rat/Wistar Hannover (substrain HsdBrHan: WIST)	**Duration of Dosing:** 4 weeks		**Study No.:** 0664AR					
	Duration of Recovery: 4 weeks		**Test Facility:** Safety Assessment UK, AstraZeneca R&D; Alderley, England					
Initial Age: 72 ± 3 days	**Method of Administration:** Oral gavage		**GLP Compliance:** Yes					
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Vehicle/Formulation:** Distilled water							
No Observed Adverse Effect Level (NOAEL): 20 mg/kg/day								
Daily Dose (mg/kg):	**Odevixibat Dosing Phase**							
	0 (2 × 0)		**20 (2 × 10)**		**200 (2 × 100)**		**2000 (2 × 1000)**	
Number of Animals (Main Groups):	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
Toxicokinetics[a] (group mean, Day 28) C_{max}, ng/mL (nmol/L)	ND	ND[i]	f1: 14.9 (20.1) f2: 31.9 (43.1)	f1: 16.7 (22.5) f2: 20.7 (28.0)	f1: 82.2 (111) f2: 47.6 (64.2)	f1: 43.0 (58.1) f2: 66.5 (89.7)	f1: 897 (1210) f2: 2040 (2750)	f1: 728 (983) f2: 422 (569)
AUC_{0-24}, ng·h/mL (nmol·h/L)	NC	NC	153 (206)[j]	150 (203)[k]	611 (825)	601 (811)	10600 (14300)	7850 (10600)
Noteworthy Findings								
Died or sacrificed moribund (including recovery and TK satellite animals)	0/15	0/15	0/12	0/12	0/12	0/12	0/15	1/15[l]
Body weight (%)[b] (Day 28)	331 g	223 g	-1	-9**	0	-7**	-8*	-9*
Body weight gain (g)	56	31	57	29	55	32	40*	29
Food consumption (%)[c] (last week)	21 g/M/day	16 g/F/day	+5	-13	0	-13	0	-13
Water consumption (%)[c] (Day 21 to 22)	26 g/M/day	21 g/F/day	+8	-10	+4	+19	+69	+90

(Continued on next page)

Daily Dose (mg/kg):	Odevixibat Dosing Phase							
	0 (2 × 0)		20 (2 × 10)		200 (2 × 100)		2000 (2 × 1000)	
Number of Animals (Main Groups):	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
Clinical observations	Mortality: One female was terminated on Day 23 due to continued adverse clinical signs and body weight loss following mis-dosing on Day 20. Clinical signs: Increased salivation and/or reflex salivation in all animals at 2000 mg/kg/day. Altered faecal consistency (soft faeces) in all main study animals at 200 mg/kg/day (only Day 1) and 2000 mg/kg/day. Respiratory disturbances, decreased activity, altered skin tone, and piloerection in 1 male at 2000 mg/kg/day on Day 1 (suspected mis-dosing). Occasional reflux of dose material at dosing in a few animals in most groups, including controls.							
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Haematology and Coagulation[d] (Group Mean, week 5)								
Haemoglobin (g/dL)	15.2	13.9	14.9	13.4*	15.0	13.5*	14.4**	13.1**
Red blood cells (10^{12}/L)	8.17	7.29	7.82**	6.97**	7.96*	6.79***	7.59***	6.90***
Haematocrit (L/L)	0.467	0.424	0.451*	0.411	0.452*	0.408*	0.434**	0.406*
Red cell distribution width (%)	12.4	11.7	12.1	11.0***	11.7	11.4**	12.3	11.0**
Reticulocytes (%)	4	4	3***	3	3***	4	3**	3*
Absolute reticulocyte count (10^9/L)	290	309	223***	235**	229***	249*	217***	218**
White blood cells (10^9/L)	7.41	-	8.68	-	9.89***	-	10.11***	-
Neutrophils (10^9/L)	1.13	-	1.67	-	1.82**	-	1.74*	-
Lymphocytes (10^9/L)	5.93	-	6.59	-	7.62**	-	7.92**	-
Platelets (10^9/L)	-	1018	-	827***	-	851***	-	887**
APTT (seconds)	16.4	-	19.5***	-	18.2**	-	18.9*	-

(Continued on next page)

Daily Dose (mg/kg):	Odevixibat Dosing Phase							
	0 (2 × 0)		20 (2 × 10)		200 (2 × 100)		2000 (2 × 1000)	
Number of Animals (Main Groups):	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
Plasma Chemistry[e] (Group Mean, week 5)								
Creatinine (µmol/L)	56	57	53	56	57	56	51***	54*
Urea (mmol/L)	-	7.6	-	8.1	-	8.2	-	8.8
Total protein (g/L)	64	74	64	68***	65	69***	60*	65***
Glucose (mmol/L)	-	17.3	-	15.9	-	15.4	-	13.3**
Cholesterol (mmol/L)	-	1.57	-	1.57	-	1.69	-	1.21*
Triglycerides (mmol/L)	1.51	1.79	1.35	0.83***	1.52	1.32**	1.10	1.05*
Total calcium (mmol/L)	-	3.21	-	3.06***	-	3.09**	-	3.00***
Albumin (g/L)	34	38	33*	35***	33**	36**	32***	35***
AGR (ratio)	1.12	1.09	1.06	1.10	1.02	1.11	1.13	1.18**
ALP (IU/L)	-	62	-	70	-	73	-	90**
AST (IU/L)	-	77	-	95	-	77	-	105**
ALT (IU/L)	62	-	58	-	42***	-	46**	-
GLDH (IU/L)	6	-	18***	-	8***	-	7***	-
Urinalysis (Group Mean, week 4)								
Urine volume (mL)	5.5	-	4.3*	-	2.4***	-	2.0***	-
Urine specific gravidity	1.015	-	1.017	-	1.028***	-	1.043***	-
pH	9	-	9	-	9	-	7***	-

(Continued on next page)

Daily Dose (mg/kg):	Odevixibat Dosing Phase							
	0 (2 × 0)		20 (2 × 10)		200 (2 × 100)		2000 (2 × 1000)	
Number of Animals (Main Groups):	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
***(cont'd)* Urinalysis (Group Mean, week 4)**								
Protein (nos. of rats with more than trace amount)	2/10	-	2/10	-	9/10	-	8/9	-
Ketones (nos. of rats with more than trace amount)	1/10	-	1/10	-	6/10	-	5/9	-
Organ Weights[f] (%)								
Absolute Weights								
Heart	0.962 g	0.724 g	-1	-14**	-2	-11**	-11*	-12**
Lungs	1.306 g	1.057 g	+3	-8*	+7	-8*	-5	-9*
Pituitary gland	8.80 mg	13.80 mg	+2	-14*	+8	-14*	-5	-22**
Thymus	0.413 g	0.381 g	+7	-2	+4	+4	-9	-22**
Relative Weights								
Adrenal gland	0.017	0.032	0.017	0.033	0.018	0.031	0.020**	0.036*
Brain	0.592	0.831	0.606	0.908***	0.582	0.888**	0.659**	0.909**
Kidneys	0.590	0.628	0.631	0.651	0.603	0.635	0.643**	0.681*
Liver	3.563	3.679	3.797	3.575	3.672	3.571	3.620	4.003**
Spleen	0.172	0.193	0.183	0.218***	0.181	0.212***	0.183	0.207*

(Continued on next page)

Daily Dose (mg/kg):	Odevixibat Dosing Phase							
	0 (2 × 0)		20 (2 × 10)		200 (2 × 100)		2000 (2 × 1000)	
Number of Animals (Main Groups):	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
Gross Pathology[g]								
Histopathology[h] (Salient Findings)								
Bone and marrow (sternum): increased myeloid cells and reduced erythroid cells	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/9	1/10	0/10
Cecum: mucosal hypertrophy (mild)	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10	4/10	2/10	6/10
Colon: mucosal hypertrophy (mild)	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10
Parotid salivary gland								
Diffuse acinar basophilia (mild)	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	7/10
Acinar cell mitotic increase (mild)[m]	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10
Acinar atrophy (mild)[m]	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	1/10
Focal acinar basophilia (minimal)[m]	0/10	3/10	1/10	1/10	1/10	0/10	2/10	0/10
Multifocal acinar basophilia (minimal)[m]	7/10	2/10	4/10	4/10	3/10	4/10	2/10	1/10
Lungs: foamy alveolar macrophages (minimal to mild)[m]	1/10	0/10	1/10	1/10	0/10	1/10	3/10	2/10
Mesenteric lymph node: lymphoid atrophy (mild to moderate)[m]	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	1/9
Stomach: pyloric mucosal erosion (mild)[m]	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10
Thymus: involution (mild)[m]	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10

(Continued on next page)

Daily Dose (mg/kg):	Odevixibat Dosing Phase							
	0 (2 × 0)		20 (2 × 10)		200 (2 × 100)		2000 (2 × 1000)	
Recovery Phase								
Number of Animals (Recovery groups)	**M: 5**	**F: 5**	**M: 0**	**F: 0**	**M: 0**	**F: 0**	**M: 5**	**F: 5**
Recovery Evaluation of Treatment-Related Changes During the Dosing Phase								
Clinical signs	No salient clinical signs were noted during the recovery period							
Body weight, food, and water consumption	Effects on body weight and cumulative body weight gain, and food and water consumption partially or fully reversed during the recovery period							
Clinical pathology	Effects on clinical pathology parameters reversed during the recovery period							
Histopathology	All histopathological effects were reversible after recovery							

-: no noteworthy findings; AUC_{0-24}: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; C_{max}: observed maximum concentration: F: female(s); f1: first dose fraction; f2: second dose fraction; GLP: Good Laboratory Practices; M: male(s); NC: not calculated; ND: not detected; ALP: alkaline phosphatase; AST: aspartate aminotransferase; AGR: albumin/globulin ratio; APTT: activated partial thromboplastin time; GLDH: glutamate dehydrogenase

a Conversion factor applied: 1 µmol = 0.74093 mg

b For the controls, group mean per sex is shown. For treated groups (main groups), percent difference from controls is shown.

c For the controls, group mean per sex is shown. For treated groups (main and recovery groups combined), percent difference from controls is shown.

d Two rats exposed to sufficient test formulations via the respiratory tract to induce clinical signs showed haematological changes (decreased reticulocytes and/or increased neutrophils) consistent with histopathology findings (increased myeloid cells and decreased erythroid cells in bone marrow). Other changes were identified either by statistical analysis or by consideration of individual data and were not considered to be of toxicological significance.

e Changes were identified either by statistical analysis or by consideration of individual data and were not considered to be of toxicological significance.

f Absolute weights (main groups): For the controls, group mean per sex is shown. For treated groups, percent difference from the absolute organ weight in controls is shown. Relative weights (main groups): Organ weights as percentage of body weight is shown. All differences in organ weights (versus the control group) were considered related to differences in body weight (versus the control group) and not a direct result of odevixibat (AZD8294) administration.

g No findings were considered to be a direct result of odevixibat administration. Findings for the premature decedent were consistent with general morbidity and are not shown.

h Findings for the premature decedent were considered to be consistent with resolving injury following mis-dosing and general morbidity and are not shown. Findings associated with odevixibat treatment were considered of uncertain toxicological significance.

i A low level of odevixibat (8.6 nmol/L) was determined in 1 control sample. Limit of quantification was 4.0 nmol/L.

j AUC_{0-12}: area under the concentration-time curve from time 0 to 12 hours (AUC_{0-24} could not be calculated).

k AUC_{0-18} or AUC_{0-24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 18 hours post-dose

l One recovery female (2000 mg/kg/day) was terminated prematurely on Day 23 and the histopathology findings confirmed that cause of death was mis-dosing.

m Findings were not considered to be a direct result of treatment with odevixibat.

