目次

表目次 2
図目次 3
略号一覧 4
ロミタピド及び主要代謝物の化学構造式 5
1. 薬物動態試験：一覧表 6
2. 分析方法及びバリデーション試験 9
3. 薬物動態試験：吸収（単回投与） 10
4. 薬物動態試験：吸収（反復投与） 13
5. 薬物動態試験：組織分布 14
6. 薬物動態試験：血漿たん白結合 18
7. 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 19
8. 薬物動態試験：その他の分布試験 20
9. 薬物動態試験：代謝（*IN VIVO*） 21
10. 薬物動態試験：代謝（*IN VITRO*） 27
11. 薬物動態試験：推定代謝経路 28
12. 薬物動態試験：薬物代謝酵素誘導／阻害 29
13. 薬物動態試験：排泄 30
14. 薬物動態試験：胆汁中排泄 32
15. 薬物動態試験：薬物相互作用 34
16. 薬物動態試験：その他の試験 35

表目次

表 1－1: 薬物動態試験一覧表 7
表 3－1: 薬物動態試験：吸収（単回投与） 10
表 5－1: 薬物動態試験：組織分布 14
表 6－1: 薬物動態試験：血漿たん白結合 18
表 9－1: 薬物動態試験：代謝（*In Vivo*）試験デザイン要約 21
表 9－2: 薬物動態試験：代謝（*In Vivo*）結果要約 22
表 10－1: 薬物動態試験：代謝（*In Vitro*） 27
表 13－1: 薬物動態試験：排泄（尿及び糞） 30
表 14－1: 薬物動態試験：排泄（胆汁） 32
表 16－1: 薬物動態試験：PK/PD 試験 35

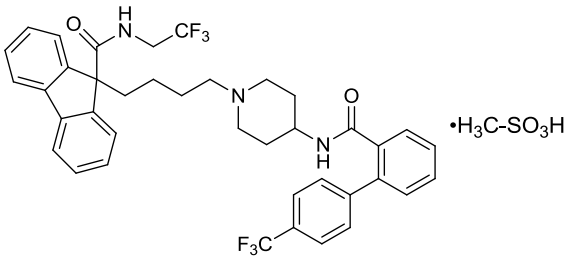
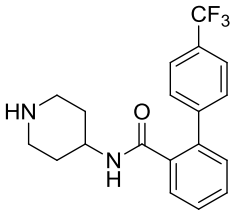
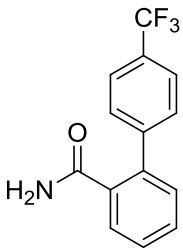
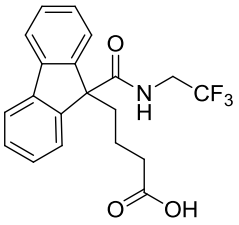
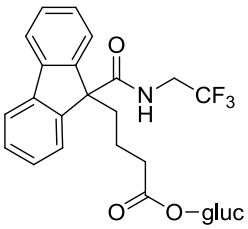
図目次

図 11－1: 薬物動態試験：推定代謝経路（ヒト、マウス、ラット及びイヌ肝細胞）（AEGR-733PC0009） 28

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
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	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]
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
HPLC	High-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
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
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
T_{max}	Observed time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V_{ss}	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積

ロミタピド及び主要代謝物の化学構造式

AEGERION 社の開発コード	[redacted]社の開発コード	構造式
lomitapide; AEGR-733; lomitapide mesylate	[redacted]-201038; [redacted]-201038-04	
M1	[redacted]-203215; M215	
M2	[redacted]-224433; M433	
M3	[redacted]-203304; M304	
M18	[redacted]-203304-AG; M304-AG	

薬物動態試験の概要表

1. 薬物動態試験：一覧表

ロミタピドはこれまで[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 及び AEGR-733 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代謝物、[redacted]-203215 (M215)、[redacted]-224433 (M433)、[redacted]-203304 (M304)及び[redacted]-203304-AG (M18)にそれぞれ Aegerion 社の代謝物番号 M1、M2、M3 及び M18 を使用する。

