ゾコーバ錠 125mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

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

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 3
2.6.7 毒性試験概要表 4
2.6.7.1 毒性試験： 一覧表 4
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 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 4
2.6.7.4 毒性試験： 被験物質 (ロット毎) 一覧 4
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 5
2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験 5
2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験 5
2.6.7.10 がん原性試験 5
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 6
2.6.7.15 新生児を用いた試験 6
2.6.7.16 局所刺激性試験 6
2.6.7.17 その他の毒性試験 7
2.6.7.17.1 血漿中レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ活性に対する作用 7

略号及び用語定義一覧表

略号	英語
GLP	Good Laboratory Practice
HDL	high density lipoprotein
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration
LCAT	lecithin:cholesterol acyltransferase

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験： 一覧表

Test Article: Ensitrelvir fumaric acid

Type of Study	Species/Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses [a] (mg/kg/day)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Other Toxicity								
Mechanism for HDL reduction	Monkey plasma	In vitro	N/A	0.206, 0.617, 1.85, 5.56, 16.7, 50.0, 150, and 450 µg/mL	No [b]	Shionogi & Co., Ltd.	S-217622-TB-202-N	4.2.3.7.3-01

GLP = Good Laboratory Practice; HDL = high density lipoprotein; N/A = not applicable
a As free form.
b The study was conducted in compliance with the Reliability Criteria of Application Data in Japan.

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

該当する試験なし.

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

該当する試験なし.

2.6.7.4 毒性試験： 被験物質（ロット毎）一覧

Test Article: Ensitrelvir fumaric acid

Batch No.	Content (on the anhydrous basis) (%)	Specified Impurities (%)	Study Number	Type of Study
		Related substance		
C1X0032	100.1 [a]	0.07	S-217622-TB-202-N	Mechanism for HDL reduction

a as ensitrelvir fumaric acid basis

2.6.7.5 単回投与毒性試験

該当する試験なし.

2.6.7.6 反復投与毒性試験： 重要な試験以外の試験

該当する試験なし.

2.6.7.7 反復投与毒性試験： 重要な試験

該当する試験なし.

2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験

該当する試験なし.

2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験

該当する試験なし.

2.6.7.10 がん原性試験

該当する試験なし.

2.6.7.11 生殖発生毒性試験： 重要な試験以外の試験

該当する試験なし.

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

該当する試験なし.

2.6.7.13 生殖発生毒性試験： 胚・胎児発生に関する試験

該当する試験なし.

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

該当する試験なし.

2.6.7.15 新生児を用いた試験

該当する試験なし.

2.6.7.16 局所刺激性試験

該当する試験なし.

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17.1 血漿中レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ活性に対する作用

Test Article: Ensitrelvir fumaric acid

LCAT Source	Monkey plasma				
Concentration as Free Form (μg/mL)	0.206, 0.617, 1.85, 5.56, 16.7, 50.0, 150, 450				
Positive Control (Concentration)	Sodium iodoacetate (80 mmol/L)				
Vehicle	Dimethyl sulfoxide				
Evaluation Items	LCAT activity, inhibitory rate of LCAT activity (%), IC_{50} (μg/mL)				
Evaluation Method	The assay plate was incubated for 24 hours at 37°C. The LCAT activity of measurement samples was assessed by measuring the fluorescence intensity using the Roar LCAT Activity Assay Kit (Roar Biomedical, Inc.). The fluorescence intensity was measured with a multilabel plate reader. Ratio of the fluorescence intensity of intact substrate/hydrolysis product (460 nm/400 nm) was calculated. LCAT activity was assessed by subtracting the ratio of the fluorescence intensity of the incubated samples from that of the non-incubated samples. Inhibitory rate was calculated from the LCAT activity of each sample and the negative control sample (A). Inhibitory rate = (1 – LCAT activity of each sample/the mean of A) × 100.				
Results	Substance	Concentration[a]	LCAT activity[b] (Change in the ratio of the fluorescence intensity)	Inhibitory rate[c] (%)	IC_{50}[d] (μg/mL)
	Vehicle (Negative Control)	1.5 v/v%	7.002	0.00	-
	Ensitrelvir fumaric acid	0.206 μg/mL	6.857	2.08	22.1
		0.617 μg/mL	6.711	4.16	
		1.85 μg/mL	6.040	13.75	
		5.56 μg/mL	5.552	20.71	
		16.7 μg/mL	3.976	43.22	
		50.0 μg/mL	2.169	69.03	
		150 μg/mL	1.200	82.86	
		450 μg/mL	1.340	80.86	
	Sodium iodoacetate	80 mmol/L	1.286	81.63	-
Noteworthy Findings	Ensitrelvir fumaric acid inhibited the LCAT activity in monkey plasma.				
Study Number [Location in CTD]	S-217622-TB-202-N [4.2.3.7.3-01]				

LCAT = lecithin:cholesterol acyltransferase; IC_{50} = half maximal inhibitory concentration
LCAT activity and inhibitory rate are shown as mean of n=3.

a As free form.

b LCAT activity = A of non-incubated samples – A of incubated samples
A: the ratio of fluorescence intensity of intact substrate/hydrolysis product

c Inhibitory rate = (1 – LCAT activity of each sample/B) × 100
B: the mean of the LCAT activities of the negative control sample

d The data of 450 μg/mL sample was excluded from IC_{50} calculation because precipitation of the test substance was observed at the concentration at the beginning of incubation.