目次

臨床試験一覧 3
略号一覧 21
1. [redacted]145-005 試験【参考資料】 25
2. AEGR-733-023 試験【評価資料】 36
3. [redacted]145-001 試験【参考資料】 68
4. [redacted]145-002 試験【参考資料】 86
5. [redacted]145-003 試験【参考資料】 103
6. AEGR-733-026 試験【参考資料】 121
7. AEGR-733-032 試験【参考資料】 136
8. [redacted]145-010 試験【参考資料】 158
9. [redacted]145-006 試験【参考資料】 174
10. AEGR-733-010 試験【参考資料】 184
11. AEGR-733-017 試験【参考資料】 199
12. AEGR-733-021 試験【参考資料】 219
13. AEGR-733-002 試験【参考資料】 235
14. AEGR-733-013 試験【参考資料】 261
15. AEGR-733-015 試験【参考資料】 274
16. AEGR-733-018 試験【参考資料】 295
17. AEGR-733-019 試験【参考資料】 311
18. AEGR-733-024 試験【参考資料】 325
19. AEGR-733-029 試験【参考資料】 353
20. AEGR-733-030 試験（中間報告）【評価資料】 388
21. UP1002/AEGR-733-005 試験【評価資料】 429
22. AEGR-733-012 試験【評価資料】 498
23. UP1001 試験【評価資料】 562
24. AEGR-733-011 試験【評価資料】 584
25. [redacted]145-009 試験【参考資料】 613
26. AEGR-733-003a 試験【参考資料】 630

27. AEGR-733-003b 試験【参考資料】 651
28. AEGR-733-001 試験【参考資料】 688
29. AEGR-733-004 試験【参考資料】 715
30. AEGR-733-006 試験【参考資料】 755
31. AEGR-733-101 試験【参考資料】 793
32. AEGR-733-030 試験（最終報告）【評価資料】 818

臨床試験一覧

2.7.6 番号	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象集団	本剤の投与方法・投与量	被験者数		
						組入れ数	本剤群	対照群
2.7.6.1	[redacted]145-005	本剤 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食及び高脂肪食による食事の影響を評価する。	第 1 相 単一施設 無作為化 非盲検 バランス化 3 期クロスオーバー試験	健康被験者	単回経口投与 50 mg	25	25	—
2.7.6.2	AEGR-733-023	主目的 LDL-C 高値の日本人及び白人被験者を対象として、試験用量範囲の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比較する。 副次目的 ・LDL-C 高値の日本人及び白人被験者における、本剤を単回及び反復投与したときの安全性、忍容性及び薬力学を検討する。 ・LDL-C 高値の日本人及び白人被験者に、試験用量範囲の本剤を単回及び反復投与したときのロミタピドの代謝物 M1 及び M3 の薬物動態を比較する。	第 1 相 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	LDL-C 高値（LDL-C が 110 mg/dL 以上）の日本人及び白人健康被験者	単回経口投与 10、20、40 又は 60 mg 反復経口投与 10、20、40 又は 60 mg の 1 日 1 回投与を 14 日間	72	56	16

臨床試験一覧（続き）

2.7.6 番号	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象集団	本剤の投与方法・投与量	被験者数		
						組入れ数	本剤群	対照群
2.7.6.3	■145-001	コレステロールレベル以外は健康な高コレステロール血症被験者に本剤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。	第 1 相 単一施設 無作為化 用量漸増 二重盲検試験	TC が 195 mg/dL 以上の健康被験者	単回経口投与 1、5、25、50、100 又は 200 mg	55	37 1 mg：6 5 mg：6 25 mg：6 50 mg：6 100 mg：7 200 mg：6	プラセボ：18
2.7.6.4	■145-002	主目的 コレステロールレベル以外は健康な高コレステロール血症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評価する。 副次目的 コレステロールレベル以外は健康な高コレステロール血症被験者を対象として、本剤を反復投与したときの安全性、忍容性及び薬力学を評価する。	第 1 相 単一施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 試験	TC が 200 mg/dL 以上の健康被験者	反復経口投与 10、25、50 又は 100 mg の 1 日 1 回投与を 14 日間	36	24 10 mg：6 25 mg：6 50 mg：6 100 mg[a]：6	プラセボ：12
2.7.6.5	■145-003	コレステロールレベル以外は健康な高コレステロール血症被験者に本剤を単回静脈内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、並びに本剤 50 mg カプセルのバイオアベイラビリティを予備的に検討する。	第 1 相 単一施設 二重盲検 無作為化 プラセボ対照 用量漸増 並行群間比較 （用量群内）試験	TC が 200 mg/dL 以上の健康被験者	単回静脈内投与 7.5、15、30 又は 60 mg 単回経口投与 50 mg[b]	32	24	プラセボ：8

臨床試験一覧（続き）

2.7.6 番号	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象集団	本剤の投与方法・投与量	被験者数		
						組入れ数	本剤群	対照群
2.7.6.6	AEGR-733-026	主目的 今後実施する相対バイオアベイラビリティ試験に組み込む被験者数を検討するために、本剤の 20 mg カプセルを単回経口投与したときの薬物動態の個体内変動を評価する。 副次目的 ・今後実施する本剤のバイオアベイラビリティ試験又は生物学的同等性試験に組み込む被験者数を決定する。 ・本剤 20 mg を健康被験者に単回投与したときの安全性、忍容性を評価する。	第 1 相 単一施設 非盲検 クロスオーバー試験	健康被験者	単回経口投与 20 mg の 1 日 1 回投与を 2 日間	15	15	—
2.7.6.7	AEGR-733-032	主目的 健康被験者に本剤 20 mg カプセルの内容物をすりおろしたリンゴ又はすりつぶしたバナナに振りかけて投与したときと本剤 20 mg カプセル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。 副次目的 ・本剤 20 mg カプセルの内容物をすりおろしたリンゴ又はすりつぶしたバナナに振りかけて投与したときの嗜好性を検討する。 ・健康被験者での本剤 20 mg の安全性及び忍容性を評価する。	第 1 相 単施設 無作為化 非盲検 3 群クロスオーバー試験	健康被験者	単回経口投与 20 mg の 1 日 1 回投与を 3 日間	32	32	—

臨床試験一覧（続き）

2.7.6 番号	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象集団	本剤の投与方法・投与量	被験者数		
						組入れ数	本剤群	対照群
2.7.6.8	■145-010	主目的 コレステロールレベル以外は健康な高コレステロール血症成人女性を対象として、本剤を反復経口投与したときの薬物動態を評価する。 副次目的 コレステロールレベル以外は健康な高コレステロール血症成人女性を対象として、本剤を反復経口投与したときの安全性、忍容性及び薬力学を評価する。	第 1 相 単一施設 二重盲検 無作為化 プラセボ対照 並行群間比較 試験	TC が 200 mg/dL 以上の健康女性被験者	反復経口投与 10 又は 25 mg の 1 日 1 回投与を 14 日間	18	12 10 mg：6 25 mg：6	プラセボ：6
2.7.6.9	■145-006	健康成人に ^{14}C で標識したロミタピド（[^{14}C]-ロミタピド）を経口投与したときの体内におけるロミタピドの特性を検討する。	第 1 相 単一施設 単回投与試験	健康被験者	単回経口投与 （溶液） [^{14}C] 50 mg （100 µCi）	6	6	－
2.7.6.10	AEGR-733-010	・健康成人を対象として、[^{14}C]-ロミタピドを経口投与したときのロミタピドの血漿中及び尿中代謝物の特性を検討する。 ・[^{14}C]-ロミタピドを経口投与したときの血漿中、尿中及び糞中の代謝物プロファイルを評価する。 ・血漿中、尿中及び糞中の総放射能を評価する。 ・血漿中のロミタピド及び同定された全ての主要代謝物の薬物動態プロファイルを評価する。	第 1 相 単一施設 非盲検 非無作為化試験	健康男性被験者	単回経口投与 （溶液） [^{14}C] 50 mg	6	6	－

臨床試験一覧（続き）

2.7.6 番号	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象集団	本剤の投与方法・投与量	被験者数		
						組入れ数	本剤群	対照群
2.7.6.11	AEGR-733-017	主目的 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正常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。 副次目的 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正常被験者を対象として、ロミタピドの主要代謝物（不活性）の薬物動態を比較する。	第 1 相 非盲検試験	健康被験者及び軽度から中等度の肝機能障害を有する被験者	単回経口投与 60 mg	32	32	―
2.7.6.12	AEGR-733-021	主目的 本剤 60 mg を単回経口投与したときの薬物動態に対する重度の腎機能障害の影響を評価する。 副次目的 重度腎機能障害被験者を対象に本剤 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。	第 1 相 単一施設 非盲検 単回投与 並行群間比較試験	健康被験者及び重度腎機能障害を有する被験者	単回経口投与 60 mg	14	14	―

臨床試験一覧（続き）

2.7.6 番号	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象集団	本剤の投与方法・投与量	被験者数		
						組入れ数	本剤群	対照群
2.7.6.13	AEGR-733-002	主目的 7 種類のプローブ薬を用いて薬物代謝酵素 CYP アイソザイムである CYP3A4 及び 2D6 に対する本剤の影響を評価する。 副次目的 ・健康成人被験者を対象として、本剤をプローブ薬と併用投与したときの影響を評価する。 ・健康成人被験者を対象として、本剤を抗高脂血症薬と併用投与したときの影響を評価する。 ・健康成人被験者を対象として、本剤をナイアシンと併用投与したときの薬力学的な影響を評価する。	第 2 相 単一施設 非盲検試験	健康被験者	反復経口投与 10 mg の 1 日 1 回投与を 7 日間 60 mg の 1 日 1 回投与を 7 日間	129 [c]	127 10 mg : 80 60 mg : 47	―
2.7.6.14	AEGR-733-013	・本剤を反復投与したときの、ワルファリンの光学異性体［S 体及び R 体］の薬物動態に対する定常状態下のロミタピドの影響を評価する ・本剤を反復投与したときの、凝固系パラメータである国際標準比に対する定常状態下のロミタピドの影響を評価する。	第 1 相 単一施設 反復投与 2 期逐次 非盲検試験	健康男性被験者	反復経口投与 60 mg の 1 日 1 回投与を 12 日間	16	16	―

臨床試験一覧（続き）

2.7.6 番号	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象集団	本剤の投与方法・投与量	被験者数		
						組入れ数	本剤群	対照群
2.7.6.15	AEGR-733-015	・健康成人女性を対象に、本剤 50 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態下での経口避妊薬（OC 錠）の薬物動態に対する影響を評価する。 ・健康成人女性を対象に、本剤 50 mg と OC 錠を併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	第 1 相 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 期クロスオーバー試験（ピリオド 2 及び 3）	健康女性被験者	反復経口投与 50 mg の 1 日 1 回投与を 8 日間	28	27 [d]	プラセボ：27 [d]
2.7.6.16	AEGR-733-018	・健康成人被験者を対象に、本剤 60 mg を単回投与したときのロミタピドの薬物動態に対するケトコナゾール 200 mg 1 日 2 回反復投与による CYP3A4 阻害の影響を評価する。 ・ケトコナゾール併用及び非併用下での本剤単回投与の安全性及び忍容性を評価する。	第 1 相 単一施設 非盲検 非無作為化 薬物相互作用試験	健康被験者	単回経口投与 60 mg（×2）	30	30	—

臨床試験一覧（続き）

2.7.6 番号	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象集団	本剤の投与方法・投与量	被験者数		
						組入れ数	本剤群	対照群
2.7.6.17	AEGR-733-019	・健康成人被験者を対象に、本剤 60 mg 投与の定常状態時におけるシンバスタチン 40 mg 単回投与時の薬物動態に対する影響を評価する。 ・肝代謝酵素（AST、ALT 及びアルカリホスファターゼ）の変化、並びに有害事象の発現率を評価する。	第 1 相 単一施設 非盲検試験	健康被験者	反復経口投与 60 mg の 1 日 1 回投与を 6 日間	16	16	―
2.7.6.18	AEGR-733-024	主目的 ロミタピド並びに 2 つの主要代謝物 M1 及び M3 の薬物動態に及ぼす、CYP 3A4 の弱い阻害薬であるアトルバスタチンの影響を評価する。 副次目的 ・本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与したときと 12 時間間隔を空けて投与したときの、ロミタピドの薬物動態に及ぼすアトルバスタチンの影響を比較する。 ・本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与したときと 12 時間間隔を空けて投与したときの、ロミタピドの 2 つの主要代謝物 M1 及び M3 の薬物動態に及ぼすアトルバスタチンの影響を評価する。	第 1 相 単一施設 無作為化 非盲検 2 期 2 群	健康被験者	単回経口投与 20 mg（×2）	32	32	―

臨床試験一覧（続き）

2.7.6 番号	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象集団	本剤の投与方法・投与量	被験者数		
						組入れ数	本剤群	対照群
2.7.6.19	AEGR-733-029	主目的 本剤及び主要な代謝物 M1 及び M3 の薬物動態に対する CYP3A4 の弱い阻害薬であるエチニルエストラジオール／norgestimate（OC 錠）の影響を評価する。 副次目的 ・本剤を OC 錠と同時に併用投与又は本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与したときのロミタピドの薬物動態に対する OC 錠の影響を比較する。 ・本剤を OC 錠と同時に併用投与又は本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与したときのロミタピドの代謝物 M1 及び M3 の薬物動態に対する OC 錠の影響を比較する。	第 1 相 単一施設 無作為化 非盲検 2 群比較	健康女性被験者	単回経口投与 20 mg（×2）	32	32	－
2.7.6.20	AEGR-733-030 （中間報告）	主目的 HoFH の日本人患者を対象として、本剤の最大耐量における他の脂質低下薬を 26 週間併用投与したときの本剤の有効性を、LDL-C の変化率の平均値により評価する。 副次目的 試験期間（56 週間）全体にわたり、LDL-C 及び他の脂質パラメータの変化、長期間投与時の安全性及び忍容性、並びに肝脂肪の変化を評価する。	第 3 相 多施設共同 単一群 非盲検試験	HoFH 患者 （日本人）	56 週間の反復経口投与 5～60 mg の 1 日 1 回投与（最大耐量まで漸増）	9	9	－

臨床試験一覧（続き）

2.7.6 番号	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象集団	本剤の投与方法・投与量	被験者数		
						組入れ数	本剤群	対照群
2.7.6.21	UP1002/ AEGR-733-005	主目的 HoFH 患者を対象として、他の脂質低下療法と併用して本剤を 26 週間投与した後、最大耐量における本剤の有効性を、LDL-C のベースラインからの変化率を指標として評価する。 副次目的 他の脂質低下療法と併用して本剤を投与したときの、その他の脂質パラメータの変化率、長期安全性、肝脂肪率の変化及び本剤の薬物動態を評価する。	第 3 相 多施設共同 単一群 非盲検試験	HoFH 患者	78 週間の反復経口投与 5～60 mg の 1 日 1 回投与（最大耐量まで漸増）より厳格な安全性及び有効性基準に適合した被験者がいた場合には、用量を 80 mg/day まで漸増	29	29	—
2.7.6.22	AEGR-733-012	主目的 HoFH 患者を対象として、他の脂質低下療法と併用して本剤を最大耐量で投与したときの有効性を、LDL-C のベースラインからの変化率を指標として評価する。 副次目的 他の脂質低下療法と併用して本剤を投与したときの、その他の脂質パラメータの変化率、長期安全性及び肝脂肪率の変化を評価する。	第 3 相 多施設共同 非盲検試験 ［UP1002/AEGR-733-005 試験の継続投与試験］	HoFH 患者 （先行試験の UP1002/AEGR-733-005 試験を完了した患者）	先行試験の UP1002/AEGR-733-005）で決定した最大耐量を投与	19	19	—

臨床試験一覧（続き）

2.7.6 番号	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象集団	本剤の投与方法・投与量	被験者数		
						組入れ数	本剤群	対照群
2.7.6.23	UP1001	主目的 本剤の投与を低用量から開始し、次いで 3 用量レベルを追加、16 週間の用量漸増過程で 4 用量レベルによる本剤の安全性及び忍容性を評価する。 副次目的 脂質パラメータを指標として本剤の薬力学的評価を行う。	第 2 相 単一施設 非盲検試験	HoFH 患者	16 週間の反復経口投与 0.03→0.10→0.3→1.0 mg/kg の 1 日 1 回投与（4 週間ごとに増量）	6	6	－
2.7.6.24	AEGR-733-011	主目的 本剤 75 及び 200 mg（溶液）を単回投与及び本剤 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 QT 間隔（QTc）のベースラインからの平均変化量が、プラセボ投与時と差がないことを評価する。 副次目的 ・ロミタピド及びケトコナゾールの血漿中濃度と QTc との関係を検討する。 ・本剤の治療用量（75 mg）及び治療用量よりも高用量（200 mg）を単回投与、並びに本剤 75 mg をケトコナゾールと併用投与したときの安全性及び忍容性を検討する。	第 1 相 単一施設 無作為化 6 投与群 5 期クロスオーバー試験	健康被験者	単回経口投与 25、75、200 mg（25 mg ではケトコナゾールと併用）	56	75 mg : 56 200 mg : 53	プラセボ：56 ケトコナゾール 200 mg：55 モキシフロキサシン 400 mg：53

臨床試験一覧（続き）

2.7.6 番号	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象集団	本剤の投与方法・投与量	被験者数		
						組入れ数	本剤群	対照群
2.7.6.25	[redacted]145-009	高コレステロール血症被験者を対象に、本剤 25 mg 又は対応するプラセボの 1 日 1 回 4 週間投与における、核磁気共鳴画像／核磁気共鳴分光法で測定した肝脂肪蓄積の可逆性に対する効果を比較する。	第 2 相 多施設共同 ピリオド A （導入期） 単盲検 プラセボ投与 ピリオド B （二重盲検期） 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 試験	LDL-C が 160 mg/dL 以上、かつ、トリグリセリドが 500 mg/dL 以下の健康被験者	反復経口投与 25 mg の 1 日 1 回投与を 4 週間	76	38	プラセボ：38

臨床試験一覧（続き）

2.7.6 番号	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象集団	本剤の投与方法・投与量	被験者数		
						組入れ数	本剤群	対照群
2.7.6.26	AEGR-733-003a[g]	主目的 8 週間にわたり本剤（用量 2.5～10 mg）とアトルバスタチン 20 mg を併用投与したときの血清リポたん白質に対する有効性を、プラセボ及びそれぞれの薬剤を単剤で投与したときと比較し、評価する。有効性の主要評価項目は投与開始 8 週後の LDL-C の変化率とした。 副次目的 ・Week 8 における LDL-C 以外の血清リポたん白質、高感度 C 反応性たん白質のベースラインからの変化率を評価する、及び体重、安全性評価項目、全般的な安全性及び忍容性の変化を評価する。 ・本剤を単剤で投与したとき及び本剤とアトルバスタチン 20 mg を併用投与したときの安全性及び忍容性の特性を明らかにする。	第 2 相 11 群 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 試験	中等度の高コレステロール血症患者 （LDL-C が 130 mg/dL 以上[e] 250 mg/dL 未満、かつ、トリグリセリドが 400 mg/dL 以下）	反復経口投与 2.5、5、7.5 又は 10 mg を単剤又はアトルバスタチン 20 mg と併用で 8 週間投与	113[f]	82[f]	31[f]

臨床試験一覧（続き）

2.7.6 番号	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象集団	本剤の投与方法・投与量	被験者数		
						組入れ数	本剤群	対照群
2.7.6.27	AEGR-733-003b[g]	主目的 8 週間にわたり本剤(用量 5 又は 10 mg)とアトルバスタチン 20 mg を併用投与したときの血清リポたん白質に対する有効性を、プラセボ及びそれぞれの薬剤を単剤で投与したときと比較し、評価する。有効性の主要評価項目は投与開始 8 週後の LDL-C の変化率とした。 副次目的 ・Week 8 における LDL-C 以外の血清リポたん白質、高感度 C 反応性たん白質のベースラインからの変化率を評価する、及び体重、安全性評価項目、全般的な安全性及び忍容性の変化を評価する。 ・本剤を単剤で投与したとき及び本剤とアトルバスタチン 20 mg を併用投与したときの安全性及び忍容性の特性を明らかにする。	第 2 相 6 群 無作為化 二重盲検 多施設共同 プラセボ対照 並行群間比較 試験	中等度の高コレステロール血症患者 （LDL-C が 130 mg/dL 以上[e] 250 mg/dL 未満、かつ、トリグリセリドが 400 mg/dL 以下）	反復経口投与 5 又は 10 mg を単剤又はアトルバスタチン 20 mg と併用で 8 週間投与	157	104 5 mg：26 5 mg＋アトルバスタチン 20 mg：26 10 mg：26 10 mg＋アトルバスタチン 20 mg：26	53 プラセボ：27 アトルバスタチン 20 mg：26

臨床試験一覧（続き）

2.7.6 番号	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象集団	本剤の投与方法・投与量	被験者数		
						組入れ数	本剤群	対照群
2.7.6.28	AEGR-733-001	主目的 12 週間にわたり本剤とエゼチミブを併用投与したときの有効性を、血清リポたん白質を指標として、それぞれの薬剤を単剤で投与したときと比較し、評価する。有効性の主要評価項目は本剤を 12 週間投与した後の LDL-C の変化率とした。 副次目的 ・LDL-C 以外の血清リポたん白質、高感度 C 反応性たん白質のベースラインからの変化率、体重の変化、安全性評価項目、並びに全般的な安全性及び忍容性を評価する。 ・本剤の安全性及び忍容性について、単剤で投与したときとエゼチミブと併用したときの特徴を検討する。	第 2 相 無作為化 二重盲検 実薬対照 3 群 並行群間比較試験	フレデリクソン分類が IIa 型又は IIb 型の脂質異常症患者	12 週間の反復経口投与 5→7.5→10 mg/kg の 1 日 1 回投与（忍容性が良好な場合には 4 週間ごとに増量）	85	56 本剤単剤：28 本剤＋エゼチミブ：28	エゼチミブ 10 mg：29

臨床試験一覧（続き）

2.7.6 番号	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象集団	本剤の投与方法・投与量	被験者数		
						組入れ数	本剤群	対照群
2.7.6.29	AEGR-733-004	主目的 低用量の本剤を単剤で投与、若しくはアトルバスタチン、エゼチミブ又はフェノフィブラートとの併用で投与したときの肝脂肪の蓄積［核磁気共鳴分光法により肝脂肪率（%）を測定］に対する効果を、プラセボを対照として比較する。 副次目的 低用量の本剤を単剤で投与、若しくはアトルバスタチン、エゼチミブ又はフェノフィブラートとの併用で投与したときの安全性パラメータ、脂質及びC反応性たん白質に対する効果を、プラセボを対照として比較する。	第2相 8群 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 試験	高脂血症患者（LDL-Cが100 mg/dL以上190 mg/dL以下）	反復経口投与 2.5、5、7.5又は10 mgを単剤で12週間投与、又は5 mgと各薬剤を併用で12週間投与	260	2.5 mg：34 5 mg：34 7.5 mg：34 10 mg：35 5 mg＋アトルバスタチン20 mg：28 5 mg＋フェノフィブラート145 mg：33 5 mg＋エゼチミブ10 mg：29	プラセボ：33

臨床試験一覧（続き）

2.7.6 番号	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象集団	本剤の投与方法・投与量	被験者数		
						組入れ数	本剤群	対照群
2.7.6.30	AEGR-733-006	主目的 4 週間及び 8 週間にわたり本剤とアトルバスタチン 20 mg を併用投与したときの血清リポたん白質に対する有効性を、アトルバスタチン 20 mg を単剤で投与したときと比較し、評価する。有効性の主要評価項目は投与 4 週後及び投与 8 週後における LDL-C の変化率とした。 副次目的 投与 4 週後及び投与 8 週後における LDL-C 以外の血清リポたん白質、高感度 C 反応性たん白質、体重及び胴囲のベースラインからの変化率、並びに投与 4 週後及び投与 8 週後における安全性の指標、全般的な安全性及び忍容性の指標を評価する。	第 2 相 無作為化 二重盲検 多施設共同 並行群間比較 試験	中等度の高コレステロール血症患者 （LDL-C が 130 mg/dL 以上 [e] 250 mg/dL 未満、かつ、トリグリセリドが 400 mg/dL 以下）	8 週間の反復経口投与 2.5 mg の 1 日 1 回投与を 4 週間、5 mg の 1 日 1 回投与を 4 週間	44	本剤＋アトルバスタチン 20 mg ：21	アトルバスタチン 20 mg ：23
2.7.6.31	AEGR-733-101	主目的 健康被験者を対象として、本剤並びに主要代謝物 M1 及び M3 の薬物動態に対する CYP3A4 の中等度の誘導薬であるモダフィニルの影響を評価する。 副次目的 本剤を単独、又はモダフィニルと併用して投与したときの安全性及び忍容性を検討する。	第 1 相 単一施設 非盲検 2 期 逐次 2 群比較	健康被験者	単回経口投与 20 mg（×2）	18	18	—

臨床試験一覧（続き）

2.7.6 番号	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象集団	本剤の投与方法・投与量	被験者数		
						組入れ数	本剤群	対照群
2.7.6.32	AEGR-733-030（最終報告）	主目的 HoFH の日本人患者を対象として、本剤の最大耐量における他の脂質低下薬を 26 週間併用投与したときの本剤の有効性を、LDL-C の変化率の平均値により評価する。 副次目的 試験期間（56 週間）全体にわたり、LDL-C 及び他の脂質パラメータの変化、長期間投与時の安全性及び忍容性、並びに肝脂肪の変化を評価する。	第 3 相 多施設共同 単一群 非盲検試験	HoFH 患者（日本人）	56 週間の反復経口投与 5～60 mg の 1 日 1 回投与（最大耐量まで漸増）	9	9	—

略号：ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、CYP = シトクロム P450、HoFH = ホモ接合体家族性高コレステロール血症、LDL-C = 低比重リポたん白質コレステロール、OC = Ortho Cyclen®（経口避妊薬）、TC = 総コレステロール

a. 胃腸障害の有害事象により、100 mg 群の全 6 例は投与開始 8 日目に中止した。
b. 本剤 30 mg の単回静脈内投与及び本剤 50 mg の経口投与を受けた被験者でバイオアベイラビリティを予備的に検討した。
c. AEGR-733-002 試験ではプローブ薬（アトルバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン、フェノフィブラート、エゼチミブ、ER ナイアシン）が投与された。試験期間中、3 例が投与を中止したが、このうちの 2 例はプローブ薬のみの投与であった（アトルバスタチン：1 例、ロスバスタチン：1 例）。
d. AEGR-733-015 試験には 28 例を組み入れ、ピリオド 1 で全例に経口避妊薬を投与したが、1 例はピリオド 1 が終了後、ピリオド 2 の入所日前に同意を撤回したため、本剤又はプラセボを投与しなかった（ピリオド 2 及び 3 には参加しなかった）。
e. 全米コレステロール教育プログラム（NCEP）に基づくリスクファクターを 2 つ以上有する LDL-C が 130 mg/dL 超、250 mg/dL 未満の患者、及びリスクファクターがない又は 1 つ有する LDL-C が 130 mg/dL 超、250 mg/dL 未満の患者
f. 本剤単剤群の内訳は、2.5 mg が 7 例、5 mg が 10 例、7.5 mg が 10 例、10 mg が 12 例であり、アトルバスタチン 20 mg との併用群の内訳は、本剤 2.5 mg＋アトルバスタチンが 11 例、本剤 5 mg＋アトルバスタチンが 11 例、本剤 7.5 mg＋アトルバスタチンが 12 例、本剤 10 mg＋アトルバスタチンが 9 例であった。プラセボ群は 13 例、アトルバスタチン 20 mg 単剤群が 11 例及びアトルバスタチン 80 mg 単剤群が 7 例であった。
g. 治験実施計画書 AEGR-733-003 を用いて最初に実施した試験を AEGR-733-003a 試験、中断後に治験実施計画書を改定し、再開した試験を AEGR-733-003b 試験とした。これら試験成績は、別々の治験総括報告書にまとめた。

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
17-DNE	17-deacetyl norgestimate	－
2PY	N-methyl-2-pyridone-5-carboxamide	N-メチル-2-ピリドン-5-カルボキシアミド
β-HCG	Beta-human chorionic gonadotropin	血清中 β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン
AA	Arachidonic acid	アラキドン酸
ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
Ae_{0-24}	The amount excreted over 24 hours	時間 0 から 24 時間までの累積尿中排泄量
AEGR-733	Lomitapide	ロミタピド
AHA	American Heart Association	アメリカ心臓協会
ALA	Alpha-linolenic acid	α-リノレン酸
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
apo A1	Apolipoprotein A1	アポリポたん白 A1
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 plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(INF)}$, AUC_{0-inf}, $AUC_{0-\infty}$, AUC_{INF}, 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
AUC_{INR}	Area under the INR-time curve	INR の時間曲線下面積
AUC_{0-72}	Area under the concentration-time curve from time 0 to 72 hours after dosing (to immediately before next hemodialysis session)	時間 0 から 72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-t)}$, AUC_{0-T}, AUC_{0-t}	Area under the concentration-time curve from Hour zero to the last measurable concentration	時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-tau)}$, $AUC_{(Tau)}$, $AUC_{(tau)}$, $AUC_{0-\tau}$	Area under the plasma concentration-time curve for one dosing interval	投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{PT}	Area under the curve of the prothrombin time	プロトロンビン時間の時間－曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
[redacted]201038	Lomitapide	ロミタピド
CFR	Code of Federal Regulations	米国連邦規制基準
CHD	Coronary heart disease	早発性冠動脈疾患
CI	Confidence interval	信頼区間
CLt	Total clearance	全身クリアランス
CL_T/F, CL/F	Apparent oral clearance	みかけの全身クリアランス
C_{MAX}, C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度

略称・略号	省略していない表現又は定義	
C_{min}	Minimum observed plasma concentration	最低血漿中濃度
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチニンホスホキナーゼ
CRCL	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CRF	Case report form	症例報告書
CTCAE	Common toxicity criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
C_{trough}	Pre-dose concentrations	トラフ濃度
CVD	Cardiovascular disease	急性心血管疾患
CYP	Cytochrome P450	シトクローム P450
DHA	Docosahexaenoic acid	ドコサヘキサエン酸
DLCO	Carbon monoxide diffusion capacity	肺拡散能力
Dm	Dextromethorphan	デキストロルファン
Dx	Dextrophan	尿中デキストロメトルファン
ECG	Electrocardiogram	心電図
EE	Ethinyl estradiol	エチニルエストラジオール
EPA	Eicosapentaenoic acid	エイコサペンタエン酸
ESRD	End-stage renal disease	末期腎不全
F	Bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
FAS	Full analysis set	－
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
FDA	Food and Drug Administration	（米国）食品医薬品局
FEF_{25-75}	Forced expiratory flow (25% - 75%)	FVC 25～75%の呼気中の努力呼気流量
FEV_1	Forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
Fu	Unbound fraction of lomitapide in plasma	非結合分画
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GEE	Generalized estimating equation	一般化推定方程式
GGT	Gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GSRS	Gastrointestinal Symptom Rating Scale	消化器症状評価尺度
HBs 抗原	Hepatitis B surface antigen	B 型肝炎ウイルス表面抗原
HBc 抗体	Hepatitis B core antibody	B 型肝炎コア抗体
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol	高比重リポたん白質コレステロール
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
HMG-CoA	3-hydroxy-3methylglutaryl coenzyme A	－
HOMA-IR	Homeostatic mode assessment – estimated insulin resistance	恒常性モデル評価－インスリン抵抗性指標
HoFH	Homozygous familial hypercholesterolaemia	ホモ接合体家族性高コレステロール血症
hsCRP	High sensitivity C-reactive protein	高感度 C 反応性たん白
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICD	International Classification of Disease	国際疾病分類
ICH	International Committee for Harmonization	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M

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
INR_{max}	Maximum INR value	INR の最大値
ITT	Intent-to-treat	－
IUD	Intrauterine device	子宮内避妊具
LA	Linolenic acid	リノレン酸
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
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol	低比重リポたん白質コレステロール
LDL-R	Low density lipoprotein receptor	低比重リポたん白質受容体
LFT	Liver function test	肝機能検査
LOCF	Last observation carried forward	－
LS	Least squares	最小二乗
Lp(a)	Lipoprotein(a)	リポたん白(a)
M1	Lomitapide metabolite 1	lomitapide 代謝物 1
M3	Lomitapide metabolite 3	lomitapide 代謝物 3
MEF	Mid-Expriratory flow	中間呼気速度
MNA	N-methylnicotinamide	N-メチルニコチンアミド
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MRS	Magnetic resonance spectroscopy	核磁気共鳴分光法
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
MTP	Microsomal triglyceride transfer protein	ミクロソームトリグリセリド転送たん白
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
N/A	Not applicable	該当なし
NCEP	National Cholesterol Education Program	米国コレステロール教育プログラム
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NMR	Nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴
NMRS	Nuclear magnetic resonance spectroscopy	核磁気共鳴分光法
non-HDL-C	Non-high density lipoprotein cholesterol	非高比重リポたん白コレステロール
NUA	Nicotinuric acid	ニコチン尿酸
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OC	Oral contraceptive	経口避妊薬
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学的、薬力学
PFT	Pulmonary function test	肺機能検査
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態学的、薬物動態
PP	Per Protocol	治験実施計画書に適合した集団
PT	Preferred term	基本語
PT_{max}	Maximum prothrombin time	プロトロンビン時間の最大値
PTT	Partial thromboplastin test	部分トロンボプラスチン時間

略称・略号	省略していない表現又は定義	
QTc	QT correction	QT 補正間隔
QTcB	Bazett-QTc	補正 QT 間隔（Bazett 法）
QTcF	Fridericia-QTc	補正 QT 間隔（Fridericia 法）
QTcI	Individual-QTc	固体別補正因子を用いて心拍数で補正した QT 間隔
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SD	Standard deviation	標準偏差
SOC	System organ class	器官別大分類
SSS	Sum of squared slopes	異なる QT-RR 補正法のそれぞれの傾きの平方
$t_{1/2}$, $T_{1/2}$	Half-life	消失半減期
TC	Total cholesterol	総コレステロール
TEAE	Treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
T_{MAX}, T_{max}, t_{max}	Time to maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
VC	Vital capacity	肺活量
VLDL	Very low density lipoprotein	超低比重リポたん白質
VLDL-C	Very low density lipoprotein cholesterol	超低比重リポたん白質コレステロール
V_{SS}	Volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積
WBC	White blood cell (count)	白血球（数）

1. [redacted]145-005 試験【参考資料】

5.3.1.1-1

1.1 試験概要

項目	内容
試験の標題 （治験実施計画書番号）	健康被験者に[redacted]201038（ロミタピド）の 50 mg カプセルを経口投与したときのバイオアベイラビリティ及び薬物動態に対する低脂肪朝食及び高脂肪朝食の影響を評価する試験 （[redacted]145-005）
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
試験期間	[redacted]年 10 月 15 日～[redacted]年 12 月 3 日
開発の相	第 1 相
GCP 準拠の陳述	本試験は医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に従って、適格と判断される治験責任医師により実施された。本試験には、以下のような特徴又は設定を盛り込んだ。 ・本試験の目的及び将来的な解析計画 ・GCP 遵守 ・適格な治験責任医師 ・試験開始前の investigator meeting ・無作為化（各投与群） ・安全性、薬物動態及び薬力学の各評価に用いられる指標 ・試験結果が適切に得られ、また、適切に記録されていることを確認するため、治験実施施設及びデータマネジメント過程に適用される品質保証手順

1.2 試験方法

項目	内容
試験の目的	ロミタピドメシル酸塩（以下、本剤）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食及び高脂肪食による食事の影響を評価すること。
試験の種類・デザイン	単一施設、無作為化、非盲検、バランス化 3 期クロスオーバー試験
対象集団	年齢 18 歳以上 55 歳以下の健康成人男性被験者又は妊娠していない女性被験者
選択基準及び除外基準	選択基準 1. 男性、及び外科的手術により妊娠する可能性がない女性又は閉経後の女性（スクリーニング時、試験実施施設入所時及び各投与期の開始前 24 時間以内に実施する妊娠検査の結果、血清中 β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン［β-HCG］が陰性であること） 2. 年齢が 18 歳以上 55 歳以下の者 3. 体重が生命表により身長及び体格から決定される標準体重の −15%～15%の範囲に含まれる者 4. 非喫煙者又は直前に 24 時間以上禁煙している者

項目	内容
選択基準及び除外基準（続き）	5. 試験開始前 14 日以内に実施される病歴調査、臨床検査、心電図及び身体所見（バイタルサインを含む）の結果、臨床的に問題となる異常が認められない健康状態が良好な者 6. 米国食品医薬品局（FDA）の基準（当時）を全て満たす同意書に署名した者 除外基準 1. 心血管系、肝臓、腎臓、肺、神経筋、造血系又は代謝性の病歴を有する者、若しくは、現在それらの疾患を有している者 2. 重症度にかかわらず心臓ブロック又は不整脈の既往を有する者、若しくは、現在それらの所見を有する者 3. 座位血圧が 100/60 mmHg 未満又は 140/90 mmHg 超、又は橈骨動脈脈拍数が 50 bpm 未満又は 100 bpm 超の者 4. 6 ヵ月以内に薬物乱用又はアルコール依存の既往歴がある者 5. 6 ヵ月以内に薬剤の吸収に影響を及ぼすことが予想される消化器疾患、吸収不良又は外科的治療の既往歴を有する者、若しくは、現在それらに罹患している者 6. 病歴、身体所見又は臨床生化学検査の所見により、治験薬の投与を禁忌とすべき疾患が疑われる者、又は試験結果の解釈に影響する可能性がある疾患が疑われる者 7. ジルベール症候群の既往を有する者 8. 定期的な薬剤投与を必要とする状態にある者 9. 治験薬投与開始前 1 週間以内に、何らかの薬剤の投与を受けた者、又は試験開始前 1 ヵ月以内に、薬物代謝酵素を誘導又は阻害することが知られている薬剤（リファンピシン、シメチジン及びバルビツール酸及びフェノチアジン系の薬効クラスに分類される薬剤など）の投与を受けた者 10. 試験開始前 24 時間以内にアルコールを摂取した者 11. 試験開始前 2 ヵ月以内に、本試験のための血液生化学検査以外の目的で臨床検査用に採血した者又は献血した者 12. 薬物乱用検査で陽性を示した者 13. 患者を過度のリスクにさらす、又は試験の結果に影響を及ぼすと治験責任医師が判断するような薬剤過敏性又は不耐容の経歴を有する者 14. 本試験に参加する前 30 日以内に、他の治験に参加した者（プラセボ投与を含む）、又は過去に本剤を用いた試験に参加したことがある者 15. その他、明確な理由により治験責任医師が本治験への参加を不適切と判断した者 16. 本試験の食事が認容できない、又は認容する意思がない者（菜食主義者など）
目標被験者数	24 例
被験薬、ロット番号	ロミタピドメシル酸塩（50 mg カプセル） 50 mg カプセル：N96074
対照薬、ロット番号	該当せず

項目	内容
投与方法	割り付けられた投与順に従い、以下の投与条件下で 1 期～3 期の投与を行った。 ＜絶食下投与＞ 前日夜からの 10 時間の絶食下で、本剤 1 カプセルを水 150 mL と共に経口投与した。投与 4 時間後までは絶食とした。 ＜低脂肪食摂取後投与＞ 前日夜からの 10 時間の絶食後、米国心臓協会 Step I の朝食を 15 分間で摂取し、食事終了から 5 分後に本剤 1 カプセルを水 150 mL と共に経口投与した。投与 4 時間後まで絶食とした。 ＜高脂肪食摂取後投与＞ 前日夜からの 10 時間の絶食後、FDA 標準高脂肪食の朝食を 15 分間で摂取し、食事終了から 5 分後に本剤 1 カプセルを水 150 mL と共に経口投与した。投与 4 時間後まで絶食とした。
併用薬及び併用療法	本試験期間中、試験実施計画書に記載されていない薬剤の使用を禁止した。これらの薬剤を使用した場合には、症例報告書（CRF）の併用薬のページにその旨を記載した。
評価・検査項目	有効性 該当せず（本試験では有効性を検討しなかった） 薬物動態 ・血漿中ロミタピド及び代謝物（[redacted]203215、[redacted]203304 及び [redacted]224433）濃度の測定 血漿検体採取：投与前並びに投与 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、12、16、24、36、48、72、96 及び 120 時間後 ・血漿中ロミタピド及び代謝物（[redacted]203215、[redacted]203304 及び [redacted]224433）に関する以下の薬物動態パラメータの算出 最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、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（AUC_{inf}）、最終相におけるみかけの消失半減期（$t_{1/2}$） 安全性 ・有害事象 ・臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） ・バイタルサイン（座位血圧、脈拍数、体温、呼吸数） ・12 誘導心電図 ・身体所見
評価・検査時期	表 1－1 のとおり
解析方法	薬物動態 投与条件（絶食下、低脂肪食摂取後及び高脂肪食摂取後）ごとに血漿中ロミタピド、[redacted]203215、[redacted]203304 及び [redacted]224433 の薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。 血漿中ロミタピドの C_{max} 及び AUC_{0-t} に対する食事の影響を分散分析によって評価した。また、血漿中ロミタピドの C_{max} の自然対数値を用い、各投与条件の最小二乗平均値の差の信頼区間（逆変換）を算出した。T_{max} に関しても同様の分散分析を用いた。 安全性 被験者背景、身体所見、臨床検査及びバイタルサインの結果を要約した。有害事象の発現率を器官分類ごと及び重症度ごとに集計した。

表 1－1　試験スケジュール

	Screening	Period I	≥7 DAY WASHOUT	Period II	≥7 DAY WASHOUT	Period III	Discharge
Informed Consent	x						
Medical History	x						
Physical Exam	x	x*		x*		x*	x
12-lead ECG	x						x
Serum β-HCG Pregnancy Test (female subjects only)	x	x*		x*		x*	
Drug of Abuse	x	x		x		x	
Urinalysis	x	x**		x**		x**	x
Serum Chemistry	x	x**		x**		x**	x
Hematology	x	x**		x**		x**	x
Vital Signs	x	x**¥		x**¥		x**	x
Drug Administration		x†		x†		x†	
Blood Sampling for Pharmacokinetics§		x		x		x	
Assessment for Adverse Events	x	x		x		x	x

*　診察及び妊娠検査を投与前 24 時間以内に実施した。
**　投与前 1 時間以内に実施した。
¥　各期の終了時にも測定した。
†　各期の 1 日目に本剤を投与した。
§　薬物動態用の血液検体を投与直前、並びに投与 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、12、16、24、36、48、72、96 及び 120 時間後に採取した。

1.3 成績

1.3.1 被験者の内訳

本試験には 25 例が組み入れられ、このうちの 24 例（男性：16 例、女性：8 例）が試験を完了した。女性被験者 1 例（被験者番号 16）が被験者の都合により試験開始（1 期の投与）24 時間後に試験を中止したため、男性被験者 1 例（被験者番号 116）を追加で組み入れた。

被験者番号 16 を含む全ての被験者（1 期：25 例、2 期：24 例、3 期：24 例）を安全性解析対象集団とした。また、1 期～3 期に本剤 50 mg を 3 回全て投与した 24 例を薬物動態解析対象集団とした。被験者番号 16 から得られたデータは、薬物動態解析から除外した。なお、サブセット解析は行わなかった。

1.3.2 被験者背景

本試験に組み入れられた被験者の人口統計学的特性を表 1－2 に示す。

被験者の年齢範囲は 19～54 歳、体重及び身長の範囲はそれぞれ 50.8～99.3 kg 及び 160～193 cm であった。

表 1－2 被験者の人口統計学的特性－安全性解析対象集団

Characteristic	Population (N=25)
Age, years	
Mean (SD)	33 (10.4)
Range	19-54
Weight, kg	
Mean	73.9
(SD)	(12.7)
Range	50.8-99.3
Height, cm	
Mean	175.0
(SD)	(9.49)
Range	160.0-193.0
Race, N (%)	
White	24 (96.0)
Black	1 (4.0)
Hispanic	0 (0)
Other	0 (0)
Gender, N (%)	
Men	16 (64.0)
Women	9 (36.0)

略号：SD = 標準偏差
出典：5.3.1.1-1 [redacted]145-005 試験 治験総括報告書 Table 8.3.1

1.3.3 投与期間、投与量及び服薬状況

試験 1 日目（1 期投与日）、試験 10 日目（2 期投与日）及び試験 19 日目（3 期投与日）に、各被験者に割り付けられた投与順に従い、絶食下、低脂肪食摂取後及び高脂肪食摂取後の投与条件で本剤 50 mg を単回経口投与した。初回投与（1 期の投与）の 24 時間後に 1 例（被験者番号 16）が試験を中止した。そのため、別の 1 例（被験者番号 116）を追加で組み入れ、試験 4 日目に低脂肪食摂取後投与（1 期）、試験 13 日目に絶食下投与（2 期）及び試験 22 日目に高脂肪食摂取後投与（3 期）の順で本剤 50 mg を単回経口投与した。

1.3.4 有効性の結果

本試験では有効性を検討していない。

1.3.5 薬物動態の結果

本剤 50 mg を絶食下、低脂肪食摂取後及び高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの血漿中ロミタピド及び代謝物（[redacted]203215、[redacted]203304 及び[redacted]224433）濃度を、バリデートされた液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（LC/MS/MS 法）により測定し、各薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析により算出した。

各投与条件（絶食下、低脂肪食摂取後及び高脂肪食摂取後）における血漿中ロミタピド及び代謝物（[redacted]203215、[redacted]203304 及び[redacted]224433）の薬物動態パラメータを表 1－3 に、相対的バイオアベイラビリティ（血漿中ロミタピドの C_{max} 及び AUC_{0-t}）の結果を表 1－4 に示す。

表 1－3　各投与条件の血漿中ロミタピド（[redacted]201038）及び代謝物（[redacted]203304、[redacted]203215 及び[redacted]224433）の薬物動態パラメータの平均値（標準偏差）
－薬物動態解析対象集団