表 1－1:　　薬物動態試験一覧表

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所
吸収	胆管カニューレ処置雄性 SD ラット	経口	[redacted]	[redacted]-910056235	4.2.2.2-1
	雄性 SD ラット	IV、経口	[redacted]	[redacted]-910056240	4.2.2.2-2
	雄性ビーグル犬	IV、経口	[redacted]	[redacted]-910056234	4.2.2.2-3
	雄性ビーグル犬	経口	[redacted]	AEGR-733PC0020	4.2.2.2-4
	雄性カニクイザル	IV、経口	[redacted]	[redacted]-910056239	4.2.2.2-5
分布	血漿たん白結合（*In vitro* 試験）	*In vitro* 平衡透析法	[redacted]	[redacted]-910060036	4.2.2.3-1
	雄性 Long-Evans ラット	IV、経口	[redacted]	[redacted]-910059453	4.2.2.3-2
	雄性 Long-Evans ラット及び雄性 SD ラット	経口	[redacted]	[redacted]-910059992	4.2.2.3-3
	雄性 SD ラット	経口	[redacted]	[redacted]-910056291	4.2.2.3-4
代謝	マウス、ラット、イヌ及びヒト肝細胞（*In vitro* 試験）	*In vitro* インキュベーション	[redacted] (Aegerion)	AEGR-733PC0009	4.2.2.4-1
	SD ラットの血漿及び尿中代謝物プロファイル	経口	[redacted]	[redacted]-910064100	4.2.2.4-2
	SD ラットの胆汁及び肝臓中代謝物プロファイル	経口	[redacted]	[redacted]-910064099	4.2.2.4-3

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所
代謝（続き）	雄性 SD ラットの血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物プロファイル	経口	[redacted] (Aegerion)	**AEGR-733PC0016**	**4.2.2.4-4**
	雄性ビーグル犬の血漿､尿及び糞中代謝物プロファイル	経口	[redacted] (Aegerion)	**AEGR-733PC0013**	**4.2.2.4-5**
	雄性ビーグル犬の血漿及び尿中代謝物プロファイル	経口	[redacted]	**[redacted]-910064102**	**4.2.2.4-6**
	カニクイザルの血漿及び尿中代謝物プロファイル	経口	[redacted]	**[redacted]-910064101**	**4.2.2.4-7**
	SD ラット、ビーグル犬及びカニクイザルの血漿中代謝物プロファイル	経口	[redacted]	**[redacted]-910064103**	**4.2.2.4-8**
排泄	胆管カニューレ処置ラットの胆汁及び尿中排泄	IV、経口	[redacted]	**[redacted]-910056489**	**4.2.2.5-1**
薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
その他の薬物動態試験	雄性 SD ラット	経口	[redacted]	**[redacted]-910061832**	**4.2.2.7-1**

[redacted]：[redacted]
IV：静脈内
N/A：該当なし
SD：Sprague-Dawley

2. 分析方法及びバリデーション試験

分析方法及びバリデーション試験については、薬物動態試験の概要文（M2.6.4）に記載

3. 薬物動態試験：吸収（単回投与）

表 3－1: 薬物動態試験：吸収（単回投与）

被験物質：ロミタピド

	試験番号				
	[redacted]-910056235	**[redacted]-910056240**	**[redacted]-910056234**	**[redacted]-910056239**	**AEGR-733PC0020**
動物種	SD ラット	SD ラット	ビーグル犬	カニクイザル	ビーグル犬
性別（雄／雌）／動物数	胆管カニューレ処置雄／2 例	雄／1 群 3 例で 2 群	雄／4 例	雄／3 例	雄／4 例
給餌状態	絶食	絶食	絶食	絶食	絶食
投与形態／溶媒	^{3}H-ロミタピド塩酸塩／エタノール：水=1：1（体積比）溶液	ロミタピド塩酸塩／エタノール：水=1：1（体積比）溶液	ロミタピドのメタンスルホン酸塩／5%デキストロース注射液（IV）、25% PEG-400 水溶液（経口）、ゼラチンカプセル剤（経口）	ロミタピド塩酸塩／エタノール：水=1：1（体積比）溶液	ロミタピドのメタンスルホン酸塩（ロット番号：L0302139、A13050-16 及び A1350-17）／ゼラチンカプセル剤
投与方法	経口	IV、経口	IV、経口	IV、経口	経口
投与量（mg/kg/day）	13.9 mg/kg（遊離塩基換算）	2.8 mg/kg（遊離塩基換算）（IV）、13.9 mg/kg、（遊離塩基換算）（経口）	0.8 mg/kg（遊離塩基換算）（IV）、8 mg/kg（遊離塩基換算）（経口）	2.63 mg/kg（遊離塩基換算）（IV）、16.5 mg/kg、（遊離塩基換算）（経口）	20 mg 製剤
試料（例：全血、血漿、血清）	血漿、胆汁、消化管、選択組織、カーカス、尿及び糞	血漿	血漿	血漿	血漿

