目次

表目次 5
図目次 7
略号一覧 8
1. まとめ 10
2. 分析法 13
3. 吸収 17
3.1 胆管カニューレ処置ラットに ^{3}H-[redacted]-201038 を単回経口投与したときの吸収及び分布（報告書番号[redacted]-910056235, 4.2.2.2-1） 17
3.1.1 目的 17
3.1.2 方法、結果及び考察 17
3.2 雄性 SD ラットに[redacted]-201038 を単回静脈内及び経口投与したときの薬物動態及びバイオアベイラビリティ（報告書番号[redacted]-910056240, 4.2.2.2-2） 18
3.2.1 目的 18
3.2.2 方法、結果及び考察 19
3.3 雄性ビーグル犬に[redacted]-201038 を単回静脈内及び経口投与したときの薬物動態及びバイオアベイラビリティ（報告書番号[redacted]-910056234, 4.2.2.2-3） 20
3.3.1 目的 20
3.3.2 方法、結果及び考察 20
3.4 雄性ビーグル犬に異なるロミタピド製剤を単回経口投与したときの薬物動態の検討（報告書番号 AEGR-733PC0020, 4.2.2.2-4） 23
3.4.1 目的 23
3.4.2 方法、結果及び考察 23
3.5 雄性カニクイザルに[redacted]-201038 を単回静脈内及び経口投与したときの薬物動態及びバイオアベイラビリティ（報告書番号[redacted]-910056239, 4.2.2.2-5） 26
3.5.1 目的 26
3.5.2 方法、結果及び考察 26
4. 分布 28

4.1 胆管カニューレ処置ラットに ^{3}H-[redacted]-201038 を単回経口投与したときの吸収及び分布（報告書番号[redacted]-910056235, 4.2.2.2-1） 28
4.1.1 目的 28
4.1.2 方法、結果及び考察 28
4.2 ^{14}C-[redacted]-201038 の血漿たん白結合試験（*IN VITRO* 試験）（報告書番号[redacted]-910060036, 4.2.2.3-1） 29
4.2.1 目的 29
4.2.2 方法、結果及び考察 29
4.3 雄性 LONG-EVANS ラットに ^{14}C - ロミタピドを静脈内及び経口投与したときの総放射能の組織分布及びマスバランス試験（報告書番号[redacted]-910059453, 4.2.2.3-2） 31
4.3.1 目的 31
4.3.2 方法、結果及び考察 31
4.4 雄性 LONG-EVANS ラット及び雄性 SD ラットに ^{14}C-[redacted]-201038 を経口投与したときの総放射能の組織分布試験（報告書番号[redacted]-910059992, 4.2.2.3-3） 37
4.4.1 目的 37
4.4.2 方法、結果及び考察 37
4.5 雄性 SD ラットに[redacted]-201038 を単回経口投与したときの肝臓及び血漿中薬物濃度評価（報告書番号[redacted]-910056291, 4.2.2.3-4） 41
4.5.1 目的 41
4.5.2 方法、結果及び考察 41
5. 代謝 43
5.1 ラット、イヌ及びサルに ^{14}C-[redacted]-201038 を経口投与したときの血漿及び尿中 ^{14}C-[redacted]-201038 及び代謝物の分析（参考資料：報告書番号[redacted]-910064100, 4.2.2.4-2; [redacted]-910064102, 4.2.2.4-6; [redacted]-910064101, 4.2.2.4-7） 43
5.1.1 方法、結果及び考察 43
5.2 ラットに ^{14}C-[redacted]-201038 を経口投与したときの胆汁及び肝臓中 ^{14}C-[redacted]-201038 及び代謝物の分析（参考資料：報告書番号[redacted]-910064099, 4.2.2.4-3） 44
5.2.1 方法、結果及び考察 44

5.3 ラット、イヌ及びサルに ^{14}C-[redacted]-201038 を経口投与したときの定量的血漿中代謝物プロファイルの検討（参考資料：報告書番号[redacted]-910064103, 4.2.2.4-8） 45
5.3.1 方法、結果及び考察 45
5.4 マウス、ラット、イヌ及びヒト凍結肝細胞における ^{14}C-AEGR-733 の代謝試験（報告書番号 AEGR-733PC0009, 4.2.2.4-1） 45
5.4.1 目的 45
5.4.2 方法、結果及び考察 45
5.5 雄性 SD ラットに ^{14}C-AEGR-733 を単回経口投与したときの AEGR-733（ロミタピド）の代謝試験（報告書番号 AEGR-733PC0016, 4.2.2.4-4） 47
5.5.1 目的 47
5.5.2 方法、結果及び考察 48
5.6 雄性ビーグル犬に ^{14}C-AEGR-733 を単回経口投与したときの AEGR-733（ロミタピド）の代謝試験（報告書番号 AEGR-733PC0013, 4.2.2.4-5） 51
5.6.1 目的 51
5.6.2 方法、結果及び考察 51
6. 排泄 54
6.1 胆管カニューレ処置ラットに[redacted]-201038 を単回静脈内及び経口投与したときの未変化体の胆汁及び尿中排泄（参考資料：報告書番号[redacted]-910056489, 4.2.2.5-1） 54
6.1.1 方法、結果及び考察 54
6.2 胆管カニューレ処置ラットに ^{3}H-[redacted]-201038 を単回経口投与したときの吸収及び分布（報告書番号[redacted]-910056235, 4.2.2.2-1） 54
6.2.1 目的 54
6.2.2 方法、結果及び考察 54
6.3 雄性 SD ラットに ^{14}C-AEGR-733 を単回経口投与したときの AEGR-733（ロミタピド）の代謝試験（報告書番号 AEGR-733PC0016, 4.2.2.4-4） 55
6.3.1 目的 55
6.3.2 方法、結果及び考察 55
6.4 雄性ビーグル犬に ^{14}C-AEGR-733 を単回経口投与したときの AEGR-733（ロミタピド）の代謝試験（報告書番号 AEGR-733PC0013, 4.2.2.4-5） 55
6.4.1 目的 55

6.4.2 方法、結果及び考察 55
7. 薬物動態学的薬物相互作用 57
8. その他の薬物動態試験 58
8.1 雄性 SD ラットに[redacted]-201038 を反復経口投与したときの薬理学的効果と血漿及び肝臓中[redacted]-201038 濃度の関係評価（報告書番号[redacted]-910061832, 4.2.2.7-1） 58
8.1.1 目的 58
8.1.2 方法 58
9. 考察及び結論 63
10. 図表 65

表目次

表 2－1 非臨床薬物動態試験分析方法一覧 14

表 3－1 胆管カニューレ処置ラットに ^{3}H - ロミタピドの 13.9 mg/kg を単回経口投与したときの放射能回収率に基づく吸収率（%） 18

表 3－2 ラット（n = 3）にロミタピドを静脈内及び経口投与したときの薬物動態パラメータ及びバイオアベイラビリティの平均値（SD） 20

表 3－3 雄性ビーグル犬（n = 4）にロミタピドを単回静脈内及び経口投与したときの薬物動態パラメータ及びバイオアベイラビリティの平均値（SD） 23

表 3－4 試験番号 AEGR-733PC0020 で使用したロット番号 L0302139、A13050-16 及び A13050-17 の（ふるい分けに基づく）粒度分布（%） 24

表 3－5 雄性カニクイザル（n = 3）にロミタピドを単回静脈内及び経口投与したときの薬物動態パラメータ及びバイオアベイラビリティの平均値（SD） 27

表 4－1 BDC ラットに ^{3}H - ロミタピド塩酸塩 13.9 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 24 時間の選択組織中放射能濃度 28

表 4－2 ラット、イヌ、サル及びヒトにおける ^{14}C - ロミタピドの血漿たん白結合率及び非結合率の平均値の範囲 29

表 4－3 総放射能濃度（TRA）及び LC/MS/MS 測定法による透析後緩衝液中 ^{14}C - ロミタピドフリー体分画の割合（%）の平均値 30

表 4－4 Long-Evans ラット（n = 3）に 2.5 mg/kg の ^{14}C - ロミタピドを単回静脈内投与したときの組織中総放射能濃度の平均値（SD） 32

表 4－5 Long-Evans ラット（n = 3）に 10 mg/kg の ^{14}C - ロミタピドを単回経口投与したときの組織中総放射能濃度の平均値（SD） 34

表 4－6 雄性 Long-Evans ラット（n = 5）に ^{14}C - ロミタピドの 2.5 mg/kg を単回静脈内及び 10 mg/kg を単回経口投与したときの尿、糞、ケージ洗浄液、全血、肝臓及びカーカス中総放射能の回収率の平均値（SD） 36

表 4－7 SD ラット（n = 3）に ^{14}C - ロミタピドの 10 mg/kg を単回経口投与したときの組織中総放射能濃度（μg eq./g or mL）の平均値（SD） 39

表 4－8 ロミタピド 14.6 mg/kg を単回経口投与したときのラット（n = 2）肝臓及び血漿中ロミタピド濃度の平均値 42

表 5－1 ラットにロミタピド投与後 1、2、6、24、36 及び 48 時間のロミタピド及び代謝物の血漿中濃度 48

表 5－2 雄性 SD ラットに ^{14}C - ロミタピドを単回経口投与（10 mg/kg）したときの血漿中総放射能、ロミタピド及び代謝物の薬物動態パラメータ 49

表 5－3　雄性ビーグル犬（n = 3）に ^{14}C - ロミタピド（2 mg/kg）を単回経口投与したときの血漿中総放射能、ロミタピド及び代謝物の薬物動態パラメータ 52

表 9－1　ラット、イヌ及びサルにおけるロミタピドの薬物動態パラメータ平均値..... 63

図目次

図 1－1　ロミタピド及び主要代謝物の化学構造式 10
図 3－1　ロミタピドの化学構造式 17
図 3－2　イヌにロミタピドを単回静脈内及び経口投与したときの血漿中ロミタピド濃度の平均値（SD）の推移図 22
図 3－3　雄性イヌにロミタピドを経口投与したときの血漿中ロミタピド濃度の平均値の推移図 25
図 5－1　放射能標識ロミタピドの構造式及び ^{14}C 標識位置 46
図 5－2　ロミタピドの推定代謝経路 47
図 5－3　ラットにおけるロミタピドの推定主代謝経路 50
図 5－4　イヌにおけるロミタピドの推定主代謝経路 53
図 8－1　ラットにロミタピドを経口投与したときの肝臓中ロミタピド濃度とコレステロール及びトリグリセリドの低下率（%）のプロット図 60
図 8－2　ラットにロミタピドの 2.5 mg/kg を 1 日 1 回 4 日間経口投与したときの最終投与後のコレステロール及びトリグリセリドのヒステリシス図 61
図 8－3　ラットにロミタピドの 2.5 mg/kg を 1 日 1 回 4 日間経口投与したときの最終投与後のモデル予測値及び実測値の効果 - 時間プロット図 61

略号一覧

略称・略号	省略していない表現又は定義	
^{14}C	Carbon 14	炭素 14
^{3}H	Hydrogen 3	トリチウム
AEGR	Aegerion	Aegerion
AG	Acyl glucuronides	アシルグルクロニド（アシルグルクロン酸抱合体）
ALT	Alanine transaminase	アラニントランスアミナーゼ
AME	Absorption, metabolism, and excretion	吸収、代謝及び排泄
apo B	Apolipoprotein B	アポリポたん白 B
AST	Aspartate transaminase	アスパラギン酸トランスアミナーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration-time curve to infinity	時間 0 から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
BDC	Bile duct-cannulated	胆管カニューレ処置
[redacted]	[redacted]	[redacted]
BR	Barrier-raised	バリア飼育
CL	Clearance	クリアランス
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
Conc.	Concentration	濃度
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
HPLC	High-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
LC/MS	Liquid chromatography–mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・質量分析法
LC/MS/MS	Liquid chromatography–tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LLQ	Lower limit of quantitation	定量下限
LSC	Liquid scintillation counting	液体シンチレーションカウンター
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
MS/MS	Tandem mass spectrometry	タンデム質量分析法
MTP	Microsomal triglyceride transfer protein	ミクロソームトリグリセリド転送たん白
MW	Molecular weight	分子量
N	Number	数
N/A	Not applicable	該当せず
$NAUC_{inf}$	Normalized AUC	標準化 AUC_{inf}
No.	Number	番号
PD	Pharmacodynamics	薬力学（ファーマコダイナミクス）
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PK	Pharmacokinetics	薬物動態（ファーマコキネティクス）
$t_{1/2}$	Half-life	消失半減期

略称・略号	省略していない表現又は定義	
T_{max}	Observed time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
TRA	Total radioactivity	総放射能
v/v	Volume / volume	体積比
VLDL	Very low-density lipoprotein	超低密度リポたん白
V_{ss}	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積

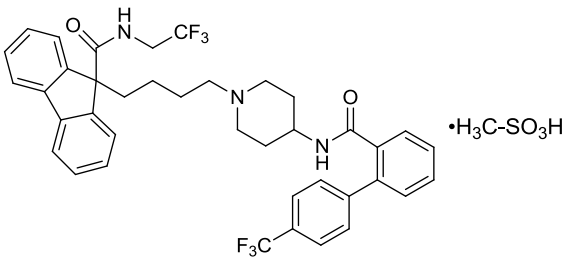
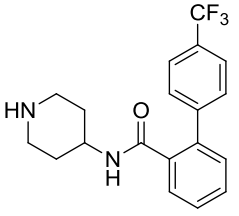
薬物動態試験の概要文

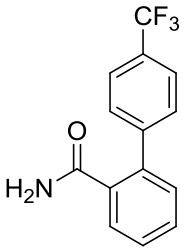
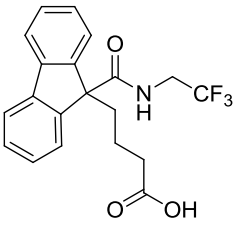
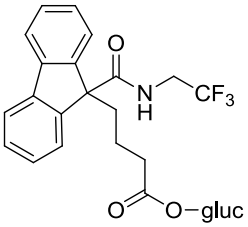
1. まとめ

ミクロソームトリグリセリド転送たん白（MTP）は、小腸及び肝臓中のアポリポたん白B（apo B）含有リポたん白の形成に関与している。MTP 活性の阻害は肝超低密度リポたん白（VLDL）及び小腸カイロミクロン分泌の両方を抑制し、その結果として血漿脂質が低下すると考えられている。ロミタピドは MTP 活性の強力な阻害薬であることが知られている。

ロミタピドメシル酸塩はこれまで[redacted]-201038 及び AEGR-733 の開発コードが使用されていたが、試験名での記載を除き、[redacted]-201038、AEGR-733、lomitapide mesylate、lomitapide methanesulfonate 及び lomitapide methylsulfonate との本来の記載を、本項では「ロミタピド」に置き換えて使用する。また、本項ではロミタピドの 3 種類の主要代謝物、[redacted]-203215（M215）、[redacted]-224433（M433）及び[redacted]-203304（M304）にそれぞれ Aegerion 社の代謝物番号の M1、M2 及び M3 を使用し、非常にマイナーな代謝物[redacted]-203304-AG は Aegerion 社の代謝物番号 M18 を使用する。ロミタピド及びこれら代謝物の化学構造式を図 1－1 に示す。

図 1－1　ロミタピド及び主要代謝物の化学構造式

AEGERION NOMENCLATURE	[redacted] NOMENCLATURE	STRUCTURE
lomitapide; AEGR-733; lomitapide mesylate	[redacted]-201038; [redacted]-201038-04	
M1	[redacted]-203215; M215	

AEGERION NOMENCLATURE	[redacted] NOMENCLATURE	STRUCTURE
M2	[redacted]-224433; M433	
M3	[redacted]-203304 M304	
M18	[redacted]-203304-AG; M304-AG	

[redacted]社は、ロミタピドの開発が中断する前に一連の非臨床薬物動態試験及び薬物動態／薬力学（PK/PD）試験を実施した。Aegerion 社は、ラット及びイヌにおけるロミタピドの代謝を評価する追加の薬物動態試験を実施した。[redacted]及び Aegerion 両社で実施した非臨床薬物動態試験を本項に記載する。

[redacted]及び Aegerion 両社は動物の血漿、尿及び糞中ロミタピド並びに代謝物の定量に液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC/MS/MS）を使用した。[redacted]社の測定法（[redacted]年代中頃に開発）は定量下限（LLQ）が 0.25 ng/mL であった。[redacted]社のアッセイ法（[redacted]年に開発）は LLQ が 0.025 ng/mL とより感度が向上した。

雄性 Sprague-Dawley（SD）ラット、雄性ビーグル犬及びカニクイザル（Macaca fascicularis）における一連の限定的な単回投与試験において、[redacted]社はロミタピドの経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティだけでなく見かけの分布容積を推算し、静脈内及び経口投与したときのロミタピドの薬物動態を特徴付けた。ラット、イヌ及びサルにロミタピドを静脈内及び経口投与したとき、絶対的バイオアベイラビリティは小さく、平均値はそれぞれ 21%、50%及び 8%であった。経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティが低値を

示す原因は、ロミタピドの小腸バリア透過性が低いのではなく、胆管カニューレ処置（BDC）ラット試験で明らかなように初回通過効果が大きいことに起因するためであり、このとき経口投与した放射能の 80%が胆汁、尿及び組織から回収された。

