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

2.6.6
毒性試験の概要文

興和株式会社

目次

2.6.6 毒性試験の概要文 4
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.1.1 その他の毒性試験 4
2.6.6.1.1.1 不純物の毒性試験 4
2.6.6.2 単回投与毒性試験 4
2.6.6.3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む） 5
2.6.6.4 遺伝毒性試験 5
2.6.6.5 がん原性試験 5
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 5
2.6.6.7 局所刺激性試験 5
2.6.6.8 その他の毒性試験 5
2.6.6.8.1 不純物の毒性試験 5
2.6.6.8.1.1 (Q)SAR 法を用いた不純物の変異原性評価 5
2.6.6.9 考察及び結論 6
2.6.6.10 図表 6

2.6.6 毒性試験の概要文

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）
AMES 試験	-	細菌を用いた復帰突然変異試験
EZ_4	[redacted]	-
EZ_7	[redacted]	-
EZ_8	[redacted]	-
EZ_15	[redacted]	-
EZ_18	[redacted]	-
EZ_19	[redacted]	-
EZ_24	[redacted]	-
EZ_32	[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
(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

-: 該当なし

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

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）及び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）は、HMG-CoA 還元酵素阻害剤であるピタバスタチンカルシウム水和物と小腸コレステロールトランスポーター阻害剤であるエゼチミブの 2 種類の有効成分を含有する配合剤である。

本剤 LD 及び本剤 HD 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、[redacted]相談（[redacted]）（受付日・番号: [redacted]年[redacted]月[redacted]日・#[redacted]）（1.13.2.1）で合意を得て、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。表 2.6.6-1 に毒性試験プログラムを示した。

表 2.6.6-1 毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	GLP 適用
その他毒性試験			
不純物の毒性試験			
(Q)SAR 法を用いた不純物の変異原性評価	-	-	非適

-: 該当なし

2.6.6.1.1 その他の毒性試験

2.6.6.1.1.1 不純物の毒性試験

(1) (Q)SAR 法を用いた不純物の変異原性評価

本剤 LD、本剤 HD 及びエゼチミブ原薬を対象とし、相補的な 2 種類の(Q)SAR 法を用いて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）、その他の不純物は非変異原性不純物（クラス 4 又は 5）と判断した。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

該当なし。

2.6.6.3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

該当なし。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

該当なし。

2.6.6.5 がん原性試験

該当なし。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

該当なし。

2.6.6.7 局所刺激性試験

該当なし。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 不純物の毒性試験

2.6.6.8.1.1 (Q)SAR 法を用いた不純物の変異原性評価

［資料 4.2.3.7.6-1］

本剤 LD、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、(Q)SAR 法を用いた不純物の変異原性評価を実施した。ソフトウェアは [redacted] を使用し、専門的経験に基づくルールベースの方法は [redacted] を、統計ベースの方法は [redacted] を用いた。また、[redacted] と [redacted] で変異原性の懸念の判定ができなかった場合は、レビューの一環として統計ベースの別の方法である [redacted] も使用した。

その結果、不純物 EZ_15 に関しては、[redacted]、[redacted] 共に警告構造が検出され、Known Positive であった。当該不純物の発がん性に関する情報は得られなかったが、AMES 試験で弱いながらも陽性という結果が得られていたことから、変異原性不純物と判断しクラス 2 に分類した。なお、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、変異原性を引き起こす懸念はないと判断した。

不純物 EZ_4 及び EZ_24 に関しては、[redacted] が Inconclusive であったが、同じ警告構造を有する類似化合物の AMES 試験結果は陰性であったこと、統計ベースの別の方法である

[redacted] は Negative であったこと、[redacted] は警告構造が検出されず Negative であったことから、非変異原性不純物と判断しクラス 4 に分類した。不純物 EZ_18 に関しては、[redacted] が Out of Domain であったが、統計ベースの別の方法である [redacted] では未知のフラグメントは検出されず Negative であったこと、[redacted] も Negative であったことから、非変異原性不純物と判断しクラス 5 に分類した。不純物 EZ_7、EZ_8 及び EZ_19 に関しては、[redacted]、[redacted] 共に Out of Domain であったが、エゼチミブ原薬の製造元（[redacted]）で実施した Genotoxicity Report［専門的経験に基づくルールベースの方法: [redacted] 統計ベースの方法: [redacted] では非変異原性不純物と判断されていることから、クラス 5 に分類した。不純物 EZ_32 に関しては、[redacted] が Inconclusive であったが、警告構造を抑制する構造が隣接していること、一部の警告構造を有する類似化合物の AMES 試験の結果は陰性であったこと、統計ベースの別の方法である [redacted] は Negative であったこと、[redacted] では警告構造は認められず Negative であったことから、非変異原性不純物と判断しクラス 5 に分類した。

以上より、不純物 EZ_15 は変異原性不純物（クラス 2）であったが 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、その他の不純物は非変異原性不純物（クラス 4 又は 5）であったことから、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。

2.6.6.9 考察及び結論

本剤 LD 及び本剤 HD 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結果、不純物 EZ_15 は変異原性不純物（クラス 2）であったが、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、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。

