MND-2119

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.4 非臨床試験の概括評価

持田製薬株式会社

目次

2.4 非臨床試験の概括評価....4
2.4.1 非臨床試験計画概略....4
2.4.2 薬理試験....4
2.4.3 薬物動態試験....4
2.4.4 毒性試験....4
2.4.5 その他の試験成績....5
2.4.6 総括および結論....5
2.4.7 参考文献....6

略号一覧

略号	英語表記	日本語表記
EPA	Icosapentaenoic acid	イコサペント酸
EPA-E	Ethyl icosapentate	イコサペント酸エチル
EPA-E ARS	EPA-E added relative substances	類縁物質高含量含有 EPA-E
GLP	Good laboratory practice	安全性に関する非臨床試験の実施の基準

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

エパデールカプセル 300 ならびにエパデール S300、同 S600 および同 S900（以下、既存製剤）は EPA-E を有効成分とする製剤であり、高脂血症および閉塞性動脈硬化症の治療薬として承認されている。EPA-E は、魚類および海棲哺乳類等の脂肪中に多く含まれる n-3 系の多価不飽和脂肪酸の一種である EPA のエチルエステル体であり [1), 2)]、小腸で脱エチル化を受けて EPA に代謝された後、リポ蛋白の代謝促進および脂質の生合成・分泌抑制 [3), 4)]、血小板凝集抑制 [5)]、動脈の弾力性の保持 [6), 7)]など、多彩な作用を発揮する [8)]。これらの薬理作用により、EPA-E は高脂血症および閉塞性動脈硬化症に対して有効性を示すと考えられている。しかしながら、経口摂取された EPA-E の吸収には、消化管内で胆汁酸により乳化分散された後ミセルを形成する必要があるため [9)]、胆汁酸の分泌を誘導する食事の有無が EPA-E の吸収に大きく影響することが知られている [10)]。そのため、食事の影響を受けにくく、1 日 1 回の用法で使用することを目的とした EPA-E の自己乳化製剤である MND-2119 を開発した。MND-2119 は新剤形医薬品に該当することから、「医薬品の承認申請について」（薬食発 1121 第 2 号、平成 26 年 11 月 21 日）に基づき、薬理試験、薬物動態試験および毒性試験の追加実施の必要性について検討した。なお、MND-2119 の効能・効果に閉塞性動脈硬化症は含まれず、高脂血症のみとなる。

2.4.2 薬理試験

EPA-E の高脂血症に対する薬理試験成績はエパデールカプセル 300 の効能追加申請時に提出済みである。EPA-E は用量依存的に血中脂質低下作用を示すことから、MND-2119 の高脂血症に対する薬理作用は既存製剤と同一と考えられたため、新たな効力を裏付ける試験の実施は不要と判断した。

2.4.3 薬物動態試験

EPA-E の薬物動態試験成績はエパデールカプセル 300 の初回承認申請時に提出済みである。MND-2119 の吸収性の評価は [redacted] を用いた製剤検討で実施しており（2.3.P.2.2 項）、MND-2119 は絶食下において既存製剤より高い EPA-E の吸収性を示し、給餌下においては既存製剤と同程度の吸収性を示した。一方、MND-2119 の吸収後の薬物動態は既存製剤と同一と考えられるため、MND-2119 の分布、代謝および排泄については新たな試験の実施は不要と判断した。

2.4.4 毒性試験

EPA-E の毒性試験成績はエパデールカプセル 300 の初回承認申請時に提出済みである。MND-2119 は新剤形医薬品に該当することから、EPA-E の新たな毒性試験の実施は不要と判断した。

2.4.5 その他の試験成績

既存製剤が承認された後、覚醒下の心血管系に及ぼす安全性評価として EPA-E を用いた心血管系に関する安全性薬理試験ならびに EPA-E 不純物の毒性評価として類縁物質高含量含有 EPA-E（以下、EPA-E ARS）を用いたラット 4 週間反復投与毒性試験、復帰突然変異試験および染色体異常試験を GLP 基準下で実施した。