Statistically significant: *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001

Treatment: Odevixibat (A4250) was formerly known as AZD8294 and AR-H064974XX

2.6.7.6.6 ラットにおける 26 週間経口投与毒性試験（[TEA0001]）

Species/Strain: Rat, Crl:WI(Han) strain	**Duration of Dosing:** 26 weeks						**Study No.:** TEA0001	
Initial Age: 5 to 6 weeks	**Method of Administration:** Oral gavage						**GLP Compliance:** Yes	
Date of First Dose: [redacted]20[redacted]	**Vehicle/Formulation:** 20% v/v propylene glycol in purified water							
No Observed Adverse Effect Level: 300 mg/kg/day								
	Odevixibat Daily Dose (mg/kg/day)							
	0 (Control)		**10**		**100**		**300**	
Gender:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals								
Main study	12	12	12	12	12	12	12	12
Satellites for toxicokinetic blood sampling	3	3	9	9	9	9	9	9
Toxicokinetics (C_{max}) (ng/mL)								
Day 1	BLQ	BLQ	9.51	13.9	53.7	271	264	194
Day 89 (Week 13)	BLQ	BLQ	359	335	229	201	409	239
Day 177 (Week 26)	BLQ	BLQ	27.9	23.8	63.9	160	464	362
Toxicokinetics (AUC_{0-24}) (ng·h/mL)								
Day 1	BLQ	BLQ	99.7	105	640	907	1390	2690
Day 89 (Week 13)	NA	NA	5000	3630	2940	2620	6750	4070
Day 177 (Week 26)	NA	NA	230	311	680	992	4040	2150
Noteworthy Findings								
Died/sacrificed moribund (incidences)								
Main study	0	0	0	0	0	0	0	0
Satellite	1	0	0	0	0	0	0	0

(Continued on next page)

	Odevixibat Daily Dose (mg/kg/day)							
	0 (Control)		10		100		300	
Gender:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
***(cont'd)* Noteworthy Findings**								
Clinical observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Mean body weight gain (kg); (Weeks 1 to 26 [%])	-	-	-	-	-	-	-	-
Overall mean food consumption (g) (Weeks 1 to 26 [%])	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Haematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical chemistry at end of dosing (Week 26)[a]								
Total protein (g/dL)	6.75	7.20	6.61	6.63***	6.49**	6.54***	6.43***	6.51***
Albumin (g/dL)	-	4.96	-	4.56***	-	4.35***	-	4.50***
Calcium (mg/dL)	-	10.67	-	10.41*	-	10.31**	-	10.22***
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights (body weight related %)	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-

-: no noteworthy findings; AUC_{0-24}: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; BLQ: below the limit of quantification; C_{max}: observed maximum concentration; F: female(s); M: male(s); NA: not applicable

a Statistical significance is based on the actual data (not on the percent differences).

Williams' test: * = p<0.05; ** = p<0.01; *** = p<0.001

Infrequently plasma samples from control animals showed the presence of A4250 which, upon investigation, were judged to not represent accidental dosing of these animals with the drug. Additional details can be found in M.2.6.4, Section 2.7.

Treatment: odevixibat (A4250)

2.6.7.6.7 イヌにおける 7 日間経口投与毒性試験（[8220870]）

Report Title: A4250: Maximum Tolerated Dose (MTD) followed by a 7 Day Fixed Dose Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Dog				
Species/Strain: Dog/beagle	**Duration of Dosing:**		**Study No.:** 8220870	
Initial Age: 22 to 23 weeks	**MTD phase:** 14 days[a] and 4 days[b] **Fixed dose phase:** 7 days[b]		**Sponsor Reference Number:** A4250-P001	
Date of First Dose: **MTD phase:** [redacted] 20[redacted] **Fixed dose phase:** [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage, once daily		**GLP Compliance:** Yes[c]	
	Vehicle Control Article: Days 1 to 14 of the MTD phase: Purified water (pH adjusted to 8 to 10) and 2% ethanol Days 49 to 52 of the MTD phase and Days 1 to 7 of the fixed dose phase: 20% v/v propylene glycol in purified water			
Special Features: Dosing during MTD phase was 3-4 day then escalation to higher dose. Due to problems with solubility of test article in pH-adjusted (8-10) purified water and 2% ethanol at dose levels higher than 400 mg/kg, MTD phase was stopped following dosing on Day 14 and further trials performed using alternative vehicles. The MTD phase was restarted on Day 49, using 20% v/v propylene glycol in purified water as the vehicle, with a single dose at 400 mg/kg followed by 3 days at 1000 mg/kg/day. Group 1 animals were retained off dose for 16 days before commencing dosing on the fixed-dose phase.				
Maximum Tolerated Dose Level (Limit Dose): 1000 mg/kg				
Daily Dose (mg/kg/day):	**0 (Control)**		**50[a]/100[a]/200[a]/400[a]/400[b]/1000[b] (Odevixibat)**	
Days of MTD Phase:	**1-14[a], 49-52[b]**		**1-4[a]/5-7[a]/8-11[a]/12-14[a]/49[b]/50-52[b]**	
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**
No. of Animals at Start of MTD Phase:	**2**	**2**	**2**	**2**
MTD Phase				
Toxicokinetics[d]				
Day 48				

(Continued on next page)

Daily Dose (mg/kg/day):	**0 (Control)**		**50[a]/100[a]/200[a]/400[a]/400[b]/1000[b] (Odevixibat)**	
Days of MTD Phase:	**1-14[a], 49-52[b]**		**1-4[a]/5-7[a]/8-11[a]/12-14[a]/49[b]/50-52[b]**	
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**
No. of Animals at Start of MTD Phase:	**2**	**2**	**2**	**2**
Day 48 *(cont'd)*				
AUC_{0-24} (nmol·h/L)	NT	NT	127	135
[ng·h/mL][e]	NT	NT	[94.1]	[100]
C_{max} (nmol/L)	NT	NT	10.6	11.1
[ng/mL][e]	NT	NT	[7.85]	[8.22]
Noteworthy Findings				
Died or sacrificed moribund	0	0	0	0
Clinical observations	-	-	-	-
Post-dosing observations				
Liquid faeces	0	0	2[f]	2[g]
Soft faeces	0	0	1[h]	2[i]
Body weight gain (kg)				
Day 1 to 5	-	0.32	-	0.04
Day 5 to 8	-	0.13	-	-0.04
Day 8 to 12	-	0.36	-	0.03

(Continued on next page)

Daily Dose (mg/kg/day):	**0 (Control)**		**50[a]/100[a]/200[a]/400[a]/400[b]/1000[b] (Odevixibat)**	
Days of MTD Phase:	**1-14[a], 49-52[b]**		**1-4[a]/5-7[a]/8-11[a]/12-14[a]/49[b]/50-52[b]**	
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**
No. of Animals at Start of MTD Phase:	2	2	2	2
Body weight gain (kg) *(cont'd)*				
Day 12 to 15	-	0.07	-	0.12
Day 49 to 50	-	0.13	-	0.13
Day 50 to 53	-	NT	-	-0.15
Food consumption	-	-	-	-
Hematology				
Absolute reticulocyes (10^9/L)				
Pretreatment	107.5	159.7	93.2	156.8
Day 53	NT	NT	70.3	62.1
Clinical chemistry	-	-	-	-
Organ weights	-	-	-	-
Macroscopic observations				
Number of animals observed	NA	NA	2	2
Caecum				
Dark				
Slight	NA	NA	1	0
Moderate	NA	NA	1	1

(Continued on next page)

Daily Dose (mg/kg/day):	**0 (Control)**		**50[a]/100[a]/200[a]/400[a]/400[b]/1000[b] (Odevixibat)**	
Days of MTD Phase:	**1-14[a], 49-52[b]**		**1-4[a]/5-7[a]/8-11[a]/12-14[a]/49[b]/50-52[b]**	
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**
No. of Animals at Start of MTD Phase:	2	2	2	2
Duodenum				
Red				
Slight	NA	NA	1	1
Thymus				
Thick				
Slight	NA	NA	0	2
Moderate	NA	NA	1	0

イヌの 7 日間経口投与毒性試験（[8220870])（続き）

Daily Dose (mg/kg/day):	**1000[b] (Odevixibat)**	
Sex:	**M**	**F**
No. of Animals at Start of Fixed Dose Phase:	**2**	**2**
Fixed Dose Phase		
Toxicokinetics[d]		
Day 1		
$AUC_{0\text{-}24}$ (nmol·h/L)	221	308
[ng·h/mL][e]	[164]	[228]
C_{max} (nmol/L)	35.6	19.5
[ng/mL][e]	[26.4]	[14.4]
Day 7		
$AUC_{0\text{-}24}$ (nmol·h/L)	521	954
[ng·h/mL][e]	[386]	[707]
C_{max} (nmol/L)	121	78.3
[ng/mL][e]	[89.7]	[58.0]
Noteworthy Findings		
Died or sacrificed moribund	0	0
Clinical observations	-	-

(Continued on next page)

Daily Dose (mg/kg/day):	**1000[b] (Odevixibat)**	
Sex:	**M**	**F**
No. of Animals at Start of Fixed Dose Phase:	**2**	**2**
Post-dosing observations		
Liquid faeces	2	2
Soft faeces	1	2
Vomit	1	1
Body weight	-	-
Food consumption	-	-
Haematology		
Absolute reticulocyes (10^9/L)		
Pretreatment	107.5	159.7
End of fixed dose phase	47.0	45.2
Clinical chemistry	-	-
Organ weights	-	-
Macroscopic observations		
Number of animals observed	2	2
Caecum		
Dark		
Minimal	2	0
Thymus		
Thick		
Slight	0	2
Moderate	1	0

-: no noteworthy findings; $AUC_{0\text{-}24}$: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; C_{max}: observed maximum concentration; F: female(s); GLP: Good Laboratory Practice; M: male(s); MTD: maximum tolerated dose; NA: not applicable; NT: not taken

a Formulations prepared using purified water (pH adjusted to 8 to 10) and 2% ethanol as vehicle.

b Formulations prepared using 20% v/v propylene glycol in purified water as vehicle.

c With the exception of the Principal Investigator not residing at the bioanalytical site where the analysis was performed; and the Definitive Protocol was signed on 12 January 2010, consequently, pre-treatment procedures performed prior to this date were based on a draft protocol.

d Due to the limited number of animals in each phase (n = 2 animals/sex), TK results should be interpreted cautiously

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

f Observation seen in one or more males at 50, 100, 400 mg/kg/day in purified water and 2% ethanol; and at 400 and 1000 mg/kg/day in 20% v/v propylene glycol.

g Observation seen in both females at all dose levels.

h Observation seen in one male at 200 mg/kg/day only.

i Observation seen in one or more females at 50, 200, 400 mg/kg/day in purified water and 2% ethanol; and at 1000 mg/kg/day in 20% v/v propylene glycol in purified water.

Treatment: odevixibat (A4250)

2.6.7.6.8 イヌにおける 14 日間経口投与毒性試験（[8220869]）

Repeat-Dose Toxicity	**Report Title:** A4250: 14 Day Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Dog						**Test Article:** A4250	
Species/Strain: Dog/beagle	**Duration of Dosing:** 14 days (males and first female/group) or 15 days (last two females/group)						**Study No.** 8220869	
Initial Age: 7 to 8 months	**Method of Administration:** Oral gavage, once daily						**Sponsor Reference No.:** 10050	
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Vehicle Control Article:** 20% v/v propylene glycol in purified water						**GLP Compliance:** Yes[a]	
Special Features: None	**No Observed Adverse Effect Level:** 1000 mg/kg/day							
Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**		**30 (Low)**		**300 (Intermediate)**		**1000 (High)**	
Sex:	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Number of Animals at Study Start	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**
Dosing Phase								
Toxicokinetics								
Day 1								
AUC_{0-24} (nmol·h/L)	BLLOQ	BLLOQ	14.3	27.6	146	130	268	241
[ng·h/mL][b]			[10.6]	[20.4]	[108]	[96.3]	[199]	[179]
C_{max} (nmol/L)	BLLOQ	BLLOQ	4.38	4.40	20.3	32.5	33.2	26.5
[ng/mL][b]			[3.25]	[3.26]	[15.0]	[24.1]	[24.6]	[19.6]
Day 14[e]								
AUC_{0-24} (nmol·h/L)	[c]	[c]	38.1	25.8	577	287	373	450
[ng·h/mL][b]			[28.2]	[19.1]	[428]	[213]	[276]	[333]
C_{max} (nmol/L)	[c]	[c]	14.5	10.2	62.6	40.0	40.2	69.7
[ng/mL][b]			[10.7]	[7.56]	[46.4]	[29.6]	[29.8]	[51.6]
Noteworthy Findings								
Died or sacrificed moribund	0	0	0	1[d]	0	0	0	0
Clinical observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Post-dosing observations								
Liquid faeces	0	0	1	2	3	3	3	3
Mucoid faeces	0	1	3	0	1	0	0	3
Soft faeces	0	0	2	3	2	2	2	3
Salivation	0	0	0	1	0	0	1	1
Vomit	0	0	0	1	0	0	0	0
Vomit - White	0	0	0	1	1	2	3	2

(Continued on next page)

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**		**30 (Low)**		**300 (Intermediate)**		**1000 (High)**	
Sex:	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Number of Animals at Study Start	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**
Body weight gain (kg)								
Start to Week 2	0.63	0.31	0.65	0.47	0.41	0.20	0.29	0.09
Food Consumption (%)[e]								
Week 1 (g/animal/week)	-	2079	-	-2.7	-	-12.3	-	-14.5
Ophthalmic examinations	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Haematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical chemistry								
Week 2								
Total cholesterol (mmol/L)	6.6	5.8	6.0	5.1	4.1	4.5	4.2	4.5
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Macroscopic findings	-	-	-	-	-	-	-	-
Microscopic findings	-	-	-	-	-	-	-	-

- : no noteworthy findings; AUC_{0-24}: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; BLLOQ: below the lower limit of quantitation; C_{max}: observed maximum concentration; GLP: Good Laboratory Practice

a No documented approval for bioanalysis was available from the Principal Investigator prior to the start of analysis. The definitive protocol was signed on 20APR2010. Consequently, pre-treatment procedures performed prior to this date were based on the draft protocol.

