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）

2.6

非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1

緒言

興和株式会社

目次

2.6.1 緒言.....5

表目次

表 2.6.1-1 ピタバスタチンカルシウム水和物／エゼチミブ配合錠の効能・効果及び用法・用量（案）.....6

図目次

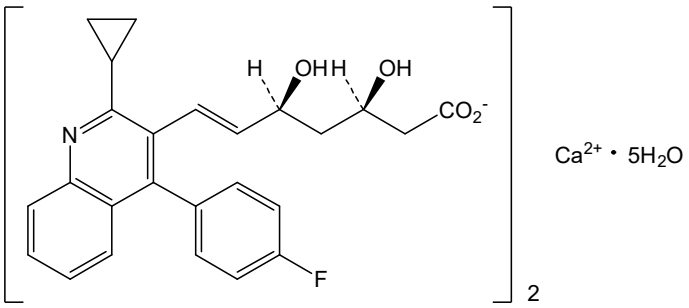
図 2.6.1-1 ピタバスタチン及びエゼチミブの構造式、化学名等 5

2.6.1 緒言

ピタバスタチンカルシウム水和物／エゼチミブ配合錠は、作用機序の異なる高コレステロール血症治療薬であるピタバスタチンカルシウム水和物（以下、ピタバスタチン）とエゼチミブとの配合剤である。ピタバスタチン及びエゼチミブの構造式、化学名等を図 2.6.1-1 に示す。

一般名：ピタバスタチンカルシウム水和物

構造式：



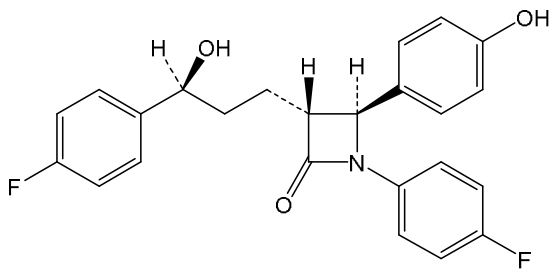
化学名：Monocalcium bis{(3*R*,5*S*,6*E*)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)quinolin-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoate}pentahydrate

分子式：$C_{50}H_{46}CaF_2N_2O_8 \cdot 5H_2O$

分子量：971.06

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

図 2.6.1-1 ピタバスタチン及びエゼチミブの構造式、化学名等

2.6.1 緒言

ピタ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。その結果、肝臓の LDL 受容体の発現が促進し、血液中から肝臓への LDL の取り込み促進により、血中コレステロール低下作用を示す。

また、エゼチミブはコレステロール吸収阻害薬であり、各種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。エゼチミブの作用部位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（LDL）受容体の発現増強を介して同様に血中コレステロールが低下すると考えられる。

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・用量の案を表 2.6.1-1 に示す。

表 2.6.1-1 ピタバスタチンカルシウム水和物／エゼチミブ配合錠の効能・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（ピタバスタチンカルシウム／エゼチミブとして 2 mg/10 mg 又は 4 mg/10 mg）を食後に経口投与する。

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）

2.6
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

興和株式会社

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 4
2.6.2.1 まとめ 4
2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験 4
2.6.2.1.2 副次的薬理試験 4
2.6.2.1.3 安全性薬理試験 4
2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験 4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.2.2.1 ピタバスタチン 5
2.6.2.2.2 エゼチミブ 5
2.6.2.3 副次的薬理試験 5
2.6.2.4 安全性薬理試験 5
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 5
2.6.2.6 考察及び結論 5
2.6.2.7 図表 6
2.6.2.8 参考文献 6

2.6.2 薬理試験の概要文

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）
$BaCl_2$	Barium chloride	塩化バリウム
Cl^-	Chloride ion	塩化物イオン
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HDL	High-density lipoprotein	高比重リポタンパク質
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
Na^+	Sodium ion	ナトリウムイオン
NPC1L1	Niemann-Pick C1 Like 1	ニーマンピック C1 Like 1

