CTD 第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.6　毒性試験の概要文

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 2
略号及び用語の定義 3
2.6.6　毒性試験の概要文 4
2.6.6.1　まとめ 4
2.6.6.2　単回投与毒性試験 6
2.6.6.3　反復投与毒性試験 6
2.6.6.4　遺伝毒性試験 7
2.6.6.5　がん原性試験 7
2.6.6.6　生殖発生毒性試験 7
2.6.6.7　局所刺激性試験 7
2.6.6.8　その他の毒性試験 7
2.6.6.8.1　エゼチミブの毒性の概要 7
2.6.6.8.2　ロスバスタチンの毒性の概要 8
2.6.6.8.3　エゼチミブと HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用毒性試験 8
2.6.6.8.3.1　単回投与毒性試験 9
2.6.6.8.3.2　反復投与毒性試験 9
2.6.6.8.3.3　遺伝毒性試験 10
2.6.6.8.3.4　生殖発生毒性試験 10
2.6.6.8.4　不純物の毒性試験 11
2.6.6.8.4.1　ロスバスタチン関連不純物の1ヵ月間反復投与毒性試験 11
2.6.6.8.5　その他の試験 12
2.6.6.8.5.1　PXB マウスを用いたロスバスタチンの探索的試験 12
2.6.6.9　考察及び結論 13
2.6.6.9.1　エゼチミブと HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用した際の毒性 13
2.6.6.9.2　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 14
2.6.6.9.3　不純物の安全性確認 15
2.6.6.10　参考文献 16

Confidential

表一覧

頁

表 2.6.6-1　　エゼチミブと HMG-CoA 還元酵素阻害薬との主要な併用毒性試験 4

Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
AUC	area under the plasma concentration vs time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
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
GOT	glutamic oxaloacetic transaminase (aspartate aminotransferase)	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)
GPT	glutamic pyruvic transaminase (alanine aminotransferase)	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
HDL-C	High density lipoprotein-cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl CoA	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A
LDL-C	Low density lipoprotein-cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
TC	Total cholesterol	総コレステロール
VLDL-C	Very low density lipoprotein-cholesterol	超低比重リポ蛋白コレステロール

Confidential

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

エゼチミブ／ロスバスタチンカルシウム配合錠（本剤）は、本邦において既承認の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）を組み合わせ、国内で承認されている両剤の効能・効果、用法･用量の範囲内で臨床使用を推奨する製剤である。エゼチミブとロスバスタチンについては、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。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。エゼチミブの製造販売承認審査において、「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）。

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[2.6.6.8.2 項]。

表 2.6.6-1 エゼチミブと HMG-CoA 還元酵素阻害薬との主要な併用毒性試験

併用試験の種類		試験系	投与方法	被験物質	GLP
単回投与毒性		マウス、ラット	経口、腹腔内	エゼチミブ ＋ 各2種	適
反復投与毒性：3ヵ月		ラット、イヌ	経口	エゼチミブ ＋ 各4種	適
6・14ヵ月		イヌ	経口	エゼチミブ ＋ 1種	適
遺伝毒性	復帰突然変異	*S. typhimurium, E. coli*	*in vitro*	エゼチミブ ＋ 各4種	適
	染色体異常	ヒトリンパ球	*in vitro*	エゼチミブ ＋ 各4種	適
	小核	マウス	腹腔内	エゼチミブ ＋ 各4種	適
生殖発生：胚・胎児		ラット、ウサギ	経口	エゼチミブ ＋ 各4種	適

GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
1種：シンバスタチン
各2種：シンバスタチン及びロバスタチン
各4種：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

本剤の製造販売承認申請にあたり、新たな併用毒性試験は実施しなかった。併用毒性試験の必要性については、『「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」について』（平成22年2月19日 薬食審査発0219第4号）も参考に判断した。

当該ガイダンスにおいて、「臨床での十分な併用投与経験がある後期開発ステージの2つの被験薬による配合剤のほとんどについて、臨床試験あるいは製造販売承認のための配合剤としての毒性試験は、毒性学的に大きな懸念（例えば、毒性標的器官の類似）がない限り、一般的に必要な