全ての動物種において血漿たん白結合率は高く（>99.5%）、見かけの分布容積もラット、イヌ及びサルでそれぞれ約 14 L/kg、約 4 L/kg 及び約 33 L/kg と大きかった。このことから、ロミタピドの血漿たん白質への結合が組織への分布を妨害しないことが示唆された。したがって、血漿たん白質に高度に結合する他の併用薬剤による結合部位からのロミタピドの置換は、影響しないと考えられた。

ラットに放射能標識したロミタピドを単回静脈内及び経口投与したときの放射能の組織分布を評価した。総放射能（TRA）による種々の組織の累積曝露は、静脈内及び経口投与したときにおおむね類似しており、高値の順に肝臓> 肺> 副腎> 甲状腺> 脾臓> 骨髄> 眼球> 心臓> 骨格筋> 膀胱> 皮膚> 精巣> 脳であった。静脈内及び経口投与後の脳及び精巣中総放射能濃度は血漿中より常に低く、^{14}C - ロミタピド由来の放射能が血液 - 脳関門及び血液 - 精巣関門を容易に通過しないことが示唆された。これらの試験には Long-Evans ラット（有色）及び SD ラット（非有色）の両方を使用した。SD ラットではなく Long-Evans ラットを使用した限定的組織分布試験の例外はあるが、使用した動物種は毒性試験で使用した動物種と同じであった。

マウス、ラット、イヌ及びヒト由来の凍結保存肝細胞を使用した *in vitro* 代謝試験を実施した（M2.7.2）。*In vivo* 代謝試験は、^{14}C - ロミタピドを単回経口投与後のラット及びイヌで実施した。代謝物は液体クロマトグラフィー（LC）の溶出時間及びタンデム質量分析法（MS/MS）によるフラグメント解析により暫定的に同定した。

ロミタピドは、ヒト肝細胞により 10 µM で中等度に、また 1 µM で高度に代謝された。7 種類の顕著な代謝物、M1、M2、M3、M5、M9、M10 及び M11、並びに 3 種類のマイナーな代謝物、M6、M7 及び M8 が暫定的に同定された。マウス、ラット及びイヌ肝細胞インキュベーション中のロミタピド代謝物は、ヒト肝細胞インキュベーション中のロミタピド代謝物と部分的な比較を行った。ヒト肝細胞インキュベーション中に見られた全ての代謝物は、少なくとも 2 動物種の肝細胞インキュベーション中にも存在した。肝細胞によるロミタピドの主要代謝経路は、様々な位置への一原子酸素添加反応（M7、M8、M9 及び M11）及び N - 脱アルキル化反応（M1、M2、M5 及び M6）、それに続く更なる酸化反応（M3）及びグルクロン酸抱合反応（M10）である。

吸収、代謝及び排泄（AME）試験は、分子の両側を標識した ^{14}C - ロミタピドを使用し、ラット及びイヌで実施した。これらの試験は両動物種の排泄経路を評価するだけでなく、

ロミタピドの *in vitro* 代謝のより完全な測定を可能にした。BDC ラットにおいて、胆汁排泄を経由した糞中消失は放射能標識物質の有力な消失経路であった。尿中排泄はマイナーな消失経路であった。尿、胆汁及び糞中にはロミタピドの代謝物の大部分が含まれた。投与した放射能の約 5%が糞中に未変化体として回収され、これは吸収されなかった薬物と考えられた。

2. 分析法

非臨床薬物動態／トキシコキネティクス（PK/TK）試験で使用した動物の体液及び組織中ロミタピド及びその主要代謝物の測定に使用した分析方法を表 2－1 に示す。

表 2－1　非臨床薬物動態試験分析方法一覧

VALIDATION REPORT NO.	USED IN STUDY NO.	MATRIX	COMPOUND	LINEAR DYNAMIC RANGE OF ASSAY (NG/ML)	METHOD	ASSAY CHARACTERISTICS			COMMENTS
						ACCURACY	PRECISION	LLQ (NG/ML)	
N/A	[redacted]-910056240	Rat plasma	Lomitapide	0.68-1390	LC/MS/MS	<20%		5.41	Not fully validated but considered acceptable for exploratory study.
N/A	[redacted]-910056234	Dog plasma	Lomitapide	0.505-504.5	LC/MS/MS	<20%	<15%	0.505	Method described in [redacted] notebook 39547, PP 1-29 by [redacted].
N/A	[redacted]-910056239	Monkey plasma	Lomitapide	0.68-1390	LC/MS/MS	<13%	≤21%	1.35	Not fully validated but considered acceptable for exploratory study.
[redacted]-910059767	[redacted]-910060036		Lomitapide	0.25-500 (buffer with acetonitrile)	LC/MS/MS	15%	15%	0.25	For protein binding determination. Cross-validation of plasma assay to buffer. Acetonitrile was added to obviate nonspecific binding to apparatus (polypropylene).
N/A	[redacted]-910056291	Rat plasma and liver	Lomitapide	Plasma: 1.35-693 Liver: 28.6-6930	LC/MS/MS	<11% (P and L)		1.35 (Plasma) 28.6 (Liver)	Not fully validated but considered acceptable for exploratory study.
[redacted]-910056248	[redacted]-96003 & [redacted]-96004	Rat & dog plasma	Lomitapide	0.505-504.5	LC/MS/MS	≤7%	11%	0.505	Validated assay

VALIDATION REPORT NO.	USED IN STUDY NO.	MATRIX	COMPOUND	LINEAR DYNAMIC RANGE OF ASSAY (NG/ML)	METHOD	ASSAY CHARACTERISTICS			COMMENTS
						ACCURACY	PRECISION	LLQ (NG/ML)	
[redacted]-910059768	[redacted]-910061832	Rat liver	Lomitapide	8.75-17,500	LC/MS/MS	3%-16%	<15%	8.75	Validated assay developed by [redacted].
			[redacted]-203304 (M3)	17.5-17,500		7%-15%	<10%	17.5	
[redacted]-910062026	[redacted]-910061832	Rat and cynomolgus monkey plasma	Lomitapide M3 ([redacted]-203304)	0.5-500 (both)	LC/MS/MS	<7% (rat)	<11% (rat)	0.5 (rat)	Validated assay developed by [redacted]. Monkey cross-validated with rat. Unable to validate M1 in rat plasma. Only 1 run for monkey.
[redacted]-910062417	[redacted]-96024, [redacted]-96025, [redacted]-96057, [redacted]-96058, [redacted]-97057, and [redacted]-97027	Dog	Lomitapide M1 M3 M2	0.2-100 0.4-100 0.4-100 2-1000	LC/MS/MS (All)	7% (lomitapide, M3, and M1)	12% (lomitapide, M3, and M1)		Assay developed for analytes in dog plasma. Cross-validated, after minimal modification, for analytes in rat and mouse plasma. Therefore accuracy and precision only completed for dog plasma.
		Rat	Lomitapide M1 M3 M2	0.25-250 0.5-250 0.5-250 2.5-2500					
		Mouse	Lomitapide M1 M3 M2	0.5-250 1-250 1-250 5-2500					

VALIDATION REPORT NO.	USED IN STUDY NO.	MATRIX	COMPOUND	LINEAR DYNAMIC RANGE OF ASSAY (NG/ML)	METHOD	ASSAY CHARACTERISTICS			COMMENTS
						ACCURACY	PRECISION	LLQ (NG/ML)	
[redacted]-920000849	[redacted]-99008	Mouse	Lomitapide M1 M2 M3	1-250 1-250 10-2500 1-250	LC/MS/MS	<12%	<12%	0.5 1 10 1	Cross validation of mouse plasma assay on PE-SCIEX API 365 mass spectrometer. Used larger injection volume, reduced turbo spray temperature and monitored a different fragmentation ion for M2.
[redacted]7881-108	AEGR-733PC0012, AEGR-733PC0008	Rat plasma	Lomitapide M1 M2 M3	1-1000 2-1000 2.5-2500 2-1000	LC/MS/MS	85%-115%	<13%	L=1.0 M1=2.0 M2=2.5 M3=2.0	No significant matrix effect
[redacted]7881-103	AEGR-733 PC0003	Mouse plasma	Lomitapide M1 M2 M3	1-1000 2-1000 2.5-2500 2-1000	LC/MS/MS	85%-115%	15%	L=1.0 M1=1.0 M2=2.5 M3=1.0	
[redacted]7881-107	AEGR-733PC0003	Mouse plasma	Lomitapide M1 M2 M3	1-1000 2-1000 2.5-2500 2-1000	LC/MS/MS	85%-115%	15%	L=1.0 M1=1.0 M2=2.5 M3=1.0	

3. 吸収

3.1 胆管カニューレ処置ラットに ^{3}H-[redacted]-201038 を単回経口投与したときの吸収及び分布（報告書番号[redacted]-910056235, 4.2.2.2-1）

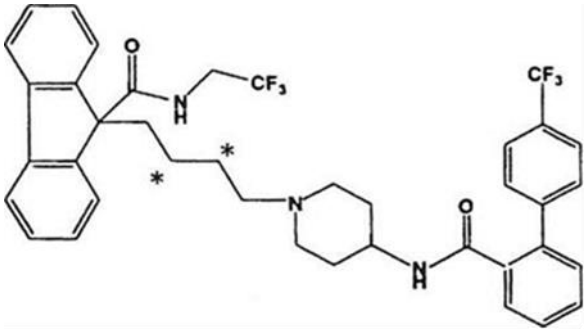
3.1.1 目的

BDC ラットに ^{3}H - ロミタピド塩酸塩を単回経口投与したときの放射能の吸収及び分布を評価する。

3.1.2 方法、結果及び考察

本試験に使用した ^{3}H - ロミタピド塩酸塩（30.5 Ci/mmol ; 1.0 mCi/mL）の構造式及び ^{3}H 標識位置（*）を図 3－1 に示す。

図 3－1　ロミタピドの化学構造式



（引用元：報告書番号[redacted]-910056235、Page 4）

雄性 SD、バリア飼育（BR）、非近交系アルビノラット（n = 3）に胆管カニューレ処置（BDC）を投与 2 日前に実施した。ラットは投与前夜絶食下に置き、投与後 8 時間に摂餌させた。^{3}H - ロミタピド塩酸塩をエタノール：水 = 1 : 1（v/v）溶液として 13.9 mg/kg（遊離塩基換算）をラットに単回経口投与した。胆汁試料は投与後 12 時間まで 1 時間ごとに、その後は 12 時間から 24 時間までを採取した。尿試料は投与後 0 時間から 12 時間までと 12 時間から 24 時間までを採取した。糞試料は投与後 24 時間まで採取した。全血試料は投与後 24 時間に採取した。その後、ラットから選択した組織を採取した。全試料中の総放射能は液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した。血漿、胆汁、尿及び糞試料は、未変化体及び代謝物を同定するため高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を使用し分析した。

単回経口投与後 24 時間の観察が終了した 2 匹の BDC ラットの胆汁、尿及び糞中の回収率の平均値は、それぞれ投与量の 64.9%、3.0%及び 12.9%であった。消化管及びカーカス（選択組織を含む）中放射能は、それぞれ投与量の 4.7%及び 13.4%であった。放射能の総回収率の平均値は投与量の 98.9%であった。全組織中から回収した総放射能から糞及び消化管中放射能を差し引いた、ラットにおける ^{3}H - ロミタピドの吸収率は平均値で投与量の 81.3%であった（表 3－1）。

表 3－1　胆管カニューレ処置ラットに ^{3}H - ロミタピドの 13.9 mg/kg を単回経口投与したときの放射能回収率に基づく吸収率（%）

SAMPLE	R493	R494	AVERAGE
Bile	63.54	66.24	64.89
Urine	4.96	1.04	3.00
Faeces	11.01	14.79	12.90
Liver	3.76	2.47	3.12
Kidney	0.39	0.22	0.31
Lungs	0.56	0.32	0.44
Heart	0.06	0.05	0.06
Brain	0.00	0.00	0.00
Gastrointestinal tract	4.55	4.91	4.73
Carcass	10.94	8.00	9.47
Total	99.77	98.04	98.91
Absorption (%)[a]	84.21	78.34	81.28

[a] Estimated by subtracting radioactivity in faeces and gastrointestinal tract from the total radioactivity recovered in all tissues.

（引用元：報告書番号[redacted]-910056235、Table 2）

3.2 雄性 SD ラットに BMS-201038 を単回静脈内及び経口投与したときの薬物動態及びバイオアベイラビリティ（報告書番号[redacted]-910056240, 4.2.2.2-2）

3.2.1 目的

ラットにおけるロミタピドの薬物動態及び経口投与時バイオアベイラビリティを限定的及び予備的に評価する。

3.2.2 方法、結果及び考察

雄性 SD ラット（n = 6）（各体重約 300 g）に、投与 1 日前に頸静脈カニューレ処置した。ラットは投与前夜絶食下（18～20 時間）に置き、投与後 8 時間に摂餌させ、水は自由に摂取させた。ラット（n = 3）にロミタピド塩酸塩 2.8 mg/kg（遊離塩基換算；1 mL/kg）を単回静脈内投与した。エタノール：水 = 1：1（v/v）溶液（pH 調整せず）としたロミタピド塩酸塩の静脈内投与は、頸静脈カニューレ経由で急速静脈内投与（1 mL/kg）し、その後、生理食塩水 1 mL でカニューレから投与溶液を流し込んだ。残りのラット（n = 3）には、エタノール : 水に溶解したロミタピド塩酸塩 13.9 mg/kg（遊離塩基換算 ; 4 mL/kg）を単回経口投与した。全血試料 0.5 mL を頸静脈カニューレから、投与直前、投与後 0.033（静脈内投与のみ）、0.083（静脈内投与のみ）、0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、24 及び 48 時間に継時採取した。各全血試料採取後、等体積の生理食塩水を頸静脈カニューレから動物に投与した。血漿は全血試料を遠心分離して分取し、LC/MS/MS 分析まで-20°C で保存した。薬物動態パラメータは、血漿中濃度 - 時間データからノンコンパートメントモデル解析法を使用して算出した。

静脈内投与後、血漿中ロミタピド濃度は低かったが投与後 24 時間まで測定可能であり、そのときの平均値は 6.67 ng/mL であった。経口投与後、血漿中ロミタピド濃度は投与後 24 時間まで測定可能であり、そのときの平均値は 13.5 ng/mL であった。算出したラットにおけるロミタピドの薬物動態パラメータ及びバイオアベイラビリティの平均値及び標準偏差（SD）を表 3－2 に示す。

ラットにおけるロミタピドの薬物動態は、見かけの分布容積が大きく、血漿中消失半減期は比較的長く、経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティが小さいという特徴が認められた。

表 3－2　ラット（n = 3）にロミタピドを静脈内及び経口投与したときの薬物動態パラメータ及びバイオアベイラビリティの平均値（SD）

PARAMETER	UNIT	INTRAVENOUS	ORAL
Dose	mg/kg[a]	2.77	13.9
Clearance (CL)	mL/min/kg	38.7 (5.8)	NA
Mean residence time (MRT)	h	6.1 (1.0)	14.0 (7.2)
Apparent volume of distribution (V_{ss})[b]	L/kg	14.4 (4.0)	NA
Half-life ($t_{1/2}$)	h	7.5 (0.2)	10.7 (4.8)
Maximum observed plasma concentration (C_{max})	ng/mL	NA	174 (100)
Observed time of maximum plasma concentration (T_{max})	h	NA	0.83 (0.29)
Area under the plasma concentration-time curve to infinity (AUC_{inf})	ng/mL x h	1210 (195)	1300 (445)
Normalized AUC ($NAUC_{inf}$)[c]	ng/mL x h	1210 (195)	260 (89)
Bioavailability	%	NA	21.4 (7.4)

[a] As the free amine of lomitapide
[b] V_{ss} = CL * MRT
[c] NAUC = AUC normalized to 2.77 mg/kg
NA = Not applicable

（引用元：報告書番号[redacted]-910056240、Table 3）

3.3 雄性ビーグル犬に[redacted]-201038 を単回静脈内及び経口投与したときの薬物動態及びバイオアベイラビリティ（報告書番号[redacted]-910056234, 4.2.2.2-3）

3.3.1 目的

イヌにロミタピドを液剤及び固形剤として経口投与したときの薬物動態及びバイオアベイラビリティを評価する。

3.3.2 方法、結果及び考察

雄性成熟ビーグル犬（n = 4）にロミタピドを静脈内、経口液剤（PEG-400：水 = 25：75、v/v）及び経口ゼラチンカプセル剤（ロミタピドを賦形剤に添加）投与による 3 種類の単回投与を行った。いずれの 2 製剤を投与する間に少なくとも 1 週間の休薬期間を設けた。静脈内投与量は約 10 mg、また経口投与量は約 100 mg として各イヌに投与した（投与量は遊離塩基換算）。

静脈内投与液はロミタピドを 5%デキストロース注射液（米国薬局方）で溶解し調製した。最終溶液中ロミタピド濃度は 0.64 mg/mL（遊離塩基換算）で、定速静脈内投与した。各イヌは 15.6 mL を 1 mL/min の速度で投与された。

経口投与液剤は超音波処理して溶解し、0.45 μm フィルターを使用してろ過し、HPLC で投与液中薬物濃度を測定した。最終投与液中ロミタピド濃度は 4.0 mg/mL（遊離塩基換算）であった。

