リバゼブ配合錠 LD・リバゼブ配合錠 HD

第 2 部（モジュール 2）

2.4

非臨床試験の概括評価

興和株式会社

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
2.4.1.1 薬理試験 4
2.4.1.2 薬物動態試験 4
2.4.1.3 毒性試験 5
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 6
2.4.2.3 安全性薬理試験 6
2.4.3 薬物動態試験 6
2.4.4 毒性試験 7
2.4.5 総括及び結論 7
2.4.6 参考文献 8

2.4 非臨床試験の概括評価

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
EZ_15	[redacted]	-
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
LDL	Low-density lipoprotein	低比重リポタンパク質
NPC1L1	Niemann-Pick C1 Like 1	ニーマンピック C1 Like 1
OATP	Organic anion-transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
PS 2 mg	-	ピタバスタチンカルシウム錠 2 mg
PS 4 mg	-	ピタバスタチンカルシウム錠 4 mg
(Q)SAR	(Quantitative) Structure-activity relationship	（定量的）構造活性相関
TTC	Threshold of toxicological concern	毒性学的懸念の閾値
UGT	UDP-glucuronosyl transferase	UDP-グルクロン酸転移酵素

-: 該当なし

2.4 非臨床試験の概括評価

ピタバスタチンカルシウム水和物/エゼチミブ配合錠（以下、本剤）は、ピタバスタチンカルシウム水和物とエゼチミブの 2 種類の有効成分を含有する新規医療用配合剤である。ピタバスタチンカルシウム水和物とエゼチミブは、いずれも高コレステロール血症の治療薬として国内外で承認されている。本邦ではピタバスタチンカルシウム水和物の先発品であるリバロ錠は 2003 年より、エゼチミブの先発品であるゼチーア®錠は 2007 年より発売されており、データベース調査の結果から、本邦の医療現場では一定数の患者がピタバスタチンカルシウム水和物とエゼチミブを併用していると推計される。ピタバスタチンは、コレステロール合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を阻害することにより、肝臓でコレステロールの細胞内生合成を抑制する。その結果、LDL 受容体の発現亢進により、血中 LDL コレステロールの取り込みが起こる。エゼチミブは小腸のコレステロールトランスポーターである NPC1L1 の機能の阻害により、コレステロール吸収を阻害する。ピタバスタチン及びエゼチミブは異なる作用機序で血中コレステロールを低下させることから、両薬物の配合により、相補的に血中コレステロールが低下することが期待される薬剤である。[redacted]相談（[redacted]）（受付日・番号: [redacted]年[redacted]月[redacted]日・#[redacted]）（1.13.2.1 参照）で合意を得て、 新たな非臨床試験は実施しなかった。

2.4.1 非臨床試験計画概略

2.4.1.1 薬理試験

本邦ではピタバスタチンカルシウム水和物及びエゼチミブは既に承認され、その薬理学的特徴も明らかにされている。ピタバスタチン及びエゼチミブは異なる作用機序で血中コレステロールを低下させることから、両薬剤の併用により、相補的に血中コレステロールが低下すると考えられた。既に、ピタバスタチンと同じ HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるプラバスタチン、フルバスタチン、シンバスタチン又はアトルバスタチンとエゼチミブの併用投与では、各薬物単独投与時と比較して、相補的なコレステロール低下作用が確認されている [1)]。一方、ピタバスタチンカルシウム水和物は本邦の複数の臨床試験でエゼチミブとの併用投与により相補的な血中 LDL コレステロールの低下が示されている [2)]。このため、本剤を用いた新たな非臨床薬理試験は実施しなかった。

なお、本剤の有効成分であるピタバスタチンカルシウム水和物及びエゼチミブの安全性薬理試験は既に評価され承認されていることから、「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）に則り、本剤を用いた新たな安全性薬理試験は実施しなかった。

2.4.1.2 薬物動態試験

本邦ではピタバスタチンカルシウム水和物及びエゼチミブは既に承認されており、各単剤の非臨床の吸収、分布、代謝及び排泄は既に評価されている。評価済みの *in vitro*・*in vivo* の

非臨床薬物動態試験結果から、両薬物間で相互作用が起こる可能性は低いことが推察された。実際、エゼチミブの承認申請時に評価されたピタバスタチンカルシウム水和物との臨床薬物相互作用試験及び海外で実施されたピタバスタチンとエゼチミブの薬物相互作用を検討する臨床試験（JW-PTZ-101 試験）では、臨床的に意味のある相互作用は認められなかった[3)]。これらのことから、ピタバスタチン及びエゼチミブ単剤の非臨床薬物動態試験のデータは、本剤の承認申請に用いることができると考え、本剤の開発において新たな非臨床薬物動態試験は実施しなかった。