C Confidential

い。」と記載されている。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、エゼチミブと各種 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には毒性学的に大きな懸念はないと判断し、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（GLP）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]。

以下に、エゼチミブとロスバスタチンの毒性標的器官及び併用毒性についての考察を示す。

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こと[2.6.6.8.1 項]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]。

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。

エゼチミブ及びロスバスタチンの各成分を用いた標準的な遺伝毒性試験で各成分に遺伝毒性はなく[2.6.6.8.1 項] [2.6.6.8.2 項]、さらにエゼチミブと4種の HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用して

C Confidential

も遺伝毒性は認められなかったこと[2.6.6.8.3.3 項]から、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]。ロスバスタチンのがん原性試験では、マウスで肝細胞線腫と肝細胞癌、雌ラットで子宮内膜間質ポリープの発現頻度の増加が報告されている[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。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。

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ものの[2.6.6.8.1 項]、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[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胚・胎児の発育への影響及び骨格奇形が認められた[2.6.6.8.3.4 項]。エゼチミブとロスバスタチンの併用投与による胚･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。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

該当資料なし。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

該当資料なし。

Confidential

2.6.6.4 遺伝毒性試験

該当資料なし。

2.6.6.5 がん原性試験

該当資料なし。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

該当資料なし。

2.6.6.7 局所刺激性試験

該当資料なし。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 エゼチミブの毒性の概要

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]。

マウス及びラットにエゼチミブの5000 mg/kg、イヌにエゼチミブの3000 mg/kg を単回経口投与しても、死亡及び特記すべき所見は認められなかった。

エゼチミブは、ラット及びイヌを用いた標準的な毒性試験において、良好な安全性プロファイルを示した。ラットの反復投与毒性試験では、最高1500 mg/kg/日までを6ヵ月間、イヌでは最高300 mg/kg/日までを1年間投与したが、毒性学的に意義のある変化は認められず、毒性の標的器官はなかった。イヌに0.03 mg/kg/日以上のエゼチミブを経口投与すると、胆汁コレステロール濃度が対照群の約2～3倍に上昇したが、マウスでは同様の変化はみられなかった。また、イヌに最大300 mg/kg/日を12ヵ月間経口投与しても、胆汁コレステロール濃度の上昇は胆嚢の結石あるいは病理変化を伴うものではなかった。

遺伝毒性試験として、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を実施した。いずれの結果も陰性であり、エゼチミブに遺伝毒性は認められていない。

マウス及びラットを用いて2年間経口投与がん原性試験を実施したが、がん原性は認められなかった。

生殖発生毒性試験として、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試

Confidential

験を実施した。いずれの試験も1000 mg/kg/日まで投与したが、親動物の生殖能、次世代の発生、成長及び生殖能への影響はみられなかった。

2.6.6.8.2 ロスバスタチンの毒性の概要

ロスバスタチンについて、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。

反復投与毒性試験における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った[資料4.3: TX1]。反復投与毒性試験でみられた所見は、いずれも既存のHMG-CoA 還元酵素阻害薬でも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[資料4.3: TX1]。

遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマチミジンキナーゼ試験、チャイニーズハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス小核試験が実施され、ロスバスタチンに遺伝毒性は認められていない[資料4.3: TX3]。

がん原性試験として、マウス及びラットを用いた2年間投与試験が実施され、マウスの試験では肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発現頻度の増加が、ラットの試験では子宮内膜間質ポリープの発現頻度の増加が報告されている[資料4.3: TX3]。

生殖発生毒性試験として、ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験、ラット及びウサギの器官形成期投与試験、並びにラットの器官形成期、周産期及び授乳期投与試験が実施されている[資料4.3: TX3]。ラット及びウサギの器官形成期投与試験で催奇形性は認められず、ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験で胎児に発育抑制がみられ、ラットの器官形成期、周産期及び授乳期投与試験で出生児の生存性に影響がみられたと報告されている。

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[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]。