	試験番号				
	[redacted]-910056235	[redacted]-910056240	[redacted]-910056234	[redacted]-910056239	AEGR-733PC0020
定量対象物質	総放射能	ロミタピド	ロミタピド	ロミタピド	ロミタピド
定量法	HPLC、液体シンチレーションカウンター	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
PK パラメータ					
投与後 24 時間の放射能の回収率（%）	回収率は胆汁中 64.9%、尿中 3.0%、糞中 12.9% 胆汁及び尿中放射能はほぼ例外なく極性代謝物であり、未変化体は 3%未満であった。 ラットでは初回通過代謝が高いと考えられる。	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
C_{max}（ng/mL）	該当なし	174	663（経口液剤）、 559（経口カプセル剤）	30（経口）	L0302139；19.6 A13050-16；49.7 A1350-17；45.7
T_{max}（h）	該当なし	0.83（経口）	4（経口液剤）、 24（経口カプセル剤）	8（経口）	該当なし
$T_{1/2}$（h）	該当なし	7.5（IV）、 10.7（経口）	9.1（IV）、 13.6（経口液剤）、 11（経口カプセル剤）	12.3（IV）	L0302139；30.6 A13050-16；22.5 A1350-17；24.8

	試験番号				
	[redacted]-910056235	[redacted]-910056240	[redacted]-910056234	[redacted]-910056239	AEGR-733PC0020
$AUC_{0-\infty}$（ng.hr/mL）	該当なし	1210（IV）、 1300（経口）、 260（経口、静脈内投与量で補正）	2931（IV）、 13451（経口液剤）、 16615（経口カプセル剤）	990（IV）、 497（経口）、 79（経口、静脈内投与量で補正）	L0302139；356 A13050-16；933 A1350-17；783
経口投与時バイオアベイラビリティ（%）	該当なし	21.4	47（液剤）、 54（カプセル剤）	7.9	該当なし

追記：CLT 及び V_{ss}（静脈内投与）、MRT（静脈内及び経口投与）及び MAT（経口投与）については各試験報告書に記載されている。
IV：静脈内
SD：Sprague-Dawley

4. 薬物動態試験：吸収（反復投与）

反復投与によるロミタピドの薬物動態を評価する試験は実施しなかった。

5. 薬物動態試験：組織分布

表 5－1: 薬物動態試験：組織分布

被験物質：ロミタピド

	試験番号		
	[redacted]-910059453	[redacted]-910059992	[redacted]-910056291
動物種	Long-Evans ラット	Long-Evans（LE）及び SD ラット	SD ラット
性別（雄／雌）／動物数	雄／組織分布試験用 18 例（グループ 1）、マスバランス試験用 5 例（グループ 2）、対照 1 例（グループ 3）	雄／LE ラット 31 例、SD ラット 31 例（組織分布試験用 27 例、オートラジオグラフィー試験用 4 例）	雄／投与群 12 例、対照群 2 例
給餌状態	絶食	絶食	絶食
投与形態／溶媒	^{14}C-ロミタピドのメタンスルホン酸塩／5%デキストロース注射液（IV）、25% PEG-400 水溶液（経口）	^{14}C-ロミタピドのメタンスルホン酸塩／25% PEG-400 水溶液	ロミタピド塩酸塩／エタノール：水=1：1（体積比）溶液
投与方法	IV、経口	経口	経口
投与量（mg/kg）	2.5 mg/kg（IV、単回）、10 mg/kg（経口、単回）	10 mg/kg、単回	14.6 mg/kg（遊離塩基換算）、単回
放射性核種	^{14}C	^{14}C	該当せず
比放射能	^{14}C-ロミタピド-05[a]：19.3 µCi/mg、^{14}C-ロミタピド-06[b]：20.6 µCi/mg	^{14}C-ロミタピド-05[a]：19.3 µCi/mg、^{14}C-ロミタピド-06[b]：20.6 µCi/mg	該当せず
採取時間	投与後 1、3、6、12、24、48 又は 96 時間	投与後 12、24、48、96、144、192、240、288 及び 336 時間	投与後 0.5、1、2、4、6 及び 8 時間

