目次

表目次 5
図目次 6
略号一覧 7
1. 背景及び概観 9
2. 個々の試験結果の要約 16
2.1 ヒト生体試料を用いた試験 16
2.1.1 ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* での AEGR-733（ロミタピド）の代謝（AEGR-733PC0005 試験） 16
2.1.2 AEGR-733（ロミタピド）の代謝物生成にかかわる CYP 分子種の特定（AEGR-733PC0006 試験） 18
2.1.3 ヒト肝ミクロソームを用いた AEGR-733（ロミタピド）の CYP 分子種に対する阻害能（AEGR-733PC0007 試験） 19
2.1.4 マウス、ラット、イヌ及びヒトの凍結肝細胞を用いた[^{14}C]ロミタピドの代謝（AEGR-733PC0009 試験） 20
2.1.5 1'-水酸化ブフラロールの生成を指標とした[redacted]201038（ロミタピド）の CYP2D6 阻害（[redacted]910055193 試験） 22
2.1.6 β-水酸化テストステロンの生成を指標とした[redacted]201038（ロミタピド）の CYP3A4 阻害（[redacted]910055194 試験） 23
2.1.7 ヒト肝細胞を用いたロミタピド、M1 及び M3 の CYP 誘導能（AEGR-733PC0022 試験） 24
2.1.8 ヒト肝ミクロソームを用いたロミタピド（AEGR-733）の主代謝物である M1 及び M3 の CYP 分子種に対する阻害（AEGR-733PC0021 試験） 25
2.1.9 ヒト肝ミクロソームを用いたロミタピドのヒト CYP2C8 阻害（AEGR-733PC0026 試験） 26
2.1.10 ロミタピドの排出及び取り込みトランスポーター阻害（AEGR-733PC0023 試験） 27
2.1.11 形質移入した HEK293 細胞を用いたロミタピドが肝取り込みトランスポーターである OCT1、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であるか否かの検討（AEGR-733PC0032 試験） 28

2.1.12 凍結保存されたヒト肝細胞にロミタピド及びその主代謝物 M3 が能動的に取り込まれるか否かの検討（AEGR-733PC0034 試験） 29

2.1.13 Caco-2 細胞単層膜を用いたロミタピドが P-gp の基質であるか否かの検討（AEGR-733PC0025 試験） 31

2.1.14 ロミタピドの透過性、並びに人工胃液及び人工腸液中での安定性の検討（AEGR-733PC0027 試験） 33

2.2 ヒトでのバイオアベイラビリティ試験 34

2.2.1 健康被験者に[redacted]201038（ロミタピドメシル酸塩）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） 34

2.3 ヒトでの臨床薬理試験（薬物動態及び薬力学） 35

2.3.1 高コレステロール血症の日本人及び白人被験者にロミタピドメシル酸塩を投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回及び反復漸増投与試験（AEGR-733-023 試験） 35

2.3.2 健康被験者に[redacted]201038（ロミタピドメシル酸塩）を単回経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する用量漸増試験（[redacted]145-001 試験） 42

2.3.3 健康被験者に[redacted]201038（ロミタピドメシル酸塩）を反復投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する用量漸増試験（[redacted]145-002 試験） 44

2.3.4 健康被験者に[redacted]201038（ロミタピドメシル酸塩）を単回静脈内投与したときの薬物動態、薬力学及び安全性を評価する試験（[redacted]145-003 試験） 45

2.3.5 健康被験者にロミタピドメシル酸塩 20 mg のカプセル剤を単回経口投与したときの薬物動態の被験者内変動を評価する第 1 相、非盲検、クロスオーバー試験（AEGR-733-026 試験） 46

2.3.6 健康被験者にロミタピドメシル酸塩 20 mg カプセル剤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と、ロミタピド 20 mg カプセル剤を単回経口投与したときのバイオアベイラビリティを比較する第 1 相、非盲検、無作為化、クロスオーバー試験（AEGR-733-032 試験） 47

2.3.7 健康女性被験者に[redacted]201038（ロミタピドメシル酸塩）を反復投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する試験（[redacted]145-010 試験）.....48

2.3.8 健康男性及び女性被験者にロミタピドメシル酸塩の治療用量及び治療用量より高用量を単回投与したとき、並びにケトコナゾールと併用投与したときの心電図に対する影響をプラセボ及びモキシフロキサシン（実薬対照）と比較して評価する無作為化、5 期クロスオーバー、QT/QTc 評価試験（AEGR-733-011 試験）.....49

2.4 臨床 ADME 試験.....52

2.4.1 健康被験者に ^{14}C-[redacted]201038（^{14}C-ロミタピド）を経口投与したときの[redacted]201038（ロミタピド）の分布を評価する試験（[redacted]145-006 試験）.....52

2.4.2 健康被験者に放射性物質で二重標識した ^{14}C-ロミタピドを単回経口投与したときのヒト血漿中、尿中及び糞中の代謝物を同定し、代謝物プロファイルを評価する第 1 相試験（AEGR-733-010 試験）.....53

2.5 内因性因子の影響を検討した薬物動態試験.....56

2.5.1 肝機能障害被験者及び対応する肝機能が正常な被験者を対象にロミタピドメシル酸塩の安全性及び薬物動態を比較する非盲検試験（AEGR-733-017 試験）.....56

2.5.2 ロミタピドメシル酸塩 60 mg を単回投与したときの薬物動態及び安全性に対する腎機能障害の影響を評価する第 1 相、多施設、非盲検、並行群間試験（AEGR-733-021 試験）.....60

2.6 薬物相互作用試験.....63

2.6.1 健康被験者を対象として脂質低下療法に対する AEGR-733（ロミタピドメシル酸塩）の薬物動態学的薬物相互作用を評価する第 2 相、投与順固定、非盲検、探索試験（AEGR-733-002 試験）.....63

2.6.2 健康被験者を対象として MTP 阻害剤であるロミタピドがワルファリンの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 1 相、非盲検、2 期逐次試験（AEGR-733-013 試験）.....65

2.6.3 健康女性被験者を対象として Ortho Cyclen®の薬物動態に対するロミタピドの影響を評価する二重盲検、無作為化、2 期クロスオーバー、薬物相互作用試験（AEGR-733-015 試験）.....67

2.6.4 健康被験者を対象としてロミタピドの薬物動態に対するケトコナゾールの影響を評価する非盲検、薬物相互作用試験（AEGR-733-018 試験）.....69
2.6.5 健康被験者を対象として MTP 阻害剤であるロミタピド（高用量）がシンバスタチンの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 1 相、非盲検試験（AEGR-733-019 試験）.....70
2.6.6 健康被験者を対象として CYP3A4 の弱い阻害薬であるアトルバスタチンがロミタピドの薬物動態に及ぼす影響を評価する非盲検、無作為化、2 群、第 1 相試験（AEGR-733-024 試験）.....71
2.6.7 健康女性被験者を対象として CYP3A4 の弱い阻害薬であるエチニルエストラジオール/ norgestimate（Ortho Cyclen®）がロミタピドの薬物動態に及ぼす影響を評価する非盲検、無作為化、2 群、第 1 相試験（AEGR-733-029 試験）.....72
2.6.8 健康被験者を対象として CYP3A4 の中等度の誘導薬であるモダフィニルがロミタピドの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 1 相、非盲検、投与順固定、薬物相互作用試験（AEGR-733-101 試験）.....72
2.6.9 薬物相互作用：モデリング及びシミュレーション.....75
3. 全試験を通しての結果の比較と解析.....76
3.1 試験間での薬物動態の比較.....76
3.1.1 母集団薬物動態解析.....83
3.2 試験間での薬力学の比較.....86
3.3 ロミタピドの薬物動態プロファイルと有効性との関係.....86
3.4 結論.....88
4. 特別な試験.....88
5. 参考文献.....89
6. 付録.....90

表目次

表 1　臨床薬理試験の概要 12
表 2　肝シトクロム P450 を介した代謝に対するロミタピドの阻害作用（IC_{50}） 19
表 3　ワルファリンの *in vitro* 代謝に対するロミタピドの影響 19
表 4　CYP2C8 に対するロミタピドの直接阻害及び時間依存的阻害 26
表 5　LDL-C 高値の日本人及び白人被験者に本剤を単回用量漸増投与時のロミタピドの薬物動態パラメータの比較 39
表 6　LDL-C 高値の日本人及び白人被験者に本剤を反復用量漸増投与時のロミタピドの薬物動態パラメータの比較 40
表 7　ロミタピドの薬物動態パラメータ（平均値［SD］） 42
表 8　健康（コレステロール値以外）被験者に本剤（カプセル剤）を 単回経口投与したときのロミタピド、M1 及び M3 の AUC［平均値（SD）］ 43
表 9　種々濃度の ^{14}C-ロミタピドの正常男子の血漿中たん白結合 （37ºC、6 時間透析） 58
表 10　種々濃度の ^{14}C-ロミタピドの中等度肝機能障害男性被験者の 血漿中たん白結合（37ºC、6 時間透析） 58
表 11　軽度肝機能障害被験者及び対応する健康被験者の 遊離型 ^{14}C-ロミタピドの割合の比較 59
表 12　中等度肝機能障害被験者及び対応する健康被験者の 遊離型 ^{14}C-ロミタピドの割合の比較 59
表 13　*In vitro* での血漿中の遊離型ロミタピド濃度の統計解析（薬物動態対象集団） 62
表 14　本剤 50 又は 60 mg を投与した試験のロミタピドの薬物動態パラメータ（平均値） 77
表 15　コレステロール高値の健康被験者での LDL-C の低下 86

図目次

図 1　ヒト肝ミクロソーム中のロミタピドの推定代謝経路 17
図 2　ヒト及び動物の肝細胞での[^{14}C]ロミタピドの推定代謝経路 21
図 3　日本人及び白人被験者に本剤単回投与後の用量補正した C_{max} 及び AUC_{inf}（平均値［SD］）と用量の関係（7 日目） 36
図 4　日本人及び白人被験者に本剤反復投与後の用量補正した C_{max} 及び AUC_{τ}（平均値［SD］）と用量の関係（27 日目） 37
図 5　ヒトにおけるロミタピドの主要な推定代謝経路 55
図 6　[redacted]社及び Aegerion 社で実施した本剤（カプセル剤）を経口投与した 第 1 相試験のロミタピドの AUC_{inf} の比較 78
図 7　[redacted]社及び Aegerion 社で実施した本剤（カプセル剤）を経口投与した 第 1 相試験のロミタピドの C_{max} の比較 79
図 8　LDL-C 高値の日本人及び白人被験者に本剤を反復用量漸増投与したときのロミタピド濃度のシミュレーション（Visual Predictive Checks） 85
図 9　本剤 10、20、40 及び 60 mg を反復投与（27 日目）後の各時間の LDL のベースラインからの変化量とロミタピド濃度の関係 87

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、代謝及び排泄
AEGR-733	Lomitapide	ロミタピド
AHA	American Heart Association	アメリカ心臓協会
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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 aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the curve	曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration-time curve to infinity	時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistant protein	乳癌耐性たん白
BMI	Body mass index	体格指数
[redacted]201038	Lomitapide	ロミタピド
BSA	Bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum observed plasma concentration	最低血漿中濃度
CsA	Cyclosporine A	シクロスポリン A
Css	Concentration at steady state	定常状態条件下の濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DMEM	Dulbecco’s modified eagle medium	ダルベッコ変法イーグル培地
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
ECG	Electrocardiogram	心電図
EE	Ethinyl estradiol	エチニルエストラジオール
ER	Extended release	徐放性
ESRD	End-stage renal disease	末期腎不全
FBS	Foetal bovine serum	ウシ胎児血清
FDA	US Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GGT	Gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HBSS	Hanks’ Balanced Salt Solution	ハンクス平衡塩溶液
HBSSg	Hanks’ Balanced Salt Solution with glucose	グルコースを含むハンクス平衡塩溶液
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol	高比重リポたん白質コレステロール
HoFH	Homozygous familial hypercholesterolaemia	ホモ接合体家族性高コレステロール血症
HPLC	High-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HV	Healthy volunteers	健康被験者
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議

略称・略号	省略していない表現又は定義	
INR	International normalized ratio	国際標準化比
IR	Influx ratio	取り込み率
IRR	Influx rate ratio	取り込み率比
LC/MS	Liquid chromatography/mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
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
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol	低比重リポたん白質コレステロール
M1 [redacted]203215 (M215)	Metabolite 1	代謝物 1
M2 [redacted]224433 (M433)	Metabolite 2	代謝物 2
M3 [redacted]203304 (M304)	Metabolite 3	代謝物 3
M18 [redacted]203304-AG (M18)	Metabolite 18	代謝物 18
MRM	Multiple reaction monitoring	多重反応モニタリング
MTP	Microsomal triglyceride transfer protein	ミクロソームトリグリセリド転送たん白
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NEAA	Nonessential amino acids	非必須アミノ酸
NSB	Nonspecific binding	非特異的結合
NTCP	Sodium/taurocholate cotransporting peptide	ナトリウム・タウロコール酸共輸送体
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion-transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	Organic Cation Transporter	有機カチオントランスポーター
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物動態
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学的、薬力学
PEST	100 IU penicillin, 100 µg/mL streptomycin	100 IU ペニシリン、100 µg/mL ストレプトマイシン
P-gp	P-glycoprotein	P-糖たん白
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態学的、薬物動態
SD	Standard deviation	標準偏差
TC	Total cholesterol	総コレステロール
TDI	Time dependent inhibition	時間依存的阻害
$t_{1/2}$	Half-life	半減期
T_{max}	Time to maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
VLDL	Very low-density lipoprotein	超低比重リポたん白

1. 背景及び概観

ロミタピドは、[redacted]201038 及び AEGR-733 の名称でも知られている。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に統一する。ほとんどの試験で用いたロミタピドメシル酸塩については、本剤と省略する。また、本資料では、ロミタピドの代謝物である[redacted]203215（M215）、[redacted]224433（M433）、[redacted]203304（M304）及び[redacted]203304-AG（M18）を、Aegerion Pharmaceuticals（以下、Aegerion 社）の代謝物番号で統一し、それぞれ M1、M2、M3 及び M18 と記載する（略号一覧参照）。

[redacted]（以下、[redacted]社）は、初期に実施した非臨床薬物動態（PK）試験で、ロミタピドの 3 つの代謝物（M1、M2 及び M3）を同定した。M1 及び M3 はロミタピド分子が二分された代謝物である。[redacted]社は、本剤の臨床開発プログラムにおいて、ロミタピド及びこれらの 3 つの代謝物を評価した。Aegerion 社が実施したロミタピドの代謝に関する *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験で、M1 及び M3 がヒト血漿中の一次代謝物であり、血漿中の他の代謝物のほとんどは M1 及び M3 のいずれかがさらに代謝された代謝産物であることが明らかとなった。M3 は唯一の主要な血漿中代謝物として同定され、M2 はマイナーな代謝物として同定された。

ヒト生体試料を用いた試験には、軽度又は中等度肝機能障害被験者（AEGR-733-017 試験）及び血液透析を受けている末期腎不全被験者（AEGR-733-021 試験）、並びに対応する健康被験者から採取した血漿を用いた、ロミタピドの血漿中たん白結合の評価を含む。種々動物種及びヒトの血漿を用いた非臨床試験も実施した（2.6.4.4.1 項[redacted]910060036 試験）。ヒトミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、ロミタピドの代謝を検討した（AEGR-733PC0005 試験）。マウス、ラット、イヌ及びヒトの凍結保存肝細胞を用いた試験で、生成した代謝物を同定した（AEGR-733PC0009 試験）。ロミタピドの主代謝物の生成に関与するヒトシトクロム P450（CYP）代謝酵素を同定するため、AEGR-733PC0006 試験を実施した。その結果、ロミタピドの主要代謝酵素は CYP3A4 であることが示された。ロミタピド及び主代謝物（M1 及び M3）の CYP 誘導能（AEGR-733PC0022 試験）及び CYP 阻害能（AEGR-733PC0007 及び AEGR-733PC0021 試験）を評価した。ロミタピドの排出及び取り込みトランスポーターの阻害能（AEGR-733PC0023 及び AEGR-733PC0025 試験）、ロミタピドが肝取り込みトランスポーターの基質か否か（AEGR-733PC0032 試験）、及びロミタピドが能動的に凍結ヒト肝細胞に取り込まれるか否か（AEGR-733PC0034 試験）を検討した。

健康被験者を対象として、放射性同位体で標識したロミタピドを用いた 2 つの単回投与試験を実施した。[redacted]社は吸収、分布、代謝及び排泄を評価する完全な ADME 試験（[redacted]145-006 試験）を実施したが、血漿、尿及び糞中の全ての標識体を十分に同定できなかった。その後、Aegerion 社は血漿、尿及び糞中のロミタピドの代謝物を同定するため、及び血漿たん白と共有結合する可能性を評価するため、吸収、代謝及び排泄を部分的に評価する AME 試験（AEGR-733-010 試験）を実施した。Aegerion 社は、日本人及び白人（既試験の対象被験者の主要民族及び人種）被験者におけるロミタピドの薬物動態の関係を評価するため、低比重リポたん白質コレステロール（LDL-C）が高値の被験者を対象として本剤を単回及び反復投与する試験（AEGR-733-023 試験）を実施した。

[redacted]社は、薬力学（PD：コレステロール及びトリグリセリドの低下）の評価を含む単回投与試験（[redacted]145-001 試験）及び反復用量漸増投与試験（[redacted]145-002 試験）に加えて、女性被験者での薬物動態を評価する反復投与試験（[redacted]145-010 試験）、食事の影響を評価する単回投与試験（[redacted]145-005 試験）、並びにロミタピドの絶対的バイオアベイラビリティ及び薬力学を評価するための経口投与群を含む単回用量漸増静脈内投与試験（[redacted]145-003 試験）を実施した。その後 Aegerion 社は、ロミタピドの薬物動態の被験者内変動を評価するための単回投与試験（AEGR-733-026 試験）、及び本剤 20 mg カプセル剤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単回投与したときのバイオアベイラビリティ試験（AEGR-733-032 試験）を実施した。Aegerion 社は、ホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）患者にロミタピドと併用投与する可能性のある、種々の脂質コレステロール低下療法の薬物動態に対するロミタピド（1 日 1 回 7 日間投与）の影響を評価する薬物相互作用試験（AEGR-733-002 試験）を実施した。本試験では、シンバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、フェノフィブラート、エゼチミブ及びナイアシンを含む脂質コレステロール低下療法を選択した。シンバスタチン及びアトルバスタチンは、CYP3A4 を特異的に阻害する薬剤と併用したときに、その薬物動態が顕著に変化するため選択された。ロスバスタチン及びフェノフィブラートは、CYP3A4 の基質薬剤と相互作用を示さないか無視できる程度であり、ロスバスタチンは CYP2C9 の基質薬剤と弱い相互作用を示す。エゼチミブは、小腸の刷子縁でコレステロールの吸収を阻害するため、高コレステロール血症の患者にスタチンと併用投与されることが多い。除放性（ER）のナイアシンは、スタチンと併用されることが多いこと（固定用量のロスバスタチンの併用投与を含む）、ニコチン酸は CYP2D6 を阻害し、その代謝物のニコチンアミドは CYP2D6 及び CYP3A4 を阻害するため、選択された。デキストロメトルファンは、CYP2D6 の適切なプローブ薬として、本試験に含まれた。しかし、デキストロメトルファンの血漿中濃度を測定せず、本試験のデータを CYP2D6 活性の若干の変化を検出するために限定して使用した。

Aegerion 社は、前述の放射性物質を用いた AME 試験（AEGR-733-010 試験）に加えて、*in vitro* 試験でのロミタピドの代謝経路の特性、及び CYP 酵素阻害試験の結果に基づいて選択した基質との薬物相互作用を評価する一連の試験を実施した。これらの試験では、本剤を 60 mg の用量で単回投与したときのワルファリンの薬物動態に対する影響（AEGR-733-013 試験）、及び高用量（60 mg）の本剤を投与したときのシンバスタチンの薬物動態に対する影響（AEGR-733-019 試験）を評価した（UPENN/Aegerion 社が実施した試験［AEGR-733-002 試験］では、予想される臨床用量より低用量［20 mg］でシンバスタチンの薬物動態に及ぼすロミタピドの影響を評価したため、AEGR-733-019 試験を実施した。）。エストロゲン配合経口避妊薬の薬物動態に対する本剤 50 mg の影響を評価するため、反復投与試験（AEGR-733-015 試験）を実施した（ロミタピド及びエストロゲン配合経口避妊薬はいずれも CYP3A4 で代謝される）。非臨床試験の結果、本剤による催奇形性が認められたため、ロミタピドが経口避妊薬の効果を低下させるか否か確認することが重要であった。米国で本剤が承認された後、ロミタピドの薬物動態に及ぼす弱い CYP3A4 阻害薬の影響を評価するため、2 つの薬物相互作用試験（AEGR-733-024 試験及び AEGR-733-029 試験）を実施した。弱い CYP3A4 阻害薬の代表として、本剤と併用投与される可能性が高いアトルバスタチン及びエストロゲン配合経口避妊薬を選択した。そのほかに、ケトコナゾール（強力な CYP3A4 阻害剤）を反復投与したときのロミタピドの薬物動態に及ぼす影響を評価するための試験（AEGR-733-018 試験）、モダフィニル（中等度の CYP3A4 誘導薬）を反復投与したときのロミタピドの薬物動態に及ぼす影響を評価するための試験（AEGR-733-101 試験）、肝機能障害被験者及び腎機能障害被験者を対象とした本剤 60 mg の単回投与試験（AEGR-733-017 及び AEGR-733-021 試験）、並びに本剤の単回投与による QT/QTc 評価試験（AEGR-733-011 試験）を実施した。いずれの試験も、標準の手順で分析対象物質の薬物動態を評価した。

ロミタピドの臨床薬理学的検討を実施した試験の一覧を表 1 に示す。各試験の詳細な結果を以下の各試験の要約、及び 2.7.2.6 項 付録に示す。

表 1　臨床薬理試験の概要

試験の種類（相）	試験番号（治験依頼者）	試験対象集団	被験物質	目的	添付資料番号
バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書					
BA（第 1 相）	[redacted]145-005（[redacted]）	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）	5.3.1.1-1
肝代謝及び薬物相互作用試験報告書					
In vitro 代謝	AEGR-733PC0005（Aegerion）	N/A – *in vitro*	ロミタピド（遊離体）	ヒト肝ミクロソームでのロミタピドの安定性 代謝物の同定	5.3.2.2-1
In vitro 代謝	AEGR-733PC0006（Aegerion）	N/A – *in vitro*	ロミタピド（遊離体）	ロミタピドの主要な代謝物の生成にかかわるヒト CYP 分子種の特定	5.3.2.2-2
In vitro 代謝	AEGR-733PC0007（Aegerion）	N/A – *in vitro*	ロミタピド（遊離体）	ヒト肝ミクロソームでのヒト CYP 分子種及びワルファリンに対する阻害能の検討	5.3.2.2-3
In vitro 代謝	AEGR-733PC0026（Aegerion）	N/A – *in vitro*	ロミタピド（遊離体）	ヒト肝ミクロソームを用いたロミタピドのヒト CYP2C8 に対する阻害能の検討	5.3.2.2-4
In vitro 代謝	AEGR-733PC0032（Aegerion）	N/A – *in vitro*	ロミタピドメシル酸塩	HEK293 細胞を用いてロミタピドが肝取り込みトランスポーターである OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の基質であるか否かの検討	5.3.2.2-5
In vitro 代謝	AEGR-733PC0034（Aegerion）	N/A – *in vitro*	ロミタピドメシル酸塩 M3（遊離体）	ロミタピド及びその主代謝物（M3）が凍結保存されたヒト肝細胞（プール）に能動的に取り込まれるか否かの検討	5.3.2.2-6
In vitro 代謝	[redacted]910055193（[redacted]）	N/A – *in vitro*	ロミタピド（遊離体）	ロミタピドの CYP2D6 阻害活性の検討	5.3.2.3-1
In vitro 代謝	[redacted]910055194（[redacted]）	N/A – *in vitro*	ロミタピド（遊離体）	ロミタピドの CYP3A4 阻害活性の検討	5.3.2.3-2
In vitro 代謝	AEGR-733PC0022（Aegerion）	N/A – *in vitro*	ロミタピドメシル酸塩 M1（遊離体） M3（遊離体）	ロミタピド、M1 及び M3 の CYP1A2、CYP3A4 及び CYP2B6 誘導能の検討	5.3.2.3-3

表 1　臨床薬理試験の概要（続き）

試験の種類（相）	試験番号（治験依頼者）	試験対象集団	被験物質	目的	添付資料番号
In vitro 代謝	AEGR-733PC0021（Aegerion）	N/A – *in vitro*	M1（遊離体） M3（遊離体）	ヒト肝ミクロソーム（プール）を用いた、9 種類のヒト CYP 分子種に対する M1 及び M3 の阻害活性の検討	5.3.2.3-4
In vitro 代謝	AEGR-733PC0023（Aegerion）	N/A – *in vitro*	ロミタピドメシル酸塩	排出トランスポーター及び取り込みトランスポーターに対するロミタピドの阻害能の検討	5.3.2.3-5
In vitro 代謝	AEGR-733PC0025（Aegerion）	N/A – *in vitro*	ロミタピドメシル酸塩	Caco-2 細胞単層膜を用いた、ロミタピドが P-gp の基質であるか否かの検討	5.3.2.3-6
In vitro 代謝	AEGR-733PC0027（Aegerion）	N/A – *in vitro*	ロミタピドメシル酸塩	人工胃液及び人工腸液中でのロミタピドの透過性及び安定性の検討	5.3.2.3-7
健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書					
PK（第 1 相）	AEGR-733-023	高低比重リポたん白質コレステロール血症の日本人及び白人被験者	ロミタピドメシル酸塩	安全性、PK、PD	5.3.3.1-1
PK/PD（第 1 相）	[redacted]145-001（[redacted]）	総コレステロール値が 195 mg/dL 以上の男性健康被験者	ロミタピドメシル酸塩	安全性、PK、PD	5.3.3.1-2
PK/PD（第 1 相）	[redacted]145-002（[redacted]）	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	5.3.3.1-3
PK/PD/BA（第 1 相）	[redacted]145-003（[redacted]）	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	5.3.3.1-4
PK（第 1 相）	AEGR-733-026	健康被験者	ロミタピドメシル酸塩	被験者内変動、PK	5.3.3.1-5
PK/PD/BA（第 1 相）	AEGR-733-032	健康被験者	ロミタピドメシル酸塩	バイオアベイラビリティ、安全性、嗜好性	5.3.3.1-6
PK/PD（第 1 相）	[redacted]145-010（[redacted]）	総コレステロール値が 200 mg/dL 以上の女性健康被験者	ロミタピドメシル酸塩	安全性、PK、PD	5.3.3.1-7
PK（第 1 相）	[redacted]145-006（[redacted]）	健康被験者	ロミタピドメシル酸塩	安全性、ADME	5.3.3.1-8

表 1　臨床薬理試験の概要（続き）

試験の種類（相）	試験番号（治験依頼者）	試験対象集団	被験物質	目的	添付資料番号
PK（第 1 相）	AEGR-733-010（Aegerion）	男性健康被験者	ロミタピドメシル酸塩	安全性、AME	5.3.3.1-9
内因性要因を検討した PK 試験報告書					
PK（第 1 相）	AEGR-733-017（Aegerion）	健康被験者及び軽度から中等度の肝機能障害被験者	ロミタピドメシル酸塩	安全性、PK	5.3.3.3-1
PK（第 1 相）	AEGR-733-021（Aegerion）	健康被験者及び腎機能障害被験者	ロミタピドメシル酸塩	安全性、PK	5.3.3.3-2
外因性要因を検討した PK 試験報告書					
PK/DDI（第 1 相）	AEGR-733-002（Aegerion）	健康被験者	ロミタピドメシル酸塩	安全性、PK、PD、LLT[3]及びデキストロメトルファンとの薬物相互作用	5.3.3.4-1
PK/DDI（第 1 相）	AEGR-733-013（Aegerion）	男性健康被験者	ロミタピドメシル酸塩	安全性、PK、ワルファリンとの薬物相互作用、PD（INR/PT）	5.3.3.4-2
PK/DDI（第 1 相）	AEGR-733-015（Aegerion）	女性健康被験者	ロミタピドメシル酸塩	安全性、PK、経口避妊薬（Ortho-Cyclen）との薬物相互作用	5.3.3.4-3
PK/DDI（第 1 相）	AEGR-733-018（Aegerion）	健康被験者	ロミタピドメシル酸塩	安全性、PK、ケトコナゾールとの薬物相互作用	5.3.3.4-4
PK/DDI（第 1 相）	AEGR-733-019（Aegerion）	健康被験者	ロミタピドメシル酸塩	安全性、PK、シンバスタチンとの薬物相互作用	5.3.3.4-5
PK/DDI（第 1 相）	AEGR-733-024（Aegerion）	健康被験者	ロミタピドメシル酸塩	安全性、PK、アトルバスタチンとの薬物相互作用	5.3.3.4-6
PK/DDI（第 1 相）	AEGR-733-029（Aegerion）	女性健康被験者	ロミタピドメシル酸塩	安全性、PK、経口避妊薬（Ortho-Cyclen）との薬物相互作用	5.3.3.4-7
PK/DDI（第 1 相）	AEGR-733-101（Aegerion）	健康被験者	ロミタピドメシル酸塩	安全性、PK、モダフィニルとの薬物相互作用	5.3.3.4-8
ポピュレーション PK 試験報告書					
ポピュレーション PK	AEGR-733PC0028（Aegerion）	N/A	N/A	ロミタピドの薬物動態が非線形である可能性の探索、及び UP1002/AEGR-733-005 試験で観察された薬物動態特性の推定	5.3.3.5-1

表 1 臨床薬理試験の概要（続き）

試験の種類（相）	試験番号（治験依頼者）	試験対象集団	被験物質	目的	添付資料番号
ポピュレーション PK	AEGR-733PC0036	N/A	N/A	AEGR-733-023 試験の日本人及び白人被験者で観察されたロミタピドの曝露量の差が臨床的に重要か否か、及び日本人患者に対する本剤の用量を調整する必要があるか否かを明らかにする	5.3.3.5-2
PBPK	AEGR-733PC0029（Aegerion）	N/A	N/A	ロミタピドの PK プロファイルに及ぼす弱い又は中等度の CYP3A4 阻害薬の影響の予測	5.3.3.5-3
PBPK	AEGR-733PC0035	N/A	N/A	ロミタピドと弱い CYP3A4 阻害薬を同時、又は 12 時間の間隔を空けて投与したときのロミタピドの PK に対する臨床的に弱い CYP3A4 阻害薬の影響をより正確に予測するための、構築した PBPK モデルの更新	5.3.3.5-4
健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書					
PD（第 1 相）	AEGR-733-011（Aegerion）	健康被験者	ロミタピドメシル酸塩	安全性、QT、PK	5.3.4.1-1

略号： BA：バイオアベイラビリティ、HV：健康被験者、PK：薬物動態、N/A：該当なし、PD：薬力学、ADME：吸収、分布、代謝及び排泄、INR：国際標準化比、PT：プロトロンビン時間、PBPK：生理学的薬物動態

2. 個々の試験結果の要約

2.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた試験では、ロミタピドメシル酸塩又は遊離体を用いた（表 1）。

2.1.1 ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* での AEGR-733（ロミタピド）の代謝（AEGR-733PC0005 試験）

5.3.2.2-1

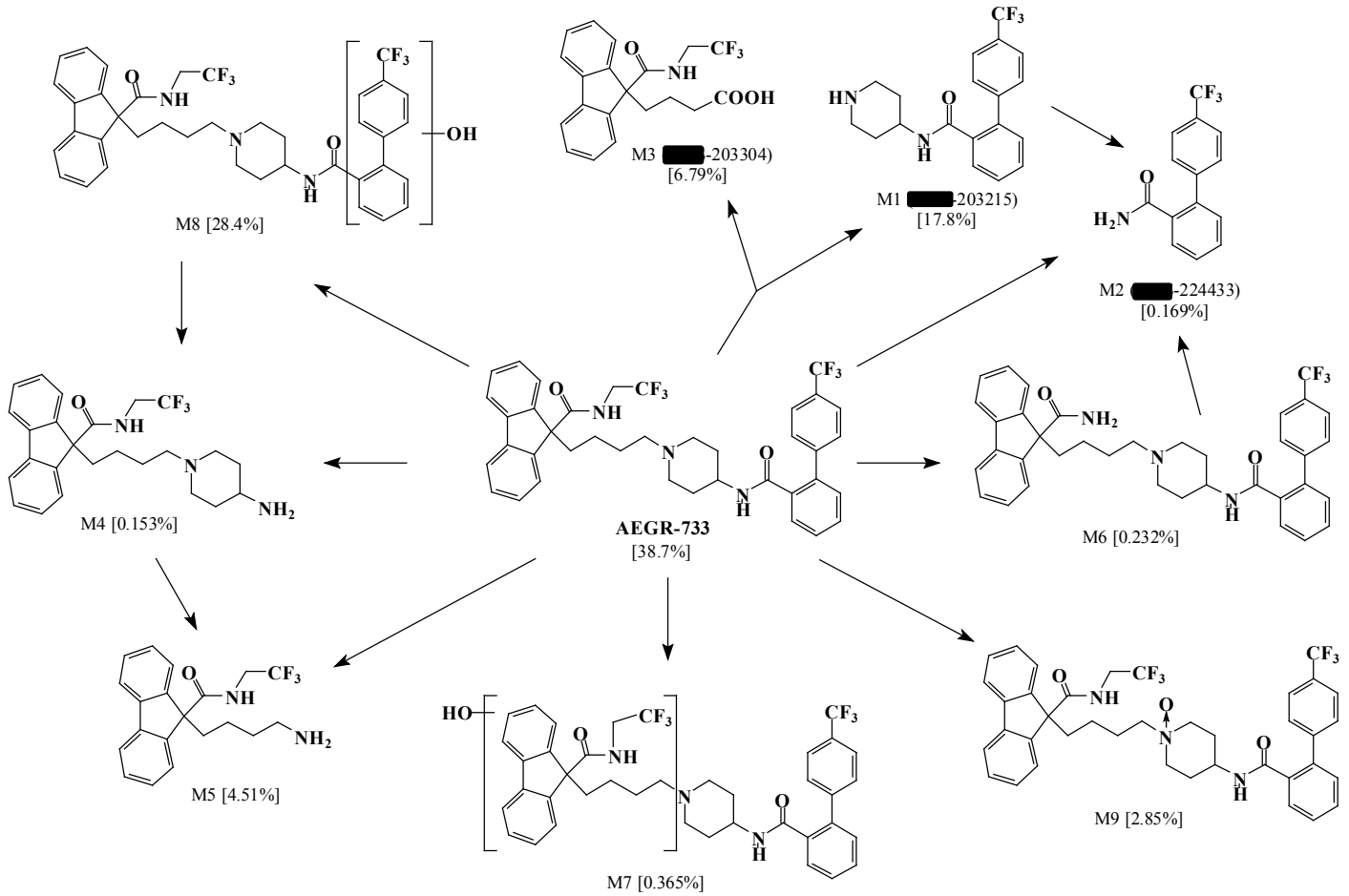
本試験の目的は、ヒト肝ミクロソームでのロミタピドの安定性を評価すること、及び液体クロマトグラフィー質量分析（LC/MS）法で主な代謝物の特性を評価又は構造を同定することであった。

0.1 mol/L リン酸カリウム緩衝液（pH 7.4）中で 1 及び 10 µmol/L のロミタピドを、1 mmol/L 還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）及び 2 mmol/L $MgCl_2$ の存在下、ヒト肝ミクロソームと 0、0.5 及び 1 時間インキュベーションした。インキュベーション終了後、インキュベーション混合物を、内標準物質を含む 3 倍容量の氷冷したメタノールと混合した。混合物を攪拌した後遠心分離し、ミクロソーム中のロミタピドの安定性を評価するため、上清を LC/MS で分析した。ロミタピドを 1 及び 10 µmol/L の濃度で 1 時間インキュベーションしたときの未変化体の残存率は、それぞれ 27.3%及び 54.1%であった。

2 mmol/L $MgCl_2$ 及び 1 mmol/L NADPH の存在下、50 µmol/L のロミタピド及びロミタピド d_5,^{15}N（約 1：1）を、ヒト肝ミクロソームと 37ºC で 1 時間インキュベーションした。生成物をメタノールで抽出し、LC/MS で分析して代謝物の可能性のある物質を選別した。LC/MS を用いて、ロミタピドの未変化体及び 9 つの推定代謝物の特性を評価、又は同定した。ヒト肝ミクロソーム中のロミタピドの推定代謝経路を図 1 に示す。

ロミタピド（1 及び 10 µmol/L）をミクロソームと 1 時間インキュベーションしたときのロミタピド及び代謝物の可能性のある物質を、多重反応モニタリング（MRM）モードの液体クラマトグラフィー／タンデム質量分析（LC/MS/MS）法で半定量した。本分析条件下でロミタピド及びその代謝物が同様の感度を示すと仮定して、ロミタピド及び代謝物のピークの総面積に対するロミタピド及び個々の代謝物のピーク面積に基づき、ロミタピド及びその代謝物の相対量を推定した。この *in vitro* 評価系の質量イオン強度に基づき、代謝物 M1、M3、M5、M8 及び M9 が主な代謝物と考えられた。

図 1　ヒト肝ミクロソーム中のロミタピドの推定代謝経路



2.1.2 AEGR-733（ロミタピド）の代謝物生成にかかわる CYP 分子種の特定（AEGR-733PC0006 試験）

5.3.2.2-2

ヒト肝ミクロソームを用いた既試験（AEGR-733PC0005 試験）で同定した、ロミタピドの代謝物（M1、M2、M3、M5、M8 及び M9）の生成にかかわる CYP 分子種を特定するため、本試験を実施した。

本試験では、5 種全ての一次代謝物の生成を CYP3A4/5 阻害剤のケトコナゾールが完全に阻害した（98%～100%）。代謝物 M1、M3、M5 及び M8、並びに M9（部分的）は遺伝子組換えヒト CYP3A4 系でのみ効率的に生成され、ロミタピドの代謝には主に CYP3A4/5 が関与することが確認された。CYP2E1 阻害剤のジエチルジチオカルバミン酸は、ヒト肝ミクロソーム中で 5 種全ての代謝物の生成を阻害（30%～72%）したが、遺伝子組換え CYP2E1 では代謝物 M9 のみ生成の程度が高く、ロミタピドの代謝、特に M9（ロミタピドの N-酸化体）の生成に関与する可能性が示唆された。CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 の選択的阻害物質は、ヒト肝ミクロソーム中で M1、M3、M5、M8 及び M9 の生成を種々の程度で阻害した。しかし、対応する遺伝子組換え CYP 系では、M1 のみ生成され（非常に限定的）、ロミタピドの代謝に対する CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2C19 の関与はマイナーであるか非常に限定的である可能性が示唆された。CYP2D6 及び CYP2C9 では、阻害物質による生成阻害、及び各遺伝子組換え CYP 分子種による代謝物生成の 2 つの検討結果から相補性が認められず、ロミタピドの代謝にこれらの酵素が関与しないことが示唆された。5 種の代謝物に加え、ヒト肝ミクロソーム中に少量（0.169%）の M2 も確認された。検討したロミタピドの濃度範囲では、M2 の生成はミカエリスメンテン式に従わず、阻害定数（K_i）を推定できなかった。さらにいずれの遺伝子組換え CYP 分子種でも M2 がほとんど生成されず、M2 生成にヒト肝臓の CYP 分子種が関与しないことが示唆された。