2.4.1.3 毒性試験

本剤は、「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」（平成 22 年 2 月 19 日 薬食審査発 0219 第 4 号）で規定している「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、一般的に必要ない」に該当する製剤と判断し、新たな非臨床安全性試験は実施しなかった。なお、「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン」（平成 30 年 6 月 27 日 薬食審査発 0627 第 1 号）に基づいて、相補的な 2 種類の(Q)SAR 法を用いた不純物の変異原性評価を実施した。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

ピタバスタチンは HMG-CoA 還元酵素を強力に阻害し、肝臓に選択的に作用してステロール合成を持続的に抑制する。また、各種正常動物及び病態モデル動物の血漿総コレステロール及び LDL コレステロール濃度を低下させる[4)]。エゼチミブ及びその活性代謝物であるエゼチミブグルクロン酸抱合体は小腸壁細胞に存在するコレステロールトランスポーター NPC1L1 に結合し、コレステロール輸送を阻害する[5)]。その結果、小腸壁細胞での食事性コレステロール、胆汁性コレステロール及び植物ステロールの吸収が選択的に阻害され[6)-7)]、小腸壁細胞で産生されるカイロミクロン中のコレステロール含量が低下する[8)]。また、小腸から肝臓へのコレステロール取込みが減少することで肝臓中コレステロール含量が低下し[8)]、肝臓の LDL 受容体発現を亢進して血中 LDL コレステロールの取り込みが増加すると考えられる。本剤を用いた非臨床薬理試験は実施していないが、ピタバスタチンと同じ HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるプラバスタチン、フルバスタチン、シンバスタチン又はアトルバスタチンとエゼチミブの併用投与では、各薬物単独投与時と比較して、相補的なコレステロール低下作用が確認されている[1)]。

これらのことから、ピタバスタチンとエゼチミブの作用に基づく相補的な血中コレステロール低下作用が期待される。

2.4.2.2 副次的薬理試験

該当なし。

2.4.2.3 安全性薬理試験

本剤の有効成分であるピタバスタチンカルシウム水和物とエゼチミブの安全性薬理試験は既に評価され承認されていること、安全性薬理試験及び毒性試験では共通する毒性標的器官はなく薬理作用又は毒性増強の懸念もないことから、「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）に則り、本剤の安全性薬理試験は実施しなかった。

2.4.3 薬物動態試験

本剤を用いた新たな非臨床薬物動態試験は実施しなかった。ピタバスタチン及びエゼチミブの非臨床薬物動態プロファイルは、それぞれの承認申請時に評価されている。

ピタバスタチンはラットを用いた検討により、主たる吸収部位は十二指腸（投与後 0.5 及び 1 時間の吸収率：60.3～65.9%）及び大腸（34.4～51.6%）であることが示唆された。回腸（21.3～23.1%）からの吸収も認められたが、胃（8.6～14.4%）からの吸収は他の部位に比べ少なかった[9]。ラットでは、投与された放射能（^{14}C-ピタバスタチンカルシウム）は主に肝臓への分布が認められている[10]。また、ピタバスタチンは OATP1B1 の基質であり[11]、ヒト血漿中では未変化体のほか主代謝物としてラクトン体が、その他の代謝物としてプロパン酸誘導体、8-水酸化体がわずかに認められた[12)-13)]。ラクトン体の生成にはグルクロン酸転移酵素（UGT1A3 及び 2B7）が、8-水酸化体生成には CYP2C9 が関与している[14)-15)]。なお、主代謝物であるラクトン体には活性は認められていない[12),16)]。排泄経路としては、ピタバスタチンは尿中へはほとんど排泄されず、胆汁を介して排泄されると考えられる[17)]。

エゼチミブは消化管から吸収される際、小腸又は肝臓で初回通過効果を受け、広範かつ速やかにフェノール性水酸基におけるエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）へと変換される[18)]。エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）は胆汁中に排泄されたのち、腸内細菌叢による脱抱合を受け、一部はエゼチミブ（非抱合体）として再吸収されると考えられている[18)-19)]。主要代謝物として活性を有するエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）のほか、ベンジル位水酸基のケトン化及びそのグルクロン酸抱合体、ベンジル位水酸基のグルクロン酸抱合体がごくわずかに認められている[3)]。フェノール性水酸基のグルクロン酸抱合体の生成には、UGT1A1、1A3 及び 2B15 が関与している。なおヒトでの主排泄経路は、腸肝循環を伴う胆汁排泄による糞中排泄であると考えられている[3)]。