	試験番号		
	[redacted]-910059453	[redacted]-910059992	[redacted]-910056291
組織／器官	**濃度（unit）**		
血漿（μg-eq/mL）	IV = 0.22 μg-eq/mL : 投与後 1 時間（最高血中濃度） 経口= 0.73 μg-eq/mL: 投与後 6 時間（最高血中濃度） *組織中総放射能の最高濃度は静脈内及び経口投与後にそれぞれ 1 時間及び 6 時間でみられた。下記に有意水準を示した組織を示す。放射能濃度はグラム当たりのロミタピドの μg 等量として算出。	投与後 12 時間までの血漿中総放射能濃度は 0.69 であった。 SD ラットの組織中総放射能濃度を評価した。眼球中総放射能濃度については LE ラットを用いて評価した。 血漿及び組織中総放射能の最高濃度は投与後 12 時間まで（最初の採取時間）に見られた。 総放射能濃度は血漿ではミリリットル当たりのロミタピドの μg 等量、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。	30.1～66.4 ng/mL の範囲（最高濃度は投与後 1 時間）
副腎	IV = 21.7 経口= 14.1	6.87	NA
膀胱	IV = 1.4 経口= 1.6	NA	NA
脳	IV = 0.1 経口= 0.4	0.38	NA
大腿骨	NA	NA	NA
精巣	NA	NA	NA
心臓	IV = 4.2 経口= 3.7	2.12	NA

	試験番号		
	[redacted]-910059453	[redacted]-910059992	[redacted]-910056291
腎臓	IV = 9.3 経口= 8.2	4.76	NA
骨格筋	NA	NA	NA
肝臓	IV = 13.3 経口= 18.0	10.53	6350～13,900 ng/g の範囲（最高濃度は投与後 1 時間）
肺	IV = 38.8 経口= 25.3	14.66	NA
腸間膜リンパ節	NA	NA	NA
カーカス	NA	NA	NA
皮膚／被毛	IV = 1.6 経口= 1.8	NA	NA
脾臓	IV = 7.8 経口= 8.9	5.44	NA
胃	IV = 3.2 経口= 3.1	NA	NA
胃内容物	IV = 0.1 経口= 0.9	NA	NA
小腸	IV = 6.1 経口= 18.1	NA	NA
小腸内容物	IV = 0.8 経口= 6.6	NA	NA
大腸	IV = 2.1 経口= 11.8	NA	NA

	試験番号		
	[redacted]-910059453	[redacted]-910059992	[redacted]-910056291
大腸内容物	IV = NA 経口= 20.4	NA	NA
甲状腺	IV = 28.2 経口= 10.2	2.28	NA
胸腺	NA	NA	NA
その他の情報	他の組織では、総放射能濃度が総じて低かったため記載していない。 静脈内及び経口投与後の眼球中総放射能濃度は 1.9 及び 1.9 で、骨髄中総放射能濃度は 5.48 及び 5.53 であった。	眼球中放射能濃度は LE ラットでは 2.26、SD ラットでは 0.47 であり、投与後 1 及び 24 時間の眼球オートラジオグラフィーの評価より、LE 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。	本試験では肝臓及び血漿について限定的に評価した。肝臓及び血漿中ロミタピドの最高濃度は投与後 1 時間に観察され、その時点での肝臓／血漿比は 221 であり、投与量に対する肝臓中濃度は 3%であった。

IV：静脈内、LE：Long-Evans、NA：評価せず、SD：Sprague-Dawley
[a] フルオレンカルボキサミドカルボニル-^{14}C-ロミタピド
[b] ビフェニルカルボキサミドカルボニル-^{14}C-ロミタピド

6. 薬物動態試験：血漿たん白結合

表 6－1: 薬物動態試験：血漿たん白結合

被験物質：ロミタピド

動物種	対象物、試験系及び方法	被験物質濃度	結合%	試験番号
ラット（SD）	*In vitro* 血漿たん白結合を、平衡透析法により評価した。放射能は液体シンチレーションカウンターで測定した。	250、500、1000、2500 及び 5000 ng/mL	99.4-99.6	[redacted]-910060036
イヌ（ビーグル）		250、500、1000、2500 及び 5000 ng/mL	99.6-99.9	
サル（カニクイ）		250、500、1000、2500 及び 5000 ng/mL	99.6-99.7	
ヒト		250、500、1000、2500 及び 5000 ng/mL	99.7-99.8	