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

c Infrequently, plasma samples from control animals showed the presence of odevixibat, which upon investigation were judged to not represent accidental dosing of these animals with the drug. Additional details can be found in M.2.6.4, Section 2.7.

d One female that received 30 mg/kg/day was sacrificed prematurely on Day 10; the cause of demise was not considered to be drug related; instead it was judged to be related to study procedure.

e For treated groups, percent difference from controls is shown.

Treatment: odevixibat (A4250)

2.6.7.6.9 イヌにおける 13 週間経口投与（カプセル）毒性試験（[TEA0002]）

Species/Strain: Dog/beagle	**Duration of Dosing:** 13 weeks				**Study No.:** TEA0002			
Initial Age: 4 to 7 months	**Method of Administration:** Oral (capsule)				**GLP Compliance:** Yes			
Date of First Dose: [redacted]	**Vehicle/formulation:** NA							
No Observed Adverse Effect Level: 300 mg/kg/day								
Daily Dose (mg/kg/day):	**0 (Control)**		**3**		**30**		**300**	
Gender:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
No. of Animals:	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**
Toxicokinetics								
Day 1: $AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	BLQ	BLQ	1.60	0.603	7.50	6.15	68.70	48.30
Day 91: $AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)[a]	NA[a]	NA[a]	7.22	0.961	10.50	3.17	39.30	49.50
Noteworthy Findings								
Died/sacrificed moribund	0	0	0	0	0	1[b]	0	0
Clinical observations								
Vomiting (incidences)	1	2	0	0	0	0	9	4
Liquid faeces (incidences)	0	0	0	5	5	6	9	18
Loose faeces (incidences)	4	0	6	17	21	17	48	73
Abnormal colour faeces (incidences)	1	0	0	2	12	5	49	59

(Continued on next page)

Daily Dose (mg/kg/day):	**0 (Control)**		**3**		**30**		**300**	
Gender:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
No. of Animals:	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**
Mean body weight gain (kg) (Days -1–91 [%])[c]	0.60	0.50	-	-	-	-	-	-
Overall mean food consumption ([g] Weeks 1–13 [%])[c]	1448	1491	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiograms	-	-	-	-	-	-	-	-
Haematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical chemistry at end of dosing (Week 13)								
Low density lipoprotein (mg/dL)	16.0	21.0	6.7	10.3	5.3	2.5	3.3	4.7
Cholesterol (mg/dL)	199.3	214.3	175.0	204.3	163.3	156.5	154.7	171.0
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights (body weight related [%])[c]	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Gallbladder–prominent epithelial vacuolation								
Slight (incidences)	0	0	2	1	0	1	1	1
Moderate (incidences)	0	0	0	0	1	0	0	1

-: no noteworthy findings; $AUC_{0\text{-}24}$: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; BLQ: below the limit of quantification; F: female(s); M: male(s); NA: not applicable

a Infrequently plasma samples from Control animals showed the presence of odevixibat which, upon investigation, were judged to not represent accidental dosing of these animals with the drug. Additional details can be found in M.2.6.4, Section 2.7.

b One female was euthanised for humane reasons following an injury to the jaw; therefore, this death was not test-item related.

c For Controls, group mean values are shown. For treated groups, percent difference from Controls are shown.

Treatment: odevixibat (A4250)

2.6.7.6.10 イヌにおける 39 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（[8348308]）

Report Title: A4250: 39 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Dog Followed by a 4 Week Recovery Period							**Test Article:** A4250	
Species/Strain: Dog/beagle			**Duration of Dosing:** 39 weeks				**Study No.:** 8348308	
Initial Age: 24 to 32 weeks			**Duration of Recovery:** 4 weeks				**GLP Compliance:** Yes[a]	
Date of First Dose: [redacted]20[redacted]			**Method of Administration**: Oral gavage, once daily				**Special Features:** None	
Vehicle Control Article: 20% v/v propylene glycol in purified water or water for irrigation								
No Observed Adverse Effect Level: 150 mg/kg/day								
Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)[c]**		**3 (Low)**		**30 (Intermediate)**		**150 (High)**	
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals at Study Start:	**6**	**6**	**4**	**4**	**4**	**4**	**6**	**6**
Dosing Phase								
Toxicokinetics								
Day 1								
$AUC_{0\text{-}24}$ (nmol·h/L)	BLLOQ	BLLOQ	NR	NR	19.2	20.6	77.2	85.9
[ng·h/mL][b]	BLLOQ	BLLOQ	NR	NR	[14.2]	[15.3]	[57.2]	[63.6]
C_{max} (nmol/L)	BLLOQ	BLLOQ	0.698	1.16	5.00	5.16	17.7	17.7
[ng/mL][b]	BLLOQ	BLLOQ	[0.517]	[0.86]	[3.70]	[3.82]	[13.1]	[13.1]
Week 13								
$AUC_{0\text{-}24}$ (nmol·h/L)	BLLOQ	BLLOQ	NR	NR	20.1	28.4	94.6	95.6
[ng·h/mL][b]	BLLOQ	BLLOQ	NR	NR	[14.9]	[21.0]	[70.1]	[70.8]
C_{max} (nmol/L)	BLLOQ	BLLOQ	0.32	1.48	10.6	18.8	36.7	37.9
[ng/mL][b]	BLLOQ	BLLOQ	[0.24]	[1.10]	[7.85]	[13.9]	[27.2]	[28.1]
Week 39[e]								
$AUC_{0\text{-}24}$ (nmol·h/L)	c	BLLOQ	13.7	7.12	43.3	81.3	123	162
[ng·h/mL][b]	c	BLLOQ	[10.2]	[5.28]	[32.1]	[60.2]	[91.1]	[120]
C_{max} (nmol/L)	c	BLLOQ	1.81	1.34	31.9	19.9	60.2	62.8
[ng/mL][b]	c	BLLOQ	[1.34]	[0.99]	[23.6]	[14.7]	[44.6]	[46.5]
Noteworthy Findings								
Died or sacrificed moribund	0	0	1[d]	0	0	0	1[e]	0
Clinical observations								
Faeces, brown, liquid	2	0	0	0	0	0	3	5
Faeces, brown, loose	0	0	0	0	0	0	0	1
Faeces, brown, soft	0	0	0	0	0	0	5	4
Faeces, liquid	0	0	0	0	0	0	0	4

(Continued on next page)

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)[c]**		**3 (Low)**		**30 (Intermediate)**		**150 (High)**	
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals at Study Start:	**6**	**6**	**4**	**4**	**4**	**4**	**6**	**6**
Dosing Phase								
Faeces, loose	0	0	0	0	0	0	2	5
Faeces, soft	0	0	0	1	2	0	5	2
Vomit, minimal, clear, liquid	0	0	1	0	0	0	0	2
Vomit, minimal, pink, liquid	0	0	0	0	1	0	0	0
Vomit, minimal, white, foamy	0	0	0	0	0	0	0	1
Vomit, minimal, white, frothy	0	0	0	0	1	0	1	6
Vomit, minimal, white, liquid	0	0	0	0	1	0	0	3
Vomit, moderate, white, foamy	0	0	0	0	0	0	1	0
Vomit, moderate, white, frothy	0	0	0	0	1	0	0	0
Vomit, moderate, white, liquid	0	0	0	0	0	0	0	1
Post-dose observations								
Faeces, brown, liquid	0	0	1	0	2	1	6	5
Faeces, brown, loose	0	0	1	0	0	1	4	2
Faeces, brown, soft	0	0	1	0	0	1	1	2
Faeces, white, loose	0	0	0	0	0	0	0	1
Faeces, white, soft	0	0	0	0	0	0	0	1
Faeces, yellow, liquid	0	0	0	0	0	0	3	3
Faeces, yellow, mucoid	0	0	0	0	0	0	0	1
Faeces, yellow, soft	0	0	0	0	0	1	0	0
Vomit, white, frothy	0	0	0	0	0	0	0	2
Vomit, yellow, frothy	0	0	0	0	0	0	0	2
Vomit, bedding	0	0	0	0	0	1	0	0
Vomit, foamy	0	0	0	0	0	0	0	1
Ophthalmic examinations	-	-	-	-	-	-	-	-
Body weight gain (kg)								
Day 1 to 8	0.24	-	0.21	-	0.05	-	-0.18	-
Day 1 to 273	2.61	-	1.65	-	2.13	-	1.68	-
Food consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Haematology	-	-	-	-	-	-	-	-

(Continued on next page)

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)[c]**		**3 (Low)**		**30 (Intermediate)**		**150 (High)**	
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals at Study Start:	**6**	**6**	**4**	**4**	**4**	**4**	**6**	**6**
Dosing Phase								
Clinical chemistry								
Total cholesterol (mmol/L)								
Day 90	5.1	6.2	4.5	4.9	4.3	4.7	3.3	3.6
Day 176	5.3	6.0	5.0	5.3	4.6	5.0	3.4	4.1
Day 267	5.2	6.8	4.8	5.5	4.7	5.0	3.5	3.6
High density lipoprotein cholesterol (mmol/L)								
Day 90	4.61	5.58	4.25	4.72	4.26	4.64	3.26	3.52
Day 176	4.75	5.29	4.69	4.94	4.36	4.76	3.38	3.86
Day 267	4.85	6.14	4.7	5.39	4.55	4.83	3.51	3.52
Low density lipoprotein cholesterol (mmol/L)								
Day 90	<0.40	<0.60	<0.30	<0.34	<0.34	<0.30	<0.30	<0.30
Day 176	<0.37	<0.43	<0.31	<0.31	<0.34	<0.30	<0.30	<0.30
Day 267	<0.35	<0.76	<0.30	<0.34	<0.35	<0.30	<0.30	<0.30
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Macroscopic observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-

- : no noteworthy findings; $AUC_{0\text{-}24}$: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; BLLOQ: below the lower limit of quantitation; C_{max}: observed maximum concentration; GLP: Good Laboratory Practice; F: female(s); M: male(s); NR: no result calculable

a The protocol was signed on 20JUL2016. Consequently, procedures conducted prior to this date were performed based on the draft protocol. The protocol was signed prior to the first pre-dose procedure.

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

c Infrequently, plasma samples from Control animals showed the presence of odevixibat. Upon investigation, they were judged to not represent accidental dosing of these animals with the drug. For discussion of drug in control samples see M.2.6.4, Section 2.7.

d One male (Animal 0009), administered 3 mg/kg/day was sacrificed in a moribund condition on Day 236 of the dosing phase due to severe clinical observations; the cause of demise could not be determined.

e One male (Animal 0020), administered 150 mg/kg/day, was sacrificed in a moribund condition on Day 76 of dosing phase due to poor clinical condition; the causes of demise were considered systemic vascular lesions consistent with beagle pain syndrome and not treatment related.

Treatment: odevixibat (A4250)

2.6.7.6.11　マーモセットにおける 7 日間経口投与毒性及び忍容性試験（[0011DT]）

Study No./Title	Study Design			Noteworthy Findings	Odevixibat[a]	
	Species/Strain/Method of Admin./Vehicle	Dose/Regimen (mg/kg/day)	No. per Group/Sex		C_{pl}/C_{max} ng/mL (nmol/L)[b]	AUC_{0-24} ng·h/mL (nmol·h/L)[b]
0011DT/AZD8294: Tolerability and 7-day oral toxicity study in the marmoset	Common marmoset/ (*Callithrix jacchus*) Oral gavage Tolerability phase: Water with 2% ethanol, adjusted to pH 8 to 10 Repeated dose phase: Water, adjusted to pH 8-10. Also used as control formulation	Tolerability phase: 50, 100, & 259 Once daily for 3 consecutive days (1st and 2nd dose level) or 7 consecutive days (3rd dose level). Off-dose for 14 days after last dose to assess persistence and reversal of effects. Repeated dose phase: 0 & 259 Once daily for 7 days	Tolerability phase: One group; 1M & 1F Repeated-dose phase: 2 groups; 2M & 2F	Mortality; tolerability and repeated-dose phases: None Clinical observations; Tolerability phase: Vomiting (on 4/7 days) and increased salivation (on 2/7 days) in M, and fluid/soft faeces (up to 4/7 days) and slight reductions in body weight (up to ~5%) in both animals at 259 mg/kg/day. No adverse clinical signs or notable effects on body weight or food consumption at lower doses or during 14-day off-dose period. Repeated-dose phase: Fluid and/or soft faeces (on 6/8 days in M and 2/8 days in F, including cage observations) and reductions in body weight in M (~4%-8% over Days 1-8) at 259 mg/kg/day. Clinical pathology; Tolerability and repeated-dose phases: No treatment-related changes. Pathology; Tolerability phase: No treatment-related macroscopic findings. Repeated-dose phase: No treatment-related macroscopic or microscopic findings.	Tolerability phase: 50 mg/kg/day M: 110 (149) F: 63.9 (86.2) 100 mg/kg/day: M: 135 (182) F: 74.8 (101) 259 mg/kg/day: M: 99.3 (134) F: 116 (156) Repeated-dose phase: 259 mg/kg/day: M + F: 290 [162-422] (391 [218-569])	Tolerability phase: NA Repeated-dose phase: 259 mg/kg/day: M + F: 1500 [608-2410] (2020 [821-3250])

