目次

表目次 1
略号一覧 2
1. 薬理試験：一覧表 4
2. 効力を裏付ける試験 13
3. 副次的薬理試験 14
4. 安全性薬理試験 15
5. 薬力学的薬物相互作用試験 19

表目次

表 1－1 薬理試験：一覧表 4
表 4－1 安全性薬理試験 16

略号一覧

略称・略号	省略していない表現又は定義	
5-HT1	5-hydroxytryptamine 1 (serotonin 1)	5-ヒドロキシトリプタミン 1（セロトニン 1）
5-HT2	5-hydroxytryptamine 2 (serotonin 2)	5-ヒドロキシトリプタミン 2（セロトニン 2）
AEGR	Aegerion Pharmaceuticals, Inc.	Aegerion Pharmaceuticals, Inc.
ALT	Alanine transaminase	アラニントランスアミナーゼ
apo AI	Apolipoprotein AI	アポリポたん白 AI
apo B	Apolipoprotein B	アポリポたん白 B
apobec	Apolipoprotein B mRNA editing enzyme complex	アポ B mRNA 編集酵素複合体
AST	Aspartate transaminase	アスパラギン酸トランスアミナーゼ
[redacted]-20 1038 AEGR-733	Lomitapide	ロミタピド
[redacted]	[redacted]	[redacted]
CE	Cholesteryl ester	コレステロールエステル
CETP	Cholesteryl ester transfer protein	コレステロールエステル転送たん白
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
DG	Diglyceride(s)	ジグリセリド
DGAT1	Diacylglycerol acyltransferase1	ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 1
DGAT2	Diacylglycerol acyltransferase2	ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 2
ED_{50}	Median effective dose	50%効果用量
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
hapoBstg	Human apolipoprotein B-100 transgenic	ヒトアポリポたん白 B-100 トランスジェニック
HDL	High-density lipoprotein	高密度リポたん白
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol	高密度リポたん白コレステロール
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
HepG2	Human liver hepatocellular carcinoma cell line	ヒト肝芽腫細胞株
hERG	Human ether-a-go-go-related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
LAHB	humanized LDL receptor-deficient LDLR +/- apobec -/- hapoBstg	ヒト型 LDL 受容体欠損 LDLR ヘテロ欠損、apobec ホモ欠損、ヒトアポリポたん白 B-100 トランスジェニック
LDL	Low-density lipoprotein	低密度リポたん白
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol	低密度リポたん白コレステロール

略称・略号	省略していない表現又は定義	
LDLR	Low-density lipoprotein receptor	低密度リポたん白受容体
M1	Metabolite 1	代謝物 1
[redacted]-203215 (M215)		
M3	Metabolite 3	代謝物 3
[redacted]-203304 (M304)		
MTP	Microsomal triglyceride transfer protein	ミクロソームトリグリセリド転送たん白
N/A	Not applicable	該当なし
PC	Phosphatidylcholine	ホスファチジルコリン
PDI	Protein disulfide isomerase	たん白質ジスルフィドイソメラーゼ
SCD1	Stearoyl-CoA desaturase 1	ステアリン酸-CoA 不飽和化酵素 1
SD	Sprague-Dawley	Sprague-Dawley
SUV	Small unilamellar vesicles	単層リポソーム
TC	Total plasma cholesterol	血漿中総コレステロール
TG	Triglyceride	トリグリセリド
Triton	Triton WR1339	Triton WR1339
VLDL	Very low-density lipoprotein	超低密度リポたん白
VLDL-C	Very low-density lipoprotein cholesterol	超低密度リポたん白コレステロール

