目次

表目次 2
図目次 3
略号一覧 4
1. 背景及び概観 5
1.1 非臨床及び臨床試験で用いたロミタピドの原薬 6
1.1.1 [redacted] 社及び Aegerion 社が使用した原薬バッチの比較 7
1.1.1.1 粒度分布 8
1.1.1.2 結晶多形 9
1.1.1.3 結論 9
1.2 製剤処方及び製造工程 9
1.2.1 5 mg カプセル剤の処方 10
1.2.2 10 mg カプセル剤の処方 11
1.2.3 20 mg カプセル剤の処方 12
1.2.4 臨床試験用の製剤処方 12
1.3 臨床試験の生体試料中薬物濃度の分析法（LC/MS/MS）の概略 15
1.3.1 ロミタピド及びその血漿中代謝物の測定 21
1.3.2 ロミタピドの薬物相互作用を検討した臨床試験の他の分析対象物質の生体試料中濃度の分析法 22
2. 個々の試験結果の要約 23
2.1 絶対的バイオアベイラビリティ：健康被験者に [redacted]-201038 を静脈内投与したときの薬物動態、薬力学及び安全性を検討するための単回投与試験（[redacted]145-003 試験） 23
2.2 食事の影響：健康被験者に [redacted]-201038（ロミタピド）の 50 mg カプセルを経口投与したときのバイオアベイラビリティ及び薬物動態に対する低脂肪朝食及び高脂肪朝食の影響を評価する試験（[redacted]145-005 試験） 23
2.3 本剤の溶出試験の要約 25
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 34
4. 参考文献 35
5. 付録 36

表目次

表 1 本剤の生物薬剤学試験 6
表 2 臨床試験に使用したロミタピドの原薬 7
表 3 ロミタピドの結晶多形及び粒度分布 7
表 4 5 mg カプセル剤の処方 10
表 5 10 mg カプセル剤の処方 11
表 6 20 mg カプセル剤の処方 12
表 7 臨床試験用の製剤処方（1～7.5 mg カプセル剤） 13
表 8 臨床試験用の製剤処方（10～50 mg カプセル剤） 14
表 9 臨床試験の生体試料中薬物濃度の分析法（LC/MS/MS）の概略 16
表 10 ロミタピド、M1 及び M3 の分析法（Aegerion 社が実施した試験） 22
表 11 10 mg カプセル剤×2 及び 20 mg カプセル剤×1 の溶出プロファイルの比較（f2 関数） 26
表 12 市販予定製剤及び N96074 の処方 29
表 13 50 mg カプセル剤×1 及び 20 mg カプセル剤×2＋10 mg カプセル剤×1 の 溶出プロファイルの比較（f2 関数） 31

図目次

図 1 健康成人（N=24）の血漿中ロミタピド濃度（平均値）の時間推移 （[redacted]145-005 試験） 24
図 2 5 mg カプセル剤×2 及び 10 mg カプセル剤×1 の溶出プロファイル （0.1%ポリソルベート 80 を含む 0.001 mol/L 塩酸） 26
図 3 10 mg カプセル剤×2 及び 20 mg カプセル剤×1 の溶出プロファイル （pH 6.8、50 rpm） 27
図 4 10 mg カプセル剤×2 及び 20 mg カプセル剤×1 の溶出プロファイル （脱イオン水、50 rpm） 27
図 5 10 mg カプセル剤×2 及び 20 mg カプセル剤×1 の溶出プロファイル （pH 5.0、50 rpm） 28
図 6 10 mg カプセル剤×2 及び 20 mg カプセル剤×1 の溶出プロファイル （pH 1.2、50 rpm） 28
図 7 10 mg カプセル剤×2 及び 20 mg カプセル剤×1 の溶出プロファイル （pH 1.2、100 rpm） 29
図 8 50 mg カプセル剤×1 及び 20 mg カプセル剤×2＋10 mg カプセル剤×1 の 溶出プロファイル（0.1%ポリソルベート 80 を含む 0.001 mol/L 塩酸） 30
図 9 50 mg カプセル剤×1 及び 20 mg カプセル剤×2＋10 mg カプセル剤×1 の 溶出プロファイル（pH 1.2、50 rpm） 31
図 10 50 mg カプセル剤×1 及び 20 mg カプセル剤×2＋10 mg カプセル剤×1 の 溶出プロファイル（pH 5.0、50 rpm） 32
図 11 50 mg カプセル剤×1 及び 20 mg カプセル剤×2＋10 mg カプセル剤×1 の 溶出プロファイル（pH 6.8、50 rpm） 32
図 12 50 mg カプセル剤×1 及び 20 mg カプセル剤×2＋10 mg カプセル剤×1 の 溶出プロファイル（脱イオン水、50 rpm） 33
図 13 50 mg カプセル剤×1 及び 20 mg カプセル剤×2＋10 mg カプセル剤×1 の 溶出プロファイル（pH 5.0、100 rpm） 33

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（放射性同位炭素）
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収・分布・代謝・排泄
BCS	US FDA Biopharmaceutics Classification System	米国食品医薬品局の生物薬剤学分類システム
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
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
M1	metabolite 1	代謝物 1
M2	metabolite 2	代謝物 2
M3	metabolite 3	代謝物 3
MTP	microsomal triglyceride transfer protein	ミクロソームトリグリセリド転送たん白質
PSD	particle size distribution	粒度分布
T_{max}	time to maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
UPENN	University of Pennsylvania	ペンシルベニア大学

1. 背景及び概観

Bristol-Myers Squibb（以下、BMS 社）は、ミクロソームトリグリセリド転送たん白質（MTP）活性の強力な阻害剤であるロミタピドを発見し、1990 年代の中頃に臨床試験を開始した。2002 年、ロミタピドは BMS 社からペンシルベニア大学（以下、UPENN）に譲渡され、Daniel Rader 医師により開発が再開された。2006 年、Aegerion Pharmaceuticals, Inc.（以下、Aegerion 社）は UPENN からロミタピドのライセンス供与を受け、2007 年 4 月にロミタピド（化合物）が譲渡された。ロミタピドは BMS-201038 及び AEGR-733 の名称でも知られているが、本資料では、治験の標題はオリジナルの資料に記載された名称を用い、そのほかの記載はロミタピド又は本剤に統一する。

第 1 相試験及び一部の第 2 相試験に用いた本剤に含まれるロミタピドの原薬の合成工程は、[redacted] 社により確立された。その後、本合成工程が[redacted]；以下、[redacted] 社）に委譲され、スケールアップ後にピボタル試験用製剤及び市販予定製剤のための原薬が合成された。その後、更に[redacted]；以下、[redacted] 社）に本合成工程が委譲された。ロミタピドの原薬の化学合成法は、開発過程から市販予定の製剤まで変更されていない。

非臨床試験、並びに第 1 相及び第 2 相試験に用いた本剤（即放性カプセル剤）の処方及び製造工程は、[redacted] 社により開発された。本製造法が[redacted]；以下、[redacted] 社）に委譲され、非臨床試験、並びに第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験に用いた本剤が製造された。なお、UPENN により実施された 3 つの臨床試験（AEGR-733-001、AEGR-733-002 及び UP1001 試験）に使用した本剤は、UPENN が準備した。本剤開発中に製剤に含まれる添加物の種類は変更していないが、含量変更に対応する場合のみ組成比を変更した。

[redacted] 社又は [redacted] 社が製造した製剤を用いた薬物動態試験及び臨床試験の結果から、両社の製剤に臨床的に重要な差異は認められなかった。[redacted] 社は、ヒト静脈内投与／経口投与試験（[redacted]145-003 試験）でロミタピドの絶対的バイオアベイラビリティを評価し、絶食時と低脂肪食摂取時又は高脂肪食摂取時の食事の影響に関する試験（[redacted]145-005 試験）において相対的バイオアベイラビィティを評価した（表 1）。

表 1　本剤の生物薬剤学試験

試験の種類（相）	試験番号（治験依頼者）添付資料番号	試験対象集団	被験物質	目的	試験デザイン	本剤の用法・用量
BA（第 1 相）	[redacted]145-005（[redacted]社）5.3.1.1-1	健康被験者	ロミタピドメシル酸塩	安全性、PK、食事の影響（絶食、低脂肪食、高脂肪食）	無作為化、単回投与、非盲検、3 期クロスオーバー	50 mg を単回経口投与
PK/PD/BA（第 1 相）	[redacted]145-003（[redacted]社）5.3.3.1-4	総コレステロール値が 200 mg/dL 以上の健康被験者	ロミタピドメシル酸塩	安全性、PK、PD、バイオアベイラビリティ	無作為化、単回投与、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、低脂肪食	7.5、15、30 及び 60 mg を単回静脈内投与 50 mg を単回経口投与

略号：BA = バイオアベイラビリティ、[redacted] = [redacted]、PD = 薬力学、PK = 薬物動態

本 2.7.1 項には、本申請に用いた原薬の物理的な差異について記載し、市販予定製剤の製造工程につながった本剤の製剤処方の開発について要約すると共に、本剤の臨床試験で使用した生体試料中濃度分析法の概略を示す。

1.1 非臨床及び臨床試験で用いたロミタピドの原薬

臨床試験に使用したロミタピドの原薬について、製造元、バッチサイズ及び使用した臨床試験を表 2 に示す。[redacted] 社は、開発推進のために約 10 バッチを合成した。このうちの 3 バッチを、[redacted] 社が実施した第 1 相試験、並びに UPENN 及び Aegerion 社が実施した第 2 相試験を含む臨床試験に使用した。[redacted] 社は当初 3 バッチ（1713-1713-07-001、1713-1713-11-001H 及び 1713-1713-11-002H）を合成した。最初のバッチを、安全性を評価した第 1 相試験及び外国第 3 相試験（AEGR-733-005 試験）を含む複数の臨床試験及び申請用バッチとして用い、次の 2 ロットを申請用バッチとして用いた。本剤の各臨床試験で使用した原薬及び製剤のバッチを付表 1 に示す。