Admin.: administration;AUC_{0-24}: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; C_{max}: observed maximum concentration; F: female(s); h: hour; M: male(s); NA: not applicable

a　Tolerability phase: mean plasma concentrations (C_{pl}) at 3 hours post-dose on Day 1. Repeated dose phase: C_{max} and AUC_{0-24} (geometric mean [range]) for M and F combined on Day 7.

b　Conversion factor applied: 1 µmol = 0.74093 mg

Treatment: Odevixibat (A4250) was formerly known as AZD8294 and AR-H064974XX

2.6.7.7 In Vitro 遺伝毒性試験

2.6.7.7.1 限定的なネズミチフス菌／大腸菌の 5 菌株を用いた Ames 予備試験（[02233]）

Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells		**Test Article:** AR-H064974XX
Strains: TA1535, TA100, TA98, TA1537, and *Escherichia coli* WP2 strain *uvrA*/pKM101	**No. of Independent Assays:** 2	**Study No.:** 02233
Metabolizing System: Aroclor 1254 induced rat liver S9	**No. of Replicate Cultures:** 3 plates in the solvent control, test compound, and positive control groups	**Test facility:** Safety Assessment, AstraZeneca R&D Södertälje, Sweden
Vehicles: **For Test Article:** DMSO **For Positive Controls:** DMSO (2-nitrofluorene; 9-aminoacridine; 2-aminoanthracene) and water (sodium azide; potassium dichromate)	**No. of Cells Analysed/Culture:** --	**GLP Compliance:** No **Experimental Start Date:** SEP2020
Treatment: Odevixibat (AR-H064974XX), solvent and positive control formulations were tested using the plate incorporation method.		**Cytotoxic Effects:** None

Genotoxic Effects: None. Odevixibat is not mutagenic in the Ames Salmonella/E.coli reverse mutation test.

Method	**Metabolic Activation**	**Test Article**	**Dose/Plate µg (µmol)**	**Bacterial Strain and No. of Revertant Colonies per Plate (Mean ± StdDev)**				
				TA1535	**TA100**	**TA98**	**TA1537**	**E. coli *uvrA***
Plate incorporation method	Without activation	Solvent control	0	15 ± 2	94 ± 5	25 ± 4	9 ± 4	100 ± 10
		Odevixibat	50.6 (0.0683)	15 ± 6	100 ± 19	22 ± 4	10 ± 3	107 ± 7
			169 (0.228)	11 ± 4	92 ± 10	28 ± 4	10 ± 2	102 ± 12
			506 (0.683)	15 ± 1	89 ± 4	17 ± 3	8 ± 4	91 ± 12

(Continued on next page)

Method	Metabolic Activation	Test Article	Dose/Plate µg (µmol)	Bacterial Strain and No. of Revertant Colonies per Plate (Mean ± StdDev)				
				TA1535	TA100	TA98	TA1537	E. coli *uvrA*
(cont'd) Plate incorporation method	*(cont'd)* Without activation	*(cont'd)* Odevixibat	1690 (2.28)	11 ± 3	84 ± 10	19 ± 4	6 ± 1	106 ± 11
			5060 (6.83) p	12 ± 2	84 ± 11	26 ± 4	5 ± 2	101 ± 3
		Sodium azide	0.5	260 ± 17	350 ± 13	—	—	—
		9-aminoacridine	70	—	—	—	896 ± 59	—
		2-nitrofluorene	0.5	—	—	151 ± 2	—	—
		Potassium dichromate	25	—	—	—	—	1002 ± 28
	With activation	Solvent control	0	14 ± 7	95 ± 10	42 ± 11	12 ± 3	142 ± 19
		Odevixibat	50.6 (0.0683)	15 ± 6	112 ± 2	34 ± 6	11 ± 2	153 ± 21
			169 (0.228)	16 ± 5	114 ± 9	30 ± 2	12 ± 4	161 ± 11
			506 (0.683)	11 ± 4	95 ± 4	32 ± 7	11 ± 4	134 ± 5
			1690 (2.28)	15 ± 4	103 ± 9	24 ± 5	9 ± 2	127 ± 14
			5060 (6.83) p	16 ± 3	93 ± 5	30 ± 2	6 ± 2	125 ± 15
		2-aminoanthracene	2.0	211 ± 18	1062 ± 214	1940 ± 32	—	635 ± 42
			5.0	—	—	—	159 ± 24	—

DMSO: dimethyl sulfoxide; p: precipitate; －: positivie control and/or dose not used/tested in that strain; StdDev: standard deviation.

Treatment: Odevixibat (A4250) was formerly known as AZD8294 and AR-H064974XX

2.6.7.7.2 細菌を用いる復帰突然変異試験（[0332BV]）

Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells	**No. of Independent Assays:** 4	**Study No.:** 0332BV
Strains: TA1535, TA100, TA98, TA1537 and *Escherichia coli* WP2 strain *uvrA*/pKM101	**No. of Replicate Cultures:** 3 plates in the solvent control, test compound and positive control groups	**Test facility:** Safety Assessment, AstraZeneca R&D Södertälje, Sweden
Metabolising System: Aroclor 1254-induced rat liver S9	**No. of Cells Analysed/Culture:** --	**GLP Compliance:** Yes
Vehicles: **For Test Article:** DMSO **For Positive Controls:** DMSO (2-nitrofluorene; 9-aminoacridine; 2-aminoanthracene) and water (sodium azide; potassium dichromate)		**Experimental Start Date:** [redacted] 20[redacted]
Treatment: Odivixibat (AZD8294), solvent and positive control formulations were tested using the plate incorporation method and subsequently using a liquid pre-incubation treatment.		**Cytotoxic Effects:** None
Genotoxic Effects: None. Odevixibat is not mutagenic for strains of S. typhimurium LT2 or E. coli WP2		

Method	Metabolic Activation	Test Article	Dose/Plate µg (µmol)	Bacterial Strain and No. of Revertant Colonies per Plate (Mean± StdDev)				
				TA1535	TA1537	TA98	TA100	E. coli *uvrA*/pKM101
Plate incorporation method (Test 1)	Without activation	Solvent control	0	8 ± 2	8 ± 2	23 ± 4	73 ± 10	95 ± 12
		Odevixibat	50.5 (0.0682)	18 ± 2	10 ± 3	30 ± 5	77 ± 10	102 ± 7
			168 (0.227)	16 ± 3	5 ± 3	23 ± 5	73 ± 5	109 ± 4

(Continued on next page)

Method	Metabolic Activation	Test Article	Dose/Plate µg (µmol)	Bacterial Strain and No. of Revertant Colonies per Plate (Mean ± StdDev)				
				TA1535	TA1537	TA98	TA100	E. coli *uvrA*/pKM101
(cont'd) Plate incorporation method (Test 1)	*(cont'd)* Without activation	*(cont'd)* Odevixibat	505 (0.682)	8 ± 3	5 ± 2	24 ± 3	57 ± 15	94 ± 14
			1680 (2.27)	12 ± 5	3 ± 1	20 ± 2	63 ± 6	101 ± 15
			5050 (6.82) p	14 ± 6	3 ± 2	20 ± 9	75 ± 8	106 ± 4
		Sodium azide	0.5	214 ± 23	—	—	280 ± 14	—
		9-aminoacridine	70	—	1271 ± 102	—	—	—
		2-nitrofluorene	0.5	—	—	167 ± 6	—	—
		Potassium dichromate	25	—	—	—	—	911 ± 17
	With activation	Solvent control	0	13 ± 2	15 ± 2	39 ± 11	99 ± 3	150 ± 6
		Odevixibat	50.5 (0.0682)	14 ± 5	9 ± 3	39 ± 5	115 ± 12	143 ± 3
			168 (0.227)	15 ± 2	15 ± 5	37 ± 2	120 ± 12	142 ± 14
			505 (0.682)	16 ± 6	13 ± 2	40 ± 2	111 ± 17	141 ± 25
			1680 (2.27)	11 ± 1	10 ± 3	30 ± 4	95 ± 12	127 ± 4
			5050 (6.82) p	13 ± 1	9 ± 4	33 ± 8	91 ± 18	147 ± 6
		2-aminoanthracene	2.0	289 ± 15	—	1296 ± 76	756 ± 112	—
			5.0	—	184 ± 23	—	—	1285 ± 16
Liquid preincubation Method (Test 2)	Without activation	Solvent control	0	14 ± 3	7 ± 1	27 ± 1	86 ± 4	85 ± 4
		Odevixibat	45.1 (0.0609)	14 ± 3	8 ± 4	20 ± 1	88 ± 8	87 ± 5
			150 (0.203)	10 ± 2	9 ± 2	25 ± 3	86 ± 5	96 ± 9
			451 (0.609)	10 ± 1	6 ± 2	22 ± 4	79 ± 4	80 ± 4
			1500 (2.03)	14 ± 4	5 ± 0	16 ± 5	66 ± 4	94 ± 12
			4510 (6.09) p	10 ± 3	4 ± 3	19 ± 4	74 ± 1	85 ± 5
		Sodium azide	0.5	235 ± 6	—	—	303 ± 8	—
		9-aminoacridine	70	—	403 ± 4	—	—	—
		2-nitrofluorene	0.5	—	—	175 ± 11	—	—
		Potassium dichromate	25	—	—	—	—	955 ± 15

(Continued on next page)

Method	Metabolic Activation	Test Article	Dose/Plate µg (µmol)	Bacterial Strain and No. of Revertant Colonies per Plate (Mean ± StdDev)				
				TA1535	TA1537	TA98	TA100	E. coli *uvrA*/pKM101
(cont'd) Liquid preincubation Method (Test 2)	With activation	Solvent control	0	11 ± 2	14 ± 3	39 ± 4	102 ± 11	168 ± 19
		Odevixibat	45.1 (0.0609)	12 ± 2	10 ± 4	35 ± 6	112 ± 21	183 ± 2
			150 (0.203)	11 ± 2	12 ± 4	46 ± 5	109 ± 6	188 ± 10
			451 (0.609)	11 ± 4	12 ± 3	44 ± 1	121 ± 11	159 ± 6
			1500 (2.03) p	13 ± 5	7 ± 2	32 ± 3	96 ± 5	182 ± 11
			4510 (6.09) p	12 ± 2	10 ± 3	34 ± 4	106 ± 11	173 ± 19
		2-aminoanthracene	2.0	78 ± 2	—	670 ± 7	260 ± 25	—
			5.0	—	42 ± 1	—	—	661 ± 57

DMSO: dimethyl sulfoxide; p: precipitate; —: positivie control and/or dose not used/tested in that strain; StdDev: standard deviation.

Treatment: Odevixibat (A4250) was formerly known as AZD8294 and AR-H064974XX

2.6.7.7.3 限定的なマウスリンフォーマチミジンキナーゼアッセイによる変異原性評価（[02242]）

Test for Induction of: Mutagenicity at the thymidine kinase locus in Mouse lymphoma L5178Y cells as assessed by resistance to TFT	**No. of Independent Assays:** 2 **No. of Replicate Cultures:** 3 solvent control cultures, 2 positive control cultures, 1 culture at each test concentration	**Study No.:** 02242
Metabolising System: Aroclor 1254-induced rat liver S9	**No. of Cells Analysed/Culture:** -	**Test facility:** Safety Assessment, AstraZeneca R&D Södertälje, Sweden
Vehicle: DMSO	**Study Initiated:** [redacted] 20[redacted]	**GLP Compliance:** No
Treatment: Cells exposed to odevixibat (AR-H064974XX), solvent and positive control for 4-hour (with/without S9), and after a 48-hour expression period plated to estimate viability and TFT resistance		
Cytotoxic Effects: RTG was decreased to 5% (4-h, without S9) and 3% (4-h, with S9) of the solvent control at the top concentrations[a]		
Genotoxic Effects: None. Odevixibat (AR-H064974XX) is not mutagenic in the Mouse lymphoma L5178Y *tk* locus test.		