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

ピタバスタチンカルシウム水和物及びエゼチミブの薬理学的特徴は既に明らかになっている。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 還元酵素を阻害して、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 受容体の発現を亢進し、血中 LDL コレステロールの取り込みが起こる [1)]。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 [2)]。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 [3)-4)]、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 [5)]。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 [5)]、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。ピタバスタチン及びエゼチミブは異なる作用機序により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。実際、本邦の複数の臨床試験ではピタバスタチンカルシウム水和物及びエゼチミブの併用投与による相補的な血中 LDL コレステロールの低下が示されている [6)]。

2.6.2.1.2 副次的薬理試験

該当なし。

2.6.2.1.3 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、臨床での安全性に懸念を引き起こすような新規の薬理作用を引き起こす可能性は低いと判断している。「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、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）を用いた新たな安全性薬理試験は実施しなかった。

2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

新たな該当する試験を実施しなかった。ピタバスタチンカルシウム水和物及びエゼチミブの非臨床薬理試験の成績はリバロ錠申請資料[1)]及び報告文献[7)-8)]に基づき記載する。

2.6.2.2.1 ピタバスタチン

21～36 ヵ月齢の雄性ビーグル犬にピタバスタチンカルシウム 0.03、0.1、0.3、1 mg/kg を 1 日 1 回、14 日間経口投与した。ピタバスタチンカルシウムは投与 7 日及び 14 日ともに血漿総コレステロール濃度を用量依存的に有意に低下させた。

2.6.2.2.2 エゼチミブ

雌雄アカゲザルに 0.0003～0.01 mg/kg/日のエゼチミブを高脂飼料（対照）と共に 3 週間混餌投与し、投与終了日に空腹時血漿 LDL 及び HDL コレステロールを測定した結果、高脂飼料負荷の影響で増加した血漿 LDL コレステロールをエゼチミブが低下させる作用が確認されている[7)]。正常脂質イヌにエゼチミブ及び各種 HMG-CoA 還元酵素阻害剤（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）を単独又は併用にて 2 週間混餌投与し、血漿コレステロールに及ぼす影響を検討した結果、各薬物単独投与時と比較してエゼチミブと各種 HMG-CoA 還元酵素阻害剤の併用投与で更に血漿総コレステロールが低下することが確認されている[8)]。

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当なし。

2.6.2.4 安全性薬理試験

該当なし。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。

2.6.2.6 考察及び結論

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 受容体の発現を亢進して血中 LDL コレステロールの取り込みが起こる。エゼチミブ及びその活性代謝物（エゼチミブ抱合体）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。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、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。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、肝臓の LDL 受容体発現が増加して血中 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は、各薬物単独投与時と比較して更にコレステロールを低下することが確認されている [8]。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、両薬剤の併用で、相補的に血中コレステロール低下作用が増強すると考えられた。実際、本邦の複数の臨床試験では、ピタバスタチンカルシウム水和物及びエゼチミブの併用投与による相補的な血中 LDL コレステロールの低下が示されていること [6]及び臨床薬理試験（K-924-02 試験）で、本剤はピタバスタチン単剤投与群と比較して、血中 LDL コレステロールを低下させる作用が認められたことから（2.7.6.3 参照）、本剤は各薬物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。

2.6.2.7 図表

該当なし。

2.6.2.8 参考文献

1) 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）.
2) 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.
3) Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, Perevozskaya I, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. Circulation. 2002; 106 (15): 1943-8.
4) 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): 409-417.
5) 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.
6) 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.
7) van Heek M, Compton DS, Davis HR. The cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, decreases diet-induced hypercholesterolemia in monkeys. Eur J Pharmacol. 2001; 415 (1): 79-84.

8) 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.

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）

2.6

非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3

薬理試験概要表

興和株式会社

目次

2.6.3 薬理試験概要表 3

2.6.3 薬理試験概要表

該当なし。