CTD 第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1　緒言

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 2
図一覧 3
2.6.1　　緒言 4

C Confidential

表一覧

頁

表2.6.1-1　エゼチミブ／ロスバスタチンカルシウム配合錠の効能・効果及び用法・用量（案）.....5

C Confidential

図一覧

頁

図2.6.1-1　　エゼチミブ及びロスバスタチンの構造式、化学名等 4

Confidential

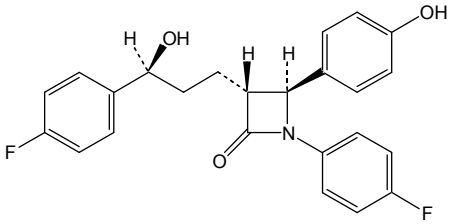
2.6.1　緒言

エゼチミブ／ロスバスタチンカルシウム配合錠は、作用機序の異なる高コレステロール血症治療剤であるエゼチミブ10 mg とロスバスタチンカルシウム（ロスバスタチン）2.5又は5 mg との配合剤である。エゼチミブ及びロスバスタチンの構造式、化学名等を[図2.6.1-1]に示す。

図 2.6.1-1　　エゼチミブ及びロスバスタチンの構造式、化学名等

一般名：エゼチミブ

構造式：



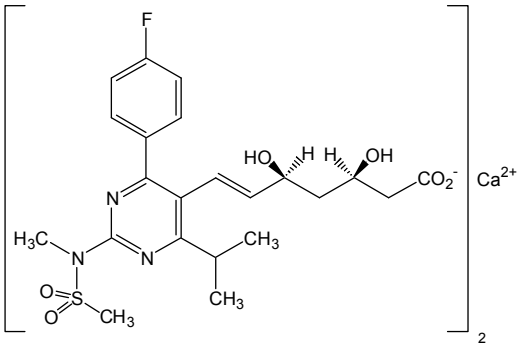
化学名：(3*R*,4*S*)-1-(4-Fluorophenyl)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyphenyl) azetidin-2-one

分子式：$C_{24}H_{21}F_2NO_3$

分子量：409.4

一般名：ロスバスタチンカルシウム

構造式：



化学名：Monocalcium bis ((3*R*,5*S*,6*E*)-7-{4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methanesulfonyl(methyl)amino]pyrimidin-5-yl}-3,5-dihydroxyhept-6-enoate)

分子式：$(C_{22}H_{27}FN_3O_6S)_2Ca$

分子量：1001.14

エゼチミブはコレステロール吸収阻害薬であり、各種高脂血症動物で経口投与により血中コレステロール低下作用を示す。エゼチミブの作用点は小腸壁に存在するコレステロールトランスポーターであるニーマンピック C1 Like 1であり、食事及び胆汁由来のコレステロールの吸収を阻害

Confidential

する。その結果、肝臓中コレステロール含量が低下し、肝臓での低比重リポ蛋白質受容体の発現増強を介して血中コレステロールが低下すると考えられる。

また、ロスバスタチンはステロール生合成の律速酵素である3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A（HMG-CoA）還元酵素に対する阻害薬であり、コレステロールの生合成を抑制することにより、同様に血中コレステロール低下作用を示す。

エゼチミブは小腸でのコレステロールの吸収阻害により、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。そのため HMG-CoA 還元酵素阻害剤の併用により、相補的に血中コレステロール低下作用の増強が期待される。

申請した効能・効果及び用法・用量を[表2.6.1-1]に示す。

表 2.6.1-1　　エゼチミブ／ロスバスタチンカルシウム配合錠の効能・効果及び用法・用量（案）

効能・効果	高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症
用法・用量	通常、成人には1日1回1錠（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）を食後に経口投与する。

Confidential

CTD 第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2　薬理試験の概要文

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 2
図一覧 3
略号及び用語の定義 4
2.6.2　薬理試験の概要文 5
2.6.2.1　まとめ 5
2.6.2.1.1　効力を裏付ける試験 5
2.6.2.1.2　副次的薬理試験 5
2.6.2.1.3　安全性薬理試験 5
2.6.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験 5
2.6.2.2　効力を裏付ける試験 6
2.6.2.3　副次的薬理試験 8
2.6.2.4　安全性薬理試験 8
2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験 8
2.6.2.6　考察及び結論 9
2.6.2.6.1　効力を裏付ける試験について 9
2.6.2.6.1.1　エゼチミブの作用について 9
2.6.2.6.1.2　ロスバスタチンの作用について 10
2.6.2.6.1.3　エゼチミブ及びロスバスタチン併用時の作用について 10
2.6.2.6.2　安全性薬理試験について 11
2.6.2.7　図表 12
2.6.2.8　参考文献 13