Method	Metabolic Activation	Exposure Time (h)	Test Article	Test Concentration mg/L (mmol/L)	Relative Total Growth (% Control)		Mutant Frequency ($\times 10^{-6}$)	
					Replicate	Mean	Replicate	Mean
Mutation test	Without activation	4	Solvent control	0	103, 89, 107	100	104, 101, 87.1	97.3
			Odevixibat	22.2 (0.0299)	NP		NP	
				29.6 (0.0399)	91		116	
				37.0 (0.0499)	76		84.7	
				44.4 (0.0599)	39		102	
				51.8 (0.0699)	12		99.3	
				59.2 (0.0799)[b]	5		88.6	
				74.0 (0.0998)	NP		NP	

(Continued on next page)

Method	Metabolic Activation	Exposure Time (h)	Test Article	Test Concentration mg/L (mmol/L)	Relative Total Growth (% Control)		Mutant Frequency ($\times 10^{-6}$)	
					Replicate	Mean	Replicate	Mean
(cont'd) Mutation test	*(cont'd)*Without activation	(cont'd) 4	4-nitroquinoline-1-oxide	0.0005 mmol/L	44, 54	49	1220, 983	1100
	With activation	4	Solvent control	0	109, 93, 99	100	102, 92.3, 85.7	94.2
			Odevixibat	29.6 (0.0399)	NP		NP	
				44.4 (0.0599)	NP		NP	
				59.2 (0.0799)	70		109	
				74.0 (0.0998)	55		102	
				88.8 (0.120)	28		113	
				104 (0.140)	11		134	
				118 (0.160)[b]	3		154	
				133 (0.180)	NP		NP	
			Cyclophosphamide monohydrate	0.006 mmol/L	34, 36	35	1110, 935	1020

DMSO: dimethyl sulfoxide; h: hour; NP: not plated for viability or mutant frequency; RTG: relative total growth; TFT: trifluorothymidine deoxyribonucleoside

a A preliminary cytotoxicity test was performed to determine the initial concentrations in the mutation tests.

b Treatment excluded from test statistics (less than 10% relative total growth)

Treatment: Odevixibat (A4250) was formerly known as AZD8294 and AR-H064974XX

Only data for odevixibat (AR-H064974XX) are presented in the table.

2.6.7.7.4 マウスリンフォーマチミジンキナーゼアッセイによる遺伝毒性評価（[0331MV]）

Test for Induction of: Mutagenicity at the *tk* locus in mouse lymphoma L5178Y cells as assessed by resistance to TFT by the microtitration technique	**No. of Independent Assays:** 3 **No. of Replicate Cultures:** 4 solvent control cultures, 2 at each test item and positive control concentrations	**Study No.:** 0331MV
Metabolizing System: Aroclor 1254-induced rat liver S9	**No. of Cells Analysed/Culture:** -	**Test facility:** Safety Assessment, AstraZeneca R&D Södertälje, Sweden
Vehicles: For Test Article: DMSO **For Positive Controls:** DMSO (4-nitroquinoline-1-oxide; cyclophosphamide)		**GLP Compliance:** Yes **Experimental Start Date:** [redacted] 20[redacted]
Treatment: Cells exposed to odevixibat (AZD8294), solvent and positive control for 3 h (with/without S9) and 24 h (without S9), and after a 48 h expression period plated to estimate viability and TFT resistance		
Cytotoxic Effects: RTG was decreased to 10% (3 h, with/without S9) and 13% (24 h, without S9) of the solvent control at the top concentrations[a]		
Genotoxic Effects: None. Odevixibat (AZD8294) is not mutagenic in the mouse lymphoma L5178Y *tk* locus assay.		

Method	Metabolic Activation	Exposure Time (h)	Test Article	Test Concentration µg/mL (mmol/L)	Relative Total Growth (% Control)		Mutant Frequency ($\times 10^{-6}$)	
					Replicate	Pooled[b]	Replicate	Pooled[b]
Mutation test	With activation	3	Solvent control	0	97, 97, 98, 107	100	92.7, 76.6, 59.0, 67.2	73.9
			Odevixibat	73.2 (0.0988)	Np, Np		Np, Np	
				88.7 (0.120)	82, 69	75	71.6, 68.1	70.1
				104 (0.141)	Np, Np		Np, Np	
				118 (0.159)	63, 61	62	73.1, 59.6	66.3
				133 (0.180)	52, 38	45	62.1, 132	94.9
				149 (0.201)	32, 14	22	44.9, 83.0	62.1

(Continued on next page)

Method	Metabolic Activation	Exposure Time (h)	Test Article	Test Concentration µg/mL (mmol/L)	Relative Total Growth (% Control)		Mutant Frequency ($\times 10^{-6}$)	
					Replicate	Pooled[b]	Replicate	Pooled[b]
(cont'd) Mutation test	*(cont'd)* With activation	*(cont'd)* 3	*(cont'd)* Odevixibat	162 (0.219)	16, 5	10	58.1, 82.3	69.7
				177 (0.239)	Np, Np		Np, Np	
			Cyclophosphamide	0.006 mmol/L	56, 54	55	430, 418	424
Mutation test	Without activation	3	Solvent control	0	108. 122, 104, 68	100	52.6, 70.0, 54.0, 55.7	58.2
			Odevixibat	37.5 (0.0506)	63, 62	62	45.8, 55.4	50.6
				45.0 (0.0607)	35, 22	28	46.6, 49.1	48.7
				52.4 (0.0708)	13, 7	10	67.9, 48.4	58.1
				59.9 (0.0809)	Np, Np		Np, Np	
				67.4 (0.0910)	Np, Np		Np, Np	
				74.9 (0.101)	Np, Np		Np, Np	
				82.4 (0.111)	Np, Np		Np, Np	
			4-nitroquinoline-1-oxide	0.0005 mmol/L	54, 63	59	589, 484	534
Mutation test	Without activation	24	Solvent control	0	120, 95, 103, 87	100	57.1, 51.5, 53.1, 93.7	63.4
			Odevixibat	30.0 (0.0405)	Np, Np		Np, Np	
				45.0 (0.0607)	41, 39	40	65.4, 92.3	78.8
				59.9 (0.0809)	28, 30	29	102, 95.6	98.8
				67.4 (0.0910)	22, 24	23	91.0, 59.1	74.1
				74.9 (0.101)	12, 16	13	124, 69.3	94.4
				82.4 (0.111)	9, 8	8	95.6, 72.5	83.6
				89.9 (0.121)	13, 13	13	70.2, 99.8	84.2
			4-nitroquinoline-1-oxide	0.0003 mmol/L	40, 34	37	624, 704	665

DMSO: dimethyl sulfoxide; h: hour(s); Np: not plated for viability or TFT resistance; RTG: relative total growth; TFT: trifluorothymidine; tk: thymidine kinase

a A preliminary cytotoxicity test was performed to determine the initial concentrations in the mutation tests.

b Dose value calculated from pooled replicate counts

Treatment: Odevixibat (A4250) was formerly known as AZD8294 and AR-H064974XX

2.6.7.8 In Vivo 遺伝毒性試験

2.6.7.8.1 ラットにおける小核試験（[TEA0008]）

Test for Induction of: micronuclei		**Treatment Schedule:** Twice separated by approximately 24 hours			**Study No.:** TEA0008
Species/Strain: Rat/Crl: WI(Han)		**Method of Administration:** Oral (gavage)			
Age at Dosing: Approximately 5 to 6 weeks		**Vehicle/formulation:** 20% v/v propylene glycol in purified water			**GLP Compliance:** Yes
Cells Evaluated: Main Study phase: PCE, MN-PCE, NCE, MN-NCE		**Bone Marrow Sampling Time:** 24 hours post-second dose			**Dates of Dosing:** Main Study [redacted] 20[redacted]
		Blood Sampling Time for Bioanalysis: 3 animals from Groups 1 and 2: 1 hour post-second dose			
No. of Cells Analysed/Animal: Main Study phase: 2000 PCE scored for the presence of MN for each animal and each positive control slide (taken from bank of positive control slides); the total number of NCE and MN-NCE detailed for the first 1000 cells scored.					**Special Features:** NA
Toxic/Cytotoxic Effects: See below.					
Genotoxic Effects: No statistically significant increases in MN-PCE frequency. No decrease in PCE/NCE ratio in odevixibat (A4250) treated group, indicating lack of toxicity of odevixibat to the bone marrow.			**Evidence of Exposure:** Measurable levels of odevixibat (A4250) detected at 1 hour post-second dose in odevixibat-treated group (2000 mg/kg/day), indicating the bone marrow target tissue of this study was exposed to the test item.		
Group	**Test Item**	**Dose**	**No. of Animals**	**Clinical Signs**	**Exposure Data Day 2: 1 hour Post-Dose**
1	20% v/v propylene glycol in purified water	0 mg/kg/day	7 M	NAD (7/7)	All: BLQ
2	Odevixibat	2000 mg/kg/day	7 M	NAD (7/7)	Concentration (ng/mL) = 620, 152, 386 Concentration (nmol/L) = 837, 205, 521

BLQ: below the limit of quantification (of 0.500 ng/mL); M: male(s); MN: micronuclei; NA: not applicable; NAD: no abnormality detected; NCE: normochromatic erythrocytes; PCE: polychromatic erythrocytes

(x/y) = number of animals exhibiting clinical sign/ number of animals in group

Treatment: odevixibat (A4250)

2.6.7.9 がん原性試験

2.6.7.9.1 マウスにおける 104 週間経口投与がん原性試験（[TEA0016]）

Report Title: A4250: 104 Week Oral (Gavage) Carcinogenicity Study in the Mouse									**Test Article:** A4250	
Species/Strain: Mouse Crl:CD-1 (ICR)			**Duration of Dosing:** 104 weeks						**Study No.:** TEA0016	
Initial Age: 4 to 5 weeks			**Method of Administration:** Oral gavage						**GLP Compliance:** Yes	
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]			**Vehicle/Formulation:** 20% v/v propylene glycol in purified water							
Basis for High-Dose Selection: Dose levels were selected in consultation with the Sponsor and the Food and Drug Administration Executing Carcinogenicity Assessment Committee on the basis of results from a preliminary 13-week study performed at Sequani.			**Treatment of Controls:** Two Control groups, given either vehicle (20% v/v propylene glycol in purified water) or purified water							
Daily Dose (mg/kg/day):	**0 (Water Control)**		**0 (Vehicle Control)**		**10**		**30**		**100**	
Gender:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Proof of absorption (ng/mL)										
Week 13 at 1 h	NA	NA	NA	NA	34.2	25.2	50.8	75.1	150	99.2
Week 13 at 24 h	NA	NA	NA	NA	-	-	1.64	0.49	1.48	28.8
Week 26 at 1 h	NA	NA	NA	NA	45.2	30.2	54.9	55.3	107.8	192
Week 26 at 24 h	NA	NA	NA	NA	-	0.67	0.46	9.57	5.40	2.43

(Continued on next page)

Daily Dose (mg/kg/day):	0 (Water Control)		0 (Vehicle Control)		10		30		100	
Gender:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals										
Satellites for assessing proof of absorption	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Main Study	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54
At Start	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54
Died/Sacrificed Moribund – End Dosing Period	29	29	30	32	26	33	22	29	19	32
Terminal Sacrifice – Week 104	27	26	24	25	28	22	33	25	26	23
Survival (%) – Week 104	50	46	44	50	52	41	61	46	46	43
Body Weight (%) to Water Control										
Week 16	41.0	30.9	NA	NA	- 3	+ 3	- 3	+ 3	- 5	- 2
Week 52	45.4	35.0	NA	NA	- 4	0	- 6	- 4	- 7	- 7
Week 104	45.9	35.9	NA	NA	- 4	+ 5	- 8[a]	- 2	- 8[a]	- 5
Body Weight (%) to Vehicle Control										
Week 16	NA	NA	40.8	31.2	- 2	+ 3	- 3	+ 2	- 4	- 3
Week 52	NA	NA	44.1	35.4	- 1	- 1	- 4	- 5	- 5	- 8
Week 104	NA	NA	43.4	36.2	+ 1	+ 4	- 3	- 3	- 3	- 6
Food Consumption (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Number Evaluated										
Number of Animals with Neoplastic Lesions	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Noteworthy Findings										
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology–Non-Neoplastic[b]										
Gall bladder - cystic hyperplasia										
Minimal (incidences)	1	2	0	2	4	10	7	19	11	15
Slight (incidences)	0	0	0	0	8	11	13	7	6	8
Moderate (incidences)	0	0	0	1	0	1	2	0	0	0
Gall bladder - basophilic amorphous contents										
Minimal (incidences)	0	1	0	0	2	8	5	5	10	5
Slight (incidences)	0	5	0	2	19	20	19	28	19	29
Moderate (incidences)	1	0	0	0	3	7	7	6	7	2
Lesions	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: no noteworthy findings; F: female; h: hour(s); M: male; NA: not applicable

a　Statistically significant ($p \leq 0.01$)

b　Values include incidences observed in early decedents and animals terminally killed.　Treatment: odevixibat (A250)