追記：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。

7. 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

妊娠又は授乳動物における薬物動態は実施していない。

8. 薬物動態試験：その他の分布試験

その他の分布試験は実施しなかった。

9. 薬物動態試験：代謝（*In Vivo*）

表 9－1: 薬物動態試験：代謝（*In Vivo*）試験デザイン要約

被験物質：ロミタピド

	[redacted]-910064100	[redacted]-910064099	AEGR-733PC0016	AEGR-733PC0013	[redacted]-910064102	[redacted]-910064101	[redacted]-910064103
動物種／性別（雄／雌）／動物数	ラット／性別不明／血漿試料用 3 例、尿試料用 5 例	ラット／性別不明／胆汁試料用 5 例、肝臓試料用 3 例	SD ラット／雄／未処理 24 例、胆管カニューレ処置 3 例、対照 1 例	ビーグル犬／雄／3 例	ビーグル犬／雄／6 例	カニクイザル／雄／6 例	ラット／性別不明／3 例、イヌ／性別不明／6 例、サル／性別不明／6 例
給餌状態	ns	ns	絶食	絶食	ns	ns	ns
投与形態／溶媒	^{14}C-ロミタピド	^{14}C-ロミタピド	^{14}C-ロミタピド、25% PEG-400 水溶液	^{14}C-ロミタピド 25% PEG-400 水溶液	^{14}C-ロミタピド	^{14}C-ロミタピド	^{14}C-ロミタピド
投与方法	経口	経口	経口	経口	経口	経口	経口
投与量（mg/kg）	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg	2 mg/kg	2 mg/kg	20 mg/kg	ラット 10 mg/kg、イヌ 2 mg/kg、サル 20 mg/kg
放射性核種	^{14}C	^{14}C	^{14}C	^{14}C	^{14}C	^{14}C	^{14}C
比放射能	ns	ns	~59 mCi/mmol	59 mCi/mmol	ns	ns	ns

ns：報告なし、SD：Sprague-Dawley

表 9－2:　　薬物動態試験：代謝（*In Vivo*）結果要約

被験物質：ロミタピド

動物種	試料	採取時間又は期間	試料中の投与量に対する%	試料中の化合物%			試験番号
				未変化体	代謝物		
ラット	血漿	1、6 及び 24 時間	77（1 時間）、66（6 時間）及び 64（24 時間）	少量の放射能	主要放射能：M2、M3	少量の放射能：M1、M18	[redacted]-910064100
	尿	0～24 時間	3	少量の放射能	主要放射能：M1	少量の放射能：M18	
	胆汁	NA	NA	NA	NA	NA	
	糞	NA	NA	NA	NA	NA	
	血漿	NA	NA	NA	NA	NA	[redacted]-910064099
	尿	NA	NA	NA	NA	NA	
	胆汁	2 時間ごと（投与後 0～12 時間） 12 時間分取（投与後 12～24 時間）	報告なし	少量の放射能	主要放射能：M18	少量の放射能：NA	
	糞	NA	NA	NA	NA	NA	
	肝臓	12、24 時間	報告なし	主要放射能	主要放射能：M2	少量の放射能：M3	

動物種	試料	採取時間又は期間	試料中の投与量に対する%	試料中の化合物%			試験番号
				未変化体	代謝物		
ラット	血漿	1、2、6、24、36及び48時間	C_{max}=1105 ng-eq/mL T_{max}=4 hr $T_{1/2}$=9.6 hr AUC_{0-24}=143 hr.ng-eq/mL	5.59（AUC_{0-48}に基づいた総放射能量に対する%）	主要放射能： M2=33.2 M14=20.3 M11+24=14.1 M28=4.6	少量の放射能： M1、M3、M18、M20（各約1～4%）	**AEGR-733PC0016**
	尿	0～6、6～24、24～48時間	3.15（0～48時間）	痕跡	主要放射能：なし	少量の放射能：15種類の代謝物（各1%未満）	