表 2　臨床試験に使用したロミタピドの原薬

バッチ番号	製造元	製造年	バッチサイズ	使用した試験
R005A	[redacted]	[redacted] 年	746 g	非臨床試験 第 1 相試験
N009A		[redacted] 年	4.2 kg	第 1 相試験 第 2 相試験
N010A		[redacted] 年	4.3 kg	第 2 相試験
1713-1713-07-001	[redacted]	[redacted] 年	15.3 kg	第 1 相試験 外国第 3 相試験 [a] 外国第 3 相継続試験 [b] 安定性試験
1713-1713-12-501H		[redacted] 年	10.9 kg	第 1 相試験
1713-1713-12-001H			15.1 kg	第 1 相試験 国内第 3 相試験 [c]
1713-1713-12-002H			14.7 kg	第 1 相試験 （日本人／白人 PK/PD） 国内第 3 相試験
1713-1713-12-003H			13.5 kg	国内第 3 相試験

略号：[redacted] = [redacted]、PD = 薬力学、PK = 薬物動態、PK/PD = 薬物動態／薬力学
a.　UP1002/AEGR-733-005 試験
b.　AEGR-733-012 試験
c.　AEGR-733-030 試験

1.1.1 [redacted] 社及び Aegerion 社が使用した原薬バッチの比較

ロミタピドの原薬の化学合成法は、開発過程から市販予定の製剤まで変更されてない。しかし、開発プログラム全体を通して使用した原薬の物理的性質（結晶多形及び粒度分布［PSD］）が異なる（表 3）。詳細を 3.2.S.3.1.1.2.8 項及び 3.2.S.3.11.2.9 項に示す。

表 3　ロミタピドの結晶多形及び粒度分布

	結晶多形	粒度分布				
	XRPD	レーザー回析			光学顕微鏡	
バッチ番号	Form II (%)	D_{10} (µm)	D_{50} (µm)	D_{90} (µm)	平均粒度	<95%粒度
R005A	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
N009A	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
N010A	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1713-1713-07-001	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1713-1713-11-001H[b]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1713-1713-11-002H[b]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1713-1713-12-501H	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1713-1713-12-001H	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1713-1713-12-002H	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1713-1713-12-003H	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

略号：NT = 検査せず、ND = 検出せず、XRPD = 粉末 X 線回折
a.　[redacted] 年～[redacted] 年に検査を実施した。
b.　安定性検査のみに使用した。

1.1.1.1 粒度分布

原薬の溶解に対する粒度の差の影響を評価するため、PSD が異なる原薬を用いて *in vitro* 溶出試験を実施し、その影響を検討した。原薬の溶解データから、PSD が小さい原薬バッチは、大きいバッチよりも溶出速度が速いことが示された（付表 2）。

原薬の粒度が製剤に及ぼす影響を検討するため、PSD が異なる原薬を用いて製造した製剤の溶出試験を実施した（3.2.P.2.2.1.3.2 項）。PSD が大きい原薬を用いて製造した製剤は、溶出速度が遅いことが示された。1 つの溶出試験条件を除き、溶出プロファイルの類似性を評価するための f2 関数の判定基準に適合しなかった。これらの試験の結果を踏まえ、製剤バッチ間の溶出プロファイルが同様になるように、出荷時の原薬バッチの PSD を管理することとした。

薬物動態解析の結果、粒度の差が臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された。臨床試験に使用した製剤間で胃内容排出時間に差（2～5 時間）が認められたが（経口液剤を用いた[redacted]145-010、AEGR-733-010 及び AEGR-733-011 試験の成績、並びにカプセル剤を用いた[redacted]145-001、AEGR-733-018 及び AEGR-733-002 試験の成績）、ロミタピドの溶解度（2～3.6 mg/mL[1]）（Evans, 1988 Gut）及び速い溶出性（45 分間で 70%超～80%）から、ロミタピドは粒度によらず近位小腸に到達するまでに完全に溶解すると考えられる（AEGR-733PC0025 試験）。

また、PSD が大きい原薬（表 3）で製造した経口カプセル剤を用いた試験（[redacted]社によるバッチ 005A を用いた[redacted]145-001、[redacted]145-003 及び[redacted]145-005 試験、並びに Aegerion 社によるバッチ 1713-1713-07-001 を用いた AEGR-733-017、AEGR-773-018 及び AEGR-733-021 試験を含む）の薬物動態解析の結果、両社で実施した全 6 試験の AUC_{inf} 及び C_{max} は類似（各被験者の個別値の範囲が大きく重複）しており、粒度の差が臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された。これらの試験の薬物動態の結果を 2.7.2.3 項に示す。

以上より、粒度がロミタピドのバイオアベイラビィティに重要な影響を及ぼさないことが示された。すなわち、PSD に違いはあるが、本剤の製造工程で判定基準の設定を要するものではないと考えられた。しかしながら、製剤の製造性及び内容物の均一性を確保するため、PSD に関する判定基準を設定した。

[1] 米国食品医薬品局の生物薬剤学分類システム（BCS）では、250 mL 以下の pH 1～7.5 の水溶液に最大含量が溶解する場合、溶解度が高いと定義している。ロミタピドでは、その基準は 20 mg/250 mL（0.08 mg/mL）である。したがって、ロミタピドは当該 pH 範囲の大部分（pH 1～6.5）にわたり溶解度が高いことが示された。

1.1.1.2 結晶多形

ロミタピドの原薬では、2 種類の脱溶媒和した固体（Form I 及び Form II）が同定されている。ICH Q6A ガイドラインでは、原薬が結晶多形により異なる特性を示す場合、各特性が製剤の安全性、機能及び有効性に及ぼす影響を評価することが推奨されると共に、影響が認められた場合、原薬中の結晶多形に関する判定基準を設定することが推奨されている。

Form I 及び Form II の粉末 X 線回折パターン、示差走査熱量分析及び熱重量分析プロファイル、並びに各 pH 範囲での溶解度が異なるが（3.2.S.3.1.1.2.8 項）、安定性に差は認められなかった（3.2.S.7.1 項）。溶出速度は Form II の方が Form I よりもやや速い（3.2.P.2.2.1.3.1 項）。粉末 X 線回折パターンに基づくと、検討した原薬バッチはいずれも Form I 及び Form II の混合物であった（表 3）。

Form I 及び Form II の溶解度及び溶出速度の差は、本剤の安全性、機能及び有効性に影響を及ぼさないと考えられる。前述のように、ロミタピドは近位小腸に到達するまでに完全に溶解し、膜透過性が高いため速やかに吸収されると予想される。したがって、原薬の結晶多形に関する判定基準では、原薬は Form I と Form II で構成され（Form II 含有量が 20%以下）、他の結晶多形又は疑似結晶多形を含まないことを確認することとした。

1.1.1.3 結論

ロミタピドの原薬に含まれる 2 種類の結晶多形による物理的性質の差は、製剤の安全性、機能及び有効性に重要な影響を及ぼさないと考えられる。製剤の製造性及び内容物の均一性を確保するため、原薬の結晶多形及び PSD に関する判定基準を設定した。

1.2 製剤処方及び製造工程

非臨床試験、並びに第 1 相及び第 2 相試験に用いた本剤（即放性カプセル剤）の処方及び製造工程は、[redacted] 社により開発された。本製造法が [redacted] 社に委譲され、非臨床試験、並びに第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験に用いた本剤が製造された。なお、3 つの臨床試験（AEGR-733-001、AEGR-733-002 及び UP1001 試験）に用いた本剤は、UPENN が準備した。[redacted] 社及び [redacted] 社の製造工程は、いずれの含量のカプセル剤も本質的に同じである。

[redacted] 社が実施した第 1 相試験では、本剤を最大 200 mg まで投与して評価するため、1～50 mg のカプセル剤を使用した（2.7.2 項）。[redacted] 社は、Aegerion 社の臨床開発プログラム用として、2.5、5、10 及び 20 mg のカプセル剤を製造した。2 つの第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験）の最大耐量は 5～60 mg の範囲であ

り、最大耐量（Week 26 における用量）の平均値はそれぞれ 40 及び 20 mg であった（2.7.3 項）。

本剤承認後の臨床現場では、患者ごとに本剤の用量を調整するため、5、10 及び 20 mg カプセル剤を市販予定製剤とする。本剤開発中に各含量の製剤に含まれる添加物の種類を変更していないが、含量変更に対応する場合のみ組成比を変更した。全ての含量の市販予定カプセル剤の組成を、3.2.P.1 項に示す。10 mg カプセル剤は、5 mg カプセル剤と同じ造粒処方が適用され、含有量が 2 倍になる。5 mg カプセル剤及び 10 mg カプセル剤と 20 mg カプセル剤の処方は、乳糖、軽質無水ケイ酸及びステアリン酸マグネシウムの組成比がそれぞれ約 5%、0.125%及び 0.125%異なる以外は概ね同じである。

1.2.1　5 mg カプセル剤の処方

5 mg 即放性カプセル剤（[redacted] 社製と [redacted] 社製で唯一ロミタピド含量が同じカプセル剤）の処方を表 4 に示す。[redacted] 社と Aegerion 社（[redacted] 社製）の試験に用いた 5 mg カプセル剤の処方の違いは、[redacted] 社製の製剤ではカプセル剤に含まれる原薬及び添加物の総重量を減量するため全ての添加物の充填量を変更したことであった。市販予定製剤の処方は、[redacted] 社が製造した臨床試験に使用した製剤の処方と同一である。

表 4　5 mg カプセル剤の処方

成分	配合目的	[redacted] 社製	[redacted] 社製（臨床試験用製剤）	[redacted] 社製（市販予定製剤）
ロミタピドメシル酸塩 [a]	有効成分	5.69 mg（5.00 mg フリー体）	5.69 mg（5.00 mg フリー体）	5.69 mg（5.00 mg フリー体）
部分アルファー化デンプン	結合剤	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
結晶セルロース	賦形剤	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
乳糖 [b]	賦形剤	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
デンプングリコール酸ナトリウム	崩壊剤	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
精製水 [c]	造粒用溶媒	[redacted]	[redacted]	[redacted]
軽質無水ケイ酸（JP） コロイド状二酸化ケイ素（USP）	流動化剤	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
合計		[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg

略号：JP = 日本薬局方、USP = 米国薬局方（United States Pharmacopia）
a.　ロミタピド（フリー体）として必要な量をロミタピドメシル酸塩に換算した。
b.　ロミタピドメシル酸塩を必要量調整した後、カプセル剤の充填重量を保つために[redacted]で調整した。
c.　精製水は製造過程で除去される。

1.2.2　10 mg カプセル剤の処方

10 mg 即放性カプセル剤（市販予定製剤）の処方を表 5 に示す。10 mg カプセル剤と 5 mg カプセル剤の処方は、原薬及び添加物の総重量が 100 mg から 200 mg へと 2 倍になったこと以外は同一である。なお、早期の臨床試験及び外国第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）では、本剤 10 mg を投与する場合、10 mg カプセル剤ではなく 5 mg カプセル剤を 2 カプセル投与した。10 mg カプセル剤は、5 mg カプセル剤と同一の顆粒混合物を使用して製造された。すなわち、10 mg カプセル剤と 5 mg カプセル剤の添加物の種類及びその組成比は同じである。これらのこと、並びに 10 mg カプセル剤と 5 及び 20 mg カプセル剤の溶出プロファイルが類似することを示す比較溶出試験の結果（3.2.P.2.2.1.1.1.2 項）は、バイオアベイラビィティに関する臨床試験を実施する必要がないことを支持するものである。AEGR-733-023 及び AEGR-733-030 試験では、市販予定の 10 mg カプセル剤を使用した。

表 5　10 mg カプセル剤の処方

成分	配合目的	[redacted] 社製	[redacted] 社製（臨床試験用製剤）	[redacted] 社製（市販予定製剤）
ロミタピドメシル酸塩 [a]	有効成分	該当せず	該当せず [d]	11.39 mg（10.00 mg フリー体）
部分アルファー化デンプン	結合剤			[redacted] mg
結晶セルロース	賦形剤			[redacted] mg
乳糖 [b]	賦形剤			[redacted] mg
デンプングリコール酸ナトリウム	崩壊剤			[redacted] mg
精製水 [c]	造粒用溶媒			[redacted]
軽質無水ケイ酸（JP） コロイド状二酸化ケイ素（USP）	流動化剤			[redacted] mg
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤			[redacted] mg
合計				[redacted] mg

略号：JP = 日本薬局方、USP = 米国薬局方（United States Pharmacopia）
a.　ロミタピド（フリー体）として必要な量をロミタピドメシル酸塩に換算した。
b.　ロミタピドメシル酸塩を必要量調整した後、カプセル剤の充填重量を保つために[redacted]で調整した。
c.　精製水は製造過程で除去される。
d.　AEGR-733-023 及び AEGR-733-030 試験で用いられた 10 mg カプセル剤は市販予定製剤であった。

1.2.3　20 mg カプセル剤の処方

20 mg 即放性カプセル剤の処方を表 6 に示す。20 mg カプセル剤は [redacted] 社のみで製造された。20 mg カプセル剤では、含有する原薬及び添加物の総重量（200 mg）を減量するため、5 mg カプセル剤に比例した処方ではなく添加物の充填量を変更した。臨床試験用と市販予定の 20 mg カプセル剤は、カプセルの着色料が除去され、印字が加えられたこと以外は同一である。

表 6　20 mg カプセル剤の処方

成分	配合目的	[redacted] 社製	[redacted] 社製（臨床試験用）	[redacted] 社製（市販予定製剤）
ロミタピドメシル酸塩 [a]	有効成分	該当せず	22.77 mg（20.00 mg フリー体）	22.77 mg（20.00 mg フリー体）
アルファー化デンプン	結合剤		[redacted] mg	[redacted] mg
結晶セルロース	賦形剤		[redacted] mg	[redacted] mg
乳糖 [b]	賦形剤		[redacted] mg	[redacted] mg
デンプングリコール酸ナトリウム	崩壊剤		[redacted] mg	[redacted] mg
精製水 [c]	造粒用溶媒		[redacted]	[redacted]
軽質無水ケイ酸（JP） コロイド状二酸化ケイ素（USP）	流動化剤		[redacted] mg	[redacted] mg
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤		[redacted] mg	[redacted] mg
計			[redacted] mg	[redacted] mg

略号：JP = 日本薬局方、USP = 米国薬局方（United States Pharmacopia）
a　ロミタピド（フリー体）として必要な量をロミタピドメシル酸塩に換算した。
b　ロミタピドメシル酸塩を必要量調整した後、カプセル剤の充填重量を保つために [redacted] で調整した。
c　精製水は製造過程で除去される。

1.2.4　臨床試験用の製剤処方

臨床試験用の製剤処方を表 7 及び表 8 に示す。

臨床試験用と市販予定の製剤では、カプセルの色（20 mg）及び印字のインク（5 及び 20 mg）が異なる（3.2.P.8.1 項 Table 2）。5 及び 20 mg カプセル剤のこれらの変更は軽微であり、製剤の処方や特性に影響を与えないため、これら変更点について検討するための *in vivo* でのバイオアベイラビィティ試験は不要であるが、*in vitro* での比較溶出試験を実施した（3.P.2.2.1.1.1 項）。

表 7　臨床試験用の製剤処方（1～7.5 mg カプセル剤）

バッチ番号	N96071	L0105924, L0108400	I60307A	N96070	L0108401, L0105923, L0109391, L0206440, L0302138	L0401897, L0407725	I60307B
含量	**1 mg[a]**	**2.5 mg**	**5 mg**	**5 mg**	**5 mg**	**5 mg**	**7.5 mg**
ロミタピドメシル酸塩 (mg)	1.139	2.848	5.696	5.693	5.696	5.696	8.544
乳糖, NF (mg)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
無水乳糖	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
結晶セルロース, NF (mg)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
アルファー化デンプン, NF (mg)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
デンプングリコール酸ナトリウム, NF (mg)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
二酸化ケイ素, NF (mg)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム, NF (mg)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
充填重量 (mg)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
硬ゼラチンカプセル	サイズ 0、灰色	サイズ 1、オレンジ色	サイズ 1、緑色	サイズ 0、灰色	サイズ 1、オレンジ色	サイズ 1、オレンジ色「A733」及び「5 mg」の印字	サイズ 1、緑色

略号：NF = 国民医薬品集（The National Formulary）

a.　含量 1 mg のカプセル剤（バッチ番号 N96071）は、[redacted]145-001 試験の 1 試験でのみ使用された。

表 8　臨床試験用の製剤処方（10～50 mg カプセル剤）

バッチ番号	**I60214B, 7030202**	**L0309928**	**L0401895**	**L0109390, L0206441, L0302139, L0203329, L0309929**	**L0306299**	**L0400909, L0401896, L0400945, L0401896, L0407728 L0504030**	**N97018**	**N96074**
含量	**10 mg**	**10 mg**	**10 mg**	**20 mg**	**20 mg**	**20 mg**	**25 mg**	**50 mg**
ロミタピドメシル酸塩 (mg)	11.39	11.39	11.39	22.784	22.784	22.784	28.463	56.926
乳糖, NF (mg)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
結晶セルロース, NF (mg)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
アルファー化デンプン, NF (mg)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
デンプングリコール酸ナトリウム, NF (mg)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
二酸化ケイ素, NF (mg)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム, NF (mg)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
充填重量 (mg)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
硬ゼラチンカプセル	サイズ 1、緑色	サイズ 1、オレンジ色	サイズ 1、白色体にオレンジ色キャップ、「A733」及び「10 mg」の印字	サイズ 1、オレンジ色	サイズ 1、白黒線	サイズ 1、白色、「A733」及び「20 mg」の印字	サイズ 0、灰色	サイズ 0、灰色

略号：NF = 国民医薬品集（The National Formulary）

1.3 臨床試験の生体試料中薬物濃度の分析法（LC/MS/MS）の概略

臨床試験の生体試料中薬物濃度の分析法（液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析［LC/MS/MS］法）の概略を表 9 に示す。

表 9　臨床試験の生体試料中薬物濃度の分析法（LC/MS/MS）の概略

バリデーション試験報告書番号	試験番号	分析試料	分析対象物質	検量線の範囲 (ng/mL)	分析能パラメータ				備考
					真度	精度	定量下限 (ng/mL)	選択性	
NWBR96-009	[redacted]145-001	ヒト血漿	ロミタピド	0.25-500	<14%	≤9.1%	0.25		1996 年に [redacted] が開発した分析方法 M2 の回収率が低いため再現性のある定量ができなかった。 出典：[redacted]145-001 試験 Appendix 11.1
			M3	1.0-500	<14%	<10%	1.0		
NWBR96-032（ロミタピド、M3、M1）及び NWBR 97-004 (M2) [[redacted] Accession No. 910061694 and 910062132] 5.3.1.4-1 5.3.1.4-3	[redacted]145-002, 145-003, 145-005, 145-006, 145-010	ヒト血漿	ロミタピド	0.25-500	<12%	<10%	0.25		
			M3	0.25-500	<12%	<10%	0.25		
			M1	1-500	<16%	<11%	1.0		
			M2	1-500	<12%	<10%	1.0		

表 9　臨床試験の生体試料中薬物濃度の分析法（LC/MS/MS）の概略（続き）

バリデーション試験報告書番号	試験番号	分析試料	分析対象物質	検量線の範囲 (ng/mL)	分析能パラメータ				備考
					真度	精度	定量下限 (ng/mL)	選択性	
AEGHPP [redacted] 7881-114 5.3.1.4-2	UP1002/AEGR-733-005, AEGR-733-010, AEGR-733-011, AEGR-733-012, AEGR-733-018, AEGR-733-017, AEGR-733-021, AEGR-733-023, AEGR-733-024, AEGR-733-026, AEGR-733-029, AEGR-733-030, AEGR-733-032, AEGR-733-101	ヒト血漿	ロミタピド	0.0250-25.0	85%-115%	≤15%	0.025		2010 年に [redacted] が開発した分析方法
			M1, M3	0.0250-50.0			0.025		
SIMHPC [redacted] 2100-823	AEGR-733-019	ヒト血漿	シンバスタチン	0.05-50	いずれも 85%-107%	<5%	いずれも 0.05	データに著しく影響するピークは認められなかった。	[redacted] が開発した分析方法
			シンバスタチン酸	0.05-10		<5%			