以上のように、ヒト肝ミクロソーム及び遺伝子組換え CYP 系を用いて、特異的な CYP 分子種の阻害物質の存在下及び非存在下の条件で、5 種の主な代謝物（M1、M3、M5、M8 及び M9）の生成を確認することにより、CYP を介したロミタピドの代謝を評価した。その結果、CYP3A4 がロミタピドの一次代謝に重要な役割を果たすことが示唆された。さらに、CYP2E1 は、CYP3A4 より弱いが、特に代謝物 M9 の生成に関与する可能性が示唆された。

2.1.3 ヒト肝ミクロソームを用いた AEGR-733（ロミタピド）の CYP 分子種に対する阻害能（AEGR-733PC0007 試験）

5.3.2.2-3

ヒト肝ミクロソームを用いて、ロミタピドの直接的及び時間依存的なヒト CYP 分子種の阻害作用、及びワルファリンの *in vitro* での代謝に対する阻害作用を検討するため、本試験を実施した。本試験のロミタピドによる阻害結果を表 2 及び表 3 に要約する。

表 2　肝シトクロム P450 を介した代謝に対するロミタピドの阻害作用（IC_{50}）

CYP 分子種	マーカー基質 (μmol/L)[a]	アイソフォーム触媒反応	直接阻害 (IC_{50})	時間依存的阻害 (IC_{50})
1A2	フェナセチン (50 μmol/L)	0-脱アルキル化	NA[b]	NA[b]
2B6	ブプロピオン (100 μmol/L)	2'-水酸化	35 μmol/L / 24.3 μg/mL	10 μmol/L / 6.94 μg/mL
2C9	ジクロフェナク (10 μmol/L)	4'-水酸化	68 μmol/L / 47.2 μg/mL	55 μmol/L / 38.1 μg/mL
2C19	S-メフェニトイン (50 μmol/L)	4'-水酸化	62 μmol/L / 43.0 μg/mL	64 μmol/L / 44.4 μg/mL
2D6	ブフラロール (10 μmol/L)	l'-水酸化	6 μmol/L / 4.16 μg/mL	10 μmol/L / 6.94 μg/mL
2E1	クロルゾキサゾン (50 μM)	6'-水酸化	NA[b]	NA[b]
3A4 (m)	ミダゾラム (5 μmol/L)	l'-水酸化	11 μmol/L / 7.63 μg/mL	7 μmol/L / 4.86 μg/mL
3A4 (t)	テストステロン (30 μmol/L)	6-水酸化	8 μmol/L / 5.55 μg/mL	4 μmol/L / 2.77 μg/mL

a. マーカー基質の培養濃度は、各基質で確認されているミカエリス・メンテン定数（K_m）と同一又は近い濃度とした
b. 検討した濃度範囲では推定できなかった

表 3　ワルファリンの *in vitro* 代謝に対するロミタピドの影響

ワルファリン (μmol/L)	阻害率（%） ロミタピド (μmol/L)	0.100	1.00	10.0	50.0	100	IC_{50}
2	ヒドロキシワルファリン-1	87.0	84.0	72.0	58.0	37.0	97 μmol/L / 67.3 μg/mL
	ヒドロキシワルファリン-2	84.0	79.0	58.0	31.0	12.0	32 μmol/L / 22.1 μg/mL
20	ヒドロキシワルファリン-1	92.0	88.2	104	101	71.9	NA[a]
	ヒドロキシワルファリン-2	92.9	84.0	77.3	45.4	24.3	60 μmol/L / 41.6 μg/mL

a. 検討した濃度範囲では推定できなかった

解析結果を以下に示す。

- ロミタピドによる直接阻害の IC_{50}（推定値）は、それぞれ 35 µmol/L（24.3 µg/mL、CYP2B6）、68 µmol/L（47.2 µg/mL、CYP2C9）、62 µmol/L（43.0 µg/mL、CYP2C19）、6 µmol/L（4.16 µg/mL、CYP2D6）、11 µmol/L（7.63 µg/mL、CYP3A4［ミダゾラム］）、及び 8 µmol/L（5.55 µg/mL、CYP3A4［テストステロン］）であった。
- ロミタピドによる CYP2B6 の直接阻害の IC_{50}（35 µmol/L）は、選択的阻害物質による IC_{50}（20.6 µmol/L）と同程度であった。そのほかの検討した CYP 分子種では、ロミタピドによる直接阻害の IC_{50} は、いずれも選択的阻害物質による IC_{50} より 10 倍以上低かった。
- 本試験の条件下では、ロミタピドは CYP2C19（IC_{50}：64 µmol/L［44.4 µg/mL］）及び CYP2D6（IC_{50}：10 µmol/L［6.94 µg/mL］）に対して時間依存的阻害作用を示さなかった。
- ロミタピドによる時間依存的阻害作用の IC_{50}（推定値）は、それぞれ 10 µmol/L（6.94 µg/mL、CYP2B6）、55 µmol/L（38.1 µg/mL、CYP2C9）、7 µmol/L（4.86 µg/mL、CYP3A4［ミダゾラム］）及び 4 µmol/L（2.77 µg/mL、CYP3A4［テストステロン］）であった。
- ワルファリンの 2 種の水酸化代謝物の生成量を測定して算出した、ワルファリン（2 µmol/L）の代謝に対するロミタピドの IC_{50}（推定値）は、それぞれ 97 µmol/L（67.3 µg/mL、ヒドロキシワルファリン-1）及び 32 µmol/L（22.1 µg/mL、ヒドロキシワルファリン-2）であった。

要約すると、ロミタピドは CYP1A2 及び CYP2E1 活性を阻害しなかった。ロミタピドの IC_{50}（推定値［直接阻害及び間接阻害］）は、いずれも 60 mg 投与後の定常状態における C_{max} より 10 倍以上高かった。ロミタピドは、*in vitro* でのワルファリンの代謝を阻害した。

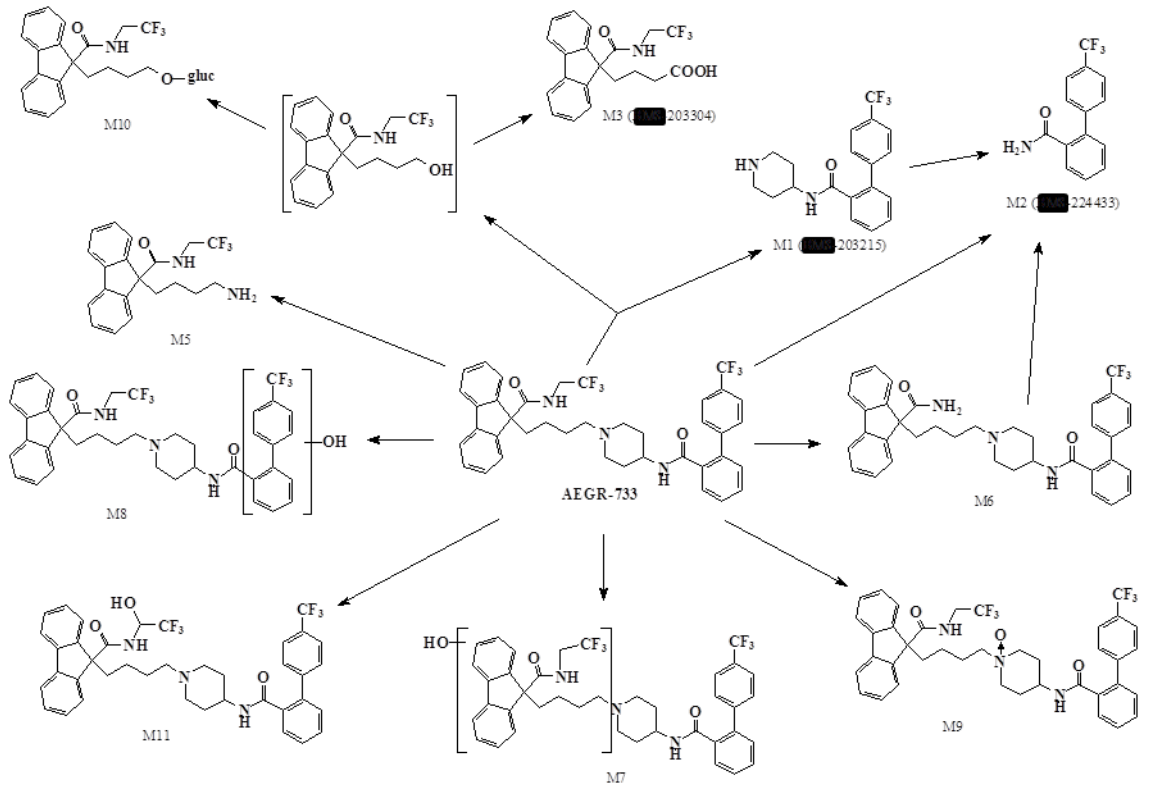
2.1.4 マウス、ラット、イヌ及びヒトの凍結肝細胞を用いた[^{14}C]ロミタピドの代謝（AEGR-733PC0009 試験）

本試験で動物の肝細胞を用いて検討した結果を 2.6.4.5.1 項に記載した。

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験条件下で、ロミタピドは 10 µmol/L では中程度に、1 µmol/L では広範に代謝された。7 種の主な代謝物（M1、M2、M3、M5、M9、M10 及び M11）、並びに 3 種のマイナーな代謝物（M6、M7 及び M8）が、暫定的に同定された。放射性の M3、M5 及び M10 は[F-^{14}C]ロミタピドをインキュベーションしたときの

み生成し、放射性の M1 及び M2 は[B-^{14}C]ロミタピドをインキュベーションしたときのみ生成した。マウス、ラット及びイヌの肝細胞とインキュベーションしたときのロミタピドの代謝物の種類は、ヒトの肝細胞を用いたときに比べて少なかった。しかし、ヒト肝細胞とのインキュベーションで生成した全ての代謝物は、少なくとも 2 種の動物の肝細胞から生成された代謝物中に認められた。ヒト及び動物の肝細胞でのロミタピドの主要な代謝経路は、種々の部位の一酸化（M7、M8、M9 及び M11）及び N 脱アルキル化（M1、M2、M5 及び M6）、並びに続いて起こる酸化（M3）及び／又はグルクロン酸抱合（M10）であった。ラット、マウス、イヌ及びヒトの肝細胞でのロミタピドの推定代謝経路を図 2 に示す。

図 2　ヒト及び動物の肝細胞での[^{14}C]ロミタピドの推定代謝経路



2.1.5 1'-水酸化ブフラロールの生成を指標とした[redacted]201038（ロミタピド）の CYP2D6 阻害（[redacted]910055193 試験）

5.3.2.3-1

本非臨床試験報告書は[redacted]によって作成され、[redacted]社（米国[redacted]）で実施された試験について記述されている。本試験の目的は、CYP2D6 に対するロミタピドの阻害活性を明らかにすることであった。cDNA を導入したヒトのリンパ芽球様細胞株から調製した CYP2D6 に対するロミタピドの阻害作用を、モデル基質のブフラロールを用いて検討した。

阻害試験は 2 つのパートで構成され、濃度範囲を設定した後、みかけの K_i を決定するための詳細な検討を実施した。濃度範囲設定試験では、ブフラロール 1 濃度（10 µmol/L、みかけの K_m の約 2 倍）及び被験物質 11 濃度（約 1/2 log 系列）を、デュプリケイトで評価した。ブフラロールが速やかに代謝されるため、低濃度のミクロソームで検討した。ブフラロールの代謝を、代謝物の 1'-水酸化ブフラロールの生成を指標として評価した。この代謝物を、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）及び蛍光検出器を用いて直ちに測定した。

予備的な濃度範囲設定試験で得たデータを用いて、みかけの K_i を決定するための阻害試験を計画した。本試験では、3 濃度のブフラロールを、線形的に設定した 3 濃度の被験物質存在下又は非存在下の条件でインキュベーションした。各条件についてデュプリケイトでインキュベーションした。生成した 1'-水酸化ブフラロールを予備的な濃度範囲設定試験と同じ方法で測定し、標準的な方法でみかけの K_i を算出した。

ロミタピドは、みかけの K_i 2.57 µmol/L（平均値）で CYP2D6 が触媒するブフラロール 1'-水酸化酵素活性を阻害することが確認された。この測定系での対照物質のキニジンの K_i は 0.004 µmol/L である。検討した最も高濃度のロミタピドによる阻害は、低濃度のロミタピドによる阻害値からの予測より強かった。この非線形性の阻害は、ロミタピドが CYP2D6 を不可逆的に阻害する可能性を示す。この結果から、CYP2D6 が代謝に強く関与する薬剤の代謝クリアランスに、ロミタピドが影響を及ぼす可能性が示唆される。

2.1.6 β-水酸化テストステロンの生成を指標とした[redacted]201038（ロミタピド）の CYP3A4 阻害（[redacted]910055194 試験）

5.3.2.3-2

本非臨床試験報告書は[redacted]によって作成され、[redacted]社（米国[redacted]）で実施された試験について記述されている。本試験の目的は、CYP3A4 に対するロミタピドの阻害活性を明らかにすることであった。cDNA を導入したヒトのリンパ芽球様細胞株から調製した CYP3A4 に対するロミタピドの阻害作用を、モデル基質のテストステロンを用いて検討した。

阻害試験は 2 つのパートで構成され、濃度範囲を設定した後、みかけの K_i を決定するための詳細な試験を実施した。濃度範囲設定試験では、テストステロン 1 濃度（120 µmol/L、みかけの K_m の約 2 倍）及び被験物質 11 濃度（約 1/2 log 系列）を、デュプリケイトで評価した。テストステロンの代謝を、代謝物の 6β-水酸化テストステロンの生成を指標として評価した。この代謝物を、HPLC 及び吸光検出器を用いて直ちに測定した。

予備的な濃度範囲設定試験で得たデータを用いて、みかけの K_i を決定するための阻害試験を計画した。本試験では、3 濃度のテストステロンを、線形的に設定した 3 濃度の被験物質存在下又は非存在下の条件でインキュベーションした。各条件についてデュプリケイトでインキュベーションした。生成した 6β-水酸化テストステロンを予備的な濃度範囲設定試験と同じ方法で測定し、標準的な方法でみかけの K_i を算出した。

ロミタピドは、みかけの K_i 0.42 µmol/L（平均値）で CYP3A4 が触媒するテストステロン 6β-水酸化酵素活性を阻害することが確認された。この測定系での対照物質のケトコナゾールの K_i は 0.02 µmol/L である。検討した最も高濃度のロミタピドによる阻害は、低濃度のロミタピドによる阻害値からの予測より強かった。この非線形性の阻害は、ロミタピドが CYP3A4 を不可逆的に阻害する可能性を示す。この結果から、CYP3A4 が代謝に強く関与する薬剤の代謝クリアランスに、ロミタピドが影響を及ぼす可能性が示唆される。

2.1.7 ヒト肝細胞を用いたロミタピド、M1 及び M3 の CYP 誘導能（AEGR-733PC0022 試験）

5.3.2.3-3

本試験は、凍結保存した付着可能ヒト肝細胞を用いて、3 種の主要な誘導性酵素である CYP1A2、CYP3A4 及び CYP2B6 に注目して、ロミタピド、並びにその主代謝物である M1 及び M3 の CYP 誘導作用を検討するために実施された。

3 名のドナーの凍結保存した付着可能ヒト肝細胞とロミタピド、M1 及び M3 をそれぞれ 5 日間インキュベーションした。肝細胞を播種するため、標準的な培地で 2 日間培養した。その後、播種した細胞を、ロミタピド、M1、M3 及び既知の誘導物質（陽性対照）と 2 日間インキュベーションした。CYP1A2、CYP3A4 及び CYP2B6 誘導の陽性対照としてそれぞれオメプラゾール（50 µmol/L）、リファンピン（25 µmol/L）及びフェノバルビタール（750 µmol/L）を用いた。インキュベーション 5 日目に、CYP1A2、CYP3A4 及び CYP2B6 の酵素活性を評価した。フェナセチン（50 µmol/L）を CYP1A2 の基質として、テストステロン（50 µmol/L）を CYP3A4 の基質として、ブプロピオン（100 µmol/L）を CYP2B6 の基質として用いた。CYP が触媒する活性を、ロミタピド、M1 及び M3 存在下又は非存在下（溶媒対照）の条件で、各酵素の基質の代謝物生成量を測定して決定した。各 CYP 分子種の選択的誘導物質（オメプラゾール、リファンピン及びフェノバルビタール）を、それぞれの K_m と同様の濃度で同時にインキュベーションし、酵素活性を測定して誘導能を比較した。

マーカー基質とインキュベーションして生成した特異的な代謝物の濃度を、MRM モードの LC/MS/MS で測定した。各基質の代謝物の検量線用の標準液を、インキュベーション用のマトリックスを用いて 6 濃度調製した。品質管理用試料を、インキュベーション用マトリックスを用いて 3 濃度（デュプリケイト）調製し、LC/MS/MS 法での分析の真度及び精度を確認するため、各測定バッチに含めた。

ロミタピド、M1、M3、並びにオメプラゾール、リファンピン及びフェノバルビタールなどの選択的誘導物質非存在下の条件で、溶媒対照をインキュベーションしたとき生成した代謝物濃度を 100%活性とした。ロミタピド、M1、M3 及び選択的誘導物質の各濃度での誘導の程度を対照の活性に対するパーセンテージで示し、それぞれ 2 回の測定の平均値から算出した。

本試験条件下では、ロミタピドは 20 ng/mL までの濃度で、代謝物 M1 は 50 ng/mL までの濃度で、及び代謝物 M3 は 600 ng/mL までの濃度で CYP1A2、CYP3A4 及び CYP2B6 の活性に対する誘導能を示さなかった。同じ条件で、各陽性対照では未処置の肝細胞と比較して顕著な誘導能を示した。

2.1.8 ヒト肝ミクロソームを用いたロミタピド（AEGR-733）の主代謝物である M1 及び M3 の CYP 分子種に対する阻害（AEGR-733PC0021 試験）

5.3.2.3-4

9 種類のヒト CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）に対する M1 及び M3（ロミタピドの主代謝物）の阻害作用を、各分子種に特異的な 10 種類のマーカー基質の反応を指標として、ヒト肝ミクロソーム（プール）を用いた *in vitro* 試験で検討した。各分子種に特異的なマーカー基質の反応として、CYP1A2 を介するフェナセチン *O*-脱アルキル化、CYP2A6 を介するクマリン 7-水酸化、CYP2B6 を介するブプロピオン水酸化、CYP2C8 を介するパクリタキセル 6-水酸化、CYP2C9 を介するジクロフェナク 4’-水酸化、CYP2C19 を介する *S*-メフェニトイン 4’-水酸化、CYP2D6 を介するブフラロール 1’-水酸化、CYP2E1 を介するクロルゾキサゾン 6-水酸化、CYP3A4 を介するミダゾラム 1’-水酸化、及びテストステロン 6β-水酸化を指標とした。

CYP 分子種に対する 2 つの被験物質（M1 及び M3）の直接阻害作用を、特異的な 10 種類のマーカー基質の反応を指標として、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で検討した。M1 又は M3（0、0.01、0.1、1、10 及び 30 µmol/L）の存在下及び非存在下（溶媒対照）に、生成したマーカー基質の代謝物を測定（トリプリケイト）した。CYP 分子種の選択的阻害剤（既報の K_i 又は IC_{50} 以上の濃度）と同時にインキュベーションし、酵素活性を確認して阻害作用を比較（陽性対照）した。

時間依存的阻害作用を評価する試験を、直接阻害作用を評価した試験とほぼ同様の方法で実施した（NADPH 存在条件下でマーカー基質添加前のヒト肝ミクロソームと M1 又は M3 個別の 30 分間インキュベーションを除く）。

検討した濃度範囲で、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2E1 又は CYP3A4 に対する M1 の直接阻害作用及び時間依存的阻害作用は認められなかった。CYP1A2 に対しては、M1 は直接阻害作用を示さなかったが、30 µmol/L 超の推定 IC_{50} で軽度の時間依存的阻害作用を示した。CYP2C19 に対して、M1 は 30 µmol/L 超の推定 IC_{50} で直接阻害作用を示した。CYP2D6 に対して、M1 は 15.4 µmol/L の推定 IC_{50} で直接阻害作用を示した。

本試験条件では、CYP2C8（時間依存阻害作用のみ）を除く検討した全ての CYP 分子種に対して、M3 は直接阻害作用及び時間依存的阻害作用を示さなかった。CYP2C8 に対する M3 の時間依存的阻害作用の IC_{50} は、30 µmol/L 超と推定された。

2.1.9 ヒト肝ミクロソームを用いたロミタピドのヒト CYP2C8 阻害（AEGR-733PC0026 試験）

5.3.2.2-4

ロミタピドのヒト CYP2C8 に対する阻害作用を、CYP2C8 に特異的なマーカー基質の反応（パクリタキセルの 6-水酸化）を指標として、ヒト肝ミクロソーム（プール）を用いた *in vitro* 試験で検討した。

CYP2C8 に対するロミタピドの直接阻害作用を特異的なマーカー基質の反応を指標として、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で検討した。種々濃度のロミタピド存在下又は非存在下（溶媒対照）に、生成したマーカー基質の代謝物を測定（トリプリケイト）した。CYP2C8 の選択的阻害剤（既報の K_i 以上の濃度）と同時にインキュベーションし、酵素活性を測定して阻害作用を比較（陽性対照）した。

時間依存的阻害作用を評価する試験を、直接阻害作用を評価した試験と同様の方法で実施した（NADPH 存在下でマーカー基質添加前のヒト肝ミクロソームとロミタピドの 30 分間インキュベーションを除く）。

ヒト CYP2C8 に対する直接阻害及び時間依存的阻害の結果を、表 4 に要約する。ヒト肝ミクロソーム（プール）を用いた試験では、ロミタピドは CYP2C8 を 38.1 µmol/L の推定 IC_{50} で直接阻害した。CYP2C8 のマーカー基質を添加する前にロミタピドをヒト肝ミクロソームと 30 分間インキュベーションしたとき、阻害作用は認められなかった。

In vivo 薬物相互作用試験の必要性を検討するため、最高血漿中ロミタピド濃度（C_{max}）及び *in vitro* 試験で決定した可逆的な K_i に基づいて R 値を算出した。ロミタピドの K_i は、酵素反応速度論から 19～38.1 µmol/L と推定された。算出した R 値は 1.0003～1.0006 であり、カットオフ値の 1.1 よりも小さかった。すなわち、ロミタピドが CYP2C8 を阻害する可能性は低く、*in vivo* 試験は必要ないと考えた。

表 4　CYP2C8 に対するロミタピドの直接阻害及び時間依存的阻害

マーカー基質（濃度）[a]	アイソフォーム触媒反応	直接阻害 IC_{50}	時間依存的阻害 IC_{50}
パクリタキセル (5 µmol/L)	6-水酸化	38.1 µmol/L[a]	NA[b]

a. ロミタピドの阻害作用（IC_{50}）は、標準化したデータを GraphPad Prism®を用いてシグモイド阻害曲線の非線形回帰モデルに適合することにより算出した
b. NA：該当なし、検討した濃度範囲（0.3～100 µmol/L）で阻害作用は認められなかった

2.1.10 ロミタピドの排出及び取り込みトランスポーター阻害（AEGR-733PC0023 試験）

5.3.2.3-5

本試験の目的は、ロミタピドが、2 つの排出トランスポーターである P 糖たん白（P-gp）及び乳癌耐性たん白（BCRP）を阻害するか否かを単層細胞系（Caco-2 細胞）で検討すること、並びに肝臓の有機アニオントランスポーターポリペプチド（OATP1B1、OATP1B3）、有機カチオントランスポーター1（OCT1）及び腎臓の有機アニオントランスポーター（OAT1、OAT3 及び OCT2）を阻害するか否かを HEK 細胞系で検討することであった。

Caco-2 細胞を、ダルベッコ変法イーグル培地（DMEM、10%ウシ胎児血清［FBS］、1%非必須アミノ酸［NEAA］、1 mmol/L ピルビン酸ナトリウム、100 IU/mL ペニシリン及び 100 µg/mL ストレプトマイシン添加）を含むフラスコを用いて、加湿インキュベータ（37°C、5% CO_2）内で培養した。1 週間に 3 回、培地を交換した。細胞が約 85%コンフルエンスに達したとき、トリプシン処理により細胞を採取した。採取した細胞を、Costar Transwell® 12 ウェルプレート（トランスウェル面積：1.13 cm^2、孔サイズ：0.4 µm、Corning Life Sciences、米国マサチューセッツ州アクトン市）中のコラーゲンコーティングした微孔性のポリカーボネート膜上に播種し、透過性試験に用いた。播種密度は 60000 cells/cm^2 とした。各ウェルに新鮮な培地（1.5 mL）を添加し、細胞懸濁液（0.5 mL）をトランスウェルの内側（頂端膜側）に添加した。

各肝取り込みトランスポーター（OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1）に対するロミタピドの阻害作用を、対応するトランスポーターを形質移入したヒト胎児腎臓 293（HEK293）細胞を用いて評価した。細胞を、DMEM（10% FBS、1% NEAA、4 mmol/L L-グルタミン及び 1 mmol/L ピルビン酸ナトリウム添加）を用いて、加湿インキュベータ（37°C ± 1°C、5% ± 1% CO_2）内で培養した。細胞株に応じて、100 IU ペニシリン及び 100 µg/mL ストレプトマイシン（PEST）、800 µg/mL G418、並びに 800 µg/mL ハイグロマイシンを添加した培地又は添加していない培地を用いた。1 週間に 3 回、培地を交換し、細胞の増殖を光学顕微鏡で観察した。細胞がコンフルエンスになったとき、トリプシン処理により細胞を採取した。採取した細胞をプレートに播種し、取り込み試験に用いた。プレートを加湿インキュベータ（37°C ± 1°C、5% ± 1% CO_2）内に静置し、48 時間後に、トランスポーター特異的蛍光マーカー物質を用いて各細胞株の形質移入したトランスポーターの機能を評価した。

グルコースを含むハンクス平衡緩衝塩溶液（HBSSg、pH 7.4）でのロミタピドの溶解度は 6 µg/mL であった。ロミタピド（6 µg/mL）は、Caco-2 細胞に発現した P-gp を介したジゴキシンの排出を濃度依存的に阻害した（排出比及び基底膜側から頂端膜側へのみかけの透過係数の両方を測定）。ジゴキシンの排出比（補正後）から算出した IC_{50} は 0.49 µg/mL（0.62 µmol/L）であった。

一方、6 µg/mL のロミタピドは、BCRP を介したクラドリビンの輸送を阻害しなかった。40 ng/mL（ロミタピドを 60 mg の用量で投与したときの、定常状態における C_{max} の推定値の約 10 倍）のロミタピドは、肝トランスポーター（OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1）及び腎トランスポーター（OAT1、OAT3 及び OCT2）の取り込み機能を阻害しなかった。

要約すると、ロミタピドは、検討した取り込みトランスポーターの基質でなく、それらを阻害しなかった。ロミタピドは、排出トランスポーターである BCRP の基質でなく、阻害もしなかった。しかし、ロミタピドは P-gp を阻害した。ジゴキシン排出の C_{max}/IC_{50} 比（$[I]/IC_{50}$ = 10 ng/mL/490 ng/mL）は 0.1 未満であったことから、*in vivo* での薬物相互作用に関する試験を実施しなかった。ロミタピドと併用する場合、P-gp 基質の用量減量を考慮する必要がある。

2.1.11 形質移入した HEK293 細胞を用いたロミタピドが肝取り込みトランスポーターである OCT1、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であるか否かの検討（AEGR-733PC0032 試験）

5.3.2.2-5

本試験の目的は、ロミタピドが肝取り込みトランスポーターである OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の基質であるか否かを、HEK 細胞系で検討することであった。

ロミタピドが各肝取り込みトランスポーター（OATP1B1、OATP1B3、及び OCT1）の基質になるか否かを検討するために、対応するトランスポーターを形質移入した HEK293 細胞を用いた。細胞を、DMEM（10% FBS、1%非必須アミノ酸、4 mmol/L L-グルタミン、1 mmol/L ピルビン酸ナトリウム添加）を用いて、加湿インキュベータ（37°C±1°C、5% CO_2）内で培養した。細胞がコンフルエンスになったとき、細胞を採取し、取り込み試験用のプレートに播種した。プレートを加湿インキュベータ（37°C±1°C、5% ± 1% CO_2）内に静置し、48 時間後に、トランスポーター特異的蛍光マーカー物質を用いて各細胞株の形質移入したトランスポーターの機能を評価した。

試験は、同時に実施する 2 つのパート、1）形質移入細胞株及びベクター対照細胞株におけるロミタピドの取り込み、並びに 2）陽性プローブである MPP+（OCT1 細胞用）及びアトルバスタチン（OATP1B1 及び OATP1B3 細胞用）の取り込みで構成された。試験で検討したロミタピドの終濃度は 40、100、400 及び 4000 ng/mL であり、インキュベーション時間は 2、5 及び 10 分であった。アトルバスタチンは 0.15 µmol/L で 5 分間、MPP+は 5 µmol/L で 2 分間インキュベーションした。インキュベーション終了時に、被験物質又は陽性対照を LC/MS/MS で分析するために、細胞を溶解した。

各細胞株（形質移入及びベクター対照）の取り込み量を測定し、取り込み率比（IRR）を算出した（$IR_{形質移入} \div IR_{ベクター対照}$）。試験に用いた全てのトランスポーター（OCT1、OATP1B1 及び OATP1B3）で、検討したロミタピドの濃度の IRR がいずれも 2 未満であったことから、ロミタピドはこれらの肝取り込みトランスポーターの基質でないと判断された。いずれの陽性対照でも、IRR は 2 を超えており（OATP1B1 及び OATP1B3 用のアトルバスタチンは 10 超、OCT1 用の MPP+は 27 超）、本試験系の適切性が確認された。

2.1.12 凍結保存されたヒト肝細胞にロミタピド及びその主代謝物 M3 が能動的に取り込まれるか否かの検討（AEGR-733PC0034 試験）

5.3.2.2-6

本試験の目的は、ロミタピド及びその主代謝物（M3）が、凍結保存されたヒト肝細胞（プール）に能動的に取り込まれるか否かを検討することであった。

全ての試液、細胞密度が 3 倍濃い肝細胞懸濁液（以下、3 倍濃肝細胞懸濁液）、及びアッセイプレートを 10 分以上、37ºC で保存した。等量の 3 倍濃肝細胞懸濁液（最終細胞密度：1.33×10^6 cells/mL）と（i）1% MeOH 含有 KHB 又は（ii）1% MeOH 含有 KHB で溶解した 3 倍濃度の阻害剤カクテル（終濃度：10 µmol/L リファマイシン SV、200 µmol/L ゲムフィブロジル及び 500 µmol/L キニーネ）を 48 ウェルプレート中で混合してインキュベーション混合物を調製し（各処理群 n=4 の個別インキュベーション）、3 倍濃度の被験物質添加液（0.1% DMSO 含有 KHB で調製）を添加してインキュベーションを開始した。対照物質も同じ手順で処理した。各群ともに正確な時間インキュベーションするため、阻害剤あり又はなしの条件で被験物質の濃度ごとに処理した。ロミタピド（0.5、1.6、5、10 及び 50 nmol/L）及び M3（1.32、13.2、25、50 及び 100 nmol/L）を、それぞれ 5 濃度とした。いずれの群でも、インキュベーション混合物中のメタノール及び DMSO の終濃度は、それぞれ 0.33%及び 0.033%であった。インキュベーション混合物を、37°C、5% CO_2 の加湿インキュベータでインキュベーションした。陽性対照の MPP+（1 µmol/L）及び E3S（0.15 µmol/L）、並びに陰性対照のバンコマイシン（10 µmol/L）を同時に処理した。

被験物質用（1、2 及び 3 分後）及び陽性対照用（3 分後）の検体（100 µL）を、各インキュベーション混合物（n=1）から採取した。採取した検体を、細長い 0.4 mL のマイクロ遠心チューブ（2N NaOH 100 µL 上にろ過オイル［シリコンオイル：ミネラルオイル、5：1、v：v］を重層）のろ過オイル上に重層し、細胞とインキュベーション緩衝液を分離するため、直ちにマイクロ遠心チューブを 14000 g で 15 秒間遠心した。遠心したチューブを−80°C で 2 時間凍結した後、上層のオイル層及び緩衝液層を除くため、2N NaOH 層の上端付近で遠心チューブを切除した。NaOH 層を室温で融解した。検体を含む 2N NaOH 層（70 µL）を 1.7 mL ポリプロピレン遠心チューブに移した後、等量の 2N HCl を加えて混和して中和し、−20°C で一晩保存した。内標準物質（IS）を含むメタノールで試料を希釈し、上清を LC/MS/MS で分析した。各分析対象物質の濃度を、適格化した LC/MS/MS 法を用いて測定した。ロミタピド群の検体の分析対象物質はロミタピド及び M3 であり、M3 群の検体の分析対象物質は M3 のみとした。取り込み率（IR）は、阻害剤なしの条件下の取り込み量を阻害剤ありの条件下の取り込み量で除して算出した。

細胞に添加した被験物質（条件：1.6 及び 5.0 nmol/L で阻害剤なし、並びに 10 及び 50 nmol/L で阻害剤あり又はなし）の測定が可能な濃度範囲（1.6～50 nmol/L）で、ロミタピドがヒト肝細胞に能動的に取り込まれることが示唆される結果が得られた。ロミタピドをヒト肝細胞に添加したとき、短い評価期間では定量可能な量の M3 は生成されなかった。M3 をヒト肝細胞とインキュベーションしたとき、細胞に添加した被験物質（条件：阻害剤なし）の定量が可能な 2 試験濃度（50 及び 100 nmol/L）で能動的に取り込まれた。

ロミタピド及び M3 の取り込みがいずれも認められた濃度（50 nmol/L）では、ロミタピド（1.53～1.83 nmol/L）の取り込み量は、M3（0.736～1.02 nmol/L）の取り込み量の約 2 倍であった。この結果は、定常状態条件下では、肝臓中でロミタピドが M3 より高濃度となることを、少なくとも部分的に示している（[redacted] 910061832 試験）。

前述の既試験（AEGR-733PC0032 試験）では、ロミタピドが OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の基質ではないことが、形質移入した HEK 細胞（平板培養）を用いた取り込み評価系で確認された。本試験は、ヒト肝細胞にロミタピド及び M3 を能動的に取り込むトランスポーターを同定するための特別なデザインではなく、ヒト肝細胞を用いて臨床的に重要な濃度でロミタピド及び M3 が能動的又は受動的に取り込まれるか否かを評価するためのデザインであった。本試験と既試験の結果の違いは、評価系又は試験系が関連すると推察される。HEK 細胞を用いた既試験で検討したヒト肝細胞に発現するトランスポーターに加え、ナトリウム・タウロコール酸共輸送体（NTCP）及び／又は OATP2B1 などの 1 つ以上のトランスポーターが、本試験で観察された能動的な取り込みに関与す

ると考えられる。この 2 つのトランスポーターの臨床的意義が明確に確立されていないため、これらのトランスポーターの関与／阻害を評価するための *in vitro* 試験は実施していない。

なお、同時に処理した陽性対照の E3S 及び MPP+の取り込み率は陽性であり、陰性対照のバンコマイシンの取り込み率はほぼ 1 であった。陽性対照及び陰性対照の結果は、本試験系の検出力が適切であり、取り込みトランスポーターの基質であるか否かを評価することが可能であることを示している。

2.1.13 Caco-2 細胞単層膜を用いたロミタピドが P-gp の基質であるか否かの検討（AEGR-733PC0025 試験）

5.3.2.3-6

本試験の目的は、ロミタピドが P-gp の基質であるか否かを、Caco-2 細胞単層膜で検討することであった。

Caco-2 細胞を、DMEM（10% FBS、1% NEAA、1 mmol/L ピルビン酸ナトリウム、100 IU/mL ペニシリン及び 100 µg/mL ストレプトマイシン添加）を含むフラスコを用いて、加湿インキュベータ（37°C、5% CO_2）内で培養した。1 週間に 3 回、培地を交換した。細胞が約 85%コンフルエンスに達したとき、トリプシン処理により細胞を採取した。採取した細胞を、Costar Transwell® 12 ウェルプレート（トランスウェル面積：1.13 cm^2、孔サイズ：0.4 µm、Corning Life Sciences、米国マサチューセッツ州アクトン市）中のコラーゲンコーティングした微孔性のポリカーボネート膜上に播種し、透過性試験に用いた。播種密度は、60000 cells/cm^2 であった。各ウェルに新鮮な培地（1.5 mL）を添加し、細胞懸濁液（0.5 mL）をトランスウェルの内側（頂端膜側）に添加した。

透過性試験に使用する器具にロミタピドが付着するか否か検討するため、ロミタピドの非特異的な結合（NSB）能を評価した。NSB 試験は、細胞を播種していないプレートを CO_2 インキュベータ中で 2 時間静置して実施した。レシーバー緩衝液に 1%のウシ血清アルブミン（BSA）を添加又は非添加の条件で、1 µmol/L のロミタピドを頂端膜側に添加した。1% BSA 添加の条件では、反応開始前に 5 分間プレインキュベーションした。ドナー試料の検体をロミタピド添加 0 又は 5 及び 120 分後に採取し、レシーバー試料の検体を試験終了時に採取した。ロミタピドの回収率及びみかけの透過係数（Papp）を算出した。細胞を播種していない条件のみかけのロミタピドの Papp は 1% BSA 添加条件で 0.826×10^{-6} cm/s であり、平均回収率は 30.9%であった。1% BSA 非添加の条件では、レシーバー側のロミタピドを定量できず、回収率は 15.2%と低かった。低い回収率及び Papp は、被験物質が器具に非特異的に結合する傾向があることを示した。