PK Parameter	Treatment	[redacted]201038	[redacted]203304	[redacted]203215	[redacted]224433
CMAX (ng/mL)	Fasted	2.51 (1.69)	47.3 (17.9)	4.29 (1.51)	2.72 (0.96)[f]
	Low Fat Breakfast	3.69 (1.54)	52.0 (16.0)	6.91 (1.64)	3.43 (1.45)
	High Fat Breakfast	3.78 (1.28)	50.2 (18.8)	6.41 (2.28)	2.63 (0.90)
TMAX (hr)	Fasted	6 (2, 48)	2 (0.75, 4)	5 (0.75, 8)	3 (1.5, 6)[f]
	Low Fat Breakfast	6 (3, 8)	4 (2, 8)	6 (3, 8)	4 (3, 6)
	High Fat Breakfast	6 (3, 16)	4 (1.5, 8)	6 (4, 12)	6 (3, 8)
AUC(0-T) (ng.hr/mL)	Fasted	73.0 (47.5)	631 (299)	83.6 (47.7)	10.0 (6.38)
	Low Fat Breakfast	88.2 (47.4)	831 (379)	138 (58.3)	20.3 (13.2)
	High Fat Breakfast	100 (35.1)	890 (360)	135 (50.8)	17.8 (9.64)
AUC(INF) (ng.hr/mL)	Fasted	94.0 (47.8)[a]	669 (302)[b]	152 (143)	26.6 (23.8)[d]
	Low Fat Breakfast	107 (48.5)	856 (386)	177 (66.2)	32.0 (14.9)[f]
	High Fat Breakfast	116 (35.8)	913 (369)	177 (54.1)	35.2 (11.44)[f]
T-Half (hr)	Fasted	38.2 (25.6)[a]	37.9 (13.3)[b]	36.7 (66.3)	6.17 (9.75)[d]
	Low Fat Breakfast	31.4 (16.5)	31.8 (9.59)	20.0 (7.05)	5.72 (2.29)[f]
	High Fat Breakfast	26.3 (9.98)	28.7 (12.2)	20.6 (6.29)	7.34 (2.83)[f]

a.　N = 23：1 例（被験者番号 0024）は消失相が特定ができなかったため、$t_{1/2}$ 及び AUC_{inf} を算出できなかった。
b.　N = 23：1 例（被験者番号 0013）は消失相が特定ができなかったため、$t_{1/2}$ 及び AUC_{inf} を算出できなかった。
c.　N = 22：2 例（被験者番号 0010 及び 0024）の血漿中濃度は検出限界未満であった。
d.　N = 16：8 例は消失相が特定ができなかったため、$t_{1/2}$ 及び AUC_{inf} を算出できなかった。
e.　N = 23：1 例（被験者番号 0010）は消失相が特定ができなかったため、$t_{1/2}$ 及び AUC_{inf} を算出できなかった。
f.　N = 17：7 例は消失相が特定ができなかったため、$t_{1/2}$ 及び AUC_{inf} を算出できなかった。
出典：5.3.1.1-1 [redacted]145-005 試験 治験総括報告書 Table 11.5.1

表 1－4　血漿中ロミタピドの C_{max} 及び AUC_{0-t} に対する低脂肪食及び高脂肪食の食事の影響－薬物動態解析対象集団

Treatments R vs. T*	Parameter	Geometric Means		2-sided p-value	Ratio of Means T/R	
		R	T		Pt. Est.	90% CI*
fasted vs. low fat	CMAX (ng/mL)	2.005	3.401	<0.001	1.696	(1.392, 2.066)
	AUC(0-T) (ng.h/mL)	59.817	76.242	0.02	1.275	(1.076, 1.509)
fasted vs. high fat	CMAX (ng/mL)	2.005	3.554	<0.001	1.772	(1.455, 2.159)
	AUC(0-T) (ng.h/mL)	59.817	94.267	<0.001	1.576	(1.331, 1.866)
low fat vs. high fat	CMAX (ng/mL)	3.401	3.554	0.71	1.045	(0.858, 1.273)
	AUC (0-T) (ng.h/mL)	76.242	94.267	0.04	1.236	(1.044, 1.464)

R = 対照群、T = 試験群、CI = 信頼区間
出典：5.3.1.1-1 [redacted]145-005 試験 治験総括報告書 Table 11.6.1

1.3.6　安全性の結果

個々の有害事象名は、国際疾病分類（ICD-9）に基づいた辞書を用いて読み替え、body system（器官分類）又は primary term（基本語）に基づいて集計した。有害事象名（英語）は ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver. 17.1 を用いて日本語に翻訳した。MedDRA/J で完全一致しない場合は、一般の英和辞典を用いて日本語に翻訳した。

1.3.6.1　有害事象

1 件以上の試験治療下で発現した有害事象（TEAE）が認められた被験者数（発現率）を表 1－5 に示す。本試験において、合計 124 件（絶食下投与 33 件、低脂肪食摂取後投与 37 件、高脂肪食摂取後投与 54 件）の TEAE が認められた（5.3.1.1-1 [redacted]145-005 試験 治験総括報告書 Appendix 12.1.3）。これらの TEAE の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、未治療で回復した。

表 1－5 投与条件別の TEAE の発現例数（発現率）－安全性解析対象集団

ICD-9 **Body system** Primary term	 **器官分類** 基本語	Fasted N=24 n (%)	Low Fat N=25 n (%)	High Fat N=24 n (%)
Dermatologic	**皮膚**	**1 (4.2)**	**1 (4.0)**	**0**
Erythema extremity	四肢紅斑	0	1 (4.0)	0
Rash	発疹	0	1 (4.0)	0
Skin discomfort	皮膚不快感	1 (4.2)	0	0
Endocrine/Metabolic/Electrolyte imbal.	**内分泌／代謝／電解質不均衡**	**0**	**1 (4.0)**	**1 (4.2)**
Hot flashes	ほてり	0	0	1 (4.2)
Thyroid nodule	甲状腺結節	0	1 (4.0)	0
Gastrointestinal	**消化器**	**8 (33.3)**	**9 (36.0)**	**16 (66.7)**
Abdominal pain	腹痛	2 (8.3)	1 (4.0)	2 (8.3)
Decreased appetite	食欲減退	0	0	1 (4.2)
Dental abn	歯の異常	0	0	1 (4.2)
Diarrhea	下痢	2 (8.3)	5 (20.0)	12 (50.0)
Distention abdomen	腹部膨満	0	2 (8.0)	1 (4.2)
Dry mouth	口内乾燥	1 (4.2)	0	0
Dyspepsia/Heartburn	消化不良／胸やけ	2 (8.3)	1 (4.0)	2 (8.3)
Epigastric pain	心窩部痛	0	0	1 (4.2)
Flatulence	放屁	2 (8.3)	4 (16.0)	4 (16.7)
Nausea/Vomiting	悪心／嘔吐	3 (12.5)	1 (4.0)	10 (41.7)
General	**全身**	**3 (12.5)**	**4 (16.0)**	**2 (8.3)**
Chest pain	胸痛	0	1 (4.0)	0
Fatigue	疲労	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Fever	発熱	1 (4.2)	2 (8.0)	2 (8.3)
Malaise	倦怠感	1 (4.2)	0	0
Pain	疼痛	1 (4.2)	1 (4,0)	0
Musculoskeletal/Connective tissue	**筋骨格／結合組織**	**3 (12.5)**	**2 (8.0)**	**0**
Musc/Skel pain	筋肉痛／骨痛	3 (12.5)	2 (8.0)	0
Nervous system	**神経系**	**4 (16.7)**	**6 (24.0)**	**8 (33.3)**
Dizziness	浮動性めまい	1 (4.2)	3 (12.0)	5 (20.8)
Headache	頭痛	3 (12.5)	3 (12.0)	4 (16.7)
Renal/Genitourinary	**腎／泌尿生殖器**	**1 (4.2)**	**0**	**0**
Abn urination	排尿異常	1 (4.2)	0	0
Respiratory	**呼吸器**	**5 (20.8)**	**5 (20.0)**	**5 (20.8)**
Cough	咳嗽	2 (8.3)	2 (8.0)	1 (4.2)
Epistaxis	鼻出血	2 (8.3)	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (4.2)	2 (8.0)	2 (8.3)
Rhinitis	鼻炎	1 (4.2)	3 (12.0)	2 (8.3)
Sinus abnormality	副鼻腔異常	1 (4.2)	0	2 (8.3)
Upper resp infect	上気道感染	1 (4.2)	0	0
Special senses	**特殊感覚**	**0**	**1 (4.0)**	**0**
Taste disturbance	味覚障害	0	1 (4.0)	0

有害事象名（英語）は MedDRA/J Ver 17.1 を用いて日本語に翻訳した。MedDRA/J で完全一致しない場合は一般の英和辞典を用いて日本語に翻訳した。
出典：5.3.1.1-1 [redacted]145-005 試験 治験総括報告書 Appendix 12.1.3

1.3.6.1.1 比較的よく見られる有害事象

本試験で認められた TEAE のうち 60 件は「消化器」の TEAE であり、そのうちの 34 件は高脂肪食摂取後の投与で認められた。

絶食下の投与で最も多く発現した TEAE は、悪心、嘔吐、背部／股関節痛、及び頭痛であり、各 3 例に認められた。

低脂肪食摂取後及び高脂肪食摂取後の投与で最も多く発現した TEAE は下痢であり、それぞれ 5 例及び 12 例に認められた。絶食下の投与でも 2 例に下痢が認められた。

試験全体で最も多く発現した TEAE は、下痢であった。高脂肪食摂取後の投与で認められた中等度の 3 件を除いて、下痢の重症度は軽度であった。

治験薬とおそらく関連なし又は関連なしの 1 件を除き、TEAE はいずれも関連があるかもしれない又はおそらく関連ありと判断された。これらの TEAE は、全て未治療で回復した。

1.3.6.1.2 死亡

本試験では、死亡例は認められなかった。

1.3.6.1.3 その他の重篤な有害事象

本試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

1.3.6.1.4 その他の重要な有害事象

本試験では、中止に至った有害事象は認められなかった。

1.3.6.1.5 有害事象の叙述

本試験では、死亡、及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

1.3.6.2 臨床検査値

本試験では、治験責任医師が臨床検査に関連する有害事象と判断した事象は認められなかった。また、臨床検査値の異常により試験を中止した被験者は認められなかった。

臨床検査異常の一覧を 5.3.1.1-1 [redacted]145-005 試験 治験総括報告書 Appendix 12.6.1 に示す。

1.3.6.3 バイタルサイン

試験期間を通して、本剤により臨床上問題となるバイタルサインへの影響は認められなかった。また、バイタルサインの異常により試験を中止した被験者は認められなかった（5.3.1.1-1 [redacted]145-005 試験 治験総括報告書 Appendix 12.8.1.1～Appendix 12.8.1.4）。

1.3.6.4 12 誘導心電図

絶食下に投与した 3 例及び高脂肪食摂取後に投与した 2 例で、心電図の異常が認められたが、治験責任医師により臨床上重要な異常でないと判定された。心電図の異常により試験を中止した被験者はいなかった（5.3.1.1-1 ■145-005 試験 治験総括報告書 Appendix 12.8.2.1、Appendix 12.8.2.2）。

1.3.7 結論

<u>薬物動態</u>

本剤 50 mg を低脂肪食摂取後及び高脂肪食摂取後に投与したときの血漿中ロミタピドの C_{max} 及び AUC_{0-t} は、絶食下に投与したときと比べて増加した。

本剤 50 mg を高脂肪食摂取後に投与したときの血漿中ロミタピドの AUC_{0-t} は、低脂肪食摂取後に投与したときと比べて増加した。一方、本剤を低脂肪食摂取後又は高脂肪食摂取後に投与したときの血漿中ロミタピドの C_{max} に差はみられなかった。

本剤 50 mg を絶食下、低脂肪食摂取後及び高脂肪食摂取後に投与したときの血漿中ロミタピドの T_{max} に差はみられなかった。

いずれの投与条件でも C_{max} 及び AUC_{0-t} の変動係数が大きかった。本剤を高脂肪食摂取後に投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-t} の変動係数（それぞれ 33.9%及び 35.1%）は、絶食下（それぞれ 67.3%及び 65.1%）及び低脂肪食摂取後（それぞれ 41.7%及び 53.7%）に投与したときと比較して小さかった。

<u>安全性</u>

本剤 50 mg の単回経口投与は安全であり、忍容性は良好であった。

合計 124 件（絶食下投与 33 件、低脂肪食摂取後投与 37 件、高脂肪食摂取後投与 54 件）の TEAE が認められた。これらの TEAE の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。最も多く発現した TEAE は下痢であり、ほとんどの TEAE は治験薬と関連があるかもしれない又はおそらく関連ありと判断された。これらの TEAE は、全て未治療で回復した。本剤を高脂肪食摂取後に投与したとき、絶食下及び低脂肪食摂取後に投与したときと比べて消化器系の TEAE の発現件数は約 2 倍であった。

2. AEGR-733-023 試験【評価資料】

5.3.3.1-1

2.1 試験概要

項目	内容
試験の標題 （治験実施計画書番号）	LDL-C が高値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、薬物動態及び薬力学を評価する、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）
治験責任医師	Dr Ulrike Lorch MD FRCA FFPM
治験実施医療機関	Richmond Pharmacology Ltd. Croydon University Hospital.
試験期間	第 1 相
開発の相	2012 年 11 月 7 日～2013 年 6 月 3 日
GCP 準拠の有無	本試験は、試験実施時におけるヘルシンキ宣言、英国の法律、International Conference on Harmonization（ICH）Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice（GCP）（ICH Topic E6 : ICH-GCP）で規定される医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）関連の規制に従って実施した。

2.2 試験方法

項目	内容
試験の目的	主要目的 低比重リポたん白質コレステロール（LDL-C）高値の日本人及び白人被験者を対象として、試験用量範囲のロミタピドメシル酸塩（以下、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比較すること。 副次目的 LDL-C 高値の日本人及び白人被験者における、本剤を単回及び反復投与したときの安全性、忍容性及び薬力学を検討すること。 LDL-C 高値の日本人及び白人被験者に、試験用量範囲の本剤を単回及び反復投与したときのロミタピドの代謝物 M1 及び M3 の薬物動態を比較すること。
試験の種類・デザイン	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
対象集団	年齢 20 歳以上 45 歳以下、BMI 18.5 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下、LDL-C 110 mg/dL 以上の日本人又は白人健康成人男性及び女性被験者
選択基準及び除外基準	選択基準 以下の基準に全て適合する場合、本試験の対象として適格とした。 1. スクリーニング時の年齢が 20 歳以上 45 歳以下の日本人又は白人の健康な男性又は女性 日本人被験者は以下の基準を満たす者： 1) 両親及び祖父母がいずれも日本で生まれた日本人 2) 海外在住期間が 5 年未満の者 3) 日本を離れてから食事などのライフスタイルに大きな変化がない者

項目	内容
選択基準及び除外基準（続き）	白人被験者は、薄褐色～褐色の皮膚色素、髪はストレートからウエーブ又は縮毛であることで識別した欧州、北アフリカ、西アジア及びインドを起源とする者。また、本試験には北アメリカ、オーストラリア及び南アフリカからの被験者も含めた 2. スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下の者 3. スクリーニング時の LDL-C 値及び 5 日目と 6 日目の LDL-C の平均値が 110 mg/dL 以上の者 4. 女性は同意書に署名した時点から最終投与 3 ヵ月後までの間、男性（女性パートナーが妊娠する可能性がある場合）は被験薬投与開始日から最終投与 3 ヵ月後までの間、以下の医学的に許容できる避妊法を行うことに同意した者 <u>女性</u> • 膣内避妊具及びバリア避妊法［コンドーム又は避妊用キャップ（ペッサリー又は子宮頸管キャップ）と殺精子剤（フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／座薬）の併用］ • 卵管結紮術（女性の避妊手術）及びバリア避妊法［コンドーム又は避妊用キャップ（ペッサリー又は子宮頸管キャップ）と殺精子剤（フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／座薬）の併用］ • 二種のバリア避妊法［コンドーム又は避妊用キャップ（ペッサリー又は子宮頸管キャップ）と殺精子剤（フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／座薬）の併用］ • 自制（日常的に自制している者）。周期的な自制（カレンダー法、排卵法、徴候体温法、排卵後法）及び膣外射精を除く • 経口剤（エストロゲン錠及びプロゲステロン錠の併用）、注射用プロゲステロン又は皮下埋め込み型の避妊薬（継続して使用し、前述の避妊法のうち 1 つの避妊法も行うことに合意する者） <u>男性</u> • パートナーが妊娠する可能性がある又は授乳中の女性の場合、被験薬投与開始から最終投与後 3 ヶ月の間、コンドームと殺精子剤（フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／座薬）を併用 • 不妊手術（精管切除術による無精子症）及びバリア避妊法［コンドーム又は避妊用キャップ（ペッサリー又は子宮頸管キャップ）と殺精子剤（フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／座薬）の併用］ • 女性パートナーが、避妊薬［経口剤（エストロゲン錠及びプロゲステロン錠の併用）、注射用プロゲステロン又は皮下埋め込み型］を使用し、バリア避妊法［コンドーム又は避妊用キャップ（ペッサリー又は子宮頸管キャップ）と殺精子剤（フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／座薬）の併用］を行う • 女性のパートナーが、局所適用の経皮避妊パッチを使用し、バリア避妊法［コンドーム又は避妊用キャップ（ペッサリー又は子宮頸管キャップ）と殺精子剤（フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／座薬）の併用］を行う • 女性のパートナーが、卵管結紮術（女性の避妊手術）を受け、バリア避妊法［コンドーム又は避妊用キャップ（ペッサリー又は子宮頸管キャップ）と殺精子剤（フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／座薬）の併用］を行う

項目	内容
選択基準及び除外基準（続き）	• 女性のパートナーが、膣内避妊具又は子宮内避妊具を使用し、バリア避妊法［コンドーム又は避妊用キャップ（ペッサリー又は子宮頸管キャップ）と殺精子剤（フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／座薬）の併用］を行う • 自制（日常的に自制している者）。周期的な自制（カレンダー法、排卵法、徴候体温法、排卵後法）及び膣外射精を除く • 被験薬投与開始日から最終投与後 3 ヵ月の間、精子提供をおこなわない 5. 治験実施計画書の要件を理解し、遵守できる者であり、本試験の手順を実施する前に同意書に署名した者 <u>除外基準</u> 以下の基準のいずれかに該当する場合には、本試験の対象から除外することとした。 1. 薬剤の吸収、分布又は排泄に影響を及ぼす臨床的に明らかな疾患若しくは何らかの病態又は疾患に罹患している者 2. 臨床検査、バイタルサイン、若しくはスクリーニング時に実施する既往歴、身体所見、又は他の検査による安全性の評価で、臨床的に問題となる所見を有する者 3. スクリーニング時の標準 12 誘導心電図検査の結果、臨床的に問題であり、心電図評価に影響を及ぼすと考えられる異常があると治験責任医師が判断した者 4. 臨床的に問題となる心血管、肺、肝臓、腎臓、胃腸系、血液、内分泌、代謝、神経系又は精神系疾患、若しくは他の疾患の既往を有する者、若しくは現在それらの疾患に罹患している者 5. HBs 抗原、抗 HBc 抗体［抗 HBc IgG（IgG 陽性の場合、抗 HBc IgM）］、HCV 抗体又は HIV-1 及び HIV-2 抗体の血清学的検査が陽性の者 6. スクリーニング時及び入所時（Day −1）のアンフェタミン、ベンゾジアゼピン、コカイン、カンナビノイド、アヘン、バルビツール酸塩、三環系抗うつ薬及びメサドンなどの薬物乱用の尿中薬物検査結果が陽性の者、又は呼気中アルコール検査が陽性の者 7. アルコール乱用又は薬物乱用の既往若しくは臨床所見がある者 アルコール乱用：1 週間に女性 14 単位、男性 21 単位を超えるアルコールを継続的に摂取 薬物乱用：強迫的、反復的及び／又は慢性的な薬物又は他の物質を使用。薬物又は物質に関連する問題の有無、及び／又は使用中止又は減量による離脱症状の有無は問わない 8. 精神障害を有する者 9. 本試験の被験薬投与開始前 90 日以内に他の治験に参加した者 10. 試験実施施設入所日（Day −1）の前 2 週間以内又は各薬剤の半減期の 10 倍の期間内に何らかの薬剤（一般薬を含む）を使用した者、又は本試験の投与期間中に併用薬の使用が予想される者。治験責任医師が、臨床的に問題がなく、本試験の目的に影響しないと判断した場合は、1 回の使用を可能とした 11. 試験実施施設入所日（Day −1）の前 2 週間以内にシトクローム P450（CYP）3A4 を阻害する薬剤を使用した者 12. 本試験の投与開始前 90 日以内に 500 mL を超える献血を行った者

項目	内容
選択基準及び除外基準（続き）	13. 1 日に 10 本を超える巻タバコ又は相当する量の刻みタバコを喫煙している者、及び／又は本試験の試験実施医療機関入所中に喫煙を止めることができない者 14. 被験薬投与前 7 日以内にハーブ系サプリメントによる治療を行った者、又は試験実施施設入所日（Day −1）の前 48 時間以内にビタミン剤を使用した者 15. 治験責任医師の判断により、本試験に完全に参加できない環境又は状態、若しくは治験実施計画書を遵守できない環境又は状態にある者 16. スクリーニング時点において法的無能力者又は法的能力が限定される者 17. 本試験の標準的な食事を摂取できない菜食主義者、完全菜食主義者又は医学的な食事制限を行っている者 18. 女性の場合、妊娠中又は授乳中の者（妊娠する可能性がある女性は、スクリーニング時及び入所時の妊娠検査が陰性であること）
目標被験者数	合計 72 例（日本人 36 例、白人 36 例）
被験薬、ロット番号	ロミタピドメシル酸塩（10 及び 20 mg カプセル） 10 mg カプセル：L0309928 20 mg カプセル：L0309929
対照薬、ロット番号	プラセボカプセル：L0204713
投与方法	コホート 1： 日本人 12 例（本剤 10 mg 投与：10 例、プラセボ投与：2 例） 白人 12 例（本剤 10 mg 投与：10 例、プラセボ投与：2 例） コホート 2： 日本人 8 例（本剤 20 mg 投与：6 例、プラセボ投与：2 例） 白人 8 例（本剤 20 mg 投与：6 例、プラセボ投与：2 例） コホート 3： 日本人 8 例（本剤 40 mg 投与：6 例、プラセボ投与：2 例） 白人 8 例（本剤 40 mg 投与：6 例、プラセボ投与：2 例） コホート 4： 日本人 8 例（本剤 60 mg 投与：6 例、プラセボ投与：2 例） 白人 8 例（本剤 60 mg 投与：6 例、プラセボ投与：2 例） 7 日間の食事導入期の後、7 日目に各用量の本剤又はプラセボを単回経口投与した。また、14 日目から 27 日目に各コホートの用量の本剤又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。 本剤又はプラセボを 8 時間以上の絶食後に投与した。7 日目及び 27 日目は投与 4 時間後まで絶食とし、他の投与日（14～26 日目）は投与 1 時間後まで絶食とした。

項目	内容
併用薬及び併用療法	特に規定がない限り、試験期間中、有害事象のために治療薬又はレスキュー薬を必要とする場合を除いて、処方薬又は非処方薬の使用を禁止した。試験期間中の有害事象の治療のためのパラセタモール経口剤（1 g/日以下）の使用を可能とした。女性被験者の場合、他の医学的に適切な避妊法に加え、経口避妊薬（エストロゲン／プロゲステロンピル）の服用を可能とした。治験責任医師が安全であると判断した脂質低下薬を常用している被験者では、十分な休薬期間の後、本試験への組入れを可能とした。併用薬を使用する前に、治験責任医師又はその代理の者に相談した。治験責任医師又は協力者は、前治療及び併用治療の詳細を症例報告書（CRF）の該当ページに記録した。
評価項目	有効性 該当せず（本試験では有効性を検討しなかった） 薬物動態 ・血漿中ロミタピド、M1 及び M3 濃度の測定 血漿検体採取： 7 日目及び 27 日目の投与前、並びに投与 1、2、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間後 14 日目、18 日目、20 日目、22 日目及び 24 日目の投与前 ・血漿中ロミタピド、M1 及び M3 の以下の薬物動態パラメータの算出 最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、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（$AUC_{0-\infty}$）、投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\tau}$）、終末相におけるみかけの消失速度定数（λ_z）、終末相におけるみかけの消失半減期（$t_{1/2}$）、トラフ濃度（C_{trough}） 薬力学 高比重リポたん白質コレステロール（HDL-C）、LDL-C、超低比重リポたん白質（VLDL）、総コレステロール（TC）、リポたん白(a)（Lp(a)）及びアポリポたん白 B（apo B）、総トリグリセリド 血漿検体採取： Day −1、5 日目、6 日目、7 日目、14 日目、18 日目、20 日目、22 日目及び 24 日目の投与前 27 日目の投与前、並びに投与 2、4、8、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間後 2 日目、3 日目及び 4 日目（LDL-C 用検体のみ） 安全性 ・有害事象 ・臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） ・バイタルサイン（座位血圧、心拍数、鼓膜温） ・身体所見 ・12 誘導心電図
評価・検査時期	表 2-1 のとおり

項目	内容
解析方法	薬物動態 薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。 日本人と白人被験者の薬物動態パラメータ(単回投与:AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}、反復投与:$AUC_{0-\tau}$及びC_{max})の差を、分散分析(ANOVA)モデルを用いて評価した。日本人と白人被験者の薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその90%信頼区間を算出した。日本人と白人被験者の$AUC_{0-\tau}$及びC_{max}の幾何平均値の比の90%信頼区間が80%～125%の範囲内に完全に含まれる場合、日本人と白人被験者のバイオアベイラビリティが同等と判断した。 反復投与の14日目から27日目の評価時点を含めた連続する3回のC_{trough}を用いて、回帰直線の傾きの95%信頼区間を算出した。傾きの95%信頼区間が0を含む場合に定常状態に達したと判断した。 単回投与のAUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}、反復投与の$AUC_{0-\tau}$及びC_{max}に関して、パワーモデルを用いて用量比例係数(傾き)及び傾きの両側90%信頼区間を推定した。傾きの90%信頼区間が1+log(0.5)/log(r)～1+log(2)/log(r)(r=高用量／低用量)の範囲に含まれるとき、用量比例性があると判断した。 定常状態のC_{trough}と$AUC_{0-\tau}$の関係を、散布図(横軸:C_{trough}の対数変換値、縦軸:$AUC_{0-\tau}$の対数変換値)を用いて評価した。 薬力学 薬力学パラメータの絶対値及び各時点の変化率の要約統計量を算出した。LDL-Cの変化率について、混合モデルを用いて解析した。各評価時点の本剤の各用量群と全プラセボ群の変化率の差及びその95%信頼区間を算出した。混合モデルによる解析は、日本人及び白人被験者で別々に行った。 27日目の血漿中ロミタピドの曝露量と時間を一致させた薬力学パラメータのベースラインからの変化量(絶対値)と変化率の平均値との相関性を、薬力学パラメータと$AUC_{0-\tau}$の散布図を用いて探索的に評価した。データフィッティングのために局所回帰分析を行った。27日目の投与2、4、8、12、24、48、72、96、120、144及び168時間後の薬力学パラメータの平均値を算出した。 薬物動態／薬力学(PK/PD) 血漿中ロミタピドの$AUC_{0-\tau}$及びC_{max}とアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)の関係を、ALT/AST上昇と$AUC_{0-\tau}/C_{max}$の個々の値のプロットを用いて探索的に評価した。データフィッティングのために局所回帰分析を行った。血漿中ロミタピドの$AUC_{0-\tau}$及びC_{max}とASTおよびALTの関係を、散布図を用いて探索的に評価した。胃腸関連の有害事象の発現率と血漿中ロミタピドの$AUC_{0-\tau}$及びC_{max}の関係を、胃腸関連の有害事象の発現率と血漿中ロミタピドの$AUC_{0-\tau}$及びC_{max}をプロットして探索的に評価した。 安全性 必要に応じて、有害事象、バイタルサイン及び安全性評価のための臨床検査値について、被験者ごとの一覧表を作成し、要約統計量による解析を行った。12誘導心電図は被験者ごとに一覧表を作成した。各パラメータの要約統計量を算出した。

表 2-1　試験スケジュール

PROCEDURES	SCREEN	D -1	D1-D6	D7	D8-D13	D14 -D27	D28-D33	D34
Consent	X							
Inclusion/exclusion criteria	X	X						
Medical history and demographics	X	X[j]						
Height, weight and BMI	X							
Physical exam [a]	X	X						X
ECG [b]	X			X		X		X
Vital signs[c]	X	X	X	X	X	X	X	X
Alcohol breath test	X	X						
Laboratory								
(Hematology and Urinalysis)[d]	X	X		X				X
(Clinical chemistry including LFTs)[d]	X	X		X				X
(LFTs only) [e]						X	X	
(Serology)	X							
Urine drugs of abuse test	X	X						
Pregnancy test[k]	X	X						X
Low-fat diet[f]		X	X	X	X	X	X	X
Study drug administration				X		X		
Inpatient		X	X	X	X	X	X	
Pharmacokinetics[g]				X	X	X	X	X
Pharmacodynamics								
Lipid panel[h]	X	X	X	X		X	X	X
Exploratory pharmacogenetic sample[i]				X				
Adverse events checking	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medication checking	X	X	X	X	X	X	X	X

a. スクリーニング時に診察を行った。スクリーニング時以降の変化を確認するため、簡略した診察を入所日（Day −1）及び Day 34 に実施した。
b. 10 分間以上安静後の仰臥位での 12 誘導心電図をスクリーニング時、Day 7 及び Day 14～27 の投与前、Day 34 の退所前に実施した。
c. 5 分間以上安静後の仰臥位及び 1 分間以上安静後の立位でのバイタルサイン（血圧、脈拍数及び鼓膜温度）をスクリーニング時、入所日（Day −1）に測定し、以降の入所期間中は 1 日 1 回測定した（治験薬投与日は投与前、それ以外の日は投与日と同様の時刻に測定した）。
d. 血液学的検査、血液生化学検査（肝機能検査を含む）及び尿検査をスクリーニング時、入所日（Day −1）、Day 7 の投与前及び Day 34 に実施した。
e. 肝機能検査（AST、ALT、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ［GGT］、アルカリホスファターゼ及び総ビリルビン）：Day 14、17、20 並びに 23 の投与前及び Day 28。
f. 標準的な低脂肪食が一定の間隔で提供された。被験者は Day 7 及び Day 14～27 の治験薬投与前 8 時間以上絶食した。Day 7 並びに 27 の投与後 4 時間以上及び Day 14～26 の投与後 1 時間以上食事の摂取を禁止した。
g. 薬物動態検体を Day 7、14、18、20、22、24 及び 27 の投与前、Day 7 及び 27 の投与後、並びに投与後 1、2、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間に採取した。
h. 薬力学的検体を Day −1、5、6、7、14、18、20、22、24 及び 27 の投与前、Day 27 の投与後、並びに投与後 2、4、8、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間に採取した。LDL-C 検体は Day 2、3 及び 4 のみに採取した。
i. 探索的薬理遺伝学検体は Day 7（投与後）に採取した。
j. 病歴のみアップデートした。
k. 女性被験者を対象に血清妊娠検査をスクリーニング時及び Day 34 に実施し、尿妊娠検査を Day−1 に実施した。

2.3 成績

2.3.1 被験者の内訳

本試験には、72 例（日本人 36 例、白人 36 例）の LDL-C 高値の健康成人被験者が組入れられ、69 例（日本人 34 例、白人 35 例）が試験を完了した。日本人被験者 2 例（本剤 10 mg 投与 1 例、60 mg 投与 1 例）及び白人被験者 1 例（本剤 60 mg 投与）が、被験薬投与下の有害事象（TEAE）のため試験を中止した。本試験に組入れられた全 72 例を、安全性及び薬力学の解析対象集団とした。

2.3.2 被験者背景

日本人及び白人被験者の人口統計学特性をそれぞれ表 2-2 及び表 2-3 に示す。

日本人被験者と比較して白人被験者では身長が高く、体重が重かった。これらの所見は身体的に問題となる大きな差ではなかった。

表 2-2 日本人被験者の人口統計学的特性

Variable	Summary Statistics	Lomitapide				Placebo
		Cohort 1 10 mg	Cohort 2 20 mg	Cohort 3 40 mg	Cohort 4 60 mg	
n		10	6	6	6	8
Age (years)	Mean (SD)	33.8 (6.0)	32.2 (5.4)	32.5 (4.6)	30.2 (5.4)	34.1 (6.0)
	median [min;max]	34.0 [23;44]	31.0 [26;40]	31.0 [28;40]	31.0 [22;36]	36.5 [24;41]
Height (cm)	Mean (SD)	172.4 (4.7)	168.8 (5.6)	173.8 (5.9)	169.5 (4.2)	173.6 (6.6)
	median [min;max]	173.0 [166;181]	169.0 [161;175]	173.0 [167;183]	171.5 [162;173]	173.0 [162;186]
Weight (kg)	Mean (SD)	72.4 (6.8)	68.2 (7.8)	66.0 (6.7)	69.3 (7.3)	70.4 (12.6)
	median [min;max]	71.4 [64.1;85.2]	70.1 [57.3;77.2]	66.0 [57.8;77.1]	67.8 [62.5;83.5]	66.0 [59.2;97.4]
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	24.3 (2.2)	23.8 (1.8)	21.8 (1.8)	24.1 (2.2)	23.3 (3.5)
	median [min;max]	23.5 [22.0;28.1]	23.2 [22.1;26.6]	22.1 [19.1;24.1]	23.2 [22.4;28.2]	22.2 [19.7;28.2]

算術平均値（SD）及び中央値［最小値; 最大値］を示した。
出典：5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 10-1

表 2-3 白人被験者の人口統計学的特性

Variable	Summary Statistics	Lomitapide				Placebo
		Cohort 1 10 mg	Cohort 2 20 mg	Cohort 3 40 mg	Cohort 4 60 mg	
n		10	6	6	6	8
Age (years)	Mean (SD)	31.2 (6.6)	36.0 (7.5)	31.2 (9.7)	37.7 (3.4)	33.6 (7.3)
	median [min;max]	30.5 [23;44]	38.0 [24;45]	28.5 [22;44]	38.5 [33;41]	32.0 [25;44]
Height (cm)	Mean (SD)	176.7 (8.3)	176.2 (11.0)	178.0 (6.8)	174.5 (4.8)	174.0 (8.3)
	median [min;max]	176.0 [161;189]	177.0 [162;191]	175.0 [172;188]	174.0 [170;181]	175.0 [162;185]
Weight (kg)	Mean (SD)	83.0 (9.5)	80.2 (11.8)	77.7 (10.4)	74.4 (7.9)	79.58 (11.8)
	median [min;max]	82.4 [68.7;98.3]	80.9 [61.4;95.8]	74.3 [68.0;94.4]	74.2 [64.4;85.2]	78.7 [60.5;97.6]
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	26.5 (1.8)	25.7 (1.8)	24.4 (2.9)	24.5 (3.6)	26.1 (2.3)
	median [min;max]	26.6 [22.3;28.7]	25.5 [23.4;28.3]	23.2 [21.6;28.4]	24.6 [19.7;29.5]	26.7 [22.6;28.8]

算術平均値（SD）及び中央値［最小値; 最大値］を示した。
出典：5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 10-2

2.3.3 投与期間、投与量及び服薬状況

コホート 1 では、日本人被験者 9 例及び白人被験者 10 例に、本剤 10 mg を単回投与（7 日目）及び 1 日 1 回 14 日間反復投与（14～27 日目）した（総投与量 150 mg）。21 日目に TEAE のため試験を中止した日本人被験者 1 例（被験者番号 212）には、本剤 10 mg を単回投与(7 日目)及び 1 日 1 回 7 日間反復投与(14～20 日目)した(総投与量 80 mg)。

コホート 2 では、日本人被験者 6 例及び白人被験者 6 例に、本剤 20 mg を単回投与（7 日目）及び 1 日 1 回 14 日間反復投与（14～27 日目）した（総投与量 300 mg）。

コホート 3 では、日本人被験者 6 例及び白人被験者 6 例に、本剤 40 mg を単回投与（7 日目）及び 1 日 1 回 14 日間反復投与（14～27 日目）した（総投与量 600 mg）。

コホート 4 では、日本人被験者 5 例及び白人被験者 5 例に、本剤 60 mg を単回投与（7 日目）及び 1 日 1 回 14 日間反復投与（14～27 日目）した（総投与量 900 mg）。TEAE のため試験を中止した日本人被験者 1 例（被験者番号 808）及び白人被験者 1 例（被験者番号 704）には、それぞれ本剤 60 mg を単回投与（7 日目）並びに本剤 60 mg を単回投与（7 日目）及び 1 日 1 回 6 日間反復投与（14～19 日目）した（総投与量 420 mg）。

2.3.4 有効性の結果

本試験では有効性を検討していない。

2.3.5 薬物動態の結果

2.3.5.1 単回投与時の薬物動態

日本人及び白人被験者に本剤 10～60 mg を単回投与したときの血漿中ロミタピド、M1 及び M3 の薬物動態パラメータを、それぞれ表 2-4、表 2-5 及び表 2-6 に示す。

表 2-4 日本人及び白人被験者に本剤 10～60 mg を単回投与（7 日目）したときの血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータ［平均値（SD）］

PK parameter	Japanese Subjects			
	10 mg (N=10)	20 mg (N=6)	40 mg (N=6)	60 mg (N=6)
C_{max} (ng/mL)	0.570 (0.285)	1.70 (0.49)	3.93 (0.75)	8.29 (3.44)
T_{max}[a] (hr)	4 (2, 6)	9 (4, 12)	4 (2, 6)	6 (4, 6)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	29.1 (13.0)	63.0 (16.0)	152 (48)	238 (84)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	37.3 (16.7)[b]	68.6 (17.4)	168 (59)	251 (89)
$t_{1/2}$ (hr)	79.5 (5.6)[b]	50.5 (2.6)	58.8 (13.3)	44.9 (5.7)
PK parameter	**Caucasian Subjects**			
	10 mg (N=10)	**20 mg (N=6)**	**40 mg (N=6)**	**60 mg (N=6)**
C_{max} (ng/mL)	0.436 (0.166)	1.01 (0.17)	3.00 (1.52)	5.75 (1.78)
T_{max}[a] (hr)	5 (2, 12)	6 (2, 12)	5 (4, 8)	5 (2, 6)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	27.5 (11.0)	54.2 (9.6)	123 (53)	241 (72)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	35.9 (15.3)	64.7 (14.7)	133 (58)	260 (74)
$t_{1/2}$ (hr)	82.8 (5.9)	64.3 (20.6)	56.2 (7.1)	51.5 (10.9)

a. T_{max} は中央値（範囲）を示した。
b. N = 7、
$t_{1/2}$ が検体採取全期間の 1/2 より長いと推定された 3 例では、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ は算出されなかった。
出典：5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 11-1

表 2-5　日本人及び白人被験者に本剤 10～60 mg を単回投与（7 日目）したときの血漿中 M1 の薬物動態パラメータ［平均値（SD）］

PK parameter	Japanese Subjects			
	10 mg (N=10)	20 mg (N=6)	40 mg (N=6)	60 mg (N=6)
C_{max} (ng/mL)	1.23 (0.23)	2.27 (0.54)	4.18 (1.22)	7.43 (1.88)
T_{max}[a] (hr)	6 (4, 8)	5 (4, 6)	4 (1, 8)	6 (4, 6)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	37.1 (9.7)	64.1 (15.6)	134 (37)	199 (64)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	38.7 (10.1)	65.7 (15.9)	138 (39)	204 (67)
$t_{1/2}$ (hr)	37.8 (11.3)	35.9 (8.7)	41.5 (4.3)	39.4 (3.4)
PK parameter	Caucasian Subjects			
	10 mg (N=10)	20 mg (N=6)	40 mg (N=6)	60 mg (N=6)
C_{max} (ng/mL)	1.02 (0.23)	1.86 (0.54)	4.20 (1.72)	5.53 (0.83)
T_{max}[a] (hr)	6 (4, 6)	6 (4, 8)	6 (4, 8)	6 (2, 8)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	32.1 (7.9)	56.7 (18.6)	129 (57)	177 (44)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	34.0 (8.3)	59.1 (19.5)	132 (58)	183 (46)
$t_{1/2}$ (hr)	44.0 (14.3)	35.9 (6.0)	36.3 (7.9)	43.6 (4.9)

a.　T_{max} は中央値（範囲）を示した。
出典：5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 11-2

表 2-6　日本人及び白人被験者に本剤 10～60 mg を単回投与（7 日目）したときの血漿中 M3 の薬物動態パラメータ［平均値（SD）］

PK parameter	Japanese Subjects			
	10 mg (N=10)	20 mg (N=6)	40 mg (N=6)	60 mg (N=6)
C_{max} (ng/mL)	20.0 (4.1)	35.3 (8.2)	55.7 (18.3)	83.9 (34.5)
T_{max}[a] (hr)	4 (2, 4)	4 (2, 4)	3 (1, 4)	4 (4, 4)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	265 (53)	486 (145)	760 (169)	1410 (675)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	276 (55)	501 (147)	780 (171)	1430 (693)
$t_{1/2}$ (hr)	56.3 (11.6)	53.1 (12.9)	50.5 (14.9)	47.0 (7.4)
PK parameter	Caucasian Subjects			
	10 mg (N=10)	20 mg (N=6)	40 mg (N=6)	60 mg (N=6)
C_{max} (ng/mL)	14.2 (4.8)	20.0 (5.8)	50.9 (24.7)	67.7 (23.8)
T_{max}[a] (hr)	3 (2, 4)	4 (2, 4)	2 (2, 4)	2 (1, 4)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	185 (86)	263 (115)	824 (355)	1170 (541)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	196 (91.2)	274 (119)	839 (361)	1200 (551)
$t_{1/2}$ (hr)	56.9 (10.2)	51.3 (6.4)	39.4 (6.1)	43.8 (5.3)

a.　T_{max} は中央値（範囲）を示した。
出典：5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 11-3

2.3.5.2 反復投与時の薬物動態

日本人及び白人被験者に本剤 10～60 mg を反復投与したときの血漿中ロミタピド、M1 及び M3 の薬物動態パラメータを、それぞれ表 2-7、表 2-8 及び表 2-9 に示す。

表 2-7 日本人及び白人被験者に本剤 10～60 mg を反復投与（27 日目）したときの血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータ［平均値（SD）］

PK parameter	Japanese Subjects			
	10 mg (N=10)	20 mg (N=6)	40 mg (N=6)	60 mg (N=6)
C_{max} (ng/mL)	2.46 (0.88)	5.96 (2.79)	19.7 (6.2)	29.6 (11.1)
T_{max}[a] (hr)	4 (1, 4)	4 (1, 8)	4 (4, 4)	4 (2, 6)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	38.1 (14.1)	91.3 (29.5)	263 (64)	388 (86)
$t_{1/2}$ (hr)	62.6 (10.1)	56.1 (9.9)	49.7 (11.3)	48.9 (9.9)
PK parameter	**Caucasian Subjects**			
	10 mg (N=10)	**20 mg (N=6)**	**40 mg (N=6)**	**60 mg (N=6)**
C_{max} (ng/mL)	3.31 (2.91)	4.35 (1.07)	13.8 (5.1)	24.6 (9.0)
T_{max}[a] (hr)	4 (2, 6)	4 (4, 4)	4 (4, 6)	4 (2, 4)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	44.5 (29.0)	74.4 (18.8)	204 (79)	403 (130)
$t_{1/2}$ (hr)	57.6 (8.9)	53.3 (8.5)	44.8 (6.4)	46.5 (6.3)

a. T_{max} は中央値（範囲）を示した。
出典：5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 11-4

表 2-8　日本人及び白人被験者に本剤 10～60 mg を反復投与（27 日目）したときの血漿中 M1 の薬物動態パラメータ［平均値（SD）］

PK parameter	Japanese Subjects			
	10 mg (N=10)	20 mg (N=6)	40 mg (N=6)	60 mg (N=6)
C_{max} (ng/mL)	2.56 (0.44)	4.36 (0.88)	9.98 (4.13)	13.5 (3.4)
T_{max}[a] (hr)	6 (2, 8)	6 (4, 6)	4 (4, 8)	6 (4, 8)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	44.3 (8.5)	73.7 (14.4)	180 (78)	230 (71)
$t_{1/2}$ (hr)	42.4 (9.0)	41.6 (8.5)	41.0 (6.6)	43.5 (7.8)
PK parameter	Caucasian Subjects			
	10 mg (N=10)	20 mg (N=6)	40 mg (N=6)	60 mg (N=6)
C_{max} (ng/mL)	2.15 (0.53)	4.24 (1.30)	10.7 (3.6)	12.6 (3.2)
T_{max}[a] (hr)	6 (2, 6)	6 (4, 8)	6 (4, 6)	4 (4, 8)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	36.1 (8.5)	75.3 (25.9)	176 (58)	223 (66)
$t_{1/2}$ (hr)	41.9 (7.5)	39.7 (4.5)	36.0 (1.7)	41.2 (6.2)

a.　T_{max} は中央値（範囲）を示した。
出典：5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 11-5

表 2-9　日本人及び白人被験者に本剤 10～60 mg を反復投与（27 日目）したときの血漿中 M3 の薬物動態パラメータ［平均値（SD）］

PK parameter	Japanese Subjects			
	10 mg (N=10)	20 mg (N=6)	40 mg (N=6)	60 mg (N=6)
C_{max} (ng/mL)	33.9 (9.3)	56.4 (15.0)	76.3 (26.7)	129 (35)
T_{max}[a] (hr)	2 (2, 4)	3 (2, 4)	4 (2, 4)	4 (2, 6)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	335 (84)	617 (163)	891 (259)	1640 (664)
$t_{1/2}$ (hr)	54.4 (11.0)	40.4 (6.9)	41.6 (8.6)	54.9 (17.4)
PK parameter	Caucasian Subjects			
	10 mg (N=10)	20 mg (N=6)	40 mg (N=6)	60 mg (N=6)
C_{max} (ng/mL)	24.1 (7.9)	35.2 (18.8)	86.4 (27.1)	126 (50)
T_{max}[a] (hr)	3 (2, 6)	4 (2, 4)	4 (2, 6)	2 (2, 4)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	239 (90)	386 (183)	1150 (462)	1640 (767)
$t_{1/2}$ (hr)	44.3 (7.2)	55.4 (11.5)	39.3 (7.6)	41.8 (9.3)

a.　T_{max} は中央値（範囲）を示した。
出典：5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 11-6

2.3.5.3 日本人及び白人被験者の薬物動態の比較

本剤 10～60 mg を単回及び反復投与したときの日本人と白人被験者の血漿中ロミタピド 、M1 並びに M3 の薬物動態パラメータを比較した結果を、それぞれ表 2-10 及び表 2-11、表 2-12 及び表 2-13、並びに表 2-14 及び表 2-15 に示す。

表 2-10 本剤 10～60 mg を単回投与したときの日本人及び白人被験者の血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータの比較

Dose Level (mg)	Parameter	Units	LSM[b] N[a]	LSM[b] Japanese (Test)	LSM[b] N[a]	LSM[b] Caucasian (Reference)	Japanese/Caucasian[c] (%)	90% Confidence Interval for Ratio(%)[d]
10	$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	10	34.2	7	33.5	101.86	(75.63 , 137.18)
	AUC_{0-t}	ng·hr/mL	10	26.7	10	25.7	103.89	(79.65 , 135.50)
	C_{max}	ng/mL	10	0.509	10	0.409	124.50	(93.27 , 166.19)
20	$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	6	66.5	6	63.4	104.86	(73.98 , 148.61)
	AUC_{0-t}	ng·hr/mL	6	61.1	6	53.5	114.34	(81.14 , 161.13)
	C_{max}	ng/mL	6	1.64	6	1.00	163.67	(112.72 , 237.63)
40	$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	6	160	6	124	128.89	(90.94 , 182.67)
	AUC_{0-t}	ng·hr/mL	6	146	6	114	127.62	(90.56 , 179.84)
	C_{max}	ng/mL	6	3.86	6	2.71	142.37	(98.06 , 206.72)
60	$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	6	238	6	250	95.33	(67.26 , 135.11)
	AUC_{0-t}	ng·hr/mL	6	227	6	231	98.17	(69.67 , 138.34)
	C_{max}	ng/mL	6	7.64	6	5.49	139.17	(95.85 , 202.07)

a. 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

表 2-11 本剤 10～60 mg を反復投与したときの日本人及び白人被験者の血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータの比較