表 9　臨床試験の生体試料中薬物濃度の分析法（LC/MS/MS）の概略（続き）

バリデーション試験報告書番号	試験番号	分析試料	分析対象物質	検量線の範囲 (ng/mL)	分析能パラメータ				備考
					真度	精度	定量下限 (ng/mL)	選択性	
WFNHPC [redacted] 2100-829	AEGR-733-013	ヒト血漿	R(−)及び S(+) ワルファリン	5-1500	いずれも 85%-115%	≤15%	いずれも 5	データに著しく影響するピークは認められなかった	[redacted] が開発した分析方法
NEEHPC [redacted] 2100-808	AEGR-733-015	ヒト血漿	エチニルエストラジオール	0.005-0.125	85%-115%	<15%	0.005	データに著しく影響するピークは認められなかった	[redacted] が開発した分析方法
			Norelgestromin	0.050-25	85%-115%	<15%	0.050		
KZHP [redacted] 2100-331	AEGR-733-011 AEGR-733-015	ヒト血漿	ケトコナゾール	5-1000	85%-115%	<15%	5	データに著しく影響するピークは認められなかった	[redacted] が開発した分析方法
SPRI 99333 (LKR-MKR)	AEGR-733-002	ヒト血漿	総エゼチミブ	1-500	11%	<9%	1.0	定量下限を 20%以上上回る顕著な影響は認められなかった	[redacted] が開発し [redacted] がバリデーションした分析方法

表 9　臨床試験の生体試料中薬物濃度の分析法（LC/MS/MS）の概略（続き）

バリデーション試験報告書番号	試験番号	分析試料	分析対象物質	検量線の範囲 (ng/mL)	分析能パラメータ				備考
					真度	精度	定量下限 (ng/mL)	選択性	
SPRI 99332 (LKR-MKR)	AEGR-733-002	ヒト血漿	エゼチミブ（非抱合体）	0.2-100	4%	6%	0.200	定量下限を20%以上上回る顕著な影響は認められなかった	[redacted] が開発した分析方法
LCMS 120 [redacted] (MZP / MZP2)	AEGR-733-002	ヒト血漿	アトルバスタチン (AT)、o-ヒドロキシアトルバスタチン (o-AT)、p-ヒドロキシアトルバスタチン (p-AT)	AT: 0.0790-79.0 o-AT: 0.0750-75.0 p-AT: 0.0808-80.8	AT: 7% o-AT: 4% p-AT: 7%	AT: 12% o-AT: 11% p-AT: 8%	AT: 0.0790 o-AT: 0.0750 p-AT: 0.0808	データに著しく影響するピークは認められなかった	[redacted] が開発及びバリデーションした分析方法
LCMSC 367 [redacted] (NZP)	AEGR-733-002	ヒト血漿	シンバスタチン (S) シンバスタチン酸 (SA)	0.100-50.0	S:6% SA:10%	S: 12% SA:10 %	0.100	データに著しく影響するピークは認められなかった。相互変換 S から SA : 2.0%- 3.5% SA から S : 0.4%- 1.2%	[redacted] が開発及びバリデーションした分析方法

表 9　臨床試験の生体試料中薬物濃度の分析法（LC/MS/MS）の概略（続き）

バリデーション試験報告書番号	試験番号	分析試料	分析対象物質	検量線の範囲 (ng/mL)	分析能パラメータ				備考
					真度	精度	定量下限 (ng/mL)	選択性	
LCMSB 264 Version 4 [redacted] (ODS)	AEGR-733-002	ヒト血漿	ナイアシン (N) ニコチン尿酸 (NA)	5-2000	N: 7% NA: 4%	N: 10% NA: 5%	5.0	試料中に存在する内因性の N 及び NA を考慮し、定量下限を 5.0 ng/mL に引き上げた	[redacted] が開発及びバリデーションした分析方法
LCMSB 235 [redacted] (PZP2)	AEGR-733-002	ヒト血漿	フェノフィブリン酸	0.0500-30.0	10%	12%	0.0500	データに著しく影響するピークは認められなかった	[redacted] が開発及びバリデーションした分析方法
LCMSC 393 [redacted] (QHR)	AEGR-733-002	ヒト血漿	ロスバスタチン	0.100-100	11%	4%	0.100	データに著しく影響するピークは認められなかった	[redacted] が開発及びバリデーションした分析方法
P600 [redacted] (AEIH / ACPC)	AEGR-733-002	ヒト尿	デキストロメトルファン デキストロファン 3-メトキシモルヒナン 3-ヒドロキシモルヒナン	1.00-1,000 20.0-20,000 1.00-1,000 10.0-10,000	10% 6% 5% 8%	7% 6% 10% 6%	1.00 20.0 1.00 10.0	デキストロファンから 3-ヒドロキシモルヒナンへの変換が高濃度で生じた	[redacted] が開発及びバリデーションした分析方法

1.3.1 ロミタピド及びその血漿中代謝物の測定

[redacted] 社は早期の非臨床薬物動態試験において、ロミタピドの代謝物 3 種類（M1［[redacted]-203215］、M2［[redacted]-224433］及び M3［[redacted]-203304］：M1 及び M3 はロミタピド分子が二分された代謝物）を同定した。[redacted] 社は、一連の臨床薬理試験（単回用量漸増投与、反復用量漸増投与、単回用量漸増静脈内投与）、並びに第 1 相試験（食事の影響、女性被験者を対象とした薬物動態、及び ^{14}C 標識ロミタピドの吸収・分布・代謝・排泄［ADME］）を実施し、血漿中ロミタピド、並びに M1、M2 及び M3 濃度を測定した。

[redacted] 社で実施した試験の血漿中ロミタピド、並びに代謝物 M1、M2 及び M3 濃度を測定するための分析法は、早期の数試験において血漿たん白質を沈澱させるためにアセトニトリルを使用しなかったことを除き、全ての試験で同様であった。アセトニトリルを使用しなかった[redacted]145-001 試験の M1 の回収率はわずか 2%であった。その後、アセトニトリルを使用することにより M1 の回収率が 2%から 23%に改善し、M1 に関するバリデーションが促進された。[redacted] 社は M2 濃度の分析法を確立し、ロミタピド、M1 及び M3 の分析法に組み入れ、ロミタピド及び 3 種類の代謝物濃度を 1 度に測定できる分析法を開発した。血漿中のロミタピド及び 3 種類の代謝物は、室温で 6 時間まで安定であり、いずれも凍結融解（室温で 24 時間融解及び 4 日間の冷蔵保存）を 3 回繰り返しても安定であった。

Aegerion 社は、更にロミタピドの代謝物について検討し、M1 及び M3 がヒト血漿中の一次代謝物であり、血漿中のその他の代謝物の大部分は M1 又は M3 のいずれかがさらに代謝された代謝産物であると結論付けた。日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）のガイドラインである *Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorisation for Pharmaceuticals M3 (R2)*（医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス）に基づくと、M3 のみが主要代謝物としての要件を満たした。したがって、[redacted] 社が実施した全ての薬物動態試験では M2 を評価したが、Aegerion 社が実施した試験では M2 を評価しなかった。

Aegerion 社が実施した臨床試験の検体中のロミタピド、M1 及び M3 の分析法の詳細を表 10 に示す。

表 10 ロミタピド、M1 及び M3 の分析法（Aegerion 社が実施した試験）

バリデーション試験番号	AEGHPP Covance 7881-114
略記	AEGHPP
分析対象物質/代謝物	ロミタピド、M1 及び M3
内標準物質	AEGR-733-d5,^{15}N (ロミタピド), [redacted]-203215-d5,^{15}N (M1), and[redacted]-203304-d8 (M3)
分析試料	ヒト血漿
抗凝固剤（該当する場合）	K3 EDTA
試料容量	0.100 mL
検量線の範囲	ロミタピド：0.0250～25.0 ng/mL M1 及び M3：0.0250～50.0 ng/mL
抽出方法	たん白質沈殿
自動化（該当する場合）	96-well format, Tomtec
分析方法	LC/MS/MS (API 5000, ESI+)
サイクル時間	5.5 分
バリデーションされた希釈係数（最大値）	20X ([redacted] 7881-118)
解凍融解試料の安定性	5 サイクル
室温での試料の安定性	最低 24 時間
再注入時の再現性	温度 2～8°C で最低 189 時間
凍結試料の安定性	温度−60～−80°C で最低 566 日
採取試料の安定性	室温及び氷上で最低 2 時間
標準原液の安定性	ロミタピド：温度 2～8°C で最低 235 日 M1 及び M3：温度 2～8°C で最低 235 日
標準中間液の安定性	ロミタピド、M1 及び M3：温度 2～8°C で最低 144 日
特別な保存/取り扱い要件	該当せず
分析方法開発者	[redacted], Madison, Wisconsin, USA Bioanalytical Chemistry

1.3.2 ロミタピドの薬物相互作用を検討した臨床試験の他の分析対象物質の生体試料中濃度の分析法

ロミタピドの薬物相互作用を検討した試験で測定した他の分析対象物質［シンバスタチン及びシンバスタチン酸、ワルファリン R（−）及び S（+）、エチニルエストラジオール及び norelgestromin、並びにケトコナゾール］の生体試料中濃度分析法を、2.7.1.4 項（それぞれ付表 3、付表 4、付表 5 及び付表 6）に示す。