Caco-2 細胞単層膜を用いて、ロミタピドが P-gp の基質か否か検討した。計画した検討濃度は 1、3、5 及び 8 µmol/L であった。被験物質の NSB を軽減させるため、3 段階の方法、（1）レシーバー緩衝液に 1% BSA を添加、（2）ロミタピドを 5 分間プレインキュベーション、及び（3）ピペットチップを関連する溶液に浸潤、を行った。P-gp 阻害剤であるシクロスポリン A（CsA）5 µmol/L の存在下に、1 µmol/L のロミタピドを添加する方法でも確認した。双方向の透過性試験を 6 回繰り返した。レシーバー側の検体を被験物質添加 2、30、60 及び 120 分後に採取し、ドナー側の検体を被験物質添加 0、30、60 及び 120 分後に採取した。試験管への被験物質の吸着を最小にするため、全ての試料を、あらかじめアセトニトリルを分注した試験管中に採取した。試験終了時に、3 つの単層膜について､ルシファーイエローを用いて細胞単層膜に障害がないことを確認した。他の 3 つの単層膜については、insert C_{RCAI} に関連する残留濃度を測定するため、アセトニトリルで溶解した。全ての試料を LC/MS/MS で測定した。

排出トランスポーターP-gp の阻害剤である CsA 存在下のロミタピドの頂端膜側から基底膜側への Papp の平均値は 27.3×10^{-6} cm/s であり、基底膜側から頂端膜側への Papp の平均値は 6.31×10^{-6} cm/s であった。これらの値は CsA 非存在下の結果と類似した。排出比が 0.2 と低くなる主な要因は頂端膜側から基底膜側への Papp の増大であり､排出がロミタピドの透過過程に関連しないことが示唆された。

要約すると、ロミタピドの頂端膜側から基底膜側への Papp の平均値は 1×10^{-6} cm/s 以上であり、ロミタピドが高い吸収性を示す薬剤に分類できることが示された。基底膜側から頂端膜側への Papp の平均値は $7.5\sim11.9\times10^{-6}$ cm/s であった。ロミタピドの排出率は 0.4～1.4 であり、排出の閾値（2）より小さかった。これらの結果から、検討した濃度では､排出に関与しないことが示唆された。すなわち､Caco-2 細胞単層膜を用いた試験で、ロミタピドは P-gp の基質ではないことが示された。

2.1.14 ロミタピドの透過性、並びに人工胃液及び人工腸液中での安定性の検討（AEGR-733PC0027 試験）

5.3.2.3-7

本非 GLP 試験の目的は、標準品存在下でロミタピドの透過性及び人工胃液及び人工腸液中での安定性を検討することであった。

ロミタピドとミノキシジルの膜透過性を、Caco-2 細胞単層膜（被験物質が受動的に膜を透過する場合、透過性を分類するための適切なモデルと考えられる）を用いて比較した。したがって、本試験では、ロミタピドの透過性全体の受動拡散及び能動輸送の相対的寄与を評価するため、頂端膜側から基底膜側への透過性（生理学的な吸収方向）と基底膜側から頂端膜側への透過性（生理学的な排出方向）を比較した。測定緩衝液には、15 mmol/L の D-グルコース及び 10 mmol/L の HEPES を含む pH 7.4 のハンクス平衡塩溶液（HBSSg）を用いた。頂端膜側から基底膜側への透過性の検討では被験溶液を頂端膜側のチャンバーに添加し、基底膜側から頂端膜側への透過性の検討では被験溶液を基底膜側のチャンバーに添加した。ロミタピド（8.6 µmol/L）の透過性を 6 回繰り返して測定した（n=6）。測定は 37°C、5% CO_2 の加湿インキュベータで実施した。インキュベーション中プレートを振とうした。基底膜側から頂端膜側への透過性の検討では、ロミタピドを単独で添加し、ロミタピドのみを測定した。頂端膜側から基底膜側への透過性の検討では、被験溶液に 2 種類の透過性標準物質（10 µmol/L ミノキシジル［高透過性標準物質］及び 100 µmol/L アテノロール［単層膜完全性マーカー物質］）を加え、ロミタピド、ミノキシジル及びアテノロールを測定した。

人工胃液及び人工腸液中のロミタピドの化学的な安定性を、ロミタピドを 8.6 µmol/L の濃度でそれぞれの溶液に溶解し、37°C でインキュベーションした後、2 つの測定時点（人工胃液：0 及び 60 分、人工腸液：0 及び 180 分）に検体を採取して評価した。検体採取時点は、胃及び小腸の生理学的滞留時間に基づいて設定した。各マトリックスについて、それぞれの測定時点用に 1 つの検体（n=1）を個別にインキュベーションした。検体（n=6）を pH7.4 の HBSSg 緩衝溶液で希釈して測定した。

トランスウェル透過性試験器具にロミタピドが著しく非特異的に吸着した。しかし、適切に処理することにより、両方向のマスバランスは 80%を超えた。ロミタピド、アテノロール及びミノキシジルに、分析対象物質の相互緩衝はみられなかった。ロミタピドは、人工胃液（60 分間）又は人工腸液（180 分間）中で、37°C でインキュベーションしても安定であった。Caco-2 細胞単層膜を用いたロミタピドの頂端膜側から基底膜側への Papp は、同時に添加した高透過性対象物質のミノキシジルの透過性より高かった。したがって、ロミタピドは BCS 基準の高透過性に分類される。

2.2 ヒトでのバイオアベイラビリティ試験

ヒトでのバイオアベイラビリティ試験では、ロミタピドメシル酸塩を用いた（表 1）。

2.2.1 健康被験者に[redacted]201038（ロミタピドメシル酸塩）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

健康被験者 24 例（男性 16 例、女性 8 例）を対象に、非盲検、単回投与、無作為化、バランス化 3 期クロスオーバー試験を実施した。本試験のデザインを 2.7.1.2.2 項に、有害事象の情報を 2.7.4.2.1.1.4 項に記載した。統計解析の結果、低脂肪（脂肪 9 g）の朝食及び高脂肪（脂肪 27 g）の朝食を摂取したときのロミタピドの C_{max} 及び AUC_{0-t} は、いずれも絶食時に比べて高く、統計学的に有意であった。消失相を確認できない数例の被験者で AUC_{inf} を算出できなかったため、統計学的な評価には全被験者の AUC_{0-t} を用いた。

絶食時と比較して、低脂肪の朝食及び高脂肪の朝食を摂取したときの AUC_{0-t} の平均値は、それぞれ 27.5%及び 57.6%増加した。同様に、C_{max} の平均値はそれぞれ 69.6%及び 77.3%上昇した。AUC_{0-t} 及び C_{max} の軽度の増加は、低脂肪の朝食及び高脂肪の朝食により薬剤のバイオアベイラビリティが高くなることを示した。低脂肪の朝食を摂取したときと比較して、高脂肪の朝食を摂取したときの C_{max} は 4.5%上昇し、AUC_{0-t} は 23.6%増加した。

各群の T_{max} に、統計学的に有意な差は認められなかった。T_{max} の中央値（範囲）は、絶食時では 6（2、48）、低脂肪食摂取時では 6（3、8）、及び高脂肪食摂取時では 6（3、16）時間であった。全ての群の T_{max} の中央値は同じであり、食事がロミタピドの吸収速度に影響しないことが示された。

要約すると、低脂肪及び高脂肪のいずれの食事条件でも、ロミタピドの曝露量が軽度増加した。男性及び女性被験者を対象に本剤を絶食時及び食後の条件で単回投与したとき、血漿中ロミタピド及び代謝物の濃度及び薬物動態パラメータに性差はみられなかった。本剤を高脂肪食摂取後に投与したとき、消化器系の有害事象の発現率は、絶食時に投与したときの 2 倍に増加した。脂肪を含む食物存在下では、局所の薬物濃度が最高となり消化器系に対する忍容性が低下すると推察された。すなわち、本剤に最適な投与条件は、絶食後の投与であると考えられた。これらの結果から、夕食後少なくとも 2 時間摂食せずに、コップ 1 杯の水で本剤を服用することを推奨する。この推奨用法は、被験者間又は民族間の薬物動態の変動及び食事中に含まれる脂質の内容にかかわらず、ロミタピドの曝露量を安定化させ、また消化器系の有害事象の発現率を低下させる。

2.3 ヒトでの臨床薬理試験（薬物動態及び薬力学）

ヒトでの臨床薬理試験では、ロミタピドメシル酸塩を用いた（表 1）。

2.3.1 高コレステロール血症の日本人及び白人被験者にロミタピドメシル酸塩を投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回及び反復漸増投与試験（AEGR-733-023 試験）

5.3.3.1-1

本試験の目的は、LDL-C が高値の日本人及び白人被験者を対象として本剤を単回及び反復投与したときのロミタピドの薬物動態を、検討した用量範囲にわたって比較することであった。

本試験は、年齢 20～45 歳の健康な日本人及び白人被験者を対象とした、本剤の単回及び反復用量漸増経口投与による第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。本試験は 4 つのコホートで構成された。72 例の被験者が組み入れられ、本剤又はプラセボを 1 日 1 回、15 回経口投与された。最初の投与群（コホート 1）では、日本人及び白人被験者それぞれ 10 例が本剤 10 mg 群に組み入れられ、それぞれ 2 例がプラセボ群に組み入れられた。2 番目（コホート 2、20 mg）、3 番目（コホート 3、40 mg）及び 4 番目（コホート 4、60 mg）の投与群では、それぞれ日本人被験者 6 例及び白人被験者 6 例が本剤群に、日本人被験者 2 例及び白人被験者 2 例がプラセボ群に組み入れられた。

72 例の健康な日本人男性被験者（n=36）及び白人男性被験者（n=36）が計画により組み入れられ、69 例が試験を完了した。

日本人及び白人被験者に、本剤を単回又は反復用量漸増投与したときのロミタピド及び代謝物の薬物動態パラメータの平均値（SD）を、2.7.2.6 項 付表 3～付表 8 に示す。日本人及び白人被験者の用量で補正したロミタピドの C_{max} 及び AUC_{inf} と用量の関係を、図 3 及び図 4 に示す。本剤 10、20、40 又は 60 mg を単回経口投与したときの C_{max} の平均値は、白人被験者より日本人被験者の方が高かった。その差はコホート間の体重の差に起因すると考えられる。全ての用量を通して、日本人と白人被験者の AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} に一定の傾向がみられなかった。本剤 10、20、40 又は 60 mg を反復経口投与したとき、日本人及び白人被験者の C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値に顕著な差がみられなかった。統計解析の結果、日本人及び白人被験者の AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} は、単回投与で検討した用量範囲では用量に比例して増加した。本剤を反復投与したときの用量補正した C_{max} 及び AUC_{τ} は、10～60 mg の範囲で用量比を上回って増加した。しかしながら、この知見は、本試験のデータのばらつき及び被験者数が少数であったために認められたものであり、ロミタピドの真の薬物動態特性を示していないと推察された。

図 3　日本人及び白人被験者に本剤単回投与後の用量補正した C_{max} 及び AUC_{inf}（平均値［SD］）と用量の関係（7 日目）

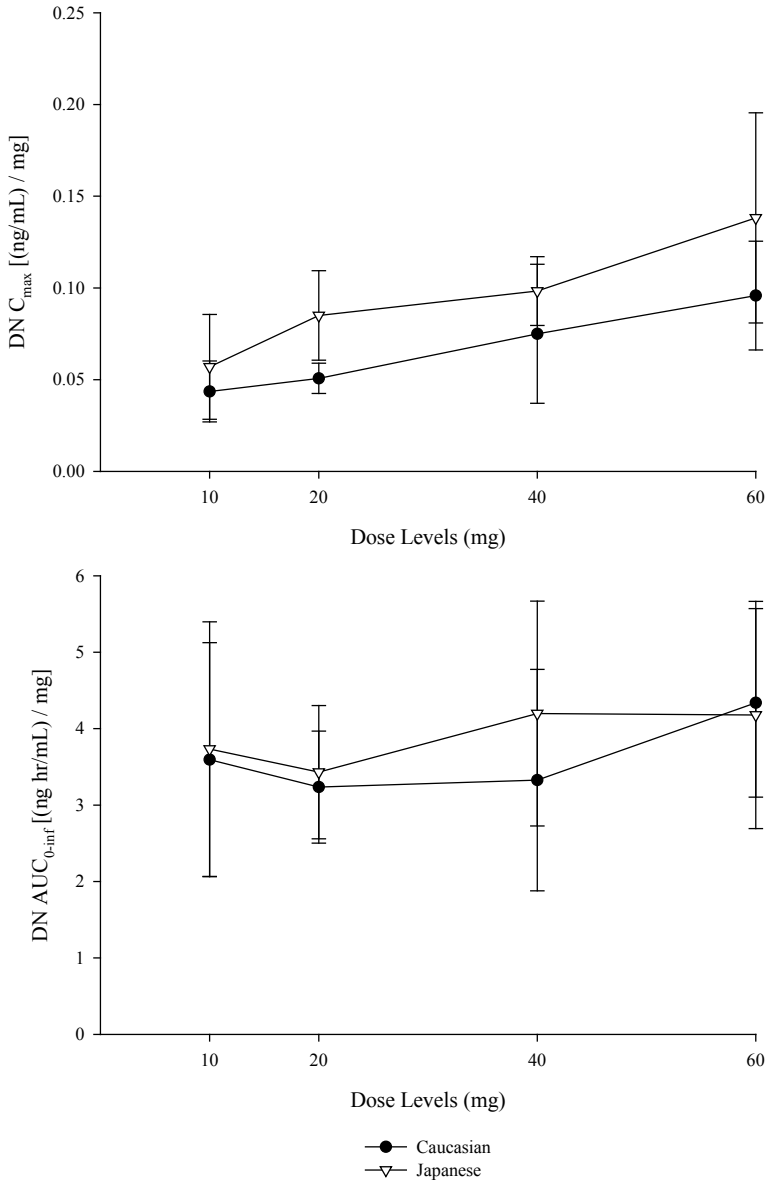
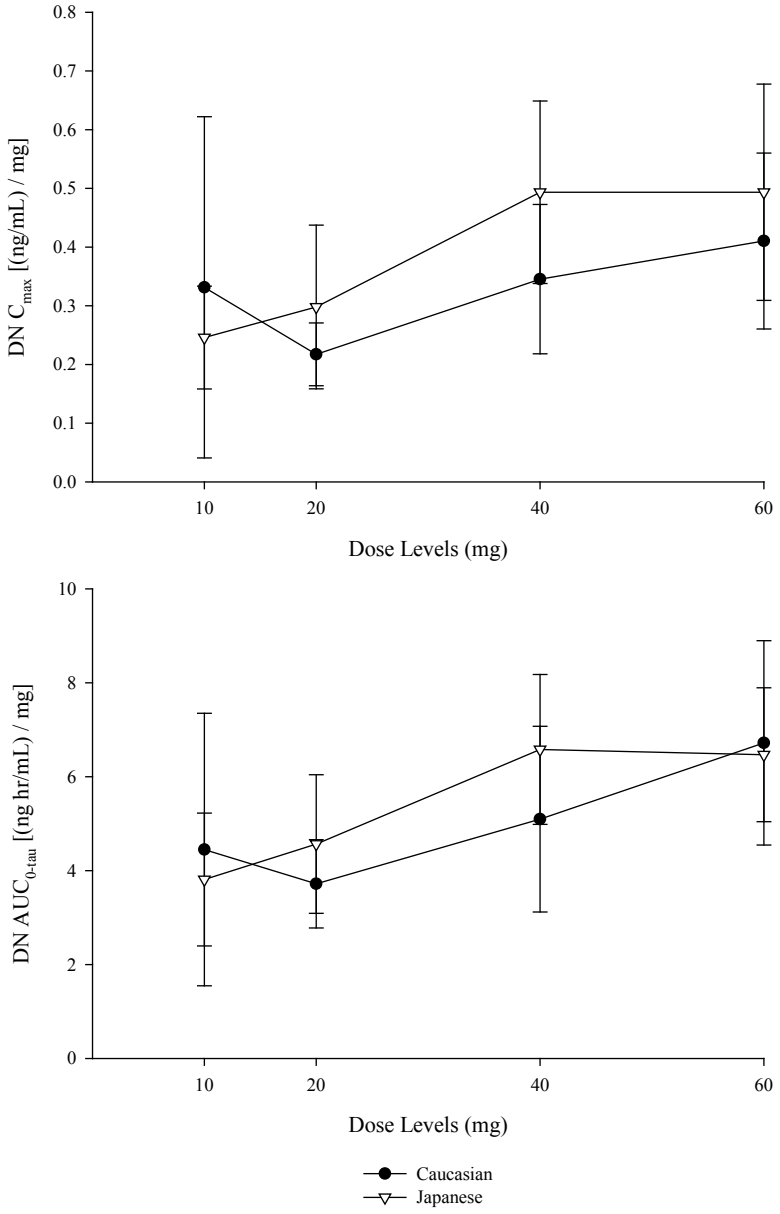


図 4　日本人及び白人被験者に本剤反復投与後の用量補正した C_{max} 及び AUC_{τ}（平均値［SD］）と用量の関係（27 日目）



本剤を 10、20、40 及び 60 mg の用量で投与した被験者の AUC_{τ}及び C_{max} の比（日本人被験者／白人被験者）の点推定値及びその 90%信頼区間は、いずれの民族群でも用量の増加に伴う一定のパターンを示さなかった。単回投与時及び定常状態下のロミタピド、M1 及び M3 の幾何平均比の 90%信頼区間は、80%～125%の範囲に含まれなかった（表 5 及び表 6）。すなわち、日本人と白人被験者のバイオアベイラビリティの同等性を、統計学的に証明できなかった。民族間の生物学的同等性を統計学的に証明できなかったことは、両群の被験者数が相対的に少なかったこと、及び曝露量の被験者間変動が大きかったことから説明できると考えられる。また、日本人及び白人被験者の薬力学的効果及び有害事象のプロファイルに差が認められておらず（5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Section 11.4～11.6 及び 12）、曝露量の差が臨床上重要ではないことが示唆された。

表 5　LDL-C 高値の日本人及び白人被験者に本剤を単回用量漸増投与時のロミタピドの薬物動態パラメータの比較

用量 (mg)	パラメータ	単位	最小二乗平均値[b] (CV%) N[a]	最小二乗平均値[b] (CV%) 日本人（被検集団）	最小二乗平均値[b] (CV%) N[a]	最小二乗平均値[b] (CV%) 白人（対照集団）	日本人／白人[c] (%)	比の 90%信頼区間 (%)[d]
10	AUC_{inf}	ng•hr/mL	10	34.2 (46.3%)	7	33.5(40.4%)	101.86	(75.63, 137.18)
	AUC_{0-t}	ng•hr/mL	10	26.7 (45.5%)	10	25.7 (40.2%)	103.89	(79.65, 135.50)
	C_{max}	ng/mL	10	0.509 (53.1%)	10	0.409 (38.1%)	124.50	(93.27, 166.19)
20	AUC_{inf}	ng•hr/mL	6	66.5 (29.1%)	6	63.4 (21.9%)	104.86	(73.98, 148.61)
	AUC_{0-t}	ng•hr/mL	6	61.1 (28.9%)	6	53.5 (17.8%)	114.34	(81.14, 161.13)
	C_{max}	ng/mL	6	1.64 (30.1%)	6	1.00 (17.0%)	163.67	(112.72, 237.63)
40	AUC_{inf}	ng•hr/mL	6	160 (34.9%)	6	124 (41.6%)	128.89	(90.94, 182.67)
	AUC_{0-t}	ng•hr/mL	6	146 (31.9%)	6	114 (41.2%)	127.62	(90.56, 179.84)
	C_{max}	ng/mL	6	3.86 (21.7%)	6	2.71 (51.7%)	142.37	(98.06, 206.72)
60	AUC_{inf}	ng•hr/mL	6	238 (36.0%)	6	250 (33.9%)	95.33	(67.26, 135.11)
	AUC_{0-t}	ng•hr/mL	6	227 (35.3%)	6	231 (34.8%)	98.17	(69.67, 138.34)
	C_{max}	ng/mL	6	7.64 (48.6%)	6	5.49 (36.2%)	139.17	(95.85, 202.07)

a.　N = 被験者数
b.　分散分析モデルによる最小二乗平均値（自然対数変換したパラメータ値の最小二乗平均値、標準スケールに逆変換［幾何最小二乗平均値］）
c.　自然対数変換したパラメータ値の最小二乗平均値の比（%で表示）、標準スケールに逆変換
d.　自然対数変換したパラメータ値の最小二乗平均値の比 90%信頼区間（%で表示）、標準スケールに逆変換
出典：5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 11-7、薬物動態解析報告書 Table A.73、Table A.74、Table A.75、Table A.76、Table A.97、Table A.98、Table A.99、Table A.100

表 6　LDL-C 高値の日本人及び白人被験者に本剤を反復用量漸増投与時のロミタピドの薬物動態パラメータの比較

用量(mg)	パラメータ	単位	最小二乗平均値 [a] (CV%) N[c]	日本人（被検集団）	最小二乗平均値 [a] (CV%) N[c]	白人（対照集団）	日本人／白人 [b] (%)	比の 90%信頼区間 (%)[d]
10	AUC_{τ}	ng•hr/mL	9	36.0 (36.8%)	10	38.4 (59.1%)	93.77	(70.29, 125.10)
	C_{max}	ng/mL	9	2.32 (37.6%)	10	2.52 (85.5%)	92.12	(64.70, 131.16)
20	AUC_{τ}	ng•hr/mL	6	87.1 (35.2%)	6	72.5 (24.3%)	120.13	(83.63, 172.56)
	C_{max}	ng/mL	6	5.49 (46.0%)	6	4.24 (23.5%)	129.23	(82.89, 201.46)
40	AUC_{τ}	ng•hr/mL	6	256 (27.1%)	6	192 (39.8%)	133.45	(92.91, 191.70)
	C_{max}	ng/mL	6	18.9 (32.6%)	6	13.0 (39.7%)	145.37	(93.25, 226.62)
60	AUC_{τ}	ng•hr/mL	5	379 (26.5%)	5	389 (29.7%)	97.42	(65.51, 144.85)
	C_{max}	ng/mL	5	28.0 (39.8%)	5	23.6 (32.2%)	118.62	(72.93, 192.93)

注：3 例（被験者番号 201、704 及び 808）は、早期に試験を中止したため、解析可能なデータを得られなかった
a.　分散分析モデルによる最小二乗平均値（自然対数変換したパラメータ値の最小二乗平均値、標準スケールに逆変換［幾何最小二乗平均値］）
b.　自然対数変換したパラメータ値の最小二乗平均値の比（%で表示）、標準スケールに逆変換
c.　N = 験者数
d.　自然対数変換したパラメータ値の最小二乗平均値の比 90%信頼区間（%で表示）、標準スケールに逆変換
出典：5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 11-8、薬物動態解析報告書 Table A.77、Table A.78、Table A.79、Table A.80、Table A.101、Table A.102、Table A.103、Table A.104

ロミタピドの C_{max} と用量は直線関係を示し、本剤 10～60 mg 単回投与の用量範囲で C_{max} は用量比をわずかに上回って上昇した。同じ用量範囲で単回投与したときの AUC_{0-t} は、用量に比例して増加した。定常状態の C_{max} 及び AUC_{τ} は、本剤 10～60 mg の用量範囲で用量比を上回って増加した。日本人及び白人被験者ともに AUC_{τ} と C_{trough} の関連性は線形性を示し、その決定係数（r^2）は 0.967 以上であった。本剤の単回投与及び反復投与後の M1 及び M3 の曝露量は、用量に比例して増加した。

いずれの民族でも、本剤を 1 日 1 回投与したとき 6 日以内に定常状態に達し、ロミタピドの半減期（$t_{1/2}$）は約 24～30 時間となると予想された。この結果は、ロミタピドを静脈内投与したときの $t_{1/2}$ と一致する。日本人及び白人被験者いずれも、反復投与したときのロミタピド、M1 及び M3 の C_{max} 及び AUC の平均値は単回投与したときと比較して 2 倍を超えて高く、未変化体及び代謝物の蓄積を示唆した。この蓄積の知見は、1 日 1 回投与におけるロミタピド及びその代謝物の $t_{1/2}$ から推定される値と一致する。

薬物動態パラメータの詳細を 2.7.2.6 項 付表 3～付表 8 に示す。

本試験では、日本人及び白人被験者いずれでも、本剤の用量に依存して LDL-C、VLDL、TC、apo B 及び総トリグリセリドが低下した。その程度はプラセボを投与した被験者と比較して顕著であった（2.7.3.2.5.2 項及び 2.7.3.3.4.2 項）。重要なのは、日本人及び白人被験者の LDL-C、VLDL、TC、apo B 及び総トリグリセリドの低下の程度に意味のある差はみられなかったことである。本試験の安全性の結果、両群のほとんどの被験者で、本剤を単回又は反復経口投与したときの忍容性は概ね良好であった（2.7.4.2.1.1.4 項、2.7.4.2.1.4.1.4 項、2.7.4.2.1.4.2.3 項及び 2.7.4.7 項）。

日本人及び白人被験者の薬力学的効果及び有害事象のプロファイルに差が認められておらず、曝露量の差が臨床上重要ではないことが示唆された。この考察は母集団薬物動態のモデルによっても支持される（2.7.2.3.1.1.2 項）。

2.3.2 健康被験者に[redacted]201038（ロミタピドメシル酸塩）を単回経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する用量漸増試験（[redacted]145-001 試験）

5.3.3.1-2

本試験の目的は、スクリーニング時の血清コレステロールが 195 mg/dL 超の年齢 18 歳以上 50 歳以下のコレステロール値以外は健康な男性及び女性被験者を対象に、本剤を 1、5、25、50、100 及び 200 mg の用量で単回経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価することであった。女性の場合、外科的に不妊又は閉経後の女性のみを組み入れ可能とした。試験のデザインは、無作為化（用量内）、単回用量漸増投与、プラセボ対照、二重盲検試験とした。

コレステロール値が 195 mg/dL 以上の、年齢 24～50 歳の健康（コレステロール値以外）男性被験者 54 例が、本試験（各群 9 例）に組み入れられ、試験を完了した。各群 6 例の被験者に本剤を 1、5、25、50、100 及び 200 mg の用量でそれぞれ単回経口投与し、残りの 3 例の被験者に対応するプラセボカプセル剤を投与した。プラセボ群、並びに各投与群（1、5、25、50、100 及び 200 mg）の被験者の平均年齢は、それぞれ 35、並びに 38、29、35、37、37 及び 40 歳であった。プラセボ群、並びに各投与群（1、5、25、50、100 及び 200 mg）の被験者の LDL-C の中央値は、それぞれ 137（87～173）、並びに 143（120～184）、138（106～170）、160（105～182）、172（109～202）、162（112～254）及び 159（105～186）mg/dL であった。薬物動態パラメータをノンコンパートメント法で算出した。ロミタピドの薬物動態パラメータを表 7 に要約し、ロミタピド、M1 及び M3 の AUC（平均値）を表 8 に示した。本試験の臨床パートが完了した後に、たん白結合率検討用のプラスチックの尿容器及びプラスチックチューブにロミタピドが吸着することが判明したため、本試験ではたん白結合率を算出しなかった。

表 7　ロミタピドの薬物動態パラメータ（平均値［SD］）

用量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (hr)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_T (mL/hr)	CL_T (mL/min)
1	[b]	[b]	[b]	[b]	[b]	[b]
5	[b]	[b]	[b]	[b]	[b]	[b]
25	1.0 (0.6)	4 (1.5, 12)	46.9 (21.0)	43.3 (25)	670530 (421396)	11176 (7023)
50	2.3 (1.5)	7.57 (6, 12)	102.5 (60.4)	34.4 (11.1)	613297 (271875)	10222 (4531)
100	5.3 (1.5)	14 (4, 24)	277.2 (99.9)	28.0 (9.9)	389141 (96466)	6486 (1608)
200	17.3 (7.7)	8 (6, 24)	719.9 (388.4)	23.9 (8.3)	390698 (304711)	6512 (5079)

a.　中央値（範囲）
b.　血漿中濃度が低値のため薬物動態パラメータを算出することができなかった
CL_T = 総クリアランス

表 8　健康（コレステロール値以外）被験者に本剤（カプセル剤）を単回経口投与したときのロミタピド、M1 及び M3 の AUC［平均値（SD）］

用量 (mg)	AUC_{inf} (ng•h/mL)		
	ロミタピド	M1	M3
0	0	0	0
1	NA[a]	NA[a]	NA[a]
5	NA[a]	NA[a]	233.7 (172.3)
25	46.9 (21.0)	186.1 (73.4)	751.1 (741.7)
50	102.5 (60.4)	135.5 (68.6)	663.8 (332.6)
100	277.2 (99.9)	279.1 (276.7)	1190.1 (521.8)
200	719.9 (388.4)	343.6 (209.8)	2023.7 (905.9)

a.　測定値が定量下限（0.25 ng/mL）未満のため該当なし
薬物動態パラメータの詳細を 2.7.2.6 項 付表 9 に示した。

本剤を反復投与したときのトリグリセリド、コレステロール、LDL-C 及び apo B を、薬剤投与後の規定の評価時点に測定した。本剤 25 mg 以上の用量で、トリグリセリドが用量依存的に減少し、概ね投与 8 時間後に最も減少した。本剤を 50 mg 以上の用量で単回投与したとき、明らかにコレステロールが用量依存的に減少し、最大 72 時間まで持続した。LDL-C 及び apo B でも、同様の変化がみられた。

以上のことから、本剤を 200 mg 以下の用量で単回投与したとき、MTP 阻害剤の作用に起因すると考えられる血清トリグリセリドの低下が投与後速やか、かつ、顕著に認められ、本剤 100 及び 200 mg の用量では用量依存的に減少し、少なくとも 72 時間持続した。本剤の 50 mg を超える用量では、TC 及び LDL-C が用量及び時間依存的に減少し、少なくとも投与 72 時間後まで持続した。血漿中ロミタピド濃度は、用量に依存した。本剤 100 mg 以上の用量でロミタピドは非線形性の薬物動態プロファイルを示し、腸細胞中の CYP3A4 による代謝の飽和が示唆された。本剤 50 mg をカプセル製剤で経口投与したときの $t_{1/2}$ の平均値は約 34 時間であり、本剤は 1 日 1 回投与に適する薬剤であることが示唆された。

2.3.3 健康被験者に[redacted]201038（ロミタピドメシル酸塩）を反復投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する用量漸増試験（[redacted]145-002 試験）

5.3.3.1-3

本試験は、コレステロール値以外（高コレステロール血症）は健康な男性被験者を対象とした、単一施設、二重盲検、無作為化（用量内）、プラセボ対照、用量漸増、反復投与、並行群間試験であった。本試験の主目的は、本剤を反復投与したときのロミタピドの薬物動態を評価することであった。副次目的は、本剤を反復投与したときの安全性、忍容性及び薬力学の検討であった。各用量群の例数は、母集団の 24%に起きる可能性のある全ての有害事象のうち、少なくとも 1 件を 80%の確率で観察できる 6 例とした。組み入れ基準に合致した被験者は、試験実施施設に入院した後、本剤 10、25、50 又は 100 mg 若しくは対応するプラセボ（2：1 に無作為化）を 1 日 1 回で用量漸増投与する、各群 9 例（本剤 6 例、プラセボ 3 例）の 4 つの用量群に無作為に割り付けられた。計画していた 200 mg 群については、実施しなかった。各被験者は、1 週間のプラセボ導入期間（ピリオド A）、2 週間の盲検下での治験薬投与期間（ピリオド B）、並びにピリオド B の最終投与後 24 時間の安全性及び忍容性を評価するため、試験実施施設に入院した。ロミタピド、並びに代謝物 M3、M1 及び M2 の薬物動態を評価するため、投与後の規定の評価時点に解析用の血液を採取した。

合計 38 例の被験者が組み入れられ、ピリオド A に対応するプラセボカプセル剤が投与された。36 例の被験者がピリオド B に移行して無作為に割り付けられ、本剤又は対応するプラセボカプセル剤のいずれかが投与された。組み入れられた全ての被験者が男性であり、年齢が 23～49 歳（平均年齢：35±7 歳）、体重が 54～101 kg（平均体重：78±13 kg）であった。合計 27 例の被験者が試験を完了した。2 例の被験者はピリオド A に組み入れられたが、ピリオド B では無作為化されなかった。9 例の被験者は、ピリオド B に移行して本剤 100 mg 群又はプラセボ群に無作為割り付けされたが、1 日 1 回の 6 日間（n=2）又は 7 日間（n=7）投与後に試験を中止した。ピリオド B では、合計 24 例の被験者に本剤を投与し、12 例の被験者にプラセボカプセル剤を投与した。

定常状態（14 日目）時点の[redacted]社の薬物動態解析の報告では、1 日目及び 14 日目のロミタピドの C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値はほぼ用量に比例して増加し、用量比例性を示した。ロミタピドの平均蓄積係数は、25 mg を投与したときでは 2.7 であり、50 mg を投与したときでは 3.9 であった。本剤 10～50 mg を 14 日間投与したときの定常状態下での $t_{1/2}$ の平均値は約 39.7 時間であり、用量に依存しなかった。

薬物動態パラメータの詳細を、2.7.2.6 項 付表 10 に示した。

脂質パラメータの変化は、速やか、かつ、顕著であり、統計学的に有意であったが、最も変化した時点は血漿中ロミタピドの T_{max} 時点でなく、その影響と血漿中濃度に直接的な関連性はなかった。

2.3.4 健康被験者に[redacted]201038（ロミタピドメシル酸塩）を単回静脈内投与したときの薬物動態、薬力学及び安全性を評価する試験（[redacted]145-003 試験）

5.3.3.1-4

本試験は、被験者に本剤を 30 分間で単回持続静脈内投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学を検討する、用量漸増、単回投与、二重盲検試験であった。32 例の健康男性被験者は各群 8 例の 4 用量の投与群に組み入れられ、本剤 7.5、15、30 及び 60 mg（n=6）又は対応する溶媒プラセボ（n=2）を 30 分間かけて単回持続静脈内投与された。各投与群、6 例の被験者が本剤を、2 例の被験者が溶媒プラセボ注射剤を投与された。

ロミタピド、並びにその代謝物 M3（カルボン酸代謝物）、M1（アミド代謝物）及び M2（アミン代謝物）測定用の血漿検体を、投与 72 時間後までの規定の時点に採取した。ロミタピドの $t_{1/2}$ の平均値は約 29 時間であった。ロミタピドの全身クリアランスは、用量間で一致しており、約 600 mL/min であった。算出された分布容積は約 1200 L と非常に大きく、化合物が広範な組織に分布すると考えられた。このことは、投与量と曝露量（AUC 及び C_{max}）が密接に関連することを示唆している。

絶対経口バイオアベイラビリティを予備的に検討するため、本剤 30 mg を静脈内投与した被験者 6 例には、経口投与も実施した。各被験者に本剤 50 mg を経口投与した後、安全性及び薬物動態を評価した。その結果、絶対経口バイオアベイラビリティの平均値は約 7%であった。静脈内投与したときの代謝物の濃度は、経口投与したときより低かった。すなわちこれらのデータは、ロミタピドのバイオアベイラビリティが低い原因が初回通過効果が高いためであり、固有の吸収が悪いためではないことを示唆している。

薬物動態パラメータの詳細を 2.7.2.6 項 付表 11～付表 14 に示した。

血漿中濃度が低下した静脈内投与後 12 時間の間に、TC、HDL-C 及び LDL-C が一過性に上昇した。最高用量では、48 時間までにコレステロールが著しく低下し、72 時間の検体採取時点まで持続した。apo B の濃度も同様に低下した。

経口投与した試験の成績と同様に、トリグリセリドが著しく低下し、少なくとも投与 4 時間後まで持続した。最高用量群では、数回の食事摂取後でも、トリグリセリドの低下が少なくとも 48 時間持続した。

要約すると、投与量と静脈内投与後の曝露量の間に直線関係が認められた。ロミタピドの代謝物濃度は、経口投与したときと比較して静脈内投与したときの方が低かった。ロ

ミタピドの絶対バイオアベイラビリティは約 7%であった。これらのデータは、ロミタピドのバイオアベイラビリティが低い原因は初回通過効果が高いためであり、固有の吸収が悪いためでないことを示唆している。トリグリセリド及びコレステロールの低下と血漿中濃度に直接的な関係はなく、C_{max} 以降に最大効果が観察されていることから、薬物動態と薬力学の関係が間接的である可能性が示唆される。

2.3.5 健康被験者にロミタピドメシル酸塩 20 mg のカプセル剤を単回経口投与したときの薬物動態の被験者内変動を評価する第 1 相、非盲検、クロスオーバー試験（AEGR-733-026 試験）

5.3.3.1-5

本試験の目的は、今後実施する相対バイオアベイラビリティ試験で投与される被験者数を検討するために、本剤 20 mg のカプセル剤を単回経口投与したときの薬物動態の被験者内変動（最大 15 例の健康被験者内）を評価することであった。

本試験は、単一施設、非盲検、クロスオーバー試験であり、14 日間以上の休薬期間の前後に本剤を 2 回単回経口投与した。投与前の血液検体については、各期の本剤投与前に採取した。本剤単回投与後の血漿中薬物濃度を測定するため、各期の本剤投与 168 時間後まで、事前に規定した時点に採血した。

本剤 20 mg のカプセル剤を単回経口投与した後、ロミタピドは速やかに吸収され、ピリオド 1 及び 2 でのロミタピドの T_{max} の中央値（範囲）はそれぞれ 4.00（1.00、18.0）及び 5.00（3.00、18.0）時間［M1：5.00（3.00、10.0）及び 5.00（2.00、6.00）時間、M3：3.00（1.00、4.03）及び 3.00（1.00、4.00）時間］であった。C_{max} に達した後、ロミタピドは緩徐に消失した。ピリオド 1 及び 2 での $t_{1/2}$ の平均値（SD）は、それぞれ 50.3（7.56）及び 47.8（4.35）時間［M1：38.3（10.6）及び 38.0（6.61）時間、M3：46.9（10.4）及び 41.2（6.90）時間］であった。両投与期における T_{max}（中央値）及び $t_{1/2}$（平均値）は、概して類似した。

ピリオド 1 及び 2 のロミタピド、並びにその代謝物 M1 及び M2 の C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の平均値は類似しており、本剤を単回投与したときのロミタピドの曝露量の変動が小さいことが示された。ピリオド 1 及び 2 に本剤 20 mg のカプセル剤を単回経口投与したときのロミタピドの薬物動態に関する統計解析の結果、5%の有意水準で「時期」効果に有意な差がないことが示された。AUC_{inf}、AUC_{0-t} 及び C_{max} の被験者内変動（CV%）は、それぞれ 11.8%、11.9%及び 27.8%であり、本剤を単回経口投与したときのロミタピドの薬物動態パラメータの被験者内変動が小さいことが示された。

薬物動態パラメータの詳細を 2.7.2.6 項 付表 15～付表 17 に示した。

2.3.6 健康被験者にロミタピドメシル酸塩 20 mg カプセル剤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と、ロミタピド 20 mg カプセル剤を単回経口投与したときのバイオアベイラビリティを比較する第 1 相、非盲検、無作為化、クロスオーバー試験（AEGR-733-032 試験）