C Confidential

表一覧

頁

表 2.6.2-1　エゼチミブの製造販売承認申請時に提出した主な効力を裏付ける試験成績の要約 10

Confidential

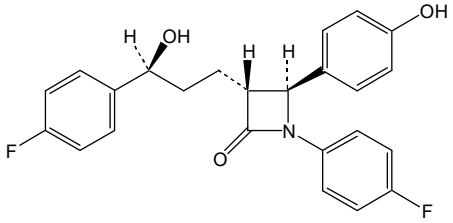
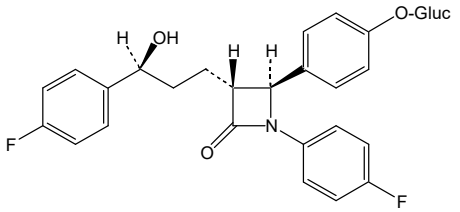
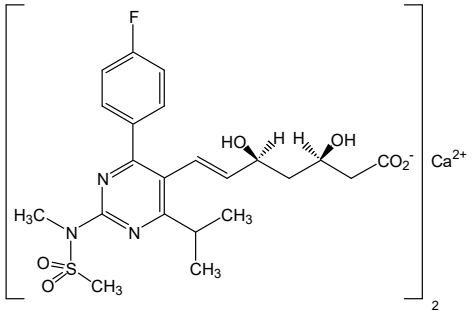
図一覧

頁

図 2.6.2-1　高脂飼料負荷遺伝子改変マウスの血清 non-HDL-コレステロールに及ぼすエゼチミブ、ロスバスタチン及び *Pcsk-9* siRNA の併用投与の影響 7

C Confidential

略号及び用語の定義

略号（一般名）	化学名	構造式
エゼチミブ	(3*R*,4*S*)-1-(4-Fluorophenyl)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyphenyl)azetidin-2-one	
SCH 60663	1-*O*-[4-[trans-(2*S*,3*R*)-(4-fluorophenyl)-4-oxo-3-[3(*S*)-hydroxy-3-(4-fluorophenyl) propyl]-2-azetidinyl]phenyl]-beta-D-glucuronic acid （エゼチミブのフェノール性水酸基のグルクロン酸抱合体）	
ロスバスタチンカルシウム	Monocalcium bis ((3*R*,5*S*,6*E*)-7-{4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methanesulfonyl(methyl)amino] pyrimidin-5-yl}-3,5-dihydroxyhept-6-enoate)	

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

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　まとめ

2.6.2.1.1　効力を裏付ける試験

エゼチミブとロスバスタチンカルシウム（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。

血中低比重リポ蛋白質（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、血清非高比重リポ蛋白質（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。

2.6.2.1.2　副次的薬理試験

新たな該当する試験を実施しなかった。

2.6.2.1.3　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各薬剤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と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はなかった。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。

2.6.2.1.4　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。

C Confidential

2.6.2.2　　効力を裏付ける試験

エゼチミブはコレステロールトランスポーターであるニーマンピック C1 Like 1（NPC1L1）と結合し、食事性及び胆汁性コレステロールの消化管からの吸収を抑制する新規の作用機序を有する高脂血症治療薬である。エゼチミブの製造販売承認申請時には、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、ロスバスタチンカルシウム（ロスバスタチン）以外の3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A（HMG-CoA）還元酵素阻害薬との併用作用について検討した成績を提出した。

エゼチミブ／ロスバスタチン配合錠の開発に際して、ロスバスタチンとの併用時のコレステロール低下作用について検討したので、以下に記載する。

野生型マウスでは血中 LDL-コレステロールが低値であることから、血中 LDL-コレステロールの増加がみられる遺伝子改変マウスを用いて、エゼチミブ及びロスバスタチンを単独又は併用にて投与した際の血中コレステロール低下作用を検討した。

なお、エゼチミブの投与により LDL 受容体の肝細胞膜への発現を抑制するプロ蛋白転換酵素サブチリシン/ケキシン9型（PCSK-9）の発現が誘導されることから、PCSK-9の発現を small interfering RNA（siRNA）により阻害したときの、血中コレステロール低下作用に及ぼす影響についても検討した。