2. 個々の試験結果の要約

ヒトを対象とした静脈内／経口投与試験（[redacted]145-003 試験）でロミタピドの絶対的バイオアベイラビィティを評価し、低脂肪食摂取時又は高脂肪食摂取時の食事の影響を比較した試験（[redacted]145-005 試験）で相対的バイオアベイラビィティを評価した。これらの 2 試験では、ロミタピドメシル酸塩を用いた（表 1）。試験のデザイン、及びバイオアベイラビィティに関する結果を以下に要約する。薬物動態は他の臨床試験で評価されており、それらの要約については 2.7.2.5 項に示す。

2.1 絶対的バイオアベイラビリティ：健康被験者に[redacted]-201038 を静脈内投与したときの薬物動態、薬力学及び安全性を検討するための単回投与試験（[redacted]145-003 試験）

5.3.3.1-4

本試験では、静脈内投与したときのロミタピドの薬物動態プロファイルを検討すると共に、本剤 50 mg を経口投与したときのバイオアベイラビィティを評価した。各群 8 例の 4 つの投与群では、静脈内投与用ロミタピド（7.5、15、30 又は 60 mg：6 例）、若しくはプラセボ（2 例）を 30 分かけて単回静脈内持続投与（低用量から漸増して投与）した。本剤（50 mg カプセル剤）のバイオアベイラビィティを評価するため、静脈内投与用ロミタピド 30 mg の静脈内投与を受けた被験者を再組み入れして本剤 50 mg を単回投与し、72 時間後までの安全性及び薬物動態を評価した。静脈内投与及び経口投与後のロミタピド、M1 及び M3 濃度を測定した。

本剤 50 mg カプセル剤の絶対的バイオアベイラビィティは 7%であった。この結果は、ロミタピドが経口投与後に初回通過効果の影響を強く受けることと一致する。本試験の詳細を 2.7.2.2.3.4 項及び 2.7.2.5 項 付表 11～付表 14 に示す。

2.2 食事の影響：健康被験者に[redacted]-201038（ロミタピド）の 50 mg カプセルを経口投与したときのバイオアベイラビリティ及び薬物動態に対する低脂肪朝食及び高脂肪朝食の影響を評価する試験（[redacted]145-005 試験）

5.3.1.1-1

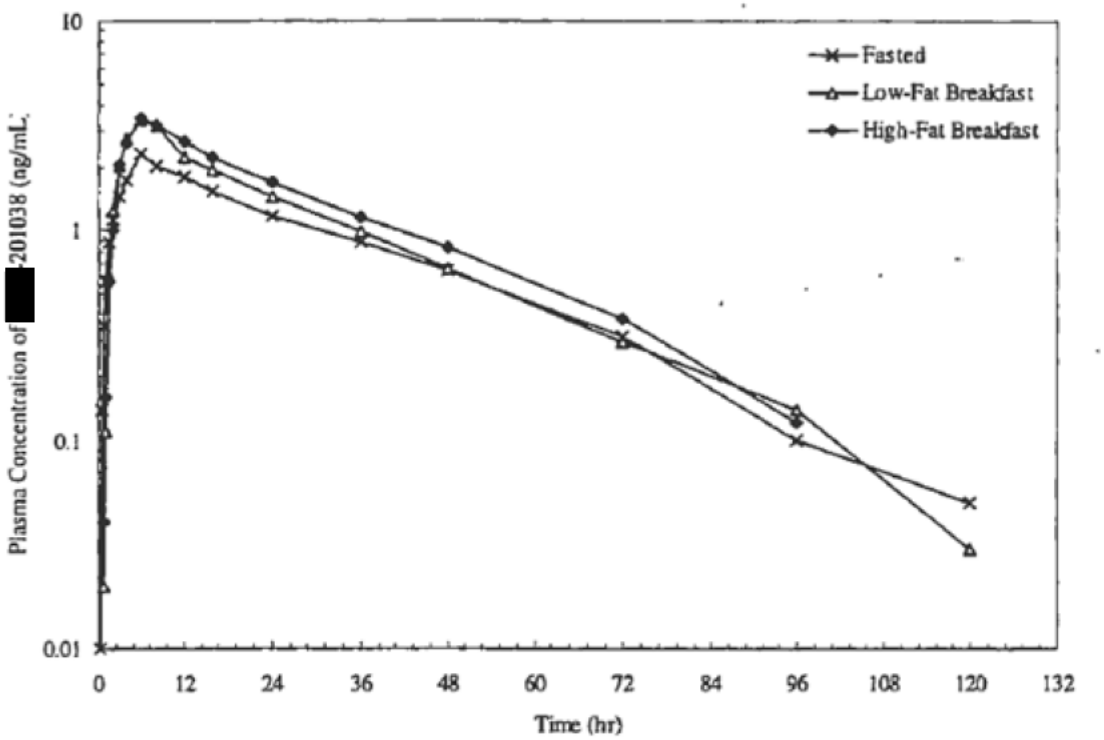
本試験は、非盲検、単回投与、無作為化、3 期クロスオーバー試験であり、健康被験者 24 例（男性：16 例、女性：8 例）について、6 つの投与順に各 4 例を割り付け、3 つの投与時期（一晩絶食時、低脂肪朝食摂取時及び高脂肪朝食摂取時）にそれぞれ本剤 50 mg を単回投与した。低脂肪朝食及び高脂肪朝食は約 750 キロカロリーで、脂肪含有量はそれぞれ約 9 及び 37 g であった。被験者は、いずれの投与時期でも、本剤投与後 4 時間絶食した。各被験者の次の投与時期までの休薬期間を 7 日間以上とした。

各投与時期の 1 日目の 0 時間及び投与 120 時間後までの規定の時点に血液検体を採取した。バリデーションされた LC/MS/MS 法を用いて、血漿中ロミタピド並びに M1、M2 及び M3 濃度を測定した。薬物動態パラメータを算出し、ロミタピドのバイオアベイラビィティに対する食事の影響を評価した。

統計解析の結果は、低脂肪朝食摂取時及び高脂肪朝食摂取時では、ロミタピドの C_{max} 及び AUC_{0-t} が絶食時と比較して有意に増加することを示した。

低脂肪朝食摂取時及び高脂肪朝食摂取時の AUC_{0-t} の平均値は、絶食時と比較してそれぞれ 27.5%及び 57.6%増加し、C_{max} の平均値はそれぞれ 69.6%及び 77.3%上昇した。これらの C_{max} 及び AUC_{0-t} の増加は、絶食時と比較して低脂肪朝食摂取時及び高脂肪朝食摂取時にロミタピドのバイオアベイラビィティが増加することを示す。高脂肪朝食摂取時の C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値は、低脂肪朝食摂取時と比較してそれぞれ 4.5%及び 23.6%高かった（図 1）。本試験の薬物動態パラメータの詳細を 2.7.2.5 項 付表 2 に示す。

図 1 健康成人（N=24）の血漿中ロミタピド濃度（平均値）の時間推移
（[redacted]145-005 試験）



出典：5.3.1.1-1 [redacted]145-005 試験 治験総括報告書 Figure 11.5.1

絶食時、並びに低脂肪朝食摂取時及び高脂肪朝食摂取時の T_{max} に統計学的に有意な差は認められなかった。いずれの投与時期においても T_{max} の中央値は 6 時間であり、吸収速度に対する食事の影響は認められなかった。

これらの結果は、低脂肪朝食及び高脂肪朝食の摂取により本剤経口投与後のロミタピドの曝露量が増加することを示している。高脂肪朝食の摂取がロミタピドの曝露量に最も大きな影響を及ぼした。高脂肪朝食摂取時に本剤を投与したときの消化器系の有害事象の発現率は、絶食時又は低脂肪朝食摂取時に本剤を投与したときよりも 2 倍高かったことから、消化器系の忍容性の問題を最小限にするため、夕食後 2 時間以上摂食を避けて本剤を服用することを推奨する。

2.3 本剤の溶出試験の要約

本剤（即放性カプセル剤）の生物学的同等性を評価するため、以下の *in vitro* 溶出試験を実施した。

- ブリッジング用の 5、10 及び 20 mg カプセル剤バッチを用いて比較溶出試験を実施し、早期の臨床試験で使用しなかった 10 mg カプセル剤を評価した（3.2.P.2.2.1.1.1.2 項）。10 mg カプセル剤の溶出プロファイルは、5 及び 20 mg カプセル剤の溶出プロファイルと同様であることが示された。なお、AEGR-733-023 及び AEGR-733-030 試験では、市販予定製剤である 10 mg カプセル剤を使用した。
- 5 及び 20 mg のブリッジング製剤（市販予定製剤の処方及び製造工程）と臨床試験用の製剤の溶出プロファイルを比較し、*in vitro* での類似性を検討した（3.2.P.2.2.1.1.1.3 項）。これらの製剤は、原薬の特性によるばらつきをなくすため、同じ原薬を用いて製造された。5 及び 20 mg ブリッジング製剤の溶出プロファイルは 5 及び 20 mg 臨床試験用の製剤の溶出プロファイルとほぼ同じであった。
- 互換性のある組み合わせ（5 mg カプセル剤 2 カプセルと 10 mg カプセル剤 1 カプセル、10 mg カプセル剤 2 カプセルと 20 mg カプセル剤 1 カプセル）での各製剤間の比較溶出試験を、*Guideline for Bioequivalence Studies for Different Strengths of Oral Solid Dosage Forms*（Attachment 2 of Division-Notification 0229-10 of the Pharmaceutical and Food Safety Bureau, dated February 29, 2012：含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン）に準じて実施した。

- 市販予定製剤用の規格試験方法（0.1%ポリソルベート 80 を含む 0.001 mol/L 塩酸）で実施した 5 mg カプセル剤 2 カプセルと 10 mg カプセル剤 1 カプセル（処方変更水準：A 水準）の溶出プロファイルを図 2 に示す。両製剤の *in vitro* での溶出プロファイルはほぼ同じであることが示された。いずれの製剤も速やかに溶出したため（15 分で 85%以上）、f2 関数は算出しなかった。

