CTD 第 2 部

2.4　非臨床試験の概括評価

MSD 株式会社

目次

頁
略号及び用語の定義 2
2.4　非臨床試験の概括評価 3
2.4.1　非臨床試験計画概略 3
2.4.1.1　薬理試験 3
2.4.1.2　薬物動態試験 4
2.4.1.3　毒性試験 4
2.4.2　薬理試験 5
2.4.2.1　効力を裏付ける試験 5
2.4.2.2　副次的薬理試験 5
2.4.2.3　安全性薬理試験 5
2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用試験 5
2.4.3　薬物動態試験 5
2.4.4　毒性試験 6
2.4.4.1　エゼチミブと HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用した際の毒性 6
2.4.4.2　エゼチミブとロスバスタチンを併用した際の毒性についての考察 7
2.4.5　総括及び結論 8
2.4.6　参考文献 10

Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A
NPC1L1	Niemann-Pick C1 Like 1	ニーマンピック C1 Like 1

Confidential

2.4　非臨床試験の概括評価

エゼチミブ／ロスバスタチンカルシウム配合錠は、高コレステロール血症治療薬であるエゼチミブ及びロスバスタチンカルシウム（ロスバスタチン）を有効成分とし、1錠中にエゼチミブ／ロスバスタチンとして10 mg/2.5 mg 又は10 mg/5 mg を含有する配合剤である。エゼチミブは高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症及びホモ接合体性シトステロール血症に対して1日1回、10 mg を経口投与する用法・用量で、本邦にて2007年に承認された。また、ロスバスタチンは高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症に対して1日1回、2.5 mg から最大20 mg までを経口投与する用法・用量で、本邦にて2005年に承認された。

エゼチミブはコレステロールのトランスポーターであり小腸の壁細胞に存在するニーマンピック C1 Like 1（NPC1L1）と結合することにより、食事及び胆汁由来のコレステロールの吸収を阻害する。一方、ロスバスタチンは、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A（HMG-CoA）還元酵素を阻害することにより、コレステロールの細胞内での生合成を抑制する。その結果、低比重リポ蛋白質（LDL）受容体の発現増強による血中 LDL-コレステロールの取込みが起こる。エゼチミブとロスバスタチンの作用機序が異なることから、両薬物の併用により、相補的に血中コレステロールが低下する。

本邦でのエゼチミブ／ロスバスタチン配合錠の初回治験計画届書を20[redacted]年[redacted]月に提出した。

2.4.1　非臨床試験計画概略

2.4.1.1　薬理試験

本邦でのエゼチミブの製造販売承認申請時には、効力を裏付ける試験として各種動物を用いた血中及び肝臓脂質に対する作用、粥状動脈硬化病変の進展に対する作用、作用機序等を検討する試験を実施した。また、エゼチミブは HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用される可能性があるため、各種 HMG-CoA 還元酵素阻害薬（ロスバスタチンを含まず）との併用時の血中コレステロール低下作用を検討した成績を提出した。

エゼチミブ／ロスバスタチンカルシウム配合錠の開発に際して、エゼチミブとロスバスタチンとの併用時の効力を裏付ける試験を海外で実施した。その結果、動物試験で両薬物の併用によりコレステロール低下作用が増強することを確認した。また、海外では、高コレステロール血症を有する被験者でのエゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン10 mg の併用による臨床試験で、各薬剤単独群と比較して、血中コレステロールの低下が認められていた[資料4.3: PD1]。さらに、ロスバスタチン5又は10 mg で効果不十分な冠動脈性心疾患の発症の危険性がある高コレステロール血症患者に、ロスバスタチンを倍増又はエゼチミブ10 mg を追加した二重盲検比較試験で、エゼチミブ併用群でロスバスタチンの単剤2倍用量群と比較して、血中コレステロールの低下が認められていた[資料4.3: PD2]。安全性薬理試験については、①「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」（平成22年2月19日、薬食審査発0219第4号）では、「安全性薬理について、個々の成分を用いた試験が現在の標準的な試験方法で実施されている場合には、臨床試験の実施や製造販売承認のための配合剤を用いた試験の実施は必要ない」