方法

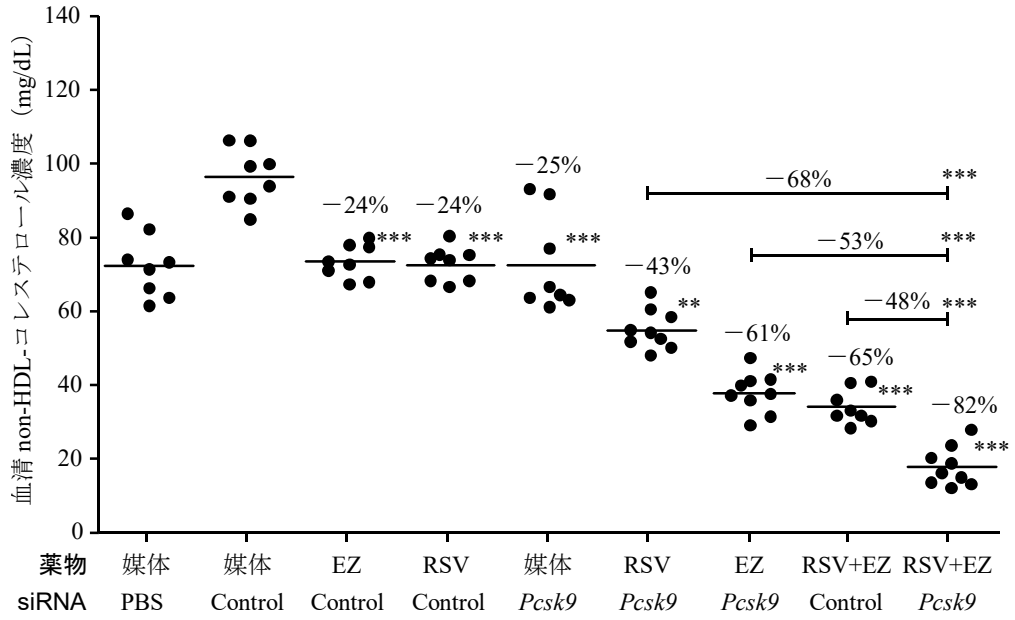
LDL 受容体の発現抑制（*Ldlr*$^{+/-}$）及びアポ A1蛋白質（APOA1）のプロモータによるヒトコレステロールエステル転送蛋白質（hCETP）の過剰発現（*Apoa1-hCetp*$^{+/-}$）を示す遺伝子改変マウスを試験に用いた。遺伝子改変雌性マウスに、軽度脂肪添加飼料を与えるとともに、0.5%メチルセルロース（媒体）に懸濁したエゼチミブ（10 mg/kg/日）及びロスバスタチン（20 mg/kg/日）を、単独又は併用にて1日1回、14日間反復経口投与した。また、投与開始11日後に、ナノ粒子に包埋したマウス *Pcsk-9*に対する siRNA（*Pcsk-9* siRNA）、リン酸緩衝生理食塩液（PBS）又は siRNA を含まないナノ粒子（Control）を単回静脈内投与した。投与終了日に血清総コレステロール及び HDL-コレステロールを測定し、両者の差から non-HDL-コレステロール（このマウスでは野生型マウスと比較して、総コレステロールに占める粥状動脈硬化病変の進展と関連する non-HDL-コレステロールの割合が高い）を算出した。

成績

成績を[図 2.6.2-1]に示す。エゼチミブ又はロスバスタチンを単独投与することにより、媒体／Control 群と比較して、血清 non-HDL-コレステロールがいずれも24%低下した。また、エゼチミブとロスバスタチンとを併用投与することにより、媒体／Control 群と比較して血清 non-HDL-コレステロールが65%低下し、各薬物単独投与時と比較して低値を示した。なお、*Pcsk-9*に対する siRNA の併用投与により、各薬物単独又は併用群共に血清 non-HDL-コレステロール低下作用の増強が認められた。

Confidential

図 2.6.2-1　　高脂飼料負荷遺伝子改変マウスの血清 non-HDL-コレステロールに及ぼすエゼチミブ、ロスバスタチン及び *Pcsk-9* siRNA の併用投与の影響