動物種	試料	採取時間又は期間	試料中の投与量に対する%	試料中の化合物%		試験番号
				未変化体	代謝物	
ラット（続き）	胆汁（BDC）	0～6、6～24、24～48 時間（BDC）	36.7（投与後 0～48 時間のプール胆汁）	2.13	主要放射能： M18=4.3 M22=4.2	少量の放射能：7 種類の代謝物（各 2%未満）	**AEGR-733PC0016（続き）**
	糞（未処理）	0～24 及び 24～48 時間	88.1（投与後 0～48 時間のプール糞）	20.0	主要放射能： M8=4.56 M21=4.95 M22=3.95	少量の放射能：7 種類の代謝物（各 3%未満）	
ビーグル犬	血漿	1、2、4、6、8、12、24 時間	C_{max}=406 ng-eq/mL T_{max}=2.7 hrs $T_{1/2}$=17.8 h AUC=6290 hr.ng-eq/mL	30.3（0～24 時間）	主要放射能： M1, 54.8 ng-eq/mL M2, 38.3 M3, 29.0 M5, 57.4 M13, 29.6 M18, 21.5	少量の放射能： M10、M11+24、M25、M26（各 3%未満）	**AEGR-733PC0013**
	尿	0～6、6～24 時間	10.5（投与後 0～24 時間のプール尿）	0	主要放射能： M1, 3.65; M13, 3.53	少量の放射能： M2、M3、 M5、M10、M15、 M18、M19（各 0.5%未満）	
	胆汁	NA	NA	NA	NA	NA	
	糞	0～24 時間	20.5	2.46	主要放射能： M3, 4.3; M11+24, 1.2	少量の放射能： M1、M2、 M5、M22、M25、 M26（各 1%未満）	

動物種	試料	採取時間又は期間	試料中の投与量に対する%	試料中の化合物%			試験番号
				未変化体	代謝物		
ビーグル犬（続き）	血漿	1、8、24 時間	93（1 時間）、84（8 時間）、75（24 時間）	主要放射能	主要代謝物なし	少量の放射能：M18、M1、M2 及び M3	[redacted]-910064102
	尿	6～12、12～24 時間	報告なし	~0	主要放射能：M1	少量の放射能：M18	
	胆汁	NA	NA	NA	NA	NA	
	糞	NA	NA	NA	NA	NA	
カニクイザル	血漿	1、8、24 時間	88（1 時間）、75（8 時間）及び 61（24 時間）	少量の放射能	主要放射能：M2	少量の放射能：M1、M3 及び M18	[redacted]-910064101
	尿	6～12、12～24 時間	20（6～24 時間のプール尿）	少量の放射能	主要放射能：1 種類の未知の代謝物	少量の放射能：M18	
	胆汁	NA	NA	NA	NA	NA	
	糞	NA	NA	NA	NA	NA	
ラット、イヌ、サル	血漿	ラット：1、6、24 時間 イヌ及びサル：1、8、24 時間	報告なし	ラット：9（1 時間）、3（6 時間）、1（24 時間） イヌ：34（1 時間）、34（8 時間）、26（24 時間） サル：7（1 時間）、3（8 時間）、3（24 時間）	主要放射能：ラット：M3、M2 及び 1 種類の未知の代謝物、イヌ：M1 及び 1 種類の未知の代謝物、サル：M1、M2 及び 1 種類の未知の代謝物	少量の放射能： ラット：M1 イヌ：M3、M2 サル：M3	[redacted]-910064103