C Confidential

とされており、エゼチミブ／ロスバスタチン配合錠の適応疾患が各成分の既承認である効能・効果と一致しており、その各配合量も用法・用量内であること、②エゼチミブ単独及びロスバスタチン単独での安全性薬理試験では、安全性に懸念を引き起こすような新規の薬理作用は認められず、エゼチミブと HMG-CoA 還元酵素阻害薬（アトルバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン又はロバスタチン）のラット及びイヌでの併用投与毒性試験では、併用投与により新たな毒性所見及び毒性の増強は認められなかったこと、③海外でのエゼチミブ及びロスバスタチンの併用による上記2臨床試験では､検討した試験群間で有害事象の発現率及び種類は類似していたこと[資料4.3: PD1] [資料4.3: PD2]、④エゼチミブの販売後の特定使用成績調査では、エゼチミブとロスバスタチンを含む高脂血症治療剤との併用時の副作用発現率及び種類に明らかな差がなかったことから、追加でロスバスタチンと併用した際の安全性薬理試験を実施しなかった。

2.4.1.2　　薬物動態試験

本邦での本剤の開発に際して､エゼチミブ及びロスバスタチンの各単剤は既に承認されており、各単剤の非臨床の吸収､分布､代謝及び排泄について既に評価されている｡既に評価済みの in vitro 及び／又は in vivo の非臨床薬物動態試験の結果から､エゼチミブとロスバスタチンとの間で臨床的に意味のある薬物相互作用が起こる可能性は低いことが示されたことから、本製造販売承認申請に際して、エゼチミブとロスバスタチンの併用投与又はエゼチミブ／ロスバスタチン配合錠を単独投与した非臨床薬物動態試験は、新たに実施しなかった。

2.4.1.3　　毒性試験

エゼチミブとロスバスタチンについて、それぞれ単独で広範な非臨床安全性試験が実施され、安全性プロファイルは明らかにされている。エゼチミブの製造販売承認申請時に、エゼチミブは臨床で HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用投与される可能性があったことから、エゼチミブと各種 HMG-CoA 還元酵素阻害薬（アトルバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン（以上、国内承認薬）及びロバスタチン（国内未承認薬））との併用毒性試験成績を提出した。その審査において､「本薬（エゼチミブ）単独あるいは国内で承認されているスタチン（HMG-CoA 還元酵素阻害剤）と併用することにより、既知の所見以外新たな毒性が発現する可能性は低い」と判断されている（平成19年1月19日 ゼチーア®錠の審査報告書)。また、ロスバスタチンの毒性試験でみられた主たる毒性所見は、いずれも既存の HMG-CoA 還元酵素阻害薬でみられた変化であり、ロスバスタチンに特異的に発現するものはなかった。

本剤の製造販売承認申請にあたり､新たな併用による毒性試験は実施しなかった｡本剤の効能・効果及び用法・用量はエゼチミブとロスバスタチンの既承認の範囲内であること、臨床での十分な併用投与経験がある[2.5.1.3 項]こと、各単独投与の毒性試験成績から共通する毒性標的器官がないこと、エゼチミブと他の HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用毒性試験成績からエゼチミブとロスバスタチンを併用することにより既知の所見以外に併用投与に特異的な毒性所見が発現する可能性はほとんどないと考えられたことから、エゼチミブとロスバスタチンの併用投与には毒性学的に大きな懸念はないと判断した。『「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床

C Confidential

安全性試験の実施についてのガイダンス」について』（平成22年2月19日 薬食審査発0219第4号）も参考に、新たな併用毒性試験は実施しなかった。なお、本剤で安全性確認の閾値を超える規格値を設定した不純物[2.3.P.5.1 項]について、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に従って実施した毒性試験の成績[2.6.6.8.4.1 項]を含めて検討した結果、本剤の規格値以下であれば安全性の懸念がないことを確認した[2.6.6.9.3 項]。