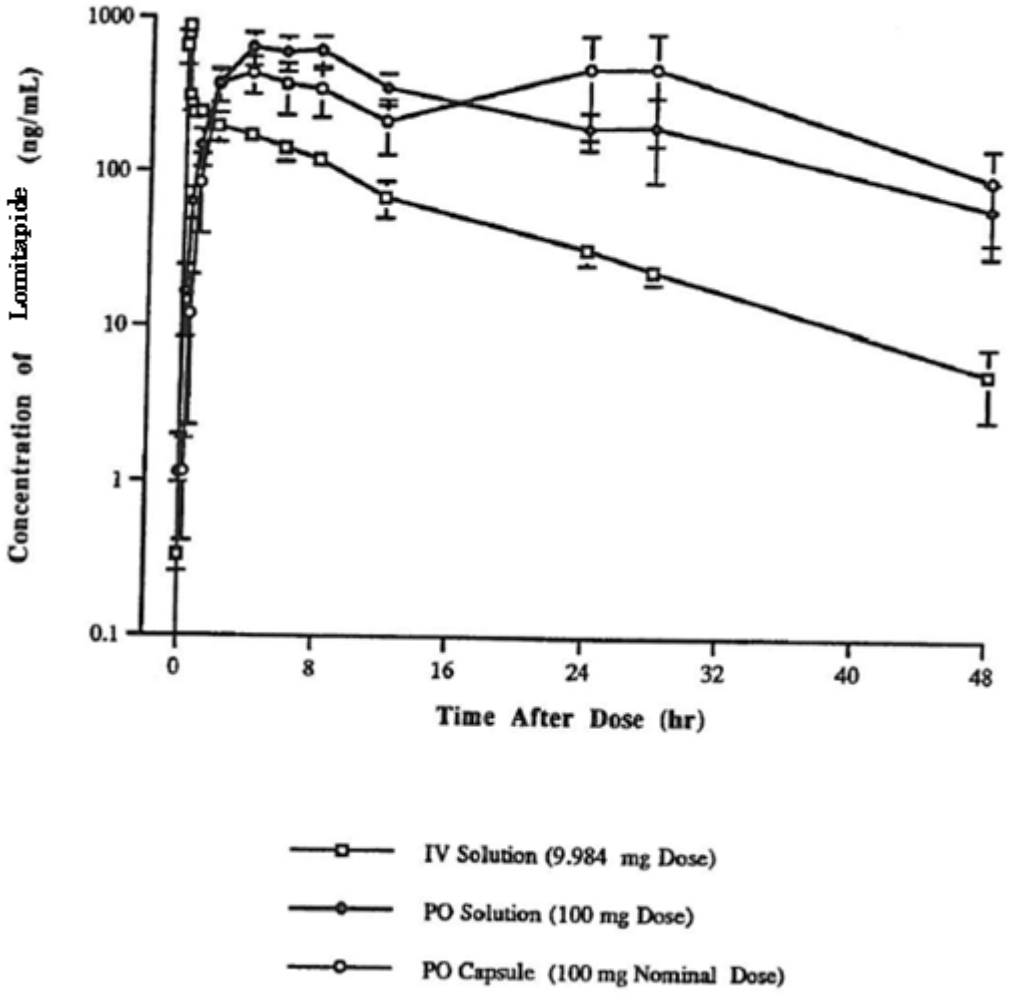
カプセル剤はラクトースとアビセルを混合（90：10、重量比）した賦形剤及び磨り潰したロミタピドの微粉 100 mg（遊離塩基換算）を事前に重量を測定したカプセルに自家充填した。

経口投与液剤は投与（25 mL/イヌ）後に水 20 mL で流し込んだ。経口カプセル剤は水 10 mL と共に投与した。

頸静脈を介しイヌから全血試料 3 mL を投与直前、投与開始直後、6 分（静脈内投与のみ）、12 分（静脈内投与のみ）、15 分、18 分（静脈内投与のみ）、24 分（静脈内投与のみ）、0.5、1、2、4、6、8、12、24、28 及び 48 時間に経時採取した。血漿試料は LC/MS/MS を用いたロミタピドの分析に使用した。薬物動態パラメータは血漿中濃度 - 時間データからノンコンパートメントモデル解析法で算出した。

ロミタピド濃度は、静脈内及び経口投与後 48 時間までおおむね定量可能であり、濃度推移を図 3－2 に示す。平均吸収時間（MAT）の平均値は経口液剤及びカプセル剤投与でそれぞれ 9.42 及び 13.5 時間であり、持続した吸収が示唆された。イヌにおけるロミタピドの薬物動態パラメータを表 3－3 に示す。

図 3－2　イヌにロミタピドを単回静脈内及び経口投与したときの血漿中ロミタピド濃度の平均値（SD）の推移図



（引用元：報告書番号[redacted]-910056234、Figure 1）

表 3－3　雄性ビーグル犬（n = 4）にロミタピドを単回静脈内及び経口投与したときの薬物動態パラメータ及びバイオアベイラビリティの平均値（SD）

FORMULA-TION	NOMINAL DOSE (MG)	C_{MAX} (NG/ML)	T_{MAX}[a] (H)	$T_{1/2}$ (H)	AUC_{INF} (NG/ML X H)	CL (ML/MIN/KG)	V_{SS} (L/KG)	F (%)[b]
Intravenous	10	[c]	[c]	9.10 (2.06)	2931 (453)	4.66 (0.78)	3.16 (0.34)	
Oral solution	100	663 (164)	4 (4.0, 8.0)	13.6 (2.70)	13451 (3471)	[c]	[c]	47.0 (9.93)
Oral, gelatin capsule	97[d]	559 (225)[d]	24 (4, 28)[d]	11.0[e]	16615[f] (9785)	[c]	[c]	53.8 (25.4)[d]

[a] Median (minimum, maximum)
[b] F: bioavailability
[c] Not applicable
[d] N=3. Capsule broke during dose administration to 1 dog (305) and animal did not receive full dose. Therefore, no plasma samples were collected from this animal.
[e] N=2, $t_{1/2}$ for 1 dog (303) was not calculated.
[f] Dog No. 303 AUC(INF) was hand calculated based on Riegelman's equation.

（引用元：報告書番号[redacted]-910056234、Table 5）

イヌにおけるロミタピドの分布容積は大きかった。静脈内及び経口投与したときの投与量標準化 AUC の比較から、イヌにおける経口投与時のロミタピドのバイオアベイラビリティは液剤及びカプセル剤で同等であると推察された（それぞれ 47%及び 54%）。

3.4 雄性ビーグル犬に異なるロミタピド製剤を単回経口投与したときの薬物動態の検討（報告書番号 AEGR-733PC0020, 4.2.2.2-4）

3.4.1 目的

臨床試験に使用した 3 種類の異なるロミタピド製剤を雄性ビーグル犬に硬質ゼラチンカプセル剤で経口投与したときのロミタピド､代謝物 M1 及び M3 の薬物動態を検討する。

3.4.2 方法、結果及び考察

使用製剤は粒度分布が異なる。各動物（n = 4）に同一製剤を 20 mg 投与した。使用製剤のロット番号及び粒度分布は表 3－4 に示す。

表 3－4　試験番号 AEGR-733PC0020 で使用したロット番号 L0302139、A13050-16 及び A13050-17 の（ふるい分けに基づく）粒度分布（%）

LOT NO.	MICRON			
	>250	<250, >150	<150, >63	<63
L0302139	11.7	45.8	39.1	3.5

（引用元：報告書番号 AEGR-733PC0020、Page 4）

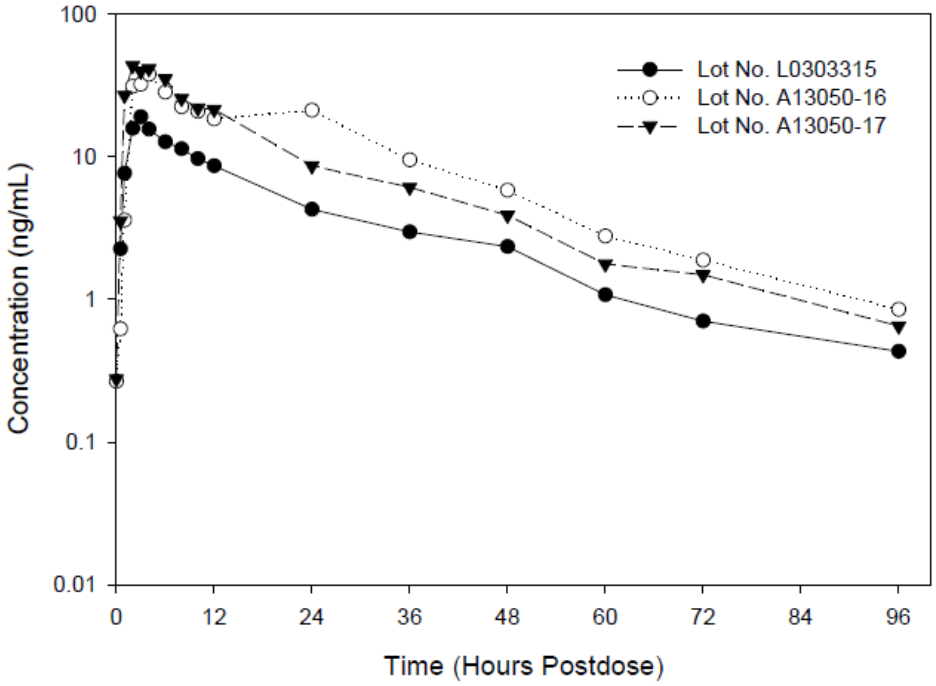
LOT NO.	MICRON		
	<150, >105	<105, >63	<63
A13050-16	40.0	50.0	10.0
A13050-17		50.0	50.0

（引用元：報告書番号 AEGR-733PC0020、Page 4）

いずれの検討時も、動物は投与前夜から投与後約 4 時間まで絶食下に置いた。カプセル剤は嚥下しやすいように水約 5 mL と一緒に経口投与した。全血（血漿を分離しロミタピド及び主要代謝物を分析するため約 1.5 mL を採血）は、頸静脈から抗凝固剤 K_2EDTA 入り採血管に投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、24、36、48、60、72 及び 96 時間に採取した。各製剤の投与の間には約 7 日間の休薬期間を設けた。最初にロット番号 L0302139（L0303315 と同一製剤）をイヌ 4 匹に単回投与した。7 日後にロット番号 A13050-16 を、更に 7 日後にロット番号 A13050-17 を投与した。

血漿中ロミタピド濃度が測定可能であったのは、ロット番号 L0302139（第 I 期）では投与後 0.5～1 時間から採血終了時点の 96 時間までであった。ロット番号 A13050-16（第 II 期）及びロット番号 A13050-17（第 III 期）では投与後採取した全ての血漿試料でロミタピド濃度が測定可能であった（図 3－3）。第 I 期を除く、第 II 期及び第 III 期に採取した全ての投与前試料でロミタピド濃度が低値（C_{max} の 10%未満）であるが測定可能であったのは、前期からの残存薬物が測定されたためと考えられた。

図 3－3　雄性イヌにロミタピドを経口投与したときの血漿中ロミタピド濃度の平均値の推移図



（引用元：資料番号 AEGR-733PC0020、Figure 1）

血漿中 C_{max} 及び AUC の平均値から、ロット番号 A13050-16 及び A13050-17 を投与したときにロミタピドの高い全身曝露が観察された。ロミタピドの吸収はそれぞれの製剤で異なっており、T_{max} の平均値はロット番号 L0302139、A13050-16 及び A13050-17 でそれぞれ 4.5 ± 3.7、9.0 ± 10 及び 3.8 ± 1.7 時間であった。ロミタピドの見かけの $t_{1/2}$ の平均値は、ロット番号 L0302139、A13050-16 及び A13050-17 でそれぞれ 30.6 ± 13.1、22.5 ± 6.43 及び 24.8 ± 4.61 時間であった。

各製剤における血漿中代謝物 M1 及び M3 濃度は、おおむね採血終了時点の 96 時間まで測定可能であった。ロット番号 A13050-16 及び A13050-17 を投与したときに、M1 及び M3 の高い全身曝露が観察された。

イヌにロミタピドの 20 mg をカプセル剤で単回経口投与したときの忍容性は良好であった。粒度が 150 µm を超えないロット番号 A13050-16 及び A13050-17 でロミタピド、代

謝物 M1 及び M3 の高い全身曝露が観察された。血漿中 C_{max} 及び T_{max} の平均値からロミタピドの吸収はそれぞれの製剤で異なっていた。

3.5 雄性カニクイザルに[redacted]S-201038 を単回静脈内及び経口投与したときの薬物動態及びバイオアベイラビリティ（報告書番号[redacted]-910056239, 4.2.2.2-5）

3.5.1 目的

サルにロミタピド塩酸塩を溶液及び固形剤で投与したときの薬物動態及び経口投与時のバイオアベイラビリティを評価する。

3.5.2 方法、結果及び考察

本試験において、雄性カニクイザル（Macaca fascicularis）（n = 3）の大腿部動脈及び大腿部静脈に留置カニューレを施した。動物は投与前夜絶食下（18～20 時間）に置き、投与後 8 時間に摂餌させた。ロミタピド塩酸塩の 2.63 mg/kg（遊離塩基換算）単回投与は、大腿部静脈から急速静脈内投与（エタノール:水 = 1:1 溶液、v/v、pH 調整せず、5.3 mg/mL、0.5 mL/kg）した。一週間後、同じ動物を使用して 16.5 mg/kg の単回経口投与（16.5 mg/mL、1 mL/kg）を強制投与で行った。全血試料の経時採取（1 mL）は、大腿部動脈カニューレから投与直前、投与後 0.033（静脈内投与のみ）、0.083（静脈内投与のみ）、0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、24、48 及び 72 時間に行った。

血漿試料はロミタピド定量のため LC/MS/MS で分析した。

血漿中濃度 - 時間データは、ノンコンパートメント法を使用して解析した。ロミタピドの薬物動態解析結果を表 3－5 に示す。血漿中ロミタピド濃度は低かったが投与後 48 時間まで測定可能であり、そのときの平均値は 2.89 ng/mL であった。

表 3－5　雄性カニクイザル（n = 3）にロミタピドを単回静脈内及び経口投与したときの薬物動態パラメータ及びバイオアベイラビリティの平均値（SD）

PHARMACOKINETIC PARAMETER	INTRAVENOUS	ORAL
Dose (mg/kg)	2.63	16.5
CL (mL/min/kg)	44.7 (4.1)	NA
V_{ss} (L/kg)	37.7 (2.3)	NA
$t_{1/2}$ (h)	12.3 (2.8)	[a]
C_{max} (ng/mL)	NA	30.0 (15.6)
T_{max} (h)	NA	8.0 (4.0)
AUC_{INF} (ng/mL × h)	990 (95)	497 (208)
$NAUC_{INF}$ (ng/mL × h)	990 (95)	79 (33)[b]
Bioavailability (%)	NA	7.9 (2.1)

[a] Could not be determined due to insufficient data
[b] Normalized to 2.63 mg/kg
NA = Not Applicable

（引用元：報告書番号[redacted]-910056239、Table 3）

単回静脈内投与したとき、ロミタピドは投与後血漿中から速やかに消失し、続いて緩やかな消失相が見られた。見かけの最終相消失半減期（$t_{1/2}$）は平均値が 12.3 時間と比較的長く、見かけの分布容積（V_{ss}）は平均値が 37.7 L/kg と大きかった。V_{ss} が大きいことから、血管外組織への広範囲な薬物分布が示唆された。

経口投与したとき、3 匹中 2 匹のサルでロミタピドの吸収遅延が見られた。1 匹のサルのみが最初の採血時間である投与後 15 分で血漿中ロミタピド濃度が測定可能であった。他の 2 匹は投与後 30 及び 60 分に血漿中ロミタピド濃度が測定可能であった。ロミタピドの吸収は、3 匹のサルで血漿中未変化体の最高濃度（C_{max}）がそれぞれ投与後 4、8 及び 12 時間に到達（T_{max}）する遅延過程であった。C_{max} の平均値は 30 ng/mL であった。ロミタピドの経口投与時のバイオアベイラビリティは、3 匹のサルで範囲が 5.9～10.7%、平均値が 7.9%であった。

4. 分布

4.1 胆管カニューレ処置ラットに ^{3}H-[redacted]-201038 を単回経口投与したときの吸収及び分布（報告書番号[redacted]-910056235, 4.2.2.2-1）

4.1.1 目的

BDC ラットに ^{3}H - ロミタピド塩酸塩を単回経口投与したときの放射能の分布を評価する。

4.1.2 方法、結果及び考察

SD ラット（n = 3）に ^{3}H - ロミタピド塩酸塩の 13.9 mg/kg（遊離塩基換算）を経口投与後 24 時間の観察が終了した 2 匹の BDC ラットにおいて、赤血球及び脳を除く選択した全ての組織で放射能濃度が血漿より高かった（表 4－1）。これらの結果は、ロミタピド及びその代謝物の血管外組織への広範囲な分布を示唆する。

肺、肝臓及び腎臓は選択した組織間で最も高い放射能濃度を示し、それぞれの平均値は 19.5、17.1 及び 8.9 µg eq./g であった。

表 4－1　BDC ラットに ^{3}H - ロミタピド塩酸塩 13.9 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 24 時間の選択組織中放射能濃度

	µG-EQUIVALENT/G OR ML			RATIO (TISSUE/PLASMA)
SAMPLE	R493	R494	AVERAGE	
Blood	0.41	0.26	0.34	0.4
Plasma	0.92	0.92	0.92	1.0
Heart	3.88	2.78	3.33	3.6
Brain	0.13	0.09	0.11	0.1
Liver	19.96	14.17	17.07	18.6
Kidneys	11.61	6.21	8.91	9.7
Lungs	23.50	15.46	19.48	21.2
Skin	2.58	2.04	2.31	2.5
Adipose	4.55	3.61	4.08	4.4
Carcass	2.92	2.14	2.53	2.8