Dose Level (mg)	Parameter	Units	LSM[b] N[a]	LSM[b] Japanese (Test)	LSM[b] N[a]	LSM[b] Caucasian (Reference)	Japanese/Caucasian[c] (%)	90% Confidence Interval for Ratio(%)[d]
10	$AUC_{0-\tau}$	ng·hr/mL	9	36.0	10	38.4	93.77	(70.29 , 125.10)
	C_{max}	ng/mL	9	2.32	10	2.52	92.12	(64.70 , 131.16)
20	$AUC_{0-\tau}$	ng·hr/mL	6	87.1	6	72.5	120.13	(83.63 , 172.56)
	C_{max}	ng/mL	6	5.49	6	4.24	129.23	(82.89 , 201.46)
40	$AUC_{0-\tau}$	ng·hr/mL	6	256	6	192	133.45	(92.91 , 191.70)
	C_{max}	ng/mL	6	18.9	6	13.0	145.37	(93.25 , 226.62)
60	$AUC_{0-\tau}$	ng·hr/mL	5	379	5	389	97.42	(65.51 , 144.85)
	C_{max}	ng/mL	5	28.0	5	23.6	118.62	(72.93 , 192.93)

注：3 例（被験者番号 212、704 及び 808）は試験を早期に中止したため解析可能なデータが得られなかった。
a. 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 11-8

表 2-12 本剤 10～60 mg を単回投与したときの日本人及び白人被験者の血漿中 M1 の薬物動態パラメータの比較

Dose Level (mg)	Parameter	Units	LSM[b] Na	LSM[b] Japanese (Test)	LSM[b] Na	LSM[b] Caucasian (Reference)	Japanese/Caucasian[c] (%)	90% Confidence Interval for Ratio(%)[d]
10	$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	10	37.4	10	33.2	112.55	(89.34 , 141.78)
	AUC_{0-t}	ng·hr/mL	10	35.8	10	31.3	114.33	(90.84 , 143.89)
	C_{max}	ng/mL	10	1.21	10	1.00	121.15	(100.08 , 146.64)
20	$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	6	63.9	6	56.1	113.91	(84.54 , 153.47)
	AUC_{0-t}	ng·hr/mL	6	62.2	6	53.9	115.36	(85.72 , 155.24)
	C_{max}	ng/mL	6	2.21	6	1.79	123.43	(96.46 , 157.94)
40	$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	6	134	6	122	109.36	(81.17 , 147.34)
	AUC_{0-t}	ng·hr/mL	6	130	6	120	108.53	(80.65 , 146.05)
	C_{max}	ng/mL	6	4.04	6	3.92	103.13	(80.60 , 131.97)
60	$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	6	194	6	177	109.92	(81.58 , 148.10)
	AUC_{0-t}	ng·hr/mL	6	190	6	171	111.05	(82.52 , 149.45)
	C_{max}	ng/mL	6	7.23	6	5.48	131.99	(103.15 , 168.89)

a. 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 11-9

表 2-13 本剤 10～60 mg を反復投与したときの日本人及び白人被験者の血漿中 M1 の薬物動態パラメータの比較

Dose Level (mg)	Parameter	Units	LSM[b] Na	LSM[b] Japanese (Test)	LSM[b] Na	LSM[b] Caucasian (Reference)	Japanese/Caucasian[c] (%)	90% Confidence Interval for Ratio(%)[d]
10	$AUC_{0-\tau}$	ng·hr/mL	9	43.6	10	35.2	123.61	(98.13 , 155.69)
	C_{max}	ng/mL	9	2.53	10	2.09	121.06	(97.62 , 150.13)
20	$AUC_{0-\tau}$	ng·hr/mL	6	72.4	6	71.7	100.99	(75.56 , 134.96)
	C_{max}	ng/mL	6	4.28	6	4.08	104.97	(80.09 , 137.57)
40	$AUC_{0-\tau}$	ng·hr/mL	6	168	6	168	99.51	(74.46 , 132.99)
	C_{max}	ng/mL	6	9.32	6	10.2	91.38	(69.73 , 119.76)
60	$AUC_{0-\tau}$	ng·hr/mL	5	220	5	213	103.25	(75.15 , 141.86)
	C_{max}	ng/mL	5	13.2	5	12.2	107.87	(80.21 , 145.06)

注：3 例（被験者番号 212、704 及び 808）は試験を早期に中止したため解析可能なデータが得られなかった。
a. 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 11-10

表 2-14 本剤 10～60 mg を単回投与したときの日本人及び白人被験者の血漿中 M3 の薬物動態パラメータの比較

Dose Level (mg)	Parameter	Units	LSM[b] Na	LSM[b] Japanese (Test)	LSM[b] Na	LSM[b] Caucasian (Reference)	Japanese/Caucasian[c] (%)	90% Confidence Interval for Ratio(%)[d]
10	$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	10	270	10	178	151.65	(111.57 , 206.15)
	AUC_{0-t}	ng·hr/mL	10	260	10	168	154.31	(113.42 , 209.93)
	C_{max}	ng/mL	10	19.6	10	13.5	145.30	(112.15 , 188.25)
20	$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	6	484	6	249	194.50	(130.86 , 289.10)
	AUC_{0-t}	ng·hr/mL	6	468	6	239	195.96	(131.70 , 291.59)
	C_{max}	ng/mL	6	34.4	6	19.1	180.26	(129.04 , 251.82)
40	$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	6	763	6	767	99.42	(66.89 , 147.78)
	AUC_{0-t}	ng·hr/mL	6	743	6	753	98.76	(66.37 , 146.95)
	C_{max}	ng/mL	6	53.0	6	46.2	114.78	(82.17 , 160.35)
60	$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	6	1279	6	1108	115.47	(77.69 , 171.63)
	AUC_{0-t}	ng·hr/mL	6	1256	6	1079	116.34	(78.19 , 173.12)
	C_{max}	ng/mL	6	77.4	6	64.2	120.61	(86.34 , 168.49)

a. 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 11-11

表 2-15 本剤 10～60 mg を反復投与したときの日本人及び白人被験者の血漿中 M3 の薬物動態パラメータの比較

Dose Level (mg)	Parameter	Units	LSM[b] Na	LSM[b] Japanese (Test)	LSM[b] Na	LSM[b] Caucasian (Reference)	Japanese/Caucasian[c] (%)	90% Confidence Interval for Ratio(%)[d]
10	$AUC_{0-\tau}$	ng·hr/mL	9	324	10	223	145.29	(107.42 , 196.49)
	C_{max}	ng/mL	9	32.7	10	23.0	142.11	(108.15 , 186.74)
20	$AUC_{0-\tau}$	ng·hr/mL	6	599	6	346	172.96	(118.35 , 252.76)
	C_{max}	ng/mL	6	54.7	6	31.3	174.60	(123.88 , 246.08)
40	$AUC_{0-\tau}$	ng·hr/mL	6	863	6	1068	80.76	(55.26 , 118.02)
	C_{max}	ng/mL	6	72.9	6	82.4	88.55	(62.83 , 124.80)
60	$AUC_{0-\tau}$	ng·hr/mL	5	1509	5	1504	100.33	(66.21 , 152.03)
	C_{max}	ng/mL	5	125	5	117	106.51	(73.14 , 155.12)

注：3 例（被験者番号 212、704 及び 808）は試験を早期に中止したためデータが得られなかった。
a. 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 11-12

2.3.5.4 用量比例性の評価

日本人及び白人被験者に本剤 10～60 mg を単回及び反復投与したときの血漿中ロミタピド、M1 及び M3 の薬物動態パラメータの用量比例性を検討した結果をそれぞれ表 2-16 及び表 2-17 に示す。

表 2-16 日本人及び白人被験者に本剤 10～60 mg を単回投与したときの血漿中ロミタピド、代謝物 M1 及び M3 の薬物動態パラメータの用量比例性

Ethnicity	Analyte	Parameter	Units	Slope	90% Confidence Interval for Slope[a]
Caucasian	Lomitapide	$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	1.08	(0.911, 1.25)
		AUC_{0-t}	ng·hr/mL	1.18	(1.03, 1.34)
		C_{max}	ng/mL	1.43	(1.27, 1.59)
	M1	$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	0.942	(0.802, 1.08)
		AUC_{0-t}	ng·hr/mL	0.961	(0.822, 1.10)
		C_{max}	ng/mL	0.965	(0.846, 1.08)
	M3	$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	1.05	(0.834, 1.27)
		AUC_{0-t}	ng·hr/mL	1.07	(0.854, 1.29)
		C_{max}	ng/mL	0.891	(0.720, 1.06)
Japanese	Lomitapide	$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	1.10	(0.936, 1.26)
		AUC_{0-t}	ng·hr/mL	1.20	(1.05, 1.36)
		C_{max}	ng/mL	1.49	(1.31, 1.67)
	M1	$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	0.926	(0.797, 1.05)
		AUC_{0-t}	ng·hr/mL	0.937	(0.809, 1.07)
		C_{max}	ng/mL	0.961	(0.854, 1.07)
	M3	$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	0.830	(0.684, 0.976)
		AUC_{0-t}	ng·hr/mL	0.842	(0.695, 0.988)
		C_{max}	ng/mL	0.749	(0.615, 0.884)

a. 傾きの 90%信頼区間が以下の式で算出した範囲内（0.613, 1.387）に含まれる場合、用量比例性が認められたと判断した：「1+log[0.5]/log[r], 1+log[2]/log[r]」; r = 高用量／低用量= 60 mg/10 mg = 6
出典：5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 11-13

表 2-17 日本人及び白人被験者に本剤 10～60 mg を反復投与したときの血漿中ロミタピド、代謝物 M1 及び M3 の薬物動態パラメータの用量比例性

Ethnicity	Analyte	Parameter	Units	Slope	90% Confidence Interval for Slope[a]
Caucasian	Lomitapide	$AUC_{0-\tau}$	ng·hr/mL	1.26	(1.06, 1.45)
		C_{max}	ng/mL	1.24	(0.997, 1.48)
	M1	$AUC_{0-\tau}$	ng·hr/mL	1.05	(0.909, 1.19)
		C_{max}	ng/mL	1.04	(0.907, 1.18)
	M3	$AUC_{0-\tau}$	ng·hr/mL	1.10	(0.891, 1.31)
		C_{max}	ng/mL	0.929	(0.738, 1.12)
Japanese	Lomitapide	$AUC_{0-\tau}$	ng·hr/mL	1.35	(1.20, 1.50)
		C_{max}	ng/mL	1.44	(1.26, 1.62)
	M1	$AUC_{0-\tau}$	ng·hr/mL	0.936	(0.797, 1.07)
		C_{max}	ng/mL	0.935	(0.811, 1.06)
	M3	$AUC_{0-\tau}$	ng·hr/mL	0.801	(0.649, 0.954)
		C_{max}	ng/mL	0.688	(0.546, 0.830)

注：3 例（被験者番号 212、704 及び 808）は試験を早期に中止したためデータが得られなかった。
a. 傾きの 90%信頼区間が以下の式で算出した範囲内（0.613, 1.387）に含まれる場合、用量比例性が認められたと判断した：「1+log[0.5]/log[r], 1+log[2]/log[r]」; r = 高用量/低用量 = 60 mg/10 mg = 6
出典：5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 11-14

2.3.5.5 定常状態の評価

日本人及び白人被験者に本剤 10～60 mg を反復投与したときの血漿中ロミタピドの C_{trough} に基づく定常状態の解析結果を、表 2-18 に示す。また、本剤 10～60 mg を反復投与したときの血漿中ロミタピドの C_{trough} と定常状態の $AUC_{0-\tau}$ の回帰分析の結果を表 2-19 に示す。

表 2-18 日本人及び白人被験者に本剤 10～60 mg を反復投与したときの血漿中ロミタピドの C_{trough} に基づく定常状態の解析

	Slope from Regression[a]	
Dose Level (mg)	Estimate	95% Confidence Interval
10	-0.00228	(-0.0151, 0.0106)
20	0.0246	(-0.000269, 0.0495)
40	0.0281	(-0.00916, 0.0654)
60	-0.00725	(-0.0478, 0.0333)

注：3 例（被験者番 212、704 及び 808）は早期に試験を中止したため解析から除外した。
a. 回帰モデルから算出した傾きとその信頼区間：「ln(Ctrough) = Day + Subject + random error」
ln(Ctrough)は解析前に自然対数変換した値、Day は数値変数（20 mg 用量では Day 18、20 及び 22、その他の用量では Day 20、22 及び 24）、被験者はランダム効果。
出典：5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 11-15

表 2-19 日本人及び白人被験者に本剤 10～60 mg を反復投与したときの血漿中ロミタピドの C_{trough} と定常状態の $AUC_{0-\tau}$ の回帰分析

		Slope from Regression[a]		Adjusted-R^2
Ethnicity	Dose Level (mg)	Estimate	90% Confidence Interval	(%)
Caucasian	10	1.08	(0.974, 1.19)	97.46
	20	0.731	(0.431, 1.03)	83.84
	40	1.05	(0.781, 1.31)	93.26
	60	0.896	(0.496, 1.30)	86.99
Japanese	10	0.976	(0.844, 1.11)	96.07
	20	0.640	(0.194, 1.09)	62.56
	40	0.698	(0.468, 0.929)	89.05
	60	1.01	(0.349, 1.67)	74.90

注：3 例（被験者番 212、704 及び 808）は試験を早期に中止したため解析から除外した。
a. 回帰モデルから算出した傾きとその信頼区間：「$\ln(AUC_\tau)$ = constant + $\ln(C_{trough})$ + random error」、ln は自然対数。
出典：5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 11-16

2.3.6 薬力学の結果

日本人及び白人被験者に、本剤 10～60 mg を反復投与したときの脂質パラメータの最低値の平均値及びベースラインからの変化率を表 2-20 に示す。

表 2-20 日本人及び白人被験者に本剤 10～60 mg を反復投与したときの脂質パラメータの最低値の平均値及びベースラインからの変化率

PD Parameter	Cohort	Japanese		Caucasian	
		Lowest Mean Value (mg/dL)	Percentage Change (%)	Lowest Mean Value (mg/dL)	Percentage Change (%)
LDL-C	Placebo	140.3	1.0	142.8	-4.4
	1 (10 mg)	72.9	-49.6	74.9	-52.8
	2 (20 mg)	31.7	-75.4	32.3	-76.5
	3 (40 mg)	7.2	-94.4	12.0	-92.1
	4 (60 mg)	5.8	-95.7	6.0	-96.0
HDL-C	Placebo	41.1	-8.0	34.5	-8.1
	1 (10 mg)	33.3	-17.9	27.2	-26.4
	2 (20 mg)	36.2	-19.8	29.8	-24.1
	3 (40 mg)	31.8	-26.8	22.0	-37.7
	4 (60 mg)	32.8	-25.1	27.3	-32.1
VLDL	Placebo	33.9	9.4	35.8	-0.8
	1 (10 mg)	16.0	-54.8	15.5	-52.7
	2 (20 mg)	9.9	-74.1	7.9	-76.2
	3 (40 mg)	3.4	-90.6	3.7	-85.5
	4 (60 mg)	2.2	-94.5	3.0	-92.6
TC	Placebo	215.8	2.9	216.1	-1.0
	1 (10 mg)	130.2	-39.1	127.0	-43.5
	2 (20 mg)	84.8	-57.8	78.7	-61.0
	3 (40 mg)	48.3	-76.5	44.8	-78.3
	4 (60 mg)	43.6	-79.2	42.4	-81.2
Lipoprotein (a)	Placebo	19.0	-37.0	27.4	-24.0
	1 (10 mg)	27.1	-36.1	26.9	-27.1
	2 (20 mg)	7.8	-63.1	25.8	-42.5
	3 (40 mg)	12.5	-53.3	8.6	-48.3
	4 (60 mg)	11.9	-54.3	16.8	-53.5
Apo B	Placebo	109.5	1.7	115.2	-4.0
	1 (10 mg)	63.5	-44.1	64.6	-16.1
	2 (20 mg)	29.7	-70.9	29.9	-71.8
	3 (40 mg)	11.1	-89.4	13.3	-88.3
	4 (60 mg)	10.0	-90.7	10.0	-91.7
TTG	Placebo	169.2	9.4	179.1	-0.7
	1 (10 mg)	80.1	-54.8	77.4	-52.7
	2 (20 mg)	49.6	-74.1	39.4	-76.3
	3 (40 mg)	15.4	-90.4	15.1	-88.0
	4 (60 mg)	9.7	-93.7	12.6	-92.9

略号：Apo B ＝ アポリポたん白質 B、HDL-C ＝ 高比重リポたん白質コレステロール、LDL-C ＝ 低比重リポたん白質コレステロール、TC ＝ 総コレステロール、TTG ＝ 総トリグリセリド、VLDL ＝ 超低比重リポたん白質
出典：5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 11-17

2.3.7 安全性の結果

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いて読み替え、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に基づいて集計した。有害事象名（英語）は MedDRA 日本語版（MedDRA/J）Version 15.0 以上のバージョンを用いて日本語に翻訳した（原則 MedDRA/J Version 15.0 で翻訳し、完全一致しない場合は Version 15.0 より新しいバージョンの MedDRA/J を用いた）。MedDRA/J で完全一致しない場合は、一般の英和辞典を用いて日本語に翻訳した。

2.3.7.1 有害事象

本試験で日本人及び白人被験者に認められた TEAE の発現例数をそれぞれ表 2-21 及び表 2-22 に、被験薬と関連のある TEAE の発現例数をそれぞれ表 2-23 及び表 2-24 に示す。また、日本人及び白人被験者で最終投与日までに認められた有害事象の発現例数をそれぞれ表 2-25 及び表 2-26 に示す。

日本人被験者では、本剤を投与した 28 例中 18 例（64.3%）に 48 件の TEAE が認められ、そのうちの 42 件が治験責任医師により被験薬と関連がある又は関連があるかもしれないと判断された。白人被験者では、本剤を投与した 28 例中 22 例（78.6%）に 62 件の TEAE が認められ、そのうちの 48 件が治験責任医師により被験薬と関連がある又は関連があるかもしれないと判断された。

最終投与日までに発現した有害事象は、本剤を投与した日本人被験者 28 例中 15 例（53.6%）に認められ、本剤を投与した白人被験者 28 例中 20 例（71.4%）に認められた。

表 2-21 日本人被験者で認められた TEAE の発現例数

MedDRA System organ class / Preferred term	器官別大分類 / 基本語	Lomitapide 10 mg N=10	Lomitapide 20 mg N=6	Lomitapide 40 mg N=6	Lomitapide 60 mg N=6	Pooled Placebo N=8
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**2**	**0**	**3**	**5**	**2**
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	1	2	0
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	2	3	1
Abdominal pain	腹痛	1	0	0	1	1
Change of bowel habit	便習慣変化	0	0	0	1	0
Diarrhoea	下痢	1	0	1	4	0
Nausea	悪心	2	0	2	4	0
Toothache	歯痛	0	0	0	1	0
Vomiting	嘔吐	0	0	1	2	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**
Fatigue	疲労	2	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**
Arthropod bite	節足動物咬傷	1	0	0	0	0
Investigations	**臨床検査**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**
Arthralgia	関節痛	1	0	0	0	0
Back pain	背部痛	1	0	0	0	0
Nervous system disorders	**神経系障害**	**1**	**1**	**2**	**1**	**1**
Headache	頭痛	1	1	2	0	1
VII cranial nerve paralysis	第７脳神経麻痺	0	0	0	1	0
Psychiatric disorders	**精神障害**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**
Insomnia	不眠症	1	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**
Rash	発疹	0	1	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**	**0**	**1**	**2**	**0**	**0**
Epistaxis	鼻出血	0	1	0	0	0
Hematochezia	血便排泄	0	0	1	0	0
Syncope	失神	0	0	1	0	0

有害事象名（英語）は MedDRA/J Ver. 15.0 以上のバージョンを用いて日本語に翻訳した。MedDRA/J で完全一致しない場合は一般の英和辞典を用いて日本語に翻訳した。
出典：5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 12-2

表 2-22 白人被験者で認められた TEAE の発現例数

MedDRA System organ class / 器官別大分類 / Preferred term / 基本語	Lomitapide 10 mg N=10	Lomitapide 20 mg N=6	Lomitapide 40 mg N=6	Lomitapide 60 mg N=6	Pooled Placebo N=8
Gastrointestinal disorders 胃腸障害	**5**	**2**	**5**	**6**	**2**
Abdominal discomfort 腹部不快感	0	1	0	0	0
Abdominal distension 腹部膨満	0	0	4	5	0
Abdominal pain 腹痛	3	0	1	2	1
Abdominal pain upper 上腹部痛	0	0	0	1	0
Change of bowel habit 便習慣変化	1	0	0	0	0
Constipation 便秘	0	0	0	0	1
Diarrhoea 下痢	1	0	2	3	1
Dyspepsia 消化不良	0	0	1	0	0
Mouth ulceration 口腔内潰瘍形成	2	0	0	0	0
Nausea 悪心	0	0	1	4	0
Toothache 歯痛	1	1	0	0	0
Vomiting 嘔吐	0	0	1	1	0
General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**0**	**1**	**0**	**1**
Catheter site related reaction カテーテル留置部位関連反応	1	0	0	0	1
Thirst 口渇	0	0	1	0	0
Metabolism and nutrition disorders 代謝および栄養障害	**1**	**0**	**0**	**2**	**0**
Decreased appetite 食欲減退	1	0	0	2	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders 筋骨格系および結合組織障害	**1**	**1**	**0**	**2**	**2**
Back pain 背部痛	0	0	0	1	0
Muscle spasms 筋痙縮	0	0	0	0	1
Musculoskeletal chest pain 筋骨格系胸痛	1	1	0	1	0
Pain in extremity 四肢痛	0	0	0	0	1
Nervous System disorders 神経系障害	**2**	**1**	**0**	**2**	**0**
Headache 頭痛	2	0	0	2	0
Paraesthesia 錯感覚	0	1	0	0	0
Renal and urinary disorders 腎および尿路障害	**1**	**0**	**1**	**0**	**0**
Pollakiuria 頻尿	1	0	1	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1**	**1**	**5**	**0**	**2**
Dyspnoea 呼吸困難	0	1	0	0	2
Nasal congestion 鼻閉	0	0	3	0	0
Upper respiratory tract infection 上気道感染	1	0	2	0	0
Vascular disorders 血管障害	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**
Dizziness 浮動性めまい	1	1	0	0	0

有害事象名（英語）は MedDRA/J Ver. 15.0 以上のバージョンを用いて日本語に翻訳した。MedDRA/J で完全一致しない場合は一般の英和辞典を用いて日本語に翻訳した。
出典：5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 12-3

表 2-23 日本人被験者で認められた被験薬と関連のある TEAE の発現例数

MedDRA		Lomitapide				Pooled
System organ class	**器官別大分類**	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg	Placebo
Preferred term	基本語	N=10	N=6	N=6	N=6	N=8
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**2**	**0**	**3**	**5**	**2**
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	1	2	0
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	2	3	1
Abdominal pain	腹痛	1	0	0	1	1
Change of bowel habit	便習慣変化	0	0	0	1	0
Diarrhoea	下痢	1	0	1	4	0
Nausea	悪心	1	0	2	4	0
Toothache	歯痛	0	0	0	1	0
Vomiting	嘔吐	0	0	1	2	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**
Fatigue	疲労	2	0	0	0	0
Investigations	**臨床検査**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**
Arthralgia	関節痛	1	0	0	0	0
Back pain	背部痛	1	0	0	0	0
Nervous System disorders	**神経系障害**	**1**	**1**	**0**	**1**	**1**
Headache	頭痛	1	1	0	0	1
VII cranial nerve paralysis	第 7 脳神経麻痺	0	0	0	1	0
Psychiatric disorders	**精神障害**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**
Insomnia	不眠症	1	0	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**	**0**	**1**	**2**	**0**	**0**
Epistaxis	鼻出血	0	1	0	0	0
Hematochezia	血便排泄	0	0	1	0	0
Syncope	失神	0	0	1	0	0

有害事象名（英語）は MedDRA/J Ver. 15.0 以上のバージョンを用いて日本語に翻訳した。MedDRA/J で完全一致しない場合は一般の英和辞典を用いて日本語に翻訳した。
出典：5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 12-4

表 2-24 白人被験者で認められた被験薬と関連のある TEAE の発現例数

MedDRA System organ class / Preferred term	器官別大分類 / 基本語	Lomitapide 10 mg N=10	Lomitapide 20 mg N=6	Lomitapide 40 mg N=6	Lomitapide 60 mg N=6	Pooled Placebo N=8
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**4**	**1**	**5**	**6**	**1**
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1	0	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	4	5	0
Abdominal pain	腹痛	2	0	1	2	1
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	1	0
Change of bowel habit	便習慣変化	1	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	1	0	2	3	1
Dyspepsia	消化不良	0	0	1	0	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	2	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	1	4	0
Vomiting	嘔吐	0	0	1	1	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**0**	**0**	**1**	**0**	**1**
Catheter site related reaction	カテーテル留置部位関連反応	0	0	0	0	1
Thirst	口渇	0	0	1	0	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1**	**0**	**0**	**2**	**0**
Decreased appetite	食欲減退	1	0	0	2	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**1**	**0**	**0**	**2**	**2**
Back pain	背部痛	0	0	0	1	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	0	1
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1	0	0	1	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	1
Nervous System disorders	**神経系障害**	**1**	**1**	**0**	**2**	**0**
Headache	頭痛	1	0	0	2	0
Paraesthesia	錯感覚	0	1	0	0	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**0**	**0**	**1**	**0**	**0**
Pollakiuria	頻尿	0	0	1	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**0**	**1**	**1**	**0**	**2**
Dyspnoea	呼吸困難	0	1	0	0	2
Nasal congestion	鼻閉	0	0	1	0	0

有害事象名（英語）は MedDRA/J Ver. 15.0 以上のバージョンを用いて日本語に翻訳した。MedDRA/J で完全一致しない場合は一般の英和辞典を用いて日本語に翻訳した。
出典：5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 12-5

表 2-25 日本人被験者で最終投与日までに認められた有害事象の発現例数

MedDRA System Organ Class / Preferred Term	器官別大分類 / 基本語	Lomitapide 10 mg N=10	Lomitapide 20 mg N=6	Lomitapide 40 mg N=6	Lomitapide 60 mg N=6	Pooled Placebo N=8
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**1**	**0**	**3**	**5**	**2**
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	1	2	0
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	2	3	1
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	1	1
Change of bowel habit	便習慣変化	0	0	0	1	0
Diarrhoea	下痢	0	0	1	4	0
Nausea	悪心	1	0	2	4	0
Toothache	歯痛	0	0	0	1	0
Vomiting	嘔吐	0	0	0	2	0
Investigations	**臨床検査**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1	0	0	0	0
Nervous system disorders	**神経系障害**	**1**	**1**	**0**	**1**	**1**
Headache	頭痛	1	1	0	0	1
VII cranial nerve paralysis	第 7 脳神経麻痺	0	0	0	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**
Rash	発疹	0	1	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**
Epistaxis	鼻出血	0	1	0	0	0
Syncope	失神	0	0	1	0	0

有害事象名（英語）は MedDRA/J Ver. 15.0 以上のバージョンを用いて日本語に翻訳した。MedDRA/J で完全一致しない場合は一般の英和辞典を用いて日本語に翻訳した。
出典：5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7.1

表 2-26 白人被験者で最終投与日までに認められた有害事象の発現例数

MedDRA System Organ Class / Preferred Term	器官別大分類 / 基本語	Lomitapide 10 mg N=10	Lomitapide 20 mg N=6	Lomitapide 40 mg N=6	Lomitapide 60 mg N=6	Pooled Placebo N=8
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**5**	**2**	**5**	**5**	**2**
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1	0	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	4	5	0
Abdominal pain	腹痛	3	0	1	2	1
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	1	0
Change of bowel habit	便習慣変化	1	0	0	0	0
Constipation	便秘	0	0	0	0	1
Diarrhoea	下痢	1	0	2	2	1
Dyspepsia	消化不良	0	0	1	0	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	2	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	1	4	0
Toothache	歯痛	1	1	0	0	0
Vomiting	嘔吐	0	0	1	1	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**1**	**0**	**1**	**0**	**1**
Catheter site related reaction	カテーテル留置部位関連反応	1	0	0	0	1
Thirst	口渇	0	0	1	0	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1**	**0**	**0**	**1**	**0**
Decreased appetite	食欲減退	1	0	0	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**1**	**1**	**0**	**1**	**1**
Back pain	背部痛	0	0	0	1	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	0	1
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1	1	0	0	0
Nervous system disorders	**神経系障害**	**2**	**1**	**0**	**2**	**0**
Headache	頭痛	2	0	0	2	0
Paraesthesia	錯感覚	0	1	0	0	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**1**	**0**	**1**	**0**	**0**
Pollakiuria	頻尿	1	0	1	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**1**	**1**	**5**	**0**	**1**
Dyspnoea	呼吸困難	0	1	0	0	1
Nasal congestion	鼻閉	0	0	3	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1	0	2	0	0
Vascular disorders	**血管障害**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**
Dizziness	浮動性めまい	1	0	0	0	0

有害事象名（英語）は MedDRA/J Ver. 15.0 以上のバージョンを用いて日本語に翻訳した。MedDRA/J で完全一致しない場合は一般の英和辞典を用いて日本語に翻訳した。
出典：5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7.1

2.3.7.1.1 比較的よく見られる有害事象

日本人及び白人被験者に本剤を投与したとき、最も多く認められた被験薬と関連のある TEAE は胃腸障害であった。いずれの被験者でも、胃腸障害の TEAE の発現率は概して投与量の増加に伴って増加した。他の被験薬と関連のある TEAE は、日本人被験者では疲労（10 mg 群、2 例）を除いて、白人被験者では食欲減退（60 mg 群、2 例）、頭痛（60 mg 群、2 例）及び呼吸困難（プラセボ群、2 例）を除いて、いずれも 1 例のみに認められた事象であった。

2.3.7.1.2 死亡

本試験では、死亡は認められなかった。

2.3.7.1.3 その他の重篤な有害事象

本試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

2.3.7.1.4 その他の重要な有害事象

本試験では、特に着目すべき有害事象は認められなかった。

2.3.7.1.5 有害事象の叙述

本試験では、死亡、及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

2.3.7.2 臨床検査値

試験期間中の血液学的検査又は尿検査の検査値に臨床的に問題となる変化は認められなかった。試験期間中、複数の被験者に肝機能検査値の異常が認められた。これらの肝機能検査値の異常は、主に ALT 及び AST 値の上昇であり、それらのほとんどはグレード 1 であった。肝機能検査値の上昇は、無症候性であり、治験責任医師は肝機能検査値の上昇は臨床的に問題ないと判断した。毒性グレード及びコホートごとの肝機能検査値異常の発現例数を表 2-27 に示す。グレード 1 の ALT/AST 上昇を認めた被験者数は、本剤を 60 mg 及び 10 mg 投与したときで同程度であった。本剤 60 mg を投与したとき、グレード 2 又は 3 の ALT/AST 上昇は認められなかった。

表 2-27 毒性グレード及びコホートごとの肝機能検査値異常の発現例数

Toxicity Grade	Cohort	No. of Subjects	Subject No.
I	1 (10 mg)	10	104, 108, 109, 110, 112, 201, 202, 205, 208, 210
	2 (20 mg)	3	301, 303, 403
	3 (40 mg)	6	501, 502, 601, 602, 604, 608
	4 (60 mg)	9	701, 702, 706, 707, 708, 802, 803, 806, 808
II	1 (10 mg)	-	-
	2 (20 mg)	5	302, 401, 405, 406, 407
	3 (40 mg)	1	607
	4 (60 mg)	-	-
III	1 (10 mg)	3	106, 204, 212
	2 (20 mg)	2	308, 402
	3 (40 mg)	2	506, 508
	4 (60 mg)	-	-

出典：5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 12-6

2.3.7.3 バイタルサイン

以下に示す変化を除き、臨床的に問題となる所見は認められなかった。体温は全ての被験者で基準値範囲内であった。数例の被験者で収縮期／拡張期血圧及び心拍数の基準値範囲外の測定値が認められた。

1 例（被験者番号 306）では、2 日目及び 29 日目に起立性血圧低下（収縮期血圧：20 mmHg 超の低下）が 2 件認められた。2 日目の血圧低下は無症候性であり、治験責任医師により臨床的に問題ないと判断された。29 日目の血圧低下は浮動性めまい（被験薬とは関連なし）を伴い、治験責任医師により臨床的に問題があると判断された。

別の 1 例（被験者番号 608）では、22 日目に症候性の起立性血圧低下が認められた。本事象は、脱水（血圧低下発現の前夜に下痢の報告あり）に起因すると考えられる重症度が高度の失神を伴っていたため、治験責任医師により臨床的に問題があると判断された。次の測定時点では、背臥位血圧及び立位血圧共に基準値範囲内であった（5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 14.3.7）。

2.3.7.4 12 誘導心電図

12 誘導心電図に、臨床的に問題となる所見は認められなかった（5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 14.3.6.1）。

2.3.8 結論

本剤 10、20、40 及び 60 mg を単回及び反復経口投与したときの忍容性は、概して良好であった。本試験において、重篤な TEAE の発現はなく、認められた TEAE の重症度はほとんどが軽度であった。日本人と白人被験者の薬物動態の差に基づく臨床的に問題となる所見は認められなかった。

<u>薬物動態</u>

日本人及び白人被験者に、本剤 10～60 mg を単回投与又は反復投与したとき、血漿中ロミタピド、M1 及び M3 の曝露量の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 80%～125%の範囲に含まれなかったため、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証明できなかった。この結果は、本試験のデータのバラツキ及び被験者数が少数であったことによる統計学的な検出力不足によるものであり、日本人と白人被験者の薬物動態の真の差を示したものではないと考えられた。

ロミタピドの C_{max} と投与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、日本人及び白人被験者共に、本剤 10～60 mg 単回投与の用量範囲で $AUC_{0-\infty}$は用量比例的に増加した。

定常状態の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は、本剤 10～60 mg の用量範囲で、用量比を上回って増加した。しかし、本剤 10～40 mg の用量範囲で用量比例性を検討したとき、白人では $AUC_{0-\tau}$ が用量比例的に増加した。日本人では、本剤 10～40 mg の用量範囲でも用量比例性を示さなかったが、$AUC_{0-\tau}$ と投与量は直線関係（$r^2 = 0.989$）を示した。日本人及び白人被験者共に $AUC_{0-\tau}$ と C_{trough} は直線関係を示し、その相関係数（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、用量比例的に増加した。

日本人及び白人被験者共に 1 日 1 回反復投与 6 日目までに定常状態に到達した。この結果から、本剤を経口投与したときの半減期が、本剤の静脈内投与後の半減期と一致する 24～30 時間であることが示唆された。日本人及び白人被験者共に反復投与後の血漿中ロミタピド、M1 及び M3 の C_{max} 及び AUC の平均値は、単回投与後の 2 倍以上であり、本剤及び代謝物の蓄積を示すものであった。この蓄積は、本剤及び代謝物の半減期、並びに本剤を 1 日 1 回投与したときの結果から予測可能であった。

<u>薬力学</u>

本試験の結果は、各種血清脂質を低下させるミクロソームトリグリセリド輸送たん白（MTP）阻害薬の特徴を示すものであった。

日本人及び白人被験者共に、本剤投与により、LDL-C、VLDL、TC、apo B 及び総トリグリセリドが用量依存的、かつプラセボ群よりも顕著に低下した。HDL-C 及び Lp(a)の低下には、用量依存性は認められなかった。プラセボ投与前及び投与後の脂質パラメータの値は Lp(a)以外で同程度であった。脂質プロファイルの低下は、日本人及び白人被験者で概ね同程度であった。注目する点として、本剤投与群における HDL-C の低下の程度は、日本人被験者よりも白人被験者の方が大きかった。Lp(a)及び総トリグリセリドでは、各投与群の各評価時点における変動が大きく結果の解釈に影響するため、日本人と白人被験者を比較するための最終的な推察には至らなかった。プラセボ群全体では、日本人と白人被験者での投与前及び投与後の脂質パラメータの値は同程度であった。

探索的な薬物動態／薬力学解析の結果から、LDL-C、VLDL、TC、apo B 及び総トリグリセリドは、本剤の投与量及び曝露量の上昇に依存して低下することが示された。この関係は、HDL-C 及び Lp(a)では認められなかった。

<u>安全性</u>

本試験の安全性の結果は、ほとんどの被験者において、本剤の単回及び反復経口投与の忍容性が良好であることを示すものであった。本試験では、重篤な TEAE は認められなかったが、3 例が TEAE のため試験を中止した。3 例のうち 2 例は日本人被験者（肝酵素上昇 1 例、第 7 脳神経麻痺 1 例）であり、1 例は白人被験者（下痢）であった。日本人被験者では本剤を投与した 28 例中 18 例（64.3%）に 48 件の TEAE が発現し、そのうちの 42 件が治験責任医師により被験薬と関連がある又は関連があるかもしれないと判断された。白人被験者では本剤を投与した 28 例中 22 例（78.6%）に 62 件の TEAE が発現し､そのうちの 48 件が治験責任医師により被験薬と関連がある又は関連があるかもしれないと判断された。全ての用量群で、日本人被験者よりも白人被験者の方が TEAE 及び被験薬と関連のある TEAE の発現件数が多かった。各用量群で認められた TEAE の発現件数は、本剤 60 mg 群が最も多く、次いで 40 mg 群の順であった。日本人及び白人被験者共に、本剤 20 mg 群の TEAE の発現件数が最も少なかった。

被験薬と関連のある TEAE は、ほとんどが胃腸障害（発現率が高かった胃腸障害の TEAE：腹部膨満、悪心及び下痢）であり、日本人及び白人被験者の胃腸障害に関連する TEAE の発現率は本剤の投与量に依存した。胃腸障害の TEAE は、本剤投与に依存すると考えられる。胃腸障害に関連する TEAE の発現率は、日本人又は白人被験者のいずれかが高いことを示唆するものではなかった。他の TEAE は、疲労、食欲減退及び頭痛が各コホートの本剤を投与した被験者の 2 例に認められた以外は、いずれも各コホート 1 例に認められた事象であった。

試験期間中の血液学的検査又は尿検査の検査値に、臨床的に問題となる変化は認められなかった。血液生化学検査の検査値は、概ね基準値範囲内であった。血液生化学検査の検査値で認められた異常変動は、ほとんどが肝酵素の上昇であった。肝酵素の上昇は、本剤投与に依存すると考えられる。肝酵素の上昇はモニターが容易であり、本剤の用量調整で対処可能である。肝機能検査異常の発現率は、投与量又は人種に依存せず、ビリルビン又はアルカリホスファターゼには一定の傾向は認められなかった。

身体所見に異常所見は認められなかった。バイタルサインの測定値は、ほとんどの被験者において基準値範囲内であった。また、12 誘導心電図において、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

探索的に評価した薬物動態と安全性の解析の結果、AST/ALT とロミタピドの曝露量の間に明らかな相関は認められなかった。胃腸障害関連の TEAE の発現率には、ロミタピドの曝露量増加との間に相関が認められた。

3. [redacted]145-001 試験【参考資料】

5.3.3.1-2

3.1 試験概要

項目	内容
試験の標題 （治験実施計画書番号）	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）
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
試験期間	[redacted]年 7 月 22 日～[redacted]年 9 月 14 日
開発の相	第 1 相
GCP 準拠の陳述	本試験は医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に従って、適格と判断される治験責任医師により実施された。本試験には、以下のような特徴又は設定を盛り込んだ。 ・本試験の目的及び前向きな解析計画 ・GCP 遵守 ・適格な治験責任医師 ・並行して投与されるプラセボ対照群の設定 ・二重盲検下での治験薬投与 ・無作為化 ・安全性、薬物動態及び薬力学の各評価に用いられる指標 ・試験結果が適切に得られ、また、適切に記録されていることを確認するため、治験実施施設及びデータマネジメント過程に適用される品質保証手順

3.2 試験方法

項目	内容
試験の目的	コレステロールレベル以外は健康な高コレステロール血症被験者（以下、高コレステロール血症被験者）にロミタピドメシル酸塩（以下、本剤）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こと
試験の種類・デザイン	単一施設、無作為化、用量漸増、二重盲検試験
対象集団	スクリーニング時に、血清コレステロール値が 195 mg/dL 以上を示した年齢 18 歳以上 50 歳以下の男性被験者、及び外科的手術により妊娠する可能性のない女性被験者又は閉経後の女性被験者
選択基準及び除外基準	選択基準 1. 米国食品医薬品局（FDA）の基準（当時）を全て満たす同意書に署名した者 2. 男性、及び外科的手術により妊娠する可能性がない女性又は閉経後の女性（スクリーニング時、Day 1 の投与前 24 時間以内に実施する妊娠検査の結果、血清中β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン［β-HCG］が陰性であること） 3. 年齢が 18 歳以上 50 歳以下の者

項目	内容
選択基準及び除外基準（続き）	4. 体重が生命表により身長及び体格から決定される標準体重の−10%～25%の範囲に含まれる者 5. 絶食下の血清中総コレステロールが 195 mg/dL 以上の者 6. 非喫煙者又は直前に 24 時間以上禁煙している者 7. 試験開始前 14 日以内に実施される病歴調査、臨床検査、心電図及び身体所見（バイタルサインを含む）の結果、臨床的に問題となる異常が認められない者 除外基準 1. 心血管系、肝臓、腎臓、肺、神経筋、造血系又は代謝性の病歴を有する者、若しくは、現在それらの疾患を有している者 2. 重症度にかかわらず心臓ブロック又は不整脈の既往を有する者、若しくは、現在それらの所見を有する者 3. 座位血圧が 100/60 mmHg 未満又は 140/90 mmHg 超、又は橈骨動脈脈拍数が 50 bpm 未満又は 100 bpm 超の者 4. 6 ヵ月以内に薬物乱用又はアルコール依存の既往歴がある者 5. 6 ヵ月以内に薬剤の吸収に影響を及ぼすことが予想される消化器疾患、吸収不良又は外科的治療の既往歴を有する者、若しくは、現在それらに罹患している者 6. 病歴、身体所見又は臨床生化学検査の所見により、治験薬の投与を禁忌とすべき疾患が疑われる者、又は試験結果の解釈に影響する可能性がある疾患が疑われる者 7. ジルベール症候群の既往を有する者 8. 定期的な薬剤投与を必要とする状態にある者 9. 治験薬投与開始前 1 週間以内に、何らかの薬剤の投与を受けた者、又は試験開始前 1 ヵ月以内に、薬物代謝酵素を誘導又は阻害することが知られている薬剤（リファンピシン、シメチジン及びバルビツール酸及びフェノチアジン系の薬効クラスに分類される薬剤など）の投与を受けた者 10. 試験開始前 24 時間以内にアルコールを摂取した者 11. 試験開始前 2 ヵ月以内に、本試験のための血液生化学検査以外の目的で臨床検査用に採血した者又は献血した者 12. 薬物乱用検査で陽性を示した者 13. 患者を過度のリスクにさらす、又は試験の結果に影響を及ぼすと治験責任医師が判断するような薬剤過敏性又は不耐容の経歴を有する者 14. 本試験に参加する前 30 日以内に、他の治験に参加した者（プラセボ投与を含む） 15. その他、明確な理由により治験責任医師が本治験への参加を不適切と判断した者
目標被験者数	合計 54 例（6 用量群、各用量群：実薬 6 例、プラセボ 3 例）
被験薬、ロット番号	ロミタピドメシル酸塩（1、5 又は 50 mg カプセル） 1 mg カプセル：N96071 5 mg カプセル：N96070 50 mg カプセル：N96074
対照薬、ロット番号	対応するプラセボカプセル：N96066

項目	内容
投与方法	本剤の投与前日（Day −1）の昼食及び夕食として標準食（米国心臓協会 Step 1 又は同等の食事）を摂取した。本剤投与 12 時間前からの絶食後に、本剤（1、5、25、50、100 及び 200 mg）又は対応するプラセボを水 250 mL と共に経口投与した。本剤投与 4 時間後まで絶食とし、その後標準食（昼食）を摂取した。治験薬投与後 4 時間以上、体を起こした姿勢（座位又は立位）を維持した。 本剤の低用量（1 mg）から投与を開始し、安全性及び忍容性を確認した後に次用量の本剤を投与した。
併用薬及び併用療法	本試験期間中、試験実施計画書に記載されていない薬剤の使用を禁止した。これらの薬剤を使用した場合には、症例報告書（CRF）の併用薬のページにその旨を記載した。
評価・検査項目	有効性 該当せず（本試験では有効性を検討しなかった） 薬物動態 ・血漿中ロミタピド及び代謝物（[redacted]203215 及び[redacted]203304）濃度の測定 血漿検体採取：投与前並びに投与 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、4.0、6.0、7.0、8.0、12.0、16、24、36、48、60 及び 72 時間後 ・血漿中ロミタピド及び代謝物（[redacted]203215 及び[redacted]203304）に関する以下の薬物動態パラメータを算出 最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、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（AUC_{inf}）、最終相における消失半減期（$t_{1/2}$）、みかけの全身クリアランス（CL_T/F）（ロミタピドのみ）、たん白結合率 ・尿中ロミタピド濃度の測定 尿検体採取（蓄尿）：投与前（−8～0 時間）並びに投与後 0～4、4～8、8～12、12～24、24～48 及び 48～72 時間 ・尿中排泄量の算出 薬力学 総コレステロール（TC）、低密度リポたん白質コレステロール（LDL-C）、高密度リポたん白質コレステロール（HDL-C）、トリグリセリド、超低密度リポたん白質コレステロール（VLDL-C）及びアポリポたん白質 B（apo B） 安全性 ・有害事象 ・臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） ・バイタルサイン（座位及び立位血圧、脈拍数、体温、呼吸数） ・12 誘導心電図 ・身体所見
評価・検査時期	表 3－1 のとおり

項目	内容
解析方法	薬物動態 用量ごとに血漿中ロミタピド、[redacted]203215 及び[redacted]203304 の薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。 C_{max} 及び AUC_{0-t} と用量の関係を Gough のパワーモデル［$Y=\alpha\times dose^{\beta}$］で評価した。β の 90%信頼区間が 1 を含むとき、C_{max} 及び AUC_{0-t} は用量に比例すると判定した。 薬力学 各パラメータを測定時点ごとに要約（幾何平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）した。また、各パラメータのベースラインからの変化率を要約（幾何平均値、標準偏差及び 95%信頼区間）した。 安全性 被験者背景、身体所見、臨床検査及びバイタルサインの結果を要約した。有害事象の発現割合を器官分類及び重症度ごとに集計した。

表 3－1　試験スケジュール

	SCREENING		TIME (hrs) AFTER DOSING ON DAY 1 OF EACH TREATMENT PERIOD																
	Day -14 to 0	Day -1	Day 1												Day 2		Day 3		Day 4
			0	0.5	1.0	1.5	2	2.5	3	4[3]	6	7	8	12	16	24	36	48	60	72
INFORMED CONSENT	X																		
MEDICAL HISTORY	X																		
PHYSICAL EXAMINATION	X[6]	X[2]																	X
12-LEAD ECG	X		X[4]							X						X			X
VITAL SIGNS[1]	X		X	X	X		X		X	X	X		X	X		X	X	X		X
CLINICAL LAB TESTS	X		X[3]													X		X		X
DRUGS OF ABUSE	X																			
β-HCG (females)	X	X[7]																		X
PERIPHERAL BLOOD SMEAR		X[2]														X				X
TRIGLYCERIDES				X	X	X	X	X	X	X			X[3]	X	X					
ADMIT TO CPU		X																		
DOSING			X																	
PLASMA PK SAMPLES			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PLASMA PFF SAMPLES										X										
URINE PK SAMPLES			X							X			X	X		X		X		X
ADVERSE EVENTS			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
STUDY TERMINATION																				X