2.6.6.8.3 エゼチミブと HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用毒性試験

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、シンバスタチン及びロバスタチン）との併用毒性試験成績を提出した。主要な併用毒性試験を[表 2.6.6-1]に示し、その概要（[資料1.13.1.1の2.6.6.1.7.3 項]からの抜粋）を以下に示す。各併用投与毒性試験の目的は、エゼチミブと HMG-CoA 還元酵素阻害薬を大量投与した際に新たな毒性がみられるか否かを検討することであるため、無毒性量は必ずしも求めていない。併用毒性試験の投与量は、「エゼチミブ+HMG-CoA 還元酵素阻害薬」mg/kg/日で示した。

Confidential

2.6.6.8.3.1 単回投与毒性試験

マウス及びラット経口又は腹腔内投与試験を、エゼチミブ+シンバスタチン又はロバスタチン併用により実施した。

臨床投与経路である経口投与では、マウス及びラットに1000+1000 mg/kg（エゼチミブ＋シンバスタチン又はロバスタチン）を併用投与しても死亡はみられず、特記すべき症状もみられなかった。

腹腔内投与では、死亡がマウスの雄で100+100 mg/kg 以上、雌で250+250 mg/kg 以上、ラットの雄及び雌で500+500 mg/kg 以上にみられた。各併用投与に共通した主な症状は、下腹部被毛の汚れ、自発運動低下、糞便減少、体温低下、脱水、瀕死又は体重増加抑制であり、さらにラットでは鼻汁分泌物、粗毛、努力呼吸又は軟便がみられた。

2.6.6.8.3.2 反復投与毒性試験

ラット3ヵ月間反復経口投与試験を、エゼチミブ+シンバスタチン（雄：50+10～250+50 mg/kg/日、雌：12+10～50+50 mg/kg/日）、プラバスタチン（雄：15+25～750+250 mg/kg/日、雌：15+25～150+250 mg/kg/日）、アトルバスタチン（雄：15+10～250+100 mg/kg/日、雌：15+10～50+100 mg/kg/日）又はロバスタチン（雄：50+10～750+100 mg/kg/日、雌：12+10～250+100 mg/kg/日）併用投与により実施した。

各併用投与試験では、主として体重増加抑制、血清コレステロール、トリグリセリド又はグロブリンの減少、GPT、GOT、ALP 又はソルビトール脱水素酵素の増加がみられた。病理学的検査では、肝臓の重量増加、肝細胞の肥大、空胞化、単細胞壊死又は分裂像、胆管過形成、クッパー細胞の肥大又は色素沈着（各スタチン併用投与試験）、骨格筋の変性又は再生、細胞浸潤、間質の浮腫又は線維化〔プラバスタチン（雄250+250 mg/kg/日）及びロバスタチン（雄250+100 mg/kg/日以上、雌50+100 mg/kg/日以上）〕併用投与試験〕、前胃粘膜の角化亢進、棘細胞増生、細胞浸潤又は浮腫〔シンバスタチン（雄250+50 mg/kg/日、雌50+50 mg/kg/日）、プラバスタチン（雄750+250 mg/kg/日）及びロバスタチン（雄250+100 mg/kg/日以上、雌50+100 mg/kg/日以上）併用投与試験〕がみられた。さらに、エゼチミブ+プラバスタチン併用投与試験の250+250 mg/kg/日の1例及びエゼチミブ+ロバスタチン併用投与試験の50+100 mg/kg/日以上の4例が死亡又は全身状態悪化のため切迫屠殺され、骨格筋の変性、又は非特異的な肝細胞の限局性壊死（ロバスタチン併用、1例）が死因に関連していると考えられた。

薬理作用を有する血漿中エゼチミブ抱合体の AUC の増加がシンバスタチン、プラバスタチン及びロバスタチン併用投与試験、血漿中 HMG-CoA 還元酵素阻害薬あるいは薬理作用を有する水酸化型代謝物の AUC の増加がシンバスタチン、プラバスタチン及びロバスタチン併用投与試験でみられ、薬物動態学的相互作用によるものと考えられた。