各点及び各バーは、それぞれ各動物個体別の血清 non-HDL-コレステロール濃度（mg/dL）及びその平均値を示す。
各数字は媒体/Control 投与群に対する低下率、または別にバーで表示した群間の低下率を示す。
、*：それぞれ p<0.001及び0.0001で媒体/Control 群との有意差、または別にバーで表示した群間の有意差を示す（Tukey 検定）。
媒体：0.5%メチルセルロース、Control：ナノ粒子、EZ：エゼチミブ、***Pcsk9***：プロ蛋白転換酵素サブチリシン/ケキシン9型、PBS：リン酸緩衝生理食塩液、RSV：ロスバスタチン、siRNA：small interfering RNA
[資料4.2.1.1.1: PD001]（参考資料）、682頁の Fig. 1から抜粋して示した。

C Confidential

2.6.2.3　副次的薬理試験

新たな該当する試験を実施しなかった。

2.6.2.4　安全性薬理試験

エゼチミブの製造販売承認申請時に、エゼチミブ単独の安全性薬理試験成績を提出した[資料1.13.1.1の2.6.2.4 項]。なお、エゼチミブとロスバスタチンとの併用投与時の安全性薬理試験については、新たな独立した安全性薬理試験を実施しなかった。

ラットを用いて、エゼチミブの中枢神経系、心血管系、腎／泌尿器系及び胃腸管系に対する作用を非 GLP 試験として検討した。その結果、一般症状にてエゼチミブは10又は30 mg/kg（経口）で受動性亢進、よろめき歩行、うずくまり、四肢位置異常及び糞排泄量増加を示したが、その他の観察項目には影響を及ぼさなかった。また、エゼチミブは25 mg/kg（経口）で、ラットの心血管系、腎／泌尿器系及び胃腸管系に対して影響を及ぼさなかった。

上記試験を実施後、安全性薬理試験ガイドライン（医薬審発第902号）が通知されたため、改めてコアバッテリー試験項目である、中枢神経系、心血管系及び呼吸系についてラット及びイヌを用いて GLP に準拠して検討した。また、ヒト ether-a-go-go-related gene（hERG）電流に対する作用を非 GLP 試験として検討した。その結果、ラットでの中枢神経系に対してエゼチミブは1000 mg/kg（経口）まで影響を及ぼさなかった。この結果に加えて、ラット2週間経口投与トキシコキネティクス及び毒性試験（試験番号[redacted]003）で、2000 mg/kg/日（経口）又は2000 mg/kg/日（混餌）を投与しても中枢神経系への影響が認められなかったことから、初期に実施した上記非 GLP 試験で、10及び30 mg/kg の用量で認められた作用が臨床で発現する懸念は小さいと考えられた。また、エゼチミブは1000 mg/kg（経口）まで、イヌの心血管系及びラットの呼吸系に対して影響を及ぼさなかった。さらに、エゼチミブ及び活性代謝物である SCH 60663は hERG 電流に対して、それぞれ40.94及び585.6 ng/mL（0.1及び1 μM）で影響を及ぼさなかった。

2.6.2.5　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。

Confidential

2.6.2.6　　考察及び結論

2.6.2.6.1　　効力を裏付ける試験について

2.6.2.6.1.1　　エゼチミブの作用について

エゼチミブの製造販売承認申請時に提出した主な効力を裏付ける試験の成績を[表 2.6.2-1]に示す。エゼチミブは小腸壁に存在するコレステロールトランスポーターである NPC1L1と結合し、食事性及び胆汁性コレステロールの消化管からの吸収を抑制する新規の作用機序を有する高脂血症治療薬である。エゼチミブの消化管でのコレステロール吸収抑制作用により肝臓コレステロール含量が低下し、その結果 LDL 受容体の発現増加を介して、血中の LDL コレステロールが低下すると考えられる。エゼチミブは各種高脂血症動物で血中コレステロール低下作用及び粥状動脈硬化病変の進展抑制作用を示した。これらの実施した試験成績により、エゼチミブの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する効能・効果及び用法用量の妥当性が示された。なお、エゼチミブの製造販売承認申請時にはロスバスタチン以外の HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用時のコレステロール低下作用について、検討した成績を併せて提出した。