1. 薬理試験：一覧表

表 1－1 薬理試験：一覧表

被験物質：ロミタピド

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
効力を裏付ける試験						
In vitro [redacted]-201038（ミクロソームトリグリセリド転送たん白［MTP］阻害剤）の阻害機序	単層リポソーム（SUV）-脂質転送アッセイ系 SUV 及び HepG2 細胞-MTP への結合試験	*In vitro* 及び *in situ* インキュベーション	[redacted]	ロミタピドは、中性脂質の転送を濃度依存的に阻害し、トリグリセリド（TG）、コレステロールエステル（CE）又はジグリセリド（DG）の転送に対する 50%阻害濃度（IC_{50}）値は、それぞれ 0.5、0.55 又は 1.2 nmol/L であった。一方、ロミタピドのホスファチジルコリン（PC）転送に対する阻害作用は弱かった。ロミタピドは MTP に直接結合することにより、*in vitro* 及び *in situ* で TG の転送を阻害した。ロミタピドは HepG2 細胞からのアポリポたん白 B（apo B）分泌を強力に阻害した（IC_{50} = 0.8 nmol/L）。	[redacted] Report, April 14, [redacted]. ([redacted]-Apr[redacted]a)	4.2.1.1-1
In vitro HepG2 細胞からのリポたん白分泌に対する [redacted]-201038（MTP 阻害剤）の作用	HepG2 細胞	*In vitro* インキュベーション	[redacted]	ロミタピドは apo B 分泌を強力に阻害したが、アポリポたん白 AI（apo AI）分泌に対する阻害作用は弱かった。IC_{50} 値はそれぞれ 0.8 nmol/L 及び 6.5 µmol/L であった。	[redacted] Report, December 1, [redacted]. ([redacted]-Dec[redacted]a)	4.2.1.1-2

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
In vitro ラット、ハムスター及びヒトの MTP による TG 転送に対する [redacted]-201038 の阻害作用	ラット及びハムスター肝臓から単離された MTP 又は MTP 複合体の 97 kDa サブユニット及びたん白質ジスルフィドイソメラーゼ（PDI）遺伝子組換えバキュロウイルスを感染させた Sf9 細胞から得たヒト MTP	*In vitro* インキュベーション	[redacted]	ロミタピドは、ラット、ハムスター及びヒトの MTP による TG の転送を強力に阻害した（IC_{50} 値はそれぞれ 5、7 及び 5 nmol/L）。	[redacted] Report, March 29, [redacted]. ([redacted]-Mar[redacted]a)	4.2.1.1-3
In vitro 蛍光標識 TG 転送アッセイキットを用いたロミタピド（AEGR-733）、[redacted]-203215 及び [redacted]-203304 の MTP 阻害作用の検討	リポソーム	*In vitro* 試験	[redacted]	1) ロミタピドは MTP の TG 転送を強力に阻害し、その IC_{50} 値は 15.5 nmol/L であった。 2) 代謝物 M3 は MTP の TG 転送を阻害したが、作用は明らかに弱く、その IC_{50} 値は 6.3 µmol/L であった。 3) 代謝物 M1 は MTP の TG 転送に対して明らかな阻害を示さなかった。	AEGR-733PC0024	4.2.1.1-4