イヌ3ヵ月間経口投与試験を、エゼチミブ+シンバスタチン（0.3+1～30+10 mg/kg/日）、プラバスタチン（3+1～30+10 mg/kg/日）、アトルバスタチン（0.3+1～30+10 mg/kg/日）又はロバスタチ

C Confidential

ン（0.03+2～30+60 mg/kg/日）併用により実施した。

各併用投与試験では、主として血清コレステロール、トリグリセリド又は総蛋白の減少、GPT、GOT 又は ALP の増加がみられ、病理学的検査では肝臓に肝細胞質好酸性変化、肝細胞肥大、胆管過形成、クッパー細胞の肥大又は色素沈着がみられた。ロバスタチン併用投与試験では、さらに胆汁うっ滞（30+60 mg/kg/日）、精子の変性又は凝集（30+20 mg/kg/日以上）がみられた。各併用投与試験の高用量では血清 GPT の著しい増加（対照群の平均値の15～74倍）がみられたが、肝臓等の組織に壊死等の関連所見はみられなかった。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬又はその水酸化型代謝物の AUC の増加が、シンバスタチン及びロバスタチン併用試験でみられ、薬物動態学的相互作用によるものと考えられた。

イヌ6及び14ヵ月間併用投与試験をエゼチミブ+シンバスタチン（0.3+2、1+2、3+2 mg/kg/日）併用により実施した結果、3ヵ月間併用投与試験と同様な臨床検査値異常がみられ、病理学的検査では肝臓のみに変化がみられた。すなわち、6及び14ヵ月間併用投与試験では低用量から主として血清コレステロール、トリグリセリド及び総蛋白の減少、GPT、GOT 及び ALP の増加、プロトロンビン時間のわずかな延長（1秒以下）、及び肝重量減少がみられ、6及び14ヵ月間併用投与試験の中及び低用量から肝臓の胆管過形成、細胞浸潤、クッパー細胞、マクロファージ又は肝細胞の色素沈着（リポフスチン）、グリコーゲン蓄積又は小型肝細胞がみられた。グリコーゲン蓄積を除く変化は、3ヵ月間の休薬により回復性が認められた。いずれの試験でも、低用量からシンバスタチン及びヒドロキシシンバスタチンの AUC の増加がみられ、薬物動態学的相互作用によるものと考えられた。

2.6.6.8.3.3　遺伝毒性試験

エゼチミブ+シンバスタチン、プラバスタチン、アトルバスタチン又はロバスタチン併用による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の結果はいずれも陰性であった。

2.6.6.8.3.4　生殖発生毒性試験

ラット胚・胎児発生に関する試験をエゼチミブ+シンバスタチン（1000+5～1000+25 mg/kg/日）、プラバスタチン（1000+131～1000+526 mg/kg/日）、アトルバスタチン（1000+27.1～1000+108.6 mg/kg/日）又はロバスタチン（1000+10～1000+50 mg/kg/日）の併用投与により実施した。

各併用投与試験では、母動物に流涎、体重増加抑制又は摂餌量減少（プラバスタチン、アトルバスタチン又はロバスタチン併用投与試験）がみられ、胎児に体重減少（シンバスタチン及びアトルバスタチン併用投与試験）、骨格変異〔骨化遅延（シンバスタチン、アトルバスタチン又はロバスタチン併用投与試験）及び胸椎椎体不対称（ロバスタチン併用投与試験）〕又は内臓変異〔尿管拡張（プラバスタチン併用投与試験）〕がみられたが、奇形は認められなかった。同様な変化は

C Confidential

HMG-CoA 還元酵素阻害薬の単独投与群でもみられた。

血漿中エゼチミブの AUC の増加がアトルバスタチン併用投与試験、エゼチミブ抱合体の AUC の増加がシンバスタチン、プラバスタチン、アトルバスタチン及びロバスタチン併用投与試験、血漿中 HMG-CoA 還元酵素阻害薬又はその水酸化型代謝物の AUC の増加がシンバスタチン及びロバスタチン併用投与試験でみられ、薬物動態学的相互作用によるものと考えられた。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験をエゼチミブ+シンバスタチン（1000+1～1000+10 mg/kg/日）、プラバスタチン（1000+5.2～1000+52.5 mg/kg/日）、アトルバスタチン（1000+5.5～1000+54.5 mg/kg/日）又はロバスタチン（1000+2.5～1000+25 mg/kg/日）の併用投与により実施した。