5.3.3.1-6

本試験の目的は、健康被験者に本剤 20 mg カプセル剤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と、本剤 20 mg カプセル剤を単回経口投与したときの、ロミタピドの相対バイオアベイラビリティを比較することであった。本試験には 32 例の被験者（男性 17 例、女性 15 例）が組み入れられ、30 例が試験を完了した。

本試験は、健康被験者を対象とした、単一施設、無作為化、非盲検、3 処置のクロスオーバー試験であった。本試験では、本剤の単回経口投与を 3 回実施した。各投与の間に 14 日間以上の休薬期間を設定した。被験者は、3 種類の処置［本剤 20 mg カプセル剤の内容物を、すりおろしたリンゴに振りかけて投与（A）、又はすりつぶしたバナナに振りかけて投与（B）、若しくは本剤 20 mg カプセル剤を単回経口投与（C）］を異なる順序で投与するいずれかに割り付けられた。

経口投与後、ロミタピドは速やかに吸収され、T_{max} の中央値（範囲）は、処置 A、B 及び C でそれぞれ 4.00（1.00、12.0）、5.00（1.00、12.0）及び 5.00（2.00、24.0）時間であった。ロミタピドは C_{max} に達した後、緩徐に消失した。処置 A、B 及び C での $t_{1/2}$ の平均値（SD）は、それぞれ 52.4（13.3）、47.7（12.2）及び 48.8（10.7）時間であった。各処置の T_{max} の中央値は類似した。経口投与後、代謝物 M1 は速やかに血漿中に生成し、処置 A、B 及び C での T_{max} の中央値（範囲）はそれぞれ 5.00（2.00、8.00）、5.00（2.00、6.00）及び 5.00（3.00、8.00）時間であった。M1 は、C_{max} に達した後緩徐に消失した。処置 A、B 及び C での $t_{1/2}$ の平均値（SD）は、それぞれ 38.7（7.56）、37.0（6.78）及び 39.1（6.32）時間であった。処置 A、B 及び C での $t_{1/2}$ の平均値は類似した。代謝物 M3 は速やかに血漿中に生成し、T_{max} の中央値（範囲）は処置 A、B 及び C でそれぞれ 2.03（1.00、4.00）、3.00（1.00、5.00）及び 3.00（1.00、4.00）時間であった。M3 は、C_{max} に達した後緩徐に消失した。処置 A、B 及び C での $t_{1/2}$ の平均値（SD）は、それぞれ 46.0（13.1）、45.7（11.5）及び 44.0（11.6）時間であった。薬物動態パラメータの詳細を 2.7.2.6 項 付表 18～付表 20 に示した。

解析の結果、本剤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ときのロミタピド、並びにその代謝物 M1 及び M3 のバイオアベイラビリティは、カプセル剤を投与したときと同程度であった。

2.3.7 健康女性被験者に[redacted]201038（ロミタピドメシル酸塩）を反復投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する試験（[redacted]145-010 試験）

5.3.3.1-7

健康女性被験者を対象として、本剤を反復経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価するため、単一施設、二重盲検、無作為化（用量内）、プラセボ対照、並行群間試験を実施した。組み入れ基準に合致した被験者は、試験実施施設に入院し、アメリカ心臓協会（AHA）のステップ 1 の食事条件下、プラセボ（盲検下）を 1 日 1 回、1 週間投与された。その後、被験者は、各群 6 例の 3 投与群（本剤 10 又は 25 mg 群若しくは対応するプラセボ群）のいずれかに無作為割り付け（1：1：1）され、本剤 10 又は 25 mg 若しくは対応するプラセボを 14 日間、二重盲検下で投与された。各被験者は、試験実施施設で最終投与後 24 時間まで安全性及び忍容性を評価した。ロミタピド、並びに代謝物 M1、M3 及び M2 を評価するため、投与後の規定の時点に薬物動態解析用の血液及び尿試料を採取した。

本剤 10 及び 25 mg を投与した被験者では、血漿中ロミタピド、並びに代謝物の濃度及び AUC が用量依存的に増加した。5、6、7、12、13 及び 14 日目のロミタピドの C_{min} は同程度であり、投与 14 日後までに定常状態に達することが示唆された。25 mg を投与した被験者の 1 及び 14 日目のロミタピドの AUC_{τ} に基づく蓄積係数［平均値（SD）］は 4.3（2.0）であり、ロミタピドの蓄積性が示唆された。定常状態の平均（SD）ロミタピド濃度（C_{ss}）は、1 日 1 回 10 mg を投与したときでは 0.83（0.27） ng/mL であり、1 日 1 回 25 mg を投与したときでは 3.36（1.35） ng/mL であった。薬物動態パラメータの詳細を 2.7.2.6 項 付表 22 に示した。

2.3.8 健康男性及び女性被験者にロミタピドメシル酸塩の治療用量及び治療用量より高用量を単回投与したとき、並びにケトコナゾールと併用投与したときの心電図に対する影響をプラセボ及びモキシフロキサシン（実薬対照）と比較して評価する無作為化、5 期クロスオーバー、QT/QTc 評価試験（AEGR-733-011 試験）

5.3.4.1-1

本試験（単一施設、無作為化、6 投与群、5 期クロスオーバー試験）の主目的は、本剤（溶液）75 及び 200 mg を単回投与したとき、並びに本剤（溶液）75 mg をケトコナゾール（ロミタピドの主代謝酵素である CYP3A4 の強い阻害剤）と併用投与したときの心拍数で補正した QT（QTc）間隔（12 誘導心電図）のベースラインからの変化量を、プラセボを投与したときと比較することであった。本剤（溶液）75 mg をケトコナゾールと併用したときの血漿中ロミタピド濃度は、治療用量より高用量での曝露量と同程度に達した。ロミタピドの主代謝物 M1 及び M3 の最大曝露量を得るため、高用量の本剤（溶液、200 mg）はケトコナゾール非存在下の条件で投与された。食物の摂取は消化器系の有害事象を増加させるだけでなく、ロミタピドの曝露量を若干増加させることが示されたため、各投与期の 1 日目及び 3 日目では、朝に軽食を摂取した後に本剤を投与した。副次目的は、治療用量（75 mg）及び治療用量より高用量（200 mg）を単回投与、並びに 75 mg をケトコナゾールと併用投与したときの、血漿中ロミタピド及びケトコナゾール濃度と QTc 間隔の関係、並びに安全性及び忍容性を評価することであった。

6 つの投与群は、ロミタピド（75 及び 200 mg を順次投与、並びに 75 mg をケトコナゾールと併用投与）、プラセボ、ケトコナゾール単剤、及びモキシフロキサシン（陽性対照）であった。本試験では、本剤及びプラセボの投与を二重盲検とし、ケトコナゾール及びモキシフロキサシンの投与を非盲検とした。心電図を判読する心臓専門医は、全ての投与群及び投与順を盲検化された。各投与期の 1 及び 3 日目に、投与 24 時間後まで、心電図を連続して記録した。血漿中ロミタピド及び主代謝物（M1 及び M3）、並びにケトコナゾールの濃度を測定するため、各投与期の 1 及び 3 日目に、投与 24 時間後まで血液を採取した。

試験完了例が 44 例以上となるように、合計 56 例（男性 37 例及び女性 19 例）の被験者が、6 つの全薬剤の投与を含むいずれかのシークエンスに無作為割り付けされた。56 例の被験者が試験に組み入れられ、50 例が試験を完了した。全ての被験者のデータを、薬物動態、薬力学及び安全性の解析に含めた。

薬物動態及び安全性の要約統計量を適宜示した（2.7.2.6 項 付表 24）。薬物動態及び安全性のデータについて、正式な統計解析を実施しなかった。心拍数、PR、QRS 及び QTc の各々について、中心傾向及び外れ値に関する評価を行った。

主要解析は、時間を一致させた QTcI/QTcF（選択された主要評価項目）の解析であり、事前に規定した各評価時点のプラセボ又はケトコナゾールで補正した QTc のベースラインからの変化量（ΔΔQTc）の両側 90%信頼区間の上限が 10 ms を上回るか否かを評価した。本解析では、「時間を一致させて、プラセボで補正（本剤とケトコナゾールの併用群では、プラセボ及びケトコナゾール単剤で補正）し、QTc 間隔のベースラインからの変化量を評価するダブルデルタ（ΔΔ）アプローチ」を評価項目として実施した。ベースラインは各投与期の 1 日目の投与前の 3 時点の平均値とした。ベースラインで補正した投与後の心電図データは、時間（カテゴリカル値）、投与群、投与群と時間の交互作用及びパラメータのベースライン値を共変量、投与期及びシークエンスを固定効果、並びに被験者を変量効果とする混合効果モデルに適用した。両側 90%信頼区間を算出した。仮説は Intersection Union 検定に基づいて設定した。

プラセボに対する本剤、並びにプラセボ及びケトコナゾール単剤に対する本剤とケトコナゾールの併用について、投与時の両側 90%信頼区間の上限を基準値の 10 ms と比較した。投与後の全ての測定時点で、プラセボに対する治療用量より高用量（200 mg）の両側 90%信頼区間の上限が 10 ms を下回れば、治療用量より高用量で臨床的に問題となる程度に QTc 間隔が延長しないと結論づけられる。プラセボ及びケトコナゾール単剤に対する臨床用量（75 mg）、並びに本剤 75 mg とケトコナゾールの併用について、手順を繰り返して評価した。

モキシフロキサシンとプラセボの平均値の差の信頼限界の下限が、少なくとも 1 つの評価時点で 5 ms を超える場合、分析法には十分な感度があると判断した。本解析も、時間を一致させた解析で記載したモデルを用いた。両側 90%信頼区間の下限が 5 ms を上回らない場合、分析感度の仮説が棄却された。分析感度を評価するため、4 つの時点（投与 1、2、3 及び 4 時間後）の両側 90%信頼限界を算出した。多重性の調整には、Hochberg 法を用いた。

投与後の最初の 24 時間のロミタピド濃度を測定した。本剤（溶液）200 mg を単回投与したときの C_{max} 及び AUC の平均値は、60 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態における推定 C_{max} 及び AUC の平均値のそれぞれ約 16 倍及び 4 倍であった。薬理活性のない主代謝物である M1 及び M3 では、C_{max} がそれぞれ 2.7 倍及び 2.3 倍に上昇し、AUC がそれぞれ 2.8 倍及び 1.7 倍に増加した。本剤（溶液）75 mg をケトコナゾールと併用投与したときのロミタピドの推定 C_{max} 及び AUC の平均値は、60 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態の C_{max} 及び AUC の平均値のそれぞれ約 23 倍及び 6 倍であった。代謝物濃度は、CYP3A4 が阻害されたために低かった。

本 QT/QTc 評価試験の結果、本剤の治療用量及び治療用量より高用量での血漿中濃度で、QTc 間隔又は心拍数に影響を及ぼさないことが明確に示された。また、本試験では、治療用量及び治療用量より高用量の本剤を投与したとき、主代謝物（M1 及び M3）による QTc 間隔への影響を示唆する知見はみられなかった。血漿中ロミタピド濃度の上昇と観察された ΔΔQTc 効果に有意な関係が認められたが、その傾きは非常に緩やかであった。すなわち、これらの結果は、治療用量より高用量での濃度を含めて、本試験で認められたロミタピドの濃度では、QTc 間隔に影響を及ぼさないことを支持するものであった。本剤（75 mg）を単剤で投与したときの忍容性は良好であった。

本試験の結果を日本人被験者に外挿できると考える。AEGR-733-023 試験（2.7.2. 2.3.1 項）で、日本人被験者にロミタピドの高い曝露量がみられたが、本試験で反復投与したときの曝露量は、日本人に治療用量を投与したときの曝露量を大きく上回る。以上より、日本人被験者を対象とした QTc 試験を実施する必要がないと判断した。

2.4 臨床 ADME 試験

臨床 ADME 試験では、ロミタピドメシル酸塩を用いた（表 1）。

2.4.1 健康被験者に ^{14}C-[redacted]201038（^{14}C-ロミタピド）を経口投与したときの[redacted]201038（ロミタピド）の分布を評価する試験（[redacted]145-006 試験）

5.3.3.1-8

本試験（単一施設、単回投与試験）は、6 例の正常で健康な被験者を対象に実施した。各被験者に約 50 mg（80.3 μCi）の ^{14}C-ロミタピド（遊離体）溶液を経口投与した。^{14}C-ロミタピドは、^{14}C-201038-05（ビフェニルカルボキサミドカルボニル-^{14}C-ロミタピド）と ^{14}C-201038-06（フルオレンカルボキサミドカルボニル-^{14}C-ロミタピド）の 1：1 の混合物として投与された。

投与 120 時間後までの規定の時間に血液を採取した。ロミタピドの $t_{1/2}$ が長いため、尿及び糞を投与 360 時間後まで採取した。確実な排便を促すため、各被験者に対して投与 9 日目の夕方に経口瀉下薬（マグネシウム乳）を単回経口投与した。血漿中のロミタピド、並びにその代謝物 M1、M3 及び M2 の濃度を、バリデーションされた LC/MS/MS 法で測定した。血液、血漿、尿及び糞中の総放射能を、液体シンチレーションで測定した。ロミタピドの代謝プロファイルを検討するため、血漿及び尿を分析した。薬物動態パラメータをノンコンパートメント法で算出した。

総放射能は、被験者からほぼ完全に回収された（平均：93.0%）。平均 59.5%（範囲：53.4%～61.6%）が糞中に排泄され、平均 33.4%（範囲：30.1%～40.1%）が尿中に排泄された。総放射能の平均尿中回収率に基づくと、^{14}C-ロミタピドの経口投与後に 33.4%以上の薬物関連の放射活性が吸収された。

血漿中の濃度及び薬物動態パラメータは、ヒトを対象として開発初期に実施した単回用量漸増投与（ロミタピド 50 mg 用量）試験で得た値と一致した（[redacted]145-001 試験）。血漿中ロミタピドの $t_{1/2}$［平均値（SD）］は 29.2（13.0）時間であった。血漿中 M1 濃度は、血漿中ロミタピド濃度と概ね同等又はわずかに低かった。血漿中 M3 濃度は、血漿中ロミタピド濃度の約 4 倍高く、M2 濃度は血漿中ロミタピド濃度より低かった（約 10 分の 1）。血漿中ロミタピドの AUC は、投与した総放射能の血漿中の AUC の約 3%であり、放射能のほとんどが循環血中では代謝物によることが示唆された。薬物動態パラメータの詳細を 2.7.2.6 項 付表 21 に示した。

別途作成する予定の代謝プロファイルの報告書が発行されなかった。これらの不備に対応するため、別の試験（AEGR-733-010 試験）を実施した。

2.4.2 健康被験者に放射性物質で二重標識した ^{14}C-ロミタピドを単回経口投与したときのヒト血漿中、尿中及び糞中の代謝物を同定し、代謝物プロファイルを評価する第1相試験（AEGR-733-010 試験）

5.3.3.1-9

[redacted]145-006 試験（放射性物質標識体を用いたヒト ADME 試験）では、^{14}C-ロミタピドを単回経口投与した後、血漿、尿及び糞中の放射性物質で標識した物質の濃度を測定した。当該試験では、血漿中の親化合物及び 3 つの代謝物を同定し、放射性物質で標識していない物質を測定する LC/MS 法で定量した。その後の検討で、他の 2 つの代謝物が同定されたが、そのうちの 1 つについては特性解析が行われていない。また、放射能の大部分は血漿たん白ペレットとの関連性を示したが、血漿中の放射能の大部分についての特性解析が行われていない。このように血漿、尿及び糞中のロミタピドの代謝物を同定するデータが不足しているため、本試験を実施した。

本試験の目的は、血漿及び尿中のロミタピドの代謝物の特性解析、並びに血漿及び排泄物（尿及び糞）中の ^{14}C-ロミタピドの代謝プロファイルを検討することであった。血漿中のロミタピド及び同定された全ての放射性物質標識代謝物の薬物動態プロファイルを明確にし、投与量に対する排泄物（尿及び糞）から回収された既知の代謝物の割合を算出した。血漿から放射性物質を抽出した後、血漿たん白ペレットに関連する放射能を検討した。血漿、尿及び糞中の総放射能を測定した。[redacted]145-006 試験では、96 時間までの連続する各 24 時間の尿中に排泄される割合が投与量の 1%未満であり、投与 360 時間後までに投与量の 33.4%が尿中に回収されることを示した。投与 144 時間後までに糞中に排泄される割合は投与量の 1%未満であり、投与 360 時間後までに投与量の 59.5%が糞中に回収された。したがって、本試験は、投与後 120 時間の間、ロミタピド及び代謝物を追跡調査するようにデザインした。

血漿から放射性物質をメタノールで 1 回抽出したときの回収率は、80.3%～96.5%の範囲であり、良好な抽出効率を示した。たん白ペレットの再抽出により、血漿中の総放射能を完全に回収できた。すなわち、ロミタピド又はその代謝物は血漿たん白と共有結合しないことを示す。

総放射能、非標識のロミタピド、並びにその主代謝物である M1 及び M3 は、速やかに血漿中に発現し、T_{max} の中央値（範囲）はそれぞれ 3.01（2.00、4.00）、2.83（1.00、4.00）並びに 4.17（1.00、6.00）及び 1.51（1.00、3.00）時間であった。血漿中の総放射能の $t_{1/2}$ の平均値は、ロミタピド及びその主代謝物（M1 及び M3）より長かった。総放射能の長い $t_{1/2}$ は、他の血中代謝物が存在する可能性を示す。非標識のロミタピド、M1 及び M3 の曝露量の平均値は、血漿中の総放射能の曝露量のそれぞれ約 1.36%、1.69%及び 10.64%

であった。これらの結果は、循環血中に他の代謝物が存在することを示唆している。放射能の総回収率の平均値は 88.0%であり、糞中に平均 52.9%、尿中に平均 35.1%が排泄された。この結果は、総放射能の主排泄経路は糞中であり、投与した総放射能の 35%以上が体循環に吸収されたことを示す。

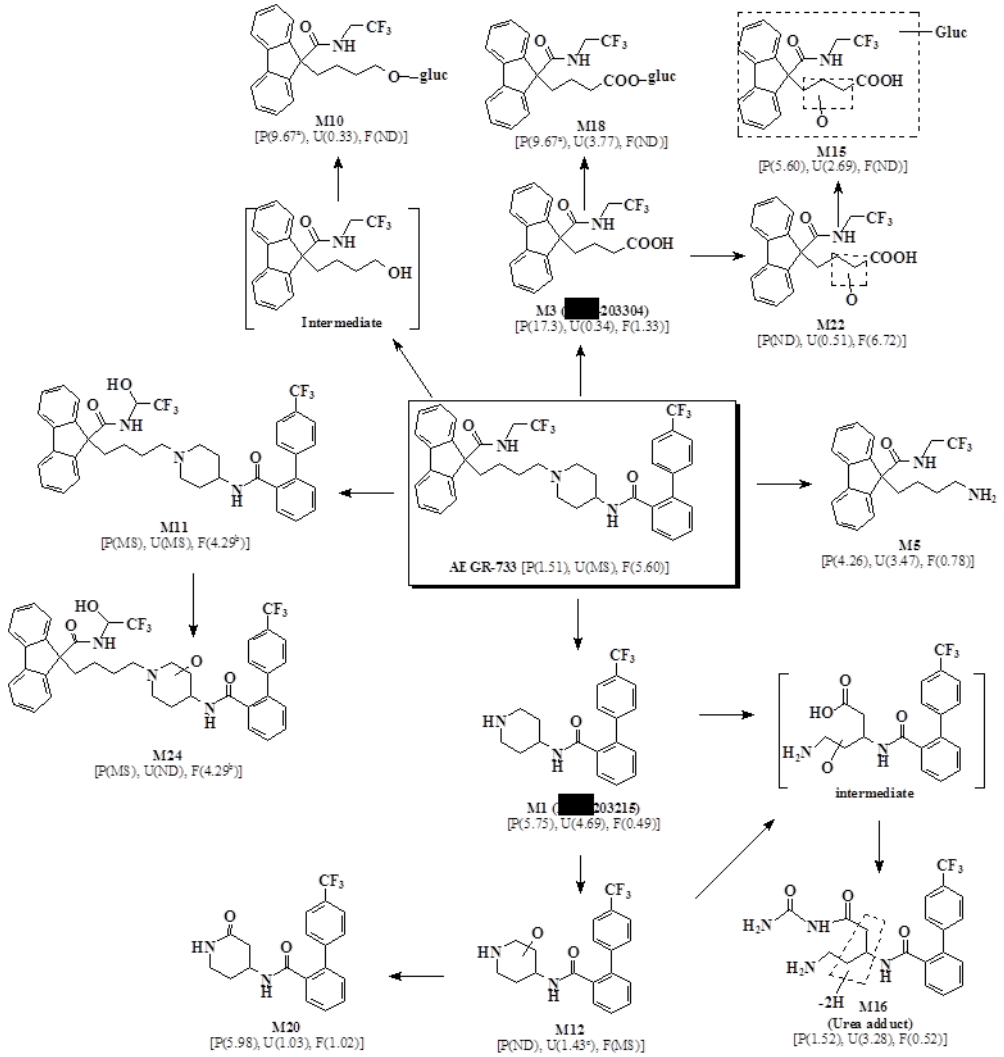
標識体の測定により評価されたように、ロミタピドは初回通過効果を強く受けるヒト血漿中ではマイナーな薬剤関連物質であった。10 種類を超える代謝物が循環血中から検出され、そのうちの M3 のみが血漿中の放射能の 10%を超えた（平均値 17.3%）。ヒト血漿中に検出された他の比較的高値の代謝物は、M1、M5、M10＋M18（共溶出）、M15 及び M20 であり、0～24 時間のヒト血漿中の総放射能のそれぞれ 5.75%、4.26%、9.67%（合計）、5.60%及び 5.98%であった。血漿では M10 及び M18 が共溶出し、M10 はマイナーな成分であった。

尿排泄はマイナーな排泄経路であり（投与後 0～96 時間の間に投与量の 33.6%）、[redacted]145-006 試験の結果と一致した。ロミタピドは、その検出下限が投与量の 0.05%未満のため、放射能プロファイルの検討によってヒト尿中に検出されなかったが、LC/MS で検出された。代謝物 M1、M5、M15、M16 及び M18 は尿中の顕著な代謝物であり、0～96 時間の男性のヒト尿中に、それぞれ投与量の 4.69%（±1.23%）、3.41%（±0.37%）、2.69%（±0.31%）、3.28%（±0.74%）及び 3.77%（±1.15%）検出された。投与した放射能の約 44.9%（平均）が、0～96 時間の糞中に回収された。6 例の被験者から、種々の量の未変化体が主要な放射能成分として検出され、0～96 時間の男性のヒト糞（プール）中には、投与量の 4.04%～7.73%（平均 5.60%）が含まれた。代謝物 M11＋M24（共溶出）及び M22 は、糞中の主代謝物であり、0～96 時間の男性のヒト糞中に、投与量のそれぞれ 4.29%±0.58%（合計）及び 6.72%±2.00%が含まれた。ヒトの代謝経路には、酸化（M8、M11、M23、M24 及び M25）、酸化的 N - 脱アルキル化（M1、M2、M3 及び M5）、それらに続く酸化（M12、M13、M20、M21、M22 及び M26）、グルクロン酸抱合（M10、M14、M15、M17 及び M18）、並びにピペリジン環の開環（M16 及び M19）が含まれる。

薬物動態パラメータの詳細を 2.7.2.6 項 付表 23 に示した。

ヒトにおけるロミタピドの推定代謝経路を図 5 に示した。

図 5　ヒトにおけるロミタピドの主要な推定代謝経路



gluc：グルクロン酸、MS：LC/MS 法でのみ検出可能、ND：MS 法及び放射能プロファイリングでは検出不可能
[　]：ヒトの検体からは検出されない推定中間体
M12 を除き、$AUC_{0\text{-}24}$ の 3%超及び／又は投与量の 3%超を占める代謝物を示した
括弧内の値は、投与量に対するヒト血漿中（P）の総放射能の AUC に占める割合、並びに尿中（U）及び糞中（F）に排泄される割合
a.　血漿中の M18 と M10（共溶出）を合算した値
b.　糞中の M11 と M24（共溶出）を合算した値
c.　尿中の M12 と M14（共溶出）を合算した値

2.5 内因性因子の影響を検討した薬物動態試験

内因性因子の影響を検討した薬物動態試験では、ロミタピドメシル酸塩を用いた（表 1）。

2.5.1 肝機能障害被験者及び対応する肝機能が正常な被験者を対象にロミタピドメシル酸塩の安全性及び薬物動態を比較する非盲検試験（AEGR-733-017 試験）

5.3.3.3-1

本試験の主要目的は、軽度から中等度の肝機能障害被験者及び対応する肝機能が正常な被験者を対象として、本剤 60 mg を投与したときの薬物動態及び安全性を比較することであった。副次目的は、軽度から中等度の肝機能障害被験者と対応する肝機能が正常な被験者でのロミタピドの主な代謝物（既知、不活性）の薬物動態を比較することであった。

本試験（第 1 相、非盲検試験）では、軽度及び中等度の肝機能障害被験者、並びに対応する健康な対照被験者を対象として本剤 60 mg の単回経口投与を評価した。被験者は、軽度肝機能障害群（Child-Pugh スコア 5～6）、中等度肝機能障害群（Child-Pugh スコア 7～9）、軽度障害群に対応する健康被験者群及び中等度障害群に対応する健康被験者群の 4 つの群のいずれかに割り付けられた。

全ての群は同じ投与を受けた。各群少なくとも 6 例の被験者が確実に試験を完了するために必要な例数として、合計 32 例（各群 8 例）の被験者を組み入れた。

対照被験者と肝機能障害被験者の背景をできるだけ対応させた（年齢［±5 歳］、体格指数［BMI、±15%］及び性別［一致］）。対照被験者の肝機能は正常であり、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）及び総ビリルビンの値は正常であった。

本剤を投与した後 10 日間にわたって、ロミタピド及び主代謝物（既知、不活性）の薬物動態及び安全性（有害事象、臨床検査値、ECG、バイタルサイン及び身体所見）を評価した。障害の程度が異なる肝機能障害被験者の薬物動態パラメータを、それぞれ対応する対照被験者の薬物動態パラメータと比較した。

血漿中のロミタピド及びその代謝物を、[redacted]（[redacted]; USA）で分析した。ロミタピド及びその代謝物（M1 及び M3）、並びに内標準物質を、除たん白した試料から抽出した。再溶解した後、高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法で検体を分析した。

血漿中たん白結合を、[redacted]（[redacted]; USA）で検討した。投与前の血漿中のたん白質と ^{14}C-ロミタピド（10 µg/mL）の結合を、37°C、6 時間の平衡透析法により測定した。また、健康被験者及び肝機能障害被験者から採取した血

漿検体（プール）を用いて、平衡透析法により、0.5、1、10、25 及び 50 µg/mL の ^{14}C-ロミタピドの血漿たん白結合の濃度依存性を検討した。血漿検体及び透析液の ^{14}C-ロミタピド濃度を、液体シンチレーションで分析した。

本剤 60 mg を単回経口投与した後、ロミタピドは 4～7 時間の T_{max}（中央値）で安定的に吸収された。肝機能障害により T_{max} に影響を及ぼさないと考えられた。軽度肝機能障害被験者の曝露量（C_{max} 及び AUC）は、対応した肝機能が正常な被験者と比較して若干増加（それぞれ 4%及び 47%）した。中等度肝機能障害被験者の曝露量（C_{max} 及び AUC）は、対応した肝機能が正常な被験者と比較して顕著に増加（それぞれ 164%及び 361%）した。肝機能障害被験者のロミタピドの $t_{1/2}$ は、健康な対照被験者と比較して差がなかった。対応する対照被験者群に比べて軽度肝機能障害被験者で認められたロミタピドの曝露量の増加の程度は小さく、個々の患者に応じて用量を漸増することを考慮すると用量調節の必要性を示唆するのもではないと考えられるが、最高用量を 40 mg とすることが推奨される。薬物動態にかかわらず、薬剤が肝臓に影響を及ぼす可能性を考慮して、中等度又は高度の肝機能障害患者への本剤の使用を禁忌とする。薬物動態パラメータの詳細を 2.7.2.6 項 付表 26 に示した。

健康者又は中等度肝機能障害患者由来の市販の血漿試料中では、^{14}C-ロミタピドの遊離体の割合（平均値）は濃度に依存しないことが示された（表 9）。全体的に、これまでに実施した試験で得た被験者の血漿を用いたたん白結合の結果（表 10）は、再現性が悪い、又は回収率が低い 6 検体（それぞれ 5 及び 1 検体）を除いて、市販の血漿試料（試験に登録された被験者由来ではない試料）を用いた成績とよく一致した。実施した試験で軽度肝機能障害被験者及び対応する健康被験者から採取した血漿を用いたロミタピドのたん白結合能に、統計学的に有意な差はみられなかった（表 11）。中等度肝機能障害被験者及び対応する健康被験者のたん白結合では、統計学的に有意な差（P=0.048）が認められたが（表 12）、ロミタピドのみかけの分布容積が約 1200L と大きいことから、ロミタピドの薬物動態、又は薬理作用に影響しないと推察される（[redacted]145-003 試験）。このように、たん白結合率が高いが、組織又は器官へのロミタピドの分布が妨げられておらず、本試験で認められたマイナーなたん白結合率の変化に、臨床的に重要な意味はないと考えられる。

表 9 種々濃度の ^{14}C-ロミタピドの正常男子の血漿中たん白結合（37°C、6 時間透析）

濃度 (µg/mL)	放射能 (%)				
	結合率		非結合率	回収率	
	平均値	SD[a]	平均値	平均値	SD
0.5	99.75	0.12	0.25	92.8	0.163
1	99.80	0.05	0.20	96.6	0.0228
10	99.73	0.14	0.27	96.7	1.30
25	99.79	0.03	0.21	91.0	1.77
50	99.84	0.01	0.16	96.5	1.56

SD = 標準偏差
注：血漿は AEGR-733-017 試験に組み入れられた被験者由来ではなく、市販の血漿試料を用いた
a. 結合率及び非結合率の両方に適用される
出典：5.3.3.3-1 AEGR-733-017 試験 治験総括報告書 Table 11-10

表 10 種々濃度の ^{14}C-ロミタピドの中等度肝機能障害男性被験者の血漿中たん白結合（37°C、6 時間透析）

濃度 (µg/mL)	放射能 (%)				
	結合率		非結合率	回収率	
	平均値	SD[a]	平均値	平均値	SD
0.5	99.91	0.01	0.09	90.0	0.247
1	99.92[b]	NA	0.08	86.4[b]	NA
10	99.90	0.01	0.10	87.9	0.810
25	99.91	0.00	0.09	86.9	0.592
50	99.91	0.00	0.09	88.6	0.186

NA = 該当せず、SD = 標準偏差
注：血漿は AEGR-733-017 試験に組み入れられた被験者由来ではなく、市販の血漿試料を用いた
a. 結合率及び非結合率の両方に適用される
b. 2 値の平均値のため標準偏差を算出せず
出典：5.3.3.3-1 AEGR-733-017 試験 治験総括報告書 Table 11-11

表 11 軽度肝機能障害被験者及び対応する健康被験者の遊離型 ^{14}C-ロミタピドの割合の比較

被験者番号（肝機能障害）	遊離型 ^{14}C-ロミタピドの割合 (%)[a]	被験者番号（対応する健康被験者）	遊離型 ^{14}C-ロミタピドの割合 (%)[a]
1005	1.08[b]	1024	0.11[c]
1008	0.97[b]	1022	0.14[c]
1013	0.05[c]	1027	0.11
2001	0.07	2010	0.70[b, c]
2002	0.10	2012	0.11[c]
2017	0.08	2020	0.13
3016	0.10[c]	3030	0.07
3028	0.10	3032	0.08
平均値 (SD)	0.32 (0.44)	平均値 (SD)	0.18 (0.21)
	0.08 (0.02)[d]		0.11 (0.02)[d]

SD = 標準偏差
a. 注釈のある箇所を除き、3 値の平均値
b. 測定値の標準偏差が異常に高値であり、精度の低い不確かな値
c. 2 値の平均値
d. 脚注（b）の値を除いた平均値（SD）
出典：5.3.3.3-1 AEGR-733-017 試験 治験総括報告書 Table 11-12

表 12 中等度肝機能障害被験者及び対応する健康被験者の遊離型 ^{14}C-ロミタピドの割合の比較

被験者番号（肝機能障害）	遊離型 ^{14}C-ロミタピドの割合 (%)[a]	被験者番号（対応する健康被験者）	遊離型 ^{14}C-ロミタピドの割合 (%)[a]
1006	0.11	1021	0.17
1007	1.89[b]	1023	0.11
1014	0.03[c]	1026	0.13
2003	0.10	2009	1.15[b]
2004	0.35[c]	2011	0.64[b]
2018	0.08	2019	0.12
3015	0.11	3029	0.32[c]
3025	0.06	2031	0.10
平均値 (SD)	0.34 (0.63)	平均値 (SD)	0.34 (0.37)
	0.12 (0.11)[d]		0.16 (0.08)[d]

SD = 標準偏差
a. 注釈のある箇所を除き、3 値の平均値
b. 測定値の標準偏差が異常に高値であり、精度の低い不確かな値
c. 2 値の平均値
d. 脚注（b）の値を除いた平均値（SD）
出典：5.3.3.3-1 AEGR-733-017 試験 治験総括報告書 Appendix 16.2.6.2 (Protein binding report) Table 7

肝機能障害被験者のロミタピドの 2 つの代謝物の曝露量が、健康対照被験者と比較して若干変化した。軽度及び中等度肝機能障害被験者の M1 の曝露量は対応する健康被験者より 17%～39%高く、M3 の曝露量は対応する健康被験者より 4%～25%低かった。M1 及び M3 は､臨床で到達する濃度で薬理活性を示さない(2.6.2.2.4 項 AEGR-733PC0024)。また、被験者で認められた濃度は、毒性試験で観察された濃度よりも十分に低かった。

対応する健康対照被験者と比較して軽度肝機能障害被験者で曝露量が若干上昇したことから、軽度肝機能障害被験者では投与量が 1 日 1 回 40 mg を超えないことが望ましいと考えられる。これらの薬物動態の知見とは関係なく、薬剤が肝臓に影響を及ぼす可能性を考慮して、中等度又は高度の肝機能障害患者への本剤の使用を禁忌とする。

2.5.2 ロミタピドメシル酸塩 60 mg を単回投与したときの薬物動態及び安全性に対する腎機能障害の影響を評価する第 1 相、多施設、非盲検、並行群間試験（AEGR-733-021 試験）

5.3.3.3-2

本試験の主目的は、本剤（60 mg）を単回投与したときの薬物動態に対する高度の腎機能障害の影響を評価することであった。副次目的は、高度の腎機能障害被験者に本剤（60 mg）を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。

本試験は、単一施設、第 1 相、非盲検、単回投与、並行群間試験としてデザインされた。本試験は、パート A（単一施設）及びパート B（多施設）の 2 つのパートで構成された。パート B は、パート A の血液透析を受けている末期腎不全（ESRD）被験者と腎機能正常被験者の血漿中ロミタピドの薬物動態に臨床上重要な差がみられた場合に実施される計画であった。血液透析を受けている ESRD 被験者が使用した透析器は Baxter CT190G であり、表面積が 1.9 m^2、限外ろ過速度が 3642 mL/hr/100 mmHg であった。

本剤 60 mg を単回投与したときの薬物動態に対する高度の腎機能障害の影響を評価するため、パート A を実施した。パート A では、組み入れ基準に合致した年齢 18～65 歳の 14 例の男性及び女性被験者を組み入れた。全ての組み入れ基準に合致する被験者を、1 群 7 例の被験者からなる 2 群（群 1：スクリーニング時の Cockcroft-Gault クレアチニンクリアランスが 80 mL/min 以上であり、BMI［±15%］、年齢［±10 歳］及び性別が群 2 の被験者と対応する健康被験者、群 2：血液透析を受けている ESRD 被験者）のいずれかに組み入れた。パート A で計画された被験者数は、正常で健康な被験者 6 例及び血液透析を受けている ESRD 被験者 6 例であった。14 例の被験者が組み入れられ、全 14 例が安全性及び薬物動態解析対象集団に含まれた。薬物動態解析のための血液採取に加えて、血漿中の ^{14}C-ロミタピドの血漿たん白結合を検討するため、試験に参加した全ての被験者から投与前の血液試料を追加採取した。

正常で健康な被験者の平均血漿中ロミタピド濃度は、投与約 8.00（1.00、24.00）時間後に T_{max}［中央値（範囲）］に達し、投与 120 時間後までに C_{max} の平均値の約 12%まで急激に低下した。血液透析を受けている ESRD 被験者の平均血漿中ロミタピド濃度は、投与約 4.00（2.00、6.00）時間後に T_{max}［中央値（範囲）］に達し、投与 120 時間後までに C_{max} の平均値の約 9%まで急激に低下した。血液透析を受けている ESRD 被験者及び正常で健康な被験者から採取した血漿を用いた *in vitro* での血漿たん白結合に、差は認められなかった。

正常で健康な被験者における血漿中 M1 及び M3 濃度は、それぞれ投与約 6.00（3.00、6.00）及び 3.00（1.00、4.00）時間後に T_{max}［中央値（範囲）］に達し、投与 120 時間後までにそれぞれ C_{max} の平均値の約 4%及び 2%まで急激に低下した。血液透析を受けている ESRD 被験者における血漿中 M1 及び M3 濃度（平均値）は、それぞれ投与約 6.00（4.00、8.00）及び 3.00（2.00、4.00）時間後に T_{max}［中央値（範囲）］に達し、投与 120 時間後までにそれぞれ C_{max} の平均値の約 12%及び 3%まで急激に低下した。

正常で健康な対照被験者と比較して、血液透析を受けている ESRD 被験者のロミタピドの AUC_{inf} 及び C_{max} の最小二乗（LS）幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.393（0.882～2.201）及び 1.505（0.838～2.703）であった。これらの 90%信頼区間は、あらかじめ規定した差がないと評価される基準値（0.66～1.53）内に含まれず、血液透析を受けている ESRD 被験者では、ロミタピドの曝露量が統計学的に有意に増加することを示す。ロミタピドの $t_{1/2}$ の平均値は、血液透析を受けている ESRD 被験者（47.8 時間）及び対応する対照被験者（46.6 時間）で同程度であった。