（引用元：報告書番号[redacted]-910056235、Table 4）

4.2 ^{14}C-[redacted]-201038 の血漿たん白結合試験（*in vitro* 試験）（報告書番号[redacted]-910060036, 4.2.2.3-1）

4.2.1 目的

^{14}C - ロミタピドの血漿たん白結合の程度を、平衡透析法を使用して評価する。

4.2.2 方法、結果及び考察

本試験に使用した ^{14}C - ロミタピド（比放射能 19.3 µCi/mg、放射化学的純度 99.6%）、実験動物新鮮血（SD ラット、ビーグル犬及びカニクイザル）及び絶食下健康男女被験者新鮮血は[redacted]社が準備した。

濃度 5 mg/mL の ^{14}C - ロミタピドの保存溶液は無水エタノールで調製した。^{14}C - ロミタピド含量が 500、250、100、50 及び 25 µg/mL となる保存溶液の希釈系列を 70%エタノール - 30%水混合液で調製した。この各希釈系列溶液 100 µL を血漿試料 9.9 mL に添加した。血漿試料中 ^{14}C - ロミタピド最終濃度はそれぞれ 250、500、1000、2500 及び 5000 ng/mL で、各血漿試料中に約 1%のエタノールを含有した。

血漿たん白結合試験は、多孔性透析膜（カットオフ値 12,000～14,000 MW）による平衡透析法を使用して実施した。濃度ごとに血漿 1 mL を透析チャンバーの血漿側に分取し、トリス塩酸緩衝液 1 mL を透析チャンバーのバッファー側に分取した。各濃度試料は 4 本ずつ、37°C に設定した温浴で 16 時間インキュベートした。インキュベーション終了時に、血漿及び緩衝液を透析チャンバーから分取しガラスチューブに保存した。一定量の各試料中放射能を LSC で測定した。

^{14}C - ロミタピドの血漿たん白結合率及び非結合率（%）の平均値の範囲を表 4－2 に示す。

表 4－2　ラット、イヌ、サル及びヒトにおける ^{14}C - ロミタピドの血漿たん白結合率及び非結合率の平均値の範囲

SPECIES	NOMINAL CONC. (NG/ML)	PERCENT FREE	PERCENT BOUND
Rat	250-5000	0.38-0.62	99.4-99.5
Dog	250-5000	0.12-0.42	99.6-99.9
Monkey	250-5000	0.32-0.45	99.6-99.7
Human	250-5000	0.20-0.27	99.7-99.8

Note: N=4 except at 250 ng/mL, where N=3; all calculated values are rounded off and concentrations are expressed as ng/mL of the mesylate salt.

（引用元：報告書番号[redacted]-910060036、Table 1）

この結果から、検討した全ての動物種で ^{14}C - ロミタピドの血漿たん白結合率が極めて高いことが示された。検討した濃度範囲において、たん白結合率は薬物濃度に依存せず、ラット、イヌ、サル及びヒトの平均値はそれぞれ 99.5%、99.8%、99.6%及び 99.8%であった。

また、透析後の緩衝液中ロミタピド濃度は LC/MS/MS を使用して分析した。放射能測定法及び LC/MS/MS を使用して測定したフリー体分画の比較を表 4－3 に示す。

表 4－3　総放射能濃度（TRA）及び LC/MS/MS 測定法による透析後緩衝液中 ^{14}C - ロミタピドフリー体分画の割合（%）の平均値

NOMINAL CONC. (NG/ML)	RAT PLASMA		DOG PLASMA		MONKEY PLASMA		HUMAN PLASMA	
	TRA	LC/MS/MS	TRA	LC/MS/MS	TRA	LC/MS/MS	TRA	LC/MS/MS
250	0.38	[a]	0.42	[a]	0.34	0.05	0.27	0.21
500	0.50	0.17	0.31	[a]	0.36	0.19	0.22	0.28
1000	0.51	0.24	0.16	0.06	0.40	0.24	0.20	0.31
2500	0.56	0.33	0.12	0.09	0.32	0.28	0.21	0.23
5000	0.62	0.23	0.17	0.11	0.45	0.32	0.22	0.27

[a] Concentration below the lower limit of detection

（引用元：報告書番号[redacted]-910060036、Table 4）

いくつかの濃度データは測定法の定量限界未満であった。LC/MS/MS で測定可能であった値は、LSC を使用した放射能測定法で計測した値と類似していた。これらの結果から、透析後の緩衝液分画中放射能が本試験に使用した ^{14}C - ロミタピド中の放射性不純物ではなく、主に未結合のロミタピドに由来していることが確認された（本試験で使用した ^{14}C - ロミタピドの放射化学的純度は 99.6%）。

^{14}C - ロミタピドはラット、イヌ、サル及びヒトの血漿たん白質に高度に結合した。検討した濃度範囲でのたん白結合率は、ラット、イヌ、サル及びヒトで平均値がそれぞれ 99.5%、99.8%、99.6%及び 99.8%であった。たん白結合の程度は全ての動物種で薬物濃度に依存しなかった。これらのデータと静脈内投与したとき全ての動物種で見かけの分布容積が大きかったことを考え合わせると、血漿たん白質に対するロミタピドの結合性は高いが、親和性が低いので容易に組織移行すると考えられた。

4.3 雄性 Long-Evans ラットに ^{14}C - ロミタピドを静脈内及び経口投与したときの総放射能の組織分布及びマスバランス試験（報告書番号[redacted]-910059453, 4.2.2.3-2）

4.3.1 目的

a) 種々の組織中総放射能の分布を検討する。

b) 雄性 Long-Evans ラットに ^{14}C - ロミタピドの 2.5 mg/kg を単回静脈内投与及び 10 mg/kg を単回経口投与したときの尿、糞、ケージ洗浄液、全血、肝臓及びカーカス中の総放射能回収率を検討する。

4.3.2 方法、結果及び考察

a) 雄性 Long-Evans ラットの組織中総放射能分布は、^{14}C - ロミタピドの 2.5 mg/kg を単回静脈内投与及び 10 mg/kg を単回経口投与後に測定した。いずれの投与経路においても、6 群のラット（各時点 n = 3）を投与後 1、3、6、12、24 及び 48 時間に解剖し、以下の組織を採取した：副腎、膀胱、全血、骨髄、脳、カーカス、眼球、心臓、腎臓、大腸、大腸内容物、肝臓、肺、血漿、骨格筋、有色及び非有色皮膚、小腸、小腸内容物、脾臓、胃、胃内容物、精巣及び甲状腺。組織試料は総放射能を測定し、総放射能濃度は全血及び血漿ではミリリットル当たりのロミタピドの μg 等量、又はその他の全ての組織ではグラム当たりのロミタピドの μg 等量として算出した。

ラットに ^{14}C - ロミタピドを投与したときの総放射能の最高濃度は、静脈内及び経口投与後に多くの組織でそれぞれ 1 時間（最初の採取時間）及び 6 時間で見られた。全般的に総放射能の組織中累積曝露量（0～48 時間）は静脈内投与後と経口投与後で類似しており、肝臓> 肺> 副腎> 甲状腺> 脾臓> 骨髄> 眼球> 心臓> 骨格筋> 膀胱> 皮膚> 精巣> 脳の順であった（表 4－4 及び表 4－5）。静脈内及び経口投与後の脳及び精巣中総放射能濃度が一貫して血漿中濃度より低いことは、^{14}C - ロミタピド由来の放射能が血液 - 脳関門又は血液 - 精巣関門を容易に通過しないことを示唆する。眼球中総放射能濃度は、静脈内投与後いずれの時点においても血漿中濃度より少なくとも 10 倍高く、静脈内又は経口投与後 24～48 時間に眼球から総放射能濃度の低下は約 20%であった。他の組織からの総放射能の低下は、おおむね眼球からの消失より早かった。

表 4－4　Long-Evans ラット（n = 3）に 2.5 mg/kg の ^{14}C - ロミタピドを単回静脈内投与したときの組織中総放射能濃度の平均値（SD）

	CONCENTRATION OF TOTAL RADIOACTIVITY (μG EQUIVALENT [redacted]-201038/G)											
TISSUE/ORGAN/SPECIMEN	1 HR		3 HR		6 HR		12 HR		24 HR		48 HR	
Adrenals	21.7	(3.97)	12.4	(4.35)	7.74	(2.09)	3.15	(0.22)	1.45	(0.41)	0.49	(0.16)
Bladder	1.36	(0.36)	1.65	(0.57)	0.90	(0.12)	0.48	(0.00)	0.17	(0.03)	0.04	(0.01)
Blood	0.22	(0.02)	0.19	(0.02)	0.16	(0.02)	0.11	(0.01)	0.06	(0.01)	0.03	(0.01)
Bone Marrow	5.48	(0.33)	5.14	(0.76)	4.00	(0.47)	1.83	(0.37)	0.60	(0.16)	0.15	(0.04)
Brain	0.13	(0.00)	0.10	(0.01)	0.09	(0.01)	0.07	(0.00)	0.04	(0.01)	0.02	(0.01)
Carcass	1.97	(0.10)	1.43	(0.27)	1.13	(0.15)	0.56	(0.08)	0.21	(0.05)	0.06	(0.01)
Eyes	1.85	(0.14)	1.79	(0.06)	1.99	(0.19)	2.11	(0.17)	1.61	(0.20)	1.31	(0.19)
Heart	4.22	(0.28)	2.76	(0.46)	1.73	(0.24)	0.77	(0.07)	0.28	(0.07)	0.09	(0.02)
Kidney	9.32	(0.55)	5.80	(0.61)	3.38	(0.50)	1.68	(0.12)	0.82	(0.17)	0.28	(0.05)
Large Intestine	2.14	(0.18)	1.76	(0.10)	3.82	(0.62)	1.71	(0.51)	0.41	(0.10)	0.10	(0.02)
L.I. Contents	0.02	(0.00)	0.14	(0.09)	4.41	(0.29)	2.07	(0.63)	0.74	(0.28)	0.18	(0.06)
Liver	13.3	(0.92)	9.38	(1.17)	6.93	(0.48)	4.92	(0.32)	3.05	(0.25)	1.48	(0.13)
Lungs	38.8	(3.95)	29.8	(5.14)	18.6	(1.70)	8.30	(0.43)	1.66	(0.47)	0.37	(0.13)
Plasma	0.18	(0.01)	0.17	(0.01)	0.18	(0.02)	0.14	(0.01)	0.07	(0.01)	0.03	(0.01)
Skeletal Muscle	1.91	(0.27)	1.65	(0.27)	1.18	(0.26)	0.46	(0.04)	0.16	(0.04)	0.04	(0.01)
Skin (nonpigmented)	1.17	(0.06)	1.29	(0.08)	1.14	(0.18)	0.64	(0.09)	0.29	(0.09)	0.09	(0.03)
Skin (pigmented)	1.60	(0.13)	1.46	(0.13)	1.23	(0.13)	0.74	(0.09)	0.44	(0.16)	0.21	(0.02)

	CONCENTRATION OF TOTAL RADIOACTIVITY (μG EQUIVALENT [redacted]-201038/G)											
TISSUE/ORGAN/SPECIMEN	**1 HR**		**3 HR**		**6 HR**		**12 HR**		**24 HR**		**48 HR**	
Small Intestine	6.10	(0.24)	8.21	(1.07)	4.08	(0.19)	2.52	(0.15)	1.62	(0.20)	0.77	(0.23)
S.I. Contents	0.78	(0.10)	2.38	(0.29)	1.06	(0.14)	0.51	(0.05)	0.21	(0.03)	0.09	(0.02)
Spleen	7.80	(0.34)	7.17	(0.94)	5.78	(0.97)	2.65	(0.28)	0.90	(0.11)	0.22	(0.09)
Stomach	3.15	(0.29)	1.67	(0.33)	0.78	(0.08)	0.37	(0.03)	0.15	(0.04)	0.05	(0.01)
Stomach Contents	0.07	(0.02)	0.06	(0.06)	0.03	(0.01)	0.01	(0.00)	0.01	(0.01)	0.00	(0.01)
Testes	0.18	(0.03)	0.20	(0.06)	0.23	(0.02)	0.23	(0.04)	0.15	(0.03)	0.08	(0.02)
Thyroid	28.2	(14.8)	15.3	(7.83)	4.33	(0.49)	3.79	(0.43)	1.11	(0.48)	0.37	(0.15)

（引用元：報告書番号[redacted]-910059453、Table 6）

表 4－5　Long-Evans ラット（n = 3）に 10 mg/kg の ^{14}C - ロミタピドを単回経口投与したときの組織中総放射能濃度の平均値（SD）

	CONCENTRATION OF TOTAL RADIOACTIVITY (μG EQUIVALENT [redacted]-201038/G)											
TISSUE/ORGAN/SPECIMEN	1 HR		3 HR		6 HR		12 HR		24 HR		48 HR	
Adrenals	10.3	(0.32)	11.4	(6.94)	14.1	(0.38)	6.69	(0.55)	2.32	(0.15)	0.84	(0.35)
Bladder	0.76	(0.04)	1.21	(0.85)	1.58	(0.09)	1.11	(0.07)	0.41	(0.08)	0.10	(0.04)
Blood	0.49	(0.08)	0.58	(0.23)	0.73	(0.05)	0.46	(0.05)	0.20	(0.03)	0.08	(0.03)
Bone Marrow	2.67	(0.08)	3.41	(2.32)	5.53	(0.65)	3.29	(0.42)	1.10	(0.06)	0.30	(0.16)
Brain	0.14	(0.03)	0.22	(0.08)	0.44	(0.05)	0.31	(0.05)	0.14	(0.01)	0.04	(0.02)
Carcass	0.84	(0.04)	1.32	(0.90)	1.93	(0.07)	1.25	(0.16)	0.43	(0.03)	0.14	(0.06)
Eyes	0.49	(0.02)	0.86	(0.49)	1.90	(0.08)	2.17	(0.35)	1.73	(0.12)	1.46	(0.72)
Heart	3.67	(0.30)	3.47	(1.93)	3.73	(0.28)	1.73	(0.24)	0.61	(0.04)	0.22	(0.09)
Kidney	6.50	(0.10)	7.22	(3.89)	8.19	(0.17)	3.71	(0.28)	1.71	(0.14)	0.71	(0.18)
Large Intestine	2.35	(0.86)	4.23	(3.87)	11.8	(3.58)	6.03	(1.53)	1.23	(0.42)	0.29	(0.08)
L.I. Contents	1.49	(1.25)	4.76	(3.93)	20.4	(2.61)	6.83	(2.26)	1.86	(0.21)	0.52	(0.19)
Liver	42.4	(2.27)	25.5	(8.87)	18.0	(1.79)	9.48	(0.81)	5.01	(0.44)	2.76	(0.14)
Lungs	14.3	(0.69)	17.4	(11.5)	25.3	(2.62)	10.4	(1.95)	2.45	(0.33)	0.60	(0.41)
Plasma	0.62	(0.11)	0.74	(0.28)	0.92	(0.01)	0.60	(0.09)	0.24	(0.03)	0.08	(0.02)
Skeletal Muscle	0.75	(0.07)	1.02	(0.61)	1.82	(0.04)	1.03	(0.10)	0.31	(0.03)	0.09	(0.03)
Skin (nonpigmented)	0.70	(0.10)	0.98	(0.50)	1.77	(0.09)	1.24	(0.24)	0.59	(0.09)	0.20	(0.07)
Skin (pigmented)	0.83	(0.04)	1.14	(0.64)	1.84	(0.07)	1.42	(0.09)	0.76	(0.10)	0.52	(0.22)

	CONCENTRATION OF TOTAL RADIOACTIVITY (µG EQUIVALENT [redacted]-201038/G)											
TISSUE/ORGAN/SPECIMEN	1 HR		3 HR		6 HR		12 HR		24 HR		48 HR	
Small Intestine	102	(18.4)	77.5	(4.69)	18.1	(1.77)	4.22	(0.08)	2.21	(0.34)	1.17	(0.20)
S.I. Contents	8.02	(1.53)	12.9	(4.58)	6.61	(2.05)	1.30	(0.03)	0.43	(0.15)	0.15	(0.02)
Spleen	5.91	(0.72)	6.22	(3.39)	8.94	(0.66)	4.43	(0.61)	1.53	(0.06)	0.49	(0.21)
Stomach	64.0	(15.9)	27.9	(13.2)	3.08	(0.93)	0.83	(0.10)	0.48	(0.18)	0.12	(0.04)
Stomach Contents	8.73	(2.94)	6.99	(5.63)	0.86	(0.40)	0.06	(0.03)	0.35	(0.31)	0.01	(0.02)
Testes	0.14	(0.03)	0.26	(0.12)	0.50	(0.06)	0.46	(0.06)	0.28	(0.00)	0.15	(0.06)
Thyroid	7.73	(2.36)	10.5	(5.93)	10.2	(0.37)	6.37	(6.65)	1.08	(0.10)	0.52	(0.07)

（引用元：報告書番号[redacted]-910059453、Table 7）

b) Long-Evans ラットの尿、糞、ケージ洗浄液、全血、肝臓及びカーカス中総放射能の回収率は、^{14}C - ロミタピドの 2.5 mg/kg を単回静脈内投与（n = 5）及び 10 mg/kg を単回経口投与（n = 5）後に測定した。尿及び糞は 24 時間間隔で投与後 96 時間まで継続的に採取した。全血、肝臓、尿、糞、ケージ洗浄液及びカーカス試料は LSC を使用して総放射能を測定し、各試料中総放射能回収率を投与量に対するパーセンテージとして算出した。