各併用投与試験では、母動物に糞便減少、軟便、下腹部の汚れ、体重増加抑制又は摂餌量減少（各スタチン併用投与試験）、流産（ロバスタチン併用投与試験）がみられ、胎児には吸収胚数の増加（ロバスタチン併用投与試験）が認められた。さらに主として尾部の外表及び骨格異常〔短尾、曲尾、尾椎癒合、尾椎数減少又は胸骨分節癒合（シンバスタチン、プラバスタチン又はアトルバスタチン併用投与試験）〕の増加がみられたが、低頻度（0.6%～4%）であり、明らかな用量依存性もみられなかった。また、骨格変異〔胸骨分節不対称（アトルバスタチン併用投与試験）〕の増加もみられた。

血漿中 HMG-CoA 還元酵素阻害薬又はその水酸化型代謝物の AUC の増加が、アトルバスタチン併用投与試験でみられ、薬物動態学的相互作用によるものと考えられた。

2.6.6.8.4　不純物の毒性試験

2.6.6.8.4.1　ロスバスタチン関連不純物の1ヵ月間反復投与毒性試験

ラット（各群雌雄各10匹）に、規格値以上のロスバスタチン化合物1*を含むロスバスタチンカルシウム[2.6.7.4 項]を0（媒体：0.5%メチルセルロース水溶液）、2、6、10 mg/kg/日の用量で、1日1回、1ヵ月間経口投与した[2.6.7.17.1 項]。

試験期間中に死亡例はなく、体重、摂餌量、一般状態、眼科学的検査、血液学的検査、尿検査において、被験物質の投与に関連する変化は認められなかった。

血液生化学的検査で、10 mg/kg/日群の雄に GPT のごく軽度の増加がみられた。

剖検、器官重量及び病理組織学的検査では、被験物資の投与に関連する変化は認められなかった。

本試験における無影響量は、雄で6 mg/kg/日、雌で10 mg/kg/日であった。雄にみられた GPT の増加は、ほとんどの個体値が背景値の95%信頼区間に収まるごく軽度な変化であり、肝臓に関連する病理所見がみられなかったことから、毒性学的に意義のない変化と考えられた。このため、本試験における無毒性量は10 mg/kg/日と考えられた。

Confidential

2.6.6.8.5 その他の試験

ロスバスタチンについて、ヒト肝細胞を移植した PhoenixBio 社製キメラマウス（PXB マウス）を用いて、3つの探索的（GLP 非適用）試験を行った[資料4.3: TX10]。これらの試験は、エゼチミブとロスバスタチンの配合剤の毒性評価のために実施したものではない。HMG-CoA 還元酵素阻害薬はヒトにおいて血清中コレステロールを低下させるが、げっ歯類ではこの低下はほとんどみられない。試験の目的は、HMG-CoA 還元酵素阻害薬を代表するものとしてロスバスタチンを用い、PXB マウスに投与した際の血中脂質プロファイルが、通常のげっ歯類よりヒトに近いものになるか否かを検討することであった。ヒト肝細胞を移植していないホストマウス（CB-17マウス）と比較して、PXB マウスで血清中及び肝臓中ロスバスタチン濃度は高かったものの、ロスバスタチンを投与した PXB 及び CB-17マウスの血中脂質プロファイルに媒体のみを投与した媒体対照群との差異はみられず、PXB マウスが HMG-CoA 還元酵素阻害薬のヒト肝臓への影響を検出するモデル動物として適切ではないことが示唆された。