C Confidential

表 2.6.2-1　　エゼチミブの製造販売承認申請時に提出した主な効力を裏付ける試験成績の要約

試験項目	試験成績	資料1.13.1.1の記載箇所
コレステロール低下作用	高脂血症マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、イヌ及びアカゲザルでエゼチミブの反復経口又は混餌投与により、血中及び肝臓コレステロールが低下した。	2.6.2.2.1
粥状動脈硬化病変進展抑制作用	高脂血症マウス及びウサギでエゼチミブの混餌投与により、粥状動脈硬化病変の進展が抑制された。	2.6.2.2.3
作用機序 コレステロール吸収阻害作用	マウス、ラット及びハムスターでエゼチミブの経口又は十二指腸内投与により、経口負荷した放射能標識コレステロールの消化管からの吸収が抑制された。	2.6.2.2.4.1
NPC1L1の関与	エゼチミブ及びその代謝物である SCH 60663は NPC1L1に親和性を示した。マウス、ラット及びヒトでの NPC1L1の主要発現部位は小腸であり、NPC1L1ノックアウトマウスでは、コレステロールの吸収が低下した。これらのことから、NPC1L1は小腸でのコレステロールの吸収及びエゼチミブのコレステロール吸収阻害作用に関与する分子であることが明らかとなった。	2.6.2.2.4.3.12
その他のコレステロール低下作用の機序	コレステロールの生合成、胆汁酸の生合成及び吸収、ACAT、膵コレステロールエステラーゼ、CETP、刷子縁膜へのコレステロールの取込み、SCP-2、MDR1、SR-BI、各種 ABC トランスポーター等に対する作用を検討したが、いずれもコレステロール低下作用の機序を説明出来なかった。	2.6.2.2.4.3
他の脂質の吸収に対する作用	**脂肪酸の吸収**：ハムスターでエゼチミブの経口投与により、トリオレイン又はオレイン酸コレステロール由来遊離脂肪酸の吸収に影響はみられなかった。 **ステロールの吸収**：マウスでエゼチミブの経口投与又は NPC1L1の欠損により、植物ステロール（シトステロール及びカンペステロール）の吸収が抑制された。また、ラットでエゼチミブの経口投与により、プロゲステロン及びエチニルエストラジオールの吸収に影響はみられなかった。 **脂溶性ビタミンの吸収**：ラットでエゼチミブの十二指腸内投与により、脂溶性ビタミン（ビタミン A 及び D）の吸収に影響はみられなかった。	2.6.2.2.5
HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用	イヌにエゼチミブとロスバスタチン以外の各種 HMG-CoA 還元酵素阻害薬（アトルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン及びシンバスタチン）とを14日間、混餌投与した結果、血漿総コレステロールが各薬物単独投与時と比較して低下した。	2.6.2.2.8

ABC：ATP 結合カセット、ACAT：アシル CoA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ、CETP：コレステロールエステル転送蛋白質、MDR1：多剤耐性輸送体1、NPC1L1：ニーマンピック C1 Like 1、SCP-2：ステロール輸送蛋白質2、SR-BI：クラス B-I 型スカベンジャー受容体

2.6.2.6.1.2　　ロスバスタチンの作用について

ロスバスタチンは、主に能動輸送系を介して肝臓に特異的に取り込まれ[資料4.3: PD3] [資料4.3: PD4]、他の HMG-CoA 還元酵素阻害薬と同様にコレステロールを含むステロールの生合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を選択的かつ競合的に阻害し[資料4.3: PD5]、肝臓でのコレステロールの生合成を阻害する[資料4.3: PD5]。その結果、肝臓でのコレステロール含量が低下し、代償的に増加した LDL 受容体を介して、肝臓への LDL の取込みが増加することにより、血中コレステロールが低下する[資料4.3: PD6]。

2.6.2.6.1.3　　エゼチミブ及びロスバスタチン併用時の作用について

エゼチミブにより消化管での食事性及び胆汁性コレステロールの吸収が抑制されることから、

C Confidential

肝臓コレステロール含量が低下し、その結果、代償的に HMG-CoA 還元酵素が誘導される[資料1.13.1.1の2.6.2.2.8.2 項]。そのため、HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用によりコレステロール低下作用の増強が期待される。前述のとおりエゼチミブの製造販売承認申請時には、ロスバスタチンは本邦で市販されていなかったため、正常脂質イヌを用いて、アトルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン及びシンバスタチンとの併用時のコレステロール低下作用について検討した[表 2.6.2-1]。エゼチミブ／ロスバスタチン配合錠の開発に際して、エゼチミブとロスバスタチンの併用による作用を検討した。その結果、高脂血症マウスに両薬物を併用投与することにより、血清 non-HDL コレステロールは、各薬物単独時と比較して低値を示した。

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により、エゼチミブ単独投与時と比較してコレステロール低下作用が認められている。

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、併用群では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た[資料4.3: PD1]。また、海外での、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、併用群ではロスバスタチンの単剤2倍用量群と比較して、血中 LDL コレステロールの低下が認められた[資料4.3: PD2]。