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
In vivo Triton WR1339（Triton）モデルラットにおける超低密度リポたん白（VLDL）分泌に対する[redacted]-201038 の急性有効性	Triton 誘発性高 TG 血症 Sprague-Dawley（SD）ラット	強制経口投与又は静脈内投与、単回	[redacted]	絶食下又は摂餌後のラットへのロミタピドの前投与（経口）又は同時投与（静脈内）により、Triton 誘発性の血漿中 TG 蓄積が抑制され、その 50%効果用量（ED_{50}）値は絶食下で 0.19 mg/kg（経口投与）及び 0.15 mg/kg（静脈内投与）並びに摂餌後で 0.15 mg/kg（経口投与）であった。	[redacted] Report, January 15, [redacted]. ([redacted]-Jan[redacted]a)	4.2.1.1-5
In vivo ラットの血漿中コレステロールに対する[redacted]-201038（強力な MTP 阻害剤）の 3 日間経口投与の作用	SD ラット	強制経口投与、1 日 1 回 3 日間	[redacted]	ロミタピドの血漿中総コレステロール（TC）低下作用の ED_{50} 値（経口投与）は 2.5 mg/kg であった。血漿中 TG は 3 mg/kg で 36%低下し、10 mg/kg で 63%低下した。血漿中アラニントランスアミナーゼ（ALT）又はアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）の上昇は認められなかった。	[redacted] Report, April 15, [redacted]. ([redacted]-Apr[redacted]b)	4.2.1.1-6
In vivo ハムスターの血漿中コレステロールに対する[redacted]-201038（強力な MTP 阻害剤）の 3 日間経口投与の作用	ゴールデンシリアンハムスター	強制経口投与、1 日 1 回 3 日間	[redacted]	ロミタピドの TC 低下作用の ED_{50} 値（経口投与）は 2 mg/kg であった。血漿中超低密度リポたん白コレステロール（VLDL-C）+ 低密度リポたん白コレステロール（LDL-C）及び高密度リポたん白コレステロール（HDL-C）が、用量依存的に低下した。最高用量 10 mg/kg で、血漿中 TG は対照群と比較して有意に低下し（26%）、血漿中 AST は有意に上昇した（2 倍未満）。	[redacted] Report, January 15, [redacted]. ([redacted]-Jan[redacted]b)	4.2.1.1-7

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
In vivo ハムスターにおける[redacted]-201038 の 3 週間投与：血漿及び組織中脂肪に対する作用	標準飼料又は高脂肪飼料を給餌したゴールデンシリアンハムスター	強制経口投与、1 日 1 回 3 週間	[redacted]	高脂肪飼料群及び標準飼料群において、ロミタピドの 1、2 及び 3 週間投与後に、TC は用量依存的に有意に低下した。 高脂肪飼料群における TC 低下作用に対する ED_{50} 値は、いずれの時点においても標準飼料群よりも低く、1/2 であった。すなわち、標準飼料群の ED_{50} 値は 1、2 及び 3 週でそれぞれ 2.3、4.4 及び 4.7 mg/kg であり、高脂肪飼料群の ED_{50} 値は 1、2 及び 3 週でそれぞれ 1.0、1.8 及び 2.3 mg/kg であった。 試験期間を通じて、TC に対する作用と並行して、血漿中 VLDL + LDL-C 及び HDL-C が用量依存的に低下した。血漿中 TG は 1 週でいずれの飼料群においても用量依存的に有意に低下したが、2 及び 3 週ではばらつきが大きく低下は認められなかった。	[redacted] Report, February 15, [redacted]. ([redacted]-Feb[redacted]a)	4.2.1.1-8
In vivo [redacted]-201038 を投与したハムスターにおける肝臓及び小腸の TG 蓄積の回復性	ゴールデンシリアンハムスター	強制経口投与、1 日 1 回 7 日間	[redacted]	ロミタピド 10 mg/kg 投与群の血漿中 TC 及び TG は、投与 3～7 日に対照群と比較して 85%以上低下した。 7 日間投与 48 時間後（TC）又は 72 時間後（TG）に回復した。 投与 3～7 日に、組織中 TG は上昇し、7 日に対照群と比較して肝臓で約 3 倍及び小腸で約 4 倍上昇した。7 日間投与 48 時間後には回復した。	[redacted] Report, April 15, [redacted]. ([redacted]-Apr[redacted]c)	4.2.1.1-9

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
In vivo カニクイザル（*Macaca fascicularis*）の血漿中コレステロール、リポたん白コレステロール、血漿中 TG 濃度、肝酵素、クレアチンキナーゼ及び体重に対する [redacted]-201038 の作用	カニクイザル	強制経口投与、1 日 1 回 14 日間	[redacted]	ロミタピド（1.25、2.5 又は 5.0 mg/kg）の 7 日間投与後に、血漿中 TC（ED_{50} = 2.1 mg/kg）、VLDL + LDL-C、HDL-C 及び TG は、用量依存的に有意に低下した（対照群と比較して 5.0 mg/kg でそれぞれ約 81%、73%、89%及び 95%低下）。血漿中 ALT 及び AST は用量依存的に有意に上昇した（対照群の値の 3.3 倍未満）。 ロミタピド（1.25、2.5 又は 5.0 mg/kg）の 14 日間投与後において、血漿中 TC、VLDL + LDL-C 及び HDL-C は用量依存的に有意に低下した（対照群と比較して 5.0 mg/kg でそれぞれ約 75%、71%及び 78%低下）が、血漿中 TG の有意な変化はみられなかった。血漿中 ALT 及び AST は用量依存的に有意に上昇した（対照群の値の 2.9 倍未満）。	[redacted] Report, October 18, [redacted]. ([redacted]-Oct[redacted]a)	4.2.1.1-10