2.6.6.8.5.1 PXB マウスを用いたロスバスタチンの探索的試験

以下に、PXB マウスを用いて実施した3つの探索的試験の要約を示す。

PXB 及び CB-17マウスに媒体（0.5%メチルセルロース）又はロスバスタチンの30 mg/kg/日を8日間反復経口投与し、最終投与の4時間後に剖検した。剖検時に採取した試料を用いて、血清中及び肝臓中ロスバスタチン濃度測定、血中脂質検査［高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）、低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）、超低比重リポ蛋白コレステロール（VLDL-C）及び総コレステロール（TC）］、肝機能検査（GPT、GOT、ALP、総ビリルビン及び血中尿素窒素）及び肝臓の病理組織学的検査を実施した。

PXB マウスにはヒト肝細胞が移植されているため、他のマウスよりもヒトに近い脂質プロファイルを示すと予想された。予想されたように、ヒトの肝細胞を持つ PXB マウスと CB-17マウスにロスバスタチンを投与しない媒体対照群間の脂質プロファイルに差異が認められた。PXB マウスの HDL-C、LDL-C 及び TC 値は、CB-17マウスの値のそれぞれ0.1、5.0及び0.39倍であった。VLDL-C の値に差異はみられなかった。

ヒトの肝細胞を持つ PXB マウスの媒体対照群の脂質プロファイルはヒトのプロファイルと類似していたが、ロスバスタチンを8日間投与した際の脂質プロファイルに、媒体対照群と比較して投与に関連する変化は認められなかった。同様に CB-17マウスにおいてもロスバスタチンの投与に関連する変化はみられなかった。

肝機能検査では、ロスバスタチンの投与に関連する変化として、PXB 及び CB-17マウスに GPT（媒体対照群と比較してそれぞれ2.5及び2.0倍）及び GOT（同2.0及び1.7倍）の増加が認められた。なお、PXB マウスの媒体対照群の GPT 及び GOT 値は、CB-17マウスの媒体対照群の値よりそれぞれ9.4及び6.7倍高く、総ビリルビンは2.0倍高かった。

肝臓の病理組織学的検査では、投与に関連する変化として、PXB マウスにごく軽度の肝細胞壊死及び炎症性細胞浸潤が認められた。これらの組織学的変化は、マウス及びヒトの表現型肝細胞のいずれにおいてもみられた。

C Confidential

投与8日目の投与後4時間に採取した試料を用いて、ロスバスタチンの血清中及び肝臓中薬物濃度を測定した。測定値が最高濃度を反映しているかは不明であるが、PXB マウスの血清中ロスバスタチン濃度（0.65～1.04 μM）は、CB-17マウスの値（0.16 μM）と比較して5.1～8.3倍高かった。同様に、PXB マウスの肝臓中ロスバスタチン濃度（14.4～15.1 μM）は、CB-17マウスの値（4.37 μM）と比較して3.2～3.4倍高かった。

以上、PXB マウスの肝臓にロスバスタチンの投与に関連した病理組織学的変化がみられ、PXB 及び CB-17マウスに投与に関連した GPT 及び GOT の増加がみられたものの、モデル動物としての背景情報が乏しいことから、これらの変化の生物学的意義は不明である。また、PXB マウスと CB-17マウスの間に認められた血清中及び肝臓中薬物濃度の明らかな差についても、その差が生じた機作又はその意義を容易に説明できるものではなく、これらの動物種の比較は困難である。

2.6.6.9 考察及び結論

2.6.6.9.1 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。

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

C Confidential

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]。

2.6.6.9.2 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

エゼチミブとロスバスタチンとの併用投与毒性試験は実施していない。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と、ロスバスタチンの毒性試験では既存の HMG-CoA 還元酵素阻害薬でみられた所見以外に特異的に発現するものはなかったことから考えると、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]。

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。

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]。加えて、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]。ロスバスタチンのがん原性試験では、マウスで肝細胞線腫と肝細胞癌、雌ラットで子宮内膜間質ポリープの発現頻度の増加が報告されている[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

C Confidential

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、臨床上有用な情報が得られないと予想されたため、併用投与によるがん原性試験は実施しなかった。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。