BDC：胆管カニューレ処置、NA：該当なし

10. 薬物動態試験：代謝（*In Vitro*）

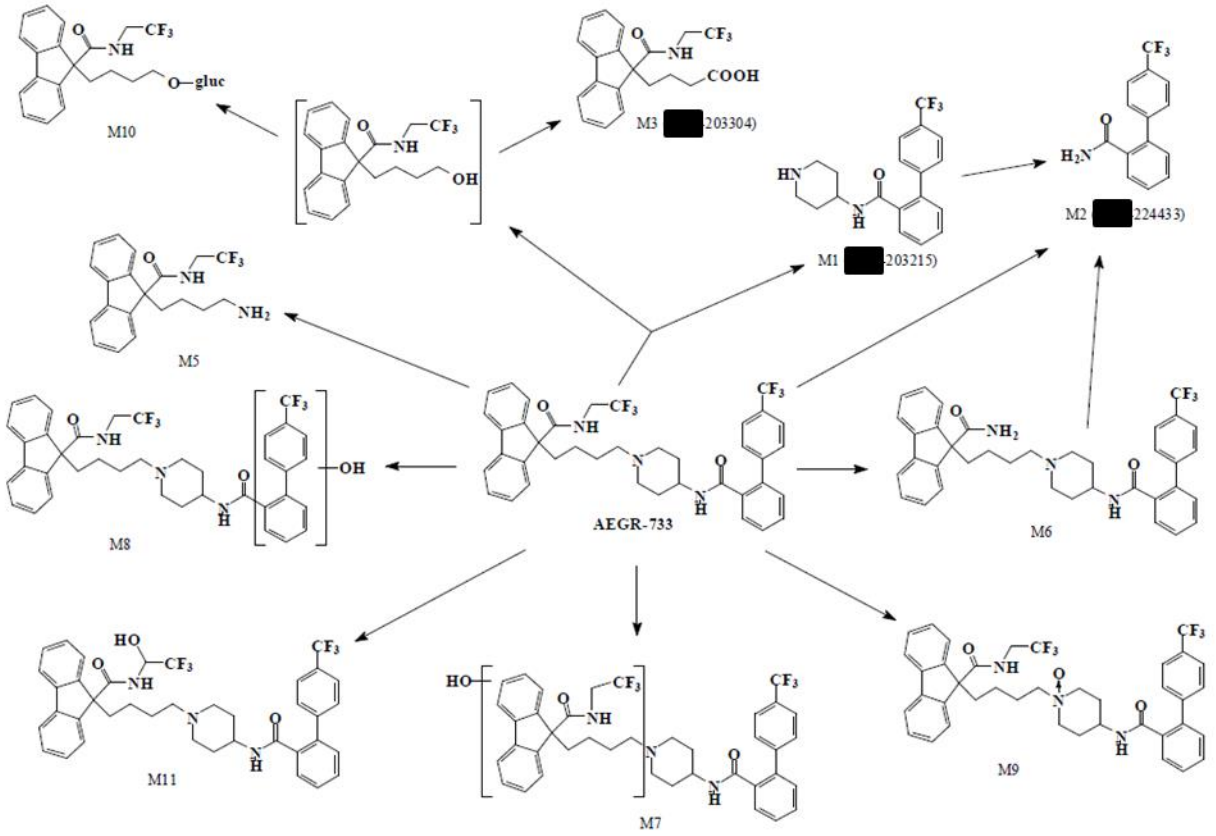
表 10－1:　　薬物動態試験：代謝（*In Vitro*）

被験物質：ロミタピド

	試験番号
	AEGR-733PC0009
試験系	ヒト、マウス、ラット及びイヌ肝細胞中 ^{14}C - ロミタピドの *in vitro* 代謝
時間	37°C、4 時間
被験物質濃度	1 及び 10 µM
定量法	LC/MS 分析
未変化体	ロミタピドはヒト肝細胞により 1 µM では高度に、10 µM では中等度に代謝された。ヒト肝細胞と比べて、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低かった。
主要代謝物	M1、M2、M3、M5、M9、M10、M11
マイナーな代謝物	M6、M7、M8

11. 薬物動態試験：推定代謝経路

図 11－1:　　薬物動態試験：推定代謝経路（ヒト、マウス、ラット及びイヌ肝細胞）（AEGR-733PC0009）



12. 薬物動態試験：薬物代謝酵素誘導／阻害

非臨床の薬物代謝酵素誘導／阻害試験は実施しなかった。ヒト生体試料を使用して実施した試験に関する情報は M2.7.2 を参照。

13. 薬物動態試験：排泄

表 13－1: 薬物動態試験：排泄（尿及び糞）

被験物質：ロミタピド

	試験番号					
	AEGR-733PC0016[a]			AEGR-733PC0013[a]		
動物種	SD ラット			ビーグル犬		
性別（雄／雌）／動物数	雄／ グループ 1：21 例（PK） グループ 2：3 例（排泄） グループ 3：3 例（胆管カニューレ処置）			雄／3 例		
給餌状態	絶食			絶食		
投与形態／溶媒	^{14}C-ロミタピド／25% PEG-400 水溶液			^{14}C-ロミタピド／25% PEG-400 水溶液		
投与方法	経口；単回			経口；単回		
投与量（mg/kg）	10 mg/kg			2 mg/kg		
定量対象物質	未変化体、代謝物			未変化体、代謝物		
定量法	液体シンチレーション、HPLC、LC/MS			液体シンチレーション、HPLC、LC/MS		
排泄経路	尿（投与放射量に対する%）	糞（投与放射量に対する%）	合計（投与放射量に対する%）	尿（投与放射量に対する%）	糞（投与放射量に対する%）	合計（投与放射量に対する%）
時間（hours）						
0～6	0.80	NA	NA	1.31	NA	NA
6～24	1.82	NA	NA	9.20	NA	NA