1. 座位血圧、脈拍数（橈骨動脈）、体温及び呼吸数（投与後 0 及び 72 時間のみ）を測定した。
2. 投与前 48 時間以内に実施した。
3. 食前に実施した。
4. 投与前 4 時間以内に実施した。
5. 投与前 60 分以内に実施した。
6. スクリーニング時の診察を投与前 48 時間以内に実施した場合は、その結果を Day −1 の投与前値としても用いた。
7. Day 1 の投与前 24 時間以内に実施した。

3.3 成績

3.3.1 被験者の内訳

本試験には合計 55 例が組み入れられ、各用量群に無作為割り付けされた 55 例のうち 54 例（98%）が試験を完了した。

1 例（2%）（被験者番号 43）が治験薬投与後に試験を中止したため、別の 1 例（被験者番号 143）を追加で組み入れ、中止した被験者（被験者番号 43）と同じ用量の本剤又はプラセボを二重盲検下で投与した。本剤又はプラセボを投与した全 55 例を安全性解析対象集団とした。血管迷走神経反応のため、血液検体の採取が困難であり、試験を中止した 1 例（被験者番号 43）を除く全ての被験者を薬物動態及び薬力学解析対象集団に含めた。被験者番号 43 のデータ以外に解析から除外したデータはなく、サブセット解析は行わなかった。

3.3.2 被験者背景

本試験に組み入れられた被験者の人口統計学的特性を表 3－2 に示す。

安全性解析対象集団の被験者は全て男性であり、各群に無作為割り付けされた被験者の人種、年齢、体重及び身長に大きな違いは認められなかった。

表 3－2 被験者の人口統計学的特性－安全性解析対象集団

	Dose Group						
Characteristic	Placebo Controls (N = 18)	1 mg (N=6)	5 mg (N=6)	25 mg (N=6)	50 mg (N=6)	100 mg (N=7)	200 mg (N=6)
Age, years							
Mean (±SD)	35 (7)	38 (4)	29 (3)	35 (4)	37 (7)	37 (9)	40 (7)
Range	24-49	30-41	24-31	29-40	28-45	25-50	29-49
Gender, n (%)							
Male	18 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)
Race, n (%)							
White	7 (39)	3 (50)	3 (50)	3 (50)	2 (33)	3 (43)	3 (50)
Black	7 (39)	2 (33)	3 (50)	3 (50)	3 (50)	4 (57)	2 (33)
Hispanic/Latino	2 (11)	1 (17)					1 (17)
Asian	2 (11)						
Other					1 (17)		
Weight, kg							
Mean (±SD)	82 (10)	84 (7)	95 (11)	84 (14)	78 (10)	76 (10)	74 (10)
Range	64-97	78-96	82-113	66-103	65-90	67-97	57-86
Height, cm							
Mean (±SD)	175 (7)	182 (3)	181 (4)	179 (5)	173 (7)	173 (6)	174 (4)
Range	161-186	178-188	175-185	173-184	159-179	164-181	171-181

略号：SD = 標準偏差
出典：5.3.3.1-2 [redacted]145-001 試験 治験総括報告書 Table 8.3.1

3.3.3 投与期間、投与量及び服薬状況

本剤又はプラセボを盲検下で単回経口投与した。本剤 1、5、25、50、100 及び 200 mg 群にそれぞれ 9 例（100 mg 群には 10 例）が組み入れられ、1、5、25、50 及び 200 mg 群では 6 例に本剤を、100 mg 群では 7 例に本剤を単回経口投与した。各用量群の 3 例に対応するプラセボを単回経口投与した（プラセボ投与は合計で 18 例）。

3.3.4 有効性の結果

本試験では有効性を検討していない。

3.3.5 薬物動態の結果

血漿中ロミタピド及び代謝物（[redacted]203215 及び[redacted]203304）濃度をバリデートされた液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（LC/MS/MS 法）により測定し、各薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析により算出した。

本剤 1、5、25、50、100 及び 200 mg を単回経口投与したときの血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータを表 3－3 に、本剤の用量と血漿中ロミタピド及び代謝物（[redacted]203215 及び[redacted]203304）の C_{max} 及び AUC_{0-t} の相関関係を図 3－1～図 3－6 に示す。また、代謝物（[redacted]203215 及び[redacted]203304）の薬物動態パラメータを 5.3.3.1-2 [redacted]145-001 試験 治験総括報告書 Appendix 6.4 の Table 5 及び Table 6 に示す。

なお、以下の理由から、たん白結合率及び累積尿中排泄量を算出しなかった。

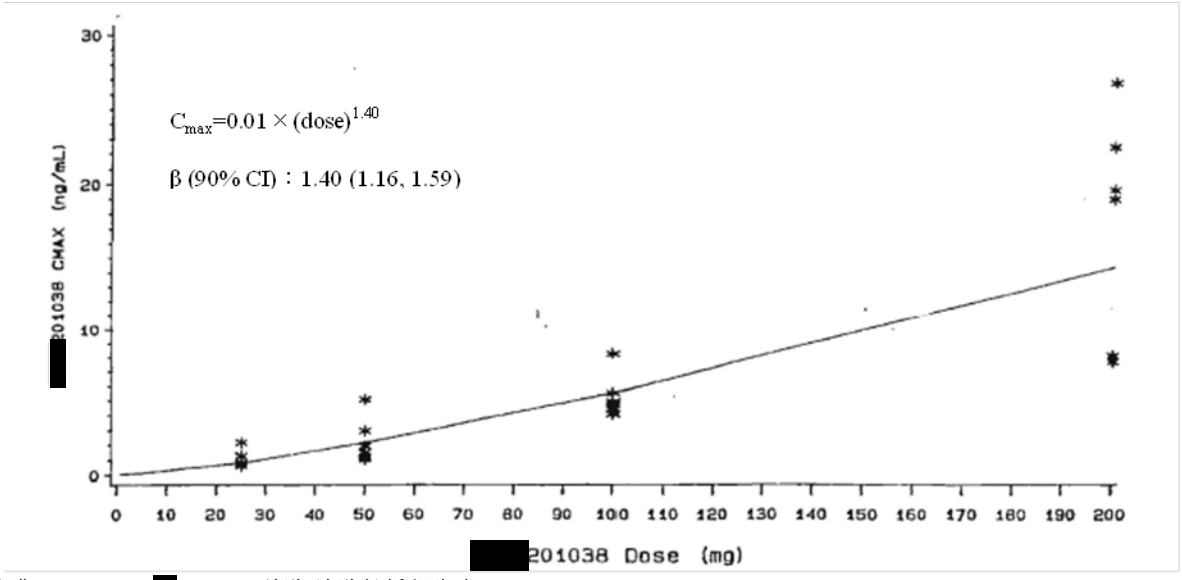
- 除たん白した検体中のロミタピドがプラスチックチューブに吸着することが明らかとなったため、除たん白した検体中ロミタピド濃度を測定しなかった。
- 尿中のロミタピドがプラスチック容器に吸着することが明らかとなったため、尿中ロミタピド濃度を測定しなかった。

表 3－3 血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータの平均値（標準偏差）
－薬物動態／薬力学解析対象集団

Dose (mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax[a] (hr)	AUC(inf) (ng x hr/mL)	T1/2 (hr)	CL_T/F (mL/hr)	CL_T/F 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)	7.5 (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)

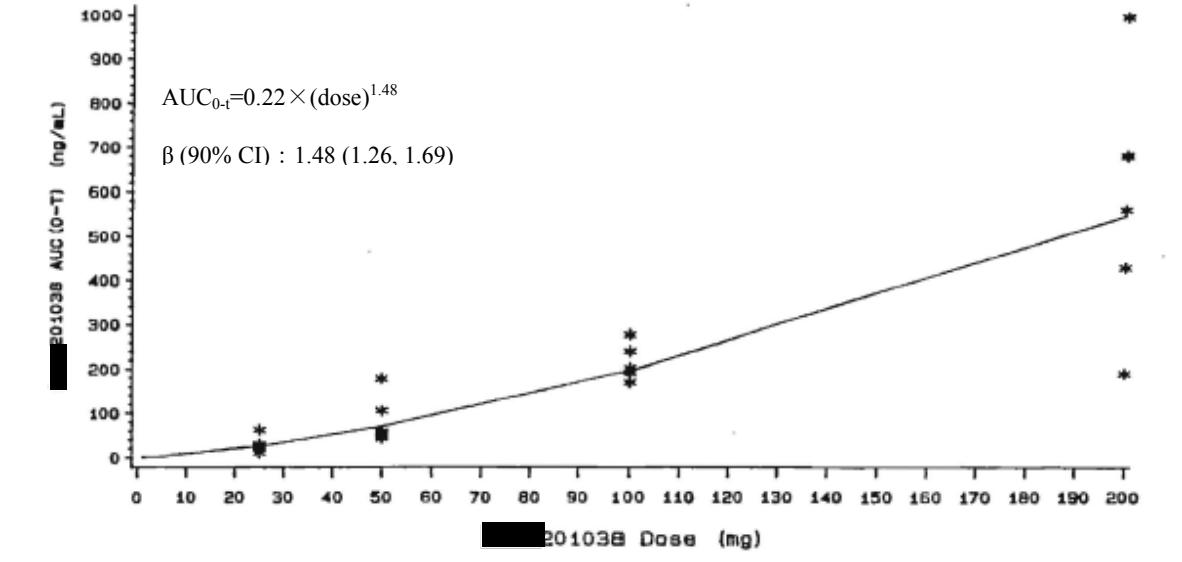
a. 中央値（範囲）を示した。
b. 血漿中濃度が低く、薬物動態パラメータを算出できなかった。
出典：5.3.3.1-2 [redacted]145-001 試験 治験総括報告書 Table 11.2

図 3－1　本剤の用量と血漿中ロミタピド（[redacted]201038）の C_{max} の相関図
－薬物動態／薬力学解析対象集団



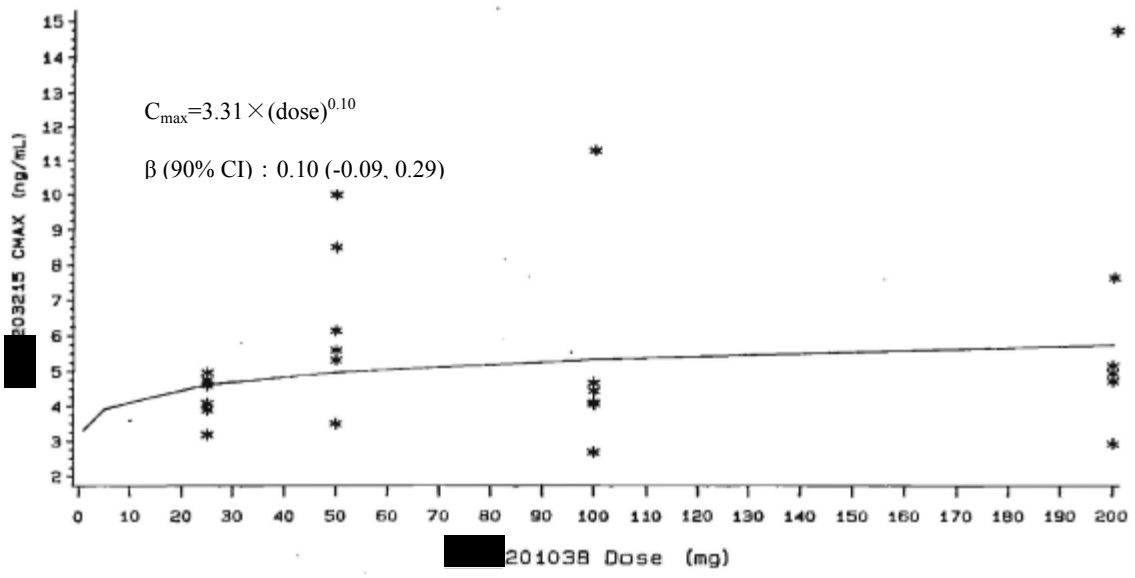
出典：5.3.3.1-2 [redacted]145-001 試験 治験総括報告書 Appendix 6.4 の Figure 1

図 3－2　本剤の用量と血漿中ロミタピド（[redacted]201038）の AUC_{0-t} の相関図
－薬物動態／薬力学解析対象集団



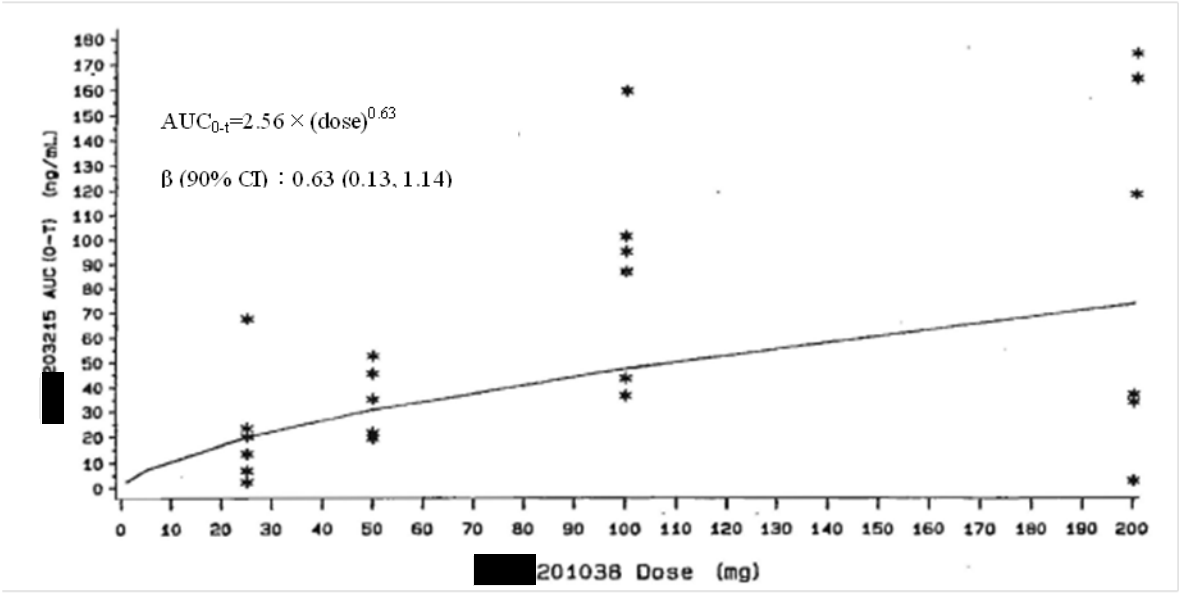
出典：5.3.3.1-2 [redacted]145-001 試験 治験総括報告書 Appendix 6.4 の Figure 2

図 3－3　本剤の用量と血漿中[redacted]203215 の C_{max} の相関図
－薬物動態／薬力学解析対象集団



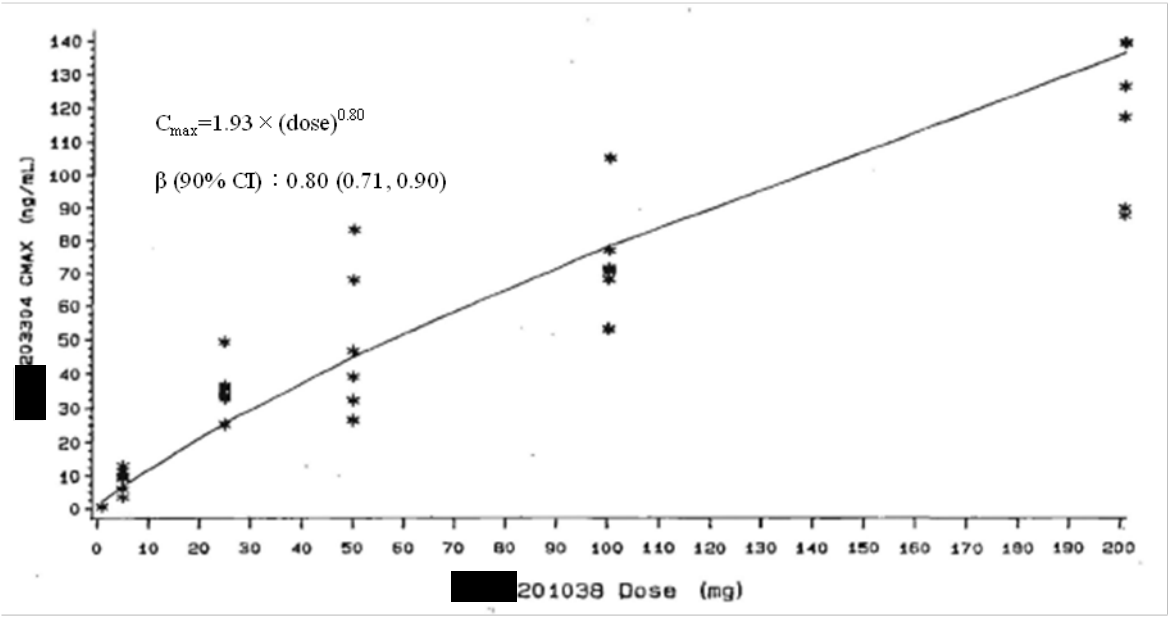
出典：5.3.3.1-2 [redacted]145-001 試験 治験総括報告書 Appendix 6.4 の Figure 3

図 3－4　本剤の用量と血漿中[redacted]203215 の AUC_{0-t} の相関図
－薬物動態／薬力学解析対象集団



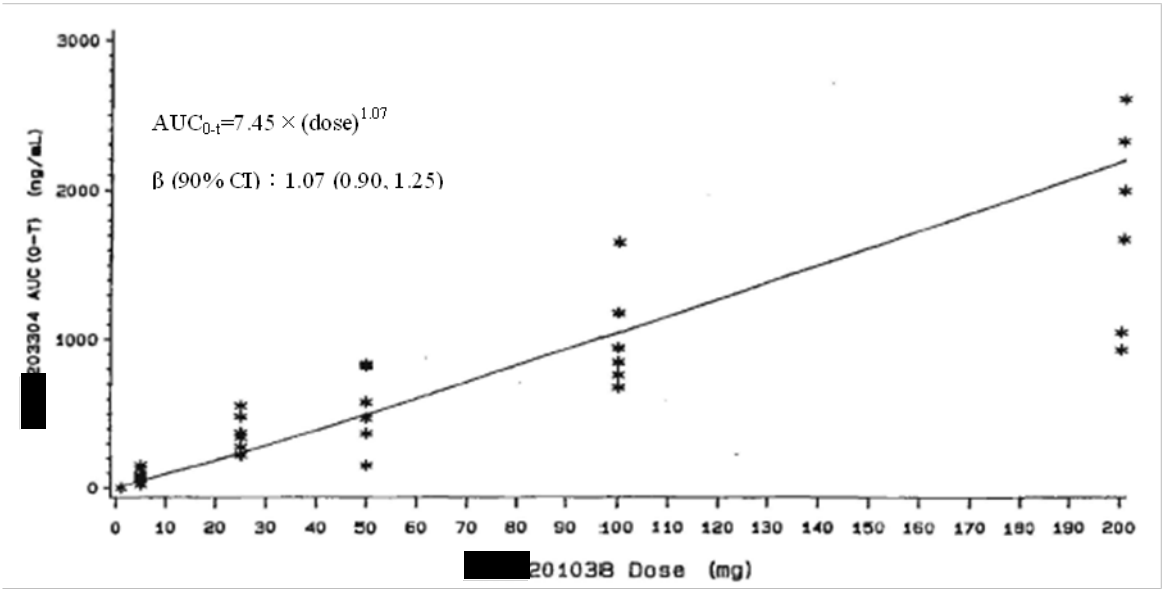
出典：5.3.3.1-2 [redacted]145-001 試験 治験総括報告書 Appendix 6.4 の Figure 4

図 3－5　本剤の用量と血漿中[redacted]203304 の C_{max} の相関図
－薬物動態／薬力学解析対象集団



出典：5.3.3.1-2 [redacted]145-001 試験 治験総括報告書 Appendix 6.4 の Figure 5

図 3－6　本剤の用量と血漿中[redacted]203304 の AUC_{0-t} の相関図
－薬物動態／薬力学解析対象集団



出典：5.3.3.1-2 [redacted]145-001 試験 治験総括報告書 Appendix 6.4 の Figure 6

3.3.6 薬力学の結果

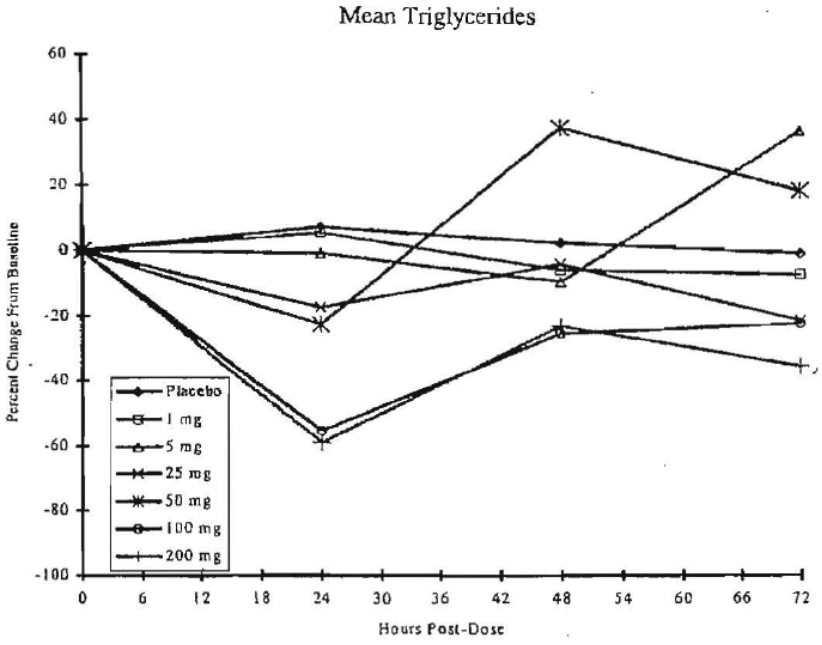
本剤 1、5、25、50、100 及び 200 mg を単回経口投与したときの各測定時点の脂質パラメータのベースラインからの変化率を表 3－4 に、トリグリセリド及び LDL-C のベースラインからの変化率の推移をそれぞれ図 3－7 及び図 3－8 に示す。なお、トリグリセリドに対する本剤の即時効果を検討するため、本剤投与後多くの時点でトリグリセリドを測定した。

表 3－4 脂質パラメータのベースラインからの変化率（%）
－薬物動態／薬力学解析対象集団

Geometric Mean (S.D.) Percent Change in Lipids from Baseline							
Lipid	Dose of [redacted]01038						
Day	Placebo (n=18)	1 mg (n=6)	5 mg (n=6)	25 mg (n=6)	50 mg (n=6)	100 mg (n=6)	200 mg (n=6)
TC							
Day 2	-2 (4)	+2 (6)	-1 (1)	-4 (5)	-9 (3)	-10 (4)	-24 (4)
Day 3	-1 (6)	-2 (4)	-2 (6)	-4 (6)	-10 (8)	-16 (5)	-33 (8)
Day 4	-3 (8)	+3 (8)	10(10)	-5 (5)	-13 (9)	-17 (8)	-34 (12)
LDL-C							
Day 2	-1 (7)	+0 (13)	+1 (4)	+2 (12)	-9 (5)	- 8 (6)	-17 (11)
Day 3	+2 (9)	-3 (10)	+3 (12)	-0 (12)	-17 (8)	-15 (6)	-37 (12)
Day 4	-2 (12)	+5 (13)	+21(20)	+1 (12)	-18 (7)	-16 (8)	-37 (16)
HDL-C							
Day 2	-13 (12)	+9 (20)	-5 (6)	-22 (30)	-3 (8)	+8 (30)	-10 (11)
Day 3	-11 (12)	+12 (24)	-9 (8)	-25 (32)	-3 (15)	-13 (4)	-18 (9)
Day 4	-11 (13)	+13 (27)	-13(32)	-20 (30)	-8 (14)	-13 (7)	-15 (10)
TG							
Day 1:							
0.5 hr	-7 (6)	-4 (6)	-7 (12)	+17 (63)	-9 (16)	-5 (6)	-4 (6)
1 hr	-6 (7)	-4 (5)	-1 (7)	+14 (66)	-3 (18)	-4 (3)	-16 (25)
1.5 hr	-8 (10)	-9 (4)	-7 (11)	+5 (58)	-19 (15)	-11 (8)	-15 (4)
2 hr	-2 (25)	-7 (5)	-2 (8)	+6 (58)	-14 (6)	-17 (8)	-35 (25)
2.5 hr	-11 (11)	-12 (3)	-4 (9)	-13 (55)	-25 (8)	-28 (11)	-30 (10)
3 hr	-11 (11)	-11 (7)	-4 (8)	-14 (49)	-27 (10)	-39 (16)	-36 (10)
4 hr	-11 (11)	-13 (7)	-9 (9)	-36 (49)	-38 (12)	-52 (14)	-51 (11)
8 hr	+1 (18)	-6 (12)	-10(16)	-36 (39)	-47 (26)	-70 (18)	-77 (13)
12 hr	+21 (22)	+19 (26)	-8 (57)	+2 (52)	+9 (36)	-49 (19)	-78 (6)
16 hr	+5 (23)	+4 (16)	-6 (22)	-6 (54)	-5 (21)	-45 (9)	-73 (10)
Day 2	+6 (18)	+4 (13)	-2 (16)	-1 (47)	-24 (11)	-54 (6)	-59 (7)
Day 3	-1 (25)	-7 (17)	-11(16)	+14 (58)	+26 (57)	-27 (15)	-25 (17)
Day 4	-4 (25)	-10 (24)	+10(70)	-6 (51)	+14 (34)	-23 (13)	-38 (20)
VLDL-C							
Day 2	+6 (18)	+4 (14)	-5 (18)	-0 (46)	-24 (11)	-53 (7)	-60 (7)
Day 3	-1 (25)	-7 (18)	-15(13)	+14 (56)	+27 (58)	-28 (15)	-25 (17)
Day 4	-3 (25)	-10 (25)	+10(76)	-5 (50)	+14 (35)	-23 (13)	-37 (20)
apoB							
Day 2	-0 (7)	+3 (5)	-7 (6)	+2 (20)	-16 (6)	-21 (4)	-33 (5)
Day 3	-1 (10)	+3 (11)	-4 (5)	+5 (24)	-9 (11)	-18 (4)	-33 (8)
Day 4	-1 (10)	-2 (8)	12(22)	+3 (25)	-11 (8)	-18 (7)	-34(17)

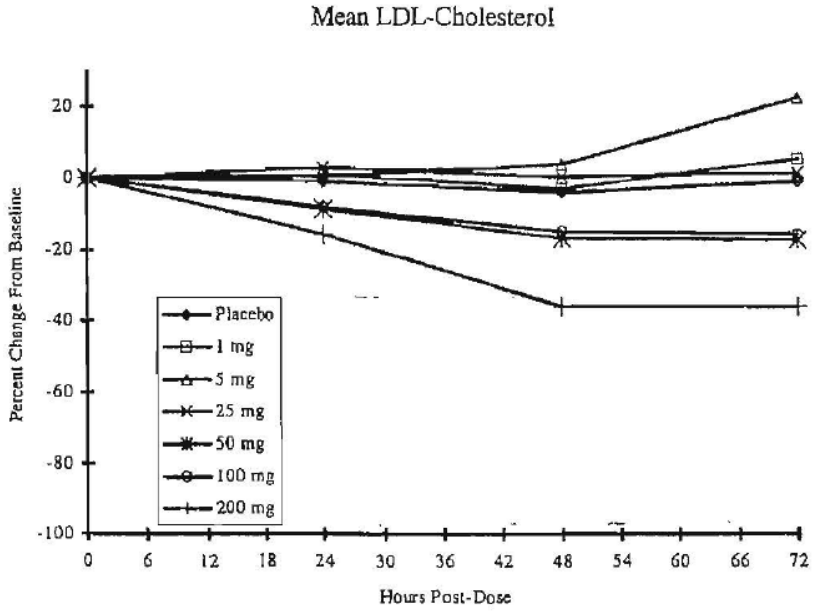
注：被験者数は以下のとおり。
LDL-C：プラセボ群の Day 3 では n = 17、Day 2 及び 4 では n = 16 であった。
トリグリセリド：本剤 200 mg 群の Day 1 の投与後 2、2.5、3 及び 4 時間では n = 5 であった。
VLDL-C：本剤 5 mg 群の Day 2 では n = 4、Day 3 及び 4 では n = 5 であった。
出典：5.3.3.1-2 [redacted]145-001 試験 治験総括報告書 Table 11.3

図 3－7　トリグリセリドのベースラインからの変化率（%）の推移
－薬物動態／薬力学解析対象集団



出典：5.3.3.1-2 ■145-001 試験 治験総括報告書 Figure 13.1

図 3－8　LDL-C のベースラインからの変化率（%）の推移
－薬物動態／薬力学解析対象集団



出典：5.3.3.1-2 ■145-001 試験 治験総括報告書 Figure 13.2

3.3.7 安全性の結果

個々の有害事象名は、国際疾病分類（ICD-9）に基づいた辞書を用いて読み替え、body system（器官分類）又は primary term（基本語）に基づいて集計した。有害事象名（英語）は ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver. 17.1 を用いて日本語に翻訳した。MedDRA/J で完全一致しない場合は、一般の英和辞典を用いて日本語に翻訳した。

3.3.7.1 有害事象

試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の器官分類ごとの発現例数及び発現件数を表 3－5 に示す。

本試験に組み入れられた 55 例中 16 例に 1 件以上の TEAE が認められた（プラセボ群 18 例中 6 例、本剤群 37 例中 10 例）。プラセボ投与群と比較して、本剤群の発現例数が明らかに多い有害事象は認められなかった。また、有害事象の発現例数において、用量に関連した傾向は認められなかった。

表 3－5 TEAE の器官分類別の発現例数－安全性解析対象集団

ICD-9 Body System	器官分類	Number of Subjects						
		1 mg	5 mg	25 mg	50 mg	100 mg	200 mg	Placebo
Cardiovascular	心血管系					2		
Hematopoietic	造血系						1	
Dermatologic	皮膚							1
Gastrointestinal	消化器					1	1	1
General	全身					1	1	2
Renal/Genitourinary	腎／泌尿生殖器				2			2
Musculoskeletal	筋骨格				1			2
Nervous	神経障害	1			1	3	1	
Respiratory	呼吸器						3	
Special Senses	特殊感覚	2						
Total Events [a]		3	0	0	4	7	7	8
Total Subjects		3	0	0	3	2	2	6

a. 複数の器官分類で複数の事象が発現した被験者又は同一の器官分類で複数の事象が発現した被験者が存在したため、「発現件数の合計（Total events）」が「発現例数の合計（Total subjects）」又は各投与群の被験者数を上回ることがある。

有害事象名（英語）は MedDRA/J Ver 17.1 を用いて日本語に翻訳した。MedDRA/J で完全一致しない場合は一般の英和辞典を用いて日本語に翻訳した。

出典：5.3.3.1-2 ■145-001 試験 治験総括報告書 Table 12.1.1

合計 41 件の有害事象が発現した。9 件は投与前に発現した有害事象であり、治験責任医師により本剤又はプラセボとの関連性はないと判断された。試験を中止した 1 例（被験者番号 43、本剤 100 mg 群）では、6 件の有害事象が認められ、このうち 3 件は高度であった。本被験者の頭痛以外の有害事象は血管迷走神経反応に関連した事象であり、治験責任医師により本剤との関連性はないと判断された。別の 1 例（被験者番号 48）では 8 件の有害事象が認められた。これらの大半が上気道感染に関連した事象であると考えられ、5 件の臨床検査値異常（クレアチンホスホキナーゼ増加［1 件］、尿蛋白陽性［1 件］及び尿中白血球数増加［3 件］）が報告された。浮動性めまい、無力症、味覚障害（塩味）又は悪心などの軽微な訴えを含むその他の有害事象は、治験責任医師により治験薬投与との関連性は評価不能と判定された。

3.3.7.1.1 比較的よく見られる有害事象

本試験において最も多く発現した有害事象は、浮動性めまい（50、100 及び 200 mg 群各 1 例）及び悪心（100 及び 200 mg 群各 1 例、プラセボ群 1 例）であり、各 3 例に認められた。また、蒼白（100 及び 200 mg 群各 1 例）及び筋骨格痛（プラセボ群 2 例）が各 2 例に発現した。その他の有害事象は、全体で 1 例のみに発現した。

3.3.7.1.2 死亡

本試験では、死亡例は認められなかった。

3.3.7.1.3 その他の重篤な有害事象

本試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

3.3.7.1.4 その他の重要な有害事象

1 例（被験者番号 43）が、治験薬投与後に採血に関連する有害事象（血管迷走神経反応）のため試験を中止した。

3.3.7.1.5 有害事象の叙述

本試験では、死亡、及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

3.3.7.2 臨床検査値

臨床検査に関連する有害事象が、本剤群の 1 例 3 件及びプラセボ群の 2 例 2 件に認められた。本剤群で認められた有害事象はクレアチンホスホキナーゼ増加（1 件）及び尿中白血球増加（2 件）であり、プラセボ群で認められた有害事象は尿中白血球数増加（1 件）及び尿蛋白増加（1 件）であった。

本試験では、臨床検査値の異常により試験を中止した被験者は認められなかった。

臨床検査異常値の一覧を 5.3.3.1-2 [redacted]145-001 試験 治験総括報告書 Appendix 12.6.1 に示す。

3.3.7.3 バイタルサイン

本試験において、本剤投与による臨床上問題となるバイタルサインへの影響は認められなかった。また、バイタルサインの異常により試験を中止した被験者はいなかった（5.3.3.1-2 [redacted]145-001 試験 治験総括報告書 Appendix 12.8.1.1～Appendix 12.8.1.6）。

3.3.7.4 12 誘導心電図

12 誘導心電図について、臨床上重要と判定される異常は認められず、心電図の異常により試験を中止した被験者はいなかった（5.3.3.1-2 [redacted]145-001 試験 治験総括報告書 Appendix 12.8.2.1 及び Appendix 12.8.2.2）。

3.3.8 結論

<u>薬物動態</u>

本剤 1～200 mg を単回経口投与したとき、血漿中ロミタピドの C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値の増加の程度は用量比を上回った。一方、血漿中[redacted]203215 の C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値の増加の程度は用量比を大きく下回った。血漿中ロミタピドの薬物動態解析の結果から、血漿中の曝露量は本剤の用量に依存して増加することが示唆された。また、本剤 50 mg を単回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 回投与に適した薬剤であることが示された。

<u>薬力学</u>

本剤投与後、ミクロソームトリグリセリド転送たん白阻害作用に起因すると考えられる血清トリグリセリドの速やか、かつ顕著な低下が認められた。本剤を単回経口投与したとき、25 mg 以上の用量で、用量に依存してトリグリセリドが低下した。トリグリセリドの低下は、本剤投与約 2.5 時間後に認められ、概ね本剤投与 8 時間後に最大となり、本剤投与 72 時間後まで持続した。また、本剤 50 mg 以上の用量では、LDL-C は明らか

に用量に依存して低下し、LDL-C の低下は本剤投与 72 時間後まで持続した。また、TC も用量に依存して低下し、TC の低下は本剤投与 72 時間後まで持続した。

安全性

本剤 200 mg までの単回経口投与は安全であり、忍容性は良好であった。

本試験期間を通して重篤な有害事象は報告されなかった。合計 41 件の有害事象が発現した。そのうち 9 件は投与前に発現し、本剤又はプラセボとの関連性はないと判断された。100 mg 群の 1 例が、採血に関連した血管迷走神経反応（本剤との関連性なし）により試験を中止した。また、別の 1 例では、上気道感染に関連すると考えられる有害事象が認められた。5 件の臨床検査値異常（クレアチンホスホキナーゼ増加［1 件］、尿蛋白陽性［1 件］及び尿中白血球数増加［3 件］）が有害事象として報告された。浮動性めまい、無力症、味覚障害（塩味）又は悪心などの軽微な訴えを含む残りの有害事象は、治験責任医師によって治験薬投与との関連性は評価不能と判定された。

4. [redacted]145-002 試験【参考資料】

5.3.3.1-3

4.1 試験概要

項目	内容
試験の標題 （治験実施計画書番号）	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）
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
試験期間	[redacted]年 9 月 17 日～[redacted]年 12 月 6 日
開発の相	第 1 相
GCP 準拠の陳述	本試験は医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に従って、適格と判断される治験責任医師により実施された。本試験には、以下のような特徴又は設定を盛り込んだ。 ・本試験の目的及び前向きな解析計画 ・GCP 遵守 ・適格な治験責任医師 ・試験開始前の investigator meeting ・並行して投与されるプラセボ対照群の設定 ・二重盲検下での治験薬投与 ・無作為化（各用量群） ・安全性、薬物動態及び薬力学の各評価に用いられる指標 ・試験結果が適切に得られ、また、適切に記録されていることを確認するため、治験実施施設及びデータマネジメント過程に適用される品質保証手順

4.2 試験方法

項目	内容
試験の目的	主目的 コレステロールレベル以外は健康な高コレステロール血症被験者（以下、高コレステロール血症被験者）を対象として、ロミタピドメシル酸塩（以下、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。 副次目的 高コレステロール血症被験者を対象として、本剤を反復投与したときの安全性、忍容性及び薬力学を評価すること。
試験の種類・デザイン	単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
対象集団	スクリーニング時に、血清中コレステロール値が 200 mg/dL 以上を示した年齢 23 歳以上 49 歳以下の男性被験者、及び外科的手術により妊娠する可能性のない女性被験者又は閉経後の女性被験者

項目	内容
選択基準及び除外基準	選択基準 以下の基準に全て適合する場合、本試験の対象として適格とした。 1. 米国食品医薬品局（FDA）の基準（当時）を全て満たす同意書に署名した者 2. 男性、及び外科的手術により妊娠する可能性がない女性又は閉経後の女性（スクリーニング時、試験実施施設入所時及びピリオド B の無作為化前 24 時間以内に実施する妊娠検査の結果、血清中β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン［β-HCG］が陰性であること） 3. 年齢が 18 歳以上 55 歳以下の者 4. 体重が、生命表により身長及び体格から決定される標準体重の−10%～25%の範囲に含まれる者 5. 絶食下の血清中総コレステロールが 200 mg/dL 以上の者 6. 非喫煙者又は直前に 24 時間以上禁煙している者 7. 試験開始前 14 日以内に実施される病歴調査、臨床検査、心電図及び身体所見（バイタルサインを含む）の結果、臨床的に問題となる異常が認められない者 除外基準 以下の基準のいずれかに該当する場合には、本試験の対象から除外することとした。 1. 心血管系、肝臓、腎臓、肺、神経筋、造血系又は代謝性の病歴を有する者、若しくは、現在それらの疾患に罹患している者 2. 重症度にかかわらず心臓ブロック又は不整脈の既往を有する者、若しくは、現在それらの所見を有する者 3. 座位血圧が 100/60 mmHg 未満又は 140/90 mmHg 超、又は橈骨動脈脈拍数が 50 bpm 未満又は 100 bpm 超の者 4. 6 ヵ月以内に薬物乱用又はアルコール依存の既往歴がある者 5. 6 ヵ月以内に薬剤の吸収に影響を及ぼすことが予想される消化器疾患、吸収不良又は外科的治療の既往歴を有する者、若しくは、現在それらに罹患している者 6. 病歴、身体所見又は臨床生化学検査の所見により、治験薬の投与を禁忌とすべき疾患が疑われる者、又は試験結果の解釈に影響する可能性がある疾患が疑われる者 7. ジルベール症候群の既往を有する者 8. 定期的な薬剤投与を必要とする状態にある者 9. 治験薬投与開始前 1 週間以内に､何らかの薬剤の投与を受けた者、又は試験開始前 1 ヵ月以内に、薬物代謝酵素を誘導又は阻害することが知られている薬剤（リファンピシン、シメチジン及びバルビツール酸及びフェノチアジン系の薬効クラスに分類される薬剤など）の投与を受けた者 10. 試験開始前 24 時間以内にアルコールを摂取した者 11. 試験開始前 2 ヵ月以内に、本試験のための血液生化学検査以外の目的で臨床検査用に採血した者又は献血した者 12. 薬物乱用検査で陽性を示した者 13. 患者を過度のリスクにさらす、又は試験の結果に影響を及ぼすと治験責任医師が判断するような薬剤過敏性又は不耐容の経歴を有する者

項目	内容
選択基準及び除外基準（続き）	14. 本試験に参加する前 30 日以内に、他の治験に参加した者（プラセボ投与を含む）、又は過去にロミタピドを用いた試験に参加したことがある者 15. 核磁気共鳴（NMR）検査で、被験者の健康又は試験遂行能力に影響する可能性のある臨床的に重要な所見が得られた者 16. その他、明確な理由により治験責任医師が本治験への参加を不適切と判断した者
目標被験者数	合計 45 例（被験薬：30 例、対照薬：15 例）
被験薬、ロット番号	ロミタピドメシル酸塩（5 mg カプセル、50 mg カプセル） 5 mg カプセル：N96070 50 mg カプセル：N96074
対照薬、ロット番号	対応するプラセボ：N96066
投与方法	7 日間の食事療法（米国心臓協会 Step I 又は同等の食事）／プラセボ導入期間（ピリオド A）の後、本剤（10、25、50 及び 100 mg）又は対応するプラセボを 1 日 1 回 14 日間､250 mL の水と共に経口投与した（ピリオド B）。1 日目及び 14 日目では、本剤の投与 12 時間前から 4 時間後まで絶食とし、その後に標準食（昼食）を摂取した。治験薬投与後 4 時間以上、体を起こした姿勢（座位又は立位）を維持した。本剤の投与は低用量（10 mg）から開始し、安全性及び忍容性を確認した後に次用量の投与を開始した。 本剤 200 mg 群も設定されたが、100 mg 群で中止例がみられたため、200 mg 投与は実施されなかった。
併用薬及び併用療法	本試験期間中、試験実施計画書に記載されていない薬剤の使用を禁止した。これらの薬剤を使用した場合には、症例報告書（CRF）の併用薬のページにその旨を記載した。
評価・検査項目	<u>有効性</u> 該当せず（本試験では有効性を検討しなかった） <u>薬物動態</u> ・血漿中ロミタピド及びその代謝物（[redacted]203215、[redacted]203304 及び[redacted]224433）濃度の測定 血漿検体採取：1 日目及び 14 日目の投与前並びに投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、7、8、12、16 及び 24 時間後 投与 5、6、7、12 及び 13 日目の投与前 ・血漿中ロミタピド及びその代謝物（[redacted]203215、[redacted]203304 及び[redacted]224433）に関する以下の薬物動態パラメータの算出 最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{tau}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、蓄積率（14 日目の AUC_{tau}／1 日目の AUC_{tau}）、みかけの全身クリアランス（CL_T/F）（ロミタピドのみ） <u>薬力学</u> 総コレステロール（TC）、低密度リポたん白質コレステロール（LDL-C）、高密度リポたん白質コレステロール（HDL-C）、トリグリセリド、超低密度リポたん白質コレステロール（VLDL-C）及びアポリポたん白質 B（apo B）

項目	内容
評価・検査項目（続き）	安全性 ・有害事象（自覚症状及び他覚所見を含む） ・臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、凝固検査） ・バイタルサイン（座位及び立位血圧、脈拍数、体温、呼吸数） ・12 誘導心電図 ・身体所見
評価・検査時期	表 4－1 のとおり
解析方法	薬物動態 検査時期、測定物質及び用量ごとの薬物動態パラメータの要約統計量を算出した 検査時期ごとの C_{max} 及び AUC_{tau} と用量との関係を、Gough のパワーモデル［$Y=\alpha\times dose^{\beta}$］で評価した。β の 90%信頼区間が 1 を含むとき、C_{max} 又は AUC_{tau} は用量に比例すると判定した。 薬力学 各パラメータのベースラインからの変化率（%）を要約（幾何平均、標準偏差及び 95%信頼区間）した。 安全性 被験者背景、身体所見、臨床検査及びバイタルサインの結果を要約した。有害事象の発現頻度を器官分類ごと及び重症度ごとに集計した。

表 4－1　試験スケジュール

	SCR	PERIOD A	PERIOD B			
	Day -21 to -7	Day -7 to -1	Day 1	Days 2 to 13	Day14	Day 15
INFORMED CONSENT	X					
MEDICAL HISTORY	X					
PHYSICAL EXAM	X[8]		X[16]			X
ADMIT TO CPU	X[10]					
12-LEAD ECG	X		X[8]	X[8]		X
VITAL SIGNS	X		X[1]	X[1]	X[1]	X
CLINICAL LAB BATTERY	X		X[8]			X
DRUGS OF ABUSE	X					
PREGNANCY TEST (FEMALES)	X	X[13]	X[17]			X
LFTs, SERUM BICARB, LIPIDS, LACTATE, ANION GAP				X[7]		
PERIPHERAL BLOOD SMEAR (MANUAL)			X[8]	X[7]		X
PROTHROMBIN TIME	X		X	X[12]		X
TRIGLYCERIDES			X[4]		X[4]	
d-XYLOSE TEST		X[2]		X[2]		
STOOL COLLECTION			X[15]		X[15]	
NMR TEST		X[14]		X[2]		
QD DOSING		X	X	X	X	
PK BLOOD SAMPLES			X	X[6]	X	X
PK URINE SAMPLES			X		X	
MEVALONATE URINE SAMPLES		X[11]	X		X	
ADVERSE EVENTS	X	X	X	X	X	X
STUDY TERMINATION						X

1. 座位及び立位の血圧､並びに脈拍数(橈骨動脈)のみ測定した。
2. Day 14 の投与前 48 時間以内に実施した。
3. 投与前 2 時間以内に実施した。
4. 投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、8、12 及び 16 時間に実施した。
5. 投与前 1 時間以内に実施した。
6. Day 12 及び 13 の投与前に実施した（最低血漿中濃度［C_{min}］測定用検体）。
7. Day 4、8 及び 11 の投与前に実施した。
8. Day 8 の投与前 2 時間以内に実施した。
9. ピリオド A の Day−4 より前に実施した。
10. Day−8 の夜に実施した。
11. Day 1（ピリオド B）の投与前から 24 時間かけて実施した。
12. Day 7 に実施した。
13. Day−7（ピリオド A）の投与前 24 時間以内に実施した。
14. Day 1（ピリオド B）の投与前 7 日以内に実施した。
15. 投与前 4 日以内に 72 時間かけて実施した。
16. Day 1 の投与前 48 時間以内に実施した。
17. 投与前 24 時間以内に実施した。

4.3 成績

4.3.1 被験者の内訳

本試験には 38 例が組み入れられ、全例にプラセボが投与された（ピリオド A）。このうち 36 例（10 mg 群：6 例、25 mg 群：6 例、50 mg 群：6 例、100 mg 群：6 例、プラセボ群：12 例）がピリオド B に移行して無作為割り付けされ、全 36 例に治験薬が投与された。治験薬が投与された 36 例のうち、27 例が試験を完了し、9 例が試験を中止した。