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への影響がみられている[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胚･胎児の発育への影響及び骨格奇形が認められた[2.6.6.8.3.4 項]。エゼチミブとロスバスタチンの併用投与による胚･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。

2.6.6.9.3 不純物の安全性確認

本剤で個別に規格設定した不純物のうち、ロスバスタチン化合物1*については、安全性確認が必要となる閾値を超える規格値を設定した[2.3.P.5.1 項]。

ロスバスタチン化合物1*は、ヨーロッパ薬局方にロスバスタチンカルシウムに含まれる既知の不純物として記載されている[資料4.3: TX12]。規格値以上のロスバスタチン化合物1*を含むロスバスタチンカルシウム[2.6.7.4 項]をラットに投与した毒性試験での無毒性量は10 mg/kg/日であり[2.6.6.8.4.1 項]、同用量でのロスバスタチン化合物1*の摂取量は[redacted] µg/kg/日であった。ヒトの体重を50 kg と仮定した場合、ヒトに本剤の最高用量（ロスバスタチンとして5 mg）を投与した際のロスバスタチン化合物1*の最高摂取量は[redacted] µg/kg/日である。このことから、ラットの試験における摂取量はヒトの最高摂取量の183倍に相当し、十分な安全域が確保されている。

以上のように、不純物について、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。

2.6.6.10 参考文献

[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: TX10] Rosuvastatin: Exploratory Seven-Day Oral Biomarker Studies in Male PhoenixBio Chimeric Humanized Liver and CB-17 Mice (TT# [redacted]-9007, [redacted]-9011, and [redacted]-2542). Study Summaries.

[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: 111-23.

[資料4.3: TX12] Rosuvastatin calcium. European Pharmacopoeia version 9.0

Confidential

CTD 第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.7　毒性試験概要表

MSD 株式会社

目次

頁
略号及び用語の定義 2
2.6.7　毒性試験の概要表 3
2.6.7.1　毒性試験：一覧表 3
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 4
2.6.7.3　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 5
2.6.7.4　毒性試験：被験物質一覧 6
2.6.7.5　単回投与毒性試験 7
2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 7
2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験 7
2.6.7.8　In vitro 遺伝毒性試験 7
2.6.7.9　In vivo 遺伝毒性試験 7
2.6.7.10　がん原性試験 7
2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 7
2.6.7.12　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 8
2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚･胎児発生に関する試験 8
2.6.7.14　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 8
2.6.7.15　幼若動物を用いた試験 8
2.6.7.16　局所刺激性試験 8
2.6.7.17　その他の毒性試験 9
2.6.7.17.1.　不純物の毒性試験：ラット1ヵ月間経口投与毒性試験 9

Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
AUC	area under the plasma concentration vs time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
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
GPT	glutamic pyruvic transaminase (alanine aminotransferase)	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（アラニンアミノトランスフェラーゼ）

Confidential

2.6.7 毒性試験の概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

被験物質：ロスバスタチンカルシウム

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	GLP適用	実施施設	試験番号／記載箇所
単回投与毒性試験	新たな毒性試験は実施していない。						
反復投与毒性試験							
遺伝毒性試験							
がん原性試験							
生殖発生毒性試験							
幼若動物を用いた試験							
局所刺激性試験							
その他の毒性試験 不純物の毒性試験	ラット／ Crl:WI(Han)	経口	1ヵ月	0、2、6、10	適	MRL, France	TT #[redacted]-6001（評価資料） ［資料4.2.3.7.6.1: tt[redacted]6001fin］

MRL = Merck Research Laboratories

C Confidential

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

被験物質：ロスバスタチンカルシウム

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	GLP適用	実施施設	試験番号／記載箇所
その他の毒性試験 不純物の毒性試験	ラット／ Crl:WI(Han)	経口	1ヵ月	0、2、6、10	適	MRL, France	TT #[redacted]-6001 ［資料4.2.3.7.6.1: tt[redacted]6001fin］