全血、肝臓、尿、糞、ケージ洗浄液及びカーカス中総放射能の投与後 96 時間までの累積回収率の平均値（±SD）は、静脈内及び経口投与後でそれぞれ 101.4（±0.48）%及び 96.32（±1.19）%であった。静脈内投与後の回収率の平均値（±SD）は、尿中で 3.53（±0.59）%、糞中で 94.34（±0.74）%であった。経口投与後の回収率の平均値（±SD）は、尿中で 4.73（±0.49）%、糞中で 89.18（±1.44）%であった（表 4－6）。総放射能の回収は ^{14}C - ロミタピドの静脈内及び経口投与のいずれの場合も 96 時間以内にほぼ完了した。

表 4－6　雄性 Long-Evans ラット（n = 5）に ^{14}C - ロミタピドの 2.5 mg/kg を単回静脈内及び 10 mg/kg を単回経口投与したときの尿、糞、ケージ洗浄液、全血、肝臓及びカーカス中総放射能の回収率の平均値（SD）

		DOSE ROUTE[a]			
SPECIMEN	TIME (HR)	PO RECOVERY(%) (SD)		IV RECOVERY(%) (SD)	
Urine	0-24	3.86	(0.49)	2.65	(0.36)
	24-48	0.65	(0.06)	0.63	(0.18)
	48-72	0.15	(0.02)	0.18	(0.05)
	72-96	0.06	(0.01)	0.07	(0.01)
Subtotal		4.73	(0.49)	3.53	(0.59)
Feces	0-24	75.67	(4.85)	66.60	(9.88)
	24-48	11.14	(4.13)	21.84	(8.16)
	48-72	1.70	(0.27)	4.43	(1.23)
	72-96	0.66	(0.04)	1.46	(0.13)
Subtotal		89.18	(1.44)	94.34	(0.74)
Cage W.-Wat	0-24	0.65	(0.38)	0.28	(0.20)
	24-48	0.09	(0.06)	0.04	(0.03)
	48-72	0.03	(0.02)	0.00	(0.00)
	72-96	0.01	(0.01)	0.00	(0.00)

		DOSE ROUTE[a]			
SPECIMEN	TIME (HR)	PO RECOVERY(%) (SD)		IV RECOVERY(%) (SD)	
Subtotal		0.79	(0.46)	0.32	(0.19)
Cage W.-Met	96	0.08	(0.06)	0.01	(0.02)
Subtotal		0.08	(0.06)	0.01	(0.02)
Blood	96	0.01	(0.00)	0.01	(0.00)
Subtotal		0.01	(0.00)	0.01	(0.00)
Liver	96	0.74	(0.05)	1.55	(0.12)
Subtotal		0.74	(0.05)	1.55	(0.12)
Carcass	96	0.80	(0.10)	1.64	(0.20)
Subtotal		0.80	(0.10)	1.64	(0.20)
Total[b]		96.32	(1.19)	101.39	(0.48)

[a] All values rounded
[b] Includes urine, feces, cage washes, blood, liver and carcass

（引用元：報告書番号[redacted]-910059453、Table 3）

薬物由来放射能のほとんどは糞中に排泄され（94%）、尿中への排泄は約 4%であった。精巣及び脳で観察された放射能が低濃度であったことは、ロミタピド由来の放射能が血液 - 脳関門及び血液 - 精巣関門を容易に通過しないことを示唆した。ロミタピド由来の放射能が高濃度で観察されたのは、肝臓、肺、小腸、胃及び甲状腺であった。

4.4 雄性 Long-Evans ラット及び雄性 SD ラットに ^{14}C-[redacted]-201038 を経口投与したときの総放射能の組織分布試験（報告書番号[redacted]-910059992, 4.2.2.3-3）

4.4.1 目的

前試験（M2.6.4.4.3）で観察された結果と SD ラットにおける総放射能の組織分布を比較するとともに、Long-Evans ラットの眼球中総放射能を長期間、前試験と比較し評価する。

4.4.2 方法、結果及び考察

ラットに ^{14}C - ロミタピドの 10 mg/kg を単回経口投与し、両系統のラット（各時点 n = 3/strain）から投与後 12、24、48、96、144、192、240、288 及び 336 時間に試料を採取した。Long-Evans ラットからは眼球を 336 時間まで及び全血を 48 時間まで採取し、SD ラットからは副腎、脳、全血、眼球、心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓及び甲状腺を各時点で採取した。血漿は全血試料の一部から得た。各系統のラットから得た全ての試料は LSC で総放射能を測定した。総放射能濃度は、全血及び血漿ではミリリットル当たり

のロミタピドの μg 等量、その他の組織ではグラム当たりのロミタピドの μg 等量として算出した。さらに、両系統のラット（各時点 n = 2/strain）から投与後 1 及び 24 時間に眼球を採取し、眼球オートラジオグラフィーにより放射能の組織学的局在を検討した。

SD ラットにおいて総放射能が高濃度を示した組織は、肝臓> 肺> 副腎> 腎臓> 脾臓> 甲状腺> 心臓の順であった（表 4－7）。全血、脳、血漿及び眼球は、他の組織と比較してより低濃度の放射能を示した。眼球を除いて、投与後 12、24 及び 48 時間の組織中濃度は、先に実施した Long-Evans ラットの組織分布試験で得られた所見と全般的に類似していた(M2.6.4.4.3)。Long-Evans ラットの眼球中総放射能濃度は見かけの半減期が約 235 時間で減衰した。

眼球オートラジオグラフィーの結果から、放射能が Long-Evans ラットのハーダー腺、虹彩及び網膜色素上皮と関係することが示された。SD ラットでは放射能はハーダー腺と関係した。

SD ラットに ^{14}C - ロミタピドを経口投与したときのロミタピド由来放射能の分布は、Long-Evans ラットで得られた結果と類似していた。肝臓及び肺は高濃度であり、全血、脳、血漿及び眼球は他の組織と比較して低濃度であった。SD ラットにおいて眼球中放射能はハーダー腺と関係していたのに対して、Long-Evans ラットでは虹彩及び網膜色素上皮にも関係していた。

表 4－7　SD ラット（n = 3）に ^{14}C - ロミタピドの 10 mg/kg を単回経口投与したときの組織中総放射能濃度（μg eq./g or mL）の平均値（SD）

	CONCENTRATION OF TOTAL RADIOACTIVITY (μG EQUIVALENTS OF [redacted]-201038/G OR ML)								
	12 HR	24 HR	48 HR	96 HR	144 HR	192 HR	240 HR	288 HR	336 HR
Adrenals	6.866	2.674	0.737	0.275	0.208	0.159	0.114	0.140	0.124
	(1.540)	(0.181)	(0.151)	(0.070)	(0.027)	(0.026)	(0.012)	(0.008)	(0.012)
Blood	0.569	0.306	0.131	0.049	0.029	0.024	0.019	0.018	0.017
	(0.043)	(0.026)	(0.008)	(0.001)	(0.001)	(0.001)	(0.002)	(0.001)	(0.002)
Brain	0.383	0.248	0.102	0.025	0.011	0.006	0.004	0.003	0.004
	(0.013)	(0.021)	(0.006)	(0.005)	(0.001)	(0.002)	(0.00)	(0.00)	(0.001)
Eyes	0.466	0.276	0.123	0.043	0.033	0.018	0.014	0.013	0.011
	(0.052)	(0.013)	(0.011)	(0.003)	(0.001)	(0.003)	(0.002)	(0.001)	(0.001)
Heart	2.116	0.913	0.325	0.171	0.178	0.064	0.048	0.046	0.040
	(0.421)	(0.046)	(0.045)	(0.065)	(0.143)	(0.003)	(0.005)	(0.001)	(0.004)
Kidney	4.759	2.057	0.883	0.308	0.235	0.178	0.126	0.106	0.092
	(0.806)	(0.169)	(0.099)	(0.059)	(0.003)	(0.010)	(0.007)	(0.012)	(0.005)
Liver	10.528	5.834	2.987	1.617	0.924	0.642	0.463	0.310	0.209
	(0.202)	(0.602)	(0.316)	(0.152)	(0.109)	(0.078)	(0.055)	(0.020)	(0.076)
Lungs	14.664	5.814	0.954	0.192	0.104	0.041	0.012	0.027	0.005
	(2.125)	(0.851)	(0.28)	(0.081)	(0.051)	(0.014)	(0.012)	(0.013)	(0.005)
Plasma	0.690	0.737	0.115	0.033	0.014	0.007	0.004	0.003	0.002
	(0.030)	(0.028)	(0.006)	(0.003)	(0.002)	(0.000)	(0.001)	(0.00)	(0.00)

	CONCENTRATION OF TOTAL RADIOACTIVITY (μG EQUIVALENTS OF [redacted]-201038/G OR ML)								
	12 HR	24 HR	48 HR	96 HR	144 HR	192 HR	240 HR	288 HR	336 HR
Spleen	5.439	1.612	0.612	0.238	0.181	0.145	0.104	0.113	0.104
	(0.776)	(0.796)	(0.108)	(0.038)	(0.014)	(0.009)	(0.024)	(0.005)	(0.003)
Thyroid	2.276	1.278	0.417	0.161	0.110	0.098	0.085	0.067	0.061
	(1.028)	(0.477)	(0.158)	(0.050)	(0.024)	(0.008)	(0.037)	(0.012)	(0.007)

（引用元：報告書番号[redacted]-910059992、Table 3）

4.5 雄性 SD ラットに[redacted]-201038 を単回経口投与したときの肝臓及び血漿中薬物濃度評価（報告書番号[redacted]-910056291, 4.2.2.3-4）

4.5.1 目的

ラットにロミタピドを単回経口投与したときの標的臓器である肝臓のロミタピド曝露を限定的及び予備的に評価する。

4.5.2 方法、結果及び考察

SD ラット（n = 14）（体重 250～300 g）は、投与前夜絶食下（18～20 時間）に置き、水は自由に摂取させた。ロミタピド塩酸塩のエタノール：水 = 1：1（v/v）溶液（pH 未調整）14.6 mg/kg（遊離塩基換算；3.65 mg/mL、4 mL/kg）をラット（n = 12）に単回経口投与した。投与後 0.5、1、2、4、6 及び 8 時間にラット（各時点 n = 2）をメトキシフルラン麻酔下失血死させ、全血を遠心分離して血漿を得た。肝臓は動物から採取後直ちにメタノールを加えホモジナイズした（肝重量グラム当たりメタノール 3 mL）。薬剤未投与ラット（n = 2）からコントロール用血漿及び肝臓を採取した。

ロミタピド塩酸塩の 14.6 mg/kg（遊離塩基換算）単回経口投与後 0.5～8 時間の肝臓中ロミタピド濃度は 6350～13,900 ng/g であった（表 4－8）。これらの濃度はヒト MTP 活性の 50%阻害濃度（IC_{50} = 0.5 nM；0.35 ng/mL）より 18,000～40,000 倍高かった。対応する血漿中濃度は 30.1～66.4 ng/mL の範囲であった。肝臓及び血漿中ロミタピドの最高濃度はいずれも投与後 1 時間に観察され、平均値はそれぞれ 13,900 ng/g 及び 66.4 ng/mL であった。他の時点の肝臓及び血漿中ロミタピド濃度は比較的一定に残存し、平均値はそれぞれ約 7500 ng/g 及び 35 ng/mL であった。投与後 0.5～8 時間の全ての時点で肝臓中ロミタピド濃度は血漿中濃度より約 200 倍高かった。これらの結果は、ロミタピドを単回経口投与したとき肝臓がロミタピドに良好に曝露されたことを示す。

表 4－8　ロミタピド 14.6 mg/kg を単回経口投与したときのラット（n = 2）肝臓及び血漿中ロミタピド濃度の平均値

TIME (H)	AVERAGE CONCENTRATION (NG/G OR NG/ML)		LIVER/PLASMA RATIO	%DOSE IN LIVER[a]
0.5	6,350	34.3	185	1.4
1	13,900	66.4	221	3.0
2	9,210	39.0	227	2.1
4	7,360	38.9	196	1.5
6	7,690	38.3	202	1.7
8	7,520	30.1	234	1.5

[a] % dose in liver = {[concentration in liver (ng/g) × liver weight (g)] /[dose (µg) × 1000 ng/µg]} X 100

（引用元：報告書番号[redacted]-910056291、Table 4）

ロミタピド溶液 14.6 mg/kg を単回経口投与後 0.5～8 時間において、肝ホモジネート中ロミタピド濃度は血漿中濃度より約 200 倍高かった。

5. 代謝

5.1 ラット、イヌ及びサルに ^{14}C-BMS-201038 を経口投与したときの血漿及び尿中 ^{14}C-[redacted]-201038 及び代謝物の分析（参考資料：報告書番号[redacted]-910064100, 4.2.2.4-2; [redacted]-910064102, 4.2.2.4-6; [redacted]-910064101, 4.2.2.4-7）

5.1.1 方法、結果及び考察

ラット、イヌ及びサルの血漿試料は ^{14}C - ロミタピドを経口投与後の計画した時間に採取し、プール試料の総放射能を直接測定した。ラット、イヌ及びサルの尿試料は、経口投与後それぞれ 0～24 時間、6～12 時間及び 12～24 時間の間隔で採取した。血漿試料、未処理尿試料及びグルスラーゼ処理尿試料中のアセトニトリル可溶性放射能は、逆相系 HPLC 分析で検討した。

ラット血漿試料において、投与後 1、6 及び 24 時間のアセトニトリル可溶性分画の総放射能は、直接測定した総放射能のそれぞれ 77%、66%及び 64%であった。主要放射能は、M2 及び M3 の溶出時間と一致するピークに出現した。少量の放射能は、M18、M1 及び未変化体の溶出時間と一致するピークに出現した。イヌ血漿試料において、投与後 1、8 及び 24 時間のアセトニトリル可溶性分画の総放射能は、直接測定した総放射能のそれぞれ 93%、84%及び 75%であった。主要放射能は、未変化体の溶出時間と一致するピークに出現した。少量の放射能は、M1、M3、M18 及び M2 の溶出時間と一致するピークに出現した。サル血漿試料において、投与後 1、8 及び 24 時間のアセトニトリル可溶性分画の総放射能は、直接測定した総放射能のそれぞれ 88%、75%及び 61%であった。主要放射能は、M2 の溶出時間と一致するピークに出現した。更に相当量の放射能が M1、M3、M18 及び未変化体の溶出時間と一致するピークに出現した。

ラット未処理尿試料のクロマトグラム中には M1 の溶出時間に顕著な放射能ピークが観察され、このピークはグルスラーゼ処理尿試料中でも出現した。マイナーな放射能ピークは、処理尿及び未処理尿両試料中で M18 の溶出時間に出現し、M18 とβ-グルクロニダーゼ耐性代謝物が共溶出している可能性があった。処理尿及び未処理尿両試料中で M2、M3 及び未変化体と一致した溶出時間の放射能は極めて僅かであった。イヌ未処理尿試料のクロマトグラム中には M1 の溶出時間に顕著な放射能ピークが観察され、このピークはグルスラーゼ処理尿試料でも出現した。マイナーな放射能ピークは、未処理尿試料中で M18 の溶出時間に出現し、グルスラーゼ処理尿試料では M3 の溶出時間に出現した。顕著な未確認放射能ピークが未処理尿試料の溶出時間 7.0 分に出現し、グルスラーゼ処理尿試料では溶出時間 13.2 分のピークが増加したことから抱合体であると考えられた。サル尿試料のクロマトグラム中には溶出時間 11.6 分に顕著な放射能ピークが観察され、このピークは既知の代謝物と一致しなかった。マイナーな放射能ピークは M18 の溶出時

間に出現し、M1、M2、M3 及び未変化体と一致した溶出時間の放射能はほとんど僅かであった。

^{14}C - ロミタピド経口投与後ラット血漿中主要放射能ピークは M2 及び M3 の溶出時間と一致し、少量の放射能ピークが M18、M1 及び未変化体と一致した。ラット未処理尿及びグルスラーゼ処理尿の顕著な放射能ピークは M1 と一致する溶出時間に出現した。^{14}C - ロミタピド経口投与後イヌ血漿中主要放射能ピークは未変化体の溶出時間と一致した。イヌ尿試料には M1 及び少量の M18 が含まれた。尿中の顕著なピークは抱合体と推定されたが同定できなかった。^{14}C - ロミタピド経口投与後サル血漿中主要放射能ピークは M2 の溶出時間と一致し、その他のピークは M1、M3、M18 及び未変化体の溶出時間と一致した。サル尿中主要放射能ピークは未確認であった。

5.2 ラットに ^{14}C-[redacted]-201038 を経口投与したときの胆汁及び肝臓中 ^{14}C-[redacted]-201038 及び代謝物の分析（参考資料：報告書番号[redacted]-910064099, 4.2.2.4-3）

5.2.1 方法、結果及び考察

ラット胆汁試料は、^{14}C - ロミタピドを 10 mg/kg 経口投与後 12 時間までは 2 時間ごとに、更に 12～24 時間までを採取した。胆汁試料は逆相系 HPLC 分析で検討した。ラット肝臓試料は、^{14}C - ロミタピドを経口投与後 12 時間及び 24 時間に採取した。肝ホモジネート試料中放射能は、酸 - アセトニトリルで沈殿物を除去してから HPLC 分析で検討した。