薬物動態パラメータの詳細を 2.7.2.6 項 付表 26 に示した。

放射性標識したロミタピドの非結合型薬物濃度を *in vitro* で評価したとき、血液透析を受けている ESRD 被験者と正常で健康な被験者の血漿たん白結合に差がみられなかった（P>0.05）（表 13）。また、ドナーコンパートメントにおける放射性標識したロミタピド濃度（dpm/mL）は、全ての被験者で一定ではなかったことから、非結合型の割合が血漿たん白結合をより適切に評価できる推定値と考えられ、2 群間の非結合型の割合を比較するために、ad hoc の統計解析を実施した。血液透析を受けている ESRD 被験者と正常で健康な被験者では、非結合型ロミタピドの割合に差がなかった（P>0.05）。そのため、血漿たん白結合で調整した薬物動態パラメータを算出しなかった。

表 13 *In vitro* での血漿中の遊離型ロミタピド濃度の統計解析（薬物動態対象集団）

	投与群	被験者数	平均値	群間差 (ESRD – 正常)	群間差の 95%信頼区間	p 値
非結合型濃度 (dpm/mL)	正常で健康な被験者	7	364.43	–	–	–
	ESRD 被験者[a]	7	348.71	−15.71	(−98.80, 67.37)	0.688
非結合画分	正常で健康な被験者	7	0.00091	–	–	–
	ESRD 被験者[a]	7	0.00096	0.00005	(−0.00017, 0.00028)	0.608

ESRD = 末期腎不全
注：非結合型ロミタピド濃度は、放射性標識した受容体の濃度に対応している。非結合型ロミタピド濃度の平均値及び非結合型画分で 2 標本 t 検定を行った。p 値≤0.05 のとき、血漿たん白結合に有意差があるとした
a. 血液透析を受けている被験者
出典：5.3.3.3-2 AEGR-733-021 試験 治験総括報告書 Table 11-2

ロミタピドの薬理学及び薬物動態に基づいて、対応する健康対照被験者と ESRD 被験者のロミタピドの C_{max} 及び AUC の差は小さいがばらつきがみられた。パート A で観察された変化は治験実施計画書であらかじめ規定した統計学的基準に適合しなかったが、これらの変化は臨床的に重要ではないと考えられた。透析直後に認められた血漿中ロミタピド濃度の上昇は血液濃縮を示唆しており、血漿中ロミタピド濃度の上昇を部分的に説明できると考えられる。また、全身の薬物動態に対する腎機能の影響は、個別の用量漸増によって軽減されると考えられる。したがって、腎機能が安定している患者では、ロミタピドの投与方法を変更する必要はないと考えられる。血液透析を受けている ESRD 患者では、本剤の 1 日用量として 40 mg を超えないことが望ましい。

2.6 薬物相互作用試験

薬物相互作用試験では、ロミタピドメシル酸塩を用いた（表 1）。

2.6.1 健康被験者を対象として脂質低下療法に対する AEGR-733（ロミタピドメシル酸塩）の薬物動態学的薬物相互作用を評価する第 2 相、投与順固定、非盲検、探索試験（AEGR-733-002 試験）

5.3.3.4-1

本試験（健康被験者を対象とした単一施設、第 2 相、非盲検探索試験）では、7 種類の脂質低下療法（プローブ薬）に対する、低用量及び高用量の本剤の薬物動態学的薬物相互作用を評価した。合計 129 例（目標 125 例）の被験者が本探索試験（投与順固定）に組み入れられ、以下の 9 群のいずれかに割り付けられた。スクリーニングで適格であった被験者は、入院のため探索試験実施施設に来院した。1 日目の朝、被験者を以下の 9 つの投与群のいずれかに割り付けた。

- A 群　：アトルバスタチン 20 mg＋本剤 10 mg（16 例）
- B 群　：シンバスタチン 20 mg＋本剤 10 mg（15 例）
- C 群　：エゼチミブ 10 mg＋本剤 10 mg（10 例）
- D 群　：ロスバスタチン 20 mg＋本剤 10 mg（10 例）
- E 群　：フェノフィブラート（微粉化）145 mg＋本剤 10 mg（10 例）
- F 群　：アトルバスタチン 20 mg＋本剤 60 mg（15 例）
- G 群　：ロスバスタチン 20 mg＋本剤 60 mg（18 例）
- H 群　：デキストロメトルファン 30 mg＋本剤 60 mg（15 例）
- I 群　：徐放性（ER）ナイアシン 1000 mg＋本剤 10 mg（20 例）

1 日目、各被験者に 7 つのうち 1 つのプローブ薬を経口投与した（1 回目）。2 日目の退院前、被験者に本剤を経口投与した。3～7 日目までの 5 日間に 1 日 1 回朝に服用するための 5 日分（及び予備の 3 日分）の本剤（10 mg 又は 60 mg）を、被験者に配付した。8 日目、試験実施施設に来院した被験者に、1 日目と同じプローブ薬（2 回目）及び本剤（合計 7 回投与の最終）を投与した。

脂質低下薬シンバスタチン及びアトルバスタチンは、既知の CYP3A4 選択的阻害薬との併用により薬物動態が顕著に変化するため、評価対象として選択された。ロスバスタチン及びフェノフィブラートは CYP3A4 基質薬と薬物相互作用を全く示さないか又はごくわずかに示す。また、ロスバスタチンには CYP2C9 基質薬との弱い相互作用が認められている。エゼチミブは、小腸の刷子縁でコレステロールの吸収を阻害し、一般的にコレステロール値の高い患者に対しスタチン系薬剤と併用投与される。ER ナイアシンは、スタチン系薬剤と併用（固定用量のロバスタチンとの併用を含む）されることが多いこ

と、ニコチン酸及びその代謝物であるニコチンアミドが CYP2D6 を阻害すること、並びにニコチンアミドが CYP3A4 を阻害することから、評価対象として選択された。デキストロメトルファンは、CYP2D6 の適切なプローブ薬であるため本試験の評価対象とした。しかし、本試験では血漿中デキストロメトルファン濃度を測定していない。また CYP2D6 の活性のわずかな変化を検出する必要のある試験では、尿中のデキストロメトルファン及びその代謝物の濃度を主要評価対象とすることは推奨されていない。

本試験では、本剤 10 mg/日の投与により、アトルバスタチン酸及び 4-ヒドロキシアトルバスタチンはほとんど増加しなかった。本剤 60 mg/日を投与したとき、アトルバスタチン酸及び 4-ヒドロキシアトルバスタチンの AUC_{0-t} は、それぞれ 52%及び 49%増加し、明らかに用量に依存する影響が認められた。2-ヒドロキシアトルバスタチンの曝露量は影響を受けなかったが、ロミタピドが 2-ヒドロキシアトルバスタチンの代謝に大きな影響を及ぼさなかったためと考えられる。これらの結果から、ロミタピドの CYP3A4 に対する阻害作用は、イトラコナゾールやクラリスロマイシンと比較して相対的に弱いと考えられる。

シンバスタチンは、不活性体のプロドラッグ（ラクトン体）として投与され、血漿及び肝臓のエステラーゼにより活性体（オープンアシド体）に代謝される。アトルバスタチンと同様に、シンバスタチン酸は CYP3A4 で代謝される。本試験では、本剤の低用量（10 mg）のみでシンバスタチンに及ぼす影響を検討したが、シンバスタチン酸の AUC_{0-t} は 39%増加し、シンバスタチンラクトンでは 62%増加した。これらの結果は、本剤が相互作用を示す可能性が、アトロバスタチンよりシンバスタチンの方が大きいことを支持している。

ロスバスタチンの曝露量は、低用量の本剤の影響を受けなかったが、高用量の本剤を投与したときでは若干の影響を受けた（AUC が 32%増加）。

デキストロメトルファンを投与したときの尿中デキストロメトルファン／デキストロファン比（Dm：Dx）は CYP2D6 の活性に依存するため、Dm:Dx 比を CYP2D6 に対するロミタピドの影響の評価に用いた。全ての被験者は高代謝型に分類され、本剤投与による Dm:Dx 比の変化はみられなかった。このように高用量の本剤では、*in vivo* で CYP2D6 に対する強い阻害作用がみられなかった。この知見は、*in vitro* 試験でのロミタピドによる CYP2D6 の阻害が示唆されなかった AEGR-733PC0007 試験のデータにより支持される。

フェノフィブリン酸の曝露量に対する臨床的に重要な影響はみられなかった。本剤 10 mg の投与によりフェノフィブリン酸の曝露量（AUC_{0-24}）は 10%低下した。フェノフィブラートは、血漿及び肝臓のエステラーゼにより速やかにフェノフィブリン酸に代謝さ

れるプロドラッグである。フェノフィブリン酸の曝露量の低下は、フェノフィブラートのバイオアベイラビリティの低下及び／又は活性代謝物の生成の減少によるものと推察される。

エゼチミブの曝露量（エゼチミブの抱合体、非抱合体及び総エゼチミブ）はロミタピドの影響を受けなかった。エゼチミブはごくわずかしか吸収されず、小腸の刷子縁で作用してコレステロールの吸収を阻害する。ロスバスタチンと同様に、エゼチミブの消失はCYP450 酵素に依存しない。

血漿中のニコチン酸及び代謝物の曝露量、並びに尿中代謝物に対する一貫した影響はみられなかった。現時点では、様々な段階のナイアシンの代謝に関わる酵素は明らかになっていない。

薬物動態パラメータの詳細を 2.7.2.6 項 付表 25 に示した。

要約すると、ロミタピドは CYP3A4 で代謝されるプローブ薬の薬物動態に顕著な影響を示し、シンバスタチンの薬物動態に及ぼす影響が最も大きかった。このことは、シンバスタチンのクリアランスに CYP3A4 が深く関与しているためと推察される。

2.6.2 健康被験者を対象として MTP 阻害剤であるロミタピドがワルファリンの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 1 相、非盲検、2 期逐次試験（AEGR-733-013 試験）

5.3.3.4-2

ロミタピドがワルファリンの代謝を阻害（弱～中等度）することが、*in vitro* 試験でのワルファリンの 2 つの水酸化代謝物（ヒドロキシワルファリン－1、ヒドロキシワルファリン－2）の生成により示されている（2.7.2.2.1.3 項）。第 2 相及び第 3 相試験では、本剤の投与を受ける被験者のワルファリンの投与量を、プロトロンビン時間国際標準化比（INR）の変化に基づいて調整する。本試験の目的は、健康被験者を対象に、定常状態での本剤の投与がワルファリンの異性体の薬物動態及び薬力学に及ぼす影響を評価することであった。

本試験は、年齢 18 歳以上 55 歳以下、BMI 18.5 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満、体重 110 ポンド（50 kg）を超える、喫煙していない健康成人男性被験者 16 例を対象に第 1 相、単一施設、反復投与、非盲検、2 群 2 期逐次試験であった。本試験は、2 つの投与期（ピリオド A 及びピリオド B）で構成された。ピリオド A 及びピリオド B での投与方法を以下に示す。

- ピリオド A：ワルファリン（Coumadin®錠）10 mg を 1 日目に単回経口投与
- ピリオド B：本剤 60 mg（20 mg×3 カプセル）を 9～20 日目まで 1 日 1 回 12 日間反復経口投与し、ワルファリン 10 mg を 14 日目に単回で併用投与

全ての被験者は、1 日目にピリオド A の投与を受け、9 日目にピリオド B の投与を開始した。それぞれの投与期のワルファリンの投与の間に、13 日間の休薬期間を設けた。本試験期間中、被験者は試験実施施設に入院し、脂肪エネルギー比率が 20%未満の食事を摂取した。

ワルファリンと本剤 60 mg 1 日 1 回（定常状態条件下）の併用投与は、血漿中のワルファリンの光学異性体（R 体及び S 体）濃度に有意な影響を及ぼし、C_{max}（S 体のみ）、AUC_{0-t}、及び AUC_{inf} の幾何平均値が 1.15～1.30 倍の範囲で増加した。ワルファリン（R 体及び S 体）の C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、ワルファリン（R 体）の C_{max} を除き、いずれも同等と評価される範囲（80%～125%）に含まれなかった。これらの結果は、ロミタピドがワルファリンの代謝を阻害する非臨床試験の報告と一致する（2.7.2.2.1.3 項）。

本剤と併用投与したとき、ワルファリンの全身曝露量の増加に伴い、ワルファリンの薬力学（INR により評価）に同様の影響が認められた。ワルファリンを本剤（定常状態条件下）と併用投与したときの INR の最大値（INR_{max}）は、ワルファリン単剤投与時に比べて約 1.22 倍延長し、INR_{max} の幾何平均比（併用投与／単剤投与）の 90%信頼区間は同等と評価される範囲（80%～125%）に含まれなかった。一方、INR の時間曲線下面積（AUC_{INR}）は、本剤との併用投与により約 1.08 倍に増加したが、90%信頼区間は同等と評価される範囲に含まれた。これらの結果から、本剤 60 mg を 1 日 1 回投与（定常状態条件下）後にワルファリン 10 mg を単回投与したときの INR_{max} が、ワルファリン 10 mg の単剤投与時より延長することが示された。

薬物動態パラメータの詳細を 2.7.2.6 項 付表 25 に示した。

以上のことから、本剤 60 mg 1 日 1 回（定常状態条件下）の投与により、ワルファリンの R 体及び S 体の曝露量が増加し、INR_{max} が延長した。本試験の結果、本剤の投与を受ける被験者ではワルファリンの用量のモニタリングを必要とする *in vivo* 試験でのエビデンスが得られた。

2.6.3 健康女性被験者を対象として Ortho Cyclen®の薬物動態に対するロミタピドの影響を評価する二重盲検、無作為化、2 期クロスオーバー、薬物相互作用試験（AEGR-733-015 試験）

5.3.3.4-3

CYP 分子種の CYP3A4 がロミタピドの代謝に重要な役割を果たすことが、*in vitro* 試験で示されている。本剤を投与される女性患者は経口避妊薬を使用している可能性がある。エチニルエストラジオール（EE）は、多くの経口避妊薬の主要な活性成分であり、CYP3A4 を含む CYP 系により高度に代謝される。CYP3A4 により顕著に代謝される本剤及び経口避妊薬を併用投与すると、経口避妊薬の薬物動態が影響を受け、有効性及び場合によっては安全性プロファイルが変化する可能性がある。ロミタピドは非臨床試験で催奇形性を示しており、ロミタピドが経口避妊薬の効果に影響を及ぼす可能性を評価することが重要であった。

本試験は、広く使用されている経口避妊薬（Ortho Cyclen®［EE/ norgestimate］）の薬物動態に対する定常状態条件下のロミタピドの影響を検討するための、単一施設、無作為化、3 投与期（ピリオド 1、2 及び 3）、二重盲検、2 期（ピリオド 2 及び 3）クロスオーバー試験であった。試験完了例を 22 例以上とするため、年齢 18 歳以上 40 歳以下、BMI 18.5 kg/m^2 超 30 kg/m^2 以下、体重 110 ポンド（50 kg）を超える喫煙していない健康な成人女性被験者を、最大で 28 例組み入れる計画とした。

各被験者に、連続する 3 回の月経周期（サイクル）にわたり経口避妊薬を投与した。全ての被験者は、個人の月経周期にかかわりなく同日に試験のピリオド 1（サイクル 1）を開始した。被験者には、ピリオド 1（サイクル 1）の 1 日目に 28 日分の経口避妊薬（1 パック）を配付し、各自毎日（1～28 日目）午前 10 時 30 分までのほぼ同時刻（±30 分）に 1 回、経口避妊薬を自己投与するように指示した。被験者は、治験実施計画書の Appendix D（5.3.3.4-3 AEGR-733-015 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.1）に記載されている自己投与に関する指示に従い、投与日誌に記入した。被験者は、ピリオド 1 の 28 日目に試験実施施設に来院し、2 パック目の経口避妊薬（Ortho Cyclen®）を受領した。ピリオド 2 及びピリオド 3（サイクル 2 及びサイクル 3）には、各被験者は 1～13 日目まで経口避妊薬を自己投与した。

被験者は、ピリオド 2 及びピリオド 3 の 13 日目に試験実施施設に入院した。ピリオド 2 の入院時、無作為化の組合わせに従って被験者を無作為化し、14～21 日目まで 1 日 1 回計 8 回、本剤（50 mg）又は対応するプラセボを経口投与した。14～21 日目には、本剤又はプラセボ投与の直前（15 分以内）に経口避妊薬を投与した。ピリオド 3 の 14～21 日目に、ピリオド 2 とは別の治験薬を被験者に投与した。経口避妊薬、本剤又はプラセ

ボを、14～21 日目に、前日夜からの 8 時間以上の絶食後に投与した。ピリオド 2 及びピリオド 3 の 19～21 日目の薬剤投与前の血漿中 EE 及び norgestimate の代謝物の 17-deacetyl norgestimate（17-DNE、norelgestromin）濃度を測定するため、トラフ時点の検体を採取した。ピリオド 2 及びピリオド 3 の 21 日目には、血漿中の EE 及び 17-DNE の薬物動態を評価するため、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16 及び 24（22 日目）時間後に経時的に採血した。ロミタピド及びその主代謝物（M1 及び M3）の濃度測定用にも、EE 及び 17-DNE の薬物動態解析用と同じ時点に採血した。ピリオド 2 及びピリオド 3 の 22 日目の退院前に、被験者に入院中最後の経口避妊薬を投与した。各被験者には、23～28 日目の午前 10 時 30 分までのほぼ同時刻（±30 分）に 1 日 1 回、経口避妊薬を自己投与し、投与日誌に記入するよう指示した。ピリオド 2 の退院日（22 日目）、被験者に 3 パック目の経口避妊薬を配付した。試験中の各ピリオド間には休薬期間を設けなかった（すなわち、ピリオド 2 の 1 日目の経口避妊薬は、ピリオド 1 の 28 日目の経口避妊薬投与の翌日に投与し、ピリオド 3 の 1 日目の経口避妊薬は、ピリオド 2 の 28 日目の経口避妊薬投与の翌日に投与した）。

ピリオド 2 及びピリオド 3 の 14～21 日目まで経口避妊薬と併用して本剤（50 mg）を 1 日 1 回計 8 回経口投与したとき、ロミタピド、M1 及び M3 濃度が定常状態に達し、19、20 及び 21 日目の平均トラフ濃度（C_{trough}）は類似した。

経口避妊薬を本剤 50 mg 1 日 1 回（定常状態条件下）と併用投与したとき、EE 及び 17-DNE の全身曝露量（C_{max} 及び AUC）に変化はみられなかった。EE 及び 17-DNE の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均比の 90%信頼区間は、いずれも同等性の基準値である 80%～125%の範囲内に含まれた。これらの結果から、本剤 1 日 1 回投与と経口避妊薬の反復投与との間に重要な薬物動態学的相互作用はみられなかった。

薬物動態パラメータの詳細を 2.7.2.6 項 付表 25 に示した。

健康な女性被験者に経口避妊薬と本剤を併用投与した 22 日目に、予想通りコレステロールの平均値がベースライン値の 175 mg/dL から 103 mg/dL に低下した。試験終了時（ピリオド 3 の 28 日目）には、コレステロールの平均値はベースライン値をやや上回った。経口避妊薬と本剤併用投与後の 22 日目に、トリグリセリドのベースラインからの明らかな低下は観察されなかった。経口避妊薬とプラセボの併用投与後、コレステロール値及びトリグリセリド値に明らかな変化はみられなかった。22 日目にみられたコレステロールの平均値の低下は、これまでに実施した健康被験者を対象とした本剤の試験の結果と一致した。

以上のことから、本剤は、新たな注意喚起や代替避妊法を必要とすることなく、EE 及び norgestimate を含む経口避妊薬と併用投与することができる。しかし、本剤投与に伴う主要な有害反応が消化器系の障害であるため、下痢及び嘔吐によりホルモンの吸収が低下する可能性があることを知らせることが重要である（Ogestrel 2007 package insert）。

2.6.4 健康被験者を対象としてロミタピドの薬物動態に対するケトコナゾールの影響を評価する非盲検、薬物相互作用試験（AEGR-733-018 試験）

5.3.3.4-4

本試験は、単一施設、非盲検、非無作為化、薬物相互作用試験であった。1 群 30 例の年齢 18 歳以上 55 歳以下、BMI 18.5 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下、体重 110 ポンドを超える喫煙していない健康な成人男性被験者、又は閉経後の女性被験者若しくは外科的手術により妊娠する可能性のない女性被験者を対象とした。単回投与期に全ての被験者が参加した。

全ての被験者に、本剤 60 mg を 1 日目に単回経口投与し、ケトコナゾール 200 mg を 7～9 日目に 1 日 2 回 12 時間ごとに投与した。1 日 2 回 200 mg のケトコナゾールに加え、ケトコナゾール投与 4 日目（10 日目）の 1 回目の投与の 1 時間後に、全ての被験者に本剤 60 mg を併用投与した。全ての被験者は、11～15 日目のケトコナゾール 200 mg 1 日 2 回の投与を継続した。

本試験のケトコナゾールの用量は、有害事象の重大なリスクを伴わずに CYP3A4 を最大限阻害するために臨床で一般に用いられる 1 日用量である。この 1 日用量は、FDA の *Guidance for Industry for Drug Interaction Studies*（2006 年 9 月）でも推奨されている。これまでに実施した試験により、本剤投与時には血清中ケトコナゾール濃度が定常状態に達しており、既に CYP3A4 が阻害されていると予想されることから、本剤の 2 回目の投与前にケトコナゾール 200 mg を 3 日間投与するデザインが選択された。

ロミタピドの薬物動態（C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{inf}）は、ケトコナゾールとの間に有意な相互作用を示した。ケトコナゾール（定常状態条件下）と本剤を併用投与したとき、ロミタピドの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値がそれぞれ約 14.6 倍及び 27.1 倍に増加した。その変化は統計学的に有意であった。ロミタピドの C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の 90%信頼区間は、いずれも同等性基準値の範囲に含まれなかった。さらにケトコナゾールは、ロミタピドの $t_{1/2}$［平均値（CV%）］を 39.0（22.9）時間から 63.7（29.1）時間に約 1.6 倍延長させた。ケトコナゾールの影響が減弱するとともに、ロミタピドの $t_{1/2}$ も 1 日目（ケトコナゾールの投与前）の値に回復する傾向がみられた。これらの結果は、ロミタピドは主として CYP3A4 を介して代謝されるという非臨床試験の結果と一致する。

薬物動態パラメータの詳細を 2.7.2.6 項 付表 25 に示した。

結論として、ロミタピドの曝露量は、CYP3A4 の強力な阻害薬であるケトコナゾールにより有意に増加した。ロミタピドと CYP3A4 の強力又は中等度の阻害薬との併用を禁忌とする。

2.6.5 健康被験者を対象として MTP 阻害剤であるロミタピド（高用量）がシンバスタチンの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 1 相、非盲検試験（AEGR-733-019 試験）

5.3.3.4-5

本試験（単一施設、非盲検試験）では、年齢 18 歳以上 55 歳以下、BMI 18.5 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満及び体重 110 ポンドを超える、喫煙していない健康な成人男性被験者、並びに閉経後の女性被験者又は外科的手術により妊娠する可能性のない女性被験者を対象として、シンバスタチンの薬物動態に対する高用量（60 mg）の本剤の影響を検討した。

1 日目、被験者にシンバスタチン 40 mg を単回経口投与した。2～7 日目、被験者に本剤 60 mg を 1 日 1 回経口投与した。8 日目、被験者にシンバスタチン 40 mg を本剤 60 mg と併用して単回経口投与した。シンバスタチンを単剤又は本剤 60 mg と併用投与したときのシンバスタチン及びシンバスタチン酸（シンバスタチンの代謝物）の薬物動態パラメータを評価するため、1 及び 8 日目にそれぞれ投与後 24 時間まで経時的に採血した。

本剤反復投与時にシンバスタチンを併用投与したとき、シンバスタチンの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値は、シンバスタチン単剤投与時に比べていずれも約 2 倍に増加した。本剤との併用投与により、シンバスタチン酸の C_{max} の幾何平均値は約 1.6 倍、AUC_{inf} の幾何平均値は約 1.7 倍に増加した。これらの結果は、高用量の本剤との併用投与により、シンバスタチン及びシンバスタチン酸の曝露量が有意に増加したことを示す。

シンバスタチン及び本剤は、いずれも CYP3A4 の基質である。*In vitro* 試験では、ロミタピドが CYP3A4 に対する阻害活性を有することが示されている。本試験で観察されたシンバスタチンの曝露量の約 2 倍の増加は、ロミタピドによる CYP3A4 活性の競合阻害による可能性が考えられる。

薬物動態パラメータの詳細を 2.7.2.6 項 付表 25 に示した。

シンバスタチンと本剤の併用投与後 8 及び 9 日目に、コレステロール及びトリグリセリドの平均値がベースライン（－1 日目）と比べて低下した。この低下は一時的なものであり、コレステロール及びトリグリセリドの平均値は試験終了時には概ねベースライン値近くまで増加した。ロミタピドの薬力学的検討を実施しなかったが、コレステロール値及びトリグリセリド値の低下は、ロミタピドの薬理作用によるものと推察された。要

約すると、本剤 60 mg 1 日 1 回（定常状態条件下）と併用投与したとき、シンバスタチンの曝露量は約 2 倍に増加した。

2.6.6 健康被験者を対象として CYP3A4 の弱い阻害薬であるアトルバスタチンがロミタピドの薬物動態に及ぼす影響を評価する非盲検、無作為化、2 群、第 1 相試験（AEGR-733-024 試験）

5.3.3.4-6

本試験は、健康男性及び女性被験者 32 例を対象とした、第 1 相、非盲検、無作為化、2 群 2 期、薬物相互作用試験であった。群 1 では、アトルバスタチンを本剤と同時に投与したときの、単回投与後のロミタピドの薬物動態に対する定常状態条件下のアトルバスタチンの影響を評価した。群 2 では、アトルバスタチンを本剤の 12 時間後に投与したときの、単回投与後のロミタピドの薬物動態に対する定常状態条件下のアトルバスタチンの影響を評価した。

本剤とアトルバスタチンを同時に併用投与したとき、ロミタピドの T_{max} の中央値（範囲）が 6.00（3.00、10.0）時間（本剤単剤投与時）から 10.0（3.00、23.8）時間（本剤とアトルバスタチンの併用投与時）に若干延長した。本剤とアトルバスタチンを 12 時間の間隔を空けて併用投与したとき、ロミタピドの T_{max} の中央値（範囲）は 8.00（5.00、11.8）時間であり、本剤を単剤で投与したときの 8.02（4.00、12.0）時間と類似した。本剤とアトルバスタチンを同時に併用投与したときのロミタピドの全身曝露量（AUC と C_{max}）は、本剤を単剤で投与したときの約 2 倍であった。本剤とアトルバスタチンを 12 時間の間隔を空けて併用投与したときのロミタピドの全身曝露量は、本剤を単剤で投与したときよりわずかに増加した（AUC 及び C_{max} いずれも約 1.3 倍に増加）。しかし、本剤とアトルバスタチンを 12 時間の間隔を空けて投与したときのロミタピドの曝露量は、本剤とアトルバスタチンを同時に併用投与したときよりも低かった（約 0.7 倍）。ロミタピドの $t_{1/2}$ の平均値（SD）は 50.4（21.8）～54.7（28.5）時間の範囲内にあり、いずれの群も同様であった。

薬物動態パラメータの詳細を 2.7.2.6 項 付表 25 に示した。

本試験の結果は、本剤と CYP3A4 の弱い阻害薬であるアトルバスタチンの臨床での併用投与を支持するものであり、本剤をアトルバスタチンと間隔を空けて投与したときのロミタピドの曝露量の増加は臨床上重要ではなく、本剤の用量を調整する必要がないことを示唆している。一方、本剤を CYP3A4 の弱い阻害薬と同時に投与するときには、本剤の用量を半分に減量すべきであると考える。

2.6.7 健康女性被験者を対象として CYP3A4 の弱い阻害薬であるエチニルエストラジオール/ norgestimate（Ortho Cyclen®）がロミタピドの薬物動態に及ぼす影響を評価する非盲検、無作為化、2 群、第 1 相試験（AEGR-733-029 試験）

5.3.3.4-7

本試験（単一施設、2 群 2 期、薬物相互作用試験）は、健康女性被験者を対象に、本剤（20 mg）を EE/ norgestimate（0.035 mg/0.25 mg）と同時に併用投与したときと 12 時間の間隔を空けて投与したときの、ロミタピドの薬物動態に対する CYP3A4 の弱い阻害薬である EE/ norgestimate の影響を評価するために実施された。女性被験者 32 例が組み入れられ、28 例の被験者を薬物動態解析対象とした。

本剤を EE/ norgestimate と同時に併用投与したとき、ロミタピドの T_{max} の中央値（範囲）は 5.00（1.00、18.0）時間であり、本剤を単剤投与したときの 6.00（4.00、12.0）時間と類似した。本剤を EE/ norgestimate と 12 時間の間隔を空けて併用投与したとき、及び単剤で投与したときのロミタピドの T_{max} の中央値（範囲）は、それぞれ 8.00（3.00、11.8）及び 8.00（5.00、10.0）時間であった。

本剤を EE/ norgestimate と同時に併用投与したときのロミタピドの全身曝露量（AUC と C_{max}）は、本剤を単剤で投与したときに比べて若干高値であった（それぞれ約 1.4 倍と 1.3 倍）。本剤を EE/ norgestimate と 12 時間の間隔を空けて併用投与したときのロミタピドの全身曝露量は、AUC では約 1.3 倍であり、C_{max} では約 1.2 倍であった。

ロミタピドの $t_{1/2}$ の幾何平均値（CV%）は 51.0（22.2）～53.6（19.0）時間の範囲内にあり、いずれの群も同様であった。

薬物動態パラメータの詳細を 2.7.2.6 項 付表 25 に示した。

本試験の結果は、本剤と CYP3A4 の弱い阻害薬である EE/ norgestimate の臨床での併用投与を支持するものである。

2.6.8 健康被験者を対象として CYP3A4 の中等度の誘導薬であるモダフィニルがロミタピドの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 1 相、非盲検、投与順固定、薬物相互作用試験（AEGR-733-101 試験）

5.3.3.4-8

本試験（非盲検、投与順固定、2 期試験）では、年齢 18 歳以上 55 歳以下、BMI 18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下及び体重が 50 kg を超える、喫煙していない健康成人被験者 18 例（男性被験者 9 例、女性被験者 9 例）を対象に、本剤（20 mg）を CYP3A4 の中等度の誘導薬であるモダフィニル（200 mg）と 12 時間の間隔を空けて投与したときの、ロミタピド及びその主代謝物（M1 及び M3）の薬物動態に及ぼすモダフィニルの影響を検討した。

本試験は、2 つの投与期（ピリオド 1 及びピリオド 2）で構成された。ピリオド 1 及びピリオド 2 での投与方法を以下に示す。

- ピリオド 1：本剤 20 mg（20 mg×1 カプセル）を 1 日目（夕）に単回経口投与
- ピリオド 2：モダフィニル 200 mg（200 mg×1 錠）を 12～22 日目（朝）まで 1 日 1 回 11 日間反復経口投与し、本剤 20 mg（20 mg×1 カプセル）を 15 日目のモダフィニル投与 12 時間後に単回で併用投与

各投与期の本剤の投与の間に、14 日間の休薬期間を設けた。本試験期間中、被験者は試験実施施設に入所して、本剤投与の前日から 2 日後（ピリオド 1：投与前日～3 日目、ピリオド 2：14 日目～17 日目）まで脂肪エネルギー比率が 20%未満の食事を摂取し、それ以外の日では標準食を摂取した。血漿中ロミタピド、M1 及び M3 の薬物動態を評価するため、1 日目（ピリオド 1）及び 15 日目（ピリオド 2）の本剤投与前 30 分の間、投与 1、2、3、4、5、6、8、10、12、18、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間後に経時的に採血した。また、血漿中モダフィニル、モダフィニルアシッド及びモダフィニルスルホンのトラフ濃度を測定するため、12、14、16、18、20 及び 22 日目（ピリオド 2）のモダフィニル投与前に採血した。

本剤をモダフィニルと併用投与したときの平均血漿中ロミタピド、M1 及び M3 濃度－時間プロファイルは、本剤を単独で投与したときと類似した。血漿中ロミタピド、M1 及び M3 の T_{max}［中央値（範囲）］は、本剤単独投与時でそれぞれ 6.00（2.00、12.00）、10.00（5.00、18.00）及び 5.00（2.00、8.00）時間、モダフィニルとの併用投与時でそれぞれ 5.00（3.00、10.00）、8.00（4.00、10.00）及び 5.00（2.00、10.00）時間であった（2.7.6.31 項）。

本剤を単独又はモダフィニルと併用して経口投与したときの AUC_{0-t}、AUC_{inf} 及び C_{max} を比較（幾何平均値の比及びその 90%信頼区間）した。血漿中ロミタピドでは、AUC_{inf} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は同等性の基準値である 80%～125%の範囲内に含まれたが、AUC_{0-t} では幾何平均値の比の 90%信頼区間（77.54%, 93.48%）の下限値が同等性の基準値を下回り、C_{max} では幾何平均値の比の 90%信頼区間（101.95%, 125.84%）の上限値が同等性の基準値を上回った。AUC_{0-t}、AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値の比はそれぞれ 85.14%、87.39%及び 113.27%であり、単独投与時と併用投与時の曝露量の差は 20%未満であった。血漿中 M1 では、AUC_{0-t}、AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は同等性の基準値である 80%～125%の範囲内に含まれた。AUC_{0-t}、AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値の比はそれぞれ 105.41%、107.03%及び 112.14%であり、単独投与時と併用投与時の曝露量の差は 13%未満であった。血漿中 M3 では、AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は同等性の基準値である 80%～125%の範囲内に含まれたが、C_{max} では幾何平均値の比の 90%信頼区間（109.54%, 132.70%）の上限値が同等性の基準

値を上回った。AUC_{0-t}、AUC_{inf}及びC_{max}の幾何平均値の比はそれぞれ 114.94%、115.40%及び 120.57%であり、単独投与時と併用投与時の曝露量の差は 21%未満であった。

本剤をモダフィニルと併用投与したときの血漿中ロミタピド、M1 及びM3 の平均$t_{1/2}$は、本剤を単独で投与したときより若干短かった。

薬物動態パラメータの詳細を 2.7.2.6 項 付表 25 に示した。

なお、モダフィニル 200 mg を 1 日 1 回反復経口投与（12 日目に開始）したとき、血漿中モダフィニル及びモダフィニルアシッドは 14 日目には定常状態に達した(2.7.6.31 項)。血漿中モダフィニルスルホン濃度は 22 日目まで上昇した。すなわち、モダフィニルが定常状態に達した状態で、本剤とモダフィニルの相互作用を評価した。

CYP3A4 誘導薬（フェノバルビタール、リファンピシン、カルバマゼピン、ピオグリタゾン、モダフィニル、フェニトイン、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤など）により本剤の代謝速度及び代謝量が増大すると予測される。

2.6.9 薬物相互作用：モデリング及びシミュレーション

2.6.9.1 CYP3A4 阻害剤と併用投与したときのロミタピドの生理学的薬物動態モデリング及びシミュレーション（AEGR-733PC0029 及び AEGR-733PC0035）

5.3.3.5-3、5.3.3.5-4

本解析の目的は、生理学的薬物動態（PBPK）モデリング及びシミュレーションの手法（ケトコナゾールとの薬物相互作用試験［AEGR-733-018 試験］の成績を用いて適切性を確認、アトルバスタチン及び EE/ norgestimate との薬物相互作用試験［それぞれ AEGR-733-024 試験及び AEGR-733-029 試験］の新規データに基づき補正）を用いて、血漿中ロミタピド濃度－時間プロファイルに及ぼす弱い又は中等度の CYP3A4 阻害薬の影響を予測することであった。この目的を達成するため、静脈内投与、並びに単回及び反復経口投与したときのロミタピドの濃度－時間プロファイルの特徴を明らかにし、予測することのできる生理学的薬物動態モデルを、Simcyp 社の Population-based Simulator のステップワイズ法を用いて構築した。構築しバリデーションしたモデルを、ロミタピドの薬物動態に対する、弱い、中等度の、又は強力な CYP3A4 阻害薬の影響を予測するために使用した。Simcyp ライブラリーに組み入れられたこれらの CYP3A4 阻害薬の薬剤特異的な特性に関する情報を、薬物相互作用を評価し予測するため容易に利用できる。吸収及び代謝の 4 つの異なるシナリオを用いたシミュレーションでは、中等度の、又は強力な CYP3A4 阻害薬がロミタピドの薬物動態に大きな影響（平均 AUC 比が 5 倍超）を及ぼすことが推測された。これらの結果は、ケトコナゾールを用いた臨床試験の観察結果（ケトコナゾールを併用投与したときに血漿中ロミタピドの曝露量が著しく増加）と一致した。本剤を弱い CYP3A4 阻害薬と同時に投与するシミュレーションでは、弱い CYP3A4 阻害薬はロミタピドの薬物動態に種々の影響を及ぼすことが予測された（平均 AUC 比は 1～2 倍）。本剤と弱い CYP3A4 阻害薬を 12 時間の間隔を空けて投与するシミュレーションでは、ロミタピドの薬物動態に最小限の影響を及ぼすことが予測された（平均 AUC 比は 1～1.54 倍）。これらの結果は、本剤をアトルバスタチン及び EE/ norgestimate と併用投与した臨床試験の結果と一致する。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験間での薬物動態の比較