2.4.2　薬理試験

2.4.2.1　効力を裏付ける試験

エゼチミブと HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるロスバスタチンの作用機序が異なること、及びエゼチミブは小腸でのコレステロールの吸収を抑制することにより、肝臓でのコレステロール含量が低下するため、代償的に HMG-CoA 還元酵素の活性が亢進することから、両薬物の併用時の血中コレステロール低下作用について高脂血症マウスを用いて検討した。

血中 LDL-コレステロールの増加を誘導するために遺伝子を改変したマウスに、エゼチミブとロスバスタチンとを併用にて14日間、反復経口投与した。その結果、血清 non-HDL-コレステロールは各薬物単独投与時と比較して低値を示した。

このことから、エゼチミブとロスバスタチンとの併用により、血中コレステロール低下作用の増強が期待される。

2.4.2.2　副次的薬理試験

新たな該当する試験を実施しなかった。

2.4.2.3　安全性薬理試験

新たな独立した安全性薬理試験を実施しなかった。エゼチミブ単独の安全性薬理試験及び毒性試験、並びにロスバスタチン単独の安全性薬理試験及びエゼチミブと種々の HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用投与毒性試験では、臨床での安全性に懸念を引き起こすような所見は認められなかった。また、海外で実施した臨床試験では、エゼチミブとロスバスタチンとの併用時の有害事象の発現率及び種類は単独投与群と類似していた。さらに、国内では高コレステロール血症患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（P832）で、エゼチミブ及びロスバスタチン併用投与時の有害事象の発現率及びその種類は、各単剤単独投与時と大きく異なることはなく、また、第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）では、エゼチミブとロスバスタチンの併用投与の投与期間の延長により有害事象及び副作用の発現率が増加することはなかった[2.5.5 項]。エゼチミブの販売後の特定使用成績調査では、エゼチミブとロスバスタチンを含む脂質異常症治療剤との併用時の副作用発現率及び種類に明らかな差がなかった。これらのことから、両薬物の併用により、臨床での安全性について特に懸念となる薬理作用はないと判断した。

C Confidential

2.4.2.4　　薬力学的薬物相互作用試験

新たな該当する試験を実施しなかった。

2.4.3　　薬物動態試験

新たな該当する試験を実施しなかった。エゼチミブ及びロスバスタチンの非臨床薬物動態プロファイルを[2. 6.4 項]に示した。

2.4.4　　毒性試験

エゼチミブの製造販売承認申請にあたり、エゼチミブ単独で広範な非臨床安全性試験を実施し、その毒性プロファイルを明らかにした[資料1.13.1.1の2.4 項、2.6.6 項及び2.6.7 項]。その概要を[2.6.6.8.1 項]に示した。ロスバスタチンについても、広範な非臨床安全性試験が実施されており、その毒性プロファイルは明らかにされている。その概要を[2.6.6.8.2 項]に示した。

また、エゼチミブの製造販売承認申請にあたり、エゼチミブは臨床で HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用投与される可能性があったことから、エゼチミブと HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用投与した際の安全性を検討するため、アトルバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン及びロバスタチンを用いて、それぞれラット及びイヌの反復併用投与毒性試験、併用の遺伝毒性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験及びマウス小核試験）、並びにラット及びウサギの胚・胎児発生に関する併用投与試験を実施した[資料1.13.1.1の2.6.6.8.4.2 項] [資料1.13.1.1の2.6.6.8.4.3 項] [資料1.13.1.1の2.6.6.8.4.4 項]。主要な併用毒性試験を[表2.6.6-1]に示し、その概要を[2.6.6.8.3 項]に示した。

以下に、エゼチミブと HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用した際の毒性を踏まえ、エゼチミブとロスバスタチンを併用した際の毒性を考察した。