2.6.7.9.2 ラットにおける 104 週間経口投与がん原性試験（[TEA0015]）

Report Title: A4250: 104 Week Oral (Gavage) Carcinogenicity Study in the Rat									**Test Article:** A4250	
Species/Strain: Rat Crl:WI(Han)			**Duration of Dosing:** 104 Weeks						**Study No.:** TEA0015	
Initial Age: 5 to 6 weeks			**Method of Administration:** Oral (gavage)							
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]			**Vehicle/Formulation:** 20% v/v propylene glycol in purified water						**GLP Compliance:** Yes	
Basis for High-Dose Selection: Dose levels were selected in consultation with the Sponsor and the Food and Drug Administration Executive Carcinogenicity Assessment Committee on the basis of results from a 26-week study performed at Sequani.			**Treatment of Controls:** Two Control groups, given either vehicle (20% v/v propylene glycol in purified water) or purified water							
Daily Dose (mg/kg/day):	**0 (Water Control)**		**0 (Vehicle Control)**		**10**		**30**		**100**	
Gender:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Proof of absorption (ng/mL)										
Week 13 at 1 h	NA	NA	-	-	15.2	15.5	32.2	29.8	69.2	28.7
Week 13 at 24 h	NA	NA	-	-	23.5	7.30	7.90	5.37	12.3	15.2
Week 26 at 1 h	NA	NA	-	-	28.2	11.0	50.9	23.9	80.2	29.3
Week 26 at 24 h	NA	NA	-	-	8.89	10.8	3.61	8.53	12.1	7.15
Number of Animals										
Satellites for assessing proof of absorption	0	0	3	3	3	3	3	3	3	3
Main study	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
At Start	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Died/sacrificed moribund – end of dosing period	17	22	16	14	25	18	17	15	19	17
Terminal sacrifice – end of dosing period	33	28	34	36	25	32	33	35	31	33
Survival (%) – Week 104	66	56	68	72	52	64	68	70	62	66
Body Weight (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Number Evaluated	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
No. of Animals with Neoplastic Lesions	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Noteworthy Findings										
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(Continued on next page)

Daily Dose (mg/kg/day):	**0 (Water Control)**		**0 (Vehicle Control)**		**10**		**30**		**100**	
Gender:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Histopathology – Non-Neoplastic										
Kidneys - hyperplasia, urothelium										
Minimal (incidences)	4	28	9	31	10	27	12	31	15	21
Slight (incidences)	1	3	2	5	5	9	0	5	3	16
Moderate (incidences)	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1
Kidneys - mineralisation, pelvis										
Minimal (incidences)	1	23	1	33	3	24	7	29	10	24
Slight (incidences)	1	6	6	2	4	8	0	3	4	10
Moderate (incidences)	0	0	2	1	1	0	0	0	0	1
Liver - hyperplasia, biliary										
Minimal (incidences)	1	5	4	5	6	6	3	6	3	10
Slight (incidences)	2	2	2	3	0	1	3	4	6	6
Moderate (incidences)	1	1	0	1	0	0	1	0	0	1
Lesions	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: no noteworthy findings; F: female; h: hour(s); M: male

Treatment: odevixibat (A4250)

2.6.7.10　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Dosing Period	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study No.
Rat Wistar: Crl: WI (Han)	Oral gavage (20% v/v propylene glycol in purified water/suspension)	GD 6 through GD 17	0, 100, 300, 1000	6 pregnant females	At 100, 300, and 1000 mg/kg/day: minimal, and not dose-related, reduction in body weight gain, with no consequence on the terminal body weight and pale faeces at only 1000 mg/kg/day. No embryo-foetal toxicity.	AB21160
NZW rabbits/ LAGO: INRA A1077 (NZW) EOPS	Oral (gavage) (20% v/v propylene glycol in purified water/Suspension)	Phase 1: 2 days at each dose with dose levels changing after a 1- or 2-day washout period Phase 2: up to 7 days	Phase 1: 100, 300, 200 (Escalating dose) Phase 2: 100	3 non-pregnant females	At 100, 200, and 300 mg/kg/day: inconsistent findings between individual animals on body weight and food consumption ≥100 mg/kg/day: slight to marked reduction in mean food consumption and body weight loss for 1 to 3 females in each phase. Similar body weight and/or food consumption findings were noted for at least 1 female treated at the higher doses of 200 and 300 mg/kg/day in Phase 1.	AB21157
NZW rabbits/ LAGO: INRA A1077 (NZW)	Oral (gavage) (20% v/v propylene glycol in purified water)/Suspension	GD 6 through GD 19	0, 50, 100, 150	6 pregnant females	150 mg/kg/day (corresponding to a C_{max}, t_{max}, and $AUC_{0\text{-}last}$ of 7.68 ng/mL, 2 h and 158 ng·h/mL on GD 19, respectively): weight loss and decreased food consumption/faecal output, persistent after recovery (sacrifice of 3 dams for ethical reasons on GD 24); soft/colored faeces; gross hepatic changes; increased post-implantation loss/ resorptions, lower live litter size, and decreased foetal body weight. 100 mg/kg/day (corresponding to a C_{max}, t_{max}, and $AUC_{0\text{-}last}$ of 24.6 ng/mL, 1 h and 34.0 ng·h/mL on GD 19, respectively): weight loss and decreased food consumption/faecal output, progressive recovery; decreased foetal body weight. Soft/colored faeces. 50 mg/kg/day (corresponding to a C_{max}, t_{max}, and $AUC_{0\text{-}last}$ of 3.96 ng/mL, 2 h and 11.9 ng·h/mL on GD 19, respectively): transient weight loss and decreased food consumption/faecal output	AB21158

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Dosing Period	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study No.
					(persistent after recovery) At 50, 100, and 150 mg/kg/day, there were 2 (2), 5 (3), and 2 (2) foetuses (litters) with hyperflexion of forepaw(s)	
Rat Wistar: Crl: WI (Han)	Oral gavage (20% v/v propylene glycol in purified water)/Suspension	GD 6 through LD 13	0, 100, 300, 1000	6 pregnant females	At 100, 300, and 1000 mg/kg/day: transient reduction on body weight gain and food consumption of dams during the gestation period (GD 6 to GD 9). No impact on terminal body weight. Slightly lower mean pup weight noted in all treated groups but considered non-adverse. Necropsy (dams/pups): NR Litter data: NR Pre-birth loss: NR Pup viability and litter size: NR Pup observations: NR Pub body weights: NR No sign of pre- and postnatal toxicity at doses up to 1000 mg/kg/day.	AB22203

$AUC_{0\text{-last}}$: area under the concentration-time curve from 0 to last quantifiable time point; C_{max}: observed maximum concentration; GD: gestation day; h: hour(s); t_{max}: time to maximum plasma concentration; NZW: New Zealand white; LD: lactation day; NR: not remarkable.

Footnote of Study AB21158: No odevixibat was quantified in plasma from the control group on GD 6. However, infrequently on GD 19, plasma samples from Control animals showed the presence of odevixibat which, upon investigation, were judged to not represent accidental dosing of these animals with the drug. Additional details can be found in M.2.6.4, Section 2.7.

Treatment: odevixibat

ラットへの経口投与による出生前及び出生後の発生に関する用量設定試験（[AB22203]、続き）

Day	Odevixibat Dose (mg/kg/day)	Time[a] (h)	Dam				Pup			
			Mean Concentration (ng/mL)	StdDev	CV (%)	N	Mean Concentration (ng/mL)	StdDev	CV (%)	N
LD 4/PND 4	0	1	BLQ	0	NA	3	BLQ	0	NA	3
		2	BLQ	0	NA	3	NS	NS	NS	NS
		5	NS	NS	NS	NS	BLQ	NA	NA	2[b]
	100	1	57.1	24.5	42.9	3	BLQ	0	NA	3
		2	71.2	22.7	31.9	3	NS	NS	NS	NS
		5	NS	NS	NS	NS	BLQ	0.658	NA	3
	300	1	62.3	2.08	3.34	3	1.28	NA	NA	2[b]
		2	90.7	64.9	71.6	3	NS	NS	NS	NS
		5	NS	NS	NS	NS	0.615	NA	NA	2[b]
	1000	1	75.0	26.0	34.7	3	5.44	3.77	69.3	3
		2	94.6	24.2	25.6	3	NS	NS	NS	NS
		5	NS	NS	NS	NS	5.86	4.16	71.0	3

BLQ: below the limit of quantification (<0.5 ng/mL); CV: coefficient of variation; h: hour(s); LD: lactation day; N: number; NA: not applicable; NS: no sample; PND: postnatal day; StdDev: standard deviation

a Time after dose administration to dam

b One sample missing (n=2) because dams lacked extra pups to cull on PND 4

Treatment: odevixibat

Source: Study AB22203 (Text table 1)

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

2.6.7.11.1 ラットへの経口投与による受胎能試験（[AB21162]）

Design Similar to ICH S5(R2) §4.1.1? Yes	**Duration of Dosing:** Males: 2 weeks before mating, during mating and until the day before necropsy. Females: 2 weeks before mating and through GD 7, inclusive.		**Study No.:** AB21162
Species/Strain: Wistar Rat: Crl: WI (Han)	**Initial Age:** 9 weeks (males), 10 weeks (females)		
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Vehicle/Formulation:** 20% v/v propylene glycol in purified water		**GLP Compliance:** Yes
Day of C-Section: GD 13	**Method of Administration:** Oral gavage		**Special Features:** None
Day of Mating: GD 0	**No Observed Adverse Effect Level:** F_0 Males: 1000 mg/kg/day F_0 Females: 1000 mg/kg/day F_1 Litters: 1000 mg/kg/day		

Daily Dose (mg/kg)		**0 (Control)**	**100**	**300**	**1000**
Males	No. Evaluated:	20	20	20	20
	No. died or sacrificed moribund	0	0	0	0
	Clinical observations	-	-	-	-
	Necropsy observations	-	-	-	-
	Body weight (%)	-	-	-	-
	Food consumption (%)	-	-	-	-
	Mean no. days prior to mating	3.1	3.1	3.8	2.6
	No. of males that mated	20	19	20	20
	No. of fertile males	20	19	19	20
	Sperm analysis (count and motility)	-	-	-	-
	Reproductive organ weights	-	-	-	-

(Continued on next page)

Daily Dose (mg/kg)		**0 (Control)**	**100**	**300**	**1000**
Females	No. Evaluated	20	20	20	20
	No. died or sacrificed moribund	0	0	0	0
	Clinical observations	-	-	-	-
	Necropsy observations	-	-	-	-
	Premating body weight (%)	-	-	-	-
	Gestation body weight (%)	-	-	-	-
	Premating food consumption (%)	-	-	-	-
	Gestation food consumption (%)	-	-	-	-
	Mean no. days prior to mating	3.1	3.1	3.8	2.6
	No. of sperm-positive females	20	19	20	20
	No. of pregnant females	20	19	19	20
	Mean no. corpora lutea	14.4	14.2	13.6	14.3
	Mean no. implantations	11.7	12.3	12.1	12.5
	Mean % preimplantation loss	21.5	12.9	12.7	14.1
	Mean no. live conceptuses	11.0	11.5	11.3	11.8
	Mean no. resorptions	0.7	0.8	0.8	0.7
	Mean % post-implantation loss	5.6	6.1	5.8	5.0
	Reproductive organ weight	-	-	-	-

-: no noteworthy findings; F_0: initial parental generation; F_1: first generation offspring; GD: gestation day; GLP: Good Laboratory Practice; ICH: International Conference on Harmonisation
Treatment: odevixibat (A4250)

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.12.1 ラットへの経口投与による胚・胎児毒性試験（[AB21161]）

Design Similar to ICH S5(R2) §4.1.3? Yes	**Duration of Dosing:** GD 6 through GD 17	**Study No.:** AB21161
Species/Strain: Rat Wistar: Crl: WI (Han)	**Initial Age (at mating):** 10 to 13 weeks	
Date of First Dose: 24 March 2016 (satellite); [redacted] to [redacted] 20[redacted] (main study)	**Vehicle/Formulation:** 20% v/v Propylene glycol in purified water	**GLP Compliance:** Yes
Day of C-Section: GD 20	**Method of Administration:** Oral gavage	**Special Features:** None
Day of Mating: GD 0	**No Observed Adverse Effect Level:** F_0 Females: 1000 mg/kg/day F_1 Litters: 1000 mg/kg/day	

Daily Dose (mg/kg)		**0 (Control)**	**100**	**300**	**1000**
Dams:	**Toxicokinetics:**				
GD 6					
	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	<LLOQ	285	881	746
	C_{max} (ng/mL)	<LLOQ	22.9	69.0	66.1
GD 17					
	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	<LLOQ[a]	303	420	799
	C_{max} (ng/mL)	<LLOQ[a]	27.1	57.3	76.8

(Continued on next page)

ラットへの経口投与による胚・胎児毒性試験（[AB21161]）（続き）

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**100**	**300**	**1000**
Dams				
No. pregnant	21	21	21	22
No. died or sacrificed moribund	0	0	0	0
No. aborted or with total resorption of litter	0	0	0	0
Clinical observations	-	-	-	-
Necropsy observations	-	-	-	-
Body weight (%)[b]:				
At GD 6	258	-0.86	+1.66	-2.79
At GD 9	269	-1.68	+0.73	-4.03
Body weight changes (g):				
GD 6 to GD 9	10.8	8.53*	8.51*	7.18**
Food consumption (%)[b]				
GD 6 to GD 9	21.8	-7.3*	-8.3*	-14.9***
GD 6 to GD 18	23.3	-	-	-8.9**
Mean no. corpora lutea	13.6	13.2	13.5	12.6
Mean no. implantations	12.9	12.4	12.6	11.9
Mean % preimplantation loss	4.7	6.6	6.9	5.2