類似の用量を用いた試験のロミタピドの薬物動態パラメータを表 14 に示す。

表 14　本剤 50 又は 60 mg を投与した試験のロミタピドの薬物動態パラメータ（平均値）

試験番号	原薬ロット番号	製剤ロット番号	対象被験者	被験者数（投与群）	用量 (mg)	薬物動態パラメータ			
						C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC[b] (h•ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
[redacted]145-005[c]	R005A	N96074	健康被験者（経口、単回投与）	24	50	2.51 (1.69)[h]	6 (2, 48)	94.0 (47.8)[h]	38.2 (25.6)[h]
AEGR-733-017	L0109571	1713-1713-07-001	健康被験者（経口、単回投与）[d]	8	60	1.45 (85.7)[i]	4.00 (1.00, 8.00)	74.3 (47.3)[i]	68.0 (29.2)[j]
			健康被験者（経口、単回投与）[d]	8	60	1.05 (83.7)[i]	7.00 (4.00, 12.0)	92.9 (38.7)[i]	74.6 (23.5)[j]
AEGR-733-018	L0109571	1713-1713-07-001	健康被験者（経口、単回投与）[e]	30	60	1.23 (46.4)[k]	6.00 (1.00, 48.0)	65.1 (36.3)[k]	39.0 (22.9)[k]
AEGR-733-021[f]	L0109571	1713-1713-07-001	健康被験者（経口、単回投与）[g]	7	60	1.26 (52)[i]	8.00 (1.00, 24.00)	52.68 (18)[i]	46.58 (28)[h]
[redacted]145-001	R005A	N96074, N96070	コレステロール高値の健康被験者（経口、単回投与）	6	50	2.3 (1.5)[h]	7.5 (6.0, 12.0)	102.5 (60.4)[h]	34.4 (11.1)[h]
[redacted]145-002	R005A	N96074, N96070	コレステロール高値の健康被験者（経口、反復投与、1 日目）	6	50	3.3 (3.5)[h]	5.0 (3.0, 8.0)	33.6 (19.9)[h]	51.1 (68.7)[h]
			コレステロール高値の健康被験者（経口、反復投与、14 日目）	6	50	8.5 (7.8)[h]	3.3 (1.5, 12.0)	132.6 (122.5)[h]	42.0 (38.2)[h]
[redacted]145-003	R005A	N96074	コレステロール高値の健康被験者（経口、単回投与）	6	50	2.2 (0.8)[h]	6.0 (6.0, 8.0)	96.7 (35.6)[h]	43.6 (24.3)[h]
			コレステロール高値の健康被験者（静脈内、単回投与）	6	60	350.7 (100.9)[h]	該当なし[l]	1776.5 (200.9)[h]	24.8 (6.9)[h]
AEGR-733-023	1717-1713-12-501H	L0309928 L0309929	LDL-C 高値の健康被験者、7 日目	6	60	8.29 (3.44)[h]	6 (4, 6)	251 (89)[h]	44.9 (5.7)[h]
			LDL-C 高値の健康被験者、7 日目	6	60	5.75 (1.78)[h]	5 (2, 6)	260 (74)[h]	51.5 (10.9)[h]
			LDL-C 高値の日本人、27 日目	6	60	29.6 (11.1)[h]	4 (2, 6)	388 (86)[h]	48.9 (9.9)[h]
			LDL-C 高値の白人、27 日目	6	60	24.6 (9.0)[h]	4 (2, 4)	403 (130)[h]	46.5 (6.3)[h]

a. 中央値
b. 単回投与：AUC_{inf}、反復投与：AUC_{ss}
c. 絶食
d. 肝機能障害を有する被験者を対象とした試験に組み入れられた健康成人被験者
e. 相互作用試験でロミタピドを単独で投与された被験者
f. AUC_{inf}, N = 4
g. 腎機能障害を有する被験者を対象とした試験に組み入れられた健康成人被験者
h. 平均値（SD）
i. 幾何平均値（CV%）
j. 平均値（CV%）
k. 幾何平均値（幾何 CV%）
l. 静脈内投与時のため該当せず。

[redacted]社及び Aegerion 社が実施した第 1 相試験の薬物動態データの一貫性を評価するため、試験を通した C_{max} 及び AUC_{inf} の個々のデータを調査した。[redacted]社の[redacted]145-001 試験、[redacted]145-003 試験（経口投与）及び[redacted]145-005 試験の 50 mg 投与群では、C_{max} の中央値は 2.1 ng/mL、AUC_{inf} の中央値は 79.9 h•ng/mL であった。Aegerion 社の AEGR733-017 試験、AEGR-733-018 試験、及び AEGR-733-021 試験の 60 mg 群では、C_{max} の中央値は 1.3 ng/mL、AUC_{inf} の中央値は 67.3 h•ng/mL であった。[redacted]社と Aegerion 社が実施した試験で、本剤の 50 mg カプセル剤（[redacted]社）及び 60 mg カプセル剤（Aegerion 社）を投与したときの AUC_{inf} 値の散布図を図 6 に、C_{max} 値の散布図を図 7 に示す。

図 6 [redacted]社及び Aegerion 社で実施した本剤（カプセル剤）を経口投与した第 1 相試験のロミタピドの AUC_{inf} の比較

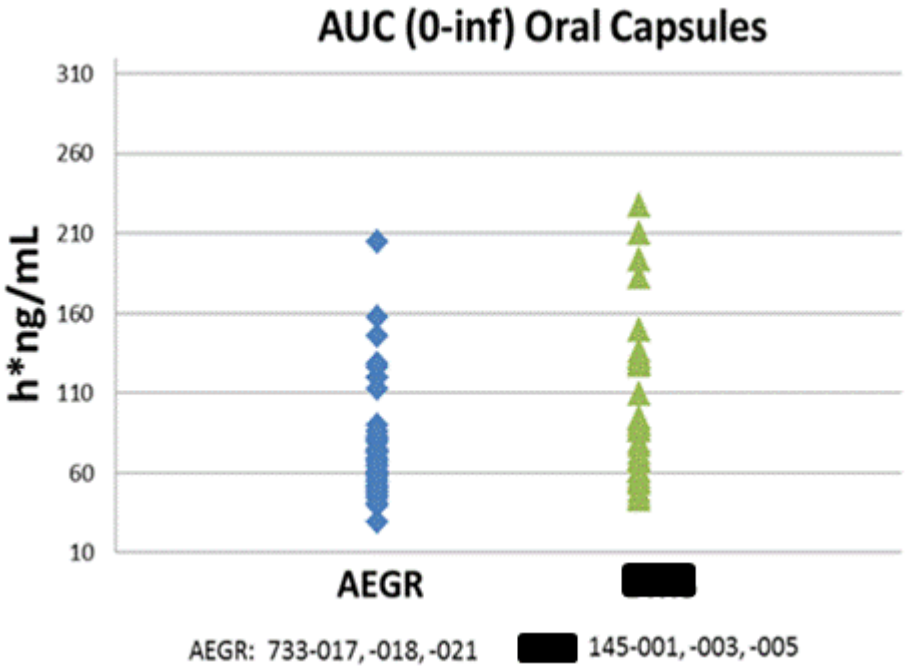
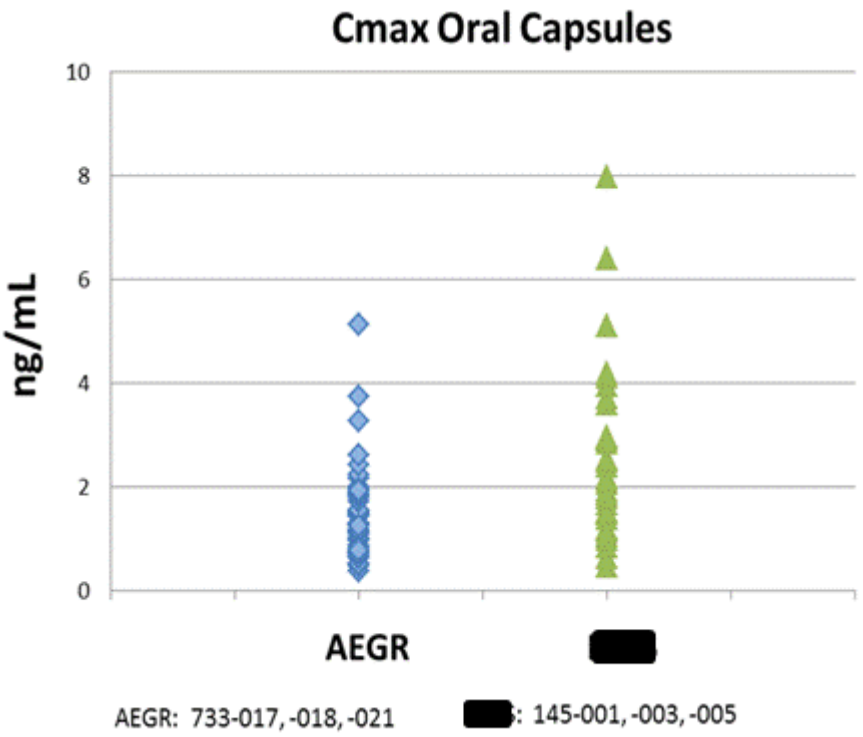


図 7 ■社及び Aegerion 社で実施した本剤（カプセル剤）を経口投与した第 1 相試験のロミタピドの C_{max} の比較



これらの図にみられるように、■社及び Aegerion 社が実施した試験の AUC 及び C_{max} の分布範囲はいずれも大きく重複した。この解析結果から、■社の製剤のロミタピドの吸収量及び吸収速度は Aegerion 社の製剤のそれらと一致すると結論づけられた。

静脈内投与したときのロミタピドの薬物動態は線形性を示した。カプセル剤を単回経口投与したときのロミタピドの薬物動態は、臨床的に重要な用量範囲内で線形性を示した。単回投与したときと反復投与したときのロミタピドの薬物動態は類似した。

■社又は Aegerion 社いずれのカプセル剤を経口投与したときも、血漿中ロミタピド濃度は低かった。これは、ロミタピドの腸管での吸収性が悪いためではなく、初回通過効果が高いためと考えられる。カプセル剤を経口投与したときの吸収速度及び $t_{1/2}$ の平均値は、本剤を溶液で経口投与したとき（■145-006 試験、AEGR-733-010 試験及び AEGR-733-011 試験）及び静脈内投与したとき（■145-006 試験及び AEGR-733-010 試験）に比べて延長した。

日本人及び外国人被験者に本剤を反復投与したときのロミタピドの薬物動態パラメータを表 6 に示す（2.7.2.6 項 付表 3～付表 8）。日本人及び外国人被験者のバイオアベイラビリティの同等性を示す統計学的エビデンスは得られなかったが、いずれの投与群に

も有効性及び安全性の結果に差がみられなかった。さらに、本剤は慎重、かつ、徐々に投与量を増量して各用量での有効性及び安全性を十分に確認するため、曝露量の個体間差を考慮しなくても良いと考えられる。本剤投与後の曝露量の個体間変動が大きく、各用量群の症例数が少数であったため、生物学的同等性を統計学的に証明することができなかったという結論について、さらに検証するために母集団薬物動態解析を実施した。その結果から、日本人及び白人被験者の間に臨床的に重要な差がないという結論が支持された。

本剤を静脈内投与したときのみかけの分布容積は大きかった（1200 L）。この結果から、ロミタピドの血漿たん白結合率が高い（99.5%超）にもかかわらず、血漿から他の器官や組織に速やかに分布することが示唆された。併用投与した薬剤によってロミタピドが血漿たん白から置換されたとしても、大きな影響は生じないと推察される。

本剤を静脈内投与したとき、血漿中ロミタピド濃度は主代謝物 M3 の濃度を上回ったが、経口投与時では逆の結果であった。*In vitro* 試験及び *in vivo* 試験の成績から総合的に判断すると、ロミタピドの腸管での吸収性が悪いためではなく、初回通過効果が高いためと考えられる。ロミタピドは高度に初回通過効果を受けるため、算出された薬物動態パラメータの個体間変動が大きい（最大 50%）ことは妥当な結果と考えられる。

本剤を食後（高脂肪食及び低脂肪食）に投与したとき、ロミタピドの曝露量が若干増加した。高脂肪食は、ロミタピドの曝露量に最も大きな影響を及ぼした。本剤を高脂肪食摂取後に投与したとき、絶食下での投与に比べて消化器系の有害事象が約 2 倍に増加した。食事に伴う有害事象の増加を考慮して、本剤は夕食後 2 時間以上の時間を開けた空腹時に投与することが推奨される。この推奨用法は、被験者間及び民族間の薬物動態の変動、並びに食事中に含まれる脂質の内容にかかわらず、ロミタピドの曝露量を安定化させ、また消化器系の有害事象の発現率を低下させる。本剤（カプセル剤）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、ロミタピド、並びにその代謝物である M1 及び M3 のバイオアベイラビリティはカプセル剤を投与したときと類似した。

ミクロソーム及び肝細胞を用いたロミタピドの代謝に関する試験（AEGR-733PC0005 及び AEGR-733PC0009 試験）、並びにヒトの ADME に関する 2 つの試験（[redacted]145-006 試験及び AEGR-733-010 試験）で、ロミタピドが高度に代謝されることが示されている。ロミタピドは主に CYP3A4 により代謝されることが、*in vitro* 試験の成績から確認されている（AEGR-733PC0006 試験）。

ロミタピドが主に CYP3A4 により代謝されるという結果に基づき、ロミタピドと CYP3A4 で代謝される他の薬剤との薬物相互作用の可能性を検討した。

本剤（定常状態条件下、60 mg 投与）は、エストロゲン（EE）を含有する代表的な経口避妊薬の成分の薬物動態に影響を及ぼさなかった（AEGR-733-015 試験）。本剤（10 及び 60 mg）は CYP3A4 で代謝される薬剤の薬物動態に影響を及ぼし、特にシンバスタチンの薬物動態に対する影響が最も大きかった（AEGR-733-002 試験）。本剤は、よく使用される脂質降下薬（エゼチミブ、ロスバスタチン、徐放性ナイアシン、フェノフィブラート）の薬物動態に影響を及ぼさなかった（AEGR-733-002 試験）。本剤（定常状態条件下、60 mg 投与）は、ワルファリンの INR_{max} を延長させ（AEGR-733-013 試験）、またスタチン系薬剤、特にシンバスタチンの曝露量を増加させた（AEGR-733-002 及び AEGR-733-019 試験）。

本剤を単回投与する前の 3 日間、及び投与した後の 5 日間、強力な CYP3A4 阻害薬のケトコナゾール（200 mg を 1 日 2 回投与）を投与したとき、ロミタピドの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 15 倍及び 27 倍に増加した（AEGR-733-018 試験）。*In vitro* 試験の結果、及びケトコナゾールとの薬物相互作用試験（AEGR-733-018 試験）の結果から、他の中等度及び強力な CYP3A4 阻害薬（グレープフルーツジュースを含む）は、ロミタピドの全身曝露量を顕著に増加させる可能性がある（Huang 2004 J Clin Pharm）。

ロミタピドの薬物動態に及ぼす弱い CYP3A4 阻害薬の影響を、2 つの試験で検討した。ロミタピドの曝露量は、本剤（20 mg）をアトルバスタチン（定常状態条件下、80 mg）と、同時に投与したときには約 2 倍、12 時間の間隔を空けて投与したときには約 1.3 倍となった（AEGR-733-024 試験）。ロミタピドの曝露量は、本剤（20 mg）を EE/ norgestimate（定常状態条件下、0.035 mg/0.25 mg）と、同時に投与したときには約 1.3～1.4 倍、12 時間の間隔を空けて投与したときには約 1.2～1.3 倍となった（AEGR-733-029 試験）。

本剤を単剤で投与、及び弱い CYP3A4 阻害薬（アトルバスタチン及び EE/ norgestimate）と併用して投与した試験の成績を比較した結果、本剤を安定した維持用量で投与している患者がアトルバスタチン以外の弱い CYP3A4 阻害薬を併用するときには、12 時間の間隔を空けて薬剤を投与することが推奨される。アトルバスタチンと併用する場合は、投与の間隔を 12 時間空けるか、又は本剤の用量を半分に減量し、その後、LDL-C の反応、並びに安全性及び忍容性に応じて慎重に用量の調整を検討するべきできる。

ロミタピドの薬物動態に及ぼす中等度の CYP3A4 誘導薬の影響を検討した結果、本剤（20 mg）をモダフィニル（定常状態条件下、200 mg）と 12 時間の間隔を空けて投与し

たとき、血漿中ロミタピドの $AUC_{0\text{-}t}$ は約 0.85 倍、AUC_{inf} は約 0.85 倍、C_{max} が約 1.13 倍となった（AEGR-733-101 試験）。

規制ガイダンス（ICH［E14］、非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価、2005 年 10 月）は、ECG パラメータに対する新規化合物の影響について、心拍数で補正した QT 間隔（QTc）を用いて評価される心室の再分極に焦点を当てた明確、かつ、頑堅なデータを入手することの必要性を強調している。本剤（治療用量及び治療用量より高用量）は、ケトコナゾールの併用下、又は非併用下のいずれにおいても心室の再分極に影響を及ぼさなかった(AEGR-733-011 試験)。日本人及び白人被験者を対象とした薬物動態／薬力学試験では、スクリーニング時、7 日目、14～27 日目及び追跡調査時（34 日目）に ECG パラメータを評価した（5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Section 12.5）。全般的に、本試験で認められた ECG の異常は、PR 間隔の延長及び短縮、QTc の延長、洞性不整脈のエピソード、QRS 幅の拡大、不完全右脚ブロック、心室期外収縮及び異所性心房律動などであった。概して、日本人及び白人被験者の ECG 所見の結果に差はみられず、本剤の投与による ECG 所見の差も認められなかった。詳細を 2.7.4.4.2.2.1 項に示す。

ロミタピドは高度に代謝され、投与された放射能の 33%（代謝物として）が尿中に排泄されるため、米国 FDA のガイダンスに従い、腎機能障害及び肝機能障害がロミタピドの薬物動態に及ぼす影響を検討した。全身の曝露量に及ぼす腎機能の影響は、個別化した増量によって軽減されると考えられる。したがって、腎機能が安定している患者では、本剤の用法用量を変更する必要がない。末期腎不全患者及び透析を受けている患者では本剤の 1 日投与量が 40 mg を超えないことが望ましい。肝機能障害に関する試験（AEGR-733-017 試験）の解析では、軽度肝機能障害被験者で、ロミタピドの薬物動態の若干の変化が示された。軽度肝機能障害被験者では、対応する健康な対照被験者に比べて曝露量が若干増加しており、軽度肝機能障害の患者では 1 日投与量が 40 mg を超えない用量とすることが示唆された。ロミタピドが肝臓に影響を及ぼす可能性を考慮すると、中等度及び高度の肝機能障害の患者への本剤の使用を禁忌とする。

[redacted]社が実施した薬物動態試験では、男性及び女性が別々に組み入れられた。全体の解析では、男性を対象とした試験（[redacted]145-002 試験）と女性を対象とした試験（[redacted]145-010 試験）の間で薬物動態に差があることが示唆された。今回申請する本剤の用法用量（個々の最大耐用量まで増量）により、どのような性差も軽減されると考えられるため、性差の検討を前向きに計画した試験を実施しなかった。

3.1.1 母集団薬物動態解析

3.1.1.1 健康被験者におけるロミタピドの母集団薬物動態の評価（AEGR-733PC0028）

5.3.3.5-1

本母集団薬物動態解析の目的は、（1）ロミタピドの薬物動態を解析するための非線形混合効果モデルを構築し、健康被験者に静脈内投与、並びに単回及び反復経口投与したときのデータに基づきモデルパラメータを推定すること、（2）用量・用法を関数としてロミタピドの薬物動態が非線形である可能性を探索すること、（3）対象とした試験の薬物動態特性を記述するための統合した薬物動態のコンパートメントモデルを構築すること、及び（4）構築したモデルを用い、UP1002/AEGR-733-005 試験の患者に観察される薬物動態の特性を推定することであった。

ロミタピドの薬物動態を適切に記述する構造モデルを構築し、薬物動態パラメータを推測するため、非線形混合効果モデル法を用いた。7.5～60 mg の用量範囲で静脈内投与したときのデータの母集団薬物動態解析では、3 コンパートメントモデルでデータを適切に記述できることが示唆された。

静脈内投与（7.5～60 mg）したときのロミタピドの薬物動態は線形であった。経口バイオアベイラビリティは、10～50 mg の用量範囲で線形であった。第 3 相試験のデータの解析では、臨床的に重要な 5～60 mg の用量範囲で線形であった。単回経口投与及び反復経口投与したときのロミタピドの薬物動態は類似した。残差変動を減少させると考えられる共変量を、健康被験者では特定できなかった。母集団薬物動態解により薬物動態パラメータの個体間変動のデータを得た。用量（10～50 mg）、用法（単回又は反復投与）及び投与経路（静脈内又は経口投与）は、関連する薬物動態パラメータ及びその個体間変動に影響を及ぼさなかった。

構築した母集団薬物動態のモデルを用い、HoFH 患者を対象とした第 3 相試験で探索的に測定される血漿中ロミタピドのトラフ濃度を予測した。HoFH 患者集団のデータは限られているが、健康被験者の薬物動態と一致しており、健康被験者の薬物動態によって説明可能であった。シミュレーションでは、トラフ濃度が若干（14%）過小評価される傾向がみられた。

3.1.1.2 日本人及び白人被験者におけるロミタピドの母集団薬物動態の評価（AEGR-733PC0036）

5.3.3.5-2

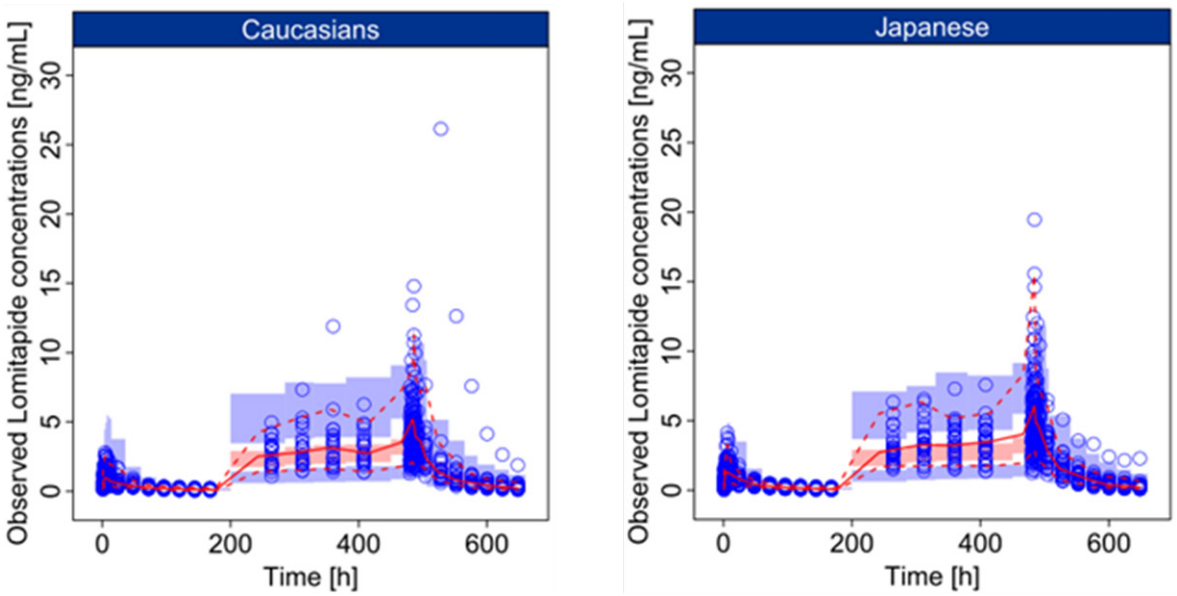
本解析の目的は、i）日本人及び白人被験者で観察されたロミタピドの曝露量の差が臨床的に重要か否か、及び ii）日本人患者に対する本剤の用量を調整する必要があるか否かを明らかにすることであった。AEGR-733-023 試験のデータを用いて、本解析を実施した。この目的を達成するため、1）薬剤の全身曝露量の探索的解析、2）被験者の人口統計学的特性を考慮した種々用量の全データをシミュレーションできるロミタピドの母集団薬物動態のモデルを構築する、2 段階のアプローチを用いた。

ロミタピドの薬物動態を適切に記述し、個々のモデルパラメータを推定することができる構造モデル（母集団薬物動態モデル）を構築するため、非線形混合効果モデル法を適用した。母集団薬物動態の最終モデルを、以下のステップワイズ法で構築した。1）異なる構造モデル（2 コンパートメントモデル及び 3 コンパートメントモデル）を AEGR-733-023 試験（被験者数 56 例）のデータにフィッティングさせた。2）個体間変動の表現を、個々のモデルパラメータに対する指数誤差モデルを用い、前進法及び後退消去法の手順で検討した。3）別の残差誤差モデル（等変動係数誤差モデル、付加混合誤差モデル）をデータにフィッティングさせ、説明できない残差の変動を推定した。4）本母集団薬物動態解析に組み入れることができる共変量（人種、身長、体重及び BMI）により観察された個体間変動を説明できるか否か、前進法及び後退消去法の手順で評価した（共変量モデル）。

母集団薬物動態解析の結果から、共変量として、人種、並びに日本人及び白人被験者にそれぞれ異なる経口クリアランスの推定値のいずれをモデルに組み入れても、AEGR-733-023 試験のデータと一致する統計学的に有意な優れたモデルを得られないことが示された（図 8）。体重が分布容積及びクリアランスに対して共変量効果を示す傾向が認められたが、個体間変動の相関が強いため、この効果は統計学的に有意なものではなかった。結果として、被験者の人種差、又は体重の差のいずれも、ロミタピドの全身曝露量に臨床上重要な効果を示さなかった。ノンコンパートメント解析で算出した日本人及び白人被験者のロミタピドの曝露量の差（Covance 8273833）は、個体間変動が大きいことにより、結果として 80%～125%の生物学的同等性の基準に合致しなかったために生じたと考えられる。AEGR-733-023 試験はこの厳格な基準を満たすには検出力不足であった。これより緩い基準（薬物相互作用試験で採用した AUC の 2 倍の差など）を用いれば、明らかに両群のロミタピドの曝露量に臨床上重要な差が生じない。日本人及

び白人被験者のロミタピドの薬物動態プロファイルが類似していることを考慮すると、人種による用量の調整は必要ないと考えられる。

図 8　LDL-C 高値の日本人及び白人被験者に本剤を反復用量漸増投与したときのロミタピド濃度のシミュレーション（Visual Predictive Checks）



反復用量漸増試験の AEGR-733-023 試験での 500 回のシミュレーションの予測値を用いた人種別の Visual Predictive Check；白人（左図）、日本人（右図）、シミュレーションから得たデータの中央値（赤色の実線）、5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイル（赤色の点線）並びに中央値の 95%信頼区間（赤色の網掛け範囲）、シミュレーションに基づいた実測値の 5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイル（青色の網掛け範囲）、ロミタピド濃度（青色の丸）

3.2 試験間での薬力学の比較

コレステロール高値以外は健康な被験者の LDL-C の平均値の低下が、試験間で一貫して認められた（表 15）。

表 15 コレステロール高値の健康被験者での LDL-C の低下

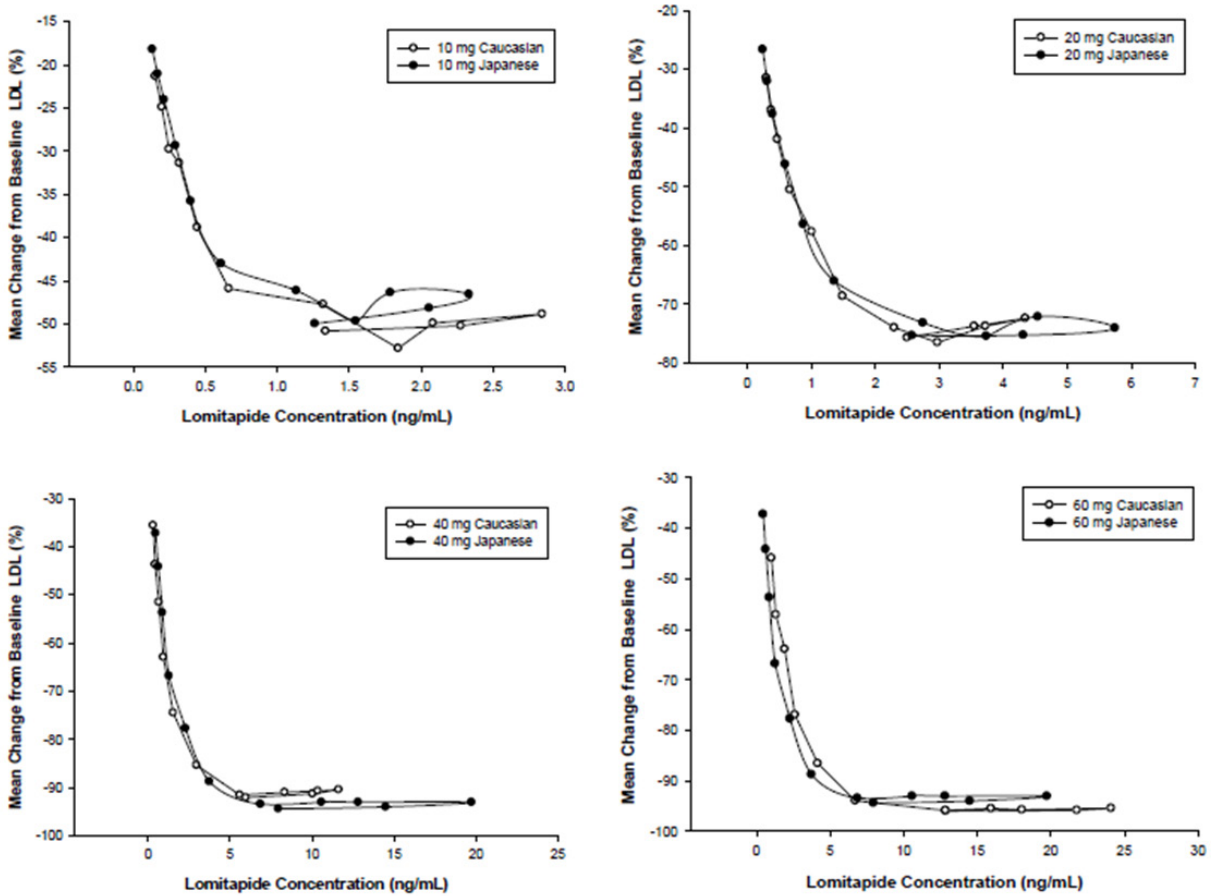
試験番号	試験対象集団	評価時点の投与期間	該当用量を投与された被験者数	用量 (mg)	LDL-C の低下率（%）
[redacted]145-001	コレステロール高値の健康被験者	4 日間	6	50	−18% (7)[a]
[redacted]145-002	コレステロール高値の健康被験者	11 日間	6	10	−20 (−38, +3)[b]
			6	25	−57 (−67, −44)[b]
			6	50	−80 (−91, −54)[b]
[redacted]-145-003	コレステロール高値の健康被験者	4 日間	5	50	−2 (10)[a]
AEGR-733-023	LDL-C 高値の健康被験者、日本人	27 日間	10	10	−49.6[c]
	LDL-C 高値の健康被験者、白人		10	10	−52.8[c]
	LDL-C 高値の健康被験者、日本人		6	20	−75.4[c]
	LDL-C 高値の健康被験者、白人		6	20	−76.5[c]
	LDL-C 高値の健康被験者、日本人		6	40	−94.4[c]
	LDL-C 高値の健康被験者、白人		6	40	−92.1[c]
	LDL-C 高値の健康被験者、日本人		6	60	−95.7[c]
	LDL-C 高値の健康被験者、白人		6	60	−96.0[c]

a. 幾何平均値（± SD）
b. 幾何平均値（95%信頼区間）
c. 投与後の最低値
出典： 5.3.3.1-2 [redacted]145-001 試験 治験総括報告書 Table 11.3、5.3.3.1-3 [redacted]145-002 試験 治験総括報告書 Table 11.3.1、5.3.3.1-4 [redacted]145-003 試験 治験総括報告書 Table 11.2.2、5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 11-17

3.3 ロミタピドの薬物動態プロファイルと有効性との関係

日本人及び白人被験者を比較した AEGR-733-023 試験での薬力学的評価は、図 9 にみられるように、全ての用量でロミタピド濃度と LDL-C 低下の関係に類似性が示された。

図 9　本剤 10、20、40 及び 60 mg を反復投与（27 日目）後の各時間の LDL のベースラインからの変化量とロミタピド濃度の関係



3.4 結論

ラット及びイヌを用いた薬物動態試験、並びに臨床薬物動態試験で同様の結果が得られた。すなわち、経口投与後のロミタピドの吸収は良好であり、初回通過効果を強く受け、高度に代謝された。ロミタピドの薬物動態は、臨床用量の範囲内で線形性を示した。ロミタピドは、排出及び取り込みトランスポーターの基質ではなかった。ロミタピドは P-gp を阻害し、CYP3A4 によって高度に代謝された。単回又は反復経口投与したときの曝露量の個体間変動は約 50%であった。ロミタピドは、比較的弱い CYP3A4 阻害薬であると考えられる。*In vitro* 試験で、ロミタピドが CYP 分子種を直接阻害したが、その IC_{50} は最高用量の 60 mg を投与したときの血漿中濃度の 1000 倍以上であった。ヒトに特有の代謝物は存在しない。最高用量の 60 mg を 1 日 1 回投与したときに定常状態に到達する濃度では、ロミタピドの代謝物は基本的に薬理活性を示さない。ロミタピド及びその主代謝物は、心室再分極に影響を及ぼさなかった。ロミタピドの主排泄経路は糞中であった（おそらく胆汁中排泄）。未変化体は糞中では約 7%、尿中では微量が観察された。

ロミタピドの曝露量は、CYP3A4 の阻害により顕著に増加する。定常状態条件下では、ロミタピドは、エストロゲンを含む経口避妊薬の主要成分であるエチニルエストラジオールの薬物動態に影響を及ぼさなかった。一方、ロミタピドはワルファリンとスタチン系薬剤（特にシンバスタチン）の曝露量を増加させた。ロミタピドによる CYP3A4 の直接阻害を検討した *in vitro* 試験の成績を考慮すると、これらの観察結果は CYP3A4 の競合阻害に起因する可能性が高いと考えられた。CYP3A4 誘導薬（フェノバルビタール、リファンピシン、カルバマゼピン、ピオグリタゾン、モダフィニル、フェニトイン、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤など）により本剤の代謝速度及び代謝量が増大すると予測される。透析を受けている末期腎不全患者では、ロミタピドの薬物動態に若干の影響が認められた。軽度の肝機能障害を有する被験者ではロミタピドの曝露量に若干の影響が認められた。中等度及び高度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B 及び C）のある患者ではロミタピドは禁忌である。

本剤を投与したコレステロール値が高い以外は健康な被験者では、LDL-C が数週間で最大 96%低下し、その程度は日本人及び白人被験者で同程度であった。

4. 特別な試験

特別な試験を実施しなかった。

5. 参考文献

1 Huang SM, Lesko LJ. Drug-drug, drug-dietary supplement, and drug-citrus fruit and other food interactions: what have we learned? J Clin Pharm. 2004; 44:559-569.