ラット胆汁では顕著な放射能ピークが M18 の溶出時間と一致するピークに出現し、二峰性を示すことから少なくとも 2 成分が含まれていると考えられた。しかしながら、グルスラーゼ処理の結果から主成分は M18 であると考えられた。未処理胆汁試料中のマイナーな放射能ピークは、M3 の溶出時間と一致するピークに出現した。試料中の M1、M2 及び未変化体と一致した溶出時間の放射能は極めて僅かであった。肝抽出試料のクロマトグラムには、M2 及び未変化体の溶出時間と一致する主要放射能ピークの出現が認められた。マイナーな放射能ピークは M3 の溶出時間に出現した。

^{14}C - ロミタピドを単回経口投与後のラット胆汁及び肝臓中の代謝プロファイルは、HPLC 分析で検討した。胆汁試料は M18 に関係した顕著な放射能ピークを含んでいた。ラット肝臓において、主要放射能は M2 及び未変化体と関係し、マイナーなピークは M3 と関係した。

5.3 ラット、イヌ及びサルに ^{14}C-[redacted]-201038 を経口投与したときの定量的血漿中代謝物プロファイルの検討（参考資料：報告書番号[redacted]-910064103, 4.2.2.4-8）

5.3.1 方法、結果及び考察

^{14}C - ロミタピドを経口投与後、ラット（10 mg/kg）、イヌ（2 mg/kg）及びサル（20 mg/kg）から計画した時間に血漿試料を採取した。プール血漿試料は総放射能を直接測定した。血漿試料中のアセトニトリル可溶性放射能は、逆相系 HPLC 分析で検討した。

血漿試料の定量的代謝物プロファイルは、未変化体、M1、M2 及び M3 を対象として測定した。ラット及びサルと比較してイヌで未変化体が高濃度を示したことは、他の試験と矛盾しなかった。更に相当量の放射能が血漿中アセトニトリル可溶性分画に未確認のままであり、複数の少量成分で構成されていた。

全ての動物種でロミタピドは M1、M2 及び M3 に代謝された。血漿中放射能の多くの割合がアセトニトリル不溶性分画に残存することから、放射能が血漿たん白に共有結合しているか沈殿物に捕獲されていることが示唆された。平均すると血漿中ロミタピド由来放射能の約 30%が未同定のままであった。

5.4 マウス、ラット、イヌ及びヒト凍結肝細胞における ^{14}C-AEGR-733 の代謝試験（報告書番号 AEGR-733PC0009, 4.2.2.4-1）

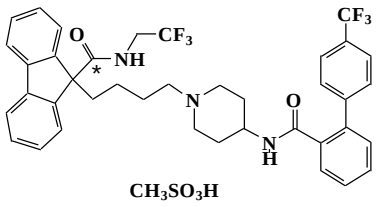
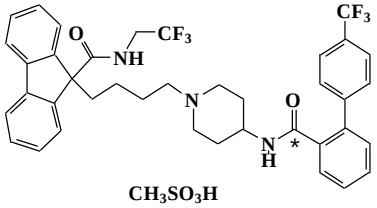
5.4.1 目的

凍結保存ヒト肝細胞中 ^{14}C - ロミタピドの代謝安定性を検討する。マウス、ラット、イヌ及びヒト凍結保存肝細胞中 ^{14}C - ロミタピドの *in vitro* 代謝プロファイルを評価する。また、LC/MS で代謝物強度を確認する。

5.4.2 方法、結果及び考察

本試験では CD-1 マウス（雌雄、n ≥ 3／性）、SD ラット（雌雄、n ≥ 3／性）、ビーグル犬（雌雄、n ≥ 3／性）及びヒト（男性 3 例、女性 3 例）の凍結肝細胞を使用した。放射能標識及び非標識ロミタピドは Aegerion 社が供給した。放射能標識位置は図 5－1 に示す。

図 5－1　放射能標識ロミタピドの構造式及び ^{14}C 標識位置

Compound name:	[Fluorene carboxamine carbonyl-^{14}C]lomitapide	[Biphenyl carboxamine carbonyl-^{14}C]lomitapide
Compound code:	[F-^{14}C]lomitapide	[B-^{14}C]lomitapide
Chemical structure:		

（引用元：報告書番号 AEGR-733PC0009、Section 3.1.1）

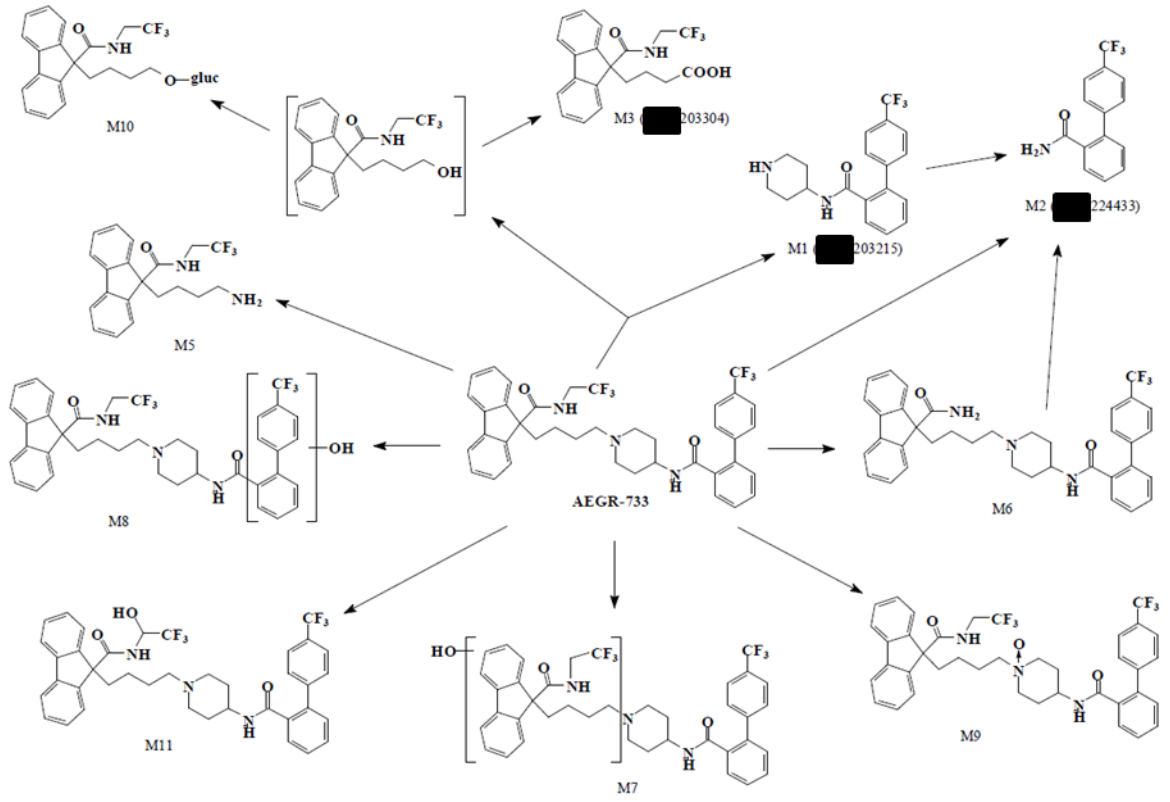
F - ^{14}C - ロミタピド（Fluorene carboxamine carbonyl-^{14}C-lomitapide：比放射能 58 mCi/mmol）及び B - ^{14}C - ロミタピド（Biphenyl carboxamine carbonyl-^{14}C-lomitapide：比放射能 59 mCi/mmol）を 1：1 に混合した試料を 1 及び 10 μM の濃度でマウス、ラット及びイヌ肝細胞と 4 時間インキュベートした。インキュベーションは氷冷メタノールを添加して終了させ、メタノール抽出分画を分析に使用した。代謝物の放射能プロファイルは、HPLC ラジオクロマトグラフィーで分画分取した溶出液の放射能を microplate counter で測定し検討した。代謝物の同定及び特徴付けは放射能測定器を組み合わせた LC/MS で実施した。

F - ^{14}C - ロミタピド又は B - ^{14}C - ロミタピドを 1 及び 10 μM の濃度で、それぞれをヒト肝細胞と 4 時間インキュベートした。*In vitro* 試験条件下で、ロミタピドはヒト肝細胞により 10 μM では中等度に、1 μM では高度に代謝された。7 種類の放射能の強い代謝物 M1、M2、M3、M5、M9、M10 及び M11 が、また 3 種類のマイナーな代謝物 M6、M7 及び M8 が暫定的に同定された。代謝物 M3、M5 及び M10 由来の放射能は F - ^{14}C - ロミタピドのインキュベーション中からのみ確認され、代謝物 M1 及び M2 由来の放射能は B - ^{14}C - ロミタピドのインキュベーション中からのみ確認された。マウス、ラット及びイヌ肝細胞インキュベーション中のロミタピドの代謝物をヒト肝細胞インキュベーション中代謝物と限定的な比較をしたところ、ヒト肝細胞インキュベーション中の全ての代謝物が少なくとも 2 動物種の肝細胞インキュベーション中からも確認された。

マウス、ラット及びイヌ肝細胞におけるロミタピドの代謝は類似していた。ヒト肝細胞を使用した検討では、ロミタピド濃度の増加に伴い代謝率が減少し代謝経路の飽和が示唆された。ヒト及び動物肝細胞によるロミタピドの主要代謝経路は、様々な位置への一

原子酸素添加反応（M7、M8、M9 及び M11）及び N - 脱アルキル化反応（M1、M2、M5 及び M6）、それに続く更なる酸化反応（M3）及びグルクロン酸抱合反応（M10）である。マウス、ラット、イヌ及びヒト肝細胞によるロミタピドの推定代謝経路を図 5－2 に示す。

図 5－2　ロミタピドの推定代謝経路



（引用元：報告書番号 AEGR-733PC0009、Figure 11）

5.5 雄性 SD ラットに ^{14}C-AEGR-733 を単回経口投与したときの AEGR-733（ロミタピド）の代謝試験（報告書番号 AEGR-733PC0016, 4.2.2.4-4）

5.5.1 目的

雄性 SD ラットに ^{14}C - ロミタピドの 10 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中総放射能、ロミタピド及び代謝物の薬物動態パラメータを検討する。雄性 SD ラットに ^{14}C - ロ

ミタピドの 10 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中のロミタピド代謝プロファイルを検討する。また、主要代謝物の同定及び特徴付けを行う。

5.5.2 方法、結果及び考察

雄性 SD ラット（n = 24）に ^{14}C - ロミタピドの 10 mg/kg（50 µCi/kg）を単回経口投与した。また、雄性ラット 1 匹には薬剤投与せずコントロール用試料を採取した。

試料は直接総放射能を測定するか、抽出操作後、液体クロマトグラフィーで分画分取し放射能を測定した。使用した試料は血漿（1、2、6、24、36 及び 48 時間）である。代謝物の特徴付けは、代謝物ピークを測定するため放射能検出装置を接続した LC/MS を使用して実施した。未変化体及び主要代謝物の血漿中濃度データは薬物動態解析に使用した。

ロミタピド及び主要代謝物の継時的血漿中濃度を表 5－1 に示す。

表 5－1　ラットにロミタピド投与後 1、2、6、24、36 及び 48 時間のロミタピド及び代謝物の血漿中濃度

RADIOACTIVITY PEAK/REGION	HPLC R_T (MIN)	CONCENTRATION (AEGR-733- NG EQ./ML)[a]					
		1 HR	2 HR	6 HR	24 HR	36 HR	48 HR
TRA[b]		**547**	**765**	**906**	**542**	**206**	**96.1**
1 (M14)	28.1	47.9	109	201	148	ND	6.60
2 (M1)	29.6-30.1	28.4	28.6	13.0	4.34	ND	ND
3	38.6-38.9	ND	6.96	8.24	ND	ND	ND
4 (M18)	39.4	6.24	11.2	ND	8.02	ND	ND
5 (M20)	41.9	20.1	55.5	31.7	9.27	ND	ND
6	48.1-48.4	ND	ND	5.89	ND	7.09	3.31
7	51.1-51.6	7.60	11.2	ND	13.0	7.79	3.63
8 (M2)	55.4	56.9	118	224	190	146	68.0
9 (M3)	69.6-69.9	70.6	65.9	32.9	17.2	ND	ND
10 (M28)	80.5-80.9	8.31	29.5	63.4	33.3	ND	ND
11 (M11+M24)	82.9	107	163	176	49.3	9.21	4.30
12 (AEGR-733)	84.6	130	97.2	64.5	12.3	3.54	1.65

ND: Non-detectable
[a] Concentrations (AEGR-733 ng Eq./mL) = Relative Percent Distribution (Table1) x Concentration of TRA
[b] Concentration of total radioactivity in plasma samples from rats (Table C-1)
Note that the plasma samples were taken in volumes rather than in weights, therefore, the concentration is expressed as ng Eq./mL instead of ng Eq./g.

（引用元：報告書番号 AEGR-733PC0016、Table 2）

バリデートした WinNonlin ソフトウエア（Pharsight 社、V.4.1）を使用し、血漿中 ^{14}C - ロミタピド由来総放射能 - 時間データの薬物動態解析を実施した。

血漿中薬物動態解析結果は表 5－2 に要約する。

表 5－2　雄性 SD ラットに ^{14}C - ロミタピドを単回経口投与（10 mg/kg）したときの血漿中総放射能、ロミタピド及び代謝物の薬物動態パラメータ

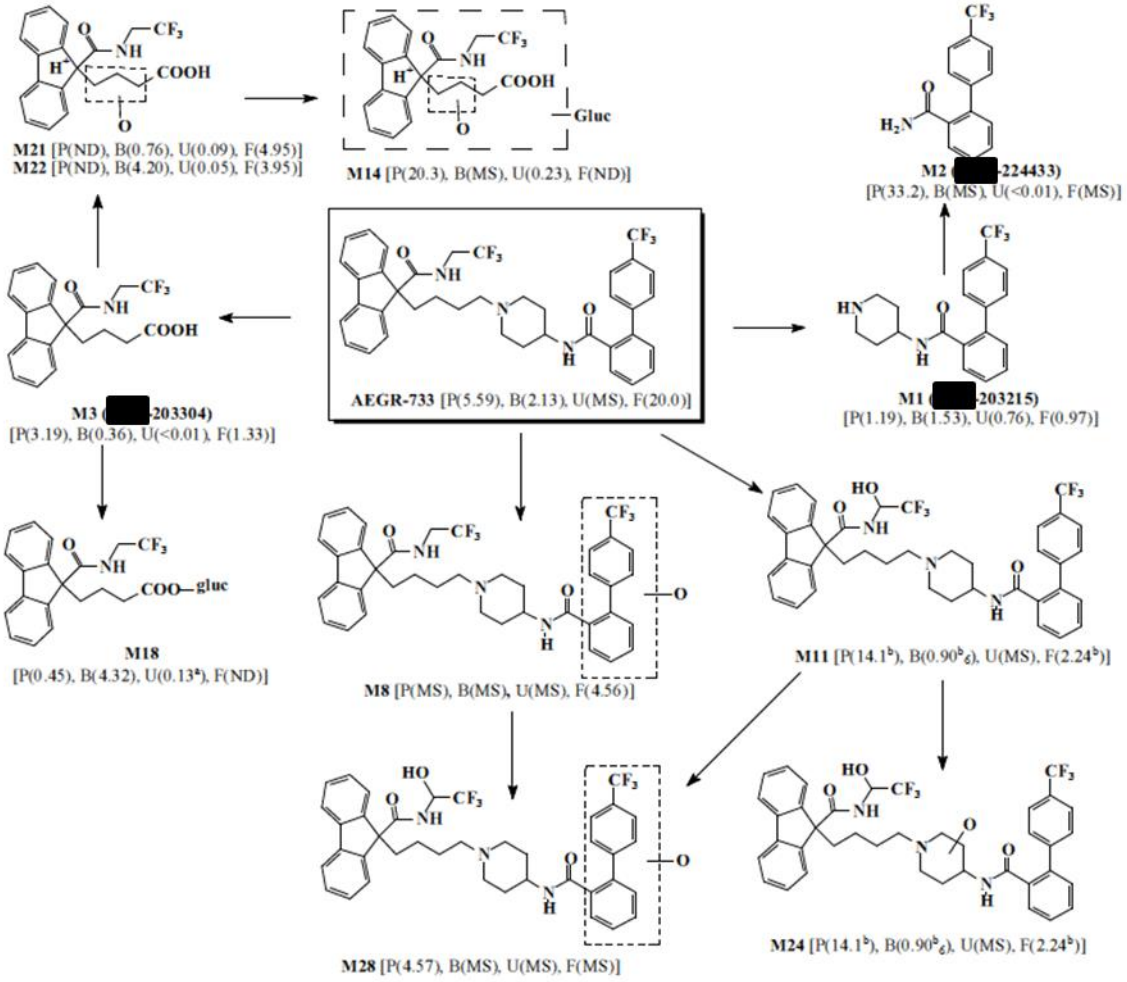
SAMPLE	AUC_{0-T} (H*NG EQ/ML)	C_{MAX} (NG EQ/ML)	T_{MAX} (H)	$t_{1/2}$ (H)
TRA[a]	23600	906	6.0	9.62
Lomitapide	1320	130	1.0	8.28
M1	282	28.6	2.0	8.87[b]
M2	7830	224	6.0	16.2
M3	752	70.6	1.0	13.0
M11 + M24	3330	176	6.0	6.82
M14	4790	201	6.0	8.26[b]
M20	591	55.5	2.0	8.96[b]

[a] Mean value (n=3). The TRA in plasma, and concentration of lomitapide and its metabolites in 1-, 2-, 6-, 24-, 36-, and 48-hour plasma samples were used for the calculation of the above PK parameters.
[b] C_{max} value included for $t_{1/2}$ determination.