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
In vivo カニクイザル（*Macaca fascicularis*）に 7 日間投与後 10 及び 24 時間の血漿中 TG 濃度に対する [redacted]-201038 の作用	カニクイザル	強制経口投与、1 日 1 回 7 日間	[redacted]	7 日間投与 10 時間後に、ロミタピドは 2.5 及び 5.0 mg/kg で血漿中 TG を用量依存的に有意に低下させた（対照群と比較してそれぞれ 153% 及び 171%）。血漿中 TC、VLDL + LDL-C 及び HDL-C も有意に低下した。血漿中 ALT 及び AST は用量依存的に有意に上昇した（対照群の 2 倍未満）。 7 日間投与 24 時間後に、ロミタピドは 2.5 及び 5.0 mg/kg で血漿中 TG（有意ではない）、TC、VLDL + LDL-C 及び HDL-C（用量依存的、有意）を低下させた。血漿中 ALT 及び AST は用量依存的に有意に上昇した（対照群の 2 倍未満）。	[redacted] Report, November 20, [redacted]. ([redacted]-Nov[redacted]a)	4.2.1.1-11

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
In vivo 高脂血症カニクイザル（Macaca fascicularis）の血漿中コレステロール、リポたん白コレステロール、血漿中 TG、肝酵素、クレアチンキナーゼ及び体重に対する[redacted]-201038 の作用	高脂肪及び高コレステロール飼料を 4 週間給餌したカニクイザル	強制経口投与、1 日 1 回 14 日間	[redacted]	7 日間投与後のロミタピド 5 mg/kg 投与群の血漿中 TC（77%）、VLDL + LDL-C（86%）及び HDL-C（60%）は、対照群と比較して有意に低下したが、血漿中 TG には有意な変化はみられなかった。血漿中 ALT 及び AST は有意に上昇した（対照群の 2.3 倍以下）。 14 日間投与後のロミタピド 5 mg/kg 投与群の血漿中 TC（82%）、VLDL + LDL-C（89%）及び HDL-C（70%）は、対照群と比較して有意に低下したが、血漿中 TG には有意な変化はみられなかった。血漿中 ALT 及び AST は有意に上昇した（対照群の 3 倍以下）。	[redacted] Report, October 18, [redacted]. ([redacted]-Oct[redacted]b)	4.2.1.1-12
副次的薬理試験						
In vivo ラットへの高用量の[redacted]-201038 の投与：凝固時間の変化に対するビタミン K 補充の効果	SD ラット	強制経口投与、1 日 1 回 14 日間	[redacted]	高用量（125 又は 250 mg/kg）のロミタピドにより、体重増加抑制、凝固時間延長などの毒性作用が認められた。 ビタミン K の補充（200 µg/kg 経口投与＋100 µg/kg 皮下投与）により、凝固時間延長が完全に予防されたが、体重増加量の減少は予防されなかった。	[redacted] Report, May 18, [redacted]. ([redacted]-May[redacted]c)	4.2.1.2-1