2. Ogestrel [package insert]. Morristown, NJ: Watson Pharma, Inc.; 2007.

6. 付録

付表 1 ヒト生体試料を用いた試験の要約 92
付表 2 バイオアベイラビリティ試験（[redacted]145-005 試験）の要約 99
付表 3 日本人及び白人被験者に単回又は反復漸増投与した試験（AEGR-733-023 試験）の要約–ロミタピド（7 日目） 100
付表 4 日本人及び白人被験者に単回又は反復漸増投与した試験（AEGR-733-023 試験）の要約–M1（7 日目） 101
付表 5 日本人及び白人被験者に単回又は反復漸増投与した試験（AEGR-733-023 試験）の要約–M3（7 日目） 102
付表 6 日本人及び白人被験者に単回又は反復漸増投与した試験（AEGR-733-023 試験）の要約–ロミタピド（27 日目） 103
付表 7 日本人及び白人被験者に単回又は反復漸増投与した試験（AEGR-733-023 試験）の要約–M1（27 日目） 104
付表 8 日本人及び白人被験者に単回又は反復用量漸増投与した試験（AEGR-733-023 試験）の要約–M3（27 日目） 105
付表 9 単回用量漸増投与試験（[redacted]145-001 試験）の要約 106
付表 10 反復用量漸増投与試験（[redacted]145-002 試験）の要約 107
付表 11 静脈内投与による薬物動態試験（[redacted]145-003 試験）の要約 108
付表 12 静脈内投与による薬物動態試験（[redacted]145-003 試験）の要約–M1 109
付表 13 静脈内投与による薬物動態試験（[redacted]145-003 試験）の要約–M3 110
付表 14 静脈内投与による薬物動態試験（[redacted]145-003 試験）の要約–M2 111
付表 15 AEGR-733-026 試験の要約–ロミタピド 112
付表 16 AEGR-733-026 試験の要約–M1 113
付表 17 AEGR-733-026 試験の要約–M3 114
付表 18 AEGR-733-032 試験の要約–ロミタピド 115
付表 19 AEGR-733-032 試験の要約–M1 116
付表 20 AEGR-733-032 試験の要約–M3 117
付表 21 ^{14}C-ADME 試験（[redacted]145-006 試験）の要約 118
付表 22 女性を対象とした薬物動態試験（[redacted]145-010 試験）の要約 119
付表 23 ^{14}C-AME 試験（AEGR-733-010 試験）の要約 120
付表 24 QT/QTc 評価試験（AEGR-733-011 試験）の要約 121

付表 25　薬物相互作用試験の要約 122
付表 26　内因性因子の影響を検討した試験の要約 128

付表 1　ヒト生体試料を用いた試験の要約

試験番号（実施国）	製剤 ID／バッチ番号	試験の目的／試験デザイン	生体試料	プローブ薬	要約
AEGR-733PC0005（米国）	L1016206 CR7-245（ロミタピド、d_5,^{15}N）	ヒト肝ミクロソームでのロミタピドの安定性を評価する／液体クロマトグラフィー質量分析（LC/MS）法で主な代謝物の特性を評価又は構造を同定する	ヒト肝ミクロソーム	ロミタピド	ロミタピドは、10 µmol/L の濃度に比べ 1 µmol/L の濃度でより代謝され、9 つの推定代謝物が同定された。液体クラマトグラフィー／タンデム質量分析（LC/MS/MS）法による質量イオン強度に基づき、代謝物 M1、M3、M5、M8 及び M9 が主な代謝物と考えられた
AEGR-733PC0006（米国）	L1016206 CR7-245（ロミタピド、d_5,^{15}N）	ロミタピドの主な代謝物の生成にかかわるヒト CYP 分子種を特定する	ヒト肝ミクロソーム	基質：フェナセチン、ブプロピオン、アモジアキン、ジクロフェナク、S(+)-メフェニトイン、ブフラロール、クロルゾキサゾン、ミダゾラム及びテストステロン 阻害剤：ケルセチン、スルファフェナゾール、チクロピジン、キニジン、アンモニウム、ジエチルジチオカルバミン酸及びケトコナゾール	CYP により生成されるロミタピドの代謝物を、代謝物 M1、M3、M5、M8 及び M9 の生成から調べた。CYP3A4 はロミタピドの一次代謝に重要な役割を果たしていた。CYP2E1 は、CYP3A4 より弱いが、特に代謝物 M9 の生成に関与していた。M1 の生成において、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 の関与は限定的であった。M2 は CYP による代謝で生成されなかった
AEGR-733PC0007（米国）	N009A	ロミタピドの直接的及び時間依存的なヒト CYP 分子種に対する阻害能、ワルファリンの *in vitro* での代謝に対するロミタピドの阻害作用の検討	ヒト肝ミクロソーム	フェナセチン、ブプロピオン、ジクロフェナク、S(+)メフェニトイン、ブフラロール、クロルゾキサゾン、ミダゾラム、テストステロン、ワルファリン	ロミタピドは CYP1A2 及び CYP2E1 を阻害しなかった。ロミタピドの IC_{50}（推定値［直接阻害及び間接阻害］）は、いずれも 60 mg 投与後の定常状態下の C_{max} より 10 倍以上高かった。ロミタピドは、ワルファリンの水酸化代謝物の生成を IC_{50}（範囲：20～70 µg/mL）で阻害した

付表 1　ヒト生体試料を用いた試験の要約（続き）

試験番号（実施国）	治験薬 ID/バッチ番号	試験の目的／試験デザイン	生体試料	プローブ薬	要約
[redacted] 910055193（米国）	特定不能	ロミタピドの CYP2D6 阻害作用の検討	2D6-Val に特定したヒトのリンパ芽球様細胞株から調製したミクロソーム内の cDNA 由来 CYP2D6（GENTEST Catalogue no. M117r）	1'-水酸化ブフラロール代謝物の生成を指標としてブフラロールの代謝を評価した	K_i は 2.57 µmol/L であった。この結果から、CYP2D6 が代謝に強く関与する薬剤の代謝クリアランスに、ロミタピドが影響を及ぼす可能性が示唆される
[redacted] 910055194（米国）	特定不能	ロミタピドの CYP3A4 阻害能の検討	2D6-Val に特定したヒトのリンパ芽球様細胞株から調製したミクロソーム内の cDNA 由来 CYP3A4（GENTEST Catalogue no. M117r）	代謝物の 6β-水酸化テストステロンの生成によりテストステロンの代謝を評価した	K_i は 0.42 µmol/L であった。この結果から、CYP3A4 が代謝に強く関与する薬剤の代謝クリアランスに、ロミタピドが影響を及ぼす可能性が示唆される
AEGR-733PC0022（米国）	L0109571（ロミタピド）、1711-1713-11-001H（M1 ）、11-014-39-35（M3）	3 種の主要な誘導性酵素である CYP1A2、CYP3A4 及び CYP2B6 に注目して、ロミタピド、並びにその主代謝物である M1 及び M3 の CYP 誘導能を検討する	凍結保存した付着可能ヒト肝細胞	フェナセチンを CYP1A2 の基質として、テストステロンを CYP3A4 の基質として、ブプロピオンを CYP2B6 の基質として用いた CYP1A2、CYP3A4 及び CYP2B6 誘導の陽性対照としてそれぞれオメプラゾール、リファンピン及びフェノバルビタールを用いた	ロミタピドは 20 ng/mL までの濃度で、代謝物 M1 は 50 ng/mL までの濃度で、及び代謝物 M3 は 600 ng/mL までの濃度で CYP1A2、CYP3A4 及び CYP2B6 の活性に対する誘導能を示さなかった。同じ条件で、各陽性対照では未処置の肝細胞と比較して顕著な誘導能を示した。

付表 1　ヒト生体試料を用いた試験の要約（続き）

試験番号（実施国）	治験薬 ID/バッチ番号	試験の目的／試験デザイン	生体試料	プローブ薬	要約
AEGR-733PC0021（米国）	L0109571（ロミタピド)、1711-1713-11-001H（M1）、11-014-39-35（M3）	M1 及び M3（ロミタピドの主代謝物）の CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 阻害能の検討	ヒト肝ミクロソーム	フェナセチン、クマリン、ブプロピオン、パクリタキセル、ジクロフェナク、S-メフェニトイン、ブフラロール、クロルゾキサゾン、ミダゾラム及びテストステロン	CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2E1 又は CYP3A4 に対する M1 の直接阻害作用及び時間依存的阻害作用は認められなかった。CYP1A2 に対しては、M1 は直接阻害作用を示さなかったが、30 µmol/L 超の推定 IC_{50} で軽度の時間依存的阻害作用を示した。CYP2C19 に対して、M1 は 30 µmol/L 超の推定 IC_{50} で直接阻害作用及び時間依存的阻害作用を示した。CYP2D6 に対して、M1 は 15.4 µmol/L の推定 IC_{50} で直接阻害作用を、30 µmol/L 超の推定 IC_{50} で時間依存的阻害作用を示した。 CYP2C8 を除く検討した全ての CYP 分子種に対して、M3 は直接阻害作用及び時間依存的阻害作用を示さなかった。CYP2C8 に対する M3 の時間依存的阻害作用の IC_{50} は、30 µmol/L 超と推定された。

付表 1　ヒト生体試料を用いた試験の要約（続き）

試験番号 （実施国）	治験薬 ID/ バッチ番号	試験の目的／ 試験デザイン	生体試料	プローブ薬	要約
AEGR-733PC0026	1713-1713-07-001	ロミタピドのヒト CYP2C8 阻害能の評価	ヒト肝ミクロソーム	パクリタキセル、6α-水酸化パクリタキセル、ケルセチン、6α-水酸化パクリタキセル-d5	ヒト肝ミクロソームを用いた試験では、ロミタピドは 38.1 µmol/L の推定 IC_{50} で CYP2C8 を阻害した。ロミタピドをヒト肝ミクロソームと NADPH 存在下で 30 分間インキュベーションしたとき、阻害作用は認められなかった。この条件で、CYP2C8 に対するロミタピドの時間依存的阻害作用は認められなかった。ロミタピドの Ki は、酵素反応速度論から 19～38.1 µmol/L と推定された。算出した R 値は 1.0003～1.0006 であり、カットオフ値の 1.12 よりも小さかった。すなわち、ロミタピドが CYP2C8 を阻害する可能性は低く、*in vivo* 試験は必要ないと考えた。

付表 1　ヒト生体試料を用いた試験の要約（続き）

試験番号（実施国）	治験薬 ID/バッチ番号	試験の目的／試験デザイン	生体試料	プローブ薬	要約
AEGR-733PC0023（米国）	L0109571	2 つの排出トランスポーター、並びに肝臓及び腎臓の取り込みトランスポーターに対するロミタピドの阻害能の検討	P 糖たん白（P-gp）に対する Caco-2 細胞、CPT-P1 細胞乳癌耐性たん白（BCRP）、各肝取り込みトランスポーター（OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1）及び各腎取り込みトランスポーター（OAT1, OAT3, & OCT2）を形質移入したヒト胎児腎臓上皮細胞（HEK293）	排出トランスポーター：ジゴキシン（Pgp)、クラドリビン（BCRP) 肝トランスポーター：アトルバスタチン（OATP1B1、OATP1B3）及び MPP^+（OCT1） 腎トランスポーター：PAH（OAT1)、フロセミド（OAT3）及び MPP^+（OCT2）	グルコースを含むハンクス平衡緩衝塩溶液（HBSSg、pH 7.4）でのロミタピドの溶解度は 6 µg/mL であった。ロミタピド（6 µg/mL）は、Caco-2 細胞に発現した P-gp を介したジゴキシンの排出を濃度依存的に阻害した（排出比及び基底膜側から頂端膜側へのみかけの透過係数の両方を測定）。ジゴキシンの排出比（補正後）から算出した IC_{50} は 0.49 µg/mL（0.62 µmol/L）であった。6 µg/mL のロミタピドは、BCRP を介したクラドリビンの輸送を阻害しなかった。40 ng/mL（ロミタピドを 60 mg の用量で投与したときの、定常状態における C_{max} の推定値の約 10 倍）のロミタピドは、肝トランスポーター及び腎トランスポーターの取り込み機能を阻害しなかった
AEGR-733PC0032	1713-1713-12-005H	形質移入した HEK293 細胞を用いたロミタピドが肝取り込みトランスポーター（OATP1B1、OATP1B3、及び OCT1）の基質になるか否かの検討	各肝取り込みトランスポーター（OATP1B1、OATP1B3、及び OCT1）を形質移入した HEK293 細胞	MPP+（OCT1 細胞用）及びアトルバスタチン（OATP1B1 及び OATP1B3 細胞用）	本試験の条件下では、ロミタピドは検討したいずれの肝取り込みトランスポーターの基質でもなかった

付表 1　ヒト生体試料を用いた試験の要約（続き）

試験番号（実施国）	治験薬 ID/バッチ番号	試験の目的／試験デザイン	生体試料	プローブ薬	要約
AEGR-733PC0034	1713-1713-12-001H	凍結保存されたヒト肝細胞（プール）に、ロミタピド及びその主代謝物（M3）が能動的に取り込まれるか否かの検討	ヒト肝細胞	リファマイシン SV、ゲムフィブロジル及びキニーネ	本試験の条件下では、ロミタピド及び M3 がヒト肝細胞に能動的に取り込まれた。ロミタピド及び M3 の取り込みがいずれも認められた濃度（50 nmol/L）では、ロミタピド（1.53～1.83 nmol/L）の取り込み量は、M3（0.736～1.02 nmol/L）の取り込み量の約 2 倍であった。 この結果は、定常状態条件下では、肝臓中でロミタピドが M3 より高濃度となることを、少なくとも部分的に示している（[redacted] 910061832 試験）
AEGR-733PC0025	L0109571	ロミタピドが P-gp の基質であるか否かの検討	Caco-2	ロミタピド、シクロスポリン	Caco-2 細胞におけるロミタピドの頂端膜側から基底膜側への Papp 値は 1×10^{-6} cm/s 以上であり、ロミタピドは吸収性の高い薬剤に分類された。Caco-2 細胞において、ロミタピドは 1～8 µmol/L の濃度範囲では排出に関与しない。ロミタピドは P-gp の基質ではない

付表 1　ヒト生体試料を用いた試験の要約（続き）

試験番号 （実施国）	治験薬 ID/ バッチ番号	試験の目的／ 試験デザイン	生体試料	プローブ薬	要約
AEGR-733PC0027	1713-1713-07-001	標準品存在下でのロミタピドの透過性、並びに人工胃液及び人工腸液中での安定性の検討	人工胃液（SGF)及び人工腸液（SIF）	該当なし	トランスウェル透過性試験器具にロミタピドが著しく非特異的に吸着した。しかし、適切に処理することにより、両方向のマスバランスは 80%を超えた。分析対象物質のロミタピド、アテノロール及びミノキシジルに相互干渉はみられなかった。 ロミタピドは、人工胃液（60 分間）又は人工腸液（180 分間）中で、37°C でインキュベーションしても安定であった。Caco-2 細胞単層膜を用いたロミタピドの頂端膜側から基底膜側への Papp は、同時に添加した高透過性対象物質のミノキシジルの透過性より高かった。したがって、ロミタピドは BCS 基準の高透過性に分類される。

付表 2　バイオアベイラビリティ試験（[redacted]145-005 試験）の要約

目的／デザイン	用量／用法 剤形／投与経路 製剤 ID	被験者数 （男性／女性） 対象被験者 平均年齢（範囲）	血漿中ロミタピド（代謝物）のパラメータ 平均値（SD） C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	要約
目的：本剤の 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。 デザイン：単施設、無作為化、非盲検、単回経口投与、バランス化 3 期クロスオーバー試験	50 mg 単回経口投与 50 mg カプセル [redacted] 201038-R050-003	健康被験者 25 例（男性 16 例／女性 9 例） 33 歳（19～54 歳）	絶食： 2.51 (1.69) 低脂肪食： 3.69 (1.54) 高脂肪食： 3.78 (1.28)	絶食： 6 (2, 48) 低脂肪食： 6 (3, 8) 高脂肪食： 6 (3, 16)	絶食： 94.0 (47.8) 低脂肪食： 107 (48.5) 高脂肪食： 116 (35.8)	絶食： 38.2 (25.6) 低脂肪食： 31.4 (16.5) 高脂肪食： 26.3 (9.98)	絶食時と比較して、低脂肪の朝食及び高脂肪の朝食を摂取したときの AUC_{0-t} の平均値は、それぞれ 27.5%及び 57.6%増加した。同様に、C_{max} の平均値はそれぞれ 69.6%及び 77.3%上昇した。 全ての群の T_{max} の中央値は同じであり、食事がロミタピドの吸収速度に影響しないことが示された。 低脂肪食を摂取したときと比較して、高脂肪食を摂取したとき、消化器系の有害事象の発現率が上昇した。 代謝物（M3、M1 及び M2）のデータも利用できる。

a.　T_{max}：中央値（範囲）

付表 3　日本人及び白人被験者に単回又は反復漸増投与した試験（AEGR-733-023 試験）の要約–ロミタピド（7 日目）

目的／デザイン	用量／用法 剤形／ 投与経路	被験者数（男性／女性） 対象被験者 平均年齢（範囲）	血漿中ロミタピドのパラメータの平均値（SD）					要約
			C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
LDL-C が高値の日本人及び白人被験者を対象として本剤を単回及び反復投与したときのロミタピドの薬物動態を、検討した用量範囲にわたって比較する	10 mg	LDL-C 高値の日本人男性 10 例 34 歳（23～44 歳）	0.570 (0.285)	4.00 (2.00, 6.00)	29.1 (13.0)	37.3 (16.7)[b]	79.5 (5.55)[b]	LDL-C 高値の日本人及び白人被験者に本剤を単回投与及び反復投与したとき、日本人と白人被験者のバイオアベイラビリティの同等性は統計学的に証明できなかった。この結果は、本剤及びその代謝物の PK データのばらつき及び被験者数が少数であったためと考えられた。 日本人及び白人被験者の薬力学的効果及び有害事象のプロファイルに差が認められておらず、曝露量の差が臨床上重要ではないことが示唆された。
		LDL-C 高値の白人男性 10 例 31 歳（23～44 歳）	0.436 (0.166)	5.00 (2.00, 12.0)	27.5 (11.0)	35.9 (15.3)	82.8 (5.88)	
	20 mg	LDL-C 高値の日本人男性 6 例 32 歳（26～40 歳）	1.70 (0.487)	9.00 (4.00, 12.0)	63.0 (16.0)	68.6 (17.4)	50.5 (2.59)	
		LDL-C 高値の白人男性 6 例 36 歳（24～45 歳）	1.01 (0.165)	6.00 (2.00, 12.0)	54.2 (9.64)	64.7 (14.7)	64.3 (20.6)	
	40 mg	LDL-C 高値の日本人男性 6 例 33 歳（28～40 歳）	3.93 (0.750)	4.00 (2.00, 6.00)	152 (48.3)	168 (58.9)	58.8 (13.3)	
		LDL-C 高値の白人男性 6 例 31 歳（22～44 歳）	3.00 (1.52)	5.00 (4.00, 8.00)	123 (53.4)	133 (57.9)	56.2 (7.12)	
	60 mg	LDL-C 高値の日本人男性 6 例 30 歳（22～36 歳）	8.29 (3.44)	6.00 (4.00, 6.00)	238 (83.5)	251 (89.2)	44.9 (5.65)	
		LDL-C 高値の白人男性 6 例 38 歳（33～41 歳）	5.75 (1.78)	5.00 (2.00, 6.00)	241 (71.5)	260 (74.0)	51.5 (10.9)	

a.　中央値（範囲）
b.　N=7、残りの 3 例では、$t_{1/2}$ の推定値がサンプリング時間全体の半分よりも長かったため、AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$ は算出しなかった

付表 4　日本人及び白人被験者に単回又は反復漸増投与した試験（AEGR-733-023 試験）の要約–M1（7 日目）

目的／デザイン	用量／用法 剤形／投与経路	被験者数（男性／女性） 対象被験者 平均年齢（範囲）	血漿中 M1 のパラメータの平均値（SD）					要約
			C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
LDL-C が高値の日本人及び白人被験者を対象として本剤を単回投与したときのロミタピドの代謝物である M1 及び M3 の薬物動態を、検討した用量範囲にわたって比較する	10 mg	LDL-C 高値の日本人男性 10 例 34 歳（23～44 歳）	1.23 (0.228)	6.00 (4.00, 8.00)	37.1 (9.72)	38.7 (10.1)	37.8 (11.3)	本剤を単回投与及び反復投与後の M1 及び M3 の C_{max} 及び AUC に基づく曝露量は、用量に比例して増加した。
		LDL-C 高値の白人男性 10 例 31 歳（23～44 歳）	1.02 (0.230)	6.00 (4.00, 6.00)	32.1 (7.86)	34.0 (8.25)	44.0 (14.3)	
	20 mg	LDL-C 高値の日本人男性 6 例 32 歳（26～40 歳）	2.27 (0.544)	5.00 (4.00, 6.00)	64.1 (15.6)	65.7 (15.9)	35.9 (8.72)	
		LDL-C 高値の白人男性 6 例 36 歳（24～45 歳）	1.86 (0.542)	6.00 (4.00, 8.00)	56.7 (18.6)	59.1 (19.5)	35.9 (5.95)	
	40 mg	LDL-C 高値の日本人男性 6 例 33 歳（28～40 歳）	4.18 (1.22)	4.00 (1.00, 8.00)	134 (37.0)	138 (39.0)	41.5 (4.28)	
		LDL-C 高値の白人男性 6 例 31 歳（22～44 歳）	4.20 (1.72)	6.00 (4.00, 8.00)	129 (56.7)	132 (57.9)	36.3 (7.94)	
	60 mg	LDL-C 高値の日本人男性 6 例 30 歳（22～36 歳）	7.43 (1.88)	6.00 (4.00, 6.00)	199 (63.7)	204 (66.7)	39.4 (3.44)	
		LDL-C 高値の白人男性 6 例 38 歳（33～41 歳）	5.53 (0.828)	6.00 (2.00, 8.00)	177 (44.1)	183 (46.1)	43.6 (4.90)	

a.　中央値（範囲）

付表 5　日本人及び白人被験者に単回又は反復漸増投与した試験（AEGR-733-023 試験）の要約–M3（7 日目）

目的／デザイン	用量／用法 剤形／投与経路	被験者数（男性／女性） 対象被験者 平均年齢（範囲）	血漿中 M3 のパラメータの平均値（SD）					要約
			C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
LDL-C が高値の日本人及び白人被験者を対象として本剤を単回投与したときのロミタピドの代謝物である M1 及び M3 の薬物動態を、検討した用量範囲にわたって比較する	10 mg	LDL-C 高値の日本人男性 10 例 34 歳（23～44 歳）	20.0 (4.10)	4.00 (2.00, 4.03)	265 (53.2)	276 (55.0)	56.3 (11.6)	本剤を単回投与及び反復投与後の M1 及び M3 の C_{max} 及び AUC に基づく曝露量は、用量に比例して増加した。
		LDL-C 高値の白人男性 10 例 31 歳（23～44 歳）	14.2 (4.76)	3.00 (2.00, 4.00)	185 (85.8)	196 (91.2)	56.9 (10.2)	
	20 mg	LDL-C 高値の日本人男性 6 例 32 歳（26～40 歳）	35.3 (8.17)	4.00 (2.00, 4.00)	486 (145)	501 (147)	53.1 (12.9)	
		LDL-C 高値の白人男性 6 例 36 歳（24～45 歳）	20.0 (5.82)	4.00 (2.00, 4.00)	263 (115)	274 (119)	51.3 (6.40)	
	40 mg	LDL-C 高値の日本人男性 6 例 33 歳（28～40 歳）	55.7 (18.3)	3.00 (1.00, 4.00)	760 (169)	780 (171)	50.5 (14.9)	
		LDL-C 高値の白人男性 6 例 31 歳（22～44 歳）	50.9 (24.7)	2.00 (2.00, 4.00)	824 (355)	839 (361)	39.4 (6.06)	
	60 mg	LDL-C 高値の日本人男性 6 例 30 歳（22～36 歳）	83.9 (34.5)	4.00 (4.00, 4.00)	1410 (675)	1430 (693)	47.0 (7.44)	
		LDL-C 高値の白人男性 6 例 38 歳（33～41 歳）	67.7 (23.8)	2.00 (1.00, 4.00)	1170 (541)	1200 (551)	43.8 (5.31)	

a.　中央値（範囲）

付表 6　日本人及び白人被験者に単回又は反復漸増投与した試験（AEGR-733-023 試験）の要約–ロミタピド（27 日目）

目的／デザイン	用量／用法 剤形／投与経路	被験者数（男性／女性） 対象被験者 平均年齢（範囲）	血漿中ロミタピドのパラメータの平均値（SD）				要約
			C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
LDL-C が高値の日本人及び白人被験者を対象として本剤を反復投与したときのロミタピドの薬物動態を、検討した用量範囲にわたって比較する	10 mg	LDL-C 高値の日本人男性 10 例 34 歳（23～44 歳）	2.46 (0.875)	4.00 (1.00, 4.00)	38.1 (14.1)	62.6 (10.1)	LDL-C 高値の日本人及び白人被験者に本剤を単回投与及び反復投与したときの、日本人と白人被験者のバイオアベイラビリティの同等性を統計学的に証明できなかった。この結果は、本剤及びその代謝物の PK データのばらつき及び被験者数が少数であったためと考えられた。 日本人及び白人被験者の薬力学的効果及び有害事象のプロファイルに差が認められておらず、曝露量の差が臨床上重要ではないことが示唆された。
		LDL-C 高値の白人男性 10 例 31 歳（23～44 歳）	3.31 (2.91)	4.00 (2.00, 6.00)	44.5 (29.0)	57.6 (8.94)	
	20 mg	LDL-C 高値の日本人男性 6 例 32 歳（26～40 歳）	5.96 (2.79)	4.00 (1.00, 8.00)	91.3 (29.5)	56.1 (9.91)	
		LDL-C 高値の白人男性 6 例 36 歳（24～45 歳）	4.35 (1.07)	4.00 (4.00, 4.00)	74.4 (18.8)	53.3 (8.45)	
	40 mg	LDL-C 高値の日本人男性 6 例 33 歳（28～40 歳）	19.7 (6.22)	4.00 (4.00, 4.00)	263 (63.8)	49.7 (11.3)	
		LDL-C 高値の白人男性 6 例 31 歳（22～44 歳）	13.8 (5.09)	4.00 (4.00, 6.00)	204 (79.1)	44.8 (6.36)	
	60 mg	LDL-C 高値の日本人男性 6 例 30 歳（22～36 歳）	29.6 (11.1)	4.00 (2.00, 6.00)	388 (85.5)	48.9 (9.88)	
		LDL-C 高値の白人男性 6 例 38 歳（33～41 歳）	24.6 (8.99)	4.00 (2.00, 4.00)	403 (130)	46.5 (6.28)	

a.　中央値（範囲）

付表 7　日本人及び白人被験者に単回又は反復漸増投与した試験（AEGR-733-023 試験）の要約–M1（27 日目）

目的／デザイン	用量／用法 剤形／投与経路	被験者数（男性／女性） 対象被験者 平均年齢（範囲）	血漿中 M1 のパラメータの平均値（SD）				要約
			C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
LDL-C が高値の日本人及び白人被験者を対象として本剤を反復投与したときのロミタピドの代謝物である M1 及び M3 の薬物動態を、検討した用量範囲にわたって比較する	10 mg	LDL-C 高値の日本人男性 10 例 34 歳（23～44 歳）	2.56 (0.443)	6.00 (2.00, 8.00)	44.3 (8.47)	42.4 (9.00)	本剤を単回投与及び反復投与後の M1 及び M3 の C_{max} 及び AUC に基づく曝露量は、用量に比例して増加した。
		LDL-C 高値の白人男性 10 例 31 歳（23～44 歳）	2.15 (0.527)	6.00 (2.00, 6.03)	36.1 (8.53)	41.9 (7.46)	
	20 mg	LDL-C 高値の日本人男性 6 例 32 歳（26～40 歳）	4.36 (0.878)	6.00 (4.00, 6.00)	73.7 (14.4)	41.6 (8.53)	
		LDL-C 高値の白人男性 6 例 36 歳（24～45 歳）	4.24 (1.30)	6.00 (4.00, 8.00)	75.3 (25.9)	39.7 (4.54)	
	40 mg	LDL-C 高値の日本人男性 6 例 33 歳（28～40 歳）	9.98 (4.13)	4.00 (4.00, 8.00)	180 (77.7)	41.0 (6.64)	
		LDL-C 高値の白人男性 6 例 31 歳（22～44 歳）	10.7 (3.59)	6.00 (4.00, 6.00)	176 (58.2)	36.0 (1.67)	
	60 mg	LDL-C 高値の日本人男性 6 例 30 歳（22～36 歳）	13.5 (3.41)	6.00 (4.00, 8.00)	230 (70.7)	43.5 (7.78)	
		LDL-C 高値の白人男性 6 例 38 歳（33～41 歳）	12.6 (3.23)	4.00 (4.00, 8.00)	223 (66.0)	41.2 (6.24)	

a.　中央値（範囲）

付表 8　日本人及び白人被験者に単回又は反復用量漸増投与した試験（AEGR-733-023 試験）の要約–M3（27 日目）

目的／デザイン	用量／用法 剤形／投与経路	被験者数（男性／女性） 対象被験者 平均年齢（範囲）	血漿中 M3 のパラメータの平均値（SD）				要約
			C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{τ} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
LDL-C が高値の日本人及び白人被験者を対象として本剤を反復投与したときのロミタピドの代謝物である M1 及び M3 の薬物動態を、検討した用量範囲にわたって比較する	10 mg	LDL-C 高値の日本人男性 10 例 34 歳（23～44 歳）	33.9 (9.30)	2.00 (2.00, 4.00)	335 (83.7)	54.4 (11.0)	本剤を単回投与及び反復投与後の M1 及び M3 の C_{max} 及び AUC に基づく曝露量は、用量に比例して増加した。
		LDL-C 高値の白人男性 10 例 31 歳（23～44 歳）	24.1 (7.86)	3.00 (2.00, 6.00)	239 (90.2)	44.3 (7.19)	
	20 mg	LDL-C 高値の日本人男性 6 例 32 歳（26～40 歳）	56.4 (15.0)	3.00 (2.00, 4.00)	617 (163)	40.4 (6.90)	
		LDL-C 高値の白人男性 6 例 36 歳（24～45 歳）	35.2 (18.8)	4.00 (2.00, 4.00)	386 (183)	55.4 (11.5)	
	40 mg	LDL-C 高値の日本人男性 6 例 33 歳（28～40 歳）	76.3 (26.7)	4.00 (2.00, 4.00)	891 (259)	41.6 (8.57)	
		LDL-C 高値の白人男性 6 例 31 歳（22～44 歳）	86.4 (27.1)	4.00 (2.03, 6.00)	1150 (462)	39.3 (7.63)	
	60 mg	LDL-C 高値の日本人男性 6 例 30 歳（22～36 歳）	129 (34.6)	4.00 (2.00, 6.00)	1640 (664)	54.9 (17.4)	
		LDL-C 高値の白人男性 6 例 38 歳（33～41 歳）	126 (50.1)	2.00 (2.00, 4.00)	1640 (767)	41.8 (9.26)	

a.　中央値（範囲）

付表 9　単回用量漸増投与試験（[redacted]145-001 試験）の要約

目的／デザイン	用量／用法 剤形／投与経路 製剤 ID	被験者数 （男性／女性） 対象被験者 平均年齢（範囲）	血漿中ロミタピドのパラメータの平均値（SD）				要約
			C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
目的：健康被験者に本剤を単回投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する デザイン：無作為化（用量内）、プラセボ対照、単回用量漸増投与、並行群間試験	プラセボ／経口投与 カプセル剤／ [redacted]201038-R000-004	健康な男性 18 例 （各群 3 例） 35 歳（24～49 歳）					本剤を反復投与したときのトリグリセリドを、薬剤投与後の規定の評価時点に測定した。本剤 25 mg 以上の用量で、トリグリセリドが用量依存的に減少し、投与 8 時間後に最も減少した。本剤を 50 mg 以上の用量で単回投与したとき、明らかにコレステロールが用量依存的に減少し、最大 72 時間まで持続した。LDL-C 及び apo B でも、同様の変化がみられた。重篤な有害事象は報告されなかった。
	1 mg 単回経口投与 1 mg カプセル [redacted]201038-R001-001	健康な男性 6 例 38 歳（30～41 歳）	BLQ	NA	NA	NA	
	5 mg 単回経口投与 5 mg カプセル [redacted]201038-R001-002	健康な男性 6 例 29 歳（24～31 歳）	BLQ	NA	NA	NA	
	25 mg 単回経口投与 5-5 mg カプセル [redacted]201038-R001-002	健康な男性 6 例 35 歳（29～40 歳）	1.0 (0.6)	4 (1.5, 12)	46.9 (21.0) AUC_{inf}	43.3 (25)	
	50 mg 単回経口投与 50 mg カプセル [redacted]201038-R001-003	健康な男性 6 例 37 歳（28～45 歳）	2.3 (1.5)	7.5 (6, 12)	102.5 (60.4) AUC_{inf}	34.4 (11.1)	
	100 mg 単回経口投与 2-50 mg カプセル [redacted]201038-R001-003	健康な男性 6 例 37 歳（25～50 歳）	5.3 (1.5)	14 (4, 24)	277.2 (99.9) AUC_{inf}	28.0 (9.9)	
	200 mg 単回投与 4-50 mg カプセル [redacted]201038-R001-003	健康な男性 6 例 40 歳（29～40 歳）	17.3 (7.7)	8 (6, 24)	719.9 (388.4) AUC_{inf}	23.9 (8.3)	

a. 中央値（範囲）

付表 10　反復用量漸増投与試験（[redacted]145-002 試験）の要約

目的／デザイン	用量／用法 剤形／投与経路 製剤 ID	被験者数 （男性／女性） 対象被験者 平均年齢（範囲）	血漿中ロミタピドのパラメータの平均値（SD）				要約
			C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{τ} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
目的：健康被験者に本剤を反復投与（14 日間）したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する デザイン：無作為化（用量内）、プラセボ対照、単回用量漸増投与、並行群間試験	プラセボ／経口投与 カプセル剤 [redacted]201038-R000-004-0	健康な男性 12 例 34 歳（25～49 歳）					定常状態（14 日目）では、1 及び 14 日目のロミタピドの C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値はほぼ用量に比例して増加し、用量比例性を示した。 ロミタピドの平均蓄積係数は、25 mg を投与したときでは 2.7 であり、50 mg を投与したときでは 3.9 であった。 本剤 10～50 mg を 14 日間投与したときの定常状態下での $t_{1/2}$ の平均値は約 39.7 時間であり、用量に依存しなかった。 ロミタピドは、コレステロール及びトリグリセリドに対する明らかな用量依存的及び時間依存的に作用した。 本剤のいずれの用量を投与した場合も、8 日目までに肝脂肪量が増加し、14 日目まで持続した。 重篤な有害事象は報告されなかった。 被験者 24 例に、非重篤な有害事象が 67 件報告された。
	10 mg 反復経口投与 2 × 5 mg カプセル [redacted]201038-R005-002-0	健康な男性 6 例 39 歳（31～46 歳）	1 日目：N=3 0.7 14 日目： 1.3 (0.6)	1 日目：N=3 2.5 (1.5, 4.0) 14 日目： 2.5 (2.0, 3.0)	1 日目： NA 14 日目： 21.8 (9.7)	1 日目： NA 14 日目： 60.9 (74.1)	
	25 mg 反復経口投与 5× 5 mg カプセル [redacted]201038-R005-002-0	健康な男性 6 例 34 歳（26～44 歳）	1 日目： 1.3 (0.8) 14 日目： 2.5 (0.8)	1 日目： 4.5 (2.0, 6.0) 14 日目： 6.0 (4.0,12.0)	1 日目： 19.2 (11.1) 14 日目： 42.0 (14.5)	1 日目： 16.1 (4.6) 14 日目： 16.3 (3.9)	
	50 mg 反復経口投与 50 mg カプセル [redacted]201038-R050-003-0	健康な男性 6 例 33 歳（27～38 歳）	1 日目： 3.3 (3.5) 14 日目： 8.5 (7.8)	1 日目： 5.0 (3, 8) 14 日目： 3.25 (1.5, 12)	1 日目： 33.6 (19.9) 14 日目： 132.6 (122.5)	1 日目： 51.1 (68.7) 14 日目： 42.0 (38.2)	
	100 mg 反復経口投与 2 × 50 mg カプセル [redacted]201038-R050-003-0	健康な男性 6 例 39 歳（32～48 歳）	1 日目： 6.6 (2,7) 14 日目： NA	1 日目： 6.0 (3,12) 14 日目： NA	1 日目： 91.9 (31.8) 14 日目： NA	1 日目： 21.4 (11.4) 14 日目： NA	

a. 中央値（範囲）

付表 11　静脈内投与による薬物動態試験（[redacted]145-003 試験）の要約

目的／デザイン	用量／用法 剤形／投与経路 製剤 ID	被験者数 （男性／女性） 対象被験者 平均年齢（範囲）	血漿中ロミタピドのパラメータの平均値（SD）						要約
			C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	aBA (%)	V_{ss} (L)	
目的：健康被験者に本剤（[redacted]201038）を単回静脈内投与したときの安全性、忍容性、PK（絶対バイオアベイラビリティを含む）及び PD を評価する デザイン：単施設、無作為化（用量内）、プラセボ対照、二重盲検、単回用量漸増投与、並行群間試験（各群 8 例、本剤 6 例及びプラセボ 2 例）	プラセボ溶液 静脈内投与 [redacted]201038-N000-010	健康な男性 8 例 30 歳（23～46 歳）	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ロミタピドの $t_{1/2}$ の平均値は約 29 時間であった。ロミタピドの全身クリアランスは、約 600 mL/min であった。分布容積は約 1200 L であり、化合物が広範な組織に分布すると考えられた。このことは、投与量と曝露量（AUC 及び C_{max}）が密接に関連することを示唆している。本剤 30 mg を静脈内投与した被験者 6 例には、本剤 50 mg の経口投与も実施した。その結果、絶対バイオアベイラビリティの平均値は約 7%であった。
	7.5 mg 単回静脈内投与 5 mg/mL 溶液（アンプル） [redacted]201038-N005-009	健康な男性 6 例 32 歳（29～36 歳）	36.8 (11.2)	0.5 (0.1)	192.9 (20.2)	24.7 (6.1)	NA	1075.3 (120.8)	
	15 mg 単回静脈内投与 5 mg/mL 溶液（アンプル） [redacted]201038-N005-009	健康な男性 6 例 32 歳（27～40 歳）	71.4 (21.7)	0.5 (0.1)	422.6 (51.4)	29.5 (5.4)	NA	1126.2 (131.0)	
	30 mg 単回静脈内投与 5 mg/mL 溶液（アンプル） [redacted]201038-N005-009	健康な男性 6 例 34 歳（26～43 歳）	177.3 (65.1)	0.4 (0.1)	837.9 (72.4)	37.5 (21.5)	NA	1292.0 (744.5)	
	60 m 単回静脈内投与 5 mg/mL 溶液（アンプル） [redacted]201038-N005-009	健康な男性 6 例 35 歳（32～42 歳）	350.7 (100.9)	0.4 (0.1)	1776.5 (200.9)	24.8 (6.9)	NA	985.1 (210.6)	
	50 mg 単回経口投与 50 mg カプセル [redacted]201038-R050-003	健康な男性 6 例 34 歳（26～43 歳） （30 mg を静脈内投与された被験者と同一）	2.2 (0.8)	6.3 (0.8)	96.7 (35.6)	43.6 (24.3)	7.1 (2.4)	NA	

aBA =絶対バイオアベイラビリティ

付表 12　静脈内投与による薬物動態試験（[redacted]145-003 試験）の要約–M1

目的／デザイン	用量／用法 剤形／投与経路 製剤 ID	被験者数 （男性／女性） 対象被験者 平均年齢（範囲）	血漿中 M1 のパラメータの平均値（SD）				要約
			C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
目的：健康被験者にロミタピドメシル酸塩（[redacted]201038）を単回静脈内投与したときの安全性、忍容性、PK（絶対バイオアベイラビリティを含む）及び PD を評価する デザイン：単施設、無作為化（用量内）、プラセボ対照、二重盲検、単回用量漸増投与、並行群間試験（各群 8 例、本剤 6 例及びプラセボ 2 例）	プラセボ溶液 静脈内投与 [redacted]201038-N000-010	健康な男性 8 例 30 歳（23～46 歳）	NA	NA	NA	NA	静脈内投与したときの代謝物の濃度は、経口投与したときより低かった。すなわちこれらのデータは、ロミタピドのバイオアベイラビリティが低い原因が初回通過効果が高いためであり、固有の吸収が悪いためではないことを示唆している。
	7.5 mg 単回静脈内投与 5 mg/mL 溶液（アンプル） [redacted]201038-N005-009	健康な男性 6 例 32 歳（29～36 歳）	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	
	15 mg 単回静脈内投与 5 mg/mL 溶液（アンプル） [redacted]201038-N005-009	健康な男性 6 例 32 歳（27～40 歳)	1.1 (0.2)	7.0 (1.4)	2.3 (1.7)	0.0 (0.0)	
	30 mg 単回静脈内投与 5 mg/mL 溶液（アンプル） [redacted]201038-N005-009	健康な男性 6 例 34 歳（26～43 歳)	1.8 (0.2)	12.7 (7.2)	67.4 (24.0)	66.8 (16.8)	
	60 m 単回静脈内投与 5 mg/mL 溶液（アンプル） [redacted]201038-N005-009	健康な男性 6 例 35 歳（32～42 歳）	4.9 (1.0)	11.0 (4.3)	234.6 (48.9)	84.4 (96.9)	
	50 mg 単回経口投与 50 mg カプセル [redacted]201038-R050-003	健康な男性 6 例 34 歳（26～43 歳） （30 mg を静脈内投与された被験者と同一）	4.4 (0.9)	5.8 (2.1)	94.1 (39.8)	27.8 (6.3)	

付表 13　静脈内投与による薬物動態試験（[redacted]145-003 試験）の要約–M3

目的／ デザイン	用量／用法 剤形／投与経路 製剤 ID	被験者数 （男性／女性） 対象被験者 平均年齢（範囲）	血漿中 M3 のパラメータの平均値（SD）				要約
			C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng•h/ML)	$t_{1/2}$ (h)	
目的：健康被験者にロミタピドメシル酸塩（[redacted]201038）を単回静脈内投与したときの安全性、忍容性、PK（絶対バイオアベイラビリティを含む）及び PD を評価する デザイン：単施設、無作為化（用量内）、プラセボ対照、二重盲検、単回用量漸増投与、並行群間試験（各群 8 例、本剤 6 例及びプラセボ 2 例）	プラセボ溶液 静脈内投与 [redacted]201038-N000-010	健康な男性 8 例 30 歳（23～46 歳）	NA	NA	NA	NA	静脈内投与したときの代謝物の濃度は、経口投与したときより低かった。すなわちこれらのデータは、ロミタピドのバイオアベイラビリティが低い原因が初回通過効果が高いためであり、固有の吸収が悪いためではないことを示唆している。
	7.5 mg 単回静脈内投与 5 mg/mL 溶液（アンプル） [redacted]201038-N005-009	健康な男性 6 例 32 歳（29～36 歳）	2.6 (0.8)	20.0 (6.7)	107.7 (37.8)	195.6 (221.1)	
	15 mg 単回静脈内投与 5 mg/mL 溶液（アンプル） [redacted]201038-N005-009	健康な男性 6 例 32 歳（27～40 歳）	7.7 (3.2)	17.3 (8.3)	315.4 (120.3)	43.4 (11.3)	
	30 mg 単回静脈内投与 5 mg/mL 溶液（アンプル） [redacted]201038-N005-009	健康な男性 6 例 34 歳（26～43 歳）	13.9 (5.0)	14.3 (10.6)	477.6 (301.4)	58.3 (53.5)	
	60 m 単回静脈内投与 5 mg/mL 溶液（アンプル） [redacted]201038-N005-009	健康な男性 6 例 35 歳（32～42 歳）	30.9 (6.8)	6.9 (8.4)	1257.7 (309.5)	295.9 (619.7)	
	50 mg 単回経口投与 50 mg カプセル [redacted]201038-R050-003	健康な男性 6 例 34 歳（26～43 歳） （30 mg を静脈内投与された被験者と同一）	53.1 (25.6)	2.8 (1.3)	709.0 (397.4)	55.4 (70.9)	