図 2　5 mg カプセル剤×2 及び 10 mg カプセル剤×1 の溶出プロファイル（0.1%ポリソルベート 80 を含む 0.001 mol/L 塩酸）



- *Guideline for Bioequivalence Studies for Different Strengths of Oral Solid Dosage Forms*（含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン）に準じた試験液及びパドル回転数で、10 mg カプセル剤 2 カプセルと 20 mg カプセル剤 1 カプセル（処方変更水準：C 水準）の溶出プロファイルを比較した。試験に用いた試験液、パドル回転数及び f2 関数を表 11 に、溶出プロファイルを図 3～図 7 示す。両製剤の *in vitro* での溶出プロファイルはほぼ同じであることが示された。なお、本剤は pH 6.8 の試験液及び脱イオン水ではほとんど溶出しなかった。この結果は原薬（ロミタピドメシル酸塩）の溶解プロファイルと一致していた。

表 11　10 mg カプセル剤×2 及び 20 mg カプセル剤×1 の溶出プロファイルの比較（f2 関数）

試験液	パドル回転数	f2 関数	溶出プロファイル
pH 6.8	50 rpm	該当せず [1]	図 3
脱イオン水	50 rpm	該当せず [1]	図 4
pH 5.0	50 rpm	86	図 5
pH 1.2	50 rpm	73	図 6
pH 1.2	100 rpm	67	図 7

1. 試験を通して相対標準偏差（%）が 20%を上回ったため、f2 を算出しなかった。

図 3　10 mg カプセル剤×2 及び 20 mg カプセル剤×1 の溶出プロファイル（pH 6.8、50 rpm）



図 4　10 mg カプセル剤×2 及び 20 mg カプセル剤×1 の溶出プロファイル（脱イオン水、50 rpm）



図 5　10 mg カプセル剤×2 及び 20 mg カプセル剤×1 の溶出プロファイル
（pH 5.0、50 rpm）



図 6　10 mg カプセル剤×2 及び 20 mg カプセル剤×1 の溶出プロファイル
（pH 1.2、50 rpm）



図 7　10 mg カプセル剤×2 及び 20 mg カプセル剤×1 の溶出プロファイル（pH 1.2、100 rpm）



- 食事の影響を検討した試験（[redacted]145-005 試験）で用いた製剤（N96074）は、市販予定製剤と同じ製造工程、同様の製造設備（小スケール）で製造され、市販予定製剤と同じ添加物を用いているが、添加物の割合を 50 mg 製剤用に変更したため、両製剤の処方には若干の違いがある。市販予定製剤と 50 mg 製剤の処方を表 12 に示す。

表 12　市販予定製剤及び N96074 の処方

成分	カプセル含量			
	5 mg（市販予定製剤）	**10 mg（市販予定製剤）**	**20 mg（市販予定製剤）**	**50 mg（N96074）**
ロミタピドメシル酸塩	5.69 mg（5.00 mg フリー体）	11.39 mg（10.00 mg フリー体）	22.77 mg（20.00 mg フリー体）	56.93 mg（50.00 mg フリー体）
部分アルファー化デンプン	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
結晶セルロース	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
乳糖	[redacted]（[redacted] mg）	[redacted]（[redacted] mg）	[redacted]（[redacted] mg）	[redacted]（[redacted] mg）
デンプングリコール酸ナトリウム	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
精製水	適量			
軽質無水ケイ酸（JP）コロイド状二酸化ケイ素（USP）	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
ステアリン酸マグネシウム	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
総充填重量	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
硬ゼラチンカプセル	サイズ 1			サイズ 0

略号：JP = 日本薬局方、USP = 米国薬局方（United States Pharmacopia）

- [redacted]145-005 試験の結果を市販予定製剤に適応できることを示すため、臨床試験用の製剤（N96074）の処方に準じて 50 mg 製剤（C15547-24）を製造し、両製剤の溶出プロファイルを比較した。

図 8　50 mg カプセル剤×1 及び 20 mg カプセル剤×2＋10 mg カプセル剤×1 の溶出プロファイル（0.1%ポリソルベート 80 を含む 0.001 mol/L 塩酸）



- 50 mg カプセル剤及び 20 mg カプセル剤 2 カプセルと 10 mg カプセル剤 1 カプセルを組み合わせた場合のいずれでも、15 分で 85%以上溶出した（それぞれ 91.6%及び 92.5%）。すなわち、[redacted]145-005 試験で使用した臨床試験用の製剤は市販予定製剤と同様であると考えられた。
- 同等性を検討するため、Guideline *for Bioequivalence Studies for Different Strengths of Oral Solid Dosage Forms*（Attachment 2 of Division-Notification 0229-10 of the Pharmaceutical and Food Safety Bureau, dated February 29, 2012：含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン）に準じて比較溶出試験を実施した。詳細な結果については AEGR-DOC-298 試験の報告書に示す。
- 両製剤の溶出プロファイルを比較するための f2 関数を表 13 に示す。

表 13　50 mg カプセル剤×1 及び 20 mg カプセル剤×2＋10 mg カプセル剤×1 の溶出プロファイルの比較（f2 関数）

試験液	パドル回転数	f2 関数	溶出プロファイル
pH 1.2	50 rpm	59	図 9
pH 5.0	50 rpm	42	図 10
pH 6.8	50 rpm	93	図 11
水	50 rpm	91	図 12
pH 5.0	100 rpm	48	図 13

- 50 mg カプセル剤の溶出プロファイルは、20 mg カプセル剤 2 カプセルと 10 mg カプセル剤 1 カプセルを組み合わせたときと比較して、pH 5.0 の試験液以外の全ての試験液で同様であると考えられた。pH が中性に近づくに従い、ロミタピドの溶解度が顕著に低下することから、この現象は予想できるものであった。また、市販予定製剤を組み合わせた場合（1 号×3 カプセル）では試験液と接する表面積が大きくなるため、pH 5.0 の試験液では臨床試験用の製剤（0 号×1 カプセル）より初期の溶出が早くなることも予想できるものであった。
- いずれの製剤も pH 6.8 の試験液及び水ではほとんど溶出しなかった。この結果は原薬の溶解プロファイルと一致していた。

図 9　50 mg カプセル剤×1 及び 20 mg カプセル剤×2＋10 mg カプセル剤×1 の溶出プロファイル（pH 1.2、50 rpm）



図 10　50 mg カプセル剤×1 及び 20 mg カプセル剤×2＋10 mg カプセル剤×1 の溶出プロファイル（pH 5.0、50 rpm）



図 11　50 mg カプセル剤×1 及び 20 mg カプセル剤×2＋10 mg カプセル剤×1 の溶出プロファイル（pH 6.8、50 rpm）



図 12　50 mg カプセル剤×1 及び 20 mg カプセル剤×2＋10 mg カプセル剤×1 の溶出プロファイル（脱イオン水、50 rpm）



図 13　50 mg カプセル剤×1 及び 20 mg カプセル剤×2＋10 mg カプセル剤×1 の溶出プロファイル（pH 5.0、100 rpm）



- 50 mg カプセル剤 1 カプセル及び 20 mg カプセル剤 2 カプセルと 10 mg カプセル剤 1 カプセルを組み合わせた場合の溶出プロファイルを *Guideline for Bioequivalence Studies for Different Strengths of Oral Solid Dosage Forms*（Attachment 2 of Division-Notification 0229-10 of the Pharmaceutical and Food Safety Bureau, dated February 29, 2012：含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン）に準じた試験方法で評価したとき、両製剤の溶出プロファイルは胃液に相当する pH 1.2 の試験液で類似した。また、50 mg 製剤は速やかに溶出した（85%以上）。すなわち、食事の影響を検討した[redacted]145-005 試験の結果を市販予定製剤に適用することができ、夕食後 2 時間以上経ってから本剤を服用することが支持される。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

早期に実施した第 1 相試験、及びいくつかの第 2 相試験では、[redacted] 社製の原薬で製造した本剤を用いた。その後の第 1 相試験及び外国第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）、並びに国内第 3 相試験（AEGR-733-030 試験）では、[redacted] 社製の原薬で製造した本剤を用いた。薬物動態試験では、[redacted] 社製又は [redacted] 社製の原薬で製造した本剤を用いた。各臨床試験で使用した原薬及び製剤のバッチの概要を付表 1 に示す。日本人被験者を対象として実施した臨床試験で使用した製剤の処方及び製造工程は、市販予定製剤と同一であった。

それぞれの製剤を用いた試験から得られた薬物動態の結果は類似することが示された。原薬間の物理的特性の差異が製剤の特性に影響を及ぼさないと考察した根拠を示すため、各試験の結果を 2.7.2.2.2 項に要約し、試験間の比較結果を 2.7.2.3 項に示す。

本剤（50 mg カプセル剤）の絶対的バイオアベイラビリティは 7%と算出された。低脂肪朝食摂取時及び高脂肪朝食摂取時のロミタピドの C_{max} 及び AUC_{0-t} は、絶食時と比較して統計学的に有意に増加した。したがって、消化器系の忍容性の問題を最小限にするために、夕食後 2 時間以上摂食を避けて本剤を服用することを推奨する。

4. 参考文献

1 Evans, D. F.; Pye,, G.; Bramley, R.; Clark, A.G.; Dyson, T.J.; Hardcastle, J.D.(1988). "Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects." Gut 29: 1035-1041.