2.4.4.1　　エゼチミブと HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用した際の毒性

ラット及びイヌにエゼチミブとアトルバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン又はロバスタチンを併用反復投与した試験でみられた毒性所見は、HMG-CoA 還元酵素阻害薬をラットあるいはイヌに投与した際にみられる典型的な変化[資料4.3: TX1] [資料4.3: TX4] [資料4.3: TX5] [資料4.3: TX8] [資料4.3: TX9]であり、いずれの試験においても併用投与に特異的な毒性所見は認められなかった。併用投与試験での毒性の標的器官は、ラットでは肝臓、前胃及び骨格筋、イヌでは肝臓及び精巣であり、これらは HMG-CoA 還元酵素阻害薬の曝露に基づくものと同様であった。

併用反復投与毒性試験では、高用量のエゼチミブと HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用したとき、エゼチミブ抱合体、HMG-CoA 還元酵素阻害薬及び活性代謝物の曝露量に明らかな増加が認められ、薬物動態学的相互作用が示唆された[資料1.13.1.1の2.4.3.6 項]。しかし、ヒトでは、エゼチミ

C Confidential

ブと HMG-CoA 還元酵素阻害剤（ロスバスタチン、アトルバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、ピタバスタチン）との間に臨床的に意味のある薬物動態学的相互作用は認められていない[資料1.13.1.1の2.5.3.1.4 項]。

エゼチミブをアトルバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン又はロバスタチンとの混合物で実施した細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験並びに併用投与で実施したマウス小核試験の結果は、いずれにおいても陰性であり、エゼチミブと HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用しても遺伝毒性はないと予想される。

エゼチミブと HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用によるがん原性試験は実施していない。エゼチミブを単独投与したマウス及びラットのがん原性試験では、がん原性は認められなかった[2.6.6.8.1 項]。また、エゼチミブの臨床研究において、腫瘍発現の頻度増加はみられなかったと報告されている[資料4.3: TX2]。HMG-CoA 還元酵素阻害薬は、げっ歯類に非変異原性発がん物質として作用し、反復投与試験の標的器官である肝臓等に腫瘍が発生することが知られている[資料4.3: TX1] [資料4.3: TX4] [資料4.3: TX5] [資料4.3: TX6]が、HMG-CoA 還元酵素阻害剤の疫学的調査ではヒトでの発がんリスクの増加は認められなかった[資料4.3: TX7]と報告されている。エゼチミブと4種の HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用した反復投与試験ではいずれの試験でも一貫して併用投与に特異的な毒性所見は認められなかったこと、併用遺伝毒性試験の結果は一貫して陰性であったことから、エゼチミブと HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用投与によるがん原性試験を実施しても、併用投与に特異的な毒性所見はみられないと考えられた。

ラット及びウサギにエゼチミブとアトルバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン又はロバスタチンとを併用投与した胚・胎児発生に関する試験において、胚・胎児の発育への影響がみられた。また、ウサギの胎児に低頻度の骨格奇形がみられたが、ラットに同様の変化は認められなかった。エゼチミブを単独投与した試験では胎児への影響及び催奇形性が認められなかったこと、HMG-CoA 還元酵素阻害薬を単独投与した試験で胚・胎児への影響及び骨格奇形が報告[資料4.3: TX1] [資料4.3: TX4] [資料4.3: TX11]されていることから、これらの併用投与試験でみられた所見は HMG-CoA 還元酵素阻害薬の曝露に起因する変化と考えられた[資料1.13.1.1の2.4.4.2.5 項]。

2.4.4.2　　エゼチミブとロスバスタチンを併用した際の毒性についての考察

ロスバスタチンの毒性の主要標的器官は肝臓、胆嚢、前胃、骨格筋、腎臓、精巣、中枢神経系及び眼であり[2.6.6.8.2 項]、これらは HMG-CoA 還元酵素阻害薬の典型的な標的器官である[資料4.3: TX1]。エゼチミブでは毒性の標的器官は認められていない[2.6.6.8.1 項]ことから、エゼチミブとロスバスタチンとで共通する毒性標的器官はない。

エゼチミブとアトルバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン又はロバスタチンとの併用反復投与毒性試験では、いずれの試験でも一貫して、HMG-CoA 還元酵素阻害薬を投与した際に