（引用元：報告書番号 AEGR-733PC0016、Appendix C、Table C-2）

放射能濃度測定の結果から、ロミタピドは主要なラット血漿中薬物由来循環成分であった。9 種類の代謝物 M1、M2、M3、M11、M14、M18、M20、M24 及び M28 がラット血漿中から検出された。ラットにおけるロミタピドの推定代謝経路を図 5－3 に示す。

図 5－3　ラットにおけるロミタピドの推定主代謝経路



Gluc: glucuronic acid; ND: not detectable by MS and radioprofiling; MS: detectable by LC/MS/MS only.
Note: Only those metabolites accounting for >3% of the $AUC_{0\text{-}48h}$ and/or >3% of dose are presented, except for M1.
Values in parentheses are the percent of AUC of the total plasma radioactivity for rat plasma (P) and percent of the dose for bile (B), urine (U), and faeces (F).
[a] M18 co-eluted with M10 in rat urine. The value was combined with M10.
[b] M11 co-eluted with M24 in rat plasma, bile, and faeces. The value was combined with M24.

（引用元：報告書番号 AEGR-733PC0016、Figure 9）

ラット生体試料中のロミタピド及び 20 以上の代謝物を LC/MS で確認した。ラットにおけるロミタピドの主要代謝経路は酸化反応（M8、M11、M23、M24、M25 及び M28）、酸化的 N‐脱アルキル化反応（M1、M2、M3 及び M5）、引き続き生じる酸化反応（M12、M13、M20、M21、M22、M26 及び M27）、グルクロン酸抱合反応（M10、M14、M15、M17 及び M18）及びピペリジン環開裂反応（M16 及び M19）であった。

5.6 雄性ビーグル犬に ^{14}C-AEGR-733 を単回経口投与したときの AEGR-733（ロミタピド）の代謝試験（報告書番号 AEGR-733PC0013, 4.2.2.4-5）

5.6.1 目的

雄性ビーグル犬に ^{14}C - ロミタピド の 2 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中総放射能、ロミタピド及び代謝物の薬物動態パラメータを検討する。雄性ビーグル犬に ^{14}C - ロミタピドの 2 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中ロミタピド代謝物プロファイルを検討する。

5.6.2 方法、結果及び考察

雄性ビーグル犬（n = 3）に ^{14}C - ロミタピドの 2 mg/kg（50 µCi/kg）を単回経口投与し、全血を投与後 24 時間まで継時採取した。

試料は直接総放射能を測定するか、抽出操作後、液体クロマトグラフィーで分画分取し放射能を測定した。使用した試料は、血漿（1、2、4、6、8、12 及び 24 時間）である。代謝物の特徴付けは、代謝物ピークを測定するため放射能検出装置を接続した LC/MS を使用して実施した。未変化体及び主要代謝物の血漿中濃度データを薬物動態解析に使用した。

バリデートした WinNonlin ソフトウエア（Pharsight 社, V.4.1）を使用し、血漿中 ^{14}C - ロミタピド由来総放射能 - 時間データの薬物動態解析を実施した。血漿中薬物動態解析結果は表 5－3 に要約する。

表 5－3　雄性ビーグル犬（n = 3）に ^{14}C - ロミタピド（2 mg/kg）を単回経口投与したときの血漿中総放射能、ロミタピド及び代謝物の薬物動態パラメータ

RADIOACTIVITY REGION	C_{MAX} (NG EQ./ML)	T_{MAX} (H)	$T_{1/2}$ (H)	AUC_{0-T} (H*NG EQ./ML)
TRA[a]	402	2.0	17.3	6210
M13	29.6	1.0	9.19	400
M26	6.95	2.0	10.7	125
M1[b]	54.8	8.0	30.2	978
M5[b]	57.4	8.0	19.2	993
M18	21.5	1.0	27.2	236
M10[b]	4.56	8.0	19.5	72.0
M2	38.3	2.0	10.8	418
M3	29.0	1.0	17.5	287
M25	8.60	2.0	14.9	114
M11 + M24	9.25	2.0	ND	167
lomitapide	144	2.0	14.4	1880

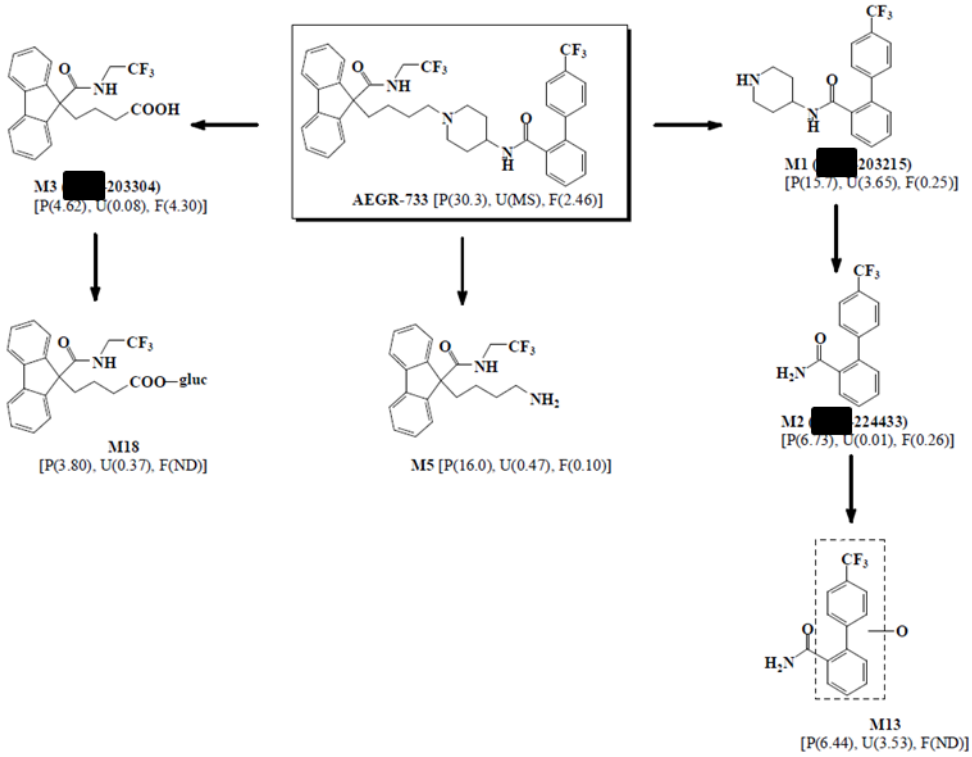
ND: not determined. Terminal elimination phase not defined.
[a] TRA in plasma and concentration of lomitapide and its metabolites in 1-,2-,8-,12-, and 24-hour plasma samples were used for the calculation of the above PK parameters.
[b] C_{max} value included for $t_{1/2}$ determination.

（引用元：報告書番号 AEGR-733PC0013、Table 5）

血漿中総放射能の C_{max} の平均値は投与後 2 時間に 402 ng eq/mL であり、半減期の平均値は 17.3 時間であった。ロミタピドは投与後 2 時間に平均値で 144 ng/mL の C_{max} を示し、半減期の平均値は 14.4 時間であった。放射能濃度測定結果から、ロミタピドはイヌ血漿中の主要な薬物由来循環成分であった。イヌ血漿中には 11 種類の代謝物（M1、M2、M3、M5、M10、M11、M13、M18、M24、M25 及び M26）が検出された。さらに、LC/MS により代謝物 M8、M23 及び M28 が検出された。

イヌにおけるロミタピドの推定代謝経路を図 5－4 に示す。

図 5－4　イヌにおけるロミタピドの推定主代謝経路



gluc: glucuronic acid; MS: detectable by LC/MS only; ND: not detected by radioprofiling and MS method.
Values in parenthesis are the percent of AUC of the total plasma radioactivity for dog plasma (P) and percent of dose for urine (U) and faeces (F).
Note: Only those metabolites accounting for >3% of $AUC_{0\text{-}24}$ hour and/or >3% of dose are presented.

（引用元：報告書番号 AEGR-733PC0013、Figure 7）

イヌ生体試料中のロミタピド及び 19 種類の代謝物を LC/MS で確認した。イヌにおけるロミタピドの主要代謝経路は酸化反応（M8、M11、M23、M24、M25 及び M28）、酸化的 N‐脱アルキル化反応（M1、M2、M3 及び M5）、引き続き生じる酸化反応（M13、M22、M26 及び M27）、グルクロン酸抱合反応（M10、M15、M17 及び M18）及びピペリジン環開裂反応（M19）であった。

6. 排泄

6.1 胆管カニューレ処置ラットに[redacted]-201038 を単回静脈内及び経口投与したときの未変化体の胆汁及び尿中排泄（参考資料：報告書番号[redacted]-910056489, 4.2.2.5-1）

6.1.1 方法、結果及び考察

胆汁及び尿試料は、BDC ラットにロミタピド塩酸塩を単回静脈内及び経口投与後 24 時間まで採取した。胆汁及び尿試料中の未変化体濃度は LC/MS/MS を使用して測定した。

静脈内及び経口投与後 24 時間までの胆汁試料中のロミタピド未変化体の回収率の平均値は、それぞれ 0.72%及び 0.79%であった。静脈内及び経口投与後 24 時間までのロミタピド未変化体の尿試料中回収率は、それぞれ 0.07%及び 0.06%であった。

単回静脈内及び経口投与後 24 時間までのラット胆汁及び尿中ロミタピド未変化体の排泄は、極めて僅かであった。

6.2 胆管カニューレ処置ラットに ^{3}H-[redacted]-201038 を単回経口投与したときの吸収及び分布（報告書番号[redacted]-910056235, 4.2.2.2-1）

6.2.1 目的

BDC ラットに ^{3}H - ロミタピド塩酸塩を単回経口投与したときの放射能の分布を評価する。

6.2.2 方法、結果及び考察

BDC ラット（n = 3）に ^{3}H - ロミタピド塩酸塩の 13.9 mg/kg（遊離塩基換算）を単回経口投与した。胆汁試料は投与後 12 時間まで 1 時間ごと及び 12 時間から 24 時間までを採取した。尿試料は投与後 0～12 時間及び 12～24 時間までを採取した。糞試料は投与後 24 時間まで採取した。

経口投与した放射能は主に胆汁中に排泄された。胆汁中 ^{3}H - ロミタピド由来放射能の排泄は緩やかで、投与後 12 時間までに投与した放射能の平均 55.5%が排泄された。投与後 3～11 時間に放射能はほぼ一定の割合で、1 時間当たり投与量の約 5%が胆汁中に排泄された。^{3}H - ロミタピドを投与後 24 時間の観察が終了した 2 匹の BDC ラットの胆汁、尿及び糞中の回収率の平均値は、それぞれ投与量の 64.9%、3.0%及び 12.9%であった。消化管及びカーカス（選択組織を含む）中放射能は、それぞれ投与量の 4.7%及び 13.4%であった（表 3－1）。胆汁及び尿中放射能はほとんどが極性代謝物に由来していた。未変化体は胆汁及び尿中放射能の 3%未満であった。

BDC ラットにロミタピドを経口投与したとき、吸収された放射能は主に胆汁中に排泄された（約 65%）。投与量の僅かな割合が尿中に排泄された（約 3%）。胆汁及び尿中放射能はほとんどが極性代謝物に由来していた。

6.3 雄性 SD ラットに ^{14}C-AEGR-733 を単回経口投与したときの AEGR-733（ロミタピド）の代謝試験（報告書番号 AEGR-733PC0016, 4.2.2.4-4）

6.3.1 目的

雄性 SD ラットに ^{14}C - ロミタピドの 10 mg/kg を単回経口投与したときの胆汁、尿及び糞中のロミタピド代謝プロファイルを検討する。また、各試料中主要代謝物の同定及び特徴付けを行う。

6.3.2 方法、結果及び考察

雄性 BDC ラット（n = 3）及び未処置の雄性 SD ラット（n = 24）に ^{14}C - ロミタピドの 10 mg/kg を単回経口投与し、尿、糞及び胆汁は投与後 48 時間まで採取した。

尿中排泄はマイナーな消失経路（投与量の約 3.15%）で、ラット尿中から未変化体が LC/MS によって検出されたが痕跡程度であった。糞中からは投与量の約 88%が投与後 0～48 時間に回収され、糞中排泄が主たる消失経路であることが示された。BDC ラットにおいて、胆汁及び糞中からの回収率はそれぞれ投与量の 36.7%及び 49.9%であった。糞中には投与量の 20%の未変化体が認められた。代謝物 M21、M22 及び M8 は糞中の顕著な代謝物であり、投与量の 3.95～4.95%であった。代謝物 M18 及び M22 は胆汁中主要代謝物であり、それぞれ投与量の 4.3%及び 4.2%であった。

6.4 雄性ビーグル犬に ^{14}C-AEGR-733 を単回経口投与したときの AEGR-733（ロミタピド）の代謝試験（報告書番号 AEGR-733PC0013, 4.2.2.4-5）

6.4.1 目的

雄性ビーグル犬に ^{14}C - ロミタピドの 2 mg/kg を単回経口投与したときの尿及び糞中ロミタピド代謝物プロファイルを検討する。また、各試料中主要代謝物の同定及び特徴付けを行う。

6.4.2 方法、結果及び考察

雄性ビーグル犬（n = 3）に ^{14}C - ロミタピドの 2 mg/kg を単回経口投与し、尿及び糞を投与後 24 時間まで採取した。

投与後 24 時間までに尿中に投与量の約 10.5%の放射能が排泄され、尿中排泄がマイナーな消失経路であることが示された。イヌ尿中において未変化体は LC/MS によってのみ検出可能で、痕跡程度であった。投与後 0～24 時間の尿試料中、代謝物 M1 及び M13 は尿中主要代謝物でそれぞれ投与量の 3.65%及び 3.53%であった。糞中排泄は主要な消失経路であり、投与後 0～24 時間に投与量の 20.5%が排泄された。糞中未変化体は投与量の 2.46%であり、M3 及び M11 + 24（共溶出）はそれぞれ投与量の 4.30%及び 1.23%であった。

7. 薬物動態学的薬物相互作用

薬物動態学的薬物相互作用試験は、使用される可能性がある併用薬をヒトにロミタピドと併用投与して実施した。これらの評価結果は、モジュール 2.7.2 セクション 2.6 に示した。ヒトにおいてそのようなデータを得ることがより適切であると考えた。したがって、薬物動態学的薬物相互作用の非臨床評価のために実験動物を追加使用する必要はないと判断した。これは、非臨床開発における動物の使用に関する、実験動物の 3R の原則（使用動物数の削減、苦痛の軽減、代替法の利用）に適合している（ICH M3 [R2], June 2009）。

8. その他の薬物動態試験

8.1 雄性 SD ラットに[redacted]-201038 を反復経口投与したときの薬理学的効果と血漿及び肝臓中[redacted]-201038 濃度の関係評価（報告書番号[redacted]-910061832, 4.2.2.7-1）

8.1.1 目的

薬理学的効果と標準食摂餌ラットの血漿及び肝臓中ロミタピド濃度の関係を評価する。

8.1.2 方法

雄性 SD ラット（n = 4）に 25% PEG-400 水溶液で調製したロミタピドの 0.625、1.25、2.5、5、10 及び 20 mg/kg を 4 日間経口投与した。血漿試料は各投与前及び投与後 1 時間に採取した。別群の雄性ラット（n = 4）に 2.5 mg/kg を 4 日間経口投与し、4 日目投与後 0.5、2、4、8 及び 24 時間又は 1、3、6、12 及び 48 時間に採血した。肝臓は最終採血時刻に全てのラットから採取した。LC/MS/MS を使用して薬物投与ラットから得た全ての血漿及び肝臓試料中ロミタピド及び代謝物 M1 及び M3 濃度を測定した。また、薬物投与群及びコントロール群ラットから得た全ての血漿試料の総コレステロール、トリグリセリド、クレアチニンキナーゼ、アラニントランスアミナーゼ（ALT）及びアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）濃度を測定した。4 日間投与（2.5 mg/kg）の最終投与後に得られた血漿中ロミタピド濃度 - 時間データ並びにコレステロール及びトリグリセリド濃度の PK/PD 解析には WinNonlin（Version 1.1）を使用し、非線形回帰プログラムで実施した。代謝物には薬理学的活性がないため、M1 及び M3 の PK/PD 解析は実施しなかった。

観察されたヒステリシス及び薬物のメカニズムに基づき、ロミタピドの PD 効果を特徴付けるように間接反応モデルを選択した。PK 解析から得られた最適な PK パラメータ推定値を使用した包括的な PK/PD モデルに PD データ平均値は適合した。PK 及び PD データの非線形回帰分析の適合度は、残差 - バイアスの生じない最も簡単な（最もわかりやすい）モデルの選択によって判断した。赤池情報量基準、残差平方和及び予測値 - 実測値プロットのような他の基準も適合度検定に使用した。

ロミタピドは肝小胞体 MTP 阻害により薬効を発現することから、その定量的記述をコレステロール及びトリグリセリド形成のレベルで企図した。それに応じて、測定した総コレステロール及びトリグリセリドの血漿中濃度は間接反応と考えられた。以下に示す mechanism-based 間接反応モデルを薬物の PD の特徴付けに使用した。

$$\frac{dR}{d_t} = k_{in}\left(1 - \frac{C_P}{IC_{50} + C_P}\right) - k_{out} * R$$