5. 付録

付表一覧

付表 1 本剤の各臨床試験で使用した原薬及び製剤.....37
付表 2 溶出試験プロファイル.....40
付表 3 シンバスタチン及びシンバスタチン酸の濃度測定法の概略（[redacted]）.....47
付表 4 ワルファリン R（−）及び S（+）の濃度測定法の概略（[redacted]）.....48
付表 5 エチニルエストラジオール及び norelgestromin の濃度測定法の概略（[redacted]）.....49
付表 6 ケトコナゾールの濃度測定法の概略（[redacted]）.....50

付表 1 本剤の各臨床試験で使用した原薬及び製剤

試験番号	対象被験者	試験の概略	原薬のバッチ番号	製剤のバッチ番号
[redacted] 社が実施した試験				
[redacted]145-001	健康被験者	漸増単回投与、PK、PD	R005A	N96071, N96074, N96070
[redacted]145-002	コレステロール値が 200 mg/dL 以上の健康被験者	漸増反復投与、高コレステロール血症	R005A	N96074, N96070
[redacted]145-003	コレステロール値が 200 mg/dL 以上の健康被験者	漸増単回投与、静脈内投与、高コレステロール血症	R005A	N96074
[redacted]145-005	健康被験者	食事の影響	R005A	N96074
[redacted]145-006	健康被験者	ADME	N009A/001/001	N97101（内服液）
[redacted]145-009	LDL-C の平均値が 160 mg/dL 以上、トリグリセリドが 500 mg/dL 以下	漸増反復投与、高コレステロール血症	N009A	N97018
[redacted]145-010	コレステロール値が 200 mg/dL 以上の健康被験者	漸増反復投与	R005A	N96070
[redacted] が実施した試験				
[redacted]1001	HoFH 患者	HoFH 患者を対象とした第 2 相試験	N009A	薬局で患者ごとに個別に調剤したカプセル剤（体重ベース）
Aegerion 社が実施した試験				
AEGR-733-001	LDL-C の平均値が 160 mg/dL 以上、又は 130 mg/dL 以上 250 mg/dL 未満	エゼチミブと併用、高コレステロール血症	N009A	I60307A, I60307B, I60214B
AEGR-733-002	健康被験者	PK、薬物相互作用（脂質低下薬 7 剤）	N009A	I60214B, 7030202, L0108401
AEGR-733-003a[a]	LDL-C が 130 mg/dL 以上 250 mg/dL 未満	アトルバスタチンと併用、高コレステロール血症	N010A	L0105924, L0105923
AEGR-733-003b	LDL-C が 130 mg/dL 以上 250 mg/dL 未満	アトルバスタチンと併用、高コレステロール血症	N009A	L0108400, L0108401
AEGR-733-004	LDL-C が 100 mg/dL 以上 190 mg/dL 以下, 肝機能検査値が正常範囲上限以下	肝脂肪	N009A	L0108400, L0108401
AEGR-733-006	LDL-C が 130 mg/dL 以上 250, mg/dL 未満 トリグリセリドが 400 mg/dL 以下	漸増反復投与、アトルバスタチン、高コレステロール血症	N009A	L0108400, L0108401

付表 1 本剤の各臨床試験で使用した原薬及び製剤（続き）

試験番号	対象被験者	試験の概略	原薬のバッチ番号	製剤のバッチ番号
UP1002/733-005	HoFH 患者	HoFH 患者を対象とした国際共同第 3 相試験	1713-1713-07-001	L0109390, L0109391, L0206440, L0206441, L0302139
AEGR-733-010	健康被験者	AME	1713-1713-07-001	原薬を混合した放射標識溶液（内服液）
AEGR-733-011	健康被験者	QTc	1713-1713-07-001	原薬溶液（内服液）
AEGR-733-012	HoFH 患者を対象とした継続試験（新規組み入れなし）	HoFH 患者を対象とした継続試験	1713-1713-07-001	L0109391, L0302138, L0203329, L0302139, L0306299,
			1713-1713-12-501H	L0309929,
			1713-1713-12-002H	L0400909, L0401896
AEGR-733-013	健康被験者	ワルファリン、薬物相互作用	1713-1713-07-001	L0302139
AEGR-733-015	健康被験者	経口避妊薬、薬物相互作用	1713-1713-07-001	L0302138, L0302139
AEGR-733-017	肝機能障害患者／ 対応する健康被験者	肝機能障害被験者	1713-1713-07-001	L0302139
AEGR-733-018	健康被験者	ケトコナゾール、薬物相互作用	1713-1713-07-001	L0302139
AEGR-733-019	健康被験者	シンバスタチン、薬物相互作用	1713-1713-07-001	L0302139
AEGR-733-021	腎機能障害患者／健康被験者	腎機能障害被験者	1713-1713-07-001	L0302139
AEGR-733-023	LDL-C 高値の健康被験者	日本人被験者 PK/PD	1717-1713-12-501H	L0309928 L0309929
AEGR-733-026	健康被験者	バイオアベイラビリティ（個体内変動）	1717-1713-12-002H	L0400945
AEGR-733-032	健康被験者	ロミタピドメシル酸塩カプセルの内容物をすりおろしたリンゴ又はすりつぶしたバナナに振りかけて投与したときのバイオアベイラビリティ	1717-1713-12-002H	L0400945
AEGR-733-024	健康被験者	アトルバスタチン、薬物相互作用	1717-1713-12-002H	L0401896
AEGR-733-029	健康被験者	経口避妊薬、薬物相互作用	1717-1713-12-002H	L0401896
AEGR-733-101	健康被験者	モダフィニル、薬物相互作用	1713-1713-12-001H	L0504030

付表 1 本剤の各臨床試験で使用した原薬及び製剤（続き）

試験番号	対象被験者	試験の概略	原薬のバッチ番号	製剤のバッチ番号
AEGR-733-030	HoFH 患者	HoFH 患者を対象とした国内第 3 相試験	1713-1713-12-003H	L0401897[b]
			1713-1713-12-002H	L0407725
			1713-1713-12-002H	L0401895[b]
			1713-1713-12-002H	L0403915
			1713-1713-12-002H	L0401896
			1713-1713-12-001H	L0407728

略号：ADME = 吸収、分布、代謝、排泄、AME = 吸収、代謝、排泄、HoFH = ホモ接合体家族性高コレステロール血症、PD = 薬力学、PK = 薬物動態、PK/PD = 薬物動態／薬力学、QTc = 心拍数で補正した QT 間隔

a. 本試験は早期に中止した。

b. L0401897 と L0401895 のロットは、出庫時の試験の過程で傷のあるカプセルが複数確認されたため、100%精査された。精査で確認された傷のあるカプセルもロットから除かれた。精査後、新たにロット番号がそれぞれ L0403915 と L0403916 となった。これらの新ロット番号については治験総括報告書を参照（5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Listing 16.2.5.1.2）。

付表 2　溶出試験プロファイル

バッチ番号	剤型	試験条件 [a]	例数	測定時間（分） 溶出率（%）、平均値（範囲） 5	10	15	20	30	45	60	75	90
N009A	原薬	Method 1	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
N009A	原薬	Method 2	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
N009A	原薬	Method 3	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
N009A	原薬	Method 4	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
N009A	原薬	Method 5	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
N010A	原薬	Method 1	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
N010A	原薬	Method 2	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
N010A	原薬	Method 3	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	8	[redacted]	[redacted]	[redacted]
N010A	原薬	Method 4	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
N010A	原薬	Method 5	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1713-1713-07-001	原薬	Method 4	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1713-1713-07-001	原薬	Method 5	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1713-1713-07-001	原薬	Method 1	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1713-1713-07-001	原薬	Method 2	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1713-1713-07-001	原薬	Method 3	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

付表 2　溶出試験プロファイル（続き）

バッチ番号	剤型	試験条件 [a]	例数	測定時間（分） 溶出率（%）、平均値（範囲）								
				5	10	15	20	30	45	60	75	90
1713-1713-11-001H	原薬	Method 4	12									
1713-1713-11-001H	原薬	Method 5	12									
1713-1713-11-002H	原薬	Method 4	12									
1713-1713-11-002H	原薬	Method 5	12									
L0105924	2.5 mg	Method 4	6									
L0108400	2.5 mg	Method 4	6									
L0306297	5 mg カプセル	Method 3	12									
L0306297	5 mg カプセル	Method 4	12									
L0306297	5 mg カプセル	Method 4	12									
L0306297	5 mg カプセル	Method 5	12									
L0306297	5 mg カプセル	Method 7	12									
L0302138	5 mg カプセル	Method 2	12									
L0302138	5 mg カプセル	Method 3	12									
L0302138	5 mg カプセル	Method 4	6					80				

付表 2　溶出試験プロファイル（続き）

バッチ番号	剤型	試験条件 [a]	例数	測定時間（分） 溶出率（%）、平均値（範囲）								
				5	10	15	20	30	45	60	75	90
L0302138	5 mg カプセル	Method 5	12									
L0206440	5 mg カプセル	Method 4	6									
L0109391	5 mg カプセル	Method 4	6									
L0108401	5 mg カプセル	Method 1	12									
L0108401	5 mg カプセル	Method 2	12									
L0108401	5 mg カプセル	Method 3	12									
L0108401	5 mg カプセル	Method 4	6									
L0105923	5 mg カプセル	Method 4	6									
I60307A	5 mg カプセル	Method 8	6									
L0401897	5 mg カプセル	Method 4	6									
L0407725	5 mg カプセル	Method 4	6									
L0400909	5 mg カプセル	Method 4	6									
I60307B	7.5 mg カプセル	Method 8	6									
L0306298	10 mg カプセル	Method 3	12									

付表 2　溶出試験プロファイル（続き）

バッチ番号	剤型	試験条件 [a]	例数	測定時間（分） 溶出率（%）、平均値（範囲）								
				5	10	15	20	30	45	60	75	90
L0306298	10 mg カプセル	Method 4	6									
L0306298	10 mg カプセル	Method 4	12									
L0306298	10 mg カプセル	Method 5	12									
L0306298	10 mg カプセル	Method 7	12									
I60214B	10 mg カプセル	Method 8	6									
7030202	10 mg カプセル	Method 8	6									
L0309928	10 mg カプセル	Method 4	6									
L0401895	10 mg カプセル	Method 4	6									
L0407727	10 mg カプセル	Method 4	6									
A13669-5	20 mg カプセル	Method 4	12									
A13669-5	20 mg カプセル	Method 5	12									
A13669-11	20 mg カプセル	Method 5	12									
A13669-11	20 mg カプセル	Method 4	12									
L0306299	20 mg カプセル	Method 3	12									