	試験番号					
	AEGR-733PC0016[a]			AEGR-733PC0013[a]		
0～24	2.62	72.4	75.0	10.5	20.5	31.0
24～48	0.53	15.8	16.3	NA	NA	NA

NA：該当なし
[a] 放射能標識体を用いたヒト試験（[redacted]**145-006**）では、投与後 360 時間を超えた時点で投与放射能量の 33%が尿中に、60%が糞中に排泄された。

14. 薬物動態試験：胆汁中排泄

表 14－1:　　薬物動態試験：排泄（胆汁）

被験物質：ロミタピド

	試験番号					
	[redacted]-910056489			AEGR-733PC0016		
動物種	BDC ラット			SD ラット		
性別（雄／雌）／動物数	雄／3 例／群			雄／ グループ 1：21 例 グループ 2：3 例 グループ 3：3 例（BDC）		
給餌状態	ns			絶食		
投与形態／溶媒	ロミタピド塩酸塩／エタノール：水=1：1（体積比）溶液			^{14}C-ロミタピド／25% PEG-400 水溶液		
投与方法	IV、経口；単回			経口；単回		
投与量（mg/kg）	3.0 mg/kg（IV）、6.5 mg/kg（経口）			10 mg/kg		
定量対象物質	胆汁及び尿中の未変化体ロミタピド			未変化体、代謝物		
定量法	LC/MS/MS			液体シンチレーション、HPLC-MS		
排泄経路	尿	胆汁	合計（胆汁＋尿）	尿／糞	胆汁（BDC ラットのみ）	合計（0～48 時間）
時間（hours）						
0～24	0.07%（IV）、 0.06%（経口）	0.72%（IV）、 0.79%（経口）	0.79%（IV）、 0.84%（経口）	2.6/72.4	30.9	75.0
0～6	NA	NA	NA	0.8/NA	6.8	NA
6～24	NA	NA	NA	1.8/NA	24.1	NA

	試験番号					
	[redacted]-910056489			AEGR-733PC0016		
24～48	NA	NA	NA	0.5/15.8	5.7	16.3

BDC：胆管カニューレ処置、IV：静脈内、NA：該当なし、ns：報告なし、SD：Sprague-Dawley

15. 薬物動態試験：薬物相互作用

薬物動態学的薬物相互作用試験は、関係す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。申請者は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に実験動物を追加使用しないと決断した。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）。

16. 薬物動態試験：その他の試験

表 16－1:　　薬物動態試験：PK/PD 試験

被験物質：ロミタピド

	試験番号：[redacted]-910061832
動物種	SD ラット
性別（雄／雌）／動物数	雄／1 群 4 例で 11 群
給餌状態	絶食
投与形態／溶媒	ロミタピド（遊離塩基）／25% PEG-400 水溶液
投与方法	経口
投与量（mg/kg/日）	試験 A 群：0、0.625、1.25、2.5、5、10 及び 20 mg/kg/日を 4 日間投与 試験 B 群：0 及び 2.5 mg/kg/日を 4 日間投与
試料（例：全血、血漿、血清）	血漿、肝臓
定量対象物質	ロミタピド及び代謝物
定量法	LC/MS/MS
薬物動態パラメータ：	薬物動態解析のために、試験 B 群の対照群及び投与群において 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。
C_{max}（ng/mL）（血漿）	17.3
T_{max}（h）	1.63
$T_{1/2}$（h）	6.93
AUC_{0-t}（µg-eq.h/g）	NA
$AUC_{0-\infty}$（µg-eq.h/g）	NA

	試験番号： [redacted]-910061832
その他の情報：	本試験では、血漿及び肝臓を対象とし、ロミタピドの種々の濃度を 4 日間反復経口投与したときの PK/PD を評価した。代謝物には薬理学的活性がないため、それらの PK/PD 解析は実施しなかった。コレステロール及びトリグリセリドレベルの減少は、肝臓中ロミタピド濃度と直接関係すると考えられた。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。実測値の効果 - 時間プロファイルは間接反応モデルを用いて適切に記述できた。

NA：該当なし、SD：Sprague-Dawley