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
In vivo 非臨床モデルを用いた高密度リポたん白（HDL）低下作用の機序及びMTP 阻害に伴う脂肪肝の改善についての検討	野生型マウス、ヒト型 LDL 受容体欠損（LAHB）マウスモデル、ヒト apo AI 及びコレステロールエステル転送たん白（CETP）を遺伝子導入した LAHB マウス、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 1（DGAT1）-/-及び DGAT1 +/-マウス、ステアリン酸-CoA 不飽和化酵素 1（SCD1） -/-及び SCD1 +/-マウス	強制経口投与、1 日 1 回 4 日間	[redacted]	野生型マウスでは、ロミタピドは 1.5～3 mg/kg で、対照群と比較して血漿中 TC、TG 及び HDL-C を約 75%低下させ、ED_{50} 値は 1 mg/kg であった。 ヒト apo AI 及び CETP を遺伝子導入した LAHB マウスでは、ロミタピドは 1 mg/kg で、対照群と比較して血漿中 TC、TG、HDL-C 及び apo B を約 50%低下させた。 野生型マウスでは、ロミタピドは 0.5～3 mg/kg で、対照群と比較して肝臓中 TG を約 3～5 倍増加させたが、肝臓中コレステロールを増加させなかった。 ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 2（DGAT2）が触媒する TG 合成の阻害（SCD1 のノックアウトによる）は、ロミタピドにより誘発される脂肪肝を改善することが示されたが、DGAT1 阻害、肝臓への脂肪酸流入の低下及びコレステロール吸収の阻害では改善はみられなかった。	[redacted] Report, February 3, [redacted]. (AEGR-733PC0010)	4.2.1.2-2

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
In vivo/in vitro [redacted]-201038 の一般薬理作用（中枢神経系［CNS］、呼吸系、心血管系、腎臓系、胃腸管系）	CD-1 マウス SD ラット Hartley モルモット（Std） 日本白色種ウサギ（Kbs） ビーグル犬	強制経口投与、単回（マウス、ラット） 静脈内投与、単回（イヌ） *In vitro*（ウサギ、モルモット）	[redacted]	一般的活動/行動：影響なし（マウス及びラット）CNS：10 mg/kg 以上で自発運動量の減少、30 mg/kg 以上で酢酸誘発痛覚反応の低下（マウス）。体温への影響なし（ラット）。 *In vitro*/回腸：自発運動（ウサギ）及び誘発性収縮（モルモット）に影響なし 呼吸系/心血管系：20 mg/kg で一過性の変化（呼吸数増加、心拍数減少、平均血圧低下、大腿動脈血流量減少、心電図 T 波振幅の増加など）（イヌ） 胃腸管系：100 mg/kg で胃腸管運動の抑制（マウス） 腎臓系： 30 mg/kg 以上で投与 3 又は 6 時間後に尿量減少及び電解質排泄低下（用量依存的）（ラット）	[redacted] Report November 25, [redacted]-Nov[redacted]a	4.2.1.2-3
安全性薬理試験 **（表 4－1 参照）**						
薬力学的薬物相互作用試験						
N/A						

2. 効力を裏付ける試験

全ての効力を裏付ける試験について、特記すべき所見は表 1－1 に示した。ICH ガイドライン（ICH Harmonised Tripartite Guideline, *The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Safety*; M4S[R2]）に従って、各試験の図表を含む詳細な情報は M2.6.2 に示した。

3. 副次的薬理試験

全ての副次的薬理試験について、特記すべき所見は表 1－1 に示した。ICH ガイドライン（ICH Harmonised Tripartite Guideline, *The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Safety*; M4S[R2]）に従って、各試験の図表を含む詳細な情報は M2.6.2 に示した。

4. 安全性薬理試験

全ての安全性薬理試験について、特記すべき所見は表 4－1 に示した。ICH ガイドライン（ICH Harmonised Tripartite Guideline, *The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Safety*; M4S[R2]）に従って、各試験の図表を含む詳細な情報は M2.6.2 に示した。

.