付表 14　静脈内投与による薬物動態試験（[redacted]145-003 試験）の要約–M2

目的／ デザイン	用量／用法 剤形／投与経路 製剤 ID	被験者数 （男性／女性） 平均年齢（範囲）	血漿中 M2 のパラメータの平均値（SD）				要約
			C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
目的：健康被験者にロミタピドメシル酸塩（[redacted]201038）を単回静脈内投与したときの安全性、忍容性、PK（絶対バイオアベイラビリティを含む）及び PD を評価する デザイン：単施設、無作為化（用量内）、プラセボ対照、二重盲検、単回用量漸増投与、並行群間試験（各群 8 例、本剤 6 例及びプラセボ 2 例）	プラセボ溶液 静脈内投与 [redacted]201038-N000-010	健康な男性 8 例 30 歳（23～46 歳）	NA	NA	NA	NA	静脈内投与したときの代謝物の濃度は、経口投与したときより低かった。すなわちこれらのデータは、ロミタピドのバイオアベイラビリティが低い原因が初回通過効果が高いためであり、固有の吸収が悪いためではないことを示唆している。
	7.5 mg 単回静脈内投与 5 mg/mL 溶液（アンプル） [redacted]201038-N005-009	健康な男性 6 例 32 歳（29～36 歳）	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	
	15 mg 単回静脈内投与 5 mg/mL 溶液（アンプル） [redacted]201038-N005-009	健康な男性 6 例 32 歳（27～40 歳）	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	
	30 mg 単回静脈内投与 5 mg/mL 溶液（アンプル） [redacted]201038-N005-009	健康な男性 6 例 34 歳（26～43 歳）	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	
	60 m 単回静脈内投与 5 mg/mL 溶液（アンプル） [redacted]201038-N005-009	健康な男性 6 例 35 歳（32～42 歳）	1.8 (0.6)	4.2 (1.0)	8.9 (6.8)	26.8 (16.5)	
	50 mg 単回経口投与 50 mg カプセル [redacted]201038-R050-003	健康な男性 6 例 34 歳（26～43 歳） （30 mg を静脈内投与された被験者と同一）	1.6 (0.4)	3.9 (1.3)	4.8 (3.2)	16.9 (6.2)	

付表 15　AEGR-733-026 試験の要約–ロミタピド

目的／デザイン	用量／用法 剤形／投与経路 製剤 ID	被験者数 （男性／女性） 対象被験者 平均年齢 ± SD	血漿中ロミタピドのパラメータの平均値（SD）						要約
			C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	λ_z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	
今後実施する相対バイオアベイラビリティ試験で投与される被験者数を検討するために、本剤 20 mg のカプセル剤を単回経口投与したときの薬物動態の被験者内変動を評価する	ピリオド 1 20 mg 経口投与 ロット番号： L0400945	健康被験者 15 例 （男性 9 例／ 女性 6 例） 解析対象被験者 13 例 26.2 ± 4.9 歳	0.961 (0.556)	4.00 (1.00, 18.0)	40.2 (18.1)	44.4 (19.9)	0.0141 (0.00196)	50.3 (7.56)	本剤 20 mg のカプセル剤を単回経口投与した後のロミタピドの血漿中濃度はピリオド 1 及び 2 で同程度であり、ピリオド 1 及び 2 のロミタピドの C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の平均値は類似していた。AUC_{inf}、AUC_{0-t} 及び C_{max} の被験者内変動（CV%）の範囲は 11.8%～27.8%であり、本剤を単回投与したときのロミタピドの薬物動態パラメータの被験者内変動が小さいことが示された。
	ピリオド 2 20 mg 経口投与 ロット番号： L0400945	健康被験者 15 例 （男性 9 例／ 女性 6 例） 解析対象被験者 13 例 26.2 ± 4.9 歳	1.02 (0.843)	5.00 (3.00, 18.0)	44.0 (21.7)	48.3 (23.4)	0.0146 (0.00139)	47.8 (4.35)	

a.　中央値（範囲）

付表 16　AEGR-733-026 試験の要約–M1

目的／デザイン	用量／用法 剤形／投与経路 製剤 ID	被験者数 （男性／女性） 対象被験者 平均年齢 ± SD	血漿中 M1 のパラメータの平均値（SD）						要約
			C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	λ_Z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	
今後実施する相対バイオアベイラビリティ試験で投与される被験者数を検討するために、本剤 20 mg のカプセル剤を単回経口投与したときの薬物動態の被験者内変動を評価する	ピリオド 1 20 mg 経口投与 ロット番号： L0400945	健康被験者 15 例 （男性 9 例／ 女性 6 例） 解析対象被験者 14 例 26.2 ± 4.9 歳	2.34 (0.593)	5.00 (3.00, 10.0)	65.8 (22.7)	68.3 (23.6)	0.0200 (0.00754)	38.3 (10.6)	本剤 20 mg のカプセル剤を単回経口投与した後の M1 及び M3 の血漿中濃度は、それぞれピリオド 1 及び 2 で同程度であった。ピリオド 1 及び 2 の M1 及び M3 の C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の平均値は類似しており、本剤を単回投与したときの M1 及び M3 の曝露量の被験者内変動が小さいことが示された。
	ピリオド 2 20 mg 経口投与 ロット番号： L0400945	健康被験者 15 例 （男性 9 例／ 女性 6 例） 解析対象被験者 13 例 26.2 ± 4.9 歳	2.20 (0.664)	5.00 (2.00, 6.00)	62.8 (23.3)	65.3 (24.1)	0.0189 (0.00410)	38.0 (6.61)	

a.　中央値（範囲）

付表 17　AEGR-733-026 試験の要約–M3

目的／ デザイン	用量／用法 剤形／投与経路 製剤 ID	被験者数 （男性／女性） 対象被験者 平均年齢 ± SD	血漿中 M3 のパラメータの平均値（SD）						要約
			C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	λ_Z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	
今後実施する相対バイオアベイラビリティ試験で投与される被験者数を検討するために、本剤 20 mg のカプセル剤を単回経口投与したときの薬物動態の被験者内変動を評価する	ピリオド 1 20 mg 経口投与 ロット番号： L0400945	健康被験者 15 例 （男性 9 例／ 女性 6 例） 解析対象被験者 14 例 26.2 ± 4.9 歳	23.6 (7.08)	3.00 (1.00, 4.03)	319 (153)	330 (158)	0.00155 (0.00370)	46.9 (10.4)	本剤 20 mg のカプセル剤を単回経口投与した後の M1 及び M3 の血漿中濃度は、それぞれピリオド 1 及び 2 で同程度であった。ピリオド 1 及び 2 の M1 及び M3 の C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の平均値は類似しており、本剤を単回投与したときの M1 及び M3 の曝露量の被験者内変動が小さいことが示された。
	ピリオド 2 20 mg 経口投与 ロット番号： L0400945	健康被験者 15 例 （男性 9 例／ 女性 6 例） 解析対象被験者 13 例 26.2 ± 4.9 歳	22.8 (9.33)	3.00 (1.00, 4.00)	319 (176)	330 (181)	0.0172 (0.00272)	41.2 (6.90)	

a.　中央値（範囲）

付表 18　AEGR-733-032 試験の要約–ロミタピド

目的／デザイン	用量／用法 剤形／投与経路 製剤 ID	被験者数 （男性／女性） 平均年齢 （範囲）	血漿中ロミタピドのパラメータの平均値（SD）						要約
			C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	λ_Z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	
健康被験者に本剤 20 mg カプセル剤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と、本剤 20 mg カプセル剤を単回経口投与したときの、ロミタピドの相対バイオアベイラビリティを比較する	投与（A）[b] 20 mg 経口投与 バッチ番号 L0400945	健康被験者 32 例 （男性 17 例／女性 15 例） 解析対象被験者 30 例 27 歳（20～40 歳）	0.986 (0.536)	4.00 (1.00, 12.0)	38.3 (15.2)	42.5 (17.7)	0.0140 (0.00341)	52.4 (13.3)	本剤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ときのロミタピド、並びにその代謝物 M1 及び M3 のバイオアベイラビリティは、カプセル剤を投与したときと同程度であった。
	投与（B）[b] 20 mg 経口投与 バッチ番号 L0400945	健康被験者 32 例 （男性 17 例／女性 15 例） 解析対象被験者 30 例 27 歳（20～40 歳）	1.03 (0.463)	5.00 (1.00, 12.0)	40.2 (13.4)	43.8 (15.3)	0.0153 (0.00343)	47.7 (12.2)	
	投与（C）[b] 20 mg 経口投与 バッチ番号 L0400945	健康被験者 32 例 （男性 17 例／女性 15 例） 解析対象被験者 30 例 27 歳（20～40 歳）	1.13 (0.591)	5.00 (2.00, 24.0)	43.6 (17.7)	47.7 (20.6)	0.0149 (0.00320)	48.8 (10.7)	

a. 中央値（範囲）
b. 投与（A）：本剤 20 mg カプセル剤の内容物をすりおろしたリンゴに振りかけて投与、
投与（B）：本剤 20 mg カプセル剤の内容物をすりつぶしたバナナに振りかけて投与、
投与（C）：本剤 20 mg カプセル剤を単回経口投与

付表 19　AEGR-733-032 試験の要約–M1

目的／デザイン	用量／用法 剤形／投与経路 製剤 ID	被験者数 （男性／女性） 平均年齢（範囲）	血漿中 M1 のパラメータの平均値（SD）						要約
			C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	λ_Z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	
健康被験者に本剤 20 mg カプセル剤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と、本剤 20 mg カプセル剤を単回経口投与したときの、ロミタピドの相対バイオアベイラビリティを比較する	投与（A）[b] 20 mg 経口投与 バッチ番号 L0400945	健康被験者 32 例 （男性 17 例／女性 15 例） 解析対象被験者 30 例 27 歳（20～40 歳）	2.52 (0.748)	5.00 (2.00, 8.00)	70.4 (20.2)	72.8 (20.8)	0.0185 (0.00344)	38.7 (7.56)	本剤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ときのロミタピド、並びにその代謝物 M1 及び M3 のバイオアベイラビリティは、カプセル剤を投与したときと同程度であった。
	投与（B）[b] 20 mg 経口投与 バッチ番号 L0400945	健康被験者 32 例 （男性 17 例／女性 15 例） 解析対象被験者 30 例 27 歳（20～40 歳）	2.65 (0.813)	5.00 (2.00, 6.00)	72.9 (23.1)	75.2 (23.7)	0.0195 (0.00457)	37.0 (6.78)	
	投与（C）[b] 20 mg 経口投与 バッチ番号 L0400945	健康被験者 32 例 （男性 17 例／女性 15 例） 解析対象被験者 30 例 27 歳（20～40 歳）	2.74 (0.796)	5.00 (3.00, 8.00)	75.2 (22.8)	77.8 (23.9)	0.0182 (0.00309)	39.1 (6.32)	

a. 中央値（範囲）
b. 投与（A）：本剤 20 mg カプセル剤の内容物をすりおろしたリンゴに振りかけて投与、
投与（B）：本剤 20 mg カプセル剤の内容物をすりつぶしたバナナに振りかけて投与、
投与（C）：本剤 20 mg カプセル剤を単回経口投与

付表 20　AEGR-733-032 試験の要約–M3

目的／デザイン	用量／用法 剤形／投与経路 製剤 ID	被験者数（男性／女性） 平均年齢（範囲）	血漿中 M3 のパラメータの平均値（SD）						要約
			C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	λ_z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	
健康被験者に本剤 20 mg カプセル剤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と、本剤 20 mg カプセル剤を単回経口投与したときの、ロミタピドの相対バイオアベイラビリティを比較する	投与（A）[b] 30 例 L0400945	健康被験者 32 例（男性 17 例／女性 15 例） 解析対象被験者 30 例 27 歳（20～40 歳）	30.2 (15.6)	2.03 (1.00, 4.00)	443 (308)	457 (317)	0.0161 (0.00408)	46.0 (13.1)	本剤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ときのロミタピド、並びにその代謝物 M1 及び M3 のバイオアベイラビリティは、カプセル剤を投与したときと同程度であった。
	投与（B）[b] 30 例	健康被験者 32 例（男性 17 例／女性 15 例） 解析対象被験者 30 例 27 歳（20～40 歳）	31.0 (13.3)	3.00 (1.00, 5.00)	450 (292)	464 (300)	0.0162 (0.00428)	45.7 (11.5)	
	投与（C）[b] 30 例	健康被験者 32 例（男性 17 例／女性 15 例） 解析対象被験者 30 例 27 歳（20～40 歳）	28.6 (13.7)	3.00 (1.00, 4.00)	460 (325)	474 (333)	0.0167 (0.00405)	44.0 (11.6)	

a. 中央値（範囲）
b. 投与（A）：本剤 20 mg カプセル剤の内容物をすりおろしたリンゴに振りかけて投与、
投与（B）：本剤 20 mg カプセル剤の内容物をすりつぶしたバナナに振りかけて投与、
投与（C）：本剤 20 mg カプセル剤を単回経口投与

付表 21 ^{14}C-ADME 試験（[redacted]145-006 試験）の要約

目的／ デザイン	用量／用法 剤形／投与経路 製剤 ID	被験者数 （男性／女性）	血漿中ロミタピドのパラメータの平均値（SD）				要約
			C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
目的：健康被験者に^{14}C-ロミタピドを経口投与したときのロミタピドの分布を評価する デザイン：健康被験者を対象とした単一施設、単回投与試験	50 mg（80.3 µCi）の^{14}C-ロミタピド（遊離体）溶液を経口投与した。 投与 120 時間後までの規定の時間に PK 評価用の血液を採取し、尿及び糞を投与 360 時間後まで採取した。	健康な男性 6 例	総放射能： 251 (71.1) ロミタピド： 10.7 (3.33) M3： 68.3 (26.3) M1： 7.44 (3.70)	総放射能： 2.5 (1.50, 5.00) ロミタピド： 2.00 (2.00, 5.00) M3： 1.50 (1.00, 3.00) M1： 5.50 (2.00, 6.00)	総放射能： 7649 (1415) ロミタピド： 236 (134) M3： 868 (460) M1： 165 (120)	総放射能： ND ロミタピド： 29.2 (13.0) M3： ND M1： ND	回収された総放射能の平均値は 93.0%であった。平均 59.5%が糞中に排泄され、平均 33.4%が尿中に排泄された。したがって、33.4%以上の薬物関連の放射活性が吸収された。しかし、ロミタピドは吸収された後、ほとんどが代謝され、代謝物が胆汁中に排泄されることから、吸収率は非常に高いと考えられる。血漿中ロミタピドの AUC は、血漿中総放射能の AUC の約 3%であった。

a. 中央値（範囲）

付表 22　女性を対象とした薬物動態試験（[redacted]145-010 試験）の要約

目的／ デザイン	用量／用法 剤形／投与経路 製剤 ID	被験者数 （男性／女性） 対象被験者 平均年齢（範囲）	血漿中ロミタピドのパラメータの平均値（CV%）				要約
			C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{0-24} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
目的：健康な女性被験者に本剤を反復経口投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する デザイン：単一施設、二重盲検、無作為化（用量内）、プラセボ対照、並行群間試験。プラセボを 1 週間投与後、被験者は各群 6 例の 3 投与群（本剤 10 又は 25 mg 群若しくは対応するプラセボ群）のいずれかに無作為割り付け（1：1：1）され、14 日間投与された。N=18（本剤群 12 例、プラセボ群 6 例）	本剤の 5 mg カプセル剤を用いて、10 又は 25 mg を 14 日間経口投与した。 プラセボ： 201038-R000-004 バッチ番号 N97014 5 mg カプセル剤： 201038-R005-002 バッチ番号 N96070	健康な女性被験者 18 例 10 mg 群： 43 歳 （22～56 歳） 25 mg 群： 46 歳 （41～52 歳） プラセボ群： 47 歳 （34～56 歳）	1 日目 10 mg： 0.37 (0.01) 25 mg： 1.67 (0.84) 14 日目 10 mg： 1.25 (0.41) 25 mg： 6.13 (2.85)	1 日目 10 mg： 1.5 (1.0, 2.0) 25 mg： 4.0 (2.0, 8.0) 14 日目 10 mg： 2.5 (0.5, 6.0) 25 mg： 4.0 (2.0, 12.0)	1 日目 10 mg： ND 25 mg： 20.7 (9.7) 14 日目 10 mg： 19.9 (6.4) 25 mg： 80.5 (32.5)	1 日目 10 mg： ND 25 mg： 30.9 (29.9) 14 日目 10 mg： 28.2 (11.0) 25 mg： 15.5 (7.2)	5、6、7、12、13 及び 14 日目のロミタピドの C_{min} は同程度であり、投与 14 日後までに定常状態に達することが示唆された。1 日 1 回 25 mg を投与した被験者の 1 及び 14 日目のロミタピドの AUC_{τ} に基づく平均蓄積係数は 4.3 であり、ロミタピドの蓄積性が示唆された。定常状態の平均ロミタピド濃度（C_{ss}）は、1 日 1 回 10 mg を投与したときでは 0.83 ng/mL であり、1 日 1 回 25 mg を投与したときでは 3.36 ng/mL であった。 反復投与後の複数の評価時点でトリグリセリドを測定した。本剤 25 mg 群では、トリグリセリドの用量依存的な減少がみられ、投与 168 時間後に最も減少した。いずれの用量でも、LDL-C の明らかな用量依存的な減少がみられ、最終投与（14 日目）後の 15 日目まで持続した。LDL-C 及び apo B でも同様の変化がみられた。 重篤な有害事象は報告されなかった。胃腸障害の有害事象が高頻度に認められ、その発現率は 10 mg 群とプラセボ群では同程度であったが、25 mg 群では他の用量群よりも高かった。

a. 中央値（範囲）

付表 23 ^{14}C-AME 試験（AEGR-733-010 試験）の要約

目的／デザイン	用量／用法 剤形／投与経路 製剤 ID	被験者数（男性／女性）	血漿中ロミタピドのパラメータの平均値（CV%）				要約
			C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
ロミタピドの血漿中及び尿中代謝物の特性を検討し、^{14}C-ロミタピドの血漿中、尿中及び糞中の代謝物プロファイルを評価する単一施設、非盲検、非無作為化、AME 試験	^{14}C-ロミタピド-05（biphenyl carboxamide carbonyl-^{14}C-ロミタピド）及び ^{14}C-ロミタピド-06（fluorene carboxamide carbonyl-^{14}C-ロミタピド）を同量含む ^{14}C-ロミタピド溶液を 55 mg（93.3 µCi）経口投与した。 投与 120 時間後までの規定の時間に PK 評価用の血液を採取し、尿及び糞を投与 144 時間後まで採取した。	健康男性 6 例	総放射能： 323 (44.4) ロミタピド： 6.35 (2.63) M3： 88.7 (23.6) M1： 6.84 (1.46)	総放射能： 3.01 (2.00, 4.00) ロミタピド： 2.83 (1.00, 4.00) M3： 1.51 (1.00, 3.00) M1： 4.17 (1.00, 6.00)	総放射能： 13463 (3465) ロミタピド： 150 (64.8) M3： 1165 (562) M1： 183 (78.5)	総放射能： 53 (8.35) ロミタピド： 35.3 (5.38) M3： 27.8 (1.79) M1： 25.2 (5.04)	ロミタピドは循環血の血漿中ではマイナーな物質であった。血漿中からは 12 種類の代謝物（M1、M2、M3、M5、M10、M13、M14、M15、M16、M17、M18 及び M20）が検出され、そのうちの M3 のみが血漿中の放射能（AUC_{0-24}）の 10%を超えた（平均値 17.3%）。ヒトの代謝経路には、酸化（M8、M11、M23、M24 及び M25）、酸化的 N - 脱アルキル化（M1、M2、M3 及び M5）、それらに続く酸化（M12、M13、M20、M21、M22 及び M26）、グルクロン酸抱合（M10、M14、M15、M17 及び M18）、並びにピペリジン環の開環（M16 及び M19）が含まれる。未変化体の放射能の 35.1%が代謝物として尿中に排泄され、52.9%が主に代謝物として糞中に排泄された（投与 96 時間後までの投与量の 5.6%）。

a. 中央値（最小値、最大値）

付表 24　QT/QTc 評価試験（AEGR-733-011 試験）の要約

目的／デザイン	用量／剤形／投与経路／ロット番号	組入れ数 試験完了例数 （男性／女性） 平均年齢（範囲）	血漿中ロミタピドのパラメータの平均値（CV%） C_{max} (ng/mL)	 T_{max}[a] (h)	 AUC_{0-24} (ng•h/mL)	要約
主要目的は、本剤 75 及び 200 mg（溶液）を単回投与、並びに本剤 75 mg（溶液）とケトコナゾールを併用投与(ケトコナゾール単独投与時の値で補正)したときの 12 誘導心電図の心拍数で補正した QT 間隔（QTc）のベースラインからの平均変化量をプラセボ投与時と比較して評価する。	本剤 75 及び 200 mg(溶液）を単回投与、並びに本剤 75 mg（単回）とケトコナゾール 200 mg（1 日 2 回）の併用投与 本剤 ロット：L0109571 モキシフロキサシン：バイエルから入手した（ロット番号：54020T3） ケトコナゾール：テバから入手した（ロット番号：30214957A） プラセボ：活性成分以外、本剤と同じ成分を含む溶液（味以外の見た目、用量は本剤の溶液と同じ）	健康被験者 組入れ：56 例（男性 37 例／女性 19 例） 試験完了：50 例（男性 34 例／女性 16 例） 平均年齢：38 歳（23～55 歳）	本剤 75 mg 18.1 (46.2)	本剤 75 mg 3.00 (1.00, 5.00)	本剤 75 mg 214 (41.6)	検討した用量では、本剤は QT 間隔に影響を及ぼさなかった。 ケトコナゾールを単独、又は本剤と併用投与したときのケトコナゾールの血漿中濃度は類似した。 ケトコナゾールは QTc 間隔に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。 ロミタピド及び主代謝物の曝露量は臨床での最高用量である 60 mg を投与したときの曝露量（AEGR-733-023 試験）を大きく上回り、日本人被験者に本剤を投与したときの安全域が広いことが示された。
			本剤 200 mg 67.0 (52.3)	本剤 200 mg 3.00 (1.00, 5.00)	本剤 200 mg 852 (43.4)	
			本剤 75 mg + ケトコナゾール 95.4 (45.9)	本剤 75 mg + ケトコナゾール 4.00 (2.00, 7.00)	本剤 75 mg + ケトコナゾール 1412 (43.0)	

a. 中央値（最小値、最大値）

付表 25　薬物相互作用試験の要約

試験番号	製剤 ID／バッチ番号	目的	組入れ数／完了例数（男性／女性）	対象被験者平均年齢（範囲）	投与	プローブ薬の PK パラメータの平均値（CV%）					平均値の比（信頼区間）[a,b]	
					プローブ薬	相互作用薬	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[c] (h)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	AUC_{inf}
AEGR-733-002	10 mg カプセル剤 ロット番号 7030202、I60214B 5 mg カプセル剤 ロット番号 L0108401	7 種類の脂質低下療法に対する、低用量（10 mg）及び高用量（60 mg）の本剤の薬物相互作用を評価する	129 例／126 例（男性 76 例/女性 53 例）	健康被験者 28 歳（18～57 歳）	アトルバスタチン 20 mg	なし	6.96 (53.1)	1.0 (1.00, 1.00)	42.37 (49.64)	7.91 (33.5)	1.19 (1.00-1.42)	1.06 (0.92-1.22)
					アトルバスタチン 20 mg	ロミタピド 10 mg	8.24 (53.8)	1.0 (0.97, 5.00)	45.04 (49.57)	7.04 (36.9)		
					アトルバスタチン 20 mg	なし	4.84 (44.1)	1.0 (0.97, 1.07)	43.86 (55.43)	9.99 (46.5)	1.63 (1.34-1.98)	1.53 (1.32-1.77)
					アトルバスタチン 20 mg	ロミタピド 60 mg	8.07 (46.2)	1.0 (0.98, 12.0)	74.17 (48.77)	10.9 (33.1)		
					シンバスタチン 20 mg	なし	9.14 (93.1)	1.0 (1.00, 3.00)	23.13 (89.03)	3.72 (39.3)	1.65 (1.37-2.00)	1.59 (1.40-1.80)
					シンバスタチン 20 mg	ロミタピド 10 mg	16.4 (104)	1.0 (1.00, 5.00)	39.59 (108.7)	3.70 (35.6)		
					ロスバスタチン 20 mg	なし	9.32 (114)	2.0 (1.00, 4.00)	65.68 (76.88)	11.3 (51.0)	1.06 (0.76-1.48)	1.07 (0.89-1.27)
					ロスバスタチン 20 mg	ロミタピド 10 mg	8.91 (78.8)	1.0 (1.00, 6.00)	76.53 (88.62)	13.4 (72.5)		
					ロスバスタチン 20 mg	なし	8.94 (72.4)	1.0 (0.983, 4.00)	87.40 (51.30)	13.3 (76.5)	1.04 (0.82-1.32)	1.45 (1.14-1.83)
					ロスバスタチン 20 mg	ロミタピド 60 mg	9.06 (72.0)	4.0 (1.00, 8.00)	127.5 (65.9)	18.3 (75.2)		

付表 25　薬物相互作用試験の要約（続き）

試験番号	製剤 ID／バッチ番号	目的	組入れ数／完了例数（男性／女性）	対象被験者平均年齢（範囲）	投与		プローブ薬の PK パラメータの平均値（CV%）				平均値の比（信頼区間）[a,b]	
					プローブ薬	相互作用薬	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[c] (h)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	AUC_{inf}
					エゼチミブ 10 mg	なし	60.7 (35.9)	1.0 (1.00, 8.00)	583.0 (29.03)	16.7 (49.4)	1.03 (0.74-1.42)	0.82 (0.70-0.97)
					エゼチミブ 10 mg	ロミタピド 10 mg	61.4 (34.7)	1.0 (1.00, 8.00)	487.9 (36.31)	9.96 (26.5)		
					フェノフィブラート 145 mg	なし	8.60 (22.9)	2.50 (1.00, 6.00)	130.2 (26.94)	13.2 (22.8)	0.71 (0.60-0.84)	0.99 (0.90-1.09)
					フェノフィブラート 145 mg	ロミタピド 10 mg	6.05 (19.4)	3.50 (1.08, 8.00)	125.8 (29.77)	14.5 (51.3)		
					徐放性（ER）ナイアシン 1000 mg	なし	482 (98.9)	3.50 (1.00, 12.0)	1333 (65.56)	1.44 (84.1)	1.11 (0.61-2.02)	0.42 (0.06-3.0)
					ER ナイアシン 1000 mg	ロミタピド 10 mg	637 (108)	2.50 (1.00, 14.0)	501.0 (42.65)	2.50 (50.8)		
AEGR-733-013	L0302139	ワルファリンに対するロミタピド 60 mg の影響	16 例／16 例（男性 16 例）	健康被験者 36 歳（20～55 歳）	ワルファリン 10 mg	なし	R(+) 523 (14.6) S(-) 529 (14.8)	R(+) 1.5 (1.00, 4.13) S(-) 1.0 (1.00, 4.00)	R(+) 28577 (13.3) S(-) 19675 (38.2)	R(+) 55.2 (19.3) S(-) 57.2 (19.3)	R(+) 1.14 (1.07, 1.21) S(-) 1.15 (1.06, 1.25)	R(+) 1.28 (1.22, 1.34) S(-) 1.30 (1.25, 1.36)
					ワルファリン 10 mg	ロミタピド 60 mg（定常状態下）	R(+) 594 (13.2) S(-) 609 (14.5)	R(+) 1.05 (1.00, 4.05) S(-) 1.05 (1.00, 4.05)	R(+) 36778 (18.4) S(-) 26116 (46.0)	R(+) 61.3 (16.3) S(-) 60.3 (26.0)		

付表 25　薬物相互作用試験の要約（続き）

試験番号	製剤 ID／バッチ番号	目的	組入れ数／完了例数（男性／女性）	対象被験者平均年齢（範囲）	投与	プローブ薬の PK パラメータの平均値（CV%）					平均値の比（信頼区間）[a,b]	
					プローブ薬	相互作用薬	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[c] (h)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	AUC_{inf}
AEGR-733-015	5 mg：バッチ番号 L0302138 20 mg：バッチ番号 L0302139	健康な女性被験者を対象に Ortho Cyclen®の PK に対するロミタピドの影響を評価する	ピリオド 2 女性 28 例／27 例 ピリオド 3 完了：女性 23 例	健康被験者 27 歳（23～40 歳）	Ortho Cyclen［エチニルエストラジオール（EE）/ norgestimate］	プラセボ	EE 136[d] (40.1) 17-DNE 2275[d] (17.9)	EE 1.02 (0.500, 2.00) 17-DNE 1.50 (1.00, 3.00)	EE 1162[d] (32.1) 17-DNE 22181[d] (17.5)	EE ND[e] 17-DNE ND[e]	EE 0.92[d] (0.86, 0.98) 17-DNE 1.02[d] (0.97, 1.07)	EE 0.92[d] (0.87, 0.97) 17-DNE 1.06[d] (1.02, 1.09)
					Ortho Cyclen（EE/ norgestimate）	ロミタピド 50 mg（定常状態下）	EE 129[d] (43.8) 17-DNE 2326[d] (16.0)	EE 1.00 (0.500, 2.00) 17-DNE 2.0 (1.00, 4.02)	EE 1104[d] (35.7) 17-DNE 23629[d] (16.3)	EE ND[e] 17-DNE ND[e]		
AEGR-733-018	L0302139	ロミタピドの PK に対する CYP3A4 の強力な阻害薬（ケトコナゾール）の影響を評価する	30 例／28 例（男性 24 例／女性 6 例）	健康被験者 30 歳（24～53 歳）	ロミタピド 60 mg	なし	1.36 (52.0)	6.0 (1.00, 48.0)	69.5 (44.2)	40.0 (24.2)	14.82 (12.9, 17.0)	27.25 (23.8, 31.2)
					ロミタピド 60 mg	ケトコナゾール 200 mg 1 日 2 回	19.7 (40.6)	8.0 (4.00, 24.1)	2013 (53.6)	66.6 (35.0)		
AEGR-733-019	L0302139	CYP3A4 の弱い阻害薬（シンバスタチン）の PK に対するロミタピドの影響を評価する	16 例／15 例（男性 13 例／女性 3 例）	健康被験者 36 歳（24～47 歳）	シンバスタチン 40 mg	なし	10.7 (56.8)	1.0 (1.00, 6.00)	46.8 (48.1)	5.62 (28.7)	2.02 (1.55, 2.63)	1.99 (1.58, 2.52)
					シンバスタチン 40 mg	ロミタピド 60 mg	21.9 (61.2)	1.0 (1.00, 2.00)	96.9 (51.6)	5.63 (19.2)		

付表 25　薬物相互作用試験の要約（続き）

試験番号	製剤 ID／バッチ番号	目的	組入れ数／完了例数（男性／女性）	対象被験者平均年齢（範囲）	投与	プローブ薬の PK パラメータの平均値（CV%）					平均値の比（信頼区間）[a,b]	
					プローブ薬	相互作用薬	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[c] (h)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	AUC_{inf}
AEGR-733-024	L0401896	CYP3A4 の弱い阻害薬（アトルバスタチン）を本剤と同時に投与したときのロミタピドの PK に及ぼす影響を評価する	16 例／16 例（男性 8 例／女性 8 例）	健康被験者 41 歳（27～54 歳）	ロミタピド 20 mg	なし	0.99 (0.33) [f]	6.00 (3.00, 10.0)	43.3 (16.8) [f]	51.9 (12.0) [f]	2.13 (1.83, 2.49)	1.90 (1.68, 2.15)
					ロミタピド 20 mg	アトルバスタチン 80 mg	2.26 (1.21) [f]	10.0 (3.00, 23.8)	83.8 (37.0) [f]	51.5 (10.9) [f]		
		CYP3A4 の弱い阻害薬（アトルバスタチン）を本剤と 12 時間の間隔を空けて投与したときのロミタピドの PK に及ぼす影響を評価する	16 例／16 例（男性 8 例／女性 8 例）	健康被験者 39 歳（24～55 歳）	ロミタピド 20 mg	なし	1.22 (0.66) [f]	8.02 (4.00, 12.0)	46.2 (21.0) [f]	52.8 (8.73) [f]	1.25 (1.12, 1.40)	1.30 (1.21, 1.41)
					ロミタピド 20 mg	アトルバスタチン 80 mg	1.48 (0.53) [f]	8.00 (5.00, 11.8)	57.4 (15.0) [f]	56.7 (16.3) [f]		

付表 25　薬物相互作用試験の要約（続き）

試験番号	製剤 ID／バッチ番号	目的	組入れ数／完了例数（男性／女性）	対象被験者平均年齢（範囲）	投与	プローブ薬の PK パラメータの平均値（CV%）					平均値の比（信頼区間）[a,b]	
					プローブ薬	相互作用薬	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[c] (h)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	AUC_{inf}
AEGR-733-029	L0401896	CYP3A4 の弱い阻害薬（EE/norgestimate）を本剤と同時に投与したときのロミタピドの PK に及ぼす影響を評価する	16 例／14 例（女性 16 例）	健康被験者 30 歳（18～38 歳）	ロミタピド 20 mg	なし	1.11 (0.46)[f]	6.00 (4.00, 12.0)	38.5 (12.8)[f]	51.6 (8.08)[f]	1.41 (1.14, 1.75)	1.32 (1.14, 1.53)
					ロミタピド 20 mg	EE/norgestimate（0.035 mg/0.25 mg）	1.60 (0.95)[f]	5.00 (1.00, 18.0)	51.4 (24.4)[f]	54.6 (11.1)[f]		
		CYP3A4 の弱い阻害薬（EE/norgestimate）を本剤と 12 時間の間隔を空けて投与したときのロミタピドの PK に及ぼす影響を評価する	16 例／14 例（女性 16 例）	健康被験者 29 歳（20～39 歳）	ロミタピド 20 mg	なし	1.20 (0.83)[f]	8.00 (5.00, 10.0)	47.0 (32.7)[f]	52.1 (11.4)[f]	1.25 (1.15, 1.36)	1.17 (1.09, 1.26)
					ロミタピド 20 mg	EE/norgestimate（0.035 mg/0.25 mg）	1.61 (1.06)[f]	8.00 (3.00, 11.8)	58.8 (38.0)[f]	52.6 (7.94)[f]		

付表 25　薬物相互作用試験の要約（続き）

試験番号	製剤 ID／バッチ番号	目的	組入れ数／完了例数（男性／女性）	対象被験者平均年齢（範囲）	投与	プローブ薬の PK パラメータの平均値（CV%）					平均値の比（信頼区間）[a,b]	
					プローブ薬	相互作用薬	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[c] (h)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	AUC_{inf}
AEGR-733-101	L0504030	CYP3A4 の中等度の誘導薬（モダフィニル）を本剤と 12 時間の間隔を空けて投与したときのロミタピドの PK に及ぼすモダフィニルの影響を評価する	18 例／17 例（男性 9 例／女性 9 例）	健康被験者 35 歳（21～51 歳）	ロミタピド 20 mg	なし	0.904 (53.1)	6.00 (2.00, 12.00)	35.44 (45.7)	48.53 (12.4)	1.13 (1.01, 1.26)	0.87 (0.82, 0.93)
					ロミタピド 20 mg	モダフィニル 200 mg	1.024 (43.6)	5.00 (3.00, 10.00)	30.23 (46.6)	41.48 (16.4)		

a　相互作用薬併用時のプローブ薬の値／プラセボ併用時の値
b　自然対数変換したパラメータ値の最小二乗平均値の比 90%信頼区間（%で表示）、標準スケールに逆変換
c　中央値（最小値、最大値）
d　AEGR-733-015 試験では、C_{max} の単位は pg/mL、AUC の単位は pg•hr/mL
e　ND：測定せず
f　標準偏差、算術平均値に対する%CV は算出しなかった

付表 26　内因性因子の影響を検討した試験の要約

試験番号.	製剤 ID／バッチ番号	試験目的	被験者数（男性／女性）	健康／臓器機能障害被験者 平均年齢（範囲）	投与薬剤（用量）	薬物動態パラメータ：幾何平均（CV%）（基質薬剤）				平均の比の信頼区間 [b]	
						C_{max} (ng/mL)	T_{max} [c] (h)	AUC (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	AUC
AEGR-733-017	L0302139	軽度又は中等度の肝機能障害がロミタピドの薬物動態に与える影響を評価する	組入れ：32 例 試験完了： 32 例 （男性 24 例／女性 8 例）	軽度肝機能障害被験者 51 歳（36～60 歳）	本剤	軽度肝機能障害被験者 1.50 (46.8)	4.00 (2.00, 24.0)	109 (49.0)	80.1 (26.1)	1.04 (0.58, 1.85)	1.47 (1.00, 2.16)
				健康被験者 [a] 51 歳（41～56 歳）		対応する健康被験者 1.45 (85.7)	4.00 (1.00, 8.00)	74.3 (47.3)	68.0 (29.2)		
				中等度肝機能障害被験者 53 歳（46～60 歳）		中等度肝機能障害被験者 4.83 (89.2)	4.00 (2.00, 48.0)	245 (54.3)	76.5 (18.3)	4.61 (2.58, 8.23)	2.64 (1.78, 3.92)
				健康被験者 [a] 52 歳（49～58 歳）		対応する健康被験者 1.05 (83.7)	7.00 (4.00, 12.0)	92.9 (38.7)	74.6 (23.5)		
AEGR-733-021	L0302139	腎機能障害がロミタピドの薬物動態に与える影響を評価する	組入れ：14 例 試験完了： 13 例 （男性 10 例／女性 4 例）	血液透析を受けている末期腎不全被験者 35.9 歳（19～52 歳）	本剤	血液透析を受けている末期腎不全被験者 1.89 (58)	4.00 (2.00, 6.00)	69.76 (36) [d]	47.77 (47)	1.51 (0.84, 2.70)	1.34 (0.96, 1.89)e
				健康被験者 [a]		対応する健康被験者 1.26 (52)	8.00 (1.00, 24.00)	51.94 (36) [d]	46.58 (28)		

a. 比較する臓器（肝臓又は腎臓）機能障害被験者に対応する健康成人被験者
b. 臓器機能障害被験者のロミタピド／健康被験者のロミタピド
c. 中央値（範囲）
d. AUC_{τ}