(Continued on next page)

ラットへの経口投与による胚・胎児毒性試験（[AB21161]）（続き）

Daily Dose (mg/kg)		**0 (Control)**	**100**	**300**	**1000**
Litters	**No. Litters Evaluated**	**21**	**21**	**21**	**22**
No. live foetuses		243	237	245	237
Mean no. early resorptions		1.3	1.1	0.9	1.0
No. dead foetuses		0	0	0	0
Mean % post-implantation loss		10.5	9.51	7.22	11.0
Mean foetal body weight (g)		3.48	3.47	3.56	3.43
Foetal sex ratio (% males)		50.8	52.9	48.5	51.3
Foetal anomalies					
External malformations[c]		-	-	-	-
Visceral malformations[c]		-	-	-	-
Skeletal malformations[c]		-	-	-	-
Less severe skeletal anomalies (% foetuses):					
Parietal, incomplete ossification		14.1	-	-	23.8
Squamosal, incomplete ossification		7.0	-	-	14.3
Metacarpal, fifth digit unosssified		16.4	-	-	29.4
Sternebra, fifth unossified		6.3	-	-	11.1
Caudal vertebral arch, first and second unossified		18.8	-	-	40.5
Ribs, thick		3.1	-	-	9.5

-: no noteworthy findings; $AUC_{0\text{-last}}$: area under the concentration-time curve from 0 to last quantifiable time point; C_{max}: observed maximum concentration; F_0: initial parental generation; F_1: first generation offspring; GD: gestation day; GLP: Good Laboratory Practice; h: hour(s); ICH: International Conference on Harmonisation; LLOQ: lower limit of quantification.

a Infrequently, plasma samples from Control animals showed the presence of odevixibat which, upon investigation, were judged to not represent accidental dosing of these animals with the drug. Additional details are located in M.2.6.4, Section 2.7.

b For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences)

c There were 1 (1), 2 (2), 0 (0), and 1 (1) malformed foetuses (litters) in the control, 100, 300, and 1000 mg/kg/day groups, respectively, none of which were attributable to the test item.

Williams 2-sided test: * - $p<0.05$, ** - $p<0.01$, *** - $p<0.001$

Treatment: odevixibat

2.6.7.12.2 ウサギへの経口投与による胚・胎児毒性試験（[AB21159]）

Title: Embryo-foetal toxicity study by the oral route (gavage) in the rabbit (Segment II)		**Test Article:** A4250
Design similar to ICH S5(R2) § 4.1.3: Yes	**Duration of Dosing:** GD 6 through GD 19	**Study No.** AB21159
Day of Mating: GD 0		
Species/Strain: NZW Rabbits/ LAGO: INRA A1077 (NZW) EOPS	**Day of C-Section:** GD 29	
Initial Age (at mating): 17 to 19 weeks	**Method of Administration:** Oral Gavage	**GLP Compliance:** Yes
Date of First Dose: [redacted]20[redacted]	**Vehicle/Formulation:** 20% v/v Propylene glycol in purified water	
Special Features: Formulations used on the first one to three days of treatment (depending on batch of arrival of animals) were outside acceptance criteria (±15%) with mean concentrations of 0.84, 2.46 and 8.38 mg/mL instead of 1, 3 and 10 mg/mL, respectively. On the last day of treatment, formulations were in agreement with acceptance criteria. In the following section, the nominal doses were used.		
No Observed Adverse Effect Level: **F_0 Females:** 10 mg/kg/day **F_1 Litters:** Not established		

Daily Dose (mg/kg)		**0 (Control)**	**10**	**30**	**100**
Does:	**Mean Toxicokinetics :**				
	GD 6				
	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	<LLOQ[a]	4.57	6.56	13.5
	C_{max} (ng/mL)	<LLOQ[a]	0.545	0.426	0.747
	GD 19				
	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	<LLOQ[a]	6.28	13.6	26.2
	C_{max} (ng/mL)	<LLOQ[a]	0.405	0.727	1.45

(Continued on next page)

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	10	30	100
Does:	**No. Pregnant**	21	17	21	16
	No. Died or Sacrificed Moribund	0	1[b]	1[c]	1[c]
	No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	1[c]	2[c,d]
	Clinical Observations				
	Reduced/no faecal output	-	+	++	+++
	Thin appearance	-	-	-	++
	Pale, soft and/or mucoid faeces	-	-	+	+++
	Red coloured urine and/or red traces in the cage	-	-	-	+
	Necropsy Observations	-	-	-	-
	Body Weight (%)[e]:				
	GD 6	3837 g	+1.4	+3.1	+2.4
	GD 9	3829 g	+0.9	+2.3	+1.2
	GD 13	3869 g	+1.9	+2.3	+1.6
	GD 16	3938 g	+2.5	+2.2	+1.6
	GD 20	4017 g	+2.3	+2.9	+1.2
	GD 24	4149 g	+2.3	+2.7	+0.5
	GD 29	4208 g	+2.3	+3.1	+0.5
	Body Weight changes (%)[e]:				
	GD 0 to GD 6	144 g	-13.9	-3.3	-44.7*
	GD 6 to GD 9	-8.60 g	-206	-385	-569*
	GD 9 to GD 13	40.3 g	+97.8	+6.5	+38.5
	GD 13 to GD 16	68.9 g	35.6	-6.1	+1.3
	GD 16 to GD 20	78.8 g	-9.8	+39.8	-16.1
	GD 6 to GD 20	179 g	+21.7	-1.6	-25.1
	GD 20 to GD 24	132 g	+4.1	-3.6	-20.3
	GD 24 to GD 29	59.1 g	+0.7	+35.7	+1.0

(Continued on next page)

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	10	30	100
Does:	**Food Consumption (%)[e, f, h]:**				
	GD 6 to GD 9	128 g	-6.22	-10.0	-25.6**
	GD 9 to GD 13	126 g	2.71	-4.24	-12.8
	GD 13 to GD 16	109 g	3.91	-1.28	-16.5
	GD 16 to GD 20	139 g	5.89	2.59	-9.19
	Mean No. Corpora Lutea	12.2	11.2	12.1	11.8
	Mean No. Implantations	11.3	10.9	11.2	10.7
	Mean % Preimplantation Loss	7.30	2.86	7.44	9.14
Litters:	**No. Litters Evaluated**	21	17	21	15
	No. Live Foetuses	226	173	215	143
	Mean No. Resorptions: early	0.4	0.5	0.6	1.7
	Mean No. Resorptions: late	0.2	0.2	0.3	0.1
	No. of Litters with Dead Foetuses	0	0	0	0
	Mean % Post-implantation Loss	4.81	5.99	8.45	13.36[g]
	Mean Foetal Body Weight (g)	34.5[h]	35.4	35.2	33.9
	Foetal Sex Ratio (% of Males)	48.5	54.8	51.6	42.7
	Foetal Anomalies [foetuses (litters)]: [i,j] **Total number of foetuses (litters) examined**	226 (21)	173 (17)	215 (21)	143 (15)
	External Malformations				
	Ventral body wall and/or neural tube defects	2 (2)[h]	1 (1)[n]	-	-
	Forepaw hyperflexion	2 (2)[h]	2 (1)	3 (3)	-
	Polydactyly	1 (1)[h]	-	-	-
	Visceral Malformations[k]				
	Heart				
	Ventricular diverticulum[l]	-	1 (1)[n]	-	1 (1)[r]
	Ventricular septum defect	-	-	1 (1)[q]	-
	Ventricle (small)	-	-	2 (1)[p,q]	1 (1)[s]
	Atrium (large)	-	-	1 (1)[o]	-
	Aortic valve (misshapen)	-	-	-	1 (1)[r]
	Great Blood Vessels				
	Aortic arch (dilated)	-	1 (1)	3 (2)[o,p,q]	1 (1)[s]
	Aortic arch (right sided and retroesophageal)	-	-	1 (1)[o]	-
	Aortic arch and pulmonary trunk fused	-	1 (1)[n]	-	-
	Ductus arteriosus atretic	-	-	1 (1)[p]	1 (1)[s]
	Subclavian artery (absent)	-	1 (1)[n]	-	-

(Continued on next page)

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	10	30	100
Litters:	**Abdominal**				
	Malpositioned testes	2 (2)[h]	-	-	1 (1)
	Diaphragmatic hernia	-	-	1 (1)	-
	Malformed urogenital system	-	-	1 (1)	-
	Skeletal Malformations				
	Malformed or fused sternebrae[m]	4 (4)[h]	6 (3)	6 (5)	3 (3)
	Ectrodactyly	-	-	-	1 (1)

-: No noteworthy findings; +: Mild; ++: Moderate; +++: Marked; $AUC_{0\text{-last}}$: area under the concentration-time curve from 0 to last quantifiable time point; C_{max}: observed maximum concentration; DART: developmental and reproductive toxicity; F_0: initial parental generation; F_1: first generation offspring; GD: gestation day; GLP: good laboratory practice; <LLOQ: below the lower limit of quantification; NZW: New Zealand white (rabbits).

a Infrequently plasma samples from Control animals showed the presence of odevixibat which, upon investigation, were judged to not represent accidental dosing of these animals with the drug. Additional details can be found in M.2.6.4, Section 2.7.

b Likely related to the administration procedure (gavage error).

c Does aborted and sacrificed due to morbidity.

d One atypical female had a totally resorbed litter (no viable foetuses).

e For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

f Range of food consumption in control group (109 to 139 g) is slightly less than historical control data range (129 to 191 g) during treatment period (GD 6 to GD 19).

g Due to one female with no viable foetuses that disproportionately influenced the group mean value. Following exclusion of this female, the % post-implantation loss (7.6%) was consistent with current and historical control data.

h See M.2.6.6, Section 9 for discussion on use of propylene glycol in DART studies.

i Percentages not calculated.

j There was a total of 11 (10), 9 (5), 11 (8) and 8 (5) malformed foetuses (litters) in the control, 10, 30 and 100 mg/kg/day groups, respectively. External malformations were not considered test item related.

k Effect of odevixibat on the cardiovascular system cannot be excluded.

l Defined by the laboratory as a five-chambered heart.

m Fused sternebrae were the most common skeletal malformation.

n, o, p, q, r, s Occurring in the same foetus

Williams' test: * = $p<0.05$

Shirley 2-sided: ** = $p<0.01$

Treatment: odevixibat (A4250)

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

2.6.7.13.1 ラットへの経口投与による出生前及び出生後の発生に関する試験（[AB22204]）

Design similar to ICH S5(R2) § 4.1.2: Yes	**Duration of Dosing:** GD 6 through LD 20	**Study No.:** AB22204
Species/Strain: Wistar rats: Crl: WI (Han)	**Day of Mating:** GD 0	
Method of Administration: Oral gavage	**Initial Age (at mating):** 10 to 13 weeks	**GLP Compliance:** Yes
Vehicle/Formulation: 20% v/v propylene glycol in purified water/ Suspension	**Date of First Dose:** [redacted] 20[redacted]	**Litters Culled/Not Culled:** Culled to 4/sex/litter
No Observed Adverse Effect Level: F_0 Females: 1000 mg/kg/day F_1 Males: 1000 mg/kg/day, F_1 Females: 1000 mg/kg/day	**Special Features:** None	

		Daily Dose (mg/kg)			
		0 (Control)	**10**	**100**	**1000**
F_0 Females	**Toxicokinetics**				
	Dams				
	LD 4				
	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	NA[a]	189	364	1094
	C_{max} (ng/mL)	NA[a]	18.9	44.7	86.7
	LD 20				
	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	NA[a]	99.9	610	1274
	C_{max} (ng/mL)	NA[a]	31.0	58.9	114
F_1 Litters	**Pups**				
	PND 4				
	C_{max} (ng/mL)	NA[a]	7.00 (M+F)	4.61 (M+F)	33.7 (M+F)
	PND 20				
	C_{max} (ng/mL)	NA[a]	1.28 (M) 2.48 (F)	4.40 (M) 8.50 (F)	55.1 (M) 50.9 (F)

(Continued on next page)