C Confidential

みられる典型的な変化のみが認められ、併用投与に特異的な毒性所見は認められなかった[2.6.6.8.3.2 項]。これらの併用投与試験での毒性の標的器官は、ラットでは肝臓、前胃及び骨格筋、イヌでは肝臓及び精巣であり、これらはHMG-CoA還元酵素阻害薬の曝露に基づくものと同様であった[2.6.6.8.3.2 項]。

エゼチミブと4種の HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用した際にみられた予測可能な一貫した毒性プロファイルから考えると、エゼチミブとロスバスタチンの併用投与毒性試験を実施しても、HMG-CoA 還元酵素阻害薬を投与した際にみられる変化のみが認められ、併用投与に特異的な毒性所見が発現する可能性はほとんどないと考えられた。

エゼチミブとHMG-CoA還元酵素阻害薬との併用反復投与毒性試験では、薬物動態学的相互作用によると考えられる両成分の曝露量の増加がみられたが、ヒトではエゼチミブとロスバスタチンとの間に薬物動態学的相互作用は認められていない[資料1.13.1.2の2.7.2.2.5.8.5 項]。

エゼチミブ及びロスバスタチンは、いずれも単独で遺伝毒性はない[2.6.6.8.1 項] [2.6.6.8.2 項]。エゼチミブと4種の HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用しても遺伝毒性は認められなかった[2.6.6.8.3.3 項]ことからも、エゼチミブ及びロスバスタチンを併用しても遺伝毒性はないと予想される。

エゼチミブと4種の HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用した反復投与試験ではいずれの試験でも一貫して併用投与に特異的な毒性所見は認められなかったこと、併用遺伝毒性試験の結果は一貫して陰性であったことから、エゼチミブとロスバスタチンの併用投与によるがん原性試験を実施しても、併用投与に特異的な毒性所見はみられないと考えられた。エゼチミブ及びHMG-CoA還元酵素阻害剤の疫学的調査ではヒトでの発がんリスクの増加は認められなかったと報告されている[2.4.4.1 項]。

生殖発生毒性については、エゼチミブ単独では有害な影響はみられない[2.6.6.8.1 項]ものの、ロスバスタチン単独で胎児の発育及び出生児の生存性に影響がみられている[資料4.3: TX3]。エゼチミブと4種のHMG-CoA還元酵素阻害薬を併用した胚・胎児発生に関する試験では、HMG-CoA還元酵素阻害薬の曝露に起因する胎児の発育への影響並びに骨格奇形が認められた[2.6.6.8.3.4 項]。このため、エゼチミブとロスバスタチンの併用投与の胚・胎児発生に関する試験を実施した際には、HMG-CoA還元酵素阻害薬の曝露に起因する変化が発現すると考えられた。

2.4.5　総括及び結論

エゼチミブ／ロスバスタチン配合錠は、コレステロールの吸収阻害薬であるエゼチミブとコレステロールの生合成を阻害するロスバスタチンとの配合剤である。エゼチミブとロスバスタチンの作用機序が異なり、エゼチミブにより肝臓中のHMG-CoA還元酵素活性が誘導されることから、動物試験でロスバスタチンとの併用により血中コレステロールが相補的に低下した。これらの試

C Confidential

験成績により、エゼチミブ／ロスバスタチン配合錠の申請効能・効果である高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症の薬理学的な裏付けが得られた。

エゼチミブ及びロスバスタチンの各単剤の非臨床の薬物動態は既に評価されている。また、in vitro 及び／又は in vivo の非臨床薬物動態試験の結果から、エゼチミブとロスバスタチンとの間で臨床的に意味のある薬物相互作用が起こる可能性は低いことが示された。

エゼチミブと4種の HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用した際にみられた予測可能な一貫した毒性プロファイルから考えると、エゼチミブとロスバスタチンの併用投与毒性試験を実施しても、HMG-CoA 還元酵素阻害薬を投与した際にみられる変化のみが認められ、併用投与に特異的な毒性所見が発現する可能性はほとんどないと考えられた。
エゼチミブと HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用反復投与毒性試験では、薬物動態学的相互作用によると考えられる両成分の曝露の増加がみられたが、ヒトではエゼチミブとロスバスタチンとの間に薬物動態学的相互作用は認められていない[資料1.13.1.2の2.7.2.2.5.8.5 項]。