本試験に組み入れられ、治験薬（プラセボを含む）が投与された全 38 例を安全性解析対象集団とした。このうちピリオド A で試験を中止した 2 例を除いた 36 例を薬物動態及び薬力学解析対象集団とした。

4.3.2 被験者背景

本試験のピリオド B において無作為化された薬物動態／薬力学解析対象集団の人口統計学的特性を表 4－2 に示す。

薬物動態／薬力学解析対象集団の被験者は全て男性であり、各群に無作為割り付けされた被験者の人種、年齢、体重及び身長に大きな違いは認められなかった。

表 4－2　人口統計学的特性－薬物動態／薬力学解析対象集団

Characteristic	Dose Group				
	Placebo Controls (N = 12)	10 mg (N=6)	25 mg (N=6)	50 mg (N=6)	100 mg (N=6)
Age, years					
Mean (±SD)	34 (±7)	39 (±6)	34 (±7)	33 (±5)	39 (±6)
Range	23-49	31-46	26-44	27-38	32-48
Gender, N (%)					
Male	12 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
Female	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Race, N (%)					
White	3 (25)	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0)	1 (16.7)
Black	7 (58.3)	4 (66.6)	3 (50)	5 (83.3)	4 (66.6)
Other	2 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
Weight, kg					
Mean (±SD)	82 (±14)	73 (±14)	77 (±13)	73 (±7)	79 (±13)
Range	54-99	60-98	63-96	66-84	68-101
Height, cm					
Mean (±SD)	178 (±7)	170 (±7)	179 (±9)	174 (±4)	174 (±8)
Range	168-193	156-177	169-193	168-177	165-184

略号：SD = 標準偏差
出典：5.3.3.1-3 [redacted]145-002 試験 治験総括報告書 Table 8.3.1

4.3.3 投与期間、投与量及び服薬状況

本試験に組入れられた全 38 例には、ピリオド A においてプラセボを 1 日 1 回、7 日間反復経口投与した。ピリオド B に移行した 36 例を 1 グループ 9 例の 4 グループに分け、それぞれ本剤（10、25、50 及び 100 mg）を 6 例に、対応するプラセボを 3 例に盲検下で経口投与することとした。

- グループ 1：本剤 10 mg（n=6）、対応するプラセボ（n=3）
- グループ 2：本剤 25 mg（n=6）、対応するプラセボ（n=3）
- グループ 3：本剤 50 mg（n=6）、対応するプラセボ（n=3）
- グループ 4：本剤 100 mg（n=6）、対応するプラセボ（n=3）

グループ 1～3 の 27 例のうち、25 mg 群の 1 例を除く 26 例は本剤 10、25 及び 50 mg 並びに対応するプラセボを 1 日 1 回、14 日間反復経口投与した。25 mg 群の 1 例は、本剤 25 mg を 1 日 1 回、5 日間反復経口投与した。グループ 4 では、2 例が本剤 100 mg を 1 日 1 回、6 日間反復経口投与し、残りの 7 例が本剤 100 mg（4 例）又は対応するプラセボ（3 例）を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与した。

4.3.4 有効性の結果

本試験では有効性を検討していない。

4.3.5 薬物動態の結果

血漿中ロミタピド濃度はバリデートされた液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（LC/MS/MS 法）により測定された。また、薬物動態パラメータはバリデートされたノンコンパートメント解析により算出された。

本剤 10 mg 群では、多くの検体の血漿中ロミタピド濃度は定量下限未満であった。また、本剤 100 mg 群の全ての被験者で 7 日目までに治験薬の投与を中止したため、14 日目の薬物動態パラメータを算出することができなかった。

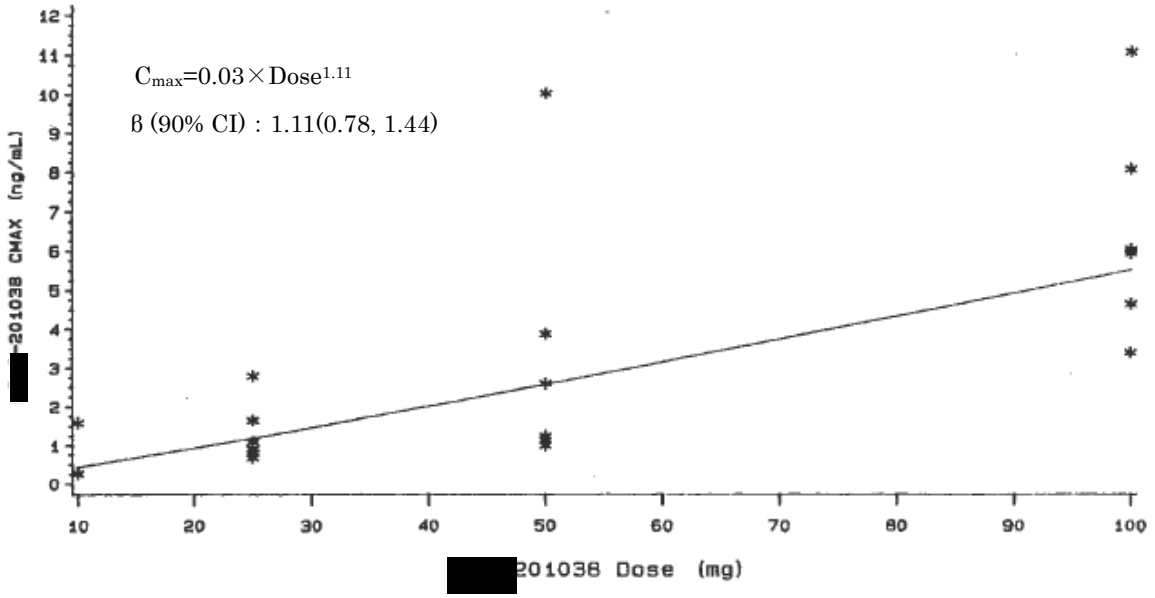
本剤 10、25、50 及び 100 mg を 14 日間反復経口投与したときの血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータを表 4－3 に示す。本剤の用量と 1 日目及び 14 日目の血漿中ロミタピドの C_{max} 及び AUC_{tau} の相関関係をそれぞれ図 4－1 及び図 4－2、並びに図 4－3 及び図 4－4 に示す。また、血漿中のロミタピドの代謝物（[redacted]203215、[redacted]203304 及び [redacted]224433）の薬物動態パラメータを 5.3.3.1-3 [redacted]145-002 試験 治験総括報告書 Appendix 6.1.2.3 の Table 6～Table 8 に、本剤の用量と各代謝物の C_{max} 及び AUC_{tau} の相関関係を 5.3.3.1-3 [redacted]145-002 試験 治験総括報告書 Appendix 6.1.2.3 の Figure 3A～Figure 7B に示す。

表 4－3 ロミタピドの薬物動態パラメータ［平均値（標準偏差）］
－薬物動態／薬力学解析対象集団

Dose (mg)		Cmax (ng/mL)	Css (ng/mL)	Tmax* (hr)	AUC(TAU) (ng x hr/mL)	AI**	T1/2 (hr)	CL_T/F (mL/hr)	CL_T/F mL/min
10	Day 1	0.7*** (0.8)		2.5*** (1.5, 4.0)	N/A		N/A	N/A	N/A
	Day 14	1.3 (0.6)	0.9 (0.4)	2.5 (2.0, 3.0)	21.8 (9.7)	N/A	60.9 (74.1)	531244 (199254)	8854
25	Day 1	1.3 (0.8)		4.5 (2.0, 6.0)	19.2 (11.1)		16.1 (4.6)	978927 (343732)	16315
	Day 14	2.5 (0.8)	1.8 (0.6)	6.0 (4.0, 12.0)	42.0 (14.5)	2.7 (1.3)	16.3 (3.9)	659461 (238733)	10991
50	Day 1	3.3 (3.5)		5.0 (3.0, 8.0)	33.6 (19.9)		51.1 (68.7)	892017 (731853)	14867
	Day 14	8.5 (7.8)	5.5 (5.1)	3.25 (1.5, 12)	132.6 (122.5)	3.9 (2.1)	42.0 (38.2)	785365 (724464)	13089
100	Day 1	6.6 (2.7)		6.0 (3.0, 12)	91.9 (31.8)		21.4 (11.4)	651642 (260682)	10861
	Day 14	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

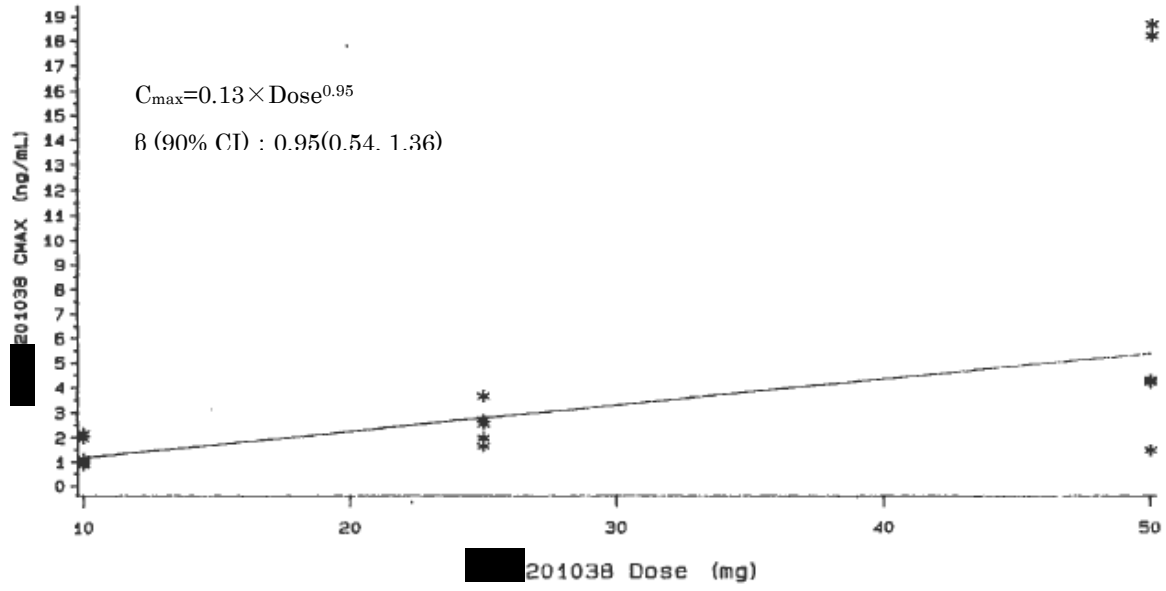
略号：N/A 該当なし
* 中央値（範囲）を示した。
** AUC Day 14/AUC Day 1
*** n=3
出典：5.3.3.1-3 ■145-002 試験 治験総括報告書 Table 11.2

図 4－1　本剤の用量と 1 日目の血漿中ロミタピド（[redacted]201038）の C_{max} の相関図
－薬物動態／薬力学解析対象集団



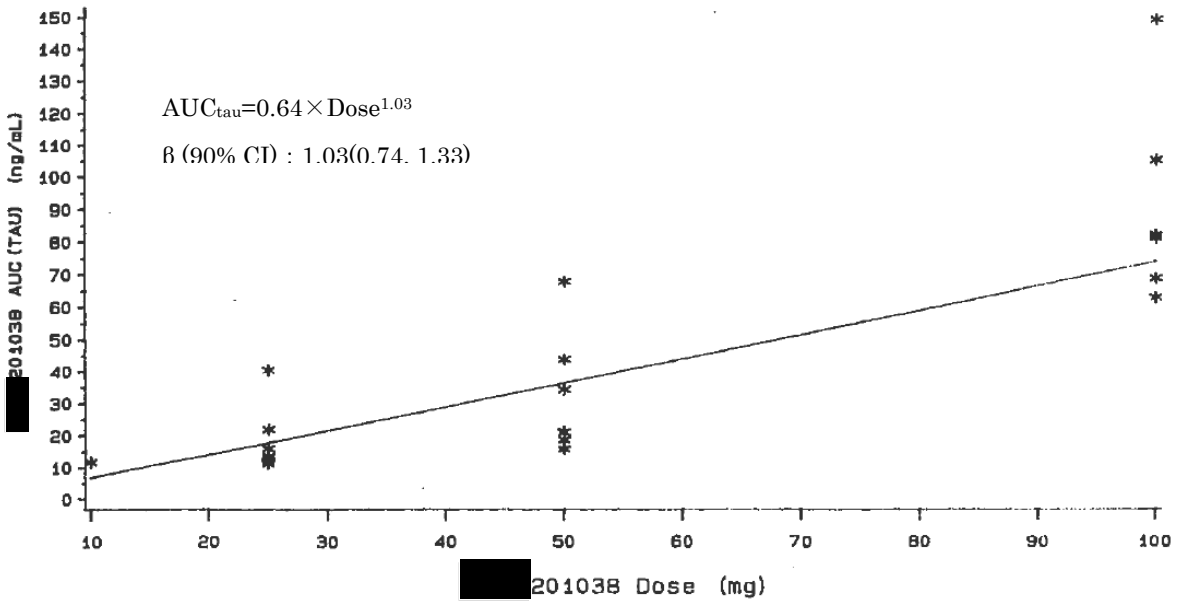
出典：5.3.3.1-3 [redacted]145-002 試験 治験総括報告書 Appendix 6.1.2.3 の Figure 1A

図 4－2　本剤の用量と 14 日目の血漿中ロミタピド（[redacted]201038）の C_{max} の相関図
－薬物動態／薬力学解析対象集団



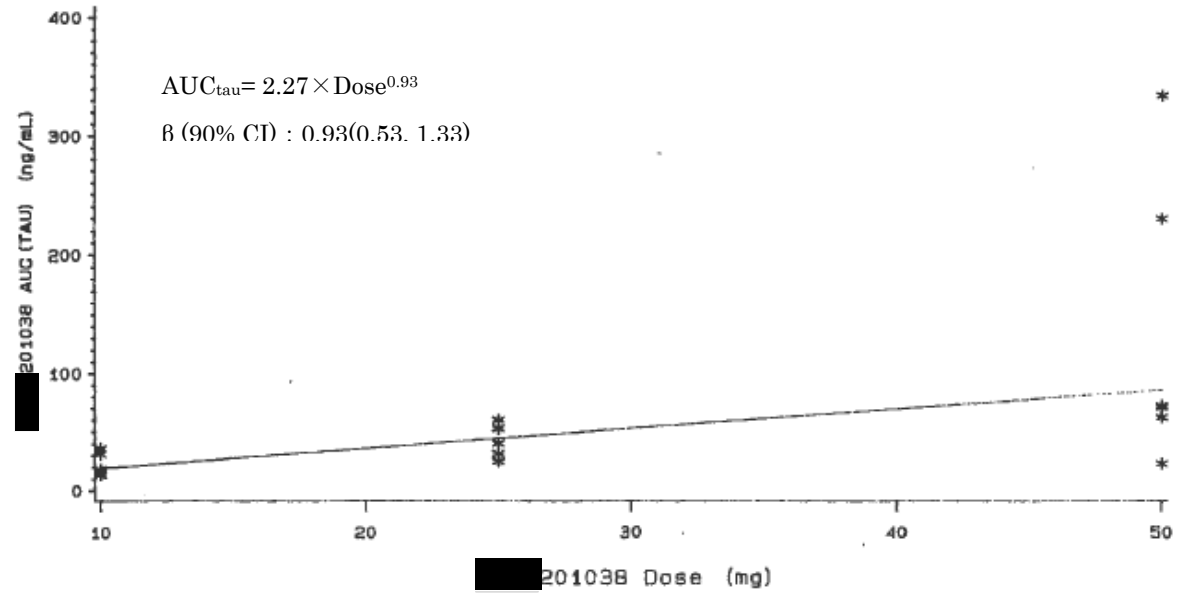
出典：5.3.3.1-3 [redacted]145-002 試験 治験総括報告書 Appendix 6.1.2.3 の Figure 1B

図 4－3　本剤の用量と 1 日目の血漿中ロミタピド（[redacted]201038）の AUC_{tau} の相関図
－薬物動態／薬力学解析対象集団



出典：5.3.3.1-3 [redacted]145-002 試験 治験総括報告書 Appendix 6.1.2.3 の Figure 2A

図 4－4　本剤の用量と 14 日目の血漿中ロミタピド（[redacted]201038）の AUC_{tau} の相関図
－薬物動態／薬力学解析対象集団



出典：5.3.3.1-3 [redacted]145-002 試験 治験総括報告書 Appendix 6.1.2.3 の Figure 2B

4.3.6 薬力学の結果

本剤を反復投与したときの脂質プロファイルに及ぼす影響を評価した。

本剤 10、25、50 及び 100 mg を反復経口投与したときの、検査日ごとの TC、LDL-C、HDL-C、トリグリセリド、VLDL-C 及び apo B のベースラインからの変化率を表 4－4、図 4－5 及び 5.3.3.1-3 [redacted]145-002 試験 治験総括報告書 Figure 13.1～Figure 13.6 に、1 日目及び 14 日目の本剤投与後のトリグリセリドのベースラインからの変化率の経時変化を 5.3.3.1-3 [redacted]145-002 試験 治験総括報告書 Table 11.3.2 及び Figure 13.7 に示す。また、本剤投与後の肝臓脂肪量の変化を図 4－6 に示す。

表 4－4 脂質パラメータのベースラインからの変化率（%）
－薬物動態／薬力学解析対象集団

Geometric Mean (95% C.I.) Percent Change in Lipids from Baseline					
Lipid	Dose of [redacted]201038				
Study Day†	Placebo (n=12)	10 mg (n=6)	25 mg (n=6*)	50 mg (n=6)	100 mg (n=6)
T-C					
Day 4	-7 (-13, -1)	-10 (-16, -3)	-25 (-29, -21)	-33 (-40, -24)	-42 (-60, -16)
Day 8	-0 (-6, +6)	-18 (-35, +4)	-41 (-50, -30)	-60 (-71, -46)	-71 (-77, -63)
Day 11	+4 (-4, +13)	-16 (-34, +6)	-40 (-46, -34)	-63 (-80, -33)	-56 (-62, -49)
Day 14 or 15	+5 (-2, +13)	-14 (-26, -0)	-37 (-49, -23)	-63 (-80, -30)	-37 (-45, -27)
LDL-C					
Day 4	-10 (-15, -4)	-21 (-37, -1)	-32 (-37, -27)	-37 (-46, -26)	-45 (-65, -13)
Day 8	-8 (-16, -0)	-26 (-46, +3)	-54 (-65, -39)	-71 (-78, -61)	-86 (-95, -63)
Day 11	-2 (-11, 8)	-20 (-38, +3)	-57 (-67, -44)	-80 (-91, -54)	-71 (-77, -62)
Day 14 or 15	+6 (-4, 17)	-17 (-30, -0)	-46 (-58, -31)	-79 (-92, -47)	-49 (-54, -44)
HDL-C					
Day 4	-6 (-14, +2)	-10 (-18, -0)	-22 (-30, -13)	-28 (-42, -12)	-15 (-33, +9)
Day 8	-9 (-15, -3)	-13 (-24, -1)	-24 (-29, -18)	-32 (-45, -16)	-26 (-39, -9)
Day 11	-6 (-12, -0)	-7 (-13, +1)	-25 (-33, -17)	-13 (-29, +7)	-27 (-38, -13)
Day 14 or 15	-4 (-13, +6)	-3 (-15, +11)	-25 (-36, -12)	-9 (-26, +12)	-27 (-37, -17)
TG					
Day 4	-1 (-30, +40)	+19(-13,+64)	+11(-38,102)	-23 (-56,+32)	-77 (-95,+14)
Day 8	+40 (+8, +82)	+13(-27,+74)	+9 (-37, +89)	-52 (-81,+24)	-68 (-85, -33)
Day 11	+43(+17,+75)	-7(-38, +39)	+31(-34,160)	-57 (-83, +9)	-26 (-37, -12)
Day 14 or 15	+7 (-8, +23)	-22(-47, +15)	+1 (-16, +22)	-60 (-81, -16)	+18(-17,+67)
VLDL-C					
Day 4	-1 (-30, +42)	+18(-16,+64)	+12 (-38,102)	-24(-55, +30)	-77 (-95,+13)
Day 8	+40 (+9, +82)	+13(-27,+74)	+11 (-36, 92)	-54(-83, +25)	-69 (-86, -34)
Day 11	+44(+18,+76)	-7(-38,+39)	+31 (-34,163)	-57(-83, +9)	-26 (-37, -13)
Day 14 or 15	+7 (-8, +23)	-22(-47, +16)	+2 (-17, +26)	-60 (-81, -17)	+17(-17,+65)
apoB					
Day 4	-5 (-15, +6)	-3 (-13, +8)	-20 (-31, -7)	-34 (-44, -23)	-58 (-78,-18)
Day 8	+6 (-4, +17)	-16 (-30, +2)	-37 (-52, -19)	-73 (-83, -57)	-84 (-92, -67)
Day 11	+13 (+3, +23)	-17 (-37, +8)	-31 (-41, -18)	-83 (-96, -30)	-55 (-61, -49)
Day 14 or 15	+7 (-1, +15)	-16 (-31, +2)	-35 (-52, -11)	-83 (-97, -12)	-27 (-39, -13)

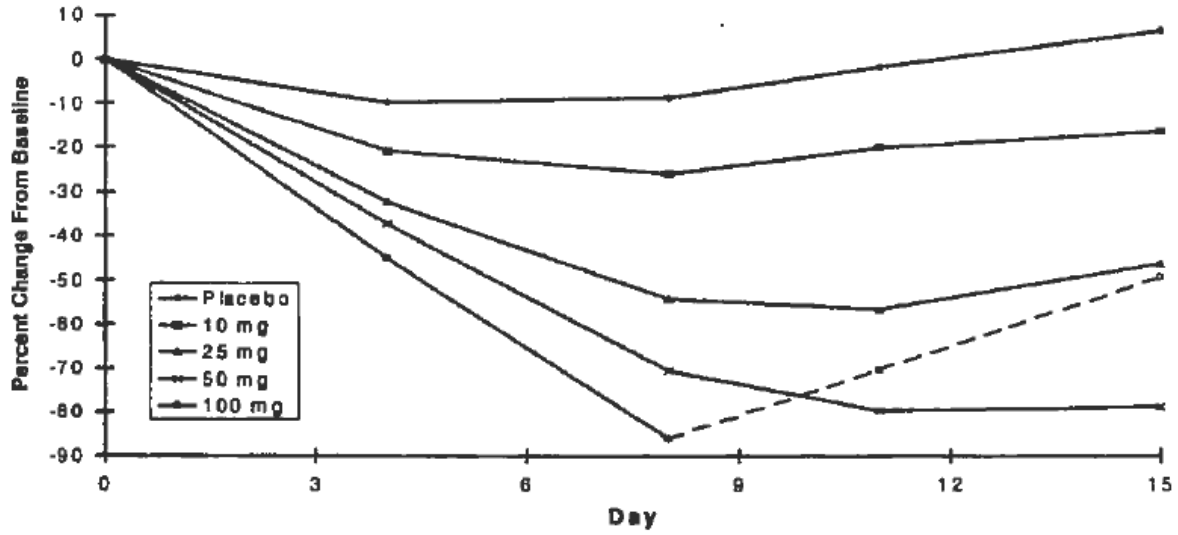
略号：CI = 信頼区間

† 「Study Day（評価時点）」の列の「Day 14 or 15」は、本剤 10、25 及び 50 mg 群と対応するプラセボ群では Day 15 の脂質データを、本剤 100 mg 群と対応するプラセボ群では Day 14 の脂質データを評価した。

* 本剤 25 mg の Day 8、11 及び 15 の被験者数は n = 5。

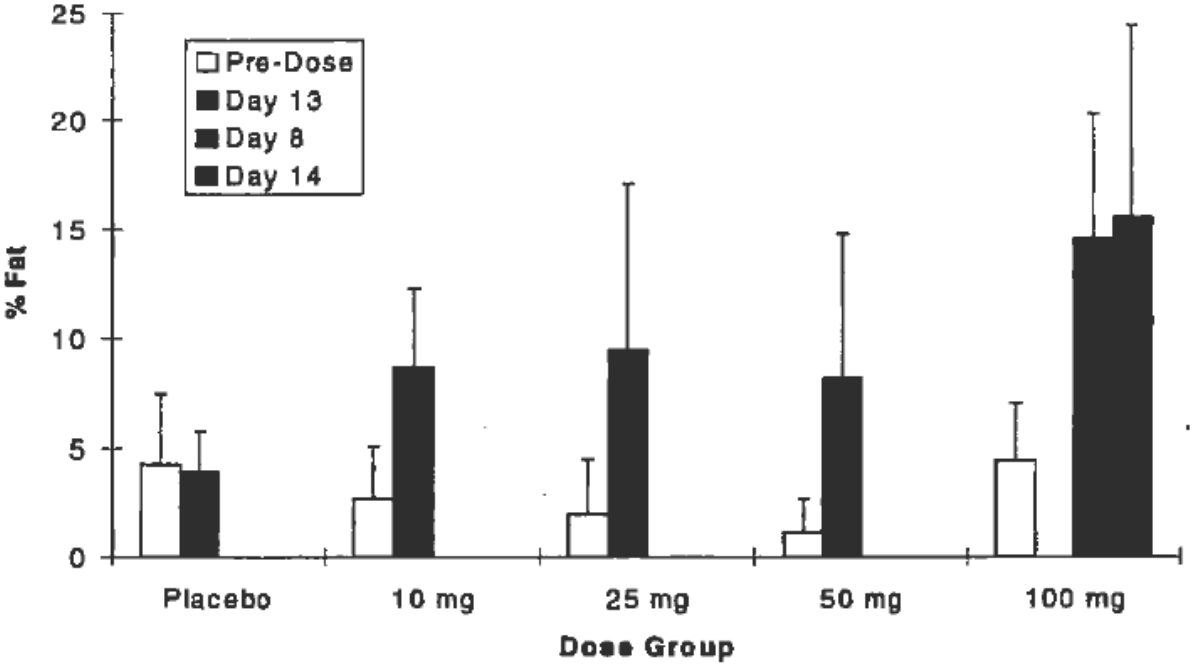
出典：5.3.3.1-3 [redacted]145-002 試験 治験総括報告書 Table 11.3.1

図 4－5　LDL-C のベースラインからの変化率（%）
－薬物動態／薬力学解析対象集団



出典：5.3.3.1-3 ■145-002 試験 治験総括報告書 Figure 13.2

図 4－6　肝臓脂肪量の変化－薬物動態／薬力学解析対象集団



出典：5.3.3.1-3 ■145-002 試験 治験総括報告書 Figure 11.4

4.3.7 安全性の結果

個々の有害事象名は、国際疾病分類（ICD-9）に基づいた辞書を用いて読み替え、body system（器官分類）又は primary term（基本語）に基づいて集計した。有害事象名（英語）は ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver. 17.1 を用いて日本語に翻訳した。MedDRA/J で完全一致しない場合は、一般の英和辞典を用いて日本語に翻訳した。

4.3.7.1 有害事象

1 件以上の試験治療で発現した有害事象（TEAE）が認められた被験者数及び TEAE の発現件数を表 4－5 に示す。本試験において、TEAE は 24 例に 67 件認められた。これらの TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、いずれも未治療で回復した。

表 4－5 TEAE の期間分類別の発現例数及び発現件数

Body System	器官分類	Placebo	10 mg	25 mg	50 mg	100 mg	Total
Gl	消化器系	5	7	5	8	19	44
Hepatic/Biliary	肝･胆道系	0	0	0	0	2	2
Dermatologic	皮膚	1	0	0	0	2	3
Nervous System	神経系	1	0	1	3	0	5
General	全身	0	1	0	2	1	4
Musculoskeletal	筋骨格系	0	0	0	4	0	4
Renal/GU	腎・泌尿器	0	0	0	2	0	2
Respiratory	呼吸器	1	0	1	0	0	2
Endocrine/Metabolic	内分泌代謝	0	0	0	0	1	1
Total Events•		8	8	7	19	25	67
Total Subjects		6	3	3	6	6	24

* 複数の器官分類で複数の事象が発現した被験者又は同一の器官分類で複数の事象が発現した被験者が存在したため、「発現件数の合計（Total events）」が「発現例数の合計（Total subjects）」又は各投与群の被験者数を上回ることがある。

有害事象名（英語）は MedDRA/J Ver. 17.1 を用いて日本語に翻訳した。MedDRA/J で完全一致しない場合は一般の英和辞典を用いて日本語に翻訳した。

出典：5.3.3.1-3 [redacted]145-002 試験 治験総括報告書 Table 12.1.1

4.3.7.1.1 比較的よく見られる有害事象

本試験で最も多く発現した TEAE は下痢であり、合計で 17 件が報告された。その他の TEAE は各群で 1 例又は 2 例に認められた。

4.3.7.1.2 死亡

本試験では、死亡例は認められなかった。

4.3.7.1.3　その他の重篤な有害事象

本試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

4.3.7.1.4　その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、下痢、腹部疝痛／腹痛、悪心及び嘔吐であり、全体で 8 例（25 mg：1 例、100 mg：6 例、プラセボ：1 例）に認められた。このうち、下痢のために治験薬の投与を中止した被験者は、25 mg 群で 1 例及び 100 mg 群で 4 例であった。

また、本試験では消化器系の有害事象を特に注目すべき有害事象とした。消化器系の有害事象一覧を表 4－6 に示す。

表 4－6　消化器系の有害事象一覧

Adverse Event	有害事象名	Placebo	10 mg	25 mg	50 mg	100 mg	合計
Anorexia	食欲不振		1				1
Broken Tooth	歯牙損傷		1				1
Diarrhea	下痢	3	3	1	4	6	17
Indigestion	消化障害		1				1
Nausea/Vomiting	悪心／嘔吐	1	1	1	2	3	8
Abdominal Pain-Cramps	腹痛－腹部疝痛			3	1	4	8
Aphthous Ulcer	アフタ性潰瘍	1					1
Flatulence	放屁				1	4	5
Bloating	腹部膨満感					1	1
Reflux Esophagitis	逆流性食道炎					1	1
Total GI		5	7	5	8	19	44

有害事象名（英語）は MedDRA/J Ver. 17.1 を用いて日本語に翻訳した。MedDRA/J で完全一致しない場合は一般の英和辞典を用いて日本語に翻訳した。
出典：5.3.3.1-3 [redacted]145-002 試験 治験総括報告書 Table 12.1.1.2

4.3.7.1.5　有害事象の叙述

本試験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

4.3.7.2　臨床検査値

臨床検査に関連する有害事象として、本剤を投与した 2 例に 3 件の有害事象（1 例では尿中赤血球数増加、別の 1 例ではアラニンアミノトランスフェラーゼ及びγグルタミントランスペプチターゼ増加）が認められた。

本試験では、臨床検査値の異常により試験を中止した被験者は認められなかった。

臨床検査異常の一覧を 5.3.3.1-3 [redacted]145-002 試験 治験総括報告書 Appendix 12.6.1.1 に示す。

4.3.7.3 バイタルサイン

試験期間を通して、本剤により臨床上問題となるバイタルサインへの影響は認められなかった。また、バイタルサインの異常により試験を中止した被験者はいなかった（5.3.3.1-3 [redacted]145-002 試験 治験総括報告書 Appendix 12.8.1.1～Appendix 12.8.1.6）。

4.3.7.4 12 誘導心電図

12 誘導心電図について、臨床上重要と判定される異常は認められず、心電図の異常により試験を中止した被験者はいなかった（5.3.3.1-3 [redacted]145-002 試験 治験総括報告書 Appendix 12.8.2.1 及び Appendix 12.8.2.2）。

4.3.8 結論

<u>薬物動態</u>

血漿中ロミタピドの薬物動態プロファイルから、本剤は 10、25 及び 50 mg の用量で毎日投与可能な薬剤であることが確認された。

血漿中ロミタピドの C_{max} 及び AUC_{tau} は、1 日目及び 14 日目いずれもほぼ用量に比例して増加した。本剤 25 及び 50 mg を反復経口投与したときの血漿中ロミタピドの平均蓄積率は、それぞれ 2.7 及び 3.9 であった。本剤 10～50 mg を反復経口投与したとき、14 日目の定常状態における血漿中ロミタピドの消失半減期は用量に依存せず、約 39.7 時間であった。

<u>薬力学</u>

本剤投与後、脂質パラメータは速やかに、かつ大きくに変化した。また、本剤投与 2 週間後には全ての用量群で肝臓脂肪量が約 2 倍に増加し、本剤 100 mg 群では 1 週間以内に約 5 倍に増加した。これらの結果から、ロミタピドは血中脂質レベルを減少させ、高脂血症患者の新規治療薬となることが推察された。

<u>安全性</u>

本剤 10、25 及び 50 mg の 1 日 1 回反復経口投与は安全であり、忍容性は良好であった。

本試験期間を通して重篤な有害事象は報告されなかった。24 例に 67 件の TEAE が認められ、1 例では 2 件の臨床検査値異常が有害事象として報告された。有害事象のほとんど（44/67 件）は消化器系の有害事象であり、最も多く発現した有害事象は下痢であった。下痢及び下痢に関連した症状により、100 mg 群の全ての被験者は 7 日目以降に本剤の投与を中止した。下痢の発現率は本剤の用量に依存して増加した。また、下痢が発現するまでの期間は、低用量（約 7 日）に比べて高用量（約 4.5 日）で短かった。これら

の有害事象は、既知のミクロソームトリグリセリド転移たん白（MTP）阻害の薬理作用と一致した。残りの 23 件の有害事象は、呼吸器系の感染を除き、特定のパターンで発現する症状ではなく、治験責任医師により本剤との関連性はなし又は評価不能と判定された。

本剤の 50 mg までの用量を 1 日 1 回投与する臨床試験を継続することは、安全であると考えられた。

5. [redacted]145-003 試験【参考資料】

5.3.3.1-4

5.1 試験概要

項目	内容
試験の標題 （治験実施計画書番号）	健康被験者に[redacted]201038（ロミタピドメシル酸塩）を静脈内投与したときの薬物動態、薬力学及び安全性を検討するための単回投与試験 （[redacted]145-003）
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
試験期間	[redacted]年 1 月 9 日～[redacted]年 2 月 2 日
開発の相	第 1 相
GCP 準拠の陳述	本試験は医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に従って、適格と判断される治験責任医師により実施された。本試験には、以下のような特徴又は設定を盛り込んだ。 ・本試験の目的及び前向きな解析計画 ・GCP 遵守 ・適格な治験責任医師 ・並行して投与されるプラセボ対照群の設定 ・二重盲検下での治験薬投与 ・無作為化 ・安全性、薬物動態及び薬力学の各評価に用いられる指標 ・試験結果が適切に得られ、また、適切に記録されていることを確認するため、治験実施施設及びデータマネジメント過程に適用される品質保証手順

5.2 試験方法

項目	内容
試験の目的	コレステロールレベル以外は健康な高コレステロール血症被験者（以下、高コレステロール血症被験者）にロミタピドメシル酸塩（以下、本剤）を単回静脈内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、並びに本剤 50 mg カプセルのバイオアベイラビリティを予備的に検討すること。
試験の種類・デザイン	単一施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増、並行群間（用量群内）試験
対象集団	スクリーニング時の血清コレステロール値が 200 mg/dL 以上を示した年齢 18 歳以上 55 歳以下の男性被験者、又は外科的手術により妊娠する可能性がない女性被験者、又は閉経後の女性被験者
選択基準及び除外基準	選択基準 1. 米国食品医薬品局（FDA）の基準（当時）を全て満たす同意書に署名した者

項目	内容
選択基準及び除外基準（続き）	2. 男性、及び外科的手術により妊娠する可能性がない女性又は閉経後の女性。スクリーニング時、投与前 24 時間以内に実施する血清又は尿による妊娠検査（β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン［β-HCG］の最小感度：25 IU/L）の結果が陰性であること 3. 年齢が 18 歳以上 55 歳以下の者 4. 体重が、生命表により身長及び体格から決定される標準体重の−10%～25%の範囲に含まれる者 5. 絶食下の血清中総コレステロールが 200 mg/dL 以上の者 6. 非喫煙者又は直前に 24 時間以上禁煙している者 7. 試験開始前 14 日以内に実施される病歴調査、臨床検査、心電図及び身体所見（バイタルサインを含む）の結果、臨床的に問題となる異常が認められない健康状態が良好な者 除外基準 1. 心血管系、肝臓、腎臓、肺、神経筋、造血系又は代謝性の病歴を有する者、若しくは、現在それらの疾患を有している者 2. 重症度にかかわらず心臓ブロック又は不整脈の既往を有する者、若しくは、現在それらの所見を有する者 3. 座位血圧が 100/60 mmHg 未満又は 150/90 mmHg 超、又は橈骨動脈脈拍数が 50 bpm 未満又は 100 bpm 超の者 4. 6 ヵ月以内に薬物乱用又はアルコール依存の既往歴がある者 5. 6 ヵ月以内に薬剤の吸収に影響を及ぼすことが予想される消化器疾患、吸収不良又は外科的治療の既往歴を有する者、若しくは、現在それらに罹患している者 6. 病歴、身体所見又は臨床生化学検査の所見により、治験薬の投与を禁忌とすべき疾患が疑われる者、又は試験結果の解釈に影響する可能性がある疾患が疑われる者 7. ジルベール症候群の既往を有する者 8. 定期的な薬剤投与を必要とする状態にある者 9. 治験薬投与開始前 1 週間以内に、何らかの薬剤の投与を受けた者、又は試験開始前 1 ヵ月以内に、薬物代謝酵素を誘導又は阻害することが知られている薬剤（リファンピシン、シメチジン及びバルビツール酸及びフェノチアジン系の薬効クラスに分類される薬剤など）の投与を受けた者 10. 試験開始前 24 時間以内にアルコールを摂取した者 11. 試験開始前 2 ヵ月以内に、本試験のための血液生化学検査以外の目的で臨床検査用に採血した者又は献血した者 12. 薬物乱用検査で陽性を示した者 13. 患者を過度のリスクにさらす、又は試験の結果に影響を及ぼすと治験責任医師が判断するような薬剤過敏性又は不耐容の経歴を有する者 14. 本試験に参加する前 30 日以内に、他の治験に参加した者（プラセボ投与を含む） 15. その他、正当な医学的理由により治験責任医師が本治験への参加を不適切と判断した者
目標被験者数	合計 32 例（4 用量群、各用量群：実薬 6 例、プラセボ 2 例）

項目	内容
被験薬、ロット番号	ロミタピドメシル酸塩 （5 mg/mL 溶液［アンプル］及び 50 mg カプセル） 5 mg/mL 溶液（アンプル）：C96310 50 mg カプセル：N96074
対照薬、ロット番号	対応するプラセボ溶液（アンプル）：C96309
投与方法	被験者は、本剤の投与 2 日前（Day −2）の昼食から試験終了まで標準食（米国心臓協会 Step 1 の食事）を摂取した。各用量群の被験者（8 例）に対して、本剤 7.5、15、30 及び 60 mg（各 6 例）又は対応するプラセボ（各 2 例）を、シリンジポンプを用いて 30 分かけて一定速度で単回静脈内投与した。本剤の投与は 7.5 mg 群から開始した。また、本剤 30 mg を単回静脈内投与した被験者には、1 週間以上の休薬期間の後に本剤 50 mg を単回経口投与した。
併用薬及び併用療法	本試験期間中、試験実施計画書に記載されていない薬剤の使用を禁止した。これらの薬剤を使用した場合には、症例報告書（CRF）の併用薬のページにその旨を記載した。
評価・検査項目	<u>有効性</u> 該当せず（本試験では有効性を検討しなかった） <u>薬物動態</u> ・血漿中ロミタピド及び代謝物（[redacted]203215、[redacted]203304 及び [redacted]224433）濃度の測定 血漿検体採取（静脈内投与）：投与前、投与 10、20、30（投与終了時点）及び 45 分後並びに投与 1、1.25、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、16、24、36、48、60 及び 72 時間後 血漿検体採取（経口投与）：投与前並びに投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、7、8、12、16、24、36、48、60 及び 72 時間後 ・血漿中ロミタピド及び代謝物（[redacted]203215、[redacted]203304 及び [redacted]224433）に関する以下の薬物動態パラメータの算出 最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、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（AUC_{inf}）、最終相におけるみかけの消失半減期（$t_{1/2}$）、定常状態の分布容積（V_{ss}）、全身クリアランス（CL_T）、絶対的バイオアベイラビリティ（F） <u>薬力学</u> 総コレステロール（TC）、トリグリセリド、高密度リポたん白質コレステロール（HDL-C）、低密度リポたん白質コレステロール（LDL-C）、超低密度リポたん白質コレステロール（VLDL-C）及びアポリポたん白質 B（apo B） <u>安全性</u> ・有害事象 ・臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） ・バイタルサイン（座位血圧、脈拍数、体温、呼吸数） ・12 誘導心電図 ・身体所見
評価・検査時期	表 5－1 及び表 5－2 のとおり

項目	内容
解析方法	薬物動態 用量ごとに血漿中ロミタピド、[redacted]203215、[redacted]203304 及び [redacted]224433 の薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。 静脈内投与データに関しては、C_{max} 及び AUC（ロミタピドは AUC_{inf}、[redacted]203304 は AUC_{0-t}）と用量の関係を Gough のパワーモデル［$Y=\alpha \times dose^{\beta}$］で評価した。β の 90%信頼区間が 1 を含むとき、C_{max} 及び AUC は用量に比例すると判定した。 本剤 50 mg 経口投与及び 30 mg 静脈内投与時の血漿中ロミタピドの AUC_{inf} のデータから 50 mg カプセル経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティを算出した。 F (%)=経口投与時の AUC_{inf}/静脈内投与時の $AUC_{inf} \times 30/50 \times 100$ 薬力学 各パラメータを測定時点ごとに要約（幾何平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）した。また、各パラメータのベースラインからの変化率を要約（幾何平均値、標準偏差及び 95%信頼区間）した。 安全性 被験者背景、身体所見、臨床検査及びバイタルサインの結果を要約した。有害事象の発現率を器官分類及び重症度ごとに集計した。

表 5－1 試験スケジュール（静脈内投与）

	Day																							
	-14 to 0	-2 to -1	1																2		3		4	
	SCR		Pre Inf	Infusion				End Inf																
				minutes					hours															
				0	10	20	30	45	1	1.25	1.5	2	2.5	3	4	6	8	12	16	24	36	48	60	72
INFORMED CONSENT	X																							
MEDICAL HISTORY	X																							
PHYSICAL EXAMINATION	X	X[1]																						X
ECG	X		X[2]												X				X					X
VITAL SIGNS[3]	X			X[4]		X	X		X			X		X	X	X	X	X		X	X	X		X
CLINICAL LAB TESTS	X		X[5]																					X
TRIGLYCERIDE / LIPID ONLY						X	X		X		X	X	X	X	X		X	X	X	X		X		
DRUGS OF ABUSE	X																							
PREGNANCY TEST(females)	X	X[6]																						X
ADMIT TO CPU		X[7]																						
DRUG INFUSION				X —— X																				
PLASMA PK SAMPLES				X[4]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ADVERSE EVENTS		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
STUDY TERMINATION																								X[8]

1. 投与前 48 時間以内に実施した。
2. 投与前 4 時間以内に実施した。
3. 座位血圧、脈拍数（橈骨動脈）、体温及び呼吸数（投与後 0 及び 72 時間のみ）を測定した。
4. 投与前に実施した。
5. 投与前 1 時間以内に実施した。
6. 静脈内投与前 24 時間以内に実施した。
7. Day−2 の昼食前に実施した。
8. 休薬期間後に本剤 50 mg を経口投与する被験者を除く全ての被験者の退所日。本剤 50 mg を単回経口投与する被験者は経口投与の Day 4 に退所する。

表 5－2　試験スケジュール（経口投与）

	DAY																		
	-2 to -1	1													2		3		4
		hours																	
		0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	6	7	8	12	16	24	36	48	60	72
PHYSICAL EXAMINATION																			X
ECG		X[1]							X						X				X
VITAL SIGNS[2]		X[3]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X		X
CLINICAL LAB TESTS		X[4]																	X
TRIGLYCERIDE / LIPID ONLY			X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	X		X		
DRUGS OF ABUSE																			
PREGNANCY TEST (females)	X[5]																		X
ADMIT TO CPU	X[6]																		
PO DOSE		X																	
PLASMA PK SAMPLES		X[3]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ADVERSE EVENTS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
STUDY TERMINATION																			X

1. 投与前 4 時間以内に実施した。
2. 座位血圧、脈拍数（橈骨動脈）、体温及び呼吸数（投与後 0 及び 72 時間のみ）を測定した。
3. 投与前に実施した。
4. 投与前 1 時間以内に実施した。
5. 投与前 24 時間以内に実施した。
6. Day−2 の昼食前に実施した。

5.3 成績

5.3.1 被験者の内訳

本試験には 32 例が組み入れられ、全 32 例が試験を完了した。

本剤又はプラセボを投与した全 32 例を、安全性、薬物動態及び薬力学解析対象集団とした。本剤の低用量群では、ほとんどの検体の血漿中[redacted]203215 及び[redacted]224433 濃度が定量下限値未満であったため、薬物動態パラメータの算出ができなかった。1 例（被験者番号 28）ではベースラインの脂質パラメータが欠測であり、そのほかの数例ではベースライン以外の脂質パラメータが欠測であった。これら以外にデータの欠測又は解析から除外したデータはなく、サブセット解析は行わなかった。

5.3.2 被験者背景

本試験に組み入れられた被験者の人口統計学的特性を表 5－3 に示す。

安全性解析対象集団の被験者は全て男性であり、各群に無作為割り付けされた被験者の人種、年齢、体重及び身長に大きな違いは認められなかった。

表 5－3 被験者の人口統計学的特性－安全性解析対象集団

Characteristic	Dose Group				
	Placebo Controls (N = 8)	7.5 mg IV (N=6)	15 mg IV (N=6)	30 mg IV/ 50 mg PO (N=6)	60 mg IV (N=6)
Age, years					
Mean (±SD)	30 (8.5)	32 (2.7)	32 (4.5)	34 (7.7)	35 (3.8)
Range	23-46	29-36	27-40	25-43	32-42
Gender, n (%)					
Male	8 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
Race, n (%)					
White	3(38%)	1 (17%)	3(50%)	3(50%)	1(17%)
Black	4(50%)	5(83%)	3(50%)	3(50%)	4(67%)
Hispanic/Latino	1(12%)	0	0	0	0
American Indian	0	0	0	0	1(17%)
Weight, kg					
Mean (±SD)	89.5 (12.81)	86.7(12.67)	86.6 (5.11)	82.1 (10.27)	89.6 (6.94)
Range	69-102.5	64.5-99.1	77.2-91.4	70.2-96.4	80-99.6
Height, cm					
Mean (±SD)	181.3 (5.88)	179.1 (6.73)	177.8 (5.99)	178.8 (8.72)	180.3 (3.67)
Range	170-189	173-192	170-187.5	166.5-187	176-187

略号：SD = 標準偏差
出典：5.3.3.1-4 [redacted]145-003 試験 治験総括報告書 Table 8.3

5.3.3 投与期間、投与量及び服薬状況

本剤又はプラセボを盲検下で単回投与した。本剤 7.5、15、30 及び 60 mg を静脈内投与する群にそれぞれ 8 例が組み入れられ、各群の 6 例に本剤を、2 例にプラセボを単回静脈内投与した（プラセボ投与は合計で 8 例）。本剤 30 mg を単回静脈内投与した 6 例には、1 週間以上の休薬期間の後に本剤 50 mg を非盲検下で経口投与した。