MRL = Merck Research Laboratories

C Confidential

2.6.7.3　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

被験物質：ロスバスタチンカルシウム

投与量（mg/kg/日）	ラット、5週、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM･hr)	
	雄	雌
2	0.0784	0.0741
6	0.151	0.343
10	0.326	0.325

C Confidential

2.6.7.4　毒性試験：被験物質一覧

被験物質：ロスバスタチンカルシウム

バッチ番号	純度（%）	不純物含量		試験番号	試験の種類
		ロスバスタチン化合物2*	ロスバスタチン化合物1*		
配合剤の規格	-	≤[redacted]%	≤[redacted]%		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]%	TT #[redacted]-6001	不純物の毒性試験

-: 製剤では規格設定なし、[redacted]

＊新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

2.6.7.5 単回投与毒性試験

該当資料なし。

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

該当資料なし。

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

該当資料なし。

2.6.7.8 In vitro 遺伝毒性試験

該当資料なし。

2.6.7.9 In vivo 遺伝毒性試験

該当資料なし。

2.6.7.10 がん原性試験

該当資料なし。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

該当資料なし。

C Confidential

2.6.7.12 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

該当資料なし。

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚･胎児発生に関する試験

該当資料なし。

2.6.7.14 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

該当資料なし。

2.6.7.15 幼若動物を用いた試験

該当資料なし。

2.6.7.16 局所刺激性試験

該当資料なし。

C Confidential

2.6.7.17 その他の毒性試験

被験物質：ロスバスタチンカルシウム

2.6.7.17.1. 不純物の毒性試験：ラット1ヵ月間経口投与毒性試験

報告書の題名：ONE-MONTH ORAL TOXICITY STUDY IN RATS

動物種/系統：ラット（Crl:WI(Han)）　休薬期間：なし　試験番号：TT #[redacted]-6001
試験開始週齢：約5週齢　投与方法：経口投与　CTD における記載箇所：[資料4.2.3.7.6.1: tt[redacted]6001fin]
初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　投与容量：5 mL/kg　GLP 適用：適
投与期間：雄31日、雌32日　投与形態（媒体）：
溶液（0.5%(w/v) Methylcellulose 水溶液）
特記事項：規格値以上の不純物を含むロスバスタチンカルシウム[2.6.7.4 項]を投与した。
無影響量：雄 6 mg/kg/日、雌 10 mg/kg/日
無毒性量：10 mg/kg/日

被験物質		ロスバスタチンカルシウム							
投与量（mg/kg/日）		0（媒体）		2		6		10	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
TK：ロスバスタチン									
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（μM･hr）	5週	NC	NC	0.0784	0.0741	0.151	0.343	0.326	0.325
C_{max}（μM）	5週	NC	NC	0.0115	0.0121	0.0320	0.0442	0.0583	0.0874
T_{max}（hr）	5週	NC	NC	2.0	0.50	0.50	1.0	0.50	0.50
死亡例数		0	0	0	0	0	0	0	0
体重		-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量		-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態		-	-	-	-	-	-	-	-

NC: 定量下限値未満のため算出せず、- = 特記すべき所見なし

C Confidential

2.6.7.17.1 不純物の毒性試験：ラット1ヵ月間経口投与毒性試験

被験物質：ロスバスタチンカルシウム

報告書の題名：ONE-MONTH ORAL TOXICITY STUDY IN RATS

試験番号：TT #[redacted]-6001（続き）

被験物質	ロスバスタチンカルシウム							
投与量（mg/kg/日）	0（媒体）		2		6		10	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
眼科学的検査	-	-	NE	NE	NE	NE	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査								
GPT[a] (U/L)	24 ± 1	18 ± 1	31* ± 2	28* ± 5	32* ± 1	22 ± 2	37* ± 3	21 ± 2
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	NE	NE	NE	NE	-	-

- = 特記すべき所見なし、NE = 実施せず、* = $p \leq 0.05$ （Dunnett 検定）

a: ほとんどの個体値が背景値の95%信頼区間内に収まるごく軽度な変化であり、肝臓に関連する病理所見がみられなかったことから、毒性学的に意義のない変化と考えられた。

Confidential