		Daily Dose (mg/kg)			
		0 (Control)	**10**	**100**	**1000**
F_0 Females	No. pregnant	21	22	22	22
	No. died or sacrificed moribund	0	0	2[b]	0
	Clinical observations	-	-	-	-
	Necropsy observations	-	-	-	-
	Gestation and lactation body weight	-	-	-	-
	Gestation food consumption (%)[c]				
	GD 0 to GD 6	17.8 g	6.2	1.2	-1.9
	GD 6 to GD 9	19.7 g	-0.4	-6.4*	-10.5**
	GD 9 to GD12	20.5 g	+8.6	-0.3	-3.8
	GD 12 to GD 15	23.1 g	+3.3	-0.3	-6.0
	GD 15 to GD 18	24.1	-0.7	-4.2	-6.8
	GD 18 to GD 20	24.9	+1.5	-3.8	-4.5
	GD 6 to GD 20	22.3	+2.6	-3.0	-6.4
	Lactation food consumption	-	-	-	-
	Mean duration of gestation (days)	22.3	22.4	22.2	22.4
	Abnormal parturition	-	-	-	-
F_1 Litters (Pre-Weaning)	No. litters evaluated	21	22	20	22
	Mean no. of implantations	11.7	12.3	12.8	12.0
	Pre-birth loss (%)	8.3	9.8	9.6	11.9
	Mean no. pups/litter	10.7	11.1	11.5	10.6
	Mean no. liveborn pups/litter	10.6	11.1	11.5	10.5
	No. of litters with stillborn pups	2	0	0	2
	No. of litters with total litter death	0	0	0	0
	Postnatal survival to Day 4 (%)	97.7	99.6	99.6	97.4
	Postnatal survival to weaning (%)	100.0	100.0	100.0	98.8
	Pup body weights	-	-	-	-
	Pup sex ratios (% of males)	43.9	50.5	52.7	46.8
	Physical and functional development	-	-	-	-
	Pup clinical signs	-	-	-	-
	Pup necropsy observations	-	-	-	-

(Continued on next page)

		Daily Dose (mg/kg)			
		0 (Control)	**10**	**100**	**1000**
F_1 Males (Post-Weaning)	No. evaluated post-weaning	20	20	20	20
	No. died or sacrificed moribund	0	0	0	0
	Clinical observations	-	-	-	-
	Necropsy observations	-	-	-	-
	Body weight change	-	-	-	-
	Food consumption	-	-	-	-
	Mean age of preputial separation (days)	47.5	48.5	50.1	48.7
	Learning and memory	-	-	-	-
	Locomotor activity				
	Total mean ambulatory activity (count)	692	824[d]	838[d]	893[d]
	Total mean fine movements (count)	3044	3528[d]	3402[d]	3643[d]
	Sensory function	-	-	-	-
	Mean no. days prior to mating	2.3	2.9	2.5	3.2
	No. of males that mated	20	20	20	19
	No. of fertile males	20	18	19	18
F_1 Females (Post-Weaning)	No. evaluated post-weaning	20	20	20	20
	No. died or sacrificed moribund	0	0	0	0
	Clinical observations	-	-	-	-
	Necropsy observations	-	-	-	-
	Pre-mating and gestation body weight	-	-	-	-

(Continued on next page)

		Daily Dose (mg/kg)			
		0 (Control)	**10**	**100**	**1000**
F_1 Females (Post-Weaning)	Pre-mating and gestation food consumption	-	-	-	-
	Mean age of vaginal patency (days)	33.3	33.8	34.0	34.0
	Learning	-	-	-	-
	Memory	-	-	-	-
	Mean swimming time(s)	36.1	-	-	57.8[e]
	Number of errors	2.5	-	-	4.3[e]
	Locomotor activity	-	-	-	-
	Total mean ambulatory activity (count)	862	1136[d]	1207[d]	1268[d]
	Total mean fine movements (count)	2698	3132[d]	3510[d]	3726[d]
	Sensory function	-	-	-	-
	Mean no. days prior to mating	2.3	2.9	2.5	3.2
	No. of sperm-positive females	20	20	20	19
	No. of pregnant females	20	18	19	18
	Mean no. corpora lutea	13.9	15.3	13.8	14.1
	Mean no. implantations	12.5	14.7	13.1	13.3
	Mean % pre-implantation loss	10.8	3.7	8.9	5.1
	Mean % post-implantation loss	5.0	6.7	5.3	12.0[f]

-: no noteworthy findings; $AUC_{0\text{-last}}$: area under the concentration-time curve calculated from 0 to last quantifiable time point; C_{max}: observed maximum concentration; F: female(s); F_0: initial parental generation; F_1: first generation offspring; GD: gestation day; GLP: Good Laboratory Practice; h: hour(s); ICH: International Conference on Harmonisation; LD: lactation day; M: male(s); NA: not applicable.

a Infrequently plasma samples from Control animals showed the presence of odevixibat which, upon investigation, were judged to not represent accidental dosing of these animals with the drug. Additional details are located in M.2.6.4, Section 2.7.

b Unable to deliver on GD 23. In the absence of similar finding in the high dose group, this was considered incidental.

c For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences)

d Since all groups showed a normal habituation response, these effects were considered of no toxicological significance.

e In view of the high variability of individual data, the absence of any effect in males and the low mean intergroup difference compared with the control group, this effect was considered of no toxicological significance.

f Due to one female with only 1 resorbed implantation, which disproportionally influenced the group mean value

Williams 2-sided test: *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$

Treatment: odevixibat

2.6.7.14 幼若動物を用いた毒性試験

2.6.7.14.1 幼若ラットへの経口投与による用量設定試験（[TEA0009]）

Species/Strain: Rat/Crl:CD (SD)	**Study No.:** TEA0009
Method of Administration: Oral gavage	**Special Features:** Protocol was reviewed by the FDA.
Vehicle/Formulation: 20% v/v propylene glycol in purified water/Suspension	

Duration of Dosing	**Dose Levels (mg/kg/day)**	**Gender and No. per Group**	**NOAEL (mg/kg/day)**	**Noteworthy Findings**
16 days	0, 10, 100, 300	12 M and 12 F	NA	Mortalities: None Clinical observations: Loose faeces from Day 15 of age until weaning (Day 21 of age) at 300 mg/kg/day and, to a lesser extent, 100 mg/kg/day

Dose Level (mg/kg/day)	**Day of age**					
	15	**16**	**17**	**18**	**19**	**20**
	Incidences out of 24 animals (males and females)					
100	11	6	5	2	2	2
300	15	11	5	1	4	4

Body weight: At 300 mg/kg/day, group mean body weight was lower than Controls in both sexes from Day 14 to Day 17 of age:
Day 15: M = -6 %; F = -2%[a]
Day 16: M = -9 %; F = -4%[a]
Day 17: M = -9 %; F = -6%[a]
Overall group mean body weight gain (g; [Days 14 to 29 of age]):
M = -7%[a]; F = +5%[a]

(Continued on next page)

Duration of Dosing	Dose Levels (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	NOAEL (mg/kg/day)	Noteworthy Findings
(cont'd) 16 days	0, 10, 100, 300	12 M and 12 F	NA	Toxicokinetics (AUC_{0-24}) (ng·h/mL) on Day 14 of age[b] 10 mg/kg/day: M = 4990; F = 4300 100 mg/kg/day: M = 42300; F = 55900 300 mg/kg/day; M = 38700; F = 31000
				Toxicokinetics (AUC_{0-24}) (ng·h/mL) on Day 29 of age[b] 10 mg/kg/day: M = 168; F = 221 100 mg/kg/day: M = 1270; F = 1140 300 mg/kg/day; M = 4430; F = 4240
				Organ weights: No noteworthy findings
				Gross pathology: No noteworthy findings
				Histopathology: Minimal-to-slight focal necrosis in the liver and attendant apoptosis at 300 mg/kg/day in two males. Inflammation of the submucosa/muscle wall of ileum and minimal inflammation in the colon of females given 300 mg/kg/day. Liver - Focal necrosis (minimal): M = 2; F = 2 Liver - Focal necrosis (slight): M = 1; F = 0 Liver - Apoptosis (minimal): M = 2; F = 0 Colon - inflammation of submucosa/muscle wall (minimal): M = 0; F = 1 Ileum - inflammation of submucosa/muscle wall (minimal): M = 0; F = 1 Ileum - inflammation of submucosa/muscle wall (slight): M = 0; F = 2 Ileum - inflammation of submucosa/muscle wall (marked): M = 0; F = 1

AUC_{0-24}: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; F: female(s); h: hour(s); M: male(s); NA: not applicable; SD: Sprague-Dawley.

a For Controls, group mean values are shown. For treated groups, percent differences from Controls are shown.

b Low concentrations of A4250 were detected in Control plasma samples. This was considered to be not via mis-dosing and to be ex vivo. Additional details are located in M.2.6.4, Section 2.7.

Treatment: odevixibat

2.6.7.14.2 幼若ラットへの経口投与による毒性試験（[TEA0010]）

Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)	**Duration of Dosing:** Day 14 to at least Day 63 of age (7 weeks)						**Study No.:** TEA0010	
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Duration of Treatment-Free Period:** 28 days							
Special Features: Protocol was reviewed by the FDA.	**Method of Administration:** Oral (gavage)						**GLP Compliance:** Yes	
No Observed Adverse Effect Level: 100 mg/kg/day	**Vehicle/Formulation:** 20% v/v propylene glycol in purified water							
Daily Dose (mg/kg/day):	**0 (Control)**		**10**		**30**		**100**	
Gender	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
No. of Animals	**44**	**44**	**50**	**50**	**50**	**50**	**56**	**56**
Toxicokinetics (AUC_{0-24}) (ng·h/mL)								
Day 14 of age	BLQ	BLQ	7120	5790	17100	14200	30000	57000
Day 63 of age	BLQ	BLQ	72.7	103	228	238	345	376
Noteworthy Findings								
Died/sacrificed moribund (incidences)	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical observations								
Pre-weaning: Loose faeces (incidences)	0	0	0	0	0	0	163	155
Mean body weight gain (g) (Days 14 to 21) (%)[a]	22.55	21.03	-	-	-	-	-8	-4
Mean body weight gain (g) (Days 21 to 63) (%)[a]	334.93	185.92	-	-	-	-	-	-
Overall mean food consumption (g) (Days 21 to 63) (%)[a]	24.49	17.80	-	-	-	-	-	-
Long bone growth	-	-	-	-	-	-	-	-
Learning and memory	-	-	-	-	-	-	-	-

(Continued on next page)

Daily Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		100	
Gender	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
No. of Animals	**44**	**44**	**50**	**50**	**50**	**50**	**56**	**56**
Auditory function	-	-	-	-	-	-	-	-
Motor activity	-	-	-	-	-	-	-	-
Sexual development								
Mean age of preputial separation (days)	42.2	NA	42.7	NA	42.1	NA	42.2	NA
Mean age of vaginal patency (days)	NA	32.1	NA	32.9	NA	33.2	NA	33.0
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Haematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Blood chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Time course of mating	-	-	-	-	-	-	-	-
Fertility and mating								
Mean no. days taken to mate	NA	2.1	NA	2.8	NA	2.5	NA	2.3
No. mated	20	20	20	20	20	20	20	20
No. fertile	19	19	19	19	20	20	20	20
Pregnancy data								
No. of pregnant females	NA	19	NA	19	NA	20	NA	20
Mean no. corpora lutea	NA	17.4	NA	17.1	NA	17.6	NA	18.0
Mean no. implantations	NA	16.3	NA	16.6	NA	17.2	NA	17.2
Mean % pre-implantation loss	NA	6.4	NA	2.5	NA	2.4	NA	4.3
Sperm abnormalities	-	NA	-	NA	-	NA	-	NA
Organ weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Bone density	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-

-: no noteworthy findings; $AUC_{0\text{-}24}$: area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; BLQ: below the limit of quantification; F: female(s); h: hour(s); M: male(s); NA: not applicable; SD: Sprague-Dawley.

a For Controls, group mean values are shown. For treated groups, percent differences from Controls are shown.

Treatment: odevixibat

2.6.7.15　局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施しなかった。

2.6.7.16　その他の毒性試験

2.6.7.16.1　有色ラットに A4250 を反復経口投与したときの眼及び皮膚に対する影響を評価する光毒性試験（[20243334]）

Species/Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose Levels (mg/kg)	Females Per Group	Range of Plasma Concentrations (ng/mL)	Noteworthy Findings	Study No.
Rat/Long Evans [Crl:LE] pigmented	Oral (gavage)	Once daily for 3 consecutive days	0 (Control)[a]	5	<LLOQ	There was no evidence of ocular (confirmed by histopathology) or cutaneous phototoxicity. Bioanalytical: There were no measurable test article levels in Group 1 (control) animals. In treated animals, the plasma concentrations demonstrated presence of odevixibat at the time of UVR exposure.	20243334
			100	5	14.8 to 26.0		
			300	5	21.8 to 127		
			1000	5	40.7 to 131		
			1000[b]	5	24.5 to 51.9		

LLOQ: lower limit of quantification; R.O.: reverse osmosis; UV: ultraviolet; UVR: ultraviolet radiation

a　20% (v/v) Propylene glycol in R.O. deionized water/Suspension; administered at a dose volume of 10 mL/kg.

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

The final dose administration (on Day 3) was followed 4 hours ± 10 minutes later by exposure to 10.29 J/cm^2 of UVA and 145 mJ/cm^2 of UVB delivered over a period of 42 minutes.

Source: toxicokinetics adapted from Study 20243334, Appendix 7, Tables 6 to 10

Treatment: odevixibat

In UV-vis spectrum and extinction coefficient of odevixibat (Report No: N19-12720-20191220), the molar extinction coefficient at 248.6 nm was calculated as 1.411E+04 (L/mol/cm).