5.3.4 有効性の結果

本試験では有効性を検討していない。

5.3.5 薬物動態の結果

本剤を単回静脈内投与及び単回経口投与したときの血漿中ロミタピド及び代謝物（[redacted]203215、[redacted]203304 及び[redacted]224433）濃度を、バリデートされた液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（LC/MS/MS 法）により測定し、各薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析により算出した。

本剤 7.5、15、30 及び 60 mg を単回静脈内投与並びに本剤 50 mg を単回経口投与したときの血漿中ロミタピド及び[redacted]203304 の薬物動態パラメータを、それぞれ表 5－4 及び表 5－5 に示す。更に、本剤を単回静脈内投与したときの本剤の用量と血漿中ロミタピド及び[redacted]203304 の C_{max} 及び AUC との相関関係を図 5－1～図 5－4 に示す。[redacted]203215 及び[redacted]224433 については、低用量群の血漿中濃度が低く、薬物動態パラメータを算出できなかったため、用量比例性に関する評価を行わなかった。

[redacted]203215 及び[redacted]224433 の薬物動態パラメータを 5.3.3.1-4 [redacted]145-003 試験 治験総括報告書 Table 11.1.5 及び Table 11.1.6 に示す。

表 5－4　血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータ
－薬物動態及び薬力学解析対象集団

Leg	CMAX (ng/mL)	AUC(INF) (ngxhr/mL)	Vss (liters)	Clt (mL/hour)	T-HALF (hrs)
Leg 1 7.5 mg i.v.	36.8 (11.2)	192.9 (20.2)	1075.3 (120.8)	39269.6 (4574.9)	24.7 (6.1)
Leg 2 15 mg i.v.	71.4 (21.7)	422.6 (51.4)	1126.2 (131.0)	35891.8 (3936.3)	29.5 (5.4)
Leg 3 30 mg i.v.	177.3 (65.1)	837.9 (72.4)	1292.0 (744.5)	36039.6 (3407.2)	37.5 (21.5)
Leg 3 50 mg P.O.	2.2 (0.8)	96.7 (35.6)	NA	573465.6* (188810.1)	43.6 (24.3)
Leg 4 60 mg i.v.	350.7 (100.9)	1776.5 (200.9)	985.1 (210.6)	34160.7 (4139.0)	24.8 (6.9)

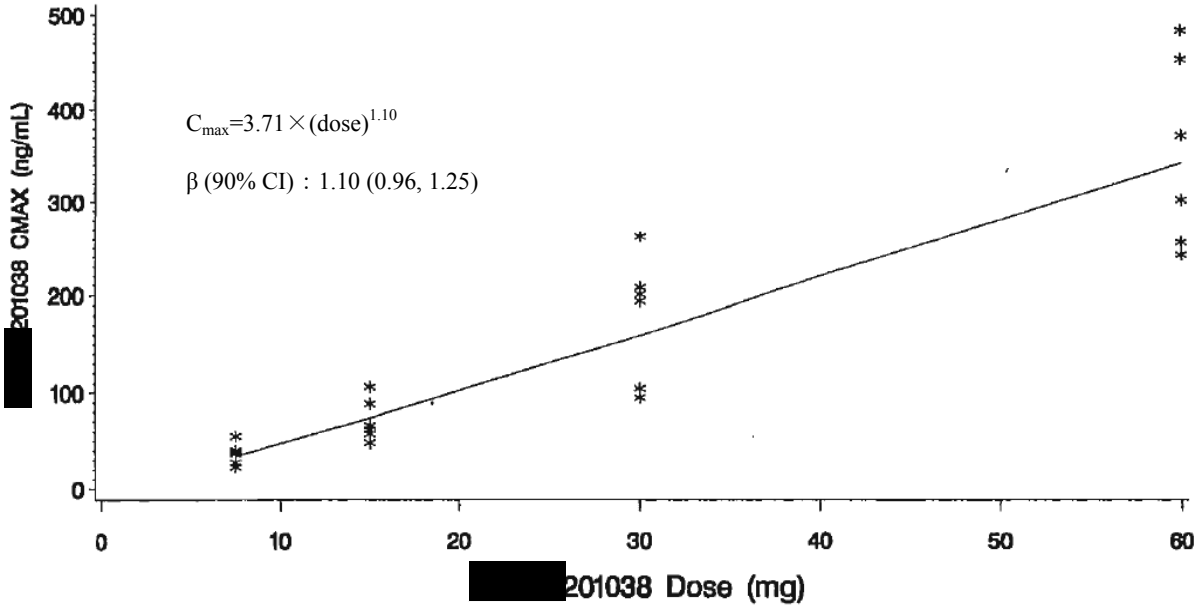
略号：NA＝該当なし
*　みかけの経口クリアランス（Clt/F）を示した。
出典：5.3.3.1-4 [redacted]145-003 試験 治験総括報告書 Table 11.1.3

表 5－5　血漿中[redacted]203304 の薬物動態パラメータ
－薬物動態及び薬力学解析対象集団

Leg	CMAX (ng/mL)	TMAX* (hr)	AUC(0-T) (ngxhr/mL)
Leg 1 7.5 mg i.v.	2.6 (0.8)	24 (8-24)	107.7 (37.8)
Leg 2 15 mg i.v.	7.7 (3.2)	20 (4-24)	315.4 (120.3)
Leg 3 30 mg i.v.	13.9 (5.0)	15 (4-24)	477.6 (301.4)
Leg 3 50 mg P.O.	53.1 (25.6)	3 (1.5-4)	709.0 (397.4)
Leg 4 60 mg i.v.	30.9 (6.8)	4 (2.5-24)	1257.7 (309.5)

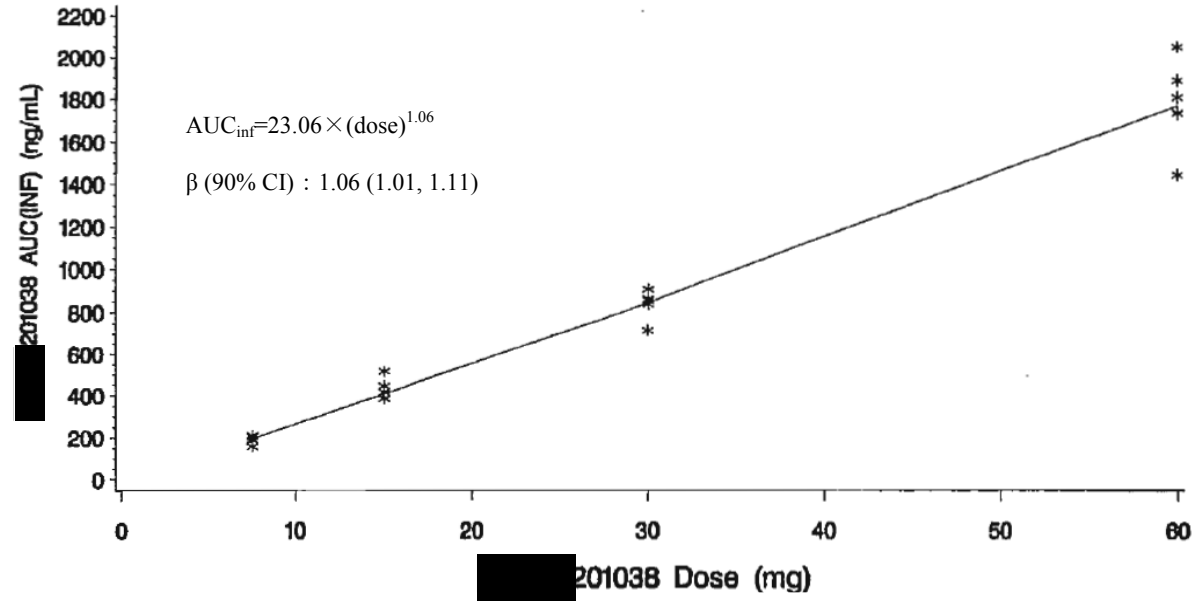
*　中央値（最小値, 最大値）を示した。
出典：5.3.3.1-4 [redacted]145-003 試験 治験総括報告書 Table 11.1.4

図 5－1　静脈内投与時の本剤の用量と血漿中ロミタピド（[redacted]201038）の C_{max} との相関図－薬物動態及び薬力学解析対象集団



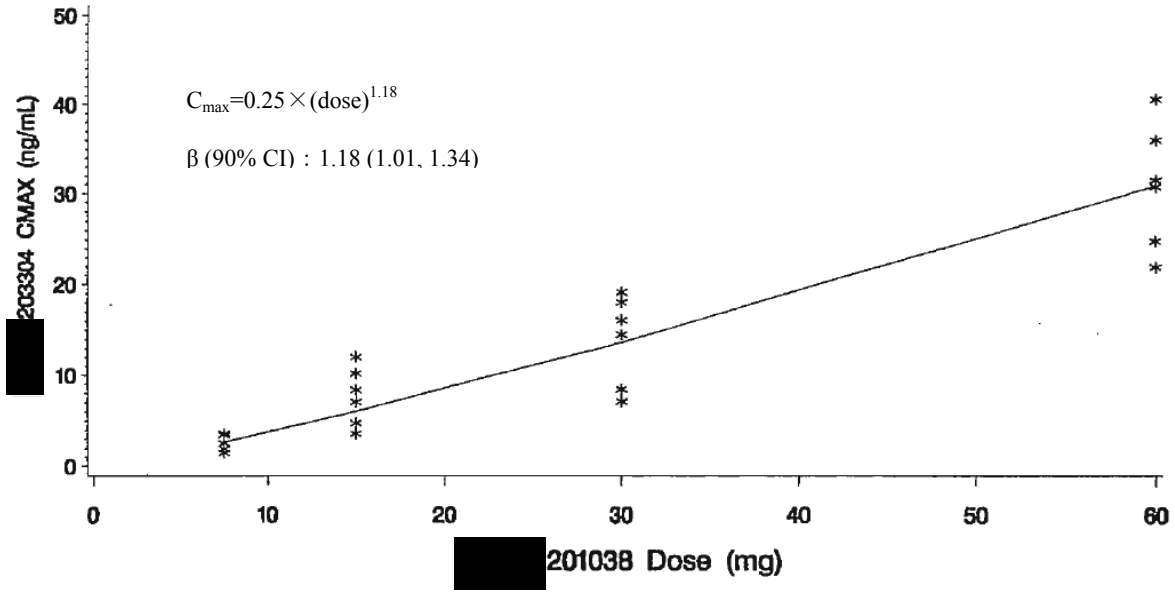
出典：5.3.3.1-4 [redacted]145-003 試験 治験総括報告書 Appendix 6.4 の Figure 1

図 5－2　静脈内投与時の本剤の用量と血漿中ロミタピド（[redacted]201038）の AUC_{inf} との相関図－薬物動態及び薬力学解析対象集団



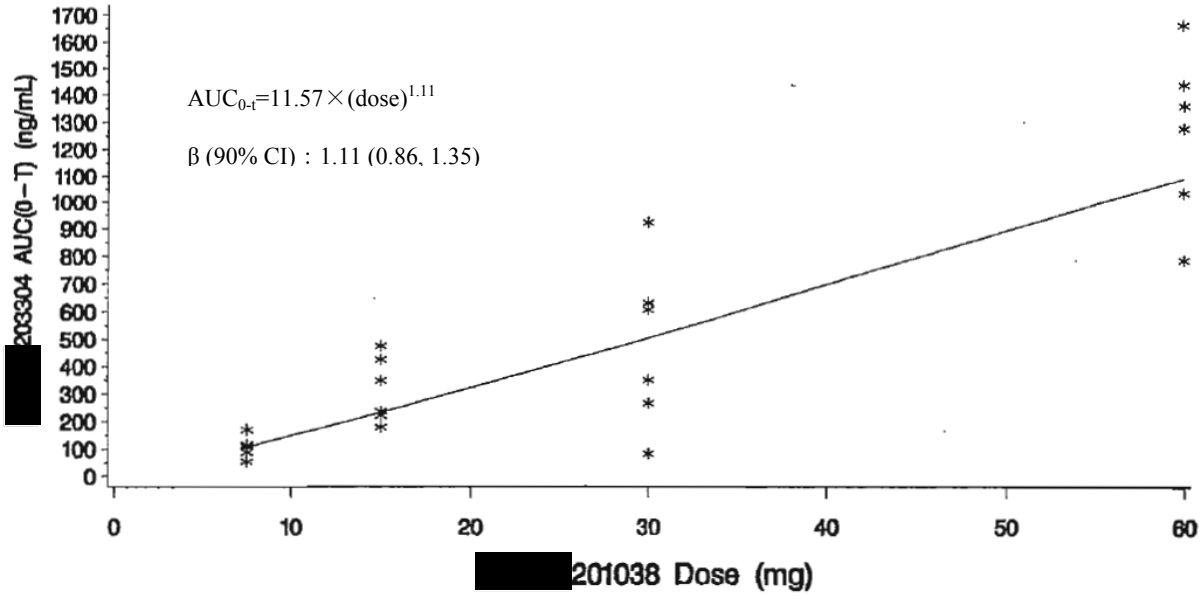
出典：5.3.3.1-4 [redacted]145-003 試験 治験総括報告書 Appendix 6.4 の Figure 2

図 5－3　静脈内投与時の本剤の用量と血漿中[redacted]203304 の C_{max} との相関図－薬物動態及び薬力学解析対象集団



出典：5.3.3.1-4 [redacted]145-003 試験 治験総括報告書 Appendix 6.4 の Figure 3

図 5－4　静脈内投与時の本剤の用量と血漿中[redacted]203304 の AUC_{0-t} との相関図－薬物動態及び薬力学解析対象集団



出典：5.3.3.1-4 [redacted]145-003 試験 治験総括報告書 Appendix 6.4 の Figure 4

5.3.6 薬力学の結果

本剤 7.5、15、30 及び 60 mg を単回静脈内投与及び本剤 50 mg を単回経口投与したときのトリグリセリドの各測定時点におけるベースラインからの変化率及び変化率の推移を表 5－6 及び図 5－5 に示す。また、LDL-C の各測定時点におけるベースラインからの変化率及び変化率の推移をそれぞれ表 5－7 及び図 5－6 に示す。

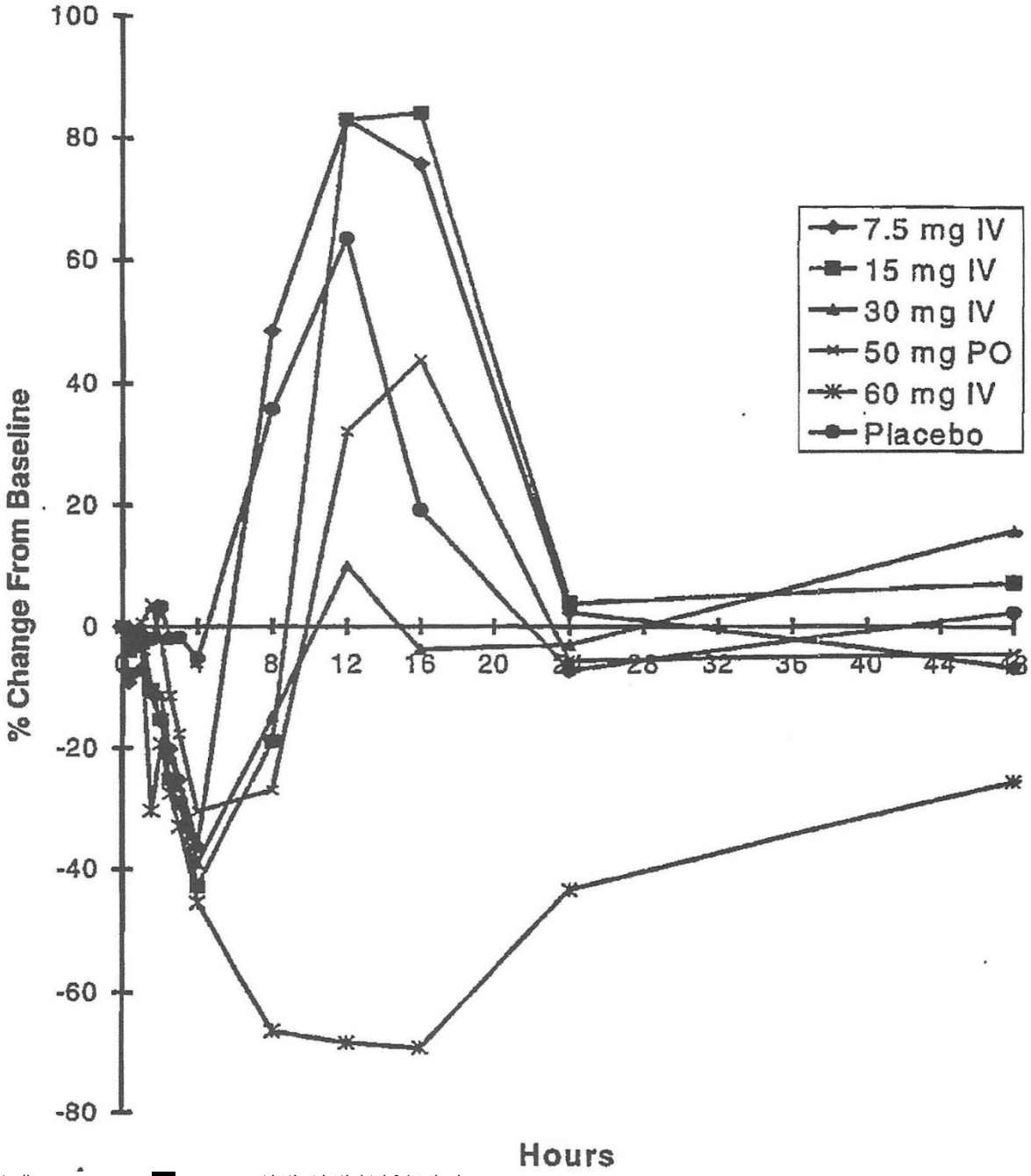
そのほかの脂質パラメータ（TC、HDL-C、VLDL-C 及び apo B）の各測定時点におけるベースラインからの変化率は、5.3.3.1-4 [redacted]145-003 試験 治験総括報告書 Table 11.2.1、Table 11.2.3、Table 11.2.5 及び Table 11.2.6 に示す。

表 5－6 トリグリセリドのベースラインからの変化率（%）
－薬物動態及び薬力学解析対象集団

Geometric Mean (S.D.) Percent Change in Triglycerides from Baseline						
Day / Time	Dose of [redacted]201038					
	Placebo (n=7)	7.5 mg IV (n=5)	15 mg IV (n=6)	30 mg IV (n=6)	60 mg IV (n=6)	50 mg PO (n=5)
Day 1: 1 hr	-2 (11)	-7 (5)	-3 (4)	-2 (6)	-4 (6)	+1 (5)
2 hr	+1 (14)	-16 (3)	-16 (9)	-12 (8)	-20 (10)	-3 (8)
3 hr	-4 (16)	-25 (5)	-30 (14)	-27 (8)	-34 (11)	-18 (7)
4 hr	-7 (15)	-37 (7)	-44 (14)	-39 (6)	-46 (9)	-31 (9)
8 hr	+30(45)	+35 (69)	-25 (34)	-8 (21)	-67 (7)	-37 (39)
12 hr	+61(37)	+62 (90)	+64 (88)	+8 (22)	-70 (11)	+10 (46)
16 hr	+19(15)	+62 (68)	+49(109)	-6 (20)	-72 (13)	+37 (47)
Day 2: 0 hr	-10(19)	-7 (46)	-8 (47)	-5 (19)	-49 (27)	-7 (19)
Day 3: 0 hr	-3 (17)	-9 (25)	-0 (42)	+14 (24)	-33 (34)	-5 (12)
Day 4: 0 hr	+6 (22)	+5 (36)	-0 (33)	-9 (30)	-24 (17)	+21(31)

出典：5.3.3.1-4 [redacted]145-003 試験 治験総括報告書 Table 11.2.4

図 5－5　トリグリセリドのベースラインからの変化率（%）の推移
－薬物動態及び薬力学解析対象集団



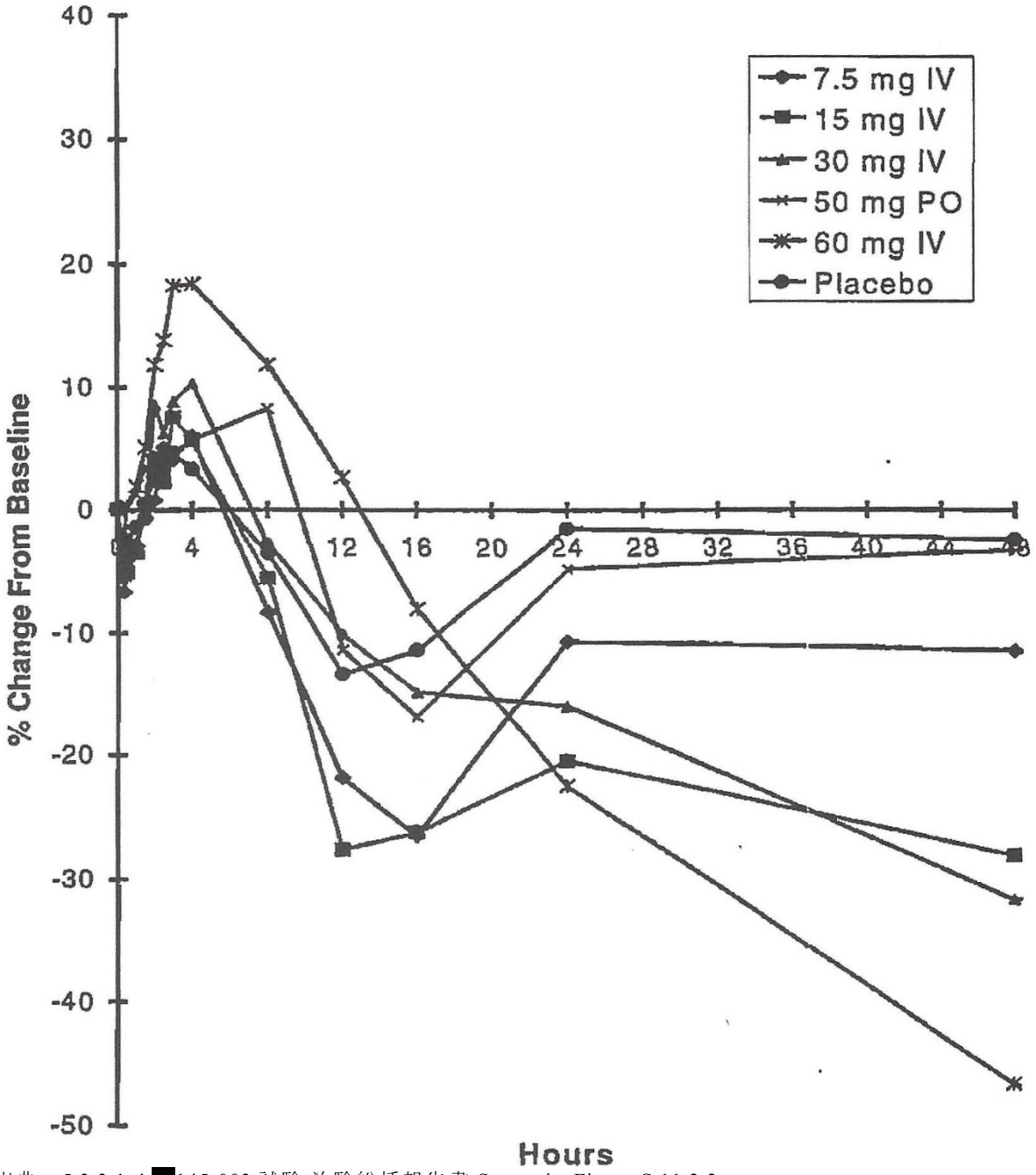
出典：5.3.3.1-4 ■145-003 試験 治験総括報告書 Synopsis, Figure S.11.2.4

表 5－7 LDL-C のベースラインからの変化率（%）
－薬物動態及び薬力学解析対象集団

Geometric Mean (S.D.) Percent Change in LDL-C from Baseline						
Day	Dose of [redacted]201038					
Time	Placebo (n=7)	7.5 mg IV (n=5)	15 mg IV (n=6)	30 mg IV (n=6)	60 mg IV (n=6)	50 mg PO (n=5)
Day 1: 1 hr	-2 (4)	-3 (3)	-3 (1)	-4 (5)	+2 (3)	+1 (6)
2 hr	+3 (5)	+1 (5)	+3 (4)	+8 (5)	+12 (5)	+2 (4)
3 hr	+3 (5)	+4 (5)	+7 (6)	+9 (6)	+18 (5)	+5 (6)
4 hr	+2 (4)	+6 (6)	+5 (7)	+10 (6)	+18 (5)	+5 (7)
8 hr	-4 (16)	-9 (11)	-6 (7)	-1 (5)	+12 (5)	+8 (6)
12 hr	-14 (12)	-22 (6)	-29 (14)	-11 (13)	+3 (4)	-10 (5)
16 hr	-12 (9)	-33 (36)	-26 (5)	-15 (7)	-8 (4)	-17 (10)
Day 2: 0 hr	-2 (8)	-12 (14)	-21 (9)	-16 (4)	-23 (9)	-5 (8)
Day 3: 0 hr	-3 (10)	-12 (12)	-28 (8)	-32 (11)	-48 (15)	-3 (5)
Day 4: 0 hr	-4 (12)	-14 (13)	-24 (8)	-31 (15)	-59 (11)	-2 (10)

出典：5.3.3.3-4 [redacted]145-003 試験 治験総括報告書 Table 11.2.2

図 5－6　LDL-C のベースラインからの変化率（%）の推移
－薬物動態及び薬力学解析対象集団



出典：5.3.3.1-4 ■145-003 試験 治験総括報告書 Synopsis, Figure S.11.2.2

5.3.7 安全性の結果

個々の有害事象名は、国際疾病分類（ICD-9）に基づいた辞書を用いて読み替え、body system（器官分類）又は primary term（基本語）に基づいて集計した。有害事象名（英語）は ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver. 17.1 を用いて日本語に翻訳した。MedDRA/J で完全一致しない場合は、一般の英和辞典を用いて日本語に翻訳した。

5.3.7.1 有害事象

試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数を表 5－8 に示す。

本試験に組み入れられた 32 例中 7 例に 9 件の TEAE が認められた。

表 5－8 投与群及び器官分類別の TEAE の発現例数（発現率）
－安全性解析対象集団

Body system Primary term	器官分類 基本語	7.5 mg IV N=6 n (%)	15 mg IV N=6 n (%)	30 mg IV N=6 n (%)	60 mg IV N=6 n (%)	50 mg PO N=6 n (%)	Placebo IV N=8 n (%)
Cardiovascular	**心血管系**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**0**	**0**	**0**
Thrombosis	血栓症	0	0	1 (16.7)	0	0	0
General	**全身**	**1 (16.7)**	**0**	**0**	**3 (50.0)**	**0**	**0**
Local react ADH site	ADH 部位局所反応	1 (16.7)	0	0	3 (50.0)	0	0
Musculoskeletal/ Connective tissue	**筋骨格／結合組織**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**0**	**0**	**0**
Limitation movement	運動抑制	0	0	1 (16.7)	0	0	0
Musc/Skel pain	筋肉痛／骨痛	0	0	1 (16.7)	0	0	0
Nervous system	**神経系**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**0**
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	1 (16.7)	0
Headache	頭痛	0	0	0	0	1 (16.7)	0
Overall total subjects		1 (16.7)	0	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	0

略号：IV = 静脈内投与、PO = 経口投与
有害事象名（英語）は MedDRA/J Ver. 17.1 を用いて日本語に翻訳した。MedDRA/J で完全一致しない場合は一般の英和辞典を用いて日本語に翻訳した。
出典：5.3.3.1-4 [redacted]145-003 試験 治験総括報告書 Appendix 12.1.1.3

5.3.7.1.1 比較的よく見られる有害事象

本試験で最も発現した TEAE は、静脈内投与部位の局所反応であり、4 例（60 mg 静脈内投与：3 例、7.5 mg 静脈内投与：1 例）に認められた。局所反応の重症度はいずれも軽度であった。そのほかの有害事象は、いずれも 1 例での報告であった。

5.3.7.1.2 死亡

本試験では、死亡例は認められなかった。

5.3.7.1.3 その他の重篤な有害事象

本試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

5.3.7.1.4 その他の重要な有害事象

本試験では、中止例はなく、特に注目すべき有害事象も認められなかった。

5.3.7.1.5 有害事象の叙述

本試験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

5.3.7.2 臨床検査値

本試験では、臨床上問題となる臨床検査値の異常は認められなかった。また、臨床検査値の異常により試験を中止した被験者は認められなかった。

臨床検査異常値の一覧を 5.3.3.1-4 [redacted]145-003 試験 治験総括報告書 Appendix 12.6.1 に示す。

5.3.7.3 バイタルサイン

試験期間を通して、本剤により臨床上問題となるバイタルサインへの影響は認められなかった。また、バイタルサインの異常により試験を中止した被験者は認められなかった（5.3.3.1-4 [redacted]145-003 試験 治験総括報告書 Appendix 12.8.1.1～Appendix 12.8.1.4）。

5.3.7.4 12 誘導心電図

12 誘導心電図について、臨床的に重要と判定される異常は認められなかった（5.3.3.1-4 [redacted]145-003 試験 治験総括報告書 Appendix 12.8.2.1 及び Appendix 12.8.2.2）。

5.3.8 結論

<u>薬物動態</u>

本剤 7.5、15、30 及び 60 mg を単回静脈内投与したとき、血漿中ロミタピド及び [redacted]203304 の曝露量（C_{max} 及び AUC_{inf}）は、本剤の投与量に概ね相関して増加した。

本剤 7.5、15、30 及び 60 mg を単回静脈内投与したとき、いずれの投与量でも血漿中ロミタピドの $t_{1/2}$（平均値）は約 29 時間であり、CL_T（平均値）は約 600 mL/min であった。V_{ss}（平均値）は 1200 L/kg と大きかった。

本剤 50 mg カプセルを単回経口投与したときの F は、約 7%であった。ロミタピドは CYP3A4 の基質であり CYP3A4 により [redacted]203304 に代謝されるが、本剤を単回経口投与したときの血漿中ロミタピド濃度は血漿中 [redacted]203304 濃度よりも極めて低く、その差は単回静脈内投与したときと比べて顕著であった。すなわち、本剤 50 mg カプセルを

単回経口投与したときのロミタピドのFが低くなった要因として、ロミタピドの吸収が悪いためではなく、初回通過効果が大きいことが関与すると考えられる。

本試験の薬物動態解析の結果から、本剤が今後の臨床開発において適切な特性を有する薬剤であることが示唆された。

<u>薬力学</u>

本剤 7.5、15 及び 30 mg を単回静脈内投与したとき、トリグリセリドは速やかに低下した。この低下は、その後のトリグリセリド上昇の前に認められた。本剤 60 mg の単回静脈内投与でも、トリグリセリドの速やかな低下が認められ、本剤の投与約 2.5 時間以降により顕著に低下し、投与 8 時間後に概ね最大となった。本剤 60 mg を単回静脈内投与したときのトリグリセリドの低下は、少なくとも投与 72 時間後まで持続した。

本剤 7.5、15、30 及び 60 mg を単回静脈内投与したとき、LDL-C は、わずかに上昇した後に用量に依存して低下し、投与 72 時間後まで持続した。LDL-C に及ぼす作用は、本剤 60 mg の単回静脈内投与でより顕著であった。

そのほかの脂質パラメータも低下した。その作用は、本剤 60 mg を単回静脈内投与したときにより顕著であり、少なくとも投与 72 時間後まで持続した。

<u>安全性</u>

本剤 60 mg までの単回静脈内投与（投与時間 30 分間）は、安全であり、忍容性は良好であった。

本試験では、重篤な有害事象は認められなかった。合計 9 件（軽度：8 件、中等度：1 件）の TEAE が認められ、そのうちの 2 件は治験薬と関連なし、2 件は治験薬と関連があるかもしれない又はおそらく関連ありと判断された。投与部位の疼痛 3 件、浸潤 1 件及び右腕の静脈の血栓症 1 件を含む 5 件は、投与に関連した有害事象と判断された。そのほか、右上腕二頭筋の灼熱感、右上腕二頭筋の筋緊張、頭痛及び浮動性めまいが各 1 件に認められた。

6. AEGR-733-026 試験【参考資料】

5.3.3.1-5

6.1 試験概要

項目	内容
試験の標題 （治験実施計画書番号）	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）
治験責任医師	Dr Ulrike Lorch MD
治験実施医療機関	Richmond Pharmacology Ltd
試験期間	2013 年 7 月 29 日～2013 年 8 月 23 日
開発の相	第 1 相
GCP 準拠の陳述	本試験は、世界医師会（ヘルシンキ、1964 年）及びその後の改訂、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に関する日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の原則に則って実施した。

6.2 試験方法

項目	内容
試験の目的	主目的： ・今後実施する相対バイオアベイラビリティ試験に組み込む被験者数を検討するために、ロミタピドメシル酸塩（以下、本剤）の 20 mg カプセルを単回経口投与したときの薬物動態の個体内変動を評価すること。 副次目的： ・今後実施する本剤のバイオアベイラビリティ試験又は生物学的同等性試験に組み込む被験者数を決定すること。 ・本剤 20 mg を健康被験者に単回投与したときの安全性及び忍容性を評価すること。
試験の種類・デザイン	単一施設、非盲検、クロスオーバー試験
対象集団	年齢 18 歳以上 40 歳以下、BMI 18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 以下、体重 50 kg 超 100 kg 以下の健康な男性又は女性被験者
選択基準及び除外基準	選択基準 以下の基準に全て適合する場合、本試験の対象として適格とした。 1. スクリーニング時の年齢が 18 歳以上 40 歳以下の喫煙していない健康な男性又は女性 2. スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 以下の者 3. 体重が 50 kg 超 100 kg 以下の者 4. 以下の医学的に認知されている避妊法を使用することに合意する者 女性 妊娠する可能性のある女性の場合、同意書に署名した時点から本剤最終投与後 3 ヵ月の間、以下に示す医学的に認知されている避妊法を行うことに合意する女性

項目	内容
選択基準及び除外基準（続き）	・子宮内避妊具及びバリア避妊法［コンドーム又は避妊用キャップ（ペッサリー又は子宮頸管キャップ）と殺精子剤（フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／座薬）の併用］ ・二種のバリア避妊法［コンドーム又は避妊用キャップ（ペッサリー又は子宮頸管キャップ）と殺精子剤（フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／座薬）の併用］ ・自制（日常的に自制している者）。周期的な自制（カレンダー法、排卵法、徴候体温法、排卵後法）及び膣外射精を除く ・経口剤（エストロゲン錠及びプロゲステロン錠の併用）、注射用プロゲステロン又は皮下埋め込み型の避妊薬（継続して使用し、前述の避妊法のうち1つの避妊法を併用することに合意する者） 男性 被験薬投与開始日から本剤最終投与後3ヵ月の間に女性パートナーが妊娠する可能性がある場合、以下に示す医学的に認知されている避妊法のひとつを行う男性 ・パートナーが妊娠している又は授乳中の女性の場合、被験薬投与開始日から最終投与後3ヵ月の間、コンドームと殺精子剤（フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／座薬）を併用 ・被験薬投与開始日から本剤最終投与後3ヵ月の間に女性パートナーが妊娠する可能性がある場合、以下に示す医学的に認知されている避妊法のひとつを行う ・コンドーム及び避妊用キャップ（ペッサリー又は子宮頸管キャップ）と殺精子剤（フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／座薬）を併用 ・不妊手術（精管切除術による無精子症）及びバリア避妊法［コンドーム又は避妊用キャップ（ペッサリー又は子宮頸管キャップ）と殺精子剤（フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／座薬）の併用］ ・女性パートナーが、経口避妊薬（エストロゲン錠及びプロゲステロン錠の併用）、注射用プロゲステロン又は皮下埋め込み型避妊薬を使用し、バリア避妊法［コンドーム又は避妊用キャップ（ペッサリー又は子宮頸管キャップ）と殺精子剤（フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／座薬）の併用］を行う ・女性のパートナーが、局所適用の経皮避妊パッチを使用し、バリア避妊法［コンドーム又は避妊用キャップ（ペッサリー又は子宮頸管キャップ）と殺精子剤（フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／座薬）の併用］を行う ・女性のパートナーが、卵管結紮術（女性の避妊手術）を受け、バリア避妊法［コンドーム又は避妊用キャップ（ペッサリー又は子宮頸管キャップ）と殺精子剤（フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／座薬）の併用］を行う ・女性のパートナーが、膣内避妊具又は子宮内避妊具を使用し、バリア避妊法［コンドーム又は避妊用キャップ（ペッサリー又は子宮頸管キャップ）と殺精子剤（フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／座薬）の併用］を行う

項目	内容
選択基準及び除外基準（続き）	・ 自制（日常的に自制している者）。周期的な自制（カレンダー法、排卵法、徴候体温法、排卵後法）及び膣外射精を除く 被験薬投与開始日から最終投与後 3 ヵ月の間、精子又は卵子提供を行わない 5. スクリーニング時及び入所時の血清β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン妊娠検査の結果が陰性の女性 6. 血圧、脈拍、12 誘導心電図、臨床検査などを含む身体所見及び詳細な病歴調査（入所時）の結果、臨床的に意味のある又は問題となる異常がない健康状態が良好な者 7. 本剤に対する過敏症又は不耐性がない者 8. 治験実施計画書の要件を理解し、遵守できる者であり、本試験の手順を実施する前に同意書に署名した者 除外基準 以下の基準のいずれかに該当する場合には､本試験の対象から除外することとした。 1. 臨床的に問題となる疾患、若しくは薬剤の吸収、分布又は排泄に影響を及ぼす可能性のある何らかの病状又は疾患に罹患している者 2. 経口投与した薬剤の吸収及び／又は排泄に影響する可能性のある胃又は腸管の手術歴、若しくは切除歴がある者（虫垂切除術、過敏性腸症候群又はヘルニアの修復を除く） 3. 臨床検査、バイタルサイン、若しくはスクリーニング時又は入所時に実施する既往歴、身体所見、又は他の検査による安全性の評価で、臨床的に問題となる所見を有する者 4. 何らかの薬剤、食物、又はその他の化合物に対する問題となる過敏症、不耐、アレルギーの既往がある者。治験責任医師が許可した場合を除く 5. QTcF が 450 ms 超、若しくは QTc 延長又はブルガダ症候群の既往など、臨床上問題となる又は心電図検査に影響する、12 誘導心電図の異常を有すると治験責任医師が判断した者 6. 心血管、肺、肝臓、腎臓、消化管、血液、内分泌系、アレルギー、皮膚、代謝、神経系、精神系疾患又はその他の疾患の臨床上問題となる病歴、若しくは臨床症状を有すると治験責任医師が判断した者 7. ジルベール症候群の既往歴、又は臨床検査所見を有する者 8. HBs 抗原、抗 HBc 抗体［抗 HBc IgG（IgG が陽性の場合は抗 HBc IgM）］、HCV 抗体、HIV1 抗体及び HIV2 抗体のいずれかの血清学的検査の結果が陽性の者 9. 入所日の前 6 ヵ月以内に薬物乱用の既往がある者 10. スクリーニング時及び入所時（Day −1）のアンフェタミン、ベンゾジアゼピン、コカイン、カンナビノイド、アヘン、バルビツール、メサドンなどの薬物尿検査の結果が陽性の者、又は呼気中アルコール検査の結果が陽性の者。

項目	内容
選択基準及び除外基準（続き）	11. 入所日の前 1 年以内にアルコール乱用又は薬物乱用の既往、若しくは臨床所見がある者 アルコール乱用：1 週間に女性 14 単位、男性 21 単位を超えるアルコールを継続的に摂取 薬物乱用：強迫的、反復的及び／又は慢性的な薬物、若しくは他の物質を使用。薬物又は物質の使用に関連する問題の有無、及び／又は使用中止又は減量による離脱症状の有無を問わない 12. 精神障害を有する者 13. 被験薬投与開始前 90 日以内に他の治験に参加した者 14. 入所日（Day −1）の前 2 週間以内又は消失半減期の 10 倍より短い期間の間に処方薬（経口避妊薬を除く）を使用、若しくは投与期間中に予定された併用薬を使用した者。治験責任医師及び試験依頼者が許可した場合を除く。治験責任医師が臨床的に問題なく、本試験の目的に影響を及ぼさないと判断した場合、1 回の薬物の投与を可能とする 15.入所日（Day −1）の前 30 日以内に何らかのシトクローム P450（CYP）3A4 酵素の誘導薬又は阻害薬を使用した者 16. 入所日（Day −1）の前 7 日以内に一般薬（ビタミン剤、ミネラル剤、植物療法／ハーブ療法／植物由来製剤を含む）を使用した者。治験責任医師及び試験依頼者が許可した場合を除く 17. 入所日の前 72 時間以内及び試験終了時までの間、アルコール、グレープフルーツ、スターフルーツ、又はカフェインを含有する食物、若しくは飲料を摂取した者。治験責任医師及び試験依頼者が許可した場合を除く 18. 治験薬投与開始前 90 日以内に 500 mL を超える献血を行った者 19. 入所日の前 2 ヵ月以内に血液製剤の投与を受けた者 20. 末梢静脈からの採血が困難な者 21. 入所日（Day −1）の前 6 ヵ月以内にタバコ又はニコチンを含有する製品（巻きタバコ、パイプ、葉巻、噛みタバコ、ニコチンパッチ、ニコチンドロップ、ニコチンガムなど）を使用した者 22. 治験責任医師の判断により被験者の本試験の完了及び／又は参加に影響を及ぼすと考えられる、急性又は慢性の疾患を有する者、試験の全ての手順の完了前の入院(試験期間中の待機手術を含む)が予定されている者、又は試験期間中に旅行を予定している者 23. 本試験の完了又は治験実施計画書の遵守に影響を及ぼす事情又は状況下にあると治験責任医師が判断した者 24. スクリーニング時点において法的無能力者又は法的能力が限定される者 25. 菜食主義者、完全菜食主義者又は本試験の標準食を摂取できない食事制限を行っている者。
目標被験者数	15 例
被験薬、ロット番号	ロミタピドメシル酸塩（20 mg カプセル） 20 mg カプセル：L0400945
対照薬、ロット番号	該当せず

項目	内容
投与方法	1 日目及び 15 日目に、本剤 20 mg を水 240 mL と共に単回投与した。投与中、座位の状態を保つよう指導した。1 日目及び 15 日目は、前日の夜から投与 4 時間後まで絶食とし、投与 1 時間後まで摂水を禁止した。各期の入所日から 3 日目まで低脂肪食（カロリーの 20%未満）を摂取した。
併用薬及び併用療法	特に規定がない限り、試験期間中、処方薬又は非処方薬の使用を禁止した。有害事象のために治療薬又はレスキュー薬を必要とする場合、若しくは治験責任医師及び試験依頼者が許可した場合を除く 治験責任医師が許可した場合に限り、試験期間中の有害事象の治療のためのパラセタモール経口剤（1 g/日以内）の使用を可能とした。併用薬を使用する前に、治験責任医師又はその代理の者に相談した。治験責任医師又は協力者は、前治療及び併用治療の詳細を症例報告書（CRF）の該当ページに記録した。
評価・検査項目	有効性 該当せず（本試験では有効性を検討しなかった） 薬物動態 • 血漿中ロミタピド及びその代謝物（M1 と M3）濃度の測定 血漿検体採取：投与前、並びに投与後 1、2、3、4、5、6、8、10、12、18、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間 • 血漿中ロミタピド、M1 及び M3 の以下の薬物動態パラメータの算出 最高血漿中薬物濃度（C_{max}）、最高血漿中薬物濃度到達時間（T_{max}）、最終相における消失速度定数（λ_z）、最終相における見かけの消失半減期（$t_{1/2}$）、時間 0 から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、及び時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$） 安全性 • 標準的な臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査） • バイタルサイン（体温、血圧、心拍数） • 身体所見 • 12 誘導心電図 • 有害事象
評価・検査時期	表 6－1 のとおり
解析方法	薬物動態解析： 薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max}、λ_z、$t_{1/2}$）の要約統計量（算術平均、標準偏差［SD］、変動係数、最小値、最大値、中央値）を算出した。AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} などの薬物動態パラメータの個体内変動を混合モデル分散分析（ANOVA）を用いて解析した。 安全性の解析： 有害事象の発現例数及び発現率を要約した。安全性の定量データの要約統計量（被験者数、算術平均、中央値、最小値、最大値）を算出した。

表 6－1　試験スケジュール

		PERIOD 1					PERIOD 2			
PROCEDURES	Screening	D -1	D1	D2-D7	D8		D-1	D1	D2-D7	D8
Informed consent	X									
Inclusion/Exclusion criteria	X	X								
Medical history and demographics [a]	X	X								
Height, weight and BMI	X						X	X		
Physical Exam [b]	X	X			X		X	X		X
Alcohol breath test	X	X					X			
Urine Drugs of Abuse test	X	X					X			
12-lead ECG [c]	X	X	X				X	X		X
Vital Signs [d]	X	X	X	X	X		X	X	X	X
Clinical lab test and urinalysis [e]	X	X		X			X		X	X
Serology	X									
Pregnancy test [f]	X	X					X			X
Study Drug Administration			X					X		
Pharmacokinetics [g]			X	X	X			X	X	X
Low Fat Diet [h]		X	X	X			X	X	X	
Standardised meals [i]		X	X	X	X		X	X	X	X
Adverse events checking	X	X	X	X	X		X	X	X	X
Concomitant medication checking	X	X	X	X	X		X	X	X	X
Admission to Unit		X					X			
In-house stay			X	X				X	X	
Discharge from unit					X					X

Washout Period

a. スクリーニング時からの病歴の変化の有無を確認するため、第 1 期の入所日（Day −1）のみ病歴の調査を実施した。
b. 詳細な診察をスクリーニング時に実施した。その後の変化を確認するため、簡略した診察を各期の入所日（Day −1）及び試験終了時（Day 8）に実施した。
c. 12 誘導心電図（3 回測定）をスクリーニング時、入所日（各期の Day −1）、各期の Day 1 の投与前及び試験終了時（第 2 期の Day 8）に実施した。
d. バイタルサイン（仰臥位血圧、心拍数、呼吸数及び鼓膜体温）をスクリーニング時及び各投与期の以下の時点に測定した：入所日（Day −1）、Day 1 の投与前、並びに投与後 24（Day 2）、48（Day 3）、72（Day 4）、96（Day 5）、120（Day 6）、144（Day 7）及び 168（Day 8）時間。
e. 血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査ををスクリーニング時及び各投与期の以下の時点に測定した：入所日（Day −1）、投与後 72 時間（Day 4）及び 168 時間（Day 8）。
f. 全ての女性被験者を対象として血清 β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン（β-HCG）検査をスクリーニング時、各期の入所日（Day −1）及び試験終了時（第 2 期の Day 8）に実施した。
g. 薬物動態用の血液検体を各期の Day 1 の以下の時間に採取した：投与前、並びに投与後 1、2、3、4、5、6、8、10、12、18、24（Day 2）、48（Day 3）、72（Day 4）、96（Day 5）、120（Day 6）、144（Day 7）及び 168 時間（Day 8）。
h. 各期の本剤投与前から投与後の 2 日間は低脂肪食（カロリーの 20%未満）の朝食（各期の投与日は除く）、昼食、夕食、軽食が支給された。これらの食事は標準的な間隔で支給された。
i. 標準食は標準的な間隔で支給された。被験者は各期の投与日（Day 1）の 8 時間以上前から治験薬投与日の投与 4 時間後まで絶食した。試験終了時（Day 8）の朝食は任意で標準食を利用できた。