以上より、本剤 LD 及び本剤 HD の臨床使用での安全性の懸念はないと判断した。

2.6.6.10 図表

表は本文中の適切な場所に記載した。

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

2.6.7

毒性試験概要表

興和株式会社

目次

2.6.7 毒性試験概要表 5
2.6.7.1 毒性試験: 一覧表 5
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表 5
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（バッチ毎）一覧 5
2.6.7.5 単回投与毒性試験 5
2.6.7.6 反復投与毒性試験: 重要な試験以外の試験 5
2.6.7.7 反復投与毒性試験: 重要な試験 6
2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験 6
2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験 6
2.6.7.10 がん原性試験 6
2.6.7.11 生殖発生毒性試験: 重要な試験以外の試験 6
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 6
2.6.7.13 生殖発生毒性試験: 胚 · 胎児発生に関する試験 6
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 7
2.6.7.15 新生児を用いた試験 7
2.6.7.16 局所刺激性試験 7
2.6.7.17 その他の毒性試験 8
2.6.7.17.1 不純物の毒性試験 8
2.6.7.17.1.1 (Q)SAR 法を用いた不純物の変異原性評価 8

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）
EZ_1	[redacted]	-
EZ_2	[redacted]	-
EZ_3	[redacted]	-
EZ_4	[redacted]	-
EZ_5	[redacted]	-
EZ_6	[redacted]	-
EZ_7	[redacted]	-
EZ_8	[redacted]	-
EZ_9	[redacted]	-
EZ_10	[redacted]	-
EZ_11	[redacted]	-
EZ_12	[redacted]	-
EZ_13	[redacted]	-
EZ_14	[redacted]	-
EZ_15	[redacted]	-
EZ_16	[redacted]	-
EZ_17	[redacted]	-
EZ_18	[redacted]	-
EZ_19	[redacted]	-
EZ_20	[redacted]	-
EZ_21	[redacted]	-
EZ_22	[redacted]	-
EZ_23	[redacted]	-
EZ_24	[redacted]	-
EZ_25	[redacted]	-
EZ_26	[redacted]	-
EZ_27	[redacted]	-
EZ_28	[redacted]	-

-: 該当なし

略語・略号一覧（続き）

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）
EZ_29	[redacted]	
EZ_30	[redacted]	-
EZ_31	[redacted]	-
EZ_32	[redacted]	-
(Q)SAR	(Quantitative) Structure-activity relationship	（定量的）構造活性相関

-: 該当なし

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験: 一覧表

被験物質: ピタバスタチンカルシウム水和物/エゼチミブ

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	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	*In silico* [a]	-	-	-	非適	興和株式会社	E20[redacted]/6541	4.2.3.7.6-1

-: 該当なし
a: (Q)SAR 法を用いた不純物の変異原性評価

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表

該当なし。

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

該当なし。

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

該当なし。

2.6.7.5 単回投与毒性試験

該当なし。

2.6.7.6 反復投与毒性試験: 重要な試験以外の試験

該当なし。

2.6.7.7 反復投与毒性試験: 重要な試験

該当なし。

2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験

該当なし。

2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験

該当なし。

2.6.7.10 がん原性試験

該当なし。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験: 重要な試験以外の試験

該当なし。

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

該当なし。

2.6.7.15 新生児を用いた試験

該当なし。

2.6.7.16 局所刺激性試験

該当なし。

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17.1 不純物の毒性試験

2.6.7.17.1.1 (Q)SAR 法を用いた不純物の変異原性評価

被験物質: ピタバスタチンカルシウム水和物/エゼチミブ

(Q)SAR ソフトウェア [a]	評価対象不純物	クラス分類	試験番号 (記載箇所)
[redacted] 専門的経験に基づくルールベース: [redacted] 統計ベース [b]: [redacted]	原薬 (エゼチミブ) EZ_1, EZ_2, EZ_3, EZ_4, EZ_5, EZ_6, EZ_7, EZ_8, EZ_9, EZ_10, EZ_11, EZ_12, EZ_13, EZ_14, EZ_15, EZ_16, EZ_17, EZ_18, EZ_19, EZ_20, EZ_21, EZ_22, EZ_23, EZ_24, EZ_25, EZ_26, EZ_27, EZ_28, EZ_29, EZ_30, EZ_31 製剤 (K-924 LD 及び K-924 HD) EZ_32	クラス 1 該当なし クラス 2 EZ_15 クラス 3 該当なし クラス 4 EZ_4, EZ_24 クラス 5 EZ_1, EZ_2, EZ_3, EZ_5, EZ_6, EZ_7, EZ_8, EZ_9, EZ_10, EZ_11, EZ_12, EZ_13, EZ_14, EZ_16, EZ_17, EZ_18, EZ_19, EZ_20, EZ_21, EZ_22, EZ_23, EZ_25, EZ_26, EZ_27, EZ_28, EZ_29, EZ_30, EZ_31, EZ_32	E20[redacted]/6541 (4.2.3.7.6-1)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

a: [redacted] 及び [redacted] が Out of Domain で変異原性の懸念の判定ができなかった場合は、エゼチミブ原薬の製造元 ([redacted]) で実施した [redacted] [専門的経験に基づくルールベース: [redacted]、統計ベース: [redacted]]もレビューに使用

b: [redacted] 及び [redacted] で変異原性の懸念の判定ができなかった場合は、[redacted]もレビューに使用