表 4－1　安全性薬理試験

被験物質：ロミタピド

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与量/濃度（mg/kg、μmol/L）	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号/記載箇所
In vitro ロミタピド（別名 AEGR-733 及び [redacted]-201038）、[redacted]-203215 及び [redacted]-203304：安定的に遺伝子導入した HEK293 細胞で記録されるヒト ether-a-go-go 関連遺伝子（hERG）テール電流に及ぼす影響	hERG 遺伝子を導入した HEK293 細胞	*In vitro*	ロミタピド： 0.03～ 3 μmol/L 代謝物 M1 及び M3: 3～ 300 μmol/L	N/A	ロミタピドの hERG 阻害作用の IC_{50} 値は 1.7 μmol/L（約 1200 ng/mL、60 mg での日本人の最高血漿中濃度［C_{max}］の約 41 倍）であった。 代謝物 M1 の IC_{50} 値は 135 μmol/L、代謝物 M3 の IC_{50} 値は>300 μmol/L であった。	適 [a]	AEGR-733PC0019 / 4.2.1.3-1

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与量/濃度（mg/kg、μmol/L）	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号/記載箇所
In vitro/*in vivo* 安全性薬理試験（受容体及びイオンチャネルリガンド結合に対する影響/CNS及び心血管系に対する影響）	1) 31種類の受容体及びチャネルへの特異的放射性リガンドの結合に対するリガンド置換（[redacted] profiling screen） 2) 結合部位の機能的活性（ラット大動脈収縮［セロトニン5-HT2］、モルモット輸精管収縮［シグマ受容体］、モルモット心房変時作用［2型ナトリウムチャネル］） 3) CNS：SDラット 4) 心血管系：正常血圧SDラット（カテーテル埋込み）	1) *In vitro* 2) *In vitro* 3) 強制経口投与 4) 強制経口投与	1) 10 μmol/L以下 2) 100 μmol/L以下 3) 0（媒体）又は 150 mg/kg ロミタピド、単回投与 4) 0（媒体）又は 150 mg/kg ロミタピド、単回投与	1) NA 2) NA 3) 雄 8/群 4) 雄 5/群	1) ロミタピドにより、4種の受容体で放射性リガンド結合阻害の程度が著しかった。IC_{50}値を以下に示す。 ・シグマ受容体 = 約3 μmol/L ・セロトニン5-HT1及び5-HT2受容体 = 約3 μmol/L ・2型ナトリウムチャネル = ～0.3 μmol/L 2) 機能的活性の検討において、モルモット輸精管の電気刺激誘発性収縮試験で検討した結果、ロミタピドはシグマ受容体に対して機能的拮抗作用を有することが示された（IC_{50} = 10 μmol/L）。一方、別の *in vitro* 生物試験で検討した結果、ロミタピドによるセロトニン5-HT2及び2型ナトリウムチャネルの結合部位でのリガンド置換は受容体の機能的拮抗作用に関連しないと考えられた。3試験全てで検討した結果、機能的作動に関連しないと考えられた。 3) 一般行動試験の結果において、ロミタピド投与に関連した影響はみられなかった。 4) 心血管系試験の結果において、投与1、4又は24時間後の血圧に対する影響はみられず、24時間後のみで心拍数が対照群と比較して軽度だが有意に減少した。	No	[redacted]-May[redacted]b / 4.2.1.3-3

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与量/濃度（mg/kg、μmol/L）	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号/記載箇所
In vivo AEGR-733：Irwin試験によるSDラットの一般行動及び生理的状態に及ぼす影響	SDラット	強制経口投与、単回	0（媒体）、1、30又は100 mg/kg ロミタピド；クロルプロマジン 10 mg/kg（陽性対照）	雌 6/群	ロミタピド投与群では、CNSに対する影響はみられなかった。クロルプロマジン（陽性対照）投与群では、カタレプシー、運動量低下及び警戒性低下がみられた。	適[a]	AEGR-733PC0017 / 4.2.1.3-2

[a] 代謝物M1及びM3の分析（AEGR-733PC0019）を非GMPで実施したこと及び被験物質の分析（AEGR-733PC0017）はGLPではなくGMPに準拠して実施したことを除く。

5. 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験は実施していない（M2.6.2.5 項参照）。