6.3 成績

6.3.1 被験者の内訳

本試験には 15 例が組み入れられ、14 例が第 1 期を完了し、13 例が第 2 期を完了した。第 1 期の 4 日目及び第 2 期の入所日に各 1 例（被験者番号 102 及び 104）が試験を中止した。中止理由は、いずれも治験責任医師の判断によるものであり、被験者番号 102 は「牛乳不耐性」（組み入れ時に未申告）により本試験の標準食を摂取できなかったためであり、被験者番号 104 は避妊法の不遵守のためであった。

本試験に組み入れられ､本剤を 1 回以上投与した全被験者 15 例を安全性解析対象集団とした。また、本試験に組み入れられ、本剤を 1 回以上投与した被験者のうち薬物動態解析が可能であった 14 例を薬物動態解析対象集団とした。

6.3.2 被験者背景

本試験に組み入れられた被験者の人口統計学的特性を表 6－2 に示す。

本試験に組み入れられた被験者の平均年齢は 26.2 歳、体重、身長及び BMI の平均値はそれぞれ 67.81 kg、174.1 cm 及び 22.25 kg/m^2 であった。

表 6－2 人口統計学的特性－安全性解析対象集団

Demographic Characteristic	N (%) / Mean ± SD
Females	6 (40.0)
Males	9 (60.0)
Age (years)	26.2 ± 4.90
Height (cm)	174.1 ± 9.52
Weight (kg)	67.81 ± 10.38
BMI (kg/m^2)	22.25 ± 1.85
Total N	15

出典：5.3.3.1-5 AEGR-733-026 試験 治験総括報告書 Table 7

6.3.3 投与期間、投与量及び服薬状況

本試験を完了した 13 例では、本剤 20 mg を 2 回（第 1 期及び第 2 期にそれぞれ 1 回）、単回投与した。試験を中止した 2 例には、第 1 期に本剤 20 mg を 1 回、単回投与した。

6.3.4 有効性の結果

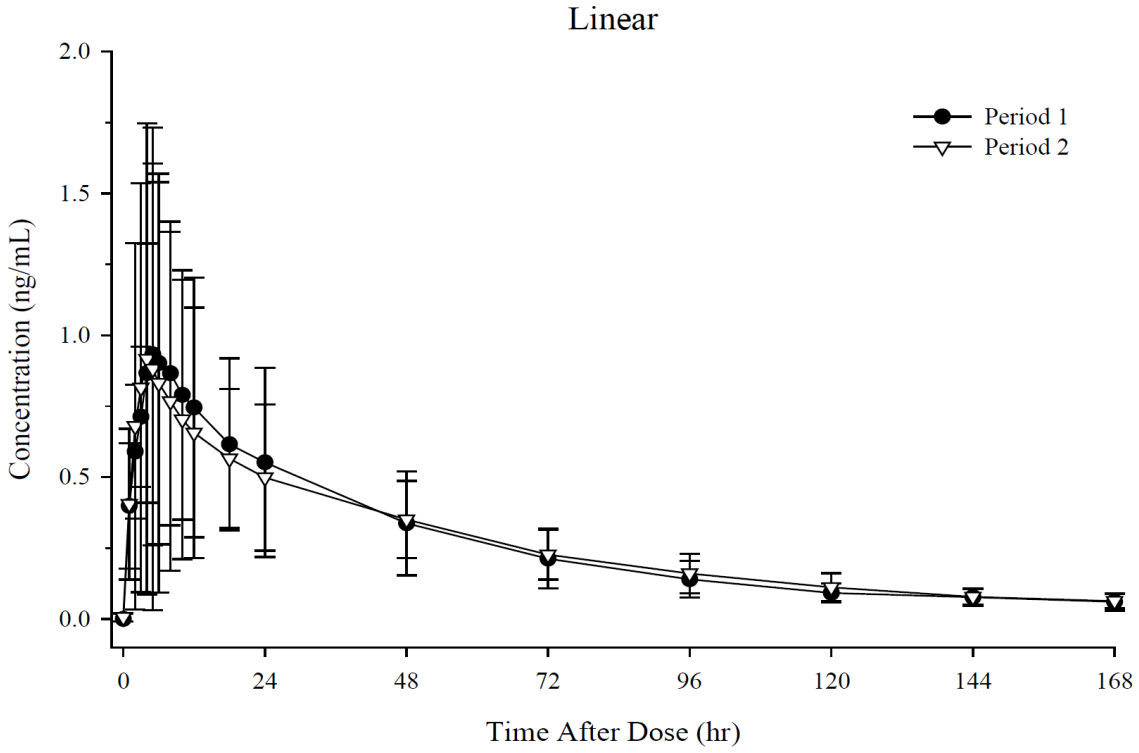
本試験では有効性を検討していない。

6.3.5 薬物動態の結果

6.3.5.1 ロミタピドの薬物動態

健康被験者に本剤 20 mg を単回投与したときの血漿中ロミタピドの濃度の時間推移を図 6－1 に、薬物動態パラメータを表 6－3 に示す。

図 6－1 本剤 20 mg を単回投与したときの血漿中ロミタピド濃度［平均値（±SD）］の時間推移－薬物動態解析対象集団



出典：5.3.3.1-5 AEGR-733-026 試験 治験総括報告書 Figure 2

表 6－3　本剤 20 mg を単回投与したときの血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータ－薬物動態解析対象集団

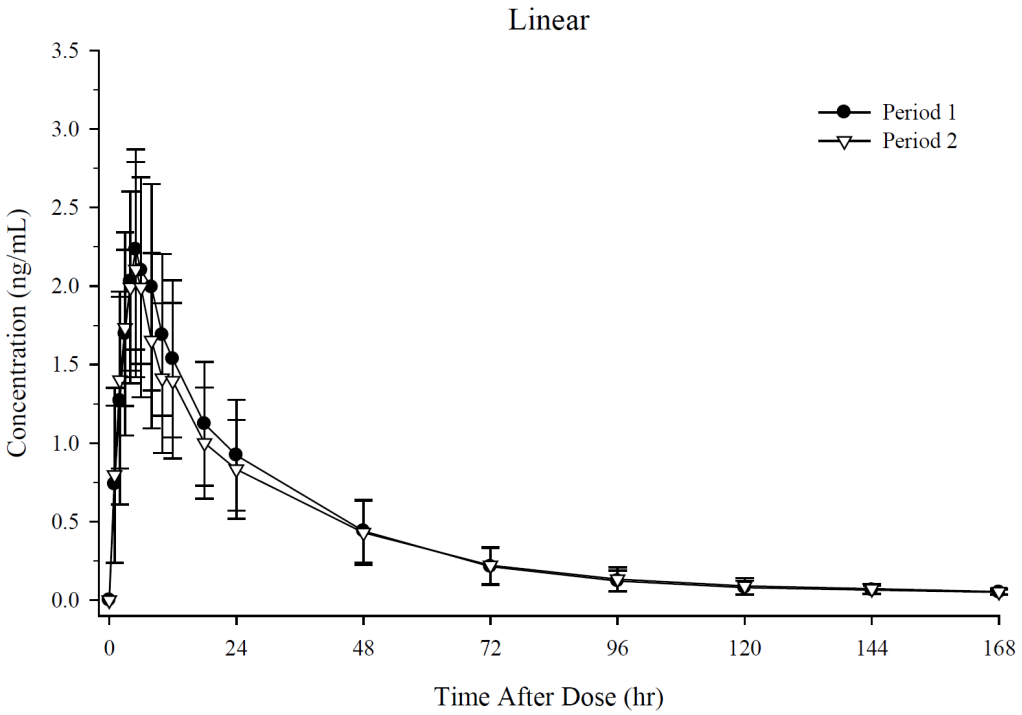
PK parameter	Period 1[a] Mean (SD)	Period 2[a] Mean (SD)
C_{max} (ng/mL)	0.961 (0.556)	1.02 (0.843)
T_{max}[b] (hr)	4.00 (1.00, 18.0)	5.00 (3.00, 18.0)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	40.2 (18.1)	44.0 (21.7)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	44.4 (19.9)	48.3 (23.4)
λ_z (1/hr)	0.0141 (0.00196)	0.0146 (0.00139)
$t_{1/2}$ (hr)	50.3 (7.56)	47.8 (4.35)

注：第 1 期に試験を早期中止した 1 例（被験者番号 102）は薬物動態解析対象集団から除外した。1 例（被験者番号 102）は第 1 期及び第 2 期のいずれの期も未完了であったため、第 1 期の要約統計量の対象としなかった。
a.　N = 13
b.　T_{max} は中央値（範囲）を示した。
出典：5.3.3.1-5 AEGR-733-026 試験 治験総括報告書 Table 9

6.3.5.2　M1 の薬物動態

健康被験者に本剤 20 mg を単回投与したときの血漿中 M1 濃度の時間推移を図 6－2 に、薬物動態パラメータを表 6－4 に示す。

図 6－2　本剤 20 mg を単回投与したときの血漿中 M1 濃度［平均値（±SD）］の時間推移－薬物動態解析対象集団



出典：5.3.3.1-5 AEGR-733-026 試験 治験総括報告書 Figure 3

表 6－4　本剤 20 mg を単回投与しときの血漿中 M1 の薬物動態パラメータ－薬物動態解析対象集団

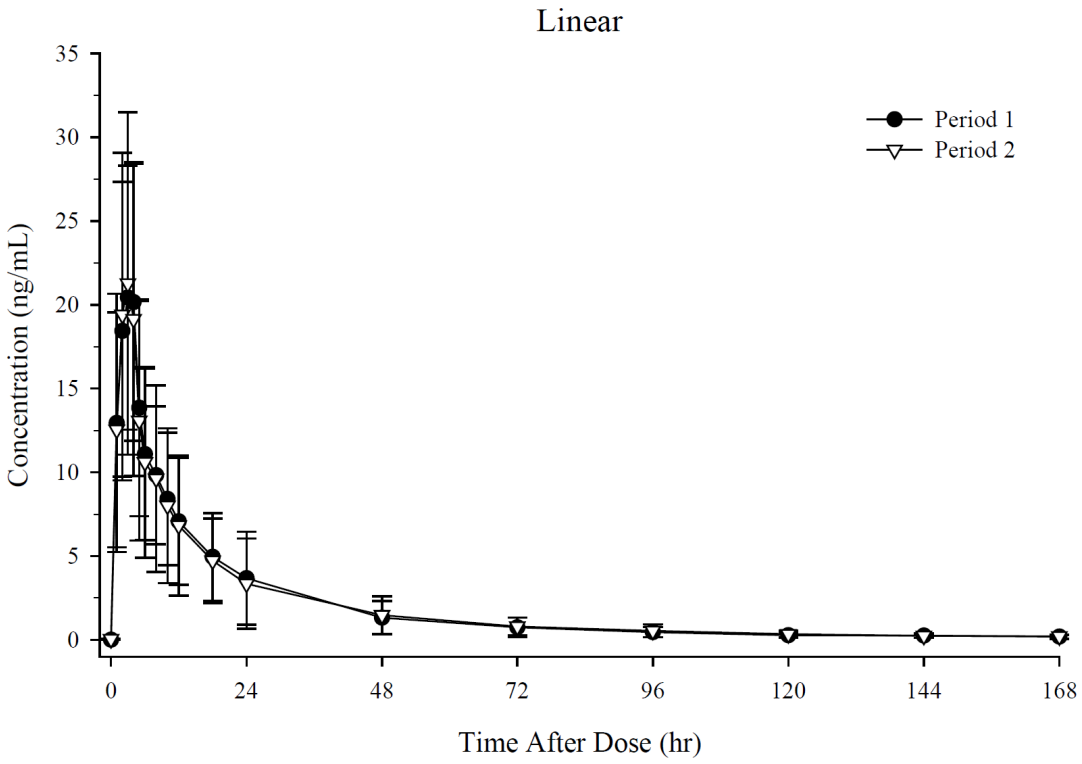
PK parameter	Period 1[a] Mean (SD)	Period 2[b] Mean (SD)
C_{max} (ng/mL)	2.34 (0.593)	2.20 (0.664)
T_{max}[c] (hr)	5.00 (3.00, 10.0)	5.00 (2.00, 6.00)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	65.8 (22.7)	62.8 (23.3)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	68.3 (23.6)	65.3 (24.1)
λ_z (1/hr)	0.0200 (0.00754)	0.0189 (0.00410)
$t_{1/2}$ (hr)	38.3 (10.6)	38.0 (6.61)

注：第 1 期に試験を早期中止した 1 例（被験者番号 102）は薬物動態解析対象集団から除外した。
a.　N = 14
b.　N = 13
c.　T_{max} は中央値（範囲）を示した。
出典：5.3.3.1-5 AEGR-733-026 試験 治験総括報告書 Table 10

6.3.5.3 M3 の薬物動態

健康被験者に本剤 20 mg を単回投与したときの血漿中 M3 濃度の時間推移を図 6－3 に、薬物動態パラメータを表 6－5 に示す。

図 6－3 本剤 20 mg を単回投与したときの血漿中 M3 濃度［平均値（±SD）］の時間推移－薬物動態解析対象集団



出典：5.3.3.1-5 AEGR-733-026 試験 治験総括報告書 Figure 4

表 6－5 本剤 20 mg を単回投与したときの血漿中 M3 の薬物動態パラメータ －薬物動態解析対象集団

PK parameter	Period 1[a] Mean (SD)	Period 2[b] Mean (SD)
C_{max} (ng/mL)	23.6 (7.08)	22.8 (9.33)
T_{max}[c] (hr)	3.00 (1.00, 4.03)	3.00 (1.00, 4.00)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	319 (153)	319 (176)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	330 (158)	330 (181)
λ_z (1/hr)	0.0155 (0.00370)	0.0172 (0.00272)
$t_{1/2}$ (hr)	46.9 (10.4)	41.2 (6.90)

注：第 1 期に試験を早期中止した 1 例（被験者番号 102）は薬物動態解析対象集団から除外した。
a. N = 14
b. N = 13
c. T_{max} は中央値（範囲）を示した。
出典：5.3.3.1-5 AEGR-733-026 試験 治験総括報告書 Table 11

6.3.5.4 個体内変動

本剤 20 mg を単回投与したときの血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータの個体内変動を、混合モデル ANOVA で解析した結果を表 6－6 に示す。

表 6－6 本剤 20 mg を単回投与したときの血漿中ロミタピドの 薬物動態パラメータの個体内変動－薬物動態解析対象集団

PK Parameter	MSE	SQRT MSE	Intra-Subject CV% (%)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	0.0139	0.1177	11.8
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	0.0141	0.1189	11.9
C_{max} (ng/mL)	0.0744	0.2728	27.8

略号：MSE = 平均二乗誤差、SQRT MSE = 平均二乗誤差の平方根
注：統計解析モデル：ln（パラメータ） = 期間 + 被験者 + ランダム誤差
個体内変動（CV%） = 100*√[exp(MSE) − 1]
第 1 期及び第 2 期のいずれの期も未完了であった 2 例（被験者番号 102 及び 104）は本統計解析から除外した。
出典：5.3.3.1-5 AEGR-733-026 試験 治験総括報告書 Table 12

6.3.6 安全性の結果

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 16.0 を用いて読み替え、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に基づいて集計した。

6.3.6.1 有害事象

本試験で発現した被験薬投与下での有害事象（TEAE）を表 6－7 に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 6－8 に示す。

本試験期間中、18 件に有害事象が発現し、そのうちの 1 件は投与開始前に認められた。TEAE が 4 例に 17 件発現した（第 1 期に 4 例 15 件、第 2 期に 1 例 2 件）。TEAE の重症度は、中等度と判断された 2 件を除いて全て軽度であった。11 件の TEAE が治験薬と関係があるかもしれないと判断された。これらの TEAE は試験終了時までに回復した。

表 6－7 TEAE－安全性解析集団

MedDRA Ver. 16.0 **System Organ Class** Preferred Term	**器官別大分類** 基本語	**Period 1** **N=15** **n (%) E**	**Period 2** **N=13** **n (%) E**	**Overall** **N=15** **n (%) E**
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**			
Abdominal pain	腹痛	1 (6.7) 1	0	1 (6.7) 1
Diarrhoea	下痢	3 (20.0) 3	0	3 (20.0) 3
Flatulence	鼓腸	1 (6.7) 1	0	1 (6.7) 1
Nausea	悪心	2 (13.3) 2	0	2 (13.3) 2
Abdominal discomfort	腹部不快感	2 (13.3) 2	1 (7.7) 1	2 (13.3) 3
Nervous System disorders	**神経系障害**			
Headache	頭痛	0	1 (7.7) 1	1 (6.7) 1
Dizziness	浮動性めまい	1 (6.7) 1	0	1 (6.7) 1
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**			
Lymphadenopathy	リンパ節症	1 (6.7) 1	0	1 (6.7) 1
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**			
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (6.7) 1	0	1 (6.7) 1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**			
Back pain	背部痛	1 (6.7) 1	0	1 (6.7) 1
Psychiatric disorders	**精神障害**			
Anxiety	不安	1 (6.7) 1	0	1 (6.7) 1
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**			
Rash	発疹	1 (6.7) 1	0	1 (6.7) 1
Total		4 (26.7) 15	1 (7.7) 2	4 (26.7) 17

略語：E = 発現件数、n = 発現例数、N = リスクを有する被験者数、TEAE = 被験薬投与下での有害事象
注：% = n/N*100、治験薬との因果関係が「明らかに関連あり（Definite）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連があるかもしれない（Possible）」と判断された TEAE を「因果関係が否定できない TEAE」として取り扱った。百分率はリスクを有する被験者数を基に算出した。1 例（被験者番号 104）は第 2 期の投与前に試験を中止したため、第 2 期での治験薬の投与は受けていなかった。したがって、第 2 期ではリスクを有する被験者数と安全性解析集団の被験者数が異なっていた。
出典：5.3.3.1-5 AEGR-733-026 試験 治験総括報告書 Table 13、Table 14.3.1.2

表 6－8 治験薬との因果関係が否定できない TEAE－安全性解析集団

MedDRA Ver. 16.0 **System Organ Class** Preferred Term	**器官別大分類** 基本語	**Period 1** **N=15** **n (%) E**	**Period 2** **N=13** **n (%) E**	**Overall** **N=15** **n (%) E**
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**			
Abdominal pain	腹痛	1 (6.7) 1	0	1 (6.7) 1
Diarrhoea	下痢	3 (20.0) 3	0	3 (20.0) 3
Flatulence	鼓腸	1 (6.7) 1	0	1 (6.7) 1
Nausea	悪心	2 (13.3) 2	0	2 (13.3) 2
Abdominal discomfort	腹部不快感	2 (13.3) 2	1 (7.7) 1	2 (13.3) 3
Nervous system disorders	**神経系障害**			
Headache	頭痛	0	1 (7.7) 1	1 (6.7) 1

略語：E = 発現件数、n = 発現例数、N = リスクを有する被験者数、TEAE = 被験薬投与下での有害事象
注：% = n/N*100、治験薬との因果関係が「明らかに関連あり（Definite）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連があるかもしれない（Possible）」と判断された TEAE を「因果関係が否定できない TEAE」として取り扱った。百分率はリスクを有する被験者数を基に算出した。1 例（被験者番号 104）は第 2 期の投与前に試験を中止したため、第 2 期での治験薬の投与は受けていなかった。したがって、第 2 期ではリスクを有する被験者数と安全性解析集団の被験者数が異なっていた。
出典：5.3.3.1-5 AEGR-733-026 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.3

6.3.6.1.1 比較的よく見られる有害事象

本試験期間中に 2 件以上発現した TEAE は、下痢が 3 例（20.0%）に 3 件、腹部不快感が 2 例（13.3%）に 3 件、及び悪心が 2 例（13.3%）に 2 件発現した。重症度はいずれも軽度で、治験薬と関係があるかもしれないと判断された。

6.3.6.1.2 死亡

本試験では、死亡は認められなかった。

6.3.6.1.3 その他の重篤な有害事象

本試験では、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

6.3.6.1.4 その他の重要な有害事象

本試験では、特に着目すべき有害事象は認められなかった。

6.3.6.1.5 有害事象の叙述

本試験では、死亡、及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

6.3.6.2 臨床検査値

試験期間を通して､本剤投与により臨床上問題となる検査値の変化は認められなかった。

臨床検査値の一覧を 5.3.3.1-5 AEGR-733-026 試験 治験総括報告書 Appendix 16.2 の Listing 16.2.8.1～Listing 16.2.8.3 に示す。

6.3.6.3 バイタルサイン

試験期間を通して、本剤投与により臨床上問題となるバイタルサインへの影響は認められなかった（5.3.3.1-5 AEGR-733-026 試験 治験総括報告書 Appendix 16.2 の Listing 16.2.8.8）。

6.3.6.4 12 誘導心電図

試験期間を通して､本剤投与により臨床上問題となる 12 誘導心電図への影響は認められなかった(5.3.3.1-5 AEGR-733-026 試験 治験総括報告書 Appendix 16.2 の Listing 16.2.8.7.1 及び Listing 16.2.8.7.2）。

6.3.7 結論

薬物動態

本剤 20 mg を単回投与したとき、ロミタピドは速やかに吸収され（第 1 期及び第 2 期の T_{max} の中央値：4.00 時間及び 5.00 時間）、その後緩徐に排泄された（第 1 期及び第 2 期の $t_{1/2}$ の平均：50.3 時間及び 47.8 時間）。本剤 20 mg を単回投与したときの血漿中ロミタピドの第 1 期と第 2 期の C_{max}（平均値：0.961 及び 1.02 ng/mL）、AUC_{0-t}（平均値：40.2 及び 44.0 ng･h/mL）及び $AUC_{0-\infty}$（平均値：44.4 及び 48.3 ng･h/mL）の平均値は同程度であった｡各薬物動態パラメータの個体内変動は $AUC_{0-\infty}$で 11.8%､AUC_{0-t} で 11.9%及び C_{max} で 27.8%であり、本剤を単回投与したときの血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータの変動は小さいことが示された。

本剤 20 mg を単回投与したとき､M1 及び M3 は速やかに血漿中に発現し､その後緩徐に排泄された。血漿中 M1 及び M3 の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は第 1 期と第 2 期で同程度であり、単回投与したときの M1 及び M3 の曝露量の変動は小さかった。

安全性

治験薬と関連性ありと報告された胃腸障害に関する TEAE（下痢、腹部不快感、腹痛、悪心、鼓腸）の重症度は軽度であり、一過性であった。これらの TEAE は、これまでに実施した本剤の試験でも認められた。

臨床検査パラメータに臨床的に問題となる変化は認められなかった。バイタルサイン、12 誘導心電図、及び身体所見に問題となる変化は認めなかった。

本剤 20 mg の単回投与を 2 回行ったとき、安全で忍容性は良好であった。

7. AEGR-733-032 試験【参考資料】

5.3.3.1-6

7.1 試験概要

項目	内容
試験の標題 （治験実施計画書番号）	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）
治験責任医師	Dr Ulrike Lorch, MD FRCA FFPM
治験実施医療機関	Richmond Pharmacology Ltd., Croydon University Hospital
試験期間	2013 年 10 月 30 日～2014 年 1 月 10 日
開発の相	第 1 相
GCP 準拠の陳述	本試験は、最新版のヘルシンキ宣言、最新の英国薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に関する日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の原則（E6）に従って実施した。

7.2 試験方法

項目	内容
試験の目的	主目的： ・健康被験者にロミタピドメシル酸塩（以下、本剤）20 mg カプセルの内容物をすりおろしたリンゴ又はすりつぶしたバナナに振りかけて投与したときと本剤 20 mg カプセル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。 副次目的： ・本剤 20 mg カプセルの内容物をすりおろしたリンゴ又はすりつぶしたバナナに振りかけて投与したときの嗜好性を検討すること。 ・健康被験者での本剤 20 mg の安全性及び忍容性を評価すること。
試験の種類・デザイン	第 1 相、単施設、無作為化、非盲検、3 群クロスオーバー試験
対象集団	年齢 18 歳以上 40 歳以下、体重 50 kg 超 100 kg 以下、BMI 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 以下の喫煙していない健康な男性又は女性被験者
選択基準及び除外基準	選択基準 以下の基準全てに適合する場合、本試験の対象として適格とした。 1. スクリーニング時の年齢が 18 歳以上 40 歳以下の喫煙していない健康な男性又は女性 2. スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 以下の者 3. 体重が 50 kg 超 100 kg 以下の者

項目	内容
選択基準及び除外基準（続き）	4. 以下の医学的に認知されている避妊法を使用することに合意する者 女性 妊娠する可能性のある女性の場合、同意書に署名した時点から本剤最終投与後 3 ヵ月の間、以下に示す医学的に認知されている避妊法を行うことに合意する女性 ・子宮内避妊具及びバリア避妊法［コンドーム又は避妊用キャップ（ペッサリー又は子宮頸管キャップ）と殺精子剤（フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／座薬）の併用］ ・二種のバリア避妊法［コンドーム及び避妊用キャップ（ペッサリー又は子宮頸管キャップ）と殺精子剤（フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／座薬）の併用］ ・自制（日常的に自制している者）。周期的な自制（カレンダー法、排卵法、徴候体温法、排卵後法）及び膣外射精を除く ・経口剤（エストロゲン錠及びプロゲステロン錠の併用）、注射用プロゲステロン又は皮下埋め込み型の避妊薬（継続して使用し、前述の避妊法のうち 1 つの避妊法を併用することに合意する者） 男性 被験薬投与開始日から本剤最終投与後 3 ヵ月の間に女性パートナーが妊娠する可能性がある場合、以下に示す医学的に認知されている避妊法の 1 つを行う男性 ・パートナーが妊娠している又は授乳中の女性の場合、被験薬投与開始日から最終投与後 3 ヵ月の間、コンドームと殺精子剤（フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／座薬）を併用 ・被験薬投与開始日から本剤最終投与後 3 ヵ月の間に女性パートナーが妊娠する可能性がある場合、以下に示す医学的に認知されている避妊法の 1 つを行う ・コンドーム及び避妊用キャップ（ペッサリー又は子宮頸管キャップ）と殺精子剤（フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／座薬）を併用 ・不妊手術（精管切除術による無精子症）及びバリア避妊法［コンドーム又は避妊用キャップ（ペッサリー又は子宮頸管キャップ）と殺精子剤（フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／座薬）の併用］ ・女性パートナーが、経口避妊薬（エストロゲン錠及びプロゲステロン錠の併用）、注射用プロゲステロン又は皮下埋め込み型避妊薬を使用し、バリア避妊法［コンドーム又は避妊用キャップ（ペッサリー又は子宮頸管キャップ）と殺精子剤（フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／座薬）の併用］を行う ・女性のパートナーが、局所適用の経皮避妊パッチを使用し、バリア避妊法［コンドーム又は避妊用キャップ（ペッサリー又は子宮頸管キャップ）と殺精子剤（フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／座薬）の併用］を行う ・女性のパートナーが、卵管結紮術（女性の避妊手術）を受け、バリア避妊法［コンドーム又は避妊用キャップ（ペッサリー又は子宮頸管キャップ）と殺精子剤（フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／座薬）の併用］を行う

項目	内容
選択基準及び除外基準（続き）	・ 女性のパートナーが、膣内避妊具又は子宮内避妊具を使用し、バリア避妊法［コンドーム又は避妊用キャップ（ペッサリー又は子宮頸管キャップ）と殺精子剤（フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／座薬）の併用］を行う ・ 自制（日常的に自制している者）。周期的な自制（カレンダー法、排卵法、徴候体温法、排卵後法）及び膣外射精を除く 被験薬投与開始日から最終投与後 3 ヵ月の間、精子又は卵子提供を行わない 5. 妊娠の可能性にかかわらず、スクリーニング時及び試験実施施設入所時の血清 β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン妊娠検査の結果が陰性の女性 6. 血圧、脈拍、12 誘導心電図、臨床検査などを含む身体所見及び詳細な病歴調査（入所時）の結果、臨床的に意味のある又は問題となる異常がない健康状態が良好な者 7. 本剤、若しくはすりおろしたリンゴ又はバナナに対する過敏症又は不耐性がない者 8. 治験実施計画書の要件を理解し、遵守できる者であり、本試験の手順を実施する前に同意書に署名した者 <u>除外基準</u> 以下の基準のいずれかに該当する被験者は、本試験の対象から除外することとした。 1. 臨床的に問題となる疾患、若しくは薬物の吸収、分布又は排泄に影響を及ぼす可能性のある病状又は疾患に罹患している者 2. 経口投与した薬物の吸収及び／又は排泄に影響を及ぼす可能性のある胃又は腸管の手術歴、若しくは切除歴がある者（虫垂切除、過敏性腸症候群、ヘルニアの修復などを除く） 3. 臨床検査、バイタルサイン、若しくはスクリーニング時又は試験実施施設入所時に実施する既往歴、身体所見、又は他の検査による安全性の評価で、臨床的に問題となる所見を有する者 4. 何らかの薬剤、食物、又はその他の化合物に対する問題となる過敏症、不耐性、アレルギーの既往がある者。治験責任医師が許可した場合を除く 5. スクリーニング時に QTcF が 450 ms 超、若しくは QTc 延長又はブルガダ症候群の既往など、臨床上問題となる又は心電図検査に影響する、12 誘導心電図の異常を有すると治験責任医師が判断した者 6. 心血管系、肺、肝臓、腎臓、消化管、血液、内分泌系、アレルギー、皮膚、代謝、神経系、精神系疾患又はその他の疾患の臨床上問題となる病歴、若しくは臨床症状を有すると治験責任医師が判断した者 7. ジルベール症候群の既往歴、又は臨床検査所見を有する者 8. HBs 抗原、抗 HBc 抗体［抗 HBc IgG（IgG が陽性の場合は抗 HBc IgM）］、HCV 抗体、HIV1 抗体及び HIV2 抗体のいずれかの血清学的検査の結果が陽性の者 9. 試験実施施設入所日の前 6 ヵ月以内に薬物乱用の既往がある者

項目	内容
選択基準及び除外基準（続き）	10. スクリーニング時及び試験実施施設入所時（Day −1）のアンフェタミン、ベンゾジアゼピン、コカイン、カンナビノイド、アヘン、バルビツール、メサドンなどの薬物尿検査の結果が陽性の者、又は呼気中アルコール検査の結果が陽性の者 11. 試験実施施設入所日の前 1 年以内にアルコール乱用又は薬物乱用の既往若しくは臨床所見がある者 アルコール乱用：1 週間に男性 21 単位、女性 14 単位を超えるアルコールを継続的に摂取 薬物乱用：強迫的、反復的及び／又は慢性的な薬物、若しくは他の物質を使用。薬物又は物質の使用に関連する問題の有無、及び／又は使用中止又は減量による離脱症状の有無を問わない 12. 精神障害を有する者 13. 被験薬投与開始前 90 日以内に他の治験に参加した者 14. 試験実施施設入所日（Day −1）の前 2 週間以内又は消失半減期の 10 倍より短い期間の間に処方薬（経口避妊薬を除く）を使用、若しくは投与期間中に予定された併用薬を使用した者。治験責任医師及び試験依頼者が許可した場合を除く。治験責任医師が臨床的に問題なく、本試験の目的に影響を及ぼさないと判断した場合、1 回の薬物の投与を可能とする 15. 試験実施施設入所日（Day −1）の前 30 日以内に何らかのシトクローム P450（CYP）3A4 酵素の誘導薬又は阻害薬を使用した者 16. 試験実施施設入所日（Day −1）の前 7 日以内に一般薬（ビタミン剤、ミネラル剤、植物療法／ハーブ療法／植物由来製剤を含む）を使用した者。治験責任医師及び試験依頼者が許可した場合を除く 17. 入所前 72 時間以内及び試験終了時までアルコール、グレープフルーツ、スターフルーツ、又はカフェインを含有する食物若しくは飲料を摂取した者。治験責任医師及び試験依頼者が許可した場合を除く 18. 治験薬投与開始前 90 日以内に 500 mL を超える献血を行った者 19. 試験実施施設入所日の前 2 ヵ月以内に血液製剤の投与を受けた者 20. 末梢静脈からの採血が困難な者 21. 試験実施施設入所日（Day −1）の前 6 ヵ月以内にタバコ又はニコチンを含有する製品（巻きタバコ、パイプ、葉巻、噛みタバコ、ニコチンパッチ、ニコチンドロップ、ニコチンガムなど）を使用した者 22. 治験責任医師の判断により被験者の本試験の完了及び／又は参加に影響を及ぼすと考えられる、急性又は慢性の疾患を有する者、試験の全ての手順の完了前の入院（試験期間中の待機手術を含む）が予定されている者、又は試験期間中に旅行を予定している者 23. 本試験の完了又は治験実施計画書の遵守に影響を及ぼす事情又は状況下にあると治験責任医師が判断した者 24. スクリーニング時点において法的無能力者又は法的能力が限定される者 25. 菜食主義者、完全菜食主義者又は本試験の標準食を摂取できない食事制限を行っている者

項目	内容
目標被験者数	32 例
被験薬、ロット番号	ロミタピドメシル酸塩（20 mg カプセル剤） 20 mg カプセル：L0400945
対照薬、ロット番号	該当せず
投与方法	第 1 期から第 3 期の各期の 1 日目に、本剤 20 mg を以下の条件で、割り付けられた投与順に従い、座位で単回投与した。 ・ 処置 A： 本剤の内容物を大さじ 1 杯のすりおろしたリンゴに振りかけて投与 ・ 処置 B： 本剤の内容物を大さじ 1 杯のすりつぶしたバナナに振りかけて投与 ・ 処置 C： カプセル剤を水 240 mL と共に投与 各期の 1 日目は、前日の夜から投与 4 時間後まで絶食とし、投与 1 時間後まで摂水を禁止した。各期の入所日から 3 日目まで低脂肪食（カロリーの 20%未満）を摂取した。各期の投与の間に、14 日間の休薬期間を設定した。
併用薬及び併用療法	特に規定がない限り、試験期間中、処方薬又は非処方薬の使用を禁止した。有害事象のために治療薬又はレスキュー薬を必要とする場合、若しくは治験責任医師及び試験依頼者が許可した場合を除く。治験責任医師が許可した場合に限り、試験期間中の有害事象の治療のためのパラセタモール経口剤（1 g/日以内）の使用を可能とした。併用薬を使用する前に、治験責任医師又はその代理の者に相談した。治験責任医師又は協力者は、前治療及び併用治療の詳細を症例報告書（CRF）の該当ページに記録した。
評価・検査項目	有効性 該当せず（本試験では有効性を検討しなかった） 薬物動態 ・ 血漿中ロミタピド及びその代謝物（M1 と M3）濃度の測定 血漿検体採取：投与前、並びに投与後 1、2、3、4、5、6、8、10、12、18、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間 ・ 血漿中ロミタピド、M1 及び M3 の以下の薬物動態パラメータの算出 最高血漿中薬物濃度（C_{max}）、最高血漿中薬物濃度到達時間（t_{max}）、最終相における見かけの消失半減期（$t_{1/2}$）、最終相における消失速度定数（λ_z）、時間 0 から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、及び時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$） 安全性 ・標準的な臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査） ・バイタルサイン（体温、血圧、心拍数） ・身体所見 ・12 誘導心電図 ・有害事象
評価・検査時期	表 7－1 のとおり

項目	内容
解析方法	薬物動態（PK） AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$及びλ_zの要約統計量［算術平均、幾何平均、標準偏差（SD）、変動係数、最小値、最大値、中央値］を算出した。 本剤 20 mg カプセル（対照；処置 C）に対する 20 mg カプセルの内容物をすりおろしたリンゴ（被験；処置 A）又はすりつぶしたバナナ（被験；処置 B）に振りかけて投与したときの薬物動態パラメータの相対バイオアベイラビリティを、混合モデルを用いて評価した。対照投与に対する被験投与のAUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及びC_{max}の最小二乗幾何平均の比を算出した。本剤のカプセル剤と内容物を振りかけて投与したときの相対バイオアベイラビリティを、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及びC_{max}に関する最小二乗幾何平均の比の 90%信頼区間が同等性の範囲（80%～125%）に含まれるか否かで評価した。 安全性 有害事象の発現例数及び発現率を要約した 嗜好性 味覚に関する質問票から得た嗜好性の要約統計量（被験者数、算術平均、中央値、最小値、最大値）を算出した

表 7－1　試験スケジュール

		PERIOD 1					PERIOD 2					PERIOD 3			
PROCEDURES	Screening	D -1	D1	D2-D7	D8	WASHOUT PERIOD	D -1	D1	D2-D7	D8	WASHOUT PERIOD	D-1	D1	D2-7	D8
Informed consent	X														
Inclusion/exclusion criteria	X	X													
Medical history and demographics [a]	X	X					X					X			
Height, weight and body mass index	X														
Physical exam [b]	X	X			X		X			X		X			X
Alcohol breath test	X	X					X					X			
Urine drugs of abuse test	X	X					X					X			
12-lead electrocardiography [c]	X	X	X		X		X	X		X		X	X		X
Vital signs [d]	X	X	X	X	X		X	X	X	X		X	X	X	X
Clinical lab test and urinalysis [e]	X	X		X	X		X		X	X		X		X	X
Serology	X														
Pregnancy test [f]	X	X					X					X			X
Study drug administration [g]			X					X					X		
Pharmacokinetics [h]			X	X	X			X	X	X			X	X	X
Low fat diet [i]		X	X	X			X	X	X			X	X	X	
Standardised meals [j]		X	x	X			X	x	X			X	x	X	
Adverse events checking	X	X	X	X	X		X	X	X	X		X	X	X	X
Concomitant medication checking	X	X	X	X	X		X	X	X	X		X	X	X	X
Taste questionnaire [k]			X					X					X		
Admission to unit		X					X					X			
In-house stay			X	X				X	X				X	X	
Discharge from unit					X					X					X

a. 前回評価時からの変化の有無を確認するため、病歴の調査を各期の入所日（Day −1）のみ実施した。
b. 詳細な診察をスクリーニング時に実施した。その後の変化を確認するため、簡略した診察を各期の入所日（Day −1）及び試験終了時（Day 8）に実施した。
c. 12 誘導心電図（3 回測定）をスクリーニング時、入所日（各期の Day −1）、各期の Day 1 の投与前及び投与後 168 時間（各期の Day 8）に実施した。
d. バイタルサイン（仰臥位血圧、心拍数、呼吸数及び鼓膜体温）をスクリーニング時及び各期の以下の時点に測定した：入所日（Day −1）、Day 1 の投与前、並びに投与後 24（Day 2）、48（Day 3）、72（Day 4）、96（Day 5）、120（Day 6）、144（Day 7）及び 168（Day 8）時間。
e. 血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査をスクリーニング時及び各期の以下の時点に測定した：入所日（Day −1）、投与後 72 時間（Day 4）及び 168 時間（Day 8）。
f. 全ての女性被験者を対象に血清 β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン（β-HCG）検査をスクリーニング時、各期の入所日（Day −1）及び試験終了時（第 3 期の Day 8）に実施した。
g. 投与順序は A/B/C、B/C/A 又は C/A/B とした。
h. 薬物動態用の血液検体を各期の Day 1 の以下の時間に採取した：投与前、並びに投与後 1、2、3、4、5、6、8、10、12、18、24（Day 2）、48（Day 3）、72（Day 4）、96（Day 5）、120（Day 6）、144（Day 7）及び 168 時間（Day 8）。
i. 投与前日から投与後の 2 日間は、低脂肪食（カロリーの 20%未満）の昼食及び夕食が支給された。
j. 標準食を標準的な時間間隔で支給した。被験者は各期の治験薬投与日（Day 1）の 8 時間以上前から投与 4 時間後まで絶食した。
k. 投与法に関する嗜好性の評価は投与後 1 時間以内に質問票を用いて実施した。

7.3 成績

7.3.1 被験者の内訳

本試験には 32 例が組み入れられ、30 例が試験を完了した。2 例（被験者番号 114 及び 101）が試験を中止した。中止理由は、いずれも治験実施計画書からの逸脱であり、被験者番号 114 は避妊法の不遵守のため、被験者番号 101 は処方薬の投与のためであった。

本剤を 1 回以上投与した全 32 例を安全性解析対象集団とし、本剤を 1 回以上投与した被験者のうち薬物動態解析が可能であった 30 例を薬物動態解析対象集団とした。

7.3.2 被験者背景

本試験に組み入れられた被験者の人口統計学的特性を表 7－2 に示す。

各群（投与順 A/B/C 群、投与順 B/C/A 群、投与順 C/A/B 群）の平均年齢の範囲は 25.90～28.45 歳、体重及び BMI の平均値の範囲はそれぞれ 62.28～66.55 kg 及び 22.07～22.67 kg/m^2 であった。

表 7－2　人口統計学的特性

		Sequence ABC N=11	Sequence BCA N=10	Sequence CAB N=11
Age (years)	Mean (SD)	28.45 (5.837)	25.90 (5.131)	27.91 (3.270)
	Range	22–40	20–38	25–33
Gender, n (%)	Female	3 (27.3)	6 (60.0)	6 (54.5)
	Male	8 (72.7)	4 (40.0)	5 (45.5)
Ethnicity, n (%)	Hispanic	0	0	1 (9.1)
	Not Hispanic	11 (100)	10 (100)	10 (90.9)
Race, n (%)	Asian	1 (9.1)	1 (10.0)	1 (9.1)
	Black/African	3 (27.3)	2 (20.0)	4 (36.4)
	Caucasian	7 (63.6)	6 (60.0)	5 (45.5)
	Other	0	1 (10.0)	1 (9.1)
Height, (cm)	Mean (SD)	171.18 (8.256)	168.70 (6.516)	168.00 (9.644)
	Range	158–185	156–177	154–183
Weight, (kg)	Mean (SD)	66.55 (6.506)	63.94 (8.310)	62.28 (7.056)
	Range	56.0–77.5	53.5–78.1	54.6–76.4
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	22.67 (0.980)	22.38 (1.583)	22.07 (1.655)
	Range	20.9–24.2	20.1–24.9	19.8–24.1

処置 A：本剤の内容物を大さじ 1 杯のすりおろしたリンゴに振りかけて投与した。
処置 B：本剤の内容物を大さじ 1 杯のすりつぶしたバナナに振りかけて投与した。
処置 C：カプセル剤を水 240 mL と共に投与した。
出典：5.3.3.1-6 AEGR-733-032 試験 治験総括報告書 Table 6

7.3.3 投与期間、投与量及び服薬状況

本試験を完了した 30 例では、本剤 20 mg を 3 回（カプセル剤で 1 回、本剤の内容物をすりおろしたリンゴに振りかけて 1 回及び本剤の内容物をすりつぶしたバナナに振りかけて 1 回）、単回投与した。試験を中止した 2 例のうち、被験者番号 101 には本剤 20 mg をカプセル剤で 1 回投与し、被験者番号 114 には本剤の内容物 20 mg をすりつぶしたバナナに振りかけて 1 回投与した。

7.3.4 有効性の結果

本試験では有効性を検討していない。

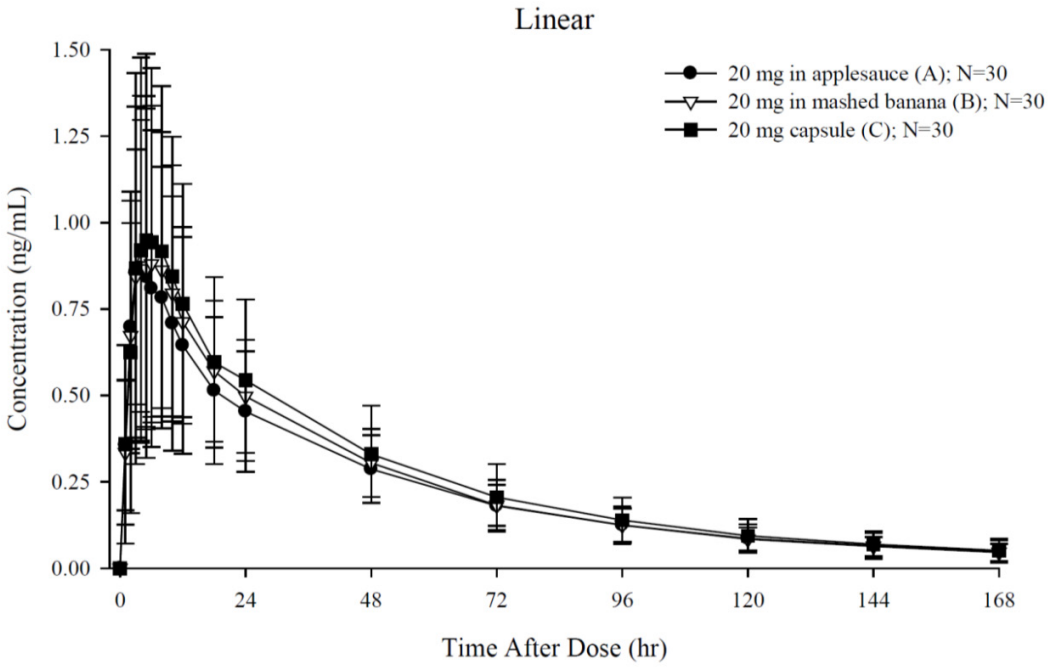
7.3.5 薬物動態の結果

被験者番号 110 は、処置 A の投与後約 2.5 時間に嘔吐したため、処置 A での C_{max} 値及び t_{max} 値が他の被験者に比べて約 20%低かった。

7.3.5.1 ロミタピドの薬物動態

処置 A、B 及び C として本剤 20 mg を単回経口投与したときの血漿中ロミタピド濃度の時間推移を図 7－1 に、薬物動態パラメータを表 7－3 に示す。

図 7－1 処置 A、B 及び C として本剤 20 mg を単回経口投与したときの血漿中ロミタピド濃度［平均（± SD）］の時間推移－薬物動態解析対象集団



注：2 例（被験者番号 101 及び 114）は一つの処置（それぞれ処置 C 及び B）しか完了していなかったため、本図の対象から除外した。
出典：5.3.3.1-6 AEGR-733-032 試験 治験総括報告書 Figure 2