覚醒下の雄性ビーグル犬に EPA-E 3 g/kg を単回経口投与した結果、心血管系パラメータに影響は認められなかった。

雌雄の Sprague-Dawley ラットに EPA-E ARS および EPA-E を 1 日 1 回 4 週間経口投与した結果、EPA-E ARS 投与群に認められた毒性変化は同用量の EPA-E 投与群と同等であり、雌雄の無毒性量は EPA-E ARS 投与群および EPA-E 投与群のいずれも 1.0 g/kg/日であった。EPA-E ARS および EPA-E を用いて復帰突然変異試験および染色体異常試験を実施した結果、EPA-E ARS に変異原性はなく、EPA-E との違いも認められなかった。

2.4.6 総括および結論

MND-2119 の非臨床評価として、薬理試験、薬物動態試験および毒性試験の追加実施の必要性を検討した結果、吸収に関する評価を除き、いずれもエパデールカプセル 300 の初回申請時および効能追加申請時に提出した試験成績で説明可能と考えられたため、新たな試験の実施は不要と判断した。吸収に関する評価は製剤検討として実施し、MND-2119 が食餌の影響を受けにくいことが確認された。追加で実施した EPA-E の安全性薬理試験および EPA-E 不純物の毒性試験の結果、EPA-E が心血管系に影響を与える可能性および EAP-E に含まれる不純物が毒性学的影響を示す可能性はいずれも低いと考えられた。

2.4.7 参考文献

1) 矢澤一良, 山田章子. 海洋細菌による EPA の生産と遺伝子工学. 油化学. 1995;44:787-93.
＜資料番号 4.3.1.1＞

2) 龍野一郎. オメガ 3 系多価不飽和脂肪酸による心血管イベント予防とその作用機構. 脂質栄養学. 2019;28:25-39.
＜資料番号 4.3.1.2＞

3) Mizuguchi K, Yano T, Ishibashi M, Masada A, Mizota M, Saito Y. Ethyl all-cis-5,8,11,14,17-icosapentaenoate modifies the biochemical properties of rat very low-density lipoprotein. Eur J Pharmacol. 1993;235:221-7.
＜資料番号 4.3.1.3＞

4) Mizuguchi K, Yano T, Tanaka Y, Ishibashi M, Masada A, Mizota M, et al. Mechanism of the lipid-lowering effect of ethyl all-cis-5,8,11,14,17-icosapentaenoate. Eur J Pharmacol. 1993;231:121-7.
＜資料番号 4.3.1.4＞

5) Sato M, Katsuki Y, Fukuhara K, Kawano H, Mizota M, Hamada Y, et al. Effects of highly purified ethyl all-*cis*-5,8,11,14,17-icosapentaenoate (EPA-E) on rabbit platelets. Biol Pharm Bull. 1993;16:362-7.
＜資料番号 4.3.1.5＞

6) 溝田雅洋, 甲木由紀夫, 水口清, 遠藤彰二, 宮田治男, 小島正裕, 他. エイコサペンタエン酸エチルエステル（EPA-E）の高コレステロール食飼育家兎における薬理学的研究. 日薬理誌. 1988;91:255-66.
＜資料番号 4.3.1.6＞

7) Sato M, Katsuki Y, Kanehiro H, Iimura M, Akada Y, Mizota M, et al. Effects of ethyl all-*cis*-5,8,11,14,17-icosapentaenoate on the physical properties of arterial walls in high cholesterol diet-fed rabbits. J Cardiovasc Pharmacol. 1993;22:1-9.
＜資料番号 4.3.1.7＞

8) 田村泰, 平山愛山, 寺野隆, 斉藤博幸. 海からの贈り物 W-3 系多価不飽和脂肪酸の効果. 糖尿病. 1992;35:627-32.
＜資料番号 4.3.1.8＞

9) 石黒淳三, 多田俊人, 荻原琢男, 中西猛, 村上仁啓, 国広靖之. エイコサペンタエン酸エチル（EPA-E）の消化管吸収に関する研究. 薬物動態. 1987;2:673-81.
＜資料番号 4.3.1.9＞

10) 荻原琢男, 畑野泰子. エイコサペンタエン酸エチル（EPA-E）の生体内動態. 脂質栄養学. 2015;24:21-32.
＜資料番号 4.3.1.10＞