両薬物共に、主要な代謝酵素は UGT であるが、それぞれ複数の分子種が関与することから、UGT を介した薬物相互作用は起こしにくいと考えられる。また、UGT 以外の消失過程で競合することはないと推察されることから、相互に薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

2.4.4 毒性試験

本剤は、「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」（平成 22 年 2 月 19 日 薬食審査発 0219 第 4 号）で規定している「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、一般的に必要ない」に該当する製剤と判断し、新たな非臨床安全性試験は実施しなかった。

なお、ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠（以下、本剤 LD）、ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠（以下、本剤 HD）及びエゼチミブ原薬を対象とし、「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン」（平成 30 年 6 月 27 日 薬食審査発 0627 第 1 号）に基づいて相補的な 2 種類の(Q)SAR 法を用いた不純物の変異原性評価を実施した結果、不純物 EZ_15 は変異原性不純物（クラス 2）であると判断したが、TTC に基づく許容摂取量である 1.5 µg /person /day から算出した許容限度値［150 ppm: 1.5 µg /10 mg（エゼチミブの 1 日最大投与量)］以下で管理されていることから、本剤 LD 及び本剤 HD が変異原性を引き起こす懸念はないと判断した（2.6.6.8.1.1 参照)。

以上より、本剤の臨床使用での安全性の懸念はないと判断した。

2.4.5 総括及び結論

本剤は、コレステロール生合成を阻害するピタバスタチンカルシウム水和物及びコレステロール吸収を阻害するエゼチミブの配合剤である。これらの薬剤は作用機序が異なり、エゼチミブのコレステロール吸収阻害が肝臓中コレステロール含量低下をもたらし HMG-CoA 還元酵素を誘導する一方で、ピタバスタチンカルシウム水和物が HMG-CoA 還元酵素を阻害することで、相補的に血中コレステロールを低下させる。実際、臨床試験（K-924-02 試験）では、本剤 LD 及び本剤 HD 投与群はそれぞれ PS 2 mg 及び PS 4 mg 投与群に対し、治療期 12 週時の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率が統計学的に有意に下回ることが検証されており、本剤の申請効能・効果である高コレステロール血症の薬理学的な裏付けが得られた（2.7.6.3 参照)。

ピタバスタチン及びエゼチミブの主要な代謝酵素は共に UGT であるが、複数の分子種が関与することから、UGT を介した薬物相互作用は起こしにくいと考えられる。また、UGT 以外の消失過程で競合することはないと推察され、相互に薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。実際、エゼチミブの承認申請時に評価されたピタバスタチンカルシウム水和物との臨床薬物相互作用試験及び海外で実施されたピタバスタチンとエゼチミブの薬物相互作用を検討する臨床試験（JW-PTZ-101 試験）では、臨床的に意味のある相互作用は認められなかった [3)]（2.7.6.2 参照)。

本剤は、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であり、毒性標的器官の類似がないことから、安全性の懸念はないと判断した。実際、高

コレステロール血症患者を対象に、本剤 LD 又は本剤 HD を 1 日 1 回 1 錠食後に 12 週間経口投与したときの安全性を PS 2 mg 又は PS 4 mg を対照として比較検討する臨床試験（K-924-02 試験）では、本剤 LD 群と PS 2 mg 群及び本剤 HD 群と PS 4 mg 群の群間比較で有害事象及び副作用の発現割合の統計学的な有意差は認められず、安全性に特記すべき問題は認められていないことが確認されている（2.7.6.3.5 参照）。また、PS 2 mg 又は PS 4 mg 投与で効果不十分の高コレステロール血症患者を対象に、本剤 LD 又は本剤 HD を 1 日 1 回 1 錠食後に治療期 52 週まで経口投与したときの安全性を検討する臨床試験（K-924-03 試験）では、安全性に特記すべき問題は認められていないことが確認されている（2.7.6.4.5 参照）。なお、本剤 LD、本剤 HD 及びエゼチミブ原薬を対象とし、(Q)SAR 法を用いた不純物の変異原性評価を実施した結果、変異原性不純物が検出されたが、TTC に基づく許容摂取量から算出した許容限度値以下で管理されていることから、変異原性を引き起こす懸念はないと判断した。以上より、本剤の臨床使用での安全性の懸念はないと判断した。

以上より、本剤は、ピタバスタチンカルシウム水和物とエゼチミブの作用に基づく相補的な血中コレステロール低下作用を示し、臨床使用での安全性の懸念はないと考えられることから、高コレステロール血症の治療薬として有用であると判断した。