表 7－3　処置 A、B 及び C として本剤 20 mg を単回経口投与したときの
血漿中ロミタピドの薬物動態パラメーター－薬物動態解析対象集団

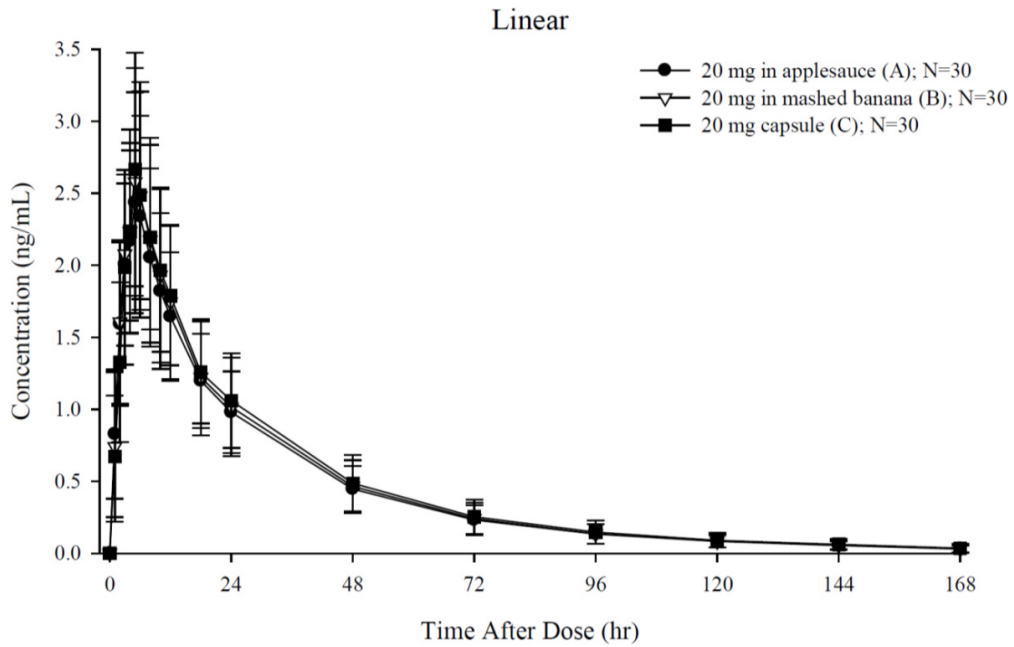
PK parameter	Treatment A N=30 Mean (SD)	Treatment B N=30 Mean (SD)	Treatment C N=30 Mean (SD)
C_{max} (ng/mL)	0.986 (0.536)	1.03 (0.463)	1.13 (0.591)
t_{max}[a] (h)	4.00 (1.00, 12.0)	5.00 (1.00, 12.0)	5.00 (2.00, 24.0)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	38.3 (15.2)	40.2 (13.4)	43.6 (17.7)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	42.5 (17.7)	43.8 (15.3)	47.7 (20.6)
λ_z (1/h)	0.0140 (0.00341)	0.0153 (0.00343)	0.0149 (0.00320)
$t_{½}$ (h)	52.4 (13.3)	47.7 (12.2)	48.8 (10.7)

処置 A：本剤の内容物を大さじ 1 杯のすりおろしたリンゴに振りかけて投与した。
処置 B：本剤の内容物を大さじ 1 杯のすりつぶしたバナナに振りかけて投与した。
処置 C：カプセル剤を水 240 mL と共に投与した。
注：2 例（被験者番号 101 及び 114）は一つの処置しか完了していなかったため、要約統計量の対象から除外した。
a.　t_{max} は中央値（範囲）を示した。
出典：5.3.3.1-6 AEGR-733-032 試験 治験総括報告書 Table 8

7.3.5.2　M1 の薬物動態

処置 A、B 及び C として本剤 20 mg を単回経口投与したときの血漿中 M1 濃度の時間推移を図 7－2 に、薬物動態パラメータを表 7－4 に示す。

図 7－2　処置 A、B 及び C として本剤 20 mg を単回経口投与したときの
血漿中 M1 濃度［平均（± SD）］の時間推移－薬物動態解析対象集団



注：2 例（被験者番号 101 及び 114）は一つの処置（それぞれ処置 C 及び B）しか完了していなかったため、本図の対象から除外した。
出典：5.3.3.1-6 AEGR-733-032 試験 治験総括報告書 Figure 3

表 7－4　処置 A、B 及び C として本剤 20 mg を単回経口投与したときの
血漿中 M1 の薬物動態パラメーター－薬物動態解析対象集団

PK parameter	Treatment A N=30 Mean (SD)	Treatment B N=30 Mean (SD)	Treatment C N=30 Mean (SD)
C_{max} (ng/mL)	2.52 (0.748)	2.65 (0.813)	2.74 (0.796)
t_{max}[a] (h)	5.00 (2.00, 8.00)	5.00 (2.00, 6.00)	5.00 (3.00, 8.00)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	70.4 (20.2)	72.9 (23.1)	75.2 (22.8)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	72.8 (20.8)	75.2 (23.7)	77.8 (23.9)
λ_z (1/h)	0.0185 (0.00344)	0.0195 (0.00457)	0.0182 (0.00309)
$t_{½}$ (h)	38.7 (7.56)	37.0 (6.78)	39.1 (6.32)

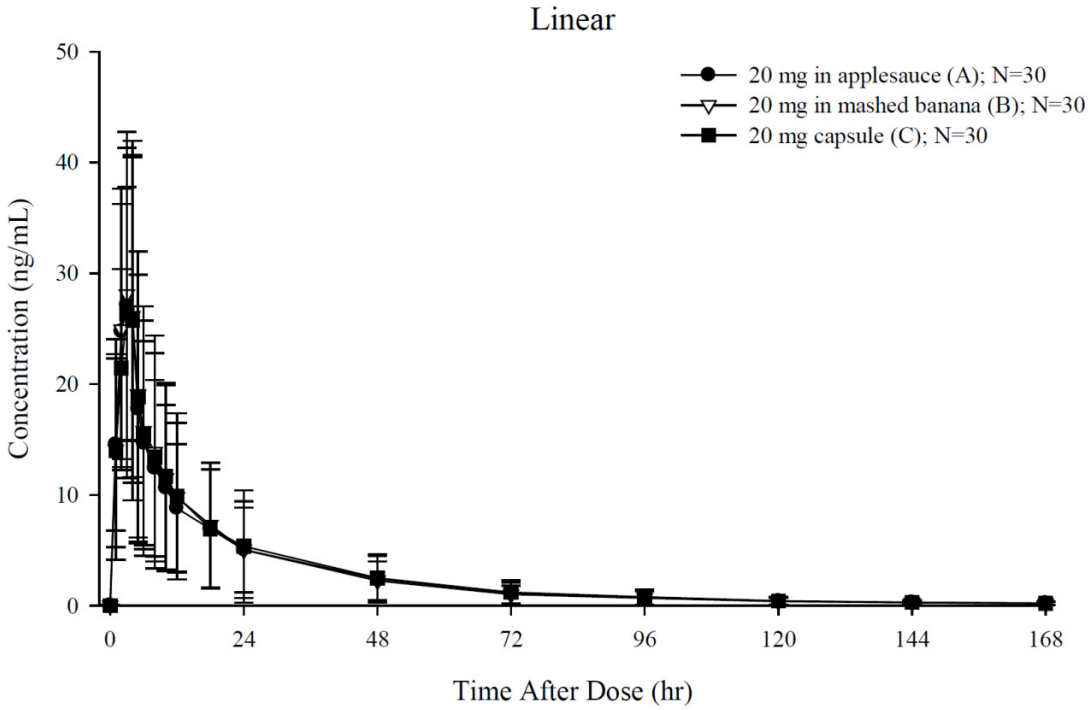
処置 A：本剤の内容物を大さじ 1 杯のすりおろしたリンゴに振りかけて投与した。
処置 B：本剤の内容物を大さじ 1 杯のすりつぶしたバナナに振りかけて投与した。
処置 C：カプセル剤を水 240 mL と共に投与した。
注：2 例（被験者番号 101 及び 114）は一つの処置しか完了していなかったため、要約統計量の対象から除外した。
a.　t_{max} は中央値（範囲）を示した。
出典：5.3.3.1-6 AEGR-733-032 試験 治験総括報告書 Table 9

7.3.5.3　M3 の薬物動態

処置 A、B 及び C として本剤 20 mg を単回経口投与したときの血漿中 M3 濃度の時間推移を図 7－3 に、薬物動態パラメータを表 7－5 に示す。

数例で第 2 期及び第 3 期の投与前の血漿中に M3 が検出された（休薬期間中に前回投与した薬剤が消失しなかった）。これらの被験者の血漿中 M3 の投与前値は C_{max} 値の 0.0632%～0.517%であったため、要約統計量の算出から除外しなかった。

図 7－3　処置 A、B 及び C として本剤 20 mg を単回経口投与したときの
血漿中 M3 濃度［平均（± SD）］の時間推移－薬物動態解析対象集団



注：2 例（被験者番号 101 及び 114）は一つの処置（それぞれ処置 C 及び B）しか完了していなかったため、本図の対象から除外した。
出典：5.3.3.1-6 AEGR-733-032 試験 治験総括報告書 Figure 4

表 7－5　処置 A、B 及び C として本剤 20 mg を単回経口投与したときの
血漿中 M3 の薬物動態パラメーター－薬物動態解析対象集団

PK parameter	Treatment A N=30 Mean (SD)	Treatment B N=30 Mean (SD)	Treatment C N=30 Mean (SD)
C_{max} (ng/mL)	30.2 (15.6)	31.0 (13.3)	28.6 (13.7)
t_{max}[a] (h)	2.03 (1.00, 4.00)	3.00 (1.00, 5.00)	3.00 (1.00, 4.00)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	443 (308)	450 (292)	460 (325)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	457 (317)	464 (300)	474 (333)
λ_z (1/h)	0.0161 (0.00408)	0.0162 (0.00428)	0.0167 (0.00405)
$t_{½}$ (h)	46.0 (13.1)	45.7 (11.5)	44.0 (11.6)

処置 A：本剤の内容物を大さじ 1 杯のすりおろしたリンゴに振りかけて投与した。
処置 B：本剤の内容物を大さじ 1 杯のすりつぶしたバナナに振りかけて投与した。
処置 C：カプセル剤を水 240 mL と共に投与した。
注：2 例（被験者番号 101 及び 114）は一つの処置（それぞれ処置 C 及び B）しか完了していなかったため、要約統計量の対象から除外した。
a.　t_{max} は中央値（範囲）を示した。
出典：5.3.3.1-6 AEGR-733-032 試験 治験総括報告書 Table 10

7.3.5.4　バイオアベイラビリティ

本剤 20 mg をカプセルとして投与したときと本剤 20 mg の内容物をすりおろしたリンゴ又はすりつぶしたバナナに振りかけて投与したときの血漿中ロミタピド、M1 及び M3 の相対バイオアベイラビリティをそれぞれ表 7－6、表 7－7 及び表 7－8 に示す。

表 7－6　処置 A、B 及び C として本剤 20 mg を単回経口投与したときの血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータの比較
－薬物動態解析対象集団

Parameter (Unit)	Treatment[a]	N[b]	Geometric LS Means[c]	Ratio of Geometric LS Means to Arm C (%)[d]	90% Confidence Interval for the Ratio(%)[e]	
					Lower	Upper
C_{max} (ng/mL)	A	30	0.880	87.0	77.1	98.2
	B	30	0.947	93.6	83.0	105.6
	C	30	1.01			
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	A	30	35.9	88.4	82.4	94.9
	B	30	38.3	94.3	87.9	101.2
	C	30	40.7			
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	A	30	39.7	89.8	83.9	96.2
	B	30	41.6	94.1	87.9	100.8
	C	30	44.2			

混合モデル：ln（薬物動態パラメータ）＝処置＋第 1～第 3 の各期＋投与順序＋被験者（順序）＋誤差。なお、「被験者（順序）」をランダム効果、その他の要因を固定効果とした。
注：2 例（被験者番号 101 及び 114）は 3 つの全処置しか完了していなかったため、解析対象から除外した。
a. 処置 A：本剤の内容物を大さじ 1 杯のすりおろしたリンゴに振りかけて投与した。処置 B：本剤の内容物を大さじ 1 杯のすりつぶしたバナナに振りかけて投与した。処置 C：カプセル剤を水 240 mL と共に投与した。
b. 被験者数を示した。
c. 混合モデルで算出した最小二乗幾何平均値を示した。自然対数の平均値を線形スケールに逆変換することにより算出した。
d. 最小二乗幾何平均値の比（%）を示した。自然対数で算出した差を線形スケールに逆変換することにより算出した。
e. パラメータの幾何平均値の比に対する 90%信頼区間（%）を示した。幾何平均値はパラメータを自然対数に変換することにより算出した。
信頼区間の上限値及び下限値は、自然対数値を線形スケールに逆変換した値で示した。
出典：5.3.3.1-6 AEGR-733-032 試験 治験総括報告書 Table 11

表 7－7　処置 A、B 及び C として本剤 20 mg を単回経口投与したときの血漿中 M1 の薬物動態パラメータの比較
－薬物動態解析対象集団

Parameter (Unit)	Treatment[a]	N[b]	Geometric LS Means[c]	Ratio of Geometric LS Means to Arm C (%)[d]	90% Confidence Interval for the Ratio(%)[e]	
					Lower	Upper
C_{max} (ng/mL)	A	30	2.41	91.8	84.4	99.8
	B	30	2.53	96.5	88.8	105.0
	C	30	2.62			
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	A	30	67.7	94.0	88.7	99.5
	B	30	69.5	96.6	91.2	102.3
	C	30	72.0			
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	A	30	70.0	94.0	88.9	99.4
	B	30	71.7	96.3	91.1	101.9
	C	30	74.5			

混合モデル：ln（薬物動態パラメータ）＝処置＋第 1～第 3 の各期＋投与順序＋被験者（順序）＋誤差。なお、「被験者（順序）」をランダム効果、その他の要因を固定効果とした。
注：2 例（被験者番号 101 及び 114）は 3 つの全処置しか完了していなかったため、解析対象から除外した。
a. 処置 A：本剤の内容物を大さじ 1 杯のすりおろしたリンゴに振りかけて投与した。処置 B：本剤の内容物を大さじ 1 杯のすりつぶしたバナナに振りかけて投与した。処置 C：カプセル剤を水 240 mL と共に投与した。
b. 被験者数を示した
c. 混合モデルから算出した最小二乗幾何平均値。最小二乗幾何平均値は自然対数の平均値を線形スケールに逆変換することにより算出した。
d. 最小二乗幾何平均値の比（%）を示した。最小二乗幾何平均値の比は自然対数で算出した差を線形スケールに逆変換することにより算出した。
e. パラメータの幾何平均値の比に対する 90%信頼区間（%）を示した。幾何平均値はパラメータを自然対数に変換することにより算出した。
信頼区間の上限値及び下限値は、自然対数値を線形スケールに逆変換した値で示した。
出典：5.3.3.1-6 AEGR-733-032 試験 治験総括報告書 Table 12

表 7－8　処置 A、B 及び C として本剤 20 mg を単回経口投与したときの血漿中 M3 の薬物動態パラメータの比較
－薬物動態解析対象集団

Parameter (Unit)	Treatment[a]	N[b]	Geometric LS Means[c]	Ratio of Geometric LS Means to Arm C (%)[d]	90% Confidence Interval for the Ratio(%)[e]	
					Lower	Upper
C_{max} (ng/mL)	A	30	27.1	105.1	96.5	114.5
	B	30	28.4	110.0	101.0	119.8
	C	30	25.8			
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	A	30	365	96.0	89.8	102.5
	B	30	376	98.9	92.6	105.7
	C	30	380			
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	A	30	376	95.9	90.0	102.1
	B	30	388	98.9	92.8	105.3
	C	30	393			

混合モデル：ln（薬物動態パラメータ）＝処置＋第 1～第 3 の各期＋投与順序＋被験者（順序）＋誤差。なお、「被験者（順序）」をランダム効果、その他の要因を固定効果とした。
注：2 例（被験者番号 101 及び 114）は 3 つの全処置しか完了していなかったため、解析対象から除外した。
a. 処置 A：本剤の内容物を大さじ 1 杯のすりおろしたリンゴに振りかけて投与した。処置 B：本剤の内容物を大さじ 1 杯のすりつぶしたバナナに振りかけて投与した。処置 C：カプセル剤を水 240 mL と共に投与した。
b. 被験者数を示した。
c. 混合モデルから算出した最小二乗幾何平均値。最小二乗幾何平均値は自然対数の平均値を線形スケールに逆変換することにより算出した。
d. 最小二乗幾何平均値の比（%）を示した。最小二乗幾何平均値の比は自然対数で算出した差を線形スケールに逆変換することにより算出した。
e. パラメータの幾何平均値の比に対する 90%信頼区間（%）を示した。幾何平均値はパラメータを自然対数に変換することにより算出した。
信頼区間の上限値及び下限値は、自然対数値を線形スケールに逆変換した値で示した。
出典：5.3.3.1-6 AEGR-733-032 試験 治験総括報告書 Table 13

7.3.6 安全性の結果

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 16.0 を用いて読み替え、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に基づいて集計した。

7.3.6.1 有害事象

本試験で発現した被験薬投与下の有害事象（TEAE）の概略を表 7－9 に示す。また SOC 及び PT に基づいて集計した TEAE を表 7－10 に、本剤との関連性ありと判断された TEAE を表 7－11 に示す。

本試験に組み入れられた 32 例のうち 14 例（43.8%）に 19 件の TEAE が認められた。処置 A、B 及び C として本剤 20 mg を投与したときの TEAE の発現件数に、大きな差は見られなかった。これらの TEAE の重症度は、高度と判断された 2 件の嘔吐を除き、いずれも軽度であった。6 件の TEAE（腹痛、便秘、嘔吐、頭痛、多尿、及び失神寸前の状態）が治験責任医師により本剤と関連性があると判断された。

表 7－9 TEAE の概略－安全性解析対象集団

	Treatment A (N=30) n (%) [E]	Treatment B (N=31) n (%) [E]	Treatment C (N=31) n (%) [E]	Overall (N=32) n (%) [E]
Any TEAE	5 (16.7) [5]	6 (19.4) [6]	6 (19.4) [8]	14 (43.8) [19]
Any serious TEAE	0	0	0	0
Any related TEAE	3 (10.0) [3]	1 (3.2) [1]	1 (3.2) [2]	4 (12.5) [6]
Any TEAE leading to withdrawal	0	0	0	0

略号：[E] = 発現件数、n = 発現例数、N = リスクを有する被験者数、AE = 有害事象有害事象
注：%=n/N*100、治験薬との因果関係が「明らかに関連あり（Definite）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連があるかもしれない（Possible）」と判断された有害事象を「因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。
処置 A：本剤の内容物を大さじ 1 杯のすりおろしたリンゴに振りかけて投与した。
処置 B：本剤の内容物を大さじ 1 杯のすりつぶしたバナナに振りかけて投与した。
処置 C：カプセル剤を水 240 mL と共に投与した。
出典：5.3.3.1-6 AEGR-733-032 試験 治験総括報告書 Table 14

表 7－10　TEAE－安全性解析対象集団

MedDRA Ver. 16.0 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Treatment A (N=30) n (%) E	Treatment B (N=31) n (%) E	Treatment C (N=31) n (%) E	Overall (N=32) n (%) E
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**				
Vomiting	嘔吐	1 (3.3) 1	0	1 (3.2) 1	2 (6.3) 2
Abdominal pain	腹痛	0	0	1 (3.2) 1	1 (3.1) 1
Constipation	便秘	0	1 (3.2) 1	0	1 (3.1) 1
Dry mouth	口内乾燥	0	1 (3.2) 1	0	1 (3.1) 1
Glossodynia	舌痛	0	0	1 (3.2) 1	1 (3.1) 1
Oral pain	口腔内痛	0	0	1 (3.2) 1	1 (3.1) 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**				
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (3.3) 1	0	1 (3.2) 1	2 (6.3) 2
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**				
Rash	発疹	0	1 (3.2) 1	1 (3.2) 1	2 (6.3) 2
Eye disorders	**眼障害**				
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	1 (3.2) 1	0	1 (3.1) 1
Eye swelling	眼部腫脹	0	1 (3.2) 1	0	1 (3.1) 1
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**				
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	0	1 (3.2) 1	0	1 (3.1) 1
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**				
Herpes simplex	単純ヘルペス	0	0	1 (3.2) 1	1 (3.1) 1
Nervous system disorders	**神経系障害**				
Headache	頭痛	1 (3.3) 1	0	0	1 (3.1) 1
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**				
Polyuria	多尿	1 (3.3) 1	0	0	1 (3.1) 1
Vascular disorders	**血管障害**				
Epistaxis	鼻出血	0	0	1 (3.2) 1	1 (3.1) 1
Presyncope	失神寸前の状態	1 (3.3) 1	0	0	1 (3.1) 1

略号：[E] = 発現件数、n = 発現例数、N = リスクを有する被験者数、AE = 有害事象有害事象
注：%=n/N*100、治験薬との因果関係が「明らかに関連あり（Definite）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連があるかもしれない（Possible）」と判断された有害事象を「因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。
処置 A：本剤の内容物を大さじ 1 杯のすりおろしたリンゴに振りかけて投与した。
処置 B：本剤の内容物を大さじ 1 杯のすりつぶしたバナナに振りかけて投与した。
処置 C：カプセル剤を水 240 mL と共に投与した。
出典：5.3.3.1-6 AEGR-733-032 試験 治験総括報告書 Table 15

表 7－11 治験薬と関連ありと判定された TEAE－安全性解析対象集団

MedDRA Ver. 16.0 **System Organ Class** Preferred Term	**器官別大分類** 基本語	**Treatment A (N=30)** **n (%) E**	**Treatment B (N=31)** **n (%) E**	**Treatment C (N=31)** **n (%) E**	**Overall (N=32)** **n (%) E**
Gastrointestinal Disorders	**胃腸障害**				
Abdominal pain	腹痛	0	0	1 (3.2) 1	1 (3.1) 1
Constipation	便秘	0	1 (3.2) 1	0	1 (3.1) 1
Vomiting	嘔吐	0	0	1 (3.2) 1	1 (3.1) 1
Nervous System Disorders	**神経系障害**				
Headache	頭痛	1 (3.3) 1	0	0	1 (3.1) 1
Renal and Urinary Disorders	**腎および尿路障害**				
Polyuria	多尿	1 (3.3) 1	0	0	1 (3.1) 1
Vascular Disorders	**血管障害**				
Presyncope	失神寸前の状態	1 (3.3) 1	0	0	1 (3.1) 1

略号：[E] = 発現件数、n = 発現例数、N = リスクを有する被験者数、AE = 有害事象有害事象
注：%=n/N*100、治験薬との因果関係が「明らかに関連あり（Definite）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連があるかもしれない（Possible）」と判断された有害事象を「因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。
処置 A：本剤の内容物を大さじ 1 杯のすりおろしたリンゴに振りかけて投与した。
処置 B：本剤の内容物を大さじ 1 杯のすりつぶしたバナナに振りかけて投与した。
処置 C：カプセル剤を水 240 mL と共に投与した。
出典：5.3.3.1-6 AEGR-733-032 試験 治験総括報告書 Table 16

7.3.6.1.1 比較的よく見られる有害事象

本試験で最も多く発現した TEAE は嘔吐、鼻咽頭炎及び発疹であり、各 2 例で報告された。その他の TEAE はいずれも 1 例での報告であった。

7.3.6.1.2 死亡

本試験では、死亡は認められなかった。

7.3.6.1.3 その他の重篤な有害事象

本試験では、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

7.3.6.1.4 その他の重要な有害事象

本試験では、特に注目すべき有害事象は認められなかった。

7.3.6.1.5 有害事象の叙述

本試験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

7.3.6.2 臨床検査値

試験期間を通して、臨床検査値に臨床的に重要な変化は認められなかった。臨床検査値の一覧を 5.3.3.1-6 AEGR-733-032 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4.1.1 及び Table 14.3.4.1.2 に示す。

7.3.6.3 バイタルサイン

試験期間を通して、血圧、心拍数、呼吸数及び鼓膜温に一定の傾向は認められなかった。いずれの被験者にもバイタルサインに臨床的に重要な変化は認められなかった（5.3.3.1-6 AEGR-733-032 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4.3 及び Listing 16.2.8.9）。

7.3.6.4 12 誘導心電図

試験期間を通して、12 誘導心電図に一定の傾向は認められなかった。いずれの被験者にも 12 誘導心電図に臨床的に重要な変化は認められなかった。また、QTcF 値が 450 msec を超えた被験者はいなかった（5.3.3.1-6 AEGR-733-032 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.8.8.1 及び Listing 16.2.8.8.2）。

7.3.6.5 嗜好性

投与法（剤形）に関する嗜好性を評価した結果を表 7－12 に示す。

第 1 期から第 3 期の 3 回の本剤投与を全て完了した 30 例のうち、15 例はすりおろしたリンゴに本剤の内容物を振りかけての投与を好み、15 例はすりつぶしたバナナに本剤の内容物を振りかけての投与を好んだ。

表 7－12 全体的な剤形への嗜好－安全性解析対象集団

Preference	Sequence ABC n (%)	Sequence BCA n (%)	Sequence CAB n (%)
Applesauce/IMP	7 (63.6)	4 (40.0)	4 (36.4)
Banana/IMP	4 (36.4)	5 (50.0)	6 (54.5)

略号：IMP = 治験薬
出典：5.3.3.1-6 AEGR-733-032 試験 治験総括報告書 Table 18

7.3.7 結論

薬物動態

本剤の内容物 20 mg 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、若しくは本剤 20 mg カプセルとして単回経口投与したとき、ロミタピドは速やかに吸収され（t_{max} の中央値：4.00 時間、5.00 時間及び 5.00 時間）、その後緩徐に排泄された（$t_{1/2}$ の平均値：52.4 時間、47.7 時間及び 48.8 時間）。また、M1 及び M3 は速やかに血漿中

に発現し（t_{max} の中央値：M1；5.00 時間、5.00 時間及び 5.00 時間、M3；2.03 時間、3.00 時間及び 3.00 時間）、その後緩徐に排泄された（$t_{1/2}$ の平均値：M1；38.7 時間、37.0 時間及び 39.1 時間、M3；46.0 時間、45.7 時間及び 44.0 時間）。本剤の内容物 20 mg 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、若しくは本剤 20 mg カプセルとして単回経口投与したときの血漿中ロミタピド、M1 並びに M3 の t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、いずれの投与方法でも同程度であった。

本剤 20 mg をカプセルとして投与したときと本剤の内容物 20 mg をすりおろしたリンゴ又はすりつぶしたバナナに振りかけて投与したときの血漿中ロミタピド、M1 及び M3 の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間を算出し、相対バイオアベイラビリティ値を評価した。その結果、90%信頼区間の下限が 80%を下回ったロミタピドの C_{max}（処置 A/C）を除き、いずれも同等性の範囲（80%～125%）内に含まれた。

<u>安全性</u>

健康被験者に本剤 20 mg の単回経口投与（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、及び本剤 20 mg カプセル剤の投与）を 3 回繰り返したとき、安全で忍容性は良好であった。

本剤と関連性があると判断された胃腸障害に関する TEAE（腹痛、便秘及び嘔吐）は、本剤の他の臨床試験でも報告されている。治験責任医師により本剤と関連があるかもしれないと判断された TEAE の重症度は、高度の 1 件を除いて全て軽度であり、一過性であった。

試験期間を通して、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び心電図に臨床的に重要な変化は認められなかった。

3 種類の投与方法で本剤を投与した 30 例の嗜好性は、15 例はすりおろしたリンゴに振りかけての投与を好み、15 例はすりつぶしたバナナに振りかけての投与を好んだ。

本試験の目的の 1 つとして、すりおろしたリンゴ又はすりつぶしたバナナに本剤の内容物を振りかけて投与したときの嗜好性を検討し、小児患者に本剤を投与するときの好ましい投与法（剤形）を探索した。その結果から、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る方法いずれでも、小児患者に投与できると推察された。

8. [redacted]145-010 試験【参考資料】

5.3.3.1-7

8.1 試験概要

項目	内容
試験の標題 （治験実施計画書番号）	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）
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
試験期間	[redacted]年 11 月 30 日～[redacted]年 1 月 23 日
開発の相	第 1 相
GCP 準拠の陳述	本試験は医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に従って、適格と判断される治験責任医師により実施された。本試験には、以下のような特徴又は設定を盛り込んだ。 ・本試験の目的及び前向きな解析計画 ・GCP 遵守 ・適格な治験責任医師 ・並行して投与されるプラセボ対照群の設定 ・二重盲検下での治験薬投与 ・無作為化 ・安全性、薬物動態及び薬力学の各評価に用いられる指標 ・試験結果が適切に得られ、また、適切に記録されていることを確認するため、治験実施施設及びデータマネジメント過程に適用される品質保証手順

8.2 試験方法

項目	内容
試験の目的	主目的 コレステロールレベル以外は健康な高コレステロール血症成人女性（以下、高コレステロール血症成人女性）を対象として、ロミタピドメシル酸塩（以下、本剤）を反復経口投与したときの薬物動態を評価すること。 副次目的 高コレステロール血症成人女性を対象として､本剤を反復経口投与したときの安全性、忍容性及び薬力学を評価すること。
試験の種類・デザイン	単一施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間試験
対象集団	スクリーニング時の血清コレステロール値が 200 mg/dL 以上を示した年齢18歳以上56歳以下の外科的手術により妊娠する可能性がない女性被験者、又は閉経後の女性被験者
選択基準及び除外基準	選択基準 1. 米国食品医薬品局（FDA）の基準（当時）を全て満たす同意書に署名した者

項目	内容
選択基準及び除外基準（続き）	2. 外科的手術により妊娠する可能性がない女性又は閉経後の女性（スクリーニング時、試験実施施設入所時、ピリオド B の無作為化の前 24 時間以内に実施する妊娠検査で血清絨毛性ゴナドトロピン［β-HCG］が陰性であること） 3. 年齢が 18 歳以上 55 歳以下の者 4. 体重が、生命表により身長及び体格から決定される標準体重の−10%～25%の範囲に含まれる者 5. 絶食下の血清中総コレステロールが 200 mg/dL 以上、血清トリグリセリドが 500 mg/dL 以下の者 6. 喫煙していない者又は直前に 24 時間以上禁煙している者 7. 試験開始前 14 日以内に実施される病歴調査、臨床検査、心電図及び身体所見（バイタルサインを含む）の結果、臨床的に問題となる異常が認められない健康状態が良好な者 <u>除外基準</u> 1. 心血管系、肝臓、腎臓、肺、神経筋、造血系又は代謝性の病歴を有する者、若しくは現在それらの疾患に罹患している者 2. 重症度にかかわらず心臓ブロック又は不整脈の既往を有する者、若しくは現在それらの所見を有する者 3. 座位血圧が 90/60 mmHg 未満又は 140/90 mmHg 超、又は橈骨動脈脈拍数が 50 bpm 未満又は 100 bpm 超の者 4. 6 ヵ月以内に薬物乱用又はアルコール依存の既往歴がある者 5. 6 ヵ月以内に薬剤の吸収に影響を及ぼすことが予想される消化器疾患、吸収不良又は外科的治療の既往歴を有する者、若しくは現在それらに罹患している者 6. 病歴、身体所見又は臨床生化学検査の所見により、治験薬の投与を禁忌とすべき疾患が疑われる者、又は試験結果の解釈に影響する可能性がある疾患が疑われる者 7. ジルベール症候群の既往を有する者 8. 定期的な薬剤投与を必要とする状態にある者 9. 治験薬投与開始前 1 週間以内に、何らかの薬剤の投与を受けた者、又は試験開始前 1 ヵ月以内に、薬物代謝酵素を誘導又は阻害することが知られている薬剤（リファンピシン、シメチジン及びバルビツール酸及びフェノチアジン系の薬効クラスに分類される薬剤など）の投与を受けた者 10. 試験開始前 24 時間以内にアルコールを摂取した者 11. 試験開始前 2 ヵ月以内に、本試験のための血液生化学検査以外の目的で臨床検査用に採血した者又は献血した者 12. 薬物乱用検査で陽性を示した者 13. 患者を過度のリスクにさらす、又は試験の結果に影響を及ぼすと治験責任医師が判断するような薬剤過敏性又は不耐容の経歴を有する者 14. 本試験に参加する前 30 日以内に、他の治験に参加した者（プラセボ投与を含む） 15. その他、正当な医学的理由により治験責任医師が本治験への参加を不適切と判断した者

項目	内容
目標被験者数	合計 18 例（3 用量群、各用量群 6 例）
被験薬、ロット番号	ロミタピドメシル酸塩（5 mg カプセル） 5 mg カプセル：N96070
対照薬、ロット番号	対応するプラセボカプセル：N97014
投与方法	7 日間の食事療法（米国心臓協会 Step I の食事）／プラセボ導入期間（ピリオド A）の後、本剤（10 及び 25 mg）又は対応するプラセボを 1 日 1 回 14 日間､250 mL の水と共に反復経口投与した(ピリオド B)。治験薬投与後 4 時間以上、体を起こした姿勢（座位又は立位）を維持した。ピリオド B の 1 日目及び 14 日目では、治験薬の投与 12 時間前から 4 時間後まで絶食とし、その後に標準食（AHA Step I 又は同等の食事）を摂取した。入院期間中、被験者は標準食を摂取した。
併用薬及び併用療法	本試験期間中､試験実施計画書に記載されていない薬剤の使用を禁止した。これらの薬剤を使用した場合には、症例報告書（CRF）の併用薬のページにその旨を記載した。
評価・検査項目	<u>有効性</u> 該当せず（本試験では有効性を検討しなかった） <u>薬物動態</u> ・血漿中ロミタピド及び代謝物（[redacted]203215、[redacted]203304 及び [redacted]224433）濃度の測定 血漿検体採取（ピリオド B）： 1 及び 14 日目の投与前並びに投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、7、8、12、16 及び 24 時間後 5、6、7、12 及び 13 日目の投与前 ・血漿中ロミタピド及び代謝物（[redacted]203215、[redacted]203304 及び [redacted]224433）に関する以下の薬物動態パラメータの算出 最高血漿中濃度（C_{max}）、最低血漿中濃度（C_{min}）、定常状態の平均血漿中濃度（C_{ss}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、投与間隔あたりの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{tau}）、最終相におけるみかけの消失半減期（$t_{1/2}$）、累積係数（AI：14 日目の AUC_{tau} ／1 日目の AUC_{tau}）、みかけの全身クリアランス（Cl_T/F、ロミタピドのみ） <u>薬力学</u> 総コレステロール（TC）、低密度リポたん白質コレステロール（LDL-C）、超低密度リポたん白質コレステロール（VLDL-C）、高密度リポたん白質コレステロール（HDL-C）、アポリポたん白質 B（apo B）及びトリグリセリド <u>安全性</u> ・有害事象 ・臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、凝固検査） ・バイタルサイン（座位血圧、脈拍数、体温、呼吸数） ・12 誘導心電図 ・身体所見 ・肺機能検査（肺活量［VC］、努力肺活量［FVC］、1 秒量［FEV_1］、FVC 25～75%の呼気中の努力呼気流量［FEF_{25-75}］、中間呼気速度［MEF］、肺拡散能力［DLCO］）

項目	内容
評価・検査時期	表 8－1 のとおり
解析方法	薬物動態 検査時期及び用量ごとに血漿中ロミタピド、[redacted]203215、[redacted]203304 及び[redacted]224433 の薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。 薬力学 検査時期（0 時点）及び用量ごとに薬力学パラメータを要約（幾何平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）した。また、ベースライン（投与 1 日目の投与前）からの変化率（%）を要約（幾何平均値、標準偏差及び 95%信頼区間）した。 安全性 被験者背景、身体所見、臨床検査及びバイタルサインの結果を要約した。有害事象の発現率を器官分類ごと及び重症度ごとに集計した。

表 8－1 試験スケジュール

	SCR	PERIOD A	PERIOD B			
	14 Days	Day 1 - 7	Day 1	Days 2 - 13	Day 14	Day 15
INFORMED CONSENT	X					
MEDICAL HISTORY	X					
PHYSICAL EXAM	X		X[2]			X
ADMIT TO STUDY UNIT	X[10]					
12-LEAD ECG	X		X[3]	X[8]		X
VITAL SIGNS	X		X[1]	X[1]	X[1]	X
CLINICAL LAB BATTERY	X		X[5]			X
DRUGS OF ABUSE	X					
PREGNANCY TEST	X	X[13]	X[14]			X
LFTs, SERUM BICARB, LACTATE, ANION GAP				X[7]		
PROTHROMBIN TIME	X		X[12]	X[12]		X
LIPID PROFILES			X[4]	X[7]	X[4]	
SPIROMETRY WITH DLCO		X[15]				
QD DOSING		X	X	X	X	
PK BLOOD SAMPLES			X	X[6]	X	X
MEVALONATE URINE SAMPLES		X[11]	X[9]		X[9]	
ADVERSE EVENTS	X	X	X	X	X	X
STUDY TERMINATION						X

1. 座位及び立位での血圧、並びに脈拍数（橈骨動脈）のみ測定した。
2. Day 1 の投与前 48 時間以内に実施した。
3. 投与前 2 時間以内に実施した。
4. 投与前 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、8、12 時間及び投与後 16 時間に実施した。
5. 投与前 1 時間以内に実施した。
6. Day 5、6、7、12 及び 13 の投与前に実施した（最低血漿中濃度［C_{min}］測定用検体）。
7. Day 4、8 及び 11 の投与前に実施した。
8. Day 8 の投与前 2 時間以内に実施した。
9. 投与後 24 時間実施した。
10. Day 1（ピリオド A）の前日夜に実施した。
11. Day 1（ピリオド B）の投与前 24 時間に実施した。
12. Day 1 及び 7（ピリオド B）の投与前
13. Day 1（ピリオド A）の投与前 24 時間以内に実施した。
14. 投与前 24 時間以内に実施した。
15. Day A5、A6 又は A7（ベースライン）

8.3 成績

8.3.1 被験者の内訳

本試験のピリオドAに19例が組み入れられ、そのうちの18例が各用量群に無作為に割り付けられた。各用量群に割り付けられた全18例が試験を完了した。

本試験に組み入れられ、本剤又はプラセボを投与された19例を安全性解析対象集団とした。

ピリオドAにおいて有害事象のために試験を中止した1例（被験者番号11）を除く18例を薬物動態及び薬力学解析対象集団に含めた。本剤10 mg群の投与1日目では、多くの検体の血漿中ロミタピド濃度が定量下限未満であり、薬物動態パラメータを算出することができなかった。また、被験者番号3の血漿中[redacted]203215及び[redacted]224433濃度、並びに被験者番号5、13及び14の血漿中[redacted]224433濃度は定量下限未満のため欠測となった。

これら以外にデータの欠測又は解析から除外したデータはなく、サブセット解析は行わなかった。

8.3.2 被験者背景

本試験に組み入れられた被験者の人口統計学的特性を表 8－2 に示す。

表 8－2 被験者の人口統計学的特性－安全性解析対象集団

Characteristic	Dose Group			
	Placebo (N = 6)	10 mg (N = 6)	25 mg (N = 6)	Not Randomized
Age, years				
Mean (±SD)	47 (±7)	43 (±13)	46 (±4)	39
Range	34-56	22-56	41-52	N/A
Gender, n (%)				
Female	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	1 (100%)
Race, n (%)				
White	6 (100%)	5 (83%)	5 (83%)	1 (100%)
Black	0	1 (17%)	0	0
Hispanic/Latino	0	0	1 (17%)	0
Weight, kg				
Mean (±SD)	75 (±10)	77 (±10)	61 (±9)	69
Range	59-89	63-89	48-74	N/A
Height, cm				
Mean (±SD)	170 (±4)	168 (±8)	162 (±7)	170
Range	165-175	160-180	155-175	N/A

略号：SD = 標準偏差、N/A = 該当なし
出典：5.3.3.1-7 [redacted]145-010 試験 治験総括報告書 Table 8.3

8.3.3 投与期間、投与量及び服薬状況

本試験に組み入れられた全 19 例には、ピリオド A においてプラセボ（5 カプセル）を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与した。ピリオド B では、各用量群 6 例に対して、本剤 10 mg、25 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、14 日間反復経口投与した（いずれも 1 日 1 回 5 カプセル）。

8.3.4 有効性の結果

本試験では有効性を検討していない。

8.3.5 薬物動態の結果

本剤 10 及び 25 mg を反復経口投与したときの血漿中ロミタピド及び代謝物（[redacted]203215、[redacted]203304 及び[redacted]224433）濃度を、バリデートされた液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（LC/MS/MS 法）により測定した。また、血漿中ロミタピド及び代謝物（[redacted]203215、[redacted]203304 及び[redacted]224433）の薬物動態パラメータを、ノンコンパートメント解析により算出した。

本剤 10 及び 25 mg を反復経口投与したときの、1 及び 14 日目の血漿中ロミタピド及び代謝物（[redacted]203215 及び[redacted]203304）の薬物動態パラメータを表 8－3 及び表 8－4 に、本剤投与 5、6、7、12、13 及び 14 日目の C_{min} を図 8－1 に示す。また、女性被験者を対象とした本試験の薬物動態パラメータと[redacted]145-002 試験の男性被験者の血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータの比較を表 8－5 に示す。

表 8－3 血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータ［平均値（標準偏差）］
－薬物動態／薬力学解析対象集団

Dose (mg)		CMAX (ng/mL)	Css (ng/mL)	TMAX[a] (hr)	AUC(TAU) (ng x hr/mL)	AI[d]	T-HALF (hr)	Cl/F (mL/hr)	Cl/F mL/min
10	Day 1	037[b] (0 01)	N/A	1 5[b] (1 0. 2.0)	[c]	N/A	[c]	[c]	[c]
	Day 14	1 25 (0 41)	0.83 (0.27)	2 5 (0 5, 6 0)	19.9 (6 4)	[c]	28 2 (11.0)	133.5 (91 5)	2 2
25	Day 1	1 67 (0 84)	N/A	4 0 (2.0. 8 0)	20.7 (9 7)	N/A	30.9 (29.9)	200.9 (88 4)	3 3
	Day 14	6.13 (2.85)	3 36 (1.35)	4 0 (2.0. 12.0)	80 5 (32.5)	4 3 (2.0)	15.5 (7.2)	95 5 (29.0)	1 6

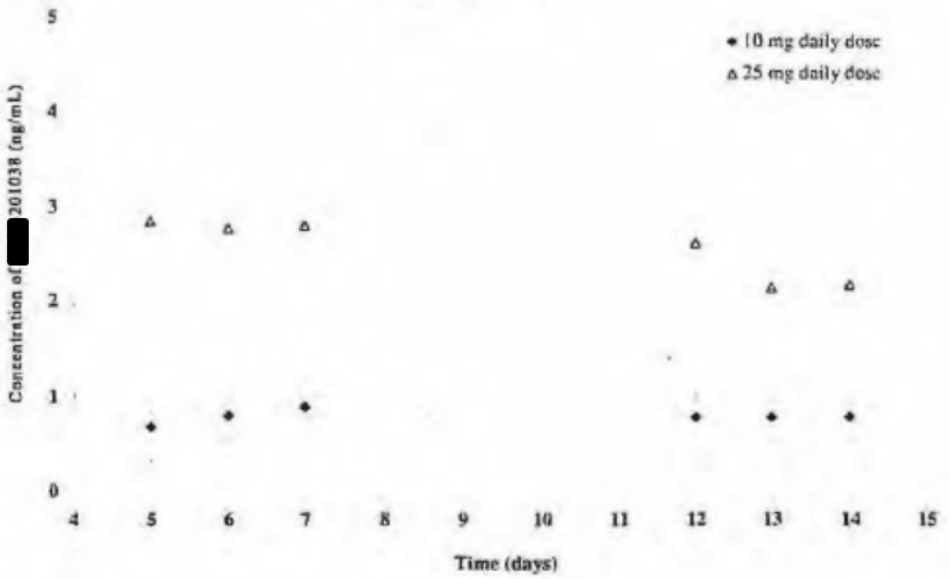
略号：N/A = 該当なし
a. 中央値（最小値, 最大値）を示した。
b. N = 2。多くの被験者で血漿中濃度が定量下限未満であった。
c. 多くの検体の血漿中濃度が定量下限未満であったため、薬物動態パラメータを算出することができなかった。
d. 蓄積係数：AUC Day 14/AUC Day 1
出典：5.3.3.1-7 [redacted]145-010 試験 治験総括報告書 Table 11.2A

表 8－4　代謝物（[redacted]203304 及び[redacted]203215[a]）の薬物動態パラメータ［平均値（標準偏差）］－薬物動態／薬力学解析対象集団

Analyte	Daily Dose (mg)	Clinical Day	CMAX (ng/mL)	TMAX[b] (hr)	AUC(TAU) (ng x hr/mL)	AI
[redacted]203215	10	1	1.43 (0.35)[c]	3 (2.5, 8)[c]	d	N/A
		14	3 25 (0.75)	2 (1, 3)	53 0 (12 8)	f
	25	1	3.50 (0.92)	3.25 (1, 7)	61 5 (10 8)[e]	N/A
		14	7.14 (1.60)	6 (2.5, 12)	108 (24 9)	2 0 (0 0)[e]
[redacted]203304	10	1	18.1 (7.22)	1.75 (1, 3)	115 (54 6)	N/A
		14	22.5 (10.3)	1 5 (1, 3)	173 (65.7)	1 62 (0 41)
	25	1	44.5 (11.9)	1.75 (1, 2 5)	290 (76 7)	N/A
		14	53.2 (20.6)	2.5 (1.5, 12)	500 (123)	1.75 (0.27)

略号：N/A = 該当なし
a. 多くの検体の血漿中[redacted]224433 濃度が定量下限未満であったため、薬物動態パラメータを算出することができなかった。
b. 中央値（最小値, 最大値）を示した。
c. N=5。1 例で血漿中濃度が定量下限未満であった。
d. Day 1 で報告されなかった血漿中[redacted]203215 濃度の多くが定量下限未満であった。
e. N = 3
f. 算出できなかった。
出典：5.3.3.1-7 [redacted]145-010 試験 治験総括報告書 Table 11.2B

図 8－1　本剤投与 5、6、7、12、13 及び 14 日目の血漿中ロミタピド（[redacted]021038）の C_{min} の平均値－薬物動態／薬力学解析対象集団



出典：5.3.3.1-7 [redacted]145-010 試験 治験総括報告書 Figure 11.1B

表 8－5　男性被験者（[redacted]145-002 試験）及び女性被験者（本試験）における血漿中ロミタピドの C_{max} 及び AUC_{tau} の比較［平均値（標準偏差）］

Daily Dose (mg)	Clinical Day	Gender	CMAX (ng/mL)	AUC(TAU) (ng.hr/mL)
10	Day 1	Male	0.70[a] (0.76)	b
		Female	0.37[c] (0.01)	b
	Day 14	Male	1.33 (0.58)	21.8 (9.78)
		Female	1.25 (0.41)	19.9 (6.40)
25	Day 1	Male	1.31 (0.80)	19.2 (11.1)
		Female	1.67 (0.84)	20.7 (9.69)
	Day 14	Male	2.49 (0.77)	42.0 (14.5)
		Female	6.13 (2.85)	80.5 (32.5)

a.　N = 3。多くの被験者の血漿中濃度が定量下限未満であった。
b.　多くの検体の血漿中ロミタピド濃度が定量下限未満であったため、薬物動態パラメータを算出することができなかった。
c.　N = 2。多くの被験者で血漿中濃度が定量下限未満であった。
出典：5.3.3.1-7 [redacted]145-010 試験 治験総括報告書 Table 13.1

8.3.6　薬力学の結果

本剤の投与による脂質パラメータ低下の潜在的効果を検討するため、初回投与及び最終投与後に経時的な脂質測定を含む評価を行った。

本剤（10 及び 25 mg）及びプラセボを 1 日 1 回、14 日間反復経口投与したときの各測定時点におけるトリグリセリド及び LDL-C のベースラインからの変化率を、それぞれ表 8－6 及び表 8－7 に示す。また、他の脂質パラメータ（TC、HDL-C、VLDL-C 及び apo B）のベースラインからの変化率を、5.3.3.1-7 [redacted]145-010 試験 治験総括報告書 Table 11.3.1、Table 11.3.3、Table 11.3.5 及び Table 11.3.6 に示す。