エゼチミブ及びロスバスタチンを併用しても遺伝毒性はないと予想される。また、エゼチミブとロスバスタチンの併用投与に特異的な発がん性の懸念はないと考えられた。エゼチミブ及び HMG-CoA 還元酵素阻害剤の疫学的調査ではヒトでの発がんリスクの増加は認められなかったと報告されている。

生殖発生毒性については、ロスバスタチン単独で胎児の発育及び出生児の生存性に影響がみられており、エゼチミブとロスバスタチンの併用投与の胚・胎児発生に関する試験を実施した際には、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の曝露に起因する変化が発現すると考えられた。
市販のロスバスタチン製剤の添付文書には、「ラットに他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤を大量投与した場合に胎児の骨格奇形が報告されている。更にヒトでは、他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤で、妊娠3ヵ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告がある。」及び「ラットで乳汁中への移行が報告されている。」と記載され、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦への投与は禁忌とされている。本剤もロスバスタチンを含むことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦への投与は禁忌と考える。

以上、エゼチミブとロスバスタチンとを併用することにより、既知の所見以外新たな毒性が発現する可能性は低く、ヒトではエゼチミブとロスバスタチンとの間に薬物動態学的相互作用は認められていない。また、エゼチミブと HMG-CoA 還元酵素阻害剤をヒトに併用した際の安全性プロファイルは、各薬剤の安全性プロファイルから推定可能であるうえ、十分に明らかにされている。これらのことから、ヒトに対する本剤投与時のリスクは、各単剤で特定されたリスクを上回る可能性はほとんどないと考えられた。

C Confidential

2.4.6　参考文献

[資料4.3: PD1] Kosoglou T, Statkevich P, Yang B, et al. Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin. Curr Med Res Opin. 2004; 20: 1185-95.

[資料4.3: PD2] Bays HE, Davidson MH, Massaad R, et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE study). Am J Cardiol. 2011; 108: 523-30.

[資料4.3: TX1] MacDonald JS, Halleck MM. The toxicology of HMG-CoA reductase inhibitors: prediction of human risk. Toxicol Pathol. 2004; 32: 26-41.

[資料4.3: TX2] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2015; 372: 2387-97.

[資料4.3: TX3] Rosuvastatin calcium. Physicians Desk Reference. 59th ed. Thomson PDR. Montvale, NJ 2005. p644-7.

[資料4.3: TX4] MacDonald JS, Gerson RJ, Kornbrust DJ, et al. Preclinical evaluation of lovastatin. Am J Cardiol. 1988; 62: 16J-27J.

[資料4.3: TX5] Gerson RJ, MacDonald JS, Alberts AW, et al. Animal safety and toxicology of simvastatin and related hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. Am J Med. 1989; 87: 28S-38S.

[資料4.3: TX6] Ciaravino V, Kropko ML, Rothwell CE, et al. The genotoxicity profile of atorvastatin, a new drug in the treatment of hypercholesterolemia. Mutat Res. 1995; 343: 95-107.

[資料4.3: TX7] Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. Nat Rev Drug Discov. 2003; 2: 517-26.

[資料4.3: TX8] Walsh KM, Albassam MA, Clarke DE. Subchronic toxicity of atorvastatin, a hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor, in beagle dogs. Toxicol Pathol. 1996; 24: 468-76.

[資料4.3: TX9] Walsh KM, Rothwell CE. Hepatic effects in beagle dogs administered atorvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, for 2 years. Toxicol Pathol. 1999; 27: 395-401.

[資料4.3: TX11] Lankas GR, Cukierski MA, Wise LD. The role of maternal toxicity in lovastatin-induced developmental toxicity. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2004; 71: 111-123.

C Confidential