付表 2　溶出試験プロファイル（続き）

バッチ番号	剤型	試験条件 [a]	例数	測定時間（分） 溶出率（%）、平均値（範囲）								
				5	10	15	20	30	45	60	75	90
L0306299	20 mg カプセル	Method 4	12									
L0306299	20 mg カプセル	Method 4	12									
L0306299	20 mg カプセル	Method 5	12									
L0306299	20 mg カプセル	Method 7	12									
A13050-16	20 mg カプセル	Method 4	12									
A13050-17	20 mg カプセル	Method 4	12									
L0302139	20 mg カプセル	Method 4	6									
L0302139	20 mg カプセル	Method 5	12									
L0206441	20 mg カプセル	Method 4	6									
L0203329	20 mg カプセル	Method 4	6									
L0109390	20 mg カプセル	Method 4	6									
L0309929	20 mg カプセル	Method 4	6									
L0400945	20 mg カプセル	Method 4	6									
L0401896	20 mg カプセル	Method 4	6									

付表 2　溶出試験プロファイル（続き）

バッチ番号	剤型	試験条件 [a]	例数	測定時間（分） 溶出率（%）、平均値（範囲）								
				5	10	15	20	30	45	60	75	90
L0407728	20 mg カプセル	Method 4	6									
L0407728	20 mg カプセル	Method 4	12									
L0407728	20 mg カプセル	Method 5	12									
L0407728	20 mg カプセル	Method 9	12									
L0407728	20 mg カプセル	Method 10	12									
C15547-17	30 mg カプセル	Method 4	12									
C15547-17	30 mg カプセル	Method 5	12									
C15547-17	30 mg カプセル	Method 9	12									
C15547-17	30 mg カプセル	Method 10	12									
L0407416	40 mg カプセル	Method 4	12									
L0407416	40 mg カプセル	Method 5	12									
L0407416	40 mg カプセル	Method 9	12									
L0407416	40 mg カプセル	Method 10	12									
L0407417	60 mg カプセル	Method 4	12									

付表 2　溶出試験プロファイル（続き）

バッチ番号	剤型	試験条件 [a]	例数	測定時間（分） 溶出率（%）、平均値（範囲）								
				5	10	15	20	30	45	60	75	90
L0407417	60 mg カプセル	Method 5	12	[redacted]								
L0407417	60 mg カプセル	Method 9	12	[redacted]								
L0407417	60 mg カプセル	Method 10	12	[redacted]								

a.　評価に用いた溶出試験方法の概要：

Method 1: USP (JP 6.10) Apparatus 2 (paddle)：回転数；75 rpm、試験液；[redacted]、
Method 2: USP (JP 6.10) Apparatus 2 (paddle)：回転数；75 rpm、試験液；[redacted]
Method 3: USP Apparatus 2 (paddle)：回転数；50 rpm、試験液；[redacted]
Method 4: USP (JP 6.10) Apparatus 2 (paddle)：回転数；50 rpm、試験液；[redacted]
Method 5: USP (JP 6.10) Apparatus 2 (paddle)：回転数；50 rpm、試験液；[redacted]
Method 6: USP (JP 6.10) Apparatus 2 (paddle)：回転数；50 rpm、試験液；[redacted]
Method 7: USP (JP 6.10) Apparatus 2 (paddle): 回転数; 50 rpm、試験液; [redacted]
Method 8: USP (JP 6.10) Apparatus 2 (paddle)：回転数；50 rpm、試験液；[redacted]
Method 9: USP (JP 6.10) Apparatus 2 (paddle)：回転数；50 rpm、試験液；[redacted]
Method 10: USP (JP 6.10) Apparatus 2 (paddle)：回転数；50 rpm、試験液；[redacted]

付表 3 シンバスタチン及びシンバスタチン酸の濃度測定法の概略（[redacted]）

バリデーション試験番号	2100-823
略記	SIMHPC
分析対象物質/代謝物	シンバスタチン及びシンバスタチン酸
内標準物質	シンバスタチン-d6 及びシンバスタチン酸-d6
分析試料	ヒト血漿
抗凝固剤（該当する場合）	ヘパリンナトリウム又は K_2EDTA
試料容量	0.250 mL
検量線の範囲	シンバスタチン：0.0500～50.0 ng/mL シンバスタチン酸：0.0500～10.0 ng/mL
抽出方法	液-液抽出
自動化（該当する場合）	96-well format（一部）
分析方法	LC-MS/MS（API 5000，シンバスタチンは ESI+，シンバスタチン酸は ESI-）
サイクル時間	3.5 分
試料保存温度	−60～−80°C
解凍融解試料の安定性	3 サイクル
室温での試料の安定性	氷上で最低 4 時間
処理後試料の実用性	温度 2～8°C で最低 72 時間
凍結試料の安定性	ヘパリンナトリウム：温度−60～−80°C で最低 137 日
標準原液の安定性	シンバスタチン：温度−10～−30°C で最低 113 日 シンバスタチン酸：温度−10～−30°C で最低 113 日
特別な保存/取り扱い要件	該当せず
分析方法開発者	[redacted] Madison, Wisconsin 53704 USA

付表 4 ワルファリン R（−）及び S（+）の濃度測定法の概略（[redacted]）

バリデーション試験番号	2100-829
略記	WFNHPC
分析対象物質/代謝物	ワルファリン R 及びワルファリン S
内標準物質	ワルファリン R-d6 及びワルファリン S-d6
分析試料	ヒト血漿
抗凝固剤（該当する場合）	エデト酸ナトリウム又はヘパリンリチウム
試料容量	0.250 mL
検量線の範囲	ワルファリン R：5.00 to 1500 ng/mL ワルファリン S：5.00 to 1500 ng/mL
抽出方法	液-液抽出
自動化（該当する場合）	96-well format（一部）
分析方法	LC-MS/MS（API 3000 又は 4000, APCI-）
サイクル時間	9 分
試料保存温度	−10～−30°C 又は−60～−80°C
バリデーションされた希釈係数（最大値）	100X
解凍融解試料の安定性	9 サイクル
室温での試料の安定性	最低 48 時間
処理後試料の実用性	温度 2～8°C で最低 90 時間
凍結試料の安定性	エデト酸ナトリウム：温度−10～−30°C で最低 322 日 エデト酸ナトリウム：温度−60～−80°C で最低 322 日 ヘパリンリチウム：温度−10～−30°C で最低 334 日 ヘパリンリチウム：温度−60～−80°C で最低 334 日
標準原液の安定性	ワルファリン R：温度 2～8°C で最低 77 日 ワルファリン S：温度 2～8°C で最低 77 日
標準中間液の安定性	ワルファリン R 及び S：温度 2～8°C で最低 51 日
特別な保存/取り扱い要件	該当せず
分析方法開発者	[redacted] Madison, Wisconsin 53704 USA

付表 5 エチニルエストラジオール及び norelgestromin の濃度測定法の概略（[redacted]）

バリデーション試験番号	2100-808
略記	NEEHPC
分析対象物質/代謝物	エチニルエストラジオール及び norelgestromin
内標準物質	エチニルエストラジオール-d4 及び norelgestromin-d6
分析試料	ヒト血漿
抗凝固剤（該当する場合）	フッ化ナトリウム/シュウ酸カリウム
試料容量	0.500 mL
検量線の範囲 [a]	エチニルエストラジオール：5.00～125 pg/mL Norelgestromin：50.0～25,000 pg/mL
抽出方法	液-液抽出
自動化（該当する場合）	該当なし
分析方法	LC-MS/MS（API 4000, ESI+）
サイクル時間	10.5 分
試料保存温度	−60～−80°C
解凍融解試料の安定性	7 サイクル
室温での試料の安定性	最低 16 時間
処理後試料の実用性	2～8°C で最低 24 時間
凍結試料の安定性	−60～−80°C で最低 157 日
採取試料の安定性	室温及び氷上で最低 2 時間
標準原液の安定性	エチニルエストラジオール：温度 2～8°C で最低 39 日 Norelgestromin：温度 2～8°C で最低 39 日
標準中間液の安定性	エチニルエストラジオール及び norelgestromin：温度 2～8°C で最低 57 日
特別な保存/取り扱い要件	該当せず
分析方法開発者	[redacted] Madison, Wisconsin 53704 USA

a Aegerion 社が実施した試験で採取した試料を実際に分析したときのバリデーション試験では、エチニルエストラジオールの曲線範囲下限は 5.00 pg/mL (0.005 ng/mL)であったが、分析の正確性と耐久性を確保するために曲線範囲下限を 20 pg/mL（0.020 ng/mL）へ引き上げた。

付表 6 ケトコナゾールの濃度測定法の概略（[redacted]）

バリデーション試験番号	2100-331
略記	KZHP
分析対象物質/代謝物	ケトコナゾール
内標準物質	ケトコナゾール-d3
分析試料	ヒト血漿
抗凝固剤（該当する場合）	K_3EDTA 又はヘパリンナトリウム
試料容量	0.100 mL
検量線の範囲	ケトコナゾール：5.00～1,000 ng/mL
抽出方法	液-液抽出
自動化（該当する場合）	96-well format, multiprobe liquid handling, Tomtec
分析方法	LC-MS/MS（API 3000 or 4000, ESI+）
サイクル時間	2.5 分
試料保存温度	−10～−30°C 又は−60～−80°C
バリデーションされた希釈係数（最大値）	5X
解凍融解試料の安定性	6 サイクル
室温での試料の安定性	約 24 時間
処理後試料の実用性	温度 2～8°C で最低 170 時間 室温で最低 24 時間
凍結試料の安定性	K_3EDTA：温度−10～−30°C で最低 853 日 K_3EDTA：温度−60～−80°C で最低 853 日 ヘパリンナトリウム：温度−10～−30°C で最低 125 日 ヘパリンナトリウム：温度−60～−80°C で最低 1024 日
標準原液の安定性	ケトコナゾール：2～8°C で最低 145 日
特別な保存/取り扱い要件	該当せず
分析方法開発者	[redacted] Madison, Wisconsin 53704 USA