2.4.6 参考文献

1) Davis HR Jr, Pula KK, Alton KB, Burrier RE, Watkins RW. The synergistic hypocholesterolemic activity of the potent cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in combination with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors in dogs. Metabolism. 2001; 50 (10): 1234-41.
2) Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R, Arashi H, Yamaguchi J, Nakao K, et al. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. Eur Heart J. 2017; 38 (29): 2264-76.
3) Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. Clin Pharmacokinet. 2005; 44 (5): 467-94.
4) 興和株式会社. リバロ錠 1 mg, リバロ錠 2 mg 申請資料概要：血漿脂質低下作用（2003 年 7 月 17 日承認、ホ. 薬理作用）.
5) Hawes BE, O'Neill KA, Yao X, Crona JH, Davis HR, Jr, Graziano MP, et al. In vivo responsiveness to ezetimibe correlates with niemann-pick C1 like-1 (NPC1L1) binding affinity: Comparison of multiple species NPC1L1 orthologs. Mol Pharmacol. 2007; 71 (1): 19-29.
6) Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. Circulation. 2002; 106 (15): 1943-8.
7) van Heek M, Farley C, Compton DS, Hoos L, Davis HR. Ezetimibe selectively inhibits intestinal cholesterol absorption in rodents in the presence and absence of exocrine pancreatic function. Br J Pharmacol. 2001; 134 (2): 409-17.

8) Davis HR, Jr, Compton DS, Hoos L, Tetzloff G. Ezetimibe, a potent cholesterol absorption inhibitor, inhibits the development of atherosclerosis in ApoE knockout mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001; 21 (12): 2032-8.
9) 興和株式会社. リバロ錠 1 mg, リバロ錠 2 mg 申請資料概要：吸収部位[2003 年 7 月 17 日承認、へ. 吸収、分布、代謝、排泄 2.(1)-2)].
10) Kimata H, Fujino H, Koide T, Yamada Y, Tsunenari Y, Yanagawa Y. Studies on the metabolic fate of NK-104, a new inhibitor HMG-CoA reductase (1): Absorption, distribution, metabolism and excretion in rats. Xenobio Metabol Dispos. 1998; 13 (5): 484-98.
11) Fujino H, Nakai D, Nakagomi R, Saito M, Tokui T, Kojima J. Metabolic stability and uptake by human hepatocytes of pitavastatin, a new inhibitor of HMG-CoA reductase. Arzneimittelforschung/DrugRes. 2004; 54 (7): 382-8.
12) Fujino H, Kojima J, Yamada Y, Kanda H, Kimata H. Studies on the metabolic fate of NK-104, a new inhibitor HMG-CoA reductase (4): interspecies variation in laboratory animals and humans. Xenobio Metabol Dispos. 1999; 14 (2): 79-91.
13) Yamazaki H, Fujino H, Kanazawa M, Tamaki T, Sato F, Suzuki M, et al. Pharmacological and pharmacokinetic features and clinical effects of pitavastatin (Livalo Tablet). Nihon Yakurigaku Zasshi. 2004; 123 (5): 349-62.
14) Fujino H, Yamada I, Shimada S, Yoneda M, Kojima J. Metabolic fate of pitavastatin, a new inhibitor of HMG-CoA reductase: human UDP-glucuronosyltransferase enzymes involved in lactonization. Xenobiotica. 2003; 33 (1): 27-41.
15) Schirris TJJ, Ritschel T, Bilos A, Smeitink JAM, Russel FGM. Statin lactonization by uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases (UGTs). Mol Pharm. 2015; 12 (11): 4048-55.
16) 興和株式会社. リバロ錠 1 mg, リバロ錠 2 mg, リバロ錠 4 mg, リバロ OD 錠 1 mg, リバロ OD 錠 2 mg, リバロ OD 錠 4 mg 医薬品インタビューフォーム. 2020 年 12 月改訂（第 31 版）.
17) 興和株式会社. リバロ錠 1 mg, リバロ錠 2 mg 申請資料概要：尿及び糞中への排泄[2003 年 7 月 17 日承認、へ. 吸収、分布、代謝、排泄 2.(4)-1)].
18) 藤原豊博. 小腸コレステロールトランスポーター阻害薬エゼチミブ（ゼチーア）錠の基礎と臨床. 薬理と治療. 2008; 36: 81-116.
19) Patrick JE, Kosoglou T, Stauber KL, Alton KB, Maxwell SE, Zhu Y, et al. Disposition of the selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in healthy male subjects. Drug Metab Dispos . 2002; 30 (4): 430-7.