国内でのエゼチミブ10 mg とロスバスタチン2.5又は5 mg との併用による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）でも、同様にエゼチミブ又はロスバスタチン単独投与時と比較して、併用投与群では血中 LDL コレステロールの低下が認められた[2.5.4 項]。

以上のことから、エゼチミブ／ロスバスタチン配合錠では各薬剤単独投与時と比較して、コレステロール低下作用の増強が期待される。

2.6.2.6.2　　安全性薬理試験について

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では、明らかな懸念を引き起こすような所見は認められず、薬物による作用の重なりはみられなかった。また、エゼチミブと HMG-CoA 還元酵素阻害薬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。このように、エゼチミブとロスバスタチンの併用により新たな安全性の懸念がみられなかったことから、両薬の併用時と各薬物単独時の安全性薬理試験での懸念は異ならないと考えられた。

エゼチミブの販売後の特定使用成績調査では、エゼチミブ単独投与時と比較して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。

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、併用群の有害事象の発現率及び種類は各薬剤単独群又はプラセボ

C Confidential

群と類似していた[資料4.3: PD1]。また、海外での、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、併用群の有害事象の発現率及び種類は、ロスバスタチンの単剤2倍用量群と類似していた[資料4.3: PD2]。

国内での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10 mg とロスバスタチン2.5又は5 mg との併用投与時の有害事象及び副作用の発現率は、各単剤単独投与時の発現率及びその種類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（エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン2.5又は5 mg）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]。

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。

2.6.2.7　図表

図及び表を本文中の該当箇所に挿入した。

C Confidential

2.6.2.8　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料4.3: PD1]	Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin.	Kosoglou T, Statkevich P, Yang B, et al.	Curr Med Res Opin. 2004; 20: 1185-95.
[資料4.3: PD2]	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).	Bays HE, Davidson MH, Massaad R, et al.	Am J Cardiol. 2011; 108: 523-30.
[資料4.3: PD3]	Uptake of rosuvastatin by isolated rat hepatocytes: comparison with pravastatin.	Nezasa K, Higaki K, Takeuchi M, et al.	Xenobiotica. 2003; 33: 379-88.
[資料4.3: PD4]	Liver-specific distribution of rosuvastatin in rats: comparison with pravastatin and simvastatin.	Nezasa K, Higaki K, Matsumura T, et al.	Drug Metab Dispos. 2002; 30: 1158-63.
[資料4.3: PD5]	Preclinical and clinical pharmacology of rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor.	McTaggart F, Buckett L, Davidson R, et al.	Am J Cardiol. 2001; 87: 28B-32B.
[資料4.3: PD6]	Drug therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemia.	Bersot TP.	In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. McGraw-Hill; 2011.

C Confidential

CTD 第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3　薬理試験概要表

MSD 株式会社

目次

頁
2.6.3.1　薬理試験一覧表 2
2.6.3.2　効力を裏付ける試験 2
2.6.3.3　副次的薬理試験 2
2.6.3.4　安全性薬理試験 2
2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験 2

Confidential

2.6.3.1　薬理試験一覧表

被験物質：エゼチミブ／ロスバスタチンカルシウム

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	記載箇所
効力を裏付ける試験 コレステロール低下作用	高脂飼料負荷遺伝子改変マウス	経口	Sirna Therapeutics	PD001	[資料4.2.1.1.1: PD001] 参考資料

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

被験物質：エゼチミブ／ロスバスタチンカルシウム

試験項目	動物/細胞	薬物/濃度/用量（投与経路）	試験成績	報告書番号	記載箇所
効力を裏付ける試験 コレステロール低下作用	高脂飼料負荷遺伝子改変マウス	EZ：10 mg/kg/日 RSV：20 mg/kg/日 1日1回、14日間（経口） *Pcsk9* siRNA：6 mg/kg 投与開始11日目に単回（静脈内）	血清 non-HDL-コレステロールはエゼチミブとロスバスタチンとの併用により、各薬物単独投与時と比較して低値を示した また、*Pcsk-9*に対する siRNA の併用により、各薬物単独又は併用群共に作用の増強が認められた	PD001	4.2.1.1.1

EZ：エゼチミブ、*Pcsk9*：プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン9型、RSV：ロスバスタチン、siRNA：small interfering RNA

2.6.3.3　副次的薬理試験

新たな該当する試験を実施しなかった。

2.6.3.4　安全性薬理試験

新たな該当する試験を実施しなかった。

2.6.3.5　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。

C Confidential