ここで、K_{in}は生成反応の 0 次速度定数、R 及びk_{out}は消失反応の一次速度定数、C_Pは血漿中薬物濃度の時間関数、IC_{50}は効果発現部位における最大阻害作用の 50%阻害を示す薬物濃度とする。K_{in}及びK_{out}が生成及び消失反応を完全に説明すると仮定した。このモデルでは、R は設計した制御過程の阻害を活性機構が引き起こす薬物活性の個々の部位を効果発現部位が表している期間に測定した反応変数を表している。安定したベースラインを仮定したので、反応変数は事前に設定したベースライン値R_0から開始し、薬物投与後時間に伴い変化し、やがてR_0に戻る。したがって、

$K_{in} = K_{out} \times R_0$

R_0が既知であるので定常状態のベースライン条件の仮定はデータの当て嵌めを容易にし、R_0及びK_{out}推定値からK_{in}を算出することができる。コレステロール及びトリグリセリドのR_0は、コントロール群ラットのコレステロール及びトリグリセリド濃度を平均して算出した。

上記式も以下の仮定が必要である。

i) 薬効は血漿中薬物濃度に直接関係する。したがって、C_pは薬物の流入速度及び消失速度で記述する典型的 PK モデルを使用し発生させることが可能である。

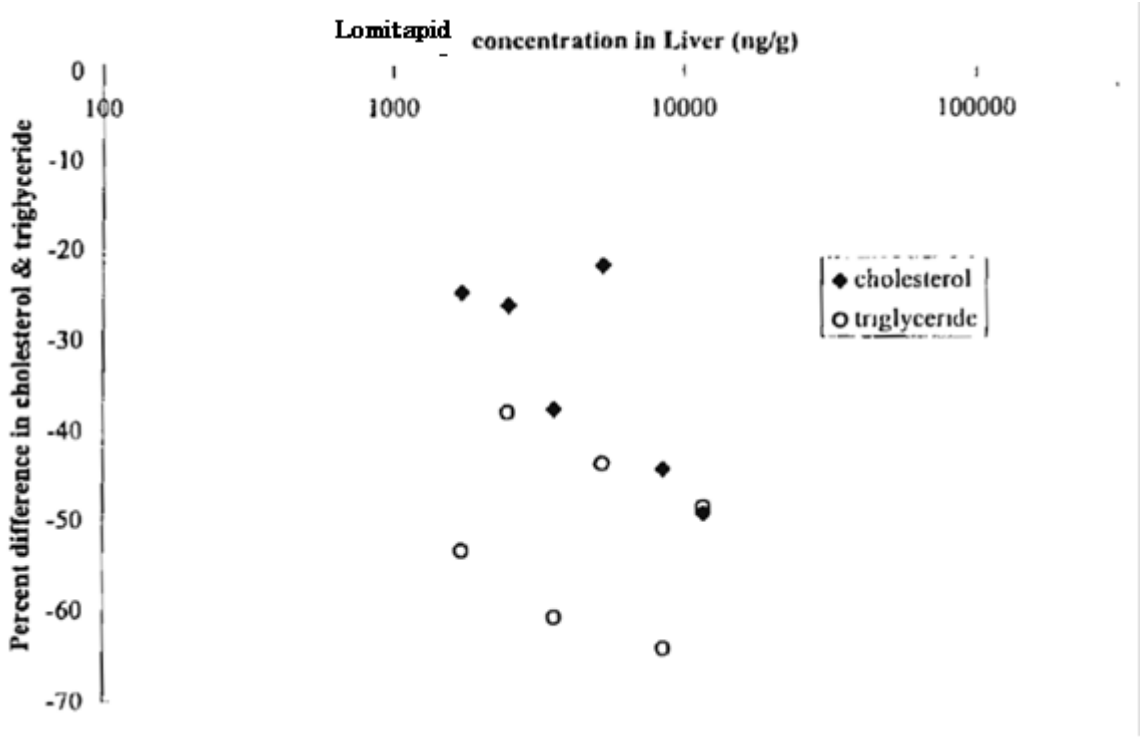
ii) K_{in}過程は完全に遮断される可能性があるため、E_{max}（最大効果）は全く必要としない。

血漿中ロミタピド濃度 - 時間データの非線形回帰分析から得られた PK パラメータは、効果 - 時間データの当て嵌めに使用し、PK/PD 関係を得た。代謝物はいかなる脂質低下活性も有していないので、M3 及び M1 データの PK/PD 解析は実施しなかった。

全ての投与量群で、4 日間に渡りコレステロールレベルが顕著に減少した。最大コレステロール - 低下効果は、20 mg/kg 投与量群で観察された。顕著なトリグリセリド - 低下効果は、5 mg/kg 以上の投与量群で認められた。

肝臓中ロミタピド濃度は投与量に依存して増加し、血漿中濃度の約 105～300 倍であった。コレステロール及びトリグリセリドの減少割合は、肝臓中ロミタピド濃度と直接関係すると考えられた（図 8－1）。しかしながら、ロミタピドの肝臓中濃度に関係するトリグリセリド濃度の減少割合は、データにばらつきがあるため明確にすることができなかった。利用可能な肝臓中濃度 - 時間データが限られているため、定量的 PK/PD 関係は明確にできなかった。ALT、AST 及びクレアチニンキナーゼ濃度は 4 日間の投与期間中顕著な変化を示さなかった。

図 8－1　ラットにロミタピドを経口投与したときの肝臓中ロミタピド濃度とコレステロール及びトリグリセリドの低下率（%）のプロット図

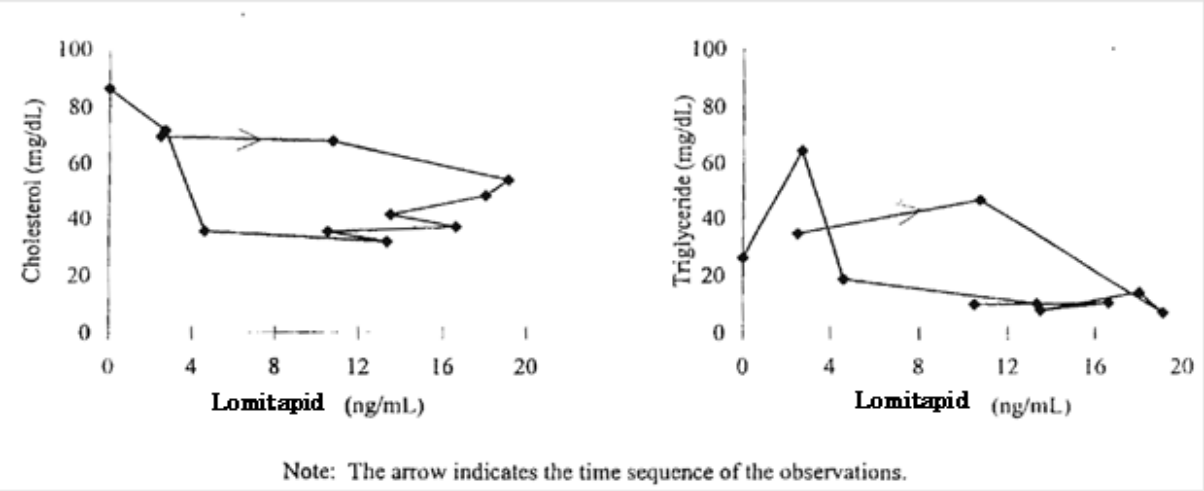


（引用元：報告書番号[redacted]-910061832、Figure 4）

ロミタピドの 2.5 mg/kg を 4 日間反復投与後、血漿中ロミタピド濃度 - 時間プロファイルはラグタイムの無い一次吸収過程及び一次消失過程を含む単純な 1 - コンパートメントモデルに従った。このとき、ロミタピドの C_{max} の平均値は 17.3 ng/mL、T_{max} の平均値は 1.63 時間であった。吸収及び消失速度定数はそれぞれ 1.89 /hr 及び 0.10 /hr であり、消失半減期は 6.93 時間であった。観察された効果対血漿中ロミタピド濃度のヒステリシス曲線は、最大薬理反応の展開の遅延、すなわち、最大反応の発現が C_{max} と一致しないことを示した（図 8－2）。

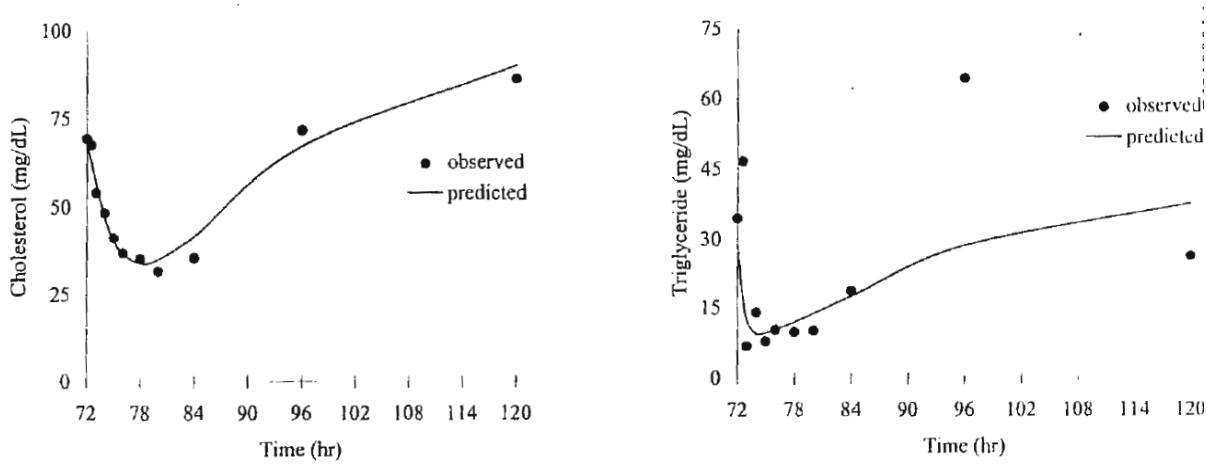
図 8－3 に観察されたロミタピドの 2.5 mg/kg 反復投与の最終投与（4 回目）後 48 時間までのコレステロール及びトリグリセリド濃度平均値、並びにモデル予測した濃度 - 時間曲線を図示した。

図 8－2　ラットにロミタピドの 2.5 mg/kg を 1 日 1 回 4 日間経口投与したときの最終投与後のコレステロール及びトリグリセリドのヒステリシス図



（引用元：報告書番号[redacted]-910061832、Figure 10）

図 8－3　ラットにロミタピドの 2.5 mg/kg を 1 日 1 回 4 日間経口投与したときの最終投与後のモデル予測値及び実測値の効果 - 時間プロット図



（引用元：報告書番号[redacted]-910061832、Figure 11）

モデルで記述したように、血漿中コレステロール及びトリグリセリドは一定割合で産生され（コレステロール：k_{in} = 0.35 mg/mL/hr、トリグリセリド：k_{in} = 1.04 mg/mL/hr）、一次速度定数で消失する（コレステロール：k_{out} = 0.38 /hr、トリグリセリド：k_{out} = 2.70 /hr）と予測された。血漿中コレステロール及びトリグリセリド濃度の低下は、ロミタピドによる MTP 阻害を介して成立した。モデルから、コレステロール減少効果に対する IC_{50} が 6.59 ng/mL（9.5 nM）であり、トリグリセリド減少効果に対する IC_{50} が 5.53 ng/mL（7.97 nM）であると予測された。薬物が体内から消失すると（又は血漿中薬物濃度が IC_{50} を下回る値になると）、トリグリセリド及びコレステロール濃度は徐々にベースライン値に回復した。モデルから予測された IC_{50} 値は既報の *in vitro* の IC_{50} 値より 15～17 倍高かった。これは、*in vitro* 系でのたん白結合の欠落による可能性がある。

ロミタピドの 0.625、1.25、2.5、5、10 及び 20 mg/kg を経口投与したとき、最大コレステロール低下作用は投与後 1 時間に 20 mg/kg 投与群で観察された。コレステロール濃度はロミタピドの 2.5 mg/kg を 4 日間投与したときに顕著な低下が観察された。血漿及び肝臓中ロミタピド及び代謝物濃度は投与量に依存して増加した。肝臓中ロミタピド濃度は、血漿中濃度の約 105～300 倍であった。PK/PD 関係は最大薬理反応の展開の遅延を示した。ロミタピドの PD はメカニズムに基づく間接反応モデルを用いて適切に記述でき、コレステロール低下効果に対する IC_{50} が 6.59 ng/mL 及びトリグリセリド低下効果に対する IC_{50} が 5.53 ng/mL と推算された。

9. 考察及び結論

ロミタピドの薬物動態はラット、イヌ及びサルで類似していた。これら 3 動物種におけるロミタピドの薬物動態パラメータの平均値を表 9－1 に示す。

表 9－1 ラット、イヌ及びサルにおけるロミタピドの薬物動態パラメータ平均値

SPECIES	DOSE (MG/G)	ROUTE	C_{MAX} (NG/ML)	T_{MAX} (H)	$t_{1/2}$ (H)	AUC_{INF} (NG × H/ML)	CL_{TOTAL} (ML/MIN/KG)	V_{SS} (L/KG)	F[a] (%)
Rat	2.8	IV	[b]	[b]	7.5	1210	38.7	14.4	100
	13.9	PO	174	8	10.7	1300	[b]	[b]	21
Monkey	2.6	IV	[b]	[b]	12.3	990	44.7	32.7	100
	16.5	PO	30	8	[b]	497	[b]	[b]	7.9
Dog	10	IV	[b]	[b]	9.1	2931	4.66	3.2	100
	100	PO (solution)	663	4	13.6	13451	[b]	[b]	47
	97	PO (capsule)	559	24	11.0	16615	[b]	[b]	54

Note: Hydrochloride salt was used for dosing rats and monkeys and mesylate salt was used for dosing dogs
[a]: Absolute bioavailability
[b]: Not determined

（引用元：報告書番号[redacted]-910056240、Table 3; [redacted]-910056239、Table 3; [redacted]-910056234、Table 5）

ラット、サル及びイヌにおいて、ロミタピドの消失半減期は比較的長かった。ラット及びサルにおけるロミタピドの見かけの分布容積は非常に大きく、イヌでは中等度であった。このことは、ロミタピドが 99.5%を超える高い血漿たん白結合を示すにもかかわらず、血漿たん白質からの解離及び組織への移行が容易であることを証明している。また、ラット及びサルのクリアランスは、消失臓器である肝臓の血漿流量とおおむね等しかった。したがって、肝臓は見かけ上、非常に効率的に血漿中からロミタピドを取り込むことが可能であると考えられ、血漿中から組織へ容易に移行することが再度示された。ラット及びサルにおけるロミタピドの経口投与時の全身バイオアベイラビリティはイヌと比較して小さかった。これは、初回通過効果が大きいことにより全身バイオアベイラビリティが小さくなったと考えられた。ロミタピド由来の放射能の組織分布は広範囲で、肝臓及び肺が最も高濃度を示し、精巣及び脳は低濃度であった。

BDC ラットにおいて、経口投与した放射能の約 80%が胆汁、尿及び組織中から回収された。肝細胞を使用した *in vitro* 試験データと合わせると、ロミタピドの絶対的バイオアベイラビリティが小さい（ラット：約 20%、イヌ：約 50%）原因は、吸収が低いと考えるより、高い初回通過効果に起因することが示唆された。ロミタピドの未変化体は、ラットの胆汁及び尿試料から回収されなかった。マウス、ラット、イヌ及びヒト凍結保存肝細胞によるロミタピドの代謝プロファイルは、ラット及びイヌの *in vivo* 試験結果と類似した代謝物を産生した。ヒトの *in vivo* 代謝プロフィルと比べると、特有の代謝物は無く M3 が唯一の主要代謝物であり、血漿中総放射能の 10%超を占めた。

間接的 PK/PD 関係は、ラットにおいて肝臓中ロミタピド濃度並びにコレステロール及びトリグリセリドレベルの低下作用の間で観察された。[redacted]社は、ロミタピドの主要代謝物には MTP 阻害に対する薬理活性が無いため PK/PD 試験では代謝物を解析対象にしていなかった。この代謝物の薬理活性の欠落については Aegerion 社によって確認された（M2.6.2.2.4）。観察された薬理効果のヒステリシス曲線は、最大薬理反応の展開遅延、すなわち、最大反応の発現がロミタピドの C_{max} と一致しないことを示した。PK/PD モデルから、コレステロール減少効果に対する IC_{50} が 6.59 ng/mL（9.5 nM）、トリグリセリド減少効果に対する IC_{50} が 5.53 ng/mL（7.97 nM）であると推算された。

全試験データの分析により、ロミタピドは経口投与したときの吸収は良好であり、顕著な初回通過効果を受け、血漿たん白結合率が高いにも関わらず広い分布容積を持つことが示された。ロミタピド由来放射能の組織分布は広範囲で、肝臓及び肺が最高濃度部位であった。精巣及び脳の濃度が低かったことは、ロミタピド由来放射能が血液 - 脳関門及び血液 - 精巣関門を容易に通過できないことを示唆した。ロミタピドの *in vitro* 及び *in vivo* における代謝は毒性試験で使用した動物種(ラット及びイヌ)間で類似しており、ヒトの *in vitro* 及び *in vivo* 試験で観察された代謝プロファイルとも類似していた。未変化体は胆汁及び尿中にほとんど排泄されなかった。

10. 図表

図表は本文中に記載した。